



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192949.3

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D295 / 155

[43]公开日 1996年10月16日

[22]申请日 94.7.29

[30]优先权

[32]93.7.30 [33]US[31]098,333

[32]93.12.17[33]US[31]169,879

[86]国际申请 PCT / GB94 / 01641 94.7.29

[87]国际公布 WO95 / 04051 英 95.2.9

[85]进入国家阶段日期 96.1.30

[71]申请人 德尔塔药物公司

地址 英国伦敦

[72]发明人 贵珍张 米歇尔·约瑟夫·比肖普

杜尔西·加里多·布巴兹

罗伯特·沃尔顿 Jr·麦克纽特

[74]专利代理机构 北京市中原信达知识产权代理公  
司

代理人 王达佐

A61K 31 / 495

权利要求书 11 页 说明书 109 页 附图页数 0 页

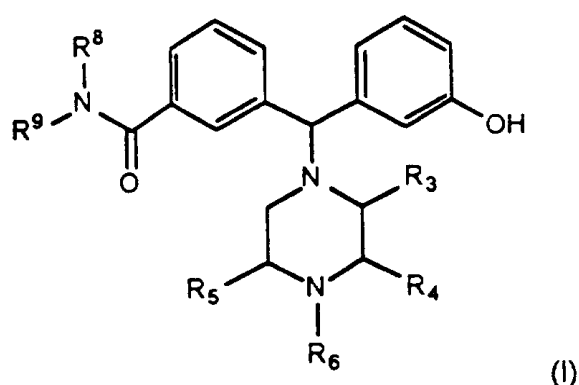
[54]发明名称 用于治疗的内啡肽化合物

[57]摘要

本发明公开了可用于作用于结合受体，如  $\delta$ 、 $\mu$ 、 $\sigma$  和 / 或受体的外源受体结合物质的二芳基甲基内啡肽化合物。本发明的化合物可用作兴奋剂 / 拮抗剂对中的共轭物，用于神经传递质功能的转导监测和试验，还显示不同的治疗应用，包括调解痛觉缺失，治疗腹泻、尿失禁、精神病、药物和酒精成瘾 / 过剂量、肺水肿、抑郁、气喘、气肿和窒息、识别疾病和胃肠疾病。

## 权利要求书

1. 式(I)的化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其具有生理功能的衍生物:



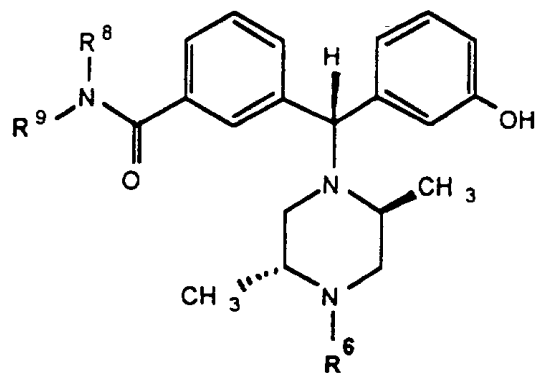
其中:

$R^8$  和  $R^9$  之一是任意地被一个或多个选自卤素、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  烷基和三氟甲基的取代基取代的苯基,  $R^8$  和  $R^9$  的另一个是氢或饱和  $C_1-C_6$  烷基或不饱和  $C_3-C_6$  烷基:

以及  $R^3$  和  $R^5$  之一是甲基, 另一个和  $R^4$  均是氢或一个是氢而另一个是甲基,  $R^6$  是氢、饱和  $C_1-C_6$  烷基、不饱和  $C_3-C_6$  烷基或  $C_2-C_6$  甲氧基烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^3$  和  $R^5$  均是甲基,  $R^4$  是氢。

3. 根据权利要求 2 的具有式(II)的异构构型的化合物:



(II)

其中 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 和 R<sup>6</sup> 如权利要求 1 所定义。

4. 根据前面任一权利要求的化合物,其中 R<sup>6</sup> 为不饱和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 烃基。

5. 根据权利要求 4 的化合物,其中不饱和 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 烃基是烯丙基。

6. 根据前面任一权利要求化合物,其中 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 之一是被一个或多个选自卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基和三氟甲基取代基取代的苯基。

7. 根据权利要求 6 的化合物,其中 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 之一是被一个选自卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基和三氟甲基取代基取代的苯基。

8. 根据权利要求 6 或权利要求 7 的化合物,其中卤素为氯或氟。

9. 根据权利要求 6 或权利要求 7 的化合物,其中 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基为甲氧基。

10. 根据权利要求 6 的化合物,其中苯基为未取代的。

11. 根据前面任一权利要求的化合物,其中其它的 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 为氢,饱和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烃基或烯丙基。

12. 根据权利要求 11 的化合物,其中饱和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烃基是甲基,乙基或丙基。

13. 根据权利要求 12 的化合物,其中丙基是正,异-或环丙基。

14. 选自如下的化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物:

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺;

• (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-苯基苯甲酰胺;

(-)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-苯基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基

—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—甲基—N—(2,4,6—三  
氯苯基)苯甲酰胺;

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基  
—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(3—氟苯基)—N—甲  
基苯甲酰胺;

(+)—3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—  
二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—苯基—N—甲基  
苯甲酰胺;

(+)—3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—  
二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(4—甲氧基苯  
基)—N—甲基苯甲酰胺;

(+)—3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—  
二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(2—氟苯基)—  
N—甲基苯甲酰胺;

(+)—3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—  
二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—乙基—N—(4—  
氟苯基)苯甲酰胺;

(+)—3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—  
二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—烯丙基—N—苯  
基苯甲酰胺;

(+)—3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—  
二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(环丙基)甲基  
—N—苯基苯甲酰胺;

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基

—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—异丙基—N—苯基苯甲酰胺；

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—环丙基—N—苯基苯甲酰胺；

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(3—氟苯基)—N—丙基苯甲酰胺；

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—乙基—N—(3—氟苯基)苯甲酰胺；

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(2—氟苯基)—N—丙基苯甲酰胺；

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—乙基—N—(2—氟苯基)苯甲酰胺；

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(4—甲氧苯基)—N—丙基苯甲酰胺；

3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—乙基—N—(4—甲氧苯基)苯甲酰胺；

(+)-3—(( $\alpha$ S)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—

二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基  
苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基)-N-(3-氟苯基)  
-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基)-N-乙基-N-(4  
-氟苯基)苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基  
-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-  
丙基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基  
-1-哌嗪基)-3-(N-(3-氟苯基)-N-甲基氨基甲酰  
基)苄基)苯基单磷酸酯。

15. 选自如下的化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或  
其生理功能衍生物:

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氟苯基)-  
N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基  
苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-苯基

苯甲酰胺；

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-苯基-N-丙基苯甲酰胺；

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基苯甲酰胺；

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺；

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺；

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺。

16. (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物。

17. (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物。

18. 根据权利要求 1—17 的任何之一的式(I)化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物用于治疗。

19. 根据权利要求 1—17 的任何之一的式(I)化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物在制备用于治疗或预防选自如下疾病的药物中的用途,上述疾病选自疼痛、药瘾、酒精成瘾、药物过量、精神病、尿失禁、咳嗽、肺水肿、腹泻、抑郁和识别、呼吸和胃肠疾病。

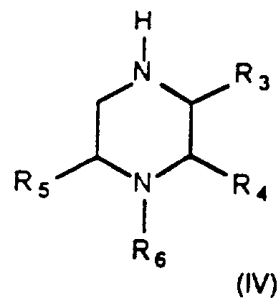
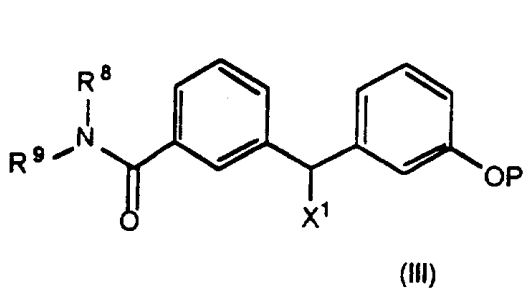
20. 一种药物制剂,其包括根据权利要求 1—5 的任一权利要求化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其生物功能衍生物以及其药物可接受的载体。

21. 一种治疗疾病的方法,疾病选自疼痛、药物成瘾、酒精成瘾、药物过量、精神病、尿失禁、咳嗽、肺水肿、腹泻、抑郁和识别、呼吸和胃肠疾病,其包括给药有效量的权利要求 1—4 的任一化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物。

22. 一种调解痛觉缺乏的方法,其包括给药有效量的权利要求 1—5 的任一权利要求的化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物。

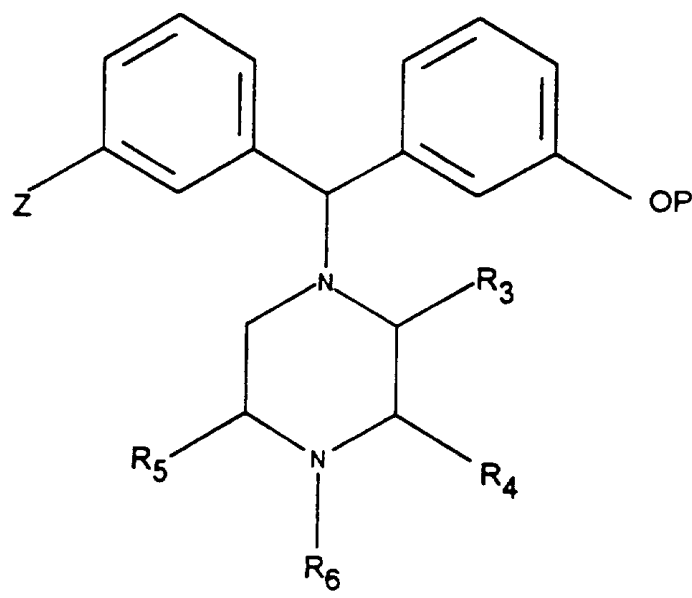
23. 一种制备根据任意前述权利要求的式(I)化合物或其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物的方法,所述方法包括选自如下合成步骤(A)、(B)和(C):

(A)用式(Ⅲ)烷基化剂烷基化式(Ⅳ)的哌嗪:



其中  $R^3$  至  $R^6$  和  $R^8$  和  $R^9$  如上述任何权利要求中所定义,  $P$  是氢或羟基保护基团,  $X^1$  是离去基团; 并且当  $R^6$  是氢时, 任意地用式  $R^6-X^1$  的烷基化剂烷基化所生成的式 (I) 化合物, 其中  $R^6$  是饱和的  $C_1-C_6$  烷基、不饱和  $C_3-C_6$  烷基或  $C_2-C_6$  甲氧基烷基,  $X^1$  是离去基团, 或任意地用  $C_1-C_6$  醛在还原剂存在下经还原胺化烷基化所生成的式 (I) 化合物;

(B) 使如下式 (V) 化合物:



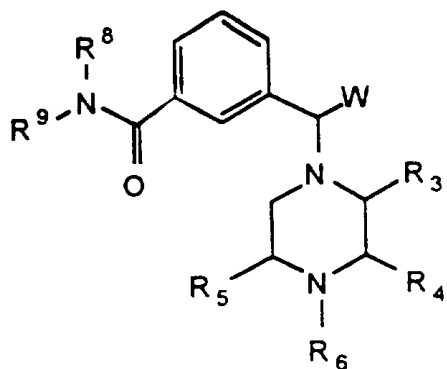
其中  $R^3$  至  $R^6$  如上文所定义,  $P$  如上文所定义,  $Z$  为适宜的溴、碘或三氟甲基磺酰基, 与如下反应物反应:

(a) 在其中  $Z$  是溴或碘的情况下, 与烷基金属反应, 任意地用过渡金属物质使生成的金属化合物过渡金属化而得到不同的金属化合物, 使所生成的金属化合物与二氧化碳反应, 并将所生成的羧酸转化成相应的酰氯、酐或酯, 使所生成的酰氯、酐或酯与式  $HNR^8R^9$  的胺反应, 其中  $R^8$  和  $R^9$  如上文任一权利要求中所定义, 或使所生成的金属化合物与式  $ClCONR^8R^9$  的氨基酰氯反应, 其中  $R^8$  和  $R^9$  如上文任意权利要求中所定义; 或

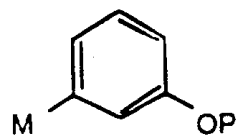
(b) 在其中  $Z$  是溴、碘或三氟甲基磺酰基时的情况下, 与氰化剂反应, 用碱或含水无机酸水解所生成的腈, 将所生成的羧酸转化成相应的酰氯、酐或酯, 和使所生成的酰氯、酐或酯与式  $HNR^8R^9$  的胺反应, 其中  $R^8$  和  $R^9$  如上文任意权利要求中所定义; 或

(c) 在其中  $Z$  是溴、碘或三氟甲基磺酰基的情况下, 在过渡金属催化剂存在下与过量胺和一氧化碳反应生成式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  如上述任意权利要求中所定义; 或

(C) 使 (VI) 的化合物与式 (VII) 的苯基金属化合物反应:



(VI)



(VII)

其中 R<sup>3</sup> 至 R<sup>6</sup> 和 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 如上述任意权利要求中所定义, P 是氢或羟基保护基, M 是金属, W 是苯并三唑基或三氟钛氧;

和, 当 P 是羟基保护基时, 脱除羟基保护基;

任意地将所生成的式 (I) 化合物转化成其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能有衍生物。

# 说明书

---

## 用于治疗的内啡肽化合物

本发明通常涉及用于医学治疗,尤其是用作受体结合物质的二芳基甲基内啡肽化合物,例如作为在兴奋剂/拮抗剂对中用于证实/试验受体和神经传递质功能的共轭物。本发明的化合物包括用作调解痛觉缺失的 $\mu$ 和/或 $\delta$ 受体阿片样化合物的二苯甲基内啡肽化合物,以及用于治疗疼痛、抗药瘾、酒精成瘾、药物过量、精神病、尿失禁、咳嗽、肺水肿、腹泻、抑郁和识别、呼吸和胃肠疾病。本发明还涉及这类化合物的药物制剂、用这类化合物治疗某些疾病的方法和制备这类化合物的方法。

在阿片样物质生物化学的研究中,已给出了许多内源阿片样化合物和非内源阿片样化合物。在这项工作中,大量的研究致力于理解阿片样药物作用的机制,尤其是当其涉及细胞和分化组织的阿片制剂受体时。

阿片样药物通常根据其在对特定的药物作为配合物结合的细胞和分化的组织受体方面的结合选择性进行分类。这些受体包括 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\sigma$ 和 $\kappa$ 受体。

已知的麻醉药阿片制剂,如吗啡和它的类似物选择性地用于阿片制剂 $\mu$ 受体。 $\mu$ 受体调解痛觉缺失、呼吸压抑和抑制胃肠通过。 $\kappa$ 受体调解痛觉缺失和镇静。 $\sigma$ 受体调解各种生

活性。

新近发现存在阿片样  $\delta$  受体,随后分离和特征化内源的脑啡肽,它是  $\delta$  受体的配合物。在过去十年中的研究得到了许多关于  $\delta$  受体的信息,但仍没有显露出其功能的清晰图像。 $\delta$  受体调解痛觉缺失,但未呈现抑制肠通过。

阿片样药物通常其特征为或者是兴奋剂或者是拮抗剂。兴奋剂和拮抗剂是识别和结合受体,影响(起始或阻断)生物化学/生理顺序(一种已知为转导的过程)的药物。兴奋剂抑制或压制含有受体的组织中神经传递质的输出,例如抑制疼痛反应或影响与输出有关的现象。拮抗剂也结合受体,但不抑制神经传递质的输出。因此,拮抗剂结合于受体位置,阻止对同样的受体是选择性的兴奋剂的结合。

就特殊的受体配合物来说,在  $\delta$  受体兴奋剂和拮抗剂之间的区别由它们在电刺激的鼠输精管试验中的活性构成,输精管通常被认为是用于  $\delta$  受体的适当的诊断组织。与之相反, $\mu$  受体兴奋剂通常由它们在电刺激的豚鼠回肠试验中的活性说明。

仅仅相当少量的基本上纯的  $\delta$  受体选择性的药物是已知的。除了在美国专利 4816586 和国际专利申请 WO93/15062 中披露的  $\delta$  阿片样受体拮抗剂或兴奋剂之外,所有已知的  $\delta$  受体选择性的阿片样化合物是肽,包括内源脑啡肽和其它内啡肽,以及外源的肽类似物。先前合成的外源的肽类似物在其稳定性、在作为药物给药时潜在地适当的提供途径和它们的体内组织分布方面有各种各样的相关缺点。

人们已经研究了已知肽基阿片样配合物的各种生理效果:包括痛觉缺失;呼吸压抑;胃肠影响;精神、感情和识别过程功能;和其它生理过程的调解/调整。

美国专利 4518711 描述了脑啡肽的环状的构象约束的类似物。这些化合物包括用于  $\delta$  受体的兴奋剂和拮抗剂。

除了上述涉及阿片样化合物的参考文献外,与本发明的化合物相关的现有技术包括如下给出的各种参考文献中描述的多芳基哌嗪化合物。

S. Geonechea 等人在“在人体中敏克静的生体转化研究”(J. Clin. Chem. Clin. Biochem. , 1988, 26(2), 105—15) 中描述了在研究敏克静在人体中的代谢作用时口服多芳基哌嗪化合物。

在“在鼠、狗和人体中苯咪唑啉的等离子含量、生体转化和排泄“(Meuldermans, W. 等人, Yenobiotica, 1984, (15 (6), 445—62) 中,披露了苯咪唑啉的等离子含量、生体转化和排泄的代谢研究。

T. Iwamoto 等人在“KB—2796, 一种新的钙拮抗剂和其它二苯基哌嗪对 $[^3\text{H}]$ 硝吡乙甲酯结合的效果”(Jpn. J. Pharmacol. , 1988 43(2), 241—71) 中描述了特定分子式的聚芳基哌嗪作为钙拮抗剂的效果。

K. Natsuka 等人在“具有麻醉兴奋剂和拮抗剂活性的 1—取代的 4—(1,2—二苯基乙基)哌嗪衍生物的合成和结构—活性关系”(J. Med. Chem. 1987, 30(10), 1779—1887) 中描述了 1—取代的 4—[2—(3—羟基苯基)—1—苯基乙

基]哌嗪衍生物。

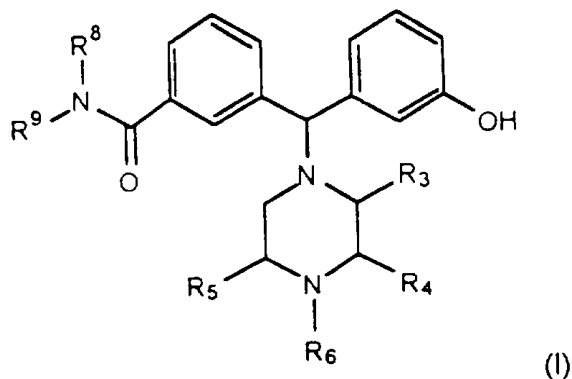
欧洲专利申请 No. 458160 描述了取代的二苯基甲烷衍生物,它被认为用作止痛药和消炎药,其包括其中亚甲基桥基(联结两个苯基部分)在亚甲基的碳原子上含有作为取代基的哌啶或哌嗪基的化合物。

南非专利申请 No. 8604522 描述了 N-取代的芳烷基和芳亚烷基取代的氨基杂环化合物,包括哌啶衍生物,其被描述用作心血管药—抗组胺药和抗分泌药。

欧洲专利申请 No. 133323 披露了用作非镇静的抗组胺药的某些二苯基甲基哌嗪化合物。

在现有技术人中人们始终需要改善的阿片样化合物,尤其是没有常规的阿片制剂,如吗啡和哌替定的不利副作用的化合物:

具体地说,本发明涉及下式的二芳基甲基哌嗪化合物。



其中:

$R^8$  和  $R^9$  之一是任意地被一个或多个选自卤素、 $C_1-C_3$  烷氧基、 $C_1-C_3$  烷基和三氟甲基的取代基取代的苯基, $R^8$  和  $R^9$  的另一个是氢或饱和  $C_1-C_6$  烷基或不饱和  $C_3-C_6$  烯基;

$R^3$  和  $R^5$  之一是甲基,其另一个和  $R^4$  都是氢或一个是氢而另一个是甲基, $R^6$  是氢,饱和  $C_1-C_6$  烷基,不饱和  $C_3-C_6$  烯基或  $C_2-C_6$  甲氧基烷基;或其药物可接受的醚、酯或盐或其生物功能衍生物。

根据本发明,本文中使用的术语“烷基”指的是包括直链以及支链特征的烷基的广义结构。

根据本发明,本发明中使用的术语“烃基”指的是仅含有碳和氢原子的基团,它可含有双键或三键,并且在性质上可以是环状的或芳族的。

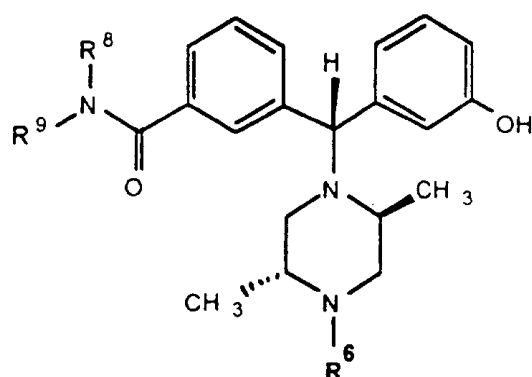
术语“生物功能衍生物”指的是式(I)化合物的药物可接受的盐、酯、醚或酯或者醚的盐或是在给患者给药时能够提供(直接或间接)上述式(I)化合物的任何其它化合物或其活性代谢物或残余物。酚  $C_1-C_6$  烷基醚是式(I)化合物的生物功能衍生物的一个小类。

在对映体形式中,本发明的化合物包括以基本上没有相对应映体的单一物质形式的式(I)化合物的单一的对映体以及混合物(对映体对的混合物和/或多种对映体物质的混合物)。

在式(I)范围中一个小类的化合物是其中烷基  $R^6$ 、 $R^8$  或  $R^9$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_6$  环烷基的化合物。

在式(I)范围中一个小类的化合物是其中  $R^3$  和  $R^5$  均是甲基和  $R^4$  是氢的化合物。

在本发明的范围内,一个优选小类的化合物包括下式的化合物:



(II)

其中  $R^6$  和  $R^8$  和  $R^9$  如本文所定义。

在式(I)范围内,一个更小类的化合物是其中  $R^6$  是不饱和  $C_3-C_6$  烃基,并且优选是烯丙基的化合物。

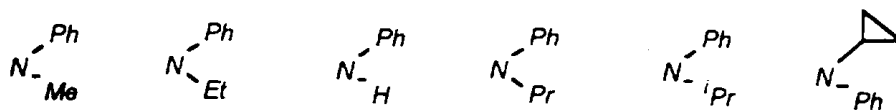
在式(I)范围内,一个更小类的化合物是其中  $R^8$  和  $R^9$  之一是被选自卤素、 $C_1-C_3$  烷氧基和三氟甲基的取代基任意取代的苯基的化合物。

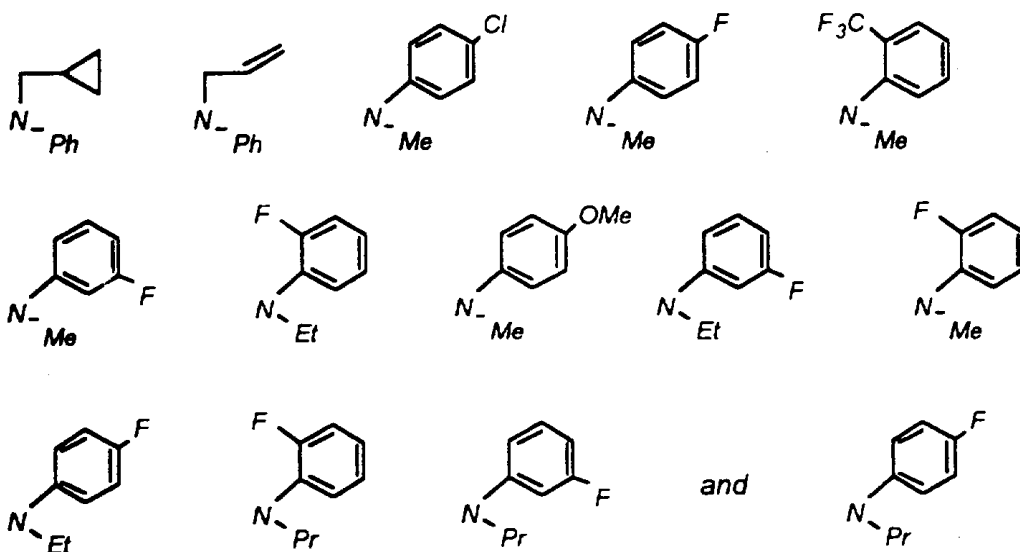
优选地,卤素是氯或氟和/或  $C_1-C_6$  是甲氧基。

在式(I)范围内,一个更小类的化合物是其中  $R^8$  和  $R^9$  之一是未取代的苯基的化合物。

在式(I)范围内,一个更小类的化合物是其中  $R^8$  和  $R^9$  的另一个是氢、饱和  $C_1-C_6$  烃基或烯丙基的化合物。优选地,饱和  $C_1-C_6$  烃基是  $C_1-C_6$  烷基,如甲基、乙基或丙基(包括正、异-和环-丙基)或  $C_3-C_6$  环烷基。

在上述结构式的二芳基甲基哌嗪化合物的特定和优选方面,  $NR^8R^9$  可以是,例如,选自如下的基团:





在上述通式(I)的范围内,本发明的说明性的化合物包括如下给出的苯甲酰胺化合物:

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-苯基苯甲酰胺;

(-)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-苯基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-(2,4,6-三氟苯基)苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-苯基-N-丙基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-烯丙基-N-苯基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(环丙基)甲基-N-苯基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-异丙基-N-苯基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(环丙基)-N-苯基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-丙基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(3-氟苄基)苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苄基)-N-丙基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(2-氟苄基)苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-甲氧基苄基)-N-丙基苯甲酰胺

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-甲氧基苯基)苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ S)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基)-N-苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-甲氧基苯基)-N-丙基苯甲酰胺;

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(N-(3-氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基)苄基)苯基单磷酸酯

和其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物。

在上文所列的本发明的举例性化合物中特别优选的化合物包括

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-

二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基  
苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-苯基  
苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-苯基-N-丙基  
苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-甲氧基苯  
基)-N-甲基苯甲酰胺

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苯基)-  
N-甲基苯甲酰胺;

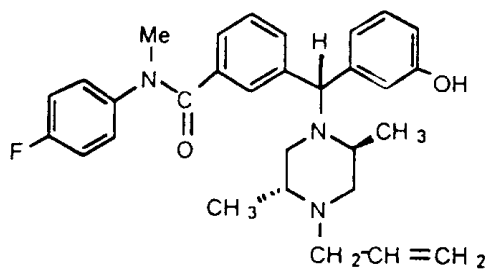
(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苯基)-  
N-甲基苯甲酰胺;

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-  
氟苯基)苯甲酰胺;

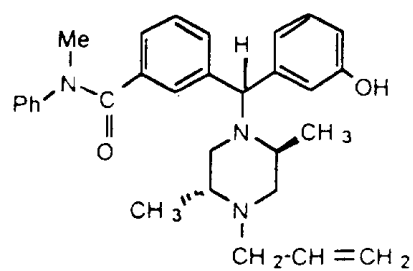
和其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物。

如下表 I 显示,8 个上述给出的特别优选的本发明化合物的化学结构式,本文中分别表示为化合物“A”、“B”、“C”、“D”、“E”、“F”、“G”和“H”。

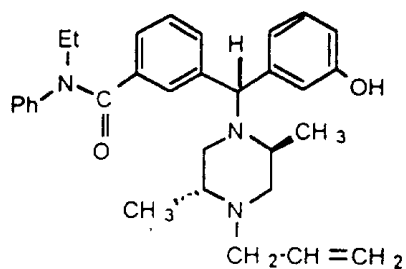
**Table I**



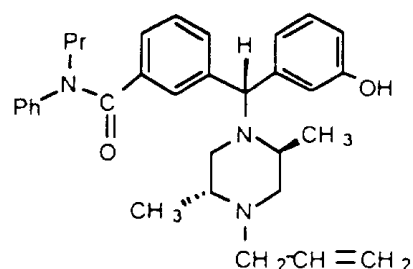
"A"



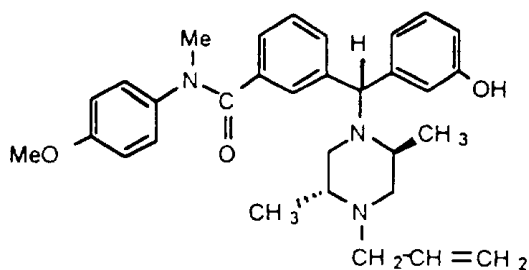
"B"



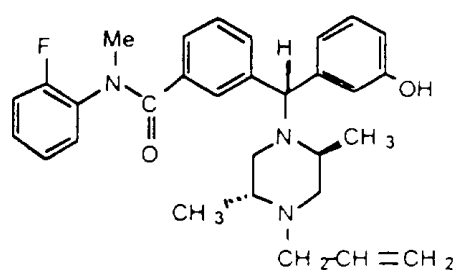
"C"



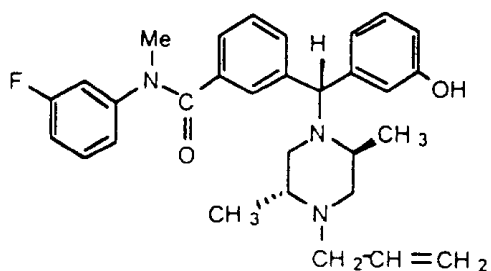
"D"



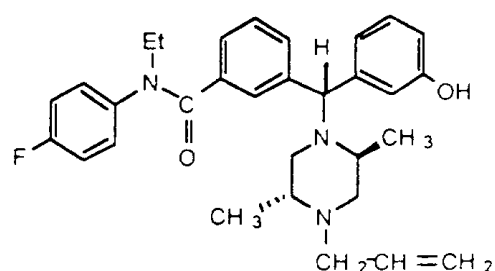
"E"



"F"



"G"



"H"

上述通式(I)的化合物显示对于受体的结合选择性。根据特殊式(I)化合物的结构和立体定向性,此类化合物可显示出对选自 $\delta$ 受体、 $\mu$ 受体、 $\kappa$ 受体、 $\sigma$ 受体和这些受体的组合的受体的结合能力。

在通式(I)内,各种化合物显示,包括调解痛觉缺失的 $\delta$ 受体兴奋剂活性。通式中的其它化合物显示如下文中更详细描述 $\delta$ 受体拮抗剂活性。通式中的另外的化合物显示 $\mu$ 受体活性,尤其是,在某些情况下,显示混合的 $\mu$ 受体/ $\delta$ 受体活性。

本发明的药物可接受的酯的实例包括在式(I)化合物中的羟基的羧酸酯,酯基的羧酸部分的非羰基部分选自直链或支链烷基(例如,正丙基、叔丁基、正丁基)、烷氧基烷基(例如甲氧基甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)和芳基(例如苯基);烷基或芳烷基磺酰基(例如甲磺酰基);氨基酸酯(例如L-缬氨酸或L-异亮氨酸);二羧酸的酯(例如,半琥珀酸酯);碳酸酯(例如乙氧基羰基);氨基甲酸酯(例如,二甲基氨基羰基,(2-氨基乙基)氨基羰基);和无机酯(例如单一、二-或三磷酸酯)。

式(I)化合物的药物接受的盐和其生理功能衍生物的实例包括由适当的碱,例如碱金属(如钠、钾)、碱土金属(如钙、镁)、铵和 $\text{NX}_4^+$ (其中X是 $\text{C}_{1-4}$ 烷基)得到的盐。氨基的药物可接受的盐包括有机羧酸,例如乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、乳糖酸、富马酸和琥珀酸;有机磺酸,如甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸;和无机酸,如盐酸、氢溴酸、

硫酸、磷酸和氨基磺酸的盐。含有羟基的化合物的药物可接受的盐由上述化合物的阴离子与适当的阳离子,例如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$  或  $\text{NX}^+$  (其中 X 是例如  $\text{C}_{1-4}$  烷基) 结合组成。

根据本发明,本文中使用的术语“芳基”指的是关于碳环以及杂环芳香基的广义地结构。

用于治疗应用中,式(I)化合物的盐应是药物可接受的,即,它们是由药物可接受的酸或碱得到的盐。然而,不是药物可接受的酸或碱的盐也可用于,制备或提纯药物可接受的化合物。所有盐,无论是否由药物可接受的酸或碱得到,都属于本发明的范围。

本发明的化合物用作外源受体结合化合物,即,用于结合受体,例如  $\delta$  受体、 $\mu$  受体、 $\sigma$  受体、 $\kappa$  受体或两种或多种受体的化合物。结合化合物可以是在兴奋剂/拮抗剂对中的共轭物,其可以用于在专属细胞或分化组织系统中神经传递质功能的转导试验中。除了受体试验、分化结合和用于细胞的、组织学的和躯体的调节和测试用途的特殊应用外,本发明的化合物显示特异的生物活性特征,使得它们用作各种生理和病理疾病的治疗药物。

本发明的化合物包括用于治疗疼痛、腹泻、抑郁、尿失禁、精神疾病、咳嗽、肺水肿、胃肠疾病、脊柱损伤和药瘾的兴奋剂。

本发明的化合物包括如上所述用作神经传递质试验应用中的兴奋剂共轭物的拮抗剂以及用于治疗酒精成瘾和阿片制剂或其它兴奋剂的药物过量的拮抗剂。

此外,由于存在阿片样受体的退化或官能障碍或其与包括组织或分离的细胞的位置有关联,因而本发明的阿片样化合物的同位素标记翻译可用于诊断和显影应用,例如诊断技术包括大脑的定位发射断层 X 射线照相(PET)扫描。

如上文所述,阿片样受体位置是细胞识别和结合鸦片剂和阿片样药物的位置,因而它能够影响(起始/阻断)生物化学/生理顺序(转导)。

在本发明设想的非肽阿片样药物情况下,通式(I)中的各种化合物的结构/活性类型是十分不同的,微小的差异,例如,立体化学的改变会产生不同的转导效果。因此,式(I)综合了兴奋剂物质以及拮抗剂物质。

在 $\delta$ 受体兴奋剂的情况下,活性通常由电刺激的小鼠输精管试验中的活性区分和测量。

此外,利用本发明化合物的经验测定提供了有力的证据,证实在人脑中存在 $\delta$ 受体亚型,其不同于小鼠输精管中的 $\delta$ 受体。

由于存在这种 $\delta$ 受体亚型,其它的受体结合试验或筛选技术,例如痛觉缺失筛选试验,可用于进一步预测本发明特殊化合物的兴奋剂拮抗剂活性。

在 $\mu$ 受体兴奋剂的情况下,活性通常由在电刺激的豚鼠回肠试验中的活性区分和测定。

化合物 A、B、C、D、E、F、G 和 H 是高选择性的阿片样受体配位体物质,所有化合物在调解痛觉缺失方面是有效的。通常本发明的二芳基甲基哌嗪化合物的痛觉缺失应用的范

围无需过分的实验通过简单的受体结合筛选试验可容易地测定。在这方面,仅仅作为举例,主要是 $\mu$ 受体兴奋剂的本发明的二芳基甲基哌嗪化合物可用于例如调解外科的痛觉缺失。主要是 $\delta$ 受体兴奋剂的本发明的二芳基甲基哌嗪化合物可用于例如调解硬膜外的痛觉缺失。是混合的 $\mu/\delta$ 阿片样兴奋剂的本发明二芳基甲基哌嗪化合物,例如化合物 A、B、C、D、E、F、G 和 H 可用于例如调解外科和/或手术后的痛觉缺失。

本发明范围内的各种化合物的混合 $\mu/\delta$ 受体特性带来了超过各种已知的近来用作止痛药的 $\mu$ 受体化合物的主要优点。

大多数近来使用的高效止痛药,包括吗啡、芬太尼、哌啶、噻哌苯胺和可待因是 $\mu$ 受体结合化合物。正如已充分证实的那样,这些化合物尽管对于调解痛觉缺失是十分有效的,但有伴随着的副作用,包括定向力缺失、精神锐度减弱、肌僵硬和呼吸压抑,和戒除副作用,包括恶习、呕吐、寒战、发作和出汗。而在使用痛觉缺失调解 $\delta$ 受体结合物质时这类副作用通常是没有的或至少大大地减少了。因此,使用本发明的混合 $\mu/\delta$ 受体物质可减轻或甚至消除通常使用 $\mu$ 受体结合化合物而产生的副作用。

在用于药物或诊断应用时,本发明的化合物被希望制备成基本上纯对映体形式,其对映体纯度为至少 90%对映体过量(EE),优选至少 95%EE,更优选至少 98%EE,最优选至少 99%EE。对映体过量值反映了主要异构体的百分数超过

与其在一起的较少异构体的百分数的定量测定值,可通过已知的和现有技术中确认的适当方法容易地测定,例如使用手性位移试剂的手性高压液相色谱法(HPLC)、手性气相色谱法(GC)和核磁共振(NMR),等。

化合物 A、B、C、D、E、F、G 和 H 是同时对  $\mu$  和  $\delta$  阿片样受体显示兴奋作用(agonism)的对映体纯的止痛药。在啮齿动物试验中,例如,这些化合物与  $\mu$ -止痛吗啡相比产生痛觉缺失,但肌强硬和呼吸抑制的程度大大减轻。此外,啮齿动物试验表明这些化合物没有 Proconvulsant 活性,比如,在结构上可能与有关的纯  $\delta$  兴奋剂相关联。

尽管我们首先假设,本发明的所有  $\delta$  兴奋剂化合物有类似的体内轮廓,其效价平行于鼠输精管活性,但情况并不总是这样。

本发明的二芳基甲基哌嗪化合物包括在受体结合试验(鼠脑)中具有显著效价的化合物、在一种或另一种  $\delta$  受体亚型中具有突出活性的化合物和具有  $\mu$  受体活性或混合的  $\mu$  受体/ $\delta$  受体活性的化合物。

结合试验和痛觉缺失试验结果表明,本发明的化合物在各种各样的刺激和生物干扰方面不同地调解痛觉缺失。这也证明在与各种阿片样受体,包括  $\mu$  受体、 $\delta$  受体和  $\delta$  受体亚型有关的神经传递质功能和与刺激有关的响应方面高程度的复杂性。

在式(I)中的本发明的许多化合物,或其化学母体(在许多情况下其本身也是新的化合物,因此也包括在本发明的

范围内)表现出除了阿片样活性之外的生物活性,例如包括 $\sigma$ 受体结合亲和力和耐多种药物活性的生物活性。

从上述讨论显然可以看出,本发明的化合物在治疗各种生理症状和疾病中具有广泛的应用。此外,本发明包含了这类化合物在制备用于治疗或预防这类生理症状和疾病的药物中的用途。除了这些已知提到的治疗应用外,本发明的化合物的其它应用包括治疗支气管疾病,例如,气喘、气肿和窒息。

此外,内源阿片样物质,例如脑啡肽和内啡肽和它们的神经病学体系已被证实与各种 CNS 疾病,例如强制行为、抑郁、精神病等有关,在本发明式(I)范围内的兴奋剂和拮抗剂物质可用于时抗这类疾病。

式(I)化合物的各种兴奋剂物质以及拮抗剂物质也可用于治疗药物(阿片样/麻醉药)滥用/成瘾,因此能够在药物恢复过程中替代美沙酮或其它常规阿片制剂,而常规药物治疗试剂具有副作用或其它缺点,因而禁忌或限制了它的用途。

就用本发明的广泛范围内的有效化合物治疗药瘾而言,人们注意到,美沙酮是 $\mu$ 受体阿片制剂,其作用类似于吗啡,即美沙酮是可滥用的和成瘾的。美沙酮作用用于鸦片制剂成瘾者的“维持治疗”,以致个人可保持官能而以较安全和不违法的方法满足它们的药瘾。在这方面,本发明的化合物可用于替代近年使用的治疗药瘾的药物,如环丙甲羟二羟吗啡酮,美沙酮、氯压定等,或作为其附属物。

如上文所讨论,本发明范围内的某些化合物可用于影响局部痛觉缺失,例如脊柱痛觉缺失,本发明的化合物也可用于食欲抑制应用,等等。

本发明的化合物包括在鼠输精管 $\delta$ 受体亚型中是 $\delta$ 阿片样兴奋剂的各种化合物,以及对该 $\delta$ 受体亚型是拮抗剂的化合物。本发明的化合物还包括对大脑中的 $\delta$ 受体是兴奋剂或拮抗剂的化合物,其根据经验测定呈现与小鼠输精管中 $\delta$ 受体不同的 $\delta$ 受体亚型。本发明上述通式(I)的许多化合物对于两种 $\delta$ 受体亚型具有兴奋剂或拮抗剂活性。许多这些化合物对 $\mu$ 阿片样受体具有高选择性,或者作为纯 $\mu$ 受体结合化合物或者作为混合的 $\mu$ 受体/ $\delta$ 受体结合化合物,本发明范围内的其它化合物还对于 $\sigma$ 受体具有明显的亲和力。

在用于兴奋剂/拮抗剂活性的体内试验中,例如受体结合亲和力试验和抑制电刺激的肌肉颤搐试验;本发明的化合物根据所采用的特殊化合物在从毫微摩尔至微摩尔浓度的范围内显示效力。

本发明的化合物具有药物活性,尤其包括止痛药活性,用于治疗动物,例如哺乳动物,如人的需要痛觉缺失的症状。

在需要这种处理的动物体中产生痛觉缺失响应的方法包括向动物体给药痛觉缺失诱导量的式(I)化合物。

此外,具有有关治疗用途的本发明的各种化合物可用于治疗如下症状,其包括药和酒精瘾/过量;精神、感情和识别疾病;咳嗽;肺水肿;和胃肠疾病。相应地,本发明包括一种治疗具有上述症状和需要上述治疗的动物体的方法,其包括向

该动物给药有效量的对上述症状是治疗有效的本发明的化合物。

由本发明方法治疗的受体包括人和人之外的动物(例如鸟、狗、猫、牛、马)受体,优选是哺乳动物受体,最优选是人体。

根据所治疗的特殊症状,可向动物体以任何适当的治疗有效的和安全的剂量给药式(I)化合物,这由本领域的熟练技术人员不需要过分的实验而容易地确定。

尽管用于治疗用途的本发明的化合物的有效剂量在本发明广泛的实际中根据特殊的应用、症状或疾病状态可大大改变,这由本领域的熟练技术人员容易地确定,但式(I)化合物的适当治疗剂量,按照每种本文所述的有关组合物以及对于在治疗每一种本文所述的疾病中想要获得的治疗效果,将在每天每千克受体体重量 1 微克( $\mu\text{g}$ )至 100 毫克( $\text{mg}$ )的范围内,优选在每天每千克体重  $5\mu\text{g}$  至  $75\text{mg}$  范围内,最优选在每天每千克体重  $10\mu\text{g}$  至  $50\text{mg}$  范围。所需的剂量优选地在整天中以适当间隔给药的二、三、四、五、六或更多亚剂量存在。这些亚剂量可以单元剂量形式给药,例如,每单元剂量形式含  $10\mu\text{g}$  至  $1000\text{mg}$ ,优选  $50\mu\text{g}$  至  $500\text{mg}$ ,更优选  $50\mu\text{g}$  至  $250\text{mg}$ ,最优选  $50\mu\text{g}$  至  $10\text{mg}$  活性成份。此外,如果受体的症状需要,剂量可作为连续注射给药。

给药方式和剂量形式当然将影响化合物的治疗量,其对于给定的治疗应用是所期望和有效的。

例如,口腔给药的剂量是在肠胃外的给药方法中使用的

相同活性成份的剂量含量的至少 2 倍,例如 2—10 倍。在用于诱导痛觉缺失的口腔给药中,用于本发明的  $\mu$  受体结合化合物的剂量含量可为 5—200mg/70kg 体重/天。鞘内给药的剂量含量通常为肠胃外给药剂量含量的约 10%。在片剂剂量形式中,适用于诱导痛觉缺失的活性药物剂量是每片 10—100mg。

本发明的式(I)化合物可本身以及以其药物可接受的酯、醚、盐和其它生理功能衍生物的形式给药。

本发明还包括用于兽医和人体医疗应用的药物制剂,其包括作为活性成份的一种或多种本发明的化合物和药物可接受的载体。本发明还提供了本发明的化合物,例如在上述讨论的式(I)和(II)内的化合物在制备用于治疗或预防本文所描述的各种症状和疾病的药物中的用途。

在这些药物和药剂制剂中,活性成份优选一种或多种药物可接受的载体和任意地任何其它治疗成份一起使用。载体就与制剂中其它成份相容和不过分损害受体而言是药物可接受的。活性成份以获得所预望的如上所述的治疗效果的有效量和以适合于获得所需的日剂量的有量提供。

制剂包括适用于非肠道以及肠道给药和特殊给药形式的制剂,给药形式包括经口的、直肠的、表面的、鼻的、眼的、皮下的、肌内的、静脉内的、经皮的、鞘内的、关节内的、动脉内的、蛛网膜下的、支气管的、淋巴的和子宫内的给药。适用于非肠道给药的制剂是优选的。

当使用于制剂中的活性成份由液体溶液组成时,制剂有

利的是非肠道给药。当活性成份用于液体悬浮液制剂或用作在可生物相容的载体制剂的粉末时,制剂有利的是可口腔、直肠或支气管给药。

当活性成份的粉末固体的形式直接使用时,活性成份有利的是口腔内给药。此外,它可经在载体气体中粉末的喷雾以形成粉末的气态分散相而经支气管给药,粉末从包括适当喷雾装置的呼吸道由患者吸入。

在某些应用中,有利的是以“被引导”的形式使用活性成份,例如,在脂质体或其它包囊介质中活性成份的包囊,或例如通过共价结合、螯合或缔合配位将活性成份固定在适当的生命分子上,例如选自蛋白质、脂蛋白、糖蛋白和聚糖的生命分子。

含有本发明活性成份的制剂可便利地以单元剂量形式存在,并可由任何制药的现有技术中已知的方法制备。这类方法通常包括使活性成份与构成一个或多个辅助成份的载体混合。典型的是,制剂通过使活性成份与液体载体、细粉末的固体载体或两者均匀地和紧密地混合,随后,根据需要形成产物为所需制剂的剂量形式。

本发明的适用于口腔给药的制剂可作为分离的单元,如胶囊、扁囊剂、片剂或锭剂存在,每个含有预定量的作为粉末或颗粒的活性成份;或在含水液体或非水液体中的悬浮液,如糖浆、酏剂、乳剂或饮剂。

片剂可通过任意地与一种或多种辅助成份一起通过压制或成型制备。压制的片剂可通过在适当的机器中压制以自

由流动形式,如粉末或颗粒形式的活性成份制备,活性成份任意地与粘结剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或释放剂混合。由粉化的活性化合物与适当载体构成的成型的片剂通过在适当的机器中成型制备。

糖浆通过在糖的浓缩水溶液,例如蔗糖中加入活性成份而制备,糖浆中也可加入任何辅助成份。这类辅助成份包括调味品,适当的防腐剂、阻止糖结晶的成份和增加任何其它成份溶解性的成份,如多羟基醇,如丙三醇或山梨糖醇。

适用于非肠道给药的制剂通常包括活性化合物的无菌含水制剂,其优选与受体的血液等渗(例如生理盐水)。这类制剂可包括悬浮剂和增稠剂和脂质体或其它微颗粒体系,其用来使血液组份或一种或多种器官作为化合物的目标。

鼻喷雾制剂包括活性化合物与防腐剂和等渗试剂的纯水溶液。该制剂优选被调节 pH 和等渗状态,以便与鼻粘膜相容。

用于直肠给药的制剂可作为与适当的载体,如可可脂、氢化脂肪或氢化脂肪酸的栓剂存在。

由类似于鼻喷雾制剂的方法制备眼制剂,只是 pH 和等渗因子优选地被调节至适合于眼的粘膜。

表面制剂包括溶解于或悬浮于一种或多种介质,例如矿物油、石油、多羟基醇或用于表面药物制剂的其它基质中的活性化合物组成。

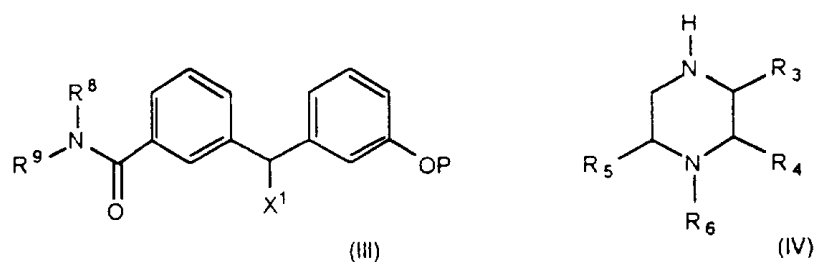
经皮制剂可通过将活性成份加入触变的或凝胶的载体,如纤维素介质,例如甲基纤维素或羟乙基纤维素中制备,随

后将得到的制剂装入适合于固定于皮中与携带着的皮肤接触的经皮装置中。

除上述成份之外,本发明的制剂还进一步包括一种或多种选自稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等的辅助成份。

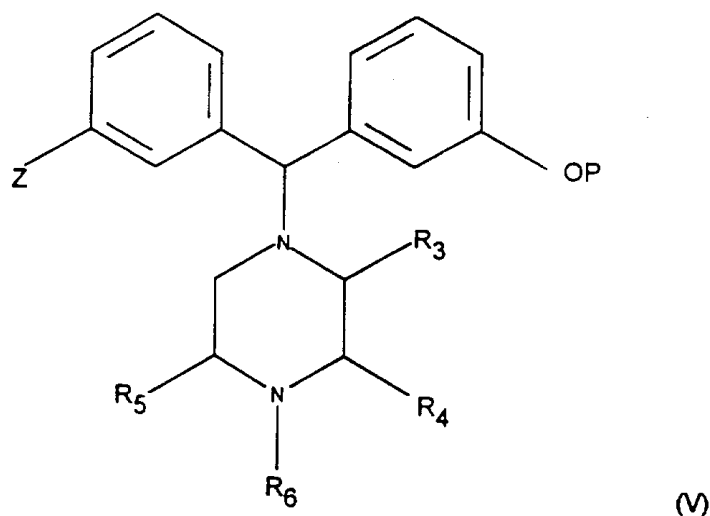
本发明还包括一种制备上文定义的式(I)化合物或其药物可接受的酯、醚、盐或其生理功能衍生物的方法,其包括一种选自合成步骤(A)、(B)和(C)的合成步骤:

(A)用式(III)烷基化剂烷基化式(IV)的哌嗪:



其中  $R^3$  至  $R^6$  和  $R^8$  和  $R^9$  如上文中所定义, P 是氢或羟基保护基团,  $X^1$  是离去基团; 并且当  $R^6$  是氢时, 任意地用式  $R^6-X^1$  的烷基化剂烷基化所生成的式(I)化合物, 其中  $R^6$  是饱和的  $C_1-C_6$  烷基, 不饱和  $C_3-C_6$  烷基或  $C_2-C_6$  甲氧基烷基,  $X^1$  是离去基团, 或任意地用  $C_1-C_6$  醛在还原剂存在下经还原胺化烷基化所生成的式(I)化合物;

(B)使如下式(V)化合物:



其中  $R^3$  至  $R^6$  如上文所定义,  $P$  如上文所定义,  $Z$  为适宜的溴、碘或三氟甲基磺酰基, 与如下反应物反应:

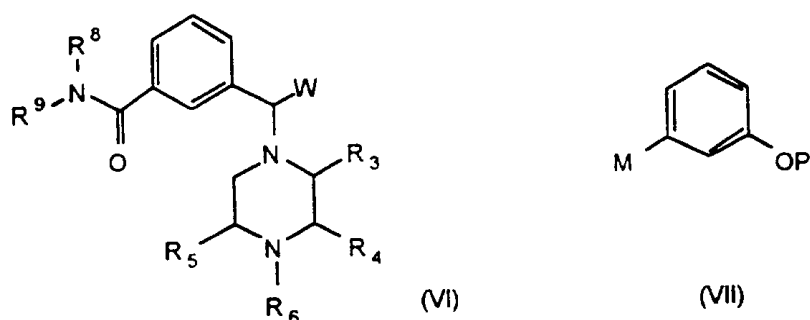
(a) 在其中  $Z$  是溴或碘的情况下, 与烷基金属反应, 任意地用过渡金属物质使生成的金属化合物金属转移得到不同的金属化合物, 使所生成的金属化合物与二氧化碳反应, 并将所生成的羧酸转化成相应的酰氯、酐或酯, 和使所生成的酰氯、酐或酯与式  $\text{HNR}^8\text{R}^9$  的胺反应, 其中  $R^8$  和  $R^9$  如上文中所定义, 或使所生成的金属化合物与式  $\text{ClCONR}^8\text{R}^9$  的氨基磺酰氯反应, 其中  $R^8$  和  $R^9$  如上文所定义;

(b) 在其中  $Z$  是溴、碘或三氟甲基磺酰基时的情况下, 与氰化剂反应, 用碱或含水无机酸水解所生成的腈, 将所生成的羧酸转化成相应的酰氯、酐或酯, 和使所生成的酰氯、酐或酯与式  $\text{HNR}^8\text{R}^9$  的胺反应, 其中  $R^8$  和  $R^9$  如上文中所定义;  
或

(c) 在其中  $Z$  是溴、碘或三氟甲基磺酰基的情况下, 在过

渡金属催化剂存在下与过量胺和一氧化碳反应生成式(I)的化合物,其中 $R^8$ 和 $R^9$ 如上文中所定义;或

(C)使式(VI)的化合物与式(VII)的苯基金属化合物反应:



其中 $R^3$ 至 $R^6$ 和 $R^8$ 和 $R^9$ 如上文中所定义,P是氢或羟基保护基,M是金属,W是苯并三唑基或三氯钛氧;(Katrutzky, A. R.; Yannakopoulou, K.; Lue, P.; Rasala, D.; Urogdi, L; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1139, (1989); Seebach, D.; Betscart, C.; Schiess, M. Helv. Chim. Acta, 67, 1593. (1984))和当P是羟基保护基时,脱除羟基保护基;

任意地将所生成的式(I)化合物转化成其药物可接受的醚、酯或盐或其生理功能衍生物。

#### 步骤 A

式(III)的烷基化剂和式(IV)的哌嗪之间的反应可在溶剂,如甲苯或乙腈中进行。

式 $R^6-X^1$ 的烷基化剂是商业上可得到的,或由公开的

步骤制备。作为另一种用烷基化剂  $R^6-X^1$  的烷基化方法,可使用还原胺化方法,其中适当的商业上可得到的  $C_1-C_6$  醛被还原剂,例如,在溶剂,如醇或醚中的氰基硼氢化钠还原。

### 步骤 B

(a) 式(I)化合物可按如下方法制备,由式(V)化合物,其中 Z 是溴或碘, P 是羟基保护基,如叔丁基二甲基甲硅烷基,通过用有机金属试剂,如正丁基锂或活泼形式的金属,如锂或镁进行活性卤原子的低温(例如,  $-60^\circ\text{C} \sim -78^\circ\text{C}$ ) 金属交换得到中间体金属化合物,随后与二氧化碳在无水溶剂,如四氢呋喃在惰性气氛(例如氮气)中反应得到羧酸。羧酸通过如下描述的方法转化成式(I)的羧酰胺。

此外,由式(V)的化合物得到的中间体金属化合物可用适当的氨基甲酰氯( $\text{Cl CONR}^8\text{R}^9$ )处理以得到式(I)化合物。

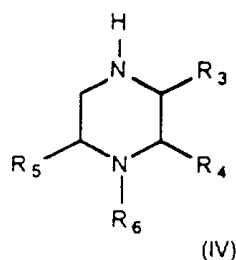
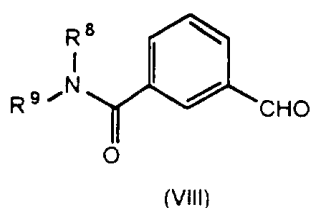
(b) 式(I)化合物还可按如下方法制备,由式(V)化合物,其中 Z 是溴、碘或 triflate(三氟甲基磺酰基),通过用氰化试剂,如氰化亚铜,在适当的溶剂,如二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中处理得到式(V)的相应化合物,其中 Z 是腈基,其可进一步用碱或含水无机酸水解成相应的羧酸。羧酸随后可通过现有技术中已知的各种方法转化为式(I)化合物,例如形成酰氯(例如用磺酰氯(或草酰氯)或形成混合的酐(例如用氯甲酸异丁基酯)或用常规的肽结合试剂形成活性酯(例如,二环己基碳化二亚胺或六氟磷酸苯并三唑基-1-氧-三(二甲基氨基)磷,其中任何的活性中间体可通过用

适合的胺( $\text{HNR}^8\text{R}^9$ )在适当的溶剂,如二氯甲烷或二甲基甲酰胺中处理转化为式(I)的所需羧酰胺。

(c)式(I)化合物还可以按如下方法制备,由式(V)化合物,其中Z是溴、碘或 triflate,通过用过渡金属催化剂,例如四(三苯基膦)钯,在过量氨和一氧化碳存在下在溶剂,如四氢呋喃或乙腈中处理得到式(I)化合物。

### 步骤 C

作为活性中间体的式(VI)化合物可通过化合物(VIII)的醛与式(IV)的哌嗪制备:

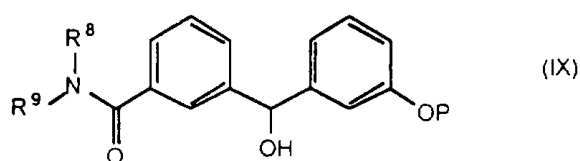


其中  $\text{R}^3$  至  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  如上文所定义,制备过程在四氯化钛或苯并三唑基存在下在适当的溶剂如甲苯或二氯甲烷中进行,或者对于其中 W 是苯并三唑的式(VI)中间体,根据需要,可通过结晶或其它适当的方法分离活性中间体。

式(I)化合物可通过采用对映纯的酸,如扁桃酸的经典拆分,或通过对映纯的衍生试剂形成易分离的非对映异构体,或通过手性色谱法,或通过式(I)化合物或适当的衍生物的酶拆分,或通过由本身是通过类似方法作为单一的对映

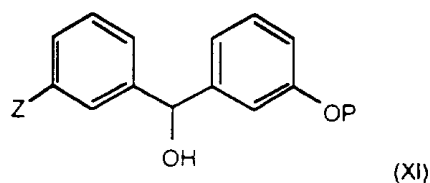
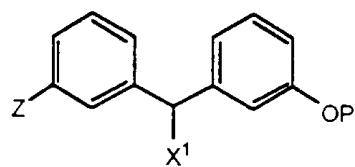
体得到的对映纯母体制备式(I)化合物得到单一的对映体。

式(III)化合物可以由式(IX)的适当的醇,其中苯酚用适当的保护基P保护,通过例如用磺酰氯或三苯膦/四溴化碳的卤化方法,或通过与甲磺酰氯或甲苯磺酰氯在例如二氯甲烷的溶剂中反应得到。

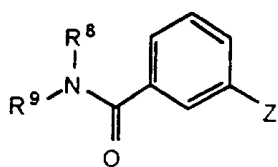


式(IV)的哌嗪是商业上可得到的,或可以通过公开的方法或公开的方法的改变由适当的试剂 $R^6-X^1$ (其中 $R^6$ 是变化的)烷基化制备。

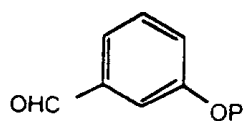
式(V)的化合物可以以类似于上述哌嗪烷基化的方式通过用式(X)的烷基化剂烷基化式(IV)的哌嗪制备。式(X)的烷基化剂同样由式(XI)的醇通过类似于上述的用于式(III)化合物的方法得到。



式(IX)或(XI)的醇可以通过将由式(XII)的化合物(其中Z是活性卤原子(即碘或溴))制备的取代的芳基金属物质低温(例如 $-160$ 至 $-78^{\circ}\text{C}$ )加合至保护的式(XIII)的苯甲醛制备。

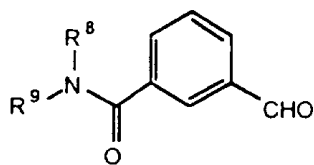


(XII)

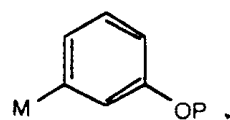


(XIII)

相反,式(IX)或(XI)的化合物也可以通过将上述保护的芳基金属物质(VII)类似地加合至式(VIII)的苯甲醛而制备。



(VIII)



(VII)

化合物(VII)、(VIII)、(XII)和(XIII)和其适当的保护的衍生物可由商业上可得到的原料由标准文献方法制备。

式(I)的化合物通过与适当的酯化剂,例如酰卤或酐反应转化成药物可接受的酯。式(I)化合物,包括其酯,可以常规的方式;例如用适当的酸处理转化为药物可接受的盐。式(I)的化合物的酯或盐可例如通过水解转化成母体化合物。

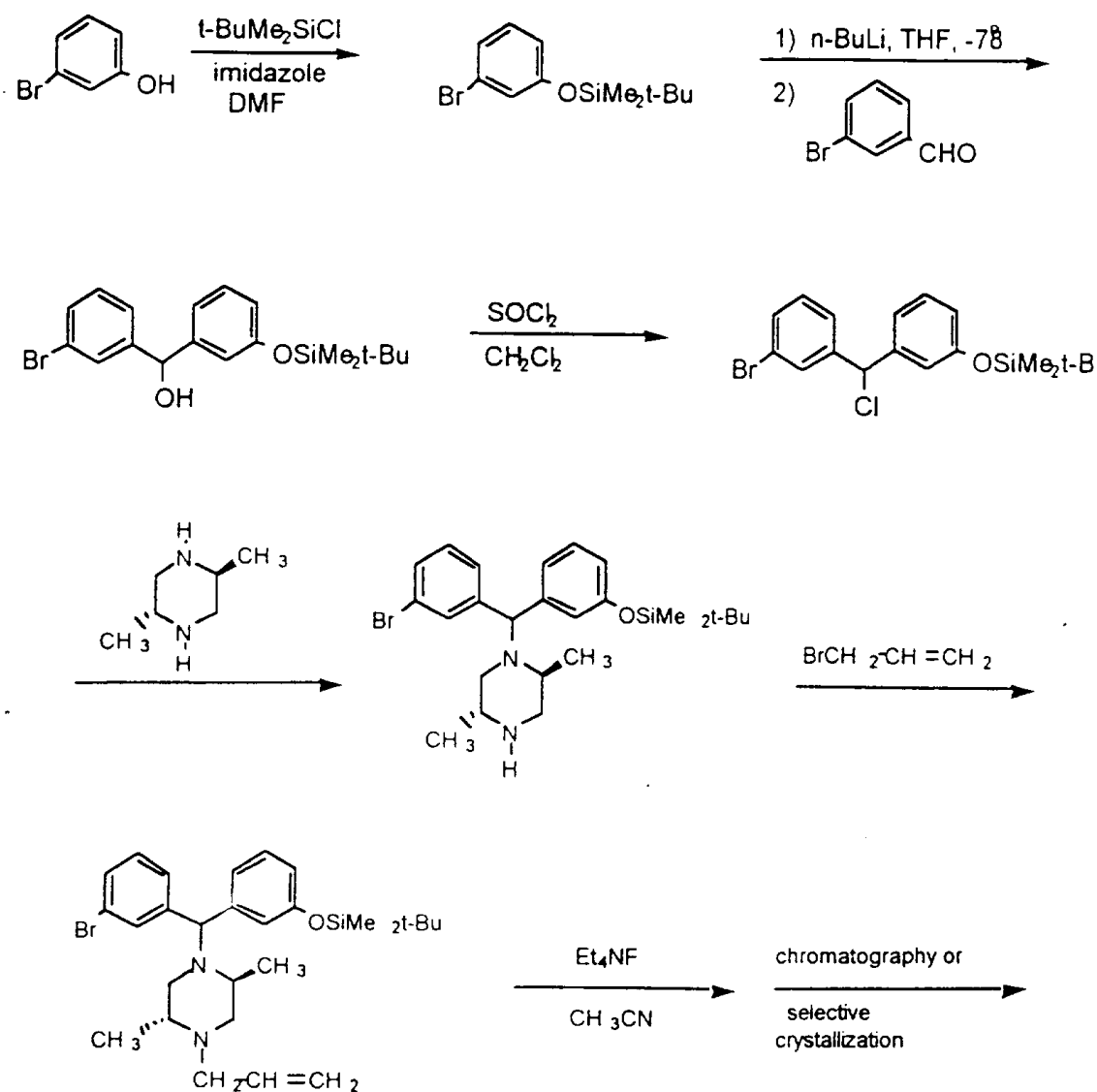
其中 P 是 C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> 烷基的式 (I) 化合物的酚醚可如上文所述制备。

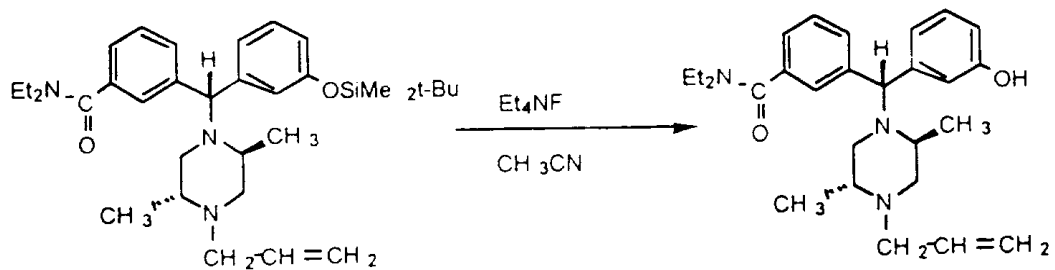
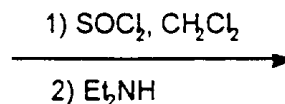
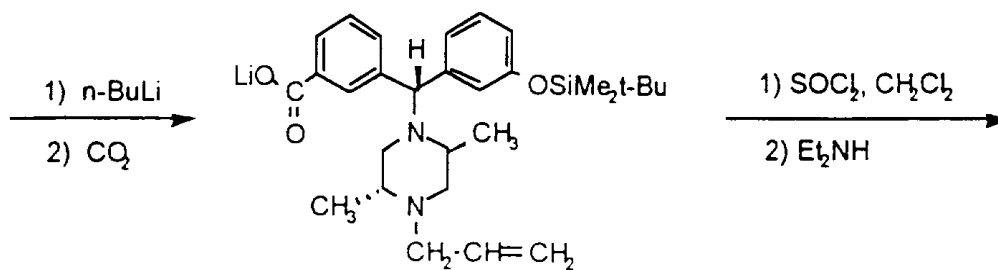
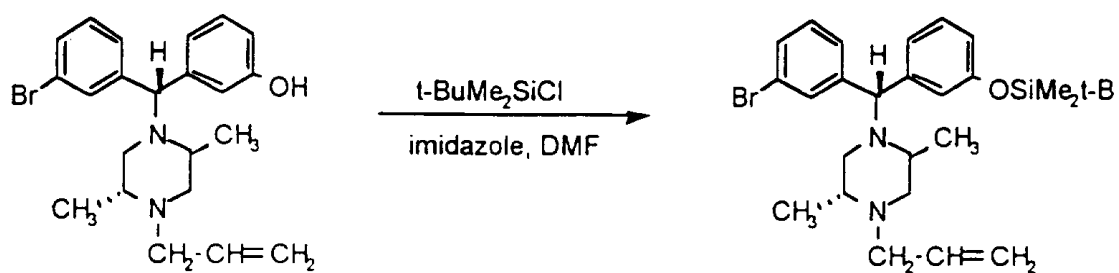
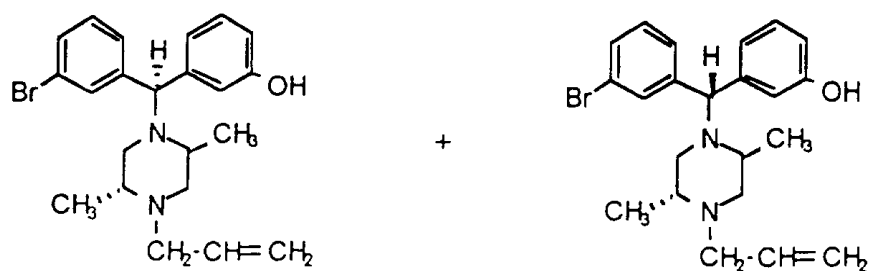
出于上述的以及通常的合成考虑,显然各种合成方法可用于制备本发明的二芳基甲基哌嗪化合物,这对于本领域熟练技术人员是显然的。如下以实施例的方式给出制备本发明范围内的化合物的举例性合成方法,人们应理解,本发明的化合物适合于通过现有技术中的各种其它合成途径和方法制备,如下给出的举例性合成方法因此并不认为是对本发明范围的限制;此外,显然的是,本发明的新化合物包含参考本发明特定列出的化合物的各种新的中间体、前体、前药、类似物和衍生物。

当用于制备本发明的化合物的合成步骤产生外消旋混合物作为反应产物,这类外消旋混合物可通过现有技术中已知的和确定的合适方式和方法拆分,例如通过用对映纯的羧酸形成非对映体盐,通过手性色谱拆分,通过酶拆分或通过适当的常规方法。

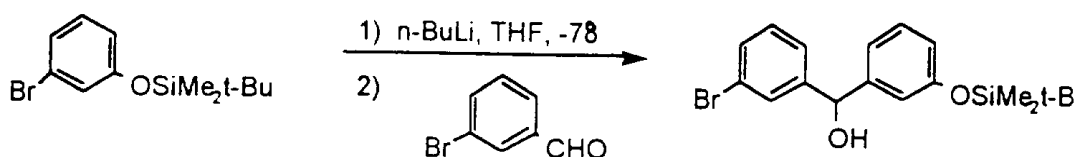
如下给出用于制备外消旋的(±)-3-((αR\*)-α-((2S\*,5R\*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺(下文称之为化合物(±)-I)的举例性合成方案,通过对最终产物或适当的中间体采用经典拆分或手性合成方法得到其组分对映体。为对照对映体(+)-3-((2R)-α-(2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺(下文称之为化合物 I),这种方法被进一步地描述,

化合物 I 在(参考)实施例 1 中被更特定地描述。随后描述的举例性的合成方案和拆分方法同样可用于本发明化合物的合成和拆分,或者可采用现有技术中的其它合成方法和/或拆分方法。

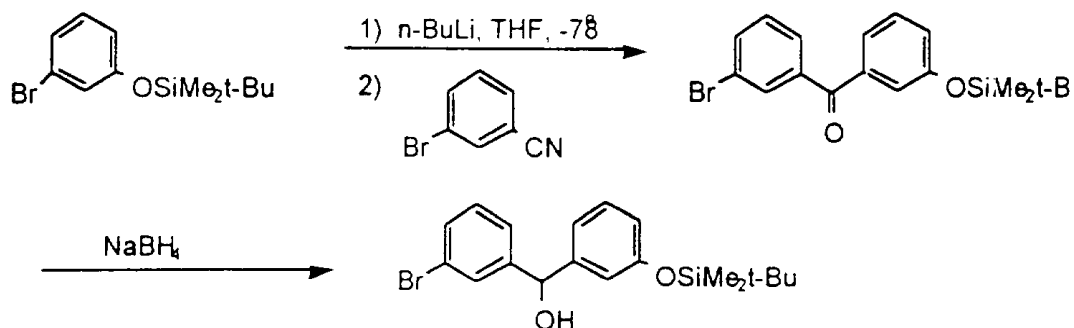




对于前述的合成方案,起始的二苯甲基醇可由 3-(叔丁基二甲基用硅烷氧基)溴苯通过如下方案制备:

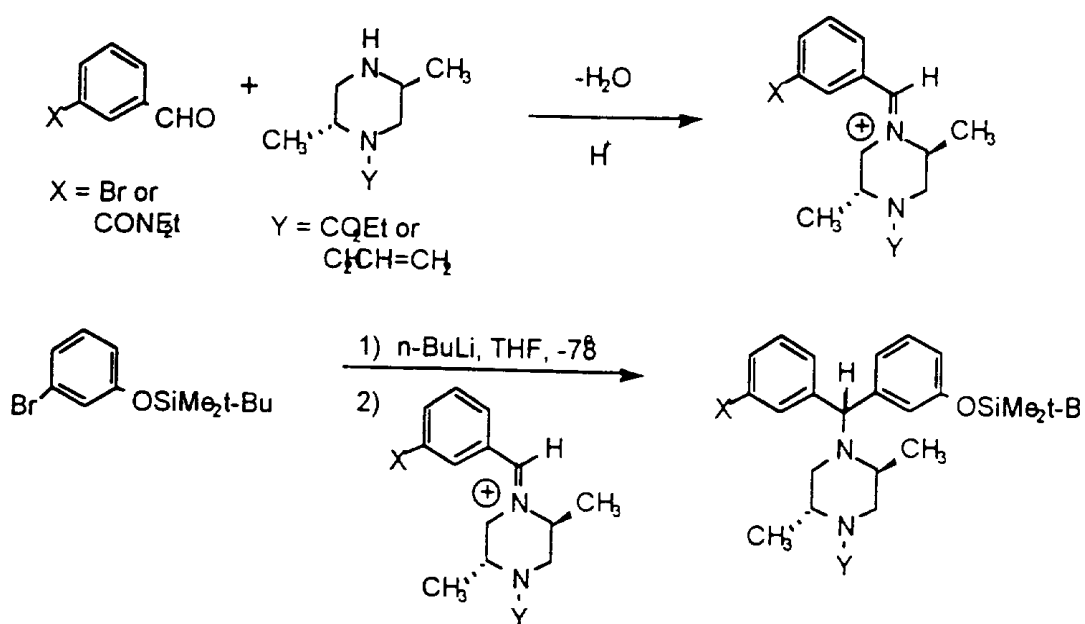


中间体还可以经二苯酮制备,二苯酮可由有机金属化合物加成至 4-溴苄腈得到。



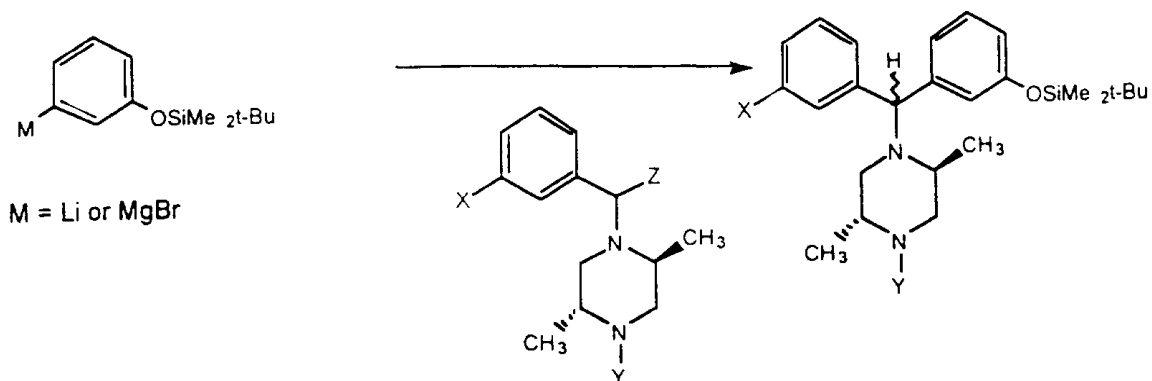
其它制备中间体的方法包括适当取代的哌嗪与羰基化合物的缩合。与苯甲醛的缩合过程可得到亚胺盐(imminium salt),其可加成一个芳基锂得到二苯基甲基哌嗪化合物,其中 X=CONEt<sub>2</sub>, Y=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,或其中 X=Br, Y=CH<sub>2</sub>CH

$=\text{CH}_2$ , 化合物作为其与非对映体的混合物或化合物的保护的前体获得。

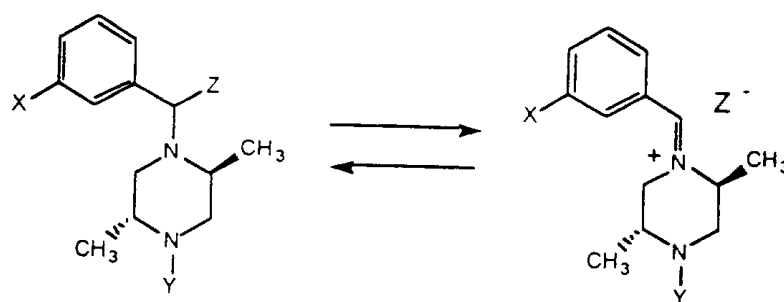


类似地,适当的二苯酮与适当的哌嗪的还原胺化可直接得到所需的化合物。

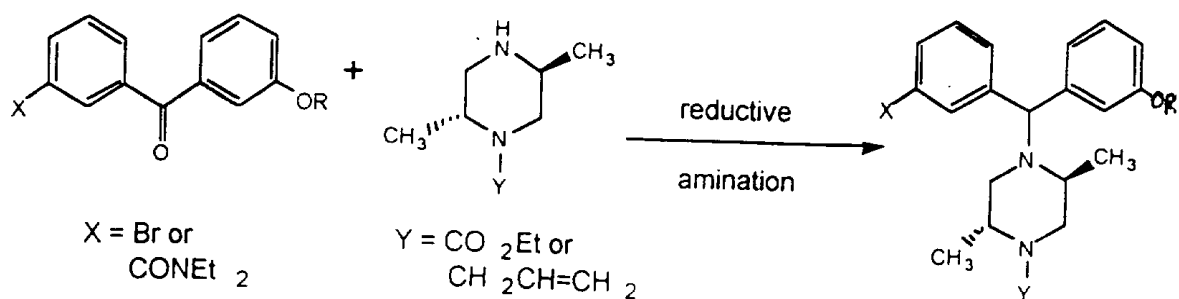
同样,“掩蔽的亚胺”化合物,其中Z是适当的离去基团(例如苯并三唑或三氯化氧钛)可用芳基金属物质(例如溴化芳基锂或芳基镁试剂)处理:



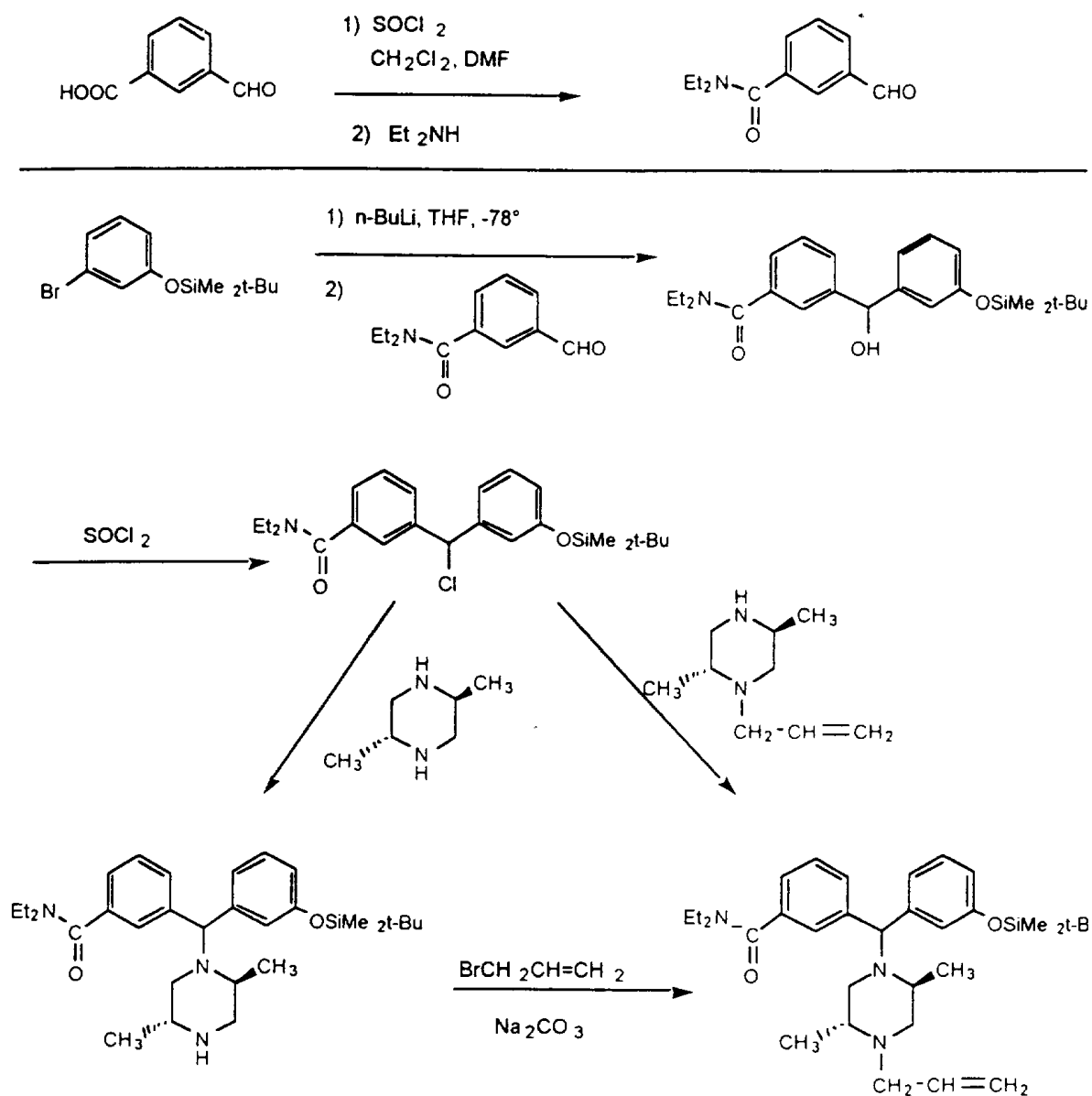
其中苄基哌嗪可离解就地产生所需的亚铵离子。

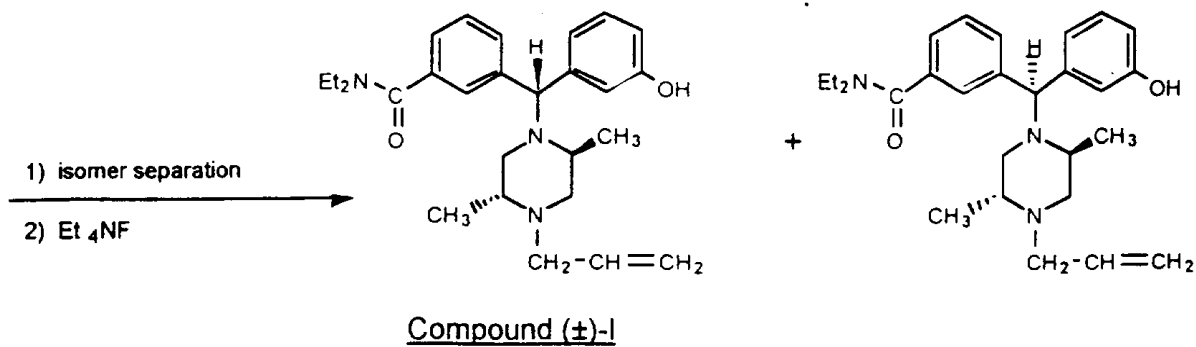


同样,适当的二苯酮与适当的哌嗪的还原胺化可直接得到所需的化合物。

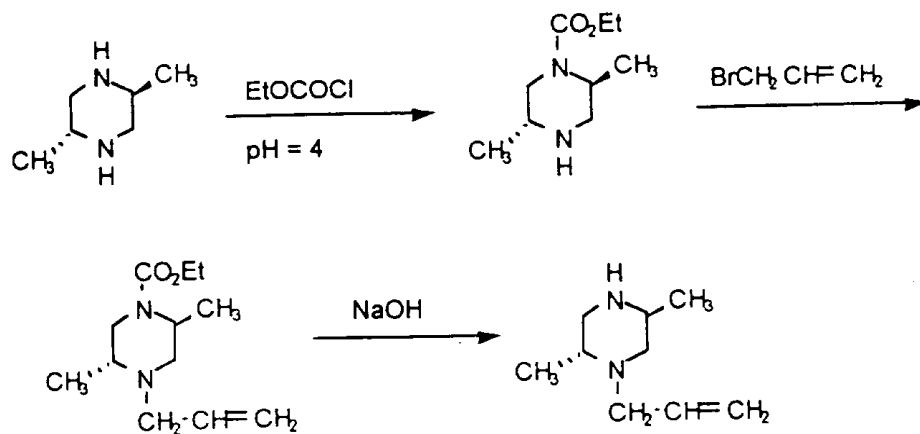


化合物(±)-I 也可以由如下给出的另一种合成途径合成。





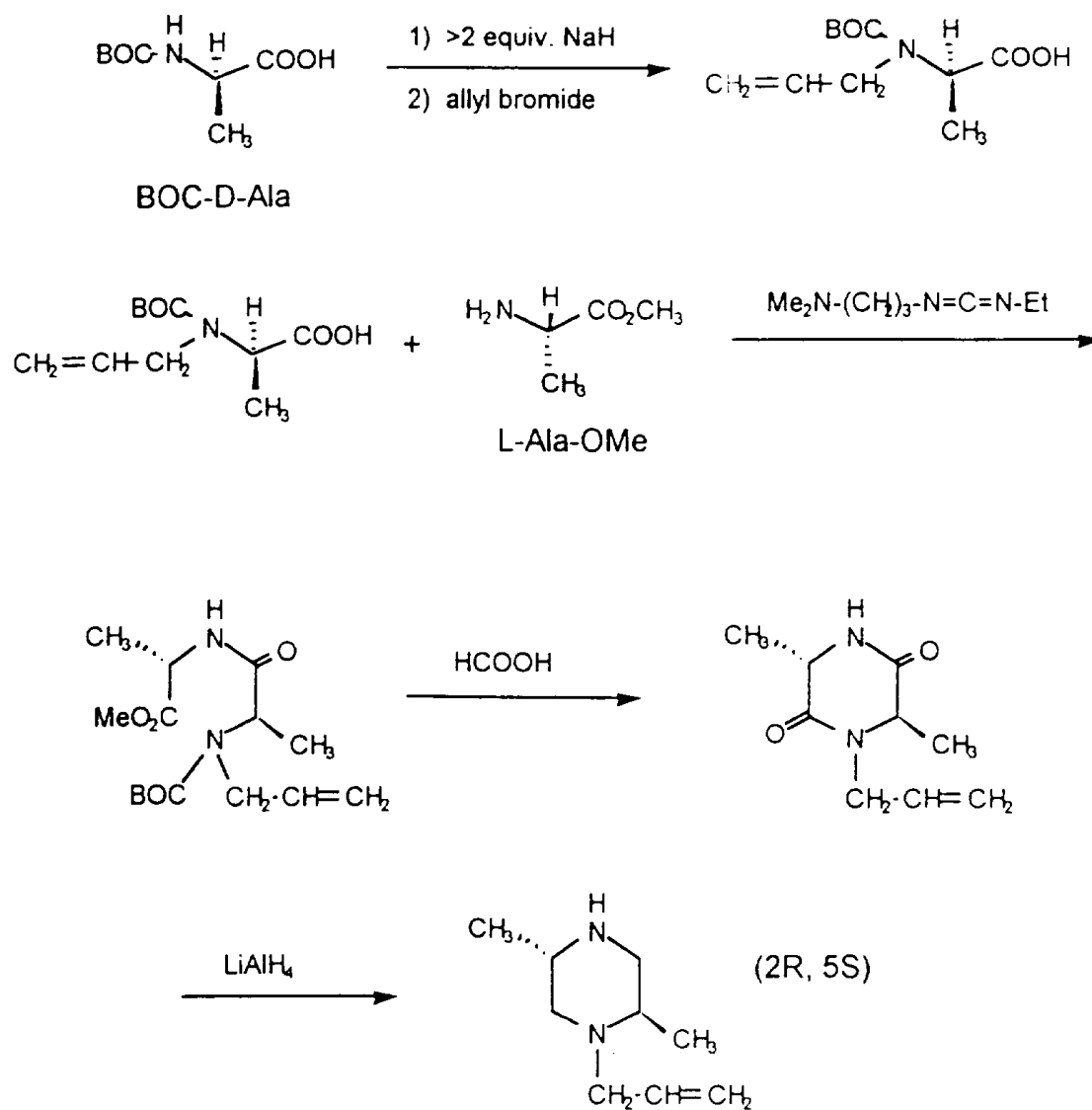
用于上述合成方案中的反-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪反应物可由如下合成方法适当地形成。



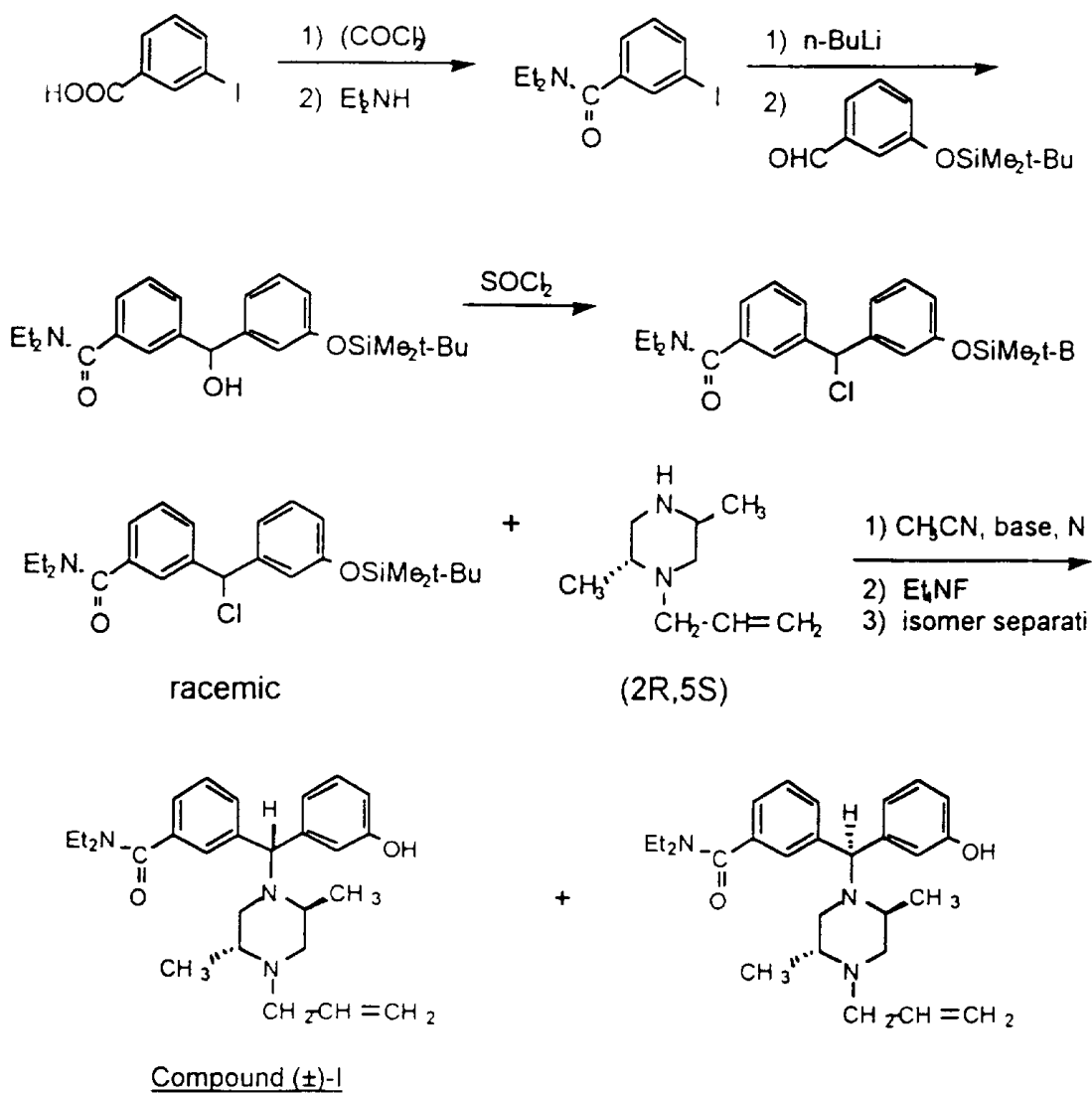
外消旋的反-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪通过采用

对映纯的羧酸的经典拆分可拆分成其对映体,以得到手性中间体(2R,5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪,用于制备(+)-对映体化合物 I。

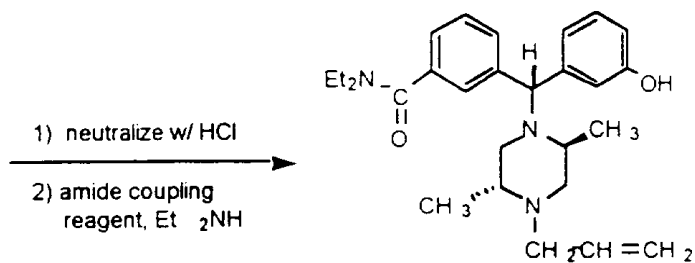
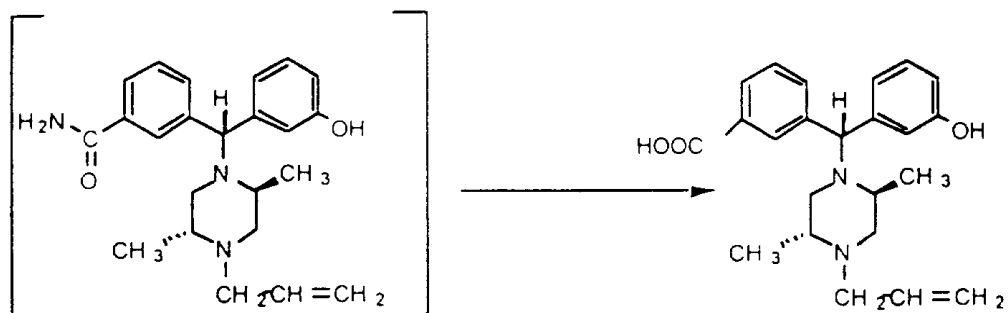
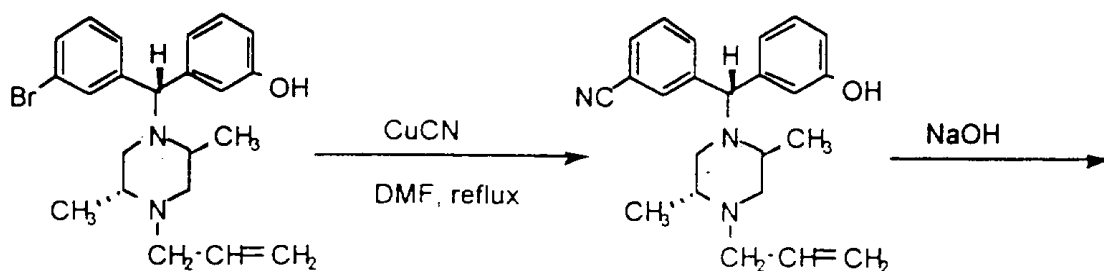
(2R,5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪也可以由如下说明的举例性的合成途径以对映纯的形式制备。



当对映纯(2R,5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪用外消旋的二苯甲基氯处理时,得到的产物是两种对映纯的非对映体的混合物,其可通过常规方法,如色谱法或分馏结晶而分离。

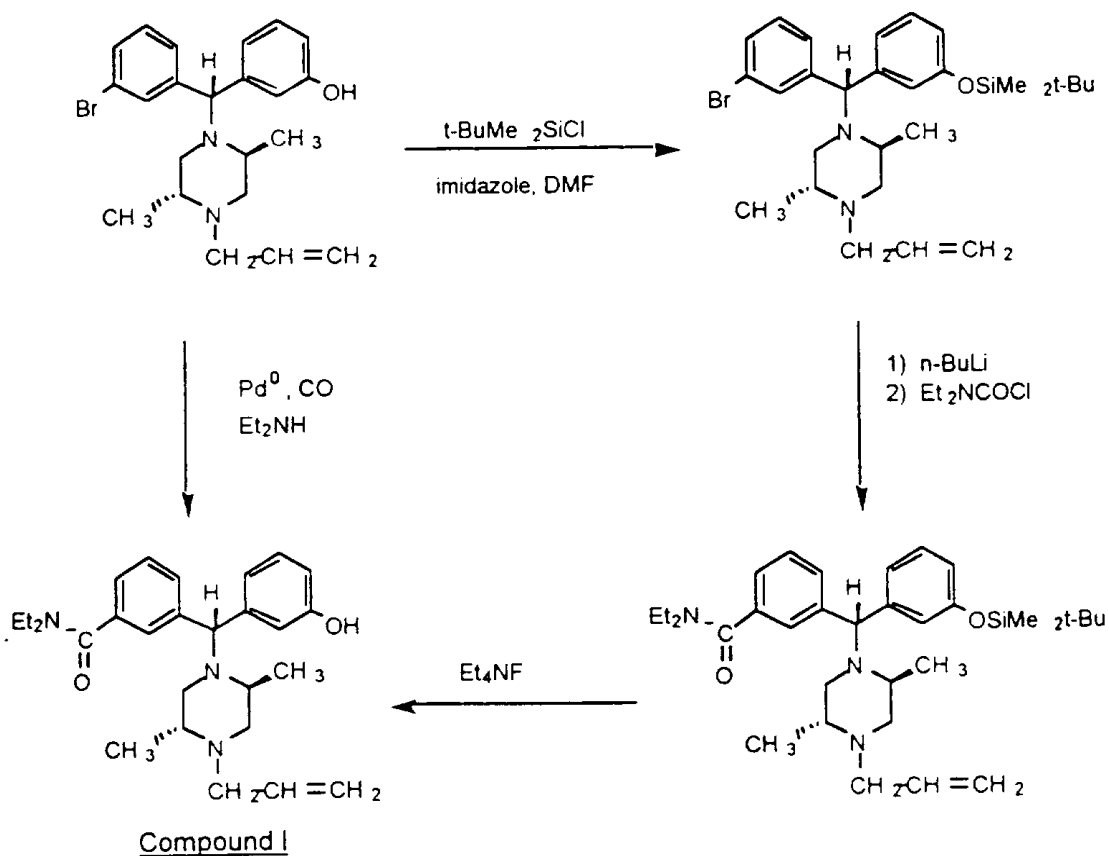


除此之外,化合物 I 或(±)-I 可经腈合成途径使用如下所示氰化亚铜作为氰化剂合成。



Compound I

由相应的卤代化合物的另一种合成化合物 I 的方法在下文中给出。



如上举例性地说明合成技术的实施例,它可用于经相应的或类似的试剂形成化合物,例如化合物 I 或(±)-I,以及本发明的二苯甲基哌嗪化合物。

本发明的特征和优点用如下非限制性的实施例更完整地说明。

为涉及化学合成方法的许多如下实施例所共有的某些

技术规格和方法在下一段落中说明。

熔点用 Thomas—Hoorver 装置测定,未校正。所有化学试剂,除非另有说明,由 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin 购买。所使用的商业溶剂无需进一步提纯,但四氢呋喃除外,四氢呋喃由钾金属蒸馏。该磁共振(HMR)谱用 Perkin—Elmer R—24. Varian XL—200 或 XL—300 分光计得到。HPLC 分析用 Waters 液体色谱系统以 1ml/min 的流速进行,系统配备有 700, Satellite WIPS, 600E 系统控制器和 991 光二极管组检测器,并装有一个 Cydobond I 柱(4.6×250mm, Advanced Separations Technologies, Whippany, New Jersey)或一个  $\mu$ -Bondapak C—18 柱(125 Å, 3.9×300mm, Waters Chromatography Division, millipore Corporation, Milford, Massachusetts)。分析气体色谱法在 Hewlett—Packard Series II 仪器, Model 5800, 并带有火焰离子检测器中进行,使用氦气作载体气体(注入温度 225°C, 检测温度 250°C)。旋光性用 Perkin—Elmer 241 旋光仪得到。质谱由 Oneide Research Servicer, Withersboro, New, York 进行。X 射线结晶学由 Molecular Structure Corporation, College Station, Texas 进行。分析性薄层色谱法在预涂有硅胶 GF(250 微米)的 Analtech 玻璃板上进行,而制备性薄层色谱法在预涂有硅胶 GF(1000 和 2000 微米)的 Analtech Uniplates 上进行。元素分析由 Atlantic Microlab, Norcross, Georgia 进行。

## (参考) 实施例 1

### (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺

将 3-碘苯甲酸 (55.5g, 0.224mol) 溶于四氢呋喃 (220ml) 和草酰氯 (22ml, 0.252mol) 中。加入催化量的二甲基甲酰胺 (4 滴), 该溶液在室温下搅拌 1 小时, 在真空下除去溶剂。剩余物溶于 220ml 石油醚 (沸点范围 35-60°C) 中, 在冰浴中冷却至 0°C。在 15 分钟内滴加二乙胺 (55ml, 0.532mol)。反应混合物在冰浴中再搅拌 15 分钟, 用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 用饱和氯化钠溶液 (50ml) 洗涤。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 用真空浓缩至有机层体积的一半。然后, 通过少量硅胶填料过滤, 用乙酸乙酯洗涤填料。用真空除去所有挥发组分, 产物在高真空下干燥, 得到 65.69g (97%) N,N-二乙基-3-碘苯甲酰胺, 琥珀油状物。NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.11 (br s, 3H); 1.21 (br s, 3H); 3.23 (br s, 2H); 3.51 (br s, 2H); 7.13 (ddd,  $J_1=0.8$  Hz,  $J_2=7.6$  Hz,  $J_3=7.6$  Hz, 1H); 7.32 (ddd,  $J_1=1.3$  Hz,  $J_2=1.3$  Hz,  $J_3=7.5$  Hz, 1H); 7.71 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H); 7.72 (ddd,  $J_1=1.3$  Hz,  $J_2=1.3$  Hz,  $J_3=$  约 8.0 Hz (部分不清楚), 1H)。质谱 (Cl-CH<sub>4</sub>) m/e: 304 (M+1, 100%)。计算值 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NOI): C, 43.58; H, 4.65; N, 4.62; I, 41.85。实测值: C, 43.68; H, 4.64; N, 4.64; I, 41.92。

在二甲基甲酰胺(250ml)中将 3-羟基苯甲醛(70g, 0.57mol), 叔丁基二甲基氯甲硅烷(92g, 0.61mol), 和咪唑(92g, 1.35mol)混合。混合物在室温和氮气气氛下搅拌 1 小时。将该溶液倒入水(1.5L)中,用 2×500ml 石油醚(沸点范围 35—60℃)萃取。有机溶液用饱和氯化钠溶液(100ml)洗涤,用硫酸镁干燥,用硅胶(20g)处理,过滤,真空浓缩。剩余物再在高真空下干燥,得到 126.6g(94%)对空气和光敏感的 3-((叔丁基二甲基甲硅烷)氧基)苯甲醛,琥珀油状物。NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.22(s, 6H); 0.99(s, 9H); 7.10(ddd, J<sub>1</sub>=1.2Hz, J<sub>2</sub>=2.5Hz, J<sub>3</sub>=7.9Hz, 1H); 7.32(dd, J<sub>1</sub>=1.5Hz, J<sub>2</sub>=2.4 Hz, 1H); 7.39(t, J=7.8Hz, 1H); 7.47(ddd, J<sub>1</sub>=1.3Hz, J<sub>2</sub>=1.3Hz, J<sub>3</sub>=7.6 Hz, 1H); 9.95(s, 1H)。质谱(CI-CH<sub>4</sub>)m/e: 237(M+1, 100%)。计算值(C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si): C, 66.05; H, 8.53。实测值 C, 65.95; H, 8.56。

在-78℃和氮气气氛下用滴液漏斗将正丁基锂的己烷溶液(280ml 2.5M 溶液)加入四氢呋喃(1.4L)中。当正丁基锂溶液冷却至-78℃时,在 20 分钟内缓慢地加入 N,N-二乙基-3-碘苯甲酰胺(106g, 0.35mol)的四氢呋喃(350ml)溶液。在加入过程中内部温度升至-65℃。加完后将溶液搅拌 10 分钟,在 7 分钟内缓慢地加入 3-((叔丁基二甲基甲硅烷)氧基)苯甲醛(88g, 0.37mol)的四氢呋喃(90ml)溶液。反应混合物在-78℃再搅拌 5 分钟,加热至-10℃。将混合物倒入 875ml 石油醚(沸点范围 35—60℃)和磷酸氢二钠溶液(350ml, 2M)水溶液)中,振荡,分离有机相。有机相用硫酸镁

干燥,真空浓缩。剩余物溶于乙酸乙酯—石油醚混合物(1:3,90ml)中,放入硅胶(1kg)柱中,用乙酸乙酯—石油醚(1:3)洗涤以快速除去洗脱的杂质。在真空浓缩后用乙酸乙酯洗脱,得到115.9g(80%)3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷)氧基)- $\alpha$ -羟基苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺,粘稠的琥珀油状物。

NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  0.13(s, 6H); 0.92(s, 9H); 0.98(br s, 3H); 1.11(br s, 3H); 3.10(br s, 2H); 3.39(br s, 2H); 5.69(d, J=4.1 Hz, 1H); 5.96(d, J=4.2 Hz, 1H); 6.68(dd, J<sub>1</sub>=1.9 Hz, J<sub>2</sub>=7.7 Hz, 1H); 6.86(s, 1H); 6.97 (d, J=7.7 Hz, 1H); 7.16(d, J=8 Hz(部分不清楚), 1H); 7.17(t, J=7.7 Hz, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.35(t, J=7.8 Hz, 1H); 7.42(d, J=7.6 Hz, 1H)。质谱(Cl-CH<sub>4</sub>) m/e: 414 (M+1, 100%), 178 (32%)。计算值(C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si):C, 69.69; H, 8.53; N, 3.39。实测值C, 69.65; H, 8.56; N, 3.40。

向12L三口圆底烧瓶中加入反式-2,5-二甲基哌嗪(767g, 6.72mol), (其是从甲苯中重结晶的, mp=115—119°C), 和600ml水。该烧瓶在冰浴中冷却, 在搅拌和冷却下缓慢地加入甲磺酸(1290g, 13.4mol)的水(600ml)溶液以保持温度低于40°C。溶液冷却至20°C, 加入800ml乙醇。从2L溶液储存器中将60%乙酸钾水溶液加入500ml加料漏斗中, 将乙酸钾加入反应烧瓶中以调节pH至4.0。第二个加料漏斗加入氯甲酸乙酯(642ml, 6.71mol)的四氢呋喃(360ml)

溶液。在调节速度下同时滴加氯甲酸乙酯和乙酸钾溶液,保持反应溶液 pH4.0±0.1,必要时冷却以保持温度 25℃。在氯甲酸乙酯加完后,在继续加入乙酸钾溶液以保持 pH4.0 的情况下将反应混合物搅拌 1 小时。有机溶剂用真空蒸馏除去。剩余的水溶液用 1500ml 乙酸乙酯洗涤以除去任何双氨基甲酸酯杂质。乙酸乙酯洗涤液用 2×500ml 1M 盐酸萃取以回收需要的产物。酸萃取液与有机水溶液合并,经加入 10M 氢氧化钠溶液调节 pH 至 11,同时冷却保持温度低于 40℃。水溶液用 2×1500ml 乙酸乙酯萃取,合并的萃取液用硫酸镁干燥,除去溶剂,得到 927g(74%)反式-2,5-二甲基-1-哌嗪羧酸乙酯,黄色油状物。

将反式-2,5-二甲基哌嗪羧酸乙酯(643g, 3.45mol), 烯丙基溴(328ml, 3.80mol), 和碳酸钠(440g, 4.15mol)在 2500ml 乙腈中的混合物在回流下加热 1.5 小时。反应混合物冷却至室温,过滤,在真空下除去溶剂。剩余物溶于 4000ml 二氯甲烷中,用 2×500ml 1M 氢氧化钠溶液洗涤。二氯甲烷溶液用硫酸镁干燥,除去溶剂,得到 630g(81%)反式-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪羧酸乙酯,油状物。

将反式-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪羧酸乙酯(630g, 2.78mol)加入 87% 氢氧化钾片(2970g, 46mol)在 4300ml 95% 乙醇中的溶液中,在回流下加热 1.5 小时。在加热的最初 0.5—1 小时内观察到二氧化碳放出。反应混合物冷却至回流温度以下,小心地加入 2000ml 甲苯。经在 105℃

共沸蒸馏除去乙醇,在蒸馏过程中向反应烧瓶中另加4000ml 甲苯。在收集9000ml 馏出物后反应混合物冷却至100℃,小心加入1000ml 甲苯。溶液缓慢地冷却至5℃,并在5℃保持30分钟。过滤出溶液,滤饼用另外的1500ml 甲苯洗涤。滤液用1000ml 水洗涤,用硫酸镁干燥,除去溶剂,得到296g(69%)反式-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪,暗色液体。NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.87(d, J=6.3 Hz, 3H); 0.92(d, J=6.3 Hz, 3H); 1.63(t, J=11 Hz, 1H); 2.05(m, 1H); 2.30(t, J=11 Hz, 1H); 2.6-2.8(m, 4H); 3.33(dd, J<sub>1</sub>=5 Hz, J<sub>2</sub>=14 Hz, 1H); 5.09(d, J=8.7 Hz, 1H); 5.13(d, J=14 Hz, 1H); 5.8(m, 1H)。

将二对甲苯甲酰基-D-酒石酸(Schweizerhall Inc., South Plainfield, New Jersey)(1.25kg, 3.2mol)溶于热的(~60℃)95%乙醇(16L)中,分几次加入外消旋的反式-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪(500g, 3.2mol)(注意:放热)。热的溶液用非对映体的纯的盐结晶(由预先的小型拆分方法得到)引晶,冷却至室温2-3小时。该溶液在室温下缓慢地搅拌2天。用过滤收集生成的盐,用95%乙醇洗涤两次,在真空下干燥,得到826.5g白色固体(47%)。用第二批的二对甲苯甲酰基-D-酒石酸和外消旋的反式-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪重复该方法,得到869g(50%)产物。

将总计1695g盐分成三份,每份用下述方法重结晶两次。将盐溶于回流的95%乙醇(~2.7L/100g盐),用蒸馏除去约一半乙醇。(注意:在蒸馏过程中必经剧烈搅拌以防止在

器壁上结晶)。热的溶液用纯的非对应异构的盐的结晶引晶，冷却至室温，在用过滤收集盐之前缓慢地搅拌 2 天。（注意：建议后面的试验结晶时间可以从 2 天减少至 8 小时）。回收的总量是 1151g。将该盐溶于 3L 2M 氢氧化钠水溶液中，水溶液用 4×1L 二氯甲烷萃取。合并有机萃取液，用硫酸钠干燥，用旋转蒸发（温度 < 20℃）除去溶剂，得到 292g（29%，以外消旋体总量为基准）(2R, 5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪，透明的油状物。 $[\alpha]_D^{20} = -55.10$ （绝对乙醇， $c = 1.2$ ）。三氟乙酰胺产物用三氟乙酸酐制备，用手性毛细管气相色谱（Chiraldex B-pH 柱，20m×0.32mm，Advanced Separation Technologies Inc.，Whipany, NJ，120℃）分析，表明对映体纯度 > 99%（需要对映体的保留时间 11.7 分；其它对应体的保留时间 10.7 分）。

将 3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷)氧基)- $\alpha$ -羟基苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺(115.9g, 0.280mol)溶于四氢呋喃(560ml)中，加入亚硫酸氯(24.5ml, 0.336mol)。反应明显地放热。混合物搅拌 15 分钟，真空浓缩(最初应当小心，由于气体的快速释放)。除去所有挥发组分后，粗的 3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷)氧基)- $\alpha$ -氯苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺溶于乙腈(560ml)中。加入碘化钠(42g, 0.28mol)，二异丙基乙胺(73ml, 0.42mol)，和(2R, 5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪(52.5g, 0.28mol)。混合物在回流和氮气下搅拌 2.5 小时。在 1 小时内，在氮气下蒸馏除去乙腈。在冷却后反应混合物倒入乙酸乙酯(1.1L)和碳酸钾

溶液(350ml, 2M 水溶液)中, 振荡。分离有机相, 用固体碳酸钾干燥, 真空浓缩。剩余物溶于乙酸乙酯-石油醚(1:1, 150ml)中, 放入硅胶柱(3kg)中。用乙酸乙酯-石油醚(1:1)洗脱, 得到需要的异构体, 首先被洗脱的两种差向异构体。洗脱液浓缩至少量, 放置 12 小时。沉淀的结晶杂质用过滤除去, 滤液浓缩至干。

所得残存物溶于四氢呋喃-石油醚(1:1, 125ml)中, 用 350ml 0.75M 盐酸萃取。含有所需产物的水相在室温下搅拌 24 小时以裂解甲硅烷基醚。用 1:1 乙酸乙酯-石油醚(2×100ml)洗涤溶液。水溶液与乙酸乙酯(100ml)一起搅拌, 同时分批加入固体碳酸氢钠(38g), 注意强烈的气体放出。再搅拌 15 分钟后, 分离各层, 水层再用乙酸乙酯(100ml)萃取。合并两次的乙酸乙酯部分, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 在高真空下干燥, 得到 37.3g(30%)(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺, 灰白色固体。 $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (甲醇,  $c = 2$ )。NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.91(d,  $J = 6.2$  Hz, 3H); 0.99(br s, 3H); 1.05 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H); 1.09 (br s, 3H); 1.84 (dd,  $J_1 = 7.3$  Hz,  $J_2 = 10.9$  Hz, 1H); 2.06 (dd,  $J_1 = 7.3$  Hz,  $J_2 = 10.9$  Hz, 1H); 2.48 (m, 1H); 2.51 (dd,  $J_1 = 2.7$  Hz,  $J_2 = 10.9$  Hz, 1H); 2.58 (br s, 1H); 2.70 (dd,  $J_1 = 2.7$  Hz,  $J_2 = 10.9$  Hz, 1H); 2.81 (dd,  $J_1 = 7.0$  Hz,  $J_2 = 13.9$  Hz, 1H); 3.12 (br s, 2H); 3.15(dd,  $J_1 = 5.1$  Hz,  $J_2 = 13.9$  Hz, 1H); 3.38 (br s, 2H); 4.97(br s, 1H); 5.07

(d, J=10.2 Hz, 1H), 5.14(d, J=16.9 Hz, 1H); 5.70—5.82(m, 1H); 6.64(dd,  $J_1=2.1$  Hz,  $J_2=8.0$  Hz, 1H); 6.65(s, 1H); 6.68(d, J=7.7 Hz, 1H); 7.11(t, J=8.0 Hz, 1H); 7.14(d, J=7.6 Hz, 1H); 7.30(s, 1H); 7.33(t, J=7.6 Hz, 1H); 7.39(d, J=8.0 Hz, 1H); 9.31(s, 1H)。质谱 (Cl-CH<sub>4</sub>) m/e: 436(M+1, 53%)。计算值(C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>O): C, 72.94; H, 8.61; N, 9.45。实测值 C, 73.00; H, 8.57; N, 9.40。

将游离胺(32.2g)溶于 200ml 绝对乙醇中,用氯化氢的乙醇溶液(TM 和 IM)滴定至 pH3.95。除去溶剂,剩余物溶于 50ml 二氯甲烷中。在剧烈搅拌下加入乙醚(900ml),沉淀胶质产物,其在氮气氛下搅拌过夜便固化。过滤收集产物,在 55℃ 在真空下干燥,得到 33.06(回收率 91%)单盐酸盐。计算值(C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> HCl H<sub>2</sub>O): C, 66.17; H, 8.23; N, 8.57; Cl, 7.23。实测值 C, 66.40; H, 8.17; N, 8.48; Cl, 7.28。

## 实施例 2

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺

在 1600ml N,N-二甲基甲酰胺中的 1400g(8.1mol) 3-溴苯酚, 1218g(8.1mol) 叔丁基二甲基氯硅烷和 1376g(20.2mol) 咪唑的混合物在室温和氮气氛下搅拌 18 小时。反应混

合物倒入 pH8 的缓冲水溶液中,用乙醚萃取。乙醚萃取液用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,在真空下蒸发溶剂,得到 2314g 粗的 3-溴苯基叔丁基二甲基甲硅烷基醚,橙色油状物。NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz)  $\delta$ : 0.2(s,6H); 0.95(s,9H); 6.8(m,1H); 7.0—7.1(m,3H)。

将甲硅烷基醚(1771g, 6.17mol)溶于 4L 无水四氢呋喃中,用分子筛进一步干燥,然后在氮气氛下加入 12L 反应烧瓶中,冷却至 -78℃。在搅拌和氮气氛下以保持温度低于 -70℃ 的速度加入正丁基锂(2400ml 1.6M 己烷溶液)。在 -78℃ 继续搅拌 2 小时。以保持反应混合低于 -70℃ 的速度加入 3-溴苯甲醛(1119g, 6.05mol)在 600ml 无水四氢呋喃中的溶液。在 -78℃ 搅拌 2 小时后,反应用 1400ml 饱和氯化铵水溶液停止,加热至室温。过滤混合物去固体,分离诸相。有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发,得到 2500g 粗的  $\alpha$ -(3-溴苯基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苯甲醇,黄色油状物。粗产物用 1kg 硅胶色谱提纯,用己烷/二氯甲烷(梯度从 90:10 至 75:25)洗脱,接着用二氯甲烷/乙酸乙酯(90℃10)洗脱,得到 692.3g  $\alpha$ -(3-溴苯基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苯甲醇,黄色油状物。NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 0.2(s, 6H); 0.95(s, 9H); 2.3(br s, 1H); 5.7(s, 1H); 6.75(d, J=8 Hz, 1H); 6.8(s, 1H); 6.9(dr, J=8 Hz, 1H); 7.2(m, 2H); 7.3(d, J=8 Hz, 1H); 7.4(d, J=8 Hz, 1H); 7.5(s, 1H)。

将亚硫酸氯(38ml, 0.51mol)滴加入二苯甲醇(160g, 0.

41mol)在 1L 二氯甲烷中的溶液中,混合物在室温下搅拌过夜。在真空下除去溶剂,剩余物溶于甲苯中,在真空下再除去溶剂,以分离过量的亚硫酸氯,得到粗的  $\alpha$ -(3-溴苄基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基氯,褐色油状物。NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$ : 0.2(s, 6H); 0.95(s, 9H); 6.0(s, 1H); 6.8—7.0(m, 3H); 7.2—7.6(m, 5H)。

将在 1500ml 乙腈中的二苄甲基氯和(-)(2R, 5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪(137.6g, 0.89mol, 由实施例 1 中得到)的混合物在回流下加热 48 小时,真空浓缩,剩余物溶于乙酸乙酯中。混合物用 0.25M 氢氧化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到 202.6g 暗色油状物,将其溶于乙腈(1L)中,用氟化四乙基铵二水合物(88.9g, 0.48mol)处理。在室温下搅拌过夜后,在真空下除去溶剂。剩余物溶于二氯甲烷(2L)中,用 pH8 的缓冲水液洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,得到暗色油状物,在 25℃在乙腈(700ml)中搅拌 72 小时,产生棕黄色沉淀。从乙腈(2L)中重结晶,得到 35.3g 单一的非对映体(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-溴苄基)苯酚,白色固体。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz)  $\delta$ : 0.95(d, J=6 Hz, 3H); 1.03(d, J=6 Hz, 3H); 1.8(dd, J<sub>1</sub>=6 Hz, J<sub>2</sub>=10 Hz, 1H); 2.1(dd, J<sub>1</sub>=6 Hz, J<sub>2</sub>=10 Hz, 1H); 2.4—2.6(m, 3H); 2.7(d, J=11 Hz, 1H); 2.8(dd, J<sub>1</sub>=7 Hz, J<sub>2</sub>=14 Hz, 1H); 3.2(dd, J<sub>1</sub>=6 Hz, J<sub>2</sub>=13 Hz, 1H); 4.9(s, 1H); 5.1(d, J=10 Hz, 1H); 5.2(d, J=18 Hz, 1H); 5.7—5.9(m, 1H); 6.6—

6.8(m, 3H); 7.0—7.4(m, 4H); 7.55(s, 1H); 9.35(s, 1H)。

蒸发母液,得到 127g 褐色固体。其中一部分固体(11g)用硅胶色谱提纯,用二氯甲烷:乙醇(0—2.5%)洗脱。收集从柱中洗脱的第一个异构体,得到 2.32g 3—(( $\alpha$ S)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—溴苄基)苯酚,浅黄色固体。NMR(DMSO— $d_6$ , 200MHz)  $\delta$ : 0.95(d,  $J=6$  Hz, 3H); 1.05(d,  $J=6$  Hz, 3H); 1.85(dd,  $J_1=7$  Hz,  $J_2=9$  Hz, 1H); 2.1(dd,  $J_1=6$  Hz,  $J_2=9$  Hz, 1H); 2.5(m, 3H); 2.7(dd,  $J_1=2$  Hz,  $J_2=8$  Hz, 1H); 2.9(dd,  $J_1=7$  Hz,  $J_2=7$  Hz, 1H); 3.1(dd,  $J_1=5$  Hz,  $J_2=9$  Hz, 1H); 4.95(s, 1H); 5.1(d,  $J=10$  Hz, 1H); 5.2(d,  $J=17$  Hz, 1H); 5.8(m, 1H); 6.6(d,  $J=8$  Hz, 1H); 6.8(m, 2H); 7.1(t,  $J=8$  Hz, 1H); 7.3(m, 2H); 7.5(m, 2H); 9.3(s, 1H)。

将(+)-3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—溴苄基)苯酚(147.3g, 0.355mol)溶于 1L 含有氰化亚铜(63.6g, 0.71mol)的 N—甲基—2—吡咯烷酮中,反应混合物在 170°C 加热 30 小时。反应混合物冷却至室温,倒入 7L 14% 氰化钠水溶液中。混合物搅拌过夜,用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯萃取液,用水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到 133.3g 褐色固体。用硅胶色谱分离,用二氯甲烷中的乙醇(2—7%)洗脱,得到 97.8g 粗的(+)-3—(( $\alpha$ R)—((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)苄腈。从乙腈中重结晶,得

到 74.2g(58%) 纯的 (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苄腈, 白色固体。

在 1L95% 乙醇中将上述苄腈(78.8g, 0.22mol) 与 60g 氢氧化钠片混合, 在回流下加热 72 小时。混合物用真空浓缩以除去乙醇。剩余物溶于水中, 得到的溶液用浓盐酸调节至 pH5。用真空除去溶剂, 得到 138.8g 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸, 其为与氯化钠的混合物。一部分粗酸(5.0g) 与水(50ml) 一起搅拌, 得到的浆液进行过滤, 滤器中的固体用水洗涤 3 次, 在真空下干燥 3 小时, 得到 2.02g (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸, 浅米色固体。NMR(DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$ : 0.95(d,  $J=6$  Hz, 3H); 1.1(d,  $J=6$  Hz, 3H); 1.9(ddd,  $J_1=3$  Hz,  $J_2=7$  Hz, 1H,  $J_3=10$  Hz, 1H); 2.1(dd,  $J_1=8$  Hz,  $J_2=10$  Hz, 1H); 2.5(m, 2H); 2.7-2.9(m, 2H); 3.2(m, 2H); 5.05(d,  $J=12$  Hz, 1H); 5.2(d,  $J=18$  Hz, 1H); 5.8(m, 1H); 6.7(m, 3H); 7.1(t,  $J=8$  Hz, 1H); 7.4(t,  $J=8$  Hz, 1H); 7.65(d,  $J=8$  Hz, 1H); 7.8(d,  $J=8$  Hz, 1H); 8.0(s, 1H)。 $[\alpha]_D^{20} = +4.1^\circ$  (0.1 氢氧化钠水溶液,  $c=1.09$ )。计算值( $C_{23}H_{28}N_2O_3 \cdot 0.75 H_2O$ ): C, 70.12; H, 7.55; N, 7.11, 实测值: C, 70.23; H, 7.35; N, 7.10。质谱( $Cl-CH_4$ ) $m/e$ : 381( $M+1$ , 35%); 380( $M < 2\%$ ); 227(28%); 155(100%); 153(83%)。

将 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸(25.9g,与氯化钠 50%(重量)混合物,34.0mmol),12.8g(84.9mmol)叔丁基二甲基氯硅烷和 11.5g(169.1mmol)咪唑溶于 40ml 二甲基甲酰胺中,在室温下搅拌过夜。反应溶液倒入 500ml 冰水中,用 500ml 乙醚萃取。乙醚萃取液用 250ml 水洗涤两次,然后用 125ml 饱和氯化钠溶液洗涤。乙醚溶液用硫酸钠干燥,除去溶剂,得到 20.8g 粗的 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯。

在氮气气氛下,将粗的甲硅烷基醚-甲硅烷基酯(20.7g, $\leq$ 33.9mmol,根据上述反应计算)溶于 60ml 二氯甲烷中,冷却到 0 $^{\circ}$ C。滴加草酰氯(3.7ml,42.4mmol)。在保持浴温 0 $^{\circ}$ C 时缓慢地加入催化量的二甲基甲酰胺(10 滴)。在加入二甲基甲酰胺时明显释放气体。浴温保持 0 $^{\circ}$ C 30 分钟,然后加热至室温溶液在室温和氮气气氛下搅拌 24 小时。用减压蒸发除去所有挥发组分,得到 29.76g 粗的 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯,黄褐色固体。此粗酰氯不经提纯便可使用。

#### 苯甲酰胺制备方法

在室温和氮气气氛下,将 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯(2.33g 粗产物,约 1.44g 纯实化

合物, 2.81mmol, 根据 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸计算)溶于12ml 二氯甲烷中。向溶液中加入三乙胺(0.5ml)。向该溶液中滴加 N-甲基苯胺(0.46ml, 4.3mmol)(放热), 反应混合物在室温下搅拌过夜。用减压蒸发除去所有挥发组分, 得到褐色胶质固体。

将粗的固体在室温和氮气气氛下溶于乙腈(8ml)中。加入氟化四乙基铵一水合物(1.19g, 6.42mmol), 该溶液在室温下搅拌1小时。除去溶剂后剩余物用硅胶(4cm $\times$ 12cm)色谱提纯, 用在二氯甲烷中的0.5-2%乙醇洗脱, 得到0.388g (28%, 由 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸经4步得到)(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苄基苯甲酰胺, 为浅黄色固体。NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.89(d,  $J$ =6.0 Hz, 3H); 0.96(d,  $J$ =6.0 Hz, 3H); 1.66(dd,  $J_1$ =7.3 Hz,  $J_2$ =11.4 Hz, 1H); 2.01(dd,  $J_1$ =7.8 Hz,  $J_2$ =10.6 Hz, 1H); 2.26(br d,  $J$ =10.6 Hz, 1H); 2.37-2.54(m, 2H); 2.66(br d,  $J$ =11.0 Hz, 1H); 2.82(dd,  $J_1$ =7.0 Hz,  $J_2$ =13.9 Hz, 1H); 3.17(dd,  $J_1$ =4.8 Hz,  $J_2$ =13.9 Hz, 1H); 3.34(s, 3H); 4.77(s, 1H); 5.10(d,  $J$ =10.1 Hz, 1H); 5.16(d,  $J$ =17.3 Hz, 1H); 5.70-5.82(m, 1H); 6.41(d,  $J$ =7.4 Hz, 1H); 6.54(s, 1H); 6.64(d,  $J$ =8.0 Hz, 1H); 7.05-7.26(m, 10H); 9.31(s, 1H)。质谱(Cl-CH<sub>4</sub>) $m/e$ : 470(M+

1, 100%), 376(81%), 316(45%), 153(97%)。  $[\alpha]_D^{20} = +12.3^\circ$  (乙醇,  $c=1.2$ )。

将游离胺(0.339g)溶于乙醇中,用氯化氢的乙醇溶液滴定至 pH3.0,接着用乙醚从二氯甲烷中沉淀,得到 0.321g(回收率 88%)单盐酸盐,吸水的浅黄色粉末。计算值( $C_{30}H_{35}N_3O_2HCl \cdot H_2O$ ): C, 68.75; H, 7.31; N, 8.02; Cl, 6.76。实测值 C, 68.86; H, 7.42; N, 8.00; Cl, 6.84。

### 实施例 3

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺

根据还原烷基化的一般文献方法(Krishnamurthy, S. Teerahedron Lett. 1982, 23, 3315),乙酸-甲酸酐通过在 0°C 搅拌 5 分钟后,混合物 55°C 在氮气氛下加热 1.75 小时。混合物冷却到 0°C,不经提纯可使用。在 0°C 将 4-氟苯胺 (3.1ml, 32.8mmol) 的回氢咪喃 (10ml) 溶液加入乙酸-甲酸酐中 (12.5ml, 88mmol) 中。反应混合物搅拌 25 分钟,在真空下除去挥发组分 m 得到甲酰胺,褐色固体。将部分粗固体 (2.3g, 17.2mmol) (溶于回氢咪喃 (8ml) 中,冷却到 0°C。滴加甲硼烷的回氢咪喃溶液 (40ml 1.0M 溶液)。在加入最初的一串时明显地释放出气体。加完后溶液加热至回流 3 小时。溶液冷却至 0°C,小心地加入甲醇 (10ml)。搅拌 10 分钟后加入氯化氢的乙醇溶液 (7ml 7.1M 溶液),反应混合物搅拌一夜。

用真空除去所有挥发组合后,得到粗的 N-甲基-4-氟苯胺,浅红紫色固体。NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ2.65 (s, 1H); 5.54 (s, 3H); 6.51 (dd, J<sub>1</sub>=4.7Hz, J<sub>2</sub>=8.8Hz, 2H); 6.93 (dd, J<sub>1</sub>=8.9Hz, J<sub>2</sub>=8.8Hz, 2H)。

将 3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯(实施例 2 中, 2.08g 粗产物, 约 1.29g 纯化合物, 2.51mmol, 根据 3-(αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸计算)在室温和氮气下溶于 8ml 二氯甲烷中。向该溶液加入三乙胺(0.5ml)。再向其中滴加 4-氟-N-甲基苯胺(0.478mg, 3.82mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液(放热), 反应混合物在室温下搅拌过夜。用减压下蒸发除去所有挥发组分, 得到黄褐色胶质固体。

在室温和氮气氛下将粗的固体溶于乙腈(8ml)中。加入氟化四乙基铵水合物(1.08g, 5.7mmol), 该溶液在室温下搅拌过夜。除去溶剂后, 余物用硅胶((40m×14cm)色谱提纯, 用在二氯甲烷中的 0.25-3.5% 乙醇洗脱, 得到 0.419g (34%, 由 3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸经四步合成得到 3-((αR)-4-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(羟基苄基)-N-(4-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺, 黄色粉末。NMR (300NMz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ0.88 (d, J=6.0Hz, 3H); 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H); 1.68 (dd, J<sub>1</sub>=7.7Hz, J<sub>2</sub>

= 10.8Hz, 1H); 2.02(dd,  $J_1 = 7.1\text{Hz}$ ,  $J_2 = 10.7\text{Hz}$ , 1H); 2.28  
 (br d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 1H); 2.35—2.52(m, 2H); 2.66(br d,  $J =$   
 10.6Hz, 1H); 2.82(dd,  $J_1 = 7.4\text{Hz}$ ,  $J_2 = 13.9\text{Hz}$ , 1H); 3.16  
 (dd,  $J_1 = 4.6\text{Hz}$ ,  $J_2 = 14.0\text{Hz}$ , 1H); 3.32(s, 3H); 4.77(s, 1H);  
 5.10(d,  $J = 10.3\text{Hz}$ , 1H); 5.16(d,  $J = 17.3\text{Hz}$ , 1H); 5.70—5.  
 84(m, 1H); 6.43(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H); 6.58(s, 1H); 6.64(d,  $J =$   
 8.0Hz, 1H); 7.02—6.22(m, 9H); 9.31(s, 1H)。质谱( $\text{Cl}-$   
 $\text{CH}_4$ ) $m/e$ : 488( $M+1$ , 100%), 334(11%), 153(68%)。  $[\alpha]_D^{20}$   
 = +6.9°(乙醇,  $c = 1.6$ )。将游离胺(0.390g)溶于乙醇中,用  
 氯化氢的乙醇溶液滴定至 PH3.3,接着从二氯甲烷中用乙醚  
 沉淀,得到 0.327g(回收率 78%)单盐酸盐,吸水的浅黄色粉  
 末。计算值( $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{FHC1H}_2\text{O}$ ): C, 66.47; H, 6.88; N,  
 7.75; F, 3.50; Cl, 6.54。实测值: C, 66.36; H, 6.74; N, 7.82;  
 F, 3.27; Cl, 6.62。

#### 实施例 4

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
 二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氯苄  
 基)-N-甲基苯甲酰胺

用实施例 3 中描述的方法,4-氯-N-甲基苯胺由 4-  
 氯苯胺制备,将其与 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基  
 -2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧  
 基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯,得到(+)-3-  
 (( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌

嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-氯苄基)-N-甲基苯甲酰胺,浅黄色粉末。NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  0.89(d, J=6.2 Hz, 3H); 0.96(d, J=6.1 Hz, 3H); 1.65(dd, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, J<sub>2</sub>=10.8 Hz, 1H); 2.01(dd, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, J<sub>2</sub>=10.4 Hz, 1H); 2.27(dd, J<sub>1</sub>=1.5 Hz, J<sub>2</sub>=11.4 Hz, 1H); 2.35-2.62(m, 2H); 2.65(br d, J=10.8 Hz, 1H); 2.82(dd, J<sub>1</sub>=13.5 Hz, 1H); 3.15(dd, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=14.6 Hz, 1H); 3.33(s, 3H); 4.77(s, 1H); 5.10(d, J=10.2 Hz, 1H); 5.16(d, J=17.2 Hz, 1H); 5.70-5.86(m, 1H); 6.42(d, J=8.1 Hz, 1H); 6.56(s, 1H); 6.64(d, J=7.5 Hz, 1H) 7.04-7.25(m, 5H); 7.13(d, J=8.5 Hz, 2H); 7.29(d, J=8.5 Hz, 2H); 9.31(s, 1H)。质谱(CI-CH<sub>4</sub>) m/e: 504 (<sup>35</sup>Cl, M+1, 85%), 350 (28%), 153 (100%)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+10.2°(乙醇 c=1.6)。

按照实施例3中描述的方法制备单盐酸盐,得到吸水的浅黄色粉末。计算值(C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl HCl 0.75H<sub>2</sub>O): C, 65.04; H, 6.64; N, 7.58; Cl, 12.80。实测值: C, 65.04; H, 6.71; N, 7.49; Cl, 12.83。

#### 实施例5

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-苄基苯甲酰胺

在室温和氮气气氛下,将3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯(实施例2中,2.8粗产物,约

1.74g 纯化合物, 3.39mmol, 根据 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸计算)溶于 10ml 二氯甲烷中。向溶液中加入三乙胺。然后, 向其中滴加 N-乙基苯胺(0.780ml, 6.2mmol)(放热), 反应混合物在室温下搅拌过夜。用减压蒸发除去所有挥发组分, 得到深褐色油状物。

在室温下氮气氛围下将粗的油状物溶于乙腈(10ml)中。加入氟化四乙基铵水合物(1.5g, 8.1mmol), 溶液在室温下搅拌 1 小时。除去溶剂后, 剩余物用硅胶(4cm $\times$ 15cm)色谱提纯, 用在二氯甲烷中的 0.5-3% 乙醇洗脱, 得到 0.508g (31%, 由 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)苯甲酸经 4 步得到)(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-苯基苯甲酰胺, 白色固体。NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.89(d, J=6.1 Hz, 3H); 0.96(d, J=6.1 Hz, 3H); 1.07(t, J=7.0 Hz, 3H); 1.67(dd,  $J_1$ =7.4 Hz,  $J_2$ =10.4 Hz, 1H); 2.02(dd,  $J_1$ =7.4 Hz,  $J_2$ =11.6 Hz, 1H); 2.27-2.62(dd,  $J_1$ =1.4 Hz,  $J_2$ =10.6 Hz, 1H); 2.36-2.52(m, 2H); 2.66(br d, J=10.4 Hz, 1H); 2.82(dd,  $J_1$ =7.8 Hz,  $J_2$ =13.5 Hz, 1H); 3.16(dd,  $J_1$ =4.0 Hz,  $J_2$ =13.9 Hz, 1H); 3.83(q, J=7.0 Hz, 2H); 4.75(s, 1H); 5.09(d, J=9.9 Hz, 1H); 5.16(d, J=17.2 Hz, 1H); 5.70-5.84(m, 1H); 6.41(d, J=7.6 Hz, 1H); 6.54(s, 1H); 6.63(d, J=8.2 Hz, 1H); 7.03-7.29(m, 10H); 9.30(s, 1H); 6.41(d, J

=7.6 Hz, 1H); 6.54(s, 1H); 6.63(d, J=8.2 Hz, 1H); 7.03—7.29(m, 10H); 9.30(s, 1H)。质谱(C1—CH<sub>4</sub>)m/e: 484(M+1, 100%), 330(57%), 153(66%)。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +10.4°(乙醇 c=1.2)。

按照实施例3中描述的方法,单盐酸盐由0.473g游离胺制备,得到0.389g(回收率76%)吸水的白色粉末。计算值(C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> HCl H<sub>2</sub>O): C, 69.19; H, 7.49; N, 7.81; Cl, 6.59。实测值: C, 69.41; H, 7.52; N, 7.73; Cl, 6.48。

### 实施例6

(—)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-苄基苯甲酰胺

用实施例2中描述的苯甲酰胺的制备方法,由苯胺和3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯(实施例2中)得到标题化合物,浅黄色粉末。NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.99(d, J=5.7 Hz, 3H); 1.10(d, J=5.8 Hz, 3H); 1.91(dd, J<sub>1</sub>=7.0 Hz, J<sub>2</sub>=10.5 Hz, 1H); 2.14(dd, J<sub>1</sub>=5.4 Hz, J<sub>2</sub>=13.8 Hz, 1H); 5.06(d, J=15.6 Hz, 1H); 5.14(s, 1H); 5.19(d, J=18.1 Hz, 1H); 5.75(m, 1H); 6.73(m, 3H); 7.10(d, J=7.8 Hz, 1H); 7.17(d, J=8.0 Hz, 1H); 7.30—7.59(m, 3H); 7.65(d, J<sub>1</sub>=7.6 Hz); 7.71—7.83(m, 3H); 7.93(s, 1H); 9.37(s, 1H); 10.21(s, 1H)。质谱(C1—CH<sub>4</sub>)m/e: 456(M+1, 100%), 302(41%), 153(77%)。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -

4. 44°(乙醇  $c=1.4$ )。

单盐酸盐按照实施 2 中描述的方法制备,得到吸水的浅黄色粉末。计算值( $C_{29}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$ ):C,68.90;H,7.08;N,8.31;Cl,7.01。实测值:C,69.00;H,7.06;N,8.32;Cl,6.95。

### 实施例 7

(+)-3-(( $\alpha R$ )- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺

用改进的还原胺化方法,由 3-氟苄胺制备 3-氟-N-甲基苄胺。首先,1-羟甲基苄并三唑的制备:在 40°C 将 37% 甲醛水溶液加入苄并三唑中,二者比例为 1:1,冷却至室温沉淀出产物。过滤后羟甲基苄并三唑(125g)在有 3-氟苄胺(92.2g)的甲苯中加热至回流。用迪安-斯达克分水器共沸除去水。3 小时后混合物冷却至室温,然后冷冻几小时到完全沉淀。用过滤收集白色结晶固体,得到 174.2g(86.6%) 1-((3-氟苄胺基)甲基)-1H-苄并三唑。

1-((3-氟苄胺基)甲基)-1H-苄并三唑(173.9g)在无水回氢吡喃中搅拌,在室温下将硼氢化钠(32.5g)分批加入混合物中。加完后混合物在回流下加热 4 小时。将溶液冷却,缓慢地倒入有冰的 400ml 5M 盐酸中,在室温下搅拌 1 小时。溶液的 pH 用 10M 氢氧化钠溶液调至 9-10。产物用乙醚萃取。乙醚萃取液依次用 1M 氢氧化钠溶液,饱和的氯化钠溶液和水洗涤。有机相用硫酸钠干燥,在减压下蒸发,得到

87.5g(97%)3-氟-N-甲基苯胺,无色的油状物。[(NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 2.76(s, 3H); 3.41 (br s, 1H); 6.59-6.92(m, 3H); 7.27(q, J=8.0Hz, 1H)]。

3-羧基苯甲醛(Atfrebro Inc., Monroe, Ohio, 2.0g)在亚硫酸氯(6ml)中淤浆化。装有氯化钙干燥管的回流冷凝器装在烧瓶上。反应烧瓶放在油浴中,在浴温保持低于100℃下加热。使混合物回流直至得到透明的溶液,在冷却到室温之前再回流5-10分钟。溶液用无水甲苯稀释,在减压下除去所有挥发组分。

将粗的酰氯溶于二氯甲烷中,在冰/水浴中冷却。经加料漏斗滴加三乙胺(6ml),接着加入N-甲基-3-氟苯胺(1.83g)的二氯甲烷溶液。在1小时内将浑浊的溶液加热至室温。加入水,产物用二氯甲烷萃取。有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,在真空下除去溶剂。得到N-(3-氟苯基)-3-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺(3.20g),浅金黄色油状物(未用色谱分离的产率93%)。

NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 3.38(s, 3H); 6.18-7.29(m, 2H); 7.46(t, J=7.7 Hz, 1H); 7.55(dd, J=7.6 Hz, 1H); 7.81(m, 2H); 9.90(s, 1H)。

向12L的3口圆底烧瓶中加入反式-2,5-二甲基哌嗪(767g, 6.72mol)(其是从甲苯中重结晶的, mp = 115-119℃)和600ml水。该烧瓶在冰浴中冷却,在搅拌和冷却下缓慢地加入甲磺酸(1290g, 13.4mol)在600ml水中的溶液,保持温度低于40℃。溶液冷却至20℃,加入800ml乙醇,从

2L 溶液贮存器中将 60% 乙酸钾水溶液加入 500ml 加料漏斗中, 向反应烧瓶中加入乙酸钾以调节 PH 至 4.0。第二个加料漏斗中加入氯甲酸乙酯(642ml, 6.71mol) 在 360ml 四氢呋喃中的溶液。在调节速度下同时滴加氯甲酸乙酯和乙酸钾溶液, 以保持反应溶液 PH $4.0 \pm 0.1$ , 必要时冷却以保持温度 25°C。在氯甲酸乙酯加完后, 在继续加入乙酸钾溶液以保持 PH4.0 的情况下将反应混合物搅拌 1 小时。有机溶剂用真空蒸馏除去。剩余的水溶液用 1500ml 乙酸乙酯洗涤以除去任何双氨基甲酸酯杂质。乙酸乙酯洗涤液用 2×500ml 1M 盐酸萃取以回收需要的产物。酸萃取液与有机水溶液合并, 通过加入 10M 氢氧化钠溶液调节 PH 至 11, 同时冷却以保持温度低于 40°C。水溶液用 2×1500ml 乙酸乙酯萃取, 合并的萃取液用硫酸镁干燥, 除去溶剂, 得到 927g (74%) 反式-2,5-二甲基-1-哌嗪羧酸乙酯, 黄色油状物。

将反式-2,5-二甲基-1-哌嗪羧酸乙酯(643g, 3.45mol), 烯丙基溴(328ml, 3.81mol), 和碳酸钠(440g, 4.15mol) 在 2500ml 乙腈中的混合物在回流下加热 1.5 小时。反应混合物冷却至室温, 过滤, 在真空下除去溶剂。剩余物溶于 4000ml 二氯甲烷中, 用 2×500ml 1M 氢氧化钠溶液洗涤。二氯甲烷溶液用硫酸镁干燥, 除去溶剂, 得到 830g (81%) 反式-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪羧酸乙酯, 油状物。

将反式-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪羧酸乙酯(360g, 2.78mol) 加入 87% 氢氧化钾片(2970g, 46mol) 在 4300ml 95% 乙醇中的溶液中, 在回流下加热 1.5 小时。在加

热的最初 0.5—1 小时内观察到二氧化碳放出。反应混合物冷却至回流温度以下,小心地加入 2000ml 甲苯。用在 105℃ 共沸蒸馏除去乙醇,在蒸馏过程中向反应烧瓶中另加 4000ml 甲苯。在收集 9000ml 馏出物后反应混合物冷却至 100℃,小心加入 1000ml 甲苯。溶液缓慢地冷却至 5℃,并在 5℃ 保持 30 分钟。过滤此溶液,滤饼用另外的 1500ml 甲苯洗涤。滤液用 1000ml 水洗涤,用硫酸镁干燥,除去溶剂,得到 296g (69%) 反式-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪,暗色液体。NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.87(d, J=6.3 Hz, 3H); 0.92(d, J=6.3 Hz, 3H); 1.63(t, J=11 Hz, 1H); 2.05(m, 1H); 2.30(t, J=11 Hz, 1H); 2.6—2.8(m, 4H); 3.33(dd, J<sub>1</sub>=5 Hz, J<sub>2</sub>=14 Hz, 1H); 5.09(d, J=8.7 Hz, 1H); 5.13(d, J=14 Hz, 1H); 5.8(m, 1H)。

将二对甲苯甲酰基-D-酒石酸(Schweizerhall, Inc., South Plainfield, New Jersey)(1.25kg, 3.2mol)溶于热的(~60℃)95%乙醇(16L)中,分几次加入外消旋的反式-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪(500g, 3.2mol)(注意:放热)。热的溶液用非对映体的纯的盐结晶(小型拆分方法得到)引晶,冷却至室温 2—3 小时。该溶液在室温下缓慢地搅拌 2 天。用过滤收集生成的盐,用 95%乙醇洗涤两次,在真空下干燥,得到 826.5g 白色固体(47%)。用第二批的二对甲苯甲酰基-D-酒石酸和外消旋的反式-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪重复该方法,得到 869g(50%)产物。

将总计 1695g 盐分成三份,每份用下述方法重结晶两

次。将盐溶于回流 95%乙醇(~2.7L/100g 盐),用蒸馏除去约一半乙醇。(注意:在蒸馏过程中必须剧烈搅拌以防止在器壁上结晶)。热的溶液用纯的非对应异构的盐的结晶引晶,冷却至室温,在用过滤收集盐之前缓慢地搅拌 2 天。(注意:建议后面的试验结晶时间可以从 2 天减少至 8 小时)。回收的总量是 1151g。将该盐溶于 3L2M 氢氧化钠水溶液中,水溶液用 4×1L 二氯甲烷萃取。合并有机萃取液,用硫酸钠干燥用旋转蒸发(温度<20℃)除去溶剂,得到 293g(29%,以外消旋体总量为基准)(2R,5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪。透明的油状物。 $[\alpha]_D^{20} = -55.1^\circ$ (绝对乙醇,  $c=1.2$ )。三氟乙酰胺产物用三氟乙酸酐制备,用手性毛细管气相色谱(Chiraldex B-PH 柱, 20m×0.32mm, Advanced Separation Technologies Inc., Whipany, NJ, 120℃)分析,表明对映体纯度>99%(需要的对映体的保留时间 11.7 分;其它对应体的保留时间 107 分)。

将(2R,5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪(6.13g), 苄腈(4.79g)和 N-(3-氟苯基)-3-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺(10.23g)在有 1 滴三乙胺的无水甲苯中混合。混合物放入保持在 140℃(浴温)的油浴中。烧瓶连接在迪安-斯达克分水器的上,在氮气流下共沸蒸出水。混合物在回流下加热 2-3 小时,在减压下除去大部分甲苯。粗产物可以在该阶段用结晶分离,得到 3-((2R,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(1H-苯并三唑-1-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺,差向异构体的混合物,但是

由于该加合物的水敏感性质,一般易于用作后面反应的原料。(甲苯中的反应混合物对下一步骤通常是满意的。)

3-溴苯酚(500g, 2.89mol),叔丁基二甲基氯硅烷(436g, 2.89mol),和咪唑(500g, 7.22mol)在500ml二甲基甲酰胺中的溶液在室温下搅拌过夜。反应溶液倒入3000ml水中,用2×2000ml乙醚萃取。合并的乙醚萃取液用硫酸钠干燥,除去溶剂,得到846g 3-(溴苯氧基)-叔丁基二甲基硅烷,浅黄色液体。NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.2(s, 6H); 1.0(s, 9H); 6.75(m, 1H); 7.0(br s, 1H); 7.1(m, 2H)。

将3-(溴苯氧基)-叔丁基二甲基硅烷(17.12g)溶于无水四氢呋喃(150ml)中,在氮气氛下冷却到-78℃。用注射器将正丁基锂的己烷(23.88ml 2.5M溶液)缓慢地加入上述溶液中。在-78℃搅拌40分钟后溶液变成白色和有点粘稠。该溶液经双头针管加入含有在四氢呋喃(150ml)中的溴化镁醚合物(16.5g)的烧瓶中,在室温下搅拌1小时。上述含有主要是3-((2R, 5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(1H-苯并三唑-1-基)甲基)-N-(3-溴苯基)-N-甲基苯甲酰胺的粗苯并三唑加合物溶于四氢呋喃中,加入刚制备的溴化芳基镁试剂中。在加入中溶液稍微升温,成为浑浊的黄褐色。在室温下搅拌2小时后,小心地加入0.5M盐酸直到溶液PH=6。产物用250ml乙酸酯萃取,在真空下除去溶剂。

通过在室温下将剩余物溶于175ml四氢呋喃中并加入85ml 3N盐酸除去叔丁基二甲基甲硅烷基保护基。加酸时溶

液升温。混合物在室温下搅拌 40 分钟。加入乙醚,分离含酸水层。水层用乙酸乙酯洗涤,用氢氧化钠水溶液调节 PH=8—9。产物用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯部分,用稀氢氧化钠溶液洗涤,除去剩余的任何苯并三唑。然后,有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,在减压下蒸发。回收产物 (10.85g, 56%), 按照 HPLC 分析测定, 是需要的两种非对映体 91 : 9 的混合物。HPLC 在  $\mu$ -Bondapak C-18 柱 (125A, 3.9  $\times$  300mm, Waters Chromatography Division, Millipore Corporation, Milford, MA) 上进行, 用 60% 甲醇和 40% 0.1M 乙酸铵水溶液以流速 1ml/min 洗脱。非对映体的混合物从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到 (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基甲硅酰胺, 白色结晶固体 (mp 144—145 $^{\circ}$ C), 异构体纯度 99% (由 HPLC 测定)。NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.84(d, J=6.0 Hz, 3H); 0.97(d, J=5.9 Hz, 3H); 1.69(dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=10.7$  Hz, 1H); 2.01(dd,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=10.7$  Hz, 1H); 2.28(br d, J=8.3 Hz, 1H); 2.40—2.52(m, 2H); 2.67(br d, J=10.5 Hz, 1H); 2.82(dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=13.2$  Hz, 1H); 3.17(br d, J=14.0 Hz, 1H); 3.34(s, 3H); 4.80(s, 1H); 5.10(d, J=10.1 Hz, 1H); 5.17(d, J=17.3 Hz, 1H); 5.70—5.84(m, 1H); 6.42(d, J=7.1 Hz, 1H); 6.56(s, 1H); 6.65(d, J=8.3 Hz, 1H) 6.90—7.32(m, 9H); 9.31(s, 1H)。质谱 (C1—CH<sub>4</sub>) m/e: 488 (M+1, 100%), 334 (39%), 153 (87%)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.9 $^{\circ}$  (绝对乙醇 c=

1.2)。

将游离胺溶于乙醇中,用氯化氢的乙醇溶液滴定至PH3.7,接着在二氯甲烷中用乙醚沉淀,得到单盐酸盐,为吸水的灰白色粉末。计算值( $C_{30}H_{34}N_3O_2F \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$ ):C, 65.92;H, 6.92;N, 7.69;Cl, 6.49。实测值:C, 66.07;H, 6.95;N, 7.53;Cl, 6.54。

### 实施例 8

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-(2,4,6-三氯苄基)苯甲酰胺

用实施例 3 中描述的方法,N-甲基-2,4,6-三氯苯胺[NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): $\delta$  2.82(s,3H);5.11(s,1H);7.46(s,2H)],由 2,4,6-三氯苯胺与 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯,得到(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-(2,4,6-三氯苄基)苯甲酰胺,灰白色粉末。NMR(200MHz,  $DMSO-d_6$ ): $\delta$  0.90(d,  $J=6.1$  Hz,3H);0.98(d,  $J=6.0$  Hz,3H);1.65(dd,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=10.6$  Hz,1H);2.03(dd,  $J_1=7.5$  Hz,  $J_2=10.2$  Hz,1H);2.35(dd,  $J=11.7$  Hz,1H);2.38-2.51(m,2H);2.65(br d,  $J=10.6$  Hz,1H);2.80(dd,  $J_1=7.0$   $J_2=13.3$  Hz,1H);3.12(m,1H);3.18(s,3H);4.80(s,1H);5.11(d,  $J=11.0$  Hz,1H);5.18(d,  $J=16.8$  Hz,1H);5.

66—5.87(m,1H);6.48(d,J=8.4 Hz,1H);5.56(s,1H)6.64  
(d,J=8.6 Hz,1H);7.16(t,J=8.0,1H);7.22—7.28(m,  
3H);7.38(s,1H);7.69(d,J=2.2 Hz,1H);7.72(d,J=2.2  
Hz,1H)9.31(s,1H)。质谱(C1—CH<sub>4</sub>)m/e:572(M+1,14%),  
153(100%)。

### 实施例 9

(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-  
二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-  
(2-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

用实施例 3 中描述的方法,N-甲基-2-(三氟甲基)苯胺[NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ 2.75(s,3H);3.40(s,1H);6.70(t,J=8.0 Hz,1H);6.94—7.16(br. m,2H);7.38(d,J=7.3 Hz,1H)],由 2-(三氟甲基)苯胺与 3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯,得到(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺,黄色粉末。NMR (200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>);δ0.90(d,J=6.0Hz,3H);0.97(d,J=6.0Hz,3H);1.64(m,1H);2.05(m,1H);2.27(br d, J=10.5Hz,1H);2.40—2.84(m,4H);3.18(br d, J=13.5Hz,1H);3.29(s,3H);4.79(s,1H);5.11(d, J=10.2Hz,1H);5.18(d, J=17.0Hz,1H);5.70—5.82(m,1H);6.42(d, J=7.6Hz,1H);6.65(d, J=7.7Hz,1H);6.67(s,1H);7.04—7.83(m,

9H); 9.32(s, 1H)。质谱(C1-CH<sub>4</sub>)<sub>m/e</sub>: 538(M+1, 82%), 384(13%), 153(100%)。

### 实施例 10

(+)-3-(( $\alpha$ S)- $\alpha$ -((2S, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺

在室温和氮气气氛下, 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基-3-溴苄基)苯酚(2.30g, 5.5mol, 实施例 2 中)用在 30ml 二甲基甲酰胺中的叔丁基二甲基氯硅烷(1.67g, 11mmol)和咪唑(0.94g, 13.8mmol)处理过夜。反应混合物倒入冰水中, 用乙醚萃取。乙醚层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩至干燥。剩余物用硅胶色谱提纯, 用己烷:乙醚乙脂(0-50%)洗脱, 得到 2.36g 甲硅基醚, 黄色油状物。

将甲硅基醚(2.25g, 4.2mmol)溶于 80ml 无水四氢呋喃中, 用分子筛进一步干燥, 然后在氮气气氛下加入反应烧瓶中, 冷却到 -78°C。在搅拌和氮气气氛下以保护温度低于 -70°C 的速度。加入正丁基锂(2.6ml, 1.6M 己烷溶液)。在 -78°C 继续搅拌 1 小时。向反应混合物中引入二氧化碳 2-3 分钟。在继续搅拌下将混合物加热至室温以保持溶解的二氧化碳稳定地脱除。蒸发溶剂, 剩余物溶于甲苯中, 再在减压下除去溶剂, 以消除所有正溴丁烷。剩余物溶于二氯甲烷(50ml)中, 加

入亚硫酸氯(0.46ml, 63mmol), 混合物在室温下搅拌 40 分钟。加入三乙胺(2.3ml, 16.8mmol)和 N-甲基苯胺(0.5ml, 4.6mmol), 在室温下搅拌过夜。反应混合物用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 在真空下除去溶剂, 得到 2.68g 褐色油状物。粗产物溶于乙腈中, 在室温上用 1.2g(6.3mmol)氟化四甲基铵二水合物处理 10 分钟。蒸出溶剂, 剩余物用硅胶谱提纯, 用二氯甲烷/乙醇(0-3.5%)洗脱, 得到 0.92g(+)-3-(( $\alpha$ S)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基-3-羟基苄基)-N-甲基-N-苯基甲酰胺, 浅米色固体。NMR(DMSO- $d_6$ , 200MHz);  $\delta$ 0.9(d, J=6.0Hz, 3H); 0.05(d, J=6.0Hz, 3H); 1.7(dd,  $J_1$ =6Hz,  $J_2$ =8Hz, 1H); 2.0(dd,  $J_1$ =7Hz,  $J_2$ =10Hz, 1H); 2.1(m, 1H); 2.4-2.7(m, 3H); 2.85(dd,  $J_1$ =7Hz,  $J_2$ =14Hz, 1H); 3.15(dd,  $J_1$ =7Hz,  $J_2$ =15Hz, 1H); 3.4(s, 3H); 4.7(s, 1H); 5.1(d, J=10Hz, 1H); 5.2(d, J=17Hz, 1H); 5.8(m, 1H); 6.6(m, 2H); 6.8(s, 1H); 7.0(t, J=8Hz, 1H); 7.1-7.3(m, 9H); 9.4(s, 1H)。 $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$ (绝对乙醇) C=2.7)。将产物溶于绝对乙醇中, 用氯化氢的乙醇溶液滴定至 PH3。浓缩溶液, 加入乙醚, 沉淀单盐酸盐, 在真空下干燥, 得到 0.617g 浅米色粉末。计算值  $C_{30}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.70H_2O$ : C 69.47; H, 7.27; N, 8.10; Cl, 6.84。实测值: C, 69.7; H, 7.27; N, 7.74; Cl, 6.60。

### 实施例 11

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-甲基-N-丙基苯甲酰胺

用实施例3中描述的方法,由苯胺和丙酸酐制备用实施例3中描述的方法,将其与3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护和提纯,得到(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-苯基-N-丙基苯甲酰胺,浅黄色固体。NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ : 0.87(t, J=7.4Hz, 3H); 0.91(d, J=5.9Hz, 3H); 0.98(d, J=6.0Hz, 3H); 1.51(m, 2H); 1.69(dd,  $J_1$ =7.2Hz,  $J_2$ =10.9Hz, 1H); 2.06(dd,  $J_1$ =7Hz,  $J_2$ =10.5Hz, 1H); 2.30(d, J=10.3Hz, 1H); 2.39-2.54(m, 2H); 2.65(br d, J=10.3Hz, 1H); 2.85(dd,  $J_1$ =7.4Hz,  $J_2$ =14.5Hz, 1H); 3.16(dd,  $J_1$ =5.1Hz,  $J_2$ =14.2Hz, 1H); 3.79(t, J=7.6Hz, 2H); 4.77(s, 1H); 5.12(d, J=10.2Hz, 1H); 5.18(d, J=16.0Hz, 1H); 5.71-5.84(m, 1H); 6.43(d, J=7.6Hz, 1H); 6.57(s, 1H); 6.64(d, J=8.0Hz, 1H); 7.02-7.33(m, 10H); 9.32(s, 1H); 质谱(Cl-CH<sub>4</sub>)m/e: 498 (M+1), 100%), 344(23%), 153(80%)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+8.9°(乙醇, C=1.1)。将游离胺(0.585g)溶于乙醇中,用氯化氢的乙醇溶液滴定至PH4.0,接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀,得到0.479g 单盐酸盐,吸收的灰白色粉末。计算值(C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>HClO.75H<sub>2</sub>O): C, 70.16; H, 7.73; N, 7.59; Cl, 6.51。实

测值:C,70.16;H,7.73;N,7.59;Cl,6.51。

### 实施例 12

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-氟苯基)苯甲酸胺

4-氟-N-乙基苯胺[NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ 1.25(t, J=7.1 Hz, 3H); 3.12(q, J=7.1 Hz, 2H); 3.24(br s, 1H); 6.57(dd,  $J_1$ =4.5Hz,  $J_2$ =9.0Hz, 2H); 6.90(t, J=8.9Hz, 2H)]由4-氟苯胺和乙酸酐用实施例3中描述的方法制备。该苯胺用于通过实施例7中描述的方法制备N-(4-氟苯基)-3-甲酰基-N-乙基苯甲酰胺[NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ 1.11(t, J=7.0 Hz, 3H); 3.88(q, J=7.0 Hz, 2H); 7.10(t, J=8.6Hz, 2H); 7.21-7.35(m, 2H); 7.46(q, J=7.4Hz, 1H); 7.56(d, J=7.2Hz, 1H); 7.83(m, 2H); 9.03(s, 1H)]。用实施例7中描述的方法,由N-(4-氟苯基)-3-甲酰基-N-乙基苯甲酰胺,经粗的3-(((2R,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(1H-苯并三唑-1-基)甲基)-N-乙基-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺,得到(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺,白色结晶固体。最后的重结晶在乙腈中进行。NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ 0.91(d, J=6.1Hz,

3H); 0.98(d, J=6.0Hz, 3H); 1.08(t, J=7.0Hz, 3H); 1.71(dd, J<sub>1</sub>=7.0Hz, J<sub>2</sub>=11.3Hz, 1H); 2.05(dd, J<sub>1</sub>=7.2Hz, J<sub>2</sub>=10.8Hz, 1H); 2.31(d, J=11.4Hz, 1H); 2.36—2.57(m, 2H); 2.69(dd, J<sub>1</sub>=2.2Hz, J<sub>2</sub>=10.7Hz, 1H); 2.85(dd, J<sub>1</sub>=7.0Hz, J<sub>2</sub>=13.9Hz, 1H); 3.18(dd, J<sub>1</sub>=5.3Hz, J<sub>2</sub>=13.9Hz, 1H); 3.84(q, J<sub>1</sub>=7.0Hz, 2H); 4.78(s, 1H); 5.11(d, J=10.0Hz, 1H); 5.18(d, J=16.4Hz, 1H); 5.65—5.88(m, 1H); 6.48(d, J=7.4Hz, 1H); 6.58(s, 1H); 6.65(d, J=8.1Hz, 1H); 7.01—7.27(m, 9H); 9.33(s, 1H); 质谱(Cl—CH<sub>4</sub>)m/e: 502(M+1), 90%), 348(15%), 153(100%)。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+6.30°(绝对乙醇, C=1.1)。

将游离胺(0.313g)溶于乙醇中,用氯化氢的乙醇溶液滴定至PH3.95,接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀,得到0.263g单盐酸盐,吸水的白色粉末。计算值(C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>FHClH<sub>2</sub>O): C, 66.95; H, 7.07; N, 7.56; Cl, 6.38。实测值: C, 66.97; H, 7.10; N, 7.47; Cl, 6.41。

### 实施例 13

(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基苯甲酰胺

用实施例 3 中描述的方法将 4-甲氧基-N-甲基苯胺与 3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-

—哌嗪基)—3—(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯。得到3—(( $\alpha$ R)— $\alpha$ —((2S,5R)—4—烯丙基—2,5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—(4—甲氧基苄基)—N—甲基苯甲酰胺,浅红紫色粉末。NMR (200 MHz, DMSO— $d_6$ );  $\delta$ 0.89(d,  $J=6.0$  Hz, 3H); 0.96(d,  $J=6.1$  Hz, 3H); 1.66(dd,  $J_1=6.5$  Hz,  $J_2=11.0$  Hz, 1H); 2.00(dd,  $J_1=7.1$  Hz,  $J_2=10.4$  Hz, 1H); 2.27(br d,  $J=11.4$  Hz, 1H); 2.36—2.54(m, 2H); 2.64(d,  $J=11.6$  Hz, 1H); 2.82(dd,  $J_1=6.9$  Hz,  $J_2=13.6$  Hz, 1H); 3.18(dd,  $J_1=5.4$  Hz,  $J_2=12.8$  Hz, 1H); 3.30(s, 3H); 3.68(s, 3H); 4.76(s, 1H); 5.11(d,  $J=10.6$  Hz, 1H); 5.18(d,  $J=17.1$  Hz, 1H); 5.66—5.88(m, 1H); 6.42(d,  $J=7.1$  Hz, 1H); 6.58(s, 1H); 6.63(d,  $J=7.4$  Hz, 1H); 6.78(d,  $J=8.8$  Hz, 2H); 6.97—7.24(m, 7H); 9.34(s, 1H)。质谱(CI— $CH_4$ ) $m/e$ : 500(M+1), 79%, 346(49%), 153(100%)。 $[\alpha]_D^{20} = +9.6^\circ$ (绝对乙醇,  $c=1.1$ )。

将游离胺溶于乙醇中,用氯化氢乙醇溶液滴于至PH4.0,接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀,得到单盐酸盐,吸水的浅红紫色粉末。计算值(C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>HClH<sub>2</sub>O): C, 67.19; H, 7.28; N, 7.58; Cl, 6.48。实测值: C, 67.01; H, 7.30; N, 7.53; Cl, 6.42。

#### 实施例 14

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺

用实施例3中描述的方法将制备2-氟-N-甲基苯胺 [NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  2.89(s, 3H); 3.87(br s, 1H); 6.59-6.78(m, 2H); 6.91-7.10(m, 2H)], 将2-氟苯胺与3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合, 脱保护基和提纯。得到3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺, 灰白色粉末。NMR(200 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  0.92(d,  $J=6.1$  Hz, 3H); 0.99(d,  $J=6.1$  Hz, 3H); 1.69(dd,  $J_1=6.7$  Hz,  $J_2=10.8$  Hz, 1H); 2.05(dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=11.1$  Hz, 1H); 2.30(br d,  $J=11.5$  Hz, 1H); 2.41-2.52(m, 2H); 2.68(br d,  $J=10.4$  Hz, 1H); 2.83(dd,  $J_1=7.2$  Hz,  $J_2=13.8$  Hz, 1H); 3.20(dd,  $J_1=6.1$  Hz,  $J_2=14.2$  Hz, 1H); 3.30(s, 3H); 4.82(s, 1H); 5.12(d,  $J=9.7$  Hz, 1H); 5.18(d,  $J=15.8$  Hz, 1H); 5.72-5.86(m, 1H); 6.45(d,  $J=7.4$  Hz, 1H); 6.56(s, 1H); 6.66(d,  $J=8.0$  Hz, 1H); 7.05-7.38(m, 9H); 9.33(s, 1H)。质谱(C1-CH<sub>4</sub>) $m/e$ : 488( $m+1$ , 100%), 334(45%), 153(86%)。 $[\alpha]_D^{20} = +2.02^\circ$  (绝对乙醇,  $c=1.1$ )。

将游离胺溶于乙醇中, 用氯化氢乙醇溶液滴于至PH4.0, 接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀, 得到单盐酸盐, 吸水的米

色粉末。计算值(C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>FHClH<sub>2</sub>O):C,67.08;H,6.84;N,7.82;Cl,6.59。实测值:C,67.05;H,6.86;N,7.77;Cl,6.67。

### 实施例 15

(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-烯丙基-N-苄基苯甲酰胺

N-烯丙基苯胺[NMR(200 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ3.68(t,J=5.2Hz,2H);5.10(d,J=10.2Hz,1H);5.23(d,J=17.2Hz,1H);5.78(br s,1H);5.75-5.97(m,1H);6.52(t,J=7.3Hz,2H);6.56(d,J=7.8Hz,2H);7.06(t,J=7.3Hz,2H)]用 Hodge 描述的一般方法(Harland, P. A; Hodge, P.; Maughan, W.; Wildsmith, /E. Synt hesis,1984,941),由苯胺和烯丙基溴经三氟乙酰苯胺制备。

用实施例 3 中描述的方法将 N-烯丙基苯胺与 3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯。得到 3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-烯丙基-N-苄基苯甲酰胺,灰白色粉末。NMR(200 MHz,DM-SO-d<sub>6</sub>):δ 0.91(d,J=6.3 Hz,3H);0.97(d,J=5.8 Hz,3H);1.57(dd,J<sub>1</sub>=6.7 Hz,J<sub>2</sub>=10.6 Hz,1H);2.03(dd,J<sub>1</sub>=

7.0 Hz,  $J_2=10.3$  Hz, 1H); 2.29(d,  $J=11.9$  Hz, 1H); 2.39—2.53(m, 2H); 2.67(br d,  $J=11.2$  Hz, 1H); 2.83(dd,  $J_1=6.8$  Hz,  $J_2=14.4$  Hz, 1H); 3.17(dd,  $J_1=5.2$  Hz,  $J_2=14.0$  Hz, 1H); 4.45(d,  $J=5.5$  Hz, 2H); 4.78(s, 1H); 5.11(d,  $J=7.4$  Hz, 1H); 5.12(d,  $J=8.5$  Hz, 1H); 5.17(d,  $J=11.9$  Hz, 1H); 5.18(d,  $J=15.3$  Hz, 1H); 5.71—5.98(m, 2H); 6.42(d,  $J=7.6$  Hz, 1H); 6.56(s, 1H); 6.35(d,  $J=7.8$  Hz, 1H); 7.02—7.33(m, 10H); 9.33(s, 1H)。质谱( $\text{C}_1-\text{CH}_4$ ) $m/e$ : 496(M+1, 45%), 342(22%), 153(100%)。  $[\alpha]_D^{20}=+6.0^\circ$  (绝对乙醇,  $c=1.1$ )。

将游离胺溶于乙醇中,用氯化氢乙醇溶液滴于至 PH3.8,接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀,得到单盐酸盐,吸水的灰白色粉末。计算值( $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{HClH}_2\text{O}$ ): C, 69.86, H, 7.33; N, 7.64; Cl, 6.44。实测值: C, 69.94; H, 7.24; N, 7.62; Cl, 6.52。

### 实施例 16

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-环丙基甲基-N-苄基苯甲酰胺

用 Hodge 描述的一般方法(Harland, P. A.; Hodge, P.; Maughan, W.; Wildsmith, E. Synthesis, 1984, 941),由苯胺和(溴甲基)环丙烷经三氟(乙酰)苯胺制备 N-(环丙基甲基)

苯胺。[NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 0.21(m, 2H); 0.51(m, 2H); 1.01(m, 1H); 3.63(d, J=7.3 Hz, 1H); 3.80(br s, 1H); 5.78(br s, 1H); 7.18(t, J=7.2 Hz, 1H); 7.25(d, J=7.8 Hz, 2H); 7.42(t, J=7.3 Hz, 2H)]

用实施例3中描述的方法,将N-(环丙基)甲基苯胺与3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯。得到3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(环丙基)甲基-N-苄基苯甲酰胺,灰白色粉末。NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 0.09(m, 2H); 0.39(d, J=6.3 Hz, 3H); 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H); 1.28(m, 1H); 1.69(dd, J<sub>1</sub>=7.4 Hz, J<sub>2</sub>=11.5 Hz, 1H); 2.04(dd, J<sub>1</sub>=6.6 Hz, J<sub>2</sub>=11.0 Hz, 1H); 2.30(br d, J=12.1 Hz, 1H); 2.40-2.54(m, 2H); 2.67(br d, J=9.8 Hz, 1H); 2.85(dd, J<sub>1</sub>=7.4 Hz, J<sub>2</sub>=13.7 Hz, 1H); 3.16(dd, J<sub>1</sub>=4.5 Hz, J<sub>2</sub>=14.7 Hz, 1H); 3.72(d, J=7.0 Hz, 2H); 4.77(s, 1H); 5.12(d, J=10.0 Hz, 1H); 5.18(d, J=15.6 Hz, 1H); 5.70-5.85(m, 1H); 6.44(d, J=7.3 Hz, 1H); 6.57(s, 1H); 6.65(d, J=8.0 Hz, 1H); 7.02-7.33(m, 10H); 9.33(s, 1H)。质谱(C<sub>1</sub>-CH<sub>4</sub>)m/e: 510(m+1, 61%), 356(42%), 153(100%)。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+8.9°(绝对乙醇, c=1.1)。

将游离胺溶于乙醇中,用氯化氢的乙醇溶液滴于至PH3.75,接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀,得到单盐酸盐,吸水的灰白色粉末。计算值(C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>HCl·1.25H<sub>2</sub>O): C, 69.

70; H, 7.53; N, 7.39; Cl, 6.23。实测值: C, 69.82; H, 7.52; N, 7.36; Cl, 6.28。

### 实施例 17

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-烯丙基-N-苄基苯甲酰胺

用 Schellenberg 描述的一般方法 (Schellenberg, K. A. J. Org. Chem. 1963, 28, 3259), 由苯胺和丙酮经还原胺化反应制备 N-异丙基苯胺 [NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.13 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H); 3.58 (m, 1H); 5.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H); 6.49 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H); 6.55 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H); 7.06 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H) ]

用实施例 3 中描述的方法, 将 N-异丙基苯胺与 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合, 脱保护基和提纯。得到 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-异丙基-N-苄基苯甲酰胺, 灰白色固体。NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.92 (d,  $J=6.1$  Hz, 3H); 0.99 (d,  $J=5.9$  Hz, 3H); 1.11 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H); 1.70 (dd,  $J_1=7.2$  Hz,  $J_2=11.1$  Hz, 1H); 2.07 (dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=10.6$  Hz, 1H); 2.33 (br d,  $J=9.9$  Hz, 1H); 2.42-2.54 (m, 2H); 2.68 (br d,  $J=10.4$  Hz,

1H); 2. 859dd,  $J_1=6.5\text{Hz}$ ,  $J_2=13.9\text{Hz}$ , 1H); 3. 16(dd,  $J_1=4.9\text{Hz}$ ,  $J_2=14.1\text{Hz}$ , 1H); 4. 75(s, 1H); 4. 85(m, 1H); 5. 10(d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H); 5. 18(d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H); 5. 70—5. 84(m, 1H); 6. 50(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H); 6. 59(s, 1H); 6. 65(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H); 7. 03—7. 32(m, 10H); 9. 33(s, 1H)。质谱( $\text{Cl}-\text{CH}_4$ ) $m/e$ : 498( $M+1$ , 100%), 344(43%), 153(76%)。  $[\alpha]_D^{20}=6.4^\circ$  (绝对乙醇,  $c=1.4$ )。

将游离胺溶于乙醇中, 用氯化氢的乙醇溶液滴于至 PH4. 0, 接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀, 得到单盐酸盐, 吸水的灰白色粉末。计算值( $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ): C, 70. 76; H, 7. 61; N, 7. 74; Cl, 6. 53。实测值: C, 71. 01; H, 7. 83; N, 7. 49; Cl, 6. 41。

### 实施例 18

3—(( $\alpha\text{R}$ )— $\alpha$ —((2S, 5R)—4—烯丙基—2, 5—二甲基—1—哌嗪基)—3—羟基苄基)—N—环丙基—N—苄基苯甲酰胺

用胺芳基化的 Barton 方法(Barton, D. H. ; Finet, J. P. ; Khamsi; J. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 887)制备 N—环丙基苄胺。在室温和氮气氛下将环丙基胺(1. 0g, 17. 5mmol)加入二氯甲烷(30ml)中, 三苯基铋(9. 25g, 21. 0mmol)和乙酸铜(1. 6g, 8. 75mmol)中混合物搅拌 8 小时, 用短的硅藻土填料过滤去任何不溶物质, 用硅胶柱(4cm $\times$ 10CM)色谱提纯。用

乙烷/乙酸乙酯(95/5)洗脱。在减压下汽提出含有需要产物的馏分中的所有挥发组分,得到N-环丙基苯胺(0.8g)。NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.37(m, 2H); 0.68(m, 2H); 2.30(m, 1H); 6.03(br s, 1H); 6.56(t, J=7.4Hz, 1H); 6.70(d, J=8.2Hz, 2H); 7.09(t, J=7.8Hz, 2H);

用实施例3中描述的方法,将N-环丙基苯胺与3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯。得到3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-环丙基-N-苯基苯甲酰胺,黄色粉末。NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.44(m, 2H); 0.70(m, 2H); 0.93(d, J=6.1Hz, 3H); 1.01(d, J=5.7Hz, 3H); 1.74(dd, J<sub>1</sub>=7.7Hz, J<sub>2</sub>=11.8Hz, 1H); 2.05(dd, J<sub>1</sub>=6.8Hz, J<sub>2</sub>=11.1Hz, 1H); 2.39(br d, J=10.5Hz, 1H); 2.41-2.54(m, 2H); 2.69(br d, J=11.8Hz, 1H); 2.83(dd, J<sub>1</sub>=6.6Hz, J<sub>2</sub>=13.6Hz, 1H); 3.05-3.36(m, 2H); 4.83(s, 1H); 5.10(d, J=9.8Hz, 1H); 5.179d, J=17.4Hz, 1H); 5.70-5.86(m, 1H); 6.57(d, J=7.1Hz, 1H); 6.63(s, 1H); 6.65(d, J=8.2Hz, 1H); 7.03-7.38(m, 10H); 9.34(s, 1H)。质谱(Cl-CH<sub>4</sub>)m/e: 496(M+1, 100%), 342(45%), 153(90%)。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=7.1°(绝对乙醇, c=1.1)。

将游离胺溶于乙醇中,用氯化氢的乙醇溶液滴于至PH3.95,接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀,得到单盐酸盐,吸水的桔黄色粉末。计算值(C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>HCl·1.50H<sub>2</sub>O): C, 68.

74;H,7.39; N,7.51; C1,6.34。实测值:C,68.56; H,7.49; N,7.26; C1,6.37。

### 实施例 19

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(3-氟苄基)苯基酰胺

用实施例 3 中描述的方法,制备 3-氟-N-乙基苯胺 [NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,200MHz): $\delta$ 1.18(t,J=7.2Hz,3H);3.02(dq,J<sub>1</sub>=7.2Hz,J<sub>2</sub>=7.2Hz,2H);5.86(br m,1H);6.24-6.42(m,3H);7.07(q,J=7.8 Hz,1H)],将 3-氟苯胺和乙酸酐与 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯。得到(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(3-氟苄基)苯基酰胺,白色固体。NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,200MHz): $\delta$ 0.92(d,J=6Hz,3H);0.96(d,J=6Hz,3H);1.05(t,J=7Hz,3H);1.7(m,1H);2.05(m,1H);2.3(m,1H);2.5(m,2H);2.7(m,1H);2.9(m,1H);3.2(m,1H);3.9(q,J=7Hz,2H);4.8(s,1H);5.1(d,J=10Hz,1H);5.2(d,J=16Hz,1H);5.8(m,1H);6.45(d,J=8Hz,1H);6.6(s,1H);6.65(d,J=Hz,1H);6.9(d,J=8Hz,1H);7.0-7.2(m,3H);7.2-7.4(m,5H);9.35(s,1H)。 $[\alpha]_D^{20}=+4.3^\circ$ (无水 EtOH,c=3.9)。计算值(C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>HCl0.5H<sub>2</sub>O);C,

68.06;H,7.00;N,7.68;Cl,6.48。实测值:C,68.10;H,7.04;N,7.63;Cl,6.42。质谱( $\text{Cl}-\text{CH}_4$ ) $m/e$ :502( $M+1$ ,39%),501( $M$ ,9%),348(29%),153(100%)。

### 实施例 20

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苄基)-N-丙基苯甲酰胺

用实施例 3 中描述的方法,制备 2-氟-N-丙基苯胺 [NMR(DMSO- $d_6$ ,200MHz): $\delta$  0.93(t, $J=7.4$  Hz,3H);1.59(m,2H);3.04(q,6.5 Hz,2H);5.33(br m,1H);6.47-6.58(m,1H);6.70(t, $J=8.1$ Hz,1H);6.93-7.05(m,2H)]将 2-氟苯胺和丙酸酐与 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯。得到(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(2-氟苄基)-N-丙基苯甲酰胺,白色固体。NMR(DMSO- $d_6$ ,200MHz): $\delta$ 0.9-1.05(m,9H);1.5(m,2H);1.7(m,1H);2.05(m,1H);2.3(m,1H);2.5(m,2H);2.7(m,1H);2.85(m,1H);4.8(br s,1H);5.1(d, $J=10$  Hz,1H);5.2(d, $J=16$  Hz,1H);5.8(m,1H);6.5(d, $J=8$  Hz,1H);6.65(d, $J=8$  Hz,1H);7.0-7.4(m,9H);9.3(s,1H)。 $[\alpha]_D^{20}=+1.8^\circ$ (绝对乙醇, $c=2.8$ )。计算值( $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_2\text{HCl}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ );6,69.05;H,7.55;N,7.55;Cl,6.37。实

测值: C, 68.94; H, 7.19; N, 7.75; Cl, 6.41。质谱(CI-CH<sub>4</sub>)m/e: 516(M+1, 93%), 515(M, 29%), 362(26%), 153(100%)。

### 实施例 21

(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(2-氟苄基)苯甲酰胺

用实施例 3 中描述的方法, 制备 2-氟-N-乙基苯胺 [NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ 1.16(t, J=7.1 Hz, 3H); 3.11(dq, J<sub>1</sub>=7.2 Hz, J<sub>2</sub>=6.5 Hz, 2H); 5.30(br m, 1H); 6.48-6.59(m, 1H); 6.70(t, J=8.5 Hz, 1H); 6.92-7.06(m, 2H)], 将 2-氟苯胺和乙酰与 3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合, 脱保护基和提纯。得到(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(2-氟苄基)苯甲酰胺, 浅黄色蜡状物。NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.9(d, J=6 Hz, 3H); 0.95(d, J=6 Hz, 3H); 1.1(t, J=7 Hz, 3H); 1.7(m, 1H); 2.1(m, 1H); 2.3(m, 1H); 2.7(m, 1H); 2.85(m, 1H); 3.8(br m, 2H); 4.8(br s, 1H); 5.1(d, J=10 Hz, 1H); 5.2(d, J=17 Hz, 1H); 5.8(m, 1H); 6.45(m, 1H); 6.5(s, 1H); 6.65(m, 1H); 7.0-7.4(m, 9H); 9.35(s, 1H)。质谱(CI-CH<sub>4</sub>)m/e: 502(m+1, 89%), 501(M, 17%), 348(36%), 153

(100%)。

### 实施例 22

(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-丙基苯甲酰胺

用实施例 3 中描述的方法,制备 3-氟-N-丙基苯胺 [NMR(DMSO- $d_6$ , 200 MHz);  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$  Hz, 3H); 1.56(m, 2H); 2.97(q, 6.9 Hz, 2H); 5.93(br m, 1H); 6.22-6.43(m, 3H); 7.06(q,  $J=7.8$  Hz, 1H)] 将 3-氟苯胺和丙酸酐与 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯,得到 (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-丙基苯甲酰胺,浅米色固体。NMR(DMSO- $d_6$ , 200 MHz);  $\delta$  0.9-1.05(m, 9H); 1.5(m, 2H); 1.7(m, 1H); 2.05(m, 1H); 2.3(m, 1H); 2.5(m, 2H); 2.7(m, 1H); 2.85(m, 1H); 3.8(m, 2H); 4.8(s, 1H); 5.1(d,  $J=10$  Hz, 1H); 5.2(d,  $J=16$  Hz, 1H); 5.8(m, 1H); 6.45(d,  $J=8$  Hz, 1H); 6.6(s, 1H); 6.7(d,  $J=8$  Hz, 1H); 6.9(d,  $J=8$  Hz, 1H); 7.0-7.4(m, 9H); 9.3(s, 1H)。 $[\alpha]_D^{20} = +4.3^\circ$  (绝对乙醇,  $c=1.5$ )。计算值( $C_{32}H_{38}FN_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.75 H_2O$ ): C, 67.95; H, 7.22; N, 7.43; Cl 16.27。实测值: C, 67.72; H, 7.19; N, 7.48; Cl, 6.30。质谱( $C1-CH_4$ ) $m/e$ : 516(M+1, 100%),

515(M, 22%), 362(30%), 153(73%)。

### 实施例 23-24

下列化合物的制备包括:形成适当取代的苯胺(根据实施例 3 中描述的方法从母体苯胺和合适的羧酸酐得到),将其与 3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基)苯甲酰氯偶合,脱保护基和提纯。根据实施例 3 中描述的方法可用氯化氢乙醇溶液制备单盐酸盐。

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-丙基苯甲酰胺

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-乙基-N-(4-甲氧基苄基)苯甲酰胺

### 实施例 25

3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,SR)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(N-(3-氟苄基)-N-甲氧基基甲酰基)苄基单磷酸酯

在氮气氛下将(+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺(实施例 7, 0.05g, 1.03mmol)溶于无水吡啶(8ml)中。在冰和甲醇浴中将该溶液冷却至-

10℃。将磷酸氯(394mg)缓慢地加入冷溶液中。将反应混合物加热至室温和在氮气氛下搅拌过夜。

将水(2ml)逐滴加入溶液中。溶液在室温下搅拌15分钟,在减压下除去所有挥发组分。剩余物的离子喷射质谱分析表明粗的固体主要是需要的3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(N-(3-氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基)苯基单磷酸酯(ISM M+H峰=568.1)。该磷酸酯可以用离子交换色谱以单铵盐分离。

### 实施例 26

(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺

根据实施例7中描述的方法,粗的3-(((2R,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(1H-苯并三唑-1-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺由(2R,5S)-1-烯丙基-2,5-二甲基哌嗪(1.89g)、苯并三唑(1.39g)和N-(3-氟苯基)-3-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺(3.0g)在甲苯中制备。

将3-溴苯甲醚(4.36g)溶于无水四氢呋喃(40ml)中,在氮气氛下冷却到-78℃。用注射器向溶液液中缓慢地加入正丁基锂的己溶液(9.2ml 2.5M溶液)。在-78℃搅拌25分钟后该溶液变成白色和有点粘稠。该溶液用双头针管加入含

有在四氢呋喃(60ml)中的溴化镁醚合物(6.02g),在室温下搅拌1小时。粗的3-(((2R,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(1H-苯并三唑-1-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺的甲苯溶液加入刚制备的溴化芳基镁试剂中。在加入时溶液稍微升温,变成浑浊的黄褐色。在室温下搅拌2.5小时,小心地加入0.5M盐酸直到溶液PH=5。产物用100ml乙酸乙酯萃取,在真空下除去溶剂。在室温下将剩余物溶于25ml 3N盐酸中。加入乙醚,分离出酸性水层。水层第二次用乙酸乙酯洗涤,用氢氧化钠水溶液调节PH=10。产物用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯部分,用稀氢氧化钠溶液洗涤以除去任何剩余的苯并三唑,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,在减压下蒸发。粗产物用硅胶柱色谱提纯,用二氯甲烷中1%乙醇作洗脱液,得到1.71g (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺,白色结晶固体,异构体纯度>98%(按照HPLC测定,在m-Bondapak C-18柱(125Å,3.9×300mm,Waters Chromatography Division, Millipore Corporation, Milford, Massachusetts)上进行,用70%甲醇和30%0.1M乙酸铵水溶液作洗脱液,流速1ml/min)。NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  0.91(d,J=6.0 Hz,3H);1.00(d,J=6.2Hz,3H);1.69(dd,J<sub>1</sub>=7.1 Hz,J<sub>2</sub>=11.0Hz,1H);2.05(dd,J<sub>1</sub>=7.5, J<sub>2</sub>=11.0Hz,1H);2.31(br d, J=9.3 Hz,1H);2.42-2.53(m,2H);2.69(br d,J=112. Hz,1H);2.85(dd,J<sub>1</sub>=7.0 Hz,J<sub>2</sub>=14.1 Hz,

1H); 3.18 (dd,  $J_1=5.5\text{Hz}$ ,  $J_2=13.5\text{Hz}$ , 1H); 3.37 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 4.88 (s, 1H); 5.12 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H); 5.18 (d,  $J=15.7\text{Hz}$ , 1H); 5.70—5.83 (m, 1H); 6.58 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H); 6.70 (s, 1H); 6.84 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H); 6.94 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H); 7.02—7.14 (m, 2H); 7.18—7.34 (m, 6H); 9.31 (s, 1H)。质谱 (Cl—CH<sub>4</sub>) m/e: 502 (M+1, 100%), 348 (81%), 153 (12%)。  $[\alpha]_D^{20} +7.73^\circ$  (绝对乙醇, c=1.1)。

将游离胺溶于乙醇中, 用氯化氢的乙醇溶液滴定至 PH4.0, 接着从二氯甲烷中用乙醚沉淀, 得到单盐酸盐, 吸水的浅黄色粉末。计算值 (C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F HCl 0.5 H<sub>2</sub>O): C, 68.06; H, 7.00; N, 7.68; Cl, 6.48。实测值: C, 68.13; H, 7.12; N, 7.55; Cl, 6.35。

### 实施例 27

(+)-3-((αR)-α-((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基)-N-乙基-N-(4-氟苄基)苯甲酰胺

用实施例 7 中描述的方法, 由粗的 3-(((2R,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-(1H-苯并三唑-1-基)甲基)-N-乙基-N-(4-氟苄基)苯甲酰胺(实施例 12 中)和 3-溴苯甲醚制备标题化合物。NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.91 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H); 0.99 (d,  $J$

=6.3Hz, 3H); 1.08 (t, J=7.0Hz, 3H); 1.71 (dd, J<sub>1</sub>=7.0, J<sub>2</sub>=11.0Hz, 1H); 2.03 (dd, J<sub>1</sub>=7.1, Hz, J<sub>2</sub>=10.9HZ, 1H); 2.31 (d, J=11.2Hz, 1H); 2.40—2.57 (m, 2H); 2.67 (d, J=11.5Hz, 1H); 2.84 (dd, J<sub>1</sub>=6.6 Hz, J<sub>2</sub>=13.9 Hz, 1H); 3.17 (dd, J<sub>1</sub>=5.5Hz, J<sub>2</sub>=13.9Hz, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.83 (q, J=7.0Hz, 2H); 4.83 (s, 1H); 5.11 (d, J=10.2Hz, 1H); 5.18 (d, J=16.4Hz, 1H); 5.63—5.85 (m, 1H); 6.60 (d, J=7.4Hz, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.84 (d, J=8.2Hz, 1H); 7.02—7.28 (m, 9H)。质谱 (Cl—CH<sub>4</sub>) m/e: 516 (M+1.38%), 362 (100%), 153 (16%)。

### 实施例 28

选择本发明的与合成实施例相同的化合物, 评价各种受体体系的体内阿片样受体活性, 包括小鼠输精管  $\delta$  受体促效作用 (小鼠输管 EP<sub>50</sub> 和豚鼠回肠  $\mu$  受体促效作用 (豚鼠回肠 EP<sub>50</sub>))

用于受体活性的试验方法如下。

体外生物试验: 输精管从小鼠中取出, 悬挂在组织浴室中的张力 0.5g 的铂电极之间, 组织浴室中含有下列组分的 Krebs 缓冲液 (毫摩尔): NaCl, 118; KCl, 4.75; CaCl<sub>2</sub>, 2.6; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.20; NaHCO<sub>3</sub>, 24.5; 和葡萄糖, 11。缓冲液用 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> 饱和, 保持在 37℃。组织在超大电压下用 10Hz 脉冲串刺激 400 毫秒; 脉冲串间隔 10 秒; 脉冲持续时间 0.5 毫

秒。完整的回肠(约 3cm 长)从豚鼠取出,悬挂在如对输精管描述的组织浴室中的张力 1g 的铂电极之间。改进的 Krebs 缓冲液还含有  $\text{MgSO}_4$  (1.20mM)。回肠在超大电压下用 0.1Hz 电方波脉冲 0.5 秒脉冲持续时间刺激。测定化合物不同累积浓度对电诱导的肌肉收缩的抑制百分数。由表示对应答的剂量浓度的曲线外推求出  $\text{ED}_{50}$  (J. A. H. Lord, A. A. Water—firdl, J. Hughes, H. W. Kosterlitz, Nature, 267, 495(1977))。

试验结果如下面表 A 所示。

表 A

体外阿片样受体活性<sup>a</sup>

实施例	<u><math>\delta</math> 受体</u>	<u><math>\mu</math> 受体</u>
	小鼠输精管 $\text{ED}_{50}$ (nM)	豚鼠回肠 $\text{ED}_{50}$ (nM)
2	0.48(8)	1.23(12)
3	0.35(12)	0.67(8)
5	0.93(12)	1.08(12)
7	0.47(8)	3.3(8)
12	0.39(11)	4.0(4)
14	0.39(4)	4.4(4)

a 数值是几次试验的平均值

## 实施例 29

痛觉丧失活性用大鼠(雄性 Spraque—Dawley CD 种, 在约 300g)在尾静脉内注射后尾夹紧试验进行评价。6—8 只一组动物静脉内注射在消毒的 5% 右旋糖溶液中的化合物, 其浓度为 1—5mg/ml。注射后 5 分钟, 将动脉钳(Fisher Scientific Co., 自紧式动脉钳, 产品目录# 08—905)夹在自尾尖约 1 英寸的尾部, 以引起短时间(最长 20 秒)压力疼痛。疼痛应答由皮肤的任何不舒适, 如跳动、发出尖叫声, 和夹住钳子的转动判断。每个化合物的剂量应答用作图表示。痛觉丧失能力(半数最大有效量,  $ED_{50}$ )用在 20 秒内半数动物对动脉钳的压力不显示任何疼痛应答的剂量测定。实施例 7 和 12 化合物的抗疼痛  $ED_{50}$  剂量是 0.03mg/kg。

### 药物制剂

在下列制剂实施例中, “活性组分”可以是本发明的任何化合物, 例如式(1)和(2)的化合物。

## 实施例 30

### 片剂

下列制剂 A、B 和 C 由活性组分用聚乙烯吡咯烷酮溶液的湿颗粒化, 再加入硬脂酸镁和压缩制备。

### 制剂 A

	mg/片	mg/片
(a)活性组分	100	100
(b)乳糖	210	26
(c)聚乙烯吡咯酮 BP	15	9
(d)淀粉羟基乙酸钠	20	12
(e)硬脂酸镁	<u>5</u>	<u>3</u>
	350	150

#### 制剂 B

	mg/片	mg/片
(a)活性组分	100	100
(b)乳糖	150	—
(c)微晶纤维素	60	26
(d)聚乙烯吡咯酮	15	9
(e)淀粉羟基乙酸钠	0	12
(f)硬脂酸镁	<u>5</u>	<u>3</u>
	350	150

#### 制剂 C

	mg/片
活性组分	100
乳糖	200
淀粉	50
聚乙烯吡咯酮	5

硬脂酸镁	<u>4</u>
	359

下列制剂 D 和 E 用组分的混合物的直接压缩制备。

制剂 D

	mg/片活性组分100
预凝胶化淀粉	<u>50</u>
	150

制剂 E

	mg/片
活性组分	100
乳糖	150
微晶纤维素	<u>100</u>
	350

制剂 F(控制释放的制剂)

该制剂由下列组分用聚乙烯吡咯酮溶液的湿颗粒化,再加入硬脂酸镁和压缩制备。

	mg/片
(a)活性组分	500
(b)羟丙基甲基纤维素	
(Methocal KAM Premium)	112

(c)乳糖 B. P.	53
(d)聚乙烯吡咯酮 B. P. C.	28
(e)硬脂酸镁	<u>7</u>
	500

药物在 6—8 小时内释放,12 小时后完全释放。

### 实施例 31

胶囊制剂

制剂 A

胶囊制剂由混合上述实施例 30 中制剂 D 的组分和填充两部分的硬胶囊中制备。

制剂 B

	mg/胶囊
(a)活性组分	100
(b)乳糖	143
(c)淀粉羟基乙酸钠	25
(d)硬脂酸镁	<u>2</u>
	270

胶囊剂用混合上述组发并填充两部分的硬胶囊中制备。

制剂 C

	mg/胶囊
(a)活性组分	100
(b)大粒凝胶	<u>350</u>
	450

胶囊剂的制备包括:将大粒凝胶 4000BP 融化,活性组分分散在熔体中,熔体填充在两部分的硬胶囊中。

#### 制剂 D

	mg/胶囊
活性组分	100
卵磷脂	100
花生油	<u>100</u>
	300

胶囊剂的制备包括:将活性组分分散在卵磷脂和花生油中,分散液填充在软的弹性明胶胶囊中。

#### 制剂 E(控制释放胶囊)

下列控制释放胶囊剂的制备包括:用挤出机挤出组分(a)、(b)和(c),挤出物球化和干燥,干燥的球用控制释放膜(d)包覆,填充于两部分的硬明胶胶囊中。

	mg/胶囊
(a)活性组分	250
(b)微晶纤维素	125
(c)乳糖	125
(d)乙基纤维素	<u>13</u>
	513

### 实施例 32

#### 注射制剂

### 制剂 A

活性组分	5.0mg
盐酸溶液 0.1M	适量至 pH4.0—7.0
氢氧化钠溶液 0.1M	适量至 pH4.0—7.0
消毒水	适量至 10ml

将活性组分溶于大部分水(35—40℃)中,需要用盐酸或氢氧化钠调节 pH4.0—7.0。然后,批料用水配制成一定体积,通过消毒微孔过滤器过滤,装入消毒的 10ml 棕色玻璃瓶中,用消毒封闭物和密封盖密封。

### 制剂 B

活性组分	12.5mg
消毒的无热原的 pH7 的磷酸盐缓冲液	适量至 25ml

## 实施例 33

### 肌内注射剂

活性组分	4.0mg
苯甲醇	0.10g
Glycofural 75	1.45g
注射用水	适量至 4.00ml

将活性组分溶于呋喃亚甲基糖(glycofural)中。然后加入苯甲醇,溶解,加水到 4ml,所得混合物经微孔过滤器过滤,密封于无毒的玻璃安瓿瓶中。

### 实施例 34

糖浆

活性组分	0.025g
山梨醇溶液	0.10g
甘油	2.00g
苯甲酸钠	0.005g
调味剂, Peach 17.42.3169	0.0125ml
净化水	适量 to 5.00ml

将活性组分溶于甘油和大部分纯水的混合物中。苯甲酸钠水溶液加入该溶液中,再加入山梨醇溶液,最后加入调味剂。用纯水配制所需体积并充分混合。

### 实施例 35

栓剂	mg/栓
活性组分	30
硬脂肪, BP(Witepsol H15—Dynamit Nobel)	<u>1970</u> 2000

将五分之一 Witepsol H15 在有蒸汽夹套的锅中在最高温度 45℃ 融化。通过 200mm 筛筛分活性组分,在搅拌下加入熔融物中,用装有切头的 Siverson 混合,直到均匀分散。保

持混合物在 45℃,向悬浮液中加入 Witepsol H15,搅拌至均匀混合。全部悬浮液通过 250mm 不锈钢筛,在继续搅拌下冷却至 40℃。在温度 38—40℃,将 2.0g 混合物填充合适的 2ml 塑料模中。使栓剂冷却至室温。

### 实施例 36

下面列出有说明性的阴道栓剂,包括至少一种本发明的二芳基甲基哌嗪化合物。

#### 阴道栓剂

	mg/栓
活性组分	30
无水右旋糖	490
马铃薯淀粉	473
硬脂酸镁	7
	<hr/>
	1000

上述组分直接混合,并用得到的混合物直接压缩制备阴道栓剂。

### 实施例 37

下面列出的是其它有说明性的制剂,其中本发明的化合物可以有效地使用,包括剂量形式的口服悬浮液、注射悬浮液、喷雾悬浮液、气溶胶、粉末吸入剂和鼻滴液。

片剂	
式(I)化合物	25.0mg
乳糖 BP	48.5mg
微晶纤维素 BP	10.0mg
(“Avicel PH101”)	

低取代的羟丙基纤维素 BP	10mg
(“LHPC LH-11”)	
淀粉羟基乙酸钠 BP	3mg
(“Explotab”)	
聚乙烯吡咯酮 BP (“K30”)	3.0mg
硬脂酸镁 BP	0.5mg
	100.0mg

口服悬浮液	
式(I)化合物	50mg
微晶纤维素 RC591	75mg
蔗糖糖浆	3.5ml
羟基苯甲酸甲酯	5ml
色料	0.01%W/V
樱桃调味剂	0.1/V
吐温 80	0.2V/V
水	至 5ml

### 注射悬浮液

式(I)化合物	1.5mg
聚乙烯吡咯酮(PVP)	170mg
吐温 80	0.2%v/v <sup>6</sup>
羟基苯甲酸甲酯	01%w/v
注射用水	至 3ml

### 胶囊剂

式(I)化合物	1.5mg
淀粉	150mg
硬脂酸镁	2.5mg

将上述组分填充硬明胶胶囊中。

### 喷雾悬浮液

式(I)化合物, 消毒	1.0mg
注射用水	至 10.0ml

将式(I)化合物分散于注射用水中,如同上述在消毒容器中消毒。在消毒条件下将悬浮液加入消毒的玻璃安瓿中,每安瓿 10ml,用玻璃熔融密封每个安瓿。

### 气溶胶制剂

式(I)化合物,微粉化的	1.0mg
气溶胶推进剂	至 5.0ml

将微粉化的式(I)化合物悬浮在气溶胶推进剂中。该悬

浮液在压力条件下通过阀孔加入预先制造的气溶胶金属罐中,每罐 5ml。

#### 粉末吸收剂

式(I)化合物,微粉化 1.0mg

乳糖 29.0mg

将微粉化的式(I)化合物与乳糖一起研制和混合。将得到的粉状混合物加入硬明胶胶囊壳中,每胶囊 30mg

#### 鼻滴液

式(I)化合物 20.0mg

羟基苯甲酸甲酯 10.0mg

注射用水 到 10.0ml

将式(I)化合物和羟基苯甲酸甲酯分散在注射用水中。将悬浮液装入合适的滴瓶中,每瓶 10ml,用夹紧滴瓶封闭和用瓶盖封闭。

### 实施例 38

下列制剂可用于含有至少一种本发明化合物作为活性组分的制剂的微浸剂的应用。

#### 微浸剂

活性组分 10mg

氯化钠	16g
盐酸溶液 0.1M	适量至 pH4.0—7.0
氢氧化钠溶液 0.1M	适量至 pH4.0—7.0
消毒水	适量至 20ml

将活性组分和氯化钠溶于大部分水(35—40℃)中,需要时用盐酸或氢氧化钠调节 pH 至 4.0—7.0。然后,批料用水配制成一定体积,通过消毒微孔过滤器过滤,装入消毒的 20ml 棕色玻璃瓶中,用消毒封闭物和密封盖密封。

### 实施例 39

#### 经皮给药

包括作为活性组分的式(I)化合物的组合物可以用于经皮给药器例如经皮给药的贴剂中。

含有经皮给药制剂的贴剂支撑物和其它物质放在使用者身体上以保持与其表皮接触延长时间。

这样的贴剂适于含有(I)任意缓冲的水溶液中的活性化合物,(2)溶解和/或分散在粘合剂中的活性化合物,或(3)分散在聚合物中的活性化合物。

活性化合物的浓度约 1% 至约 35%, 优选约 3% 至约 15%。

按照 Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986) 中一般描述的方法, 作为例子, 活性化合物可以通过电子激发或离子电渗从贴剂中释放出来。

## 实施例 40

含有本发明的化合物作为活性组分的经皮给药的制剂的具体例子如下：

经皮给药制剂

活性组分 200mg

酒精 USP 0.1ml

羟乙基纤维素

活性组分和酒精 USP 用羟乙基纤维素凝胶化，装入表面积 10cm<sup>2</sup> 的经皮给药器中。

实施本发明的方式

实施本发明的优选方式包括本发明优选化合物的合成（通过合适的合成方法，例如上述的苯并三唑合成路线合成），优选化合物选自称为 A、B、C、D、E、F、G 和 H 的化合物，和可药用的酯、盐和其它生理功能衍生物；和本发明的优选化合物在治疗症状和疾病中的用途，治疗的症状和疾病选自生理疼痛、腹泻、尿失禁、精神病、药物和酒精成瘾、肺、水肿、抑郁、气喘、气肿、窒息、识别的疾病和肠胃病。

在上述应用中，关于本发明化合物的用途，实施本发明的典型方式是以药物上安全和有效的剂量和合适的剂量形式将本发明的化合物用于动物受治疗者，例如人受治疗者，以引起所述动物受治疗者止痛。

本发明最优选的化合物是化合物 G, (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺。

### 工业实用性

本发明的化合物是用作受体结合物质的高选择性阿片样受体结合化合物,受体结合物质例如在证明/试验受体和神经传递功能的兴奋药/拮抗药中的共轭物。

本发明的化合物包括用于调解痛觉丧失的二苯甲基哌嗪化合物,以及用于治疗下列病症的化合物,治疗的症状例如药物成瘾、酒精成瘾、药物过量、神经病、肠胃病、尿失禁、腹泻、肺水肿、咳嗽、呼吸疾病。

本发明范围中最优选的化合物, (+)-3-(( $\alpha$ R)- $\alpha$ -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-哌嗪基)-3-羟基苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲酰胺,是显著优于以前用作止痛药的各种已知的  $\mu$  受体化合物的混合的  $\delta/\mu$  阿片样拮抗剂。