

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D211/22

A61K 31/44



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98106139.7

[43]公开日 1998 年 10 月 7 日

[11] 公开号 CN 1194977A

[22]申请日 98.4.2

[30]优先权

[32]97.4.3 [33]US[31]042,681

[32]97.12.16[33]US[31]069,755

[71]申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 李·A·弗利平 林晓发

戴维·G·拉非黑德

罗伯特·J·韦克特

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 黄益芬

权利要求书 3 页 说明书 35 页 附图页数 0 页

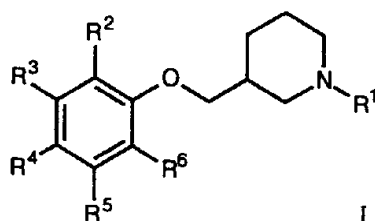
[54]发明名称 苯氧基甲基嘧啶衍生物

[57]摘要

本发明涉及苯氧基甲基嘧啶衍生物，及其可药用盐和 N-氧化物，它们是钠通道阻断剂，因此显示有用的药理学性质，包括用于治疗神经痛症状。

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物或其可药用盐或 N - 氧化物, 单一异构体或外消旋或非外消旋异构体混合物:



其中:

R^1 是氢, (C1-4)烷基, $-(CH_2)_m$ 环烷基, $-(CH_2)_mNR^7R^8$, 或 $-(CH_2)_mNR^7SO_2R^9$; m 是 1-3;

R^7 和 R^8 各自是氢或(C1-4)烷基; 及

15 R^9 是(C1-4)烷基;

R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 分别是氢, (C1-4)烷基, 或卤素;

R^4 是氢, (C1-4)烷基, 羟基, 烷氧基, 氟代烷氧基, 卤素, 或苯基或一或二取代的苯基, 该取代基选自烷氧基, 氨基, 硝基, 或乙酰氨基;

条件是当 R^1 是氢时, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 中至少两个不是氢; 并且进一

20 步的条件是当 R^1 是甲基及 R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 是氢时, R^4 不是氟。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氢, (C1-4)烷基, 或 $-(CH_2)_m$ 环烷基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 是氢, 甲基, 乙基, 或 $-(CH_2)_m$ 环烷基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 各自是氢或(C1-4)烷基。

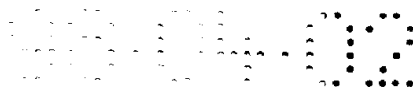
5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 各自是氢, 甲基, 或
25 乙基。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^4 是氢或卤素。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^4 是氢或溴, 或氯。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^1 , R^3 , R^5 是氢, R^2 和 R^6 是甲基, 及 R^4 是溴。

9. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 R^4 是溴。



10. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 , R^4 和 R^5 是氢。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中单个异构体是(S)-异构体。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中可药用盐是盐酸盐。

5

13. 选自下列的化合物:

3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶;

3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶 N-氧化物;

(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶;

3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-哌啶;

10

(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-哌啶;

3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶;

3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶 N-氧化物; 及

(S)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶。

14. 含有一种或多种用于治疗疾病的权利要求 1 - 13 之一的化合物或其

15

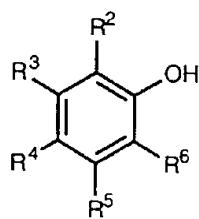
可药用盐或 N-氧化物和至少一种可药用赋形剂的药物。

15. 根据权利要求 14 的药物, 用于控制或治疗以钠通道阻断剂的治疗适应症为基础的疾

16. 一种制备如权利要求 1 定义的式 I 化合物的方法, 该方法包括:

a) 下式化合物

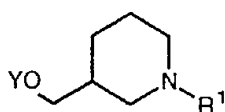
20



(1)

25

与下式化合物反应

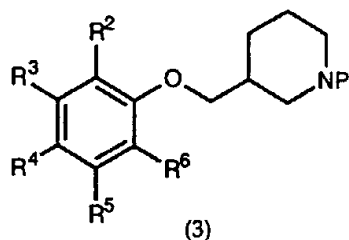


(2)

30

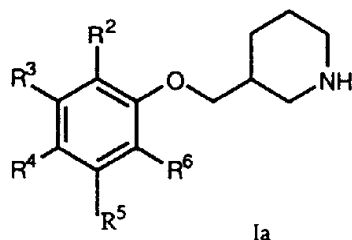
其中 R^1 - R^6 定义如上及 Y 是氢或 -OY 是离去基团, 或
b) 下式化合物脱保护

5



其中 R 是氨基保护基, 及 R^2 - R^6 定义如上, 或
c) 下式化合物烷基化或酰基化

10



15

其中 R^2 - R^6 定义如上, 得到式 I 化合物, 其中 R^1 是 (C1-4) 烷基, $-(CH_2)_m$ 环烷基, $-(CH_2)_mNR^7R^8$ 或 $-(CH_2)_mNR^7SO_2R^9$,

d) 氧化式 I 化合物得到 N - 氧化物, 或

20

e) 拆分外消旋混合物得到其对映异构体成分, 及

f) 如果需要, 将式 I 化合物转换为可药用盐。

17. 用权利要求 16 的方法或其等价方法制备的权利要求 1 - 13 之一的化合物。

18. 权利要求 1 - 13 之一的化合物在控制或治疗以钠通道阻断剂的治疗适应症为基础的疾病中的应用, 包括治疗神经痛症状, 或在制备含有上述化合物的药物中的应用。

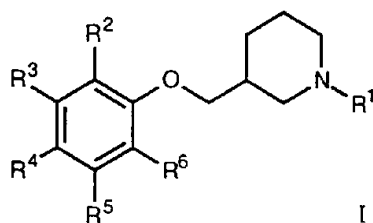
25

19. 前面所述的本发明。

说明书

苯氧基甲基哌啶衍生物

5 本发明涉及由式 I 代表的化合物, 或者其可药用盐或 N - 氧化物, 是一种单一异构体或者外消旋或非外消旋异构体混合物,



其中:

R^1 是氢, (C1-4) 烷基, $-(CH_2)_m$ 环烷基, $-(CH_2)_mNR^7R^8$, 或 $(CH_2)_mNR^7SO_2R^9$;

15 m 是 1-3;

R^7 和 R^8 各自是氢或(C1-4)烷基; 及

R^9 是(C1-4)烷基;

R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 各自是氢, (C1-4)烷基, 或卤素;

20 R^4 是氢, (C1-4)烷基, 羟基, 烷氧基, 氟代烷氧基, 卤素, 或苯基或一或二取代的苯基, 该取代基选自烷氧基, 氨基, 硝基, 或乙酰氨基;

条件是当 R^1 是氢时, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 中至少两个不是氢; 并且进一步的条件是当 R^1 是甲基及 R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 是氢时, R^4 不是氟。

式 I 的苯氧基甲基哌啶衍生物是钠通道阻断剂, 因此显示有用的药理性
25 质, 包括用于治疗神经痛症状。神经痛与末梢或中枢神经系统的损伤或永久性改变有关。神经痛的临床表现包括烧伤或电休克后的感觉, 身体变形时的感受, 异常疼痛和痛觉过敏。

已有报道, 钠通道阻断剂对治疗多种疾病状态是有效的, 并且发现它尤其可作为局部麻醉剂以及治疗心率失常。多年来还一直报道钠通道阻断剂可以用于治疗疼痛, 包括神经痛; 参见, 例如 Tanelian 等人, 《疼痛论坛》(Pain Forum.) 1995,4(2),75-80。临床前期证据表明钠通道阻断剂选择性地抑制末梢
30 和中枢神经损伤造成的异位神经异常发热, 根据这个机理, 钠通道阻断剂被

认为可用于缓解疼痛。根据该假设，已经发现在脊柱损伤部位的末梢神经中有钠通道积累(Devor 等人,《神经科学》(J. Neurosci.), 1993, 132, 1976-1992)。因此，在损伤神经内钠通道的表达水平或分布的改变都会主要影响与损伤型有关的疼痛的病理生理学。这个概念得到用钠通道调节剂(例如抗惊厥剂，局部麻醉剂)治疗神经痛的相当成功经验的支持。但是，缓解疼痛常常伴随着各种副作用和/或限制这些药物耐受性的效果。可以看出，仍然需要有一种能有效治疗神经痛并且其副作用低的口服活性成分。

在专利和非专利文献中已经描述了多种苯氧基甲基哌啶衍生物。例如，WO 92/02501(Smithkline & French)和 WO 93/15052(Smithkline Beecham)一般性地公开了作为钙通道阻断剂的多种取代或未取代的 3 - 苯氧基甲基哌啶和 3 - 苯氧基乙基哌啶衍生物。

US 3,634,437(Todd)公开了取代或未取代的 3 - 苯氧基甲基哌啶化合物，其可用于治疗抑郁症，焦虑，神经机能症状和癫痫。US 3,709,892(Leeming 等人)公开了取代的 3 - 苯氧基烷基胺类，例如，3 - [(2 - 环己基乙基)苯氧基甲基] - 1 - 甲基哌啶，其具有胃抗分泌活性。US 4,877,799；US 4,985,446；和 US 5,019,582(Drejer 等人)；和 US 5,158,961 和 US 5,227,379(Jakobsen 等人)公开了作为钙过载抑制剂用于治疗缺氧症，局部缺血，偏头疼和癫痫的 4 - 苯基 - 3 - 苯氧基甲基哌啶衍生物。

US 4,508,724(Taylor 等人)公开了具有抗心率失常，抗抑郁和抗高血压活性的 3 - 苯氧基甲基 - 3 - 哌啶醇衍生物。US 4,822,778(Aberg 等人)公开了取代或未取代的 2 - 苯氧基甲基哌啶衍生物，特别是 N - 甲基 - 2 - [(2, 6 - 二甲苯氧基)甲基] - 哌啶具有麻醉和抗心率失常活性。

Arya 等人在《印度化学杂志》(Indian J. Chem.), 1977, 15B, 1125-1128 中描述了作为中枢神经系统抑制剂的哌啶基醚，特别是 3 - (4 - 氟苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶的合成和药理活性。Balsamo 等人在《药物化学杂志》(J. Med. Chem.), 1987, 30, 222-225 中描述了 3 - [(2 - 乙氧基 - 苯氧基)甲基] - 哌啶衍生物的合成和抗抑郁活性。

本发明目的是式 I 化合物及其可药用盐或 N - 氧化物，外消旋混合物及其相应的对映异构体，上述化合物的制备，含有它们的药物及其制备以及上述这些化合物在控制或预防神经痛症状中的用途或相应的药物制备中的用途。



本发明说明书中所用一般术语的以下定义无论该术语单独出现还是合并出现都适用。

在“(C1-4)烷基”中的“C1-4”是指含有1, 2, 3或4个碳的单价支链或直链饱和烃链, 因此(C1-4)烷基具体包括, 例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 5 异丙基, 或正丁基。类似地, “(C1-2)烷基”中的“C1-2”是指含有1或2个碳原子的饱和烃链, 因此(C1-2)烷基具体包括甲基和乙基。

“环烷基”是指含有3 - 7个碳原子的单价饱和碳环基, 例如, 环丙基, 2 - 甲基环丙基, 环丁基, 3 - 乙基环丁基, 环戊基, 环己基或环己基甲基。

“烷氧基”是指其中R是如上定义的(C1-4)烷基的-O-R。

10 “氟代烷基”是指被1 - 3个氟原子取代的如上定义的(C1-4)烷基, 例如三氟甲基, 二氟甲基, 2, 2, 2 - 三氟乙基等。

“氟代烷氧基”是指其中R'是氟代烷基的-O-R'。

“卤素”是指氟, 氯, 溴, 或碘, 优选溴或氯。

15 “任意的”或“任意地”是指随后描述的事情或情况可以发生或不发生, 并且说明书中包括其中的事情或情况发生和不发生的例子。

“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在所述反应条件下溶剂是惰性的, 这类溶剂包括, 例如, 苯, 甲苯, 乙腈, 四氢呋喃, 二甲基甲酰胺, 氯仿(CHCl_3), 二氯甲烷(CH_2Cl_2), 乙醚, 乙酸乙酯, 丙酮, 甲乙酮, 甲醇, 乙醇, 丙醇, 异丙醇, 叔丁醇, 二噁烷, 吡啶等。除非特别说明, 在本发明反应中所用溶
20 剂均为惰性溶剂。

“保护基”是指(a)防止活性基团参与不希望化学反应的化学基团; (b) 不再需要保护该活性基团后容易被除去的化学基团。

“氨基 - 保护基”或“N - 保护基”是指防止活性氨基被某些化学反应修饰的保护基。该定义包括甲酰基或具有2 - 4个碳原子的烷酰基, 特别是
25 乙酰基或丙酰基, N - (9 - 芴基甲氧羰基)或“Fmoc”基, 烯丙氧羰基或从卤代碳酸酯类衍生的, 如从(C_6 - C_{12})芳基低级烷基碳酸酯(如从苄基氯碳酸酯衍生的N - 苄氧羰基)衍生的其它保护基, 或从联苯基烷基卤代碳酸酯, 或叔烷基卤代碳酸酯, 如叔丁基卤代碳酸酯, 特别是叔丁基氯碳酸酯, 或二(低级)烷基二碳酸酯, 特别是二(叔丁基) - 二碳酸酯衍生的其它保护基。

30 “羟基 - 保护基”是指防止羟基被某些化学反应修饰的保护基。适宜的羟基 - 保护基包括在完成所有其它反应步骤后可容易除去的形成醚的基团,



如在苯环中可任意取代的苄基或三苯甲基，甲硅烷基，三烷基甲硅烷基醚基等。

“离去基团”是指在化学反应中被其它基团置换的不稳定基团。离去基团的实例是卤素，任意取代的苯氧基，三氟甲磺酰氧基，甲磺酰氧基，甲苯磺酰氧基或酰氧基。

“N-氧化物”是在吡啶氮原子上形成的稳定的胺氧化物。

“立体异构体”是仅在原子空间排列方式上不同的异构体。

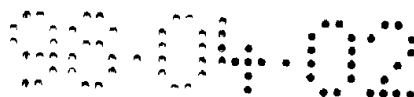
“对映异构体”是镜像相互不重叠的一对立体异构体。一对对映异构体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。

本发明化合物在吡啶 3-位可以具有不对称中心，因此，可能存在立体异构体的混合物或单一的(R)-或(S)-立体异构体。单一对映异构体可通过在某些适当合成阶段拆分中间体的外消旋或非外消旋混合物，随后以保护手性的方式完成该合成而获得，或者用常规方法拆分式 I 化合物而获得。单一对映异构体，及其外消旋和非外消旋混合物属于本发明范围，除非特别说明，所有这些将由说明书中的结构表示。分离异构体的具体实例在实施例中说明。

取代基前面使用的符号“(R)”或“(S)”是指根据 Cahn-Ingold-Prelog 规则而规定的该取代基的绝对立体化学形式(参见 Cahn 等人, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385, errata 511; Cahn 等人, Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold 《化学学会会志》(J. Chem. Soc.(London))1951, 612; Cahn 等人, Experientia 1956, 12, 81; Cahn J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

“可药用的”指可用于制备通常是安全，无毒，既无生物学上副作用也无其它副作用的药物组合物的，包括对于兽医用以及人药用是可接受的。

“可药用盐”是指那些上述定义的可药用的盐，并且是具有和保留式 I 化合物所需药理活性的那些盐。利用存在的碱性吡啶氮原子，式 I 化合物形成酸加成盐。可以与无机酸如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等；或与有机酸如乙酸，丙酸，己酸，庚酸，环戊烷丙酸，乙醇酸，丙酮酸，乳酸，丙二酸，琥珀酸，苹果酸，马来酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，邻-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸，肉桂酸，扁桃酸，甲磺酸，对-甲苯磺酸，樟脑磺酸，4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸，葡庚酸，3-苯基丙酸，三甲基乙酸，叔丁基乙酸，月桂硫酸，葡萄糖酸，谷氨酸，羟基苯酸，水



扬酸，硬脂酸，粘康酸，酒石酸等形成酸加成盐。优选可药用盐是与无机酸形成的盐。优选的具体可药用盐是盐酸盐。

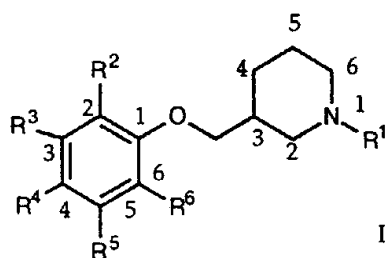
“治疗”指治疗哺乳动物，特别是人的疾病，并且包括：

- (i) 预防可能易感染疾病但是还没有诊断已患病的疾病；
- (ii) 抑制疾病，即阻止其发展；或
- (iii) 缓解疾病，即缓解疼痛症状。

“通过钠通道阻断剂给药可治疗的疾病状态”是指包括通常在本领域中熟知的一般用钠通道阻断剂治疗的所有疾病，并已经发现用本发明特定的钠通道阻断剂(式 I 化合物)治疗这些疾病状态是有效的。这些疾病包括但不限于末梢神经病，如三叉神经痛，带状疱疹后神经痛，糖尿病神经病，舌咽神经痛，腰和颈神经根病，反射交感神经营养障碍和灼性神经痛，及继发性转移浸润神经痛；肥胖症疼痛，及发热疼痛；及中风，丘脑损伤和多发性硬化病后的中枢神经疼痛疾病。

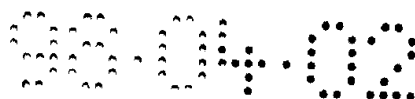
“治疗有效量”指给需要治疗的哺乳动物给药时所用的量足以有效进行上述定义的治疗。治疗有效量将依据要治疗的患者和疾病状态，严重程度和给药方式变化，并且本领域技术人员可通过常规方式确定。

本发明化合物的命名和编号如下所示。式 I 的苯氧甲基哌啶衍生物的母核编号如下：



在本申请中使用的命名法通常以 IUPAC 规则为基础。但是，由于当只有一个取代基被改变时，严格遵守这些规则将导致基本命名的改变，所以以分子基本结构的命名法保持一致的形式命名这些化合物。

在本发明化合物的家族中，式 I 的某些化合物是优选的。优选的式 I 化合物是其中 R¹ 是氢或(C1-4)烷基，更优选氢，甲基或乙基，最优选氢或甲基；优选 R² 和 R⁶ 各自独立地为氢或烷基，更优选氢或甲基，最优选 R² 和 R⁶ 都是甲基；优选 R³ 和 R⁵ 各自独立地是氢或(C1-4)烷基，更优选 R³ 和 R⁵ 都是氢；及 R⁴ 是氢或卤素，更优选氢或溴，及最优选溴的那些化合物。



现在, 列举特别优选的化合物包括:

- 3 - (4 - 溴 - 2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶;
- 3 - (4 - 溴 - 2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶 N-氧化物;
- (S) - 3 - (4 - 溴 - 2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶;
- 5 3 - (4 - 溴 - 2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 哌啶;
- (S) - 3 - (4 - 溴 - 2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 哌啶;
- 3 - (2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶;
- 3 - (2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶 N-氧化物; 及
- (S) - 3 - (2,6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶.

10 本发明化合物可通过在下面所示的反应流程中描述的方法制备。

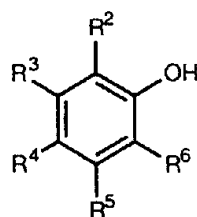
在这些化合物的制备中所用的起始原料和试剂为商品, 如从 Aldrich Chemical Company 购买, 或通过本领域技术人员已知的方法制备, 例如, 下列文献中指出的方法: 《用于有机合成的 Fieser 和 Fieser 试剂》(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis), 第 1-15 卷(John Wiley and Sons, 15 1991); 《碳化合物的 Rodd 化学》(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), 第 1-5 卷和增篇(Elsevier Science Publishers, 1989); 及《有机反应》(Organic Reaction), 第 1-40 卷(John Wiley and Sons, 1991)。这些流程仅是可合成本发明化合物的一些方法的举例说明。可将这些流程进行各种改变, 并建议涉及本

20 反应的起始原料和中间体如果需要, 可用常规技术, 包括但不限于过滤, 蒸馏, 结晶, 色谱法等分离和纯化。这些物质可以用常规方式表征, 包括用物理常数和波谱数据表征。

除非特别说明, 这里所述的反应在约大气压和约 - 78 °C 至约 150 °C 进行, 更优选约 0 °C 至约 125 °C 温度, 最优选约室温或环境温度, 例如, 约 20 25 °C。

本发明式 I 化合物及其可药用盐可通过本领域已知的方法制备, 例如, 通过下述方法制备, 该方法包括:

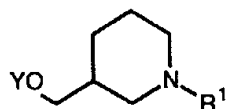
a) 下式化合物



(1)

与下式化合物反应

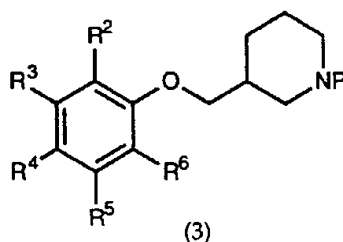
5



(2)

10

其中 R^1 - R^6 定义如上, 及 Y 是氢或 -OY 是离去基团, 或
b) 下式化合物脱保护

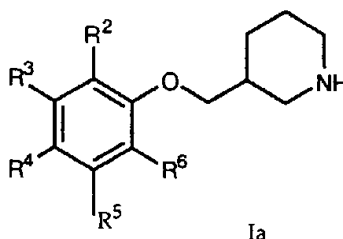


(3)

15

其中 R 是氨基保护基, 及 R^2 - R^6 定义如上, 或
c) 下式化合物烷基化或酰基化

20



Ia

25

其中 R^2 - R^6 定义如上, 得到式 I 化合物, 其中 R^1 是 (C1-4) 烷基, $-(CH_2)_m$ 环烷基, $-(CH_2)_mNR^7R^8$ 或 $-(CH_2)_mNR^7SO_2R^9$,

d) 氧化式 I 化合物得到 N - 氧化物, 或

e) 拆分外消旋混合物得到其对映异构体成分, 及

30

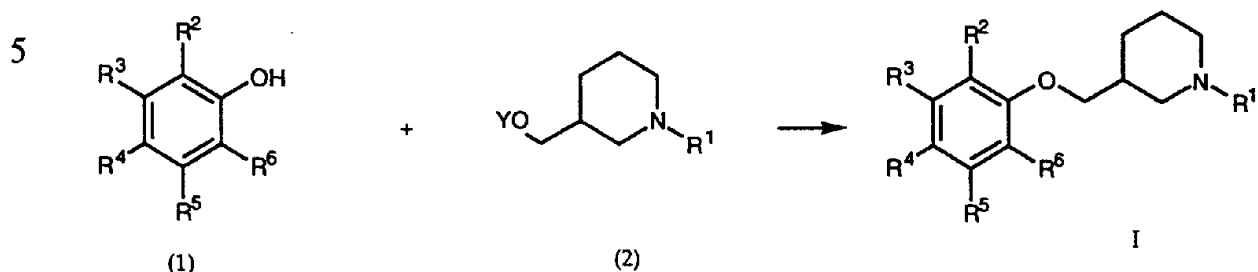
f) 如果需要, 将式 I 化合物转换为可药用盐。

方法变体 a) 描述了从苯酚化合物(1)与哌啶化合物(2)反应制备式 I 化合物



的一种方法，其中 Y 是氢或-OY 是离去基团，及 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, 和 R⁶ 定义如上。

流程 1



10 一般说，苯酚化合物(1)是商品，例如可从 Aldrich Chemical Co. 购买，或可用本领域技术人员已知的标准方法制备，例如在制备例 1 中详细描述的方法。

其中 Y 是氢的哌啶化合物(2)是商品或用本领域技术人员已知的标准方法制备。

15 或者，其中-OY 是离去基团的哌啶化合物(2)从其中 Y 是氢的哌啶化合物(2)通过将羟基转换为适当的离去基团来制备。用于该反应的适宜的溶剂是惰性有机溶剂，如卤代烃或芳香烃，例如二氯甲烷，1, 2 - 二氯乙烷，二硫化碳等，优选二氯甲烷。

20 适宜的离去基团用标准方法制备，例如通过其中 Y 是氢的哌啶化合物(2)与烷基或芳基磺酰卤，如苯磺酰氯，甲磺酰氯，优选对 - 甲苯磺酰氯反应制备。磺酰卤为商品或者用(i) Langer, R.F. 《加拿大化学杂志》(Can. J. Chem.) 1983, 61, 1583-1592; (ii) Aveta, R. 等人, 《意大利化学公报》(Gazzetta Chimica Italiana) 1986, 116, 649-652; (iii) King, J. F.; Hillhouse, J.H. 《加拿大化学杂志》(Can. J. Chem.) 1976, 54, 498; 和(iv) Szymonifka, M.J.; Heck, J.V. 《四面体通讯》(Tet. Lett.) 1989, 30, 2869-2872 中所述方法制备。

制备例 2 详细描述了哌啶化合物(2)的制备实例。

式 I 化合物通过苯酚化合物(1)与其中 Y 是氢的哌啶化合物(2)偶合制备。该反应在有机磷如三苯膦，和二烷基偶氮二羧酸酯如二乙基偶氮二羧酸酯的混合物存在下，在 Mitsunobu 反应条件下进行。用于该反应的适宜溶剂是非质子传递有机溶剂如二甲基甲酰胺，N - 甲基吡咯烷酮，或四氢呋喃，优选四氢呋喃。

例。

其中 R^1 是氢的式 Ia 化合物通过除去式(3)化合物的 N - 保护基制备。脱保护反应在强有机酸，优选三氟乙酸的存在下，在惰性有机溶剂如卤代烃或芳香烃，例如苯，二氯甲烷，1, 2 - 二氯乙烷，二硫化碳等，优选二氯甲烷中进行。该反应还可在强碱，例如氢氧化钠或氢氧化钾存在下，在水和质子传递有机溶剂，例如甲醇或乙醇，优选甲醇的混合物中进行。

实施例 1 详细描述了制备其中 R^1 是氢的式 Ia 化合物的实例。

可用反应流程 I 所述方法制备其中 R^1 是甲基的式 I 化合物。

或者，其中 R^1 是甲基的式 I 化合物通过用硼烷，硼烷复合物或金属氢化物(如氢化铝锂)还原其中 P 是氨基保护基如氨基甲酸酯(例如叔丁氧羰基)的式(3)的 N - 保护基制备。该反应在惰性气氛下在非质子传递有机溶剂如乙醚，二噁烷或四氢呋喃，优选四氢呋喃中进行。

或者，其中 R^1 是甲基的式 I 化合物通过例如用甲醛和甲酸在 Eschweiler-Clarke 反应条件下对式 Ia 化合物进行还原烷基化而制备。

实施例 2 和 3 详细描述了制备其中 R^1 是甲基的式 I 化合物的实例。

其中 R^1 是(C2-4)烷基或(CH₂)_m 环烷基的式 I 化合物通过用酰卤(例如环丙酰氯或乙酰氯，优选环丙酰氯)在碱水溶液，例如碳酸氢钠或碳酸氢钾的存在下酰化式 Ia 化合物而制备。该反应在冰冷却温度下在惰性气氛中及非质子传递有机溶剂如二甲基甲酰胺，乙酸乙酯，N - 甲基吡咯烷酮或四氢呋喃，优选乙酸乙酯中进行。随后将剩余物用适当还原剂如金属氢化物，例如氢化铝锂，在非质子传递有机溶剂如四氢呋喃中处理。

实施例 4 详细描述了制备其中 R^1 是(CH₂)_m 环烷基的式 I 化合物的实例。

其中 R^1 是-(CH₂)_mNR⁷R⁸的式 I 化合物通过式 Ia 化合物与式 Cl(CH₂)_{m-1}COCl 化合物在两相系统(用碱水溶液溶剂如碳酸氢钠或碳酸氢钾作第一相；和惰性有机溶剂，例如乙醚，己烷等，优选乙醚，作为第二相)中反应制备。该反应在约室温进行约 30 分钟至 3 小时，优选进行 2 小时。将产物溶解在质子传递有机溶剂如甲醇或乙醇中，在冰浴中冷却，用式 HNR⁷R⁸ 化合物处理，随后用适当的还原剂如金属氢化物，例如氢化铝锂，在惰性气氛和非质子传递溶剂如四氢呋喃中处理。

实施例 5 详细描述了制备其中 R^1 是-(CH₂)_mNR⁷R⁸的式 I 化合物的实例。

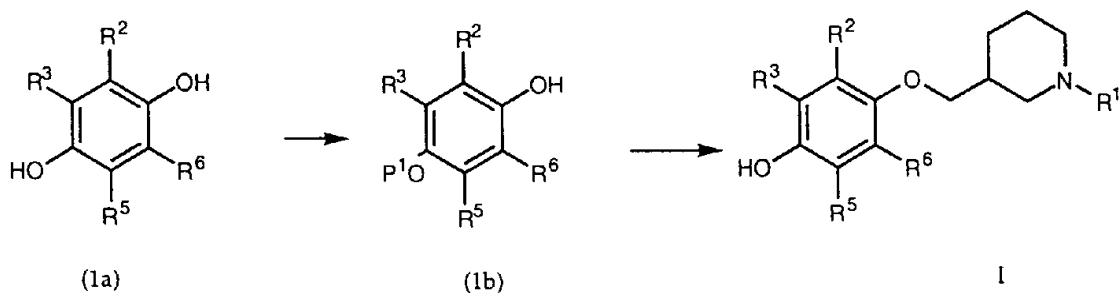
其中 R^1 是-(CH₂)_mNHSO₂R⁹的式 I 化合物通过式 Ia 化合物与式

$\text{Cl}(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 的磺酰胺化合物在无机碱如碳酸钾或碳酸钠，优选碳酸钾的存在下反应制备。用于该反应的适当溶剂是非质子传递溶剂，如二甲基甲酰胺，N-甲基吡咯烷酮，或四氢呋喃，优选四氢呋喃。

实施例 6 详细描述了其中 R^1 是 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 的式 I 化合物的制备实例。

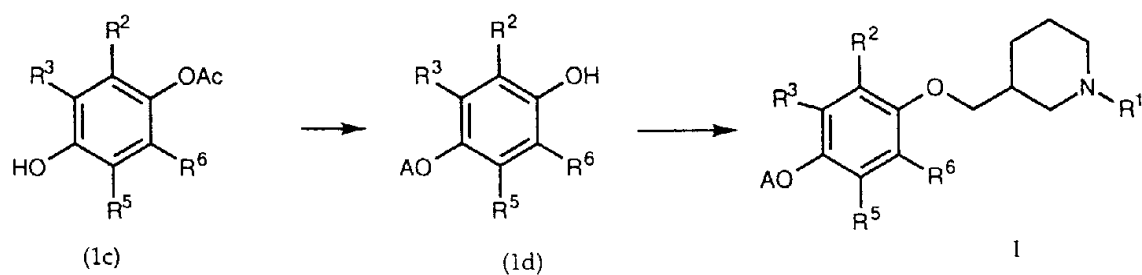
反应流程 3 描述了从其中 R^4 是羟基的式 (1b)；或其中 R^4 是烷氧基或氟代烷氧基的式 (1d)；或其中 R^4 是苯基或一或二取代的苯基的式 (1f)；及 R^1 不是氢， R^2 ， R^3 ， R^5 和 R^6 定义如上的相应的苯酚化合物中间体制备式 I 化合物的另一种方法。

流程 3



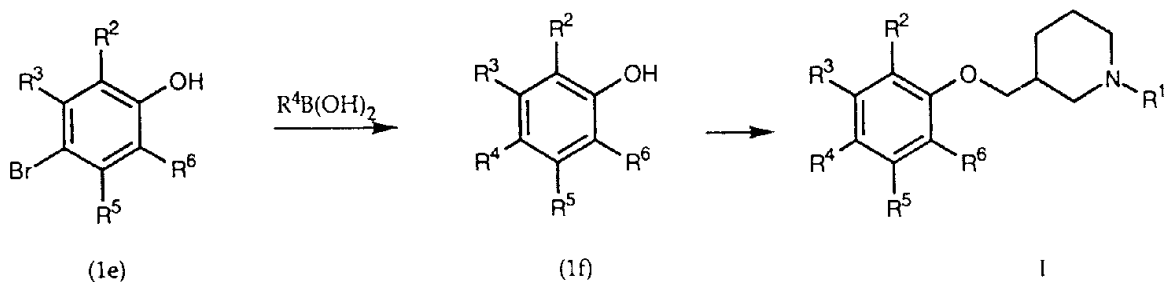
其中 P^1 是羟基保护基

其中 R^4 是羟基



其中 A 是烷基或氟代烷基

其中 R^4 是烷氧基或氟代烷氧基



其中 R^4 是苯基或取代的苯基

10

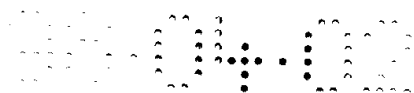
15

20

25

30

通过其中 R⁴ 是苯基或一或二取代的苯基的中间体苯酚化合物(1f)制备其



中 R^4 是苯基或一或二取代的苯基的式 I 化合物。

通过式 (1e) 的溴化合物与芳基硼酸如硝基苯基硼酸和零价钯催化剂如四(三苯膦)钯(0)在无机碱如碳酸钠或碳酸钾的存在下进行钯-催化偶合反应制备中间体苯酚化合物(1f)。适于该反应的溶剂是非质子传递溶剂, 如二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 或四氢呋喃, 优选四氢呋喃。

进行过程如反应流程 1 或 2, 但是用中间体苯酚化合物(1f)代替苯酚化合物(1)并且与哌啶化合物(2)或(2a)偶合, 制备其中 R^4 是苯基或一或二取代的苯基的式 I 化合物。

其中 R^4 是苯基或一或二取代的苯基, 及 R^1 不是氢, R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 定义如上的式 I 化合物, 可从式 I 的其它化合物制备。

A. 例如, 通过其中 R^4 是溴的式 I 化合物与芳基硼酸如硝基苯基硼酸和零价钯催化剂如四(三苯膦)钯(0)在无机碱如碳酸钠或碳酸钾的存在下进行钯-催化偶合反应, 制备其中 R^4 是 3-甲氧基苯基的式 I 化合物。适宜该反应的溶剂是非质子传递溶剂, 如二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 或四氢呋喃, 优选四氢呋喃。

实施例 8 详细描述了其中 R^4 是 3-甲氧基苯基的式 I 化合物的制备实例。

B. 例如, 通过将 3-硝基苯基化合物(其制备如上述其中 R^4 是苯基或取代的苯基的反应流程 III 所述)的硝基还原为氨基制备其中 R^4 是 3-氨基苯基的式 I 化合物。适宜硝基还原条件包括铁金属和氯化铵的乙醇/水, 硼化镍的酸性甲醇或用铂或钯催化剂(例如氧化铂或钯-炭)在醇溶剂如甲醇或乙醇, 优选乙醇中进行催化氢化。该反应在惰性气氛中进行。

实施例 9 详细描述了其中 R^4 是 3-氨基苯基的式 I 化合物的制备实例。

C. 例如, 用酰化剂如酰卤或酸酐(例如乙酸酐)在有机碱(例如三乙胺或吡啶, 优选吡啶)存在下处理上述 B 部分中的 3-氨基苯基化合物制备其中 R^4 是 3-乙酰基氨基苯基的式 I 化合物。用于该反应的适宜溶剂是惰性有机溶剂, 如卤代烃或芳香烃, 例如苯, 二氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 二硫化碳等, 优选二氯甲烷。

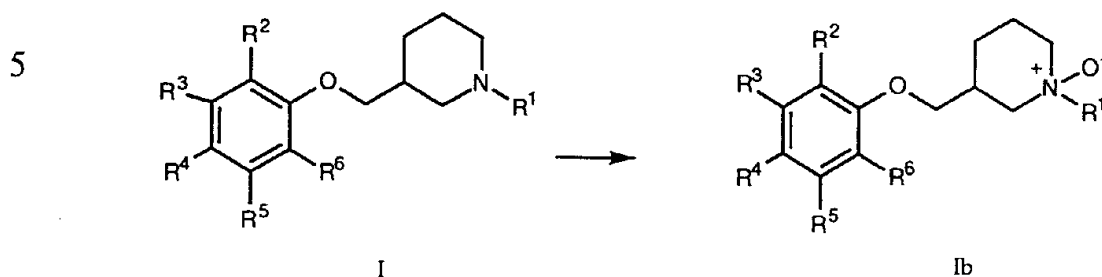
实施例 10 详细描述了其中 R^4 是 3-乙酰基氨基苯基的式 I 化合物的制备实例。

反应流程 4 描述了其中 R^1 不是氢, 及 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 定义如



上的式 I 化合物的 N - 氧化物的制备。

流程 4



10 通过用适当的氧化剂如过氧化物或过酸，例如间 - 氯过苯甲酸或过氧化氢，优选间 - 氯过苯甲酸，氧化式 I 化合物而制备式 Ib 化合物的 N - 氧化物。用于该反应的适宜溶剂是惰性有机溶剂，如卤代烃或芳香烃，例如苯，二氯甲烷，1，2 - 二氯乙烷等，优选二氯甲烷。

实施例 11 详细描述了制备式 Ib 化合物的 N - 氧化物的制备实例。

15 通过常规拆分方法，例如分离(例如分级结晶)由式 I 化合物与光学活性酸在 0 °C 至用于分级结晶的溶剂回流温度内结合形成的非对映异构体盐，可将式 I 化合物拆分为单一(S) - 和(R) - 对映异构体。这种光学活性酸的实例是樟脑 - 10 - 磺酸，2 - 溴 - 樟脑 - 10 - 磺酸，樟脑酸，盖烷氧基(menthoxy)乙酸，酒石酸，二苯甲酰基酒石酸，苹果酸，二乙酰基酒石酸，吡咯烷 - 5
20 - 羧酸等。然后将分离后的纯非对映异构体盐用标准方法裂解，例如用碱处理，得到式 I 化合物的(S) - 或(R) - 对映异构体。

或者，通过常规方法如用单一立体异构体中间体合成并且以不影响手性中心的方式反应可制备式 I 化合物的(S) - 或(R) - 对映异构体。例如，可用光学纯的羟基甲基哌啶化合物为原料按照反应流程 II 所述方法制备式 I 化合物。光学纯的羟基甲基哌啶化合物可经过还原乙基哌啶羧酸酯衍生的对映异构体获得。用光学活性酸盐拆分 3 - 哌啶羧酸乙酯形成光学活性的(R) - 或(S) - 对映异构体在化学文献中有很好的实例，例如，Zeng 等人，《手性》(Chirality) 1995, 7, 90-95; 和 Akkerman 等人, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1951, 70, 899-916。

30 已经发现式 I 化合物及其可药用盐和 N - 氧化物具有有价值的药理性质，特别是在标准的实验室试验中，它们已显示出可用作钠通道阻断剂的性

质。

式 I 化合物阻断钠通道的能力可通过本领域普通技术人员已知的多种测定法证明，如在 Local Anesthetics, Springer-Verlag, New York, 1987 中所述的 Kourtney 和 Stricharz 的体外测定，或其改进方法。该测定在实施例 18 中说明。

式 I 化合物阻断钠通道的能力还可以通过体内测定证明，如在实施例 19 中所述的机械的异常性疼痛测定；实施例 20 中所述的冷异常性疼痛测定；实施例 21 中所述的机械的痛觉过敏分析；及在实施例 22 中所述的热痛觉过敏测定。

因此，这些化合物及含有它们的可药用的药物组合物在调节涉及钠通道阻断的生理现象中是有用的。并且是多种慢性疼痛综合征，包括末梢神经痛如三叉神经痛，带状疱疹后神经痛，舌咽神经痛；继发性转移浸润神经痛；及发热疼痛的非常有效的治疗剂。

临床证据证实了钠通道阻断剂在治疗源于末梢神经系统的神经痛中的治疗作用，这些神经痛包括颈和腰神经根病(Nagaro 等人,《日本麻醉学杂志》(Japanese J. Anesthesiology) 1995, 44, 862-867; Ferrante 等人,《麻醉与止痛》(Anesthesia & Analgesia) 1996, 82, 91-97), 糖尿病型神经痛(Dejgard 等人, Lancet 1988, 1, 9-11), 神经痛(Marchettini 等人,《疼痛》(Pain) 1992, 48, 377-382; Rowbotham, M.C.等人,《神经学》(Neurology) 1991, 41, 1024-1028), 及末梢神经损伤(Chabal 等人,《麻醉学》(Anesthesiology) 1992, 76, 513-517)。除了这些疾病外，在以前的两个临床研究中已经发现，这些药剂使与反射交感神经营养障碍和灼痛有关的疼痛得到部分至完全缓解(Edwards 等人,《区域麻醉》(Regional Anesthesia) 1985, 10, 1-6; Galer 等人,《神经学》(Neurology) 1993, 43, 1233-1235)。中风，丘脑损伤和多发性硬化病后的中枢神经疼痛也对这些药剂的治疗有反应(Edmondson 等人,《南方医学杂志》(Southern Med. J.) 1993, 86, 1093-1096; Negaro 等人, 1995, 出处同上)。

临床和实验证据证实钠通道阻断剂在治疗癌症疼痛(Nagaro 等人, 1995, 出处同上; Chong 等人,《疼痛和综合征处理杂志》(J. Pain & Symptom Management) 1997, 13, 112-117)和许多慢性，非恶性疼痛症状，包括肌骨骼源的疼痛，肥胖症疼痛，(Arkinson 等人,《国际肥胖杂志》(International J. Obesity) 1982, 6, 351-357; Petersen, P. 和 Kastrup, J.《疼痛杂志》(Pain) 1987, 28, 77-

80)及局部头疼(cluster headaches)(Robbins 等人,《头痛》(Headache) 1995, 35, 83-84)或偏头疼(Kudrow 等人,《头痛》(Headache) 1995, 35, 79-82; Maizels 等人, JAMA 1996, 276, 319-321)中的治疗作用。

实验证据证实了钠通道阻断剂作为神经保护剂或脑保护剂的治疗作用, 并且对于神经病学损伤(例如, 局部缺血, 头损伤, 缺氧症, 中风)提供有效治疗。其长效影响中脑动脉闭合后的神经缺陷, 识别缺陷及脑损伤 (Smith,S.E.,《神经科学》(Neuroscience) 1997, 77, 1123-1135); 神经保护, 抗惊厥和在脑球瞬时缺血中的镇静性质(Doble, A.,《神经学》(Neurology) 1996, 47(6 Suppl 4), S233-41); 及减少急性硬脑膜下血肿模型后缺血性脑损伤 (Tsuchida E.等人,《神经外科杂志》(J. Neurosurgery) 1996, 85, 104-111)在啮齿动物模型中得到证明。

临床证据证实了在低、无毒、系统浓度时钠通道阻断剂对于先占性(pre-emptive)痛觉缺失的治疗作用(Strichartz, G.,《麻醉学》(Anesthesiology) 1995,83,654-655)。在许多外科手术过程中, 对触觉和疼痛刺激的过敏反应可能导致软组织或主要神经的破坏。这种现象可能自开始手术后持续几周甚至更长的时间。因为钠通道在神经过度兴奋中起基础作用, 因此用钠通道阻断剂先占治疗可能限制外科手术的 any 潜在的过敏反应。

在使用本发明化合物治疗上述疾病时, 所述活性化合物及其盐的给药可以是经过任何可接受的给药方式, 包括口服(包括舌下或颊), 鼻内, 非肠道及其它系统途径给药。可以使用任何药学上可接受的给药方式, 包括固体, 半固体或液体剂型, 例如, 片剂, 栓剂, 丸剂, 胶囊, 粉末, 液体, 悬浮液, 喷雾剂等, 优选适于精确剂量单一给药的单位剂量形式, 或可延长化合物维持预定的给药速率或缓释给药的剂量形式。该组合物通常包括常规药物载体或赋形剂及式 I 的活性化合物及其可药用盐, 另外, 还可包括其它药剂, 药物, 载体, 辅剂等。

当然, 活性化合物的给药量将取决于要治疗的患者, 疾病的严重程度, 给药方式及处方医生的判断。但是, 对于口服, 非肠道和其它系统给药途径, 有效剂量在约 0.1-5mg/kg/天范围内。对于平均体重为 70kg 的人, 其剂量应为每天 10 - 350mg。

对于治疗所述疾病的本领域普通技术人员来说, 不需要过度试验, 而且根据个人的知识及本申请的公开, 就能够确定用于所述疾病的式 I 化合物的

有效量。

对于固体组合物，常规无毒固体载体包括，例如，药用级别的山梨糖醇，乳糖，纤维素，纤维素衍生物，交联羧甲纤维素钠，淀粉，硬脂酸镁，糖精钠，滑石，葡萄糖，蔗糖，碳酸镁等。例如，用聚亚烷基二醇类，乙酰化的甘油三酯等作为载体可将如上定义的活性化合物制成栓剂。例如，通过溶解，分散等方法，将如上定义的化合物和任选药用辅剂在载体(例如水，盐水，葡萄糖水溶液，甘油，乙醇等)中可制备可液体给药的药物组合物，进而形成溶液或悬浮液。如果需要，要给药的药物组合物中还可含有少量无毒辅剂物质如湿润剂或乳化剂，pH 缓冲剂等，例如乙酸钠，山梨醇单月桂酯，三乙醇胺乙酸钠，山梨醇单月桂酯，三乙醇胺油酸酯等。要给药的组合物或制剂在任何情况下均含有缓解患者要治疗的症状的有效量的活性化合物。

可以制备由无毒载体平衡的含有 0.25-95 % 范围的活性成分(式 I 化合物或其盐)的药物剂型或组合物。

对于口服给药，通过加入任何通常使用的赋形剂，例如，药用级别的山梨糖醇，乳糖，纤维素，纤维素衍生物，交联羧甲纤维素钠，淀粉，硬脂酸镁，糖精钠，滑石，葡萄糖，蔗糖，碳酸镁等，形成可药用无毒组合物。这种组合物可以是溶液，悬浮液，片剂，丸剂，胶囊，粉剂，缓释制剂等。这种组合物可以含有 1 % - 95 % 活性成分，更优选 2 - 80 %，最优选 5 - 50 %。

肠胃外给药通常通过表皮下，肌肉或静脉注射进行。可注射的制剂为常规形式，如溶液或悬浮液，适于在注射前被制成溶液或悬浮液等液体的固体形式，或乳液。适宜的赋形剂是，例如水，盐水，葡萄糖，甘油，乙醇等。另外，如果需要，要给药的药物组合物中还可含有少量无毒辅剂物质如湿润剂或乳化剂，pH 缓冲剂等，例如乙酸钠，山梨醇单月桂酯，三乙醇胺油酸酯，三乙醇胺乙酸钠等。

最近，建议肠胃外给药方法采用植入缓释或持久释放体系，使剂量保持恒定水平。参见，例如美国专利 3,710,795。

活性化合物在这种药物组合物中的百分含量主要依赖于化合物特定性质及其活性，和患者的需要。但是，可使用活性成分的百分含量为 0.1 % - 10% 的溶液，如果组合物是将被稀释为上述百分含量的固体，其活性成分的百分含量更高。优选组合物为含有 0.2-2 % 活性剂的溶液。

与适用于哺乳动物的其它局部给药的组合物类似，本发明组合物也可以制成任何方便给药的方式。借助于任何多种药物载体或辅剂，本发明组合物可以任何方便使用的方式存在。对于局部给药，可药用无毒制剂可以是半固体，液体，或固体形式，例如，凝胶，乳膏，洗液，溶液，悬浮液，软膏，粉剂等形式。作为例子，可用乙醇，丙二醇，碳酸丙烯酯(propylene carbonate)，聚乙二醇，己二酸二异丙酯，甘油，水等，与适当的成胶剂，如 Carbomer, Klucels 等将活性成分制成凝胶。如果需要，这种制剂中还可含有少量无毒辅剂物质如防腐剂，抗氧剂，pH 缓冲剂，表面活性剂等。制备这种剂型的实际方法对于本领域技术人员是已知的，或显而易见的；例如，参见，Remington's《药物科学》(Pharmaceutical Sciences)，Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 19th Editon, 1995。

本发明药物组合物对于持续治疗优选以单一单位剂量形式给药，或如果特别需要缓解症状，可不限量地以单一单位剂量形式给药。含有式 I 化合物的代表性药物组合物在实施例 12 - 17 中描述。

实施例

下面给出制备例和实施例使本领域技术人员更清楚理解和实施本发明。它们不应该被理解为是限制本发明范围，而只是为了说明本发明和作为本发明的代表。

制备例 1

式(1)化合物的制备

A. 其中 R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 R^4 是 3-硝基苯基的(1)
的制备

向 4 - 溴 - 2, 6 - 二甲基苯酚(2.58g, 12.8mmol)和 3 - 硝基苯基硼酸(2.08g, 12.5mmol)的甲苯(50mL)溶液中加入四(三苯膦)钯(0)(0.48g, 0.42mmol)和 2M 碳酸钠(6.3mL, 13mmol)。将混合物在 100 °C 搅拌 22 小时, 同时再加入钯催化剂(150mg)。将混合物再加热 20 小时后冷却至室温。将混合物在水和乙酸乙酯中分配。干燥有机相并浓缩。将剩余物在硅胶上纯化, 用 12 % 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到 4 - (3 - 硝基苯基) - 2, 6 - 二甲基苯酚为黄色固体(0.932g, 31%)。

B. 其中 R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 A 是 2,2,2-三氟乙基的(1d)
的制备



将 2, 2, 2 - 三氟乙基甲磺酸酯(1.02g, 4.40mmol)和碳酸钾(1.10g, 1.01mmol)加到 4 - 羟基 - 2, 6 - 二甲基苯基乙酸酯(673mg, 3.73mmol)的 2 - 丁酮(15mL)溶液中。将混合物在 70 °C 搅拌 72 小时, 然后冷却至室温并浓缩。将剩余物在水和乙酸乙酯中分配。用水和盐水洗涤有机相两次并干燥。真空除去溶剂并将剩余物在硅胶上纯化, 用 10 % 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到 2, 6 - 二甲基 - 4 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基)苯基乙酸酯(733mg, 75%)。

2, 6 - 二甲基 - 4 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基)苯基乙酸酯(733mg, 2.80mmol)的甲醇(10mL)用钠金属处理并在室温搅拌过夜。除去溶剂并将剩余物在乙酸乙酯和水中分配。用盐水洗涤有机相两次并干燥。除去溶剂得到 2, 6 - 二甲基 - 4 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基)苯酚。

制备例 2

式(2)化合物的制备

A. 其中 R¹ 是甲基及 Y 是对 - 甲苯磺酰基的(2)的制备

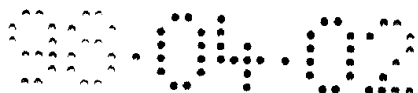
将(R) - 3 - 羟基甲基 - 1 - 甲基哌啶(2.6g, 20mmol)的二氯甲烷(70mL)的溶液冷却至 5 °C 并且在 15 分钟内分批加入甲苯磺酰氯(3.8g, 20mmol)。加完后, 让反应升至室温并搅拌 20 小时。然后浓缩反应混合物并将剩余物在 10 % 氢氧化钾(50mL)和乙醚(100mL)中分配。除去乙醚相并将水相用乙醚(50mL)再萃取一次。用硫酸镁干燥合并的乙醚相并浓缩, 得到(R) - 3 - 甲苯磺酰氧甲基 - 1 - 甲基哌啶为白色固体(2.4g, 42%, m.p. 74.5-81.0 °C)。

B. 其中 P 是叔丁氧羰基的(2a)的制备

将 3 - 哌啶羧酸乙酯(200g)与(-) - D - 酒石酸(191g)的 95 % 的热乙醇合并。将所得沉淀过滤并从 95 % 乙醇中重结晶 6 次, 得到用手性 HPLX 分析测定为高光学纯度的(S) - 3 - 哌啶羧酸乙酯 D - 酒石酸盐。

将氢氧化钠水溶液(31.2g 于 100mL 水中)加到(S) - 3 - 哌啶羧酸乙酯 D - 酒石酸盐(100g)的四氢呋喃(1L)溶液中, 同时保持温度在 8 °C 以下。加完后, 保持温度在 10 °C 以下滴加二叔丁基二碳酸酯(100g)的四氢呋喃(200mL)。2.5 小时后, 将反应物在乙酸乙酯(2L)和水(2L)中分配。除去有机相, 用水(2X500mL)和盐水(300mL)洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。将剩余物溶解在无水四氢呋喃(1L)中并冷却至 10 °C。

保持温度在 10 °C 以下滴加硼氢化锂(200mL, 2.0M 的四氢呋喃溶液), 并



将反应在室温搅拌 24 小时。再加入硼氢化锂(20mL)并且将反应混合物在室温再搅拌 20 小时。慢慢加入硫酸钠十水合物(50g)，并过滤混合物。用乙酸乙酯(200mL)洗涤固体，浓缩，并分配在乙醚(1L)和盐水(500mL)中。用硫酸镁干燥乙醚相并浓缩，得到(S)-N-(叔丁氧羰基)-3-羟基甲基哌啶为白色固体(47g)。

制备例 3

式(3)化合物的制备

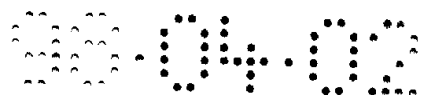
A. 其中 R^2 和 R^6 是甲基， R^3 ， R^4 和 R^5 是氢，及 P 是叔丁氧羰基的(3)的制备

10 在干燥的氮气气氛下，将(S)-N-(叔丁氧羰基)-3-羟基甲基哌啶(11.0g, 51.1mmol)和三苯膦(14.7g, 56.2mmol)加到溶解在无水四氢呋喃(200mL)中的 2, 6-二甲基苯酚(6.24g, 51.1mmol)溶液中。用冰浴冷却该溶液并以保持温度在 10 °C 以下的速度滴加偶氮二羧酸二乙酯(6.9mL, 56.2mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液。加完后，将混合物在室温搅拌 48 小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯(1L)和水(1L)中。用水(3X300mL)，盐水(200mL)洗涤有机相，干燥，过滤并且在硅胶上进行色谱分离，用乙酸乙酯/己烷(9: 1)洗脱并浓缩，得到(S)-(N-叔丁氧羰基)-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶为澄清油(13.0g, 45.2 %)。

20 B. 其中 R^2 和 R^6 是甲基， R^3 和 R^5 是氢， R^4 是溴，及 P 是叔丁氧羰基的(3)的制备

在 1.5 小时内将偶氮二羧酸二乙酯(16.1mL, 102.2mmol)的四氢呋喃(50mL)滴加到冰冷冷却的(S)-N-(叔丁氧羰基)-3-羟基甲基哌啶(20.0g, 92.9mmol)，4-溴-2, 6-二甲基苯酚(18.7g, 92.9mmol)，和三苯膦(26.8g, 102.2mmol)的四氢呋喃(300mL)溶液中，同时保持温度在 10 °C 以下。加完后，25 将混合物在室温搅拌 48 小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯(1L)和水(1L)中。再用乙酸乙酯(2X200mL)萃取水相后，用盐水(250mL)洗涤合并的乙酸乙酯相，用硫酸镁干燥并浓缩，得到稠的黄色油状物。将该油状物与己烷(500mL)和乙醚(50mL)合并并搅拌 30 分钟。过滤除去所得白色沉淀并用己烷(50mL)洗涤。浓缩合并的滤液得到(S)-(N-叔丁氧羰基)-3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶，为澄清黄色油(44g)。

实施例 1



式 Ia 化合物的制备

A. 其中 R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, R^4 是溴的 Ia 的制备

在 20 分钟内及温度 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 将三氟乙酸(80mL)滴加到(S)-(N-叔丁氧羰基)-3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶(37.0g,92.9mmol)的二氯甲烷(250mL)溶液中。加完后, 将反应混合物在室温搅拌 2 小时。然后蒸发溶剂并将剩余物分配在 25 % 氢氧化钠水溶液(200mL)和乙醚(500mL)中。除去有机相并用另外的乙醚(2X300mL)萃取水相。用盐水(100mL)洗涤合并的乙醚相, 用硫酸镁干燥 2 小时, 过滤得到(S)-3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶。

10 用 1M 盐酸的乙醚(102mL)溶液处理(S)-3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶的乙醚溶液。过滤所得白色沉淀, 并真空干燥得到(S)-3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶盐酸盐(29.5g,94.5%,m.p.>280 $^{\circ}\text{C}$)。

15 B. 类似地, 用其它式(3)化合物代替(S)-(N-叔丁氧羰基)-3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶, 按照实施例 1A 的方法, 制备下列式 Ia 化合物:

3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶盐酸盐, m.p.263.3-264.7 $^{\circ}\text{C}$;

3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶盐酸盐, m.p.204.1-205.7 $^{\circ}\text{C}$;

20 (S)-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶盐酸盐, m.p.228.4-229.8 $^{\circ}\text{C}$;

3-(4-氯-2, 6-二甲基苯氧基甲基)吡啶盐酸盐, m.p.176.1-178.2 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 2

式 I 化合物的制备

25 其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, R^4 是溴的 I 的制备

A. 在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 及干燥氮气下, 将 3-羟基甲基-1-甲基吡啶(0.4mL,3.14mol)和三苯膦(1.01g,3.85mmol)加到 4-溴-2, 6-二甲基苯酚(517mg,2.57mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中, 随后滴加偶氮二羧酸二乙酯(0.57mL,3.60mmol)。将混合物在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 4 小时并真空除去溶剂。将剩余物在硅胶上纯化。用含有 0.25 % 氢氧化铵的 5 % 甲醇的二氯甲烷洗脱得到 3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基吡啶, 为油状物



(531mg,66%).

用 1N 盐酸的乙醚处理 3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶, 并将沉淀的盐从乙腈/叔丁基甲基醚中重结晶得到 3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 180.9-183.5 °C.

5 B. 类似地, 按照上述实施例 2A 的方法, 只是用其它式(1)化合物代替 4-溴-2,6-二甲基苯酚, 制备下列式 I 的其它化合物:

3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 163.2-163.7 °C;

10 3-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶富马酸盐, m.p. 155.4-155.9 °C;

3-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 160.1-161.3 °C;

3-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶富马酸盐, m.p. 171.0-172.3 °C;

15 3-[(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 124.7-125.8 °C;

3-(2,4,6-三甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 169.0-171.2 °C;

20 3-(2,6-二甲基-4-苯基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 243.6-244.6 °C;

3-苯氧基甲基-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 155.2-156.2 °C;

3-(4-氯苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 211.4-211.6 °C;

3-(4-溴苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 236.0-237.3 °C;

25 3-(4-甲氧基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 148.3-148.9 °C;

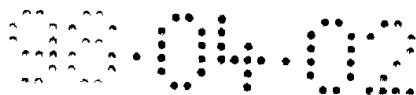
3-(2-甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 191.6-192.3 °C;

3-(3-甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 140.8-141.9 °C;

3-(4-甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 173.8-174.5 °C;

30 3-(2,4-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 180.3-183.5 °C;

3-(3,5-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐, m.p. 182.0-



182.5 °C;

3 - (4 - 溴 - 2 - 甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶盐酸盐, m.p. 192.9-193.3 °C;

5 3 - (2, 6 - 二氯苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶盐酸盐, m.p. 170.5-172.2 °C;

3 - (2, 6 - 二氯 - 4 - 氟苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶盐酸盐, m.p. 151.0-151.7 °C;

3 - (2, 4, 6 - 三氯苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶盐酸盐, m.p. 159.9-160.4 °C;

10 3 - [2,6 - 甲基 - 4 - (3 - 硝基苯基)苯氧基甲基] - 1 - 甲基哌啶盐酸盐, m.p. 198.5-199.5 °C; 及

3 - [4 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基] - 1 - 甲基哌啶盐酸盐,

¹H NMR (300 Mhz, CDCl₃): a 0.16 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.10-1.19 (m, 1H), 1.63-1.96 (m, 5H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.79 (br d, J=11 Hz, 1H), 3.11 (br d, J=11 Hz, 1H), 3.56 (d, J=6 Hz, 2H), 6.45 (s, 2H).

20 C. 或者, 将(R) - 3 - 甲苯磺酰氧基甲基 - 1 - 甲基哌啶 (100mg, 0.35mmol), 4 - 溴 - 2, 6 - 二甲基苯酚(75mg, 0.37mmol), 和碳酸铯(240mg, 0.74mmol)的二甲基甲酰胺(4mL)溶液在氮气下加热至 65 °C 1.5 小时。将溶液冷却至室温并在乙酸乙酯(50mL)和水(30mL)中分配。除去有机相并用乙酸乙酯(30mL)萃取水相 1 次。用硫酸镁干燥合并的乙酸乙酯层并浓缩得到(R) - 3 - (4 - 溴 - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基 - 哌啶, 为澄清油。用手性 HPLC(Chiralpak AD, 97:3:0.1 己烷/2 - 丙醇/二乙胺)分析时, 该物质与实施例 2E 制备的物质相同。

25 D. 或者, 将甲酸(16.7mL, 333mmol)和甲醛水溶液(37 %, 9.1mL)滴加到在冰浴中冷却的(S) - 3 - (4 - 溴 - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基)哌啶 (24.1g, 80.8mmol)中。加完后, 将反应放在温度 95 °C 的油浴中 4 小时。将混合物冷却至室温并在 15%氢氧化钠水溶液(200mL)和乙醚(600mL)中分配。再用乙醚(300mL)萃取水相两次, 并合并乙醚相, 用盐水(150mL)洗涤, 干燥并浓缩。将剩余物在硅胶上进行色谱分离, 用丙酮/己烷(1: 1)洗脱并浓缩得到 (S) - 3 - (4 - 溴 - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基 - 哌啶, 为澄清

油。

将(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶溶解在乙醚(600mL)中并用 1M 盐酸的乙醚(90mL)溶液处理。过滤所得白色沉淀并真空干燥得到(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶盐酸盐(25.5g,87%,m.p. 209.7-210.5 °C)。

E.类似地,用(R)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)哌啶代替(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)哌啶,并按照上述实施例 2D 的方法制备化合物(R)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶, m.p. 211.6-212.6 °C。

10

实施例 3

式 I 化合物的另一种制备

其中 R¹, R² 和 R⁶ 是甲基, R³, R⁴ 和 R⁵ 是氢的 I 的制备

A. 在干燥的氮气气氛下,在 30 分钟内,将 1M 氯化铝锂(45mL,45mmol)滴加到(S)-N-(叔丁氧羰基)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)哌啶(13.0g,40.6mmol)的无水四氢呋喃(250mL)中。加完后,将反应混合物加热回流 4 小时,在室温搅拌 20 小时,并通过小心加入固体硫酸钠十水合物(70g)淬灭。过滤除去硫酸钠并用乙酸乙酯(3X150mL)洗涤。浓缩合并的滤液,并将剩余物在硅胶上进行色谱分离,用二氯甲烷/甲醇(9.5:0.5)洗脱得到(S)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶,为澄清油(8.0g)。

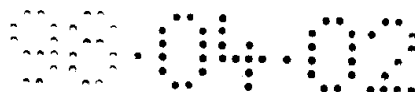
20 将(S)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶(8.0g)溶解在乙醚(500mL)中并用 1M 盐酸的乙醚(37.7mL)处理。过滤分离稠的白色沉淀,用乙醚(75mL)洗涤,并干燥得到(S)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶盐酸盐(8.6g,93%,m.p. 149.8-151.3 °C)。

25 B. 类似地,用其它式(3)化合物代替(S)-N-(叔丁氧羰基)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)哌啶,按照上述实施例 3A 的方法,制备下列式 I 化合物:

(R)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶盐酸盐, m.p. 151.7-152.8 °C;

30 (S)-3-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基-哌啶盐酸盐, m.p. 172.0-173.0 °C;

(S)-3-苯氧基甲基-1-甲基-哌啶盐酸盐, m.p. 152.7-153.2 °C;



及

(R)-3-苯氧基甲基-1-甲基-哌啶盐酸盐, m.p. 152.5-153.4 °C.

实施例 4

式 I 化合物的另一种制备

5 其中 R¹ 是环丙基甲基, R² 和 R⁶ 是甲基, R³, R⁴ 和 R⁵ 是氢的 I 的制备

A. 在 15 分钟内将环丙基碳酰氯(1.7mL, 18mmol)滴加到冰冷却的含有 (S)-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐(4.4g, 17mmol), 碳酸氢钠水溶液(75mL), 及乙酸乙酯(100mL)的混合物中。加完后, 将反应在室温搅拌 1 小时, 分离所得乙酸乙酯相并浓缩。在氮气氛下将剩余物溶解在无水四氢呋喃(125mL)中并滴加 1M 氯化铝锂的四氢呋喃(18.9mL)溶液。加完后, 将反应混合物加热回流 2 小时, 然后冷却至室温。在搅拌下慢慢加入硫酸钠十水合物(10g)并过滤混合物。浓缩滤液并在硅胶上进行色谱分离, 用丙酮/己烷(1:3)洗脱得到(S)-1-环丙基甲基-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶, 为油状物。

15 将(S)-1-环丙基甲基-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶溶解在无水乙醚(125mL)中并用 1M 盐酸的乙醚(18.9mL)处理。收集白色沉淀并真空干燥得到(S)-1-环丙基甲基-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐(3.6g, 66%, m.p. 137.3-137.5 °C)。

20 B. 类似地, 用其它式 Ia 化合物代替(S)-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐, 并任意用其它酰氯代替环丙基碳酰氯, 按照上述实施例 4A 的方法制备下列式 I 化合物:

1-环丙基甲基-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐, m.p. 147.5-148.0 °C;

25 (R)-1-环丙基甲基-3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐, m.p. 137.5-138.1 °C;

3-(2, 6-二甲基苯氧基甲基)-1-乙基哌啶盐酸盐, m.p. 157.2-160.0 °C;

3-苯氧基甲基-1-乙基哌啶盐酸盐, m.p. 168.3-169.8 °C; 及

3-苯氧基甲基-1-环丙基甲基哌啶盐酸盐, m.p. 151.7-153.3 °C.

30

实施例 5

式 I 化合物的另一种制备



其中 R^1 是 2-二甲氨基乙基, R^2 和 R^6 是甲基, R^3 , R^4 和 R^5 是氢的 I 的制备

- 5 将氯乙酰氯(1.5mL,19mmol)滴加到冰浴冷却的 3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐(4.0g,16mmol)的饱和碳酸氢钠水溶液(70mL)和乙醚(100mL)混合物中。加完后,将反应在室温搅拌 2 小时。除去乙醚相并浓缩,将剩余物溶解在无水甲醇(100mL),同时用冰浴冷却。将二甲胺气体慢慢通入上述溶液 15 分钟,并将混合物在室温搅拌 20 小时。蒸发溶剂并在氮气氛下将剩余物溶解在无水四氢呋喃(150mL)中,加入 1M 氯化铝锂的四氢呋喃(17.2mL)。将反应混合物加热回流 4 小时并在室温搅拌 20 小时。慢慢加入固体硫酸钠十水合物(25g)并过滤混合物。将固体用乙酸乙酯(100mL)洗涤两次并浓缩合并的有机相。将剩余物在 10 % 盐酸水溶液(40mL)和乙醚(50mL)中分配。用 50 % 氢氧化钾将水相碱化并用乙醚(3X50mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机相并干燥得到 3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-(2-二甲氨基乙基)哌啶的溶液。
- 10 将 3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-(2-二甲氨基乙基)哌啶溶液用 1M 盐酸的乙醚(17.2mL)溶液处理。过滤分离所得白色沉淀,然后真空干燥得到 3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-(2-二甲氨基乙基)哌啶盐酸盐(4.0g,71%,m.p. 263.2-263.5 °C)。

实施例 6

20 式 I 化合物的另一种制备

其中 R^1 是 3-甲磺酰氨基丙基, R^2 和 R^6 是甲基, R^3 , R^4 和 R^5 是氢的 I 的制备

- 25 将 3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)哌啶盐酸盐(1.0g,3.9mmol)悬浮在乙酸乙酯(60mL)中并用 10 % 氢氧化钠水溶液(50mL)洗涤。除去乙酸乙酯相,干燥并浓缩后,将剩余物溶解在二甲基甲酰胺(15mL)中。加入碳酸钾(0.65g,4.7mmol)然后将 N-(3-环丙基)-甲磺酰胺(810mg,4.7mmol)滴加到上述混合物中,并在室温搅拌 20 小时,然后在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)中分配。用另外的乙酸乙酯(2X50mL)萃取水相,并用盐水(60mL)洗涤合并的乙酸乙酯相,干燥,并浓缩。将剩余物在硅胶上进行色谱分离,用含有 1 % 三乙胺的丙酮/己烷(1:1)洗脱并浓缩,得到 3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-(3-甲磺酰氨基)丙基哌啶,为澄清油。
- 30



将 3 - (2, 6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - (3 - 甲磺酰氨基)丙基哌啶溶解在乙醚(30mL)中并用 1M 盐酸的乙醚(4.7mL)处理。过滤分离所得白色沉淀得到 3 - (2, 6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - (3 - 甲磺酰氨基)丙基哌啶盐酸盐(650mg, 43%, m.p. 收缩 51 °C)。

5

实施例 7

式 I 化合物的另一种制备

其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 R^4 是羟基的 I 的制备

10 向 3 - [4 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基] - 1 - 甲基哌啶(3.2g, 8.8mmol)的含有 20 % 的乙酸(5.5mL, 19mmol)在 0 °C 的四氢呋喃(50mL)溶液中加入 1M 四丁基氯化铵的四氢呋喃(17.5mL)。将该混合物从 0 °C 到室温搅拌过夜并真空浓缩。将剩余物在水和二氯甲烷中分配。干燥有机相并浓缩, 将剩余物在硅胶上纯化, 用含有 0.25 % 氢氧化铵的 5 % 甲醇的二氯甲烷洗脱, 得到 3 - (4 - 羟基 - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶。

15 将该产物转化为盐酸盐并从乙醇/叔丁基甲基醚中重结晶得到 3 - (4 - 羟基 - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶盐酸盐(1.46g, 58%, m.p. 224.5-225.5 °C)。

实施例 8

式 I 化合物转换为其它式 I 化合物

20 其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 R^4 是 3 - 甲氧基苯基的 I 的制备

25 向 3 - (4 - 溴 - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基) - 1 - 甲基哌啶(531mg, 1.70mmol)的甲苯(10mL)溶液中加入 3 - 甲氧基苯基硼酸(319mg, 2.10mmol), 四 - (三苯膦)钯(0)(58mg, 0.05mmol), 和 2M 碳酸钠(1.7mL, 3.4mmol)。将该混合物在 100 °C 搅拌过夜并冷却至室温。将溶液在水和乙酸乙酯中分配。有机相用水, 盐水洗涤两次, 并浓缩。除去溶剂并将剩余物在硅胶上纯化, 用含有 0.25 % 氢氧化铵的 5 % 甲醇的二氯甲烷洗脱, 得到 3 - [4-(3-甲氧基苯基) - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基] - 1 - 甲基哌啶。

30 将该产物转化为盐酸盐并从乙酸乙酯中重结晶得到 3 - [4-(3-甲氧基苯基) - 2, 6 - 二甲基苯氧基甲基] - 1 - 甲基哌啶盐酸盐(301mg, 45%, m.p. 175.2-178.8 °C)。



实施例 9

式 I 化合物转换为其它式 I 化合物的另一种方法

其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 R^4 是 3-氨基苯基的 I 的制备

- 5 将 3-[2, 6-二甲基-4-(3-硝基苯基)苯氧基甲基]-1-甲基哌啶(785mg, 2.21mmol), 乙醇(10mL), 及乙酸乙酯(5mL)的混合物在氢气氛下用氧化钨(50mg)氢化过夜。将反应用氮气清洗并用硅藻土过滤。用甲醇和乙酸乙酯洗涤固体。将滤液和洗液合并得到 3-[4-(3-氨基苯基)-2, 6-二甲基苯氧基甲基]-1-甲基哌啶, 为黄色油状物(735mg, 定量)。
- 10 将上述部分油状物(175mg)用 1N 盐酸盐的乙醚处理并从甲醇/乙醚中重结晶, 得到 3-[4-(3-氨基苯基)-2, 6-二甲基苯氧基甲基]-1-甲基哌啶盐酸盐(193mg, m.p. 272.3-273.9 °C)。

实施例 10

式 I 化合物转换为其它式 I 化合物的另一种方法

- 15 其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 R^4 是 3-乙酰氨基苯基的 I 的制备

- 在 0 °C 向 3-[4-(3-氨基苯基)-2, 6-二甲基苯氧基甲基]-1-甲基哌啶(513mg, 1.58mmol)的二氯甲烷溶液中加入吡啶(1.3mL, 16mmol)和乙酸酐(0.75mL, 8.0mmol)。将该混合物在 0 °C 至室温搅拌过夜, 并用水和乙酸乙酯稀
- 20 释。用二氯甲烷(3X)萃取水相, 干燥有机相并浓缩。将剩余物在硅胶上纯化, 用含有 0.5 % 氢氧化铵的 10 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 3-[4-(3-乙酰氨基苯基)-2, 6-二甲基苯氧基甲基]-1-甲基哌啶(479mg, 82 %)。

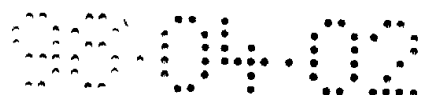
- 将 3-[4-(3-乙酰氨基苯基)-2, 6-二甲基苯氧基甲基]-1-甲基哌啶用 1N 盐酸的乙醚处理并从甲醇/叔丁基甲基醚中重结晶, 得到 3-[4-(3-乙酰氨基苯基)-2, 6-二甲基苯氧基甲基]-1-甲基哌啶盐酸盐(m.p. 231.0-231.9 °C)。
- 25

实施例 11

式 I 化合物的 N-氧化物的制备

- 其中 R^1 , R^2 和 R^6 是甲基, R^3 和 R^5 是氢, 及 R^4 是溴的 I 的 N-氧化物的制备
- 30

A. 将(S)-3-(4-溴-2, 6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶



盐酸盐(338mg,0.97mmol)在乙醚和氢氧化钠水溶液中分配。干燥乙醚并浓缩得到一种油状物，将其溶解在二氯甲烷(10mL)中。向该溶液中加入间-氯过苯甲酸(327mg,50-60%)。30 分钟后，用二氯甲烷稀释反应混合物，然后用 10 % 硫代硫酸钠水溶液洗涤并用碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次。干燥后，浓缩二氯甲烷溶液并将剩余物从乙酸乙酯中重结晶得到(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶 N-氧化物(90.1mg,m.p. 210.0-211.0 °C)。

B. 类似地，用(S)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐代替(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐，按照上述实施例 11A 的方法制备(S)-3-(2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶-N-氧化物(m.p. 203.5-204.8 °C)。

实施例 12

该实施例说明含有式 I 活性化合物，例如(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐的口服代表性药物制剂的制备。

成分	每片中的量, mgs
活性化合物	200
乳糖，喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2

将上述成分混合并装入硬明胶胶囊中。

在该实施例的口服药物制剂的制备中可使用其它式 I 化合物作为活性化合物。

实施例 13

该实施例说明另一种含有式 I 活性化合物，例如(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐的口服代表性药物制剂的制备。

成分	每片中的量, mgs
活性化合物	400
玉米淀粉	50
乳糖	145
硬脂酸镁	5

将上述成分立即混合并压成单个标记的片剂。

在该实施例的口服药物制剂的制备中可使用其它式 I 化合物作为活性化合物。

实施例 14

该实施例说明含有式 I 活性化合物，例如(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐的代表性药物制剂的制备。

具有下列组分的口服悬浮液。

成分	
活性化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
羟苯甲酸甲酯	0.1g
粒化糖	25.5g
山梨糖醇(70 % 的溶液)	12.85g
硅酸镁铝(Vanderbilt Co.)	1.0g
矫味剂	0.035ml
色素	0.5mg
蒸馏水	适量至 100ml

在该实施例的口服药物制剂的制备中可使用其它式 I 化合物作为活性化合物。

实施例 15

该实施例说明含有式 I 活性化合物，例如(S)-3-(4-溴-2,6-二甲基苯氧基甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐的代表性口服药物制剂的制备。

制备含有下列组分的缓冲至 pH 为 4 的可注射制剂：

成分	
活性化合物	0.2g
乙酸钠缓冲液(0.4M)	2.0ml
HCl(1N)	适量至 pH4
水(蒸馏，灭菌)	适量至 20ml

在该实施例的注射制剂的制备中可使用其它式 I 化合物作为活性化合物。

钠通道的测定按 Kourtney 和 Stricharz,《局部麻醉剂》(Local Anesthetics), Springer-Verlag, New York, 1987 所述方法进行。简而言之,从大鼠体取出迷走神经,接着用对比溶液或试验化合物溶液对它们进行过冷处理。电击神经以刺激神经搏动的传播。测量同步化合物作用电位的幅度;通过灌注化合物使钠通道被阻断而使幅度降低。

该研究表明式 I 化合物是极有应用前景的钠通道阻断剂,尤其是用这种方法以较高频率试验时。

实施例 19

机械异常性疼痛的体内测定

该试验用来测定式 I 化合物在体内模型中对缓解由脊柱神经结扎产生的一种神经痛症状(即机械异常性疼痛)的效能。

用 Kim 和 Chung,《疼痛》(Pain), 1992, 50: 355 - 363 所述方法引发大鼠的触觉异常性疼痛。简而言之,用腹膜内剂量戊巴比妥钠(65mg/kg)加必要剂量的麻醉剂将大鼠麻醉。然后使各动物呈俯卧状,外侧开一个 3cm 的切口,在 L₄ - S₂ 位置将左侧脊柱旁肌肉与脊突分离。为了直观验明 L₄ - L₆ 脊柱神经,将 L₆ 横切突除下。然后分别剥离 L₅ 和 L₆ 脊柱神经并用丝线扎紧。伤口用丝绸缝合线逐层缝合。这些措施使大鼠对机械刺激的敏感性显著增加,而所说刺激不会引起正常大鼠任何反应。

机械敏感性用 Chaplan 等人,《神经科学方法杂志》(J. Neurosci. Methods), 1994, 53: 55 - 63 所述方法测定。简而言之,用一组 8 根各种刚度的 Von Frey 丝和以绑住的力量将与结扎部位同侧的后爪的足底表面绑住。丝线绑在这个位置不超过 3 秒钟或直到大鼠呈现阳性异常性疼痛反应。阳性异常性疼痛反应表现为当拍打或握住爪子时该爪子立刻举起。使用各丝线的顺序和频率用 Dixon 上-下方法测定。试验从中长丝线开始使用,然后以连贯的方式接下去,长度或者递增,或者递减,取决于最初的丝线得到的是阴性反应还是阳性反应。

结果表明口服给药后 1 小时,式 I 化合物的最小有效剂量低到 300mg/kg。总之,用这种方法试验发现,本发明化合物对缓解(扭转)机械异常性疼痛等症状是有效的。

实施例 20

冷异常性疼痛的体内测定

该试验用来测定化合物对缓解单侧单神经病产生神经痛的一种症状(即冷异常性疼痛)的效能。

基本用 Bennet 和 Xie, 《疼痛》(Pain), 1988, 33: 87 - 107 所述方法用慢性缩窄损伤(Chronic Constriction Injury)模型诱发大鼠单侧单神经病。

5 简而言之, 用腹腔内剂量戊巴比妥钠(65mg/kg)将大鼠麻醉。用 Novasan 将每个大鼠的后肢的外侧洗净刮净。采用无菌技术在后肢的大腿中部外侧开一个切口。股二头肌被解剖开, 露出坐骨神经。将每个大鼠右后肢的坐骨神经每隔 1 - 2 毫米宽松地绑扎 4 道。在每个大鼠的左侧也同样解剖, 只是不绑扎坐骨神经。用连续方式缝合肌肉, 皮肤也用伤口夹闭合。

10 评价患有单侧单神经病大鼠对急性和慢性冷异常性疼痛敏感性。简而言之, 将每个大鼠放在装有金属盘的有机玻璃箱中, 金属盘距底部 6cm。在箱中灌入冰水, 水面高于金属盘 2.5cm。整个实验过程中保持温度为 0℃。启动定时器, 测量大鼠的反应潜伏期, 精确至十分之一秒。“反应”被定义为结扎的右后爪迅速从水中全部拽出, 同时动物静止不动。动物走动时夸张的腿
15 不记作反应。最大浸泡时间是 20 秒, 每次试验的间隔为 20 分钟。筛选的标准是 1)两次试验的平均时间少于或等于 13 秒, 及 2)两次试验的评分是一致的。在手术后 4 - 10 天对冷过敏的动物进行筛选, 并对基于上述标准的剂量反应研究进行选择。服药前筛选值被用作动物的冷异常性疼痛评分基线。

对于急性研究, 动物接受口服注射并在服药后第 1, 3 和 5 小时进行冷
20 异常性疼痛试验。剂量取决于式 I 化合物的游离碱形式。当试验是进行急性冷异常性疼痛测定时, 要达到抗异常性疼痛效果式 I 化合物的剂量一般为 100mg/kg。高剂量(高达 600mg/kg)抑制冷异常性疼痛的效果可延续到服药后 5 小时。

对于慢性研究, 动物接受口服注射载体(去离子水, 10mL/kg)或式 I 化合物
25 物(10 或 20mg/kg), 前 4 天日服两次, 第 5 天服一次。在第一天上午 8 点之后第 1, 3 和 5 小时对动物进行冷异常性疼痛试验, 和在第 3 和 5 天的上午 8 点给药之后的第 5 小时进行试验。2 天后(第 7 天)对进行冷异常性疼痛试验的动物进行测定, 检查是否有试验药物失去。在进行冷异常性疼痛筛选之后, 动物再接受上述剂量的口服注射载体或式 I 化合物以产生显著的强烈抗异常
30 性疼痛效果(300mg/kg 口服)。这次给药 1 小时后, 再对动物进行冷异常性疼痛试验。对于慢性研究, 以限制剂量的一部分进行式 I 化合物的口服给药可

以产生 15 倍第 5 天急性剂量的抗异常性疼痛效果(即 20mg/kg 慢性对 300mg/kg 急性)。在第 7 天, 48 小时清洗之后, 对动物重新进行试验发现, 异常性疼痛又回到它们的基线分。因此认为, 式 I 化合物产生的缓解作用是对神经病经历的病理生理学症状无改善作用。重要的是, 式 I 化合物的急性
5 活性剂量(300mg/kg)用在慢性研究结束时(第 7 天)产生显著的抗异常性疼痛效果, 表示不对慢性给药作用 产生耐药性。

在这种测定方法中看到的长效和强效作用, 为本发明化合物在治疗神经痛提供了强有力的支持。

实施例 21

10

机械痛觉过敏的体内测定

该试验用来测定化合物对缓解由单侧单神经病产生的一种神经痛症状(即机械痛觉过敏)的效能。

用 Bennet 和 Xie, 《疼痛》(Pain), 1988, 33: 87 - 107 所述方法通过宽松绑扎右侧普通坐骨神经造成慢性缩窄损伤。让左面的普通坐骨神经
15 可以看见但不产生虚假症状。

根据 Koch 等人, 《麻醉学》(Analgnesia), 1996, 2(3), 157 - 164 对有慢性缩窄损伤的大鼠用针刺刺激进行机械痛觉过敏测定。简而言之, 将大鼠放在装有温暖有穿孔的金属底板的有机玻璃箱的各格中。轻轻针刺结扎(右)和虚假(左)后爪的足底表面之后测量后爪拽回的时间。

20 本发明化合物将这种试验时带慢性缩窄损伤的鼠被针刺刺激引起的机械痛觉过敏缓解(逆转)延长了 5 小时。

实施例 22

热痛觉过敏的体内测定

25 该试验用来测定化合物对缓解由单侧单神经病产生的一种神经痛症状(即热痛觉过敏)的效能。

对实施例 21A 中所述的已经手术的大鼠在手术后至少 10 天进行热痛觉敏感性评价。简而言之, 将鼠放在于可提升玻璃平台上倒放的有机玻璃笼下面, 玻璃下面的辐射热源对准后爪的足底。测量后爪从底板拽出前的时间, 精确到十分之一秒。终止热刺激的时间为 20 秒。要对火进行标定使得在刺激
30 期间不致烧到或燎到皮肤。在每个试验阶段对每个后爪进行 4 个潜伏期的测量, 试验期间每隔 5 分钟交换一下左右后爪。将每一侧的潜伏期进行平均,



得到差值。从手术后 12 天起随机指定预先选择的大鼠接受药物或载体注射。

口服本发明化合物对患有单侧单神经病的大鼠产生有效的抗痛觉过敏作用。试验证明剂量高达 300mg/kg 也没有副作用。式 I 化合物能有效抑制患有单侧单神经病的大鼠的热痛觉过敏，同时口服后也完全是安全的。因此，

5 用这种方法试验时本发明化合物对治疗神经痛将是有效的, 而且产生副作用的概率较低。

10 本发明已经用具体实施例进行了说明，但本领域技术人员应该理解，不脱离本发明真实构思和范围的各种变化和等价替换都可以进行。另外，可以采取许多适应具体情况、材料、物质、方法、方法步骤或步骤组合的改进措施，来达到本发明构思和范围的目的。所有这些改进都在本文所附权利要求书的范围之内。