

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480002275.3

[51] Int. Cl.

C07D 211/70 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100422151C

[22] 申请日 2004.1.13

[21] 申请号 200480002275.3

[30] 优先权

[32] 2003.1.16 [33] SE [31] 0300105-4

[86] 国际申请 PCT/GB2004/000099 2004.1.13

[87] 国际公布 WO2004/062562 英 2004.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.15

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 W·布朗 A·格里芬 C·沃波尔

审查员 赵步真

[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 王景朝

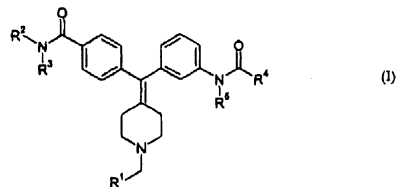
权利要求书 4 页 说明书 42 页

[54] 发明名称

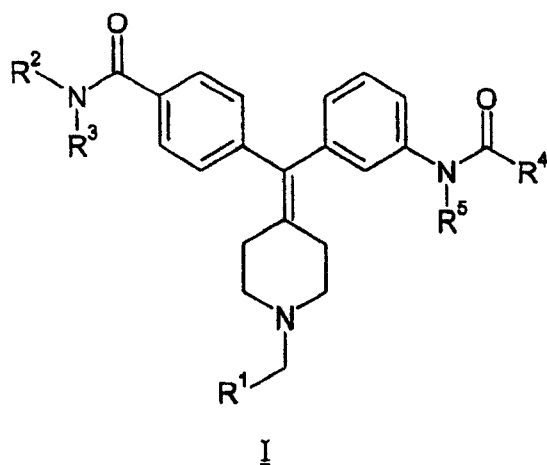
二芳基亚甲基哌啶衍生物、其制备及其用途

[57] 摘要

制备了通式(I)的化合物, 式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 如说明书中所定义, 以及盐, 其对映体, 和包括该化合物的医药组合物。它们可用于治疗、尤其疼痛的控制。



1. 式 I 化合物或其医药上可接受的盐:



式中

R^1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基和噻唑基;

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基; 和

R^5 是氢。

2. 按照权利要求 1 的化合物,

式中 R^1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、和噻唑基;

R^2 和 R^3 是乙基;

R^4 是 C_{1-3} 烷基; 和

R^5 是氢。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中该化合物选自:

4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(噻吩-2-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(2-呋喃基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(苯甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(3-噻吩基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(3-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(4-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-{[3-(乙酰胺基)苯基][1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基}-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-{[3-(乙酰胺基)苯基][1-(1,3-噻唑-4-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基}-N,N-二乙基苯甲酰胺;

4-{[3-(乙酰胺基)苯基][1-(1,3-噻唑-5-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基}-N,N-二乙基苯甲酰胺; 及其医药上可接受的盐。

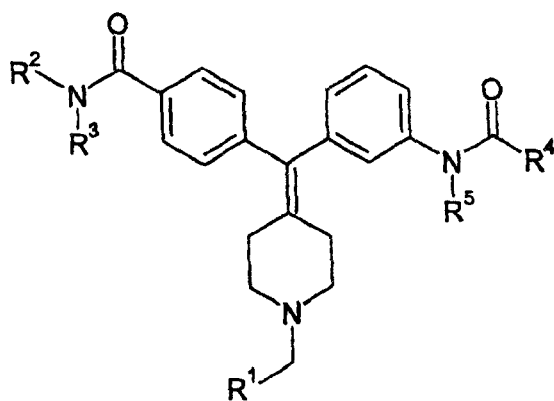
4. 按照权利要求 1~3 中任何一项的化合物的用途, 用于制造疼痛、焦虑或功能性胃肠紊乱治疗用药剂。

5. 一种医药组合物, 包含按照权利要求 1~3 中任何一项的化合物和医药上可接受的载体。

6. 按照权利要求 1~3 中任何一项的化合物用于制造用于治疗疼痛的药物的用途。

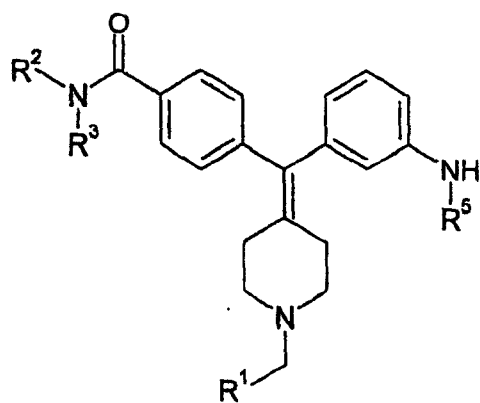
7. 按照权利要求 1~3 中任何一项的化合物用于制备用于治疗功能性胃肠紊乱的药物的用途。

8. 一种式 I 化合物制备方法,



I

包含使式 II 化合物与 $X-C(=O)-R^4$ 或 $R^4C(=O)-OC(=O)R^4$ 反应,



II

式中

R^1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基和噻唑基；

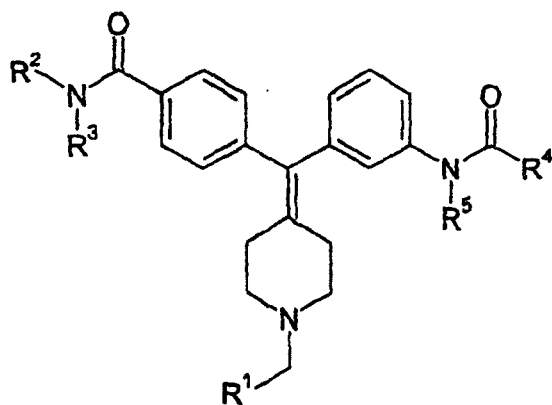
R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；

R^5 是氢；

和

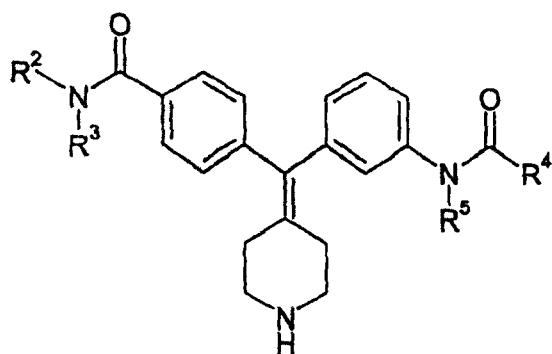
X 是 Cl、Br 或 I。

9. 一种式 I 化合物的制备方法，



I

包含使式 III 化合物与 R^1 -CHO 或 R^1 -CH₂X 反应，



III

式中

R^1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基和噻唑基；

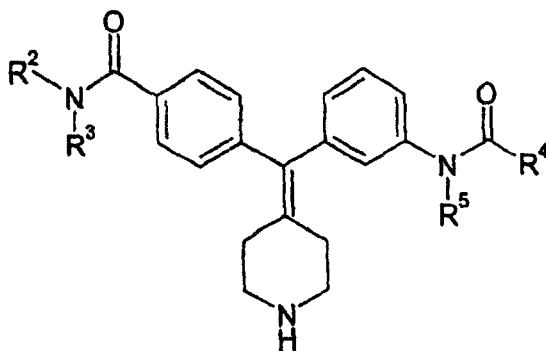
R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；

R^5 是氢；

和

X 是 Cl、Br 或 I.

10. 一种式 III 化合物：



III

式中

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基； 和

R^5 是氢。

11. 按照权利要求 8 或 9 的方法，其中 R^2 和 R^3 是乙基； R^4 是 C_{1-3} 烷基； 和 R^5 是氢。

12. 按照权利要求 10 的化合物，其中 R^2 和 R^3 是乙基； R^4 是 C_{1-3} 烷基； 和 R^5 是氢。

二芳基亚甲基哌啶衍生物、其制备及其用途

技术领域

本发明涉及新型化合物、其制备方法、其用途和包含该新型化合物的医药组合物。该新型化合物可用于治疗，具体地说，可用于治疗疼痛、焦虑和功能性胃肠紊乱。

背景技术

受体已被确认在很多身体功能例如循环系统和疼痛系统中有作用。因此， δ 受体的配体可以找到作为止痛药和/或作为抗高血压剂的潜在用途。也已经有人显示 δ 受体的配体具有免疫调节活性。

鸦片类受体的至少三个不同种群(μ 、 δ 和 κ)的确认现已得到普遍认可，所有三种在包括人在内的很多物种的中枢神经系统和末梢神经系统中都是显而易见的。在各种动物模型中，当这些受体中一种或多种受到活化时，已观察到痛觉缺失。

除少数例外，目前可供利用的选择性鸦片类 δ 配体在性质上是肽的，不适用于经由全身性途径给药。非肽 δ 兴奋剂的一个实例是 SNC80 (Bilsky E. J. 等人, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(1), pp. 359-366 (1995))。

先有技术上已经确认的很多 δ 兴奋剂化合物的很多缺点在于它们因药物动力学不良而受损害，而且当经由全身性途径给药时不止痛。此外，文献也已记载，其中很多 δ 兴奋剂化合物当全身性给药时显示出显著的惊厥效应。

Delorme 等人的美国专利 No.6,187,792 描述了一些 δ 兴奋剂。

然而，目前仍然需要改进的 δ 兴奋剂。

发明内容

除非本说明书内另有说明，否则本说明书中使用的命名法一般遵循 *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford 1979 中所述的实例和规则，该书因其实例性化学结构名称和化学结构命名规则而列为本文参考文献。任选地，化合

物名称也可以使用如下化学命名程序产生: ACD/Chem Sketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada. 单独或作为后缀使用的“C_{m-n}”或“C_{m-n}基团”这一术语系指有 m~n 个碳原子的任何基团。

单独或者作为后缀或前缀使用的“烃”这一术语系指只包含碳原子和氢原子且可多达 14 个碳原子的任何结构。

单独或者作为后缀或前缀使用的“烃基”这一术语系指作为从烃去除一个或多个氢的结果的任何结构。

单独或者作为后缀或前缀使用的“烷基”这一术语系指包含 1~约 12 个碳原子的一价直链或支化链烃基。除非另有说明, 否则一般的“烷基”既包括饱和烷基也包括不饱和烷基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“亚烷基”这一术语系指用来将两种结构连接在一起的、包含 1~约 12 个碳原子的二价直链或支化链烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“链烯基”这一术语系指一种有至少一个碳-碳双键且包含至少 2~约 12 个碳原子的一价直链或支化链烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“链炔基”这一术语系指一种有至少一个碳-碳叁键且包含至少 2~约 12 个碳原子的一价直链或支化链烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“环烷基”这一术语系指包含至少 3~约 12 个碳原子的一价含环烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“环烯基”这一术语系指有至少一个碳-碳双键且包含至少 3~约 12 个碳原子的一价含环烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“环炔基”这一术语系指有至少一个碳-碳叁键且包含约 7~约 12 个碳原子的一价含环烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“芳基”这一术语系指有一个或多个有芳香性(例如 4n+2 离域电子)且包含 5~约 14 个碳原子的多不饱和碳环的一价烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“亚芳基”这一术语系指有一个或多个有芳香性(例如 4n+2 离域电子)且包含 5~约 14 个碳原子的多不饱和碳环、用来将两种结构连接在一起的二价烃基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“杂环”这一术语系指有一个或多个独立地选自 N、O 和 S 的多价杂原子作为环结构的一部分且该环中包括至少 3~约 20 个原子的含环结构或分子。杂环可以是饱和的或不饱和的、含有一个或多个双键的、且杂环可以含有不止一个环。当杂环含有不止一个环时，这些环可以是稠合的或非稠合的。稠合环一般系指至少 2 个环共享其间的 2 个原子。杂环可以有芳香性，也可以没有芳香性。

单独或者作为后缀或前缀使用的“杂烷基”这一术语系指一种作为有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子置换烷基中一个或多个碳原子的结果而生成的基团。

单独或者作为后缀或前缀使用“杂芳香族”这一术语系指有一个或多个独立地选自 N、O 和 S 的多价杂原子作为环结构的一部分并在该环中包括至少 3~约 20 个原子的含环结构或分子，其中该含环结构或分子有芳香性（例如 $4n+2$ 离域电子）。

单独或者作为后缀或前缀使用的“杂环基”、“杂环片断”、“杂环的”或“杂环”这一术语系指一种从杂环通过脱除其上的一个或多个氢而衍生的基团。

单独或者作为后缀或前缀使用的“杂环基”这一术语系指一种从杂环通过脱除其上的一个氢而衍生的一价基团。

单独或者作为后缀或前缀使用的“亚杂环基”这一术语系指一种从杂环通过脱除其上的两个氢而衍生的、用来将两种结构连接在一起的二价基团。

单独或者作为后缀或前缀使用的“杂芳基”这一术语系指一种有芳香性的杂环基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“杂环烷基”这一术语系指没有芳香性的杂环基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“亚杂芳基”这一术语系指一种有芳香性的亚杂环基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“亚杂环烷基”这一术语系指一种没有芳香性的亚杂环基。

作为前缀使用的“六员”这一术语系指一种有一个含有六个环原子的环的基团。

作为前缀使用的“五员”这一术语系指一种有一个含有五个环原子的环的基团。

五员环杂芳基是一种有一个含5个环原子的环的杂芳基，其中1、2或3个环原子独立地选自N、O和S。

五员环杂芳基的实例是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、和1,3,4-噁二唑基。

六员环杂芳基系指一种有一个含6个环原子的环的杂芳基，其中1、2或3个环原子独立地选自N、O和S。

六员环杂芳基的实例是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

作为前缀使用的“有取代”这一术语系指一种结构、分子或基团，其中一个或多个氢替换成一个或多个C₁₋₁₂烃基，或者一个或多个含有一个或多个选自N、O、S、F、Cl、Br、I、和P的杂原子的化学基团。含有一个或多个杂原子的化学基团的实例包括杂环基、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、氧代(=O)、亚胺基(=NR)、硫代(=S)、和肟基(=N-OR)，其中每个“R”都是C₁₋₁₂烃基。例如，有取代苯基可以指硝基苯基、吡啶基苯基、甲氧基苯基、氯苯基、氨基苯基等，其中该硝基、吡啶基、甲氧基、氯、和氨基可以置换该苯环上任何一个适用的氢。

作为第一结构、分子或基团的前缀使用并跟随一个或多个化学基团名称的“有取代”这一术语系指一种是用一个或多个所列举化学基团置换第一结构、分子或基团的一个或多个氢的结果的第二结构、分子或基团。例如，“有硝基取代的苯基”系指硝基苯基。

“任选地有取代”这一术语系指有取代的基团、结构、或分子和无取代的基团、结构或分子两者。

杂环包括，例如，单环式杂环，如氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、咪唑烷、吡唑烷、吡唑啉、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗

啉、吡喃、噻喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二氢吡啶、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、二噁烷、高哌啶、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛、高哌嗪、1,3-二氧杂环庚烷、4,7-二氢-1,3-dioxepin、和氧杂环庚烷。

此外，杂环包括芳香族杂环，例如吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、咪唑、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑、和 1,3,4-噁二唑。

此外，杂环还涵盖多环式杂环，例如吲哚、二氢吲哚、异二氢吲哚、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、1,4-苯并二噁烷、香豆素、二氢香豆素、苯并呋喃、2,3-二氢苯并呋喃、异苯并呋喃、色烯、苯并二氢吡喃、异苯并二氢吡喃、咕吨、phenoxathiin、噻蒎、中氮茛、异吲哚、吲唑、嘌呤、2,3-二氮杂茛、1,5-二氮杂茛、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、菲啶、吡啶、菲咯啉、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1,2-苯并异噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、噻吨、咔唑、吡啶、吡咯烷士定、和 quinolizidine。

除以上所述的多环式杂环外，杂环还包括多环式杂环，其中两个或多个环之间的环稠合包括不止一个键归两个环共有、且不止两个原子归两个环共有。这样的桥联杂环的实例包括奎宁环、二氮杂双环[2.2.1]庚烷和 7-氧杂双环[2.2.1]庚烷。

杂环基包括，例如，单环式杂环基，如氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂茛基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚基、4,7-二氢-1,3-dioxepinyl、和氧杂环庚基。

此外，杂环基还包括芳香族杂环基或杂芳基，例如，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、和 1,3,4-噁二唑基。

此外, 杂环基还涵盖多环式杂环基(包括芳香族的和非芳香族的两种), 例如吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氢香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色烯基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、咕吨基、phenoxathiinyl、噻蒎基、中氮茛基、异吡啶基、吡啶基、嘌呤基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、菲啶基、吡啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、1,2-苯并异噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噻吨基、呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡咯烷士定基、和 quinolizidinyl。

除以上所述的多环式杂环基外, 杂环基还包括多环式杂环基, 其中, 两个或多个环之间的环稠合包括不止一个键归两个环共有, 且不止两个原子归两个环共有。这样的桥联杂环的实例包括奎宁环基、二氮杂双环[2.2.1]庚基、和 7-氧杂双环[2.2.1]庚基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“烷基”这一术语系指通式-O-R的基团, 式中 R 选自烷基。烷基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基、和炔丙氧基。

单独或者作为后缀或前缀使用的“胺”或“氨基”这一术语系指通式-NRR'的基团, 式中 R 和 R'独立地选自氢或烷基。

单独或者作为前缀或后缀使用的“酰基”这一术语系指-C(=O)-R, 式中 R 是任选地有取代的烷基、氢、氨基或烷基。酰基包括, 例如, 乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、羧乙氧基、和二甲基氨基甲酰基。

卤素包括氟、氯、溴和碘。

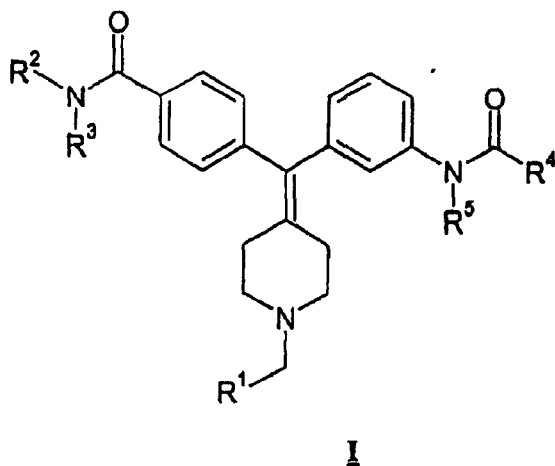
作为某一基团的前缀使用的“卤代”这一术语系指该基团上的一个或多个氢替换成一个或多个卤素。

“RT”或“rt”系指室温。

第一环基与第二环基“稠合”系指第一环与第二环共享其间的至少两个原子。

除非另有说明, 否则“连接”这一术语系指共价连接或键合。

这里提供的是式 I 的一种化合物, 其医药上可接受的盐、其非对映异构体、其对映异构体、及其混合物:



式中

R^1 选自 C_{6-10} 芳基和 C_{2-6} 杂芳基, 其中所述 C_{6-10} 芳基和 C_{2-6} 杂芳基任选地有一个或多个选自 $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, 和 $-NRC(=O)-OR$ 的基团取代, 其中 R 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基; 和

R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、和 C_{3-6} 环烷基、其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地有一个或多个选自 $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, 和 $-NRC(=O)-OR$ 的基团取代, 其中 R 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。

在一种实施方案中, 本发明的化合物是式 I 的化合物, 式中 R^1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、三唑基、吡咯基、噻唑基、和 N-氧化吡啶基, 其中 R^1 任选地有一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氯、氟、溴、和碘的基团取代;

R^2 , R^3 , 和 R^4 独立地是 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基;

R^5 选自氢、 C_{1-6} 烷基、和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地有一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氯、氟、溴和碘的基团取代。

在另一种实施方案中, 本发明的化合物是式 I 的化合物, 式中 R^1

选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、和噻唑基，其中 R^1 任选地有一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氯、氟、溴、和碘的基团取代；

R^2 、 R^3 、 R^4 独立地是 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基；和 R^5 是氢。

在一种进一步的实施方案中，本发明的化合物是式 I 的化合物，式中 R^1 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、和噻唑基；

R^2 和 R^3 是乙基；

R^4 是 C_{1-3} 烷基；和

R^5 是氢。

要理解的是，当本发明的化合物含有一个或多个手性中心时，本发明的化合物可以以对映异构体形式或非对映异构体形式存在，而且可以分离成为这些形式，或作为外消旋混合物存在。本发明包括式 I 化合物的任何可能对映异构体、非对映异构体、外消旋体或其混合物。本发明化合物的光学活性形式可以，例如，通过外消旋体的手性色谱分离、通过从光学活性起始原料的合成、或通过基于后面所述程序的不对称合成来制备。

也要知道的是，本发明的某些化合物可以作为几何异构体例如链烯的 E 和 Z 异构体存在。本发明包括式 I 化合物的任何几何异构体。要进一步理解的是，本发明涵盖式 I 化合物的互变异构体。

也要理解的是，本发明的某些化合物可以以溶剂化形式例如水合形式以及未溶剂化形式存在。要进一步理解的是，本发明涵盖式 I 化合物的所有这样的溶剂化形式。

在本发明范围内也有式 I 化合物的盐。一般来说，本发明化合物的医药上可接受盐可以使用业内众所周知的标准程序得到，例如通过使足够碱性的化合物例如烷基胺与适用酸例如 HCl 或乙酸反应，提供生理上可接受阴离子。也可以通过在水性介质中用 1 当量碱金属或碱土金属氢氧化物或醇盐（例如乙醇盐或甲醇盐）或适用碱性有机胺（例如胆碱或麦格鲁明）处理有适用酸性质子例如羧酸或苯酚的本发明化合物随后用惯常精制技术，来制造对应的碱金属（例如钠、钾、或锂）盐或碱土金属（例如如钙）盐。

在一种实施方案中,可以将以上式 I 化合物转化成其医药上可接受盐或溶剂合物、尤其酸加成盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

本发明的新型化合物可用于治疗,尤其用于治疗各种疼痛病症,例如慢性疼痛、神经病性疼痛、急性疼痛、癌痛、类风湿性关节炎引起的疼痛、偏头痛、内脏疼痛等。然而,这份清单不应解读为是穷尽的。

本发明的化合物可用来作为免疫调节剂,尤其用于自免疫疾病例如关节炎,用于皮移植、器官移植和类似外科需要,用于胶原疾病、各种变应性,用来作为抗肿瘤剂和抗病毒剂。

本发明的化合物可用于这样的疾病状态,其中,鸦片类受体的退化或机能障碍存在或隐含于该范例中。这可以涉及本发明化合物的同位素标记版本在诊断技术和成像应用例如正电子发射断层扫描(PET)中的用途。

本发明化合物可用于治疗腹泻、抑郁、焦虑和与压力有关的紊乱例如后创伤压力紊乱、恐慌性紊乱、一般化焦虑紊乱、社会恐怖、和强迫观念与行为紊乱、尿失禁、早泄、各种精神性疾患、咳嗽、肺水肿、各种胃肠紊乱例如便秘、功能性胃肠紊乱例如刺激性肠综合征和功能性消化不良、帕金森病及其它运动紊乱、创伤性脑受伤、中风、心肌梗塞后心脏保护、脊柱受伤和药瘾,包括治疗酒精、尼古丁、鸦片类及其它药物滥用,和用于交感神经系统紊乱例如高血压。

本发明化合物可作为止痛剂供全身麻醉和监控麻醉护理期间使用。往往使用不同性能的药剂组合来达到维持麻醉状态所需要的效果的平衡(例如记忆缺失、痛觉缺失、肌肉松弛和镇静作用)。这种组合中包括的是吸入性麻醉剂、安眠药、抗焦虑药、神经肌肉阻断剂和鸦片类药物。

在本发明范围内也包括按照以上式 I 的任何一种化合物用于制造以上所讨论的任何一种病症的治疗用药剂的用途。

本发明的一个进一步方面是患有以上所讨论的任何一种病症的受治疗者的治疗方法,从而对需要这样一种治疗的患者给药有效量的按照以上式 I 的化合物。

因此,本发明提供一种如此前所定义的、用于治疗的式I化合物或其医药上可接受盐或溶剂合物。

在一个进一步方面,本发明提供一种如此前所定义的式I化合物或其医药上可接受盐或溶剂合物用于制造一种治疗用药剂的用途。

在本说明书范畴内,“治疗”这一术语也包括“预防”,除非有相反的具体指示。对“治疗的”和“治疗地”这一术语应当有相应理解。在本发明范畴内,“治疗”这一术语进一步涵盖给药有效量的本发明化合物,以缓解要么先存在的疾病状态、急性或慢性的病症,要么复发的病症。这个定义也涵盖用于防止复发性病症的预防性治疗和慢性病症的继续治疗。

本发明化合物可用于治疗,尤其用于治疗各种疼痛病症,包括但不限于急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、急性疼痛、背痛、癌痛、和内脏痛。

在用于温血动物例如人的治疗方面,本发明的化合物可以以惯常医药组合物的形式经由任何途径给药,包括经口、经肌内、经皮下、经局部、经鼻内、经腹膜内、经胸内、经静脉内、经硬膜外、经膜内、经脑室内和注射到关节内。

在本发明的一种实施方案中,给药途径可以是经口、经静脉内或经肌内的。

剂量将取决于给药途径、疾病的严重性、患者的年龄和体重、以及主治医生在确定最适合于特定患者的个体治疗方案和剂量水平时通常考虑的其它因素。

为了从本发明化合物制备医药组合物,惰性医药上可接受载体可以是要么固体要么液体。固体形式制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂、和栓剂。

固体载体可以是一种或多种物质,这些物质也可以充当稀释剂、矫味矫臭剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘结剂、或药片崩解剂;它也可以是一种包囊材料。

在散剂中,载体是一种微细固体,该固体呈一种与本发明的微细化合物或有效成分的混合物。在片剂中,该有效成分与具有必要粘结性能的载体以适当比例混合并以所希望的形状和尺寸压紧。

为了制备栓剂组合物,先将一种低熔点蜡例如甘油脂肪酸酯和可

可脂的混合物熔融，通过诸如搅拌将有效成分分散于其中。然后将熔融均匀混合物倾入方便尺寸模型中，并使之冷却、凝固。

适用的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

组合物这一术语也意在包括该有效成分和作为提供胶囊的载体的包囊材料的配方，在胶囊中该有效成分（有或无其它载体）被一种因此而与其缔合在一起的载体包围。类似地包括偏囊剂。

片剂、散剂、扁囊剂、和胶囊剂可以用来作为适合于经口给药的固体剂型。

液体形式组合物包括溶液、悬浮液、和乳状液。例如，该有效化合物的无菌水溶液或水-丙二醇溶液可以是适用于非经肠给药的液体制剂。液体组合物也可以用聚乙二醇水溶液配制成溶液剂。

经口给药的水溶液可以制备如下：将有效成分溶于水中，并添加适当着色剂、矫味矫臭剂、稳定剂、和增稠剂，依希望而定。经口用途的水性悬浮液剂可以这样制作：将微细有效成分连同粘性材料例如天然的和合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和医药配方业内已知的其它悬浮剂一起分散在水中。

因给药方式而异，该医药组合物较好包括 0.05~99 wt%（重量百分率）、更好 0.10~50 wt% 本发明化合物，所有重量百分率均以总组合物为基准。

本发明实施用的治疗有效量，可以由业内技术人员通过使用已知基准包括个体患者的年龄、体重和反应来确定，并在要治疗或要预防的疾病的范畴内予以解读。

在本发明范围内的，有如以上所定义的式 I 的任何一种化合物用于制造一种药剂的用途。

在本发明范围内的，也有式 I 的任何一种化合物用于制造一种疼痛治疗用药剂的用途。

还提供的是按照式 I 的任何一种化合物用于制造各种疼痛病症治疗用药剂的用途，该疼痛病症包括但不限于：急性疼痛，慢性疼痛，神经性疼痛，急性疼痛，背痛，癌痛，和内脏痛。

本发明的一个进一步方面是患有以上所讨论的任何一种病症的患

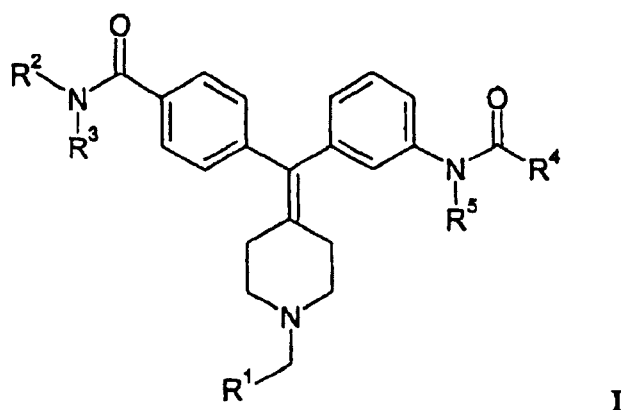
者的治疗方法，因而对需要这样的治疗的患者给药有效量的按照以上式 I 的化合物。

此外，还提供一种医药组合物，包含与医药上可接受载体配合的式 I 的化合物或其医药上可接受盐。

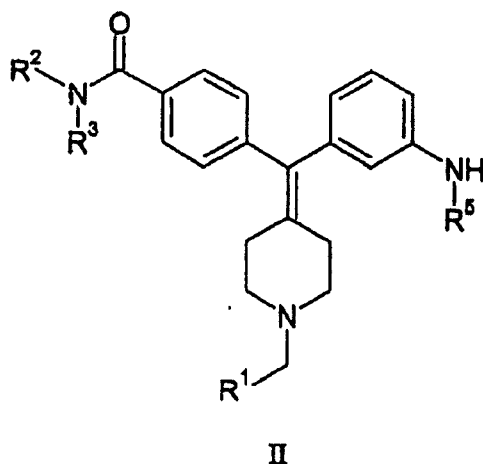
具体地说，提供的是一种用于治疗、更具体地用于疼痛治疗的医药组合物，包含与医药上可接受载体配合的式 I 化合物或其医药上可接受盐。

进而，提供的是一种用于以上所讨论的任何一种病症的医药组合物，包含与医药上可接受载体配合的式 I 化合物或其医药上可接受盐。这里也提供的是式 I 化合物的制备方法。

在一种实施方案中，本发明提供一种式 I 化合物制备方法，



包含使式 II 化合物与 $X-C(=O)-R^4$ 或 $R^4C(=O)-OC(=O)R^4$ 反应，



式中

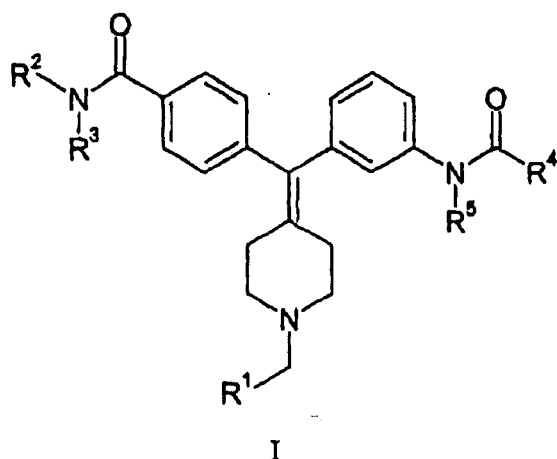
R^1 选自 C_{6-10} 芳基和 C_{2-6} 杂芳基，其中所述 C_{6-10} 芳基和 C_{2-6} 杂芳基

任选地有一个或多个选自 $-R$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, 和 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$ 的基团取代, 式中 R 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基;

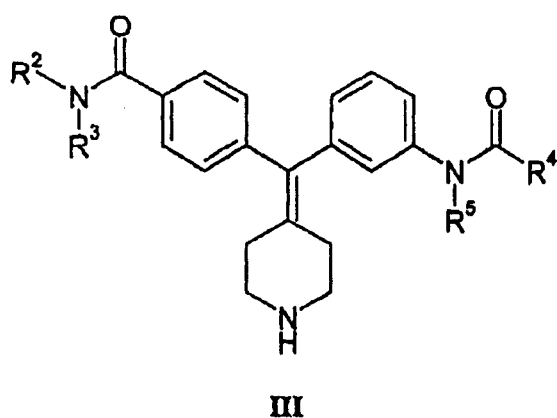
R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地有一个或多个选自 $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, 和 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$ 的基团取代, 式中 R 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基, 和

X 是 Cl 、 Br 或 I 。

在另一种实施方案中, 本发明提供一种式 I 化合物制备方法,



包含使式 III 化合物与 $\text{R}^1\text{-CHO}$ 或 $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{X}$ 反应,



式中

R^1 选自 C_{6-10} 芳基和 C_{2-6} 杂芳基, 其中所述 C_{6-10} 芳基和 C_{2-6} 杂芳基任选地有一个或多个选自 $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$,

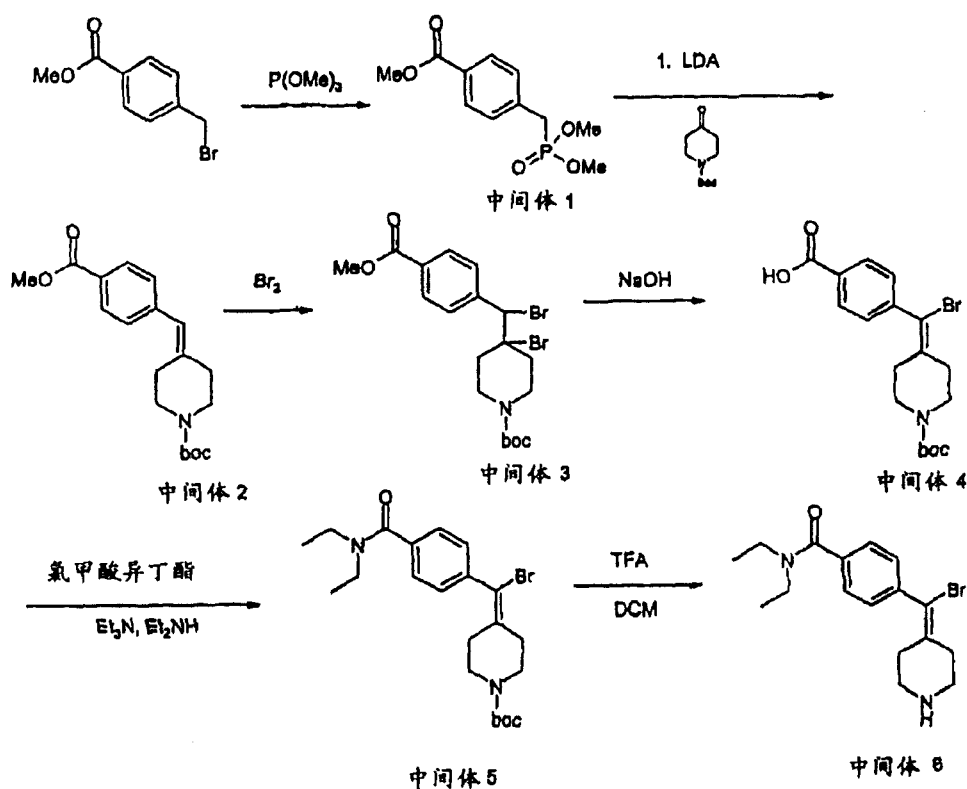
$-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 和 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ 的基团取代, 式中 R 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地有一个或多个选自 $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 和 $-\text{NRC}(=\text{O})-\text{OR}$ 的基团取代, 式中 R 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基; 和

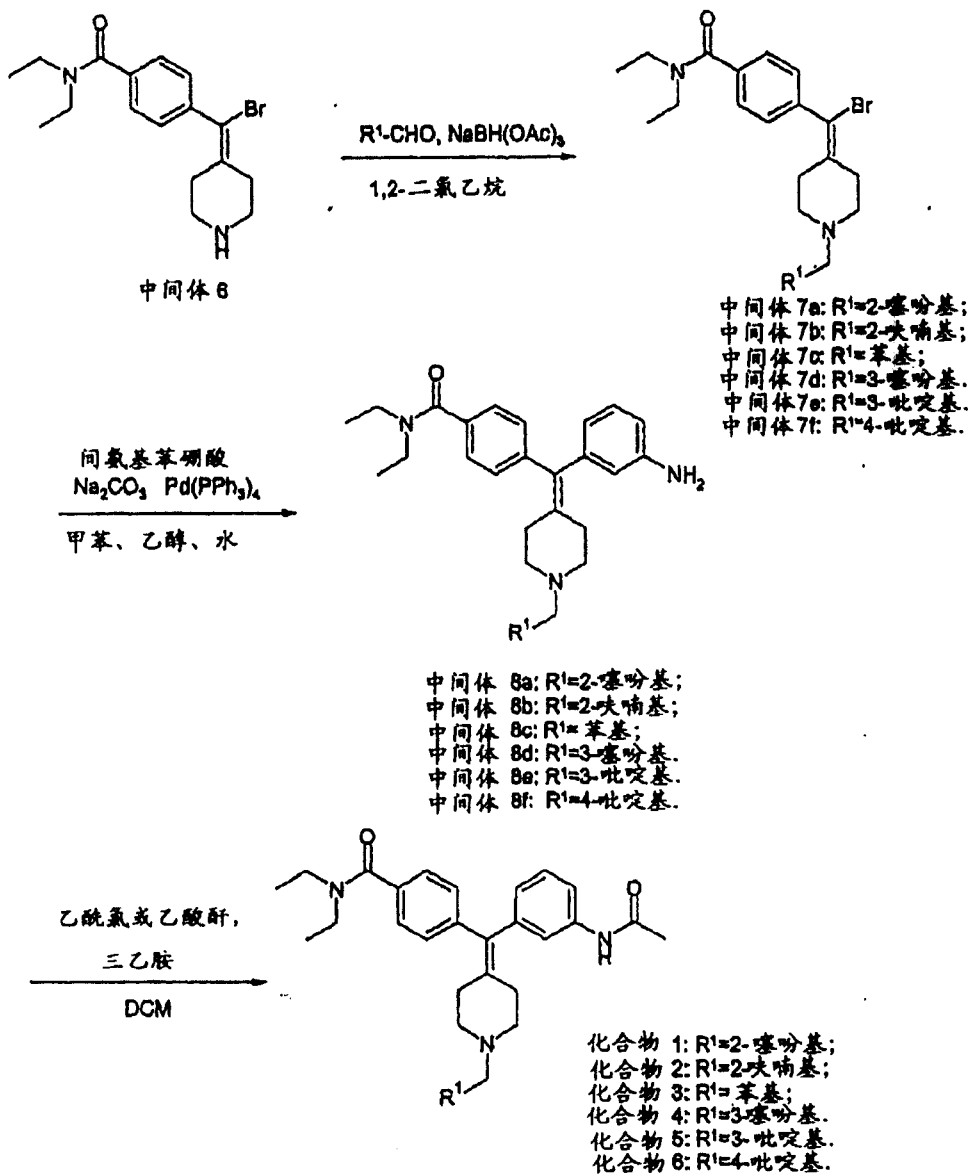
X 是 Cl 、 Br 或 I 。

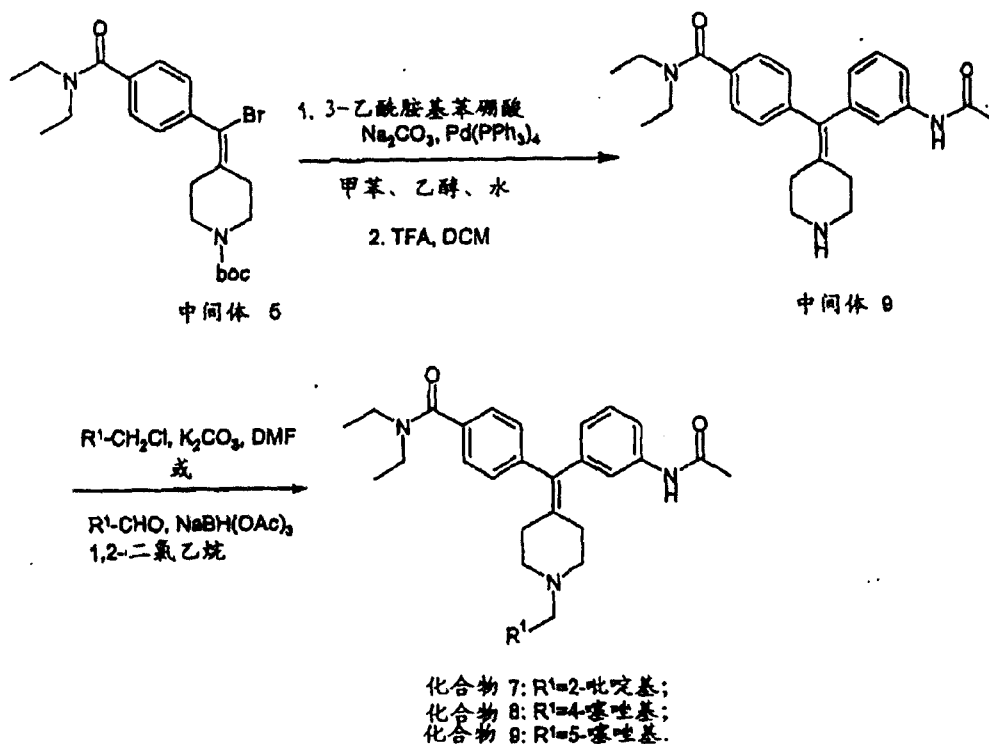
具体地说, 本发明化合物和用于其制备的中间体可以按照方案 1~3 中列举的合成路线制备。

方案 1

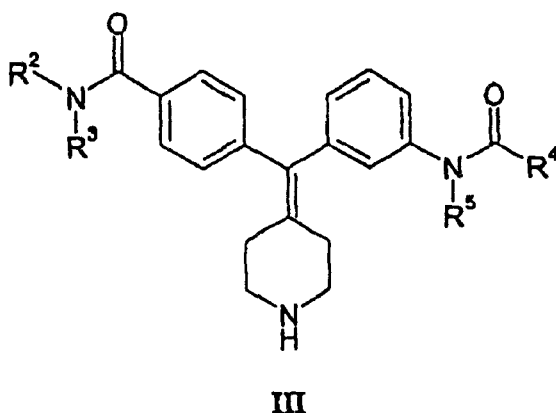


方案2





因此, 在另一个方面, 本发明提供式 III 化合物:



式中

R²、R³、R⁴和 R⁵独立地选自氢、C₁₋₆烷基、和 C₃₋₆环烷基, 其中所述 C₁₋₆烷基和 C₃₋₆环烷基任选地有一个或多个选自 -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, 和 -NRC(=O)-OR 的基团取代, 式中 R 独立地是氢或 C₁₋₆烷基。

生物学评估

已发现本发明化合物对温血动物例如人体中的δ受体有活性。具体

地说, 已发现本发明化合物是有效的 δ 受体配体。以下的离体试验证实了这些令人惊讶的活性, 尤其关于兴奋剂药效和功效, 如同大鼠脑功能试验和/或人 δ 受体功能试验(低)中所证实的。这一特色可能与活体活性有关, 而且可能与粘结亲和力不是线性相关的。在这些离体试验中, 试验了一种化合物对 δ 受体的活性并得到了 IC_{50} , 以确定一种特定化合物对 δ 受体的选择性活性。在本文中, IC_{50} 一般地系指观察到标准放射性 δ 受体的 50% 置换的该化合物的浓度。

该化合物对 κ 受体和 μ 受体的活性也用类似试验进行测定。

离体模型

细胞培养

表达克隆的人 κ 、 δ 和 μ 受体以及新霉素抗性的人 293S 细胞在含有无钙 DMEM 10% FBS、5%BCS、0.1% Pluronic F-68、和 600 μ g/ml geneticin 的悬浮液中、在摇床烧瓶中、在 37℃ 和 5% CO_2 下生长。

将大鼠大脑称重、用冰冷 PBS (含有 2.5 mM EDTA, pH 7.4) 漂洗。该大脑在冰冷溶胞缓冲剂 (50 mM Tris, pH 7.0, 2.5 mM EDTA, 临使用前添加来自 DMSO: 乙醇中的 0.5 M 储备溶液的苯甲磺酰氟 0.5 mM) 中用一台 polytron 匀化 30 秒 (大鼠)。

膜制备

细胞造粒并再悬浮于溶胞缓冲剂 (50 mM Tris, pH 7.0, 2.5 mM EDTA, 临使用前添加来自乙醇中 0.1 M 储备溶液的 PMSF 0.1 mM) 中, 在冰上培养 15 分钟, 然后用一台 polytron 匀化 30 秒。该悬浮液在 4℃ 以 1000 g (最大) 旋转 10 分钟。上清液在冰上保存, 片状沉淀物像以前一样再悬浮和旋转。将两次旋转的上清液合并, 以 46,000 g (最大) 旋转 30 分钟。该片状沉淀物再悬浮于冷 Tris 缓冲剂 (50 mM Tris/Cl, pH 7.0) 中, 再次旋转。最终片状沉淀物再悬浮于膜缓冲剂 (50 mM Tris, 0.32 M 蔗糖, pH 7.0) 中。将聚丙烯管中的等分样品 (1 ml) 在干冰/乙醇中冷冻, 并于 -70℃ 贮存直至使用。蛋白质浓度是用改进的 Lowry 试验以硫酸十二烷基酯钠测定的。

结合试验

将膜在 37℃ 解冻、用冰冷却 (或当不立即使用时保持在冰上)、3 次通过 25 号针、并稀释到结合缓冲剂 (50 mM Tris, 3 mM $MgCl_2$, 1

mg/ml BSA (Sigma A-7888, pH 7.4) 中, 经由 0.22 μ m 过滤器过滤后在 4 $^{\circ}$ C 贮存, 而且若该膜是从组织 (大鼠、小鼠、猴子、无 DTT) 衍生的时则新鲜添加 5 μ g/ml aprotinin、10 μ M bestatin、10 μ M diprotin A, 将 100 μ l 等分试样添加到含有 100 μ l 适当放射性配体和 100 μ l 各种浓度的试验化合物的冰冷 12 $\times$ 75 mm 聚丙烯管中。在 10 μ M 纳洛酮的存在和不存在下, 分别测定总结合 (TB) 和非特异性结合 (NS)。将这些管旋转、在 25 $^{\circ}$ C 培养 60~75 分钟, 然后将内容物迅速经由用 0.1% 聚乙烯亚胺预浸渍至少 2 小时的 GF/B 过滤器 (Whatman 公司) 真空过滤, 并以约 12 ml/试管冰冷洗涤缓冲剂 (50 mM Tris, pH 7.0, 3 mM MgCl_2) 洗涤。该过滤器在含有 6~7 ml 闪烁流体的微管形瓶中浸渍至少 12 小时之后, 用 β 计数器测定该过滤器上保留的放射性 (dpm)。若该试验是在 96 眼深孔平皿上进行, 则过滤用 96 眼 PEI 浸渍的 unifilter 进行, 用 3 $\times$ 1 ml 洗涤缓冲剂洗涤、在 55 $^{\circ}$ C 烘箱中干燥 2 小时。该过滤器板在添加 50 μ l MS-20 闪烁流体/孔之后用一台 TopCount (Packard 公司) 计数。在用 96 眼深孔平皿进行试验的情况下, 化合物的 IC_{50} 在 δ 的情况下是从 10 点排代曲线评估的, 而在 μ 和 κ 的情况下是从 5 点排代曲线评估的。该试验是用 300 μ l 以适量膜蛋白 (在 δ 、 μ 、和 κ 的情况下分别为 2 μ g、35 μ g、和 1 μ g) 和 50000~80000 dpm/孔适当示踪剂 (在 δ 、 μ 、和 κ 的情况下分别为 ^{125}I -Deltorphin II, ^{125}I -FK33824、和 ^{125}I -DPDYN) 进行的。总结合和非特异性结合是 10 μ M 纳洛酮的不存在和存在下进行的。

功能试验

该化合物的兴奋剂活性是通过确定该化合物受体络合物使 GTP 与该受体与之偶合的 G-蛋白结合活化的程度来测定的。在 GTP 结合试验中, $\text{GTP}[\gamma]^{35}\text{S}$ 是与试验化合物和来自表达克隆人鸦片类受体的 HEK-293S 或来自匀化大鼠或小鼠大脑的膜结合的。兴奋剂刺激这些膜中的 $\text{GTP}[\gamma]^{35}\text{S}$ 结合。从剂量响应曲线确定化合物的 EC_{50} 和 E_{max} 值。进行了 δ 拮抗剂 naltrindole 引起的剂量响应曲线右移, 以验证兴奋剂活性是经由 δ 受体传递的。对于人 δ 受体功能试验来说, EC_{50} (低) 是当用于该试验的人 δ 受体以比用于测定 EC_{50} (高) 的那些更低的水平表达时测定的。 E_{max} 值是相对于标准 δ 兴奋剂 SNC 80 而言确定的, 即高于 100% 的是其功效优于 SNC 80 的化合物。

大鼠大脑 GTP 的程序

大鼠大脑膜在 37℃ 解冻、3 次通过 25 号钝端针、用 GTP γ S 结合液 (50 mM Hepes、20 mM NaOH、100 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂、pH 7.4, 现添加: 1 mM DTT、0.1%BSA) 稀释。添加膜稀释液达到最终 120 μ M GDP。化合物的 EC₅₀ 和 E_{max} 是从用 300 μ l 以适量膜蛋白 (20 μ l/孔) 和 100000~130000 dpm GTR γ ³⁵S/孔 (0.11~0.14 nM) 得到的 10 点剂量-响应曲线评估的。基础的和最大的刺激结合是在 3 μ M SNC-80 不存在和存在下测定的。在稳定地表达克隆的 δ 受体的 HEK 293S 细胞上进行的试验是以稍微不同的缓冲剂 (50 mM Hepes、20 mM NaOH、200 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂、pH 7.4, 现添加: 0.5%BSA、无 DTT) 和 3 μ M GDP 最终浓度进行的。

数据分析

特异性结合 (SB) 是作为 TB-NS 计算的, 各种试验化合物存在下的 SB 表示为对照 SB 的百分率。IC₅₀ 和配体在置换特异性结合的放射性配体方面的希尔系数 (n_H) 的数值是从对数图或曲线拟合程序例如 Ligand、GraphPad Prism、SigmaPlot、或 ReceptoFit 计算的。K_i 值是从 Cheng-Prussoff 方程计算的。对于在至少 3 条排代曲线中试验的配体, 报告了 IC₅₀、K_i 和 n_H 的平均 $\pm$ S.E.M. 值。本发明化合物的生物学活性列于表 1 和 2 中。

表 1

化合物号	人 δ (nM)			人 κ (nM)	人 μ (nM)	大鼠大脑 (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀ (高)	%EMax (高)	IC ₅₀	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMax
3-4	0.34-0.59	1.46-2.65	95-98	2470-8000	344-368	7.2-15.8	126-137

表 2

化合物号	人 δ (nM)			人 κ (nM)	人 μ (nM)
	IC ₅₀	EC ₅₀ (低)	%EMax (低)	IC ₅₀	IC ₅₀
1-2, 5-9	0.19-1.49	15.7-274	80-112	5828-9074	106-4441

受体饱和实验

放射性配体 K_d 值是通过用适当放射性配体以 0.2~5 倍估计 K_d (若所需要的放射性配体量是可行的, 则可多达 10 倍) 范围内的浓度进行细胞膜上的结合试验来确定的。特异性放射性配体结合表达为 pmol/mg 膜蛋白。来自个别实验的 K_d 和 B_{max} 数值是从特异性结合 (B) 对 nM 游离 (F) 放射性配体的个体非线性拟合按照单点模式得到的。

使用 Von Frey 试验的机械-Allodynia 测定

使用 Chaplan 等人 (1994 年) 描述的方法, 在 08:00~16:00 之间进行试验。将大鼠放进置于金属丝网底部上面、使得能够着爪子的有机玻璃笼中, 并使之习惯 10~15 分钟。试验区是中趾左后爪, 避免不太敏感的爪垫。使爪子与一系列 8 根有对数增量劲度的 Von Frey 毛 (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51, 和 15.14 克; 美国伊利诺州 Stoelting) 接触。该 Von Frey 毛是从金属丝网地板下面垂直于趾表面以足够的力施用的, 以引起爪子稍微弯曲并保持大约 6~8 秒。若爪子敏捷回缩, 测视为阳性反应。在该毛撤除时立即退缩也视为阳性反应。移动视为不确定的反应, 在这样的情况下重复刺激。

试验方案

FCA 处理组的动物在手术后第 1 天进行试验。用 Dixon (1980 年) 的自上而下方法确定 50% 回缩阈值。试验用该系列中部的 2.04 g 毛开始。刺激总是以无论上升还是下降的相继方式提供的。在对最初选择的毛的爪回缩反应不存在时, 提供更强烈的刺激; 在爪子回缩的情况下, 选择下一个更弱的刺激。用这种方法的最佳阈值计算要求 6 次反应紧挨着 50% 阈值, 而且这 6 次反应的计数始于反应第一次变化发生时, 例如第一次跨越阈限。在阈限落在刺激范围以外的情况下, 分别指定 15.14 (正常灵敏度) 或 0.41 (最大 allodynic) 的数值。所得到的阳性反应和阴性反应的模式按惯例列表: X=无回缩, O=回缩; 且 50% 回缩阈限用下式插入

$$50\% \text{ g 阈限} = 10^{(X_f + K\delta)} / 10000$$

式中 X_f = 所使用的最后一根 von Frey 毛的值 (对数单位); k = 阳性/阴性反应模式的表格值 (来自 Chaplan 等 (1994)); 且 δ = 刺激之间的平均差 (对数单位)。在此, $\delta = 0.224$ 。

按照 Chaplan 等人 (1994), 将 von Frey 阈限值转化成最大可能

效果的百分率 (%MPE)。使用以下方程计算%MPE:

$$\%MPE = \frac{\text{药物处理阈值 (g)} - \text{allodynia 阈值 (g)}}{\text{对照阈值 (g)} - \text{allodynia 阈值 (g)}} \times 100$$

试验物质的给药

在 von Frey 试验之前给大鼠（经皮下、经腹膜内、经静脉内或经口）注射试验化合物，试验化合物与 von Frey 试验之间的时间因试验化合物的性质而异。

Writhing 试验

当对小鼠经腹膜内给药时，乙酸会引起腹部收缩。然后，这些将以典型的方式使其身体伸展。当给药止痛药时，就不太经常观察到这种所描述的运动，该药物是作为潜在良好候选者选择的。

只有当存在下列要素时才认为是完全的和典型的 Writhing 反射：动物不处于运动中，较低的背部稍微凹陷，双爪的跖形态是可观察的。在这种试验中，本发明的化合物证实经口给药 1~100 $\mu\text{mol/kg}$ 之后 Writhing 反应的显著抑制。

(i) 溶液制备

乙酸 (AcOH)：将 120 μL 乙酸添加到 19.88 mL 蒸馏水中，以期得到最终体积为 20 mL 且最终浓度为 0.6% AcOH。然后，将该溶液混合（旋转）并准备好用于注射。

化合物（药物）：每一种化合物都按照标准程序制备和溶解于最适用的载体中。

(ii) 溶液给药

在试验前 20、30 或 40 分钟（按照化合物的类别及其特征），以 10 mL/kg（考虑平均小鼠体重）经口、经腹膜内（i.p.）、经皮下（s.c.）或经静脉内（i.v.）给药该化合物（药物）。当该化合物经中枢例如经脑室内（i.c.v.）或经鞘内（i.t.）输送时，给药 5 μL 的体积。

AcOH 是在临试验前以 10 mL/kg（考虑平均小鼠体重）在 2 个部位经腹膜内（i.p.）给药的。

(iii) 试验

对动物（小鼠）观察为期 20 分钟，注意并在实验结束时汇总发生（Writhing 反射）的次数。将小鼠保持在有触断层的单个“鞋盒式”笼子里。通常同时观察总共 4 只小鼠：一只对照和三种药物剂量。

为了焦虑和类焦虑指示,已经在大鼠的 geller-seifter 冲突试验中确定了功效。

为了功能性胃肠紊乱指示,可以在 Coutinho SV 等人, American Journal of Physiology-Gastrointestinal & Liver Physiology, 282 (2): G307-16, 2002 Feb.所述的试验中确定对大鼠的功效。

追加的活体试验方案

对象和居所

将纯朴的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (175-200 g) 以 5 只一组关在控温室 (22℃, 40~70%湿度, 12 小时亮/暗) 中。实验在该循环的亮期期间进行。动物有食物和水供随意取食和饮用, 并在采集数据后立即宰杀。

样品

化合物 (药物) 试验包括不接受任何处理的大鼠组和用大肠杆菌脂多糖 (LPS) 处理的其它组。为了 LPS 处理实验, 给 4 个组注射 LPS, 然后这 4 个组之一进行载体处理、其余 3 个组注射该药物及其载体。进行第二套实验, 涉及 5 组大鼠, 这些全部不接受 LPS 处理。纯朴组不接受化合物 (药物) 或载体; 其余 4 个组用有或无药物的载体处理。进行这些实验是要确定药物的抗焦虑或镇静效果, 这些效果会有助于 USV 减少。

LPS 的给药

处理前让大鼠在该实验室中习惯 15~20 分钟。通过 LPS (革兰氏阴性大肠菌血清型 0111:B4 的内毒素, Sigma 公司) 的给药诱发炎症。在异戊咪唑麻醉下, 使用标准定向外科技术, 以 10 μ L 的体积经脑室内 (i.c.v.) 注射 LPS (2.4 μ g)。将两耳之间的皮肤推向嘴侧, 做约 1 cm 的纵向切口以使头颅骨表面露出。打孔部位由坐标确定: 前囟向后 0.8 mm, λ (矢状骨缝) 左侧 1.5 mm, 和侧脑室头颅骨表面以下 (垂直) 5 mm。LPS 是经由用聚乙烯管 (PE 20; 10~15 cm) 连接到 100 μ L Hamilton 注射器上的 5 mm 长无菌不锈钢针 (26-G 3/8) 注射的。将一个从切针 (20-G) 制成的 4 mm 阻挡器放上去、用硅胶固定到 26-G 针上, 以造成所希望的 5 mm 深度。

在 LPS 注射后, 该针在那个位置上再停留 10 秒钟以使该化合物得

以扩散，然后取出。将该切口缝合、并将该大鼠放回它原来的笼中，并使之在试验前休息至少 3.5 小时。

吹气刺激的实验装置

在 LPS 注射和化合物（药物）给药后，这些大鼠仍留在该实验室中。试验时，将大鼠全部取出、放置在该实验室外。一次将一只大鼠带进该试验室、放进一个透明盒子（9×9×18 cm）中，然后将后者放进一个尺寸为 62(w)×35(d)×46(h) cm 的消音通风室（BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc.）中。吹气经由 0.32 cm 的空气输出喷嘴的输送是由一个能以每 10 秒一吹的频率输送固定持续时间（0.2 秒）和固定强度的吹气的系统（AirStim, San Diego Instruments 公司）控制的。给予最多 10 次吹气，或直至总是首先出现的发声开始为止。第一次吹气标志着记录开始。

超声记录实验装置和超声记录

使用放置在每个（消音通风）室内并由 LMS（LMS CADA-X 3.5 B, Data Acquisition Monitor 公司，密歇根州特洛伊）软件控制的麦克风（G.R.A.S. 声音和振动公司，丹麦韦德巴克）记录发声 10 分钟。将 0~32000 Hz 的频率记录、存储并以同一软件（LMS CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor and UPA（用户编程与分析））分析。

化合物（药物）

所有化合物（药物）都调至 pH 6.5~7.5 之间，并以 4 mL/kg 的体积给药。化合物（药物）给药之后，让动物返回其原来的笼中直至试验时。

分析

该记录进行一系列统计分析和傅里叶分析，以过滤（20~24 KHz 之间）和计算有兴趣的参数。数据表达为平均值±SEM。统计显著性，对于纯朴大鼠与 LPS 处理大鼠之间的比较来说用 T 试验予以评价，而对于药物有效性来说则先用单通道 ANOVA 随后用 Dunnett 多比较试验（post-hoc）予以评价。当最小 p 值≤0.05 时，认为组与组之间的差异是显著的。实验重复至少 2 次。

使用 Hargreaves 趾试验确定热痛觉过敏

FCA 或角叉菜聚糖的给药

弗洛因德完全佐剂（FCA）：SIGMA cat. # F 5881，结核分支杆菌

(H37Ra, ATCC 25177), 1 mg/mL, 热灭活, 干燥, 0.85 mL 石蜡, 0.15 mL 二缩甘露醇单油酸酯, 或角叉菜聚糖 λ 型 IV(Cg): SIGMA cat.# C-3889 (植物性明胶; 爱尔兰苔藓), NaCl 中的 (1.0% 溶液)。

注射是用 Hamilton 注射器以无菌针尺寸 26 G5/8" 进行的。将大鼠捉住并放进异戊咪麻醉室中。当达到所希望的效果时, 将大鼠取出并以腹侧卧 (胸骨位置) 放置。抓住左后爪并将针导入 #2 指与 #3 指的足垫之间的皮下腹侧, 以期达到爪的中部 (跖骨区)。最后, 将 100 μ L FCA 或 100 μ L 角叉菜聚糖溶液的体积缓慢注射到该爪中, 并在拔出针之后施加一个小的压力 3~4 秒种。

如果动物在该程序期间醒来, 则将其送回吸入室中直至达到所希望的效果。在跖内注射之后, 让这些运动在它们的笼中在观察下醒来。

对于 FCA 处理来说, 让大鼠的炎症过程发展 48 小时。对于角叉菜聚糖处理来说, 让大鼠的炎症过程发展 3 小时。在该试验的那个早晨, 将大鼠放进该实验室 (它们的笼中)。让它们对该房间习惯至少 30 分钟。

试验部位

将热刺激施加于足垫之间的跖表面中心。试验部位必须与该玻璃接触, 且其间无尿或粪便, 以期保持玻璃对皮肤的正确传热性能。

跖装置由一个有玻璃顶部/平台的盒子组成, 玻璃表面由内部反馈机制保持在 30 $^{\circ}$ C。这个玻璃平台下面有一个安装在可移动臂上的灯泡, 一面镜子放在下面以使该光线能配置在大鼠的爪子之下。当该光线被激活时, 它通过一个 ~2 mm 直径的小孔闪耀。实验者将该光线激活, 且当该爪子移开时自动传感器将该光线切断; 20.48 秒的切断确保一旦该大鼠不将其爪子移开也不会发生组织损害。实验者也可以在任何一点上切断该光线。一个计时器会记录该光线被激活的持续时间。

通量计: 测量该光线被激活时的通量/cm²。这应当保持在 ~97-98; 该通量可以通过调整跖器件来改变, 但一定不要在实验中间改变。

时间历程

该实验可以在改变炎症诱发后的时间长度之后进行。痛觉过敏是 FCA 注射后 48 小时或角叉菜聚糖注射后 3 小时测定的。

试验程序

纯朴大鼠: 对于剂量响应曲线的确定程序来说, 使用 7 只大鼠一

组作为对照组；它们与其余 28 只大鼠一起麻醉，但不给予任何注射。纯朴组的试验可以要么在该实验开始前进行，要么在该实验之后立即进行，为了尽可能减少压力，将大鼠置于放在跖器件上面的单个有机玻璃盒（14×21×9 cm）中；让它们习惯为期 30 分钟。当这些动物准备进行试验时，将光线直接放在试验部位之下并予以激活，记录回缩的潜伏期。在为期 5~8 分钟之后，让皮肤温度恢复正常，取第二次读数，然后取出该大鼠并重新放回它们的笼子中。

基线值：将其余 28 只已经注射了 FCA（或角叉菜聚糖）的大鼠（分成 4 组）放进该机器上的单个盒子中并使之习惯 30 分钟。实验者应验证爪子发炎的程度并核对是否变色。将热刺激置于试验部位之下，记录回缩的潜伏期；像以上一样取 2 次读数。正是这些基线值与纯朴动物的那些值的比较确定了痛觉过敏是否存在。

后药物试验：一旦确定了痛觉过敏，就给大鼠注射有兴趣的化合物。每一种化合物都按照标准程序制备和溶解于最适用的载体中。给药途径、剂量、体积、和注射后的试验时间对该化合物（或该类化合物）是特异性的。当在注射例如 i.v. 或 s.c. 注射后 20~30 分钟试验化合物时，将大鼠放在跖装置上并使之习惯，同时药物产生其效果。当在注射后 60 分钟或更长时间试验化合物时，将大鼠连同其笼友一起放回其原来的笼中。大鼠总是与其原来的笼友一起重新放进它们原来的笼中，最大限度减少在一群大鼠内部重新建立社会结构的压力。30 分钟后，将大鼠放在跖机上，并使之对该跖机习惯 30 分钟。试验像以上所述那样进行。取 2 次读数。

试验基准：

该动物必须是平和、安静但警觉的，处于正确位置上，在爪的皮肤与该机器的玻璃表面之间无尿或粪便。当有下列情况时不应对动物进行试验：

- 该动物处于运动中，包括用鼻吸气（嗅）、清洁身体和探查；
- 该动物正在睡觉；
- 该动物显示出明显的压力征兆（强直性不动、发声、耳朵偏平），除非这些是化合物副作用的可能结果而且无法避免；
- 该动物以这样一种方式配置：爪子不与该玻璃直接接触（爪子放在尾上面）；

- 该动物的爪子由于注射不良的结果而显示蓝色。在这种情况下，该动物（在开始时）就完全从该实验中排除出去。

当尿和粪便存在时，将该动物取出，并将玻璃表面擦拭干净，然后将该动物重新放回。当该动物正在睡觉、或显示强直性不动时，实验者可以轻轻移动该盒子或将其于移至该盒子前面，以引起短期注意行为。在整个试验中应进行动物行为的密切观察。

再试验

在该实验期间的任何时候，若实验者不能肯定爪回缩反应不是对热刺激的反应，则可以在 5~8 分钟后重新试验该动物。这可以是由于该动物突然移动的缘故，也可以是施加该刺激时有尿或粪便的缘故。

可接受反应

将下列任何一种视为对热刺激的反应：

- 爪子离开玻璃的回缩移动（往往随后舔爪子）：
 - 身体侧向移动（受刺激爪子的对侧），
 - 趾从玻璃上移开；
- 发炎爪子的中央平面（爪子中部）从该玻璃上移开。

分析

数据表达为平均值 $\pm$ SEM。统计显著性，对于纯朴大鼠与发炎大鼠之间的比较来说是用 T 试验评价的，而对于药物有效性来说是先用单通道 ANOVA 随后用 Dunnett 多比较试验（post-hoc）评价的。当最小 p 值 ≤ 0.05 时，就认为组与组之间的差异是显著的。

实施例

以下实施例将更详细地进一步描述本发明，这些实施例描述可以用来制备、精制、分析和生物学测试本发明化合物方法，不要将其理解为对本发明的限制。

中间体 1: 4-[（二甲氧基氧磷基）甲基]苯甲酸甲酯

4-（溴甲基）苯甲酸甲酯（11.2 g, 49 mmol）和亚磷酸三甲酯（25 mL）的混合物在 N_2 下回流 5 小时。通过与甲苯共蒸馏脱除过量亚磷酸三甲酯，以定量产率给出中间体 1。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.20 (d, 2H, $J=22$ Hz, CH_2), 3.68 (d, 3H 10.8 Hz, OCH_3), 3.78 (d, 3H, 11.2 Hz, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.38 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar-H).

中间体 2: 4-(4-甲氧羰基偏亚苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

在 -78°C , 向中间体 I 在干燥 THF (200 mL) 中的溶液中滴加二异丙基亚胺化锂 (32.7 mL, 己烷中 1.5 M, 49 mmol)。然后, 在添加 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (9.76 g, 49 mmol, 在 100 mL 干燥 THF 中) 之前使反应混合物回升到室温。12 小时后, 反应混合物用水 (300 mL) 熄灭、用乙酸乙酯 (3×300 mL) 萃取。合并的有机相用 MgSO_4 干燥、蒸发, 给出一种产物, 后者用闪急色谱法精制, 提供白色固体状中间体 2 (5.64 g, 35%)。

IR (NaCl) 3424, 2974, 2855, 1718, 1688, 1606, 1427, 1362, 1276 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 2.31 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (s, 1H, CH), 7.20 (d $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.94 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 28.3, 29.2, 36.19, 51.9, 123.7, 127.8, 128.7, 129.4, 140.5, 142.1, 154.6, 166.8.

中间体 3: 4-溴-4-[溴-(4-甲氧羰基苄基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

向中间体 2 (5.2 g, 16 mmol) 和 K_2CO_3 (1.0 g) 在干燥二氯甲烷 (200 mL) 中的混合物中添加溴 (2.9 g, 18 mmol) 在 30 mL CH_2Cl_2 中的 0°C 溶液。在室温下 1.5 小时后, K_2CO_3 过滤后的溶液浓缩。然后, 将残渣溶于乙酸乙酯 (200 mL) 中, 用水 (200 mL)、0.5 M HCl (200 mL) 和食盐水 (200 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥。脱除溶剂提供一种产物, 再用甲醇重结晶, 给出白色固体状中间体 3 (6.07 g, 78%)。

IR (NaCl) 3425, 2969, 1725, 1669, 1426, 1365, 1279, 1243 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 3.08 (br, 2H), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (br, 3H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H) 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 28.3, 36.6, 38.3, 40.3, 52.1, 63.2, 72.9, 129.0, 130.3, 130.4, 141.9, 154.4, 166.3.

中间体 4: 4-[溴-(4-羧基苄基)亚甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

将中间体 3 (5.4 g, 11 mmol) 在甲醇 (300 mL) 和 2.0 M NaOH (100 mL) 中的溶液在 40°C 加热 3 小时。该固体过滤收集、真空干燥

过夜。将干燥的盐溶解于 40% 乙腈/水中，用浓 HCl 调整到 pH 2。过滤分离出白色粉末状中间体 4 (3.8 g, 87%) :

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, ^tBu), 2.22 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 2.64 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 3.54 (dd, $J=5.5$ Hz, 6.1 Hz, 2H), 7.35 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.3, 31.5, 34.2, 44.0, 115.3, 128.7, 129.4, 130.2, 137.7, 145.2, 154.6, 170.3.

中间体 5: 4-[溴-(4-二乙氨基苯甲酰基苯基)亚甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

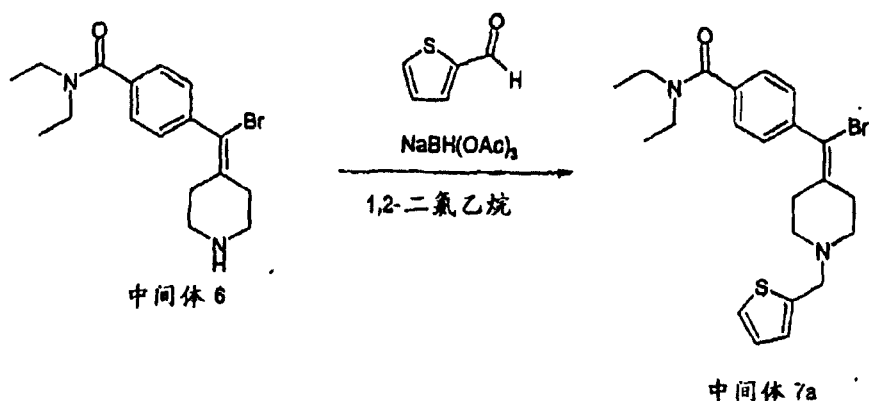
向中间体 4 (1.0 g, 2.5 mmol) 在干燥二氯甲烷 (10 mL) 中的 -20 $^{\circ}\text{C}$ 溶液中添加氯甲酸异丁酯 (450 mg, 3.3 mmol)。在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 20 分钟后，添加二乙胺 (4 mL)，让反应物回升到室温。1.5 小时后蒸发溶剂，残渣在乙酸乙酯与水之间分配。有机相用食盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥。去除溶剂提供一种产物，后者用闪急色谱法精制，给出白色针状中间体 5 (800 mg, 73%) :

IR (NaCl) 3051, 2975, 1694, 1633, 1416, 1281, 1168, 1115 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (br, 3H, CH_3), 1.22 (br, 3H, CH_3), 1.44 (s, 9H, ^tBu), 2.22 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 12.71, 14.13, 28.3, 31.5, 34.2, 39.1, 43.2, 79.7, 115.9, 126.3, 129.3, 136.8, 137.1, 140.6, 154.6, 170.5.

中间体 6: 4-[溴(哌啶-4-亚基)甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

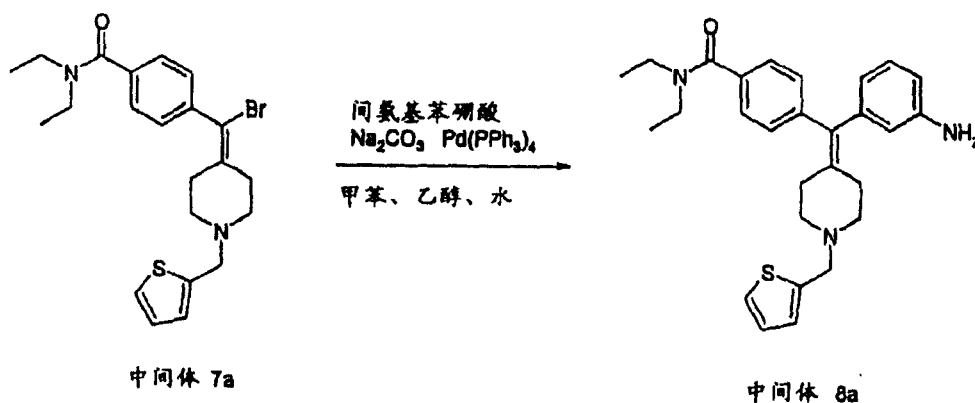
向中间体 5 (15.6 g, 34.6 mmol) 在二氯甲烷 (200 mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (30 mL, 311 mmol)。该溶液在室温下搅拌 16 小时。然后该溶液用饱和 NaHCO_3 中和，水层用二氯甲烷 (3 $\times$ 100 mL) 萃取，合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4)、过滤、浓缩，给出淡黄色固体状中间体 6 (12.05 g, 99%)。

中间体 7a: 4-{溴[1-(噻吩-2-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基}-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 6 (1.4 g, 3.99 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中的溶液中添加 2-噻吩甲醛 (746 μL , 7.99 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.694 g, 7.99 mmol)。反应物在氩气下在室温搅拌。18 小时后, 反应物用二氯甲烷稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用 2 份二氯甲烷萃取, 合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用乙酸乙酯/己烷(7:3)洗脱, 得到粘稠无色油状的中间体 7a (1.702 g, 95%)。

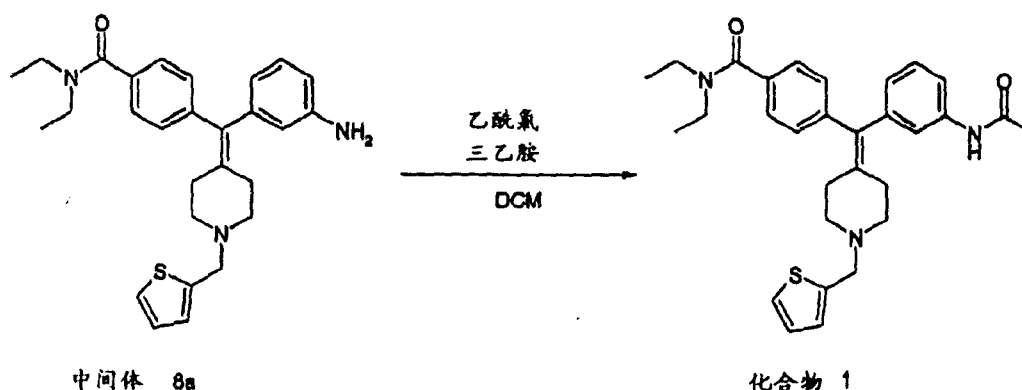
中间体 8a: 4-{(3-氨基苯基)[1-(噻吩-2-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基}-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 7a (1.702 g, 3.81 mmol) 在甲苯 (40 mL) 和乙醇 (8 mL) 的混合物中的溶液中添加间氨基苯硼酸一水合物 (0.886 g, 5.71 mmol) 和碳酸钠水溶液 (2M, 4.76 mL, 9.52 mmol)。然后, 让氩气在该溶液中鼓泡 25 分钟后添加四(三苯膦)钯 (0.439 g, 0.38 mmol)。该溶液在 90 $^{\circ}\text{C}$ 加热 5 小时、然后冷却、添加饱和氯化铵 (40 mL) 和乙酸乙酯。水层用 2 份乙酸乙酯萃取, 合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、

过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到黄色泡沫状中间体 8a (1.605 g, 91%)。

化合物 1: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(噻吩-2-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 8a (370 mg, 0.8 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (345 μ L, 2.48 mmol)、随后添加乙酰氯 (63 μ L, 0.89 mmol)。该溶液搅拌 1 小时，添加饱和碳酸氢钠 (10 mL)。水层用 2 份二氯甲烷萃取，合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残渣用逆相色谱法精制、用含有 0.1% 三氟乙酸的 10%~40% 乙腈/水洗脱。得到三氟乙酸盐形式的化合物 1，将其冻干，给出一种白色粉末 (278 mg; 52% 产率)。

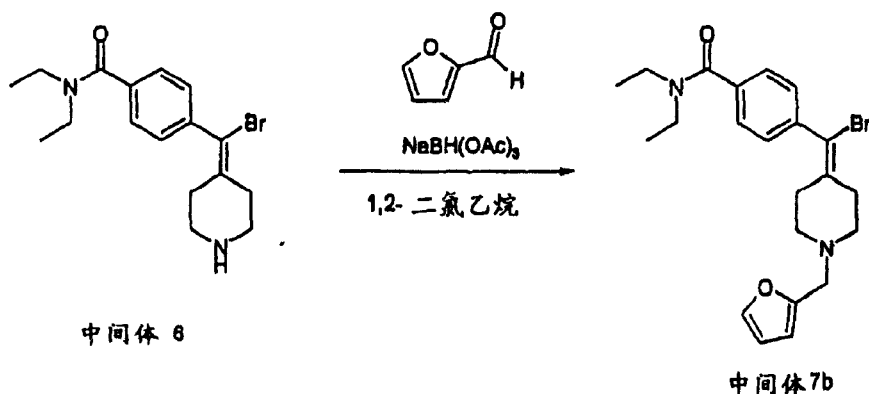
HPLC 纯度: >99%

(215nm); >99% (254nm); >99% (280nm). 实测: C, 57.87; H, 5.48; N, 6.26.

$C_{30}H_{35}N_3O_2S \times 1.5CF_3CO_2H \times 0.7H_2O$ 有 C, 57.83; H, 5.57; N, 6.13%. 1H NMR

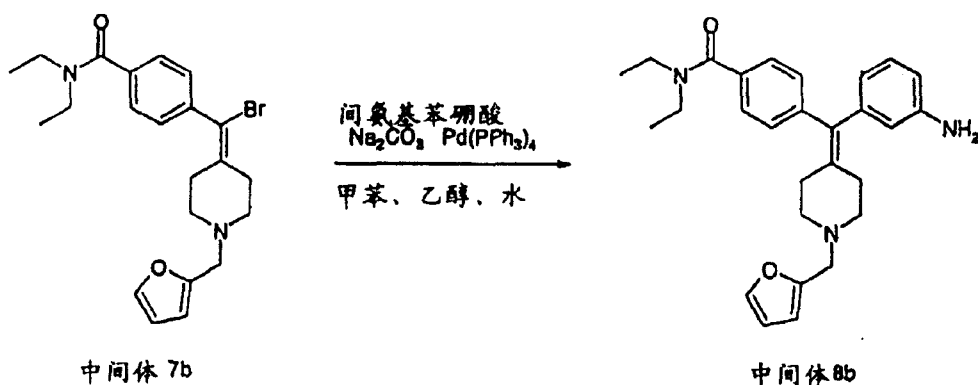
(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.11-1.16 (m, 3H), 1.20-1.29 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 6H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 7.06$ Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.98$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H).

中间体 7b: 4-[[1-(2-呋喃基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 6 (1.4 g, 3.99 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中的溶液中添加 2-糠醛 (62 μ L, 7.99 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.694 g, 7.99 mmol)。反应物在氮气下在室温搅拌。18 小时后, 反应物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用 2 份二氯甲烷萃取, 合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用乙酸乙酯/己烷 (7:3) 洗脱, 得到淡黄色油状中间体 7b (1.503 g, 87%)。

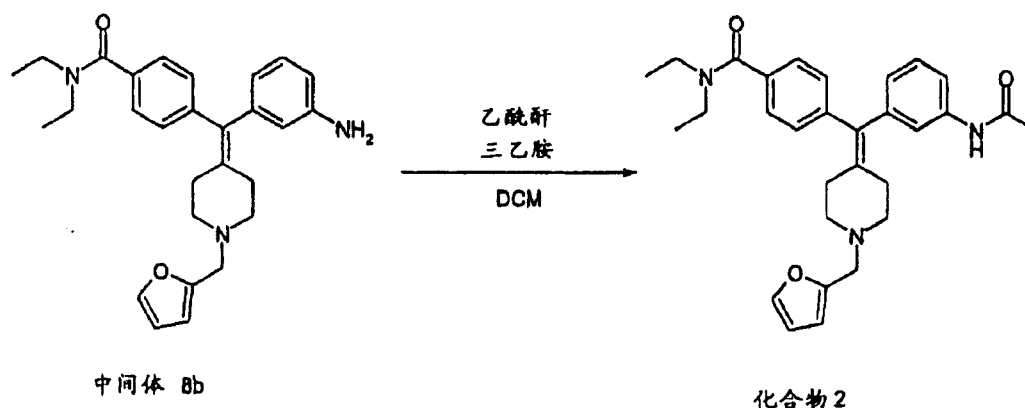
中间体 8b: 4-[(3-氨基苯基)[1-(2-呋喃基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 7b (2.120 g, 4.93 mmol) 在甲苯 (50 mL) 和乙醇 (10 mL) 的混合物中的溶液中添加间氨基苯腈一水合物 (1.145 g, 7.39 mmol) 和碳酸钠水溶液 (2M, 6.15 mL, 12.31 mmol)。然后, 让氮气在该溶液中鼓泡 25 分钟, 随即添加四(三苯膦)钯 (0.569, 0.49 mmol)。该溶液在 90℃ 加热 5 小时、然后冷却、添加饱和氯化铵 (40 mL) 和乙酸乙酯。水层用 2 份乙酸乙酯萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干

燥、过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到黄色泡沫状中间体 8b (1.967 g, 90%)。

化合物 2: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(2-呋喃基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 8b (442 mg, 0.99 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (431 μ L, 3.08 mmol)，随后添加乙酸酐 (103 μ L, 1.09 mmol)。该溶液搅拌 1 小时，添加饱和碳酸氢钠 (10 mL)。水层用 2 份二氯甲烷萃取，合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残渣用逆相色谱法精制、用含有 0.1% 三氟乙酸的 10%~40% 乙腈/水洗脱。得到作为三氟乙酸盐的化合物 2，冷冻干燥给出白色粉末 (264 mg, 44% 产率)。

HPLC 纯度:

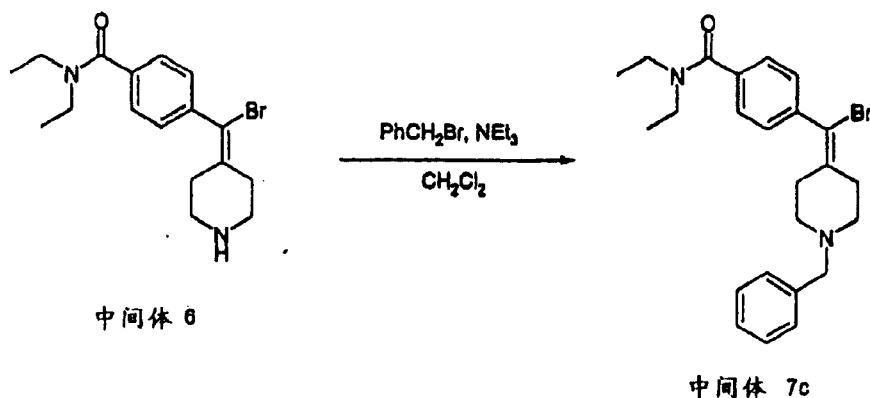
>99% (215nm); >99% (254nm); >99% (280nm). 实测: C, 61.19; H, 5.75; N, 6.71.

$C_{30}H_{35}N_3O_3 \times 1.3CF_3CO_2H \times 0.3H_2O$ 有 C, 61.25; H, 5.82; N, 6.57%. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (br s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.64-2.75 (m, 6H),

3.27 (br s, 2H), 3.53 (br s, 4H), 4.25 (s, 2H), 6.43-6.47 (m, 1H), 6.57-6.62 (m, 1H),

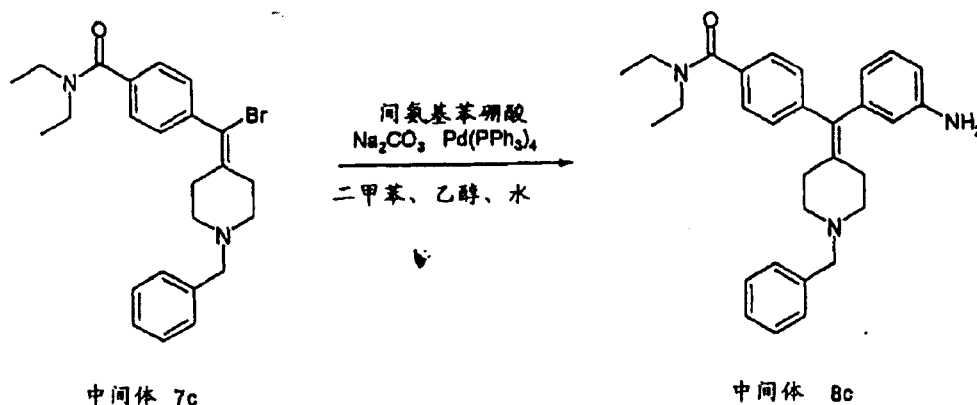
6.77 (d, $J = 7.74$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.71$ Hz, 2H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.48 br s, 1H), 7.88 (br s, 1H).

中间体 7c: 4-[[1-(苯甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 6 (7.783 g, 22.2 mmol) 在二氯甲烷 (160 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (9.3 mL, 66.8 mmol) 和苄基溴 (3.2 mL, 26.9 mmol)。反应物在氮气下在室温搅拌。24 小时后, 反应物用水洗涤、水层用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用乙酸乙酯/己烷 (7:3) 洗脱, 得到无色固体状中间体 7c (6.89 g, 70%)。

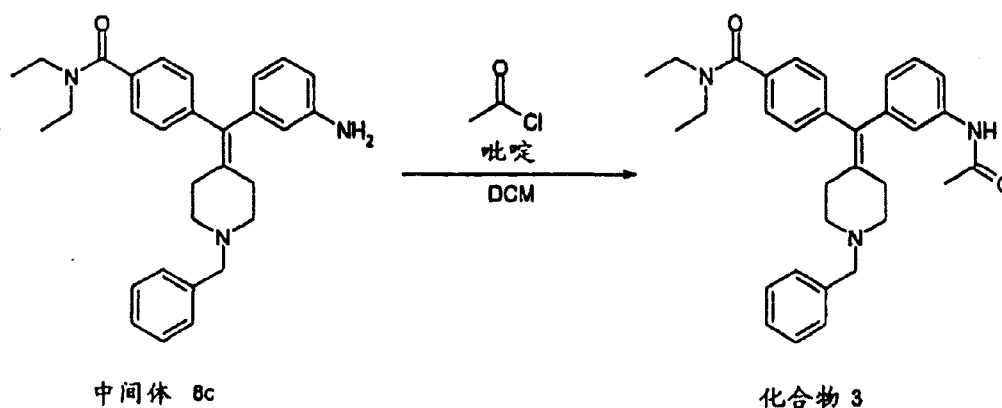
中间体 8c: 4-((3-氨基苯基)[1-(苯甲基)哌啶-4-亚基]甲基)-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 7c (8.50 g, 19.3 mmol) 在二甲苯 (120 mL) 和乙醇 (80 mL) 的混合物中的溶液中添加间氨基苯硼酸一水合物 (3.96 g, 28.9 mmol) 和碳酸钠水溶液 (2M, 29.0 mL, 58 mmol)。然后, 让氮气在该溶液中鼓泡 25 分钟, 随即添加四(三苯膦)钯 (1.67 g, 1.4 mmol)。该溶液在 90℃ 加热 18 小时, 然后冷却、添加水 (60 mL) 和乙酸乙酯。水层用 2 份乙酸乙酯萃取, 合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用 2%~4% 甲醇/二氯甲

烷洗脱，得到橙色泡沫状中间体 8c (8.14 g, 93%)。

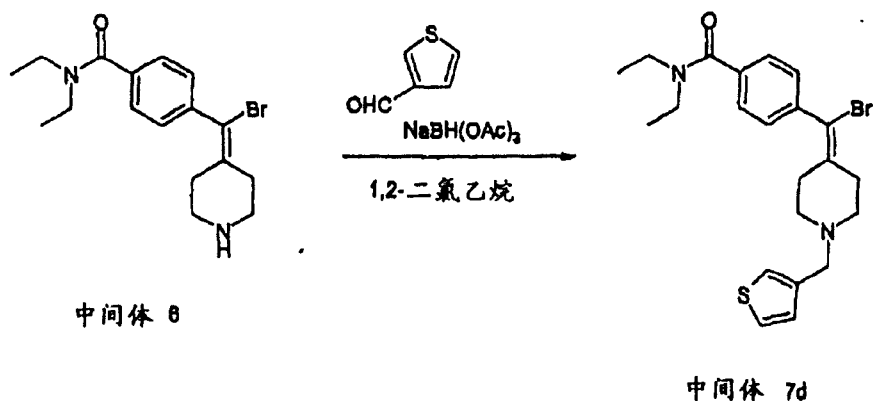
化合物 3: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(苯甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 8c (500 mg, 1.1 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加吡啶 (262 mg, 3.32 mmol)、随后添加乙酰氯 (82 μ L, 1.15 mmol)。该溶液搅拌 18 小时、然后添加水 (10 mL)。水层用 2 份二氯甲烷萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残渣用闪急色谱法精制、用 2%~10% 甲醇/二氯甲烷洗脱。产物用 1 N HCl 醚溶液转化成对应的盐酸盐，给出无色固体状化合物 3 (540 mg, 92% 产率)。

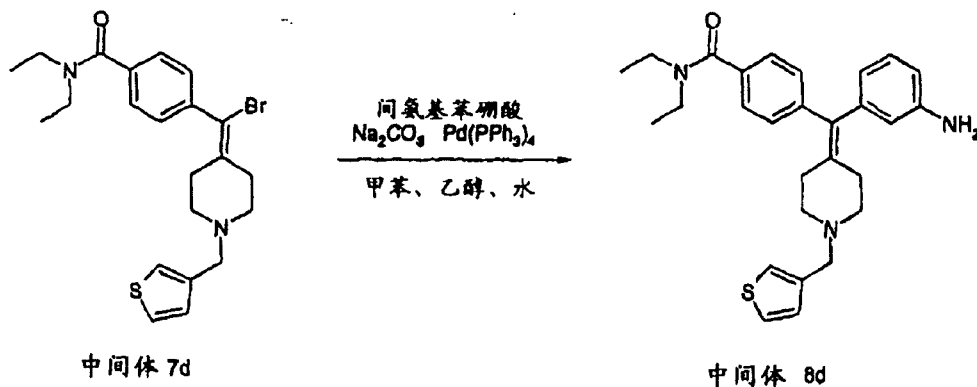
HPLC 纯度: >99% (215nm); >98% (254nm); >98% (280nm). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.11 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.44-2.59 (m, 2H), 3.11 (t, $J=12.3$ Hz, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.43-3.58 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 6.80-6.91 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 6H).

中间体 7d: 4-[溴[1-(3-噻吩基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 6 (5.58 g, 15.9 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (100 mL) 中的溶液中添加 3-噻吩甲醛 (1.8 mL, 20.6 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (4.72 g, 22.3 mmol)。反应物在氮气下在室温搅拌。18 小时后, 反应物用二氯甲烷稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用 2 份二氯甲烷萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 给出橙色油状中间体 7d (6.863 g, 97% 产率)。

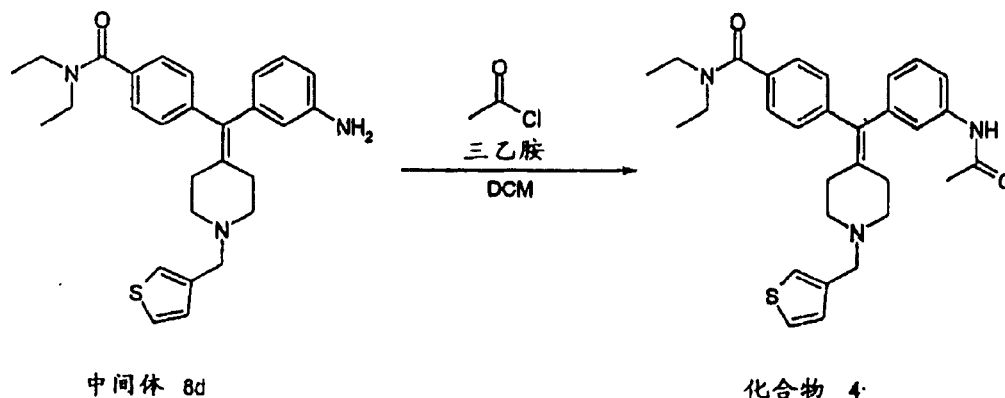
中间体 8d: 4-[(3-氨基苯基)[1-(3-噻吩基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 7d (6.86 g, 15.3 mmol) 在甲苯 (150 mL) 和乙醇 (30 mL) 的混合物中的溶液中添加间氨基苯硼酸-水合物 (3.6 g, 23.2 mmol) 和碳酸钠水溶液 (2 M, 19.0 mL, 38 mmol)。然后, 让氮气在该溶液中鼓泡 25 分钟, 随即添加四(三苯膦)钯 (1.8 g, 1.6 mmol)。该溶液在 90℃ 加热 18 小时, 然后冷却、添加水 (60 mL) 和乙酸乙酯。水层用 2 份乙酸乙酯萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用 3%~5% 甲醇/二氯甲烷洗

脱, 得到无色泡沫状中间体 8d (6.453 g, 92%)。

化合物 4: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(3-噻吩基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

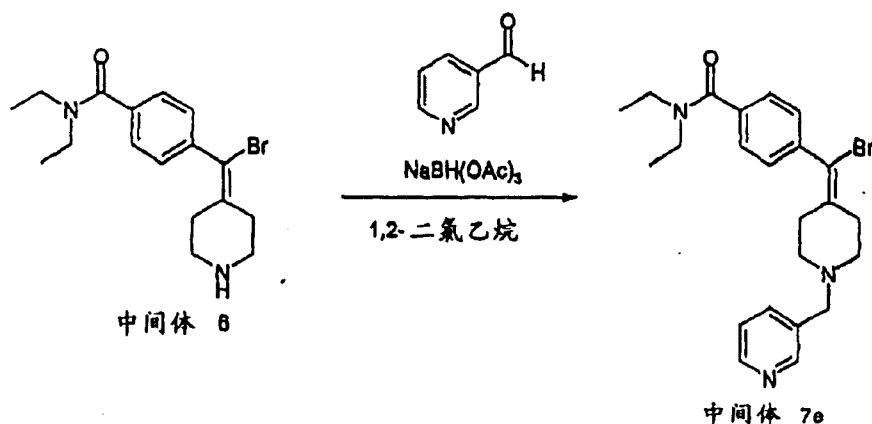


向中间体 8d (1.05 g, 2.1 mmol) 在二氯甲烷 (25 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (450 μ L, 3.23 mmol)、随后添加乙酰氯 (210 μ L, 2.95 mmol)。该溶液在室温搅拌 3 天, 添加饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 水层用 2 份二氯甲烷萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残渣用闪急色谱法精制、用 5%~8% 甲醇/乙酸乙酯洗脱, 给出黄色泡沫状化合物 4 (324.6 mg, 28% 产率)。化合物 4 用 1 M HCl 醚溶液转化成对应的盐酸盐。

HPLC

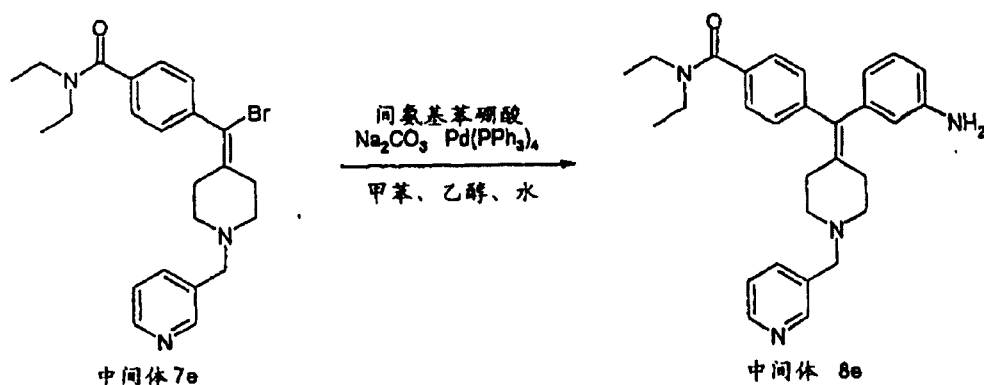
纯度: >97% (215nm); >97% (254nm); >97% (280nm). 实测: C, 63.54; H, 6.69; N, 7.38. $C_{30}H_{35}N_3O_2S \times 1.5HCl \times 0.6H_2O$ 有 C, 63.53; H, 6.70; N, 7.41%. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.09 (t, $J = 13.7$ Hz, 3H), 1.18-1.25 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.43-2.56 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.50 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H).

中间体 7e: 4-[溴[1-(3-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 6 (0.5 g, 1.42 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 中的溶液中添加 3-吡啶甲醛 (160 μ L, 1.71 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (392 mg, 1.85 mmol)。反应物在氮气下在室温搅拌。18 小时后, 反应物用二氯甲烷稀释、用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用 2 份二氯甲烷萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到黄色油状中间体 7e (630 mg, 100%)。

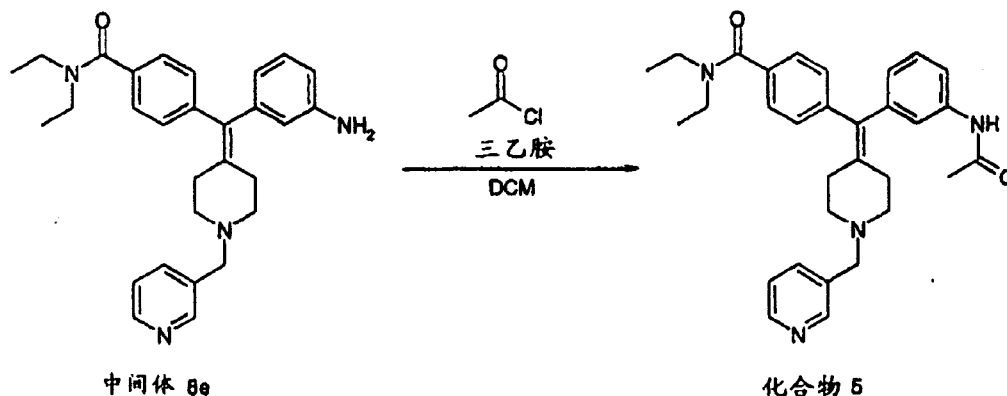
中间体 8e: 4-[(3-氨基苯基)[1-(3-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二ethyl苯甲酰胺



向中间体 7e (630 mg, 1.42 mmol) 在甲苯 (9 mL) 和乙醇 (2 mL) 的混合物中的溶液中添加间氨基苯腈-水合物 (264 mg, 1.70 mmol) 和碳酸钠水溶液 (2M, 1.8 mL, 3.55 mmol)。然后让氮气在该溶液中鼓泡 25 分钟, 随即添加四(三苯膦)钯 (98 mg, 0.09 mmol)。该溶液在 90 $^{\circ}$ C 加热 5 小时、然后冷却、添加饱和氯化铵 (40 mL) 和乙酸乙酯。水层用 2 份乙酸乙酯萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过

滤、浓缩。所得到的材料用闪急色谱法精制、用 3%~5% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到无色泡沫状中间体 8e (559 mg, 84%)。

化合物 5: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(3-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 8e (240 mg, 0.53 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (256 μ L, 1.86 mmol)、随后添加乙酰氯 (50 μ L, 0.71 mmol)。该溶液在室温下搅拌 4 天，添加饱和碳酸氢钠 (20 mL)。水层用 2 份二氯甲烷萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残渣用逆相色谱法精制、用含有 0.1% 三氟乙酸的 10%~40% 乙腈/水洗脱。得到作为三氟乙酸盐的化合物 5，冷冻干燥，给出一种白色粉末 (148 mg, 39% 产率)。

HPLC 纯度: >99% (215nm); >99% (254nm); >99% (280nm)。

实测: C, 52.38; H, 4.84; N, 6.79. $C_{31}H_{36}N_4O_2 \times 0.9H_2O \times 2.9TFA$ 有 C, 52.40; H, 4.86; N, 6.64%. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.11 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.65 (br s, 4H), 3.26-3.55 (m, 8H), 4.47 (s, 2H), 6.81-6.91 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 6H), 7.55-7.56 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.0, 7.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.66-8.82 (m, 2H)。

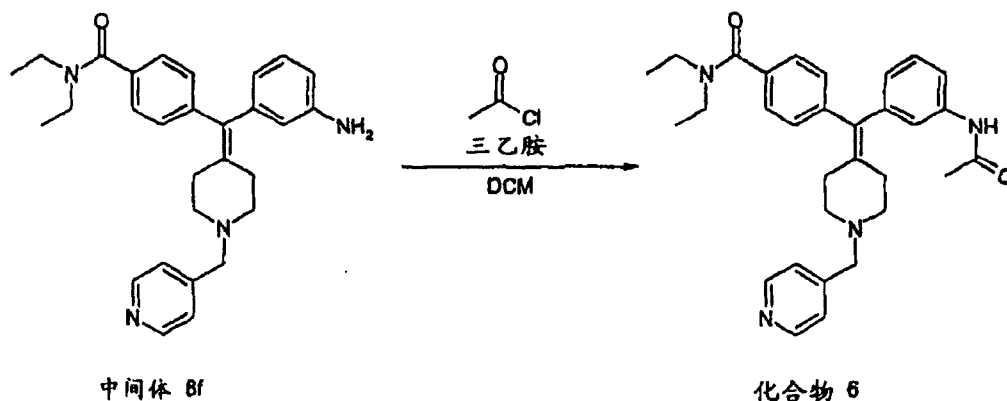
中间体 7f: 4-[溴[1-(4-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

像对中间体 7e 所示的那样合成，但使用 4-吡啶甲醛作为该醛。

中间体 8f: 4-[(3-氨基苯基)[1-(4-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

像对中间体 8e 所示的那样合成，但使用中间体 7f 作为溴乙烯。

化合物 6: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(4-吡啶基甲基)-4-哌啶亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

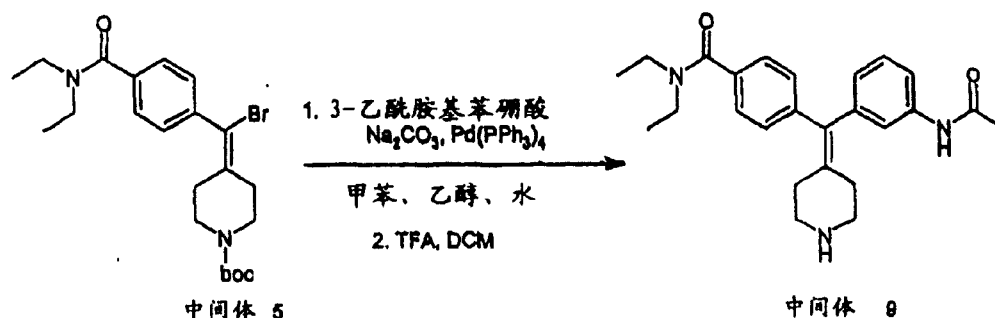


向中间体 8f (255 mg, 0.56 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (272 μ L, 1.86 mmol)、随后添加乙酰氯 (51 μ L, 0.72 mmol)。该溶液在室温搅拌 3 天，添加饱和碳酸氢钠 (20 mL)。水层用 2 份二氯甲烷萃取、合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残渣用逆相色谱法精制、用含有 0.1% 三氟乙酸的 10%~35% 乙腈/水洗脱。化合物 6 是作为三氟乙酸盐得到的，冷冻干燥，给出一种黄色粉末 (48 mg, 12% 产率)。

HPLC 纯度: >99% (215nm); >99% (254nm); >99% (280nm)。

实测: C, 53.16; H, 5.14; N, 6.74. $C_{31}H_{36}N_4O_2 \times 2.6TFA \times 1.4H_2O$ 有 C, 53.13; H, 5.10; N, 6.85% 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.57-2.73 (m, 4H), 3.27-3.43 (m, 6H), 3.50-3.53 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H)。

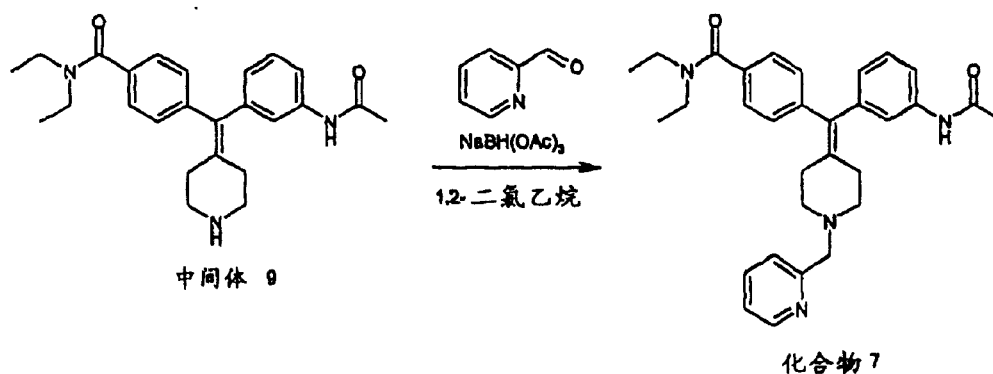
中间体 9: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基](哌啶-4-亚基)甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



向中间体 5 (5.00 g, 11.1 mmol) 在甲基 (100 mL) 和乙醇 (100 mL) 的混合物中的溶液中添加 3-乙酰胺基苯硼酸 (2.95 g, 16.5 mmol) 和碳酸钠水溶液 (2M, 35 mL, 70 mmol)。然后, 让氮气通过该溶液鼓泡 20 分钟, 随即添加四 (三苯膦) 钯 (1.28 g, 1.10 mg)。该溶液在 90 °C 加热 18 小时, 然后真空浓缩。残渣用食盐水稀释、用 2 份乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残渣用闪急色谱法精制、用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱。然后, 将该材料溶解于二氯甲烷 (80 mL) 中、添加三氟乙酸 (10 mL)。反应物在室温搅拌 18 小时, 然后添加饱和碳酸氢钠水溶液。分层、有机层用另一份饱和碳酸氢钠水溶液和一份食盐水洗涤。有机层干燥 (Na_2SO_4)、过滤、浓缩, 得到褐色固体状中间体 9 (4.38 g, 97%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.12 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 6.05$ Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 4H), 2.89-2.99 (m, 4H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.01$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H).

化合物 7: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N 二乙基]苯甲酰胺



向中间体 9 (0.550 g, 1.36 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 中的

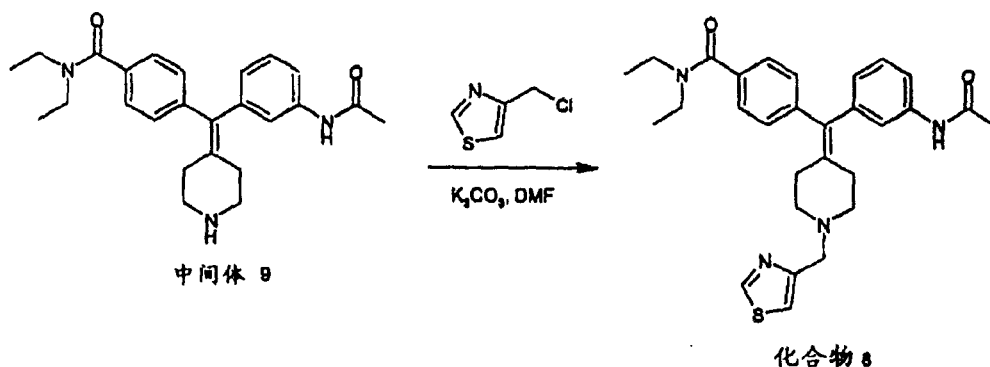
溶液中添加 2-吡啶甲醛 (0.21 mL, 2.18 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.489 g, 2.31 mmol)。反应物在氮气下在室温搅拌。18 小时后, 反应物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用 2 份二氯甲烷萃取, 合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。所得到的材料用逆相色谱法精制, 用含有 0.1% 三氟乙酸的 10%~45% 乙腈/水洗脱。得到作为三氟乙酸盐的化合物 7, 冷冻干燥, 给出一种无色固体 (0.339 g, 41%)。

HPLC 纯度:

>99% (215nm); >99% (254nm); >99% (280nm)。实测: C, 59.46; H, 5.74; N, 8.06.

$C_{31}H_{36}N_4O_2 \times 1.6 CF_3CO_2H \times 0.7 H_2O$ 有 C, 59.39; H, 5.68; N, 8.10%。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.11 (br t, $J = 7.03$ Hz, 3H), 1.24 (br t, $J = 6.64$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.64-2.77 (m, 4H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.88 (ddd, $J = 6.64, 1.95, 1.56$ Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.45 (ddd, $J = 7.62, 4.88, 0.98$ Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.89 (td, $J = 7.81, 1.76$ Hz, 1H), 8.68 (ddd, $J = 4.88, 1.76, 0.98$ Hz, 1H)。

化合物 8: 4-([3-(乙酰胺基)苯基][1-(1,3-噻唑-4-基甲基)吡啶-4-亚基]甲基)-N,N-二乙基苯甲酰胺

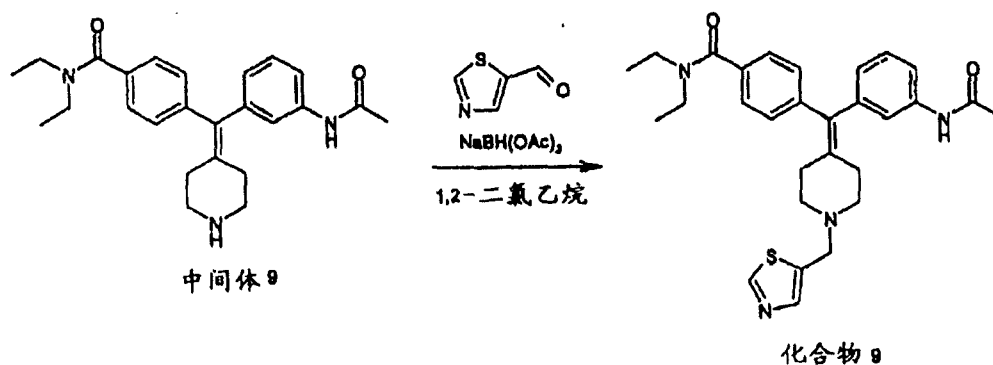


向中间体 9 (0.421 g, 1.04 mmol) 在干燥 DMF (10 mL) 中的溶液中添加 4-氯甲基三唑盐酸盐 (0.354 g, 2.08 mmol) 和碳酸钾 (0.287 g, 2.08 mmol)。反应物在室温下搅拌 2 天, 然后真空浓缩。残渣用二氯甲烷稀释、用一份饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用 2 份二氯甲烷萃取、合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4)、过滤和浓缩。所得到的材料用逆相色谱法精制, 用含有 0.1% 三氟乙酸的 10%~40% 乙腈/水洗脱。得到作为三氟乙酸盐的化合物 8、冷冻干燥、给出一种无色固体 (0.114 g, 18%)。

HPLC 纯度: >99% (215nm); >99% (254nm); >99% (280nm).

实测: C, 56.13; H, 5.26; N, 8.41. $C_{29}H_{34}N_4O_2S \times 1.5 CF_3CO_2H \times 0.6 H_2O$ 有 C, 56.15; H, 5.40; N, 8.18%. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.12 (br t, $J = 7.23$ Hz, 3H), 1.23 (br t, $J = 7.62$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.40-2.94 (m, 4H), 3.08-3.24 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.48-3.68 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.87 (dt, $J = 7.03, 1.56$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H).

化合物 9: 4-[[3-(乙酰胺基)苯基][1-(1,3-噻唑-5-基甲基)哌啶-4-亚基]甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺



使用与化合物 7 相同的方法, 并使用中间体 9 (0.440 g, 1.08 mmol) 和噻唑-5-甲醛 (0.196 g, 1.73 mmol), 得到作为其 TFA 盐的化合物 9 (0.272 g, 41%)。这种材料冷冻干燥, 产生一种浅黄色固体。

HPLC 纯度: >95% (215nm); >97% (254nm); >99%

(280nm). 实测: C, 55.04; H, 5.33; N, 7.83. $C_{29}H_{34}N_4O_2S \times 1.7 CF_3CO_2H \times 0.6 H_2O$ 有 C, 55.02; H, 5.26; N, 7.92%. 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.12 (br t, $J = 6.25$ Hz, 3H), 1.23 (br t, $J = 6.64$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.46-2.90 (m, 4H), 3.23-3.35 (m, 4H), 3.37-3.65 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 6.87 (dt, $J = 6.83, 1.76$ Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).