

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D401/06

C07D471/10

[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D401/14 C07D405/14

C07D409/14 A61K 31/445

/(C07D471/10,23

5:00,221:00)

[21] ZL 专利号 94192362.2

[45]授权公告日 2002 年 3 月 27 日

[11]授权公告号 CN 1081635C

[22]申请日 1994.4.22 [24]颁证日 2002.3.27

[21]申请号 94192362.2

[30]优先权

[32]1993.5.6 [33]US [31]08/058,606

[32]1994.3.28 [33]US [31]08/218,483

[32]1994.4.19 [33]US [31]08/225,371

[86]国际申请 PCT/US94/04498 1994.4.22

[87]国际公布 WO94/26735 英 1994.11.24

[85]进入国家阶段日期 1995.12.7

[73]专利权人 默里尔药物公司

地址 美国俄亥俄

[72]发明人 T·P·布克霍德尔 T·B·李

E·M·库拉兹 G·D·迈那德

[56]参考文献

AU-A-15916/92 1992.11.5 C07D211/76

EP474,561

1992.5.11

C07D295/13

审查员 薛俊英

[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 唐伟杰

权利要求书 8 页 说明书 187 页 附图页数 3 页

[54]发明名称 取代的吡咯烷-3-基-烷基-哌啶

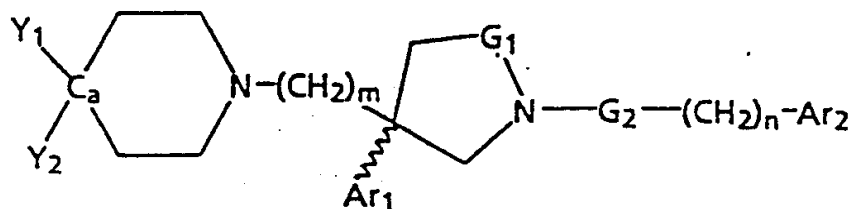
[57]摘要

本发明涉及取代吡咯烷-3-基-烷基哌啶类化合物,它们的立体异构体和它们的可以药用的盐,以及所述化合物的制备方法。本发明的化合物的有用的药理活性包括可用作速激肽拮抗剂,尤其是用作 P 物质和神经激肽 A 以及类似物质的拮抗剂。这类化合物具有的速激肽拮抗剂的性质,提示它们可以治疗神经炎和这里描述的其它疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 下面通式的化合物或其立体异构体或其药用盐，其中



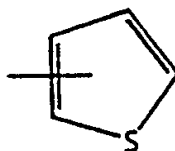
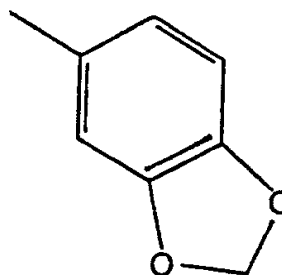
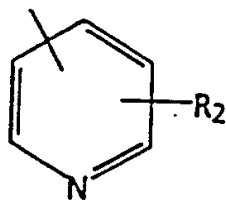
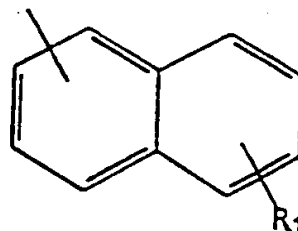
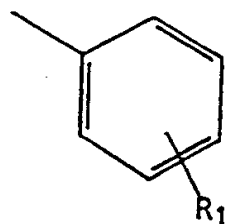
G_1 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

G_2 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

m 为 2 或 3；

n 为 0 或 1；

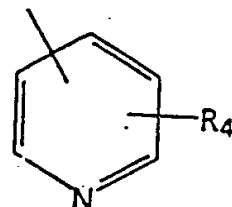
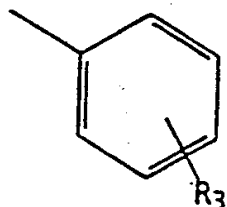
Ar_1 为选自下述基团的功能基：其中



R_1 为 1 至 3 个取代基, 这些取代基各自独立选自氢, 卤素, CF_3 及 $C_1 - C_6$ 烷氧基;

R_2 为氢;

Ar_2 为选自下述基团的基, 其中



R_3 为 1 至 3 个取代基, 这些取代基各自独立选自氢、卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基和 $C_1 - C_6$ 烷氧基;

R_4 为氢;

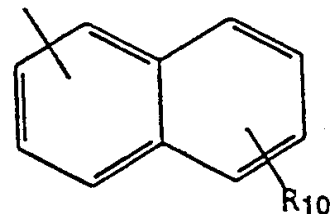
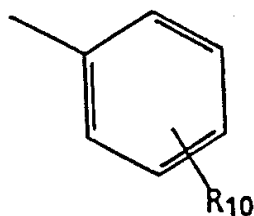
Y_1 独立选为 $-C(O)NHR_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 或 $-C(O)NR_8R_9$, 其中 R_5 选自氢、3-羟基-2-丁酰基- $C_1 - C_6$ 烷基酯, 2-戊二酰- $C_1 - C_6$ 烷基单酯, 以及 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

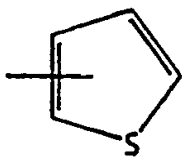
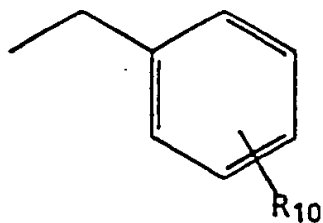
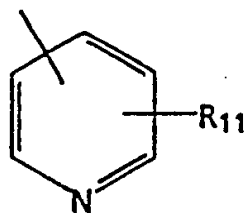
R_6 为 $C_1 - C_6$ 烷基;

R_7 为 $C_1 - C_6$ 烷基;

R_8 和 R_9 一块与连接的氮形成吗啉环, 哌啶环, 或吡咯烷环;

当 Y_2 个别地选择时, 为选自下述基团的基, 其中

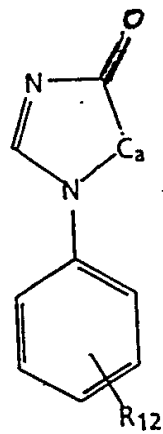
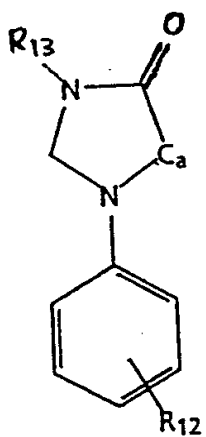


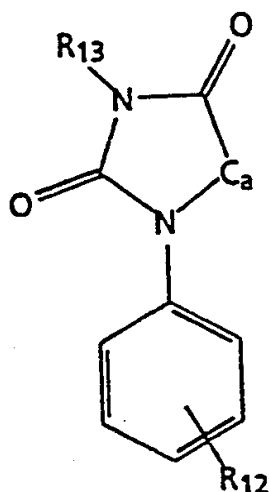


R_{10} 为氢;

R_{11} 为氢; 或

Y_1 和 Y_2 一块与和它们相连的碳形成螺环, 这些螺环选自下述基, 其中





连接的碳原子为 Ca;

R₁₂ 为 1 个选自氢和卤素的取代基;

R₁₃ 为氢,

条件是当 Y₂ = 苯基, Ar₁ = 3, 4 二氯苯基, m = 2, G₁ = 羰基,
G₂ = -CH₂-, n = 0, Ar₂ = 苯基时, Y₁ 不是 -C(O)NH₂.

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 m 为 2。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 G₁ 为 -CH₂-, G₂ 为 -C(O)-。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 G₁ 为 -C(O)-, G₂ 为 -CH₂-。

5. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) — 或 (—) — 8 —
[2 — [3 — (3, 4 — 二氯苯基) — 1 — (2, 6 — 二甲氧基苯甲酰基 —
吡咯烷 — 3 — 基] 乙基] — 1 — 苯基 — 1, 3, 8 — 三氮杂螺环 [4,
5] — 癸 — 4 — 酮, 或它们的混合物。

6. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) — 或 (—) — 1 —
[2 — [3 — (3, 4 — 二氯苯基) — 1 — (3, 4, 5 — 三甲氧基苯甲酰基 —
吡咯烷 — 3 — 基] 乙基] — 4 — 苯基哌啶 — 4 — 羧酰胺或它们的混

合物。

7. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - (2, 6 - 二甲氧基苯甲酰基) - 吡咯烷 - 3 - 基] 乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺, 或它们的混合物。

8. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - [2 - (2 - 甲氧基苯基) 乙酰基] - 吡咯烷 - 3 - 基] 乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺, 或它们的混合物

9. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - (2 - 甲氧基苯甲酰基) 吡咯烷 - 3 - 基] 乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺, 或它们的混合物。

10. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - (2, 4 - 二甲氧基苯甲酰基) - 吡咯烷 - 3 - 基] 乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺, 或它们的混合物。

11. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 2 - [(2 - [1 - 苯甲酰基 - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 - 3 - 基] 乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧基) 氨基] 戊二酸二甲酯或它们的混合物。

12. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - (苯甲酰基) - 3 - 基] 乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺, 或它们的混合物。

13. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 8

- [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - 苯甲酰基 - 吡咯烷 - 3 - 基]乙基] - 1 - 苯基 - 1, 3, 8 - 三氮杂螺环[4, 5]癸 - 4 - 酮, 或它们的混合物。

14. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 2 - [(1 - (2 - [1 - 苯甲酰基 - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 - 3 - 基]乙基) - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧基) - 3 - 羟基丁酸甲酯或它们的混合物。

15. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [1 - 苄基 - 3 - 萘 - 2 - 基 - 5 - 氧代 - 吡咯烷 - 3 - 基]乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺, 或它们的混合物。

16. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - (1 - 苯甲酰基 - 3 - 萘 - 2 - 基 - 吡咯烷 - 3 - 基)乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺或它们的混合物。

17. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基) - 吡咯烷 - 3 - 基]乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺。

18. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (-) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 1 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷 - 3 - 基]乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺。

19. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - [3 - 苯基 - 1 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷 - 3 - 基]乙基] - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酰胺, 或它们的混合物。

20. 权利要求 1 的化合物, 该化合物为 (+) - 或 (-) - 1 - [2 - [3 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯

甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺, 或它们的混合物。

21. 权利要求1的化合物, 该化合物为(+)-或(-)-1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-双(三氟甲基)-苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺, 或它们的混合物。

22. 权利要求1的化合物, 该化合物为(+)-或(-)-1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,5-二甲氧基-苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺, 或它们的混合物。

23. 权利要求1的化合物, 该化合物为(+)-或(-)-1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酸(2-二甲氨基-乙基)酰胺, 或它们的混合物。

24. 权利要求1的化合物, 该化合物为(+)-或(-)-1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺, 或它们的混合物。

25. 包含权利要求1的化合物和可以药用载体的药物组合物。

26. 权利要求25的药物组合物, 其包含权利要求2-24中之一的化合物和可以药用的载体。

27. 治疗神经炎疾病的药物组合物, 该组合物包含有效量的权利要求1至24的一种化合物以及可以药用的载体。

28. 治疗气哮喘的药物组合物, 该组合物包含治疗有效量的权利要求1至24的一种化合物和可以药用的载体。

29. 治疗疼痛的药物组合物，该组合物包含治疗有效量的权利要求 1 至 24 的一种化合物和可以药用的载体。

30. 治疗呼吸疾病的药物组合物，该组合物包含治疗有效量的权利要求 1 至 24 的一种化合物和可以药用的载体。

31. 治疗咳嗽的药物组合物，该组合物包含治疗有效量的权利要求 1 至 24 的一种化合物和可以药用的载体。

说明书

取代的吡咯烷—3—基—烷基—哌啶

多环胺化合物,包括在 EP 0512 901A 中描述的一些取代吡咯烷—3—基烷基哌啶,用作神经肽受体拮抗剂。

本发明涉及取代吡咯烷—3—基—烷基哌啶类化合物,它们的异构体,以及它们的可以药用的盐类(文中亦称作通式(I)的化合物,以及它们的制备方法。因而,提供新的有用化合物,它们的盐类,以及它们的制备方法,是本发明的目标。

本发明的化合物的药理性质可用作速激肽的拮抗剂,尤其是用作 P 物质、神经激肽 A,以及类似的物质的拮抗剂。对速激肽应答的拮抗作用可以通过阻断速激肽受体而产生。通过它们优先与 P 物质(神经激肽 1 受体, NK_1),神经激肽 A(神经激肽 2 受体, NK_2)如神经激肽 B(神经激肽 3 受体)结合,定义了 3 类速激肽受体。提供新的有用的速激肽拮抗剂,尤其是提供 P 物质如神经激肽 A(NKA)的拮抗剂,是本发明的目标。类似地,拮抗神经激肽 B(NKB)的活性也是重要的。本发明的一个特殊目标是显示 NK_1 和 NK_2 两种受体拮抗作用的化合物。

具有速激肽拮抗剂性质的化合物,证明可以治疗神经炎。神经

肽,包括速激肽,P物质和神经激肽A均由辣椒辣素敏感的感觉C—纤维神经释放。这些多肽产生的局部作用可以是组织特异的,这些作用包括血管舒张,微脉管漏出,粘液分泌,炎症细胞的康复,平滑肌收缩和神经调节。一般说来,拮抗P物质对它的优选受体(即NK₁)的影响将不妨碍神经激肽A对它的优选受体(即NK₂)的影响。所以,对NK₁和NK₂两种受体的拮抗作用的潜在好处应是减轻或防止通过这两种受体介导的疾病的临床表现。

本发明的进一步目标是提供一类化合物及它们的可以药用的盐类,用于治疗 and 预防需要用它们治疗的患者的各种疾病。由于本发明的化合物是速激肽的拮抗剂,所以它们在治疗与神经炎相关的疾病中有潜在的用途,包括治疗哮喘、变态反应,支气管炎,鼻炎,节段性回肠炎,溃疡性结肠炎。类风湿性关节炎,骨关节炎,偏头痛,膀胱炎和过敏性反应。速激肽拮抗剂还可能适宜于治疗疼痛、外周神经炎、咳嗽,呕吐、肝后神经痛,不利的免疫反应,由于血管舒张引起的血流疾病,眼病,例如结膜炎和皮肤病,例如接触性皮炎,异位性皮炎,荨麻疹,以及类似的疾病。各种中枢神经系统疾病,包括焦虑、抑郁、精神病,精神分裂症和痴呆亦可用速激肽拮抗剂进行治疗。

哮喘是可以速激肽拮抗剂进行治疗的特殊病情。在实验研究中,感觉神经肽,尤其是速激肽,例如P物质和神经激肽A,可以引起哮喘的许多病理生理学特征。神经激肽A引起呼吸道平滑肌收缩,增加呼吸道对其它支气管狭窄刺激的应答。P物质对一些本体的支气管狭窄虽然也有贡献,但引起粘液分泌,微脉管漏出以及舒血管的能力更强。P物质和神经激肽A两种速激肽都与免疫细胞的调节有关,这些免疫细胞包括乳房细胞、淋巴T细胞,巨噬细胞,嗜红细胞

和中性白细胞。Ichinose 等(见于 Lancet(1992)Vol. 340:1248—1251)已经在哮喘患者身上通过舒缓激肽诱发的支气管收缩证实了同时拮抗 $NK_1 + NK_2$ 两种受体的拮抗剂 FK224 的效力。

本发明的化合物均为新化合物。本发明的化合物起速激肽拮抗剂的作用,而且在治疗这里描述的疾病中有潜在的用途。本发明的进一步的目标是提供这类化合物,它们的立体异构体,或它们的可以药用的盐类,用于治疗或预防需要用它们进行治疗的病人的疾病。

图表一览表

反应路线	A
反应路线	B
反应路线	C
反应路线	D
反应路线	E
反应路线	F
反应路线	G
反应路线	H
反应路线	I
反应路线	J
反应路线	K
反应路线	L
反应路线	M

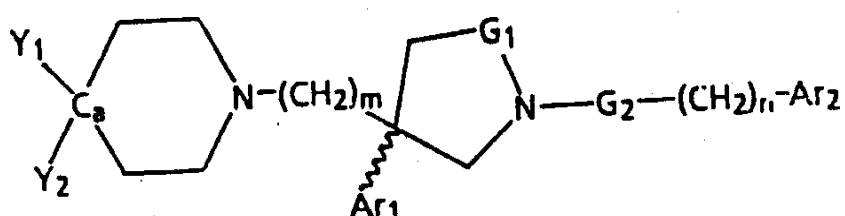
图 1a

图 1a—在 UC11 细胞中 PI 转化

图 1b—在 SKLB82=3 细胞中的 PI 转化

图 2—实施例 3 化合物对 SP 诱导的 PPE 抑制。

本发明涉及通式(1)的化合物,它们的立体异构体,它们的可以药用的盐,及所述化合物的制备方法:



其中

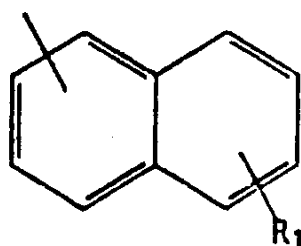
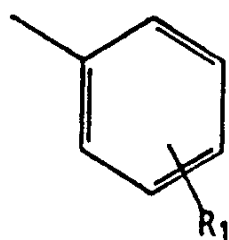
G_1 为 $\text{---CH}_2\text{---}$ 或 ---C(O)--- ;

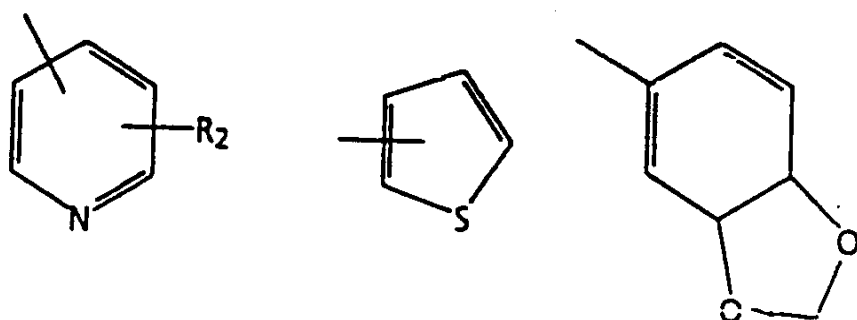
G_2 为 $\text{---CH}_2\text{---}$ 或 ---C(O)--- ;

m 为 2 或 3;

n 为 0 或 1;

Ar_1 为选自下述基团的基:





其中

R_1 为 1 至 3 个各自独立的取代基, 这些取代基选自氢、卤素、羟基, CF_3 , C_1-C_6 烷基, 及 C_1-C_6 烷氧基;

R_2 为 1 至 2 个各自独立的取代基, 这些取代基选自氢、卤素, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

Ar_1 为选自下述基团的基:



其中

R_3 为 1 至 3 个各自独立的取代基, 这些取代基选自氢、卤素, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

R_4 为 1 至 2 个各自独立的取代基, 这些取代基选自氢、卤素, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

当 Y_1 单独选择时为 $-C(O)NHR_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$, 或 $-C(O)NR_8R_9$

其中

R_5 选自氢, C_1-C_6 烷基, 3-羟基-丁酰-2-基- C_1-C_6 烷基酯, 戊

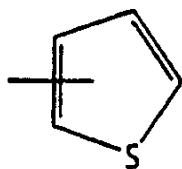
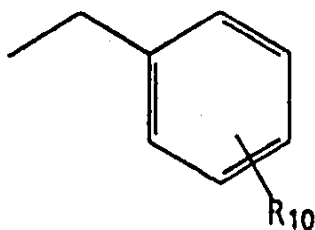
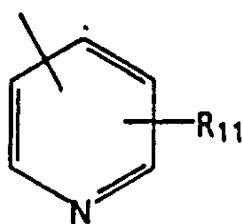
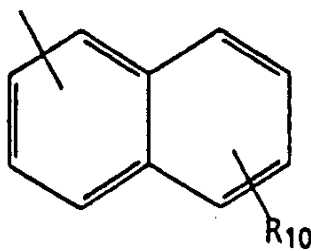
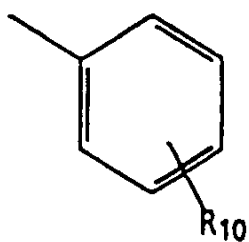
二酰—2—基— C_1-C_6 烷基酯, 以及 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$;

R_6 为 C_1-C_6 烷基;

R_7 为 C_1-C_6 烷基;

R_8 和 R_9 与连接的氮一起形成—吗啉环, 哌啶环, 4—甲基哌嗪环或吡咯烷环;

当 Y_2 单独地选择时为选自下述基团的基:

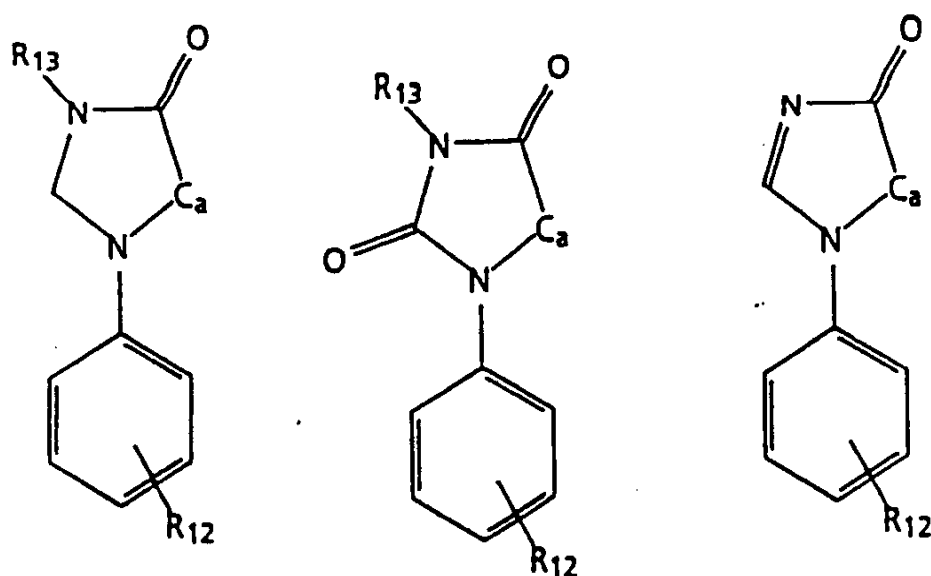


其中

R_{10} 为 1 至 3 个各处自独立的取代基, 这些取代基选自氢、卤素, CF_3 , C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

R_{11} 为 1 至 2 个各自独立的取代基, 这些取代基选自氢、卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基; 或

Y_1 和 Y_2 与相连的碳一起形成螺环, 这些螺环选自下述基团:



其中连接的碳为 C_a :

R_{12} 为 1 至 3 个各自独立的取代基, 这些取代基选自氢, 卤素, CF_3 ,

C_1-C_6 烷基, 及 C_1-C_6 烷氧基;

R_{13} 为氢, C_1-C_6 烷基, 或苄基。

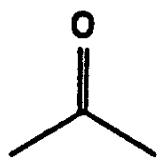
本发明还提供了使用通式(1)的化合物对需要这类化合物的病人进行治疗的方法, 包括给病人服用治疗有效量的通式(1)的化合物。

正如专业文献的常规技术之一所评价的, 当取代基的性质适宜时, 通式(1)的化合物可以以立体异构体的形式存在。在本申请书中只要提到通式(1)的一种化合物, 就意味着包括或者是它们的专一的立体异构体, 或者是它们的立体异构体的混合物。在标示这种立体异

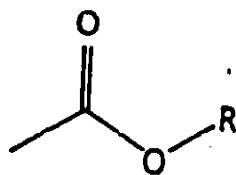
构的场合,在通式(1)代表的化合物的立体化学符号(+)和(—)之后再出现化合物名称。还应理解,在使用通式(1)的化合物这个术语和它们的优先的具体化时,还包括它的所有立体异构体,根基,盐类,药物配方如药物组合物。特别应当认识到,在取代的 2—(吡咯烷—3—基)—烷基哌啶中,吡咯烷的 3 个位置具有不对称性,因而可以是(+)或(—)构型,或可以是它们的混合物。专一的立体异构体可以通过立体未属性合成制备,或采用文献中的已知技术分离或转化,例如用手性固定相色谱分离,酶拆分,或与用于此目的的试剂先生成加成盐然后分步结晶,见于“Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, Wiley(1981)。

本申请使用的一些术语说明如下:

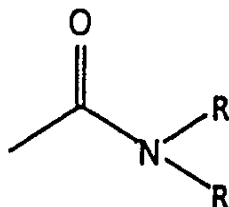
- a)“卤素”指氟、氯、溴或碘原子;
- b)“ C_1-C_6 烷基”指含 1 至 6 个碳原子的支链或直链烷基,例如甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,叔丁基,戊基,环戊基,己基,环己基等;
- c)“ C_1-C_6 烷氧基”指含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基,例如甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基,叔丁氧基等;
- d)—C(O)—和—CO—指下面通式的羰基:



- e)“ $\sim$ ”指一根立体化学没有指定的键;
- f)—CO₂R 和—C(O)OR 指下面通式的基:

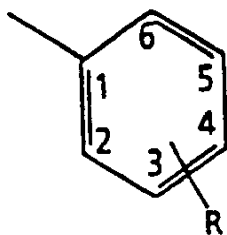


g) $-C(O)NRR$ 指下面通式的基:



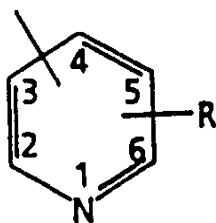
h) 正如在实施例和制备中使用的那样, 下面的谜语有指定的含义:
 “g”指克, “mg”指毫克, “mmol”指毫摩尔, “ml”指毫升, “cm”指厘米,
 “l”指升, “℃”指摄氏度, “Rf”指保留因子, “mp”指熔点, “dec”指分
 解, “[α]_D²⁰”指在 1 分米的池中, 20℃, 钠的 D 光下测得的旋光率, “C”
 指以 g/ml 为单位的浓度, “TFA”指三氟乙酸, “THF”指四氢呋喃,
 “DMF”指二甲基甲酰胺, “M”指摩尔, “ μ l”指微升, “HPLC”指高敏液
 相色谱, “eq”指当量; “h”指小时, “N”指正, “X”指次数, “NaHMDS”指
 六亚甲基二硅氮基化钠或双—(三甲基硅基)氨基钠, “EBA”指溴乙
 酸乙酯, “LiAlH₄”指氯化锂铝, “NMM”指 4—甲基吗啉, “aryl₁”指
 Ar₁, “aryl₂”指 Ar₂, “Boc”或“t—Boc”指叔丁氧羰基; “EDC”指 1—(3—
 二甲基氨基丙基)—3—乙基碳化二亚胺盐酸盐; “HOBT”或“HOBT”
 指 1—羟基苯并三唑的水合物, “Rt”指保留时间, “K₂CO₃”指碳酸钾,
 “Na₂SO₄”指硫酸钠, “MgSO₄”指硫酸镁, “H₂O”指水, “SOCl₂”指氯化亚
 砷, “NaOH”指氢氧化钠, “CH₃CN”指乙腈, “KOH”指氢氧化钾;

i) 下面的表示



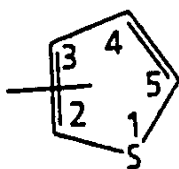
指苯基或取代苯基,还应理解到该基团是以1位与结构式的其它部分连接,R代表的1个或多个取代基可以连接在2,3,4,5,或6的任何位;

j)下面的表示:



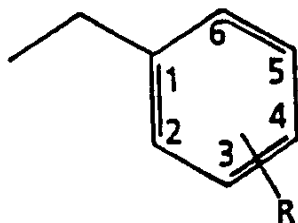
指吡啶,取代吡啶,吡啶基,或取代的吡啶基,应理解到,该基团可以通过2位,3位或4位与结构式的其它部分连接,还应理解到,当它以2位去连接时,由R表示的1个或多个取代基可以连接到3,4,5或6的任何位置,当它以3位去连接时,由R表示的1个或多个取代基可以连接取到2,4,5或6的任何位置,当它以4位去连接时,以R表示的1个或多个取代基可以连接到2,3,5或6的任何位置;

k)下面的表示:



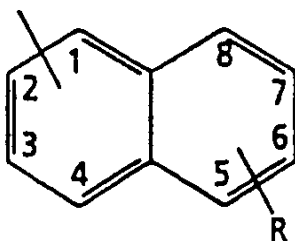
指噻吩基, 噻吩或苯硫基, 并应理解, 它的连接位置是 2—位或 3—位;

l) 下面的表示



指苄基或取代苄基, 并应理解, 由 R 表示的 1 个或多个取代基可以连接到 2, 3, 4, 5 或 6 的任何位;

m) 下面的表示:



指萘基, 取代萘基, 萘基, 取代萘基, 应理解到, 该基可连到 1 位或者 2 位, 还应理解到, 当该基连到 1 位时, 由 R 表示的 1 个或多个取代基可以连接到它的 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 的任何位置, 当该基连到 2 位时, 由 R 代表的 1 个或多个取代基可以连接到它的 1, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 的任何位置;

n) “它们的可以药用的盐类”是指它们与酸或碱加合生成的盐类。

o) “对映异构过量”或“ee”指 1 种异构体 E_1 在两种异构体的混合物, $E_1 + E_2$, 中过量的百分数, 公式为:

$$\frac{(E_1 - E_2)}{(E_1 + E_2)} \times 100\% = ee$$

(+)指右旋体,(-)指左旋体。

“可以药用的酸加合盐”指通式(1)表示的硷性化合物或它们任何中间体与任何一种无毒的有机酸或无机酸生成的加合盐。可以生成适宜的盐的描述性的无机酸包括氯氢酸,溴氢酸,硫酸和磷酸,以及酸的金属盐,例如磷酸一氢钠,和硫酸氢钾。可以生成适宜的盐的描述性的有机酸包括一元羧酸、二元羧酸或三元羧酸。这类酸的描述性例子包括乙酸,乙醇酸,乳酸,戊酸,丙二酸,丁二酸,戊二酸,富马酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,抗坏血酸,马来酸,羟基马来酸,苯甲酸,羟基苯甲酸,苯乙酸,桂皮酸,水杨酸,2-苯氧基苯甲酸,对甲苯磺酸,和磺酸,例如甲磺酸和羟基乙磺酸。这类盐可以以水合物的形式存在,也可以实质上不含结晶水。一般说来,这些化合物的酸加合盐与游离碱相比都溶于水和各种亲水性有机溶剂,通常都有多熔点。

“可以药用的碱加合盐”指通式(1)表示的酸性化合物或它的任何中间体与任何一种无毒的有机碱或无机碱生成的加合盐。可以生成适宜的盐的描述性的这类碱包括碱金属或碱土金属的氢氧化物,例如氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙,氢氧化镁或氢氧化钡;氨,以及脂肪胺,脂环胺或芳香胺,例如甲胺,二甲胺,三甲胺和甲基吡啶。与这些化合物可以生成一元或二元碱的盐。

下面给出通式(1)的化合物的优先的具体化:

- 1)当 Y_1 和 Y_2 独立地选择时,优先的具体化是其中 Y_1 选为 $-C(O)NHR_5$;
- 2)当 Y_1 和 Y_2 独立地选择时,优先的具体化是其中 Y_2 选为苯基或取代苯基;
- 3)优选的具体化是 m 为 2;

- 4) 优先的具体化是 n 为零;
- 5) 优先的具体化是 G_1 为 $-\text{CH}_2-$, G_2 为 $-\text{C}(\text{O})-$;
- 6) 优先的具体化是 G_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$, G_2 为 $-\text{CH}_2-$ 。

应当理解到,通过要求 1 个或多个上面的优先具体化,可以选择通式(1)的进一步优先的具体化。

本发明的化合物命名按照 Springer—Verlag, Heidelberg (1990 版, 1991) 发明的拜尔斯登研究所的 AUTONOM 程序, 1.0 片版产生的, 表 1 中给出了它们的来自 AUTONOM 程序的名称, 以及对应的实施例号。

表 1

实施例号	普通名称
9	8—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三嗪螺环[4,5]癸—4—酮
3	1—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺
5	1—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺
4	1—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—[2—(2—甲氧基苯基)乙酰基]—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺

- 13 1—[2—[3—(3,4—二氣苯基)—1—(2—甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺
- 2 1—[2—[3—(3,4—二氣苯基)—1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺
- 6 1—[(2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氣苯基)—吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基—哌啶—4—羧基)—氮基]戊二酸二甲酯
- 11 1—[2—[1—苄基—3—(3,4—二氣苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺
- 1 1—[2—[3—(3,4—二氣苯基)—1—苯甲酰基—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
- 10 8—[2—[3—(3,4—二氣苯基)—1—苯甲酰基—吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—4—酮
- 7 2—[(1—(2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氣苯基)—吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧基)氮基]—3—羟基丁酸甲酯
- 12 1—[1—苄基—3—萘—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺
- 8 1—[2—(1—苯甲酰基—3—萘—2—基—吡咯烷—3—基)乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

- 20 (十)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基—苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
- 21 (—)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基—苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
- 23 (1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基—苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
- 24 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—双(三氯甲基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
- 25 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基—苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
- 26 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基—苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸(2—二甲基氨基乙基)酰胺
- 27 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基—苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
- 22 1—[2—[3—苯基—1—(3,4,5—三甲氧基—苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

本发明包括的化合物的描述性例子有：

- 8—[2—3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氯杂螺环[4,5]癸—4—酮；
- 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；
- 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；
- 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—[2—(2—甲氧基苯基)乙酰基]吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；
- 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；
- 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；
- 2—[(2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧基)氨基戊]二酸二甲酯；
- 1—[2—[1—苄基—3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；
- 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—苯甲酰基—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；
- 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—苯甲酰基—吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氯杂螺环[4,5]癸—4—酮；
- 2—[(1—(2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯基—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧基)氨基]—3—羟基丁酸甲酯；

1—[1—苄基—3—萘—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基—乙基]—
4—苯基—哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—(1—苯甲酰基—3—萘—2—基—吡咯烷—3—基)乙基]—
4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

(+)-1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

(-)-1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—苯基—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—双—(三氟甲基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸(2—二甲基氨基乙基)酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三乙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡

咯烷—3—基]乙基]—4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—羧酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸吡咯烷酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯
 烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸吗啉酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸哌啶酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡
 咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—基)羧酸二乙酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—氯苯甲酰基)吡咯烷—3—
 基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;
 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰基)吡咯烷—

3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰甲基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰甲基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰甲基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(吡啶—2—羧基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮；

8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮；

8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—[4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮；

3—苄基—8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮；

3—苄基—8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮；

8—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮;

1—[2—[3—(3—三氟甲基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(噻吩—2—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(吡啶—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(2—氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(4—羟基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(4—三氟甲基苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—5—氧代—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[3—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺;

1—[3—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯基)吡咯烷

—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺；

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺。

反应路线

通式(1)的化合物及其中间体可以按照下面的反应路线 A 至 M 中所述的方法制备。所有的取代基只要不作特别说明,就应按前面所述定义。试剂和原料可以按照文献中的已知技术很方便地制得。

反应路线 A

反应路线 A 可用于制备通式 5a 中表示的取代 1—芳烷基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)—5—氧代—吡咯烷(见后页中的反应路线 A)。通式 5a, 即 1—芳烷基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷的取代基定义时应能使得 Ar_1 和 Ar_2 能符合终产物的期望。

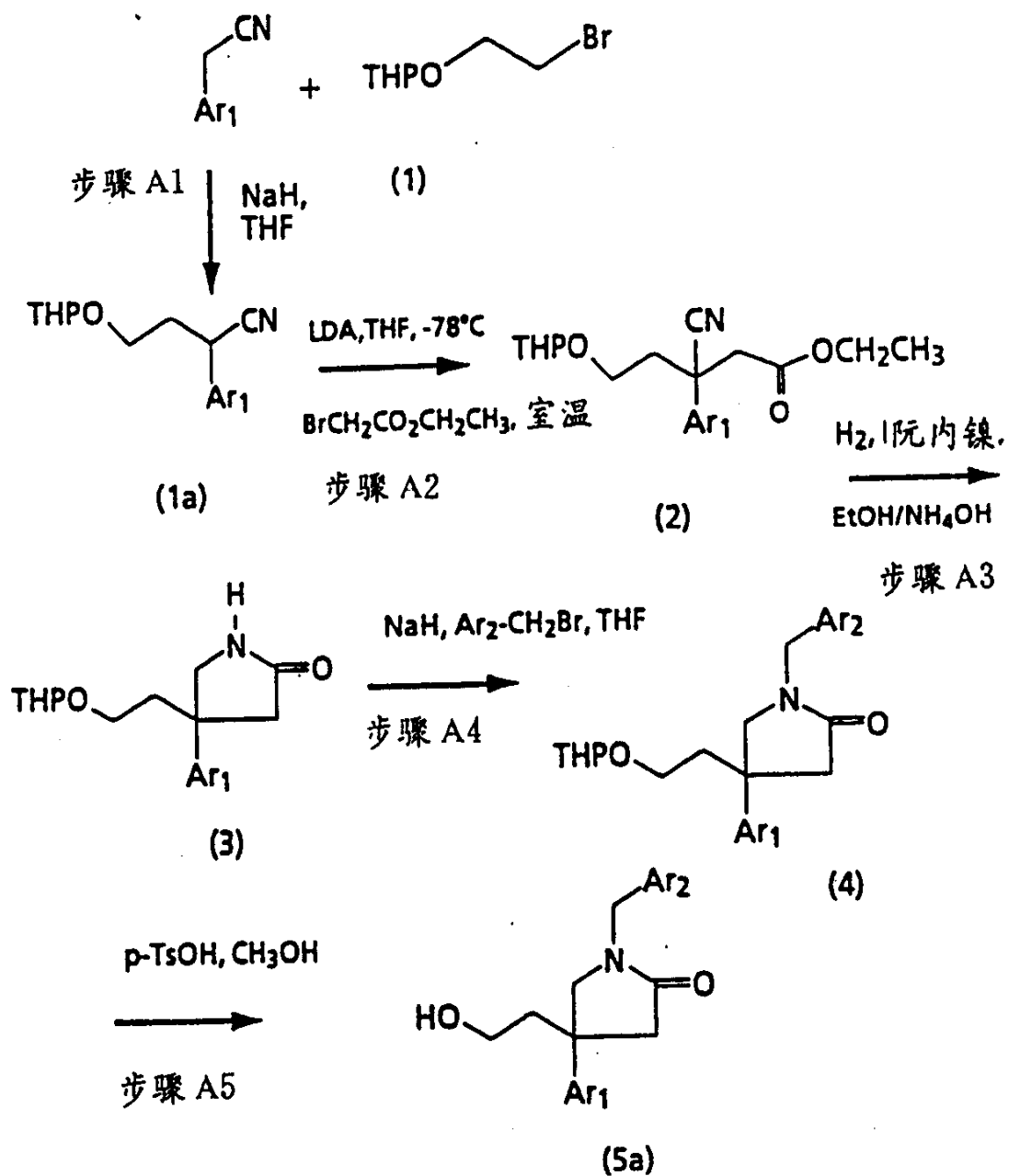
在反应路线 A 中, 步骤 A_1 , 即芳基乙腈的烷基化, 可以用 2—(2—溴乙氧基)四氢吡喃来完成, 使生成 2—芳基—4—(四氢吡喃—2—基氧)丁腈, 它然后再用溴乙酸乙酯进行第二次烷基化(步骤 A_2), 生成 3—氰基—3—芳基—5—(四氢吡喃—2—基氧)戊酸乙酯(化合物 2)。

3—氰基—3—芳基—5—(四氢吡喃—2—基氧)戊酸乙酯也可以通过还原转变成对应的内酰胺, 如同步聚 A3 中描述的那样, 用阮内镍催化氢化, 生成对应的 4—芳基—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)

乙基]吡咯烷—2—酮(化合物 3)。

含前面定义的通式 5a 中的期待取代基的选择的芳基,可以通过卤代烷的烷基化,加到吡咯烷环氮原子上,例如使用溴苄(见步骤 A₁)使生成对应的 1—芳烷基—4—芳基—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷—2—酮。

反应路线 A.

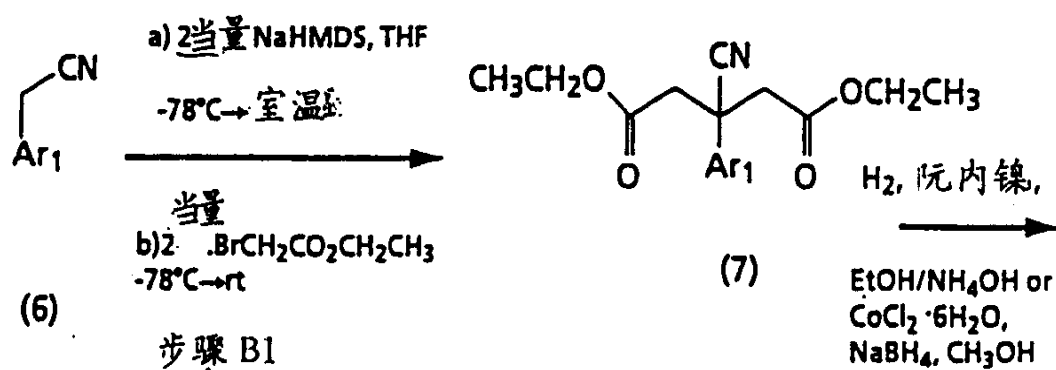


对应于 1—芳烷基—4—芳基—4—(2—羟基乙基)吡咯烷—2—酮的 5(a) 中间体, 可通过化合物 4 用适宜的酸处理, 除去四氢吡喃基而制得, 例如用对甲苯磺酸的甲酸溶液处理化合物 4。

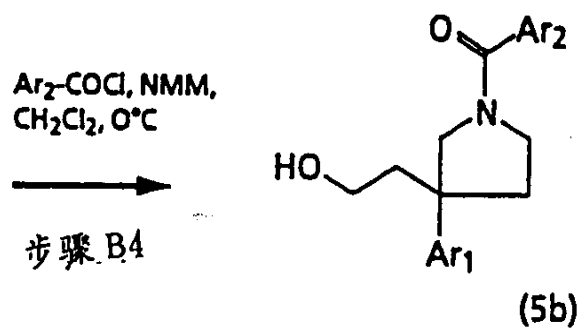
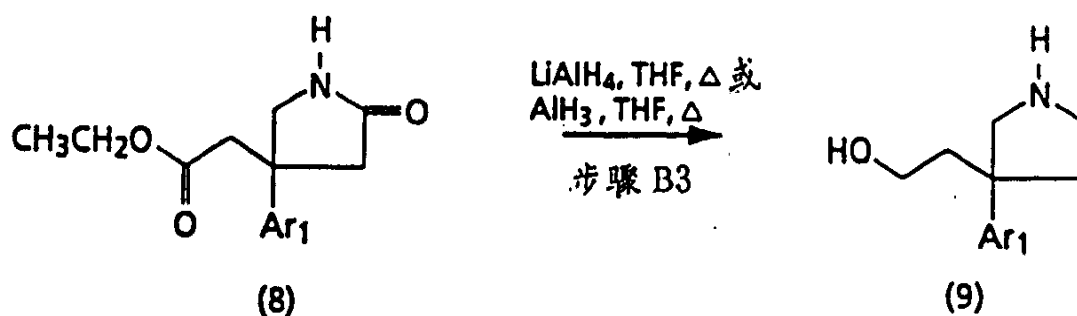
反应路线 B

反应路线 B 可用于合成其中结构为通式 5b 表示的取代的 1—芳酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷或取代的 1—芳基乙酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷。

反应路线 B



步骤 B2



定义通式 5b 的化合物 1—芳酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷和 1—苯基乙酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷时,应使得 Ar₁ 和 Ar₂ 合符终产物的期望。

在反应路线 B 中,步骤 B₁ 是芳基乙腈用碱处理,例如用双(三甲基硅烷基)氨基钠处理,接着加入溴乙酸乙酯,使生成 3—氰基—3—芳基戊二酸二乙酯(化合物 7)。

3—氰基—3—芳基戊二酸二乙酯中的 3 位氰基然后可以用适宜的还原剂还原(步骤 B₂),例如用阮内镍催化氢化,或用氯化钴(II)和硼氢化钠还原,得到对应的 3—芳基—5—氧代—吡咯烷—3—基乙酸乙酯(化合物 8)。

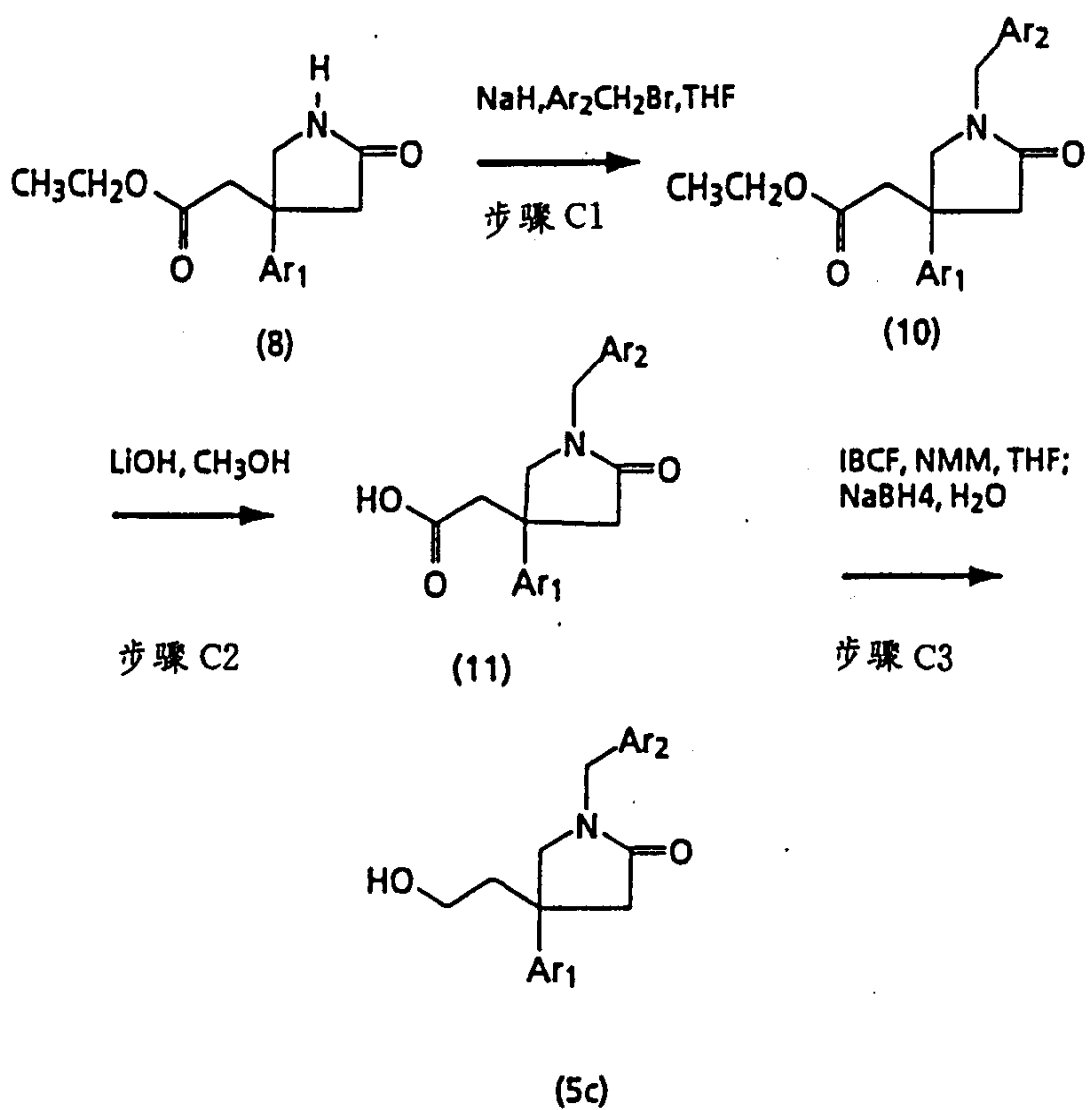
3—芳基—5—氧代—吡咯烷—3—基乙酸乙酯(化合物 8)可以接着用于反应路线 C,或用适宜的还原剂,例如用氢化锂铝将 5—氧代吡咯烷环还原(步骤 B₃),生成对应的 3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(化合物 9)。

化合物 9 的吡咯烷可以接着用适宜的取代苯甲酰氯在 4—甲基吗啉一类的硷存在下芳酰化,生成对应的 1—芳酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(化合物 5b),或用适当地取代的芳乙酰氯或芳酰氯取代,生成对应的 1—芳乙酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷或 1—芳酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷。

反应路线 C

反应路线 C 是可用于合成其中结构为通式 5a 所示的 1—芳烷基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)—5—氧代—吡咯烷的中间体的另一条路线。

反应路线 C



通式 5a, 即 1—芳烷基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)—吡咯烷中的取代基前面已定义其中的 Ar_1 和 Ar_2 合符终产物的期待。

通过烷基化反应(步骤 C_1)可以将从芳基中选择的基团加到(3—芳基—5—氧代—吡咯烷—3—基)乙酸乙酯(化合物 8)的吡咯烷环上, 烷基化反应发生在吡咯烷的氮原子上, 烷化剂为芳基烷基卤代物, 例如为溴苄, 生成对应的 1—芳烷基—3—芳基—5—氧代—吡咯烷—3—基乙酸乙酯(化合物 10)。

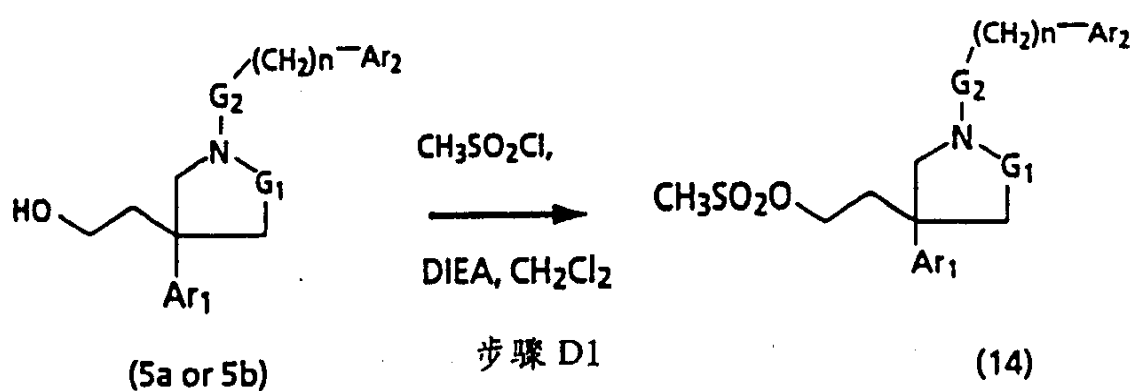
用碱水解, 可将化合物 10 的乙酯转化为对应的化合物 11 的酸, 例如用氢氧化锂的甲醇溶液水解可使生成 1—芳烷基—3—芳基—5—氧代—吡咯烷—3—基乙酸(化合物 11)。

化合物 11 的乙酸然后可以被还原, 例如经过对应的混合酸酐, 在硼氢化钠的存在下生成 1—芳烷基—3—芳基—4—(2—羟基乙基)吡咯烷—2—酮(化合物 5c)。

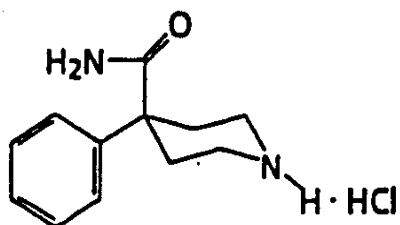
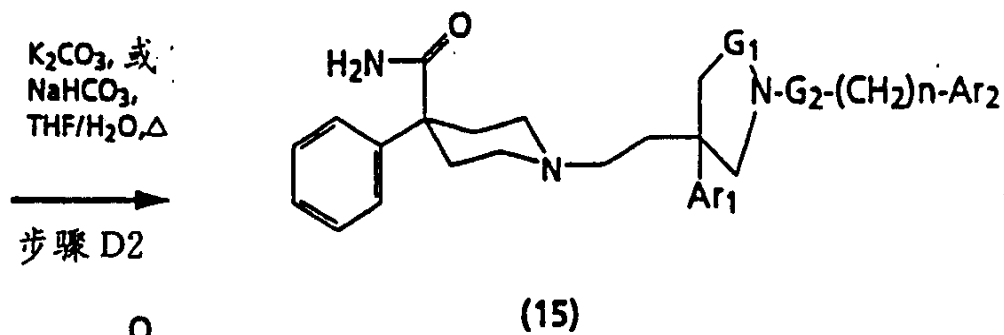
反应路线 D

反应路线 D 可用来合成本发明的芳基取代的 2—(吡咯烷—3—基)—乙基哌啶。

反应路线 D



G1 和 D2 可以分别为 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{CO}-$ 和 $-\text{CH}_2-$ ，
 $n=0$ 或 1



反应路线 D 是取代哌啶与前面反应路线 A(化合物 5a), B(化合物 5b) 或 C(化合物 5c) 中讨论过的取代 1—芳烷基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷, 取代 1—芳酰基—3—芳乙酰基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷, 或取代 1—芳酰基—3—芳基—3—(羟乙基)吡咯烷进行缩合反应的一般类型的方法。通式 15 的化合物由化合物 5a, 5b 和 5c 中描述的原料制得, 其中 Ar_1 和 Ar_2 合符终产物的希望。

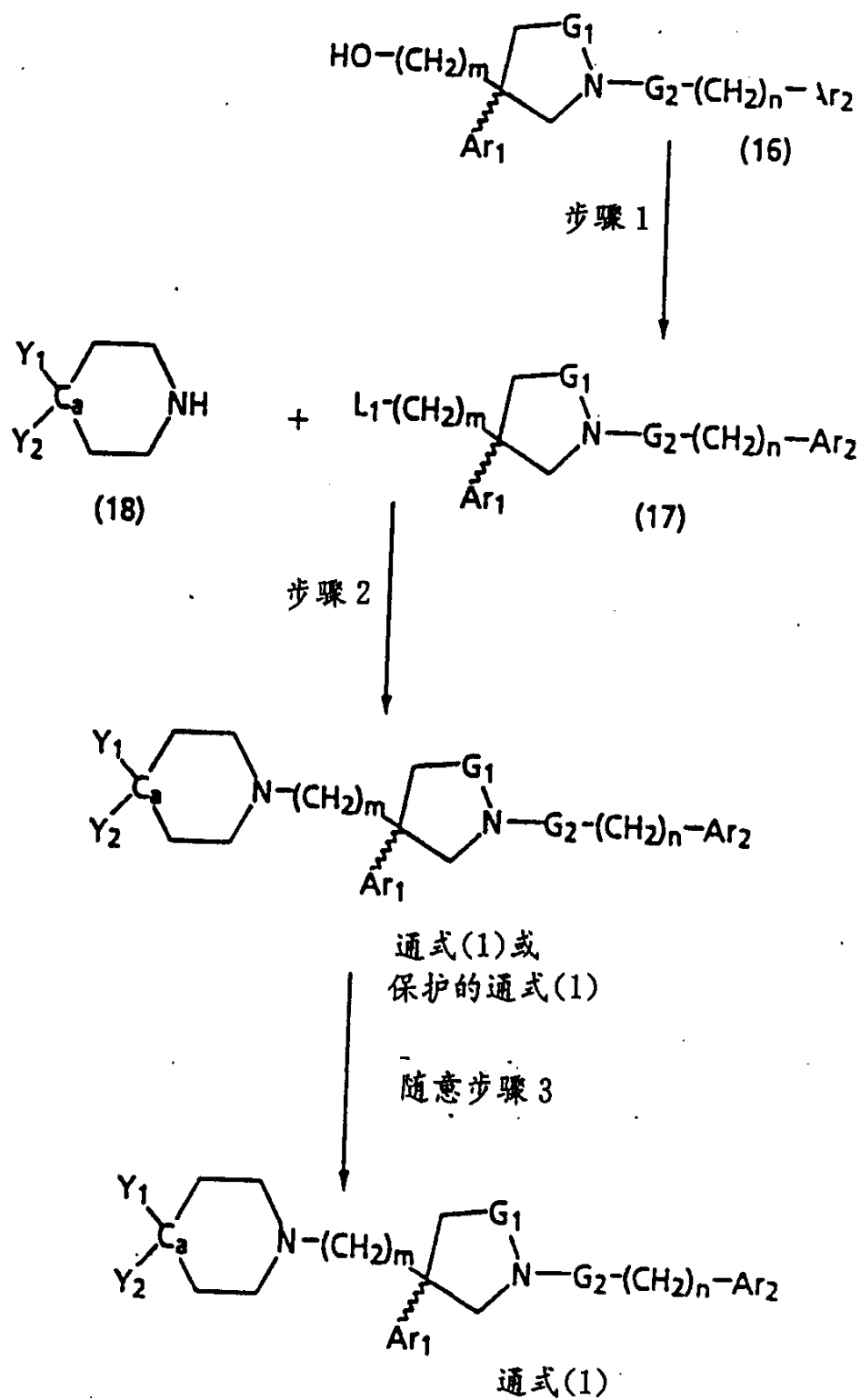
让 5a 或 5b 与甲磺酰氯反应(步骤 D_1), 使羟基转变为对应的甲磺酸酯, 然后甲磺酸酯衍生物与哌啶衍生物反应, 生成通式 15 的芳基取代 2—(吡咯烷—3—基)乙基哌啶标题化合物, 完成 5a, 5b 或 5c 中间体 1—芳烷基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷, 1—芳乙酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷或 1—芳酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷的转化。应当认识到, 虽然这里作为取代哌啶表示出来的是 4—苯基哌啶—4—酰胺, 但它可以被一系列其它的哌啶或取代哌啶取代。例如哌啶衍生物可以和 1—芳酰基—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷在 THF/水中回流, 用弱碱, 例如用碳酸氢钠或碳酸钾催化, 进行缩合。用于缩合的适宜的哌啶衍生物包括 4—苯基哌啶—4—酰胺(4—苯基异哌啶甲酰胺) 1—苯基—1, 3, 8—三氮杂螺环[4, 5]癸—4—酮, 以及类似的化合物, 当然不限制于这些化合物。

该哌啶衍生物可以进一步与由磺酸酯进行缩合反应。例如, 可以用 4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯与来自 3—羟基乙基吡咯烷的甲磺酸酯缩合。该哌啶衍生物与甲磺酸酯缩合后, 可以除去 4 位羧酸酯的保护者, 得到中间体酸衍生物, 并进一步反应, 生成适宜的烷基酰胺。

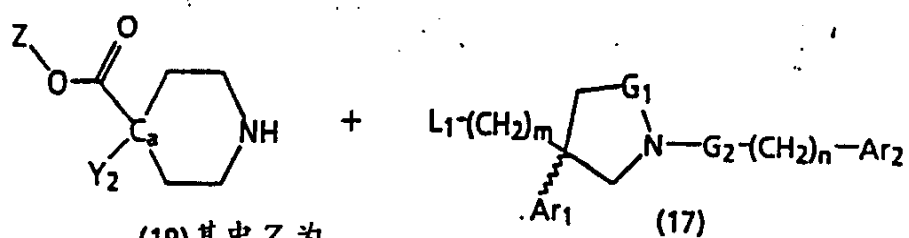
反应路线 E

反应路线 E 是制备通式(1)的化合物的一般路线。

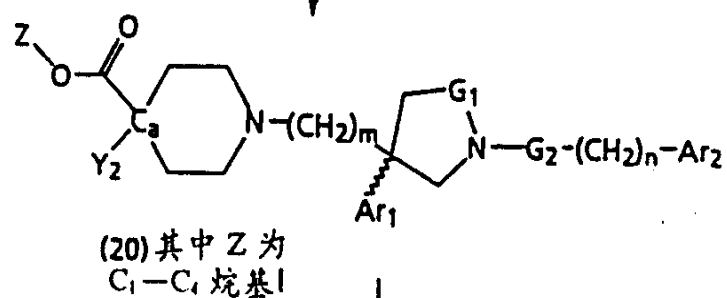
反应路线 E



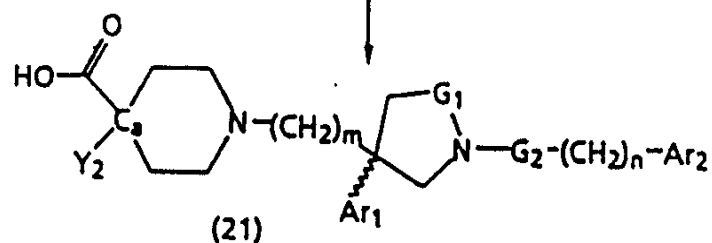
反应路线 E(续)



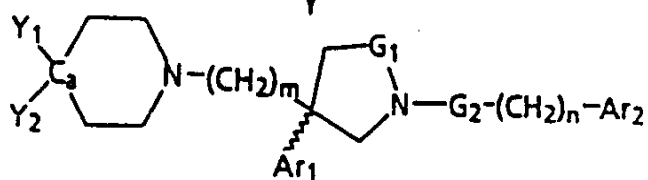
随意的步骤 4



步骤 5



步骤 6



通式(1)式
保护的通式(1),
其中 Y₁ 为 -C(O)NHR₅,
-C(O)NR₆R₇, 或 -C(O)NR₈R₉

在反应路线 E 的步骤 1 中,通式 16 的适宜 3—(ω —羟基烷基)吡咯烷化合物被转变成适宜的离去基。通式 16 的适宜的 3—(ω —羟基烷基)吡咯烷化合物是其中 m, n, G_1, G_2, Ar_1 和 Ar_2 符合通式(1)的终产物期望的化合物,或者是其中 Ar_1 在脱保护之后能生成符合通式(1)的终产物期望的 Ar_1 的化合物。适宜的离去基 L_1 是能够被通式 18 的哌啶取代,生成通式(1)化合物的离去基。适宜的离去基 L_1 包括氯,溴,碘,甲磺酸酯基,对甲苯磺酸酯基,苯磺酸酯基,三氟甲磺酸酯基,以及类似的基,当然不局限于这些基。羟基转变为离去基,例如转变为氯,溴,碘,甲磺酸酯,对甲苯磺酸酯,苯磺酸酯,以及三氟甲磺酸酯,在文献中为已知并有详细评述。

例如用适宜的通式 16 的 3—(ω —羟基烷基)吡咯烷化合物与 1.0 至 1.5mol 当量四溴化碳以及 1.0 至 1.75mol 当量三苯基膦反应,就可以生成其中 L_1 为溴的化合物(见于 P. J. Kocienski et al., JOC, 42, 353—355, 1977)。进行反应时,将通式 16 的 3—(∇ —羟基烷基)吡咯烷化合物用四溴化碳在二氯甲烷或氯仿一类的适宜的溶剂中处理,然后加三苯基膦与二氯甲烷或氯仿一类的适宜溶剂的溶液。一般情况下反应温度为 -10°C 至环境温度。一般情况下,反应需进行 5 分钟至 24 小时。得到的产物可以用文献中的已知方法,例如萃取,蒸发,研磨,谱和重结晶进行分离和纯化。

用通式 16 的适宜的 3—(ω —羟基烷基)吡咯烷化合物与稍过量的二溴化三苯基膦反应,亦可制得其中 L_1 为溴的化合物。(见于 R. F. Borch et al., JACS, 99, 1612—1619, 1977)。进行反应时,将通式 16 的适宜的 3—(ω —羟基烷基)吡咯烷化合物用预先制备的二溴化三苯基膦处理。反应在四氯化碳和乙醚一类的适宜溶剂中进行。反

应用吡啶一类的适宜碱催化。反应通常在 0℃ 至 50℃ 下进行的反应时间一般为 5 分钟至 24 小时。得到的产物可以用文献中的已知方法,例如萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶进行分离和纯化。

另外,通式 16 的适宜的 3-(ω -羟基烷基)吡咯烷化合物与过量 1mol 的甲磺酰氯反应,可以生成其中 L_1 为甲磺酸酯的化合物。反应在适宜的溶剂中进行,例如在二氯甲烷,氯仿,甲苯,苯,或吡啶中进行。反应用适宜的碱催化,例如用三乙胺,二异丙基乙基胺,或吡啶催化。反应通常在 -20℃ 至 50℃ 之间进行。反应一般需要 1 至 24 小时。得到的产物可以用文献中的已知方法,例如萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶进行分离和纯化。

采用 Finkelstein 一类的反应,可以由其中 L_1 为甲磺酸酯,氯或溴的通式 19 的化合物制备其中 L_1 为碘的通式 17 的化合物。

例如其中 L_1 为甲磺酸酯,氯或溴的通式 17 的化合物用 1.0 至 10.0mol 碘盐处理,例如用碘化钠或碘化钾处理。反应在适宜的溶剂中进行,例如在丙酮或丁酮中进行。反应通常在环境温度至溶剂的沸点温度下进行。反应一般进行 1 至 24 小时。得到的产物可以用文献中的已知方法,例如萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶进行分离和纯化。

在反应路线 E 的步骤 2 中,通式 17 的适宜的 3-(ω - L_1 -烷基)吡咯烷化合物与通式 18 的适宜的哌啶化合物或通式 18 的适宜的哌啶化合物的盐反应,得到保护的通式(1)化合物或通式(1)的化合物。在适宜的通式 17 的化合物中,离去基 L_1 应能被通式 18 的哌啶取代, m, n, G_1, G_2, Ar_1 和 Ar_2 合乎通式(1)的终产物的期望,或其中的 Ar_1 在脱保护后生成的 Ar_1 可以合乎通式(1)的终产物的期望。在适

宜的通式 18 的哌啶化合物或通式 18 的哌啶化合物的盐中, Y_1 和 Y_2 合符通式(1)的终产物的期望。

例如通式 17 的适宜的 3—(ω — L_1 —烷基)吡咯烷化合物与通式 18 的适宜的哌啶化合物或通式 18 的适宜的哌啶化合物的盐反应, 生成保护的通式(1)的化合物或通式(1)的化合物。反应在适宜的溶剂中进行, 例如在四氢呋喃, 四氢呋喃/水混合溶剂, 吡啶, 乙腈, 甲苯, 甲苯/水混合溶剂, 或二甲基甲酰胺中进行。反应在 1.0 至 6.0mol 的适宜碱存在下进行, 例如在碳酸钠, 碳酸氢钠, 碳酸钾, 碳酸氢钾, 三乙胺, 吡啶, 或二异丙基乙基胺的存在下进行。当用通式 18 的适宜的哌啶的盐进行反应时, 应再加等 mol 过量的适宜的碱。加入催化量, 即 0.1 至 0.5mol 当量碘盐, 例如加碘化钠或碘化钾, 可以促进反应。反应通常在环境温度至溶剂的回流温度下进行。反应时间一般为 1 至 72 小时。得到的产物可以用文献中的已知方法, 例如萃取, 蒸发, 研磨, 色谱和重结晶进行分离和纯化。

在反应路线 E 的随意的步骤 3 中, 将通式(1)的保护的化合物脱保护, 得到通式(1)的化合物。脱保护反应, 例如除去用 Protecting Groups in Organic Syuthesis, T. Greene, 中描述的保护基保护的羟基保护基的脱保护反应在文献中是熟知的, 并进行过详细评述。

另外, 在生成适宜的羧酸衍生物之后, 通过生成酰胺基, 可以制备通式(1)的化合物, 下面作一般描述。

在反应路线 E 的随意的步骤 4 中, 上面定义的通式 17 的适宜的化合物, 用通式 19 的适宜哌啶酯或通式 19 的适宜哌啶酯的盐处理。在通式 19 的适宜哌啶酯或通式 19 的适宜哌啶酯的盐中, Y_2 应合乎通式(1)的终产物的要求, Z 为 C_1 — C_4 烷基。该步骤应按反应路线 E

的步骤2中所述方法进行。

在反应路线E的步骤5中,通式20的适宜的酯水解,生成通式21的酸。

例如,通式20的适宜的酯用适宜的水解试剂处理,例如用氢氧化钠,氢氧化钾或氢氧化锂处理。反应在适宜的溶剂中进行,例如在水,四氢呋喃/水混合溶剂,甲醇,甲醇/水混合溶剂,或乙醇/水混合溶剂中进行。反应温度通常为0℃至溶剂的回流温度。反应通常进行1至72小时。得到的产物可以使用文献中的已知方法,例如萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶进行分离和纯化。

在反应路线E的步骤6中,通式21的适宜的酸与适宜的胺进行酰胺化反应,生成通式(1)的化合物。在适宜的胺 NH_2R_5 , NHR_6R_7 , 或 NHR_8R_9 中, R_5 , R_6 和 R_7 , 以及 R_8 和 R_9 应合乎通式(1)的终产物的期望。

进行酰胺化反应时,可以用通式21的酸进行,也可以将通式21的化合物的羧酸功能基首先转变成活泼中间体,例如转变为酸酐,转变为取代磷酸的混合酸酐,例如转变为二烷基磷酸,二苯基磷酸,取代磷酸的混合酸酐,转变为脂肪酸的混合酸酐,例如转变为甲酸,乙酸,丙酸,丁酸,异丁酸,新戊酸,2-乙基丁酸,三氯乙酸,三氟乙酸,以及类似的酸的混合酸酐;转变为芳香酸的混合酸酐,例如苯甲酸等;转变为酯,例如转变为苯酚酯,对硝基苯酚酯,2,4-二硝基苯酚酯,五氟苯酚酯,五氯苯酚酯,N-羟基丁二酰亚氨酸酯,N-羟基邻苯二甲酰亚氨酸酯,1-羟基-1H-苯并三唑酯,以及类似的酯;转变成活泼的酰胺,例如转变成咪唑,二甲基吡唑,三唑或四唑的酰胺;或者在偶合试剂的存在下转变成生成的中间体,偶合剂为二环己基碳化

二亚胺或 1—(3—二甲氨基丙基)—3—乙基碳化二亚胺。活泼中间体可以在制备后直接使用,或者在加适宜的胺, NH_2R_5 , NHR_6R_7 , 或 NHR_8R_9 之前制备并分离出来。另外,活泼中间体在加适当的胺, NH_2R_5 , NHR_6R_7 , NHR_8R_9 之前制备,分离并纯化。活泼中间体的形成和应用都是文献中熟知的,并有详细评述。

例如,通式 21 的酸化合物用稍过量的适宜的胺、 NH_2R_5 , NHR_6R_7 或 NHR_8R_9 , 或适宜的胺盐和 1—羟基苯并三唑水合物,在稍过量偶合试剂的存在下处理,使用的偶合试剂为环二己基碳化二亚胺或 1—(3—二甲氨基丙基)—3—乙基碳化二亚胺。反应在适宜的碱存在下进行,例如在二异丙基乙基胺、N—甲基吗啉或三乙胺的存在下进行反应。若使用一种胺的盐,需再加入等摩尔的过量碱。反应溶剂为二氯甲烷或氯仿一类的适宜的溶剂。得到的产物可以采用文献已知方法分离或纯化,例如萃取,蒸发,色谱和重结晶。

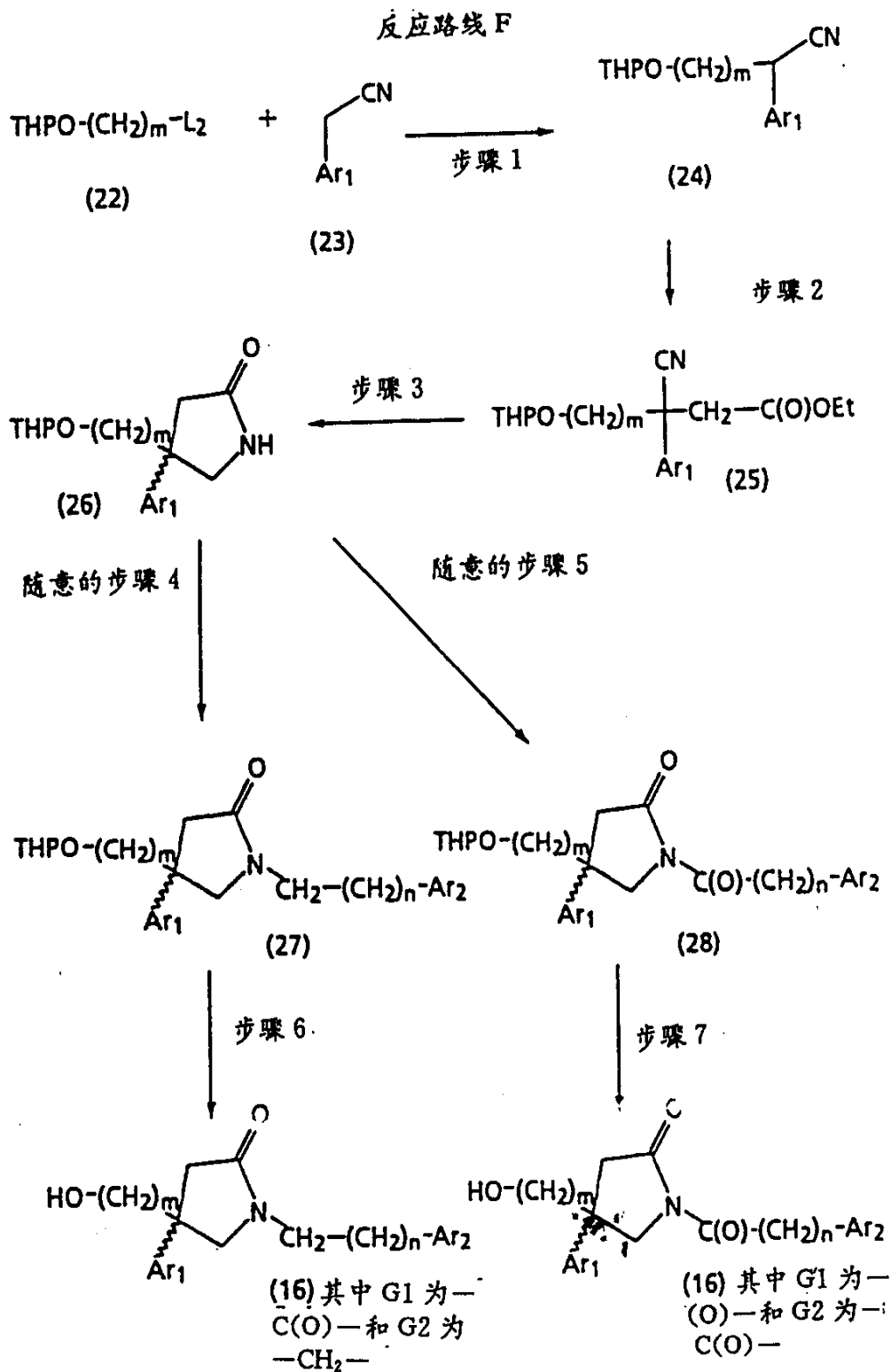
此外,通式 21 的酸用 1.2 至 1.7 当量的类似 N—甲基吗啉一类的适宜的碱处理,适宜的溶剂为四氢呋喃。在加入 1.2 至 1.7 当量氯甲酸异丁酯之前,反应混合物冷至 -50°C 至 0°C 之间,以冷至 -25°C 至 -20°C 之间为佳。反应混合物搅拌 30 分钟至 24 小时。使生成混合酸酐,它是一种活泼中间体。保持反应温度为 -50°C 至 0°C ,加入适宜的胺, NH_2R_5 , NHR_6R_7 , NHR_8R_9 , 若使用适宜胺的盐,那么还需加入等摩尔的适宜的碱。加完胺以后,反应可升温至室温。反应通常需要 2 至 48 小时。得到的产物可按文献已知方法分离和纯化,例如萃取,蒸发,色谱和重结晶。

按反应路线 E 的随意的步骤 4,步骤 5 和步骤 6 中描述的方法制备的通式(1)的保护的化合物,可以根据需要按照反应路线 E 的

随意的步骤 3 脱保护。

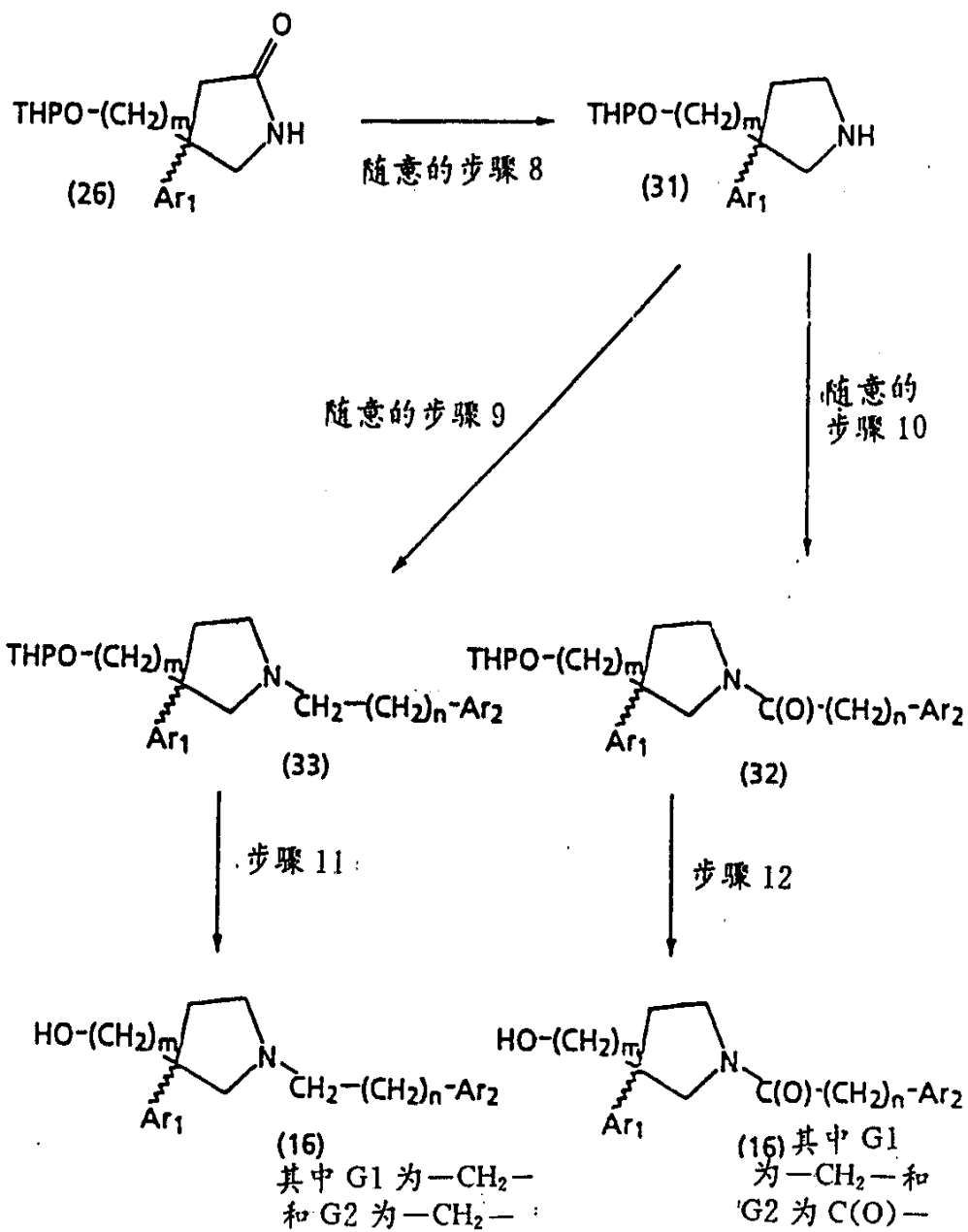
反应路线 F

反应路线 F 是制备通式 16 的中间体的一般路线,该中间体是制备通式(1)化合物的有用中间体。



在反应路线 F 的步骤 1 中, 通式 23 的芳基乙腈用通式 22 的适宜的 W—离去基—四氢吡喃—保护的醇进行烷基化, 生成通式 24 的 W—四氢吡喃—保护的羟基烷基—芳基乙腈。在通式 23 的适宜的芳基乙腈中,

反应路线 F(续)



Ar₁ 应符合通式(1)的终产物的期望,或者在脱保护之后可以生成符合通式(1)的终产物期望的 Ar₁。在通式 22 的适宜的 W—离去基—四氢吡喃保护的醇中, m 应符合通式(1)的终产物的期望为 2 或 3, 离去基 L₂ 应当可以被由通式 23 的适宜的芳基乙腈生成的负离子取代。适宜的离去基包括氯、溴、碘和甲磺酸酯,其中以溴为佳当然不限于此。

例如,通式 23 的适宜的芳基乙腈用等摩尔的通式 22 的适宜的 W—离去基—四氢吡喃—保护的醇处理。反应在碱存在下进行,例如在氯化钠,六亚甲基二硅烷基氨基钠,叔丁氧钾,二异丙基氨基锂的存在下进行反应,其中以氯化钠和六亚甲基二硅烷基氨基钠为佳。反应在溶剂中进行,例如在二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行。反应温度通常为-78℃至 0℃。反应一般需要 1 至 72 小时。得到的产物可以采用文献中的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 F 的步骤 2 中,通式 24 的适宜的 W—四氢吡喃保护的羟基烷基—芳基乙腈用溴乙酸乙酯烷基化,得到通式 25 的腈酯化合物。

例如,通式 24 的适宜的 W—四氢吡喃保护的羟基烷基—芳基乙腈与大致等摩尔的溴乙酸乙酯反应。反应在适宜的碱,例如在六亚甲基二硅烷基氨基钠或二异丙基氨基锂的存在下进行。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃中进行。反应温度通常为-78℃至 0℃。反应一般需要 1 至 72 小时。得到的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 F 的步骤 3 中,通式 25 的适宜的腈酯化合物进行还

原和环化,使生成通式 26 的 5—氧代—3—芳基—3—(W—四氢吡喃—保护的羟基烷基)吡咯烷。

例如通式 25 的适宜的腈酯化合物与适宜的还原剂反应,例如在六水氯化钴(II)的存在下用硼氢化钠还原,或者在阮内镍一类的适宜催化剂存在下进行氢化。对于其中 Ar_1 为噻吩基的通式 25 的化合物,以在六水氯化钴(II)的存在下用硼氢化钠还原为佳。

当在氯化钴(II)的存在下使用硼氢化钠时,反应在适宜的溶剂中进行,例如在甲醇或乙醇中进行。通常的反应温度为 0°C 至 50°C 。反应一般需要 1 至 72 小时。得到的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化,例如用酸的水溶液进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

使用阮内镍进行氢化时,在含氮的适宜溶剂中进行反应,例如在乙醇/氢氧化铵的混合溶剂中进行反应。反应温度一般为环境温度至 50°C 。反应压力为 15 磅/平方英寸至 120 磅/平方英寸,在设计的高压反应容器中进行反应,例如在 Parr 氢化仪中进行反应。生成的产物可以通过小心地滤除催化剂,然后蒸发得到。该产物可以通过萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶进行纯化。

在反应路线 F 的随意的步骤 4 中,通式 26 的适宜的 5—氧代—3—芳基—(W—四氢吡喃—保护的羟基烷基)吡咯烷,用适宜的卤代烷 $X-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}_2$ 进行烷基化,生成通式 27 的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷。在适宜的卤代烷 $X-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}_2$ 中, X 为氯、溴或碘; n 应符合通式(1)的终产物的期望, Ar_2 应符合通式(1)的期望。

例如,通式 26 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(W—四氢吡

喃—保护的羟基烷基)吡咯烷与 1 至 5 摩尔当量的适宜卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃、二甲基亚砷,或二甲基甲酰胺中进行。反应在碱存在下进行,例如在氢氧化钠、叔丁氧基钾,或二异丙基氨基锂的存在下进行,其中以氢氧化钠为佳。反应温度一般为 $0^{\circ}C$ 至 $50^{\circ}C$ 。反应通常需要 1 至 72 小时。生成的产物可按文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取、蒸发、研磨、色谱和重结晶。

在反应路线 F 的随意的步骤 5 中,通式 26 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(W—四氢吡喃—保护的羟基烷基)吡咯烷进行芳酰基化反应,使用的适宜的芳酰化剂为芳酰卤、芳酐、或芳混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$, 使生成通式 28 的 N—芳酰基—5—氧代—3—芳基—3—(W—四氢吡喃—保护的羟基烷基)吡咯烷。在适宜的芳酰卤、芳酐、或芳混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 中, A 为活泼的离去基,例如氯或溴,酸酐,或混合酸酐, n 应符合通式(1)的终产物的期望, Ar_2 应符合通式(1)的期望。

例如,通式 26 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(W—四氢吡喃—保护的羟基烷基)吡咯烷与 1 至 1.5 摩尔当量的适宜的芳酰卤、芳酐,或芳混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃、N,N—二甲基苯胺,或乙醚中进行。反应在碱存在下进行,例如在氢氧化钠、N,N—二甲基苯胺,叔丁氧基钾,或二异丙基氨基锂的存在下进行,其中以氢氧化钠为佳。反应温度一般为 $-20^{\circ}C$ 至溶剂的沸腾温度。反应一般需要 1 至 24 小时。生成的产物可以按照文献的已知方法分离和纯化,例如进行萃取、蒸发、研磨、色谱和重结晶。

在反应路线 F 的步骤 6 中, 通式 27 的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷脱保护, 生成通式 16 的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(ω —羟基烷基)吡咯烷, 由它生成的通式 (1) 的化合物的 G_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$, G_2 为 $-\text{CH}_2-$, 而且 m, n, Ar_1 和 Ar_2 符合通式 (1) 的终产物的期望, 或在脱保护之后生成的 Ar_1 符合通式 (1) 的终产物的期望。

例如, 通式 27 的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷, 用适宜的酸处理, 例如用对甲苯磺酸处理。反应在适宜的溶剂中进行, 例如在甲醇或乙醇中进行。生成的产物经蒸发分离, 并按文献已知方法纯化, 例如进行萃取、蒸发、研磨、色谱和重结晶。

在反应路线 F 的步骤 7 中, 通式 28 的 N—芳酰基—5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷按照上面的反应路线 F 的步骤 6 中描述的方法脱保护, 生成通式 16 的 N—芳酰基—5—氧代—3—芳基—3—(ω —羟基烷基)吡咯烷, 由它生成的通式 (1) 的化合物中的 G_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$, G_2 为 $-\text{C}(\text{O})-$, 而且 m, n, Ar_1 和 Ar_2 符合通式 (1) 的终产物的期望, 或者脱保护后生成的 Ar_1 符合通式 (1) 的终产物的期望。

在反应路线 F 的步骤 8 中, 通式 26 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷还原, 使生成通式 31 的 3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷。

例如, 通式 26 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷用适宜的还原剂还原, 例如用氢化铝锂、氢化锂或甲硼烷甲硫醚的络合物还原。反应在适宜的溶剂中进行, 例

如在四氢呋喃中进行。反应温度一般为 0°C 至溶剂的回流温度。反应通常需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化,例如微过量的硼或铝络合物,萃取、蒸发,研磨、色谱和重结晶。

在反应路线 F 的随意的步骤 9 中,通式 31 的适宜的 3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基烷基)-吡咯烷用适宜的卤代烷, $\text{X}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}_2$ 进行烷基化反应,生成通式 33 的 N-芳基烷基-3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷。在适宜的卤代烷 $\text{X}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}_2$ 中, X 为氯或溴, n 合符通式(1)的终产物的期望, Ar_2 合符通式(1)的期望。

例如,通式 31 的适宜的 3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷与 1.0 至 1.2 摩尔当量的适宜的卤代烷, $\text{X}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃,二甲基亚砷,乙腈、四氢呋喃/水,甲苯,甲苯/水,或二甲基甲酰胺中进行。反应在碱存在下进行,例如在碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、三乙胺、二异丙基乙胺,或吡啶的存在下进行反应。反应温度通常为 0°C 至溶剂的回流温度。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取、蒸发、研磨、色谱和重结晶。

在反应路线 F 的随意的步骤 10 中,通式 31 的适宜的 3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基烷基)-吡咯烷用适宜的芳酰卤、芳酐、或芳混酐, $\text{A}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}_2$ 进行芳酰基化反应,使生成通式 32 的 N-芳酰基-3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基烷基)-吡咯烷。在适宜的芳酰卤、芳酐或芳混酐, $\text{A}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$

Ar_2 中, A 为活泼的离去基, 例如为氯、溴、酸酐或混合酸酐, n 符合通式(1)的终产物的期望, Ar_2 符合通式(1)的期望。

例如, 通式 31 的适宜的 3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷与 1 至 1.5 摩尔当量的适宜的芳酰卤、芳酐、或芳混酐, $\text{A}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}_2$ 反应。

反应在适宜的溶剂中进行, 例如在四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺, 或吡啶中进行。反应在碱的存在下进行, 例如在碳酸钠, 碳酸氢钠、三乙胺、二异丙基乙基胺, 或吡啶的存在下进行。反应温度通常为 -20°C 至 50°C 。反应一般需要 1 至 24 小时。生成的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化, 例如进行萃取、蒸发、研磨、色谱和重结晶。

在反应路线 F 的步骤 11 中, 通式 33 的 N—芳烷基—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷脱保护, 生成通式 16 的 N—芳烷基—3—芳基—3—(W—羟基烷基)吡咯烷, 由后者生成的通式(1)的化合物中 G_1 为 $-\text{CH}_2-$, G_2 为 $-\text{CH}_2-$, m, n, Ar_1 和 Ar_2 符合通式(1)的终产物的期望, 或脱保护之后生成的 Ar_1 符合通式(1)的终产物的期望。

例如, 通式 33 的 N—芳烷基—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷与适宜的酸反应, 例如与对甲苯磺酸反应。反应在适宜的溶剂中进行, 例如在甲醇或乙醇中进行。生成的产物按照文献已知方法分离和纯化, 例如进行萃取、蒸发、研磨、色谱和重结晶。

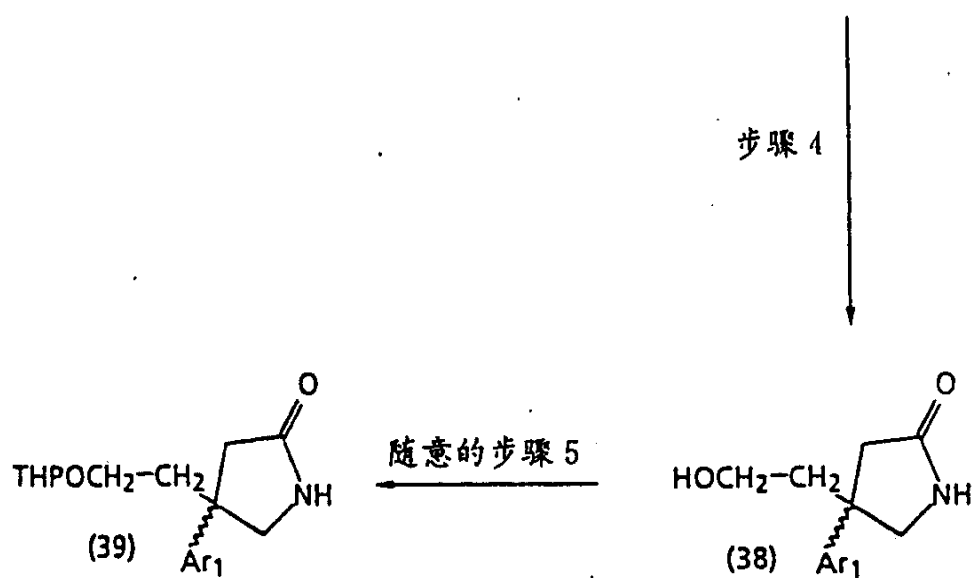
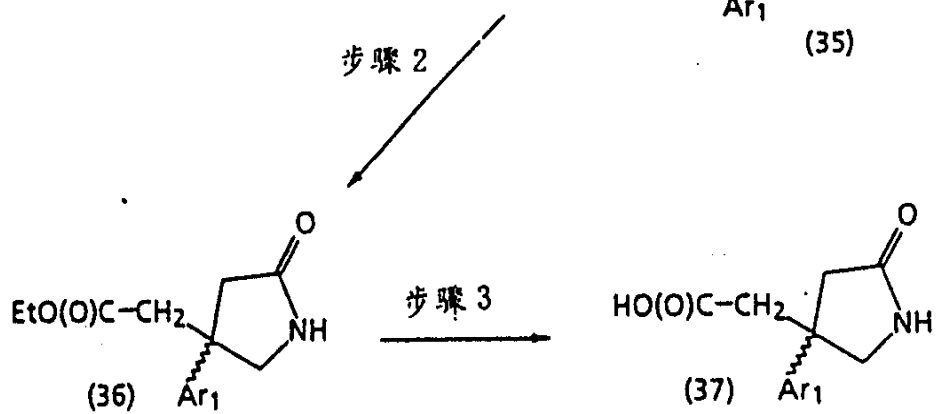
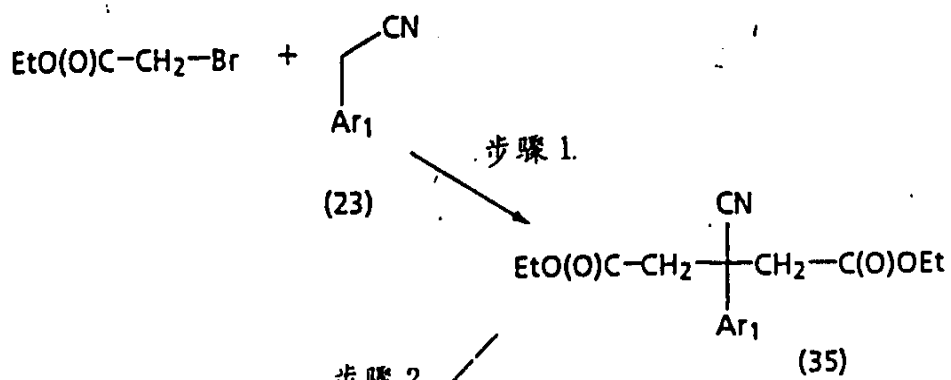
在反应路线 F 的步骤 12 中, 通式 32 的 N—芳酰基—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基烷基)吡咯烷按照上面反应路线 F 的

步骤 11 中描述的方法脱保护,生成通式 16 的 N—芳酰基—3—芳基—3—(W—羟基烷基)吡咯烷,由后者生成的通式(1)的化合物中 G_1 为 $-\text{CH}_2-$, G_2 为 $-\text{C}(\text{O})-$, 且 m, n, Ar_1 和 Ar_2 合符通式(1)的终产物的期望,或脱保护后生成的 Ar_1 合符通式(1)的终产物的期望。

反应路线 G

反应路线 G 是制备中间体的一般路线,该中间体生成的通式(1)的化合物中的 m 为 2。

反应路线 G



在反应路线 G 的步骤 1 中,通式 23 的适宜的芳基乙腈用溴乙酸乙酯进行两次烷基化反应,使生成通式 35 的腈双酯化合物。在通式 23 的适宜的芳基乙腈中,Ar₁ 合符通式(1)的终产物的期望,或在脱保护后生成的 Ar₁ 合乎通式(1)的终产物的期望。

例如,通式 23 的适宜的芳基乙腈与 2.0 至 3.0 摩尔当量的溴乙酸乙酯反应。反应在 2.0 至 3.0 摩尔当量的适宜的碱存在下进行,例如在六亚甲基二硅烷基氨基钠二异丙基氨基锂存在下进行反应。反应在适宜的溶剂例如四氢呋喃中进行。反应温度通常为 -78℃ 至 0℃。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以用文献已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 G 的步骤 2 中,通式 35 的腈双酯化合物还原并环化,生成通式 36 的 5-氧代-3-芳基-3-乙酸酯吡咯烷。

例如,通式 35 的适宜的腈双酯化合物与适宜的还原剂反应,例如在六水氯化钴(II)存在下与硼氢化钠反应,或者在适宜的催化剂存在下,例如在阮内镍存在下进行氢化。对于其中 Ar₁ 为噻吩基的通式 35 的化合物,在六水氯化钴(II)的存在下用硼氢化钠进行还原为佳。

当在氯化钴(II)存在下用硼氢化钠还原时,反应在适宜的溶剂中进行,例如在甲醇或乙醇中进行反应。反应温度一般为 0℃ 至 50℃。反应通常需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按文献已知方法分离或纯化,例如用酸的水溶液萃取,蒸发,研磨,色谱及重结晶。

当用阮内镍进行氢化时,反应在适宜的含氮的溶剂中进行,例如在乙醇/氢氧化铵中进行。反应温度一般为环境温度至 50℃。反应压力为 15 磅/平方英寸至 120 磅/平方英寸,在专门设计的加压容器中

进行反应,例如在 parr 氢化仪中进行反应。小心地滤去催化剂并蒸发,即可分离出生成的产物。该产物可以通过萃取、蒸发、研磨、色谱和重结晶进行纯化。

在反应路线 G 的步骤 3 中,通式 36 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷进行水解,生成通式 37 的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷。

例如,通式 36 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷与适宜的水解剂反应,例如与氢氧化钠,氢氧化钾,或氢氧化锂反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在水、四氢呋喃/水混合溶剂,甲醇,甲醇/水混合溶剂、或乙醇/水混合溶剂中进行。反应温度通常为 0℃ 至溶剂的沸腾温度。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取、蒸发、研磨,色谱或重结晶。

在反应路线 G 的步骤 4 中,通式 37 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷进行还原,生成通式 38 的 5—氧代—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷。

例如,通式 37 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷与适宜的硼烷试剂反应,例如与硼烷甲硫醚络合物反应,或者将按文献方法生成的混合酸酐中间体用硼氢化钠还原。反应在适宜的溶剂例如在四氢呋喃中进行。反应温度通常为 0℃ 至溶剂的沸点温度。反应完成后通常小心地加入适宜的酸水溶液终止反应,例如加入 1 摩尔浓度的盐酸水溶液终止反应。生成的产物可以按文献已知方法分离与纯化,例如通过萃取、蒸发、研磨、色谱以及重结晶进行分离和纯化。

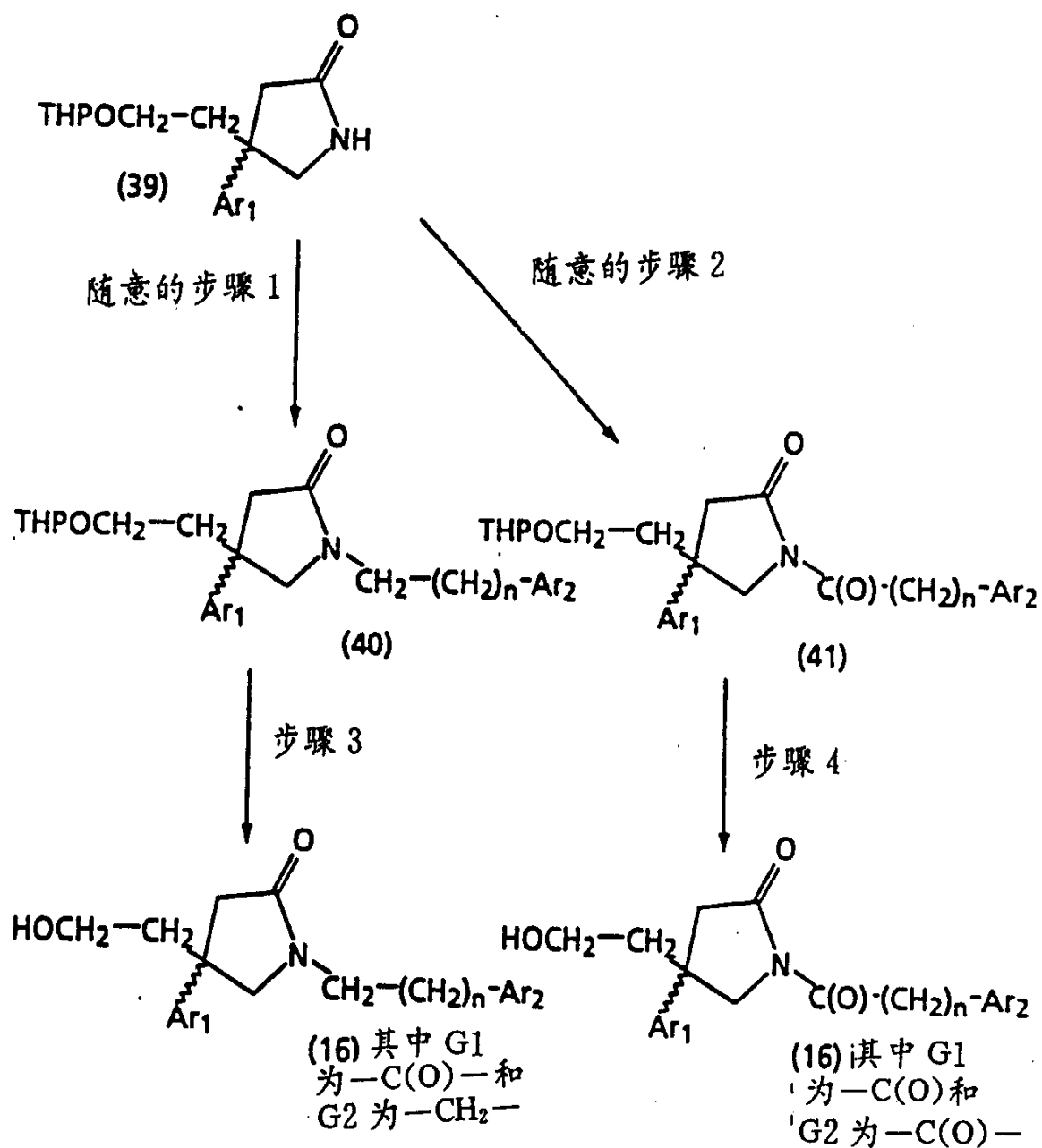
在反应路线 G 的步骤 5 中,通式 38 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷用二氢吡喃进行保护,生成通式 39 的 5—氧代—3—芳基—3—(2—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷。

例如,通式 38 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷与二氢吡喃反应。反应在催化量的适宜酸存在下进行,例如在对甲苯磺酸、对甲苯磺酸吡啶盐,或含树脂例如含 Amberlyst H—15 的碳酸存在下进行反应。反应在二氯甲烷一类的适宜的溶剂中进行。反应温度一般为环境温度。生成的产物可以用文献已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取、蒸发、研磨,色谱和重结晶。

反应路线 H

反应路线 H 是制备中间体的一般路线,由该中间制备的通式 (I) 的化合物中的 m 为 2, G_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

反应路线 H



在反应路线 H 的随意的步骤 1 中, 通式 39 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷用适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 进行烷基化反应, 使生成通式 40 的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷。在适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 中 X 为氯、溴或碘; n 合乎通式(1)的终产物的期望, Ar_2 符合通式(1)的期望。

例如, 通式 39 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷与 1 至 5 摩尔当量的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行, 例如在四氢呋喃、二甲基亚砷或二甲基甲酰胺中进行。反应通常在碱的存在下进行, 例如在氢氧化钠、六亚甲基二硅烷基氨基钠, 叔丁氧基钾, 或二异丙基氨基锂的存在下进行反应, 其中以氢氧化钠为佳。反应温度一般为 $0^\circ C$ 至溶剂的沸腾温度。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按文献已知方法进行分离和纯化, 例如进行萃取、蒸发、研磨, 色谱和重结晶。

在反应路线 H 的随意的步骤 2 中, 通式 39 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷用适宜的芳酰卤、芳酐或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 进行芳酰基化反应, 生成通式(1)的 N—芳酰基—5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷。在适宜的芳酰卤、芳酐或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 中, A 为活泼离去基, 例如为氯或溴, 为酸酐或混酐, n 符合通式(1)的终产物的期望, Ar_2 符合通式(1)的期望。

例如, 通式 39 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—(ω —四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷与 1 至 1.5 摩尔当量的适宜的芳酰卤、芳酐, 或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中

进行,例如在四氢吡喃、N,N—二甲基苯胺、或乙醚中进行。反应在适宜的碱存在下进行,例如在氢化钠、N,N—二甲基苯胺、叔丁氧基钾或二异丙基氨基锂的存在下进行,以氢化钠为佳。反应温度一般为-20℃至50℃。反应通常需要1至24小时。生成的产物可以按照文献已知方法进行分离和纯化。例如进行萃取、蒸发、研磨,色谱和重结晶。

在反应路线H的步骤3中,通式40的N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(ω—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷进行脱保护,生成通式16的N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(ω—羟基乙基)吡咯烷,后者生成的通式(1)的化合物中的 G_1 为—C(O)—, G_2 为—CH₂—,m为2,且n,Ar₁和Ar₂符合通式(1)的终产物的期望,或者脱保护后生成的Ar₁符合通式(1)的终产物的期望。

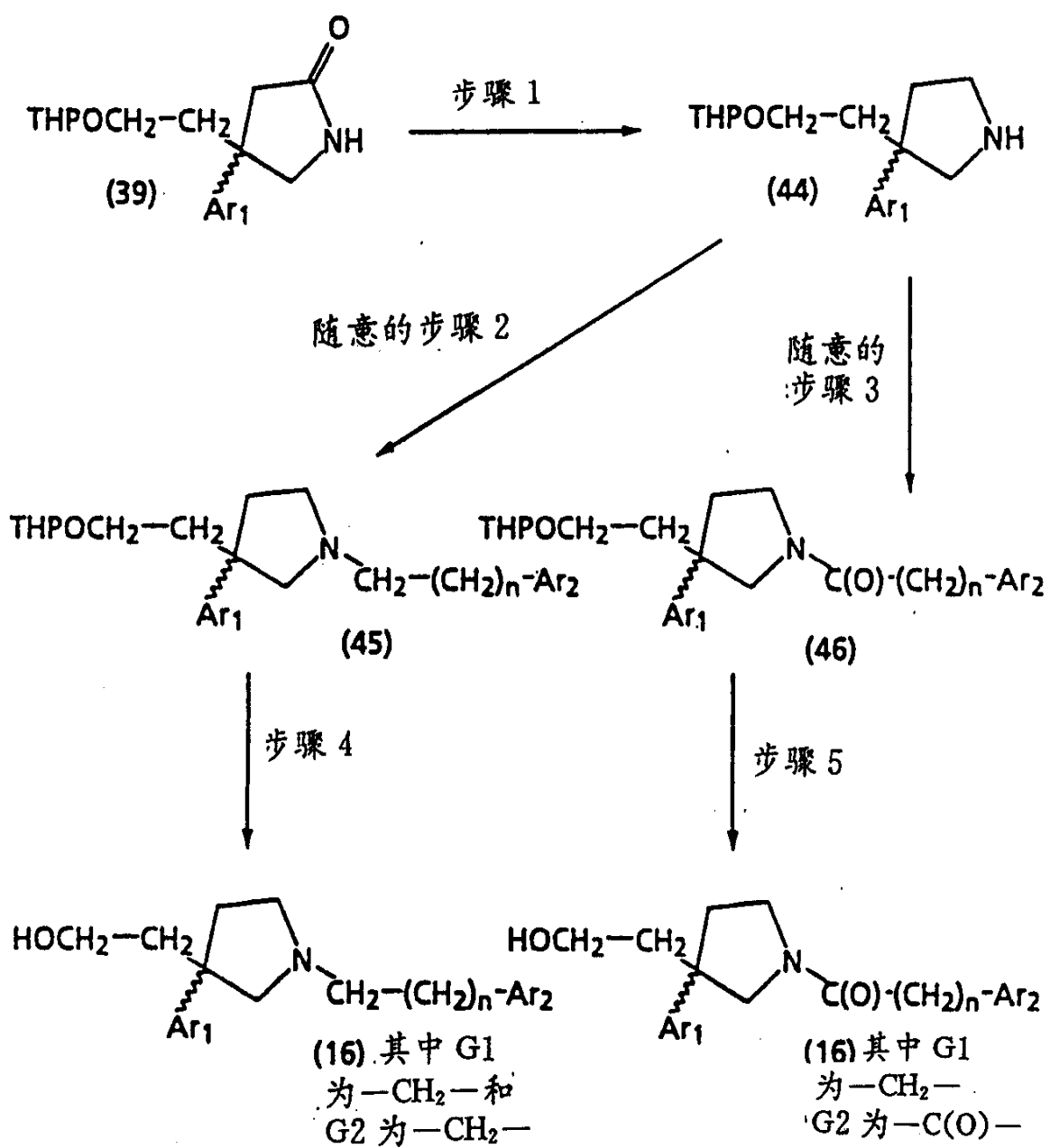
例如,通式40的N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—(ω—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷用适宜的酸脱保护,例如用对甲苯磺酸脱保护。反应在适宜的溶剂中进行,例如在甲醇或乙醇中进行反应。生成的产物可以按照文献已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取、蒸发、研磨,色谱和重结晶。

在反应路线H的步骤4中,通式41的N—芳酰基—5—氧代—3—芳基—3—(ω—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷按上面描述的方法脱保护,生成通式16的N—芳酰基—5—氧代—3—芳基—3—(ω—羟基烷基)吡咯烷,后者生成的通式(1)的化合物中的 G_1 为—C(O)—, G_2 为—C(O)—,m为2,且n,Ar₁和Ar₂符合通式(1)的终产物的期望,或脱保护后生成的Ar₁符合通式(1)的终产物的期望。

反应路线I

反应路线 I 是制备中间体的一般路线, 由该中间体生成的通式 (1) 的化合物中 m 为 2, G_1 为 $-\text{CH}_2$ 。

反应路线 I



在反应路线1的步骤1中,通式39的适宜的5-氧代-3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷还原为通式44的3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷。

例如,通式39的适宜的5-氧代-3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷与适宜的还原剂反应,例如与氢化锂铝、氢化铝,或甲硼烷甲硫醚络合物反应。反应在四氢吡喃一类的适宜的溶剂中进行。反应温度通常为0℃至溶剂的回流温度。反应一般需要1至72小时。生成的产物可以按照文献已知方法进行分离和纯化,例如破坏甲硼烷或铝络合物,萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线1的随意的步骤2中,通式44的适宜的3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基乙基)-吡咯烷与适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 进行烷基化反应,生成通式45的N-芳烷基-3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷。在适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 中X为氯、溴或碘;n符合通式(1)的终产物的期望, Ar_2 符合通式(1)的期望。

例如,通式45的适宜的3-芳基-3-(W-四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷与1.0至1.2摩尔当量的适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢吡喃、二甲基亚砷,甲苯,乙腈、甲苯,四氢吡喃/水混合溶剂,甲苯/水混合溶剂,或二甲基甲酰胺中进行反应。反应在碱的存在下,例如在碳酸钠、碳酸钾,碳酸氢钠,三乙胺,二异丙基乙基胺,或吡啶的存在下进行。反应通常在0℃至溶剂的回流温度下进行。反应一般需要1至72小时。生成的产物可以按照文献已知方法分离和纯化,例如进行萃取、蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 1 的随意的步骤 3 中,通式 44 有适宜的 3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷用适宜的芳酰卤、芳酐或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 进行芳酰化反应,生成通式 46 的 N—芳酰基—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷。在适宜的芳酰卤、芳酐或芳基混合酸酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 中, A 为活泼离去基,例如为氯或溴,酸酐,或混酐, n 合符通式(1)的终产物的期望, Ar_2 合乎通式(1)的期望。

例如,通式 44 的适宜的 3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷与 1 至 1.5 摩尔当量的适宜的芳酰卤,芳酐或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢吡喃,二氯甲烷,乙腈,二甲基甲酰胺,或吡啶中进行。反应在碱的存在下进行,例如在碳酸钠,碳酸钾,碳酸氢钠,三乙胺,二异丙基乙基胺,或吡啶的存在下进行。反应温度通常为 $-20^{\circ}C$ 至 $50^{\circ}C$ 。反应一般需要 1 至 24 小时。生成的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 1 的步骤 4 中,通式 45 的 N—芳烷基—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷脱保护,生成通式 16 的 N—芳烷基—3—芳基—3—(W—羟基乙基)吡咯烷,后者生成的通式(1)的化合物中 G_1 为 $-CH_2-$, G_2 为 $-CH_2-$, m 为 2, n, Ar_1 和 Ar_2 合符通式(1)的终产物的期望,或者脱保护后生成的 Ar_1 合符通式(1)的终产物的期望。

例如通式 16 的 N—芳烷基—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷用适宜的酸处理,例如用对甲苯磺酸处理。反应在适宜的溶剂中进行,例如在甲醇或乙醇中进行。生成的产物通过蒸

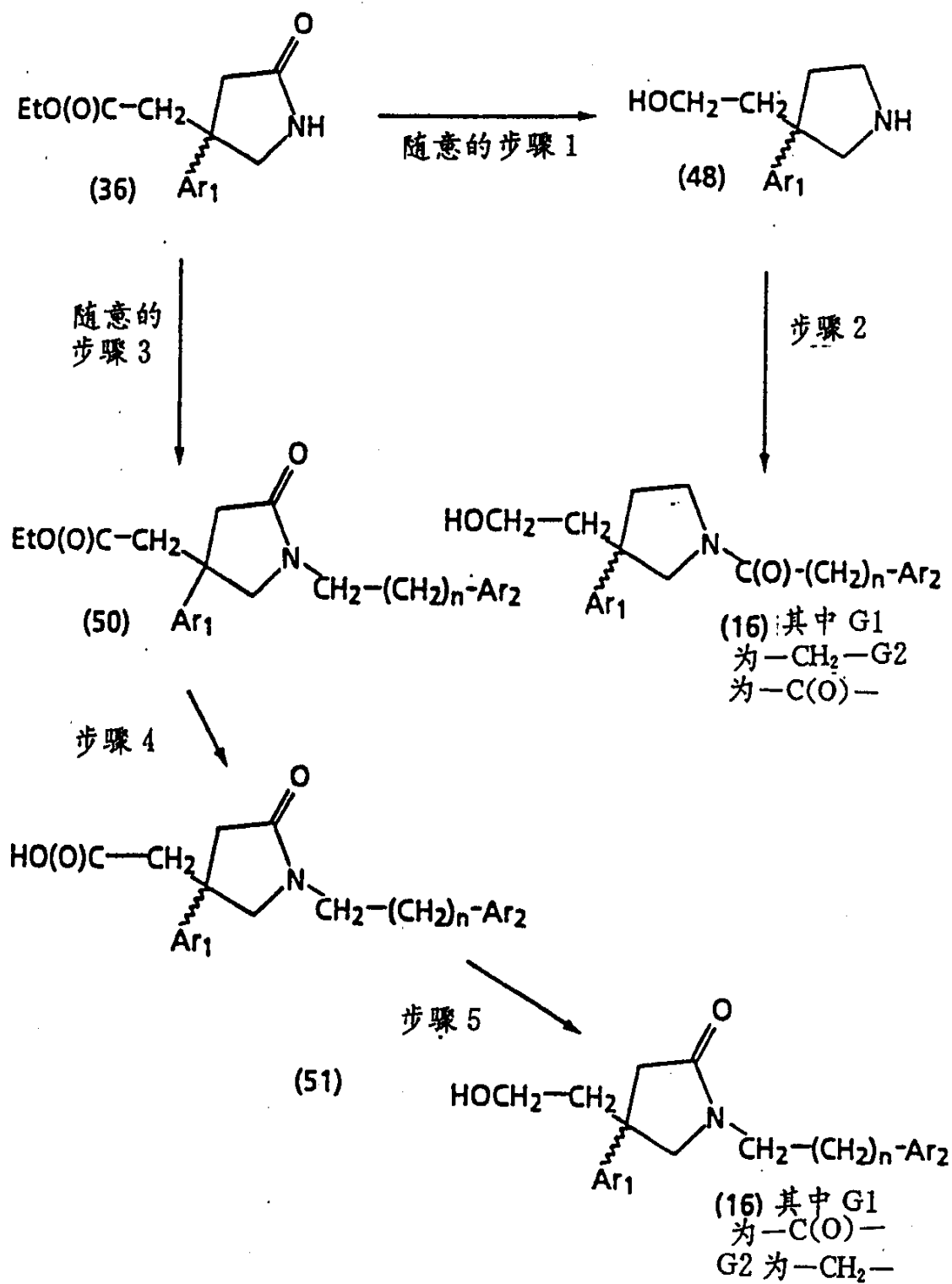
发分离,并用文献的已知方法纯化,例如通过萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶纯化。

在反应路线 I 的步骤 4 中,通式 46 的 N—芳酰基—3—芳基—3—(W—四氢吡喃保护的羟基乙基)吡咯烷按上面描述的方法脱保护,生成通式 16 的 N—芳酰基—3—芳基—3—(W—羟基乙基)吡咯烷,后者生成的通式(1)的化合物中的 G_1 为 $-\text{CH}_2-$, G_2 为 $-\text{C}(\text{O})-$, m 为 2, n , Ar_1 和 Ar_2 符合通式(1)的终产物的期望,或者在脱保护之后生成的 Ar_1 符合通式(1)的终产物的期望。

反应路线 J

反应路线 J 是制备两类中间体的另一条路线,由其中一些中间体生成的通式(1)的化合物的 m 为 2, G_1 为 $-\text{CH}_2-$, G_2 为 $-\text{C}(\text{O})-$, 由该路线制备的另一些中间体生成的通式(1)的化合物的 m 为 2, 且 G_1 为 $-\text{C}(\text{O})-$, G_2 为 $-\text{CH}_2-$ 。

反应路线 J



在反应路线 J 的随意的步骤 1 中,通式 36 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷还原,生成通式 48 的 3—芳基—3—(W—羟基乙基)吡咯烷。

例如,通式 36 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷与适宜的还原剂反应,例如与氢化锂铝,氢化铝,或甲硼烷甲硫醚络合物反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃中进行。反应温度通常为 0℃至溶剂的回流温度。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按照文献已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 J 的步骤 2 中,通式 48 的适宜的 3—芳基—3—(W—羟基乙基)吡咯烷用适宜的芳酰卤,芳酐或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 进行芳酰化反应,生成通式 16 的 N—芳酰基—3—芳基—3—(W—羟基乙基)吡咯烷。在适宜的芳酰卤,芳酐或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 中 A 为活泼离去基,例如为氯、溴或碘;为酸酐或混酐, n 合符通式(1)的终产物的期望, Ar_2 合符通式(1)的期望。

例如,通式 48 的适宜的 3—芳基—3—(W—羟基乙基)吡咯烷与 1 至 1.1 摩尔当量的适宜的芳酰卤、芳酐,或芳基混酐, $A-C(O)-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃、N,N—二甲基苯胺,或乙醚中进行。反应在碱存在下进行,例如在 N,N—二甲基苯胺,氢化钠,叔丁氧钾,或二异丙基氨基锂的存在下进行。反应温度通常为 -20℃至 50℃。反应一般需要 1 至 24 小时。生成的产物可以按文献已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 J 的随意的步骤 3 中, 通式 36 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷与适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 进行烷基化反应, 生成通式 50 的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷。在适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 中, X 为氯、溴或碘; n 合符通式 (1) 的终产物的期望, Ar_2 合乎通式 (1) 的期望。

例如, 通式 36 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷与 1.0 至 1.2 摩尔当量的适宜的卤代烷 $X-CH_2-(CH_2)_n-Ar_2$ 反应。反应在适宜的溶剂中进行, 例如在四氢呋喃, 二甲基亚砷, 乙腈, 或二甲基甲酰胺中进行。反应在碱的存在下进行, 例如在氢化钠, 六亚甲基二硅烷基氨基钠, 叔丁氧基钾的存在下进行。反应温度通常为 $0^{\circ}C$ 至 $50^{\circ}C$ 。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按照文献已知方法进行分离和纯化, 例如进行萃取, 蒸发, 研磨, 色谱和重结晶。

在反应路线 J 的步骤 4 中, 通式 50 的适宜的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷水解生成通式 51 的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷。

例如, 通式 50 的适宜的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—乙酸酯吡咯烷与适宜的水解剂反应, 例如与氢氧化钠, 氢氧化钾, 或氢氧化锂反应。反应在适宜的溶剂中进行, 例如在水, 四氢呋喃/水混合溶剂, 甲醇, 甲醇/水混合溶剂或乙醇/水混合溶剂中进行反应。反应温度通常为 $0^{\circ}C$ 至溶剂的回流温度。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按照文献已知方法进行分离和纯化, 例如进行萃取, 蒸发, 研磨, 色谱和重结晶。

在反应路线 J 的步骤 5 中, 通式 51 的适宜的 N—芳烷基—5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷还原生成通式 16 的 5—氧代—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷。

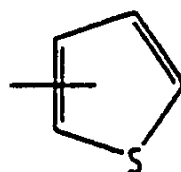
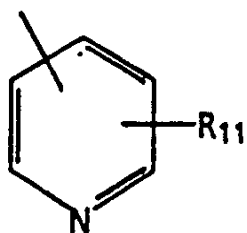
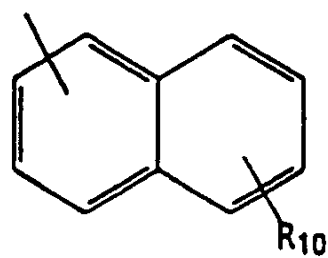
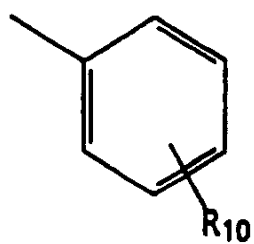
例如, 通式 51 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷与适宜的硼烷试剂反应, 例如与甲硼烷甲硫醚络合物反应。反应在适宜的溶剂中进行, 例如在四氢呋喃中进行。反应温度通常为 0°C 至溶剂的回流温度。反应完成之后, 小心加入适宜的酸水溶液破坏过量的试剂, 例如加入 1M 盐酸水溶液。生成的产物可以按文献的已知方法进行分离和纯化, 例如进行萃取, 蒸发, 研磨, 色谱和重结晶。

另外, 通式 51 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷可以生成混合酸酐中间体, 该混合酸酐中间体再与适宜的中等强度的还原剂反应, 例如与硼氢化钠反应, 还原成通式 16 的 5—氧代—3—芳基—3—(2—羟基乙基)吡咯烷。

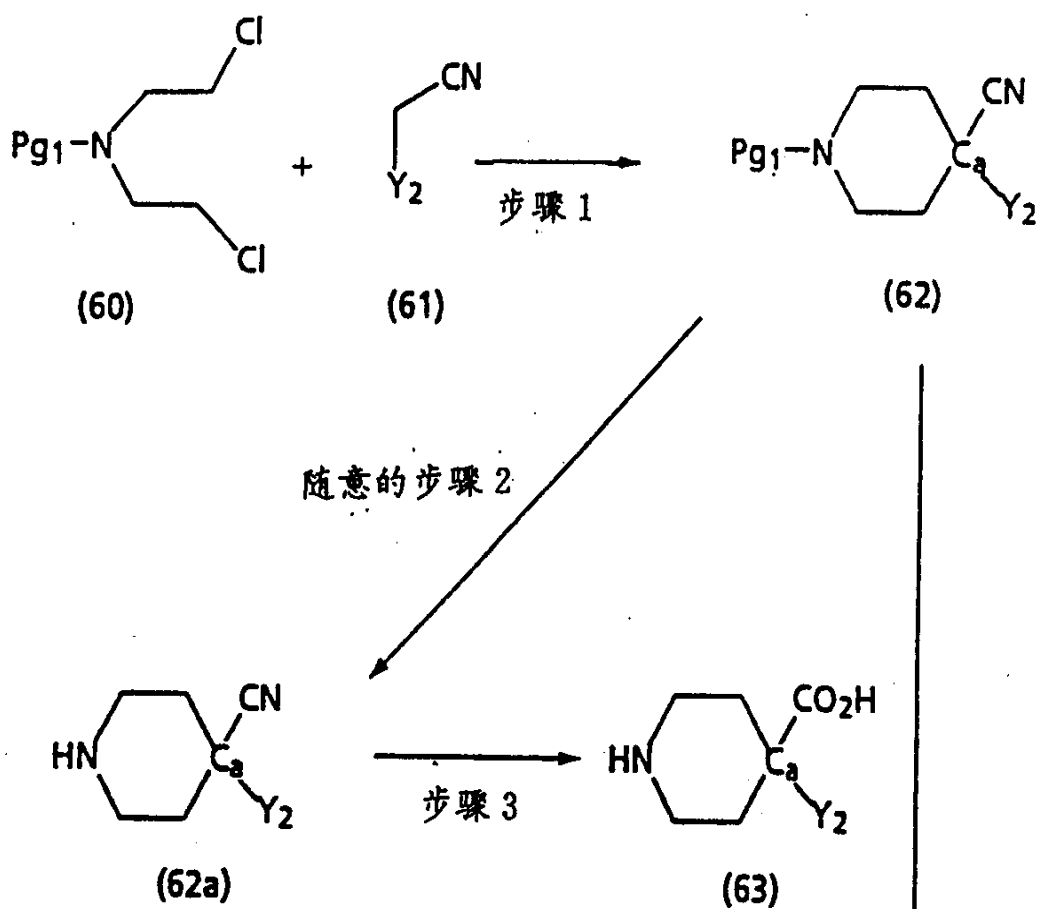
例如, 通式 51 的适宜的 5—氧代—3—芳基—3—乙酸吡咯烷与 1.2 至 1.7 摩尔当量的适宜的碱在适宜的溶剂中反应, 例如与 N—甲基吗啉在四氢呋喃或乙醚中反应。在加 1.2 至 1.7 当量氯甲酸异丁酯之前, 反应混合物冷至 -50°C 至 0°C 之间, 以 -25°C 至 -20°C 为佳。反应混合物搅拌 30 分钟至 3 小时, 使生成混合酸酐。混合酸酐生成完全之后, 加入硼氢化钠。生成的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化, 例如进行萃取, 蒸发, 研磨, 色谱和重结晶。

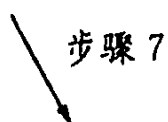
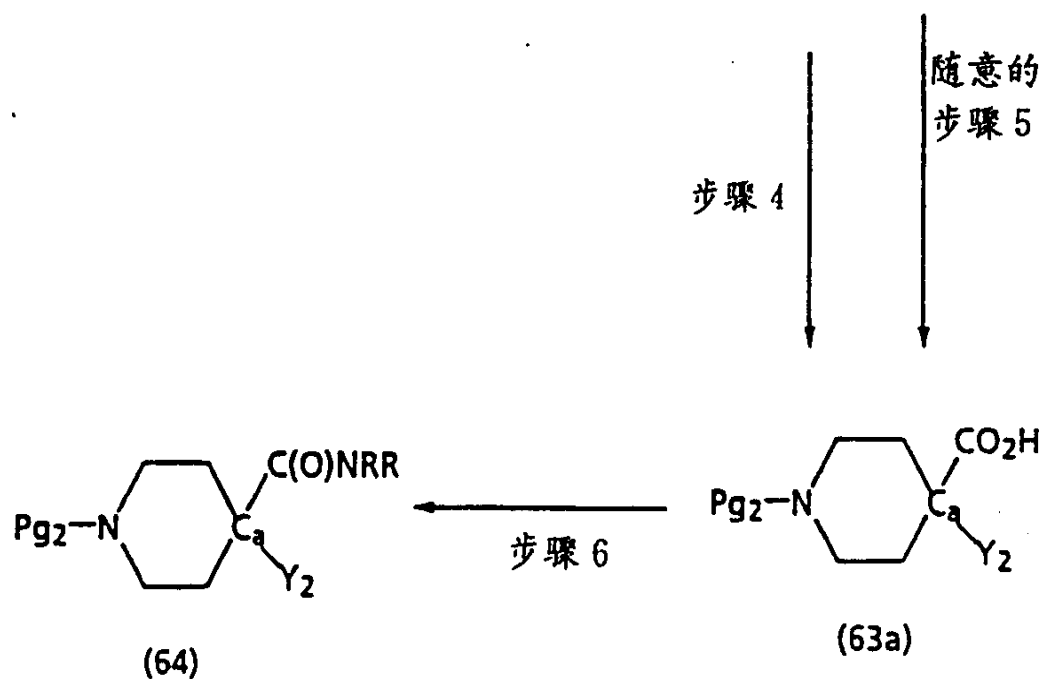
反应路线 K

反应路线 K 是制备一些通式 18 的哌啶化合物的一般路线, 在由这些哌啶化合物生成的通式 (1) 的化合物中, Y_1 为 $-C(O)NHR_5$, $-C(O)NR_6R_7$, 或 $-C(O)NR_8R_9$, Y_2 为选自下面的基:

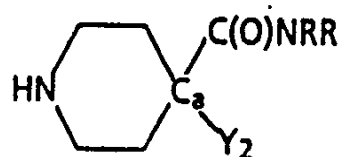
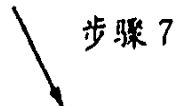


反应路线 K



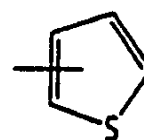
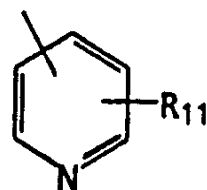
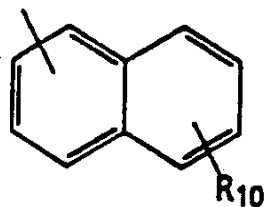
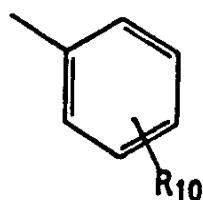


反应路线 K(续)



(18)

其中 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 的 Y_1, Y_1 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, Y_2 从下面的
 基选择



在反应路线K的步骤1中,通式60的适宜的保护的双(2—氯乙基)胺与通式61的适宜的芳基乙腈进行烷基化反应,生成通式62的保护的4—芳基—4—氰基哌啶。在通式60的适宜的保护的双(2—氯乙基)胺中,保护基pg,可以是C₁—C₄烷基,苄基,取代苄基,对甲苯磺酰基,苯磺酰基,或氨基甲酸酯,例如叔丁氧羰基或乙氧羰基。在通式61的适宜的芳基乙腈中,Y₂符合通式(1)的终产物的期望。这种类型的烷基化反应在文献中是已知的,并有详细评述,见于T. Cammack and P. C. Reeves, J. Heterocyclic Chem, 23, 73—75, 1986; C. V. Bercz and R. D. Ice, J. Pharmaceutical. Sci., 61, 1316—1317, 1972。

例如,通式60的适宜的保护的双(2—氯乙基)胺与通式61的适宜的芳基乙腈反应。反应在适宜的碱存在下进行,例如在氨基钠,氢化钠,六亚甲基二硅烷基氨基钠,叔丁氧基钾,和二异丙基氨基锂的存在下进行反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在二甲基亚砜和四氢呋喃中进行。反应温度通常为0℃至80℃。反应一般需要1至72小时。生成的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

另外,通式60的适宜的保护双(2—氯乙基)胺与通式61的适宜的芳基乙腈在相转移的条件下进行反应。反应在有机相和水相组成的溶剂系统中进行。反应在氢氧化物存在下进行,例如在氢氧化钠或氢氧化钾的存在下进行反应。反应需要适宜的催化剂,包括季铵盐和磷翁盐,例如溴化四丁铵,硫酸氢四丁铵,氯化苄基三甲基铵,溴化十六基三丁基磷翁盐,以及类似的化合物。反应通常在0℃至50℃之间激烈搅拌。反应一般需要1至24小时。生成的产物可以按照文献的

已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 K 的步骤 2 中,将通式 62 的 4—芳基—4—氰基哌啶脱保护,使生成通式 62a 的 4—芳基—4—氰基哌啶。除去氨基保护基的方法为文献已知,并有详尽评价,见于 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, by T. Greene, Wiley—Interscience(1981)。在本步骤中,当脱去的氨基保护基 pg1 为苄基时,可能需要将腈水解为步骤 3 中的酸。

在反应路线 K 的步骤 3 中,通式 62a 的 4—芳基—4—氰基哌啶水解为通式 63 的 4—芳基—4—羧酸哌啶。腈水解为酸可以按照文献已知方法在酸性条件下或碱性条件下进行。

在反应路线 K 的步骤 4 中,对通式 63 的 4—芳基—4—羧酸哌啶进行保护,使生成通式 63a 的保护的 4—芳基—4—羧酸哌啶。氨基保护基 pg2 的选择和使用为文献已知,并有详细评论与描述,见于 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene, Wiley—Inter. Science (1981)。

在反应路线 K 的随意的步骤 5 中,通式 62 的保护的 4—芳基—4—氰基哌啶水解为通式 63a 的保护的 4—芳基—4—羧酸哌啶。在酸性条件或碱性条件下,腈水解成酸,为文献已知,并有详述。选择和使用水解条件与选择和使用保护基 pg1 具有一致性,为文献中已知并有评价。对于由反应路线 K 的随意的步骤 5 制备的通式 63a 的保护的 4—芳基—4—羧基哌啶,保护基 pg1 和 pg2 必须是相同的保护基。

在反应路线 K 的步骤 6 中,通式 63a 的保护的 4—芳基—4—羧

酸哌啶与适宜的胺, NHRR , 进行酰胺化反应, 生成通式 64 的保护的 4—芳基—4—酰胺哌啶。适宜的胺, NHRR , 包括通式 NH_2R_5 , NHR_6R_7 或 NHR_8R_9 的胺, 其中 R_5 , R_6 和 R_7 , R_8 和 R_9 合符通式(1)的终产物的期望。

酰胺化反应可以通过通式 63a 的酸功能基直接进行, 也可以先将通式 63a 的化合物的羧酸基转变成活泼中间体, 例如转变为酸酐; 转变为取代磷酸的混合酸酐, 例如转变为二烷基磷酸, 二苯基磷酸, 卤代磷酸的混合酸酐; 转变为脂肪酸的混合酸酐, 例如转变为甲酸, 乙酸, 丙酸, 丁酸, 异丁酸, 新戊酸, 2—乙基丁酸, 三氯乙酸, 三氟乙酸, 以及类似酸的混合酸酐; 转变为芳香羧酸的混合酸酐, 例如转变为苯甲酸和类似酸如混合酸酐; 转变为活泼酯, 例如转变为酚酯, 对硝基酚酯, 2,4—二硝基酚酯, 五氟酚酯, 五氯酚酯, N —羟基丁二酰亚酯, N —羟基邻苯二甲酰亚酯, 1—羟基—1H—苯并三唑酯, 以及类似的酯; 转变为活泼的酰胺, 例如转变为咪唑, 二甲基吡唑, 三唑或四唑的酰胺; 或在偶合试剂的存在下转变为生成的中间体, 例如以二环己基碳化二亚氮或 1—(3—二甲氨基丙基)—3—乙基碳化二亚氮为偶联剂转化为中间体, 然后再氨解。活泼中间体可以直接制备并使用, 或在加适宜的胺, 即加通式为 NH_2R_5 , NHR_6R_7 或 NHR_8R_9 的 NHRR 之前制备, 分离并纯化。活泼中间体的使用和生成为文献已知, 并有详细评述。

例如, 能式 63a 的酸化合物与稍过量的适宜的胺, 即通式为 NH_2R_5 , NHR_6R_9 或 NHR_8R_9 的 NHRR , 或适宜的胺的盐, 以及与 1—羟基苯并三唑水合物, 在稍过量偶联剂, 例如二环己基碳化二亚氮或 1—(3—二甲氨基丙基)—3—乙基碳化二亚氮存在下反应。反应在适

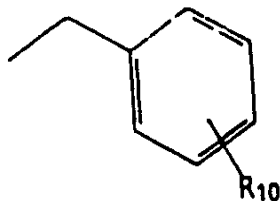
宜的碱存在下进行,例如在二异丙基乙基胺存在下反应,若使用胺的盐,那么还必须再加入等摩尔的适宜的碱。反应在适宜的溶剂中进行,例如在二氯甲烷或氯仿中进行反应。生成的产物可以按照文献已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,色谱和重结晶。

此外,例如通式 63a 的酸与 1.2 至 1.7 摩尔当量的适宜的碱,例如与 N—甲基吗啉,在适宜的溶剂中,例如在四氢呋喃中反应。在加入 1.2 至 1.7 当量氯甲酸异丁酯前,反应混合物冷至 -50°C 至 0°C ,以 -25°C 至 -20°C 为佳。反应混合物搅拌 30 分钟至 3 小时,使生成混合酸酐,这是活泼中间体。同时保持温度于 -50°C 至 0°C 之间,加入适宜的通式为 NH_2R_5 , NHR_6R_7 或 NHR_8R_9 的 NHRR ,若使用适宜的胺的盐,那么还必须再加入等摩尔量的碱。加完胺后,反应可以升温至室温。反应一般需要 2 至 48 小时。生成的产物可以按照文献的已知方法分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,色谱和重结晶。

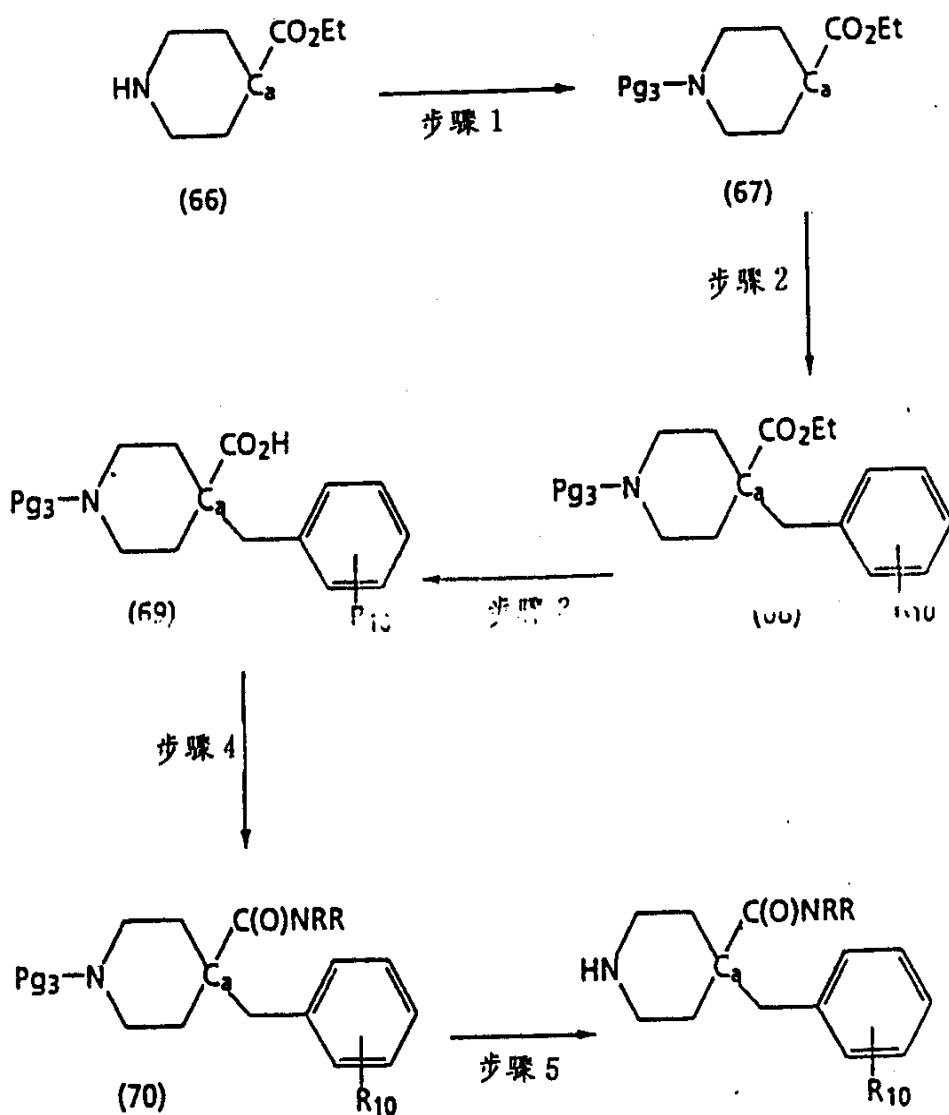
在反应路线 K 的步骤 7 中,通式 64 的保护的 4—芳基—4—酰胺哌啶脱保护,生成通式 18 的哌啶。脱氨基保护基的方法为文献已知,并有详细评述。见于 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene, Wiley—Interscience(1981)。

反应路线 L

反应路线 L 是制备一些通式 18 的哌啶化合物的一般路线,由这些哌啶化合物生成的通式(1)的化合物中的 Y_1 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, Y_2 为选自下面的基:



反应路线 L



(18) 其中 $-\text{C(O)NRR}$
 为 Y_1 , Y_1 为 $-\text{C(O)}$
 NHR_5 , $-\text{C(O)NR}_6\text{R}_7$,
 或 $-\text{C(O)NR}_8\text{R}_9$,
 Y_2 为苄基式取代的苄基

在反应路线 L 的步骤 1 中,对化合物 66,即哌啶—4—羧酸乙酯进行保护,生成通式 67 的保护的哌啶—4—羧酸乙酯。氨基保护基 pg3 的选择与使用为文献已知,并有详细的评述和描述,见于 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. Greene, Wiley—Interscience (1981)。以使用氨基甲酸酯类保护基,例如叔丁氧羰基或苄氧羰基为佳。

在反应路线 L 的步骤 2 中,通式 67 的保护的哌啶—4—羧酸乙酯与适宜的苄基化试剂反应,生成通式 68 的保护的 4—苄基化的哌啶—4—羧酸乙酯。对于一种适宜的苄基化试剂而言,在转移苄基或转移取代苄基时,其中的 R_{10} 应满足通式 (1) 的终产物的期望。

例如,通式 67 的保护的哌啶—4—羧酸乙酯与 1.0 至 3.0 摩尔当量的苄基或取代苄基反应。反应在 1.0 至 1.5 摩尔当量的适宜的碱存在下进行,例如在六亚甲基二硅烷基氨基钠,氢化钠,叔丁氧基钾,或二异丙基氨基锂的存在下反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃,二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中进行。反应温度通常为 -78°C 至 6°C 。反应一般需要 1 至 24 小时。生成的产物可以按照文献已知方法分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 L 的步骤 3 中,通式 68 的保护的 4—苄基化—哌啶—4—羧酸乙酯水解成通式 69 的保护的 4—苄基化—哌啶—4—羧酸。

例如,通式 68 的保护的 4—苄基化—哌啶—4—羧酸乙酯与适宜的水解剂反应,例如与氢氧化钠,氢氧化钾或氢氧化锂反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在水,四氢呋喃/水混合溶剂,甲醇,甲醇/水混合溶剂,或乙醇/水混合溶剂中进行反应。反应温度通常为 0°C 至溶剂的回流温度。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按

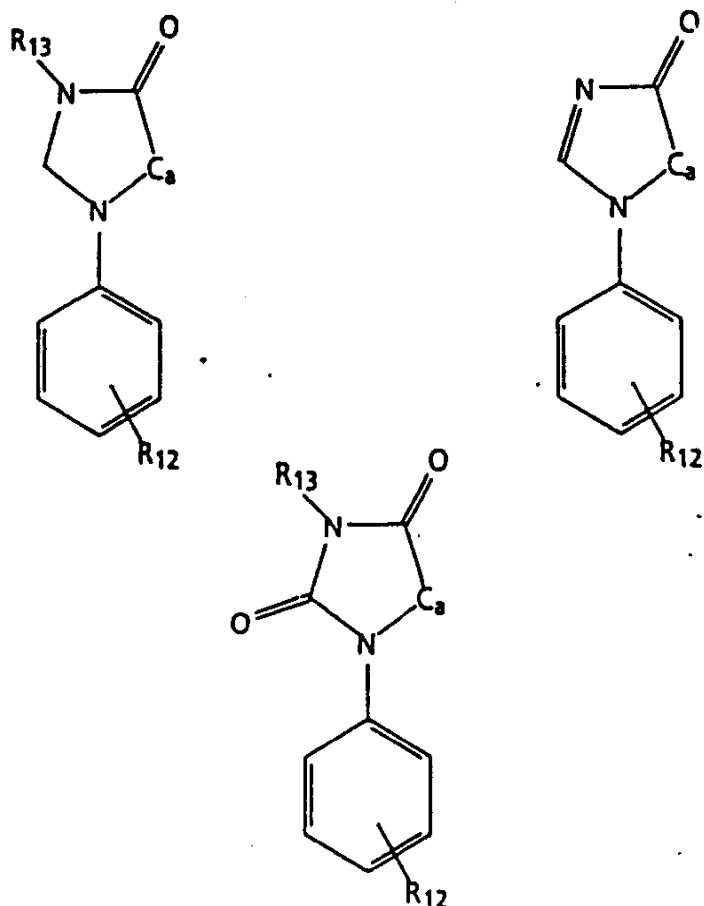
文献已知方法分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 L 的步骤 4 中,通式 69 的保护的 4—苄基化—哌啶—4—羧酸按照反应路线 K 步骤 6 描述的方法进行酰胺化反应,使用适宜的胺 NHRR,生成通式 70 的保护的 4—苄基化—哌啶—4—酰胺。适宜的胺 NHRR 包括通式为 NH_2R_5 , NHR_6R_7 或 NHR_8R_9 的胺,其中 R_5 , R_6 和 R_7 , 以及 R_8 和 R_9 合符通式(1)的终产物的期望。

在反应路线 L 的步骤 5 中,通式 70 的保护的 4—苄基化的哌啶—4—酰胺脱保护,生成通式 18 的 4—苄基化—哌啶—4—酰胺,它的 Y_1 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, Y_2 为苄基或取代苄基。脱氨基保护基的方法为文献已知,并有充分的评论和描述,见于 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene, Wiley—Interscience, (1981)。

反应路线 M

反应路线 M 是制备通式 18 的哌啶化合物的一般路线,由这些制得的哌啶化合物生成的通式(1)的化合物中的 Y_1 和 Y_2 一块与它们连接的碳原子形成选自下述基的螺环:

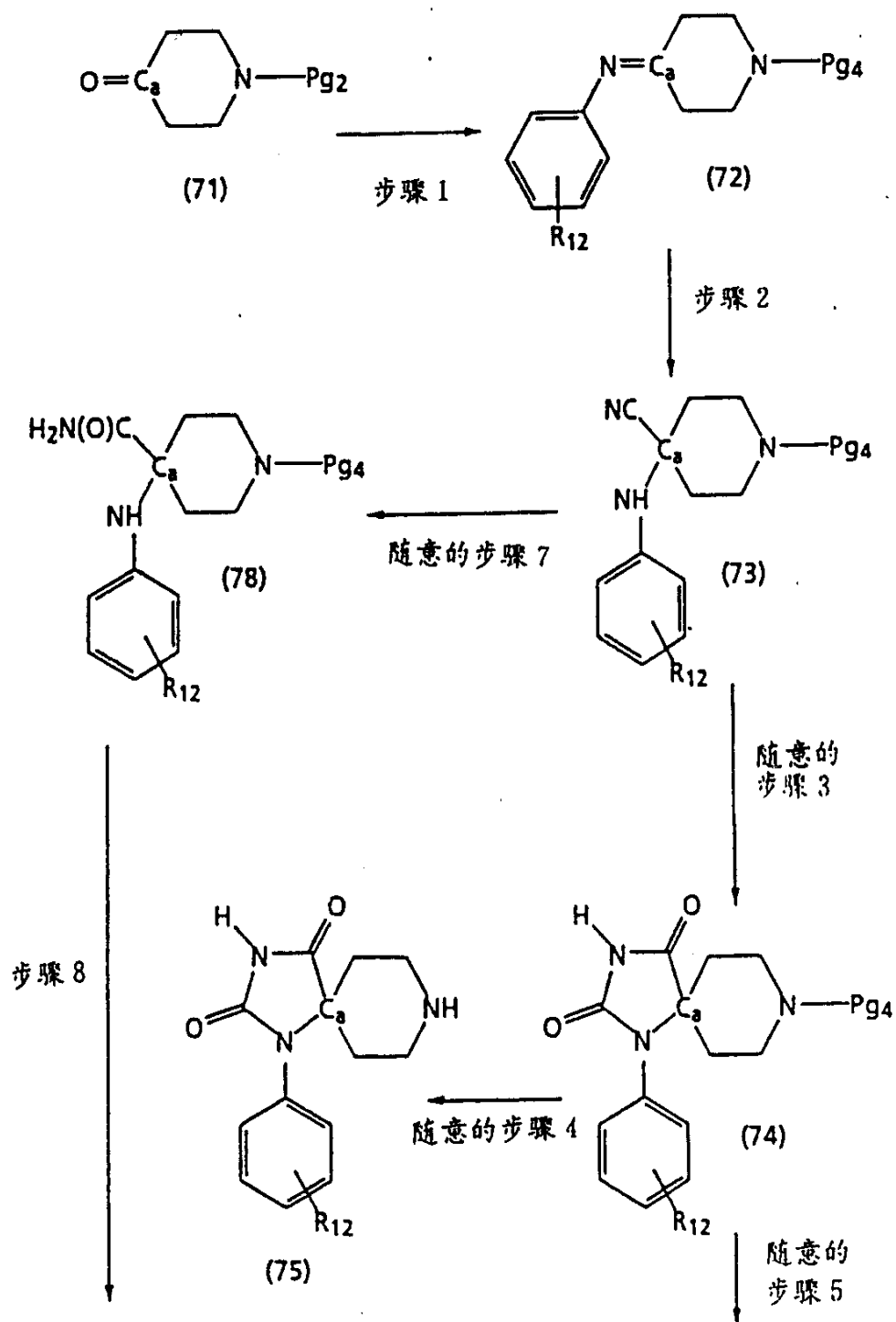


一些其中 Y_1 和 Y_2 共同与它们相连的碳形成螺环的通式 18 的嘧啶化合物为文献已知, 或者可以按照文献已知方法制备。见于

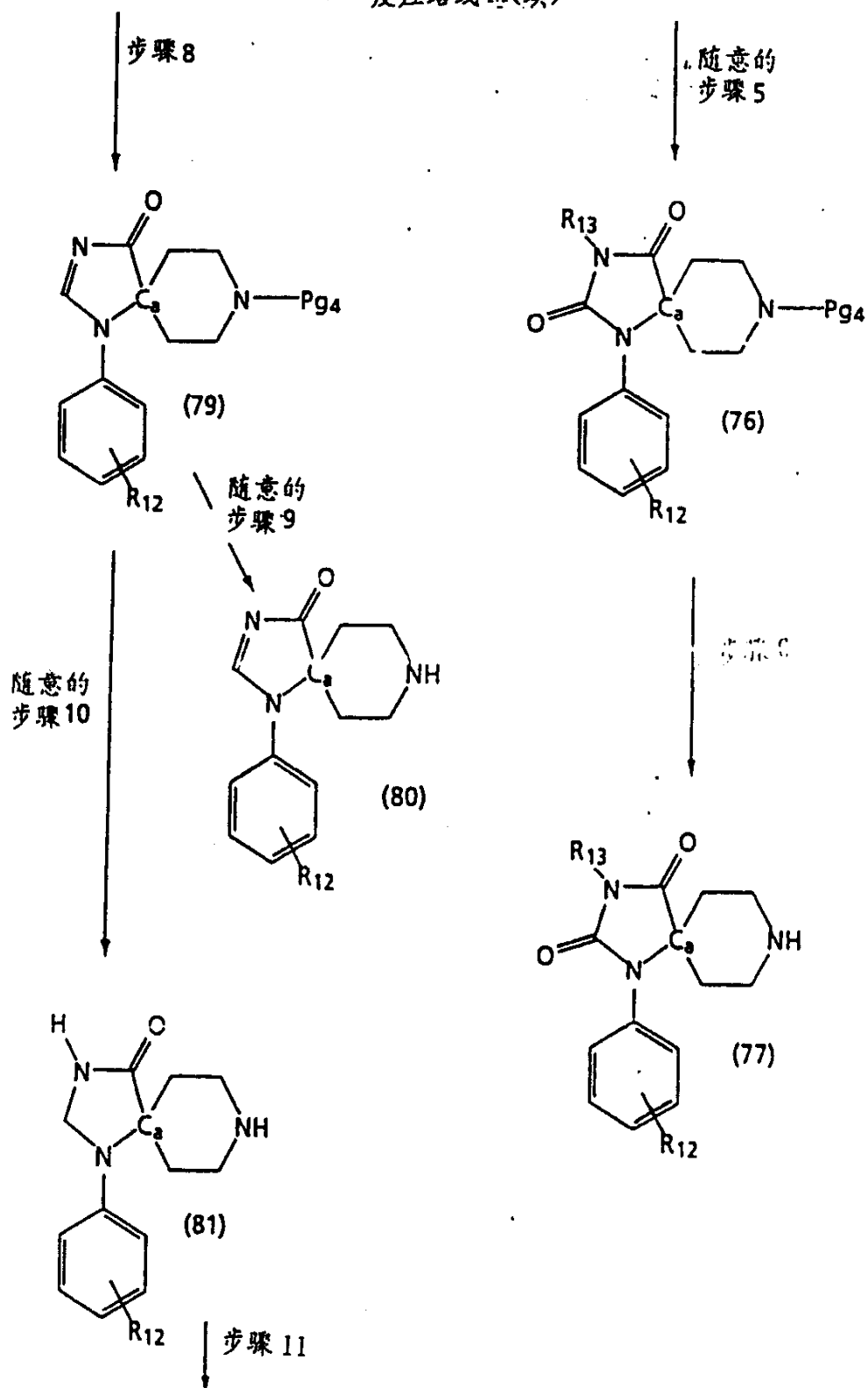
P. L. Feldman and M.

F. Pracken JOC 55, 4207-4209 (1990); L. D. Wise et al. J. Med. Chem. 28, 1811-1817 (1985); and G. M. Carrera, Jr. and D. S. Garvey, J. Heterocyclic Chem. 29, 847-850 (1992).

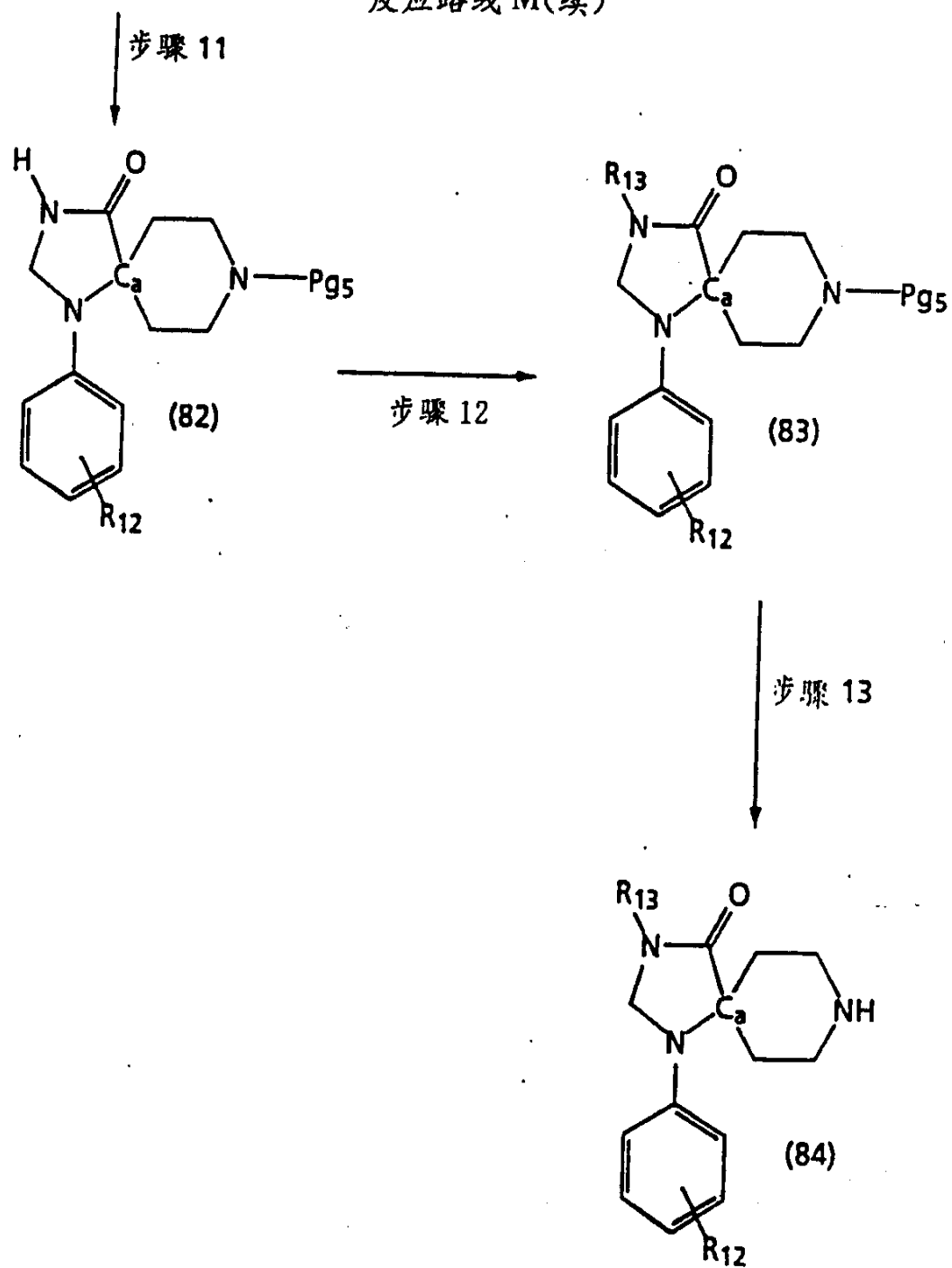
反应路线 M



反应路线 M(续)



反应路线 M(续)



在反应路线 M 的步骤 1 中,通式 71 的保护的哌啶—4—酮与适宜的苯胺缩合,生成通式 72 的保护的亚氨。使用适宜的苯胺生成的通式 72 的亚氨中的 R_{12} 应符合通式(1)的终产物的期望。一般说来,通式 72 的亚氨在转变为通式 73 的保护的 4—氰基哌啶之前,不分离。生成通式 72 的保护的亚氨为文献已知并有评述。

在反应路线 M 的步骤 2 中,通式 72 的保护的亚氨转变为通式 73 的保护的 4—氰基哌啶。保护的通式 72 的亚氨与可以使它发生 Strecker 反应的试剂反应,例如与氰氢酸,氰化钾,氢化钠,丙酮合氰化氢,或氰化三甲基硅烷反应。采用的反应条件取决于选择的进行 Strecker 反应的方法。Strecker 反应及选择进行 Strecker 反应的条件为文献已知并有详细评述。

在反应路线 M 的随意的步骤 3 中,通式 73 的保护的 4—氰基哌啶转化成通式 74 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮。

例如,通式 73 的保护的 4—氰基哌啶与等摩尔氯磺酰异氰酸酯反应,生成不纯的中间体。反应在适宜的溶剂中进行,例如在二氯甲烷中进行。反应通常在 0℃至 50℃进行。反应一般需要 10 分钟至 3 小时。通过减压浓缩回收不纯的中间体。不纯的中间体与适宜的酸的水溶液反应,例如与 1M 盐酸水溶液反应,并加热至 50℃到适宜的酸水溶液的回流温度。反应一般需要 30 分钟至 4 小时。生成的产物可以按文献的已知方法分离和纯化,例如冷却,调 PH,萃取,色谱和重结晶。

在反应路线 M 的随意的步骤 4 中,通式 74 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮脱保护,生成通式 75 的

1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮。脱氨基保护基的方法为文献已知,并有充分评述,见于 Protecting Groups in Organic Synthesis by T. Greene, Wiley-Interscience (1981); R. A Olofson, JOC 49, 2936-2938 (1991); and Y-K. Shue et al., JOC 56, 2936-2938 (1991).

在反应路线 M 的随意的步骤 5 中,通式 74 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮用适宜的苄基化试剂或烷基化试剂,进行苄基化或烷基化反应,生成通式 76 的保护的 3—取代—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮。适宜的苄基化试剂或烷基化试剂应能够按照通式(1)的终产物中 R_{13} 的要求转移苄基,转移取代苄基,或转移 C_1-C_6 烷基。

例如,通过 74 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮与 1.0 至 3.0 摩尔当量的适宜的苄基化试剂或烷基化试剂反应,例如与苄卤,取代苄卤或 C_1-C_6 卤代烷反应。反应在 1.0 至 1.5 摩尔当量的适宜的碱存在下进行,例如在氢氧化钠,氢氧化钾,六亚甲基二硅烷基氨基化钠,氢化钠,叔丁氧基钾,或二异丙基氨基锂的存在下反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃,乙醇,二甲基甲酰胺,或二甲基亚砷中进行。反应温度通常为 0°C 至溶剂的回流温度。反应一般需要 1 至 24 小时。生成的产物可以按文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨和重结晶。

在反应路线 M 的步骤 6 中,通式 76 的保护的 3—取代—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮脱保护,生成通式 77 的 3—取代—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮。脱氨基保护基的方法的文献已知并有详细评述,见于

Protecting

Groups in Organic Synthesis by T. Greene, Wiley-

Interscience (1981); R. A Olofson, JOC 49, 2936-2938

(1991); and Y-K. Shue et al., JOC 56, 2936-2938 (1991).

在反应路线 M 的随意的步骤 7 中,通式 73 的保护的 4—氟基哌啶水解,生成通式 78 的保护的哌啶—4—羧酰胺。在酸性条件下氟水解生成羧酰胺为文献已知,并有详细评述。

在反应路线 M 的步骤 8 中,通式 78 的保护的哌啶—4—羧酰胺转变成通式 79 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮。

例如,通式 78 的保护的哌啶—4—羧酰胺与过量的二甲氧基—N,N—二甲基甲氨反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在甲苯中进行反应。反应温度通常为环境温度至溶剂的回流温度。反应通常需要 12 至 72 小时。生成的产物可以用文献中的已知技术分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 M 的随意的步骤 9 中,通式 79 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮脱保护,生成通式 80 的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮。脱氨基保护基的方法为文献已知,并有充分的评述,见于

Protecting Groups in Organic

Synthesis by T. Greene, Wiley-Interscience (1981); R. A

Olofson, JOC 49, 2936-2938 (1991); and Y-K. Shue et al.,

JOC 56, 2936-2938 (1991).

在反应路线 M 的随意的步骤 10 中,通式 79 的保护的 1—苯基

—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮还原为通式 81 的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—4—酮或通式 82 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮。当 pg4 为保护基时,例如为苄基或取代苄基时,通过氢解脱保护基,那么反应路线 M 的随意的步骤 10 的产物是通式 81 的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮。当保护基对氢解稳定时,例如使用甲基作保护基时,反应路线 M 的随意的步骤 10 的产物为通式 82 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮。对于按照反应路线 M 的随意的步骤 10 制备的通式 82 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮来说,保护基 pg4 和 pg5 必须是相同的保护基。

例如,通式 79 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮在适宜的催化剂存在下进行氢化,例如在 5% 铂/碳,10% 铂/碳,5% 钨/碳,10% 钨/碳,Pearlman's 催化剂,氧化铂,和氧化钨的存在下进行氢化。反应在适宜的溶剂中进行,例如在乙醇,甲醇,乙酸乙酯和水中进行反应。反应温度通常为环境温度至 50℃。反应压力为 15 磅/英寸² 至 120 磅/英寸²,在设计的压力容器中,例如在 Parr 氢化仪中进行反应。小心地滤去催化剂并蒸发,即可以分离到生成的产物。分离的产物通过萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶进行纯化。

在反应路线 M 的步骤 11 中,对通式 81 的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮进行保护,生成通式 82 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮。适宜的氨基保护基的选择与使用的文献已知,并有详细评述,见于 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. Greene, Wiley—Interscience, (1981)。

在反应路线 M 的步骤 12 中,通式 82 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮用适宜的苄基化试剂或烷基化试剂进行苄基化或烷基化反应,生成通式 83 的保护的 3—取代—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮。适宜的苄基化试剂或烷基化试剂应能按照通式(1)的终产物中 R_{13} 的要求转移苄基,转移取代苄基或转移 $C_1—C_6$ 烷基。

例如,通式 82 的保护的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮用 1.0 至 3.0 摩尔当量的适宜的苄基化试剂或烷基化试剂,例如用苄卤,取代苄卤,或 $C_1—C_6$ 卤代烷进行苄基化反应或烷基化反应。反应在 1.0 至 1.5 摩尔当量的适宜的碱存在下进行,例如在六亚甲基二硅烷基氨基化钠,在氢化钠,叔丁氧基钾,或二异丙基氨基锂的存在下进行反应。反应在适宜的溶剂中进行,例如在四氢呋喃,二甲基甲酰胺,或二甲基亚砷中进行反应。反应温度通常为 -10°C 至溶剂的回流温度。反应一般需要 1 至 72 小时。生成的产物可以按照文献的已知方法进行分离和纯化,例如进行萃取,蒸发,研磨,色谱和重结晶。

在反应路线 M 的步骤 13 中,通式 83 的保护的 3—取代的 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮脱保护,生成通式 84 的 3—取代的—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮。除去氨基保护基的方法为文献已知,并有详细评述,见于 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene, Wiley—Interscience, 1981。

实施例 1

合成 1—[2—[3—(3—3,4—二氯苯基)—1—苯甲酰基吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

1.1 合成 3—氟基—3—(3,4—二氟二苯基)戊二酸二乙酯 (No. 027F126)

3,4—五氟苯基乙腈(10g, 53.75mmol)在 THF 中于 -78°C 下机械搅拌,并往里滴加双(三甲基硅烷基)氨基钠(108ml, 1M, 2 当量)。泥浆样的反应物升温至 20°C ,搅拌 3 小时。溶液冷至 -78°C 泥浆物用溴乙酸乙酯(12ml, 107mmol, 2 当量)处理。泥浆样的反应物再升温至 20°C ,并搅拌 18 小时。泥浆样物溶于乙酸乙酯中,然后用水和饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残余物用硅胶(400g)色谱纯化,用 20%乙酸乙酯/己烷溶液洗脱,得 15.85g (82%)标题化合物。

1.1.2 合成 3—氟基—3—(3,4—二氟苯基)戊二酸二乙酯

将 3,4—二氟苯基乙腈(30.0g, 0.161mol)与 THF(100ml)合并并在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加双(三甲基硅烷基)氨基钠(324ml, 1.0M 的 THF 溶液, 0.324mol, 2 当量)。滴加完后,混合物升温至环境温度。4 小时后,混合物在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加溴乙酸乙酯(36ml, 0.325mol)。加完之后,混合物升温至环境温度。反应混合物在乙醚和水之间分配。有机层用水萃取($3 \times 150\text{ml}$), 1N 盐酸水溶液萃取($2 \times 100\text{ml}$), 5% NaHCO_3 水溶液萃取($2 \times 100\text{ml}$), 以及饱和食盐水萃取($1 \times 150\text{ml}$)。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。残留物用乙醚重结晶,得标题化合物:

$R_f = 0.28$ (硅胶, 20%乙酸乙酯/己烷混合溶剂展开), m. p. $68-69^{\circ}\text{C}$,

元素分析, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ 计算值 C 53.65; H 4.78; N 3.91;

测得值 C 53.69; H 4.79; N 3.93。

1.2 合成[3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(No. 027F128)

将 3—氯基—3—(3,4—二氯苯基)戊二酸二乙酯(10g; 27.94mmol)溶解到甲醇(100ml)中,然后加入六水合氯化钴(II)(13.2g, 55.48mmol)。在 20—30℃往该溶液中小心地分次加入硼氢化钠(11g, 290mmol),每次加 1g, 45 分钟内加完。溶液再搅拌 1.5 小时后减压浓缩。残留物在二氯甲烷和 1N 盐酸水溶液之间分配,有机层用 1N 盐酸水溶液洗(700ml)。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(600g)色谱纯化,3%至 6%甲醇/二氯甲烷混合溶剂洗脱,得到 7.514g(85%)标题化合物。

1.2.2 合成[3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

将 3—氯基—3—(3,4—二氯苯基)戊二酸二乙酯(32g, 89.4mmol)和乙醇(150ml)合并。该混合物加到 Parr 瓶中的阮内镍(100g)上,并往里加 NH_4OH (40ml)。反应混合物在 Parr 振荡器上在 50 磅/英寸² 氢气压下氢化 24 小时。泥浆状的反应物用硅藻土层过滤,固体用乙醇洗。滤液减压浓缩,得到残留物。该残留物用硅胶(400g)色谱纯化,用 6%甲醇/二氯甲烷混合溶剂洗脱,得到标题化合物:

$R_f = 0.34$ (硅胶, 6%甲醇/二氯甲烷洗脱), mp 为 87—90℃。

元素分析, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$, 计算值 C53.18; H4.78; N4.43

测得值 C53.34; H4.71; N4.51

1.3 合成[3—(3,4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(No. 027F129)

氢化锂铝(4.0g, 105mmol)在 THF(20ml)中搅拌,往里滴回[3—

(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(7.51g, 23.79mmol)与 THF(50ml)的溶液。泥浆状的反应物加热回流,并搅拌 21 小时。泥浆状的反应混合物在冰浴中冷却,往里依次滴加水(4ml), 15% NaOH(4ml), 和水(12ml)。泥浆状的反应混合物于 20℃ 搅拌 3 小时。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得 6.37g 标题化合物。

1.3.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙醇

将氢化锂铝溶液(450ml, 1M 的 THF 溶液, 450mmol)在冰/丙酮浴(—10℃)中冷却。往里滴加 H_2SO_4 (99.999%)(12ml, 22.53mmol) 的 THF(35ml)溶液。(在往 THF 中加 H_2SO_4 以及往氢化锂铝中加 H_2SO_4 /THF 时均应小心)。滴加完毕后,泥浆样的反应物在冰浴中搅拌 1 小时。泥浆样的反应物升温至环境温度后搅拌 2 小时。往里滴加 [3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(23.2g, 73.4mmol)与 THF(70ml)的溶液。泥浆样的反应混合物在 45℃ 至 50℃ 加热 36 小时。泥浆样的反应混合物在冰浴中冷却,并往里滴加 THF; H_2O (1:1, 70ml)的溶液。泥浆样的反应混合物过滤,固体用 THF 和二氯甲烷洗。得到的盐与 THF: H_2O : 15% NaOH(1 升: 70ml: 20ml)的混合物一块搅拌 2 小时。泥浆样物过滤,合并滤液,减压浓缩,得残留物。该残留物溶于二氯甲烷中,溶液用 MgSO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残留物用乙醚重结晶,得标题化合物:

$R_f = 0.27$ (硅胶, 9:1:0.2, 二氯甲烷: 甲醇: NH_4OH), mp 91—94℃。

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$ 计算值 C 55.40; H 5.81; N 5.38

实测值 C55.64;H5.88;N5.20

1.4 合成[3—(3,4—二氯苯基)—1—(苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(No. 027F114)

在 -78°C 下将 3—(3,4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (6.37g, 24.5mmol) 溶在二氯甲烷 (100ml) 中, 并用 4—甲基吗啉 (5.5ml, 50mmol, 2.0 当量) 和苯甲酰氯 (3.0ml, 25.8mmol, 1.05 当量) 处理。该溶液使升温至 0°C , 并搅拌 2 小时。反应混合物依次用 1N 盐酸水溶液洗, 5% NaHCO_3 水溶液洗, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶 (300g) 色谱纯化, 用乙酸乙酯至 10% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 6.32g (71%) 标题化合物。

1.5 合成 2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基—甲磺酸酯(No. 027F42)

3—(3,4—二氯苯基)—1—(苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)—吡咯烷 (220mg, 0.6mmol) 溶入二氯甲烷 (4ml) 中, 0°C 下往里加 N,N—二异丙基乙胺 (0.13ml, 0.75mmol, 1.24 当量) 和甲磺酰氯 (0.055ml, 0.71mmol, 1.18 当量)。反应溶液在 0°C 搅拌 3 小时。反应溶液用二氯甲烷稀释, 然后依次用 1N 盐酸水溶液洗, 5% NaHCO_3 水溶液洗和水洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶 (30g) 色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯/己烷至 75% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 得 191mg (72%) 标题化合物。

1.6 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺(No. 027F42)

2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯 (191mg, 0.43mmol), 4—苯基哌啶—4—酰胺盐酸盐

(144mg, 0.599mmol) 及 NaHCO_3 (90mg, 1.07mmol, 2.5 当量) THF/ H_2O (5ml/1ml) 中回流 21 小时。反应溶液减压浓缩, 水层用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶 (20g) 色谱纯化, 用 6% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得 146mg (44%) 标题化合物。

高分辨质谱 (CI): 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 (\text{M}^+)$: 549.1950

实测值 549.1920

实施例 2

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

2.1 合成 [3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (No. 027F108)

于 -78°C 下将 3—(3,4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (288mg, 1.1mmol) 溶于二氯甲烷 (3ml) 中, 然后用 4—甲基吗啉 (0.25ml, 2.27mmol, 2 当量) 和 2,4—二甲氧基苯甲酰氯 (220mg, 1.1mmol, 1 当量) 与 3ml 二氯甲烷的溶液处理。反应溶液升温至室温, 搅拌 1 小时。反应溶液用 1N 盐酸水溶液洗, 5% 碳酸氢钠水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶 (30g) 色谱纯化, 5% 乙酸乙酯/己烷至 6% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 324mg (69%) 标题化合物。

2.2 合成 2—[1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯 (No. 027F117)

将 3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (320mg, 0.75mmol) 溶于二氯甲烷 (5ml) 中,

0℃下往里滴加N,N—二异丙基乙胺(0.35ml, 0.2mmol, 2.7 当量)和甲磺酰氯(0.080ml, 1.0mmol, 1.4 当量), 搅拌3小时。反应溶液用二氯甲烷稀释, 用1N盐酸水溶液和5% NaHCO₃水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶(30g)色谱纯化, 用6%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得343mg(91%)标题化合物。

2.3 合成1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺(No. 027F117)

将2—[1—(2,4—二甲氧基苯甲酰基)—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(343mg, 0.68mmol)溶于THF(8ml)中, 往里加4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(170mg, 0.71mmol, 1.04 当量), 碳酸钾(200mg, 1.45mmol, 2.1 当量)和水(2ml), 得到的溶液加热回流16小时。反应溶液减压浓缩, 水层用二氯甲烷萃取, 二氯甲烷萃取液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶(40g)色谱纯化, 用乙酸乙酯至6%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得151mg(36%)标题化合物。

元素分析, C₃₃H₃₇Cl₂N₃O₄ · 0.6H₂O, 计算值 C63.86; H6.20; N6.76

实测值 C63.61; H6.13; N6.67

实施例3

合成1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

3.1 合成[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(No. 027F109)

—78℃下将3—(3,4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷

(288mg, 1.1mmol) 溶于二氯甲烷中, 然后用 4—甲基吗啉(0.25ml, 2.27mmol, 2 当量) 和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(250mg, 1.1mmol, 与二氯甲烷(3ml) 的溶液处理。反应溶液升温至 0℃, 搅拌 1 小时。反应溶液用 1N 盐酸水溶液和 5% 碳酸氢钠水溶液洗, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶(30g) 色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯/己烷至 6% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 353mg (71%) 标题化合物。

3.1.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

将 2—[3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(5.885g, 22.64mmol) 与二氯甲烷(135ml) 合并。加入 4—甲基吗啉(5.0ml, 45.48mmol, 2 当量)。反应混合物在干冰/丙酮浴中冷却, 并往里滴加 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(5.22g, 22.63mmol) 与二氯甲烷(100ml) 的溶液。滴加完后, 将干冰/丙酮浴换为冰浴, 反应混合物搅拌 1 小时。反应溶液依次用 1N 盐酸水溶液(50ml), 5% NaHCO_3 水溶液(50ml) 和水(50ml) 萃取。有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得残留物。残留物用硅胶(400g) 色谱纯化, 用乙酸乙酯至 6% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得标题化合物: $R_f=0.38$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷)。

3.2 合成 2—[3,4—(二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(No. 027F116)

将 3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(350mg, 0.77mmol) 溶于二氯甲烷(5ml) 中, 0℃ 下往里滴加 N,N—二异丙基乙胺(0.35ml, 2.0mmol, 2.6 当量) 和甲磺酰氯(0.080ml, 1.03mmol, 1.34 当量)。反应溶液于 0℃ 搅

拌 1 小时。反应溶液用二氯甲烷稀释,用 1N 盐酸水溶液和 5% 碳酸氢钠水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(30g)色谱纯化,用乙酸乙酯至 6% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,得 376mg(92%)标题化合物。

3.2.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

将 2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(3.5g, 7.87mmol)与二氯甲烷(100ml)合并。加 N,N—二异丙基乙胺(3.0ml, 17.22mmol, 2.2 当量),反应混合物在冰浴中冷却。往里滴加甲磺酰氯(0.82ml, 10.59mmol, 1.35 当量)。加完之后反应混合物搅拌 1.5 小时再往里滴加甲磺酰氯(0.05ml, 0.65mmol, 0.08 当量)。加完之后,反应混合物搅拌 0.5 小时。反应溶液用 1N 盐酸水溶液(2×100ml)和 5% NaHCO₃ 水溶液(100ml)萃取。有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物:Rf=0.27(硅胶,乙酸乙酯)。

3.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺(No. 027F116)

将 2—[3,4—(二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(376mg, 0.707mmol)溶入 THF(8ml)中,往里加 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(170mg, 0.707mmol, 1 当量),碳酸钾(200mg, 1.45mmol, 2 当量)和水(2ml),得到的溶液加热回流 16 小时。溶液减压浓缩,水层用二氯甲烷萃取。有机层用无水

硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(40g)色谱分离标题化合物,用乙酸乙酯至6%甲醇/二氯甲烷洗脱。残留物溶解到二氯甲烷中,并滴加到用氯化氢饱和的乙醚溶液中。泥浆状物减压浓缩,残留物于50℃高真空干燥,得标题化合物的盐酸盐,321mg(71%)。

元素分析, $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_5 \cdot HCl$, 计算值 C62.93; H6.21; N6.48

实测值 C62.86; H6.19; N6.30

3.3.1 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

将 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(7.87mmol)和 THF/水(3/1, 80ml)合并。往里加 4—苯基哌啶—4—羧酰胺的盐酸盐(2.8g, 11.64mmol, 1.5 当量)和碳酸钾(3.3g, 23.88mmol, 3 当量)。反应混合物加热回流 72 小时。反应混合物减压浓缩。水性残留物用二氯甲烷萃取。有机层用水萃取(50ml)。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。残留物用硅胶(350g)色谱纯化,依次用乙酸乙酯,6%甲醇/二氯甲烷,10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物: $R_f = 0.12$ (硅胶,6%甲醇/二氯甲烷)。

元素分析: $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$, 计算值 C62.93; H6.21; N6.48

实测值 C62.86; H6.19; N6.30

3.3A.1 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

将 1—[2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰胺

(4.13g, 6.45mmol)溶解到二氯甲烷(20ml)中,然后用氯化氢饱和的二氯甲烷溶液(20ml)处理。反应溶液搅拌1小时。反应溶液减压浓缩,得残留物。该残留物于56℃高真空干燥18小时,得标题化合物:
mp 175—185℃(慢慢分解成玻璃体)

元素分析: $C_{34}H_{40}Cl_3N_3O_5$, 计算值 C60.32; H5.95; N6.21

实测值 C60.09; H6.32; N6.11

实施例4

合成 1—(2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—[2—(2—甲氧基苯基)乙酰基]吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

4.1 合成[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2—甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(No. 027F103)

—78℃下将 3—(3,4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(218mg, 0.83mmol)溶入二氯甲烷中,然后用 4—甲基吗啉(0.19ml, 1.73mmol, 2当量)和 2—甲氧基苯甲酰氯(0.55mg, 0.84mmol, 1当量)的二氯甲烷(3×1ml)溶液处理。反应溶液升温至0℃后搅拌4.5小时。反应溶液依次用1N盐酸水溶液洗,5%碳酸氢钠水溶液洗,有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(30g)色谱纯化,50%乙酸乙酯/己烷,6%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,得202mg(60%)标题化合物。

4.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—[2—(2—甲氧基苯基)乙酰基]吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(No. 027F104)

将 3—(3,4—二氯苯基)—1—(2—甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(No. 027F103)(200mg, 0.49mmol)溶入二氯甲烷(5ml)中,0℃下往里滴加二异丙基乙胺(0.17ml, 0.976mmol, 2当量)

和甲磺酰氯(0.05ml, 0.646mmol, 1.3 当量)。反应溶液于 0℃ 搅拌 30 分钟。反应溶液用二氯甲烷稀释, 然后用 1N 盐酸水溶液和 5% 碳酸氢钠水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶(25g)色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯/己烷至 6% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 210mg (88%) 标题化合物。

4.3 合成 1—(2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—[2—(2—甲氧基苯基)乙酰基]吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧酰胺 (No. 027F104)

将 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2—甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯 (No. 027F104) (210mg, 0.43mmol) 溶于 THF (4ml) 中, 往里加入 4—苯基哌啶—4—酰胺盐酸盐 (105mg, 0.44mmol), 碳酸氢钠 (75mg, 0.89mmol), 以及水 (1ml), 反应溶液加热回流 22 小时。反应溶液减压浓缩, 水相用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。得到的残留物用硅胶 (30g) 色谱纯化, 用乙酸乙酯至 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得 205mg 标题化合物。

元素分析: $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$, 计算值 C65.47; H6.16; N6.94

实测值 C65.86; H6.43; N7.02

实施例 5

合成 1—(2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

5.1 合成 [3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (No. 027F130)

—78℃ 下将 3—(3,4—二氯苯基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷 (2g, 7.695mmol) 溶入到二氯甲烷中, 然后用 4—甲基吗啉 (1.8ml,

16. 4mmol, 2.1 当量)和 2,6—二甲氧基苯甲酰氯(1.55g, 7.73mmol)与二氯甲烷(20ml)的溶液处理。反应溶液升温至 0℃, 并搅拌 1.5 小时。反应溶液用 1N 盐酸水溶液和 5%碳酸氢钠水溶液洗, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶(200g)色谱纯化, 用 50%乙酸乙酯/己烷至 6%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 2.434g (75%)标题化合物。

5.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(No. 027F130)

将 3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)—3—(2—羟基乙基)吡咯烷(2.434g, 5.74mmol)溶入二氯甲烷(30ml)中, 0℃下加入 N,N—二异丙基乙胺(2.1ml, 12.06mmol, 2.1 当量)和甲磺酰氯(0.53ml, 6.85mmol, 1.2 当量), 反应 1 小时。反应溶液用 1N 盐酸水溶液和 5%碳酸氢钠水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶(150g)色谱纯化, 用 50%乙酸乙酯/己烷至 6%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 2.8041g(97%)标题化合物。

5.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺(No. 027F131)

将 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(2.0g, 3.98mmol)溶于 THF(40ml)中, 往里加 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(1g, 4.16mmol), 水(10ml)和碳酸钾(1.2g, 8.68mmol), 得到的溶液加热回流 18 小时。反应溶液减压浓缩。水相用二氯甲烷萃取 3 次, 有机相用水洗, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶(150g)色谱纯化, 用乙

酸乙酯至 10% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 1.2515g 残留物。CI/MS (m/l) 610 (M+H), 示性式为 $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_4$ 。

该残留物溶于二氯甲烷 (5ml) 中, 然后滤滴到用氯化氢饱和的乙醚溶液中。泥浆样物减压浓缩, 残留物于 55℃ 高真空干燥, 得 1.04g (78%) 标题化合物。

元素分析: $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_4 \cdot HCl$, 计算值 C61.26; H5.92; N6.49

实测值 C61.19; H6.22; N6.57

实施例 5A,

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

5A.1 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

将 1—[2—[3—(3,4—二氯苯—3—基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺 (1.8mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml), 然后用氯化氢饱和的二氯甲烷溶液 (20ml) 处理。得到的溶液搅拌 1 小时。反应溶液减压浓缩, 得残留物。该残留物于 56℃ 高真空干燥 18 小时, 得标题化合物。

元素分析: $C_{33}H_{38}Cl_2N_3O_4$, 计算值 C61.26; H5.92; N6.49

实测值 C61.18; H6.22; N6.57

实施例 6

合成 2—[(2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧基)氨基戊二酸二甲酯

6.1 合成 1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯 (No.

03F169)

1. 叔丁氧羰基—4—苯基—哌啶—4—羧酸(0.9162g, 3mmol)在乙腈中, 20℃下与碘甲烷(1.87ml, 30mmol, 10 当量)在 N,N—二异丙基乙胺(2.61ml, 15mmol, 5 当量)存在下反应 16 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 然后依次用 1N 盐酸水溶液, 饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得 0.935g(98%)标题化合物。

6.2 合成 4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯盐酸盐(No. 03F170)

1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯(0.9345g, 2.93mmol)在 4N 的氯化氢二氧六环溶液(10ml)中于 20℃搅拌 45 分钟。反应溶液减压浓缩, 得 0.7143g(95%)标题化合物。

6.3 合成 1—[2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯(No. 03F171)

将 4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯盐酸盐(0.4143g, 1.62mmol)和 2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.7165g, 1.62mmol)溶解到 THF/H₂O(20ml/4ml)中, 然后与碳酸氢钠(0.2592g, 3.24mmol), 回流反应 16 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 用 1% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得 0.2850g(31%)标题化合物。

6.4 合成 1—[2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸(003F172)

将 1—[2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯(0.2850g, 0.5mmol)溶入乙

醇(10ml)中,然后与 1M 氢氧化钠水溶液(5ml,5mmol)于 20℃反应 2 小时。水相用乙酸乙酯洗。水相用 1N 盐酸水溶液酸化,然后用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得 0.117g (43%)标题化合物。

6.5 合成 2—[(2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧基)氨基]戊二酸二甲酯(No. 03F175)

1—[2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧酸(49mg, 0.11mmol, 1.1 当量), L—谷氨酸二甲酯盐酸盐(0.0260g, 0.1mmol), EDC(0.0236g, 0.12mmol, 1.2 当量), HOBt(0.0180g, 0.12mmol, 1.2 当量), 以及 N,N—二异丙基乙胺(0.03ml, 0.12mmol, 1.2 当量)的混合物溶入到二氯甲烷(2ml)中,然后于 20℃搅拌 16 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释,并依次用 1N 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。得到的残留物用硅胶色谱纯化,5%甲醇/二氯甲烷洗脱,得 63mg(81%)标题化合物。

元素分析: $C_{38}H_{43}Cl_2N_3O_6$, 计算值 C64.40; H6.11; N5.93

实测值 C64.07; H6.28; N5.87

实施例 7

合成 2—[(1—(2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)—吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧基)氨基]—3—羟基丁酸甲酯(003F176)

7.1 合成 2—[(1—[2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧基)氨基]—3—羟基丁酸甲

酯(003F176)

1—[2—[1—苯甲酰基—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸(61mg, 0.1mmol), L—苏氨酸甲酯盐酸盐(0.0187g, 0.11mmol, 1.1 当量)、DEC(0.0216g, 0.11mmol, 1.1 当量)、HOBT(0.0165g, 0.11mmol, 1.1 当量)和 N,N—二异丙基乙基胺(0.0257ml, 0.11mmol, 1.1 当量)溶解到二氯甲烷(2ml)中, 然后于 20℃ 搅拌 16 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释后, 依次用 1N 盐酸水溶液, 饱和碳酸氢钠水溶液以及饱和氯化钠水溶液洗。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得 34.2mg(51%)标题化合物。

元素分析: $C_{36}H_{41}Cl_2N_3O_5$, 计算值 C64.86; H6.20; N6.30

实测值 C64.62; H6.49; N6.42

实施例 8

合成 1—[2—[1—苯甲酰基—3—萘—2—基—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰胺

8.1 合成 3—氯基—3—(2—萘基)戊二酸二乙酯(03F106)

2—萘基乙腈(1.6721g, 10mmol)的 THF(80ml), 于 -78℃ 与双(三甲基硅基)氨基钠(20ml, 1M 的 THF 溶液, 230mmol, 2 当量)反应。反应溶液升温至 20℃ 并搅拌 2 小时。反应溶液冷至 -78℃, 加入溴乙酸乙酯(2.2ml, 20mmol, 2 当量)。反应溶液升温至 20℃, 搅拌 16 小时。反应溶液用二氯甲烷稀释, 然后用水洗。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 用 5% 至 20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 得 3.2124g(95%)标题化合物。

8.2 合成[3—萘—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(No.

03F115)

3) 氨基—3—(2—萘基)戊二酸二乙酯(3.2124g, 9.47mmol)在乙醇(60ml)和氢氧化铵(25ml)中间阮内镍(10g)作催化剂,在40磅/英寸²的压力下氢化。泥浆状物过滤并减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化,用30%乙酸乙酯/己烷至2%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,得1.0337g(68%)标题化合物。

8.3 合成 3—(2—萘—2—基)吡咯烷—3—基乙醇(003F122)

将 3—(2—萘—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基)乙酸乙酯(1.263g, 4.25mmol)的 THF(20ml)溶液于室温下缓慢地加到 LAH(0.6451g, 17mmol)的 THF(20ml)溶液中。泥浆状物加热回流 12 小时,再加入 LAH(0.3225g, 8.5mmol),反应混合物再加热回流 8 小时。往该泥浆状反应物中滴加 0.98ml 水,0.98ml 15%氢氧化钠水溶液,和 2.94ml 水。泥浆状样反应物用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得 0.9145g(89%)的标题化合物。

8.4 合成 1—苯甲酰基—3—(2—羟基乙基)—3—(2—萘基)吡咯烷(003F129)

3—(2—萘—2—基—吡咯烷—3—基)乙醇(03F122)(0.1207g, 0.5mmol, 粗品)溶解到二氯甲烷中,然后冷至 0℃。0℃下往里加苯甲酰氯(0.06ml, 0.5mmol, 1 当量)和 N,N—二异丙基乙胺(0.09ml, 0.5mmol, 1 当量)。反应溶液于 0℃搅拌 4 小时,然后用乙酸乙酯稀释并依次用 1N 盐酸水溶液洗,饱和碳酸氢钠水溶液洗和饱和氯化钠水溶液洗。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化,用 35%乙酸乙酯/己烷至 4%甲醇/氯仿梯度洗脱,得 0.1061g(61%)标题化合物。

8.5 合成 2—[1—苯甲酰基—3—萘—2—基—吡咯烷—3—基]—乙基甲磺酸酯(No. 03F134)

1—苯甲酰基—3—(2—羟基乙基)—3—(2—萘基)吡咯烷(003F129)(1.0501g, 3.04mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液冷却至 0℃, 往里加 N,N—二异丙基乙胺(0.93ml, 3.95mmol, 1.3 当量)和甲磺酰氯(0.28ml, 3.65mmol, 1.2 当量)。反应溶液于 0℃ 搅拌 2 小时, 再补加 N,N—二异丙基乙胺(0.93ml, 3.95mmol, 1.3 当量)和甲磺酰氯(0.28ml, 3.65mmol, 1.3 当量), 反应溶液再于 0℃ 搅拌 2 小时。反应溶液减压浓缩, 残留物用硅胶色谱纯化, 用 1% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得 1.297g(97%)标题化合物。

8.6 合成 1—[2—[1—苯甲酰基—3—萘—2—基—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺(003F136)

2—[1—苯甲酰基—3—萘—2—基—吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯 No. 03F134)(1.1363g, 2.58mmol), 4—苯基哌啶—4—酰胺盐酸盐(0.6846g, 2.84mmol, 1.1 当量), 碳酸氢钠(0.4335g, 5.16mmol, 2 当量)在 THF/水(25ml/5ml)中加热回流 16 小时。反应溶液减压浓缩, 水层用二氯甲烷萃取。有机相用水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 用 3% 至 5% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱得 0.8325g(61%)标题化合物。

元素分析: $C_{35}H_{37}N_3O_2 \cdot H_2O$, 计算值, C76.48; H7.15; N7.64

实测值, C76.10; H7.13; N7.71

实施例 9

合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氯杂螺环[4,5]癸

—4—酮(No. 027F145)

9.1 合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮(No. 027F145)

2—[1—(2,6—二甲氧基苯甲酰基)—3—(3,4—二氯苯基)—吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(200mg, 0.398mmol)和 1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮(100mg, 0.432mmol)溶解到 THF/水(4ml/1ml)中,往里加碳酸钾(110mg, 0.796mmol, 2 当量),回流 22 小时。反应溶液减压浓缩,水相同二氯甲烷萃取 3 次。用机相用无水碳酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(40g)色谱纯化,用乙酸乙酯至 10% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,得 130mg(51%)标题化合物。

高分辨质谱(CI): $C_{34}H_{39}Cl_2N_4O_4$ (M+H) 计算值: 637.2348

实测值: 637.2322

实施例 10

合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—苯甲酰基吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮(027F60)

10.1 合成 2—[1—苯甲酰—3—基—3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(027F60a)

1—苯甲酰基—3—(2—羟基乙基)—3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷(350mg, 0.962mmol)于 0℃下溶于二氯甲烷(6ml),然后加入 N,N—二异丙基乙胺(0.25ml, 1.44mmol, 1.5 当量)和甲磺酰氯(0.090ml, 1.16mmol, 1.2 当量)。反应溶液搅拌 2 小时。补加甲磺酰氯(0.015ml, 0.19mmol, 0.2 当量),反应溶液再搅拌 30 分钟。反应溶液用二氯甲烷稀释后用 1N 盐酸水溶液和 5% 碳酸氢钠水溶液洗。有

机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(40g)色谱纯化,用2%甲醇/二氯甲烷洗脱,得427mg(99%)标题化合物。

10.2 合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮 (027F60b)

2—[1—苯甲酰基—3—3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(427mg, 0.962mmol)(027F60a)溶于THF(6ml)中,往里加1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮(270mg, 1.167mmol, 1.2当量),水(1.5ml)如碳酸氢钠(150mg, 1.79mmol, 1.86当量)。泥浆样反应物加热回流21小时后减压浓缩。水相用二氯甲烷萃取。有机相用水洗,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(50g)纯化,用乙酸乙酯至10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得354mg(64%)标题化合物。

元素分析: $C_{32}H_{34}Cl_2N_4O_2 \cdot H_2O$, 计算值C64.60; H6.10, N9.42

实测值, C64.79; H6.04;

N9.27

实施例 11

合成 1—[2—[1—苄基—3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙基—4—苯基哌啶—4—酰胺

11.1 合成 2—(3,4—二氯苯基)—4—(四氢吡喃—2—基氧)丁腈

氢钠(1.42g, 59.2mmol)在THF(25ml)中于-78℃用3,4—二氯苯基乙腈(10g, 53.75mmol)的THF(60ml)溶液处理,然后将泥浆状反应物升温至20℃,并搅拌2.5小时。溶液冷至0℃,并往里滴加2—(2—溴乙氧基)四氢吡喃的THF(25ml)溶液。反应溶液升温至

20℃后搅拌 16 小时。反应溶液倾到饱和氯化铵水溶液中,并用乙醚萃取。有机相依次用水和饱和食盐水萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(500g)色谱纯化,用 50%至 20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱,得 12.134g(72%)标题化合物。

11.2 合成 3—氟基—3—(3,4—二氟苯基)—5—(四氢吡喃—2—基氧)戊二酸二乙酯(027F32—33)

2—(3,4—二氟苯基)—4—(四氢吡喃—2—基氧)丁腈(10.8669g,34.62mmol)溶于 THF(20ml)中,于-78℃,在 30 分钟内滴加 LDA(27.2ml,40.8mmol,1.18 当量)。得到的溶液搅拌 1.25 小时。在-78℃下往里滴加溴乙酸乙酯(4.2ml,37.87mmol,1.09 当量),然后将反应溶液升温至 20℃并搅拌 4 小时。反应溶液在氯化铵水溶液和乙醚之间分配。有机相用水和饱和食盐水萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(400g)色谱纯化,用 20%至 30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱,得 9.6243g(69.5%)标题化合物。

11.3 合成 4—(3,4—二氟苯基)—4—(四氢吡喃—2—基氧)乙基)吡咯烷—2—酮(027F34)

3—氟基—3—(3,4—二氟苯基)—5—(四氢吡喃 2—基氧)—戊二酸二乙酯(027F32a)(9.5g,23.76mmol)溶解到乙醇/氢氧化铵(190ml/39ml)中,并且阮内镍作催化剂,在 Parr 振荡仪中 45 磅/英寸²压力下氢化。泥浆样反应液过滤并减压浓缩。得到的残留物用硅胶(30g)色谱纯化,用 30%乙酸乙酯/己烷和 10%甲醇/二氟甲烷梯度洗脱,得 6.85g(81%)标题化合物。

11.4 合成 1—苄基—4—(3,4—二氟苯基)—4—[2—(四氢吡喃—

2-基氧)乙基]吡咯烷-2-酮(027F43)

4-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)乙基]吡咯烷-2-酮(027F34)(1g, 2.79mmol)溶入 THF(10ml)中,然后在 20℃下往里加氢氧化钠(80mg, 1.2 当量)和溴苄(0.7ml, 5.89mmol)。反应溶液搅拌 7.5 小时。泥浆样反应液在乙醚和氯化铵水溶液之间分配,然后用水和饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(100g)色谱纯化,用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱,得 1.194g (99%)标题化合物。

11.5 合成 1-苄基-4-(3,4-二氯苯基)-4-(2-羟基乙基-吡咯烷-2-酮(027F44a)

1-苄基-4-(3,4-二氯苯基)-4-[2-(四氢吡喃-2-基)-乙基]吡咯烷-2-酮(027F43)(1.0g, 2.79mmol)溶入到甲醇(6ml)中,并与对甲苯磺酸(200mg)室温反应 5 小时。反应溶液减压浓缩,残留物溶入二氯甲烷中,然后用 5%碳酸氢钠水溶液洗,用水洗。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(100g)色谱纯化,用 50%乙酸乙酯/乙烷和 10%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,得 779mg(77%)标题化合物。

11.6 合成 2-[4-苄基-3-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯(027F44b)

1-苄基-4-(3,4-二氯苯基)-4-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-酮(027F44a)(779mg, 2.14mmol)溶解到二氯甲烷(10ml)中,然后在 0℃与 N,N-二异丙基乙胺(0.5ml, 2.87mmol, 1.34 当量)和甲磺酰氯(0.2ml, 2.58mmol, 1.2 当量)反应 2 小时。反应溶液依次用 1N 盐酸水溶液洗, 5%碳酸氢钠水溶液洗,水洗,有机相用无水硫酸镁干

燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(100g)色谱纯化,用50%乙酸乙酯/己烷和乙酸乙酯梯度洗脱,得815mg(86%)标题化合物。

11.7 合成 1—[2—[1—苄基—3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺(027F44c)

2—[4—苄基—3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(027F44b)(815mg, 1.84mmol)溶解在THF/水(15ml/4ml)中,往里加4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(520mg, 2.16mmol, 1.17当量)和碳酸氢钠。反应溶液加热回流16小时。减压浓缩除去溶剂。水相用二氯甲烷萃取,有机相用水洗。用有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(100g)色谱纯化,用10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得389mg(38%)标题化合物。

高分辨质谱(CI): $C_{31}H_{34}Cl_2N_3O_2$ (M+H)计算值550.2028

实测值550.2018。

实施例 12

合成 1—[1—苄基—3—基—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺(003F112—113)

12.1 合成 2—(2—萘基)—4—(四氢吡喃—2—基氧)丁腈(003F112)

在-78℃和氮气保护下将2—萘基乙腈(3.3442g, 20mmol)与THF(50ml)的溶剂加到氢化钠(0.528g, 22mmol, 1.1当量)与THF(50ml)的混合溶液中。泥浆状反应混合物升温至20℃,搅拌2小时。将泥浆状反应混合物冷至0℃,往里加2—(2—溴乙氧基)四氢吡喃(4.1786g, 20mmol, 1当量)。反应溶液在20℃搅拌16小时,然后用二氯甲烷稀释并用水洗。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化,用5%乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯梯度洗脱,

得 1.9774g(66%)标题化合物。

12.2 合成 3—氰基—3—萘—2—基—5—(四氢吡喃—2—基氧)—戊酸乙酯(003F143)

2—(2—萘基)—4—(四氢吡喃—2—基氧)丁腈(003F112)(1.9g, 6.45mmol)在 THF(60ml)中冷至 -78°C , 往里滴加 LDA(1.5M, 5.2ml, 7.75mmol, 1.2 当量), 然后搅拌 1 小时。往里滴加溴乙酸乙酯(0.86ml, 7.75mmol, 1.2 当量), 反应混合物升温至 20°C , 搅拌 18 小时。反应溶液在饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯之间分配。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷至 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 得 1.474g(39%)标题化合物。

12.3 合成 4—萘—2—基—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷—2—酮(003F144)

3—氰基—3—萘—2—基—5—(四氢吡喃—2—基氧)戊酸乙酯(003F143)(1.6154g, 4.23mmol)用阮内镍(10g)催化, 在 40 磅/英寸² 压力下氢化 16 小时。泥浆样反应混合物过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯/己烷至 5% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 0.8305g(83%)标题化合物。

12.4 合成 1—苄基—4—萘—2—基—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷—2—酮(003F145)

往 4—萘—2—基—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷—2—酮(003F144)(0.81g, 2.39mmol)的溶液中缓慢加入氯化钠(0.07g, 2.94mmol, 1.25 当量)。反应溶液与溴苄(0.6ml, 4.9mmol, 2 当量)在 20°C 反应 7 小时。反应溶液在饱和氯化铵水溶液和乙酸乙

酯之间分配。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化,用50%乙酸乙酯/己烷洗脱;得1.1620g(92%)标题化合物。

12.5 合成 1—苄基—4—(2—羟基乙基)—4—萘—2—基—吡咯烷—2—酮(003F146)

1—苄基—4—萘—2—基—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]—吡咯烷—2—酮(003F145)(1.1620g, 2.71mmol)溶于甲醇(2.7ml)中,然后与对甲苯磺酸(0.0515g, 0.27mmol, 0.1当量)反应。反应溶液在20℃搅拌4小时。残留物用硅胶色谱纯化,用50%乙酸乙酯/己烷至5%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,得0.6161g(66%)标题化合物。

12.6 合成 2—[1—苄基—3—萘—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基)乙基]甲磺酸酯(003F147)

1—苄基—4—(2—羟基乙基)—4—萘—2—基—吡咯烷—2—酮(003F146)(0.6161g, 1.78mmol)在二氯甲烷(17ml)中,0℃下与N,N—二异丙基乙胺(0.84ml, 3.56mmol, 2当量)和甲磺酰氯(0.27ml, 3.56mmol, 2当量)反应。反应溶液在0℃搅拌2小时。反应溶液减压浓缩,残留物用硅胶色谱纯化,用1%甲醇/二氯甲烷洗脱,得0.7219g(95%)标题化合物。

12.7 合成 1—[2—(1—苄基)—3—萘—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基)乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺(003F148)

2—[1—苄基—3—萘—2—基—5—氧代—吡咯烷—3—基)乙基]甲磺酸酯(003F147)(0.5061g, 1.19mmol)溶于THF/水(12ml/2ml)中,然后与4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(0.3155g, 1.31ml, 1.1

当量)及碳酸氢钠(0.1999g, 2.38mmol)加热回流反应 18 小时。水相用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得 0.5060g (80%) 标题化合物。

高分辨质谱(CI): $C_{35}H_{38}N_3O_2$ (M+H) 计算值 532.2964

实测值 532.2981。

实施例 13

合成 1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(2-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺

13.1 合成[3-(3,4-二氯苯基)-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷(No. 027F099)

于 -78°C 下将 3-(3,4-二氯苯基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (200mg, 0.76mmol) 溶在二氯甲烷 (5ml) 中, 往里加 4-甲基吗啉 (0.17ml, 1.55mmol, 2 当量) 和 2-甲氧基苯甲酰氯 (0.11ml, 0.74mmol)。反应溶液升温至 0°C , 搅拌 1 小时。反应溶液用 1N 盐酸水溶液洗, 5% 碳酸氢钠水溶液洗, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶 (30g) 色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯/己烷至 3% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得 268mg (90%) 标题化合物。

13.2 合成 2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯(No. 027F100)

[3-(3,4-二氯苯基)-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(2-羟基乙基)吡咯烷 (268mg, 0.68mmol) 溶解在二氯甲烷 (5ml) 中, 0°C 下加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.24ml, 1.38mmol, 2 当量) 和甲磺酰氯 (65ml, 0.84mmol, 1.2 当量), 反应 1 小时。反应溶液用 1N 盐酸水溶

液洗,5%碳酸氢钠水溶液洗。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(30g)色谱纯化,用乙酸乙酯洗脱,得 323mg (99%)标题化合物。

13.3 合成 1—(2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基)—4—苯基哌啶—4—羧酰胺 (No. 0.027F131)

2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(2—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(323mg, 0.68mmol)溶到 THF(4ml)中,往里加 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(165mg, 0.69mmol),水(1ml)和碳酸氢钠(105mg, 1.25mmol),反应溶液加热回流 21 小时。反应溶液减压浓缩。水相用二氯甲烷萃取 3 次,有机相用水洗,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残留物用硅胶(30g)色谱纯化,用乙酸乙酯至 6% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,得 280mg(73%)标题化合物。

高分辨质谱(CI): $C_{32}H_{36}Cl_2N_3O_3$ (M+H), 计算值 580.2134

实测值 580.2143

实施例 20

合成(+)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

20.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

将 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(4.5g, 9.9mmol)溶到二氯甲烷/吡啶(70ml, 6/1)中。反应溶液用乙酸酐(1.04ml, 11.02mmol, 1.1 当量)和 1—二甲基氨基吡啶(50mg, 0.41mmol, 0.04 当量)处理。反应溶液在

环境温度下搅拌 2 小时。有机相减压浓缩,残留物溶到乙酸乙酯中,然后用 1N 盐酸水溶液洗 ($2 \times 200\text{ml}$), 5% NaHCO_3 水溶液洗 (100ml), 饱和食盐水洗 (100ml), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶 (300g) 色谱纯化, 乙酸乙酯洗脱, 得标题化合物: $R_f = 0.38$ (硅胶, 乙酸乙酯)

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_6$, 计算值 C58.07; H5.48; N2.82

实测值 C57.67; H5.46; N2.84

20.3 合成 (+)2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

将 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙酸乙酯 (6.6g, 13.31mmol) 溶解到二氯甲烷 (100ml) 中, 并用硅胶 (32g) 处理。泥浆状的反应物减压浓缩, 残留物加到 2 升 3 颈圆底瓶中。残留物是溶到磷酸缓冲液中 (800ml, 0.1M, $\text{pH} = 7.5$, 用 11.5g 磷酸 (85%) 用去离子水稀释到 1 升, 然后用固体 KOH 颗粒调 pH 至 7.5 而制得)。该泥浆样品用脂酶处理 (13g, EC3.1.1.3, VH 型, 来自 *Candida cylindracea*)。泥浆状反应混合物在环境温度下搅拌 84 小时。反应用 HPLC 监测, Chi8raipak AD $25\text{cm} \times 0.46$ 的柱, 用戊烷/乙醇/甲醇 (80/15/5) 洗脱, 流速为 1.0ml/分。其中一部分 (50ml) 用乙酸乙酯 (1ml) 在离心管中萃取。溶液在 14000cm^{-1} 离心 10 分钟。除去悬浮物, 并在氮气流下浓缩。残留物溶在二氯甲烷 (约 1ml) 中, 并将 5 μl 注到柱中分析。当 (+) 乙酸酯的对映, 异构体过量 (II) 值满足要求时 ($>95\%$ II), 反应混合物过滤。滤液用二氯甲烷萃取 ($8 \times 500\text{ml}$)。固体用二氯甲烷洗 ($8 \times 500\text{ml}$, 这些萃取液然后用干萃取滤液)。将固体放置到色谱柱上, 用 6% 甲醇/二氯甲烷洗脱,

直至所有的醇和乙酸酯都被洗脱为止。合并有机相,减压浓缩,残留物溶于二氯甲烷,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。残留物用硅胶(400g)色谱纯化,用乙酸乙酯洗脱乙酸酯,然后用 6% 甲醇/二氯甲烷洗脱醇,得标题化合物: $R_f = 0.38$ (硅胶, 乙酸乙酯)。

元素分析: $C_{24}H_{27}Cl_2NO_6 \cdot 0.5H_2O$, 计算值 C57.14; H5.59; N2.78;

实测值 C57.37; H5.45; N2.87

HPLC 测得对映异构体过量值为 99%。

$[\alpha]^{20}_D = +36.4^\circ$ ($c = 0.894$, $CHCl_3$)。

20.4 合成 (+)-2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙醇

(+)-2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙酸乙酯 (670mg, 1.351mmol, 99%II) 溶在甲醇 (15ml) 中, 然后与 LiOH (4.2ml, 1N, 3.1 当量) 在环境温度下反应 3.5 小时。有机相减压浓缩。残留物溶于二氯甲烷中, 用 1N 盐酸水溶液洗 (50ml), 5% $NaHCO_3$ 水溶液洗 (50ml), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得残留物。残留物在高真空下干燥 18 小时, 得标题化合物: $R_f = 0.11$ (硅胶, 乙酸乙酯)。

20.5 合成 (+)-2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法, 用 (+)-2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙醇 (1.351mmol) 和甲磺酰氯 (0.14ml, 1.81mmol, 1.34 当量) 反应, 制得残留物。该残留物在高真空下干燥 18 小时, 得标题化合物: $R_f = 0.27$ (硅胶, 乙酸乙酯)。

合成 4—苯基—哌啶—4—酰胺盐酸盐。

20.6 合成 4—苯基哌啶—4—酰胺盐酸盐

4—氟基—4—苯基哌啶盐酸盐(20.0g, 89.8mmol)和 KOH 水溶液(1.2 升, 3N, 3.6mol, 40 当量)加热回流 15 小时。反应溶液在冰浴中冷却, 并往里滴加浓盐酸, 使 $\text{PH}=2$ 。收集白色沉淀, 并于 56°C 高真空干燥 15 小时, 得标题化合物; $\text{Rf}=0.2$ (硅胶, 85:10:5 氯仿/甲醇/乙酸)。

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ 计算值 C59.63; H6.67; N5.79

实测值 C58.19; H6.52; N5.72

20.7 合成 1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酸

将 4—苯基哌啶—4—羧酸盐(2.42g, 10mmol)与二叔丁基酸或碳酸酯(2.4g, 11mmol)及 DMF(100ml)混合。往反应混合物中加 N,N—二异丙基乙胺(1.91ml, 11mmol), 然后在环境温度下反应 30 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1N 盐酸水溶液萃取。有机相用 1N NaOH 水溶液萃取($2 \times 200\text{ml}$)。水相在冰浴中冷却后用 1N 盐酸水溶液调 $\text{PH}=2$ 。水相用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得残留物。残留物高真空干燥, 得标题化合物; $\text{Rf}=0.48$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷, 使茚三酮变棕色)。

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 计算值 C66.86; H7.59; N4.59

实测值 C66.56; H7.72; N4.54

20.8 合成 1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酸(1.22g, 4mmol)与 THF(40ml)合并并冷至 -10°C 。往里加三乙胺(0.61ml, 4.4mmol, 1.1 当量)和氯甲酸异丁酯(0.57ml, 4.4mmol, 1.1 当量), 反应混合物升

温至环境温度并搅拌 15 小时。泥浆状反应物过滤, 固体用 THF 洗。滤液冷至 -100°C , 并喷 0.5 小时氮气。泥浆状反应混合物升温至 20°C , 搅拌 15 小时。泥浆状反应物过滤, 滤液用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗 3 次。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得残留物。该残留物用乙醚重结晶, 得标题化合物: $R_f=0.48$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷, 使茚三酮显兰色)。

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ 计算值 C67.08; H7.95; N9.20

实测值 C66.99; H8.00; N9.14

HPLC 分析, $R_f=30.16$ 分钟, Vydac C-18 柱, 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱 (流速为 1.0ml/分钟, 10% 乙腈洗 10 分钟, 30% 乙腈洗 15 分钟, 40% 乙腈洗 15 分钟, 50% 乙腈洗 10 分钟, 然后 100% 乙腈洗)。

20.9 合成 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酰胺

将 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸 (1.22g, 4mmol) 与二氯甲烷 (40ml) 合并。往里加 N,N-二异丙基乙胺 (0.77ml, 4.4mmol, 1.1 当量), 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚氮盐酸盐 (EDC) (0.8435g, 4.4mmol, 1.1 当量) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt) (0.5946g, 4.4mmol, 1.1 当量)。反应混合物在环境温度下搅拌 15 小时。往反应溶液中喷 0.5 小时氮气, 然后在环境温度下搅拌 15 小时。混合物过滤, 滤液减压浓缩, 得残留物。将该残留物溶解到乙酸乙酯中, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液萃取 6 次。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得残留物。该残留物用乙醚重结晶, 得标题化合物 $R_f=0.48$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷, 使茚三酮显兰色)。

20.10 合成 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酰胺(0.95g, 3.12mmol)与氯化氢的二氧六环溶液(10ml, 4N, 40mmol, 13 当量)在环境温度下反应 1 小时。反应溶液减压浓缩, 然后往里加乙酸乙酯。泥浆状反应混合物过滤, 固体在高真空下干燥 48 小时, 得标题化合物: HPLC 分析: $R_f = 5.56$ 分钟, C—18 柱, 用乙腈/水(0.1% TFA)梯度洗脱, 流速 = 1.0ml/分, (梯度: 10% 乙腈洗 10 分钟, 30% 乙腈洗 15 分钟, 40% 乙腈洗 15 分钟, 50% 乙腈洗 10 分钟, 然后用 100% 乙腈洗)。元素分析: $C_{12}H_{17}ClN_2O$, 计算值 C59.87; H7.12; N11.64

实测值 C59.82; H7.00; N11.52

20.11 合成 (+)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

用 (+)—2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(1.351mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(480mg, 1.99mmol, 1.5 当量)按实施例 3.3 的方法制得残留物。该残留物用硅胶(70g)色谱纯化, 用乙酸乙酯装柱, 乙酸乙酯上样, 用乙酸乙酯, 6% 甲醇/二氯甲烷, 10% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得标题化合物: HPLC 测得对映异物体过量值为 96.8%。 $R_t = 13$ 分钟, (分析柱, Chiralpak AD 手性 HPLC 柱(25cm × 0.46cm), 15% 甲醇/戊烷洗脱, 流速为 1.0ml/分钟)。

20A.1 合成 (+)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

将 (+)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基

基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺
(1.17g, 96.8% ee, 1.828mmol)溶解在二氯甲烷(20ml)中,得到的溶液用氯化氢饱和的二氯甲烷溶液(20ml)处理。反应溶液搅拌1小时。
反应溶液减压浓缩,得残留物。残留物于56℃高真空干燥18小时,
得标题化合物;mp173—185℃(缓慢分解为玻璃体);HPLC测得的对映异物体过量值为96.8%。Rt=13分钟(用分析柱,Chinoclpak AD 手性柱(25cm×0.46cm),15%甲醇/戊烷洗脱,流速为1.0ml/分钟)。
元素分析: $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_5 \cdot 0.77H_2O$, 计算值 C59.11;H6.06;N6.08

实测值 C59.50;H6.11;N6.07

$[\alpha]_D^{20} = +13.2^\circ (C=0.851, CH_3OH)$ 。

实施例 21

色谱分析(—)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

色谱析分(+)和(—)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐的外消旋混合物(120mg, 0.18mmol)在 Chiralpak AD 手性 HPLC 柱上(25cm×2cm),析分为两种对映异物体,用15%甲醇/戊烷洗脱,得标题化合物:

(—)—1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺的 Rt=10 分钟。

(+)-1-[2-[3-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺的 $R_t = 13$ 分钟。(保留时间用分析型 Chiralpak AD 手性 HPLC 柱(25cm×0.46cm)测定,15%甲醇/戊烷洗脱,流速为 1.0ml/分钟)。

实施例 22

合成 1-[2-[3-苯基-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺

22.1 合成 3-氟基-3-苯基戊二酸二乙酯

将苯乙腈(5.851g, 50.0mmol)和 THF(30ml)合并。得到的溶液在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加双-(三甲基硅基)氨基钠(100ml, 1M 的 THF 溶液, 100mmol, 2 当量)。加完后,反应混合物升温至环境温度。在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加溴乙酸乙酯(11ml, 99mmol)。加完后,升温至环境温度,搅拌 3 小时。反应混合物在乙醚(200ml)和水(200ml)之间分配。有机层依次用水(3×150ml), 1N 盐酸水溶液(2×100ml), 5% NaHCO_3 水溶液(2×100ml)和饱和食盐水(1×150ml)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,20%乙酸乙酯/己烷洗脱,得标题化合物; $R_f = 0.23$ (硅胶,20%乙酸乙酯/己烷)。

22.2 合成[3-苯基-5-氧代-吡咯烷-3-基]乙酸乙酯

用 3-氟基-3-苯基在戊二酸二乙酯(37mmol)为原料,以阮内镍(70g)为催化剂,按实施例 1.2.2 的方法进行氢化,得标题化合物: $R_f = 0.60$ (硅胶,6%甲醇/二氯甲烷)。

22.3 合成 2-(3-苯-5-基吡咯烷-3-基)乙醇

将(3-苯基-5-氧代-吡咯烷-3-基)乙酸乙酯(8.71g, 35-

mmol), LiAlH_4 (141ml, 1M 的 THF 溶液, 141mmol) 与 THF (20ml) 混合。加热回流 19 小时。在冰浴中冷却。加水 (15ml), NaOH (5ml, 15%), 和水 (15ml)。泥浆样反应物过滤, 滤液浓缩, 得残留物。残留物溶于二氯甲烷中, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物在高真空干燥 24 小时, 得标题化合物: $R_f=0.03$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷)。

22.4 合成 2-[3-苯基-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法, 用 2-(3-苯基吡咯烷-3-基)乙醇 (10.47mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯 (10.49mmol) 反应。用硅胶 (200g) 色谱纯化, 用乙酸乙酯和 3% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得标题化合物: $R_f=0.38$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷)。

22.5 合成 2-[3-苯基-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯

按实施例 3.2 的方法, 用 2-[3-苯基-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙醇 (2.59mmol) 与甲磺酰氯 (3.62mmol) 反应, 得标题化合物: $R_f=0.70$ (硅胶, 10% 甲醇/二氯甲烷)。

22.6 合成 1-[2-[3-苯基-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法, 用 2-[3-苯基-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯 (2.59mmol) 和 4-苯基哌啶-4-羧酰胺盐酸盐 (3.3mmol) 反应。用硅胶 (100g) 色谱纯化, 依次用乙酸乙酯, 6% 甲醇/二氯甲烷及 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得标题化合物: $R_f=0.41$ (硅胶, 10% 甲醇/二氯甲烷)。

22A.7 合成 1—[2—[3—苯基—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

按实施例 3.3A 的方法,用 1—[2—[3—苯基—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺 (710mg, 1.24mmol) 与氯化氢饱和的二氯甲烷溶液 (20ml) 反应,反应溶液减压浓缩,得残留物。该残留物于 56℃ 高真空干燥 18 小时,得标题化合物:

元素分析: $C_{34}H_{42}ClN_3O_5$, 计算值 C65.38; H7.07; N6.73

实测值 C65.00; H6.97; N6.49

实施例 23

合成 1—[2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

23.1 合成 3—氨基—3—(3,4—二甲氧基苯基)戊二酸二乙酯

将 3,4—二甲氧基苯乙腈 (20.0g, 113mmol) 与 THF (100ml) 混合。在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加双—(三甲基硅基)氨基钠 (226ml, 1M 的 THF 溶液, 226mmol, 2 当量)。滴加完后升温至 10℃。在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加溴乙酸乙酯 (37.7g, 226mmol)。滴加完后,反应混合物升温至环境温度并放置过夜。反应混合物过滤,减压浓缩,得残留物。残留物在乙醚 (600ml) 和水 (200ml) 之间分配。有机相用水 (200ml) 和饱和 NH_4Cl 水溶液 (2×100ml) 萃取,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,乙酸乙酯/己烷 (1:2) 洗脱,得标题化合物; $R_f=0.42$ (硅胶, 1:2 乙酸乙酯/己烷)。

元素分析: $C_{18}H_{23}NO_6$, 计算值 C61.88; H6.64; N4.01

实测值 C61.79;H6.62;N3.91

23.2 合成[3—(3,4—二甲氧基苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

将 3—氧基—3—(3,4—二甲氧基苯基)戊二酸二乙酯(16.8g, 48.0mmol)、甲醇(300ml)及六水合氯化钴(II)(22.8g, 96mmol)混合。冷却至内温达到 10℃。分次加入硼氢化钠(44.2g, 1.17mol), 控制加样速度, 使反应温度维持在 20℃以下。加完之后, 反应混合物升温至环境温度, 搅拌到下周初。减压浓缩得残留物。残留物在 1N 盐酸水溶液(800ml)和二氯甲烷(800ml)之间分配。有机层用 1N 盐酸水溶液萃取(2×200ml)。合并水相, 用二氯甲烷萃取(3×100ml)。合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化, 乙酸乙酯/甲醇(20:1)洗脱, 得标题化合物, $R_f = 0.27$ (硅胶, 20:1 乙酸乙酯/甲醇), mp 116—118℃。

元素分析: $C_{16}H_{21}NO_5$ 计算值 C62.53;H6.89;N4.56

实测值 C62.52;H6.85;N4.50

23.3 合成 2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)吡咯烷—3—基]乙醇

将 $LiAlH_4$ (4.80g, 127mmol, 4 当量)与无水 THF(200ml)混合。往里分次加入[3—(3,4—二甲氧基苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(9.72g, 31.6mmol)与 THF(100ml)的泥浆样混合物。加完之后, 反应混合物加热回流过夜。在冰/盐水浴中冷却。小心地往里加水(4.8ml), NaOH 水溶液(4.8ml, 15%), 水(19.2ml)。过滤。滤液浓缩得残留物。该残留物溶到二氯甲烷中, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物在 0.05 毫米汞柱压力下干燥过夜, 得到标题化合物。该产物不经纯化直接使用。

23.4 合成 2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

将 2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(2.27g, 9.03mmol) 二氯甲烷(100ml)混合。往里加 4—甲基吗啉(2.28ml, 22.6mmol, 2.5 当量)。反应混合物在冰/盐水浴中冷却,往里滴加 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(2.19g, 9.48mmol)与二氯甲烷(30ml)的溶液。滴加完后,水/盐水浴换成冰浴,反应混合物使升温至环境温度,并放置过夜。反应溶液用 1N 盐酸水溶液(3×100ml)和饱和碳酸钾水溶液(3×100ml)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,乙酸乙酯/甲醇(20:1)洗脱,得残留物。该残留物溶于二氯甲烷(50ml)中,用水萃取(2×50ml)。无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残留物于 110℃/0.3 毫米汞柱压力下干燥 16 小时,得标题化合物:Rf=0.14(硅胶,20:1 乙酸乙酯/甲醇),mp60—62℃。

元素分析: C₂₁H₃₁NO₇ 计算值 C64.70;H7.01;N3.14

实测值 C64.40;H7.21;N2.85

23.5 合成 2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(249mg, 0.55mmol)和甲磺酰氯(0.76mmol)反应,得标题化合物:Rf=0.73(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。

23.6 合成 1—[2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯 (0.55mmol)与 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐 (175mg, 0.73mmol) 反应。用硅胶 (30g) 色谱纯化,依次用乙酸乙酯,6% 甲醇/二氯甲烷和 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物: $R_f=0.39$ (硅胶, 10% 甲醇/二氯甲烷)。

元素分析: $C_{36}H_{45}N_3O_7 \cdot 1.7H_2O$, 计算值 C65.27; H7.36; N6.34

实测值 C65.26; H7.02; N6.32

实施例 24

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—双—(三氟甲基)—苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

24.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—双—(三氟甲基)—苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—吡咯烷—3—基]乙醇 (1mmol) 及 3,5—双—(三氟甲基)苯甲酰氯 (1mmol) 反应,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,依次用 1% 甲醇/二氯甲烷,6% 甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物: $R_f=0.53$ (硅胶, 10% 甲醇/二氯甲烷)。

24.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—双—(三氟甲基)苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—双—(三氟甲基)—苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇 (0.924mmol) 和甲磺酰氯 (1.01mmol) 反应,得残留物。该残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

Rf=0.68(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)

24.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,5—双—(三氟甲基)—苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基—哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—双—(三氟甲基)—苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.87mmol)与 4—苯基哌啶—4—酰胺盐酸盐(1.04mmol)反应,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,依次用 30%乙酸乙酯/己烷,50%乙酸乙酯/己烷,10%甲醇/二氯甲烷,3%甲醇/二氯甲烷,6%甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物;Rf=0.41(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。

实施例 25

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

25.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—[3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(1mmol)与 3,5—二甲氧基苯甲酰氯(1mmol)反应,制备标题化合物。用硅胶色谱纯化,用 6%甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物;Rf=0.72(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)

25.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.96mmol)与甲磺酰

氣(1.06mmol)反应,得残留物。该残留物在环境温度下高真空干燥18小时,得标题化合物。

25.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,5—二甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.96mmol)与 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(1.06mmol)反应制备标题化合物。用硅胶色谱纯化,依次用乙酸乙酯,6%甲醇/二氯甲烷,10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物; $R_f=0.55$ (硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。

实施例 26

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸(2—二甲基氨基乙基)酰胺

26.1 合成 4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯盐酸盐

将 4—苯基哌啶—4—羧酸盐(来自实施例 20.6)(2.67g, 11mmol)和甲醇(35ml)混合。往里滴加氯化亚砷(0.9ml, 12.34mmol, 1.1 当量)。反应混合物加热回流 18 小时。反应溶液减压浓缩,得残留物。该残留物在乙醚中为泥浆状,过滤,固体用乙醚洗,得标题化合物。

26.2 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和

4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯盐酸盐(6mmol, 1.2 当量)反应,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,依次用 1% 甲醇/二氯甲烷和 2% 甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物: $R_f = 0.57$ (硅胶, 6% 甲醇/二氯甲烷)。

26.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酯(0.393g, 0.60mmol), NaOH 水溶液(6ml, 1N, 6mmol)与乙醇(12ml)混合。反应混合物于环境温度搅拌 48 小时。加 1N 盐酸水溶液调 PH 至 1。水相用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,依次用 10% 甲醇/二氯甲烷和 20% 甲醇/二氯甲烷洗脱。含标题化合物的馏分用水洗,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得标题化合物: $R_f = 0.59$ (硅胶, 85 : 10 : 15 氯仿/甲醇/乙酸)。

26FH.4 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸(2—二甲氧基乙基)酰胺双—三氟乙酸盐

1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸(0.2566g, 6.4mmol), N,N—二甲基乙二胺(0.05ml, 0.48mmol), HOBt(65mg, 0.48mmol), EDC(92mg, 0.48mmol), DIEA(0.08ml, 0.48mmol)以及二氯甲烷(20ml)混合。混合物在环境温度下搅拌 72 小时。混合物用水萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残

留物用 Vydac(25×250mm)C—18 HPLC 柱纯化,得标题化合物;Rf = 28 分钟,(用乙腈/水(0.1% TFA)梯度洗脱,流速为 1.0ml/分),10%乙腈洗 10 分钟,30%乙腈洗 15 分钟,40%乙腈洗 15 分钟,50%乙腈洗 15 分钟,然后用 100%乙腈洗。

实施例 27

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

27.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(2mmol)与 3—甲氧基苯甲酰氯(2mmol)反应,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,依次用乙酸乙酯,6%甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物。Rf=0.53(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。

27.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.6mmol)和甲磺酰氯(0.66mmol)反应,得残留物。该残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物;Rf=0.69(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。

27.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.6mmol)与 4—苯基哌啶—4—酰胺盐酸盐(0.72mmol)反应,制备标题化合物。

用硅胶色谱纯化,依次用乙酸乙酯,6%甲醇/二氯甲烷,10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得标题化合物。Rf=0.41(硅胶,10%甲醇/二氯甲烷)。

实施例 28

合成 1—[2—[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基—4—苯基哌啶—4—酰胺

28.1 合成 3—氰基—3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)戊二酸二乙酯

3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)苯乙腈(25.7g, 0.159mol)和 THF (200ml)混合。混合物在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加双—(三甲基硅基)氨基钠(318ml, 1.0M THF 溶液, 0.318mol, 2 当量)。加完之后,升温至 10℃。在干冰/丙酮浴中冷却。往里滴加溴乙酸乙酯(35.3ml, 0.318mol)。滴加完后,升温至环境温度。减压蒸去 THF。反应混合物在乙醚(200ml)和水(200ml)之间分配。有机层用饱和氯化铵水溶液萃取(2×200ml)。无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,理残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,用 25%乙酸乙酯/己烷洗脱,得标题化合物;Rf=0.32(硅胶,25%乙酸乙酯/己烷)。

元素分析: C₁₇H₁₉NO₆ 计算值 C61.25; H5.75; N4.20

实测值 C61.51; H5.88; N4.18

28.2 合成[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

按照实施例 1.2.2 的方法,用 3—氰基—3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)戊二酸二乙酯(89mmol)为原料。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

28.3 合成 2—(3—苯并[1,3]二氧戊环—5—基—吡咯烷—3—基)乙

醇

按照实施例 1.3.2 的方法,用[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(73mmol)为原料。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

28.4 合成 2—[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—(3—苯并[1,3]二氧戊环—5—基—吡咯烷—3—基)乙醇(23mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(23mmol)为原料。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

28.5 合成 2—[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(8mmol)和甲磺酰氯(11mmol)反应,得标题化合物。

28.6 合成 1—[2—[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—脲酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(苯并[1,3]二氧戊环—5—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]—乙基甲磺酸酯(8mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(12mmol)为原料。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 29

合成 1—[2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

29.1 合成 2—[3—(3,4—二甲氧苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

将 2—[3—(3,4—二甲氧基苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(405mg, 1.61mmol)和二氯甲烷(20ml)混合。往里加 4—甲基吗啉(35.0ml, 3.22mmol, 2 当量)。反应混合物在干冰/丙酮浴中冷却,往里滴加 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(461mg, 1.69mmol)与二氯甲烷(10ml)的溶液。滴加完后,将干冰/丙酮浴换为冰浴,反应混合物搅拌 1 小时。反应混合物升温至环境温度,放置过夜。反应溶液用 1N 盐酸水溶液萃取(2×50ml),饱和 NaHCO₃ 水溶液萃取(50ml),水萃取(50ml)。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残留物用硅胶色谱纯化,乙酸乙酯/甲醇(20:1)洗脱,得残留物。将该残留物溶于二氯甲烷(50ml)中,用水萃取(2×50ml),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。该残留物于 70℃/0.5 毫米汞柱压力下干燥 16 小时,得标题化合物;Rf=0.31(硅胶,20:1 乙酸乙酯/甲醇),mp 139—141℃。

29.2 合成 2—[3—(3,4—二甲氧苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二甲氧苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(8mmol)和甲磺酰氯(11mmol)反应,制得标题化合物。

29.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二甲氧苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二甲氧苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

(8mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(12mmol)为原料。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 30

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酰胺

30.1 合成 2—氯—N—(2—氯乙基)—N—叔丁氧羰基乙胺

将双—(2—氯乙基)胺盐酸盐(500mmol)和二氯甲烷(350ml)混合。往里滴加 N,N—二异丙基乙胺(1.1mmol)。混合物冷却至 30℃。往里滴加碳酸二叔丁酯(550ml)的二氯甲烷(100ml)溶液。反应混合物搅拌,升温至环境温度。反应混合物减压浓缩,得残留物。纯化后得标题化合物。

30.2 合成 1—叔丁氧羰基—4—氯基—4—(萘—2—基)哌啶

将萘—2—基乙腈(10mmol), 2—氯—N—(2—氯乙基)—N—叔丁氧羰基乙胺(11mmol)及 DMSO(30ml)混合。往里分次加入 NaNH₂(22mmol)。加完后再搅拌 0.5 小时。将烧瓶中的内容物倾到冰(150g)上。混合物用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。纯化后得标题化合物。

30.3 合成 4—氯基—4—(萘—2—基)哌啶盐酸盐

1—叔丁氧羰基—4—氯基—4—(萘—2—基)哌啶(3.12mmol)在环境温度下与氯化氢的二氧六环溶液(10ml, 40mmol, 4N, 13 当量)反应 1 小时。减压浓缩蒸去溶剂,高真空干燥,得标题化合物。

30.4 合成 4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酸盐盐酸盐

按照实施例 20.6 的方法,用 4—氯基—4—(萘—2—基)—哌啶盐酸盐(10mmol)如氢氧化钾水溶液(0.4mol, 3N)反应。纯化得到标

题化合物。

30.5 合成 1—叔丁氧羰基—4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酸

按照实施例 20.7 的方法,用 4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酸盐(10mmol)与酸式碳酸二叔丁酯(11mmol)反应,纯化得标题化合物。

30.6 合成 1—叔丁氧羰基—4—(萘—2—基)哌啶—4—酰胺

按照实施例 20.8 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酸(4mmol)和氨气制备。纯化后得标题化合物。

30.7 合成 4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

按照实施例 20.10 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酰胺(3mmol)与氯化氢的二氧六环溶液(40mmol, 1N)制备,得标题化合物。

30.8 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲碳酸酯(5mmol)和 4—(萘—2—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 31

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—[吡啶—4—基]哌啶—4—酰胺

31.1 合成 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(吡啶—4—基)哌啶

按照实施例 30.2 的方法,用 4—吡啶乙腈(10mmol)和 2—氟—N—(2—氟乙基)—N—叔丁氧羰基—乙胺(11mmol)制备,纯化后得

标题化合物。

31.2 合成 4—氟基—4—(吡啶—4—基)哌啶盐酸盐

按实施例 30.3 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(吡啶—4—基)哌啶(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40mmol, 4N)制备,减压浓缩和高真空干燥后,得标题化合物。

31.3 合成 4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酸盐盐酸盐

按照实施例 20.6 的方法,用 4—氟基—4—(吡啶—4—基)哌啶盐酸盐(10mmol)和氢氧化钾(0.4mol, 3N)制备。纯化后得标题化合物。

31.4 合成 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酸

按照实施例 20.7 的方法,用 4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酸盐盐酸盐(10mmol)和碳酸二叔丁酯(11mmol)制备。纯化后得标题化合物。

31.5 合成 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 20.8 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酸(4.0mmol)和氨气制备。纯化后得标题化合物。

31.6 合成 4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

按实施例 20.10 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酰胺(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40ml, 4N)制得标题化合物。

31.7 合成 1—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和

4—(吡啶—4—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅色谱纯化, 得标题化合物。

实施例 32

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酰胺

32.1 合成 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(吡啶—3—基)哌啶

按实施例 30.2 的方法, 用 3—吡啶基乙腈(10mmol 和 2—氯—N—(2—氯乙基)—N—叔丁氧羰基乙胺(11mmol)制备。纯化得到标题化合物。

32.2 合成 4—氟基—4—(吡啶—3—基)哌啶盐酸盐

按照实施例 30.3 的方法, 用 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(吡啶—3—基)哌啶(3mmol)及氟化氢的二氧六环溶液(40mmol, 4N)制备。减压浓缩去除溶剂, 并在高真空下干燥, 得标题化合物。

32.3 合成 4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酸盐盐酸盐

按照实施例 20.6 的方法, 用 4—氟基—4—(吡啶—3—基)哌啶盐酸盐(10mmol)和氢氧化钾(0.4mol, 3N)制备。纯化得标题化合物。

32.4 合成 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酸

按照实施例 20.7 的方法, 用 4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酸盐盐酸盐(10mmol)和碳酸二叔丁酯(11mmol)制备。纯化得标题化合物。

32.5 合成 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 20.8 的方法, 用 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酸(4.0mmol)和氨气制备。纯化后得标题化合物。

32.6 合成 4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

按照实施例 20.10 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酰胺(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40mmol, 4N)制备,得标题化合物。

32.7 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—(吡啶—3—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 33

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—[吡啶—2—基)哌啶—4—羧酰胺

33.1 合成 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(吡啶—2—基)哌啶

按照实施例 30.2 的方法,用 2—吡啶乙腈(10mmol)和 2—氟—N—(2—氟乙基)—N—叔丁氧羰基乙胺(11mmol)制备。纯化得标题化合物。

33.2 合成 4—氟基—4—(吡啶—2—基)哌啶盐酸盐

按照实施例 30.3 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(吡啶—2—基)哌啶(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40mmol, 4N)制备。减压浓缩除去溶剂,残留物在高真空下干燥,得标题化合物。

33.3 合成 4—(吡啶—2—基)吡啶—4—羧酸盐盐酸盐

按照实施例 20.6 的方法,用 4—氟基—4—(吡啶—2—基)哌啶盐酸盐(10mmol)和氢氧化钾(0.4mol, 3N)制备。纯化,得标题化合

物。

33.4 合成 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酸

按实施例 20.7 的方法,用 4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酸盐(10mmol)和碳酸二叔丁酯(11mmol)制备。纯化,得标题化合物。

33.5 合成 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 20.8 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酸(4mmol)和氨气制备。纯化,得标题化合物。

33.6 合成 4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

按照实施例 20.10 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酰胺(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40mmol, 4N)制备,得标题化合物。

33.7 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—(吡啶—2—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 34

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—羧酰胺

34.1 合成 1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酸乙酯

将哌啶—4—羧酸乙酯(10mmol)和二氯甲烷(50ml)混合。往里滴加 N,N—二异丙基乙胺(11mmol)。滴加碳酸二叔丁酯(11mmol)与

二氯甲烷(10ml)的溶液。反应混合物在环境温度下搅拌。反应混合物用 1N 盐酸水溶液和水萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。残留物纯化,得标题化合物。

34.2 合成(4—苄基—1—叔丁氧羰基哌啶)—4—羧酸乙酯

将二异丙基氨基锂(11mmol)和 THF(100ml)合并。在干冰/丙酮浴中冷却。往里加(1—叔丁氧羰基哌啶)—4—羧酸乙酯(10mmol)。搅拌 2 小时。往里滴加溴苄(12mmol)与六甲基磷酰胺(3mmol)的溶液。搅拌并使混合物缓慢升温。用乙酸乙酯稀释,用水萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。残留物纯化,得标题化合物。

34.3 合成 4—苄基—1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酸

将 4—苄基—1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酸乙酯(0.60mmol), NaOH(6ml, 1N, 6mmol)与乙醇(12ml)混合。反应混合物于环境温度下搅拌。加 1N 盐酸水溶液调 PH 至 1。水相用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。纯化,得标题化合物。

34.4 合成 4—苄基—1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酰胺

按实施例 20.8 的方法,用 4—苄基—1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酸(4.0mmol)和氨气制备。纯化,得标题化合物。

34.5 合成 4—苄基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 20.10 的方法,用 4—苄基—1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酰胺(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40mmol, 4N)制备,得标题化合物。

34.6 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苄基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 35

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—酰吡咯烷羧胺

35.1 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—羧酸吡咯烷胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苄基哌啶—4—羧酸吡咯烷酰胺盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 36

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—羧酸吗啉酰胺

36.1 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—羧酸吗啉酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苄基哌啶—4—羧酸吗啉酰胺盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 37

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苄基哌啶—4—羧酸吗啉酰胺

基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸哌啶酰胺

37.1 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸哌啶酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酸哌啶酰胺盐酸盐(7.5,1.5 当量)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 38

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰甲胺

38.1 合成 1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—酰甲胺

按照实施例 20.8 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酸(4.0 和甲胺制备。纯化得标题化合物。

38.2 合成 4—苯基哌啶—4—羧酸甲酰胺

按照实施例 20.10 的方法,用 4—苯基—1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酸甲酰胺(3mmol)与氯化氢的二氧六环溶液(40mmol,4N)制备,得标题化合物。

38.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸甲酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酸甲酰胺盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 39

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰二甲胺

39.1 合成 1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—酰二甲胺

按照实施例 20.8 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—苯基哌啶—4—羧酸(4.0mmol)和二甲胺制备。纯化得标题化合物。

39.2 合成 4—苯基哌啶—4—羧酸二甲酰胺

按照实施例 20.10 的方法,用 4—苯基—1—叔丁氧羰基哌啶—4—羧酸二甲酰胺(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40mmol,4N)制备,得标题化合物。

39.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酸二甲酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酸二甲酰胺盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 40

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—氯苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

40.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—氯苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(2mmol)和 4—氯苯甲酰氯(2mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

40.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—氯苯甲酰基)吡咯烷

—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—氯苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.6mmol)和甲磺酰氯(0.66mmol)制备。残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

40.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—氯苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—氯苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.6mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(0.72mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 41

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

41.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—吡咯烷—3—基]乙醇(2mmol)和 4—叔丁基苯甲酰氯(2mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

41.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.6mmol)和甲磺酰氯(0.66mmol)的制备。残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标

题化合物。

11.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.6mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(0.72mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 42

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

12.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—吡咯烷—3—基]乙醇(2mmol)和 4—叔丁基苯乙酰氯(2mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

12.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.6mmol)和甲磺酰氯(0.66mmol)的制备。残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

12.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(4—叔丁基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—

(4—叔丁基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.6mmol)和4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(0.72mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 43

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

13.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(2mmol)和 3—异丙氧基苯乙酰氯(2mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

13.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.6mmol)和甲磺酰氯(0.66mmol)的制备。残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

13.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3—异丙氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.6mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(0.72mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 44

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

14.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(2mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯乙酰氯(2mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

14.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.6mmol)和甲磺酰氯(0.66mmol)制备。残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

14.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯乙酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.6mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(0.72mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 45

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(吡啶—2—羧基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰胺

15.1 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(吡啶—2—羧基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—吡咯烷—3—基]乙基(2mmol)和 2—吡啶甲酰氯(2mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

45.2 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(吡啶—2—羰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(吡啶—2—羰基)吡咯烷—3—基]乙醇(0.6mmol)和甲磺酰氯(0.66mmol)制备。得到的残留物在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

45.3 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(吡啶—2—羰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(吡啶—2—羰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(0.6mol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(0.72mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 46

合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—4—酮

46.1 合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基]—1—苯基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)

和 1—苄基—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 47

合成 8—[2—[3—(3,4—二氟苄基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苄基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮

47.1 合成 1—苄基—4—(4—氟苄基氨基)哌啶—4—羧腈

将 1—苄基—4—氧代—哌啶(100mmol), 4—氟苄胺(110mmol)和甲苯(300ml)混合。反应混合物加热回流 3 小时并共沸除水。冷至 50℃。加入丙酮合氰化氢(277mmol)。缓慢蒸掉丙酮。用硅胶色谱纯化得标题化合物。

47.2 合成 1—苄基—4—(4—氟苄胺基)哌啶—4—酰胺

小心地将 1—苄基—4—(4—氟苄基氨基)哌啶—4—腈(60mmol)和浓硫酸(270ml)混合。反应混合物在环境温度下放置 24 小时。小心地将反应混合物倾到过量的稀氢氧化铵/冰中。得到的溶液用二氯甲烷萃取(3×300ml)合并二氯甲烷萃取液,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液萃取(3×300ml)。二氯甲烷溶液用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩得残留物。纯化后得标题化合物。

47.3 合成 8—苄基—1—(4—氟苄基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮

将 1—苄基—4—(4—氟苄基氨基)哌啶—4—羧酰胺(20mmol)和热甲苯(240ml)混合。往里加入二甲氧基—N,N—二甲基甲胺(20ml),加热回流 48 小时。减压浓缩得残留物。纯化得标题化合物。

47.4 合成 1—(4—氟苄基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—

4—酮盐酸盐

将 8—苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—2—烯—4—酮(10mmol)和 1,2—二氯乙烷(70ml)混合。冰浴冷却。往里滴加氯甲酸 1—氯乙酯(48.6mmol)。升温至环境温度并维持 1 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液萃取(120ml)。水相用二氯甲烷(120ml)萃取。合并有机层,用饱和食盐水萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。得残留物。往里加无水甲醇(70ml),加热回流 1 小时。减压浓缩,得到的残留物纯化,得标题化合物。

17.5 合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2—烯—4—酮盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 48

合成 8—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮

18.1 合成 1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮

将 8—苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—2—烯—4—酮(20mmol)和甲醇(200ml)混合。往里加催化量 PtO_2 并在 50 磅/英寸² 压力下氢化。滤去 PtO_2 ,减压浓缩得残留物。纯化,得标题化合物。

48.2 合成 8—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—4—酮(7.5mmol,1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 49

合成 3—苄基—8—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基))吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮

49.1 合成 8—叔丁氧羰基—1—(4—氟苯基)—4—氧代—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸烷

将 1—2—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—4—酮(15mmol),酸式碳酸二叔丁酯(16mmol)和氯仿(100ml)混合。24 小时后,减压浓缩得残留物。纯化得标题化合物。

49.2 合成 8—叔丁氧羰基—3—苄基—1—(4—氟苯基)—4—氧代—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸烷

将 8—叔丁氧羰基—1—(4—氟苯基)—4—氧代—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸烷(12mmol)和 DMF(20ml)混合。在冰浴中冷却。分数次加入氢氧化钠(18mmol)。加完后,加溴苄(18mmol)。让反应混合物升温至环境温度。3 小时后,将反应容器置冰浴中冷却,并小心地往里加 10%柠檬酸水溶液(20ml)。当气体稀释完后,倾到另外的 20ml 10%柠檬酸水溶液中,用乙酸乙酯萃取(3×60ml)。合并萃取的有

机相,并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。纯化后得标题化合物。

49.3 合成 3-苄基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺环[4,5]-癸-4-酮

三氟乙酸(20ml)用冰浴冷却,并加 8-叔丁氧羰基-3-苄基-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,3,8-三氮杂螺环[4,5]癸烷(10mmol)。1 小时后用乙醚(150ml)稀释,过滤,减压浓缩,得残留物。纯化后得标题化合物。

49.4 合成 3-苄基-8-[2-[3-(3,4-二氟苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺环[4,5]癸-4-酮

按照实施例 3.3 的方法,用 2-[3-(3,4-二氟苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯(5mmol)与 3-苄基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺环[4,5]癸-4-酮三氟乙酸盐(7.5mmol,1.5 当量)。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 50

合成 3-苄基-8-[2-[3-(3,4-二氟苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺环[4,5]癸-2,4-二酮

50.1 合成 8-苄基-1-(4-氟苯基)-1,3,8-三氮杂螺环[4,5]癸-2,4-二酮

将 1-苄基-4-(4-氟苯氨基)哌啶-4-腈(32mmol),和二氟甲烷(100ml)混合。用水浴冷却,滴加氯磺酰异氰酸酯(20mmol),使反应混合物的温度保持在 20℃至 30℃之间。30 分钟后,反应混合物

减压浓缩,得残留物。往残留物中加 1N 盐酸水溶液(100ml),加热回流 1 小时。在冰浴中冷却,用 5N NaOH 水溶液调 PH 至 5.5。过滤,得残留物。残留物用乙醚洗,真空干燥。纯化,得标题化合物。

50.2 合成 3,8—二苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—2,4—二酮

将 8—苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—2,4—二酮(12mmol)和 DMF(20ml)混合。在冰浴中冷却。分数次加氢氧化钠(18mmol)。加完后再加溴苄(18mmol)。反应混合物升温至环境温度。3 小时后用冰浴冷却反应容器,往里小心地加 10%柠檬酸水溶液(20ml)。气体释放完后,倾入到另外的 20ml 10%柠檬酸水溶液中,用乙酸乙酯萃取(3×60ml)。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。纯化后得标题化合物。

50.3 合成 3—苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—2,4—二酮

将 3,8—二苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—2,4—二酮(10mmol)和 1,2—二氯乙烷(70ml)混合。冰浴冷却。往里滴加氯乙酸 1—氯乙酯(48.6mmol)。升温至环境温度后维持 1 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液萃取(120ml)。水相用二氯甲烷萃取(120ml)。合并有机相,用饱和 NaCl 水溶液萃取,无水 NaSO₄ 干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。往残留物中加无水甲醇(70ml),加热回流 1 小时。减压浓缩,得残留物,纯化得标题化合物。

50.4 合成 3—苄基—8—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,

8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 3—苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 51

合成 8—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—[4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮

51.1 合成 1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮

将 8—苄基—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]—癸—2,4—二酮(10mmol)和 1,2—二氟乙烷(70ml)混合。冰浴冷却。往里滴加氯甲酸 1—氟乙酯(48.6mmol)。升温至环境温度后维持 1 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液萃取(120ml)。水层用二氟甲烷萃取(120ml)。合并有机层,用饱和食盐水萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。往残留物中加无水甲醇(70ml),加热回流 1 小时。减压浓缩,得到的残留物纯化,得标题化合物。

51.2 合成 8—[2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮

将 2—[3—(3,4—二氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5.0mmol),1—(4—氟苯基)—1,3,8—三氮杂螺环[4,5]癸—2,4—二酮盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量),

N,N—二异丙基乙胺(15mmol),加 DMF(8ml)混合。反应混合物于 85℃加热 48 小时。冷至环境温度后加乙酸乙酯(100ml)。依次用水(25ml),1N 盐酸水溶液(2×25ml),饱和碳酸氢钠水溶液(25ml)和饱和氯化钠水溶液(25ml)萃取。无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。纯化得标题化合物。

实施例 52

合成 1—[2—[3—(3—三氟甲基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰胺

52.1 合成 3—氟基—3—(3—三氟甲基苯基)戊二酸二乙酯

按照实施例 1.1.2 的方法,用 3—三氟甲基苯乙腈(0.161mol)和溴乙酸乙酯(0.325mol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

52.2 合成[3—(3—三氟甲基苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

按照实施例 1.2.2 的方法,用 3—氟基—3—(3—氟甲基苯基)戊二酸二乙酯(89mmol)制备。硅胶色谱纯化后得标题化合物。

52.3 合成 2—[3—(3—三氟甲基苯基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 1.3.2 的方法,用[3—(3—三氟甲基苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(73mmol)制备。硅胶色谱纯化得标题化合物。

52.4 合成 2—[3—(3—三氟甲基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(3—三氟甲基苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(23mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(23mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

52.5 合成 2-[3-(3-三氟甲基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2-[3-(3-三氟甲基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙醇(8mmol)和甲磺酰氯(11mmol)制备,得标题化合物。

52.6 合成 1-[2-[3-(3-三氟甲基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2-[3-(3-三氟甲基苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基甲磺酸酯(8mmol)和 4-苯基哌啶-4-羧酰胺盐酸盐(12mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 53

合成 1-[2-[3-噻吩-2-基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-基]乙基]-4-苯基哌啶-4-羧酰胺

53.1 合成 3-苄基-3-(噻吩-2-基)戊二酸二乙酯

按照实施例 1.1.2 的方法,用噻吩-2-基乙腈(0.161mol)和溴乙酸乙酯(0.325mol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

53.2 合成 [3-(噻吩-2-基)-5-氧代-吡咯烷-3-基]乙酸乙酯

按照实施例 1.2 的方法,用 3-苄基-3-(噻吩-2-基)戊二酸二乙酯(28mmol),六水合氯化钴(II),及硼氢化钠(290mmol)制备。制备硅胶色谱纯化,得标题化合物。

53.3 合成 2-[3-(噻吩-2-基)吡咯烷-3-基]乙醇

按照实施例 1.3.2 的方法,用 [3-(噻吩-2-基)-5-氧代-

吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(73mmol)制备。用硅胶色谱纯化得标题化合物。

53.4 合成 2—[3—(噻吩—2—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(噻吩—2—基)吡咯烷—3—基]乙醇(23mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(23mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

53.5 合成 2—[3—(噻吩—2—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(噻吩—2—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(8mmol)和甲磺酰氯(11mmol)制备,得标题化合物。

53.6 合成 1—[2—[3—(噻吩—2—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(噻吩—2—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(8mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(12mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 54

合成 1—[2—[3—(吡啶—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

54.1 合成 3—氟基—3—(吡啶—3—基)戊二酸二乙酯

按照实施例 1.1.2 的方法,用吡啶—3—基乙腈(0.161mol)和溴乙酸乙酯(0.325mol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

54.2 合成[3—(吡啶—3—基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

按照实施例 1.2.2 的方法,用 3—氟基—3—(吡啶—3—基)戊二酸二乙酯(89mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

54.3 合成 2—[3—(吡啶—3—基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 1.3.2 的方法,用[3—(吡啶—3—基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(73mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

54.4 合成 2—[3—(吡啶—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(吡啶—3—基)吡咯烷—3—基]乙醇(23mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(23mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

54.5 合成 2—[3—(吡啶—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(吡啶—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(8mmol)和甲磺酰氯(11mmol)制备,得标题化合物。

54.6 合成 1—[2—[3—(吡啶—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(吡啶—3—基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(8mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(12mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 55

合成 1—[2—[3—(2—氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰胺

55.1 合成 3—氟基—3—(2—氟苯基)戊二酸二乙酯

按照实施例 1.1.2 的方法,用 2—氟苯基乙腈(0.161mol)和溴乙酸乙酯(0.325mol)制备。用硅胶胶色谱纯化,得标题化合物。

55.2 合成[3—(2—氟苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

按照实施例 1.2.2 的方法,用 3—氟基—3—(2—氟苯基)戊二酸二乙酯(89mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

55.3 合成 2—[3—(2—氟苯基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 1.3.2 的方法,用[3—(2—氟苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(73mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

55.4 合成 2—[3—(2—氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—(2—氟苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(23mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(23mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

55.5 合成 2—[3—(2—氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—(2—氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(8mmol)和甲磺酰氯(11mmol)制备,得标题化合物。

55.6 合成 1—[2—[3—(2—氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(2—氟苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(8mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(12mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 56

合成 1—[2—[3—(4—羟基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

56.1 合成 4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基乙腈

将氯化叔丁基二甲基硅烷(0.460mol),咪唑(0.600mol)和 DMF (125ml)混合。往里加 4—羟基苯乙腈(0.400mol),并在环境温度下放置 16 小时。用乙醚(500ml)稀释,然后用水萃取(4×75ml),饱和氯化钠水溶液萃取(75ml),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

56.2 合成 3—氟基—3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]戊二酸二乙酯

按照实施例 1.1.2 的方法,用 4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯乙腈(0.161mol)和溴乙酸乙酯(0.325mol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

56.3 合成[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

按照实施例 1.2.2 的方法,用 3—氟基—3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]戊二酸二乙酯(89mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得

标题化合物。

56.4 合成 2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 1.3.2 的方法,用[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(73mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

56.5 合成 2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—1—[3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法,用 2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙醇(23mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

56.6 合成 2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(8mmol)和甲磺酰氯(11mmol)制备,得标题化合物。

56.7 合成 1—[2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(8mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(12mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

56.8 合成 1—[2—[3—(4—羟基苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲

酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

将 1—[2—[3—[4—(叔丁基二甲基硅氧基)苯基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—酰胺(6mmol)和 THF(20ml)混合。用冰冷却。往里滴加 1M 氧化四丁基铵的 THF 溶液(7mmol)。30 分钟后,减压浓缩得残留物,往该残留物中加二氯甲烷(50ml)。用水萃取(3×15ml),无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,减压浓缩得残留物。纯化后得标题化合物。

实施例 57

合成 1—[2—[3—(4—三氟甲基苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

57.1 合成 3—氟基—3—(4—三氟甲基苯基)戊二酸二乙酯

按照实施例 1.1.2 的方法,用 4—三氟甲基苯乙腈(0.161mol)和溴乙酸乙酯(0.325mol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

57.2 合成[3—(4—三氟甲基苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯

按照实施例 1.2.2 的方法,用 3—氟基—3—(4—三氟甲基苯基))戊二酸二乙酯(89mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

57.3 合成 2—[3—(4—三氟甲基苯基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 1.3.2 的方法,用[3—(4—三氟甲基苯基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]乙酸乙酯(73mmol)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

57.4 合成 3—异丙氧基苯甲酸

将 3—羟基苯甲酸(100mmol), 2—碘丙烷(500mmol), K₂CO₃(300mmol)和 2—丁酮(300ml)混合。加热回流 72 小时。减压浓缩,得

残留物。往里加水并在冰浴中冷却。滴加浓盐酸调 PH 至 1。用二氯甲烷萃取(3×200ml)。有机相合并并用水萃取(200ml), 无水 NaSO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得残留物。纯化后得标题化合物。

57.5 合成 3—异丙氧基苯甲酰氯

将 3—异丙氧基苯甲酸(50ml)与二氯甲烷(100ml)混合。在冰浴中冷却。往里滴加草酰氯(55mmol)。反应混合物升温至环境温度。2 小时后减压浓缩, 得残留物。得到的标题化合物不经纯化直接使用。

57.6 合成 2—[3—(4—三氟甲基苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇

按照实施例 3.1 的方法, 用 2—[3—(4—三氟甲基苯基)吡咯烷—3—基]乙醇(23mmol)和 3—异丙氧基苯甲酰氯(23mmol)反应制备。硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

57.7 合成 2—[3—(4—三氟甲基苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基溴

将 2—[3—(4—三氟甲基苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙醇(10mmol)、四溴化碳(12.5mmol)和二氯甲烷(15ml)混合。反应混合物在冰浴中冷却。往里滴加三苯基膦(15mmol)。1 小时后减压浓缩, 得残留物。纯化, 得标题化合物。

57.8 合成 1—[2—[3—(4—三氟甲基苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

将 2—[3—(4—三氟甲基苯基)—1—(3—异丙氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基溴(8mmol), 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(12mmol), K₂CO₃(36mmol), KI(0.8mmol)以及 THF/水(3/1, 80ml)混合。反应混合物加热回流 72 小时。减压浓缩除去 THF, 用二氯甲烷

萃取(2×50ml)。合并有机层并用水萃取(50ml)。用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 58

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]—乙基]—4—(噻吩—2—基)哌啶—4—酰胺

58.1 合成 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(噻吩—2—基)哌啶

按照实施例 30.2 的方法,用 2—噻吩乙腈(10mmol)和 2—氟—N—(2—氟乙基)—N—叔丁氧羰基乙胺(11mmol)制备。纯化,得标题化合物。

58.2 合成 4—氟基—4—(噻吩—2—基)哌啶盐酸盐

按照实施例 30.2 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—氟基—4—(噻吩—2—基)哌啶(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(4N, 40mmol)制备。减压浓缩除去溶剂,残留物在高真空下干燥,得标题化合物。

58.3 合成 4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酸盐盐酸盐

按照实施例 20.6 的方法,用 4—氟基—4—(噻吩—2—基)哌啶盐酸盐(10mmol)和 KOH(0.4mol, 3N)制备。纯化后得标题化合物。

58.4 合成 1—叔丁氧羰基—4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酸

按照实施例 20.7 的方法,用 4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酸盐盐酸盐(10mmol)和碳酸二叔丁酯(11mmol)制备。纯化,得标题化合物。

58.5 合成 1—叔丁氧羰基—4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 20.8 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酸(4.0mmol)和氨气制备。纯化,得标题化合物。

58.6 合成 4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐

按照实施例 20.10 的方法,用 1—叔丁氧羰基—4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酰胺(3mmol)和氯化氢的二氧六环溶液(40mmol, 4N)制备,得标题化合物。

58.7 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—(噻吩—2—基)哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化得标题化合物。

实施例 59

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

59.1 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—2—酮

将 4—(3,4—二氯苯基)—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷—2—酮(按实施例 11.3 制备)(5mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯(5.0mmol)在 N,N—二甲基苯胺(20ml)中混合。加热至 90℃,搅拌 24 小时。减压浓缩。反应混合物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得残留物。纯化,得标题化合物。

59.2 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—(2—羟基乙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—2—酮

按照实施例 11.5 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[2—

(四氢吡喃—2—基氧)乙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—2—酮(3mmol)和对甲苯磺酸(200mg)制备,硅胶色谱纯化,得标题化合物。

59.3 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—1—(3,4,5—三甲氧基)苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—(2—羟基乙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—2—酮(5mmol)和甲磺酰氯(6mmol)制备。在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

59.4 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—5—氧代—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]乙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 60

合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯基)—吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

60.1 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷

按实施例 1.3.2 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷—2—酮(按实施例 11.3 制备)(3mmol), LiAlH_4 (18mmol), H_2SO_4 (99.999%) (9mmol) 制备,纯化得标题

化合物。

60.2 合成 4—[3,4—二氯苯基)—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷

将 4—(3,4—二氯苯基)—4—(2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]吡咯烷(10mmol), K_2CO_3 (30mmol), 3,4,5—三甲氧基溴苄(10mmol) 与 THF/水(4/1, 200ml) 混合。混合物加热回流并搅拌 16 小时。减压浓缩, 得残留物。用乙酸乙酯稀释, 用水萃取。分出有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

60.3 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—(2—羟基乙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷

按照实施例 11.5 的方法, 用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[2—(四氢吡喃—2—基氧)乙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷(3mmol) 和对甲苯磺酸(200mg) 制备。硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

60.4 合成 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—吡咯烷—3—基]乙基溴

按照实施例 57.7 的方法, 用 4—(3,4—二氯苯基)—4—(2—羟基乙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷(5mmol), 四溴化碳(6.3mmol), 和三苯基膦(7.5mmol) 制备。纯化, 得标题化合物。

60.5 合成 1—[2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—3—基]乙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按实施例 57.8 的方法, 用 2—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—吡咯烷—3—基]乙基溴(5mmol) 和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量) 制备。硅胶色谱纯

化,得标题化合物。

实施例 61

合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

61.1 合成 2—(3,4—二氯苯基)—5—(四氢吡喃—2—基氧)戊腈

按照实施例 11.1 的方法,用 3,4—二氯苯乙腈(50mmol)和 2—(3—溴丙氧基)四氢吡喃(50mmol)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

61.2 合成[3—氰基—3—(3,4—二氯苯基)—6—(四氢吡喃—2—基氧)]乙酸乙酯

按照实施例 11.2 的方法,用 2—(3,4—二氯苯基)—5—(四氢吡喃—2—基氧)戊腈(34mmol)和溴乙酸乙酯(38mmol, 1.1 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

61.3 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷—2—酮

按照实施例 11.3 的方法,用[3—氰基—3—(3,4—二氯苯基)—6—(四氢吡喃—2—基氧)]乙酸乙酯(24mmol)及阮内镍(30g)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

61.4 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷

按照实施例 1.3.2 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷—2—酮(3mmol), LiAlH_4 , H_2SO_4 (99.999%)制备。纯化后得标题化合物。

61.5 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙

基]—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷

按照实施例 3.1 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷(2mmol)和 3,4,5—三甲氧基苯甲酰氯制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

61.6 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷

按照实施例 11.5 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]—1—[3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷(3mmol)和对甲苯磺酸(200mg)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

61.7 合成 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]丙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷(5mmol)和甲磺酰氯(6mmol)制备。于环境温度高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

61.8 合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)吡咯烷—3—基]丙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol, 1.5 当量)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 62

合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯基)吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

62.1 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷

将 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷 (10mmol), K_2CO_3 (30mmol) 以及 3,4,5—三甲氧基溴苄 (10mmol) 的 THF/水 (4/1, 200ml) 溶液混合。加热回流 16 小时。减压浓缩得残留物。该残留物用乙酸乙酯稀释, 用水萃取。分离有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶色谱纯化, 将标题化合物。

62.2 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷

按照实施例 11.5 的方法, 用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷 (3mmol) 和对甲苯磺酸 (200mg) 制备。硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

62.3 合成 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—吡咯烷—3—基]丙基溴

按照实施例 57.7 的方法, 用 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷 (5mmol), 四溴化碳 (6.3mmol) 和三苯基膦 (7.5mmol) 制备。纯化后得标题化合物。

62.4 合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 57.8 的方法, 用 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—3—基]丙基溴 (5mmol) 和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐 (7.5mmol, 1.5 当量) 制备。硅胶色谱纯化, 得

标题化合物。

实施例 63

合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

63.1 合成 4—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷—2—酮

按照实施例 11.4 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—1—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷—2—酮(2.79mmol)和 3,4,5—三甲氧基苄基溴(5.9mmol)制备。用硅胶柱色谱纯化,得标题化合物。

63.2 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—2—酮

按照实施例 11.5 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—2—酮(3mmol)和对甲苯磺酸(200mg)制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

63.3 合成 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—2—酮(5mmol)和甲磺酰氯(6mmol)制备。于环境温度下高真空干燥 18 小时,得标题化合物。

63.4 合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基甲磺酸酯 (5mmol) 和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐 (7.5mmol, 1.5 当量) 制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

实施例 64

合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

64.1 合成 4—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷—2—酮

按照实施例 59.1 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]吡咯烷—2—酮 (5.0mmol) 和 3,4,5—三甲氧基苄基甲酰氯 (5.0mmol) 制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

64.2 合成 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—2—酮

按照实施例 11.5 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—[3—(四氢吡喃—2—基氧)丙基]—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—2—酮 (3mmol) 和对甲苯磺酸 (200mg) 制备。硅胶色谱纯化,得标题化合物。

64.3 合成 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基甲磺酸酯

按照实施例 3.2 的方法,用 4—(3,4—二氯苯基)—4—(3—羟基丙基)—1—(3,4,5—三甲氧基苄基)吡咯烷—2—酮 (5mmol) 和甲磺酰氯 (6mmol) 制备。在环境温度下高真空干燥 18 小时,得标

题化合物。

64.4 合成 1—[3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基]—4—苯基哌啶—4—羧酰胺

按照实施例 3.3 的方法,用 3—[3—(3,4—二氯苯基)—1—(3,4,5—三甲氧基苯甲酰基)—5—氧代—吡咯烷—3—基]丙基甲磺酸酯(5mmol)和 4—苯基哌啶—4—羧酰胺盐酸盐(7.5mmol,1.5 当量)制备。用硅胶色谱纯化,得标题化合物。

本发明的化合物由于它们药理活性可用作速激肽拮抗剂,尤其是用作 P 物质和神经激肽 A 以及类似物质的拮抗剂。本发明的一目标之一是提供新的有用的速激肽拮抗剂,尤其是提供 P 物质如神经激肽 A 的拮抗剂。本发明的特殊目标是显示 NK₁ 和 NK₂ 两受体拮抗作用的化合物。对于这些化合物来说,对 NK₃ 受体的明确拮抗作用可能是额外有用的。

相信本发明的化合物通过拮抗 NK₁ 和 NK₂ 受体发挥治疗作用,并使与炎症痛疼和中枢神经系统有关的疾病得到缓解。不过,应理解到本发明不受任何用来解释最后应用的效力的理论或假定的机理的限制。

本发明的进一步的目标是提供一类化合物、它们的异构体,或它们的可以药用的盐类,用于治疗如预防病人需要用它们来治疗的各样疾病。由于本发明的化合物是速激肽抑制剂,所以它们在治疗与炎症有关的疾病中有潜在的用途,包括哮喘、变态反应、支气管炎、鼻炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、偏头痛、膀胱炎和过敏性反应。速激肽拮抗剂还可能适合于治疗咳嗽、呕

吐、疼痛,外周神经炎,肝后神经痛、不利的免疫反应,由于血管舒张引起的血流疾病,眼病,例如结膜炎和皮肤病,例如接触性皮炎、异位性皮炎、荨麻疹以及类似的疾病。各种中枢神经疾病,包括焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症和痴呆,亦可用速激肽拮抗剂进行治疗。

相信通式(1)的化合物通过拮抗 NK_1 和 NK_2 受体显示它们的抑制作用,从而使神经炎性疾病包括哮喘和肺部其它炎症得到缓解,不过不限于这些。另外,相信本发明的化合物可用于治疗与鼻炎、咳嗽及疼痛有关的疾病。

这里描述的被治疗的疾病在文献中都是已知的,并进行过评价。还应认识到,有经验的专业人员使用有效治疗量的通式(1)的化合物,对正受疾病折磨的病人进行治疗或预防,可以产生影响。

这里使用的“病人”一词是指温血动物,例如处于特殊的炎症状态的哺乳动物。应当理解,豚鼠、狗、猫、大鼠,小鼠,马,牛,羊和人是包括在这个术语的含义范围内的动物的例子。

这里使用的“治疗有效量”的通式(1)的化合物一词是指能够有效地控制与炎症,疼痛和中枢神经系统有关的疾病的化合物用量。这里谈的“控制”是指整个过程而言,可以是减慢,间断,暂时歇息或终止这里描述的疾病的进展过程,不必须是指从总体上消除疾病或症状,但确实包括预防性地治疗与炎症,疼痛及中枢神经系统有关的病情。

通过文献中已知的倾向性诊断,即使用常规技术并观察在类似循环下得到的结果,很容易确定治疗有效量。在测定治疗有效量时,通过倾向性诊断考虑一系列因素,包括动物的种,大小,年龄,一般健康状况,疾病类别,疾病的严重程度或深度或广度,个体响应情况,服

用的特定化合物,服药模式,制剂的生物活性特点,选择的剂量规则,使用的辅加剂,以及别的有关情形,当然不仅仅限于这些。

预计通式(1)的化合物的治疗有效量为每天每公斤体重 0.1mg (mg/kg/天)至大约 100mg/kg/天。最佳量可由有经验的专家确定。

为了对患有上述病情的病人进行有效的治疗,可以用任何能使通式(1)的化合物在治疗有效量内被利用的剂形服用通式(1)的化合物,包括口服,吸入和非肠道给药。例如,通式(1)的化合物可以口服,以气雾剂或干粉形式吸入,皮下注射,肌肉注射,静脉注射,电极给药,鼻内给药,直肠给药,局部的药,以及类似的给药途径服用。对于呼吸道疾病,例如哮喘,一般最提倡口服或吸入给药。制剂专家,根据服用的化合物的特性,被治疗的疾病的情形和状态,疾病的发展阶段,以及其它相关的情形,可以很容易地选择合适的剂型和给药模式。(见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Meck Publishing Co. (1990))。

本发明的化合物可以单独给药,也可与和其它可以药用的载体或赋形剂一块以药物组合物的形式给药,组合物中的比例和性质由选择的化合物的溶解度和化学性质,选择的给药途径,以及标准的制剂实践决定。本发明的化合物,当它本身有效时,可以以它们的可以药用的盐的形式配方或给药,例如为了改进稳定性,便于结晶,增加溶解度等等,则可以它们与酸或碱的加合盐的形式配方或给药。

在另一个具体实施例中,本发明还提供了包括治疗有效量的通式(1)的化合物与一种或多种可以药用的载体或赋形剂混合或联合的药物组合物。

该药物组合物按照药学文献中的已知方法制备。使用的载体或

赋形剂可以是固体,半固体或液体物料,这些物料作为活性成分的载体或介质起作用。适宜的载体或赋型剂为文献已知。该药物组合物适合于口服,吸入,非肠道或局部给药,并可以采用片剂,胶囊,气雾剂,吸入剂,栓剂,溶液剂,悬浮剂以及类似的剂型给药。

本发明的化合物可以口服给药,例如与惰性稀释剂或与可食用的载体一块服用。它们可装入胶囊或压成片。为了达到口服的治疗目的,这类化合物可以与赋型剂配方,以片剂,锭剂,胶囊,配剂,悬浮剂,糖浆剂,薄荷饼,口香糖等类似的剂型使用。这些制剂中至少应含4%本发明的化合物作为活性组份,不过根据特定的剂型,活性成份的含量可以在单位剂型的重量4%至大约70%之间变化。本发明的化合物在组合物中的量是以获得的剂量为宜。本发明的优选的组合物和制剂由专业人员确定。

片剂、丸剂、胶囊、锭剂以及类似的剂型可以含有一种或多种下述辅加剂:粘合剂,例如微晶纤维素,树胶或明胶胶囊;赋型剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸,Primogel,玉米淀粉以及类似物料;润滑剂,例如硬脂酸镁或Sterotex;助流剂,例如胶态二氧化硅;甜味剂,例如可加蔗糖或糖精,或芳香剂,例如薄荷,水杨酸甲酯,或桔子香料。当剂型为胶囊时,除上述物料外,还可含有液体载体,例如聚乙二醇或脂肪油。其它剂型可含有其它各种物料,这类物料可以改善剂型的物理性质,例如包衣。这样,片剂或丸剂可以用糖,虫胶,或其它肠吸收包衣剂包衣。糖浆中除本发明的化合物外,还可以含作为甜味剂的糖,以及一些防腐剂,染料,着色剂和芳香剂。制备这些不同的组合物使用的物料应当是药用纯物料,在使用的量下应无毒。

为了达到非肠道给药的目的,本发明的化合物可制成溶液或悬

浮剂。按重量计算,这些制剂中至少应含 0.1% 本发明的化合物,不过这个量可以在 0.1% 至 50% 之间变化。这些组合物中通式(1)的化合物的含量应以能够获得适合的剂量为宜。优选的组合物及制剂可以由专业人员决定。

本发明的化合物亦可以吸入剂,例如气雾剂或干粉形态使用。通过液化气或压缩气或泵系统可以释放本发明的化合物,泵系统可以调制本发明的化合物或它们的配方。通过吸入通式(1)的化合物给药的配方可以用单相,二相或三相体系释放。有一系列体系可用于通式(1)的化合物气雾给药。制备干粉剂型时,或者将通式(1)的化合物制成小丸或熔融成适当大小的颗粒,或者将通式(1)的化合物小丸或熔融小粒与适宜的载体,例如乳糖和类似的物料混合。通过吸入的方式释药,包括必须的容器,活化剂,阀门,亚器皿,以及类似的物料。用于吸入给药的优选的气雾剂和干粉剂型可由专业人员确定。

本发明的化合物还可以局部给药,这样给药时可以适宜地包括溶液,软膏或明胶基质。基质可以包括例如一种或多种下述物料;石油醚,含水羊毛脂,聚乙二醇,蜂蜡,矿物油,稀释剂例如水和醇,以及乳化剂和稳定剂。局部给药剂型中可以含有通式(1)的化合物或它的可以药用的盐类的量为,按单位体积的重量计算,为大约 0.1% 至大约 10% (W/V)。

溶液或悬浮剂也可以包括一种或多种下述辅加剂:无菌稀释剂例如注射用水,生理盐水,固定油,聚乙二醇,甘油,丙二醇,或别的合成溶剂;抗菌剂,例如苯醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或连二硫酸钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲液,例如乙酸盐,柠檬酸盐或磷酸盐,以及表面张力调节剂,例如氯化钠或葡萄糖。

非肠道制剂可以放入安瓿中,可分散的注射器中或玻璃或塑料制作的多次剂量的小瓶中。

实施例 14

公认的拮抗剂对碘标化的速激肽与 NK_1 和 NK_2 受体结合的拮抗作用

用豚鼠肺(Keystone Biologicals, Cleveland, OH)评价对推荐的过激肽拮抗剂与 NK_1 受体的亲和力,用 HSKR—1 细胞(为小鼠 3T3 成纤维细胞,代表人 Jejunal NK_2 受体)评价推荐的速激肽拮抗剂与 NK_2 受体亲和力,用新鲜收集的豚鼠大脑皮层评价推荐的速激肽拮抗剂与 NK_3 受体亲和力。组织或细胞用 Polytron 匀浆器在 15 倍体积 50mM Tris—HCl 缓冲液 (pH7.4, 4℃) 中制备匀浆,并离心。小丸状物悬浮在 Tris—HCl 缓冲液中并离心;小丸用悬浮液洗 2 次。最后的小丸再悬浮,对于组织(豚鼠的肺和大脑皮层),在孵育缓冲液中的浓度为 40mg/ml,对于细胞,在孵育缓冲液中的浓度为 20mg/ml,使用前至少在室温放置 15 分钟。为了引发与受体结合,往 0.1nM 的下述放射性配基中加 250 μ l 膜制品,重复 1 次: 125 I—Bolton Hunter Lys—3 标记的 P 物质; 125 I 组氨酰—1—神经激肽 A;以及 125 I—Bolton Hunter 标记的 Lys—4 章鱼素,在终体积为 500 μ l 的缓冲溶液中,其中含 50mM Tris—HCl (pH7.4, 室温) 0.1% 牛血清白蛋白, 2mM $MnCl_2$, 40g/ml 杆菌肽, 4g/ml 亮肽素和抑糜蛋白酶素, 1 μ M 四氢噻吩和各种剂量 Puttine 速激肽拮抗剂。室温孵育 90 分钟(检测 NK_1 受体)或 2 小时(检测 NK_2 和 NK_3 受体);往里加 50mM Tris—HCl 缓冲液 (pH7.4, 4℃), 通过预先用 0.1% 聚乙二醇(检测 NK_1 受体)或 0.5% 牛血清白蛋白(检测 NK_2 和 NK_3 受体)皂化的 GF/B 漏斗减压过滤来测定结合率。

用 γ 计数器定量测定漏斗上结合的放射活性。在 $1\mu\text{M}$ P 物质,神经激肽 A 或蟾鱼素存在下的结合作用定义为非特异性结合。从总结合中减去非特异性结合计为特异性结合。碘标 P 物质, NKA 或蟾鱼素由被测化合物或标准品造成的竞争用这种最大竞争的存分数表示。用叠化曲线适合程度(GraphPAD Inplot, San Diego, CA)得出的非线性回归求得各被测化合物的 IC_{50} 值(抑制 5% 受体结合所需要的浓度)。

被测化合物的 IC_{50} 值见于表 2, 用数次实验的平均值表示。本发明的几个化合物, 例如实施例 3 对 NK_1 和 NK_2 两种受体以及 NK_3 受体显示高亲和力。

实施例 15

对 NK_1 和 NK_2 受体介导的磷酸酰肌醇翻转的拮抗作用

用 UC11 或 SKLKB · 2#3 细胞分别在 NK_1 或 NK_2 受体拮抗剂存在下测定神经激肽介导的磷酸肌醇酯的蓄积作用。组织在 37°C 含 95% 氧气和 5% CO_2 的 KH 缓冲液中孵育。然后组织在 37°C , 与含 $100\mu\text{Ci}[2-^3\text{H}(\text{N})]$ 肌醇的新配制的缓冲液中孵育 60 分钟, 同时缓慢通气。室温下用 5ml 含 10mM LiCl 的缓冲液洗 2 次后, 组织于室温用缓冲液孵育 30 分钟, 15 分钟更换缓冲液。除去缓冲液后, 往里加 KH 缓冲液(含 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ 杆菌肽, $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 亮肽素和抑糜蛋白酶素, 0.1% 牛血清白蛋白和 10mM 噻吩和 LiCl)。15 分钟后, 往 UC 11 细胞中加不

表 2

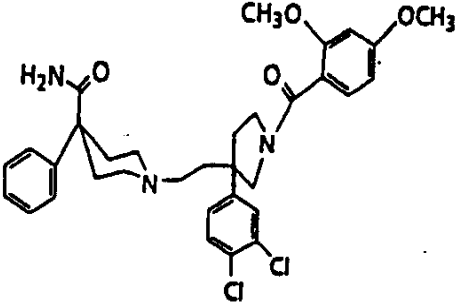
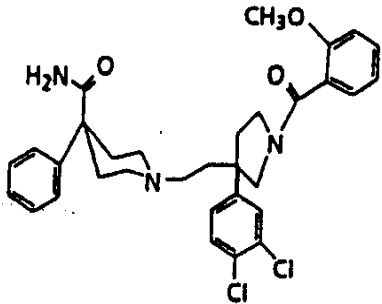
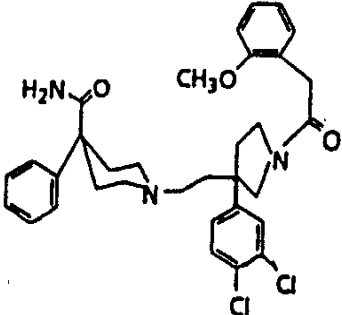
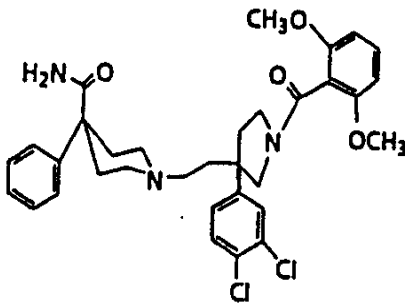
实施例	结构	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
2		34	131	65
13		14	74	
4		74	48	41
5		41	20	65

表 2(续)

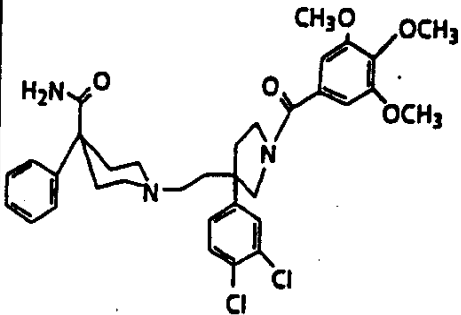
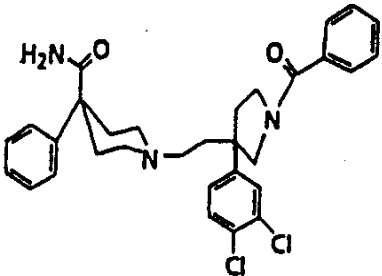
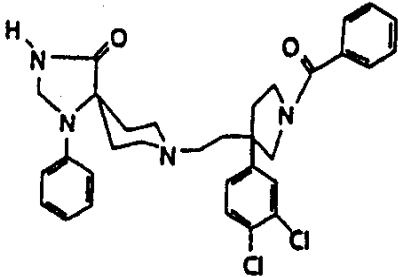
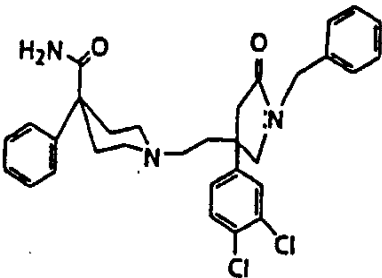
实施例	结构	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
3		15	5	—
1		7	270	162
10		11	255	1191
11		127	196	203

表 2(续)

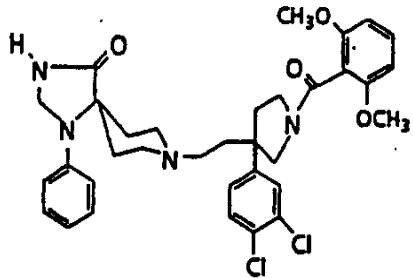
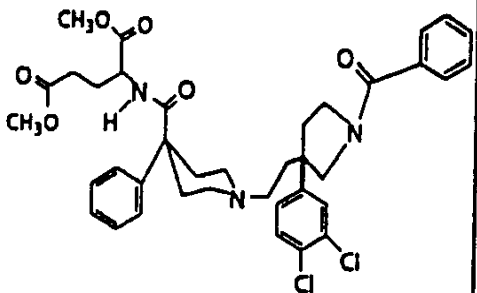
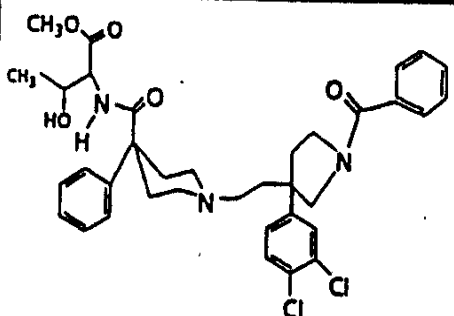
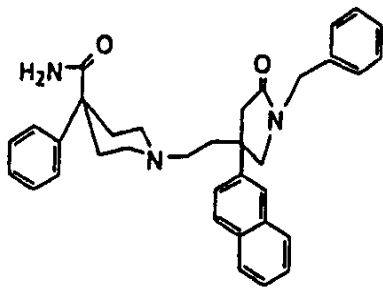
实施例	结构	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
9		118	49	183
6		15	182	—
7		10	240	202
12		179	810	—

表 2(续)

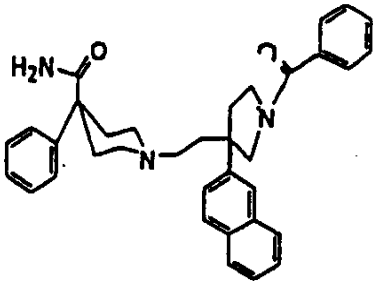
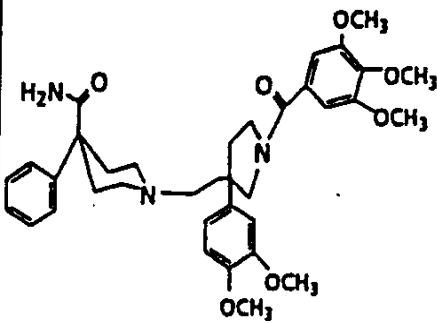
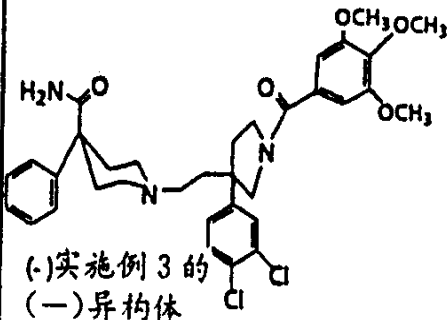
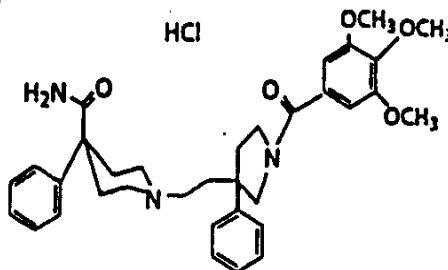
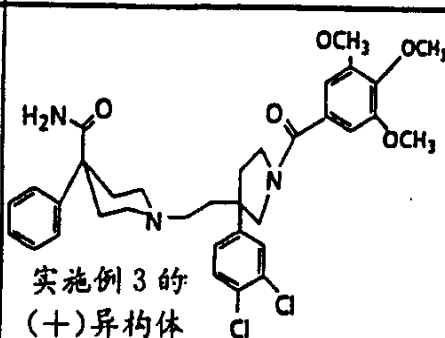
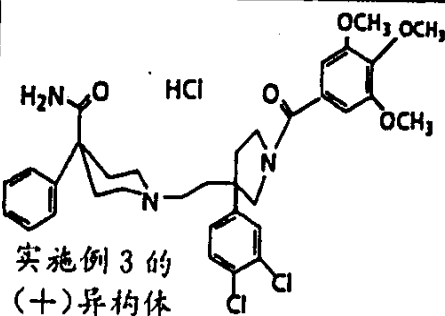
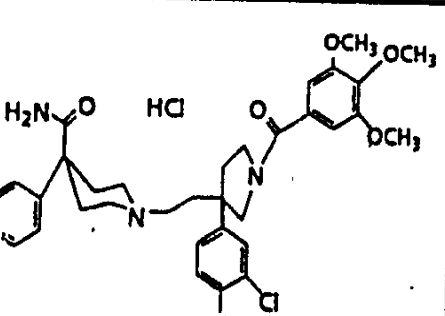
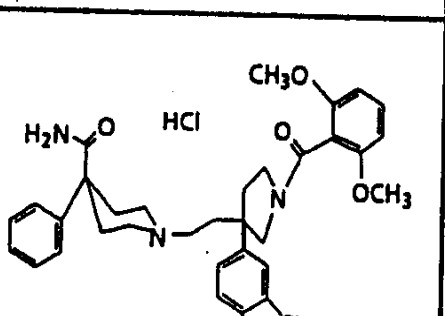
实施例	结构	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
8		94	1480	—
23		2683	20.0	—
21	 (-)实施例 3 的 (-)异构体	760	183	2304
22A	 HCl	1187	17.4	—

表 2(续)

实施例	STRUCTURE 结构	NK-2 IC ₅₀ (nM)	NK-1 IC ₅₀ (nM)	NK-3 IC ₅₀ (nM)
20	 实施例 3 的 (+) 异构体	8.40	4.65	21
20A	 实施例 3 的 (+) 异构体	7.93	2.99	—
3A	 实施例 3 的 (+) 异构体	21	5.97	54.2
5A	 实施例 3 的 (+) 异构体	40	20	—

同浓度 P 物质,或往 SKLKB82#3 细胞中加不同浓度 NKA,以便启动反应。室温孵育 60 分钟后,加入 930 μ l 氯仿:甲醇(1:2 V/V),终止反应,接着加 310 μ l 氯仿和 310 μ l 双蒸水。样品涡旋,离心,除去上端的 0.9ml 水相,并加 2ml 双蒸水。混合物涡旋,并加载到 50% Bio—Rad Ag 1—X8(甲酸盐型,100—200 目)离子交换柱上(Bio—Rad Laboratories, Hercules CA)。交换柱依次用:1)110ml 双蒸水洗,2)用 5ml 5mM 四硼酸二钠/60mM 甲酸钠洗,35ml 1M 甲酸钠/0.1M 甲酸洗。收集第 3 次的洗脱液,取 1ml 在 7ml 闪烁液体中计数。除去有机相(底部)的 50 μ l 部分,在内烁小瓶中干燥,并在 7ml 闪烁液体中计数。

计算各样品的水相部分(磷酸肌醇总量)中的 DPM 与 50 μ l 有层相部分(掺入的 ^3H 肌醇总量)的 DMP 比值。数据表示为超出基础水平的激动剂诱发的磷酸 ^3H 肌醇酯堆积的百分数。由本测定的化合物和/或标准求得的比值与由对照(即无激动剂存在)得到的比值相比较。借助计算机程序绘制剂量应答曲线并测定被测化合物对速激肽诱导的磷酸肌醇酯翻转的抑制能力。图 1 表示实施例 3 的化合物对受体诱导的 P 物质或 NKA 诱导的磷酸肌醇酯分别在 UC11(图 1a)或 SKLKB82#3 细胞(图 1b)中的翻转的剂量相关的拮抗作用。数据用刺激超出基础水平的磷酸脂醇总积累量的百分数表示,并归一化为由 P 物质产生的极大响应。这些数据表明,实施例 3 的化合物无激动活性,而且剂量依赖地拮抗 NK_1 (在 UC11 细胞上)和 NK_2 (在 SKLKB82#3 细胞上)两种受体。用剂量响应曲线(例如在图 1a 和 1b 中)进行 Schild 分析,以便获得竞争性拮抗作用强度的指示值,并用 pA_2 表示, pA_2 是拮抗剂摩尔浓度的负对数值,该拮抗剂使激动剂在某剂量下预期的效应降低到 5%。表 3 说明实施例 3A,5A 和 20 的化

合物在体外功能性地拮抗 P 物质或 NKA 效应的能力。这些化合物几乎是等当量地拮抗 NK₁ 和 NK₂ 两种受体。注意到没有一种化合物独自刺激磷酸肌醇酯的翻转也很重要,它提高这些化合物无激动活性。

表 3 化合物对速激肽受体的表现亲和力

化合物	NK ₁₀ 受体		NK ₂ 受体	
	pA ₂	斜率	pA ₂	斜率
实施例 3A	7.91 (7.71-8.23)	0.90 (0.65-1.15)	8.75 (7.78-9.72)	0.73 (0.49-0.97)
实施例 5A	7.32 (4.84-9.80)	1.17 (0.41-1.93)	7.35 (6.93-7.77)	1.11 (0.99-1.23)
实施例 20	8.19 (7.37-9.00)	1.03 (0.78-1.28)	8.67 (8.20-9.14)	1.00 (0.63-1.37)

表中的值为每个化合物每种受体 2—3 次实验的 Schild 分析的平均值(95%置信限)。

实施例 16

对 P 物质诱导的豚鼠气管中血浆蛋白外漏的拮抗作用

通过测定豚鼠气管中 Evans 兰染料的堆积评估 P 物质诱导的通过毛细静脉的蛋白泄漏。动物用戊巴比妥麻醉,然后注射 Evans 兰染料(20mg/kg,静脉注射,用 0.90% NaCl 溶液制备)。注射染料 1 分钟后,静脉注射拮抗剂,然后再静脉注射 P 物质(0.3nmol/kg),5 分钟后用 50ml 0.0% NaCl 溶液进行换心灌流除去循环中过量的染料。取出气管和初级支气管,吸干并称重。组织于 50℃在甲酰胺中萃取

24 小时后用分光光度计(620nm)对染料定量。从本底(只含染料,无激动剂)减去测得的值。用线性回归分析计算 ED₅₀(使 P 物质诱导的血浆蛋白外渗抑制 50%所需要的化合物的剂量)。

图 2 表明了实施例 3 的化合物对 P 物质诱导的豚鼠气管中血浆蛋白外漏产生剂量相关的抑制作用的能力。这些数据表明实施例 3 的化合物在体内起到 NK₁ 受体拮抗剂的作用。

表 4,“对 P 物质诱导的豚鼠气管中血浆蛋白外漏的抑制作用”,包含了实施例 3 的化合物及(+)-光学异构体和实施例 20A 的化合物的数据。在该体系中,这些化合物是等强度的 NK-1 受体拮抗剂。

表 4 对 P 物质诱导的豚鼠气管中血浆蛋白外漏的抑制作用

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
实施例 3A	0.17(0.004-0.274)
实施例 20A	0.20(0.004-0.31)

为平均值(95%置信限)。注射 P 物质前 2 分钟,静脉注射化合物。求 ED₅₀ 值时,至少使用 3 种剂量,每种剂量至少使用 4 只豚鼠。

实施例 17

对清醒豚鼠 NKA 和辣椒素诱导的呼吸效应的拮抗作用

在整体实验中使用 Duncan Hartley 豚鼠(250g—350g)。清醒呼吸模式的变化用 4 只豚鼠监测,同时用修饰的整体 Phethysmography,后者由四个小有机玻璃盒构成,每个盒子都经由 Validyne DP45—16 分压换能器联接到参考盒上。这四个盒子都装有一根供气管路(亦用于

释放气雾剂)和1根排气管路。供气和排气管路的长度和孔径都相同,起始于共同的供气腔,出口于共同的排气腔。该系统用于确定供给的气体 and 气压的波动被保持于一种状态并通过分压换能器从纯信号中消除。”通过收数据由DT2821A转换到D板,将类似的压力信号数字化。在100样本/秒/动物的速度下收集数据。用下面的参数分析每个压力变化循环:在极小和极大压力之间测定的升斜率和降斜率,升斜率对于降斜率的比值,在起始槽压和峰循环压之间的变化幅度。使用这些数据(加上观察动物)将压力循环表为正常呼吸、强迫呼吸(由腹部起伏显示),重要的呼吸事件(SRES;常常是咳嗽,偶尔打喷嚏或喘气,它的特点是短时间极端大的压力升高,从而可以区别于噪音),以及运动/噪音,所述在PCAT 285计算机上运用系统V UNIX操作系统完成。呼吸困难定义为体积描记仪压力显著地持续升高,体积描记仪压力与动物的可以观察的向拉博德(Labored)呼吸移动有关。

在典型实验期间(该实验中检查了气道对各种支气管收缩剂的响应),使用Devilbiss Ultraneb 99超声雾化器释放了19分钟气雾剂(0.33ml/分),并监测动物。在使用气雾剂前,收集了1分钟静止呼吸以便确立基线压。在预实验中,评价了各种浓度的支气管收缩剂,并选择了使极大数目的动物显示呼吸困难但使反应的严重程度极小的浓度。因此,神经激肽A释放的终浓度为0.05%,而辣椒素为0.001%。用于所有支气管收缩剂的雾化的赋型剂都是磷酸盐缓冲的生理盐水(PH7.4),它本身没有呼吸效应。公认的速激肽拮抗剂或者在使用气雾剂前20分钟静脉给药或者使用气雾剂前1小时口服给药(豚鼠通宵禁食后服药)。

表 6,“对 NKA 诱导的清醒豚鼠呼吸效应的拮抗作用”阐明了实施例 3, 20A 和 5A 的化合物对 NKA 气雾剂诱导的呼吸效应的影响”所有化合物都降低 NKA 气雾剂的影响, 这点表现在对速激肽响应的动物显示呼吸困难的数目减少或者引起呼吸困难响应时间周期(或气雾剂的量)延长。这些影响是剂量依赖的, 即化合物的剂量越大, 对 NKA 诱导的效应的衰减作用越大。这些数据表明, 这些化合物在豚鼠整体实验中能够产生 NK₂ 受体拮抗作用。

表 6

NKA 气雾剂产生的清醒豚鼠呼吸效应的调节作用

治疗	事件	发作 (sec)
赋型剂	100% (37/37)	397 ± 29.5
实施例 3		
5 mg/kg	86% (6/7)	394 ± 32
10 mg/kg	60% (6/10)	801 ± 104
实施例 20A		
1 mg/kg	100% (10/10)	451 ± 30
5 mg/kg	90% (9/10)	706 ± 82
10 mg/kg	70% (7/10)	829 ± 105
实施例 5A		
5 mg/kg	60% (3/5)	654 ± 37
10 mg/kg	54% (7/13)	608 ± 65

在 NKA 气雾剂(0.05%)起作用前 20 分钟服用化合物。各治疗组的数值表示数据的平均值和平均标准误,数据来自每个剂量 5—37 只豚鼠。

辣椒素气雾剂已知可以促进豚鼠呼吸道中的感觉神经释放速激肽 P 物质和 NKA,然后它们可以分别作用于 NK₁ 和 NK₂ 受体,以便引起呼吸效应。实施例 3A 和 20A 的化合物衰减辣椒素诱导的呼吸效应的能力(见表 7a)可以从它们减少呼吸困难事件,延长响应的发作和减少使用气雾剂时出现的咳嗽哮喘的次数中推知。

实施例 3A 和 5A 的化合物口服给药时,也拮抗辣椒素气雾剂的效应(见表 7b)。这些数据表明实施例 3A,20A 和 5A 的化合物抑制辣椒素气雾剂释放内源性速激肽,辣椒素可以使清醒豚鼠的呼吸发生变化。

表 7a 辣椒素气雾剂在清醒豚鼠中产生的呼吸效应的调节作用:

静脉注射公认的速激肽拮抗剂

治疗	事件	引发(秒)	极大压力 增加	SRE 数*
赋型剂	100% (60/60)	286 ± 14.3	1.09 ± 0.05	10.4 ± 0.88
实施例 3A				
10 mg/kg	89% (7/8)	480 ± 80	0.83 ± 0.18	8.50 ± 1.9
实施例 20A				
1 mg/kg	77.8% (7/9)	331 ± 22	1.0 ± 0.1	9.9 ± 2.7
2.5 mg/kg	100% (10/10)	426 ± 57	0.6 ± 0.1	8.3 ± 1.6
5 mg/kg	44.4% (4/9)	597 ± 186	0.8 ± 0.06	4.4 ± 1.9
10 mg/kg	55.6% (5/9)	592 ± 71	0.8 ± 0.1	3.3 ± 1.1

表中数值为来自括号中指定的动物数的数据的平均值和平均标准误。在开始使用辣椒素气雾剂(0.001)前20分钟静脉注射公认的速激。
* SRE 数表示在使用辣椒素的19分钟期间出现的咯/喘息次数。

表 7b 辣椒气雾剂在清醒豚鼠中产生的呼吸效应的调节作用：

口服公认的速激拮抗剂

治疗	事件	发作(秒)	极大压力 增加 (mmH ₂ O)	SRE 数*
赋型剂	100% (28/28)	335 ± 32	0.8 ± 0.0	7.9 ± 1.1
实施例 3A				
25 mg/kg	80% (8/10)	424 ± 120	0.7 ± 0.2	4.6 ± 1.0
50 mg/kg	70% (7/10)	434 ± 152	0.4 ± 0.1	2.8 ± 0.8
100 mg/kg	50% (5/10)	360 ± 120	0.4 ± 0.1	2.1 ± 0.5
实施例 5				
25 mg/kg	66.7% (6/9)	253 ± 47	0.7 ± 0.1	4.4 ± 1.2
50 mg/kg	85.7% (6/7)	384 ± 85	0.5 ± 0.1	4.9 ± 1.9

表中数值为来自括号中指定的动物数的数据的平均值和平均标准误。在开始使用辣椒素气雾剂(0.0012%)前1小时口服公认的速激拮抗。
* SRE 数表示在使用辣椒素的19分钟期间出现的咳嗽/哮喘次数。

说明书附图

图 1A

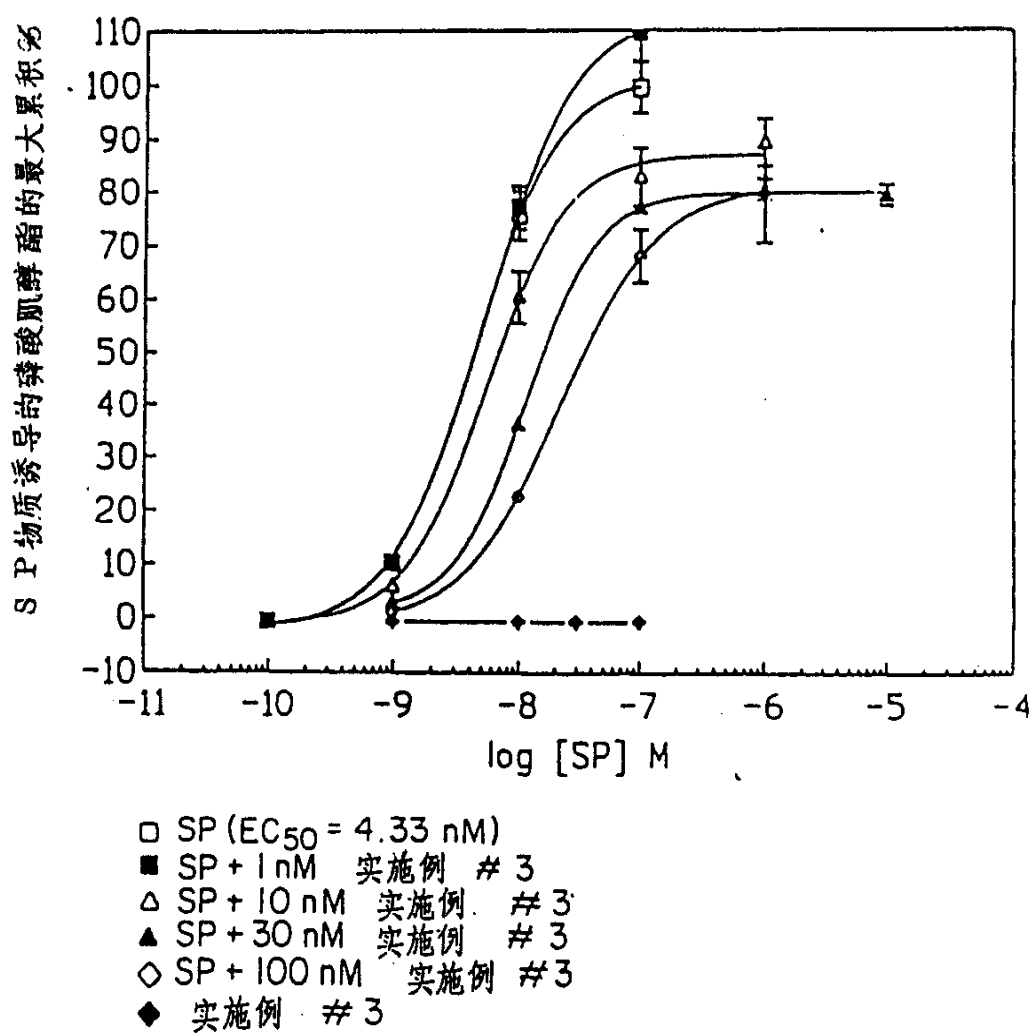
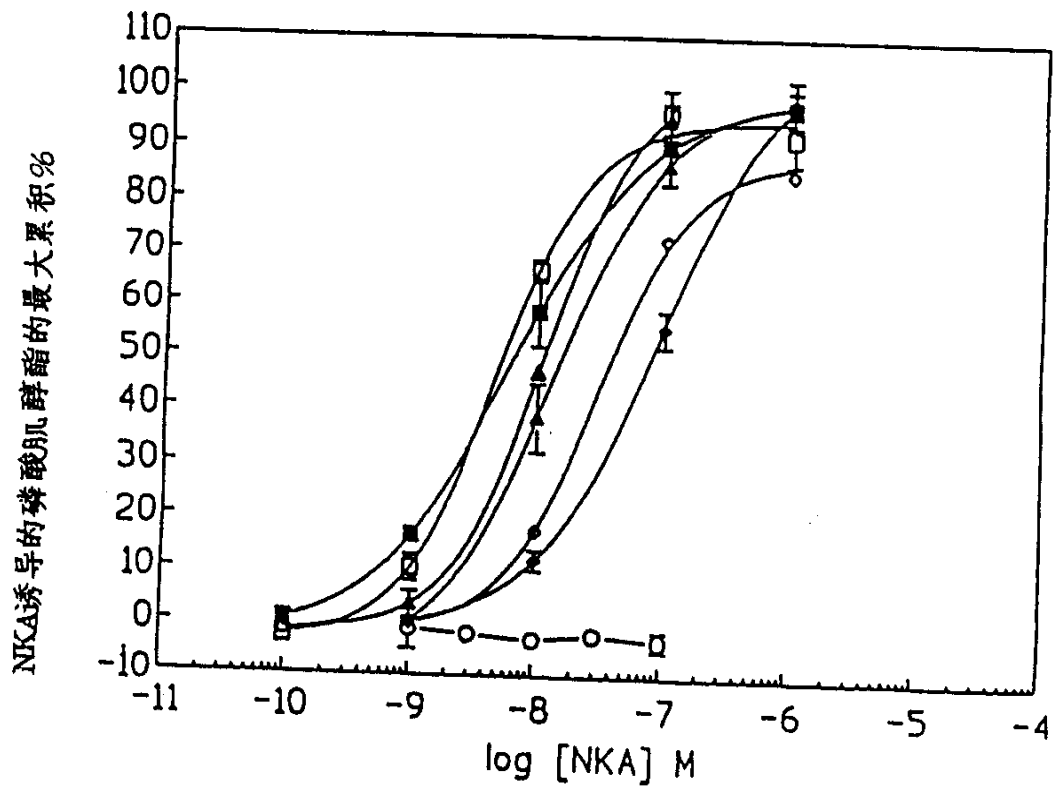


图. 1B



- NKA ($EC_{50} = 4.57 \text{ nM}$)
- NKA + 1 nM 实施例 # 3
- △ NKA + 3 nM 实施例 # 3
- ▲ NKA + 10 nM 实施例 # 3
- ◇ NKA + 30 nM 实施例 # 3
- ◆ NKA + 100 nM 实施例 # 3
- MDL 实施例 # 3

图 2

