

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/14

A61K 31/445



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97180825.2

[45] 授权公告日 2003 年 8 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1119344C

[22] 申请日 1997.11.3 [21] 申请号 97180825.2

[30] 优先权

[32] 1996.12.19 [33] US [31] 08/769,812

[86] 国际申请 PCT/US97/19884 1997.11.3

[87] 国际公布 WO98/27086 英 1998.6.25

[85] 进入国家阶段日期 1999.6.18

[71] 专利权人 阿旺蒂斯制药公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 蒂莫西·P·伯克霍尔德

乔治·D·梅纳德

伊丽莎白·M·库德拉茨

[56] 参考文献

WO9426735A 1994.11.24 C07D401/06

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

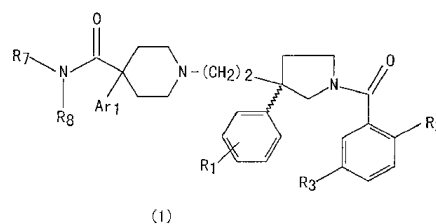
代理人 过晓东

权利要求书 7 页 说明书 100 页

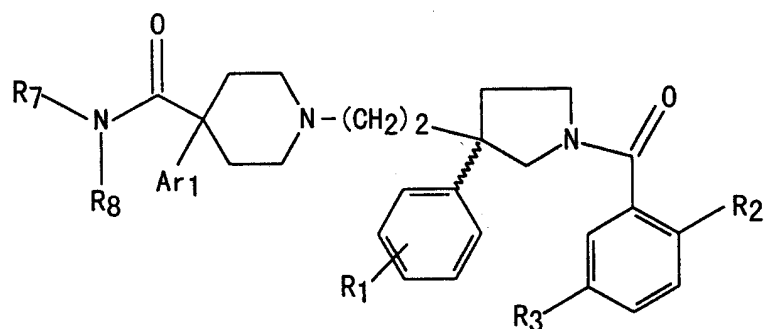
[54] 发明名称 杂环取代的新型吡咯烷酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(1)的杂环取代的新型吡咯烷酰胺衍生物、其立体异构体、及其药物学上可接受的盐,以及作为速激肽受体拮抗剂的用途。此等拮抗剂可用于治疗在此公开的由速激肽介导的疾病和病症,包括哮喘、咳嗽和支气管炎。



1、式(1)的化合物、及其立体异构体和药理学上可接受的盐:



其中:

R₁ 为 1-3 个取代基, 分别独立地选自: 氢、卤素、-CF₃、C₁-C₆ 烷基、和 C₁-C₆ 烷氧基;

R₂ 选自于氢、C₁-C₄ 烷基、和 C₁-C₄ 烷氧基;

R₃ 选自于以下基团:



其中: R₄ 选自于氢、C₁-C₄ 烷基、和 -CF₃;

Ar₁ 选自于以下基团:



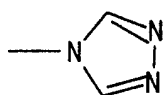
其中：

R_5 为 1—3 个取代基，分别独立地选自：氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基，

R_6 为 1—2 个取代基，分别独立地选自：氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基

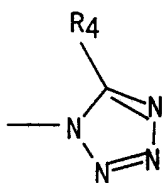
R_7 和 R_8 为氢或者与其所连接的氮形成哌啶、吗啉、哌嗪、4—甲基哌嗪、或者吡咯烷环。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中， R_3 是以下基团：



式中： R_4 如权利要求 1 所定义。

3、如权利要求 2 所述的化合物，其中， R_3 是以下基团：



式中： R_4 如权利要求 1 所定义。

4、如权利要求 3 所述的化合物，其中， R_4 是羟基。

- 5、如权利要求 4 所述的化合物，其中， R_2 是甲氧基。
- 6、如权利要求 5 所述的化合物，其中， R_1 是 3, 4-二氯。
- 7、如权利要求 6 所述的化合物，其中， R_7 和 R_8 是氢。
- 8、如权利要求 1 所述的化合物，其中，所述化合物是 (R) - 或 (S) - 1 - (2-甲氧基-5(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) - 3 - (2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) - 3 - (3, 4 二氯苯基) 吡咯烷或它们的混合物。
- 9、如权利要求 8 所述的化合物，其中，所述化合物是 (R) - 1 - (2-甲氧基-5(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) - 3 - (2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) - 3 - (3, 4 二氯苯基) 吡咯烷。
- 10、如权利要求 1 所述的化合物，其中，所述化合物是 (R) - 或 (S) - 1 - (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) - 3 - (2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) - 3 - (3, 4 二氯苯基) 吡咯烷或它们的混合物。
- 11、如权利要求 10 所述的化合物，其中，所述化合物是 (R) - 1 - (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) - 3 - (2-(4-(吡

啖-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷。

12、包括如权利要求 1 所述的化合物和药物学上可接受的载体的药物组合物。

13、如权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制备治疗哮喘的药物组合物。

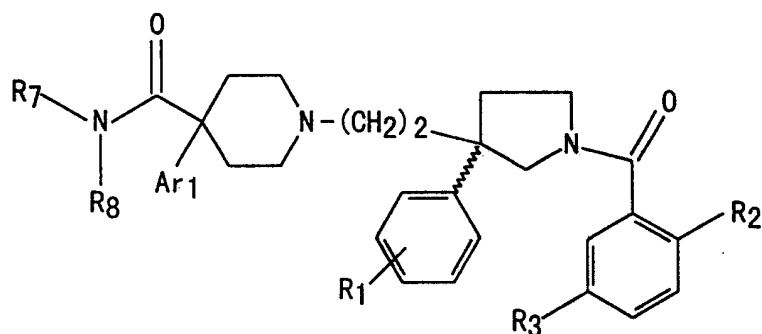
14、如权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制备治疗咳嗽的药物组合物。

15、如权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制备治疗支气管炎的药物组合物。

16、如权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制备治疗疼痛的药物组合物。

17、如权利要求 1 所述的化合物的用途，其用于制备药物。

18、制备下式之化合物、及其立体异构体和药物学上可接受的盐的方法：

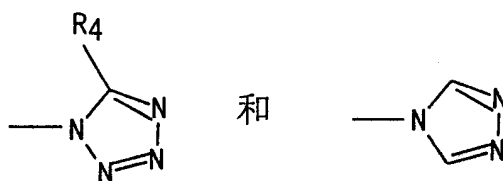


其中：

R_1 为 1—3 个取代基，分别独立地选自：氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基；

R_2 选自于氢、 C_1-C_4 烷基、和 C_1-C_4 烷氧基；

R_3 选自于以下基团：



其中： R_4 选自于氢、 C_1-C_4 烷基、和 $-\text{CF}_3$ ；

Ar_1 选自于以下基团：



其中：

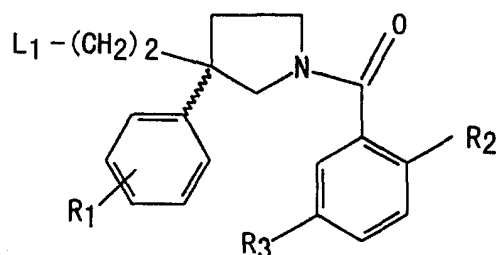
R_5 为 1—3 个取代基，分别独立地选自：氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基，

R_6 为 1—2 个取代基，分别独立地选自：氢、卤素、 C_1-C_6 烷

基、和 C_1-C_6 烷氧基

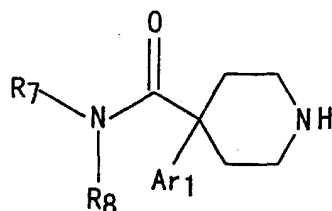
R_7 和 R_8 为氢或者与其所连接的氮形成哌啶、吗啉、哌嗪、4-甲基哌嗪、或者吡咯烷环；

该方法包括使下式化合物：



式中： R_1 、 R_2 和 R_3 如上所定义， L_1 是离去基团，其选自于：氯、溴、碘、甲磺酰基和甲苯磺酰基，

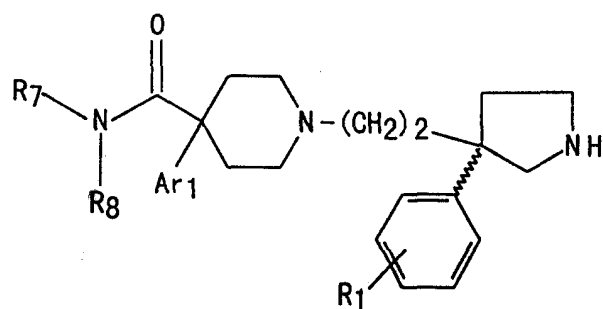
与下式化合物反应并任选地形成药物学上可接受的盐：



式中： Ar_1 、 R_7 和 R_8 如上所定义；

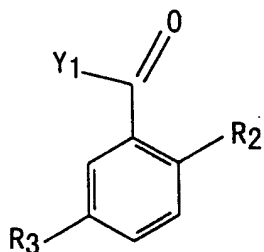
或者

使下式化合物：



式中： R_1 、 Ar_1 、 R_7 和 R_8 如上所定义，

与下式化合物反应并任选地形成药学上可接受的盐：



式中： R_2 和 R_3 如上所定义， Y_1 是羟基；经活化的酯，选自于O-羟基琥珀酰亚胺和O-羟基苯并三唑；经活化的离去基团，选自于氯、溴、和酸酐；或者混合酸酐。

杂环取代的新型吡咯烷酰胺衍生物

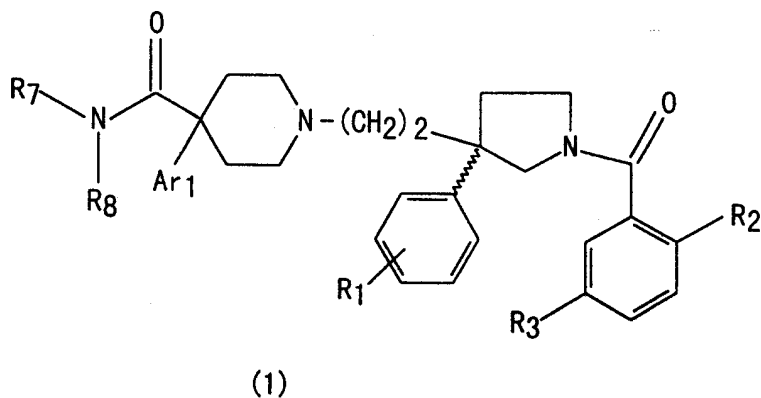
本发明涉及杂环取代的新型吡咯烷酰胺衍生物（在此称为化合物（1））、其立体异构体、及其药物学上可接受的盐和作为速激肽受体拮抗剂的用途。此等拮抗剂可用于治疗在此公开的由速激肽介导的疾病和病症，包括哮喘、咳嗽和支气管炎。

发明背景

已知某些经取代的吡咯烷衍生物是速激肽受体拮抗剂。我们惊奇地发现，本发明的杂环取代的吡咯烷酰胺衍生物比已知化合物更少地被代谢。

发明概述

本发明涉及新型的式（1）的杂环取代的吡咯烷酰胺衍生物、及其立体异构体和药物学上可接受的盐：

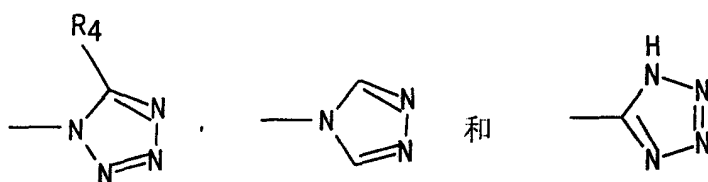


其中:

R_1 为 1-3 个取代基, 分别独立地选自: 氢、卤素、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基;

R_2 选自于氢、 C_1-C_4 烷基、和 C_1-C_4 烷氧基;

R_3 选自于以下基团:



其中: R_4 选自于氢、 C_1-C_4 烷基、和 $-CF_3$;

Ar_1 选自于以下基团:



其中:

R_5 为 1-3 个取代基, 分别独立地选自: 氢、卤素、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基,

R_6 为 1-2 个取代基, 分别独立地选自: 氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、和 C_1-C_6 烷氧基

R_7 和 R_8 为氢或者与其所连接的氮形成哌啶、吗啉、哌嗪、4-甲基哌嗪、或者吡咯烷环。

本领域技术人员都可认识到, 式 (1) 的化合物以立体异构体存在。本发明中所称的任何一个式 (1) 化合物都包括具体的立体异构体或者

立体异构体的混合物。如在本申请所示，化合物根据（+）-和（-）-或者 Cahn-Ingold-Prelog 的（R）-和（S）-来表示式（1）所代表的化合物及其中间产物的立体化学。应特别地认识到，本发明的新型杂环取代的吡咯烷酰胺衍生物在吡咯烷的 3-位处是非对称性的，而且以（R）-或者（S）-构型存在或者是它们的混合物。

具体立体异构体可使用对映体纯或者大多数为对映体纯的起始物质通过立体特异性合成法来制备。可通过本领域技术人员已知的方法来拆分或者回收起始物质或者产物中的具体立体异构体，如在手性固定相上进行色谱分离、酶拆分、或者分级重结晶所用试剂形成的加成盐。拆分和回收具体立体异构体的有用方法在本领域中是已知的，并描述在“有机化合物的立体化学（Stereochemistry of Organic Compounds）”，E. L. Eliel 和 S. H. Wiley (1994)，以及“对映体、外消旋物、和拆分（Enantiomers, Racemates, and Resolutions）”，J. Jacques, A. Collet, 和 S. H. Wilen, Wiley (1981) 中。

对本领域技术人员非常显而易见的是，式（1）化合物可以互变异构体形式存在。本发明所称的任何式（1）化合物的互变异构体都包括每种互变异构体形式以及它们的混合物。

本申请中所用术语具有以下含意：

- a) 术语“卤素”指氟原子、氯原子、溴原子、或者碘原子；
- b) 术语“C₁-C₆ 烷基”指包含 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等；

c) 术语“ C_1-C_4 烷基”指包含 1—4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等；

d) 术语“ C_1-C_6 烷氧基”指包含 1—6 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等；

e) 术语“ C_1-C_4 烷氧基”指包含 1—4 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等；

f) 符号“ ”表示该键不涉及立体化学；

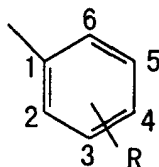
g) 符号“ ”表示该键由纸平面向前伸出；

h) 符号“ ”表示该键由纸平面向后伸出；

i) 在制备例和实施例中用到的以下术语具有以下含意：“ng”是指纳克；“ μ g”是指微克；“mg”是指毫克；“g”是指克；“kg”是指千克；“nmole”或“nmol”是指纳摩尔；“mmol”是指毫摩尔；“mol”是指摩尔；“ μ l”是指微升；“ml”是指毫升；“L”是指升；“ R_f ”是指保留因子；“ $^{\circ}\text{C}$ ”是指摄氏度；“bp”是指沸点；“mm Hg”是指单位为毫米汞柱的压力；“mp”是指熔点；“dec”是指分解；“ $[\alpha]^{20}_D$ ”是指在 1 分米杯中于 20°C 下 D 线钠的特异性旋转；“c”是指以 g/ml 表示的浓度；“nM”是指纳摩尔浓度；“ μ M”是指微摩尔浓度；“mM”是指毫摩尔浓度；“M”是指摩尔浓度；“psi”是指每平方英寸磅；“rpm”是指每分钟转数；“HPLC”是指高效液相色谱；“HRMS”是指高分辨

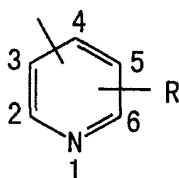
质谱；“THF”是指四氢呋喃；“盐水”是指饱和氯化钠水溶液；“L. O. D.”是指干燥失重；“ μCi ”是指微居；“i.p.”是指腹膜内；“i.v.”是指静脉内；以及“DPM”是指每分钟崩解量。

j)



上式应理解为，该基团连接在 1 一位，R 可代表在 2、3、4、5、或 6 位处的一个或多个取代基；

k)



上式指吡啶基或者经取代的吡啶基，应理解为该基团可连接在 2 一位、3 一位或 4 一位，并可进一步理解为，如果该基团连接在 2 一位，R 可代表连接在 3、4、5 或 6 位处的一个或多个取代基；如果该基团连接在 3 一位，R 可代表连接在 2、4、5 或 6 位处的一个或多个取代基；以及如果该基团连接在 4 一位，R 可代表连接在 2、3、5 或 6 位处的一个或多个取代基；

l) 术语“对映体过量”或者“ee”是指其中一个对映体 E1 在两个对映体 E1+E2 混合物中的过量百分数，即：

$$\{(E1 - E2) \div (E1 + E2)\} \times 100\% = ee$$

m) 术语“药物学上可接受的盐”是指酸加成盐或碱加成盐。

术语“药物学上可接受的酸加成盐”是指式(1)的碱性化合物的任何非毒性有机或无机酸加成盐。可形成合适盐的示例性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸,以及酸性金属盐如磷酸氢二钠、和硫酸氢钾。可形成合适盐的示例性有机酸包括单、二和三羧酸。所述酸的例子包括乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基-苯甲酸、对甲苯磺酸、以及磺酸如苯磺酸、甲磺酸、和2-羟基乙磺酸。上述酸可为水合物或者无水的形式。通常情况下,这些化合物的酸加成盐可溶于水、各种亲水性有机溶剂,而且与其游离碱形式相比,通常表现出更高的熔点。

术语“药物学上可接受的碱加成盐”是指式(1)的化合物的任何非毒性有机或无机碱加成盐。可形成合适盐的示例性碱包括碱金属或碱土金属氢氧化物,如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或者氢氧化钡;氨,以及脂族、脂环或者芳香有机胺,如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、和甲基吡啶。它们可与上述化合物形成单或二碱基盐。

对于具有类似结构和具体应用的化合物,式(1)化合物中优选某些基团和构型。

式(1)的优选实施方案如下:

1) 优选其中 R_2 是甲氧基的化合物;

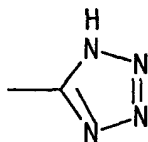
2) 优选其中 R_1 是 3, 4-二氯的化合物;

3) 优选其中 R_3 为以下基团的化合物:



式中 R_4 如上所定义;

4) 更优选其中 R_3 是以下基团的化合物:



式中 R_4 如上所定义;

5) 优选其中 R_7 和 R_8 是氢的化合物。

应理解到, 式 (1) 的进一步优选实施方案可根据式 (1) 的优选实施方案 (1) — (5) 或者参考以下实施例来选择。

本发明中包括的示例性化合物如下。应理解到, 这些例子包括化合物在吡咯烷的 3-位处的 (R) - 异构体和 (S) - 异构体以及它们的混合物。以下化合物仅是说明性的, 而绝不是对本发明的限制:

1- (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) -3- (2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3, 4-二甲氧基苯基) 吡咯烷;

1- (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) -3- (2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3-甲氧基苯基) 吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(4-氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-苯基吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲氧基

苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-甲氧基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(4-氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-苯基吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-甲氧基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(4-氟苯基)吡

咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-2-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-苯基吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-甲氧基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3-氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡

啉-4-基)-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-(4-氟苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲基苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-苯基吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(5-三氟甲基-1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(3-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啉-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷;

1-(2-甲基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基

—4—羰酰胺基哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷;

1—(2—甲氧基—5—(1H—四唑—5—基)苯甲酰基)—3—(2—(4—苯基—4—羰酰胺基哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷;

1—(2—甲氧基—5—(1H—四唑—1—基)苯甲酰基)—3—(2—(4—苯基—4—(吗啉—4—基羰酰胺基)哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷;

1—(2—甲氧基—5—(1H—四唑—1—基)苯甲酰基)—3—(2—(4—苯基—4—(吡咯烷—1—基羰酰胺基)哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷;

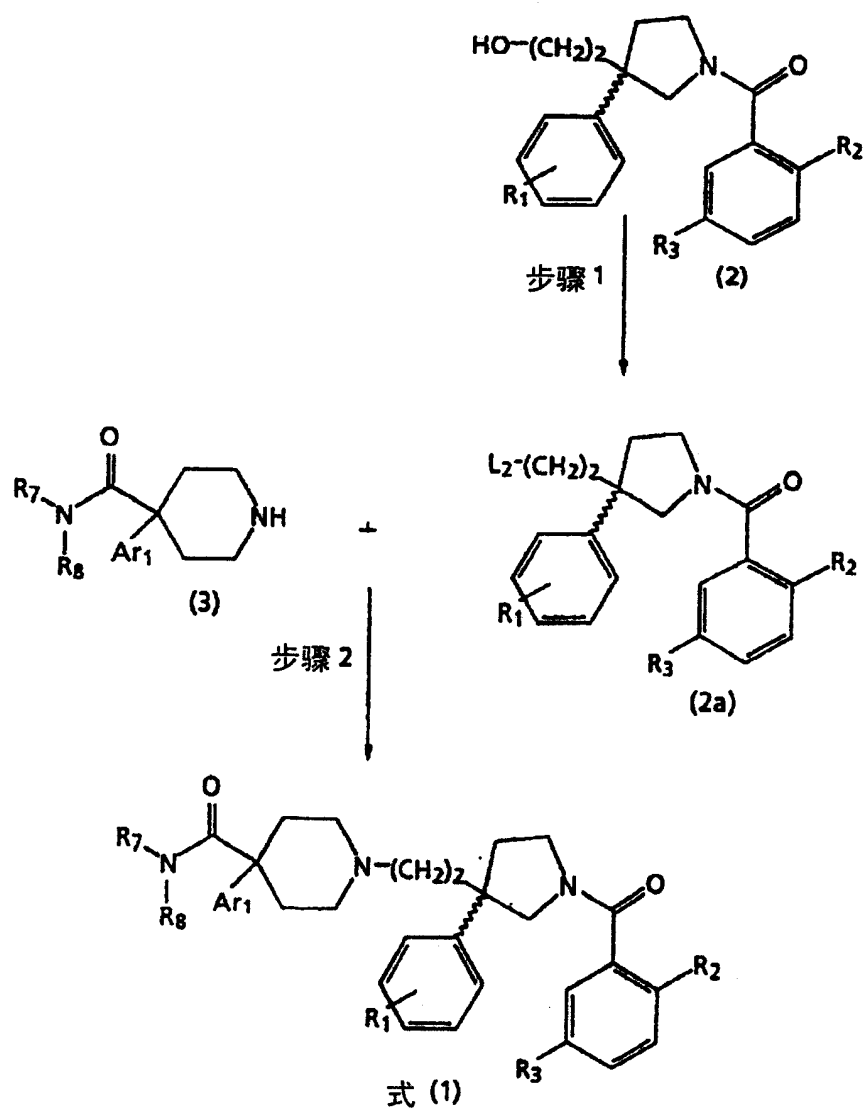
1—(2—甲氧基—5—(1H—四唑—1—基)苯甲酰基)—3—(2—(4—苯基—4—(哌啶—1—基羰酰胺基)哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷;

1—(2—甲氧基—5—(1H—四唑—1—基)苯甲酰基)—3—(2—(4—苯基—4—(哌嗪—1—基羰酰胺基)哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷;

1—(2—甲氧基—5—(1H—四唑—1—基)苯甲酰基)—3—(2—(4—苯基—4—(4—甲基哌嗪—1—基羰酰胺基)哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷。

制备式(1)化合物时, 通用合成方法见反应路线 A.1 和 A.2。对于本领域技术人员, 试剂和起始物质可容易得到。在反应路线 A.1 和 A.2 中, 除非另有说明, 所有取代基都如上所定义。

反应路线A.1



在反应路线 A.1 的步骤 1 中, 适当的式 (2) 之 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷的羟基转化为合适的离去基团 L_1 , 产生式 (2a) 的 3-(2- L_1 -乙基) 吡咯烷。适当的式 (2) 之 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷为其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是式 (1) 之最终产物所希望者。适当的式 (2) 之 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷还可具有式 (1) 之最终产物所希望的立体化学。适当的式 (2) 化合物可如本文、第 5,340,822 号美国专利和 PCT WO 94/26735 所述来制备。合适的离去基团 L_1 是可被式 (3) 的哌啶置换以产生式 (1) 的化合物或者经保护的式 (1) 化合物者。合适的离去基团包括但不限于: 氯、溴、碘、甲磺酰基、甲苯磺酰基等, 其中优选甲磺酰基。将羟基转化为离去基团如氯、溴、碘、甲磺酰基和甲苯磺酰基对于本领域技术人员是已知的。

例如, 其中 L_1 是溴的化合物可如下形成: 使适当的式 (2) 之 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷与 1.0-1.5 摩尔当量的四溴化碳及 1.0-1.75 摩尔当量的三苯基磷接触 (P. J. Kocienski 等人, *J. Org. Chem.*, 42, 353-355 (1977))。该反应可如下进行: 在合适的溶剂如二氯甲烷或氯仿中混合式 (2) 的 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷和四溴化碳, 然后加入三苯基磷在合适溶剂如二氯甲烷或氯仿中的溶液。通常情况下, 该反应在 -10°C 至室温的温度下进行。该反应一般需要 5 分钟-24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化, 如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

其中 L_1 是溴的化合物还可如下形成: 使合适的式 (2) 之 3-(2-羟基) 吡咯烷与略微过量的三苯基二溴化磷接触 (R. F. Borch 等人,

J. Am. Chem. Soc., 99, 1612-1619 (1977))。该反应可在合适的溶剂如四氢呋喃和乙醚中进行。该反应在有合适的碱如吡啶存在下进行。通常情况下, 该反应在 0—50℃ 的温度下进行。该反应通常需要 5 分钟—24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化, 如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

其中 L_1 是甲磺酰基的化合物可如下形成: 使适当的式 (2) 之 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷与 1—2 摩尔当量的甲磺酰氯接触。该反应在合适的基本上无水的溶剂中进行, 如二氯甲烷、氯仿、甲苯、苯或吡啶。该反应在 1—5 摩尔当量的合适碱存在下进行, 所述碱例如是三乙基胺、N, N-二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉或吡啶。通常情况下, 该反应在 -20℃ 至 50℃ 的温度下进行。该反应一般需要 1—24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化, 如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

其中 L_1 是碘的式 (2a) 化合物可通过交换反应如 Finkelstein 反应, 由其中 L_1 是甲磺酰基、氯、或溴的式 (2a) 化合物制得。

例如, 其中 L_1 是甲磺酰基、氯或溴的式 (2a) 化合物与 1.0—10.0 摩尔当量的碘盐如碘化钠或碘化钾接触。该反应在合适的溶剂如丙酮或丁酮中进行。通常情况下, 该反应在室温至溶剂回流温度的温度下进行。该反应一般需要 1—24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化, 如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

在反应路线 A.1 的步骤 2 中, 适当的式 (2a) 之 3-(2- L_1 -乙基) 吡咯烷与合适的式 (3) 哌啶化合物或其盐反应, 产生经保护的式

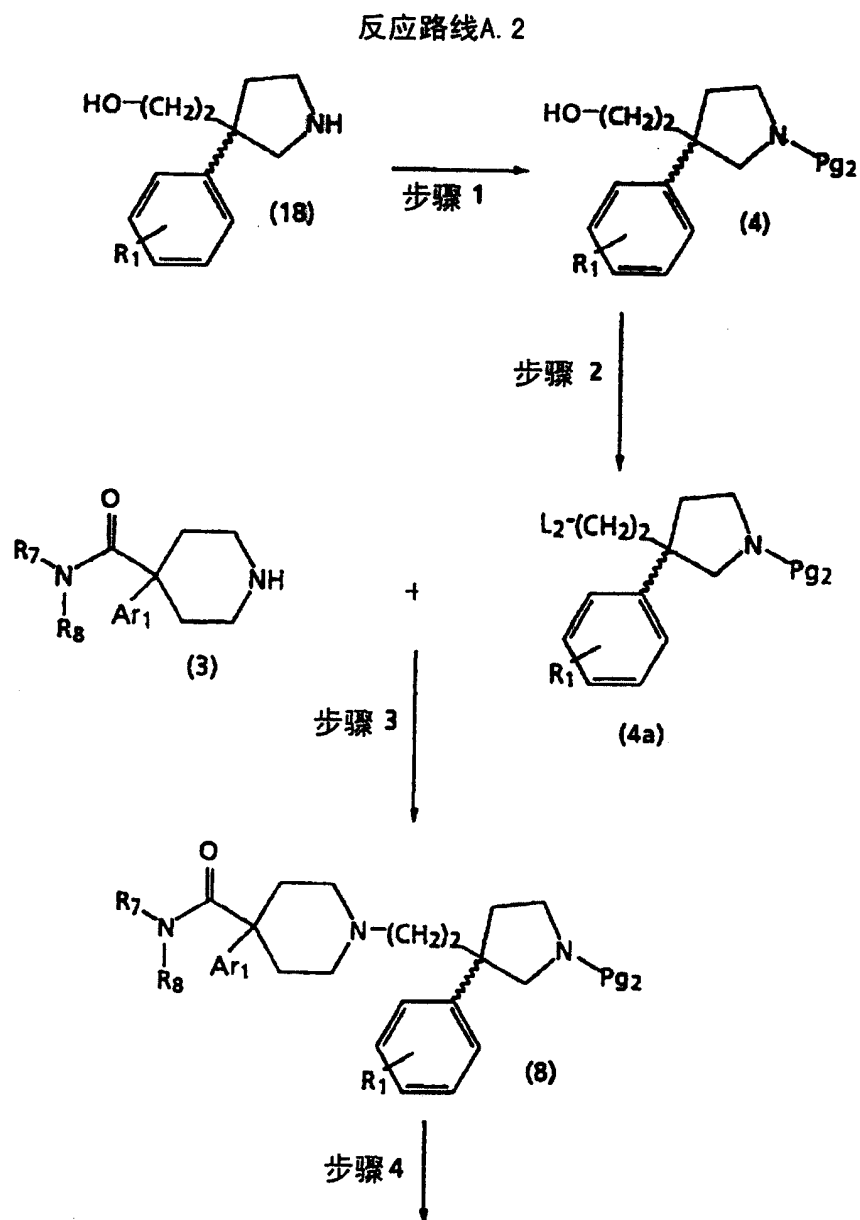
(1) 化合物。合适的式 (3) 哌啶化合物是其中 Ar_1 、 R_7 、和 R_8 是式 (1) 之最终产物所希望者。

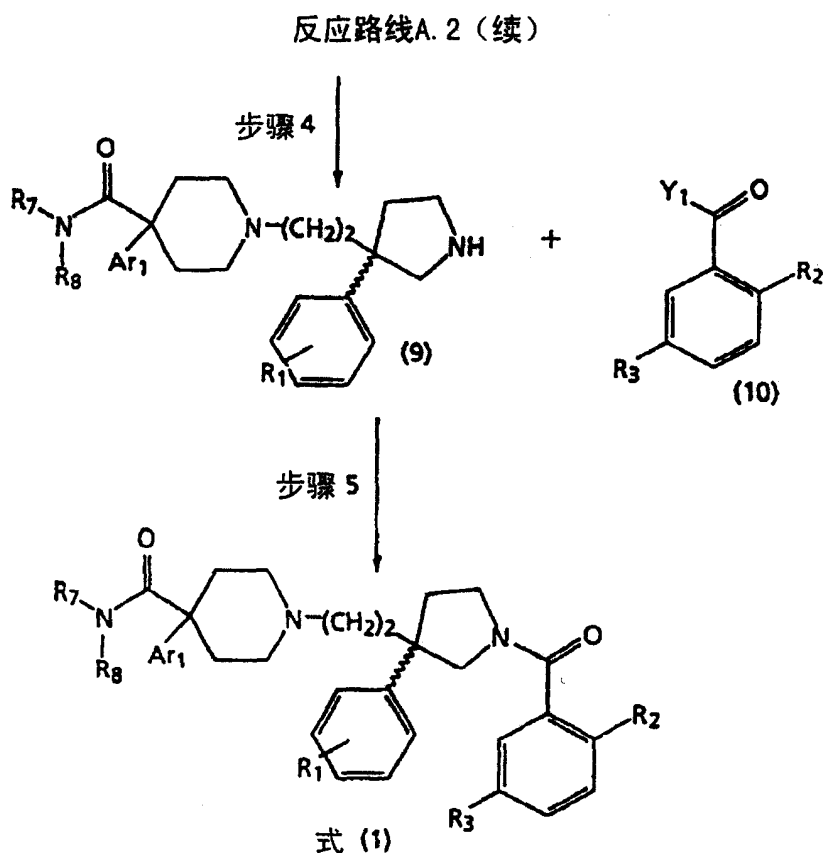
例如，适当的式 (2a) 之 3-(2- L_1 -乙基) 吡咯烷与合适的式 (3) 哌啶化合物或其盐接触，产生式 (1) 化合物。该反应在合适的基本上无水的溶剂例如四氢呋喃、吡啶、乙腈、甲苯、或二甲基甲酰胺中，使用 1.0-6.0 摩尔当量的合适碱来进行，所述碱例如是三乙基胺、吡啶、或 N,N-二异丙基乙基胺。如果使用式 (3) 之适当哌啶化合物的盐，则使用额外摩尔当量的合适碱。添加催化剂量的碘盐，如 0.1-0.5 摩尔当量，所述碘盐例如是碘化钠或碘化钾，可有利于反应的进行。通常情况下，该反应在室温至溶剂回流温度的温度下进行。该反应一般需要 1-72 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

另外，该反应也可在合适的混合溶剂中进行，例如甲苯/水混合物、乙酸乙酯/水混合物、或者四氢呋喃/水混合物，并使用 1.0-6.0 摩尔当量合适碱，如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、或者碳酸氢钾。如上所述，如果使用式 (3) 之适当哌啶化合物的盐，则使用额外摩尔当量的合适碱。添加催化剂量的碘盐，如 0.1-0.5 摩尔当量，所述碘盐例如是碘化钠或碘化钾，可有利于反应的进行。通常情况下，该反应在室温至混合溶剂回流温度的温度下进行。该反应一般需要 1-150 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

此外，根据本领域技术人员已知的方法和技术可容易地从式 (1)

化合物制得式(1)化合物之药物学上可接受的盐。





在反应路线 A.2 的步骤 1 中, 结构 (18) 之适当 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷的胺官能基被保护, 产生经保护的结构 (4) 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷。式 (18) 之合适的 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷为其中 R_1 是式 (1) 之最终产物所希望者。式 (18) 之合适的 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷也可能是具有式 (1) 之最终产物所希望的立体化学。合适的胺保护基的选择和使用描述在“有机合成中的保护基 (Protecting

Groups in Organic Synthesis)” (T. Greene) 中, 而且对于本领域技术人员是已知的。在反应路线 A.2 的步骤 1 中, 优选使用氨基甲酸酯保护基, 如叔丁氧基羰基。

在反应路线 A.2 的步骤 2 中, 如反应路线 A.1 的步骤 1 中将羟基转化为离去基团 L_1 所述, 将结构 (4) 之经保护的 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷的羟基转化为适当的离去基团 L_2 , 产生式 (4a) 之 3-(2- L_2 -乙基) 吡咯烷。在反应路线 A.2 的步骤 2 中, 合适的离去基团 L_2 包括氯、溴、碘和甲磺酰基。

在反应路线 A.2 的步骤 3 中, 如反应路线 A.1 的步骤 2 中所述, 式 (4a) 之 3-(2- L_2 -乙基) 吡咯烷与合适的式 (3) 哌啶化合物或其盐反应, 形成结构 (8) 之经保护的 3-(2-(哌啶-1-基)乙基) 吡咯烷。式 (3) 之合适哌啶化合物如反应路线 A.1 的步骤 2 所述。

在反应路线 A.2 的步骤 4 中, 结构 (8) 之经保护的 3-(2-(哌啶-1-基)乙基) 吡咯烷脱保护, 形成结构 (9) 之 3-(2-(哌啶-1-基)乙基) 吡咯烷或其盐。合适的胺保护基的脱除描述在“有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)” (T. Greene) 中, 而且对于本领域技术人员是已知的。

在反应路线 A.2 的步骤 5 中, 结构 (9) 之 3-(2-(哌啶-1-基)乙基) 吡咯烷或其盐用结构 (10) 之适当的酸衍生物进行芳酰基化, 形成式 (1) 的最终产物。结构 (10) 的合适酸衍生物为其中 R_2 和 R_3 是式 (1) 之最终产物所希望者而且 Y_1 是羟基; 经活化的酯, 如 O-羟基琥珀酰亚胺、或者 O-羟基苯并三唑; 经活化的离去基团, 如氯、

溴；或者其它形成酸酐的结构（10）的酸衍生物；或者混合酸酐。

例如，结构（9）之 3-（2-（哌啶-1-基）乙基）吡咯烷或其盐与 O-羟基琥珀酰亚胺或者 O-羟基苯并三唑以及偶联剂如二环己基碳化二亚胺盐酸盐接触，然后与 0.9-1.3 摩尔当量的其中 Y_1 是羟基的结构（10）之适当酸衍生物接触。该反应在合适的溶剂如二氯甲烷或氯仿中进行。当使用偶联剂的盐或者结构（9）之 3-（2-（哌啶-1-基）乙基）吡咯烷的盐时，如需要该反应在碱存在下进行，分别用 1.0-1.1 当量。合适的碱包括 N-甲基吗啉、三乙基胺、和 N, N-二异丙基乙基胺。通常情况下，该反应在 -10℃ 至室温的温度下进行。该反应一般需要 1-24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

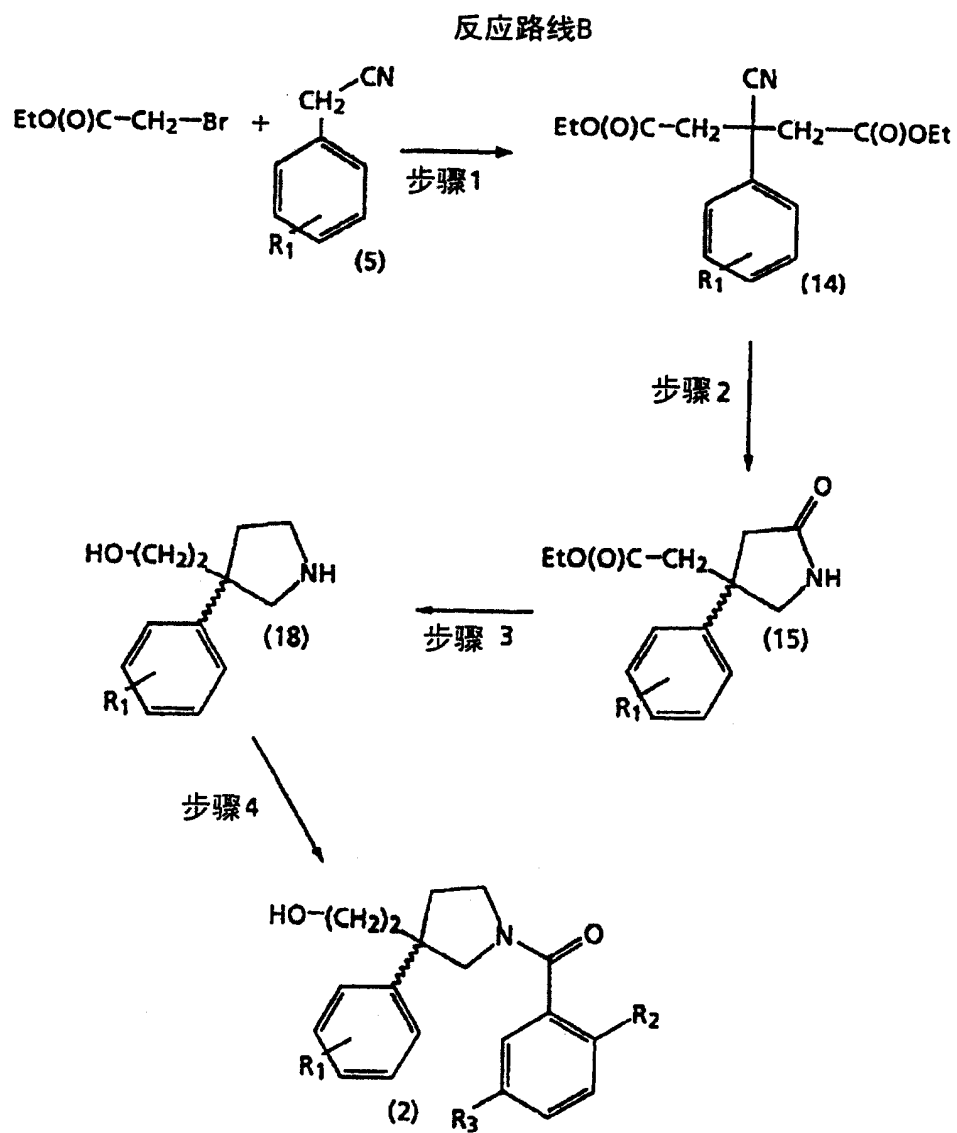
还例如，结构（9）之 3-（2-（哌啶-1-基）乙基）吡咯烷或其盐与 1-1.1 摩尔当量的合适的结构（10）之酸衍生物如卤化物、酸酐或混合酸酐接触。该反应在合适的溶剂中进行，例如四氢呋喃、二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、甲苯或者乙醚。该反应在碱存在下进行，所述碱例如是 N-甲基吗啉、碳酸钠、三乙基胺、N, N-二异丙基乙基胺、碳酸钾或者碳酸氢钠。通常情况下，该反应在 -78℃ 至室温的温度下进行。该反应一般需要 1-24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

另外，例如，在 Schotten-Baumann 条件下使结构（9）之 3-（2-（哌啶-1-基）乙基）吡咯烷或其盐与 1-1.1 摩尔当量的合适的结构

(10) 之酸衍生物如卤化物、酸酐或混合酸酐接触。该反应在合适的混合溶剂中进行，例如甲苯/水、丙酮/水、四氢呋喃/水或者乙酸乙酯/水。该反应在碱存在下进行，所述碱例如是碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、或者氢氧化钾。通常情况下，该反应在-20至50℃的温度下进行。该反应一般需要15分钟-24小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

此外，根据本领域技术人员已知的方法和技术可容易地从式(1)化合物制得式(1)化合物之药物学上可接受的盐。

反应路线B是制备结构(2)之醇和结构(18)之3-(2-羟基乙基)吡咯烷的常规路线，前者是反应路线A.1中的起始物，而后者是反应路线A.2中的起始物。试剂和起始物对于本领域技术人员都是容易得到的。在反应路线B中，除非另有说明，所有的取代基都如前所定义。



在反应路线 B 的步骤 1 中，结构 (5) 的合适腓用溴代乙酸乙酯进行二烷基化，形成结构 (14) 的腓二酯化合物。合适的结构 (5) 之腓为其中 R_1 是式 (1) 的最终产物所希望者。

例如，合适的结构 (5) 之腓与 2.0—3.0 摩尔当量的溴代乙酸乙酯接触。该反应在约 2.0—3.0 摩尔当量的合适碱存在下进行，所述碱例如是二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠或者二异丙基酰胺锂。该反应在合适的溶剂如四氢呋喃中进行。通常情况下，该反应在 -78 至 0℃ 的温度下进行。该反应一般需要 1—72 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、蒸馏、色谱分离以及重结晶。

在反应路线 B 的步骤 2 中，结构 (14) 之腓二酯化合物被还原和成环化，形成结构 (15) 之 5-羰基-3-乙酸酯吡咯烷。该成环化反应可自发地进行或者在分离中间产物胺后在单独的步骤中进行。

例如，结构 (14) 之腓酯化合物在六水合氯化钴 (II) 存在下与过量的合适还原剂如硼氢化钠接触；在合适催化剂如 Raney 镍或氧化铂存在下与氢接触；或者与硼烷复合物如硼烷二甲基硫醚复合物接触。

当在氯化钴存在下使用硼氢化钠时，反应在合适的溶剂如甲醇或乙醇中进行。通常情况下，该反应在 0 至 50℃ 的温度下进行。该反应一般需要 1—72 小时。成环反应在这些条件下通常可自发进行。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如用含水酸萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

当使用 Raney 镍时，反应在合适的包含氨的溶剂中进行，所述溶

剂例如是乙醇/氨水或者甲醇/氨水。通常情况下，该反应在室温至 70 °C 的温度下进行。该反应用氢在 15–300 psi 的压力下于设计用于执行加压反应的设备中进行，所述设备例如是 Parr 氢化装置。成环反应在这些条件下一般自发地进行。产物通过过滤或蒸发小心除去催化剂来分离。产物可根据本领域技术人员已知的方法来纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

当使用氧化铂时，反应在合适的溶剂如乙醇、甲醇、氯仿、乙醇/氯仿混合物或者甲醇/氯仿混合物中进行。该反应通常在室温至 50 °C 的温度下进行。该反应用氢在 15–120 psi 的压力下于设计用于执行加压反应的设备中进行，所述设备例如是 Parr 氢化装置。通常情况下，在这些条件下得到胺中间产物，并通过过滤仔细除去催化剂而分离。在合适溶剂如乙醇、甲醇、甲苯或者氯代苯中加热，由此使胺中间产物成环。该反应通常在 50 °C 至溶剂回流温度的温度下进行。该反应一般需要 8–48 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

另外，例如，结构 (14) 的腈二酯化合物与硼烷或者硼烷复合物如硼烷二甲基硫醚接触。该反应在合适的溶剂如乙醚或四氢呋喃中进行。该反应通常在 –20 °C 至溶剂回流温度的温度下进行。该反应一般需要 1–72 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如骤停、萃取、蒸发、研磨、蒸馏、色谱分离以及重结晶。

在反应路线 B 的步骤 3 中，还原结构 (15) 之 3-羰基-3-乙酸酯吡咯烷，形成结构 (18) 之 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷。

例如，结构（15）之 5-羰基-3-乙酸酯吡咯烷与过量的合适还原剂接触，所述还原剂例如是氢化铝锂、氢化铝、或者硼烷二甲基硫醚复合物。使用足量的还原剂，将酯基和酰胺基都还原。该反应在合适的溶剂如四氢呋喃或乙醚中进行。该反应通常在 0℃至溶剂回流温度的温度下进行。该反应一般需要 1-72 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如使硼烷或铝复合物骤停、萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

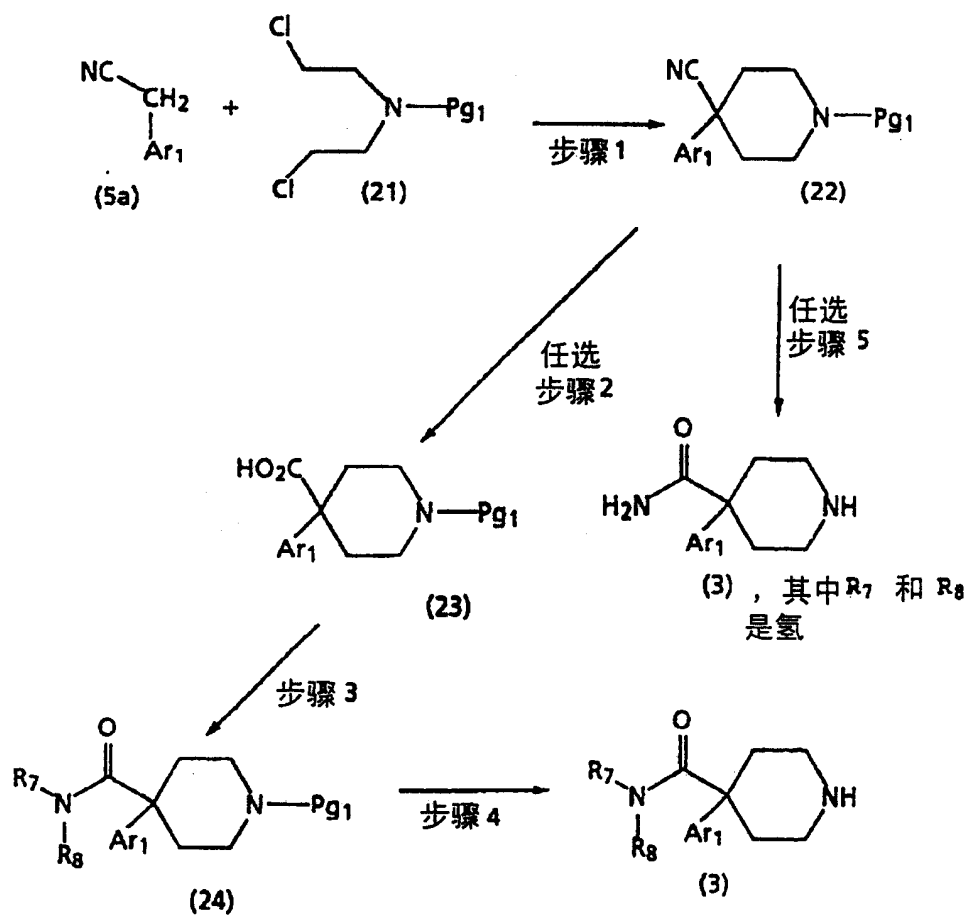
在反应路线 B 的步骤 4 中，用合适的芳酰基卤、芳基酸酐或者芳基混合酸酐使结构（18）的 3-（2-羟基乙基）吡咯烷芳酰基化，产生结构（2）的醇。合适的芳基酸、芳基酯、芳酰基卤、芳酰基酸酐或者芳酰基混合酸酐、 $X_1-C(O)-Ph_1$ 为其中 Ph_1 是经取代的苯基，该苯基具有式（1）所希望的 R_2 和 R_3 ，而且 X_1 是羟基；活化的酯，如 O-羟基琥珀酰亚胺或 O-羟基苯并三唑酯；活化的离去基团，如氯、溴；或者形成酸酐的 $-C(O)-Ph_1$ 基团；或者混合酸酐。

例如，结构（18）之 3-（2-羟基乙基）吡咯烷与 1-1.1 摩尔当量的合适芳酰基卤、芳基酸酐、或者芳基混合酸酐接触。该反应在合适的溶剂如四氢呋喃、二氯甲烷、丙酮、乙酸乙酯、甲苯或乙醚中进行。该反应在碱的存在下进行，所述碱例如是 N-甲基吗啉、碳酸钠、三乙基胺、N，N-二异丙基乙基胺、碳酸钾或者碳酸氢钠。该反应通常在一78℃至室温的温度下进行。该反应一般需要 1-24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

另外, 例如, 在 Schotten-Baumann 条件下使结构 (18) 之 3-(2-羟基乙基) 吡咯烷或其盐与 1-1.1 摩尔当量的合适的芳酰基卤、芳基酸酐或芳基混合酸酐接触。该反应在合适的混合溶剂中进行, 例如甲苯/水、丙酮/水、四氢呋喃/水或者乙酸乙酯/水。该反应在碱存在下进行, 所述碱例如是碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、或者氢氧化钾。通常情况下, 该反应在 -20 至 50°C 的温度下进行。该反应一般需要 15 分钟-24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化, 如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

反应路线 C 为制备结构 (3) 之哌啶化合物的合成法, 该哌啶化合物在反应路线 A.1 和 A.2 中用作起始物。

反应路线C



在反应路线 C 的步骤 1 中, 式 (21) 之合适的经保护的二 (2-氯乙基) 胺用式 (5a) 的合适芳基乙腈烷基化, 形成式 (22) 的经保护的 4-芳基-4-氰基哌啶。式 (21) 之合适的经保护的二 (2-氯乙基) 胺是其中保护基 Pg_1 为 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 烷基、苄基、经取代的苄基、对甲苯磺酰基、苯磺酰基、或者氨基甲酸酯如叔丁氧基羰基或者乙氧基羰基者。合适的式 (5a) 之芳基乙腈为其中 Ar_1 是式 (1) 之最终产物所希望者。该类型的烷基化反应对于本领域技术人员是已知的, 其一些例子见 T. Cammack 和 P. C. Reeves, *J. Heterocyclic Chem.* 23, 73-75 (1986) 以及 C. V. Bercz 和 R. D. Ice, *J. Pharmaceutical Sci.*, 21, 1316-1317 (1972)。

例如, 式 (21) 之合适的经保护的二 (2-氯乙基) 胺与式 (5a) 的合适芳基乙腈接触。该反应在 2-4 摩尔当量的碱存在下进行, 所述碱例如是酰胺钠、氢化钠、六甲基二硅叠氮化钠、叔丁氧基钾、和二异丙基酰胺锂。该反应在溶剂如二甲基亚砷和四氢呋喃中进行。该反应在 0.01-0.5 摩尔当量的合适催化剂存在下反应, 所述催化剂例如是碘化钠或碘化钾。通常情况下, 该反应在 0 至 80°C 的温度下进行。该反应一般需要 1-72 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化, 如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

另外, 例如, 可在相转移条件下使式 (21) 之合适的经保护的二 (2-氯乙基) 胺与式 (5a) 的合适芳基乙腈接触。该反应可在水或者由有机相和含水相构成的溶剂系统中进行。该反应在氢氧化物碱存在下进行, 如氢氧化钠或氢氧化钾。该反应在合适催化剂存在下进行, 所述催化剂包括季铵和膦盐, 如四丁基溴化铵、四丁基硫酸氢铵、十

六烷基三丁基溴化磷、苄基三甲基氯化铵等。通常情况下，该反应在剧烈搅拌以及 0 至 100℃ 的温度下进行。该反应一般需要 1—24 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

在反应路线 C 的任选步骤 2 中，式 (22) 的 4-芳基-4-氰基哌啶被水解成式 (23) 的 4-芳基-哌啶-4-羧酸。该水解腈向酸的转化可在酸或碱性条件下进行，这对本领域技术人员是已知的。选择和使用与保护基相适应的水解条件对于本领域技术人员是已知的。如本领域技术人员所认识到的，需要在步骤 2 之前或者之后除去胺保护基。例如，当 Pgl 是苄基时，保护基可被脱除，以有利于腈的水解，在水解后再重新引入。如果脱除，在水解后重新引入保护基如苄基或其它保护基，可产生式 (23) 的 4-芳基-哌啶-4-羧酸。另外的方法是，在反应路线 C 的步骤 1 和 2 中所用的保护基可被脱除或者被其它保护基置换，以有利于在反应路线 C 的步骤 4 中进行式 (24) 化合物的脱保护。胺保护基的脱除和引入对于本领域技术人员是显而易见的，并描述在“有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)” (T. Greene, Wiley-Interscience (1981)) 中。

在反应路线 C 的步骤 3 中，式 (23) 的 4-芳基-哌啶-4-羧酸用合适的胺进行酰胺化反应，产生式 (24) 之经保护的 4-芳基-4-羧酰胺基-哌啶。合适的胺为其中 R_7 和 R_8 是式 (1) 之最终产物所希望者。此等合适的胺包括氨、哌啶、吡咯烷、4-甲基哌嗪、哌嗪和吗啉。

酰胺化反应可通过式(23)的酸来进行,或者式(23)的化合物的酸官能基首先转化为经活化的中间产物;如酸酐;经取代的磷酸的混合酸酐,如二烷基磷酸、二苯基磷酸、卤代磷酸;脂族羧酸的酸酐,如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、2-乙基丁酸等;经活化的酯,如苯酚酯、对硝基苯酚酯、N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯、1-羟基苯并三唑酯等;经活化的酰胺,如咪唑、二甲基吡唑、三唑、或四唑等;或者在偶联剂存在下形成的中间产物,所述偶联剂例如是二环己基碳化二亚胺或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺。该经活化的中间产物可制备并直接使用,或者制备并在添加合适的羧基取代的环胺之前分离。另外,该经活化的中间产物可制备并在添加合适的羧基取代的环胺之前分离并纯化。经活化的中间产物的使用和形成对于本领域技术人员是显而易见的。

例如,在略微摩尔过量的偶联剂如二环己基碳化二亚胺或者1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺存在下,使式(23)的酸化合物与略微摩尔过量的合适胺或其盐和1-羟基苯并三唑水合物接触。该反应在合适碱存在下反应,所述碱例如是N,N-二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉或者三乙基胺,而且如果使用合适胺的盐,则添加额外摩尔量的合适碱。该反应在合适的溶剂中进行,例如二氯甲烷、氯仿或者二甲基甲酰胺。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化,如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

另外,例如,在合适的溶剂如四氢呋喃中使式(23)的酸与1.2-1.7当量的合适碱如N-甲基吗啉接触。如上所述,如果使用合适胺的

盐，则添加额外摩尔量的合适碱。在添加 1.2—1.7 当量的氯甲酸异丁基酯之前，将反应混合物冷却至 -50 至 0°C 之间的温度，优选 -25 至 -20°C 。该反应混合物搅拌 30 分钟—3 小时，以形成混合酸酐。在保持 -50°C 至 0°C 的温度的同时，添加适当的胺。在添加胺完成后，将反应混合物温热至室温。该反应一般需要 2—48 小时。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

在反应路线 C 的步骤 4 中，式 (24) 之经保护的 4-芳基-4-羧酰胺基-哌啶脱保护，形成式 (3) 的哌啶。胺保护基的脱除对于本领域技术人员是显而易见的，并描述在“有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)” (T. Greene, Wiley-Interscience (1981)) 中。

在反应路线 C 的任选步骤 5 中，式 (22) 的 4-芳基-4-氰基哌啶被水解和脱保护，形成式 (3) 的哌啶，其中 R_7 和 R_8 是氢。在反应路线 C 的任选步骤 5 中，优选使用其中 Pg_1 是苄基的式 (22) 的 4-芳基-4-氰基哌啶。

例如，合适的式 (22) 之 4-芳基-4-氰基哌啶与碱性过氧化氢接触，形成 4-芳基-4-羧酸酰胺-哌啶 N-氧化物。使用碱性过氧化氢水解腈成为羧酰胺对本领域技术人员是已知而且是可以理解的。参见：有机合成的试剂 (Reagents for Organic Synthesis), Fieser and Fieser, John Wiley and Sons, Inc. (1967)。对于此反应，碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾是合适的碱。该反应在合适的溶剂中进行，所述溶剂

例如是水、乙醇、甲醇、水/乙醇混合物、或者水/甲醇混合物。通常情况下，该反应在 0℃至合适溶剂回流温度的温度下进行。该反应一般需要 4 小时—4 天。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。4-芳基-4-羧酸酰胺哌啶 N-氧化物被还原并脱保护，形成式 (3) 的哌啶，其中 R_7 和 R_8 是氢。应理解到，胺脱保护反应和胺氧化物的还原反应可在同时进行或者顺序地进行。胺氧化物的还原反应对本领域技术人员也是已知的。在 N-氧化物还原后，脱除胺保护基 Pg_1 。胺保护基如苄基和经取代的苄基的脱除对于本领域技术人员是显而易见的，并描述在“有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)” (T. Greene, Wiley-Interscience (1981)) 中。产物可根据本领域技术人员已知的方法来分离和纯化，如过滤、萃取、蒸发、研磨、色谱分离以及重结晶。

以下实施例和制备例代表了典型的式 (1) 化合物的合成。这些实施例应理解为仅是说明性的，而绝不是对本发明范围的限制。

制备例 1

2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基) 苯甲酰氯

在丙酮 (500 ml) 中混合 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (21.5 g, 117 mmol)、碳酸钾 (162.3 g, 1.174 mol) 和碘甲烷 (136.8 g, 96.4 mmol)。加热回流。18 小时后，将反应混合物冷却至室温，并加入碘甲烷 (136.8 g, 96.4 mmol)。重新加热回流。56 小时后，将反应混合物冷却至室温，

过滤，用丙酮淋洗，然后真空蒸发滤液，形成残留物。用乙醇重结晶该残留物，形成第二残留物。混合第二残留物和氯仿（约 100 ml），过滤，然后真空蒸发滤液，形成 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯。 $R_f=0.38$ （硅胶，乙酸乙酯/己烷：1/1）。

混合 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯（13.3 g, 63 mmol）和甲醇。添加 5% 钨碳（0.66 g）。在加压装置中于 50 psi 下氢化。17 小时后，过滤除去催化剂，然后真空蒸发滤液，形成残留物。混合该残留物和二氯甲烷，然后用水萃取。用硫酸钠干燥有机层，过滤，然后真空蒸发，形成 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯。 $R_f=0.18$ （硅胶，乙酸乙酯/甲醇：1/1）。元素分析： $C_9H_{11}NO_3$ 计算：C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73。实测：C, 59.44; H, 6.04; N, 7.62。

在冰乙酸（20 ml）中混合 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯（3.94 g, 21.7 mmol）和原甲酸三乙酯（12.8 g, 86.7 mmol）。20 小时后，真空浓缩反应混合物，以除去乙醇。添加冰乙酸（20 ml）和叠氮化钠（5.64 g, 86.7 mmol）。加热至 70°C。1 小时后，添加冰乙酸（10 ml），并继续加热至 70°C。再 1 小时后，将反应混合物冷却至室温，用水（500 ml）稀释。过滤收集固体，用水淋洗，然后干燥，生成 2-甲氧基-5-（1H-四唑-1-基）苯甲酸甲酯。

在甲醇/水（100 ml, 5: 1 v/v）中混合 2-甲氧基-5-（1H-四唑-1-基）苯甲酸甲酯（2.86 g, 12.2 mmol）和 1 M 氢氧化钠水溶液（13.43 ml, 13.43 mmol）。加热回流。4 小时后，真空浓缩，以除去大多数的甲醇，添加水（50 ml），然后用 1 M 盐酸水溶液将 pH 调节为约 4。真

空蒸发形成固体，加入水形成浆液，过滤，然后干燥，生成 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸。

另一种方法是，混合 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸甲酯 (13.3 g, 56.8 mmol) 和甲醇 (150 ml)。添加 1 M 氢氧化钠水溶液 (62.5 ml, 62.5 mmol)。加热回流。30 分钟后，添加甲醇 (50 ml) 和水 (50 ml)，并继续加热回流。1 小时后，真空浓缩，以除去大多数的溶剂。用 1 M 盐酸水溶液将 pH 调节约为 1-2，形成固体。过滤收集固体，用水淋洗，然后干燥，生成 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸。

混合 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸 (1.2 g, 5.5 mmol) 和二氯甲烷 (40 ml)。滴加草酰氯 (0.72 ml, 8.25 mmol)，然后滴加二甲基甲酰胺 (3 滴)。4 小时后，真空蒸发，然后干燥，生成标题化合物。

制备例 2

4-苯基哌啶-4-羧酸吗啉酰胺盐酸盐

混合 4-氰基-4-苯基哌啶盐酸盐 (20.0 g, 89.8 mmol) 和氢氧化钾水溶液 (1.2 L, 3 M, 3.6 mol)。加热回流。15 小时后，在冰浴中冷却反应混合物，并用 12 M 盐酸水溶液将 pH 调节至约 2。过滤收集固体，然后干燥，生成 4-苯基哌啶-4-羧酸盐：R_f=0.2 (硅胶，85/10/5，氯仿/甲醇/乙酸)。元素分析：C₁₂H₁₆NO₂·HCl 计算：C, 59.63; H, 6.67; N, 5.79。实测：C, 58.19; H, 6.52; N, 5.72。

在二甲基甲酰胺(100 ml)中混合 4-苯基哌啶-4-羧酸盐(2.42 g, 10 mmol)、N, N-二异丙基乙基胺 (1.91 ml, 11 mmol) 和二叔丁基二碳酸酯 (2.4 g, 11 mmol)。30 小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 然后用 1 M 盐酸水溶液萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 干燥后生成 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸: $R_f = 0.48$ (硅胶, 6% 甲醇之二氯甲烷溶液, 用水合茚三酮染色为棕色)。元素分析: $C_{17}H_{24}NO_4$ 计算: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59。实测: C, 66.56; H, 7.72; N, 4.52。

混合 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸 (1.22 g, 4 mmol) 和四氢呋喃 (40 ml)。冷却至 -10°C 。添加三乙胺 (0.61 ml, 4.4 mmol), 然后加入氯甲酸异丁基酯 (0.57 ml, 4.4 mmol)。添加结束后, 至室温。15 小时后, 过滤反应混合物, 用四氢呋喃淋洗固体, 然后将滤液冷却至 -10°C 。添加吗啉 (0.87 g, 10 mmol)。半小时后, 温热至室温。15 小时后, 过滤反应混合物, 用乙酸乙酯稀释滤液, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液萃取三次。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 生成 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸吗啉酰胺。

另一种方法是, 在二氯甲烷 (40 ml) 中混合 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸 (1.22 g, 4 mmol)、N, N-二异丙基乙基胺 (0.77 ml, 4.4 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐 (0.84 g, 4.4 mmol) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (0.59 g, 4.4 mmol)。12 小时后, 添加吗啉 (0.87 g, 10 mmol)。15 小时后, 过滤反应混合物, 用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液萃取三次。用硫酸镁干

干燥有机层，过滤，然后真空浓缩，生成 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸吗啉酰胺。

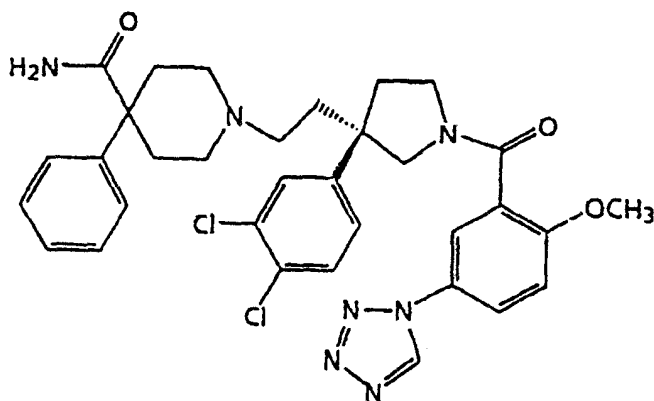
混合 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸吗啉酰胺 (3 mmol) 和二氯甲烷 (20 ml)。添加盐酸在二氧六环中的溶液 (10 ml, 4 M, 40 mmol)。18 小时后，真空蒸发，生成标题化合物。

根据制备例 2 的方法还制备了以下化合物：

- a) 用哌啶制备 4-苯基哌啶-4-羧酸哌啶酰胺盐酸盐；
- b) 用吡咯烷制备 4-苯基哌啶-4-羧酸吡咯烷酰胺盐酸盐；
- c) 用哌嗪制备 4-苯基哌啶-4-羧酸哌嗪酰胺盐酸盐；
- d) 用 4-甲基哌嗪制备 4-苯基哌啶-4-羧酸 4-甲基哌嗪酰胺盐酸盐。

实施例 1

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-(吗啉-4-基羧酰胺基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯烷



1.1 合成 3-氰基-3-(3,4-二甲氧基苯基)戊二酸二乙基酯

混合 3,4-二甲氧基苯基乙腈 (20 g, 113 mmol) 和无水四氢呋喃 (100 ml)。在干冰/丙酮浴中冷却。滴加二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠溶液 (226 ml, 1 M, 在四氢呋喃中, 226 mmol)。添加完成后, 将反应混合物温热至 10°C, 并搅拌 15 分钟。在干冰/丙酮浴中冷却, 滴加溴乙酸乙酯 (37.7 g, 226 mmol)。添加溴乙酸乙酯完成后, 将反应混合物温热至室温。18 小时后, 在乙醚和水之间分配反应混合物。用水和饱和氯化铵水溶液萃取有机层。分离有机层, 在硫酸镁上干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 得到残留物。在硅胶上对残留物进行色谱分离, 用 33% 乙酸乙酯/己烷洗脱。在 82°C 真空除去残留溶剂, 生成标题化合物: $R_f=0.37$ (硅胶, 33% 乙酸乙酯/己烷)。元素分析: $C_{18}H_{23}NO_6$ 计算: C 61.88; H 6.64; N 4.01。实测: C 61.79; H 6.62; N 3.91。

1.2 合成 (3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯

在甲醇 (50 ml) 中混合 3-氰基-3-(3,4-二甲氧基苯基)戊二酸二乙酯 (1.3 g, 3.24 mmol) 和六水氯化钴 (II) (1.54 g, 6.48 mmol)。用冰浴保持 20°C 或更低的温度, 同时滴加硼氢化钠 (2.17 g, 57 mmol)。添加完成后, 使反应混合物在室温下静置 18 小时。真空蒸发反应混合物, 得到残留物。在二氯甲烷和 1 M 盐酸溶液之间分配该残留物。用二氯甲烷萃取几次水层, 合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 得到残留物。在硅胶上对此残留物进行色谱分离, 用 20/1 乙

酸乙酯/甲醇洗脱。在 82℃真空除去残留溶剂，产生标题化合物： $R_f=0.74$ （硅胶，5/1 乙酸乙酯/甲醇）；mp: 116—118℃。元素分析： $C_{16}H_{21}NO_5$ 计算：C 62.53; H 6.89; N 4.56。实测：C 62.52; H 6.85; N 4.50。

1.3 合成 3—（3，4—二甲氧基苯基）—3—（2—羟基乙基）吡咯烷

混合氢化铝锂（0.99 g, 26.0 mmol）和无水四氢呋喃（20 ml）。缓慢加入作为在无水四氢呋喃（40 ml）中的溶液的（3—（3，4—二甲氧基苯基）—5—羰基吡咯烷—3—基）乙酸乙基酯（2.0 g, 6.5 mmol）。添加完成后，加热回流。18 小时后，在冰浴中冷却。滴加水（1 ml），其速率使反应混合物的温度不升高至超过 20℃。冷却至 10℃，添加 15% 氢氧化钠溶液（1.0 ml）。添加水（3 ml）。15 分钟后，过滤反应混合物，然后真空浓缩滤液，生成标题化合物： $R_f=0.68$ （硅胶，5/1 乙酸乙酯/甲醇）。

如下制备分析样品：在四氢呋喃（70 ml）中混合 3—（3，4—二甲氧基苯基）—3—（2—羟基乙基）吡咯烷（0.51 g, 2.02 mmol）和草酸（0.18 g, 2.00 mmol）。18 小时后，过滤并干燥。用乙醚（100 ml）研磨，过滤，然后在 81℃下真空干燥，产生标题化合物的草酸盐：mp: 140—142℃。元素分析： $C_{14}H_{21}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$ 计算：C 56.30; H 6.79; N 4.10。实测：C 56.15; H 6.76; N 4.13。

1.4.1 合成 1—（2—甲氧基—5—（1H—四唑—1—基）苯甲酰基）—3—（3，4—二甲氧基苯基）—3—（2—羟基乙基）吡咯烷

在无水二氯甲烷 (100 ml) 中混合 3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (2.27 g, 9.03 mmol) 和 N-甲基吗啉 (2.48 ml, 22.6 mmol)。用盐-冰浴将反应混合物冷却至 -5°C。缓慢加入作为在二氯甲烷 (30 ml) 中的溶液的 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (9.5 mmol)。温热至室温。18 小时后, 用碳酸钾饱和溶液萃取反应混合物。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到标题化合物。

1.4.1 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

在乙酸乙酯/水 (4/1) (120 ml) 中混合 3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (5.34 g, 21.2 mmol) 和碳酸钠 (1.24 g, 11.7 mmol)。用盐-冰浴将反应混合物冷却至 -5°C。缓慢滴加作为在乙酸乙酯 (60 ml) 中的溶液的 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (22.3 mmol), 其速率使反应混合物的温度不超过 0°C。维持反应温度在约 0°C。18 小时后, 分离有机层。用 1 M 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠溶液、水、以及饱和氯化钠溶液萃取有机层二次。用硫酸钠干燥有机层, 然后真空浓缩, 得到残留物。合并水层, 并用饱和碳酸氢钠溶液中和。用二氯甲烷萃取经中和的水层。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到标题化合物。

1.5 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,

4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

混合 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (0.43 g, 0.97 mmol)、三乙胺 (3.3 ml, 2.4 mmol) 和无水二氯甲烷 (30 ml)。用盐-冰浴将反应混合物冷却至 -5℃。缓慢加入甲磺酰氯 (0.082 ml, 1.06 mmol)，其速率使反应混合物的温度不超过 2℃。温热至室温。18 小时后，加入冰使反应骤停。分离有机层，并用 1 M 盐酸溶液萃取 3 次，用饱和碳酸氢钠溶液萃取 2 次。用硫酸钠干燥有机层，过滤，然后真空浓缩，得到标题化合物。

1.6 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-一(4-苯基-4-(吗啉-4-基羰酰胺基)哌啶-1-基)乙基)-3-(3, 4-二甲氧基苯基)吡咯烷

在乙腈 (12 ml) 中混合 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷 (1.64 mmol)、4-苯基哌啶-4-羧酸吗啉酰胺盐酸盐 (1.97 mmol)、碘化钠 (0.25 g, 1.64 mmol) 和 N, N-二异丙基乙基胺 (0.84 g, 6.6 mmol)。加热回流。10 小时后，冷却，并用乙酸乙酯稀释反应混合物。用饱和氯化铵水溶液萃取 3 次，用饱和碳酸氢钠水溶液萃取 2 次，然后用盐水萃取。用硫酸钠干燥有机层，过滤，然后真空蒸发，产生标题化合物。

制备例 3

4-苯基哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐

混合亚硫酸氯 (25.4 g, 130 mmol) 和氯仿 (20 ml)。在 1 小时中加入 N, N-二(2-羟基乙基)苄胺 (25.4 g, 130 mmol) 在氯仿 (20 ml) 中的溶液。添加完成后, 加热回流。1 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并加入乙醚, 形成固体。过滤收集固体, 用乙醚淋洗, 然后干燥, 产生 N, N-二(2-氯乙基)苄胺盐酸盐。

混合苯基乙腈 (40 mmol) 和氢氧化钠水溶液 (60 ml, 50 重量%)。添加 N, N-二(2-氯乙基)苄胺盐酸盐 (11.28 g, 42 mmol) 和十六烷基三乙基溴化磷 (1.02 g, 2 mmol)。加热至 100°C, 并剧烈搅拌。1 小时后, 将反应混合物冷却至室温。添加水, 并用 6 M 盐酸水溶液将经稀释的反应混合物酸化。用乙醚萃取经酸化的反应混合物。用固体氢氧化钾将水层的 pH 调节至约为 12, 然后用乙酸乙酯萃取。分离乙酸乙酯层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空蒸发, 得到残留物。在甲醇中混合残留物和盐酸溶液。真空蒸发, 产生 1-苄基-4-苯基-4-氰基-哌啶盐酸盐。

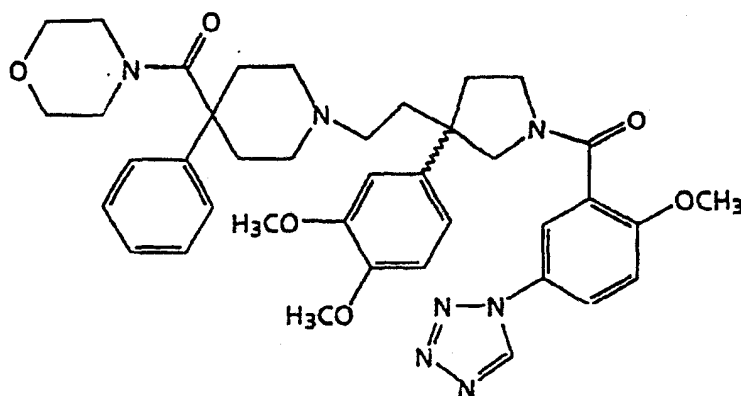
另一种方法是, 在四氢呋喃/水 (80 ml/20 ml) 中混合 4-苯基-4-氰基-哌啶盐酸盐 (10 g, 44.9 mmol)、苄基溴 (5.4 ml, 45.4 mmol) 和碳酸钾 (25.2 g, 182.3 mmol)。18 小时后, 在水和二氯甲烷之间分配反应混合物。分离有机层, 并用水萃取, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发, 产生残留物。在己烷中重结晶该残留物, 产生 1-苄基-4-苯基-4-氰基哌啶固体, mp: 73-74°C。

混合 1-苄基-4-苯基-4-氰基哌啶 (535 g, 1940 mmol)、氢氧化钠水溶液 (85 ml, 50 重量%) 和乙醇。加热至 50°C。除去热源, 并加入过氧化氢溶液 (856 ml, 30 重量%, 在水中), 其速率不应使反应混合物的温度超过 50°C。添加过氧化物完成后, 维持反应混合物的温度在 50°C。20 小时后, 用水 (3 L) 稀释反应混合物, 并在 35°C 下真空浓缩, 以除去乙醇。将反应混合物冷却至室温, 得到固体。过滤收集该固体, 用水淋洗, 然后空气干燥, 产生 1-苄基-4-苯基哌啶-4-羧酸酰胺 N-氧化物。

在高压釜中混合 1-苄基-4-苯基哌啶-4-羧酸酰胺 N-氧化物 (529 g, 1700 mmol)、10% 钨碳 (25 g) 和乙酸 (5 L)。用氮气冲洗该高压釜, 然后充入 255 psi 的氢。在搅拌的同时在高压釜中再充入氢气, 以使压力维持在 100 psi 以上。当氢气消耗停止时, 用氮气冲洗高压釜, 过滤除去催化剂。真空蒸发滤液, 产生残留物。将该残留物溶解在乙酸乙酯 (5 L) 中, 添加 12 M 盐酸水溶液 (150 ml) 进行酸化, 然后加热回流 15 分钟。将混合物冷却至 5°C, 产生固体。过滤收集固体, 用乙酸乙酯淋洗, 然后空气干燥, 产生标题化合物。

实施例 2

(R) -1- (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) -3- (2- (4-苯基-4-羧酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3, 4-二氯苯基) 吡咯烷



2.1.1 合成 3-氰基-3-(3,4-二氯苯基)戊二酸二乙基酯

根据实施例 1.1 的方法使用 3,4-二氯苯基乙腈 (30.0 g, 0.161 mol) 进行制备。用乙醚进行重结晶, 生成标题化合物: $R_f=0.28$ (硅胶, 20% 乙酸乙酯/己烷), mp: 68–69°C。元素分析: $C_{16}H_{17}Cl_2NO_4$ 计算: C 53.65; H 4.78; N 3.91。实测: C 53.69; H 4.79; N 3.93。

2.1.2 合成 3-氰基-3-(3,4-二氯苯基)戊二酸二乙基酯

将二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠溶液 (480 lb, 1 M, 在 THF 中) 冷却至 -10°C , 然后搅拌。添加 3,4-二氯苯基乙腈在叔丁基甲基醚中的溶液 (34.5 重量%, 125 lb 的溶液), 其添加速率不使反应混合物的温度超过 10°C 。混合溴乙酸乙酯 (94 lb) 和叔丁基甲基醚 (约 125 lb), 并冷却至 -18°C , 然后在 60–90 分钟内添加如上制得的溶液。反应完成 (根据色谱分析) 后, 添加水 (18 gal)。添加 12 M 盐酸水溶液, 直至 pH 为约 4。如果 pH 低于 3, 使用 20% 氢氧化钠水溶液将 pH 升高至约 4。分离各层, 然后用盐水萃取有机层。在约 40°C 下真空蒸发, 产生残留物。混合该残留物和异丙醇 (约 45 lb), 然后在约 40°C 下真

空蒸发，产生残留物。添加异丙醇（190 lb），温热至约 35℃，然后冷却至-10℃，产生固体。过滤收集固体，用冷异丙醇淋洗，然后离心，得到包含异丙醇的湿饼状标题化合物。

2.2.1 合成 (3-(3, 4-二氯苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯

根据实施例 1.2 的方法使用 3-氰基-3-(3, 4-二氯苯基) 戊二酸二乙酯（10 g, 28 mmol）进行制备。在硅胶上进行色谱纯制，用 3% 甲醇/二氯甲烷和 6% 甲醇/二氯甲烷顺序洗脱，产生标题化合物。

2.2.2 合成 (3-(3, 4-二氯苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯

在 Parr 瓶中混合 3-氰基-3-(3, 4-二氯苯基) 戊二酸二乙酯（32 g, 89 mmol）和乙醇（150 ml）。添加 Raney 镍（100 g）和浓氨水（40 ml）。在 50 psi 下氢化 24 小时。过滤，然后用乙醇淋洗固体。真空蒸发滤液，得到残留物。在硅胶上色谱分离该残留物，用 6% 甲醇/二氯甲烷洗脱，产生标题化合物：R_f=0.34（硅胶，6% 甲醇/二氯甲烷）；mp: 87-90℃。元素分析：C₁₄H₁₅Cl₂NO₃ 计算：C 53.18; H 4.78; N 4.43。实测：C 53.34; H 4.71; N 4.51。

2.2.3 合成 (3-(3, 4-二氯苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯

混合 Raney 镍 (24 lb) 和浓氨水 (19 lb)。在压力反应器中添加 3-氰基-3-(3,4-二氯苯基)戊二酸二乙酯 (15 lb) 和乙醇 (117 lb) 的溶液。在 200 psi 和 35°C 下氢化。20 小时后, 冷却, 放空容器, 用氮气清洗, 然后过滤。用乙醇淋洗固体。真空蒸发滤液, 产生残留物。将残留物溶解在乙酸乙酯中, 用庚烷研磨该溶液, 由此重结晶上述残留物, 产生固体。收集该固体, 产生标题化合物。元素分析: $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$, 计算: C 53.18; H 4.78; N 4.43。实测: C 53.18; H 4.72; N 4.46。

2.2.4 合成 (3-(3,4-二氯苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙酯

在压力反应器中混合 3-氰基-3-(3,4-二氯苯基)戊二酸二乙酯 (6.7 kg, 包含异丙醇的湿饼, 约 3% L.O.D.) 和 3 C 乙醇 (52 kg)。添加在水中的 Raney 镍 (17.5 kg, 约 11 kg 活性催化剂) 和浓氨水 (8.7 kg)。在 200 psi 和 35°C 下氢化。反应完成后, 冷却, 放空反应器, 然后用氮气清洗。由过滤袋进行过滤, 用乙醇淋洗, 然后由 0.2 微米筒形过滤器过滤, 再用乙醇淋洗固体。真空蒸发滤液, 产生标题化合物。

2.2.5 合成 (3-(3,4-二氯苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙酯

在 5 加仑高压釜中混合 Raney 镍 (用水洗涤两次, 用乙醇洗涤两次, 3.6 kg)、3-氰基-3-(3,4-二氯苯基)戊二酸二乙酯 (1260 g, 3.51 mol)、乙醇 (9 L) 和浓氨水 (1.6 L)。在 55 psi 下氢化。20 小时

后，放空容器，用氮气清洗，然后过滤。用乙醇（约 1 L）淋洗固体。真空蒸发滤液，产生残留物。混合残留物和乙酸乙酯（10 L），然后用水萃取（1L）两次，并用盐水萃取。在硫酸镁上干燥有机层，过滤，然后真空浓缩，产生残留物。用乙酸乙酯（约 1.8 L）和庚烷（7.2 L）重结晶该残留物。收集固体，产生标题化合物，mp: 98—99℃。

2.3.1 合成 3—（3，4—二氯苯基）—3—（2—羟基乙基）吡咯烷

在冰/丙酮浴中将氢化铝锂溶液（450 ml, 1 M 四氢呋喃溶液，450 mmol）冷却至 -10℃。滴加硫酸（12 ml, 99.999%，225.3 mmol）在四氢呋喃（35 ml）中的溶液。（在添加硫酸至四氢呋喃中时，以及在添加硫酸/四氢呋喃溶液至氢化铝锂溶液中时，都需要小心）。添加完成后，搅拌 1 小时。温热至室温，然后搅拌 2 小时。滴加（3—（3，4—二氯苯基）—5—羰基吡咯烷—3—基）乙酸乙基酯（23.2 g, 73.4 mmol）在四氢呋喃（70 ml）中的溶液。加热至 45—50℃ 36 小时。在冰浴中冷却。滴加四氢呋喃/水（1/1, 70 ml）溶液。过滤，用四氢呋喃和二氯甲烷洗滤饼，保留滤液。混合滤饼和四氢呋喃/水/15%氢氧化钠溶液（1 L/70 ml/20 ml），并剧烈搅拌 2 小时。过滤，然后混合该滤液和上述滤液。真空浓缩经合并的滤液，得到残留物。将该残留物溶解在二氯甲烷中，在硫酸镁上干燥，过滤，然后真空浓缩，得到残留物。在乙醚中重结晶该残留物，产生标题化合物：R_f=0.27（硅胶，9/1/0.2 二氯甲烷/甲醇/氨水）；mp: 91—94℃。元素分析：C₁₂H₁₅Cl₂NO 计算：C 55.40；H 5.81；N 5.38。实测：C 55.64；H 5.88；N 5.20。

2.3.2 拆分 (S) -3-(3, 4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰酒石酸盐和 (R) -3-(3, 4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰酒石酸盐

混合 3-(3, 4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (1.0 g, 38.5 mmol) 和丁酮。添加 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸 (1.6 g, 38.0 mmol) 在丁酮 (80 ml) 中的溶液。加热回流。15 分钟后，冷却至室温，然后进一步在盐-冰浴中冷却。过滤形成的固体，并用丁酮淋洗。在水/甲醇中重结晶固体，产生 (S) -(-)-3-(3, 4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐：mp: 201-204°C (分解) $[\alpha]_D^{20} = -18.9^\circ$ (c=0.60, 二甲基亚砷)。X-射线衍射分析单一晶体证实为 (S) -构型。在 HPLC 上分析通过萃取得到的游离胺分析样品，其中使用 CHIRALPAK AD 25 cm×0.46 cm 柱，用戊烷/甲醇/三乙胺 (80/10/0.1) 洗脱，流速为 1.0 ml/分钟，结果表明，96% 的对映体过量 (96% ee)，(S) -异构体的保留时间为 11.2 分钟，(R) -异构体的保留时间为 14.5 分钟。

2.3.3 拆分 (S) -3-(3, 4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰酒石酸盐和 (R) -3-(3, 4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰酒石酸盐

在水/甲醇 (10 ml/10 ml) 中混合 (R, R) - 二 - 对甲氧基苯甲酰基酒石酸 (0.8 g, 19 mmol) 和 12 M 盐酸水溶液 (0.16 ml, 19 mmol)。滴加 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羟基乙基) 吡咯烷 (1.0 g, 38.5 mmol) 在甲醇 (10 ml) 中的溶液。15 分钟后, 缓慢冷却至室温。过滤形成的固体, 并用水淋洗, 产生 (S) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羟基乙基) 吡咯烷 (R, R) - 二 - 对甲氧基苯甲酰基酒石酸: mp: 201 - 204°C (分解)。如实施例 2.3.2 所述进行 HPLC 分析, 表明 97% 的对映体过量 (97% ee)。

2.3.4 合成并拆分 (S) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羟基乙基) 吡咯烷 (R, R) - 二 - 对甲氧基苯甲酰酒石酸盐

混合 (3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 5 - 羰基吡咯烷 - 3 - 基) - 乙酸乙酯 (40 lb) 和四氢呋喃 (260 lb)。用氮气清洗容器。添加甲硼烷二甲基硫醚复合物 (38 lb, 2 M 四氢呋喃溶液)。加热回流。60 小时后, 蒸馏至内温升高至约 70°C, 然后用甲醇 (650 lb) 使反应缓慢停止。添加水 (650 lb)。添加甲磺酸 (16 lb)。加热回流, 然后蒸馏除去大多数的残留四氢呋喃。混合甲醇 (约 18 gal) 和 (R, R) - 二甲氧基苯甲酰基酒石酸 (32 lb)。加热回流, 并转移至包含上述残留物的容器中。添加籽晶, 然后缓慢冷却至 10°C, 产生固体。收集固体, 然后与甲醇 (145 gal) 和水 (145 gal) 混合。加热回流。1 小时后, 缓慢冷却至 10°C, 产生固体。收集该固体, 干燥后产生标题化合物。

2.4.1 合成 (S) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

混合 (S) -3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐 (0.14 g, 0.21 mmol)、乙酸乙酯 (15 ml)、乙腈 (6 ml)、水 (6 ml) 和碳酸氢钠 (0.09 g, 1.03 mmol)。在盐-冰浴中冷却至 0°C。加入 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (0.21 mmol)。30 分钟后, 温热至室温。在室温下 30 分钟后, 在乙酸乙酯和盐水之间分配反应混合物。用 1 M 盐酸溶液萃取有机层, 然后用包含碳酸氢钠水溶液萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到标题化合物。

2.4.2 合成 (S) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

混合 (S) -3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) -二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐 (6.0 g, 8.84 mmol)、丙酮 (40 ml)、水 (40 ml)、氢氧化钠 (0.335 g, 8.87 mmol) 和碳酸氢钠 (3.73 g, 8.87 mmol)。冷却至 0°C。在 15 分钟内加入 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (9.7 mmol) 在丙酮 (12 ml) 中的溶液。3 小时后, 在乙酸乙酯和盐水之间分配反应混合物。用 1 M 氢氧化钠水溶液、饱和碳酸氢钠溶液、1 M 盐酸溶液、然后盐水萃取有机层。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到标题化合物。

2.4.3 合成 (S) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

在丙酮/水 (5 ml/5 ml) 中混合 (S) -3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐 (1.20 g, 1.77 mmol) 和碳酸氢钠 (0.75 g, 8.9 mmol)。在冰浴中冷却。加入 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (0.37 g, 1.6 mmol) 在丙酮 (20 ml) 中的溶液。30 分钟后, 温热至室温。5 小时后, 过滤反应混合物, 并乙酸乙酯萃取滤液。用饱和碳酸氢钠水溶液、然后盐水萃取有机层。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 产生残留物。在硅胶上对该残留物进行色谱分离, 用乙酸乙酯、3% 甲醇/二氯甲烷、然后 6% 甲醇/二氯甲烷顺序洗脱, 产生标题化合物: $R_f=0.38$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷)。

2.5.1 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

根据实施例 1.5 的方法使用 (S) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷和甲磺酰氯制备标题化合物。

2.5.2 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

在二氯甲烷 (13 ml) 中混合 (S) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四

唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (600 mg, 1.3 mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.5 ml, 2.87 mmol)。用盐-冰浴。滴加甲磺酰氯 (0.12 ml, 1.55 mmol)。15 分钟后, 再添加甲磺酰氯 (0.03 ml, 0.39 mmol)。30 分钟后, 用 5% 碳酸氢钠溶液和水萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到标题化合物: $R_f=0.15$ (硅胶, 乙酸乙酯)。

2.5.3 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

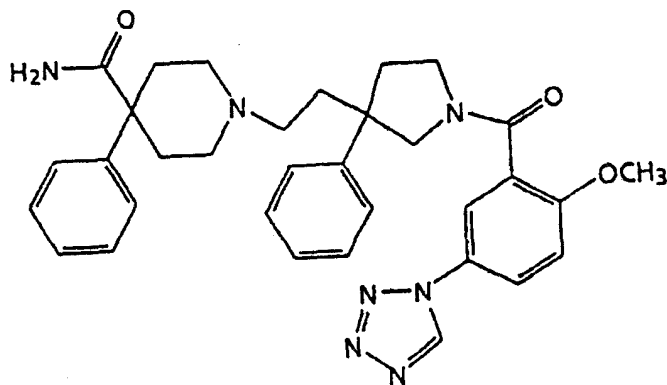
在甲苯 (10 ml) 中混合 (S)-1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (200 mg, 0.44 mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.97 mmol)。滴加甲磺酰氯 (0.066 g, 0.57 mmol)。12 小时后, 用甲苯 (20 ml) 稀释, 然后用 1 M 盐酸溶液和 5% 碳酸氢钠溶液萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 产生标题化合物。

2.6 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

根据实施例 1.6 的方法使用 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷和 4-苯基哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐制备标题化合物。

实施例 3

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-苯基吡咯烷



3.1.1 合成 3-氰基-3-苯基戊二酸二乙基酯

根据实施例 1.1 的方法使用苯基乙腈 (5.85 g, 50.0 mmol) 进行制备。在硅胶上进行色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 生成标题化合物: $R_f=0.23$ (硅胶, 20% 乙酸乙酯/己烷)。

3.1.2 合成 3-氰基-3-苯基戊二酸二乙基酯

混合苯基乙腈 (5.85 g, 50.0 mmol) 和四氢呋喃 (140 ml)。冷却至约为 5°C。滴加二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠溶液 (800 ml, 1 M 四氢呋喃溶液, 800 mmol)。滴加完成后, 将反应混合物温热至室温, 然后搅拌 1 小时。通过导管将上述溶液转移至溴代乙酸乙酯 (84.5 ml, 762 mmol) 在四氢呋喃 (500 ml) 中的冷却 (-8°C) 溶液中, 其速率不使反应混合物的温度超过约 20°C。在室温下搅拌。18 小时后, 用乙酸乙

酯（1.5 L）稀释，并用饱和氯化铵水溶液、水、然后饱和氯化钠水溶液萃取。用硫酸镁干燥有机层，过滤，然后真空浓缩，得到残留物。通过瓶-瓶蒸馏法蒸馏该残留物，得到标题化合物，在 0.2 mm Hg 时 bp: 140—150°C。

3.1.3 合成 3-氰基-3-苯基戊二酸二乙基酯

混合苯基乙腈（175.5 g, 1.5 mol）和四氢呋喃（1.95 L）。冷却至约为 0°C。在 15 分钟的时间内滴加二（三甲基甲硅烷基）酰胺钠溶液（3.2 L, 1 M 四氢呋喃溶液, 3.2 mol）。滴加完成后，将反应混合物温热至室温，然后搅拌 1 小时。在约 45 分钟的时间内将上述溶液转移至溴代乙酸乙酯（510 g, 3.05 mol）在四氢呋喃（1.95 L）中的冷却（-20°C）溶液中。温热至室温并搅拌。18 小时后，用乙酸乙酯（3 L）和水（1.5 L）稀释。用饱和氯化铵水溶液（2.25 L）和盐水萃取。用硫酸镁干燥有机层，过滤，然后真空浓缩，得到残留物。通过瓶-瓶蒸馏法蒸馏该残留物，得到标题化合物，在 30 mm Hg 时 bp: 180—190°C。元素分析: $C_{16}H_{19}NO_4$ 计算: C, 66.43; H, 6.62; N, 4.84。实测: C, 66.34; H, 6.57; N, 4.82。

3.2.1 合成（3-苯基-5-羰基吡咯烷-3-基）乙酸乙基酯

根据实施例 2.2.2 的方法使用 3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯进行制备，产生标题化合物: $R_f=0.60$ （硅胶，6% 甲醇/二氯甲烷）。

3.2.2 合成 (3-苯基-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯

在 2 加仑压力反应器中混合 3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯 (93 g, 321 mmol) 和乙醇 (400 ml)。添加 Raney 镍 (280 g)。加热至 50°C, 然后充入 200 psi 氢气。15 分钟后, 放空反应器, 并添加浓氨水 (120 ml)。在反应器中充入 200 psi 氢气。7 小时后, 放空反应器, 并静置 18 小时。过滤, 并用乙醇淋洗固体。真空蒸发滤液, 得到残留物。混合该残留物和 1/5 乙醚/己烷 (500 ml), 并冷却至 -20°C。18 小时后, 倾析, 并添加 1/5 乙醚/己烷 (500 ml), 并冷却至 -20°C, 产生固体。过滤收集该固体, 并用 1/5 乙醚/己烷 (500 ml) 研磨。过滤, 并溶解在乙醚 (300 ml) 中, 然后添加己烷 (700 ml), 形成固体。过滤收集固体, 并干燥, 产生标题化合物。元素分析: $C_{14}H_{17}NO_3$ 计算: C 68.00; H 6.93; N 5.66。实测: C 67.63; H 6.99; N 5.81。

3.2.3 合成 (3-苯基-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯

在 2 加仑高压釜中混合 3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯 (396.6 g, 1.37 mol) 和乙醇 (4 L) 和浓氨水 (530 ml)。添加 Raney 镍 (410 g)。加热至 24°C, 并充入 205 psi 氢气。26 小时后, 放空容器, 用氮气清洗。过滤反应混合物, 并用乙醇 (1.5 L) 淋洗固体。真空蒸发滤液, 产生标题化合物。

3.2.4 合成 (3-苯基-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯

在 2 加仑高压釜中混合 3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯 (243 g, 0.84

mol) 和乙醇 (2.5 L)、浓氨水 (325 ml)、以及 Raney 镍 (250 g, 用水预先洗涤 3 次)。充入 200 psi 氢气。加热至 50°C。24 小时后, 放空反应器, 然后用氮气清洗。由过滤袋过滤反应混合物, 并用乙醇 (1 L) 淋洗固体。真空蒸发滤液, 产生标题化合物。

3.3.1 合成 3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

根据实施例 1.3 的方法使用 (3-苯基-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯 (8.7 g, 35 mmol) 进行制备, 用二氯甲烷/乙醚重结晶后得到标题化合物; mp: 115.0–117.0°C; $R_f=0.03$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷)。元素分析: $C_{12}H_{17}NO$ 计算: C 75.36; H 8.96; N 7.32。实测: C 75.78; H 8.96; N 7.45。

3.3.2 合成 3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

混合 (3-苯基-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯 (301 g, 1.25 mol) 和四氢呋喃 (3.5 L)。冷却至 5°C。在约 45 分钟的时间内缓慢滴加氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (3.9 L, 1 M, 3.9 mol)。添加完成后, 加热至 60°C。18 小时后, 在冰浴中冷却。添加水/四氢呋喃 1/1 (1.95 L), 其速率不使反应混合物的温度超过 20°C。用四氢呋喃 (2.25 L) 稀释反应混合物, 并搅拌。1.5 小时后, 过滤反应混合物。将固体悬浮在乙醚 (3 L) 中, 然后过滤。合并滤液, 并真空浓缩, 产生残留物。合并该残留物和二氯甲烷 (4 L), 然后用水 (1 L) 萃取三次。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到固体。用乙醚 (0.3 L) 研磨固

体，过滤收集，用乙醚淋洗，然后干燥，产生标题化合物： $R_f=0.12$ （硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 9/1/0.1）。

3.3.3 合成 3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

混合（3-苯基-5-羰基吡咯烷-3-基）乙酸乙基酯（171 g, 0.69 mol）和四氢呋喃（2 L）。冷却至 5℃。在约 15 分钟的时间内缓慢滴加氢化铝锂的四氢呋喃溶液（2.24 L, 1 M, 2.24 mol）。添加完成后，加热至 60℃。18 小时后，在冰浴中冷却。加入饱和酒石酸钾钠水溶液（208 ml）使反应缓慢停止。反应完全停止后，添加硫酸钠（100 g）和硅藻土（150 g），然后搅拌。3 小时后，用四氢呋喃（2 L）稀释反应混合物，并过滤。将固体悬浮在乙醚（2 L）中，然后过滤。合并滤液，并真空浓缩，产生标题化合物：mp: 106–110℃。 $R_f=0.12$ （硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水 9/1/0.1）。

3.3.4 拆分 (–)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) – 二一对甲氧基苯甲酰酒石酸盐

在水/甲醇（13.6 ml/13.6 ml）中混合 (R, R) – 二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸（1.10 g, 2.62 mmol）。添加 12 M 盐酸溶液（0.217 ml, 2.63 mmol）。添加 3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷（1.0 g, 5.23 mmol）在甲醇（13.6 ml）中的热溶液。加热回流。30 分钟后，缓慢冷却至室温，形成固体。过滤收集形成的固体，并用甲醇/水二次、甲醇/2-丁酮一次、甲醇一次重结晶该固体，产生 (–)-3-苯基-3-(2-羟基

基乙基)吡咯烷(R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐。在丙酮/水中用碳酸钾和3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯将分析样品转化为3,4,5-三甲氧基苯酰胺后,在CHIRALPAK AD (10 μ m $\times$ 4.6 cm $\times$ 250 cm)柱进行HPLC分析,用戊烷/乙醇/甲醇/三乙胺(80/15/5/0.1)洗脱,流速为1.5 ml/分钟,结果表明有98%的对映体过量(96%ee),由(R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐的(-)-异构体制得的异构体的3,4,5-三甲氧基苯酰胺的保留时间为22.30分钟。

3.3.5 拆分(+)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷(R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐和(-)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷(R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐

将3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷(5.0 g, 20.2 mmol)在乙醇(100 ml)中的热溶液添加在(R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸(16.46 g, 20.2 mmol)的乙醇(200 ml)回流溶液中,后者包含少量的丙酮。添加完成后,缓慢冷却至室温,产生固体。过滤收集形成的固体,并用乙醇对固体进行重结晶三次,产生(-)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷(R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐: mp: 176.0–179.0 $^{\circ}$ C。元素分析: $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10}$ 计算: C 63.05; H 5.79; N 2.30。实测: C 62.72; H 5.80; N 2.33。将样品转化为3,4,5-三甲氧基苯酰胺后,如实施例3.3.4所述进行HPLC分析,表明99.9%的对映体过量(99.9% ee),由(R,R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐的(-)-异构体制得的3,4,5-三甲氧基苯酰胺的保留时

间为 22.30 分钟。

放置时，上述步骤中的母液形成固体。过滤收集该固体，并用乙醇对其重结晶 2 次，产生 (+)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸：mp: 175.0–176.0°C。元素分析：C₁₂H₁₇NO • C₂₀H₁₈O₁₀ • 0.8C₃H₆O 计算：C 62.98; H 6.11; N 2.13。实测：C 62.86; H 5.94; N 2.33。将样品转化为 3, 4, 5-三甲氧基苯酰胺后，如实施例 3.3.4 所述进行 HPLC 分析，表明 99.9% 的对映体过量 (99.9% ee)，由 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐的 (+)-异构体制得的 3, 4, 5-三甲氧基苯酰胺的保留时间为 10.26 分钟。

3.3.6 拆分 (+)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰酒石酸盐和 (-)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰酒石酸盐

混合 3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (99.2 g, 659 mmol) 和乙醇 (2.5 L)。加热回流。添加 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸 (212 g, 507 mmol) 在乙醇 (5.07 L) 中的回流溶液。添加完成后，缓慢冷却至室温，并同时搅拌，产生油状物。在回流下将该油状物溶解在乙醇 (595 ml) 中，然后添加 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸 (49.2 g) 在乙醇 (1.1 L) 中的回流溶液。冷却至室温，并同时搅拌，产生固体。过滤收集该固体，并用乙醇 (3.2 L) 进行重结晶，产生第二种固体。过滤收集该第二种固体，并用乙醇 (2.6 L) 进行重结晶，用 (-)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R)

一二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐作为籽晶，由此产生（-）-3-苯基-3-（2-羟基乙基）吡咯烷（R，R）-一二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐（121 g）。

3.3.7 拆分（+）-3-苯基-3-（2-羟基乙基）吡咯烷（R，R）-一二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐和（-）-3-苯基-3-（2-羟基乙基）吡咯烷（R，R）-一二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐

混合 3-苯基-3-（2-羟基乙基）吡咯烷（101 g, 530 mmol）和乙醇（1.92 L）。加热回流。添加（R，R）-一二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸（107 g, 410 mmol）在乙醇（3.9 L）中的回流溶液。继续回流。10 分钟后，缓慢冷却至室温，然后添加籽晶。18 小时后，过滤收集所形成的固体，用乙醇（200 ml）淋洗，并用乙醇重结晶二次，产生（-）-3-苯基-3-（2-羟基乙基）吡咯烷（R，R）-一二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐，mp: 179–180°C。[α]_D²⁰ = -108.8 (c=1.02, 甲醇)。

3.3.8 合成（+）-3-苯基-3-（2-羟基乙基）吡咯烷盐酸盐

在四氢呋喃/水（200 ml, 5/1）中混合（-）-3-苯基-3-（2-羟基乙基）吡咯烷（R，R）-一二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐（30.9 g, 50.7 mmol）和碳酸氢钠（11.6 g, 53.2 mmol）。在冰浴中冷却，然后添加二叔丁基二碳酸酯（8.52 g, 101 mmol）。18 小时后，真空蒸发，除去大多数的四氢呋喃。用乙酸乙酯稀释，然后用水、饱和氯化铵水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、和盐水萃取。用硫酸镁干燥有机层，过滤，

然后真空蒸发，产生残留物。在硅胶上色谱分离该残留物，用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱，形成由 (–) 3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) – 二-对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐制得的 1-叔丁氧基羰基-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷: $R_f=0.25$ (硅胶, 50% 乙酸乙酯/己烷)。

混合 1-叔丁氧基羰基-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷(13.0 g, 44.6 mmol) 和盐酸在二氧六环 (22.3 ml, 4 M, 89.2 mmol) 中的溶液。加热至 50°C。1 小时后，冷却并添加乙醚，产生固体。过滤收集该固体，干燥后形成标题化合物，mp: 161–163°C。 $[\alpha]_D^{20}=+11.8$ ($c=0.563$, 甲醇)。元素分析: $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ 计算: C 63.29; H 7.97; N 6.15。实测: C 63.21; H 7.86, N 6.05。

3.4.1 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

混合 (–) – 3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R) – 二-对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐 (3.49 g, 6.48 mmol)、丙酮 (20 ml)、水 (6 ml) 和碳酸钾 (2.70 g, 19.5 mmol)。在冰浴中冷却至 0°C。30 分钟后，滴加 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (7.4 mmol) 在丙酮 (20 ml) 中的溶液。温热至室温。18 小时后，在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配反应混合物。分离有机层，然后用盐水萃取。用硫酸钠干燥有机层，过滤，然后真空浓缩，得到标题化合物。

3.4.2 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

在乙酸乙酯 (2 L) 和水 (2 L) 中混合 (一)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐 (56.0 g, 92.1 mmol) 和碳酸钠 (19.5 g, 184 mmol)。在冰浴中冷却至 0℃。30 分钟后, 缓慢滴加 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (92.1 mmol)。滴加完成后, 温热至室温。1 小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 然后用水、1 M 盐酸水溶液、然后盐水萃取。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到标题化合物。R_f=0.48 (9/1 二氯甲烷/甲醇)。

3.5 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-苯基-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

根据实施例 2.5.2 的方法使用 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (由 (一)-3-苯基-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R, R)-二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐制得) 制备标题化合物。

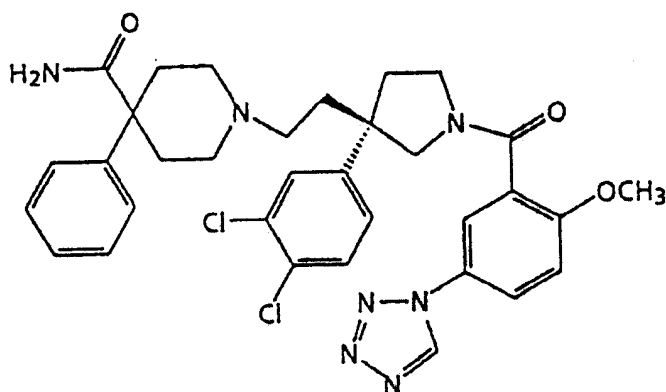
3.6 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-苯基吡咯烷

根据实施例 1.6 的方法使用 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-苯基-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷 (由 (一)-

—3—苯基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(R, R)—二—对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐制得)和4—苯基哌啶—4—羧酸酰胺盐酸盐制备标题化合物。

实施例 4

(S)—1—(2—甲氧基—5—(1H—四唑—1—基)苯甲酰基)—3—(2—(4—苯基—4—羧酰胺基哌啶—1—基)乙基)—3—(3, 4—二氯苯基)吡咯烷



4.1 拆分 (R)—(+)—3—(3, 4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (S, S)—二—对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐

混合 (S, S)—二—对甲氧基苯甲酰基酒石酸 (14.77 g, 35 mmol)、水 (200 ml) 和甲醇 (200 mmol)。加热回流。滴加 3—(3, 4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (18.36 g, 70 mmol) 在甲醇 (135 ml) 中的溶液。1.5 小时后, 添加水 (135 ml), 并缓慢冷却至室温, 形成固体。过滤所形成的固体, 并用水淋洗, 产生标题化合物: mp: 201—202°C (分解)。如实施例 3.3.4 所述进行 HPLC 分析, 表明 99.9% 的对

映体过量 (99.9% ee)。 $[\alpha]_D^{20} = +17.9^\circ$ (c=1.00, 二甲基亚砜)

4.2 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

根据实施例 2.4.3 的方法使用 (R) -3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (R,R) -二-对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐制备标题化合物。

4.3 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

根据实施例 2.5.2 的方法使用 (S) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷制备标题化合物。

4.4 合成 (S) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羧酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

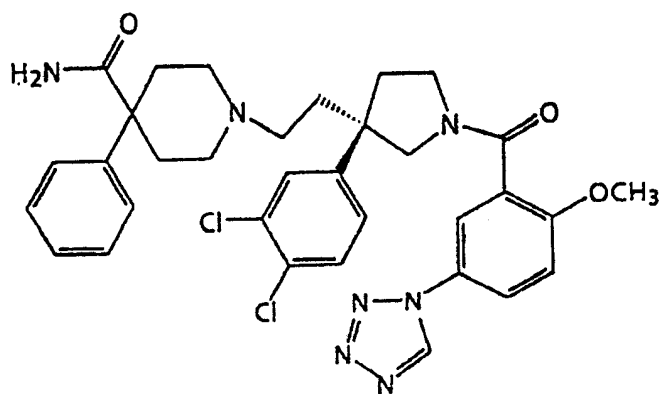
在乙腈 (100 ml) 中混合 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷 (9 mmol)、4-苯基哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐 (8 mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (4.6 g, 36 mmol)。加热回流。19 小时后, 冷却反应混合物, 然后真空蒸发, 产生残留物。将该残留物和二氯甲

烷混合，并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水萃取。用硫酸镁干燥有机层，过滤，然后真空蒸发，制得标题化合物。

实施例 5

(R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 - 基) 苯甲酰基) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 羰酰胺基哌啶 - 1 - 基) 乙基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基)

吡咯烷



5.1 合成 (S) - 1 - (叔丁氧基羰基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羟基乙基) 吡咯烷

混合 (S) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羟基乙基) 吡咯烷 (R, R) - 二一对甲氧基苯甲酰基酒石酸盐 (40 g, 59.0 mmol)、N, N - 二异丙基乙基胺 (20.6 ml) 和二氯甲烷 (400 ml)。滴加二叔丁基二碳酸酯 (14.2 g) 在二氯甲烷 (100 ml) 中的溶液。18 小时后，用饱和碳酸氢钠水溶液萃取反应混合物，然后用水萃取三次。用硫酸镁干燥有机层，过滤，然后真空蒸发，产生残留物。在硅胶上色谱分离该残留物，用 35% 乙酸乙酯/己烷、然后用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得

到标题化合物: $R_f=0.16$ (硅胶, 35%乙酸乙酯/己烷)。

5.2 合成 (S) -1-(叔丁氧基羰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

混合 (S) -1-(叔丁氧基羰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (17 g, 47.0 mmol)、N,N-二异丙基乙基胺 (20 ml) 和二氯甲烷 (300 ml)。在冰浴中冷却反应混合物。滴加甲磺酰氯 (4.8 ml)。30 分钟后, 加入另外的甲磺酰氯 (0.9 ml)。2 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液萃取反应混合物, 然后用水萃取 3 次。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空蒸发, 形成残留物。在硅胶上色谱分离该残留物, 用 20%乙酸乙酯/己烷、35%乙酸乙酯/己烷、50%乙酸乙酯/己烷、然后乙酸乙酯顺序洗脱, 得到标题化合物: $R_f=0.24$ (硅胶, 35%乙酸乙酯/己烷)。

5.3 合成 (S) -1-(叔丁氧基羰基)-3-(2-(4-苯基-4-羧酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

混合 (S) -1-(叔丁氧基羰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷 (17.9 g, 40.9 mmol)、4-苯基哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐 (11 g, 45.7 mmol)、碳酸钾 (18 g, 130 mmol) 和四氢呋喃/水 (120 ml/40 ml)。加热回流。90 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并分离各层。用二氯甲烷萃取含水层。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 形成残留物。在硅胶上色谱分离该

残留物，用 20% 乙酸乙酯/己烷、3% 甲醇/二氯甲烷、和 6% 甲醇/二氯甲烷顺序洗脱，产生标题化合物： $R_f=0.40$ （硅胶，6% 甲醇/二氯甲烷）。

5.4.1 合成 (S) -3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐

混合 (S) -1-(叔丁氧羰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷 (1.15 g) 和二氯甲烷 (25 ml)。在冰浴中冷却。搅拌下加入盐酸 (气体, 约 3.6 g)。1 小时后，真空蒸发，形成残留物。添加二氯甲烷，真空蒸发，然后干燥，形成标题化合物。

5.4.2 合成 (S) -3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐

混合 (S) -1-(叔丁氧羰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷 (15.0 g, 27.5 mmol) 和二氯甲烷 (200 ml)。在冰浴中冷却。搅拌下加入盐酸在二氧六环中的溶液 (30 ml, 4 M, 120 mmol)。3 小时后，添加甲醇 (100 ml)，并加热至 45°C。12 小时后，真空蒸发，形成标题化合物。

5.5 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

在二氯甲烷 (50 ml) 中混合 (S) -3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐 (1.03 g, 1.99 mmol)、N,N-二异丙基乙基胺 (1.1 ml, 6.3 mmol)。加入 1-羟基苯并三唑水合物 (0.3 g, 2.22 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.43 g, 2.22 mmol) 和 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸 (0.52 g, 2.35 mmol)。18 小时后, 用二氯甲烷稀释反应混合物, 然后用水萃取二次。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 形成残留物。在硅胶上色谱分离该残留物, 用 3% 甲醇/二氯甲烷、5% 甲醇/二氯甲烷、和 10% 甲醇/二氯甲烷顺序洗脱, 形成标题化合物: $R_f=0.17$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷)。

5.6 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐

混合 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷 (0.77 g, 1.19 mmol) 和二氯甲烷 (20 ml)。在冰浴中冷却。加入盐酸在二氧六环中的溶液 (0.72 ml, 4 M, 2.88 mmol), 产生固体。3 小时后, 收集所述固体, 再与乙醇合并, 真空蒸发, 形成标题化合物。

制备例 4

2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸

根据 J. Chem. Soc. (C), 1664 (1967)的方法, 在甲苯 (25 ml) 中混合 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯 (2.0 g, 11 mmol)、N, N-二甲基甲酰胺吡嗪 (1.56 g, 11 mmol)、对甲苯磺酸 (190 mg)。在该反应器中安装气体入口, 使容器的头部空间充满氩气, 用稀盐酸水溶液洗涤排除物。加热回流。20 小时后, 真空浓缩反应混合物, 产生残留物。在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配该残留物。用二氯甲烷萃取水层二次。合并有机层, 在硫酸镁上干燥, 过滤, 然后真空蒸发, 产生残留物。在硅胶上色谱分离该残留物, 用 70% 乙酸乙酯/二氯甲烷、和 5% 甲醇/二氯甲烷顺序洗脱, 形成残留物。用乙酸乙酯/甲烷重结晶该残留物, 得到 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸甲酯: mp: 191-195.5°C。

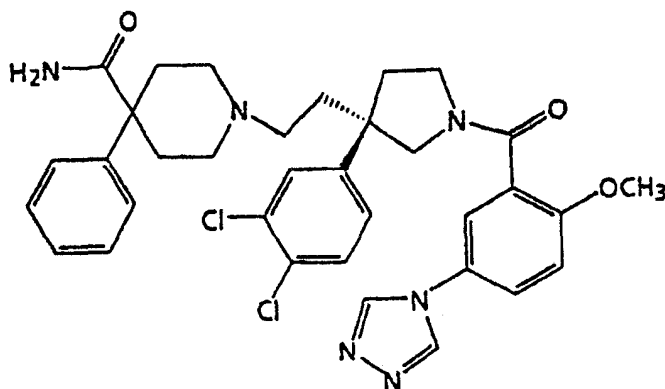
另外一种方法是, 根据 J. Med. Chem., 21, 1100 (1978)的方法, 混合 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯 (1.8 g, 10 mmol)、二甲酰基肼 (0.97 g, 11 mmol)、和五氧化磷 (1.84 g, 13 mmol)。加热至 160°C。1.5 小时后, 冷却反应混合物, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取三次。用硫酸镁干燥有机层, 然后真空蒸发, 产生残留物。在硅胶上色谱分离该残留物, 用 40% 乙酸乙酯/二氯甲烷和 5% 甲醇/二氯甲烷顺序洗脱, 形成 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸甲酯: mp: 179-182°C。

混合 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸甲酯 (56 mmol)

和甲醇（200 ml）和水（50 ml）。添加 1 M 的氢氧化钠水溶液（62.5 ml，62.5 mmol）。加热回流。8 小时后，真空浓缩，除去大多数的溶剂。用 1 M 盐酸水溶液将 pH 调节为 1—2，用二氯甲烷萃取。用硫酸镁干燥有机层，过滤，然后真空蒸发，形成标题化合物。

实施例 6

(R) -1- (2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰基) -3- (2- (4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3, 4-二氯苯基) 吡咯烷



6.1 合成 (R) -1- (2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰基) -3- (2- (4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3, 4-二氯苯基) 吡咯烷

根据实施例 5.5 的方法使用 (S) -3- (2- (4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3, 4-二氯苯基) 吡咯烷盐酸盐和 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸制备标题化合物。

6.2 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐

根据实施例 5.6 的方法使用 (R) -1-(2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷制备标题化合物。

制备例 5

2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)苯甲酸

在乙醇/水 (200 ml, 1/1) 中混合 2-甲氧基-5-甲酰基苯甲酸甲酯 (5.0 g, 25.9 mmol)、盐酸羟胺 (8.55 g, 133 mmol) 和乙酸钠 (10.25 g, 125 mmol)。加热至 50℃。1 小时后, 将反应混合物倾倒入冰上, 产生固体。过滤收集该固体, 形成 2-甲氧基-5-甲酰基苯甲酸甲酯肟: $R_f=0.76$ (硅胶, 9/1 二氯甲烷/甲醇)。

在二氯甲烷 (75 ml) 中混合 2-甲氧基-5-甲酰基苯甲酸甲酯肟 (3.5 g, 16.7 mmol), 然后在冰浴中冷却。滴加亚硫酸氯 (2.0 ml, 27.2 mmol)。20 分钟后, 用二氯甲烷稀释反应混合物, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液、和盐水萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 产生残留物。在硅胶上色谱分离该残留物, 用 1/1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 形成 2-甲氧基-5-氰基苯甲酸甲酯。

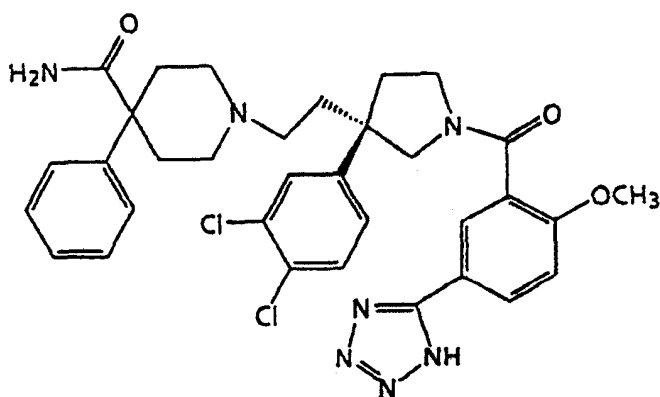
在 N-甲基吡咯烷酮 (6 ml) 中混合 2-甲氧基-5-氰基苯甲酸甲酯 (0.67 mmol)、叠氮化钠 (0.13 g, 2.04 mmol) 和三乙基氯化铵 (0.14

g, 1.03 mmol)。加热至 150℃。4 小时后, 冷却至室温, 然后在水和乙酸乙酯之间分配反应混合物。分离各层, 并用乙酸乙酯萃取水层三次。用 1 M 盐酸水溶液将水层的 pH 调节至约为 1。再用乙酸乙酯萃取水层三次, 用二氯甲烷萃取二次。用氯化钠饱和水层, 然后再用二氯甲烷萃取四次。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空蒸发, 形成 2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基) 苯甲酸甲酯。

在 1/1 四氢呋喃/水 (5 ml) 中混合 2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基) 苯甲酸甲酯 (1 mmol) 和氢氧化锂 (1.1 mmol)。24 小时后, 用 0.5 M 盐酸水溶液和二氯甲烷稀释反应混合物。分离各层, 然后用二氯甲烷萃取水层三次。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空蒸发, 形成标题化合物。

实施例 7

(R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基) 苯甲酰基) -3-(2-(4-苯基-4-羰胺基哌啶-1-基) 乙基) -3-(3, 4-二氯苯基) 吡咯烷



7.1 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苄基-4-羧酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

根据实施例 5.5 的方法使用 (S) -3-(2-(4-苄基-4-羧酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐和 2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)苯甲酸制备标题化合物。

制备例 6

4-(吡啶-3-基)哌啶-4-羧酸酰胺氢碘酸盐

在氢氧化钠水溶液 (50 重量%, 400 ml) 中混合 N, N-二 (2-氯乙基) 苄基胺盐酸盐 (72.0 g, 269 mmol)、吡啶-3-基乙腈 (31.8 g, 269 mmol) 和十六烷基三丁基溴化磷 (6 g)。在蒸汽浴上加热并剧烈搅拌。1.5 小时后, 将反应混合物冷却至室温。用二氯甲烷萃取反应混合物 3 次。合并有机层, 然后用 10% 盐酸水溶液萃取 2 次。合并水层, 用氢氧化钠水溶液 (50 重量%) 调节为碱性。用乙醚萃取经碱化的水层 3 次。用硫酸镁干燥经合并的乙醚层, 然后过滤, 形成滤液。用氯化氢 (气体) 清洗滤液, 形成固体。过滤收集该固体, 然后在 65°C 下真空干燥, 形成 1-苄基-4-(吡啶-3-基)-4-氰基哌啶盐酸盐。

混合 1-苄基-4-(吡啶-3-基)-4-氰基哌啶盐酸盐 (7.0 g, 20 mmol)、氢氧化钠水溶液 (7 ml, 50 重量%) 和乙醇 (20 L)。加热至约 50°C。除去热源, 添加过氧化氢溶液 (23 ml, 30 重量%水溶液), 其添加速率不使反应混合物的温度超过 60°C。添加过氧化物完成后,

将反应混合物的温度保持在 50℃。4 小时后，真空浓缩，产生固体。过滤收集该固体，用水淋洗，然后空气干燥，形成 1-苄基-4-(吡啶-3-基 N-氧化物)-哌啶-4-羧酸酰胺 N-氧化物: $R_f=0.29$ (硅胶, 9/1 甲醇/二氯甲烷)。

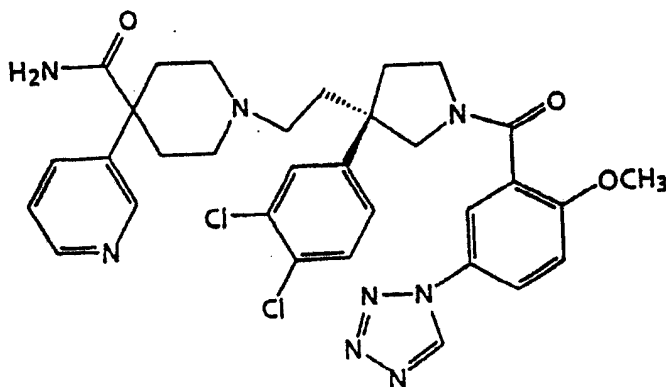
另一种方法是，混合 1-苄基-4-(吡啶-3-基)-4-氰基哌啶盐酸盐 (20.0 g)、氢氧化钠水溶液 (20 ml, 50 重量%) 和甲醇 (380 L)。添加过氧化氢溶液 (60 ml, 30 重量%水溶液)，其添加速率不使反应混合物的温度超过 60℃。添加过氧化物完成后，加热至约 50℃。2 小时后，真空浓缩，产生固体。过滤收集该固体，用水淋洗，形成 1-苄基-4-(吡啶-3-基 N-氧化物)-哌啶-4-羧酸酰胺 N-氧化物。

在压力容器中混合 1-苄基-4-(吡啶-3-基 N-氧化物)-哌啶-4-羧酸酰胺 N-氧化物 (3.1 g, 10.5 mmol)、5% 钨碳 (2 g)、和甲醇 (200 ml)。在 55 psi 氢气下氢化。71 小时后，过滤除去催化剂，用甲醇淋洗，然后真空蒸发滤液，产生 4-(吡啶-3-基)-哌啶-4-羧酸酰胺。

混合 4-(吡啶-3-基)-哌啶-4-羧酸酰胺 (3.0 g, 14.6 mmol)、甲醇 (30 ml) 和水 (10 ml)。在冰浴中冷却，然后添加氢碘酸水溶液 (4.2 ml, 57%, 31.2 mmol)。30 分钟后，过滤，然后真空蒸发滤液，产生残留物。用甲醇研磨该残留物，产生固体。收集该固体，然后在 56℃ 下真空干燥，形成标题化合物。

实施例 8

(R) -1- (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) -3- (2- (4-(吡啶-3-基)-4-羧酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3, 4-二氯苯基) 吡咯烷



8.1.1 合成 (R) -1- (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) -3- (2- (4-(吡啶-3-基)-4-羧酰胺基哌啶-1-基)乙基) -3- (3, 4-二氯苯基) 吡咯烷

在乙腈 (25 ml) 中混合 (R) -1- (2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基) -3- (3, 4-二氯苯基) -3- (2-甲磺酰氧基乙基) 吡咯烷 (1.3 mmol)、N, N-二异丙基乙基胺 (1 ml, 5.74 mmol)、以及 4- (吡啶-3-基) 哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐 (0.75 g, 1.62 mmol)。加热回流。18 小时后, 添加甲醇 (15 ml), 并继续回流。18 小时后, 冷却反应混合物至室温, 用二氯甲烷稀释, 然后用水萃取二次。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到残留物。在硅胶上色谱分离该残留物, 用乙酸乙酯、3% 甲醇/乙酸乙酯、6% 甲醇/乙酸乙酯、和 10% 甲醇/乙酸乙酯顺序洗脱, 形成标题化合物。

8.1.2 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

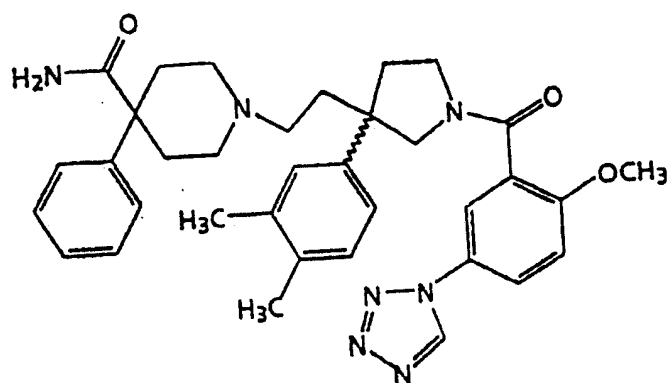
在四氢呋喃/水 (9 ml/3 ml) 中混合 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷 (1.6 mmol)、碳酸钾 (1.1 g, 8.0 mmol)、以及 4-(吡啶-3-基)哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐 (0.50 g, 2.44 mmol)。加热回流。100 小时后, 冷却反应混合物至室温, 用二氯甲烷稀释。过滤, 然后用水萃取滤液二次。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 得到残留物。在硅胶上色谱分离该残留物, 用乙酸乙酯、3% 甲醇/乙酸乙酯、6% 甲醇/乙酸乙酯、和 10% 甲醇/乙酸乙酯顺序洗脱, 形成标题化合物。

8.2 合成 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐

混合 (R) -1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-(吡啶-3-基)-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷 (0.3 g) 和二氯甲烷 (50 ml)。在冰浴中冷却。加入盐酸 (气体, 约 6.0 g)。1 小时后, 添加甲醇 (约 20 ml), 然后真空蒸发, 在 56°C 下真空干燥后形成标题化合物。

实施例 9

1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲基苯基)吡咯烷



9.1.1 合成 3-氰基-3-(3,4-二甲基苯基)戊二酸二乙基酯

混合 3,4-二甲基苯基乙腈 (50.0 mmol) 和四氢呋喃 (140 ml)。冷却至约 5°C。滴加二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠溶液 (800 ml, 1 M 四氢呋喃溶液, 800 mmol)。添加完成后, 将反应混合物温热至室温, 然后搅拌 1 小时。将上述溶液通过导管转移至冷却 (-8°C) 的溴代乙酸乙酯 (84.5 ml, 762 mmol) 在四氢呋喃 (500 ml) 中的溶液, 其转移速率不使反应混合物的温度超过 20°C。在室温下搅拌。18 小时后, 用乙醚 (1.5 L) 稀释, 然后用饱和氯化铵水溶液、水、以及饱和氯化钠水溶液萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后真空浓缩, 形成标题化合物。

9.1.2 合成 3-氰基-3-(3,4-二甲基苯基)戊二酸二乙基酯

在冰浴中将二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠溶液(723 ml, 1 M THF 溶液, 723 mmol)冷却至 0°C。在 1.5 小时的时间中添加 3,4-二甲基苯基乙腈(50.0 mmol)在四氢呋喃(130 ml)中的溶液。添加完成后,将反应混合物温热至室温,然后搅拌。2 小时后,将上述溶液通过导管转移至冷却(-50°C)的溴代乙酸乙酯(126 g, 757 mmol)在四氢呋喃(250 ml)中的溶液。转移完成后,将反应混合物温热至室温。18 小时后,用乙醚(500 ml)稀释,然后用水、1 M 盐酸溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、和盐水萃取。用硫酸镁干燥有机层,过滤,然后真空浓缩,产生残留物。用乙醚重结晶该残留物,形成固体状的标题化合物。

9.2.1 合成 (3-(3,4-二甲基苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基)乙酸乙基酯

根据实施例 2.2.2 的方法使用 3-氰基-3-(3,4-二甲基苯基)戊二酸二乙酯制备标题化合物。

9.2.2 合成 (3-(3,4-二甲基苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基)乙酸乙基酯

在 Parr 瓶中混合 3-氰基-3-(3,4-二甲基苯基)戊二酸二乙酯(56 g, 177 mmol)和乙醇(500 ml)。添加 Raney 镍(50 g)和浓氨水(85 ml)。在 50°C 和 100 psi 下氢化 48 小时。过滤,然后用乙醇淋

洗固体。真空蒸发滤液，得到残留物。在硅胶上色谱分离该残留物，用 6% 甲醇/二氯甲烷洗脱，产生标题化合物。

9.3 合成 3-(3, 4-二甲基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

根据实施例 2.3.1 的方法使用 (3-(3, 4-二甲基苯基)-5-羰基吡咯烷-3-基) 乙酸乙基酯进行制备，用二氯甲烷/乙醚重结晶，由此得到标题化合物：R_f=0.35 (硅胶，85/10/5 二氯甲烷/甲醇/乙酸)。

9.4 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3, 4-二甲基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷

在丙酮 (50 ml) /水 (50 ml) 中混合 3-(3, 4-二甲基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (20 mmol) 和碳酸氢钠 (8.4 g)。加入 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯 (20 mmol) 在丙酮 (50 ml) 中的溶液。3 小时后，用乙酸乙酯萃取反应混合物 3 次。用硫酸镁干燥有机层，过滤，然后真空浓缩，得到标题化合物。

9.5 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3, 4-二甲基苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷

根据实施例 2.5.2 的方法使用 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3, 4-二甲基苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷制备标题化合物。

9.6 合成 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲基苯基)吡咯烷

根据实施例 1.6 的方法使用 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(3,4-二甲基苯基)-3-(2-甲磺酰氧基乙基)吡咯烷和 4-苯基哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐制备标题化合物。

制备例 7

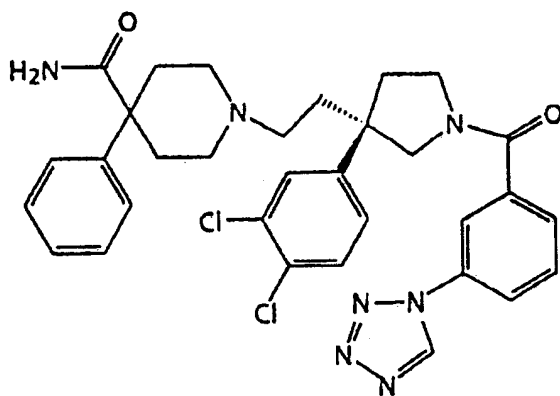
3-(1H-四唑-1-基)苯甲酸

根据制备例 1 的方法使用 3-氨基苯甲酸乙酯制备 3-(1H-四唑-1-基)苯甲酸乙酯: $R_f=0.51$ (硅胶, 1/1 乙酸乙酯/己烷)。

混合 3-(1H-四唑-1-基)苯甲酸乙酯 (4.93 g, 22.6 mmol) 和四氢呋喃/水 (100 ml/25 ml)。添加氢氧化锂 (1.9 g, 45.2 mmol), 然后加热回流。2 小时后, 冷却至室温, 然后用 1 M 氢氧化钠水溶液萃取反应混合物 5 次。合并水层, 并用乙酸乙酯萃取。用 1 M 乙酸水溶液 (pH 约为 1) 酸化水层, 产生固体。过滤收集固体, 形成标题化合物。

实施例 10

(R)-1-(3-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷



10.1 合成 (R)-1-(3-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

根据实施例 5.5 的方法使用 (S)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐和 3-(1H-四唑-1-基)苯甲酸制备标题化合物。

制备例 8

2-甲基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸

在丙酮 (100 ml) 中混合 2-甲基-5-硝基苯甲酸 (4.98 g, 27.5 mmol)、碳酸钾 (1.93 g, 14.0 mmol) 和碘甲烷 (7.80 g, 55.0 mmol)。加热回流。4 小时后, 冷却反应混合物, 用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 5 次。合并有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水萃取。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 然后真空蒸发, 形成 2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯: $R_f=0.61$ (硅胶, 乙酸乙酯/己烷 1/1)。

混合 2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯 (5.32 g, 27.2 mmol) 和甲醇 (100

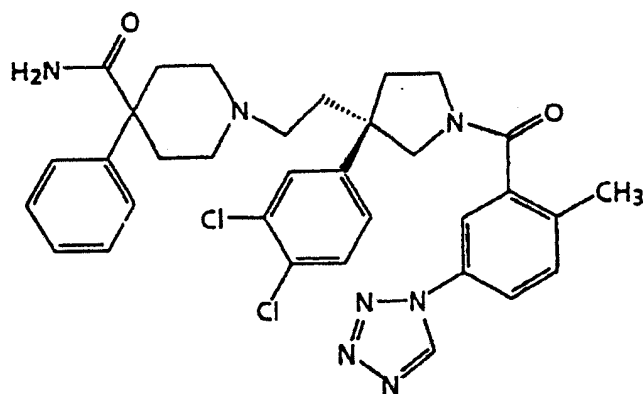
ml)。添加 5% 钨碳 (0.27 g)。在 50 psi 下于压力装置中进行氢化。18 小时后，过滤除去催化剂，然后真空蒸发，形成 2-甲基-5-氨基苯甲酸甲酯：R_f=0.34 (硅胶，乙酸乙酯/己烷 1/4)。

在冰乙酸 (25 ml) 中混合 2-甲基-5-氨基苯甲酸甲酯 (4.5 g, 27.2 mmol) 和原甲酸三乙基酯 (16.2 g, 109 mmol)。12 小时后，滴加叠氮化钠 (7.08 g, 109 mmol)。加热至 70℃。2 小时后，冷却反应混合物至室温，用水 (250 ml) 稀释。过滤收集固体，用水淋洗，然后干燥，产生 2-甲基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸甲酯：R_f=0.13 (硅胶，乙酸乙酯/己烷 1/4)。

在四氢呋喃/水 (50 ml/50 ml) 中混合 2-甲基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸甲酯 (5.2 g, 23.9 mmol) 和氢氧化锂水合物 (2.0 g, 47.7 mmol)。加热回流。2 小时后，用乙醚稀释，然后分离各层。用乙醚萃取水层 3 次。用 1 M 氢氧化钠溶液 (20 ml) 萃取经合并的乙醚层 3 次。合并水层，用 1 M 盐酸水溶液 (pH 约为 1) 酸化，产生固体。过滤收集该固体，然后用水进行重结晶，形成标题化合物。

实施例 11

(R)-1-(2-甲基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷



11.1 合成 (R)-1-(2-甲基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰基)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷

根据实施例 5.5 的方法使用 (S)-3-(2-(4-苯基-4-羰酰胺基哌啶-1-基)乙基)-3-(3,4-二氯苯基)吡咯烷盐酸盐和 2-甲基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸制备标题化合物。

速激肽是一类具有相同 C 端序列的神经肽，该序列为 Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂。速激肽广泛分布于周围神经和中枢神经系统中，在这些系统中结合至少 3 个类型的受体。NK₁、NK₂ 和 NK₃ 受体被定义为分别与物质 P、神经激肽 A (NKA) 和神经激肽 B (NKB) 具有优选的结合亲和性。

速激肽拮抗剂的适应症为治疗各种速激肽介导的疾病和病症，包括囊肿；支气管收缩；超敏反应；疼痛；周围神经病；带状疱疹神经痛；不利的免疫反应；呼吸疾病，如哮喘、支气管炎、咳嗽、鼻炎、以及过敏等；眼科疾病，如结膜炎和春季结膜炎；皮肤疾病，如接触

性皮炎、特应性皮炎、荨麻疹；炎性疾病，如类风湿关节炎和骨关节炎等；胃肠道疾病，如节段性回肠炎、呕吐、和溃疡性结肠炎；由血管舒张引起的疾病，如咽峡炎和偏头痛；以及中枢神经系统疾病和病症，如焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症、痴呆。

应理解的是，速激肽介导的疾病和病症是那些临床症状中有速激肽全部或者部分参与的疾病或病症。另外，速激肽的参与不一定与具体的速激肽介导的疾病和病症具有必然的因果关系。速激肽拮抗剂可用于控制或治疗性缓解那些速激肽介导的疾病和病症。

本发明提供新的且有用的式（1）速激肽拮抗剂及其立体异构体和药物学上可接受的盐。具体而言，本发明提供为 NK_1 和 NK_2 受体拮抗剂的式（1）化合物。

在进一步的实施方案中，本发明提供在需要治疗的患者中治疗速激肽介导之疾病和病症的方法，该方法包括向所述患者给药治疗有效量的式（1）化合物。在此可治疗的各种疾病对于本领域技术人员是已知的而且是可以理解的。还应认识到，用治疗有效量的式（1）化合物治疗目前患有所述疾病或者病症的患者，或者预防性地治疗患有所述疾病或者病症的患者，本领域技术人员可由此影响所述相关疾病或者病症。

在此所用术语“患者”是指患有速激肽介导的具体疾病或者病症的温血动物，如哺乳动物。应理解到，豚鼠、狗、猫、鼠、小鼠、马、牛、羊和人是该术语范围内的动物的例子。当患者患有一种或多种所述的速激肽介导的疾病时，该患者即为需要治疗的患者。

鉴别哪些患者是需要治疗速激肽介导的疾病或者病症的患者，是在本领域技术人员的能力和知识范围内的。使用临床实验、物理检查和医疗/家庭病史，本领域的临床医生可容易地鉴别出需要治疗的患者。

在此所用术语“治疗有效量”的式(1)化合物是指有效控制速激肽介导之疾病和病症的量。术语“控制”是指在此所述疾病和病症的发病过程被减慢、中断、暂停或者停止，但不一定表示消除了所有的疾病和病症症状，而且该术语还包括预防性治疗速激肽介导的疾病和病症。

对于本领域技术人员来说，应用常规的技术或者在类似情况下得到的观察结果，诊断人员可容易地确定治疗有效量。在确定治疗有效量时，需要考虑许多因素，其包括但不限于：哺乳动物的种类，其体积、年龄和健康状况；具体的疾病；疾病的严重程度；单独患者的反应；给药的具体化合物；给药方式；给药制剂的生物利用度；所选择的给药方案；同时使用的药物；以及其它相关情况。

式(1)化合物的治疗有效量希望在约 0.1—100 mg/kg/天的范围内变化。本领域技术人员可确定优选的量。

在治疗患有速激肽介导的疾病和病症的患者时，可以用任何使化合物的生物利用度达到有效量的剂型或方式给药式(1)的化合物，包括口服、吸入、非胃肠道和局部给药途径。例如，式(1)化合物可经口服、吸入气雾剂或干粉、皮下、肌肉内、静脉、鼻腔内、直肠、透皮、局部等途径给药。对于治疗呼吸疾病和病症，如哮喘、支气管炎和咳嗽，通常优选口服和吸入给药。根据所选化合物的具体特征、待

治疗的疾病和病症、所述疾病和病症的阶段、以及其它相关情况，制备制剂的本领域技术人员可容易地选择合适的给药剂型和方式。

(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co. (1990))。

本发明的化合物可单独或者与药物学上可接受的载体或赋形剂配伍以药物组合物的形式给药，其比例和性质可根据该化合物的溶解度和化学性质、所选择的给药途径、以及标准的制药实践来确定。虽然其本身是有效的，但从稳定性、结晶方便性、增加溶解性等方面来考虑，本发明的化合物可配制成并以药物学上可接受的盐的形式给药，如酸加成盐或碱加成盐。

在另一个实施方案中，本发明提供包括治疗有效量的式(1)化合物的药物组合物，其中式(1)化合物为混合物或者与一种或多种药物学上可接受的载体或赋形剂缔合的形式。

可根据制药领域中常规的方法来制备药物组合物。所述载体或赋形剂可是固体、半固体、或液体物质，它们对于活性成分可起到载体或介质的作用。合适的载体或赋形剂在本领域中是已知的。该药物组合物可用于口服、吸入、非胃肠道或局部给药，并可以片剂、胶囊剂、气雾剂、吸入剂、栓剂、溶液剂、混悬剂等剂型给药。

本发明的化合物可与惰性稀释剂或者可食性载体一起口服给药。它们也可包胶在明胶胶囊中或者压制成片剂。对于口服治疗给药，式(1)的化合物可与赋形剂混合，并以片剂、锭剂、胶囊剂、甘香酒剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、口香糖等剂型使用。这些制剂应包含

至少 4% 的式 (1) 化合物——活性成分，但也可根据具体的剂型来变化，通常在单元中包含 4—70 重量% 的活性成分。活性成分在组合物中的量应使得能够得到适用于给药的单元剂量剂型。

片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等也可包含一种或多种以下辅剂：粘结剂，如微晶纤维素、西黄蓍胶、或明胶；赋形剂，如淀粉或乳糖；崩解剂，如藻酸、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂，如硬脂酸镁或 Sterotex；助流剂，如胶体二氧化硅；以及甜味剂，如蔗糖或糖精；调味剂，如薄荷、水杨酸甲酯或柑橘调味剂。如果单元剂量剂型是胶囊时，除上述物质外，其还可包含液体载体如聚乙二醇或脂肪油。其它单元剂量剂型可包括其它各种材料，以改进该单元剂量剂型的物理形式，如包衣。因此，片剂或丸剂可用糖、虫胶或者其它肠溶包衣剂包衣。除本发明化合物外，糖浆剂还可包括蔗糖作为甜味剂以及某些防腐剂、染料、着色剂和调味剂。制备以上各种组合物所用的材料应是制药级纯的，而且其使用量是非毒性的。

对于非胃肠道治疗给药，本发明的化合物可掺入在溶液或悬浮液中。这些制剂应包含至少 0.1% 的本发明化合物，但可在其重量的 0.1—50% 之间变化。此等组合物中的活性成分的量应使得能够得到合适的剂量。本领域技术人员可确定优选的组合物和制剂。

溶液和混悬液还可包含一种或多种以下辅剂：无菌稀释剂，如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；杀菌剂，如苯醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧剂，如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸；缓冲剂，如乙酸盐、柠檬酸盐、

或磷酸盐；以及用于调节毒性的试剂，如氯化钠或葡萄糖。非胃肠道制剂可密封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或者多剂量瓶中。

本发明化合物还可通过吸入给药，如气雾剂或干粉。可通过液化或压缩气体或者通过分配本发明化合物或者其制剂的合适泵系统来给药。通过吸入式（1）化合物来给药的制剂可以单相、二相、或三相系统给药。各种系统也适用于通过式（1）化合物的气雾剂来给药。干粉制剂可如下制备：使式（1）的化合物成粒或者研磨成合适的粒径，或者将已成粒或研磨的式（1）化合物与合适的载体物质如乳糖等混合。吸入给药的装置包括必须的容器、活化剂、阀、亚容器（subcontainer）等。本领域技术人员可确定用于吸入给药时的优选气雾剂和干粉制剂。

本发明的化合物还可局部给药，而且当如此给药时，载体可合适地包括溶液、软膏或者凝胶基质。该基质例如可包括一种或多种以下物质：凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂如水和醇、以及乳化剂和稳定剂。局部给药制剂可包含 0.1—10w/v%的式（1）化合物或其药物学上可接受的盐。

根据以下方法评估本发明的速激肽受体拮抗剂。

实施例 A

设想的拮抗剂对碘代速激肽与 NK₁ 和 NK₂ 受体结合的拮抗作用

本领域技术人员可如下体外确定 NK₁ 受体和 NK₂ 受体的亲和性。

在豚鼠肺 (Keystone Biologicals, Cleveland, OH) 中评估速激肽拮抗剂的 NK_1 受体亲和性, 而在 HSKR-1 细胞 (该细胞是表达人空肠 NK_2 受体的鼠 3T3 成纤维细胞) 中评估对 NK_2 受体的亲和性。在 15 体积的 50 mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4, 4°C) 中用 Polytron 使组织或细胞匀化, 然后离心。将沉淀物重新悬浮在 Tris-HCl 缓冲液中, 并离心; 通过重新悬浮洗涤两次沉淀物。在培养缓冲液中重新悬浮最终沉淀物, 组织的浓度为 40 mg/ml, 细胞的浓度为 20 mg/ml, 并在使用前在室温下放置至少 15 分钟。在最终体积 500 μ l 包含 50 mM Tris-HCl (pH 7.4, 室温)、0.1% 牛血清白蛋白、2 mM 氯化锰、40 μ g/ml 杆菌肽、40 μ g/ml 亮肽素和糜蛋白酶抑制素、10 μ M thiorphan 和各种剂量的设想的速激肽拮抗剂的缓冲液中, 向 0.1 nM 以下放射配体中添加 250 μ l 的膜制剂 (一式二份): 125 I-Bolton Hunter Lys-3 标记的物质 P 和 125 碘代组氨酰基-1-神经激肽 A。在室温下进行培养 90 分钟 (NK_1 受体实验) 或者 2 小时 (NK_2 受体实验)。添加 50 mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4, 4°C), 由此使结合终止, 然后通过 GF/B 过滤器真空过滤, 该过滤器预先浸渍 0.1% 聚亚乙基亚胺 (NK_1 受体实验) 或者 0.5% 牛血清白蛋白 (NK_2 受体实验)。在 γ 计数器中定量过滤器结合的放射活性。

非特异性结合定义为在 1 μ M 物质 P 或者神经激肽 A 存在下的结合。从总结合中减去非特异性结合, 由此计算特异性结合。实验化合物或标准物质对碘代 SP 或 NKA 结合的竞争以最大结合的百分数来表示。使用循环曲线拟合程序 (GraphPAD Inplot, San Diego, CA) 进行非线性回归, 由此产生各实验化合物的 IC_{50} 值 (抑制 50% 受体结合时的

浓度)。

实施例 B

设想的拮抗剂对速激肽诱导的磷脂酰肌醇 (PI) 周转的拮抗作用

本领域技术人员可如下体外确定 NK_1 受体和 NK_2 受体拮抗剂的效力。分别在有和没有 NK_1 或 NK_2 受体拮抗剂时在 UC11 或 SKLKB 82#3 细胞中测定速激肽介导的磷脂酰肌醇 (PI, 肌醇磷酸酯) 积累。组织在 Krebs-Henseleit 缓冲液中于 37°C 下培养, 其中通入 95% 氧—5% 二氧化碳。然后组织在 37°C 下与包含 100 μ Ci 之 myo-[2- 3 H(N)]肌醇的新制缓冲液培养, 同时轻轻地通气。在 5 ml 包含 10 mM 氯化锂的室温缓冲液中洗涤两次后, 组织在室温下培养 30 分钟, 在第 15 分钟时更换缓冲液。除去缓冲液, 加入包含实验化合物的 Krebs-Henseleit 缓冲液 (包含 40 μ g/ml 杆菌肽、40 μ g/ml 亮肽素和糜蛋白酶抑制素、0.1% 牛血清白蛋白、10 μ M thiorphan、以及 10 mM 氯化锂)。15 分钟后, 以各种浓度将 SP 添加至 UC11 细胞中或者将 NKA 添加至 SKLKB82#3 细胞中, 以开始反应。在室温下培养 60 分钟后, 在每个试管中添加 930 μ l 氯仿: 甲醇 (1: 2 体积比), 然后添加 310 μ l 氯仿和 310 μ l 双蒸馏水, 由此使反应终止。使样品涡流旋转, 离心, 除去 0.9 ml 含水 (上层) 相, 然后加入 2 ml 双蒸馏水。使混合物涡流旋转, 然后装在 50% Bio-Rad AG 1-X8 (甲酸酯形式, 100—200 目) 交换柱 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) 上。按以下顺序淋洗该柱: (1) 10 ml 双蒸馏水; (2) 5 ml 5 mM 四硼酸二钠/60 mM 甲酸钠; 以及 (3) 5 ml 1 M

甲酸铵/0.1 M 甲酸。收集第 3 部分的洗脱液，然后在 7 ml 闪烁流体中计数 1 ml。除去 50 μ l 有机（底层）相等分液，在闪烁管中干燥，然后在 7 ml 闪烁流体中计数。

计算各样品的含水相等分液中的 DPM（总肌醇磷酸酯）与 50 μ l 有机相等分液中的 DPM（加入的总 ^3H 肌醇）的比值。数据以激动剂诱导的 ^3H —肌醇磷酸酯相对于基线水平的百分数表示。在实验化合物和/或标准物质存在时的比值与对照样品（即没有刺激性的激动剂）的比值进行比较。

构建剂量—反应曲线，并借助于计算机程序确定实验化合物抑制速激肽诱导的磷脂酰肌醇周转的能力。数据以总肌醇磷酸酯积累相对于基线水平的百分数表示，并归一化成速激肽产生的最大反应。使用反应曲线进行 Schild 分析，得到表明竞争性拮抗剂的强度的值，并以 pA_2 表示，其是拮抗剂将激动剂的某一剂量所希望产生的作用降低一半时的摩尔浓度的负对数。如果通过 Schild 分析得到的直线的斜率与 1 没有显著差异，则该化合物可作为竞争性拮抗剂。

实施例 C

评估体内 NK_1 拮抗剂作用

评估化合物抑制豚鼠气管中物质 P 诱导的血浆蛋白外渗的能力，本领域技术人员还可由此确定本发明的化合物是体内 NK_1 受体拮抗剂。测量 Evans 蓝染料在豚鼠气管中的积累，由此可估测物质 P 诱导的蛋白从后毛细血管中的泄漏。用戊巴比妥麻醉动物，然后注射 Evans

蓝染料 (20 mg/kg, i.v., 在 0.9%氯化钠溶液中)。注射染料后 1 分钟, 给药拮抗剂 (i.v.), 然后给物质 P (1.0 nmol/kg, i.v.)。5 分钟后, 用 50 ml 的 0.9%氯化钠溶液进行经心灌注, 由此从循环中除去过量的染料。切除气管或主支气管, 进行吸水干燥, 然后称重。

在 50℃下在甲酰胺中提取组织后, 用光谱法 (620 nm) 进行染料定量。将该值从背景 (仅有染料, 没有激动剂) 中减去。根据线性回归分析计算 ED_{50} (化合物 50%抑制物质 P 诱导的血浆蛋白外渗时的剂量)。

实施例 D

评估体内 NK_2 拮抗剂作用

评估化合物抑制豚鼠中由选择性 NK_2 受体激动剂——[β - Ala⁸]NKA 4-10 产生的支气管收缩的能力, 本领域技术人员还可由此确定本发明的化合物是体内 NK_2 受体拮抗剂。用尿烷麻醉动物, 然后经过颈静脉、颈动脉和气管进行插管。将颈动脉插管连接在 t Statham 压力转换器上, 以测量血压。用设置在颈静脉中的插管给药实验化合物。将气管插管插入 T-连接器中。T-连接器的一个臂连接在呼吸泵上, 而另一个臂连接在另一个压力转换器上。调节呼吸泵, 以在每分钟进行 64 次呼吸, 而且输送的空气体积使吹入压力为 10 cm 水柱。使动物适应约 15 分钟, 直至产生稳定的呼吸和血压。静脉给药设想的速激肽拮抗剂或载体, 并用水冲洗管线。然后产生 NK_2 受体选择性拮抗剂——[β - Ala⁸]NKA 4-10 的剂量-反应曲线, 其剂量范围在静脉给

药 1—30 nmol/kg。剂量—反应曲线中肺吹入压力的增加可推导出支气管收缩作用，该压力增加在应答激动剂时发生。激动剂剂量—反应曲线向右移动，而且应答 $[\beta - \text{Ala}^8]\text{NKA}$ 4—10 时产生最大吹入压力下降，由此可推论出实验化合物的拮抗剂作用。

实施例 E

评估体内 NK_1 和 NK_2 拮抗剂作用

通过评估本发明化合物抑制辣椒碱诱导的呼吸作用的能力，本领域技术人员可确定这些化合物是体内 NK_2 受体拮抗剂。所述辣椒碱诱导的呼吸作用已知可从气管感觉神经中释放 SP 和 NKA。如下在有意识的豚鼠中进行对辣椒碱诱导的呼吸作用的拮抗。使用雄性 Dunkin Hartley 豚鼠（250—350 g）进行体内实验。使用经改进的全身体积描记器同时监测四只动物的感觉呼吸曲线的变化。所述体积描记器由 4 个小的有机玻璃盒组成，这些玻璃盒通过 Validyne DP 45-16 差示压力转换器分别连接在参比盒上。这四个盒都装有空气供应管（也用于传送气雾剂）和排气管。供应管和排气管具有相同的长度和孔径，并由共同的空气供应室伸出，且排空至共同的废气室中。该系统用于确保供应空气和大气压的波动保持同步，并通过差示压力转换气从净信号中消除。通过 Data Translation DT2821 A-D board 将类似压力信号数字化。以 100 个样品/秒/动物的速率收集数据。用以下参数分析每个压力变化周期：在最大和最小压力之间确定的上升斜率和下降斜率、上升斜率和下降斜率的比、以及初始底部压力和峰值周期压力之间变化的

幅度。使用这些值（并观察动物），并用 PCAT 286 运行 System V UNIX 操作系统，压力周期的特征为：正常呼吸、强迫呼气（在腹部加重物）、明显的呼吸活动（SRE，通常为咳嗽，偶有打喷嚏或喘息，它们的特征是与噪音不同的瞬时巨大的压力变化）以及移动/噪音。呼吸困难定义为体积描记器的压力明显且持续地增加，这与可观察到的向动物劳累呼吸移动有关。

在典型的实验期间，检查气管对各种支气管收缩剂的反应，并使用 DeVilbiss Ultraneb 99 超声喷雾器给药气雾剂 19 分钟（0.33 ml/min），监测动物。在喷雾给药之前，收集 1 分钟的休息呼吸，以建立基线压力。在初期实验中，评估各种浓度的辣椒碱，并选择 0.001% 的浓度，该浓度使具有呼吸困难的动物最多，但使反应严重性最小。在给药喷雾剂之前 20 分钟静脉给药设想的速激肽拮抗剂，或者在给药气雾剂之前 1 小时口服给药设想性的速激肽拮抗剂。

本发明代表性化合物的速激肽受体结合（ IC_{50} 值）结果见表 1。具体而言，用实施例 A 中的方法测定 NK_1 和 NK_2 受体结合值。在表 1 中，化合物 A 和 B 分别是实施例 5.6 和 8.2 中的化合物，而化合物 C 是 WO 94/26735 的实施例 20A.1 中描述的化合物（+）-1-（2-（3-（3, 4-二氯苯基）-1-（3, 4, 5-三甲氧基苄氧基）-吡咯烷-3-基）-乙基）-4-苯基-哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐。

表 1

化合物	速激肽受体结合	
	NK ₁ IC ₅₀ (nM)	NK ₂ IC ₅₀ (nM)
A	2.79	16.3
B	3.15	232
C	3.04	8.17

实施例 F

评估在人和豚鼠肝脏中的代谢作用

通过测定本发明化合物体外在肝提取物中的消失速率，本领域技术人员可确定这些实验化合物的代谢稳定性。代谢稳定性与代谢速率为相反关系，而代谢速率可通过在该实验的初始线性相期间测定实验化合物的消失速率来估测。

该方法使用从豚鼠或人的肝脏制得的 S9 或 S10 肝上清液来进行。豚鼠肝 S9 可从 Vitro Technologies, Baltimore, MD 购得，而人肝 S9 可从 IIAM, Eaton PA 购得。豚鼠和人 S10 上清液可如下制备：混合经称重的肝脏（新制的或者在 -80℃ 储存至使用）和 1.15% 氯化钾水溶液（10—15 ml），然后用 PCU Poltron（Kinematics of Switzerland）或类似装置进行匀化。合并所述匀浆和 1.15% 氯化钾水溶液，其中每毫克肝使用 3 ml 溶液（总共），然后混合。在使用前一直在冰上保存上述

匀浆，并在 -80°C 下长期储存。

在 3°C 下于 12500 rpm ($10000\times g$) 离心 20 ml 体积的上述匀浆。20 分钟后，如果有，则除去白色脂蛋白的覆盖物，然后将上清液转移至清洁的离心管中。在 3°C 下于 12500 rpm ($10000\times g$) 离心该上清液 20 分钟，然后转移至清洁的储存容器中，由此形成 S10 上清液。在冰上保存该 S10 上清液，或者在 -80°C 下长期储存。

在甲醇中制备各实验化合物的原料液，使得将 0.1 ml 该原料液加入至 16 ml 培养混合物时产生 $10\ \mu\text{M}$ 的实验化合物初始浓度。使用该方法时，最终培养混合物中的甲醇含量不能超过 2%。

培养烧杯中混合 S9 或 S10 上清液 (4 ml)；包含 1.1 mM NADP、6.4 nM 葡萄糖-6-磷酸酯和 1.3 mM 硫酸镁 (4 ml) 的水溶液；和包含葡萄糖-6-磷酸酯 (4 单位/2 ml) (0.32 ml) 的水溶液；以及 0.1 M 磷酸氢二钾水溶液 (7.58 ml)，由此制备培养混合物。在培养混合物中添加 0.1 ml 的实验化合物原料液，然后放置在 37°C 的振摇水浴中，由此温育实验化合物。

为在该实验中测定实验化合物的消失速率，分别在 1、3、5、10、15、30 和 60 分钟时从培养烧杯中取出三个等分液 (0.5 ml)。在己烷/干冰浆液中冻干所有等分液，以立即使酶失活。在 -70°C 下储存，直至用于实验中。制备后，用 HPLC 测定各等分液中的实验化合物浓度，并与实验化合物的标准浓度进行比较。所述制备和测定方法对于本领域技术人员都是已知并可理解的。绘制实验化合物浓度相对于时间的变化图，从该实验的初始线性相的斜率可测定消失速率。

用实施例 F 的方法分别测定化合物 A、B 和 C 的代谢稳定性，化合物 A 和 B 分别是实施例 5.6 和 8.2 中的化合物，化合物 C 是 WO 94/26735 的实施例 20A.1 中描述的化合物 (+)-1-(2-(3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苄氧基)-吡咯烷-3-基)-乙基)-4-苯基-哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐。这些研究表明，本发明的化合物基本上不被肝氧化酶代谢。

如下制备化合物 A 的校正标准：将 10 mg 化合物 A（游离碱）溶解在甲醇（10 ml）中，形成 1 mg/ml 的原料液。用乙腈稀释 1 ml 的原料液至 10 ml，产生 100 μ g/ml 的加入标准，然后连续地用乙腈稀释 100 μ g/ml 的原料液，分别产生浓度为 50、25、10、5、2.5 和 1.0 μ g/ml 的加入标准。将 20 μ l 各加入标准添加至 0.2 ml 对照 S9 上清液中，由此双份制备浓度为 10000、5000、2500、1000、500、250 和 100 ng/ml 的校正标准。空白和样品分别接受 20 μ l 的乙腈。如下制备和评估校正标准和从化合物 A 实验中得到的等分液：在紫色磺酸固相提取柱（Varian Inc., Harbor City, CA）中注入甲醇（1 ml）和 0.5% 单氯代乙酸水溶液（1 ml）。用 5% 乙腈水溶液（0.5 ml）稀释 0.2 ml 校正标准或培养混合物中的等分液，然后加至已注入甲醇的柱中。用真空将所有样品都从柱中抽出，用 0.5% 单氯代乙酸水溶液（1 ml）、50% 乙腈水溶液（50 mM 氢氧化钾）（1 ml）淋洗。用 60% 甲醇、38% 水、1% 乙酸、1% 三乙胺（0.4 ml）洗脱至 HPLC 管中。用 TSK Super ODS 柱（微米，5 cm $\times$ 4.6 mm）（Tosohas Inc., Montgomeryville, PA）进行 HPLC 分析，柱温为 60°C，注射 0.15 ml，210 nm 处检测，并用 60%（10% 乙腈、90

%水(25 mM 磷酸二氢钾, pH 3)) 和 40% (60% 乙腈, 40% 水(25 mM 磷酸二氢钾, pH 3)) 以 1.25 ml/min 的速率洗脱。

化合物 B 的校正标准如下制备: 在 10 ml 烧杯中混合 1.1 mg 化合物 B 和乙腈 (9 ml)。超声处理约 5 分钟, 以使上述物质溶解。稀释至 10 ml, 并混合, 得到 110 μ g/ml 加入标准。用等体积的乙腈稀释 2 ml 原料液, 形成 55 μ g/ml 的加入标准。进行类似的稀释, 形成 25、12.5、6.25、3.125、1.56、和 0.78 μ g/ml 的加入标准。将 50 μ l 的各加入标准添加至 0.5 ml 对照 S9 上清液中, 由此制备浓度为 10、5、2.5、1.25、0.625、0.313、0.156 和 0.078 μ g/ml 的校正标准。如下制备和评估校正标准和化合物 B 实验中的等分液: 将 20% 的三氯乙酸之乙腈 (0.1 ml) 溶液添加至 0.5 ml 培养混合物 (样品或对照) 的等分液中。将 50 μ l 各加入标准或者乙腈 (50 μ l) 添加至样品和空白中, 涡流旋转 30 秒, 然后在 12000 rpm 下离心 5—6 分钟。将 300 μ l 的上清液转移至 HPLC 管中, 并使用 Rainin Microsorb 柱 (3 微米, 100 mm $\times$ 4.6 mm) (Rainin, Inc., Woborn, MA) 进行 HPLC 分析, 其中柱温为 60 $^{\circ}$ C, 注射 0.15 ml, 216 nm 处检测, 并用 88% (20% 乙腈, 79.15% 水, 0.6% 乙酸, 0.25% 三乙基胺) 和 12% (80% 乙腈, 19.5% 水, 0.6% 乙酸, 0.25% 三乙基胺) 以 1.0 ml/min 的速率洗脱。

如下制备化合物 C 的校正标准: 将 1.0 mg 化合物 C (游离碱) 溶解在甲醇 (10 ml) 中, 形成 100 μ g/ml 的原料液。连续地用乙腈稀释 100 μ g/ml 的溶液, 分别产生浓度为 50、25、10、5、2.5 和 1.0 μ g/ml 的加入标准。将 20 μ l 各加入标准添加至 0.2 ml 对照 S9 上清液中, 由

此双份制备浓度为 10000、5000、2500、1000、500、250 和 100 ng/ml 的校正标准。空白和样品分别接受 20 μ l 的乙腈。如下制备和评估校正标准和从化合物 C 实验中得到的等分液：在紫色磺酸固相提取柱(Varian Inc., Harbor City, CA) 中注入甲醇 (1 ml) 和 0.5% 单氯代乙酸水溶液 (1 ml)。用 5% 乙腈水溶液 (0.5 ml) 稀释 0.5 ml 校正标准或培养混合物中的等分液，然后加至已注入甲醇的柱中。用真空将所有样品都从柱中抽出，用 0.5% 单氯代乙酸水溶液 (1 ml)、50% 乙腈水溶液 (1 ml) 淋洗。用 60% 甲醇、38% 水、1% 乙酸、1% 三乙基胺 (0.4 ml) 洗脱至 HPLC 管中。用 TSK Super ODS 柱 (2 微米, 5 cm $\times$ 4.6 mm) (Tosohaas Inc., Montgomeryville, PA) 进行 HPLC 分析，柱温为 60 $^{\circ}$ C，注射 0.2 ml，210 nm 处检测，并用 60% (10% 乙腈、90% 水 (25 mM 磷酸二氢钾, pH 3)) 和 40% (60% 乙腈, 40% 水 (25 mM 磷酸二氢钾, pH 3)) 以 1.25 ml/min 的速率洗脱。

在本发明代表性化合物于豚鼠 S9 肝上清液和人 S9 肝上清液中的研究中，代谢速率的数据表明本发明的化合物的代谢稳定性。结果分别见表 2 和 3。在表 2 中，化合物 A 和 B 分别是本发明实施例 5.6 和 8.2 中的化合物，而化合物 C 是 WO 94/26735 的实施例 20A.1 中描述的化合物 (+)-1-(2-(3-(3, 4-二氯苯基)-1-(3, 4, 5-三甲氧基苄氧基)-吡咯烷-3-基)-乙基)-4-苯基-哌啶-4-羧酸酰胺盐酸盐。从以下表 2 可以看出，与 WO 94/26735 的化合物相比，本发明的化合物的特征是基本上没有被代谢，因为它们的浓度在初始线性相期间接近于恒定值。

表 2

时间 (分钟)	在豚鼠肝 S9 中的代谢稳定性, 浓度 ($\mu\text{g/l}$)		
	化合物 A	化合物 B	化合物 C
空白			
1	6.1	6.2	6.3
3	6.6	6.4	6.0
5	6.3	6.4	5.3
10	6.1	6.3	4.8
15	6.1	6.3	4.0
30	6.3	6.3	3.8
60	6.9	6.2	3.5

表 3

时间 (分钟)	在人肝 S9 中的代谢稳定性, 浓度 ($\mu\text{g/l}$)		
	化合物 A	化合物 B	化合物 C
空白			
1	6.6	6.4	6.2
3	6.5	6.6	5.6
5	6.6	6.1	5.9
10	6.7	6.1	5.2
15	6.6	5.7	4.5
30	6.8	5.3	3.2
60	6.9	4.4	2.5