

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D295/135

C07D307/52

C07D333/20



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02131556.6

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1232513C

[22] 申请日 2002.9.11 [21] 申请号 02131556.6

[30] 优先权

[32] 2001. 9.13 [33] DE [31] 10145044.3

[71] 专利权人 索尔瓦药物有限公司

地址 联邦德国汉诺威

[72] 发明人 D·加斯兰德 U·普里肖夫

J · 安特尔 S · 戴维 H · 桑恩

R·布鲁克纳 D·雷彻

C·艾克豪特

审查员 李亚林

[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

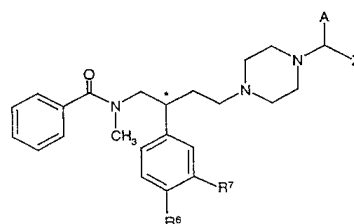
代理人 吴亦华

权利要求书 6 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 新的 1 - [1 - (杂) 芳基 - 1 - 全羧基烷基甲基] - 哌嗪化合物、其制备方法和含有该化合物的药物

[57] 摘要

本发明涉及新的通式 I 的速激肽受体拮抗作用的 1 - [1 - (杂)芳基 - 1 - 全羟基烷基甲基] - 哌嗪化合物, 其中 R⁶、R⁷、A 和 Z 具有说明书中给定的含义, 以及含有这些化合物的药物。此外还说明了这些新化合物的制备方法及其中间产物。

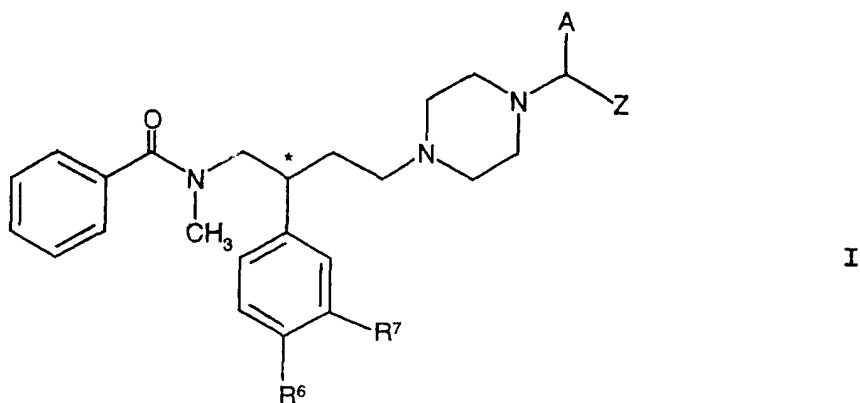


—

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

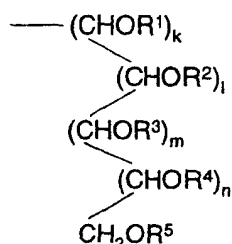
1. 通式 I 的化合物



其中

A 代表萘基，任选被羟基取代的苯基，单-或双环杂芳基或任选被苯基取代的 C₃₋₆-链烯基，

Z 为通式



的基团，其中

R¹ 是氢或 C₂₋₄-烷酰基，或者与选自 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的另一个取代基一起，构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C₁₋₄-烷基或 C₄₋₅-亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环，

R^2 代表氢或 C_{2-4} -烷酰基，或者与选自 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的另一个取代基一起，构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环，

R^3 代表氢或 C_{2-4} -烷基, 或者与选自 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 的另一个取

代基一起，构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环，

R^4 代表氢或 C_{2-4} -烷酰基，或者与选自 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的另一个取代基一起，构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环，

R^5 代表氢或 C_{2-4} -烷酰基，或者与选自 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的另一个取代基一起，构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环，

k 代表 0 或 1，

l 代表 0 或 1，

m 代表 0 或 1，和

n 代表 0 或 1，

R^6 代表卤素或氢和

R^7 代表卤素或氢，

以及通式 I 化合物的生理耐受的酸加成盐。

2. 按照权利要求 1 的化合物，其中 A 为噻吩或呋喃。

3. 按照权利要求 1 的化合物，其中 k 为 1 和 n 为 0。

4. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^6 和 R^7 分别为氯。

5. 按照权利要求 1 的化合物，其中手性中心^{*}C 具有 S-构型。

6. 按照上述权利要求之一的通式 I 化合物，选自于以下化合物组
N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2,3-二羟基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

(2S)-2-(乙酰基氧基)-3-{4-[(3S)-4-[苯甲酰(甲基)氨基]-3-(3,4-二氯苯基)丁基]-1-哌嗪基}-3-(2-呋喃基)丙基-乙酸酯；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-(4-{2-呋喃基[(4S)-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-1-哌嗪基)丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(1S,2R)-2,3-二羟基-1-(3-噻吩

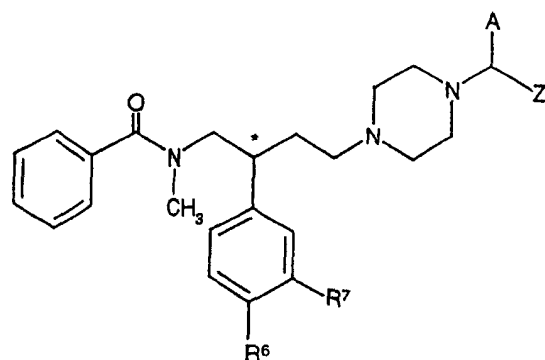
基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基-N-甲基苯甲酰胺;
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*)-2,3-二羟基-1-(3-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基-N-甲基苯甲酰胺;
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2*R*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基-N-甲基苯甲酰胺;
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-四羟基-1-(2-呋喃基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺;
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2*R*)-2,3-二羟基-1-(3-噻吩基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基-N-甲基苯甲酰胺;
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2*R*,3*S*,4*S*)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺;
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*,3*R*,4*R*)-2,3,4,5-四羟基乙酰基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺;
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*,3*R*)-2,3,4-三羟基-1-(3-噻吩基)丁基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺和
 N-((2*S*)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{2-呋喃基[(4*S*)-2-硫代-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-1-哌嗪基)-丁基)-N-甲基苯甲酰胺。

7. 含有药理活性剂量的按照权利要求 1 的化合物和通常的制药学佐剂和/或载体的药物。

8. 按照权利要求 1 的化合物的应用,用于制备药物制剂,以治疗和/或预防哺乳动物和人类与结肠区域疼痛敏感性提高和/或粪便通过障碍有关的下段肠道的功能性或炎症性疾病。

9. 按照权利要求 8 的应用,其中的疾病为过敏性肠综合征。

10. 通式 I 化合物及其生理耐受酸加成盐的制备方法,

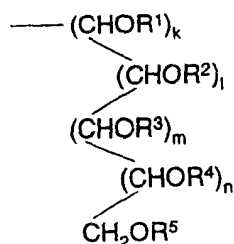


I

其中

A 代表萘基, 任选被羟基取代的苯基, 单-或双环杂芳基或任选被苯基取代的 C_{3-6} -链烯基,

Z 为通式



的基团, 其中

R^1 是氢或 C_{2-4} -烷酰基, 或者与选自 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

R^2 代表氢或 C_{2-4} -烷酰基, 或者与选自 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

R^3 代表氢或 C_{2-4} -烷酰基, 或者与选自 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

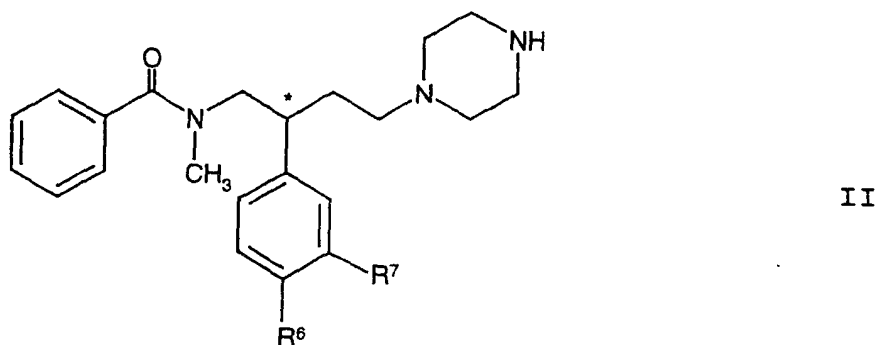
R^4 代表氢或 C_{2-4} -烷酰基, 或者与选自 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

R^5 代表氢或 C_{2-4} -烷酰基, 或者与选自 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

k 代表 0 或 1,

l 代表 0 或 1,

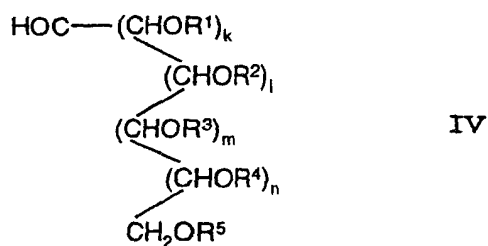
m 代表 0 或 1 和
 n 代表 0 或 1,
 R^6 代表卤素或氢和
 R^7 代表卤素或氢,
 其特征为, 将通式 II 化合物



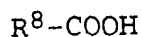
其中 R^6 和 R^7 如上述定义, 与通式 III 化合物,



其中 A 如上述定义, 以及与通式 IV 化合物,



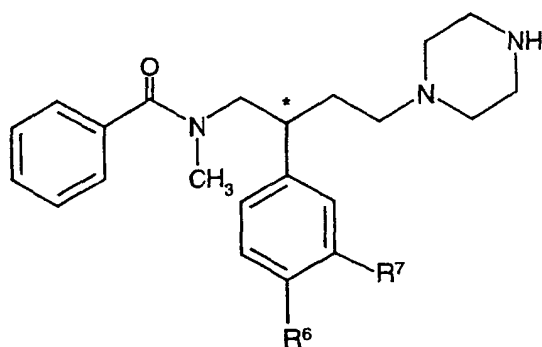
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 k 、 l 、 m 和 n 如上述定义, 反应, 接着如果
 需要的话, 将所获得的通式 I 化合物, 其中至少一个选自于 R^1 、 R^2 、
 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基代表氢, 通过与通式 VIII 化合物反应,



(VIII)

其中 R^8 表示携带 1-3 个碳原子的直链或支链烷基，在基团 Z 中酰化，或者接着如果需要的话，将所获得的通式 I 化合物，其中至少二个选自于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基代表氢，通过与一种反应性羰基-或硫代羰基-合成等效物在基团 Z 中羰基化或硫代羰基化，或者将所获得的通式 I 化合物，其中至少二个选自于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基代表氢，通过与一种二 C_{1-4} -烷基酮或一种 C_{5-6} -环烷基酮在基团 Z 中反应转化成一个任选被 C_{1-4} -烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基所桥接的 5-或 6-元环-衍生物，以及如果需要的话，将所获得的通式 I 化合物转化成其酸加成盐或者将酸加成盐转化成游离的通式 I 化合物。

11. 通式 II 化合物，



II

其中

R^6 代表卤素或氢和

R^7 代表卤素或氢。

新的 1-[1-(杂)芳基-1-全羟基烷基甲基]-哌嗪化合物、
其制备方法和含有该化合物的药物

本发明涉及新的、速激肽受体拮抗作用的 1-[1-(杂)芳基-1-全羟基烷基甲基]-哌嗪化合物以及含有该化合物的药物。此外本发明还涉及这些新哌嗪化合物的制备方法和其制备过程的中间产物。

属于速激肽类的有天然形成的神经肽物质 P、神经激肽 A 和神经激肽 B。速激肽的作用为较大哺乳动物和人类体内出现的一些受体如神经激肽(=NK)-1-受体、NK-2-受体和 NK-3-受体的增效剂。人工合成的速激肽受体拮抗作用的化合物通常按照其相对能力分类，与上述三种受体亚型的一种或多种结合。速激肽在生理过程中，例如在疼痛转移、呕吐，在神经原性炎症、膀胱炎症、关节炎性疾病或在哮喘性疾病中起重要作用。

由 EP 0 474 561 A1 已知起 NK-2-受体拮抗剂作用的哌嗪衍生物。

由 WO 96/10568 已知另外的起速激肽受体拮抗剂作用的哌嗪衍生物。

本发明的任务是，提供具有速激肽受体拮抗性能及改进的作用特性的活性物质，这些活性物质尤其适合于治疗外周性疾病，如胃肠道功能性和炎性疾病。

现在令人惊异地发现，一类新的 1-[1-(杂)芳基-1-全羟基烷基甲基]-哌嗪化合物因其速激肽受体拮抗，尤其是 NK-2-受体拮抗的性能而突出，并且该化合物具有突出的针对外周系统的活性成分。因此本发明化合物尤其适合于治疗有速激肽尤其是神经激肽 A 作为介质参与的外周性障碍，例如治疗和/或预防胃肠道功能性和炎性疾病。在本发明范围内，(杂)芳基的概念可以既包括芳基残基又包括杂芳基残基。

本发明主题为通式 I 的新 1-[1-(杂)芳基-1-全羟基烷基甲基]-哌嗪化合物

Chemical structure of a substituted benzamide derivative. The structure features a benzamide group (C₆H₅-C(=O)-NH-) attached to a central carbon atom (marked with an asterisk). This central carbon is also bonded to a methyl group (CH₃), a p-substituted phenyl ring (with R₆ at the para position and R₇ at the meta position), and a 2-(4-(2-(A-Z)azepan-1-yl)butyl)ethyl group.

其中

A 代表萘基, 任选被羟基取代的苯基, 单-或双环杂芳基或任选被苯基取代的 C₃₋₆-链烯基,

Z 为通式

$$\begin{array}{c} \text{---}(\text{CHOR}^1)_k \\ \quad \diagdown \\ \quad \quad (\text{CHOR}^2)_l \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad (\text{CHOR}^3)_m \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad (\text{CHOR}^4)_n \\ \quad \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{OR}^5 \end{array}$$

的基团，其中

R¹ 可以是氢或低级烷基, 或者与选自 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被低级烷基或 C₄₋₅-亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

R² 代表氢或低级烷基, 或者与选自 R¹、R³、R⁴和 R⁵的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被低级烷基或 C₄₋₅-亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

R^3 代表氢或低级烷酰基, 或者与选自 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 的另一个取代基一起, 构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被低级烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环,

R⁴ 代表氢或低级烷酰基, 或者与选自 R¹、R²、R³和 R⁵的另一个取

代基一起，构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被低级烷基或 C₄₋₅-亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环，

R⁵ 代表氢或低级烷酰基，或者与选自 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 的另一个取代基一起，构成一个通过羰基、硫代羰基或通过任选被低级烷基或 C₄₋₅-亚烷基取代的亚甲基桥接的 5-或 6-元环，

k 代表 0 或 1，

l 代表 0 或 1，

m 代表 0 或 1，

n 代表 0 或 1，

R⁶ 代表卤素或氢和

R⁷ 代表卤素或氢，

以及通式 I 化合物的生理耐受的酸加成盐。此外含有通式 I 化合物的药物也是本发明的主题。本发明的主题还有通式 I 化合物的制备方法以及该制备过程的中间产物。

如果在通式 I 化合物中或在本发明范畴说明的其它化合物中取代基代表或含有烷基，则该烷基可以为直链或支链的，并且含有 1 至 4 个碳原子。如果通式 I 化合物中的取代基为卤素，可以考虑氟、氯或溴，优选氯。如果取代基含有低级烷酰基，则该低级烷酰基可以是直链或支链的，并且含有 2 至 4 个碳原子。作为低级烷酰基优选乙酰基。

基团 A 优选为单环杂芳基，作为单环杂芳基尤其考虑噻吩、呋喃和吡咯，优选噻吩和呋喃。如果 A 为双环杂芳基，则尤其考虑苯并噻吩、苯并呋喃和吲哚。如果 A 为任选被苯基取代的 C₃₋₆-链烯基，则链烯基可以是直链或支链的，尤其是 1-链烯基。

如果基团 Z 中所包括的选自 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 该组一个取代基与选自该组的另一取代基一起，为一个经任选被低级烷基或 C₄₋₅-亚烷基取代的亚甲基所桥接的 5-或 6-元环，则尤其考虑经亚甲基、1,1-二甲基-亚甲基、1,1-螺-四亚甲基-亚甲基或 1,1-螺-五亚甲基-亚甲基所桥接的 5-或 6-元环。相应的经羰基桥接的 5-或 6-元环为环状碳酸酯。相应的经硫代羰基桥接的 5-或 6-元环为环状硫代碳酸酯。K 优选为 1。

N 优选为 0。Z 优选为一个任选被取代的 1,2-二酚残基、一个 1,2,3-三酚残基或一个 1,2,3,4-四酚残基。携带取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的碳原子为非对称的，并且可以二种不同的构型出现。因此 Z 可以多种的立体异构体形式出现。本发明除包括含有基团 Z 的立体异构体混合物的通式 I 化合物之外，还包括含有异构体纯的基团 Z 的通式 I 化合物。优选的基团 Z 为木-1,2,3,4-四羟基丁基、来苏-1,2,3,4-四羟基丁基、阿拉伯-1,2,3,4-四羟基丁基、苏-1,2,3-三羟基丙基、赤-1,2,3-三羟基丙基以及甘油-1,2-二羟基乙基。从为基团 Z 的基础的碳水化合物 D-系列中所选出的碳水化合物，大多具有最有益的结果。优选非对映体纯的基团 Z。

特别优选的通式 I 化合物选自下列化合物组：

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2,3-二羟基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

(2S)-2-(乙酰基氧基)-3-{4-[(3S)-4-[苯甲酰(甲基)氨基]-3-(3,4-二氯苯基)丁基]-1-哌嗪基}-3-(2-呋喃基)丙基-乙酸酯；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-(4-{2-呋喃基[(4S)-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-1-哌嗪基)丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(1S,2R)-2,3-二羟基-1-(3-噻吩基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2S)-2,3-二羟基-1-(3-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2R,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基-1-(2-呋喃基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2R)-2,3-二羟基-1-(3-噻吩基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺；

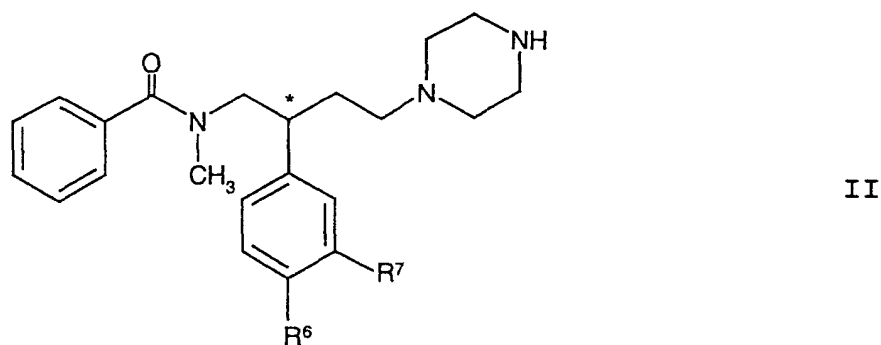
N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2R,3S,4S)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺;

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基乙酰基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺;

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4[(2S,3R)-2,3,4-三羟基-1-(3-噻吩基)丁基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲酰胺和

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{2-呋喃基[(4S)-2-硫代-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-1-哌嗪基)-丁基)-N-甲基苯甲酰胺。

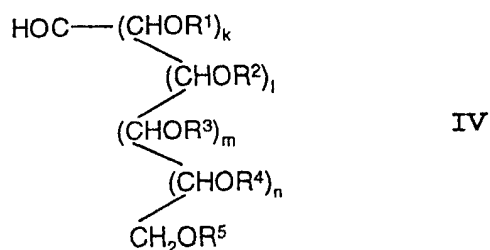
通式 I 化合物及其酸加成盐可按照以下方法制备: 将通式 II 化合物,



其中 R^6 和 R^7 如上述定义, 与通式 III 化合物,



其中 A 如上述定义, 以及与通式 IV 化合物,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 k 、 l 、 m 和 n 如上述定义，反应，接着如果需要的话，将所获得的通式 I 化合物，其中至少一个选自于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基代表氢，通过与通式 VIII 化合物反应，



其中 R^8 表示携带 1-3 个碳原子的直链或支链烷基，在基团 Z 中酰化，或者接着如果需要的话，将所获得的通式 I 化合物，其中至少二个选自于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基代表氢，通过与一种反应性羰基-或硫代羰基-合成等效物 (Syntheseäquivalent) 在基团 Z 中羰基化或硫代羰基化，或者将所获得的通式 I 化合物，其中至少二个选自于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基代表氢，通过与一种二低级烷基酮或一种 C_{5-6} -环烷基酮在基团 Z 中反应转化成一种任选被低级烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基所桥接的 5-或 6-元环-衍生物，以及如果需要的话，将所获得的通式 I 化合物转化成其酸加成盐或者将酸加成盐转化成游离的通式 I 化合物。

可以按照已知的方法，在硼曼西尼 (Boron-Mannich) 反应 (参见例如 N. A. Petasis 等，美国化学学会会志 120 (1998) 11798-11799, WO 98/00398 或 WO 00/24510) 条件下进行反应。据此可以将通式 II 化合物按照一釜法，与通式 III 的硼酸和任选被合适的保护基保护的通式 IV 的碳水化合物，在反应条件下惰性的溶剂中反应。合适的碳水化合物保护基是已知的，例如由 J. A. W. McOmie, “有机化学中的保护基”，Plenum 出版社，1973 年，或者由 T. W. Green, P. G. Wuts, “有机合成中的保护基”，Wiley 和 Sons, 1999 年已知。作为溶剂，合适的有偶极质子有机溶剂如低级链烷醇，例如直链或支链的 C_{1-4} -链烷醇，优选乙醇，或者合适的上述溶剂与水或与偶极非质子传递溶剂如低级卤代烷烃优选二氯甲烷的混合物。合适的反应温度在室温和溶剂或溶剂混合物的沸点之间的范围内。通式 II、III 和 IV 化合物优选按照给定

的顺序先后接合。同样也可以将通式 II 化合物首先与通式 IV 化合物接合,接着与通式 II 化合物接合。通式 I 化合物中的在这些偶合反应中新形成的、携带基团 A 和 Z 的手性中心,通常在非对映控制中在很大程度上作为“反式”产物形成。

在基团 Z 中至少携带一个游离羟基的通式 I 化合物,如果需要的话,还可以接着与通式 VIII 化合物反应,由此基团 Z 的游离羟基被酰化。在这种情况下通常基团 Z 的游离羟基发生全酰化。作为酰化剂可以应用通式 VIII 的酸或其反应性衍生物。作为反应性衍生物尤其考虑酸酐和酰卤。酰化反应可以在反应条件下惰性的有机溶剂中、优选在 -20°C 和室温之间的温度范围内进行。作为溶剂合适的尤其是芳香族烃如苯或甲苯、环状的或开链的二低级烷基醚如乙醚、四氢呋喃(=THF)或二噁烷、部分卤化的低级烃如二氯甲烷或这些溶剂的混合物。如果作为酰化剂应用通式 VIII 的酸的酸酐和酰基卤,则宜在酸结合试剂参与的条件下进行酰化反应。作为酸结合试剂适合的是在反应混合物中可溶解的非亲核性的有机碱如吡啶、三乙胺或 4-二甲氨基吡啶。过量使用的有机碱还可以同时作为溶剂应用。

基团 Z 携带至少二个游离羟基的通式 I 化合物,如果需要的话,可以在其前面说明的制备之后,代替与通式 VIII 化合物反应,而与一种反应性的羰基-或硫代羰基合成等效物反应,由此可以使基团 Z 羰基化或硫代羰基化。可以按照已知的方式进行该反应。这样可以将通式 I 化合物在反应条件下惰性的有机溶剂中进行反应。作为反应性羰基-合成等效物合适的有例如光气或光气样反应性物质如双-(三氯甲基)碳酸酯(=三光气)、氯甲酸-三氯甲酯(=二光气)或尤其是羰基二咪唑。作为反应性硫代羰基-合成等效物合适的优选 N,N'-硫代羰基二咪唑。可以在反应混合物中适当地添加酸结合试剂。作为酸结合试剂合适的有上述用于通式 I 化合物与通式 VIII 化合物发生反应所给定的酸结合试剂。合适的反应温度约在 -20°C 和室温之间的范围内。

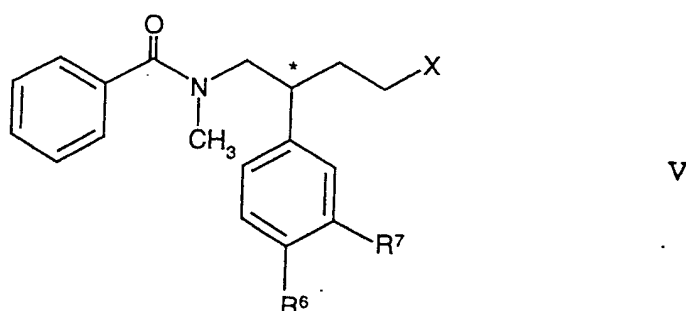
基团 Z 携带至少二个游离羟基的通式 I 化合物,如果需要的话,可以在其前面说明的制备之后,代替与通式 VIII 化合物反应,或者代

替与反应性的羰基-或硫代羰基合成等效物发生反应,而与一种二低级烷基酮或一种 C_{5-6} -环烷基酮在基团 Z 中反应转化成一个任选被低级烷基或 C_{4-5} -亚烷基取代的亚甲基所桥接的 5-或 6-元环衍生物。作为二低级烷基酮优选丙酮。作为 C_{5-6} -环烷基酮优选环戊酮和环己酮。

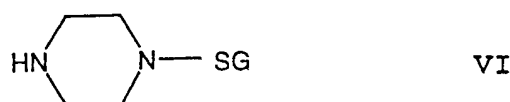
如果要制备的通式 I 化合物其基团 Z 所含有的取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和/或 R^5 不是氢,则优选从通式 IV 的碳水化合物起始,后者至少在醛官能团的 α -位含有游离羟基。有利的是从其 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 代表氢的通式 IV 化合物起始。游离的羟基如果需要可以接着按照上述方式进行酰基化、羰基化、硫代羰基化或与合适的酮反应。

通式 II 化合物为新的化合物,适合于以有利的方式作为中间产物用于制备新的活性物质,例如用于制备速激肽受体拮抗作用的通式 I 化合物。

通式 II 化合物可以按照如下方式制备,将通式 V 化合物,



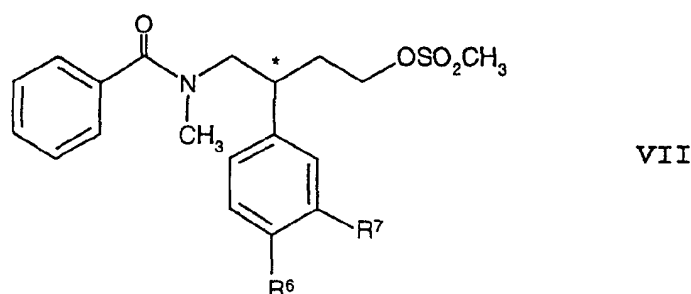
其中 R^6 和 R^7 如上述定义, X 为卤素,尤其为碘,与一种通式 VI 的被保护的哌嗪衍生物,



其中 SG 为可裂解的保护基,尤其是叔-丁基氧基羰基,发生反应,接

着将保护基按照已知的方式进行裂解。可以在反应条件下惰性的有机溶剂中如芳香族烃，尤其是甲苯，或者在环状的或开链的二低级烷基醚，尤其四氢呋喃，或者优选在这些溶剂的混合物中，并且在碱的参与下，进行反应。作为碱，合适的有非亲核性的有机氮碱如叔低级烷基胺，如三乙胺。合适的反应温度在 50℃ 和 100℃ 之间的范围内，优选在约 70℃ 至 90℃ 之间。

通式 V 化合物可以按如下方式制备，将通式 VII 化合物，



其中 R^6 和 R^7 如上述定义，按照已知的方式与通式 MX 的碱金属卤化物，其中 M 为碱金属尤其为钠，X 如上述定义尤其为碘，发生反应。通式 VII 化合物及其立体异构体形式为已知，例如可参见 EP 0 474 561 A1，并且可以根据该说明书给出的方法或与此类似的方法制备。

通式 III、IV 和 VI 化合物为已知，或者可以由专业人员按照已知的方式由已知的化合物制备。优选应用的通式 IV 化合物包括 D-木糖、D-来苏糖、D-阿拉伯糖、D-苏糖、D-丁糖以及 D-和 L-甘油醛。

通式 I 化合物可以按照已知的方式由反应混合物分离和提纯。酸加成盐可以按照通常的方式转化成游离碱，和游离碱根据需要按照已知的方式转化成生理耐受的酸加成盐。作为通式 I 化合物的生理耐受盐，考虑其与无机酸，例如硫酸、磷酸或氢卤酸，优选氢氯酸，或与有机酸，例如低级脂肪族单-、二-或三羧酸如马来酸、富马酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸，或与磺酸，例如低级烷基磺酸如甲磺酸或三氟甲磺酸，或任选在苯环上被卤素或低级烷基取代的苯磺酸如对-甲苯磺酸的

常规盐。

通式 I 化合物在哌嗪环的 4-位上的环氮原子的 γ -位上含有非对称性碳原子，即携带被 R^6 和 R^7 取代的苯环的碳原子 *C 。由于该非对称性碳原子，以及由于携带基团 A 和 Z 的非对称性碳原子，和可能还由于在基团 Z 中含有的非对称性碳原子，通式 I 化合物可以多种立体异构体的形式存在。本发明既包括光学异构体的混合物，又包括异构体纯的通式 I 化合物。优选的通式 I 化合物中携带被 R^6 和 R^7 取代的苯环的碳原子 *C 具有 S-构型。如果在合成通式 I 化合物时应用起始化合物的光学异构体的混合物，例如通式 II 化合物或通式 IV 化合物的，则获得的通式 I 化合物也是光学异构体混合物的形式。如果起始化合物以立体化学单一的形式使用，也可以获得立体化学单一的通式 I 化合物。立体化学单一的通式 I 化合物可以由光学异构体的混合物按照已知方法获得，例如通过用手性分离材料进行色谱分离，或通过与合适的光学活性酸反应，例如酒石酸或樟脑-10-磺酸，并且随后通过所得非对映异构的盐的分级结晶拆分成光学活性的对映体。

通式 I 化合物及其酸加成盐具有速激肽受体拮抗性能，因此适合于治疗较大哺乳动物，特别是人类的其中速激肽作为介质参与的疾病。本发明化合物的特征是具有特别有益的作用特性，该作用特性的特征是对 NK-2-受体具有高选择性亲合性。此外本发明化合物的另一特征是即使长期应用也具有良好的耐受性和比较而言良好的口服可利用度。由于其作用特性，通式 I 化合物特别适合于抑制那些有结合 NK-2-受体的速激肽如神经激肽 A 参与的过程。由于其以有利方式针对性地对外周系统的作用，通式 I 化合物特别适合于治疗和/或预防较大哺乳动物，特别是人类（男女均可）的胃肠道功能性和炎性疾病，其与疼痛敏感性增加和/或结肠段粪便通过障碍相关。本发明化合物可治疗的胃肠道功能性疾病包括尤其是已知被称为“过敏性肠综合征”(=IBS)或肠道易激综合征的下部肠道疾病。诊断 IBS 的典型症状例如在 W. G. Thompson 等，国际胃肠病学 2(1989 年)92-95 或者 W. G. Thompson 等，GUT 45/II(1999 年)II43-II47 中有所叙述，并且在专业界以

“Rome Criteria”概念普遍已知。IBS 的主要症状有大概由于内脏传入神经系统过度敏感而引起的下腹部疼痛，和大便异常如便秘、腹泻或交替出现的便秘和腹泻。本发明化合物可有利影响的其它胃肠道炎性疾病例如有大多以“炎性肠道疾病”(IBD)概念统称的小肠和大肠的炎性疾病，例如溃疡性结肠炎或克隆病(局限性回肠炎)。由于其作用机制，本发明化合物还适合于治疗有速激肽尤其是神经激肽 A 作为介质参与的其它疾病。属于这些疾病的例如有神经原性炎症、炎性关节疾病如风湿性关节炎、哮喘性疾病、变态反应性疾病、免疫调节障碍、膀胱炎或功能性消化不良。

药理学试验方法说明

以下说明的药理学试验中作为受测物质应用的通式 I 化合物的实施例号，援引以下说明的制备实施例。

1. 受测物质对 NK-2-受体的结合能力的体外测定

受测物质对人类 NK-2-受体的亲合力在体外测定。测定受测物质将作为参比配体应用的选择性 NK-2-受体拮抗剂 SR 48968 (=Saredutant) 由其相应的结合中置换出来的能力。

用放射活性标记的 [^3H]-SR 48968 (Amersham 公司) 作为配体进行受体结合试验。为了结合试验，将 CHO-细胞(中国仓鼠卵细胞)膜制品的各种试样，所述细胞人类 NK-2-受体(制备见 N. P. Gerard 等，生物化学杂志 265/33(1990 年)20455-20462)，与标记配体的溶液一起孵育 90 分钟，其中，孵育组分不包含受测物质或添加有不同浓度受测物质。接着分别将试样中与膜结合的配体通过过滤与游离配体分开。将留在过滤器中的部分物用缓冲液洗涤数遍，随后用液体闪烁计数器测定其放射性。各受测物质的 IC_{50} 浓度为其将结合的参比配体半最大置换时的浓度。由相应的 IC_{50} 值可以换算出受测物质的抑制常数(Ki -值)并且以其负对数值(pKi)的表示。

对于实施例 1 至 39 的化合物，以 10^{-6} 至 10^{-10} mol/L 浓度系列分别通过至少三次测量受测物质，确定了其对人类 NK-2-受体的亲合力。

如果有更多次的测量，则分别给出了其平均值。在该试验模式中，所有上述受测物质的 pK_i -值都至少为 7.0。实施例 1 至 27 和 39 化合物的 pK_i -值为至少 8.0。实施例 1 至 6 和 39 化合物的 pK_i -值为至少 9.0。

2. 受测物质对豚鼠离体组织的功能性拮抗作用的体外测定

在离体的、保持在氧饱和营养液中的 Pirbright-白豚鼠胆囊标本上，测定受测物质的 NK-2-受体拮抗作用。为此将标本一端固定在营养液中的器官支架上，另一端用一根线固定在测力计上。

在该试验中用天然的 NK-2-受体增效剂神经激肽 A (=NKA; $0.1 \mu\text{mol/L}$) 刺激存在于胆囊标本中的 NK-2-受体，然后测定由此引发的标本收缩，作为收缩力以 mM (=前值) 表示。接着用不含 NKA 的溶液将 NKA 从标本中冲洗出来和添加 10^{-7}mol/L 浓度的受测物质。用受测物质将标本孵育 2 小时后，再次测定重新添加 NKA 后又引发的标本收缩，将结果以相对于起始测定的仅添加 NKA 所引发的收缩力的百分数值表示。在序列试验中依据以对数全-或半进制为单位的结果，重复提高受测物质的浓度，直至至少得出超过或低于 50% 收缩抑制作用的浓度 (直至最大 10^{-5}mol/L)。对每一浓度都计算出 2 至 4 个标本的收缩抑制作用的平均值。分别计算出每一受测物质的半最大抑制浓度 (IC_{50}) 作为特征参数。以下说明的是各受测物质的 IC_{50} 对数值，分别以 pIC_{50} 表示。在该试验模式中以下表 1 中列举的受测物质具有以下说明的 pIC_{50} -值。

表 1: 受测物质对离体豚鼠组织的功能性 NK-2-拮抗作用

实施例号	pIC_{50}
1	9.8
7	9.6
9	9.3
13	9.4
14	8.7
17	9.7

3. 受测物质 NK-2-受体拮抗作用的体内测定

在分别静脉给药(=i. v.)和口服给药(=p. o.)后麻醉的豚鼠上, 体内试验受测物质的 NK-2-和 NK-1-受体拮抗活性。采用本试验模式既可以观察到在三个不同的器官系统(呼吸道、结肠和循环系统)中的 NK-2-拮抗效应, 又同时能观察到动物体内的 NK-1-拮抗效应(迅速降低血压)。

将体重 500-700g 的 Pirbright-白豚鼠用氯胺酮/赛拉嗪(67/13 mg/kg 皮下注射, 初始剂量, 根据需要再给药)麻醉。给动物装上一根静脉内导管用于受测物质的给药, 和装上另一根动脉内导管用于测量血压。通过气管套管对动物进行人工呼吸, 并通过测压计记录呼吸压力。为了通过压力测量仪用测压法记录结肠的活动, 将一个气囊置入远端结肠。在每一动物体上连续测量血压、心率、呼吸压力和结肠压力, 并且在记录仪上以及通过数字数据采集系统记录下来。团注法静脉内注射神经激肽 A(=NKA; 200pmol/动物)用于刺激 NK-1-和 NK-2-受体。将 NKA 这样用药会导致呼吸压明显升高(支气管收缩)和结肠压的明显升高, 以及引起血压的二阶段降低。第一个低压期(=NKA 给药后第一分钟内最大低血压时期)是由 NK-1-受体介导的, 因为它可以被特异的 NK-1-受体拮抗剂完全阻滞。延时出现的第二个低压时期(2-5 分钟后的最大低血压时期)却是由 NK-2-受体介导的, 因为它可以被特异的 NK-2-受体拮抗剂阻滞。作为支气管收缩、结肠压以及 NK-1-和 NK-2-介导的血压改变的这些测量参数的特征值, 以 ED_{50} -值表示, 它是指受测物质在此剂量下, 导致对试验刺激物 NKA 的应答降低到起始值的 50%。

首先以渐增的方式试验受测物质的拮抗效应, 在此, NKA-试验刺激的时刻为各剂量的受测物质用药结束后 1 分钟。这些由渐增性剂量-作用曲线所获得的 ED_{50} -值记录在以下表 2(第 1 行)中。为了概括受测物质拮抗效应的时间曲线, 在受测物质给药后的不同时刻(1、30、60、90、120、150 和 180 分钟)测定了 NKA-试验刺激的作用。然后测定受测物质的拮抗效应, 为在受测物质给药后的试验时间内(静脉注射: 给药后 120 分钟; 口服: 给药后 180 分钟)的曲线下的面积(“Area under

the curve”, “AUC”), 由此所获得的 ED_{50} -值列于以下表 2(第 2 和 3 行)中。

表 2: 在豚鼠上活体试验通式 I 受测物质的 NK-2-受体拮抗作用

ED_{50}	参数	实施例 1	实施例 5	实施例 13	实施例 14	实施例 15
i. v.	结肠压	0.017	0.041	0.019	0.042	0.041
$[\mu\text{mol/kg}]$	呼吸阻力	0.033	0.106	0.048	0.078	0.079
1 分钟后 (渐增)	血压	0.025	0.130	0.080	0.063	0.114
i. v.	结肠压	0.0009	0.014	0.018	--	0.009
$[\mu\text{mol/kg}]$	呼吸阻力	0.008	0.008	0.023	--	0.042
AUC 120 分钟内	血压	0.006	0.004	0.025	--	0.047
i. v.	结肠压	0.5	3.4	1.9	3.2	4.5
$[\mu\text{mol/kg}]$	呼吸阻力	1.8	2.7	2.0	6.7	3.2
AUC 180 分钟内	血压	2.7	7.6	24	9.4	8.6

上述表 2 中记录的测量数值表明: 实施例 1、5、13、14 和 15 的物质在渐增性静脉内给药后(受测物质给药结束后 1 分钟产生拮抗作用), 引起结肠蠕动、晚期血压下降和呼吸阻力的显著的 NK-2-受体拮抗活性。

上述表 2 中记录的测量数值还表明: 上述物质, 尤其是实施例 1 物质, 与其抑制支气管收缩或血压降低的 NK-2-作用相比较, 对结肠有更有效的 NK-2-机制的抑制作用(结肠优先)。本发明化合物, 尤其是实施例 1 物质还有缓慢起效和长效作用的特征。

对于试验的受测物质未观察到在所应用的活体试验剂量下的 NK-1-受体拮抗作用。

通式 I 化合物可以通常的药物制剂形式给药。所应用的剂量可以存在个体差异, 当然根据所要治疗的疾病状态的类型, 和所应用的物质而有所不同。一般来说, 对人类和较大哺乳动物用药合适的还是单个剂量含 0.2 至 200mg 活性物质的药物制剂形式, 尤其是含 1 至 50mg 活性物质。本发明化合物可以与通常的制药学佐剂和/或载体一起包含

于固体或液体的药物制剂中。固体制剂的例子如可口服给药的制剂如片剂、糖衣丸剂、胶囊剂、粉剂或粒剂，也可以是栓剂。这些制剂可以除制药学上常用的佐剂，例如润滑剂或片剂崩解剂之外，还包含制药学上常规无机和/或有机载体物质，例如滑石、乳糖或淀粉。液体制剂如活性物质的悬浮液或乳液可以包含通常的稀释剂如水、油和/或悬浮剂如聚乙二醇等等。还可以另外添加其它的佐剂，例如防腐剂、调味剂等等。

活性物质可以与制药佐剂和/或载体一起按照已知的方法混合和配制。为了制备固体药物剂型，可以将活性物质例如与佐剂和/或载体一起按照已知的方法混合，然后湿或干制粒。粒剂或粉剂可以直接填充入胶囊或者按照已知方法压成片核，需要时可以按照已知方法将其包衣。

以下列举的实施例能进一步说明本发明，但并非将本发明限制在其范围内。

实施例 1:

N-[(2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基]-N-甲基苯甲酰胺

A) 将 45.0g N-[(2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基-氧基]-N-甲基苯甲酰胺在保护气体气氛下溶于 550ml 丙酮中。向其中添加 84.6g 碘化钠，并将所获得的悬浮液在室温下搅拌 20 小时。将溶剂在真空中基本上蒸发，并将剩余残渣吸收进 650ml 甲基-叔丁基醚(=MTBE)和 500ml 水中。添加 120g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 后分离水相，然后将剩余的有机相每次用 100ml 饱和生理盐水洗涤四次。用硫酸钠干燥有机相和在真空中蒸发溶剂。将剩余残渣在真空中干燥得 45.9g N-[(2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-碘丁基]-N-甲基苯甲酰胺，为玻璃样的化合物，它不需进一步提纯即可直接用于进一步的反应。

B) 将 15.38g N-叔-丁基氧基羰基-哌嗪在室温下在保护气体气氛下溶于 200ml 甲苯中，和与 32ml 三乙胺混合。将形成的溶液加热至 84℃。向其中缓慢滴加入 45.9g 上述获得的溶解于 100ml THF 和 200ml

甲苯混合物中的碘化物。将这样获得的反应混合物在 80 至 85℃ 加热 5 小时，接着在室温下搅拌 8 小时。将溶剂混合物在真空中基本上蒸发，并将剩余残渣吸收入 600ml 醋酸乙酯(=EE)中。分离沉淀物后将有机相分别用 100ml 水和 100ml 15% 的酒石酸水溶液按照顺序洗涤二次。接着向有机相添加 8.0g NaOH，和重新分别用 200ml 水洗涤二次。用硫酸钠干燥有机相和在真空中蒸发溶剂，得 44.9g 叔-丁基-4-[(3S)-4-[苯甲酰基(甲基)氨基]-3-(3,4-二氯苯基)-丁基]-1-哌嗪羧酸酯，为油状化合物，它不需进一步提纯即可直接用于进一步的反应。

C) 将 44.5g 上述获得的哌嗪羧酸酯化合物在室温下溶于 600ml 甲醇中，与 150ml 6N HCl 混合，并搅拌 60 小时。接着添加 500ml 水和在真空中基本上蒸发甲醇相。将剩余的水相每次分别用 100ml EE 萃取 4 次和每次分别用 100ml MTBE 萃取 4 次。接着向水相中添加 36.0g 氢氧化钠于 200ml 水中的溶液，和每次分别用 350ml EE 萃取此时碱性的水溶液 2 次。将合并的有机相用 100ml 水洗涤、经硫酸钠干燥和真空中蒸发。将剩余物干燥得 25.8g N-[(2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-(哌嗪基)丁基]-N-甲基苯甲酰胺，为浅黄色固态油，它不需进一步提纯即可直接用于进一步的反应。

D) 将 25.0g 上述获得的去保护的哌嗪化合物在保护气体气氛下在 30℃ 下溶于 250ml 乙醇中。将其加热至 50 至 60℃ 后，先添加 10.0g 噻吩-3-硼酸，接着添加 8.93g D-木糖。在回流冷却下沸腾加热 15 小时，接着还在室温下搅拌 8 小时。添加 500ml 水和将溶剂混合物基本上真空中蒸发。向剩余残渣添加 20ml 6N 盐酸，和按顺序先用 200ml EE 洗涤 1 次、然后每次分别用 100ml EE 洗涤 6 次。通过添加相应剂量的 4N 氢氧化钠将水相调节至 pH9-10，然后用 600ml 二氯甲烷萃取。将有机相分离、经硫酸钠干燥和接着真空中蒸发。得 32.0g 标题化合物，为无定形固态物质，旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -14.8$ (c=1 于甲醇中); $^1\text{H-}$

NMR (d_6 -DMSO, 90°C): 3,81 (d, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,79 (dd, 1H); 3,66 (ddd, 1H); 3,48 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H).

实施例 2:

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2,3-二羟基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺

将 2.08g N-[(2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-(哌嗪基)丁基]-N-甲基苯甲酰胺(制备见上述 1C)溶解于 100ml 乙醇中和加热到约 50°C。向其中添加 740mg 2-呋喃硼酸和 550mg 80%于水中的 D-甘油醛溶液。形成的溶液在回流下沸腾加热 10 小时。接着在真空中蒸发过量的溶剂。将剩余物通过硅胶柱色谱法提纯(展开剂: 二氯甲烷/EtOH/NH₄OH 87/11/2)得 2.1g 标题化合物, 为米色泡沫状, 旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$ (c=1 于甲醇中);

¹H-NMR (CDCl₃, RT): 3,65 (d, 1H); 4,23 (ddd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 3,78 (dd, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,37 (1H); 7,42 (1H).

实施例 3:

(2S)-2-(乙酰基氧基)-3-{4-[(3S)-4-[苯甲酰(甲基)氨基]-3-(3,4-二氯苯基)丁基]-1-哌嗪基}-3-(2-呋喃基)丙基-乙酸酯

向 400mg N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2,3-二羟基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺(制备见实施例 2)于 10ml 吡啶中的溶液在室温下添加 1.5g 乙酸酐。将反应混合物搅拌 72 小时, 接着注入 2.2g Na₂CO₃ 于 40ml 水中的溶液中。将有机相用 60ml 甲苯萃取, 和将甲苯相每次用 30ml 水洗涤 3 次和每次用饱和生理盐水溶液洗涤 2 次。经硫酸钠将合并的有机相干燥, 和将溶剂真空中蒸发。得 463mg 标题化合物, 为黄色泡沫, $[\alpha]_D^{20} = +9.6^\circ$ (c=1 于甲醇中); ¹H-NMR (CDCl₃, RT): 3,81

(d, 1H); 5,62 (ddd, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,21 (dd, 1H); 1,87 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 6,16 (d, 1H); 6,31 (1H); 7,35 (1H).

实施例 4:

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-(4-{2-呋喃基[(4S)-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-1-哌嗪基)丁基)-N-甲基苯甲酰胺

向 576mg N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2,3-二羟基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺(制备见实施例 2)于 30ml 干燥的二氯甲烷中的溶液在室温下添加 124mg 4-二甲基氨基吡啶(=DMAP)和 410mg N-羧基二咪唑。将反应混合物室温下搅拌 15 小时和接着添加 3.7g 硅胶。将形成的悬浮液还搅拌 1 小时,通过真空过滤法分离液相,并将滤液真空中浓缩。剩余残渣吸收至 50ml EE 中,并将有机相每次用 5% KH_2PO_4 -水溶液和 1% K_2HPO_4 -水溶液的 50:50 混合物 10ml 洗涤 5 次。将有机相经硫酸钠干燥,接着将溶剂真空中蒸发。得 460mg 标题化合物为白色泡沫, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

RT): 3,73(d, 1H); 5,07(ddd, 1H); 4,56(dd, 1H); 4,48(dd, 1H); 6.3(d, 1H); 6,378(1H); 7,41(1H)。

将获得的标题化合物溶解于 4ml 甲醇中,和添加 0.31ml 于异丙醇中的 1.6M HCl。得标题化合物的二氢氯化物, $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c=1 于甲醇中)。

按照上述实施例说明的方法或与此类似的方法,还可以制备以下表 3 中列举的通式 I 化合物。

以下表 3 中列举的实施例 5-38 化合物为按照自动程序的制备方法制备。在此对每一批料都分别在微反应容器中计入 200 μl 0.25N 相应的通式 IV 碳水化合物水溶性储备液,并在真空中蒸发以基本上去除水分。将剩余物吸收至 200 μl 乙醇中。向该其中分别添加 200 μl 0.25mol/L 外消旋的或对映体纯的(参见表 3 中相关说明)通式 II 的 N-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(1-哌嗪基)-丁基]-N-甲基苯甲酰胺的乙醇储备液,以及 200 μl 0.25N 通式 III 相应硼酸(=二羟基硼烷-化合物)的乙醇储备液。将反应混合物首先在 80℃ 加热 2 小时,然后冷却至室温并与 1ml 乙醇混合。接着添加 100mg 碱性 Amberjet®-离子交换树脂并将反应容器振荡 2 小时。滤去离子交换剂,每次用 500 μl 乙醇洗涤 2 次,和真空中蒸发溶剂至干品。不需进一步提纯而分别从剩余物中

提取样品,用于高效液相色谱分析(=HPLC)、和用于自动质谱分析以测定纯度、或用于结构确定。

表3: 其它通式I化合物

实施例	A	Z													MS [m/z]	
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	构型				构型	盐				
							k	l	m	n			CR ¹	CR ²		CR ³
5	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	S	碱	576
6	3-呋喃基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	S	碱	560
7	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	636
8	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	S	碱	576
9	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	R	--	RS	636
10	2-呋喃基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	S	620
11	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	R	--	--	--	RS	576
12	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	S	--	S	636
13	2-呋喃基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	620
14	3-噻吩基	乙酰基	乙酰基	乙酰基	--	乙酰基	1	1	1	0	S	R	R	--	S	804
15	3-噻吩基	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	R	--	--	S	606
16	3-噻吩基	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	S	--	--	RS	606
17	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	636
18	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	--	RS	576
19	2-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	636
20	3-噻吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	S	S	S	RS	666
21	3-噻吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	R	R	R	RS	666

TF = 三氟乙酸盐; MS = 质谱

表3: 其它通式I化合物 (续页)

实施例	A	Z										构型		盐	MS [m/z]		
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	k	l	m	n	CR ¹	CR ²	CR ³			CR ⁴	°C
22	2-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	--	RS	2Cl	576
23	3-噻吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	R	R	RS	碱	666
24	2-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	2 TF	*
25	苯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	碱	630
26	3-噻吩基	--	--	--	--	H	0	0	0	0	--	--	--	--	RS	碱	546
27	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	S	--	RS	碱	636
28	3-噻吩基	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	R	--	--	RS	碱	606
29	1-己烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	碱	636
30	2-呋喃基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	S	--	RS	2Cl	620
31	1-(4-苯基)丁烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	碱	684
32	4-甲氧基苯基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	--	S	碱	600
33	1-(4-苯基)丁烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	碱	684
34	3-噻吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	S	R	RS	碱	666
35	3-噻吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	S	R	R	RS	碱	666
36	1-(4-苯基)丁烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	R	--	RS	碱	684
37	5-吡啶基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	--	RS	2Cl	**
38	2-萘基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	--	RS	碱	620

TF = 三氟乙酸盐; MS = 质谱

*实施例 24 化合物在 $^1\text{H-NMR}$ -光谱 (CD_3OD) 中具有如下数值: δ = 3.95(d); 4.20(d);

**实施例 24 化合物在 $^1\text{H-NMR}$ -光谱 (CD_3OD) 中具有如下数值: δ = 4.59(b); 6.95(b); 7.19(b); 7.51(d); 7.92(b)。

实施例 39:

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{2-呋喃基[(4S)-2-硫代-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-1-哌嗪基)-丁基)-N-甲基苯甲酰胺

向 303mg N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2,3-二羟基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺(制备见实施例 2)于 10ml 干燥的二氯甲烷中的溶液在室温下添加 240mg N,N'-硫代羰基二咪唑。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时,接着在水喷射泵真空中浓缩。将剩余残渣吸收至 50ml EE 中,并将有机相用水洗涤 5 次。将有机相经硫酸钠干燥,并将溶剂接着在真空中(首先水喷射泵,然后油泵)蒸发。将获得的浅黄色泡沫柱色谱纯化(固定相:硅胶;流动相:正-己烷/丙酮 1:1)得 118mg 无定形标题化合物, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , RT): 3.79(d, 1H); 5.10(ddd, 1H); 6.27(1H); 6.36(1H)。

实施例 I:

含有 N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺的胶囊:

每个胶囊按照以下组成成分制备:

N-((2S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-{4-[(2S,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-N-甲基苯甲酰胺	20mg
玉米淀粉	60mg
乳糖	300mg
乙酸乙酯	适量

通过添加 EE 将活性物质、玉米淀粉和乳糖加工成均质的糊状混合物。将糊状物切碎,将形成的颗粒装入合适的盘中,并在 45°C 下干燥

以去除溶剂。将干燥的颗粒经过粉碎机粉碎，然后在混合器中与以下其它佐剂混合：

滑石粉	5mg
-----	-----

硬脂酸镁	5mg
------	-----

玉米淀粉	9mg
------	-----

然后填充到 400mg 容量的胶囊 (=胶囊规格 0) 中。