

[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 200480002568.1

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100347168C

[22] 申请日 2004. 1. 26

[21] 申请号 200480002568.1

[30] 优先权

[32] 2003. 2. 18 [33] IT [31] MI2003A000287

[86] 国际申请 PCT/EP2004/000647 2004. 1. 26

[87] 国际公布 WO2004/074275 英 2004. 9. 2

[85] 进入国家阶段日期 2005. 7. 21

[73] 专利权人 方济各安吉利克化学联合股份有限公司

地址 意大利罗马

[72] 发明人 M·A·阿里希 N·卡佐尔拉

A·古格利尔莫蒂 G·弗尔罗蒂

G·鲁纳 L·普兰扎尼

[56] 参考文献

US3705175A 1972. 12. 5

EP0732333A 1996. 9. 18

EP0908459A 1999. 4. 14

审查员 周子文

[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 顾颂邈

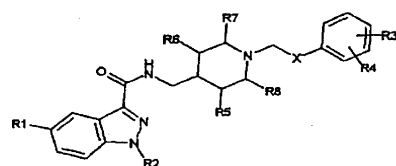
权利要求书 8 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

具有止痛活性的吡唑酰胺类

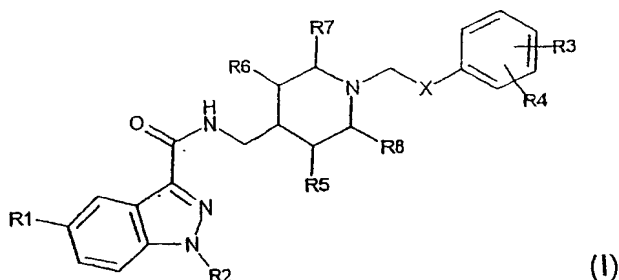
[57] 摘要

本发明涉及吡唑酰胺(I)及其与药物上可接受的酸形成的加成盐、其制备方法和含有它们的药物组合物,其中X、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7和R8具有本说明书中指定的含义。



(I)

1. 通式 I 的吲唑酰胺或其与药物上可接受的有机酸或无机酸形成的酸加成盐:



其中

X 为 NHC(O) 或 C(O)NH 基团;

R1 为氢或卤原子或氨基羰基、乙酰氨基、磺酰基甲基、氨基磺酰基甲基、直链或支链 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基;

R2 为氢原子或直链或支链 C₁₋₆ 烷基或芳基 (C₁₋₃) 烷基, 其中上述基团任选被一个或多个选自卤原子、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基的取代基取代;

R3 和 R4 相同或不同, 为氢或卤原子或氨基、硝基、羟基、直链或支链 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、二 (C₁₋₃) 烷氨基、乙酰氨基或

0-(C₁₋₃) 烷基苯基; 或 R3 和 R4 一起形成 5-至 7-元环, 其中所述环原子中的一个或两个可以为选自 N、S 和 O 的杂原子;

R5、R6、R7 和 R8 相同或不同, 为 H 或甲基。

2. 权利要求 1 的吲唑酰胺, 其特征在于 R1 为 H、甲基或甲氧基。

3. 权利要求 1 或 2 的吲唑酰胺, 其特征在于 R2 为 H、甲基或异丙基。

4. 权利要求 1 或 2 的吲唑酰胺, 其特征在于 R3 为 H, 甲基, 羟基,

氨基或二甲氨基。

5. 权利要求 1 或 2 的吡唑酰胺, 其特征在于 R4 为 H、甲基或羟基。

6. 权利要求 1 或 2 的吡唑酰胺, 其特征在于 R5、R6、R7 和 R8 为 H。

7. 权利要求 1 或 2 的吡唑酰胺, 其特征在于它为药物上可接受的有机酸或无机酸的加成盐, 所述的药物上可接受的有机酸或无机酸选自草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、磷酸和硫酸。

8. N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

9. 上述权利要求 8 所述化合物的盐酸盐。

10. N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

11. 上述权利要求 10 所述化合物的甲苯磺酸盐。

12. N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

13. 上述权利要求 12 所述化合物的盐酸盐。

14. N3-((1-(2-氧代-2-((4-((苯基甲基)氧基)苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药物上

可接受的酸加成盐。

15. N3-((1-(2-((4-羟基苯基)氨基)-2-氧代乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

16. 上述权利要求 15 所述化合物的盐酸盐。

17. N3-((1-(2-氧代-2-((4-硝基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

18. N3-((1-(2-氧代-2-((4-氨基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

19. 上述权利要求 18 所述化合物的二盐酸盐。

20. 5-甲基-N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

21. 上述权利要求 20 所述化合物的盐酸盐。

22. 5-甲基-N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

23. 上述权利要求 22 所述化合物的盐酸盐。

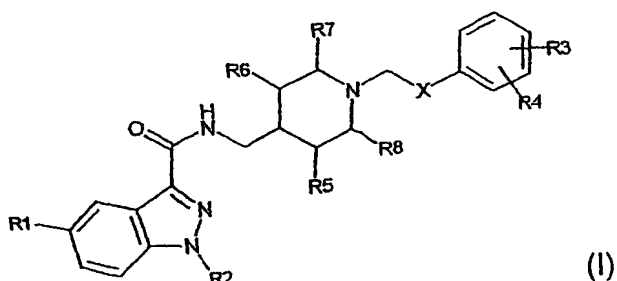
24. N3-((1-(2-氧代-2-((4-(二甲氨基)苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

25. 上述权利要求 24 所述化合物的二盐酸盐。

26. N3-((1-(2-氧代-2-((2,6-二甲基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺或其药物上可接受的酸加成盐。

27. 上述权利要求 26 所述化合物的草酸盐。

28. 制备通式 I 的吡唑酰胺或其与药物上可接受的有机酸或无机酸形成的酸加成盐的方法：



其中：

X 为 NHC(O) 或 C(O)NH 基团；

R1 为氢或卤原子或氨基羰基、乙酰氨基、磺酰基甲基、氨基磺酰基甲基、直链或支链 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；

R2 为氢原子或直链或支链 C₁₋₆ 烷基或芳基 (C₁₋₃) 烷基，其中上述基团任选被一个或多个选自卤原子、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基的取代基取代；

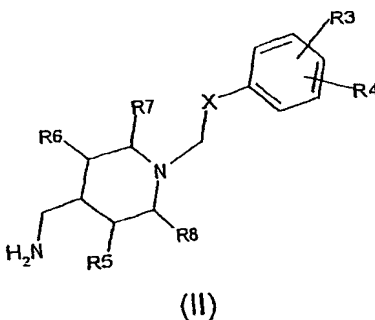
R3 和 R4 相同或不同，为氢或卤原子或氨基、硝基、羟基、直链或支链 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、二 (C₁₋₃) 烷氨基、乙酰氨基或

0-(C₁₋₃)烷基苯基；或 R₃ 和 R₄ 一起形成 5-至 7-元环，其中所述环原子中的一个或两个可以为选自 N、S 和 O 的杂原子；

R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 相同或不同，为 H 或甲基；

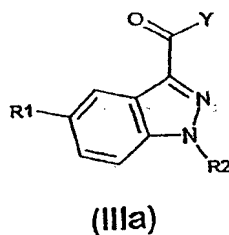
其特征在于该方法包括下列步骤：

a) 使通式 (II) 的胺与通式 (IIIa) 或通式 (IIIb) 的吡唑羧酸衍生物缩合，其中通式 (II) 的结构式如下：



其中 X、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 R₈ 具有上述给出的含义；

其中通式 (IIIa) 的结构式如下：

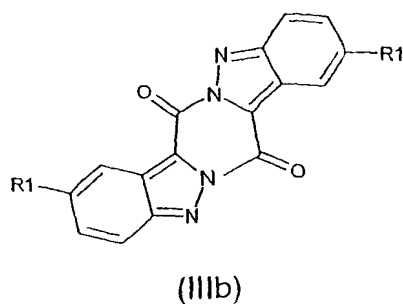


其中：

R₁ 和 R₂ 具有上述给出的含义，且

Y 为氯或溴原子或基团 OR 或 OC(O)R，其中 R 为含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

其中通式 (IIIb) 的结构式如下：



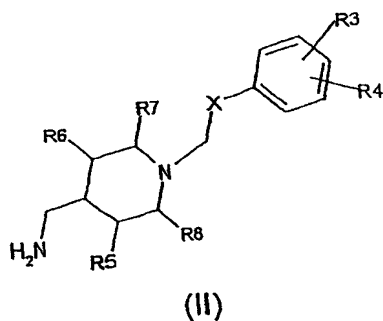
其中：

R1 具有上述给出的含义；

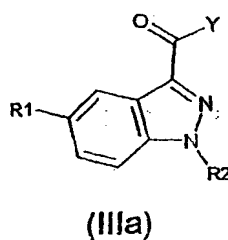
从而得到通式 (I) 的吡唑酰胺；和

b) 任选使通式 (I) 的吡唑酰胺与药物上可接受的有机物或无机酸形成酸加成盐。

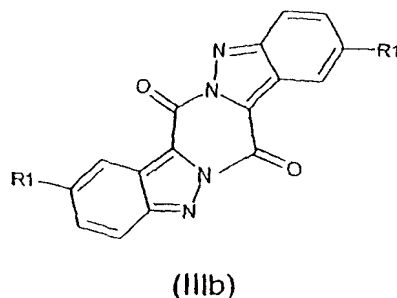
29. 权利要求 28 的方法，其特征在于通过使通式 (II) 的化合物



与其中 Y 为氯的通式 (IIIa) 的化合物



或与通式 (IIIb) 的化合物



在有适宜稀释剂存在下反应来进行步骤(a)，其中的反应温度在 0 - 140℃ 的范围内，反应时间为 0.5 - 20 小时。

30. 权利要求 29 的方法，其特征在于反应温度在 15 - 40℃ 的范围内。

31. 权利要求 29 的方法，其特征在于反应时间为 1 - 14 小时。

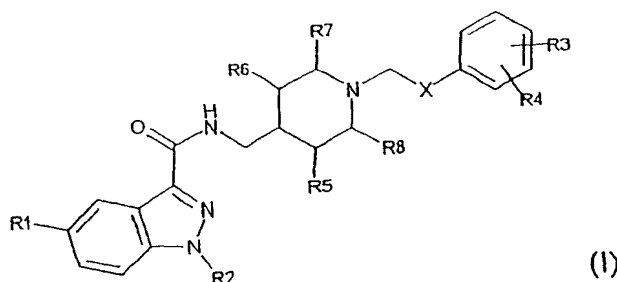
32. 权利要求 28 - 31 中任意一项的方法，其特征在于所述的稀释剂为质子惰性的。

33. 权利要求 32 的方法，其特征在于所述的稀释剂为质子惰性非极性稀释剂。

34. 权利要求 28 - 31 中任意一项的方法，其特征在于当 Y 为氯或溴时，上述步骤 a) 在有有机酸或无机酸受体存在下进行。

35. 药物组合物，含有有效量的通式(I)的化合物或其与药物上可接受的酸形成的酸加成盐以及至少一种药物上可接受的情性组分，其中

通式 (I) 的结构式如下:



其中:

X 为 NHC(O) 或 C(O)NH 基团;

R1 为氢或卤原子或氨基羰基、乙酰氨基、磺酰基甲基、氨基磺酰基甲基、直链或支链 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

R2 为氢原子或直链或支链 C_{1-6} 烷基或芳基 (C_{1-3}) 烷基, 其中上述基团任选被一个或多个选自卤原子、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代;

R3 和 R4 相同或不同, 为氢或卤原子或氨基、硝基、羟基、直链或支链 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、二 (C_{1-3}) 烷氨基、乙酰氨基或

0- (C_{1-3}) 烷基苯基; 或 R3 和 R4 一起形成 5-至 7-元环, 其中所述环原子中的一个或两个可以为选自 N、S 和 O 的杂原子;

R5、R6、R7 和 R8 相同或不同, 为 H 或甲基。

具有止痛活性的吡唑酰胺类

本发明涉及具有止痛活性的吡唑酰胺类、其制备方法和含有它们的药物组合物。

慢性疼痛广泛存在。在成年人群中平均约 20%患有该病。这种类型的疼痛一般与慢性损害和/或变性过程相关。特征在于慢性疼痛的病理情况的典型实例为类风湿性关节炎、骨关节炎、纤维肌痛、神经病变等。[Ashburn MA, Staats PS, “慢性疼痛的控制” (Management of chronic pain.) - 《柳叶刀》 (Lancet) 1999; 353:1865-69]。

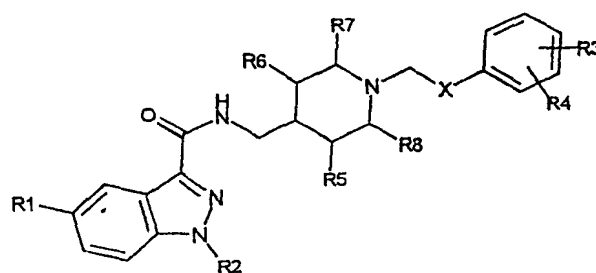
目前使用的止痛药主要属于两类：合并了止痛活性与抗炎活性的非类固醇类抗炎药 (NSAIDs) 和麻醉性镇痛剂。这些类型构成了由世界卫生组织对疼痛的药物治疗提出的具有三种等级的“止痛规模”的基础 [《疼痛教科书》 (Textbook of pain.) 第 4 版 P. D. Wall 和 R. Melzack Eds. Churchill Livingstone, 1999]。

慢性疼痛通常导致虚弱并使得工作能力丧失和生活质量变差。由此它会对经济和社会产生影响。此外，有大量患者的疼痛疾病仍然没有合适的治疗方法 [Scholz J, Woolf CJ. “我们能征服疼痛吗?” (Can we conquer pain?) - 《国家神经科学》 (Nat Neurosci.) 2002 年 11 月; 增刊 5: 1062-7]。

投入到鉴定合适的止痛化合物上的广泛研究努力尚未产生可观察到的结果。

目前令人意外地发现一族新的吡唑酰胺类具有这些特性。

本发明由此在第一个方面中涉及通式 I 的吡唑酰胺及其与药物上可接受的有机酸和无机酸形成的酸加成盐：



(I)

其中

X 为 NHC(O) 或 C(O)NH 基团；

R1 为氢或卤原子或氨基羰基、乙酰氨基、磺酰基甲基、氨基磺酰基甲基、直链或支链 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；

R2 为氢原子或直链或支链 C₁₋₆ 烷基或芳基 (C₁₋₃) 烷基，其中上述基团任选被一个或多个选自卤原子、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基的取代基取代；

R3 和 R4 相同或不同，为氢或卤原子或氨基、硝基、羟基、直链或支链 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、二 (C₁₋₃) 烷氨基、乙酰氨基或

O-(C₁₋₃) 烷基苯基；或 R3 和 R4 一起形成 5-至 7-元环，其中所述环原子中的一个或两个可以为选自 N、S 和 O 的杂原子；

R5、R6、R7 和 R8 相同或不同，为 H 或甲基。

R1 的优选含义为 H、甲基和甲氧基；

R2 的优选含义为 H、甲基和异丙基；

R3 的优选含义为 H、甲基、羟基、氨基和二甲氨基。

R4 的优选含义为 H、甲基和羟基。

R5、R6、R7 和 R8 的优选含义为 H。

通过两种实验性大鼠模型证实通式 (I) 化合物的止痛活性：CFA 诱发的机械性痛觉过敏和链脲霉素诱发的糖尿病性神经病中的机械性痛觉过敏。

正如现有技术中已知的，可以将上述实验模型视为对人体内活性的预测。

CFA-诱发的痛觉过敏代表了一种综合征，其特征不在于致力于控制炎症反应和与干扰疼痛感觉的情况出现的回路活化。特别地，注射 CFA 能够诱导外周“炎性混合物”（炎性反应介体和产生疼痛的媒介物）释

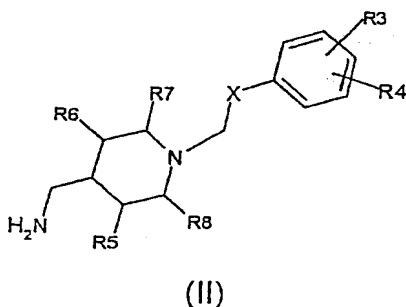
放,而这种"炎性混合物"可以导致局部损伤且重要的是在脊髓中持续扩大疼痛感觉的生化改变。正如众所周知的,该模型构成了用于治疗人中的炎性痛且特别是控制诸如痛觉过敏和异常性疼痛这类情况的研究药物的验证工具。

特征在于这类与变性炎症过程相关的疼痛的人体病理情况的典型实例为类风湿性关节炎和骨关节炎。

作为组成部分,链脲霉素在大鼠中诱发的糖尿病性神经病代表了胰岛素依赖性综合征,其特征在于运动和感觉神经传导速度下降且出现一系列疼痛感觉异常。正如众所周知的,这种实验模型构成了用于治疗人中神经性疼痛的研究药物的有用工具。该模型特别代表了一大组类型的神经性疼痛的验证实例,其特征在于诸如作为神经系统原发损害或机能障碍后发生的痛觉过敏和异常性疼痛这类现象。特征在于这种类型的机能障碍和存在神经性疼痛的人体病理情况的典型实例为糖尿病、癌症、免疫缺陷、创伤、局部缺血、多发性硬化、坐骨神经痛、三叉神经痛和疱疹后综合征。

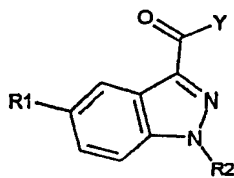
本发明在第二各方面中涉及制备通式(I)化合物及其与药物上可接受的有机物和无机酸形成的酸加成盐的方法,其特征包括下列步骤:

a) 使通式(II)的胺与通式(IIIa)或通式(IIIb)的吡啶羧酸衍生物缩合,其中通式(II)的结构式如下:



其中 X、R3、R4、R5、R6、R7 和 R8 具有上述给出的含义;

其中通式(IIIa)的结构式如下:



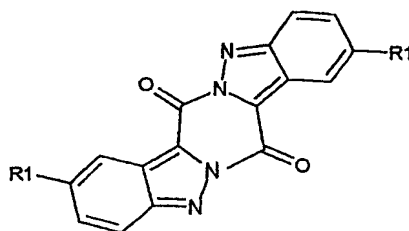
(IIIa)

其中：

R1 和 R2 具有上述给出的含义，且

Y 为 Cl 或 Br 原子或基团 OR 或 OC(O)R，其中 R 为含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

其中通式(IIIb)的结构式如下：



(IIIb)

其中：

R1 具有上述给出的含义；

从而得到通式(I)的吡唑酰胺；和

b) 任选使通式(I)的吡唑酰胺与药物上可接受的有机物或无机酸形成酸加成的盐。

按照常规方法、例如通过用合适的卤化物使异哌啶甲酰胺(isonipecotamide)烷基化、随后将酰胺还原成伯胺(W098/07728)或通过用苯甲醛保护氨基甲基哌啶(《合成通讯》(Synthetic Communications) 22 (16), 2357-2360, 1992)、用合适的卤化物烷基化并脱保护而得到通式(II)的胺。

通式(II)的中间体为新的，其中 X、R3、R4、R5、R6、R7 和 R8 具有上述含义。

本发明在第三个方面中涉及通式(II)的中间体，其中 X、R3、R4、R5、R6、R7 和 R8 具有上述含义。

还可以按照常规方法获得通式(IIIa)和(IIIb)的吡唑类。例如，

可以使用亚硫酰氯由相应的酸获得通式(IIIa)的化合物,其中Y为氯(《药物化学杂志》(J. Med. Chem), 1976, Vol. 19(6), pp. 778-783),同时可以通过乙酯的酯化反应或已知用于形成混合酸酐类的反应获得通式(IIIa)的化合物,其中Y为OR或OC(O)R(R. C. Larock, 《综合有机转化》(Comprehensive Organic Transformations), VCH, pp. 965-966)。由此可以按照J. O. C. 1958, Vol. 23 p. 621获得通式(IIIb)的化合物。

在本发明方法的一个实施方案中,通过在有合适的稀释剂存在和0-140℃的温度下使通式(II)的化合物与其中Y为氯的通式(IIIa)的化合物或与通式(IIIb)化合物反应0.5-20小时的时间进行步骤(a)。

优选反应温度在15-40℃的范围。反应时间有利的是在1-14小时的范围。

优选所述的稀释剂为质子惰性的、极性或非极性的。甚至更优选它为质子惰性的非极性稀释剂。合适的质子惰性非极性稀释剂的实例是芳香烃类,例如甲苯。

合适的质子惰性极性稀释剂的实例为二甲基甲酰胺和二氯甲烷。

在使用通式(IIIa)化合物的实施方案中,其中Y为Cl或Br,上述步骤(a)可以在有有机酸或无机酸受体存在下进行。

合适的有机酸受体的实例为吡啶、三乙胺等。合适的无机酸受体的实例为碱金属碳酸盐和碳酸氢盐。

在本发明方法的步骤(b)中,优选首先进行药物上可接受的有机酸或无机酸与步骤(a)中获得的通式(I)的吡唑酰胺的加成,此后进行分离所述吡唑酰胺的步骤。

药物上可接受的酸的典型实例为:草酸、马来酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、盐酸、磷酸、硫酸。

本发明在第四个方面中涉及药物组合物,它含有有效量的通式(I)的化合物或其与药物上可接受的酸形成的加成盐以及至少一种药物上可接受的非极性组分。

可以有用地用本发明的药物组合物治疗的病理情况的典型实例为

慢性疼痛。一般来说，这种慢性疼痛指的是慢性损害或变性过程，例如类风湿性关节炎、骨关节炎、肿瘤疼痛、神经性疼痛等。

优选将本发明的药物组合物制备成合适的剂型形式。

合适的剂型的实例为：口服给药用片剂、胶囊、包衣片、颗粒、溶液或糖浆剂；局部给药用霜剂、软膏和含药的贴剂以及注射、喷雾或眼部给药用无菌溶液。

有利的是，可以将这些剂型配制成可确保通式(I)化合物或其与药物上可接受酸形成的盐在一定时间内受控释放。特别地，随治疗类型的不同，所需的释放时间可以极短、正常或持续。

这些剂型还可以含有其它常用组分，诸如：防腐剂、稳定剂、表面活性剂、缓冲剂、用于调节渗透压的盐、乳化剂、增甜剂、着色剂、增香剂等。

此外，当需要特定治疗时，本发明的药物组合物可以含有其它同时给药为有用的药理活性组分。

本发明药物组合物中通式(I)化合物或其与药物上可接受酸形成的盐的用量可以在宽范围内改变，这取决于已知的因素，例如所治疗疾病的类型、疾病的严重性、患者体重、剂型、选择的给药途径、每天的给药次数和所选择的通式(I)化合物的功效。不过，最佳用量易于且通常由本领域技术人员决定。

一般来说，本发明药物组合物中通式(I)化合物或其与药物上可接受酸形成的盐的用量照此可以确保在 0.001 - 100mg/kg/天的给药水平。甚至更优选该用量在 0.1 - 10mg/kg/天。

可以按照制药药剂师众所周知的技术制备本发明药物组合物的剂型，包括混合、制粒、压片、溶解、灭菌等。

下列实施例用于解释本发明、但不用来限定本发明。

在下列实施例中，使用粗体形式的编号表示芳族环上的取代基(R3和R4)。

实施例 1

2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-苯基乙酰胺二盐酸盐
(AF3R279)

(化合物 II : $R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$, $X=C(O)NH$)

a) N-六氢-4-吡啶基甲基-N-苯基亚甲基胺

将苯甲醛 (12.7 g; 0.12 mol) 滴加到 4-氨基甲基哌啶 (13.7 g; 0.12 mol) 在甲苯 (50 ml) 中的溶液中。在室温下搅拌由此获得的溶液。3 小时后, 通过在减压条件下蒸发除去溶剂并将残余物用甲苯溶解两次 (2 x 50ml)。

由此得到 N-六氢-4-吡啶基甲基-N-苯基亚甲基胺 (25 g) 且不经进一步纯化使用它。

b) 2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-苯基乙酰胺

将如上述步骤 a) 中所述制备的产物 (26.3g ; 0.13 mol) 溶于无水乙醇 (100ml) 并加入到含有如 Beilstein(I) 在 Syst. No 1607, p. 243 中所述制备的 N-2-氯乙酰基苯胺 (22.4 g; 0.13mol) 和无水碳酸钾 (33g ; 0.24 mol) 在无水乙醇 (250ml) 中的混悬液中。

将由此获得的混悬液回流 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并过滤。在减压条件下蒸发滤液并将由此获得的残余物悬浮于 3N HCl (90 ml) 中并在室温下搅拌 2 小时。

将该溶液转入分液漏斗并用乙酸乙酯将酸性水相洗涤 4 次 (4 x 50ml)。用 6N NaOH 将水相碱化至 pH 13 并用二氯甲烷 (80ml) 提取。用 Na_2SO_4 干燥有机相并通过在减压条件下蒸发除去溶剂而得到 2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-苯基乙酰胺 (10 g)。

c) 2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-苯基乙酰胺二盐酸盐

通过溶于乙醇 (60ml)、加入盐酸乙醇 (5ml) 和从 95°乙醇中结晶将如上述步骤 b) 中所述制备的产物 (4 g) 转化成相应的二盐酸盐。

由此得到 2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-苯基乙酰胺二盐酸盐 (3.5 g)。

m. p.: 288°C (分解)

对 $C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	49.73	7.55	12.21
计算值%	49.71	7.45	12.42

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6): 1.44-1.70 (m, 2H); 1.71-2.20 (m, 3H); 2.77 (s, 2H); 3.04-3.26 (m, 4H); 4.18 (s, 2H); 7.12 (t, $J=7$ Hz, 1H); 7.35 (t, $J=7$ Hz, 2H); 7.66 (d, $J=7$ Hz, 2H); 8.33 (宽峰 s, 3H); 10.18 (s, 1H); 11.07 (s, 1H).

实施例 2

N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐 (AF3R172)

(化合物 I: $\text{R1}=\text{R3}=\text{R4}=\text{R5}=\text{R6}=\text{R7}=\text{R8}=\text{H}$, $\text{R2}=\text{i-C}_3\text{H}_7$, $\text{X}=\text{C}(\text{O})\text{NH}$)

将如 EP-A-0 975 623 中所述制备的 1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-羧基氯 (17.5 g; 0.079 mol) 滴加到如实施例 1 b) 中所述制备的产物 (19.5 g; 0.079 mol) 在甲苯 (300ml) 中的混悬液中。

将该反应混合物在室温下搅拌 6 小时, 然后通过减压条件下蒸发除去溶剂。将残余物溶于 1 N NaOH (100 ml) 和二氯甲烷 (100 ml) 并转入分液漏斗。分离出有机相并用 Na_2SO_4 干燥。然后通过减压条件下蒸发除去溶剂并通过急骤色谱法纯化由此获得的残余物 (20 g), 用 7/3 己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。

通过溶于乙酸乙酯、加入盐酸乙醇 (5ml) 和从乙酸乙酯/无水乙醇的 9/1 混合物中结晶将获得的产物转化成相应的盐酸盐。

由此得到所需产物 (12.8 g)。

m. p.: 201-202°C (分解)

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	63.83	6.74	14.75
计算值%	63.89	6.86	14.90

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6): 1.55 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.50-2.10 (m, 5H); 3.00-3.70 (m, 6H); 4.16 (s, 2H); 5.08 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 7.11 (t, $J=7$ Hz, 1H); 7.20-7.50 (m, 4H); 7.66 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7.79 (d, $J=8$ Hz, 1H); 8.18 (d, $J=8$ Hz, 1H); 8.37 (t, $J=6$ Hz, 1H); 10.03 (宽峰 s, 1H); 11.04 (s, 1H).

实施例 3

N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺甲苯磺酸盐 (AF3R276)

(化合物 I: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$, $\text{X}=\text{C}(\text{O})\text{NH}$)

通过滴液漏斗将如实施例 1 b) 中所述制备的产物 (5.7 g; 0.026 mol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的溶液加入到如 J. O. C. 1958, Vol. 23, p. 621 中所述制备的 7H, 14H-吡唑并 [2', 3': 4, 5] 吡唑并 [1, 2-b] 吡唑-7, 14-二酮 (3.7 g; 0.013mol) 在甲苯 (30ml) 中的混悬液中。

在室温下搅拌 18 小时后, 将该反应混合物转入分液漏斗。加入二氯甲烷 (30 ml) 并用 1 N NaOH 洗涤有机相。分离出有机相并用 Na_2SO_4 干燥。然后通过减压条件下蒸发除去溶剂。

通过溶于乙酸乙酯、加入化学计量的对甲苯磺酸并从 95° 乙醇中重结晶将由此获得的产物转化成相应的甲苯磺酸盐。

由此得到所需产物 (4.3 g)。

m. p.: $215.5-217.5^\circ\text{C}$

对 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	60.71	5.92	12.24
计算值%	60.82	5.98	12.23

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6): 1.48-1.73 (m, 2H); 1.77-2.10 (m, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.93-3.65 (m, 6H); 4.10 (s, 2H); 7.07-7.67 (m, 12H); 8.18 (d, $J=8$ Hz, 1H); 8.53 (t, $J=6$ Hz, 1H); 9.63 (宽峰 s, 1H); 10.52 (s, 1H); 13.57 (s, 1H).

实施例 4

N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐 (AF3R277)

(化合物 I: R1=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=C₆H₅CH₂, X=C(O)NH)

a) 1-苄基-1H-吡唑-3-羧基氯

将亚硫酸氯 (5.6 ml; 0.077 mol) 加入到如《药物化学杂志》(J. Med. Chem.), 1976, Vol. 19 (6), pp. 778-783 中所述制备的 1-苄基-1H-吡唑-3-甲酸 (6.5g; 0.026 mol) 在甲苯 (65 ml) 中的混悬液中并将该反应混合物回流 2 小时。通过在减压条件下蒸发除去溶剂并将残余物用甲苯溶解两次 (2 x 50ml) 而得到所需产物 (7g), 将其不经进一步纯化使用。

b) N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

通过与实施例 2 中所述类似的方式操作, 使如实施例 4a) 中所述制备的产物 (8.2g; 0.030 mol) 与如实施例 1 b) 中所述的产物 (7.5 g; 0.030 mol) 反应并将反应产物转化成相应的盐酸盐。

由此得到所需产物 (4.5g)。

m. p.: 196-198 °C

对 C₂₉H₃₁N₅O₂ · HCl · 1/2H₂O 的元素分析

	C	H	N
测定值%	66.19	6.28	13.24
计算值%	66.09	6.31	13.29

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1.64-2.40 (m, 5H); 3.10-3.77 (m, 6H); 4.13 (s, 2H); 5.58 (s, 1H); 7.00-7.40 (m, 13H); 7.74 (d, J=8 Hz, 1H); 8.34 (d, J=8 Hz, 1H); 10.88 (s, 1H); 11.26 (宽峰 s, 1H).

实施例 5

N3-((1-(2-氧代-2-((4-((苯基甲基)氧基)苯基)氨基)乙基)-4-

哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (AF3R331)

(化合物 I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C₃H₇, R3=4-OCH₂C₆H₅,

X=C(O)NH)

a) N1-(4-((苯基甲基)氧基)苯基)-2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)

乙酰胺盐酸盐

按照与实施例 1 b) 中所述类似的方式操作, 使如实施例 1 a) 中所述制备的产物 (68 g; 0.34 mol) 与如《印度应用化学杂志》(Indian J. Appl. Chem.) 1967, Vol. 30 (3-4), pp. 91-95 中所述制备的 N1-(4-((苯基甲基)氧基)苯基)-2-氯乙酰胺 (93.7 g; 0.34 mol) 反应。

通过急骤色谱法纯化由此获得的油状残余物 (120 g), 用 10/4/1 氯仿/甲醇/氨水混合物洗脱。

通过溶于乙醇、加入盐酸乙醇并从不水乙醇中重结晶将由此获得的 N1-(4-((苯基甲基)氧基)苯基)-2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)乙酰胺碱 (70 g) 转化成相应的二盐酸盐而得到 65g 所需产物。

对 C₂₁H₂₇N₃O₂ · 2HCl 的元素分析

	C	H	N
测定值%	58.88	6.75	9.55
计算值%	59.16	6.86	9.85

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.45-1.70 (m, 2H); 1.70-2.20 (m, 3H); 2.72 (s, 2H); 3.02-3.68 (m, 4H); 4.12 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 7.00 (d, J=9 Hz, 2H); 7.26-7.48 (m, 5H); 8.56 (d, J=9 Hz, 2H); 8.27 (s, 3H); 10.14 (s, 1H); 10.92 (s, 1H).

b) N3-((1-(2-氧代-2-((4-((苯基甲基)氧基)苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

将如 EP-A-0 975 623 中所述制备的 1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-羧基氯 (31.1 g; 0.14mol) 滴加到如实施例 5a) 中所述制备的 N1-(4-((苯基甲基)氧基)苯基)-2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)乙酰胺 (49.5 g; 0.14 mol) 在甲苯 (500ml) 中的混悬液中。

将该反应混合物在室温下搅拌 6 小时且然后过滤。将由此获得的固体溶于 2N NaOH 和二氯甲烷。将该混合物转入分液漏斗。分离出有机相并用 Na_2SO_4 干燥。然后通过减压条件下蒸发除去溶剂并使由此获得的残余物 (75 g) 从异丙醇中结晶而得到 56g 所需产物。

m. p.: 113-115°C (分解)

对 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	71.03	7.19	12.95
计算值%	71.22	6.91	12.98

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6): 1.24-1.44 (m, 2H); 1.54 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.48-1.78 (m, 3H); 2.10 (t, $J=11$ Hz, 2H); 2.87 (d, $J=11$ Hz, 2H); 3.05 (s, 2H); 3.24 (t, $J=6$ Hz, 2H); 5.07 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 5.07 (s, 2H); 6.96 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7.20-7.48 (m, 7H); 7.54 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7.78 (d, $J=9$ Hz, 1H); 8.19 (d, $J=8$ Hz, 1H); 8.23 (t, $J=6$ Hz, 1H); 9.52 (s, 1H).

实施例 6

N3-((1-(2-((4-羟基苯基)氨基)-2-氧代乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

(AF3R278) (化合物 I: $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$, $\text{R}_2=i\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_3=4\text{-OH}$, $\text{X}=\text{C}(\text{O})\text{NH}$)

将如实施例 5 中所述制备的产物 (36.5g; 0.068 mol) 在 95°乙醇 (1000ml) 中的溶液在 40 psi 下用 10% Pd-C (3.65g) 氢化 5 小时。然后过滤该反应混合物并在减压条件下浓缩滤液。

通过溶于无水乙醇、加入盐酸乙醇并从无水乙醇中重结晶将由此获得的产物转化成相应的盐酸盐而得到 20g 所需产物。

m. p.: 277°C (分解)

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	61.76	6.76	14.44
计算值%	61.78	6.64	14.41

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6): 1.55 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.46-1.75 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 3H); 2.95-3.64 (m, 6H); 4.07 (s, 2H); 5.08 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 6.75 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7.20-7.31 (m, 1H); 7.35-7.49 (m, 3H); 7.79 (d, $J=9$ Hz, 1H); 8.17 (dt, $J=8; 1$ Hz, 1H); 8.36 (t, $J=6$ Hz, 1H); 9.37 (s, 1H); 9.89 (宽峰 s, 1H); 10.62 (s, 1H).

实施例 7

N3-((1-(2-氧代-2-((4-硝基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (AF3R335) (化合物

I : $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{i-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_3=4\text{-NO}_2$, $\text{X}=\text{C}(\text{O})\text{NH}$)

a) 2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-4-硝基苯基)乙酰胺

按照与实施例 1b) 中所述类似的方式操作, 使如实施例 1a) 中所述制备的产物 (28 g ; 0.14 mol) 与 N1-(4-硝基苯基)-2-氯乙酰胺 (30 g ; 0.14 mol) 反应。

由此得到油状残余物 (20 g) 并通过急骤色谱法纯化, 用 10/4/1 氯仿/甲醇/氨水混合物洗脱而得到 15 g 所需产物。

对 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ 的元素分析:

	C	H	N
测定值%	57.23	7.00	18.98
计算值%	57.52	6.90	19.16

$^1\text{H-NMR}$ (δ , $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): 1.20-1.40 (m, 2H); 1.48-1.78 (m, 3H); 2.17 (t, $J=12$ Hz, 2H); 2.72 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2.89 (d, $J=12$ Hz, 2H); 3.21 (s, 2H); 7.90 (d, $J=9$ Hz, 2H); 8.23 (d, $J=9$ Hz, 2H).

b) N3-((1-(2-氧代-2-((4-硝基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

将如 EP-A-0 975 623 中所述制备的 1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-羧基氯 (3.1 g ; 0.013mol) 滴加到按照实施例 7a) 中所述制备的产物 (4.07 g ; 0.014 mol) 在甲苯 (300ml) 中的混悬液中。

将该反应混合物在室温下搅拌 6 小时且然后过滤。通过在减压条

件下蒸发除去溶剂。将残余物溶于 1N NaOH 和二氯甲烷。将该混合物转入分液漏斗。分离出有机相并用 Na_2SO_4 干燥。通过在减压条件下蒸发除去溶剂。通过急骤色谱法纯化由此获得的残余物，用乙酸乙酯洗脱而得到 2.8g 所需产物。

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	62.62	6.38	17.33
计算值%	62.75	6.32	17.56

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.36-1.55 (m, 2H); 1.61 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.66-1.98 (m, 3H); 2.32 (td, $J=12;2$ Hz, 2H); 2.95 (d, $J=12$ Hz, 2H); 3.13 (s, 2H); 3.46 (t, $J=7$ Hz, 2H); 4.89 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 7.19 (t, $J=6$ Hz, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.35-7.50 (m, 2H); 7.75 (d, $J=9$ Hz, 2H); 8.21 (d, $J=9$ Hz, 2H); 8.38 (dt, $J=8;1$ Hz, 1H); 9.60 (s, 1H).

实施例 8

5-甲基-N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1H-吲唑-3-甲酰胺盐酸盐 (AF3R295)

(化合物 I : $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$, $\text{X}=\text{C}(\text{O})\text{NH}$)

a) 2,9-二甲基-7H,14H-吲唑并[2',3':4,5]吡唑并[1,2-b]吲唑-7,14-二酮

将亚硫酰氯 (11 ml; 0.151 mol) 加入到如《杂环化学杂志》(J. Heterocyclic Chem.), 1964, Vol. 1 (5), 239-241 中所述制备的 5-甲基-1H-吲唑-3-甲酸 (12.2 g; 0.056 mol) 在甲苯 (130 ml) 中的混悬液中并将该反应混合物回流 4 小时。通过在减压条件下蒸发除去溶剂并将残余物用甲苯溶解两次而得到 12g 所需产物。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 2.54 (d, $J=1$ Hz, 6H); 7.35 (dd, $J=9;2$ Hz, 2H); 7.85 (d, $J=9$ Hz, 2H); 8.01 (m, 1H).

b) 5-甲基-N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1H-吲唑-3-甲酰胺盐酸盐

按照与实施例 3 中所述类似的方式使按照实施例 1b) 制备的产物 (4.5 g; 0.018 mol) 与按照实施例 8a) 制备的产物 (2.8 g; 0.009 mol) 反应。

由此得到 3.8 g 的 5-甲基-N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺并通过溶于乙酸乙酯、加入盐酸乙醇并从 95/5 乙酸乙酯/乙醇混合物中重结晶将其转化成相应的盐酸盐而得到 2.7g 所需产物。

m. p.: 252°C (分解)

对 $C_{23}H_{27}N_5O_2 \cdot HCl$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	62.62	6.38	15.70
计算值%	62.51	6.39	15.86

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.50-1.72 (m, 2H); 1.80-2.00 (m, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.96-3.64 (m, 6H); 4.13 (s, 2H); 7.12 (t, J=7 Hz, 1H); 7.24 (dd, J=9; 1.5 Hz, 1H); 7.36 (t, J=7 Hz, 2H); 7.50 (d, J=9 Hz, 1H); 7.62 (d, J=7 Hz, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.46 (t, J=6 Hz, 1H); 9.86 (宽峰 s, 1H); 10.52 (s, 1H); 13.51 (s, 1H).

实施例 9

5-甲基-N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐 (AF3R299)

(化合物 I : $R_1=CH_3$, $R_2=i-C_3H_7$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$,

$X=C(O)NH$)

a) 1-(1-甲基乙基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲酸异丙酯

将 60% 氢氧化钠在矿物油中的混悬液 (17.1 g; 0.43 mol) 加入到如《杂环化学杂志》(J. Heterocyclic Chem.) 1964, Vol. 1 (5) 239-241 中所述制备的 5-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 (30 g; 0.17 mol) 在二甲基甲酰胺 (450 ml) 中的混悬液中并将该反应混合物加热至 70°C。30 分钟后, 加入异丙基溴 (48 ml, 0.51 mol)。

将该反应混合物在 70°C 下搅拌 6 小时。冷却后, 加入水。将该反

应混合物转入分液漏斗并用乙醚提取。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机相并通过在减压条件下蒸发最终除去溶剂。

由此得到 20 g 油状物并通过急骤色谱法纯化，用 7/3 己烷/乙酸乙酯混合物洗脱而得到 12 g 所需产物。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.47 (d, $J=6$ Hz, 6H); 1.64 (d, $J=7$ Hz, 6H); 2.50 (d, $J=1$ Hz, 3H); 4.92 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 5.39 (七重峰, $J=6$ Hz, 1H); 7.23 (dd, $J=9;1$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7.95 (五重峰, $J=1$ Hz, 1H).

b) 1-(1-甲基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸

将按照实施例 9a 制备的产物 (8 g, 0.03 mol) 在 1 M NaOH (42 ml) 中的混悬液回流 3 小时。然后将该体系倾入水、用 2M HCl 酸化并用二氯甲烷提取。在减压条件下蒸发出溶剂后，得到 7 g 所需产物。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.61 (d, $J=7$ Hz, 6H); 2.44 (s, 3H); 4.88 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 7.19 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7.34 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 9.32 (宽峰 s, 1H).

c) 1-(1-甲基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧基氯

按照与实施例 4a) 中所述类似的方式氯化按照实施例 9a) 制备的产物 (12.2 g ; 0.056 mol)。

由此得到 13.3 g 所需产物且不经进一步纯化使用。

d) 5-甲基-N3-((1-(2-氧代-2-(苯基氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐

将按照实施例 1b) 制备的产物 (3 g; 0.012 mol) 加入到按照实施例 9c) 制备的产物 (2.9 g; 0.012 mol) 在甲苯 (60 ml) 中的混悬液中。

将该反应混合物在室温下搅拌 6 小时且然后在减压条件下除去溶剂。将残余物溶于 2N NaOH 和二氯甲烷。将该混合物转入分液漏斗。分离出有机相并用 Na_2SO_4 干燥。通过在减压条件下蒸发除去溶剂。通过急骤色谱法纯化由此得到的残余物 (4 g)，用 97/3 氯仿/甲醇混合物洗脱。通过溶于乙酸乙酯、加入盐酸乙醇并从无水乙醇中结晶将所得

产物转化成相应的盐酸盐而得到 2.3g 所需产物。

m. p.: 241°C (分解)

对 $C_{26}H_{33}N_5O_2 \cdot HCl$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	64.69	7.09	14.44
计算值%	64.52	7.08	14.47

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.59 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.78-2.25 (m, 5H); 2.47 (s, 3H); 3.06-3.27 (m, 2H); 3.41 (t, $J=6$ Hz, 2H); 3.56-3.77 (m, 2H); 4.01 (s, 2H); 4.83 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 7.06-7.39 (m, 6H); 7.76 (d, $J=8$ Hz, 2H); 8.12 (s, 1H); 10.91 (s, 1H); 11.79 (宽峰 s, 1H).

实施例 10

N3-((1-(2-氧代-2-((4-(二甲氨基)苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二盐酸盐 (AF3R301)

(化合物 I : $R1=R4=R5=R6=R7=R8=H$, $R2=i-C_3H_7$, $R3=4-N(CH_3)_2$, $X=C(O)NH$)

a) 2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-(4-(二甲氨基)苯基)-乙酰胺

按照与实施例 1b) 中所述类似的方式使按照实施例 1a) 制备的产物 (25 g; 0.12 mol) 与 N1-(4-(二甲氨基)苯基)-2-氯乙酰胺 (25.5 g; 0.12 mol) 反应。

得到 36 g 的油状残余物并通过急骤色谱法纯化, 使用 10/4/1 氯仿/甲醇/氨水混合物洗脱而得到 25 g 所需产物。

对 $C_{16}H_{26}N_4O$ 的元素分析:

	C	H	N
测定值%	66.53	9.30	18.97
计算值%	66.17	9.02	19.29

1H -NMR (δ , DMSO- d_6+D_2O): 1.18-1.50 (m, 2H); 1.55-1.78 (m, 3H); 2.15-2.35 (m, 2H); 2.80-3.10 (m, 10H); 3.34 (s, 2H); 6.67 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7.39 (d, $J=9$ Hz, 2H).

b) N3-((1-(2-氧代-2-((4-二甲氨基)苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二盐酸盐

通过与实施例 2 中所述类似的方式进行操作,使按照实施例 10a) 制备的产物 (6.4 g; 0.022 mol) 与 1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-羧基氯 (4.9 g; 0.022 mol) 反应并将反应产物转化成相应的盐酸盐。

由此得到 4.2 g 的所需产物。

m. p.: 203°C (分解)

对 $C_{26}H_{36}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 的元素分析:

	C	H	N
测定值%	57.18	7.17	14.68
计算值%	57.14	7.10	14.81

1H -NMR (δ , $CDCl_3$): 1.61 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.78-2.30 (m, 5H); 3.16 (s, 6H); 3.00-3.90 (m, 6H); 4.31 (s, 2H); 4.90 (七重峰, $J=7$ Hz, 1H); 7.25 (t, $J=8$ Hz, 1H); 7.35-7.46 (m, 2H); 7.49 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7.70 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7.86 (d, $J=9$ Hz, 2H); 8.30 (d, $J=8$ Hz, 1H); 10.65 (宽峰 s, 2H); 11.55 (s, 1H).

实施例 11

N3-((1-(2-氧代-2-((2,6-二甲基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺草酸盐 (AF3R305)

(化合物 I : $R_1=R_5=R_6=R_7=R_8=H$, $R_2=i-C_3H_7$, $R_3=2-CH_3$, $R_4=6-CH_3$, $X=C(O)NH$)

a) 2-(4-(氨基甲基)-1-哌啶基)-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺二盐酸盐

按照与实施例 1 b) 中所述类似的方式使按照实施例 1a) 制备的产物 (32 g; 0.16 mol) 与 N1-(2,6-二甲基苯基)-2-氯乙酰胺 (31.6 g; 0.16 mol) 反应。

由此得到 54 g 的残余物并使其从乙酸乙酯中结晶而得到 45 g 所

需产物，通过溶于乙酸乙酯、加入盐酸乙醇并从 95°乙醇中重结晶将其转化成相应的盐酸盐而得到 40g 所需产物。

对 $C_{16}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	55.12	7.77	20.22
计算值%	55.17	7.81	20.36

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.43-1.71 (m, 2H); 1.73-2.06 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.71 (s, 2H); 3.05-3.66 (m, 4H); 4.25 (s, 2H); 7.10 (s, 3H); 8.35 (宽峰 s, 3H); 10.19 (宽峰 s, 1H); 10.33 (s, 1H).

b) N3-((1-(2-氧代-2-((2,6-二甲基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺草酸盐

将如 EP-A-0 975 623 中所述制备的 1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-羧基氯(11.3 g; 0.051 mol)滴加到按照实施例 11a)中所述制备的作为碱的产物(14.1 g; 0.051 mol)在甲苯(200ml)中的混悬液中。

将该反应混合物在室温下搅拌 6 小时且然后过滤。通过在减压条件下蒸发除去溶剂后，将残余物溶于 1N NaOH 和二氯甲烷。将该混合物转入分液漏斗。分离出有机相并用 Na_2SO_4 干燥。通过在减压条件下蒸发除去溶剂。通过急骤色谱法纯化由此获得的残余物(20g)，用乙酸乙酯洗脱。通过溶于乙酸乙酯、加入化学计量的草酸并从 95°乙醇中结晶将所得产物转化成相应的草酸盐而得到 7.8g 所需产物。

m. p.: 214°C (分解)

对 $C_{27}H_{35}N_5O_2 \cdot C_2H_2O_4$ 的元素分析

	C	H	N
测定值%	63.09	6.80	12.73
计算值%	63.14	6.76	12.70

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.54 (d, J=7 Hz, 6H); 1.42-1.64 (m, 2H); 1.72-1.92 (m, 3H); 2.15 (s, 6H); 2.78 (t, J=12 Hz, 2H); 3.17-3.40 (m, 4H); 3.81 (s, 2H); 5.08 (七重峰, J=7 Hz, 1H); 6.20 (宽峰 s, 2H); 7.09 (s, 3H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.38-7.48 (m, 1H); 7.79 (d, J=9 Hz, 1H); 8.17 (d, J=8 Hz, 1H); 8.31 (t, J=6 Hz, 1H); 9.68 (s, 1H).

实施例 12

N3-((1-(2-氧代-2-((4-氨基苯基)氨基)乙基)-4-哌啶基)甲基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二盐酸盐 (AF3R292)

(化合物 I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C₃H₇, R3=4-NH₂,
X=C(O)NH)

将如实施例 7b) 中所述制备的产物 (1.4g ; 0.003 mol) 在无水乙醇 (50ml) 中的溶液在 40 psi 下用 10% Pd-C (90mg) 氢化 3 小时。然后过滤该反应混合物并在减压条件下浓缩滤液。通过溶于乙酸乙酯、加入盐酸乙醇并从 95/5 乙酸乙酯/乙醇中结晶将由此获得的产物转化成相应的二盐酸盐而得到 0.7g 所需产物。

m. p.: 252 °C (分解)

对 C₂₅H₃₂N₆O₂ · 2HCl · H₂O 的元素分析

	C	H	N
测定值%	55.70	6.52	15.44
计算值%	55.66	6.73	15.58

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.55 (d, J=7 Hz, 6H); 1.40-2.09 (m, 5H); 2.96-3.71 (m, 6H); 4.16 (s, 2H); 5.00 (七重峰, J=7 Hz, 1H); 7.20-7.38 (m, 3H); 7.30-7.48 (m, 1H); 7.70 (d, J=9 Hz, 2H); 7.79 (d, J=9 Hz, 2H); 8.17 (d, J=8 Hz, 1H); 8.37 (t, J=6 Hz, 1H); 10.03 (宽峰 s, 4H); 11.17 (s, 1H).

试验

1. CFA-诱发的大鼠机械性痛觉过敏

使用平均体重为 150-200g 的雄性 CD 大鼠。

使用痛觉测量计选择具有对 150-180g 机械伤害性刺激的效应阈的大鼠。该仪器能够通过在大鼠左后爪背侧区域上施加逐步增加的压力记录以克表示的防伤害反应，相当于动物缩爪的力矩 (moment) [Randall LO 和 Selitto JJ. “对发炎组织止痛活性的测定

方法” (A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue.) - 《国际药效学疗法学报》 (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.) 1957; 111: 409-419]。

通过将 150 μ l 的"弗氏完全佐剂" (CFA) 单侧注入动物左后爪表面诱发痛觉过敏[Andrew D, Greenspan JD. “对大鼠末梢炎症后的皮肤伤害性感受器的机械和热致敏作用” (Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat.) - 《神经生理学杂志》 (J Neurophysiol.) 1999; 82 (5): 2649-2656; Hargreaves K, Dubner R, Brown R, Flores C, Joris J. “用于测定皮肤痛觉过敏中的热伤害感受性的新的和敏感性方法” (A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia.) - 《疼痛》 (Pain) 1988; 32: 77-88]。

通过在注射 CFA 后 23 小时进行本试验来测试测试化合物(剂量: 10⁻⁵ mol/kg)。

在治疗后 1 小时, 将在对照组动物中测定的痛阈与在使用测试产品治疗的动物中测定的痛阈进行比较。使用用于给予测试产品的相同载体(水)治疗对照组动物。将结果列于表 1 中。

表 1-对 CFA 的作用

治疗	大鼠的数目	治疗后 1 小时的痛阈 (g)
载体	12	120 $\pm$ 6.1
AF3R172	12	175 $\pm$ 10.2
AF3R278	12	164 $\pm$ 10.2
AF3R301	12	151 $\pm$ 10.7
AF3R276	12	185 $\pm$ 15.9
AF3R277	12	170 $\pm$ 10.7
AF3R295	12	202 $\pm$ 17.0
AF3R299	12	167 $\pm$ 8.5
AF3R305	12	174 $\pm$ 8.4
AF3R292	12	154 $\pm$ 11.5
AF3R331	12	156 $\pm$ 8.7
AF3R335	12	168 $\pm$ 6.8

相当重量/年龄的正常动物痛阈= 155 ± 2.1 g

2. 患有链脲霉素诱发的糖尿病的大鼠中的机械性痛觉过敏

使用平均体重为 240-300g 的雄性 CD 大鼠。

通过单侧腹膜内 (i. p.) 注射溶于无菌生理溶液的 80 mg/kg 链脲霉素诱发糖尿病综合征 [Courteix C, Eschaliier A, Lavarenne J. “链脲霉素诱发的糖尿病型大鼠：慢性疼痛模型的行为证据” (Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain.) - 《疼痛》 (Pain), 1993; 53: 81-88; Bannon AW, Decker MW, Kim DJ, Campbell JE, Arneric SP. “新胆碱能通道调节剂 ABT-594 在神经性疼痛的神经连接和糖尿病性神经病模型中有效” (ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain.) - 《大脑研究》 (Brain Res.) 1998; 801: 158-63]。

在注射链脲霉素后至少 3 周时，选择具有 ≥ 300 mg/dl 糖血水平和对 ≤ 120 g 的机械伤害性刺激具有反应阈的大鼠。通过反射计、使用浸渍了葡糖氧化酶的反应条测定糖血水平。使用痛觉测量计测定痛阈。该仪器能够通过在大鼠左后爪背侧区域上施加逐步增加的压力记录以克表示的防伤害反应，相当于动物缩爪的力矩。

在治疗后 2 小时，将在对照组动物中测定的痛阈与在使用测试产品治疗的动物中测定的痛阈进行比较 (剂量: 10^{-5} mol/kg)。

使用用于给予测试产品的相同载体 (水) 治疗对照组动物。将结果列于表 2 中。

表 2-对糖尿病性神经病的作用

治疗	大鼠的数目	治疗后 2 小时的痛阈(g)
载体	8	114±2.7
AF3R172	8	186±13.0
AF3R278	8	240±16.5
AF3R301	8	201±13.8
AF3R276	8	210±10.9
AF3R277	8	188±11.0
AF3R295	8	212±14.6
AF3R299	8	200±10.7
AF3R305	8	189±9.2
AF3R292	8	202±8.7
AF3R331	8	192±11.5
AF3R335	8	180±13.0

相当重量/年龄的正常动物痛阈= 240±8.7 g