

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/22

C07D211/64

A61K 31/451

A61P 43/00

A61P 29/00

A61P 11/06

A61P 11/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01817009.9

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1203058C

[22] 申请日 2001.8.9 [21] 申请号 01817009.9

[30] 优先权

[32] 2000.8.11 [33] JP [31] 234881/2000

[32] 2000.11.24 [33] JP [31] 357517/2000

[86] 国际申请 PCT/JP2001/006861 2001.8.9

[87] 国际公布 WO2002/014280 日 2002.2.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.7

[71] 专利权人 小野药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 中井久郎 岸川胜哉

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟凡宏

A61P 31/04 A61P 13/12

A61P 1/16 A61P 1/00

A61P 3/10 A61P 37/08

A61P 27/16 A61P 27/14

A61P 17/00 A61P 37/06

A61P 17/06 A61P 19/10

A61P 19/00 A61P 3/04

A61P 25/24 A61P 25/16

A61P 25/28 A61P 9/10

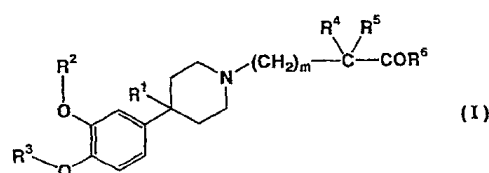
A61P 35/02 A61P 31/18

权利要求书 8 页 说明书 94 页

[54] 发明名称 哌啶衍生物及含这些衍生物作为有效成分的药物

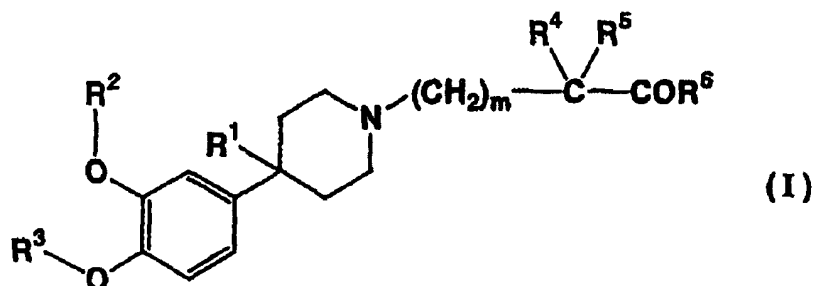
[57] 摘要

下述通式(I) (式中各符号具有与说明书中所述相同的含义)所示哌啶衍生物或其无毒性盐。由于通式(I)所示化合物具有 PDE4 抑制活性,因而对于预防和/或治疗炎症性疾病、糖尿病性疾病、变应性疾病、自体免疫疾病、骨质疏松症、骨折、肥胖、抑郁、帕金森氏病、缺血再灌注损伤、白血病等是有用的。



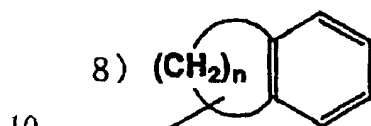
(I)

1. 通式(I)所示哌啶衍生物化合物或它们的无毒性的盐:



5 其中 R¹ 表示 1) 氢原子或 2) 氟基;

R² 和 R³ 各独立表示 1) C1-8 烷基、2) C3-7 环烷基、3) 被 C3-7 环烷基取代的 C1-8 烷基、4) 被 1-3 个卤原子取代的 C1-8 烷基、5) 氢原子、6) 被苯基取代的 C1-8 烷基、7) 被 C1-8 烷氧基取代的 C1-8 烷基、或者



其中 n 表示 1-5;

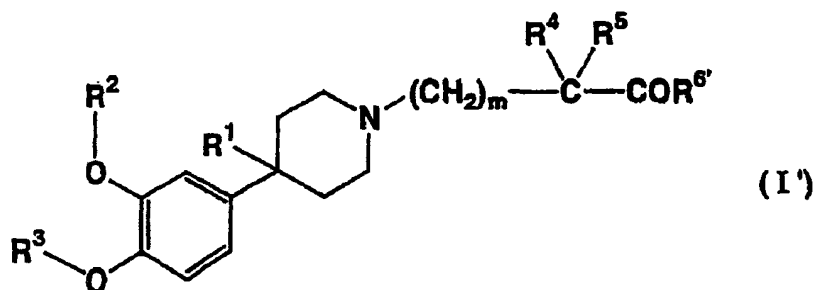
R⁴ 和 R⁵ 各独立表示 1) 氢原子或 2) C1-8 烷基, 或者

R⁴ 和 R⁵ 与结合的碳原子一起表示 C3-7 的饱和碳环;

R⁶ 表示 1) 羟基、2) C1-8 烷氧基、3) -NHOH 基、或者 4) 被苯基取代的 C1-8 烷氧基;

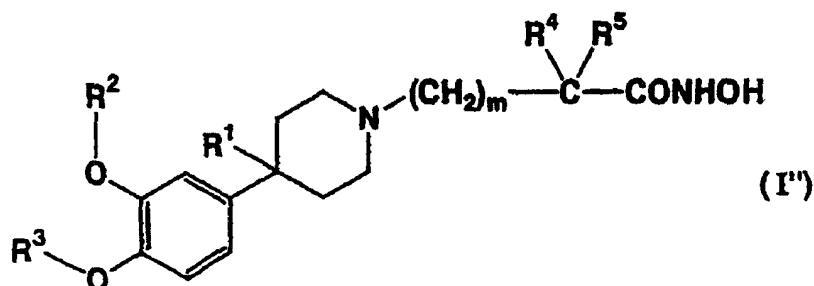
m 表示 0 或 1-4 的整数。

2. 权利要求 1 的哌啶衍生物化合物或它们的无毒性盐, 其中所述通式(I)的化合物由通式(I')表示:



式中 R^6 表示 1) 羟基、2) C1-8 烷氧基或者 4) 被苯基取代的 C1-8 烷氧基，其他符号表示与权利要求 1 所述相同的含义。

3. 权利要求 1 的哌啶衍生物化合物或它们的无毒性盐，其中所述通式(I)的化合物由通式(I'')表示：



5 式中所有符号表示与权利要求 1 所述相同的含义。

4. 权利要求 2 的哌啶衍生物化合物或它们的无毒性盐，其中所述 R^6 为羟基。

5. 权利要求 2 的哌啶衍生物化合物或它们的无毒性盐，其中所述 R^6 10 为 C1-8 烷氧基或被苯基取代的 C1-8 烷氧基。

6. 权利要求 4 的哌啶衍生物化合物或它们的无毒性盐，其中所述哌啶衍生物化合物为：

- (1) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (2) 2-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- 15 (3) 2-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (4) 2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (5) 2-(4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (6) 2-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (7) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸
- 20 (8) 4-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丁酸
- (9) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丁酸
- (10) 2-(4-(3-环戊氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (11) 2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (12) 2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸

- (13) 2-(4-(3-环戊氧基-4-异丙氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (14) 2-(4-(3-异丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (15) 2-(4-(3-环己氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (16) 3-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸
- 5 (17) (2R)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸
- (18) (2S)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸
- (19) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸
- 10 酸
- (20) 1-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸
- (21) 1-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸
- (22) 1-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸
- 15 酸
- (23) 1-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸
- (24) 2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- 酸
- (25) 2-(4-(3-环丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (26) 2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- 20 乙酸
- (27) 2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- 乙酸
- (28) 2-(4-(3-环丁基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- 乙酸
- 25 (29) 2-(4-(3-乙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (30) 2-(4-(3-丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸
- (31) 2-(4-(3-丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸

(32) 2-(4-(3-(2-甲基丙氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸或

(33) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙酸。

7. 权利要求 5 的哌啶衍生物化合物或它们的无毒性盐，其中所述哌

5 啶衍生物化合物为：

(1) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

(2) 2-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

(3) 2-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

(4) 2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙

10 酸·乙酯

(5) 2-(4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

(6) 2-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

(7) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸·乙酯

(8) 4-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丁酸·乙酯

15 (9) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丁酸·乙酯

(10) 2-(4-(3-环戊氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙

酸·乙酯

(11) 2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

(12) 2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸·乙酯

20 (13) 2-(4-(3-环戊氧基-4-异丙氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙

酯

(14) 2-(4-(3-异丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙

酸·乙酯

(15) 2-(4-(3-环己氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙

25 酸·乙酯

(16) 3-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸·甲酯

(17) (2R)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙

酸·甲酯

- (18) (2S)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酸·甲酯
- (19) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸·苄酯
- 5 (20) 1-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯
- (21) 1-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯
- (22) 1-(4-(3-甲氧基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯
- 10 (23) 1-(4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯
- (24) 1-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯
- 15 (25) 1-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯
- (26) 2-(4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯
- (27) 2-(4-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·甲酯
- 20 (28) 2-(4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯
- (29) 2-(4-(3-羟基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·甲酯
- (30) 2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·乙酯
- (31) 2-(4-(3-环丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·甲酯
- 25 (32) 2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

- (33) 2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)
乙酸·甲酯
- (34) 2-(4-(3-环丁基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)
乙酸·甲酯
- 5 (35) 2-(4-(3-乙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·甲
酯
- (36) 2-(4-(3-丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·甲
酯
- (37) 2-(4-(3-丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酸·甲
10 酯
- (38) 2-(4-(3-(2-甲基丙氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)
乙酸·甲酯或
- (39) 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙酸·乙酯。
8. 权利要求3的哌啶衍生物化合物或它们的无毒性盐, 其中所述哌
15 啶衍生物化合物为:
- (1) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙
酰胺
- (2) N-羟基-2-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酰胺
- (3) N-羟基-2-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙酰
20 胺
- (4) N-羟基-2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)
乙酰胺
- (5) N-羟基-2-(4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙
酰胺
- 25 (6) N-羟基-2-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)乙
酰胺
- (7) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙
酰胺

- (8) N-羟基-4-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)丁酰胺
- (9) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)丁酰胺
- 5 (10) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)乙酰胺
- (11) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)乙酰胺
- (12) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)丙酰胺
- 10 (13) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-异丙氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)乙酰胺
- (14) N-羟基-3-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)丙酰胺
- 15 (15) (2R)-N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)丙酰胺
- (16) (2S)-N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)丙酰胺
- (17) N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)-2-甲基丙酰胺
- 20 (18) N-羟基-1-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)环丙烷甲酰胺
- (19) N-羟基-1-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)环丙烷甲酰胺
- 25 (20) N-羟基-1-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)环丙烷甲酰胺或
- (21) N-羟基-1-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基吡啶-1-基)环丙烷甲酰胺。

9. 权利要求 1 的通式(I)所示嘧啶衍生物化合物或它们的无毒性盐在制造磷酸二酯酶 4 抑制剂中的应用。
10. 权利要求 1 的通式(I)所示嘧啶衍生物化合物或它们的无毒性盐在制造下述疾病的预防和/或治疗剂中的应用，所述疾病为：炎症性疾病、糖尿病性疾病、变应性疾病、自体免疫疾病、骨质疏松症、骨折、
5 肥胖、抑郁、帕金森氏病、痴呆、缺血再灌注损伤、白血病、艾滋病。
11. 权利要求 10 的应用，其中所述炎症性疾病为气喘、阻塞性肺病、败血症、肉样瘤病、肾炎、肝炎、肠炎。
12. 权利要求 10 的应用，其中所述变应性疾病为变应性鼻炎、变应性
10 性结膜炎、特应性皮炎。
13. 权利要求 10 的应用，其中所述自体免疫疾病为溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、风湿病、牛皮癣、多发性硬化症、胶原病。

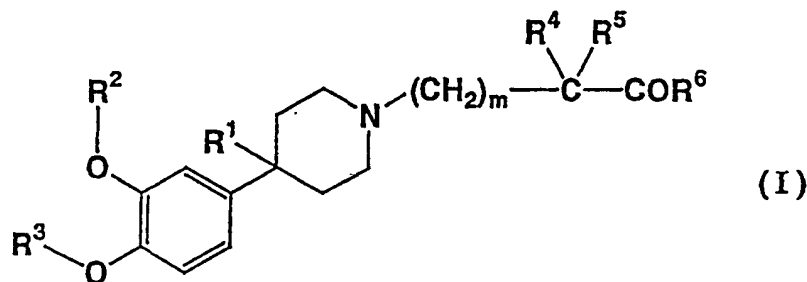
哌啶衍生物及含这些衍生物作为有效成分的药物

5 技术领域

本发明涉及哌啶衍生物。

更详细地说,本发明涉及

(1) 通式(I)所示哌啶衍生物或它们的无毒性的盐:



10 (式中所有符号表示与下述相同的含义);

(2) 它们的制备方法; 以及

(3) 含有它们作为有效成分的药物。

背景技术

15 作为细胞内信号转导体(第二信使)的 3',5'-环腺苷酸(cAMP)、
3',5'-环鸟苷酸(cGMP)通过称为磷酸二酯酶(PDE)的水解酶类被分别
分解为无活性的 5'-AMP、5'-GMP。

使它们失活的 PDE 同工酶不是均匀地存在于生物体内, 而是在
细胞分布、组织分布等方面显示出差异, 以器官的特有位置存在于
20 生物体内。

迄今为止已确认存在 PDE1-PDE11 的 11 个种类族(参照 Current
Opinion in Cell Biology, 12, 174-179 (2000))。

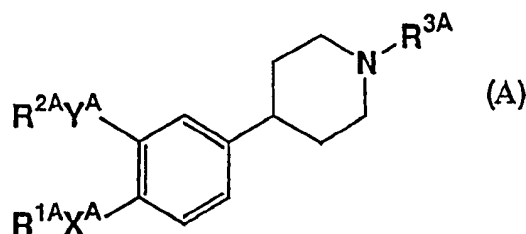
在这些 PDE 中, PDE4 存在于以呼吸道平滑肌、上皮细胞、炎症
细胞(巨噬细胞、嗜中性白细胞和嗜酸性细胞)、T 淋巴细胞等为首的
25 各种细胞中, 调节这些细胞的细胞内 cAMP 水平, 控制细胞机能。而

PDE5 等其他 PDE 存在于血小板、心肌和血管平滑肌等中, 调节细胞内 cGMP 或 cAMP 水平, 参与控制循环系统。

由此已知 PDE4 抑制剂通过抑制由 PDE4 引起的 c-AMP 分解而使细胞内 c-AMP 积聚, 具有支气管扩张作用、抗炎作用、介质释放抑制作用以及免疫抑制作用等。

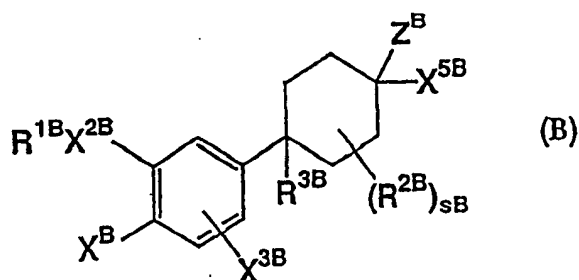
因此, 认为特异性抑制 PDE4 的药物不会通过抑制 PDE5 等其他 PDE 而对循环器官产生作用, 对下述各种疾病的预防和/或治疗是有用的, 所述疾病有炎症性疾病(气喘、阻塞性肺病、败血症、肉样瘤病、肾炎、肝炎、肠炎等)、糖尿病性疾病、变应性疾病(变应性鼻炎、变应性结膜炎、季节性结膜炎、特应性皮炎等)、自体免疫疾病(溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、风湿病、牛皮癣、多发性硬化症、胶原病等)、骨质疏松症、骨折、肥胖、抑郁、帕金森氏病、痴呆、缺血再灌注损伤、白血病和 AIDS(Exp. Opin. Invest. Drugs, 8, 1301-1325 (1999))等。

作为 PDE4 抑制剂, 例如特表平 8-509731 号说明书中描述了通式(A)所示化合物或其药学上可接受的盐具有 PDE4 抑制活性:



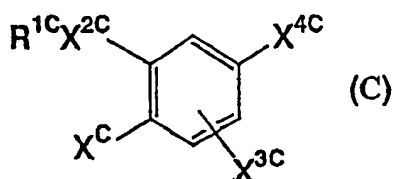
(式中 R^{1A}表示 H、C1-6 烷基; R^{2A}表示 C3-7 烷基、C3-7 环烷基等; R^{3A}表示 COR^{4A}、COCOR^{4A}等; R^{4A}表示 H、OR^{5A}、NHOH 等; R^{5A}表示 H、C1-6 烷基等; X^A表示 O 等; Y^A表示 O 等, 基团的说明只摘录了必要的部分)。

WO 93/19747 号说明书中也描述了通式(B)所示化合物或其药学上可接受的盐具有 PDE4 抑制活性:

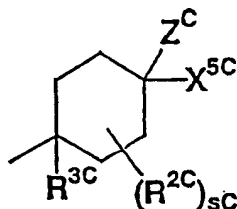


(其中 R^{1B} 表示 $-(CR^{4B}R^{5B})_{tB}R^{6B}$ 等; tB 表示 1-6; R^{4B} 和 R^{5B} 各独立表示氢原子或 C1-2 烷基; R^{6B} 表示氢原子、C3-6 环烷基等; X^B 表示 Y^BR^{2B} 等; Y^B 表示 O 等; R^{2B} 表示甲基、乙基等; X^{2B} 表示 O 等; X^{3B} 表示氢原子等; sB 表示 0-4; R^{3B} 表示氢原子、CN 等; X^{5B} 表示氢原子等; Z^B 表示 $CR^{8B}R^{8B}C(O)OR^{14B}$ 、 $CR^{8B}R^{8B}C(Y^{7B})NR^{10B}R^{14B}$ 等; R^{8B} 表示氢原子等; R^{10B} 表示氢原子、 OR^{8B} 等; R^{14B} 表示氢原子等, 基团的说明只摘录了必要的部分)。

WO 93/19749 号说明书中也描述了通式(C)所示化合物或其药学上可接受的盐具有 PDE4 抑制活性:



(其中 R^{1C} 表示 $-(CR^{4C}R^{5C})_{tC}R^{6C}$ 等; tC 表示 1-6; R^{4C} 和 R^{5C} 各独立表示氢原子或 C1-2 烷基; R^{6C} 表示氢原子、C3-6 环烷基等; X^C 表示 Y^CR^{2C} 等; Y^C 表示 O 等; R^{2C} 表示甲基、乙基等; X^{2C} 表示 O 等; X^{3C} 表示氢原子等; X^{4C} 表示



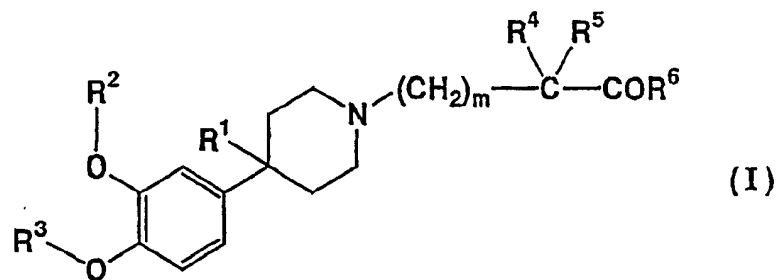
等; R^{3C} 表示氢原子、CN 等; X^{5C} 表示氢原子等; sC 表示 0-4; Z^C 表示 $C(O)OR^{14C}$ 、 $C(Y^{7C})NR^{10C}R^{14C}$ 等; R^{10C} 表示氢原子、 OR^{8C} 等; R^{8C} 表示氢原子等; R^{14C} 表示氢原子等, 基团的说明只摘录了必要的部分)。

发明的公开

为了找出具有 PDE4 抑制活性的化合物, 本发明者们进行了深入的研究, 结果发现通式(I)所示哌啶衍生物能够达到目的, 从而完成了本发明。

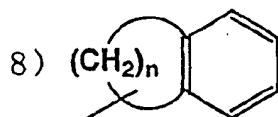
5 本发明涉及

(1) 通式(I)所示哌啶衍生物或它们的无毒性的盐:



[其中 R¹ 表示 1) 氢原子或 2) 氟基;

R² 和 R³ 各独立表示 1) C1-8 烷基、2) C3-7 环烷基、3) 被 C3-7
 10 环烷基取代的 C1-8 烷基、4) 被 1-3 个卤原子取代的 C1-8 烷基、5) 氢
 原子、6) 被苯基取代的 C1-8 烷基、7) 被 C1-8 烷氧基取代的 C1-8
 烷基、或者



(其中 n 表示 1-5);

15 R⁴ 和 R⁵ 各独立表示 1) 氢原子或 2) C1-8 烷基, 或者

R⁴ 和 R⁵ 与结合的碳原子一起表示 C3-7 的饱和碳环;

R⁶ 表示 1) 羟基、2) C1-8 烷氧基、3) -NHOH 基、或者 4) 被苯
 基取代的 C1-8 烷氧基;

m 表示 0 或 1-4 的整数];

20 (2) 它们的制备方法; 以及

(3) 含有它们作为有效成分的药物。

发明详述

通式(I)中 C1-8 烷基是指甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基以及它们的异构体。

5 通式(I)中 C1-8 烷氧基是指甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基以及它们的异构体。

本发明中卤原子是指氯、溴、氟、碘原子。

通式(I)中 C3-7 环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

10 通式(I)中 R^4 和 R^5 与结合的碳原子一起表示的 C3-7 饱和碳环是指 C3-7 环烷基, 即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

除另有指出外, 本发明包括所有的异构体。例如, 烷基、烷氧基和亚烷基包括直链基团和支链基团。而且, 双键、环、稠环中的异构体(E、Z、顺式、反式异构体)、由于存在不对称碳原子等而形成的异构体(R、S 异构体, α 、 β 异构体, 对映体, 非对映体)、具有旋光性的旋光异构体(D、L、d、l 异构体)、层析分离形成的极性异构体(高极性异构体、低极性异构体)、平衡化合物、它们的任意比例混合物、外消旋混合物都包括在本发明中。

除另有指出外, 本发明中符号

20

表示在纸的对侧(即 α -构型)结合, 符号

表示在纸的前面(即 β -构型)结合, 符号

25

表示 α -、 β -或它们的混合物, 符号

表示 α -构型和 β -构型的混合物, 它们的含义对于本领域技术人员来说是显而易见的。

通式(I) 所示化合物可以通过已知的方法转化为无毒性的盐。

本说明书中，无毒性的盐有例如碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、胺盐、酸加成盐等。

5 优选所述盐无毒性并且溶于水。适当的盐有例如碱金属(钾、钠等)盐、碱土金属(钙、镁等)盐、铵盐、药学上可接受的有机胺(四甲基铵、三乙胺、甲胺、二甲胺、环戊胺、苄胺、苯乙胺、哌啶、单乙醇胺、二乙醇胺、三(羟甲基)氨基甲烷、赖氨酸、精氨酸、N-甲基-D-葡萄糖胺等)盐。

10 优选酸加成盐无毒性并且溶于水。适当的酸加成盐有例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐之类的无机酸盐；或者乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、羟乙磺酸盐、葡萄糖醛酸盐、葡萄糖酸盐之类的有机酸盐。

另外，通式(I)所示的本发明化合物或其盐也可以通过已知的方法转化为溶剂合物。

15 优选溶剂合物无毒性并且溶于水。适当的溶剂合物有例如醇系溶剂(例如乙醇等)之类的溶剂合物。

通式(I)中 R^1 优选氰基。

20 通式(I)中 R^2 优选 C1-8 烷基、C3-7 环烷基或被 C3-7 环烷基取代的 C1-8 烷基，特别优选甲基、乙基、异丙基、2-甲基丙基、环丁基、环戊基或环丙基甲基。

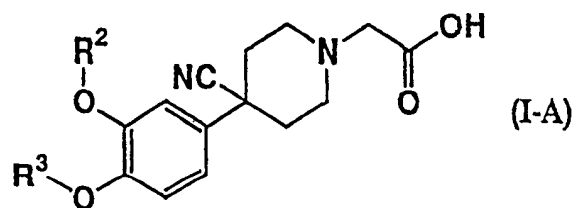
通式(I)中 R^3 优选 C1-8 烷基或被 1-3 个卤原子取代的 C1-8 烷基，特别优选甲基、乙基、异丙基、2-甲基丙基或二氟甲基。

通式(I)中 R^4 和 R^5 优选氢原子。

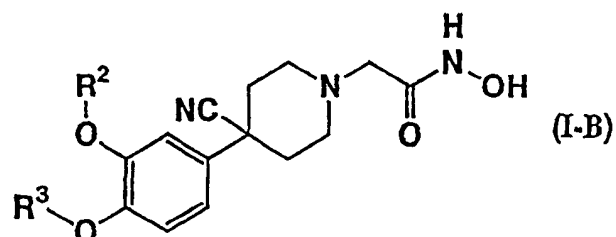
通式(I)中 R^6 优选羟基或-NHOH 基团，特别优选-NHOH 基团。

25 通式(I)所示化合物中，优选的化合物有例如：

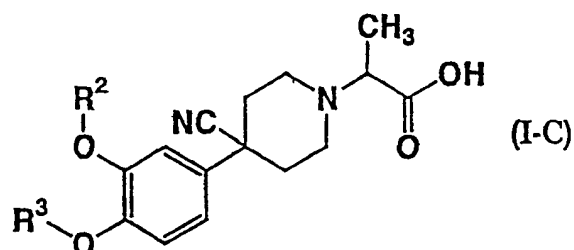
通式(I-A)所示化合物



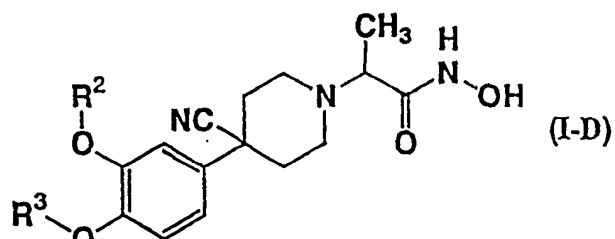
(其中所有符号表示与上述相同的含义)、
通式(I-B)所示化合物



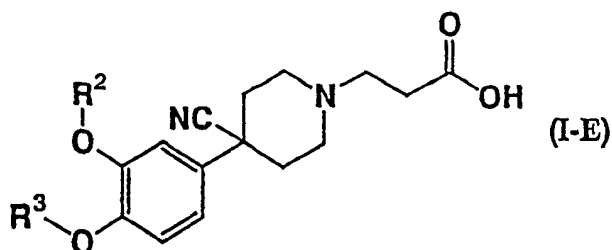
5 (其中所有符号表示与上述相同的含义)、
通式(I-C)所示化合物



(其中所有符号表示与上述相同的含义)、
通式(I-D)所示化合物

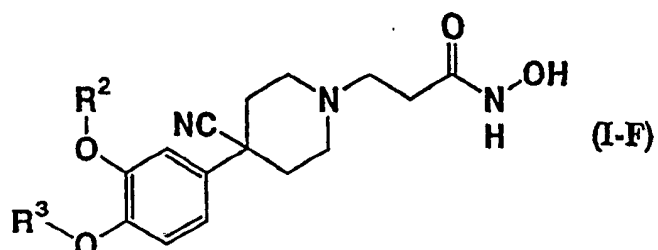


10 (其中所有符号表示与上述相同的含义)、
通式(I-E)所示化合物



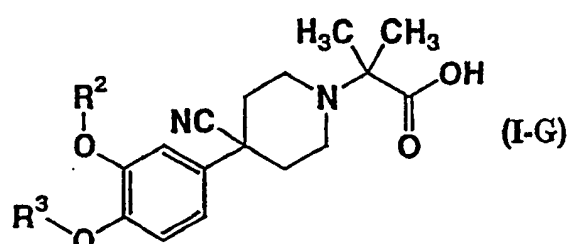
(其中所有符号表示与上述相同的含义)、

通式(I-F)所示化合物



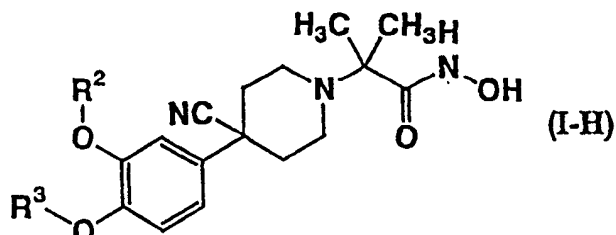
(其中所有符号表示与上述相同的含义)、

5 通式(I-G)所示化合物



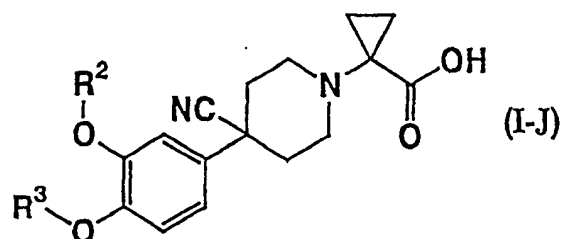
(其中所有符号表示与上述相同的含义)、

通式(I-H)所示化合物



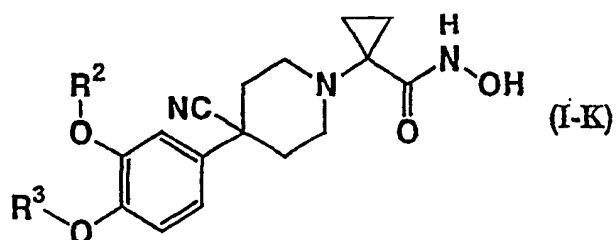
10 (其中所有符号表示与上述相同的含义)、

通式(I-J)所示化合物



(其中所有符号表示与上述相同的含义)以及

通式(I-K)所示化合物

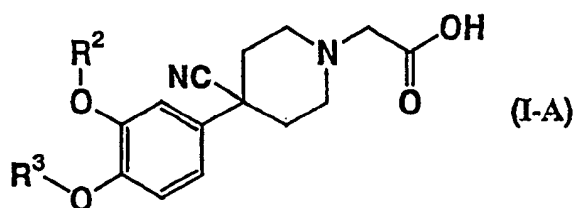


(其中所有符号表示与上述相同的含义)。

本发明的具体化合物有例如表 1-10 所示化合物、实施例所述化合物、它们的无毒性盐、酸加成盐以及溶剂合物。

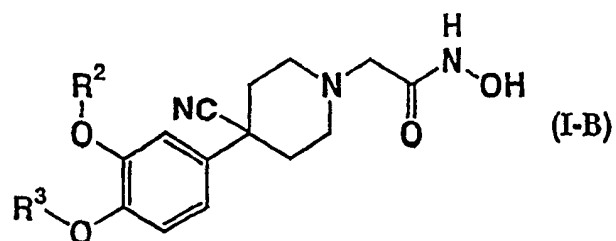
- 5 以下各表中 Me 表示甲基；Et 表示乙基；i-Pr 表示异丙基；CH₂-c-Pr 表示环丙基甲基；CH₂-c-Pen 表示环戊基甲基；c-Bu 表示环丁基；c-Pen 表示环戊基；CHF₂ 表示二氟甲基；其他符号表示与上述相同的含义。

表 1



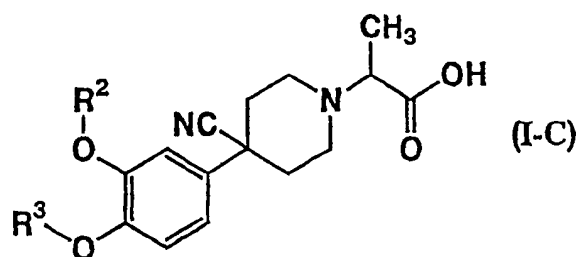
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 2



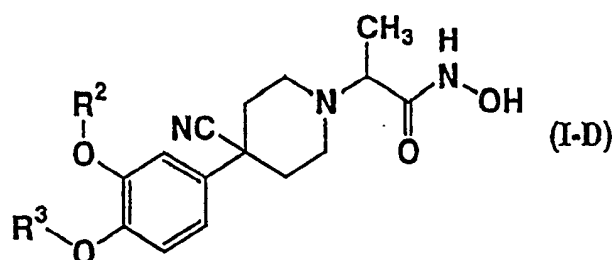
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 3



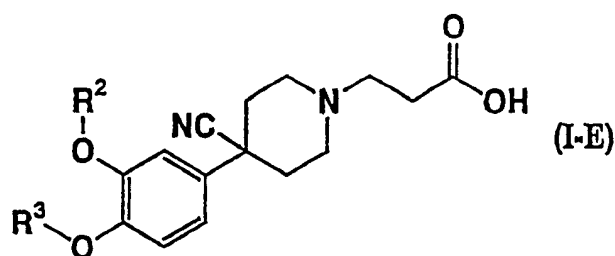
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 4



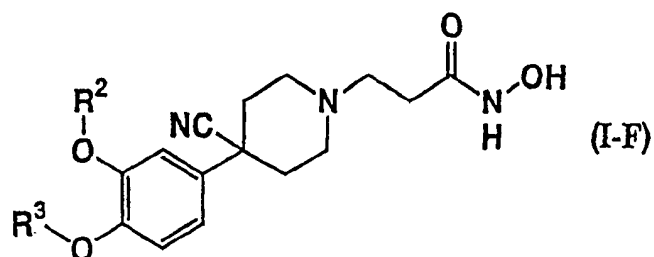
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 5



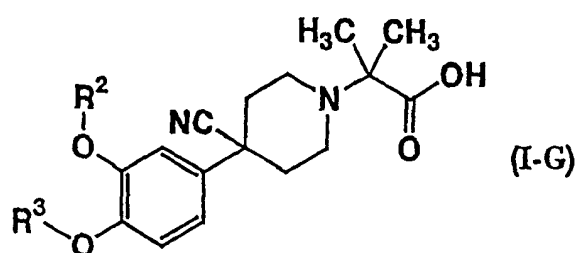
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 6



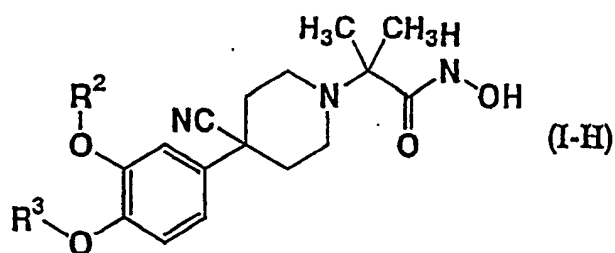
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 7



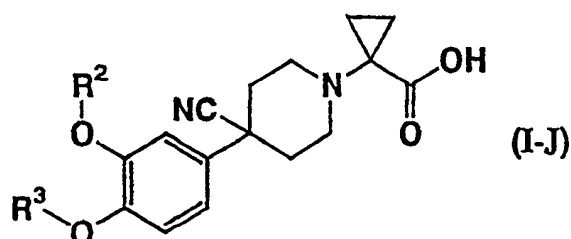
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 8



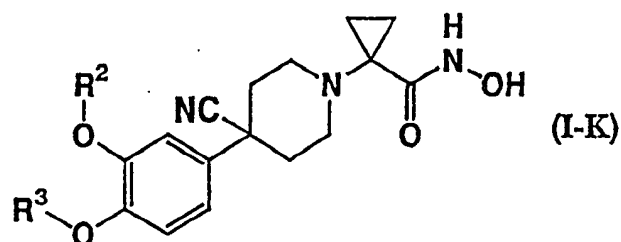
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 9



No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 10

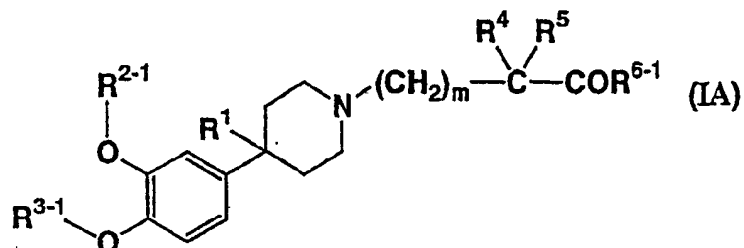


No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

[制备本发明化合物的方法]

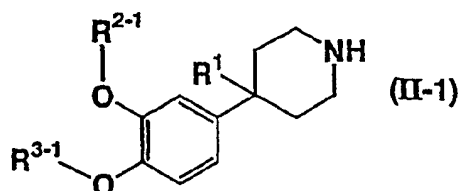
通式(I)所示的本发明化合物可以通过下述方法或实施例中所述的方法制备。

- [1] 通式(I)所示的本发明化合物中, R^6 表示 C1-8 烷氧基或被苯基取代的 C1-8 烷基, $-OR^2$ 和 $-OR^3$ 不表示羟基的化合物, 即通式(IA)所示化合物



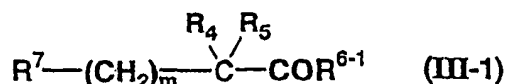
- (其中 R^{6-1} 表示 C1-8 烷氧基或被苯基取代的 C1-8 烷基, $-OR^{2-1}$ 和 $-OR^{3-1}$ 与 $-OR^2$ 和 $-OR^3$ 表示相同含义; 条件是它们都不表示羟基, 其他符号表示与上述相同的含义)可以通过下示 a) - c)的方法制备。

- a) 通式(IA)所示化合物可以通过使通式(II-1)所示化合物



(其中所有符号表示与上述相同的含义)

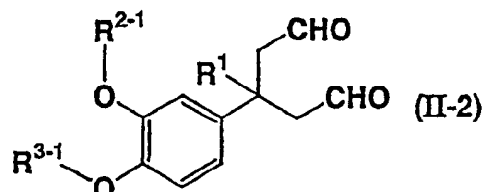
与通式(III-1)所示化合物反应来制备,



- (其中 R^7 表示离去基团(例如卤原子、三氟甲基磺酰氧基、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基), 其他符号表示与上述相同的含义)。

- 通式(II-1)所示化合物与通式(III-1)所示化合物的反应是已知的。例如通过在惰性有机溶剂(二甲基甲酰胺、二甲亚砜、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氢呋喃、乙腈等)中, 在碱(碳酸钾、碳酸钙、碳酸钠、碳酸铯、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等)的存在下, 在 0-100℃使它们反应来进行。

b) 通式(IA)所示化合物可通过使通式(II-2)所示化合物



(其中所有符号表示与上述相同的含义)

与通式(III-2)所示化合物反应来制备,



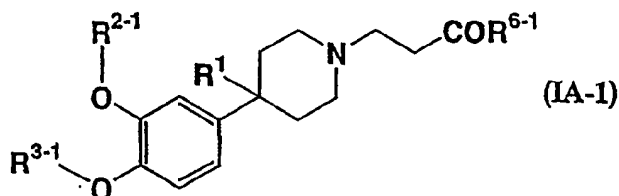
(其中所有符号表示与上述相同的含义)。

通式(II-2)所示化合物与通式(III-2)所示化合物的反应是已知的。

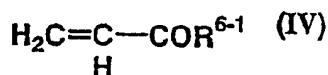
例如通过在惰性有机溶剂(二甲基甲酰胺、二甲亚砜、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、二乙醚、四氢呋喃、乙腈等)和乙酸的混合溶剂中,

在还原剂(三乙酸基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、氰基硼氢化钠(NaBH_3CN)等)的存在下,在 0-100℃使它们反应来进行。

c) 通式(IA)所示化合物中, m 表示 1, R^4 和 R^5 表示氢原子的化合物, 即通式(IA-1)所示化合物



(其中所有符号表示与上述相同的含义)可以通过使前述通式(II-1)所示化合物与通式(IV)所示化合物反应来制备,

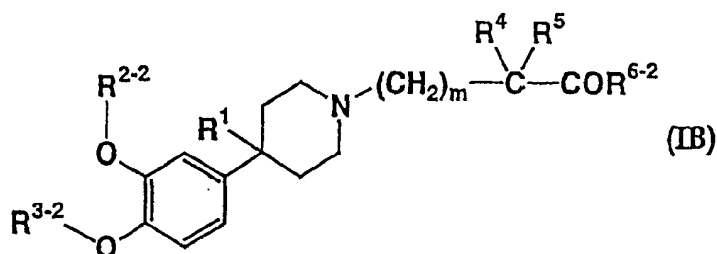


(其中所有符号表示与上述相同的含义)。

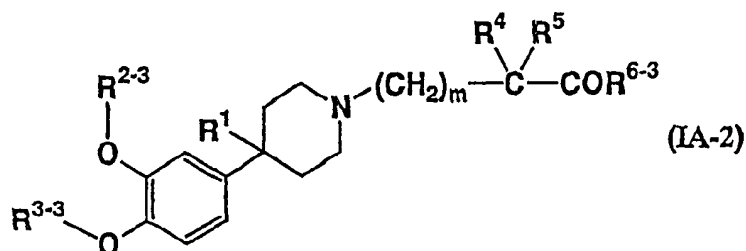
通式(II-1)所示化合物与通式(IV)所示化合物的反应是已知的。例如通过在惰性有机溶剂(二甲基甲酰胺、二甲亚砜、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氢呋喃、乙腈等)中,在碱(碳酸钾、碳酸钙、碳酸钠、碳

酸铯、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等)的存在下,在 0-100℃使它们反应来进行。

[2] 通式(I)所示的本发明化合物中, $-\text{COR}^6$ 基、 $-\text{OR}^2$ 基或 $-\text{OR}^3$ 基的至少一个基团表示羧基或羟基的化合物,即通式(II)所示化合物



(其中 $-\text{COR}^{6-2}$ 基、 $-\text{OR}^{2-2}$ 基和 $-\text{OR}^{3-2}$ 基与 $-\text{COR}^6$ 基、 $-\text{OR}^2$ 基和 $-\text{OR}^3$ 基表示相同的含义,条件是至少一个基团表示羧基或羟基;其他符号表示与上述相同的含义)可以通过下述方法制备:使由前述方法制备的通式(IA)中 $-\text{COR}^{6-1}$ 、 $-\text{OR}^{2-1}$ 或 $-\text{OR}^{3-1}$ 表示被保护基保护的羧基或羟基的化合物,即通式(IA-2)所示化合物



(其中 $-\text{COR}^{6-3}$ 、 $-\text{OR}^{2-3}$ 和 $-\text{OR}^{3-3}$ 与 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OR}^2$ 和 $-\text{OR}^3$ 表示相同含义,条件是至少一个基团表示被保护基保护的羧基或羟基;其他符号表示与上述相同的含义)发生脱保护反应。

羧基的保护基有例如甲基、乙基、叔丁基和苄基。

羟基的保护基有例如甲氧基甲基、2-四氢吡喃基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、乙酰基和苄基。

作为羧基或羟基的保护基,除上述基团外,只要是能容易且选择性脱去的基团,则对其没有特别限制。例如可以使用 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley, New York, 1999 中所述的基团。

羧基或羟基的保护基的脱保护反应是熟知的, 例如有

- (1) 在碱性条件下的脱保护反应,
- (2) 在酸性条件下的脱保护反应,
- (3) 通过氢解进行的脱保护反应,
- (4) 甲硅烷基的脱保护反应等。

5

对这些方法具体说明如下:

(1) 在碱性条件下的脱保护反应例如在有机溶剂(甲醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺等)中, 使用碱金属氢氧化物(氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)、碱土金属氢氧化物(氢氧化钡、氢氧化钙等)或碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾等)、有机胺(三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶等)或季铵盐(氟化四丁基铵等)或其水溶液或者它们的混合物, 在 0-40℃ 的温度下进行。

10

(2) 在酸性条件下的脱保护反应例如在有机溶剂(二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、苯甲醚等)中, 使用有机酸(乙酸、三氟乙酸、甲磺酸等)或无机酸(盐酸、硫酸等)或者它们的混合物(溴化氢/乙酸等), 在 0-100℃ 的温度下进行。

15

(3) 通过氢解进行的脱保护反应例如在溶剂(醚类(四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚等)、醇类(甲醇、乙醇等)、苯类(苯、甲苯等)、酮类(丙酮、甲基乙基酮等)、腈类(乙腈等)、酰胺类(二甲基甲酰胺等)、水、乙酸乙酯、乙酸或它们的多种混合溶剂等)中, 在催化剂(钨-碳、钨黑、氢氧化钨、氧化钨、阮内镍等)的存在下, 在常压或加压的氢气气氛下或者甲酸铵的存在下, 在 0-200℃ 的温度下进行。

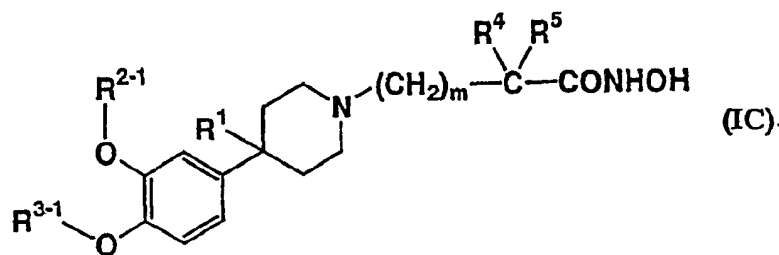
20

(4) 甲硅烷基的脱保护反应例如在能与水混合的有机溶剂(四氢呋喃、乙腈等)中, 使用氟化四丁基铵在 0-40℃ 的温度下进行。

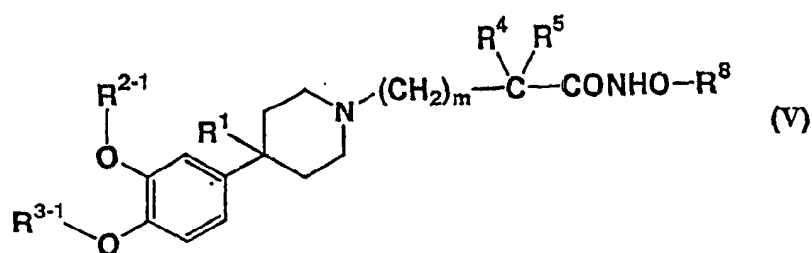
25

虽然本领域的技术人员易于理解, 但可以通过灵活运用这些脱保护反应来容易地制备本发明的目的化合物。

[3] 通式(I)所示化合物中, R^6 表示 $-NHOH$, $-OR^2$ 和 $-OR^3$ 不表示羟基的化合物, 即通式(IC)所示化合物



(其中所有符号表示与上述相同的含义)可以通过使通式(V)所示化合物



(其中 R^8 表示异羟肟酸的保护基; 其他符号表示与上述相同的含义)发生脱保护反应来制备。

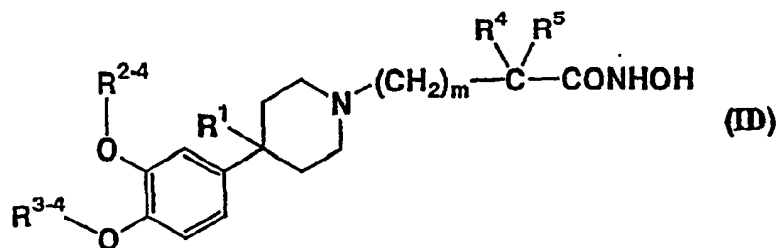
异羟肟酸的保护基有例如叔丁基、 $-C(CH_3)_2-OCH_3$ 基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基和四氢吡喃-1-基等, 但除此之外, 只要是能容易且选择性脱去的基团, 则对其没有特别限制。例如可以使用 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, Wiley, New York, 1999 中所述的基团。

异羟肟酸的保护基的脱保护反应是熟知的, 例如有

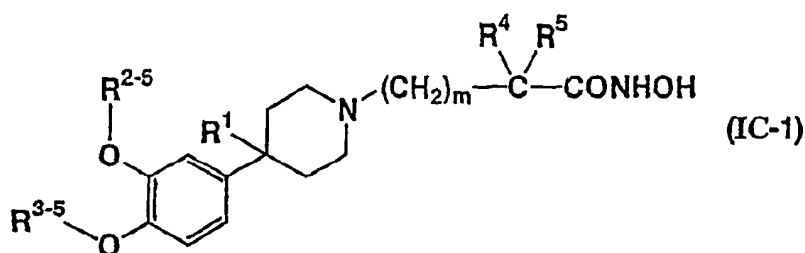
- (1) 在碱性条件下的脱保护反应,
- (2) 在酸性条件下的脱保护反应,
- (3) 通过氢解进行的脱保护反应,
- (4) 甲硅烷基的脱保护反应等。

这些反应可以通过与上述相同的方法进行。

[4] 通式(I)所示化合物中, R^6 表示 $-NHOH$, $-OR^2$ 或 $-OR^3$ 的至少一个表示羟基的化合物, 即通式(ID)所示化合物



- 5 (其中-OR²⁻⁴基和-OR³⁻⁴基与-OR²基和-OR³基表示相同含义。条件是至少一个基团表示羟基, 其他符号表示与上述相同的含义)可以通过下述方法制备: 使通过前述方法制备的通式(IC)中-OR²⁻¹或-OR³⁻¹表示被保护基保护的羟基的化合物, 即通式(IC-1)所示化合物



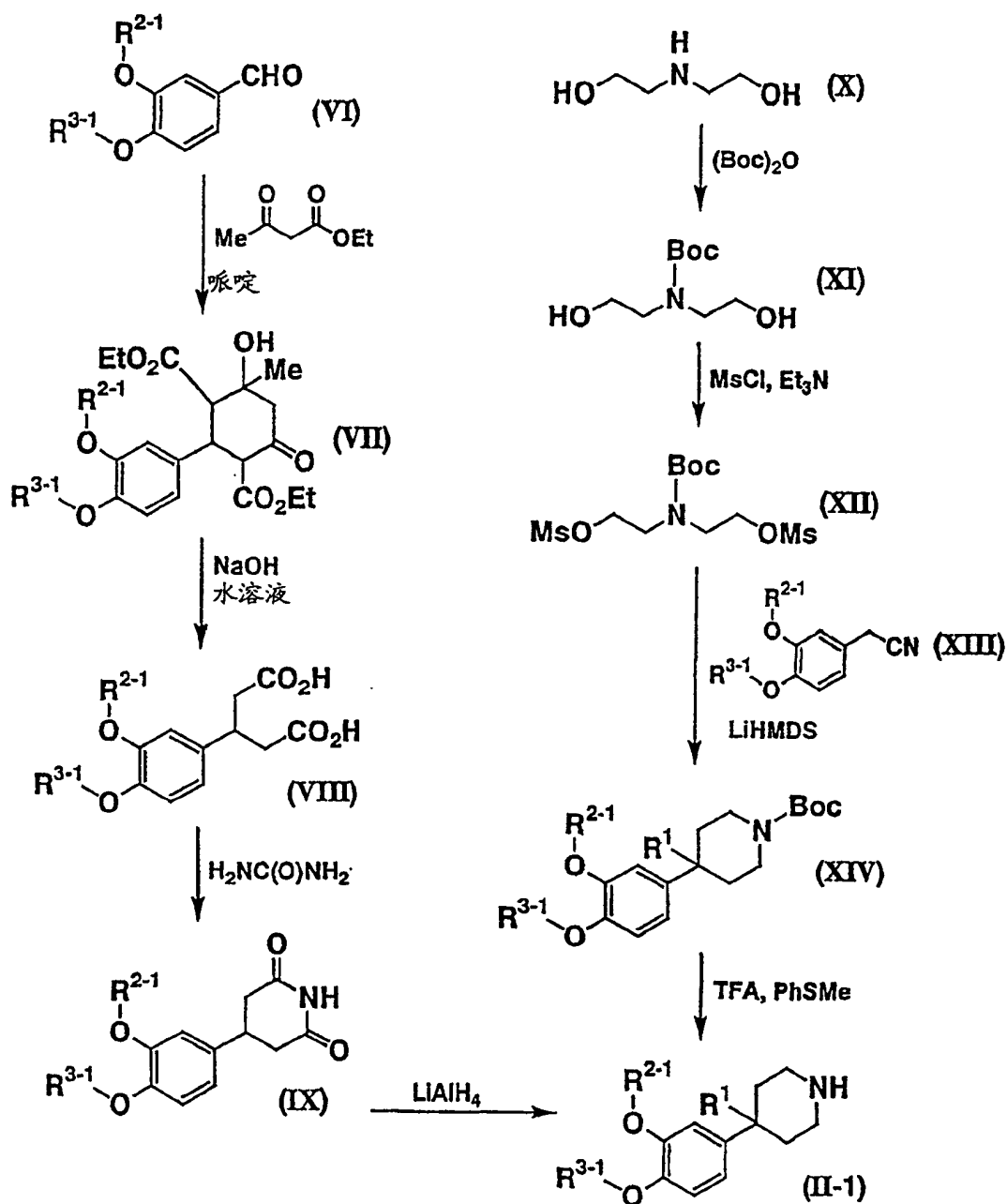
- (其中-OR²⁻⁵和-OR³⁻⁵与-OR²和-OR³具有相同含义。条件是至少一个基团表示被保护基保护的羟基; 其他符号表示与上述相同的含义)发生脱保护反应。
- 10 保护基的脱保护反应可以通过前述方法进行。

通式(II-1)、(II-2)、(III-1)、(III-2)、(IV)和(V)所示化合物本身是已知的, 或者可以通过已知的方法容易地制备。

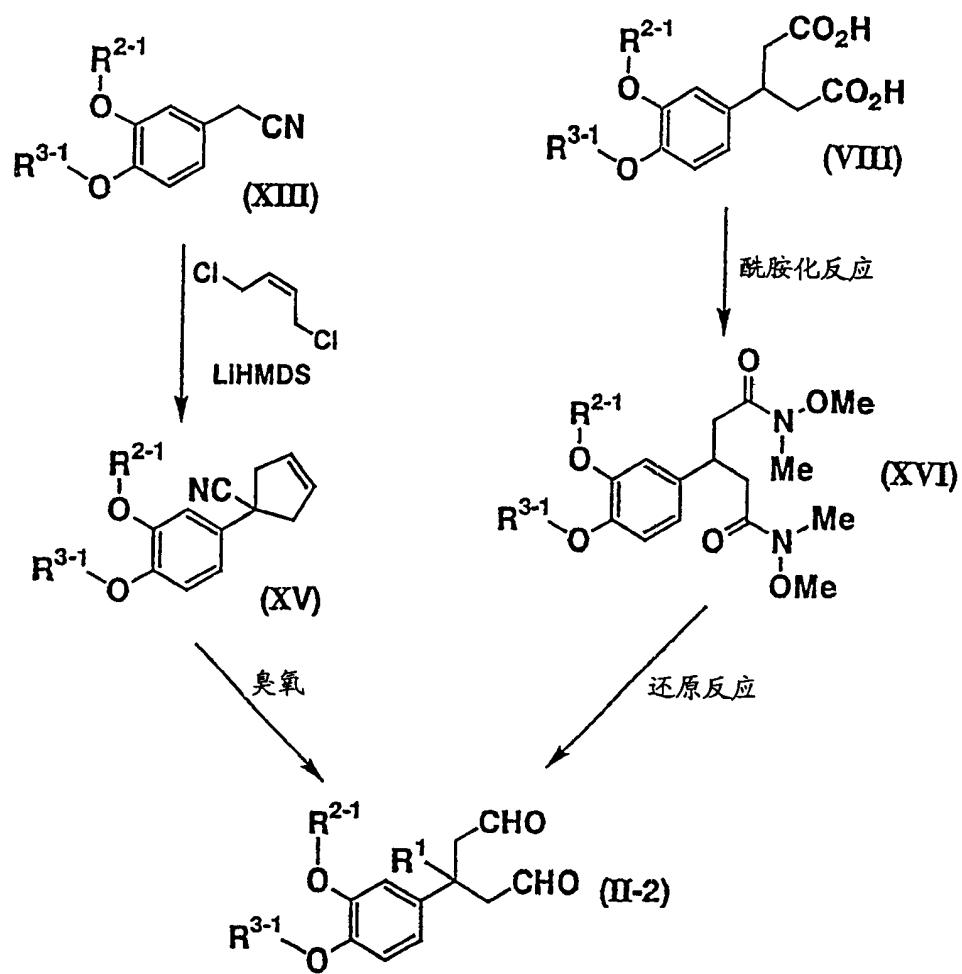
通式(II-1)、(II-2)和(V)所示化合物可以通过以下反应流程 1-3 所示方法制备。

- 15 反应流程中, Me 表示甲基; Et 表示乙基; Boc 表示叔丁氧羰基; Ms 表示甲磺酰基; LiHMDS 表示六甲基二硅氮烷锂; TFA 表示三氟乙酸; 其他符号表示与上述相同的含义。

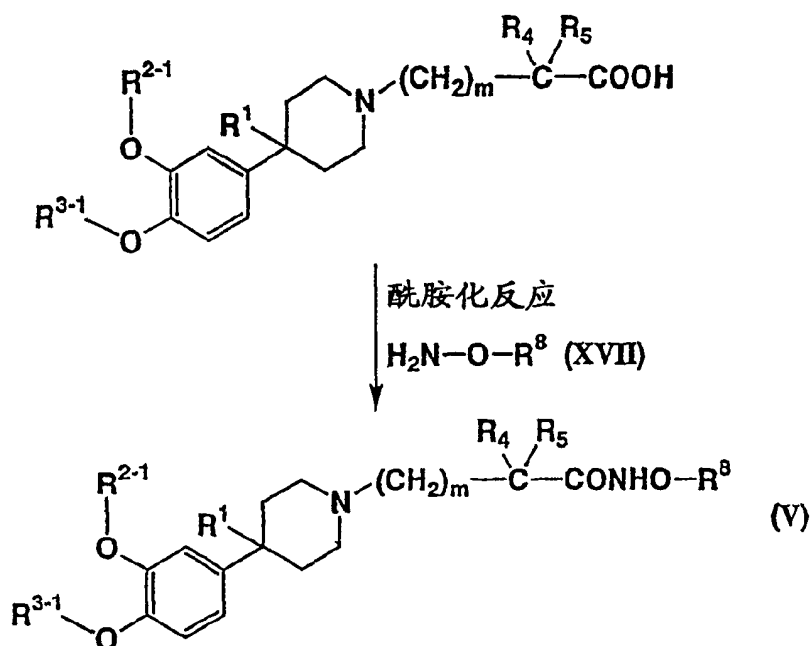
反应流程 1



反应流程 2



反应流程 3



5 反应流程 1 和 3 中, 用作原料的通式(VI)、(X)、(XIII)和(XVII)所示化合物是已知的, 或者可通过已知的方法容易地制备。

在本说明书的各反应中, 反应产物可以通过通常的纯化方法进行纯化。所述纯化方法有例如常压或减压蒸馏、使用硅胶或硅酸镁的高效液体色谱、薄层层析、或柱层析或者洗涤、重结晶等方法。纯化可以在各反应中进行, 也可以在几个反应结束后进行。

10

[药理学效果]

通过以下实验证明通式(I)所示的本发明化合物具有 PDE4 抑制活性。

体外酶测定

15

实验方法:

将 U937 细胞(来自人单核细胞)在含 10%胎牛血清的 PRMI 1640 培养基中进行培养。回收 U937 细胞, 在 20 mM Tris-HCl 缓冲液[pH 8.0, PMSF (1 mM), 亮抑酶肽(1 μg/ml)、胃酶抑制剂 A (1 μg/ml)]中匀浆。

离心分离(15,000 rpm, 10 分钟)后, 回收上清液, 用 0.45 μm 滤器过滤。将样品装入 MonoQ (Pharmacia 公司生产, 强阴离子交换柱)柱, 以 NaCl 为 0-0.8M 的浓度梯度洗脱。通过 10 μM 咯利普兰(PDE4 的选择性抑制剂)回收 PDE 活性消失的流分, 将其用作测定 PDE4 抑制活性的酶溶液。

按下述方法测定酶活性。将 80 μl 稀释的酶溶液(含 0.1 mg/kg 牛血清白蛋白的磷酸缓冲液(pH 7.4))、10 μl 本发明化合物的溶液(10% DMSO)以及 10 μl 的 ³H-cAMP (20,000 cpm, 10 μM) [含 MgSO₄ (100 mM)和牛血清白蛋白(1 mg/ml)的咪唑缓冲液(100 mM, pH 7.5)]混合, 在室温下温育 30 分钟。用微波炉处理 2.5 分钟, 使反应停止。离心(2,000 rpm, 1 分钟)后加入 10 μl 蛇毒(1 mg/ml, Sigma 公司生产, 商品编号 V7000), 在室温下温育 30 分钟。将 50 μl 上清液装入氧化铝柱(100 μl), 用 80 μl 的 0.005 N 盐酸洗脱, 测定洗脱液的放射活性。

通过下式算出本发明化合物的 PDE4 抑制活性率:

PDE4 抑制活性率(%)= (1-本发明化合物存在下的放射活性/本发明化合物不存在下的放射活性) x 100

作为抑制 50% PDE4 活性的本发明化合物浓度, 算出各化合物的 IC₅₀ 值。

实验结果如表 11 所示。

20

表 11

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
3	0.03

TNFα产生抑制作用

将取自健康人体的肝素化血样以每孔 180 μl 加入 96-孔板中。添加 10 μl 本发明化合物的溶液(DMSO 的最终浓度不超过 0.1%), 在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中静置 30 分钟。向其中加入 10 μL 的 LPS 溶液开始反应。在 CO₂ 培养箱(5%CO₂、加湿)中培养 6 小时后, 摇动板,

以 $300 \times g$ 离心 5 分钟,回收 50 μL 上清液(血浆)。使用人 $\text{TNF}\alpha$ ELISA 试剂盒(DIACLONE Cat. 850.090.096 号),按照所附的方法测定上清液中的 $\text{TNF}\alpha$ 量。结果表明本发明化合物具有依赖于用量的抑制作用。

5 [毒性]

通式(I)所示本发明化合物的毒性非常低,可认为它用作药物是十分安全的。

产业上的可利用性

10 [应用于药品]

由于本发明的化合物具有 PDE4 抑制活性,认为它对于炎症性疾病(气喘、阻塞性肺病、败血症、肉样瘤病、肾炎、肝炎、肠炎等)、糖尿病性疾病、变应性疾病(变应性鼻炎、变应性结膜炎、特应性皮炎等)、自体免疫疾病(溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、风湿病、牛皮癣、
15 多发性硬化症、胶原病等)、骨质疏松症、骨折、肥胖、抑郁、帕金森氏病、痴呆、缺血再灌注损伤、白血病、AIDS 等的预防和/或治疗是有用的。

当本发明所用通式(I)所示化合物、其无毒性的盐、或其水合物用于上述目的时,通常以经口或非经口的形式全身或局部给予。

20 给药量根据年龄、体重、症状、治疗效果、给药方法、处理时间等不同而不同,通常为成人每人每次 1 mg 至 1000 mg,每日分 1 至数次经口给予;或者为成人每人每次 1 mg 至 100 mg,每日分 1 至数次非经口给予(优选静脉内给予);或者每日 1-24 小时持续静脉内给予。

25 由于如上所述,给药量随各种条件而变化,故存在低于上述给药量但已足够的情况,或者给药量需要超过上述范围的情况。

在给予通式(I)所示化合物时,以固体组合物、液体组合物和其他组合物的形式经口给予,以注射剂、外用剂、栓剂、滴眼剂、吸入剂等形式非经口给予。

5 经口给予的固体组合物包括片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等。

胶囊剂包括硬胶囊和软胶囊。

这类固体组合物中,将一种或一种以上活性物质与至少一种惰性稀释剂,例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅铝酸镁混合。根据常规方法,所述组合物也可以含有惰性稀释剂以外的添加剂,例如硬脂酸镁之类的润滑剂、纤维素乙醇酸钙之类的崩解剂、乳糖之类的稳定剂、谷氨酸或天冬氨酸之类的助溶剂。如果需要,也可以用蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯等胃溶性或肠溶性物质的膜对片剂或丸剂进行包衣,或者包至少2层膜衣。另外,也可以包含明胶之类能够被吸收的物质的胶囊。

10 15

经口给予的液体组合物包括药学上可接受的乳浊剂、溶液剂、糖浆剂、酏剂等。在这些液体组合物中,一种或一种以上的活性物质包含在通常使用的惰性稀释剂(例如纯化水、乙醇)中。这种组合物除惰性稀释剂外,还可以含有湿润剂、混悬剂之类的辅剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂。

20

经口给予的其他组合物包括含有一种或一种以上的活性物质,通过已知方法制备的喷雾剂。该组合物除惰性稀释剂外,也可以含有亚硫酸氢钠之类的稳定剂以及提供等渗性的缓冲剂如氯化钠、柠檬酸钠或者柠檬酸之类的等渗剂。喷雾剂的制备方法详细描述在例如美国专利2,868,691和3,095,355号中。

25

本发明的非经口给予的注射剂包括无菌的水性和/或非水性溶液剂、混悬剂、乳浊剂。水性的溶液剂、混悬剂包含例如注射用蒸馏水和生理盐水。非水溶性的溶液剂、混悬剂有例如丙二醇、聚乙二

醇、橄榄油之类的植物油、乙醇之类的醇类、POLYSORBATE80 (注册商标)等。无菌的水性和非水性溶液剂、混悬剂和乳浊剂可以混合使用。这类组合物还可以含有防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(例如乳糖)、助溶剂(例如谷氨酸、天冬氨酸)等辅剂。可以通过除菌滤器过滤、混入杀菌剂或者通过照射对这类组合物进行灭菌。它们也可以制成无菌的固体组合物,例如将冷冻干燥制品在使用前溶解于灭菌或无菌的注射用蒸馏水或其他溶剂中。

非经口给予的滴眼剂的剂型包括滴眼液、混悬型滴眼液、乳浊型滴眼液、使用时溶解型滴眼液以及眼膏剂。

这些滴眼剂可以按已知方法制备。例如在滴眼液的情况下,可以根据需要适当选择等渗剂(氯化钠、浓甘油等)、缓冲剂(磷酸钠、乙酸钠等)、表面活性剂(POLYSORBATE 80(商品名)、聚乙二醇 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油等)、稳定剂(柠檬酸钠、依地酸钠等)、防腐剂(苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯等)等来制备。在最后的步骤中灭菌或者通过无菌操作法来制备滴眼剂。

非经口给予的吸入剂包括气雾剂、吸入用粉剂或吸入用液体制剂,所述吸入用液体制剂可以在使用时溶解或混悬于水或其他适当的介质中。

这些吸入剂可以按已知方法制备。

例如在吸入用液体制剂的情况下,可以根据需要适当选择防腐剂(苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯等)、着色剂、缓冲剂(磷酸钠、乙酸钠等)、等渗剂(氯化钠、浓甘油等)、增粘剂(羧基乙烯基聚合物等)、吸收促进剂等来制备。

在吸入用粉剂的情况下,可以根据需要适当选择润滑剂(硬脂酸及其盐等)、粘合剂(淀粉、糊精等)、赋形剂(乳糖、纤维素等)、着色剂、防腐剂(苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯等)、吸收促进剂等来制备。

给予吸入用液体制剂时通常使用喷雾器(例如雾化器、喷雾器),给予吸入用粉剂时通常使用粉剂用吸入给予装置。

非经口给予的其他组合物包含一种或一种以上的活性物质，包括通过常规方法制备的外用液体制剂、软膏、搽剂、用于直肠内给药的栓剂和用于阴道内给药的阴道栓等。

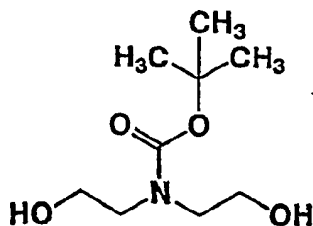
5 实施本发明的最佳方式

以下通过参考例和实施例对本发明作详细描述，但本发明不局限于此。

在通过层析分离时，TLC 中所示括号内的溶剂表示使用的洗脱溶剂或展开剂，比例为体积比。NMR 中所示括号内的溶剂表示测定中使用的溶剂。

参考例 1

(叔丁氧基)-N,N-双(2-羟基乙基)甲酰胺



15

在 0℃向双(2-羟基乙基)胺(20.0 g)的二氯甲烷(200 ml)溶液中滴加二碳酸二叔丁酯(45.6 g)的二氯甲烷(50 ml)溶液，在 0℃搅拌 1.5 小时。减压浓缩反应混合物。通过硅胶柱层析(己烷：乙酸乙酯=2:1→1:2→单独的乙酸乙酯)纯化残余物，得到具有下述物性值的标题化合物(41.0 g)。

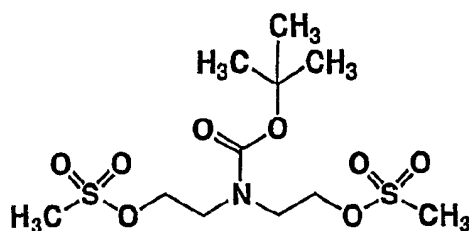
20

TLC : R_f 0.56 (氯仿：甲醇 = 10:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 3.80 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 3.60-3.00 (br, 2H), 1.47 (s, 9H)。

参考例 2

(叔丁氧基)-N,N-双(2-(甲磺酰氧基)乙基)甲酰胺



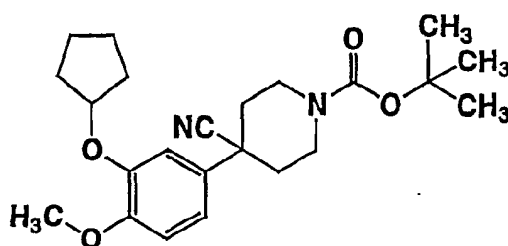
- 5 在-78℃向参考例 1 制备的化合物(7.85 g)的二氯甲烷(80 ml)溶液中滴加三乙胺(16.0 ml)和甲磺酰氯(8.89 ml)。在-78℃将反应混合物搅拌 10 分钟,之后加入水,升温至室温。用乙酸乙酯萃取反应混合物(两次)。用饱和盐水洗涤萃取液。将萃取液经无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,得到具有下述物性值的标题化合物(13.2 g)。

TLC: R_f 0.64 (乙酸乙酯);

- 10 NMR (CDCl₃): δ 4.40-4.25 (m, 4H), 3.62 (br.t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.04 (s, 6H), 1.48 (s, 9H)。

参考例 3

4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基甲酸·叔丁酯



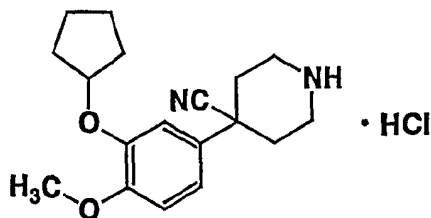
- 15 在-78℃向 2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)乙烷腈(2.50 g)的无水四氢呋喃(30 ml)溶液中滴加 1.0 M 六甲基二硅氮烷锂(LiHMDS; 24.0 ml, 在 THF 中), 在-78℃搅拌 20 分钟。向反应混合物中滴加参考例 2 制备的化合物(2.17 g)的四氢呋喃(10 ml)溶液, 升温至室温后搅拌 2 小时。将反应混合物用冰水和饱和盐水稀释后用乙酸乙酯萃取。将萃取液用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。通过硅
- 20

胶柱层析(己烷: 二乙醚 = 2: 1 → 1: 2 → 单独的二乙醚)纯化残余物, 得到具有下述物性值的标题化合物(1.78 g)。

TLC: R_f 0.56 (己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1)。

5 参考例 4

4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶·盐酸盐



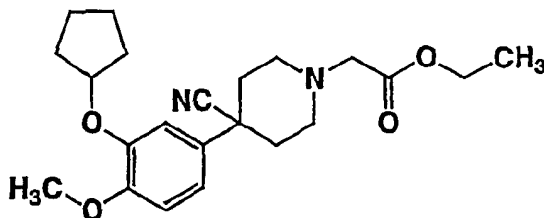
在室温下向参考例 3 所制备化合物(1.68 g)的二氯甲烷(10 ml)溶液中加入甲硫基苯(5 ml)和三氟乙酸(5 ml), 在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取(2 次)。萃取液经无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩。向残余物中加入 4 N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(1 ml), 减压浓缩。向残余物中加入二乙醚, 过滤析出的固体, 得到具有下述物性值的标题化合物(510 mg)。

TLC: R_f 0.33 (氯仿: 甲醇 = 10: 1);

NMR (CDCl₃): δ 10.02 (br.s, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

实施例 1

2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯



在室温下将参考例 4 制备的化合物(300 mg)、碳酸钾(246 mg)、二甲基甲酰胺(4 ml)和 2-溴乙酸·乙酯(0.15 ml)的混合物搅拌 20 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水和饱和盐水顺序洗涤,经无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩。通过硅胶柱层析(己烷: 乙酸乙酯= 2: 1 → 1: 1 →单独的乙酸乙酯)纯化残余物,得到具有下述物性值的本发明化合物(341 mg)。

TLC : R_f 0.36 (己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1);

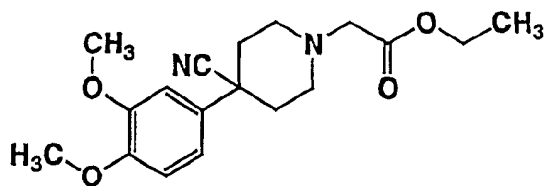
NMR (CDCl₃) : δ 7.10-6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 1(1)-实施例 1(14)

使用参考例 4 制备的化合物或相应的胺衍生物和 2-溴乙酸·乙酯或相应的卤代衍生物,进行与实施例 1 同样的操作,得到下述本发明化合物。

实施例 1(1)

2-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

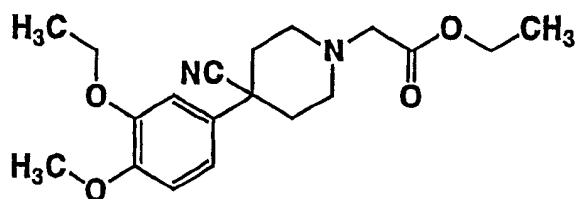


TLC : R_f 0.33 (己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 1(2)

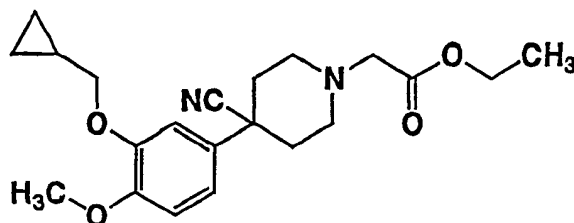
2-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC : R_f 0.50 (乙酸乙酯) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.30-6.95 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5 实施例 1(3)

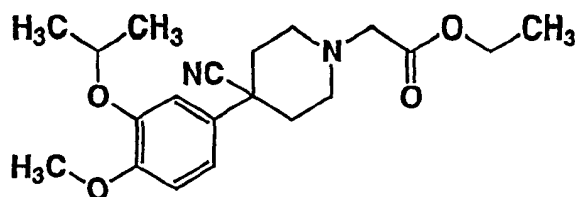
2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC : R_f 0.36 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.05 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H)。

实施例 1(4)

2-(4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

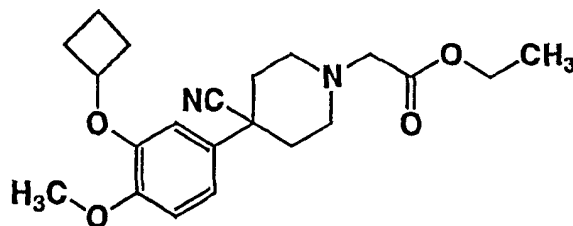
TLC: R_f 0.34 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (七重峰, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

实施例 1(5)

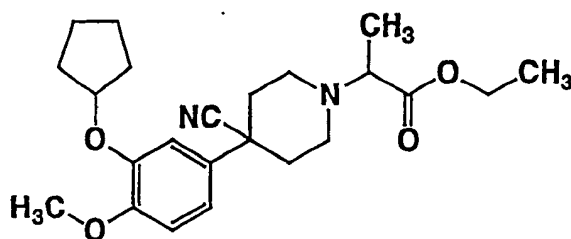
2-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC: R_f 0.95 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.02-7.00 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.67 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.33-2.00 (m, 6H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 1(6)

2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸·乙酯

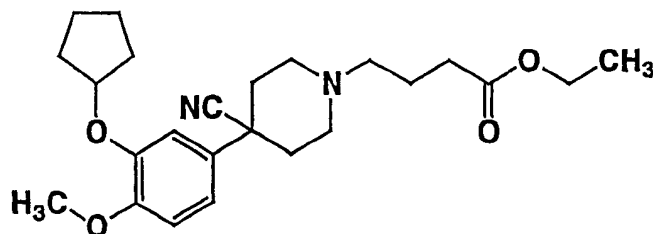
TLC: R_f 0.46 (己烷:乙酸乙酯 = 2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.37 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

实施例 1(7)

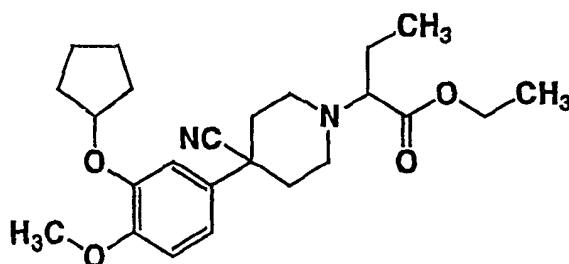
4-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丁酸·乙酯

TLC: R_f 0.48 (己烷:乙酸乙酯 = 2:3);

NMR (CDCl₃): δ 7.02-6.98 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 4H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 4H), 2.01-1.76 (m, 8H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 1(8)

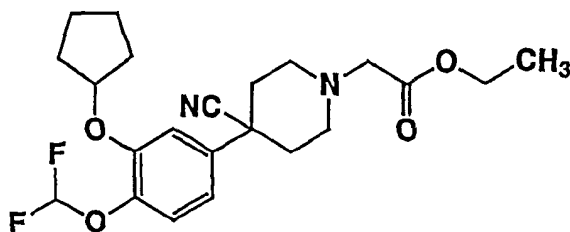
2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丁酸·乙酯

TLC : R_f 0.55 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.02-6.98 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 4H), 2.00-1.54 (m, 10H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

5 实施例 1(9)

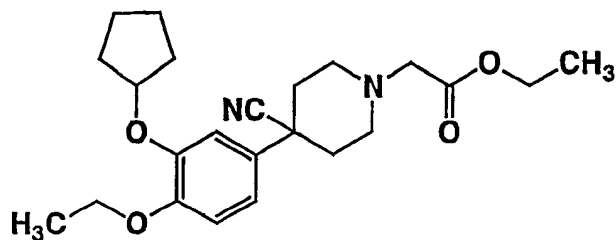
2-(4-(3-环戊氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC : R_f 0.20 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 1(10)

2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

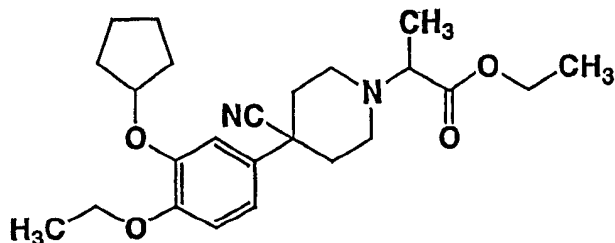


TLC: Rf 0.80 (氯仿: 甲醇 = 10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5 实施例 1(11)

2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸·乙酯

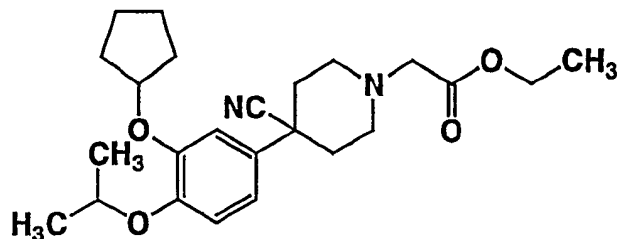


TLC: Rf 0.41 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.36 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 1(12)

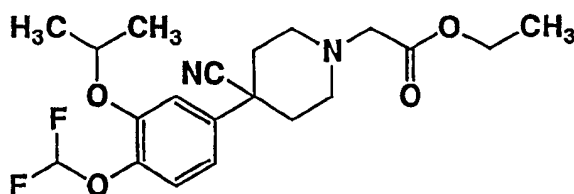
2-(4-(3-环戊氧基-4-异丙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC : R_f 0.87 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.01-6.97 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.42 (七重峰, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

5 实施例 1(13)

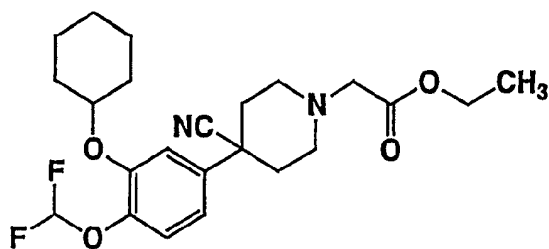
2-(4-(3-异丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC : R_f 0.63 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 4.58 (七重峰, J = 6.1 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 1(14)

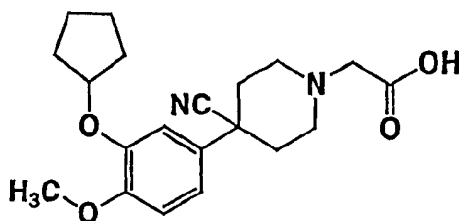
2-(4-(3-环己氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC: R_f 0.53 (己烷:乙酸乙酯 = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5 实施例 2

2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸



在室温下将实施例 1 制备的化合物(330 mg)、乙醇(5 ml)和 2 N 氢氧化钠水溶液(0.86 ml)的混合物搅拌 35 分钟。将反应混合物用 2 N 盐酸(0.86 ml)中和, 之后与甲苯共沸。通过硅胶柱层析(氯仿: 甲醇: 水= 10: 2: 0.1)纯化残余物, 得到具有下述物性值的本发明化合物(278 mg)。

TLC : Rf 0.22 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 1 : 0.2) ;

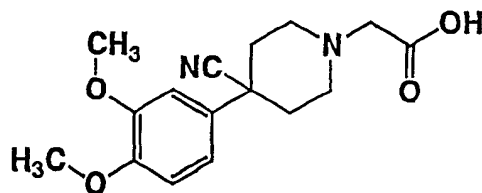
NMR (CDCl_3) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.30-4.00 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (br.d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.99 (br.t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.51 (br.t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.19 (br.d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.05-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H)。

实施例 2(1)-实施例 2(14)

5 使用实施例 1(1)-实施例 1(14)制备的化合物代替实施例 1 制备的化合物, 进行与实施例 2 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

实施例 2(1)

2-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

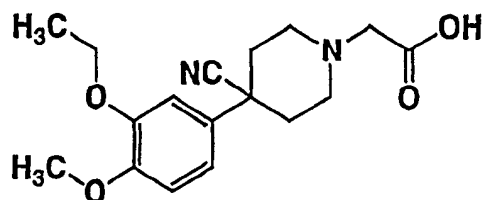


TLC : Rf 0.38 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H)。

实施例 2(2)

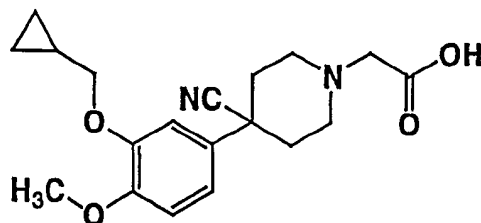
2-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC : R_f 0.30 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.05 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5 实施例 2(3)

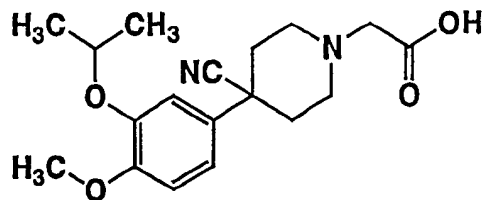
2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC : R_f 0.59 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.05-6.95 (m, 3H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-2.90 (br, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.20 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.40-0.25 (m, 2H)。

实施例 2(4)

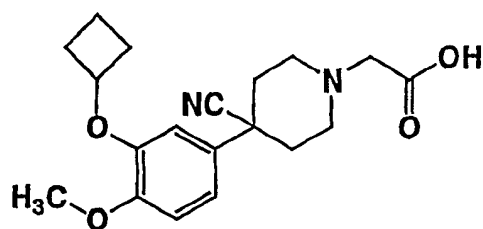
2-(4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.10 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 7.15-7.00 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.59 (七重峰, J = 6.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.85-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

5 实施例 2(5)

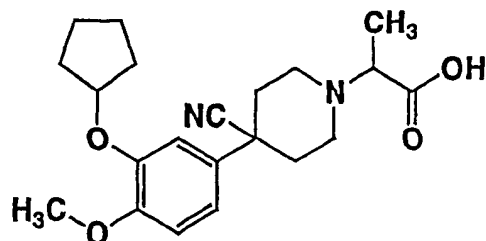
2-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.10 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 7.10-7.00 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.71 (五重峰, J = 7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.00 (m, 9H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H)。

实施例 2(6)

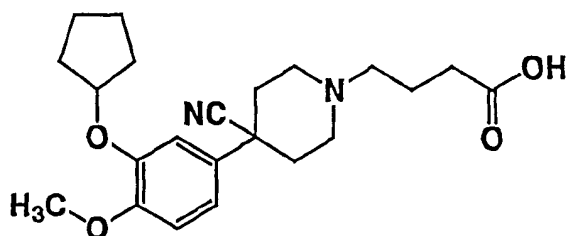
2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸

TLC: R_f 0.67 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 15:2:1);

NMR (DMSO-d₆) 7.03-6.94 (m, 3H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00-2.70 (br, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

5 实施例 2(7)

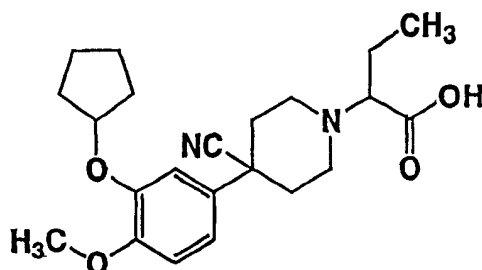
4-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丁酸

TLC: R_f 0.55 (氯仿: 甲醇 = 8:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.03-6.94 (m, 3H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.31 (br, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 2H)。

实施例 2(8)

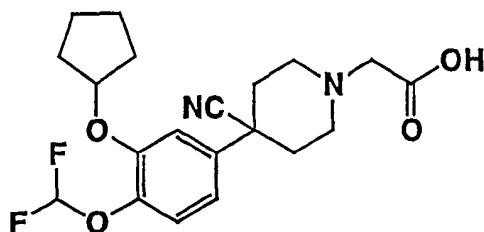
2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丁酸

TLC: R_f 0.52 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.02-6.93 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (br, 1H), 3.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

5 实施例 2(9)

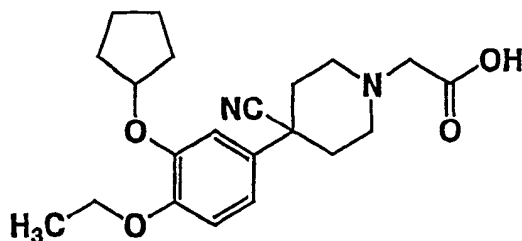
2-(4-(3-环戊氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.35 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:0.2);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.25-7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.60-3.00 (br, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H)。

实施例 2(10)

2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

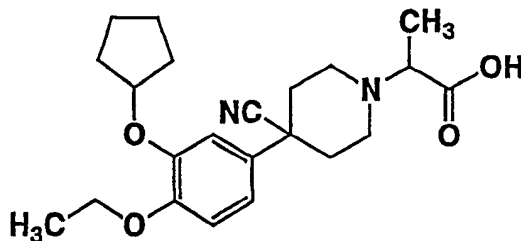


TLC: Rf 0.39 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:0.2);

NMR (DMSO- d_6): δ 7.05-6.90 (m, 3H), 4.83 (m, 1H), 4.00 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5 实施例 2(11)

2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸

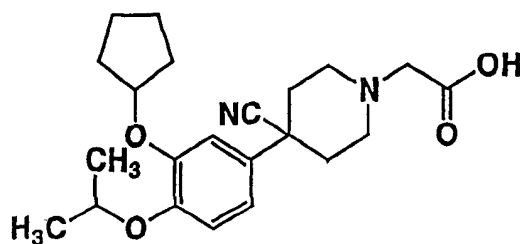


TLC: Rf 0.47 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:1:0.2);

NMR (DMSO- d_6): δ 7.05-6.90 (m, 3H), 4.83 (m, 1H), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90-3.00 (br, 1H), 3.31 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 2(12)

2-(4-(3-环戊氧基-4-异丙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

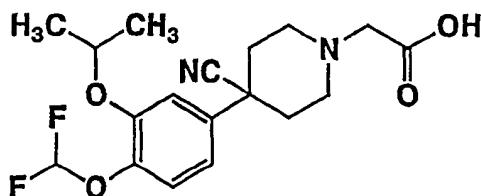
TLC: R_f 0.20 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H),
6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.44 (七重峰, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48-3.34
(m, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.20-1.75 (m, 9H), 1.70-1.60 (m,
2H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

5

实施例 2(13)

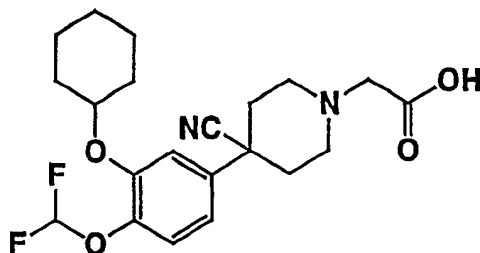
2-(4-(3-异丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.35 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:2:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11
(dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 4.74 (七重峰, J = 5.9 Hz, 1H),
3.31 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.14-1.98 (m,
4H), 1.28 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。

实施例 2(14)

2-(4-(3-环己氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

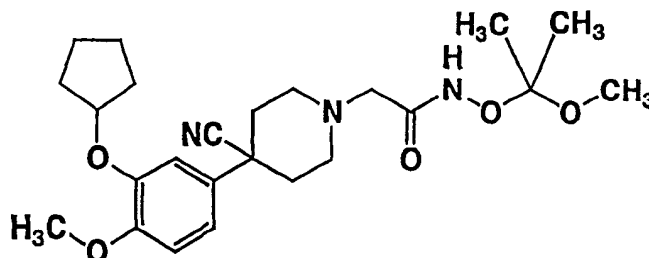
TLC: R_f 0.50 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:2:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.33 (br, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.55-1.25 (m, 6H)。

5

参考例 5

N-(1-甲基-1-甲氧基乙基)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺



10

在室温下将实施例 2 制备的化合物(239 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺(EDC, 192 mg)、1-羟基苯并三唑(HOBt, 135 mg)、二甲基甲酰胺(4 ml)和(1-甲氧基-1-甲基乙基)羟基胺(0.35 ml) 的混合物搅拌 3 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤(2 次),经无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩。通过硅胶柱层析(己烷: 乙酸乙酯=1:1 → 单独的乙酸乙酯)纯化残余物,得到具有下述物性值的标题化合物(289 mg)。

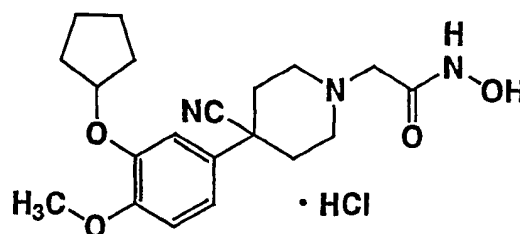
15

TLC : R f 0.26 (乙酸乙酯) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.94 (br.s, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.10-1.75 (m, 8H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 6H)。

5 实施例 3

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐



10 在室温下将参考例 5 制备的化合物(280 mg)、甲醇(3 ml)和 2 N 盐酸(0.35 ml)的混合物搅拌 1 小时。使反应混合物与甲苯共沸。用异丙醚和少量的甲醇研磨过滤残余物, 得到具有下述物性值的本发明化合物(189 mg)。

TLC : R f 0.38 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (br.s, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.02 (br.d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 2.00-1.65 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

15

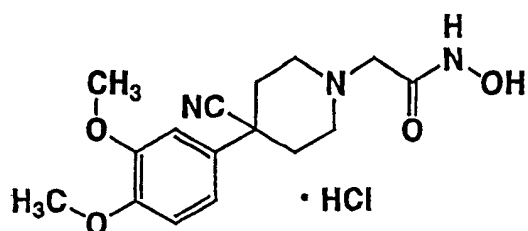
实施例 4 - 实施例 4(11)

使用实施例 2(1)-实施例 2(12)制备的化合物代替实施例 2 制备的化合物, 进行与参考例 5 → 实施例 3 同样的操作, 得到下述本发明化合物。

20

实施例 4

N-羟基-2-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐

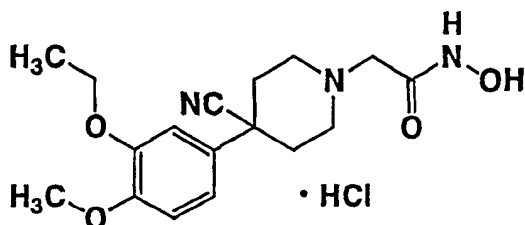


TLC : R_f 0.21 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.80-6.00 (br, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 4H)。

5 实施例 4(1)

N-羟基-2-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐

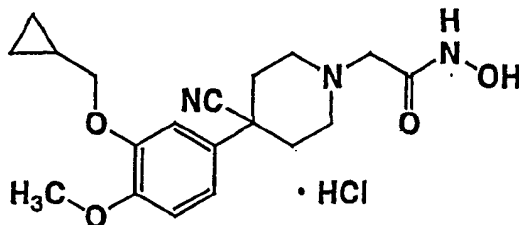


TLC : R_f 0.15 (乙酸乙酯) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) 8.30-7.00 (m, 5H), 6.93-6.87 (m, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 4(2)

N-羟基-2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺
· 盐酸盐



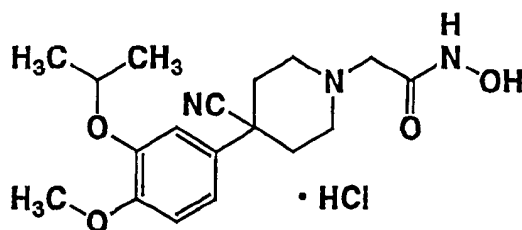
TLC : R_f 0.31 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 8.80-7.50 (br, 3H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.26 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H)。

5

实施例 4(3)

N-羟基-2-(4-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺 · 盐酸盐

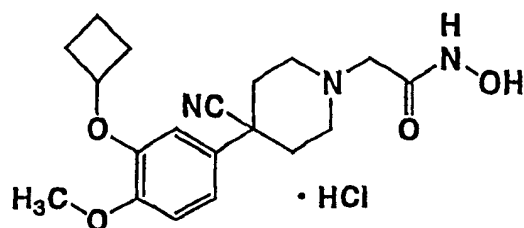


TLC : R_f 0.22 (乙酸乙酯) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.25-5.50 (m, 3H), 4.51 (七重峰, J = 6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

实施例 4(4)

N-羟基-2-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐



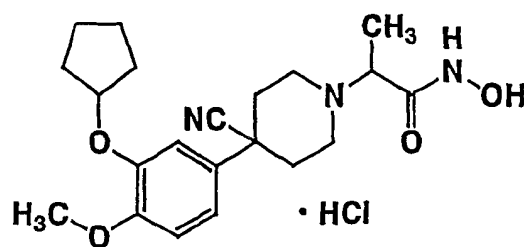
TLC: R_f 0.20 (乙酸乙酯);

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 7.05-7.00 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.80-6.20 (m, 3H), 4.65 (五重峰, J = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 6H), 1.75-1.40 (m, 2H)。

5

实施例 4(5)

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酰胺·盐酸盐

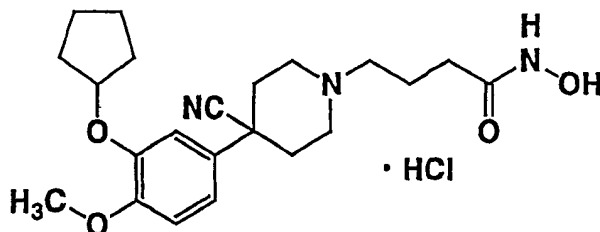


TLC: R_f 0.44 (氯仿: 甲醇 = 10:1);

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (br, 3H), 4.82-4.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.23-3.02 (m, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 4(6)

N-羟基-4-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丁酰胺·盐酸盐



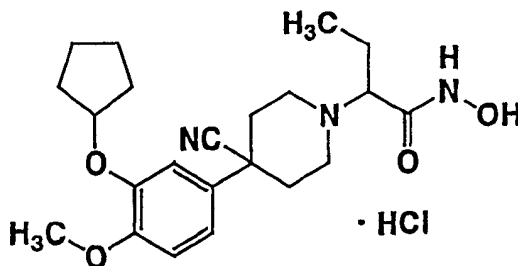
TLC: R_f 0.63 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (吡啶-d₅ + CDCl₃): δ 7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.04 (br, 3H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.90-2.63 (m, 6H), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26-2.14 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H)。

5

实施例 4(7)

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丁酰胺·盐酸盐



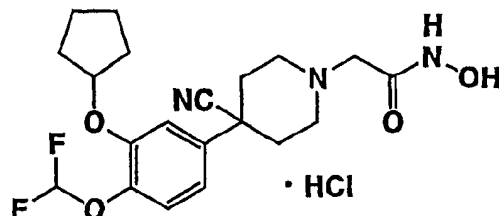
TLC: R_f 0.54 (氯仿: 甲醇 = 9:1)

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.35 (br, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.34-3.15 (m, 4H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 5H), 1.95-1.62 (m, 7H), 1.54-1.39 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

实施例 4(8)

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐



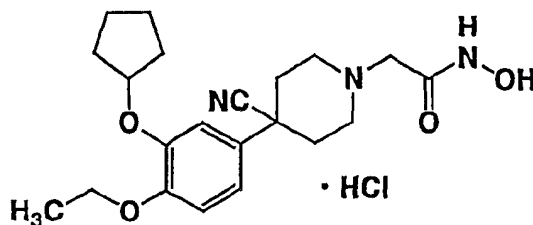
TLC : R_f 0.36 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.60-5.60 (br, 3H), 4.74 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

5

实施例 4(9)

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐



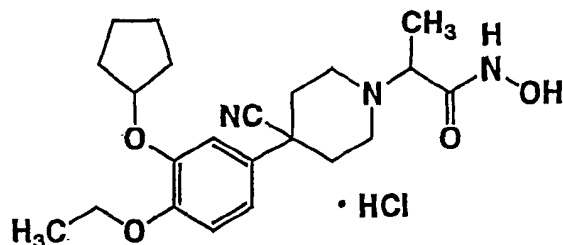
10

TLC : R_f 0.36 (氯仿 : 甲醇=10 : 1) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 8.10-7.20 (br, 3H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.97 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 2.00-1.65 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 4(10)

N-羧基-2-(4-(3-环戊氧基-4-乙氧基苯基)-4-氟基哌啶-1-基)丙酰胺·盐
酸盐



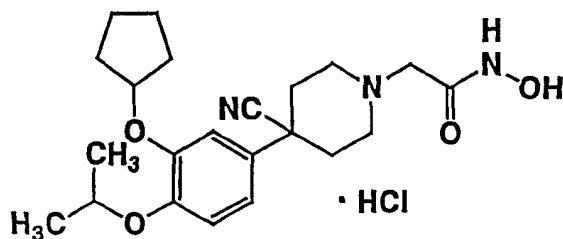
TLC : Rf 0.37 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1) ;

NMR (吡啶- d_5 +CDCl₃) : δ 7.14 (br.s, 1H), 7.03 (br.d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-6.60 (br, 3H), 4.77 (m, 1H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

实施例 4(11)

N-羧基-2-(4-(3-环戊氧基-4-异丙氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐

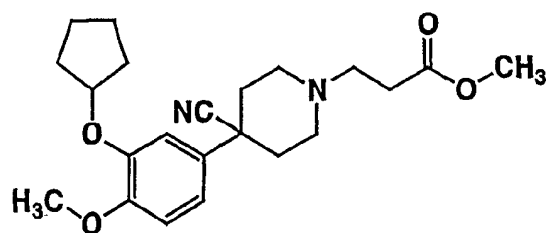


TLC : Rf 0.40 (氯仿: 甲醇= 9 : 1);

NMR (吡啶- d_5 +CDCl₃): δ 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.80-5.35 (m, 3H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.46 (七重峰, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。

实施例 5

3-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸·甲酯



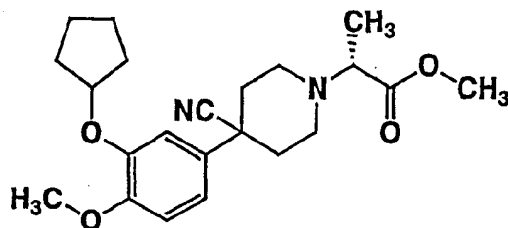
- 5 向参考例 4 制备的化合物(0.45 g)的四氢呋喃(5 ml)溶液中加入三乙胺(0.37 ml)和丙烯酸甲酯(0.36 ml), 在 45℃ 搅拌 1 天。将反应混合物冷却至室温后倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水顺序洗涤萃取液, 经无水硫酸镁干燥, 之后减压浓缩。通过硅胶柱层析(己烷: 乙酸乙酯= 1: 1)纯化残余物, 得到具有下述物性值的本发明化合物(0.4505 g)。

TLC: R_f 0.42 (己烷: 乙酸乙酯 = 2: 3);

NMR (CDCl₃): δ 7.02-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 4H), 2.02-1.76 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H)。

15 实施例 6

(2R)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸·甲酯



- 20 在氩气气氛、0℃ 下将(S)-(-)-乳酸甲酯(0.34 ml)溶于二氯甲烷(3 ml), 之后加入无水三氟甲磺酸(0.661 ml)和 2,6-二甲基吡啶(0.457 ml), 在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中顺序加入参考例 4 所制

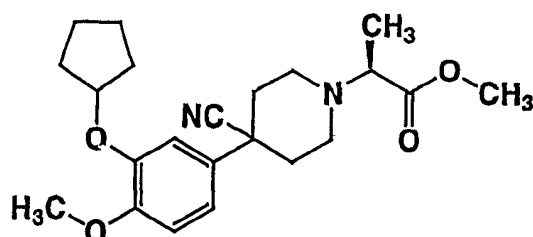
备化合物(400 mg)的二氯甲烷(2.5 ml)溶液和三乙胺(0.358 ml), 在室温下搅拌 18 小时。向反应混合物中加入水(5 ml), 液体发生分离。用乙酸乙酯(5 ml × 3 次)萃取水层。合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩。通过硅胶柱层析(己烷: 乙酸乙酯= 3: 1)纯化残余物, 得到具有下述物性值的本发明化合物(492 mg)。

TLC: Rf 0.90 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

10 实施例 6(1)

(2S)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸·甲酯



用(R)-(+)-乳酸甲酯代替(S)-(-)-乳酸甲酯, 进行与实施例 6 同样的操作, 得到具有下述物性值的本发明化合物。

TLC: Rf 0.90 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

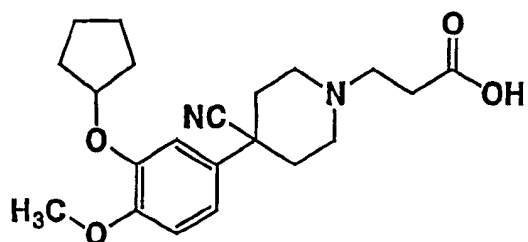
实施例 7 - 实施例 7(2)

使用实施例 5、实施例 6 以及实施例 6(1)制备的化合物代替实施例 1 制备的化合物, 进行与实施例 2 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

5

实施例 7

3-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸

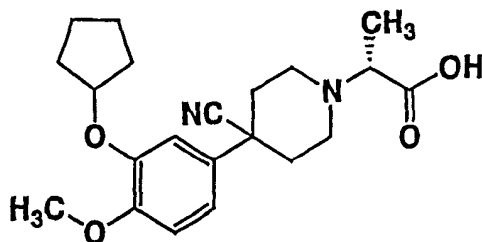


TLC : R_f 0.43 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.03-6.95 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.31 (br, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 2H)。

实施例 7(1)

(2R)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸

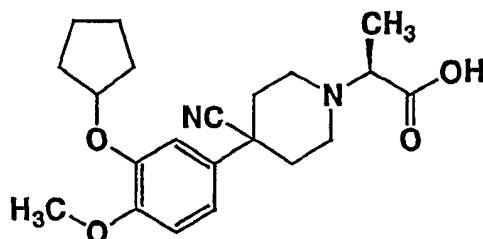
TLC : R_f 0.20 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (br.q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.28-3.04 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 5H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.48 (br.d, J = 7.0 Hz, 3H) ;

5

[α]_D = +10.69 (c 0.305, DMSO)。实施例 7(2)

(2S)-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酸

TLC : R_f 0.20 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.86-4.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.50-1.75 (m, 11H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.45 (br.d, J = 7.0 Hz, 3H)。

[α]_D = -10.40 (c 0.245, DMSO)。

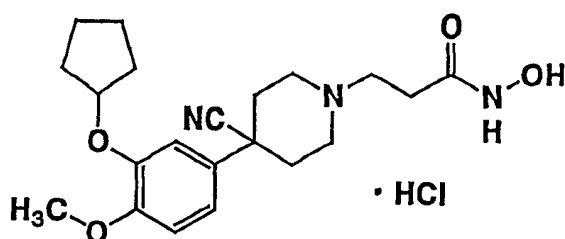
实施例 8 - 实施例 8(2)

使用实施例 7-实施例 7(2)制备的化合物代替实施例 2 制备的化合物, 进行与参考例 5→实施例 3 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

5

实施例 8

N-羟基-3-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酰胺·盐酸盐

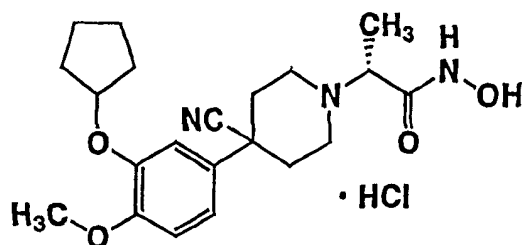


TLC: R_f 0.52 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (br, 3H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H)。

实施例 8(1)

(2R)-N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酰胺
· 盐酸盐



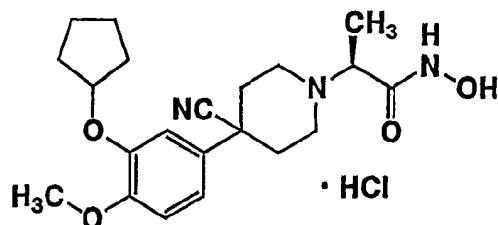
TLC: R_f 0.45 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 7.08-7.00 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.95-5.50 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.43 (br.d, J = 6.6 Hz, 3H)。

[α]_D = +8.76 (c 0.37, DMSO)。

实施例 8(2)

(2S)-N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)丙酰胺·盐酸盐



TLC: R_f 0.45 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

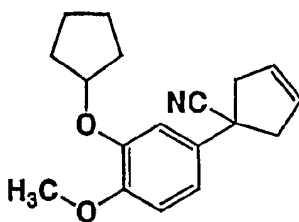
NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80-6.20 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (br.q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

[α]_D = -8.72 (c 0.15, DMSO)。

5

参考例 6

1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)环戊-3-烯腈



- 10 在氩气气氛下, 将 2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)乙腈(4.0 g)溶于四氢呋喃(75 ml)中, 在-78℃下滴加 1.0 M 六甲基二硅氮烷锂的四氢呋喃溶液(40.4 ml), 在-78℃下搅拌 1 小时。向反应混合物中滴加 1,2-二氯丁烯(1.20 ml), 在-78℃下搅拌 1.5 小时。用饱和氯化铵水溶液稀
- 15 释反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水顺序洗涤萃取液, 用无水硫酸镁干燥, 之后减压浓缩。通过硅胶柱层析(己烷:

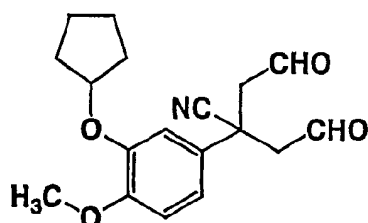
乙酸乙酯=8:1)纯化残余物,得到具有下述物性值的标题化合物(3.05 g)。

TLC: Rf 0.39 (己烷:乙酸乙酯 = 2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.00-6.95 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H)。

5 参考例 7

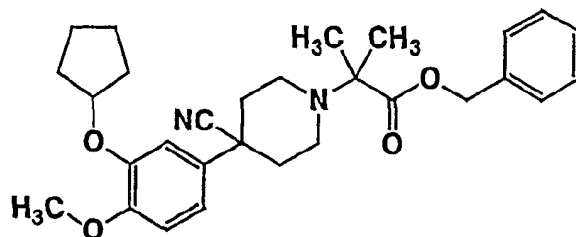
2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氧代-2-(2-氧代乙基)丁腈



10 将参考例 6 制备的化合物(460 mg)溶于二氯甲烷(10 ml)中,在-78℃下吹入臭氧 25 分钟,之后加入三苯膦(513 mg),在-78℃下搅拌 30 分钟。在室温下搅拌反应混合物 1 小时,之后减压浓缩,得到标题化合物(1.27 g)。将得到的化合物不经纯化而用于随后的反应。

实施例 9

15 2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸·苄酯



20 向参考例 7 制备的化合物(1.27 g)和 2-氨基-2-甲基丙酸·苄酯 (374 mg)的二氯乙烷(10 ml)溶液中顺序加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.03 g)和乙酸(0.56 ml),在室温下搅拌 3 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,

之后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水顺序洗涤,用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩。通过硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化残余物,得到具有下述物性值的本发明化合物(196 mg)。

TLC: Rf 0.62 (己烷:乙酸乙酯 = 2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.45-7.30 (m, 5H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 6H)。

5

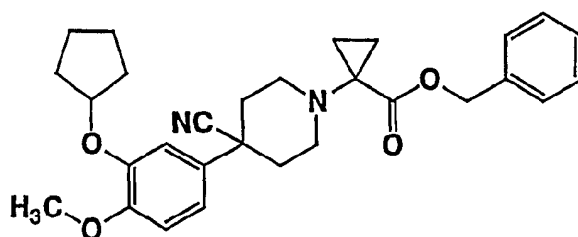
实施例 10 - 实施例 10(2)

使用 2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)乙腈或相应的腈衍生物、以及代替 2-氨基-2-甲基丙酸·苄酯的 1-氨基环丙烷甲酸·苄酯,进行与参考例 6→参考例 7→实施例 9 同样的操作,得到下述本发明化合物。

10

实施例 10

1-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯

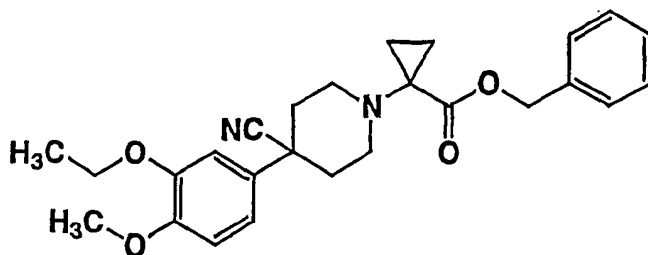


TLC: Rf 0.50 (己烷:乙酸乙酯 = 2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.50-7.30 (m, 5H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)。

实施例 10(1)

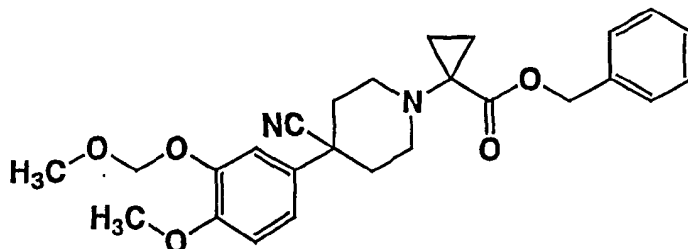
1-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯

TLC: R_f 0.48 (乙酸乙酯:己烷 = 1:3);

NMR (CDCl₃): δ 7.45-7.28 (m, 5H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38-1.34 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H)。

5 实施例 10(2)

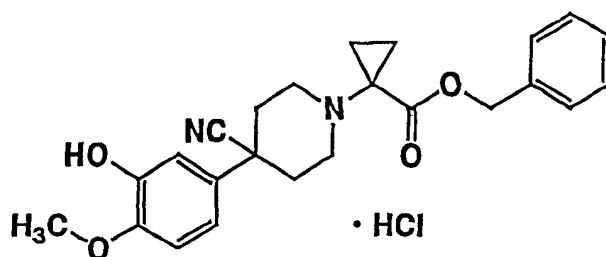
1-(4-(3-甲氧基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯

TLC: R_f 0.45 (乙酸乙酯:己烷 = 1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.45-7.29 (m, 5H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)。

实施例 11

1-(4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯·盐酸盐



5

向实施例 10(2)制备的化合物(1.8 g)的二氯甲烷(10 ml)溶液中加入 4 N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(10 ml), 在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯洗涤残余物, 得到具有下述物性值的本发明化合物(1.51 g)。

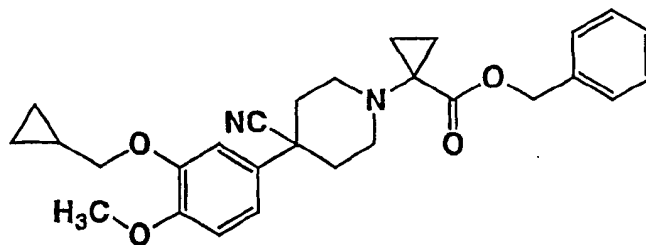
TLC : R_f 0.38 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.32 (m, 5H), 7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.90-5.83 (bs, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.70-1.50 (br, 1H)。

10

实施例 12

1-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯



15

在室温下向实施例 11 所制备化合物(664 mg)的二甲基甲酰胺(5 ml)溶液中顺序加入环丙基甲基溴化物(0.22 ml)和碳酸钾(518 mg), 在

室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯萃取。用 1 N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水顺序洗涤萃取液，用无水硫酸钠干燥，之后减压浓缩。通过硅胶柱层析(己烷：乙酸乙酯 = 2: 1)纯化残余物，得到具有下述物性值的本发明化合物(763 mg)。

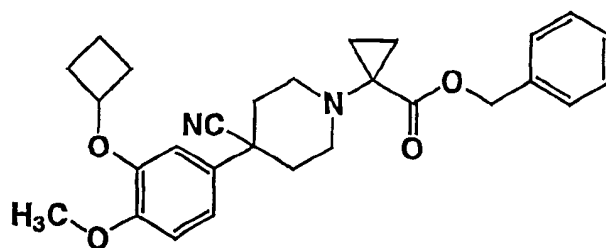
TLC : R_f 0.57 (乙酸乙酯：己烷 = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.28 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 3H)。

5

实施例 13

1-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸·苄酯



10

在室温下向实施例 11 所制备化合物(664 mg)的四氢呋喃(5 ml)混悬液中加入三乙胺(0.21 ml)、环丁醇(0.18 ml)、三苯膦(787 mg)以及偶氮二甲酸二乙酯(0.47 ml)，在室温下搅拌过夜。通过硅胶柱层析(己烷：乙酸乙酯= 7: 2)纯化反应混合物，得到具有下述物性值的本发明化合物(683 mg)。

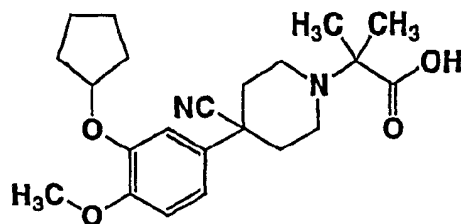
15

TLC : R_f 0.52 (乙酸乙酯：己烷 = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.29 (m, 5H), 6.97 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.69 (五重峰, J = 7.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.89-1.60 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H)。

实施例 14

2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸



5 将实施例 9 制备的化合物(180 mg)溶于甲醇(4 ml)和四氢呋喃(4 ml)中, 加入 10%的钨-碳(20 mg), 在氢气气氛、室温下搅拌 1.5 小时。用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩滤液。通过硅胶柱层析(氯仿: 甲醇: 水= 10: 2: 0.1)纯化残余物, 得到具有下述物性值的本发明化合物(140 mg)。

TLC: R_f 0.34 (氯仿: 甲醇 = 10: 1);

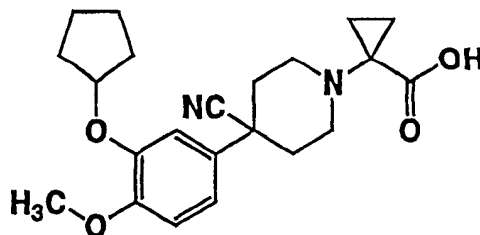
10 NMR (DMSO-d₆): δ 7.05-6.90 (m, 3H), 4.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.80-3.00 (br, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)。

实施例 14(1)-实施例 14(4)

15 使用实施例 10、实施例 10(1)、实施例 12 和实施例 13 制备的化合物代替实施例 9 制备的化合物, 进行与实施例 14 同样的操作, 得到下述本发明化合物。

实施例 14(1)

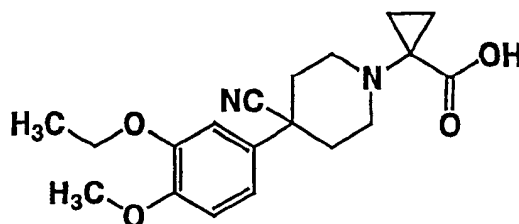
1-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸

TLC: R_f 0.45 (氯仿: 甲醇 = 10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.29 (br.s, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H)。

5 实施例 14(2)

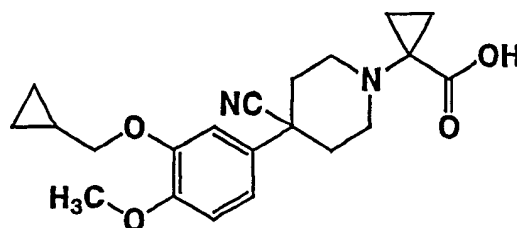
1-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸

TLC: R_f 0.38 (二氯甲烷: 甲醇 = 9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.45-12.15 (br, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 4.04 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)。

实施例 14(3)

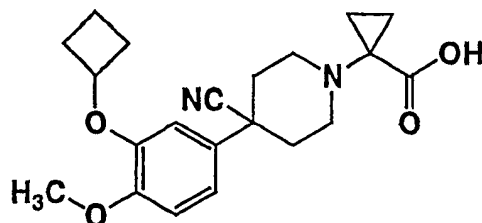
1-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸

TLC : R_f 0.35 (乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.5-12.0 (br, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 3H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H)。

5 实施例 14(4)

1-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酸

TLC : R_f 0.36 (二氯甲烷 : 甲醇 = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.5-12.1 (br, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (五重峰, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)。

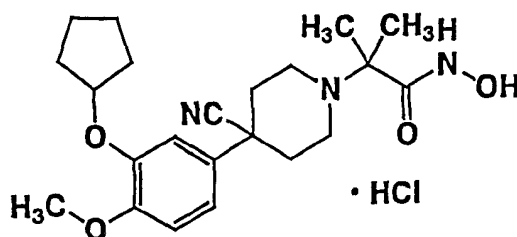
实施例 15 - 实施例 15(4)

使用实施例 14 - 实施例 14(4)制备的化合物代替实施例 2 制备的化合物, 进行与参考例 5 → 实施例 3 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

5

实施例 15

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)-2-甲基丙酰胺·盐酸盐



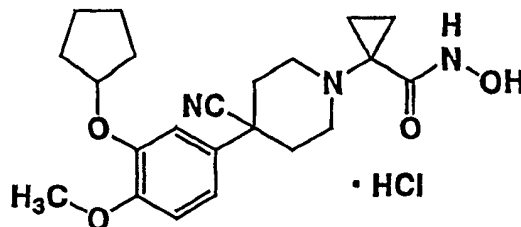
10

TLC: R_f 0.38 (氯仿: 甲醇 = 10:1);

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (br.s, 3H), 4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 6H)。

实施例 15(1)

N-羟基-1-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酰胺
· 盐酸盐



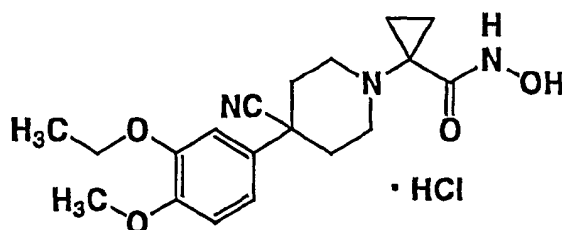
TLC : R_f 0.45 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.00 (br, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H)。

5

实施例 15(2)

N-羟基-1-(4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酰胺
· 盐酸盐



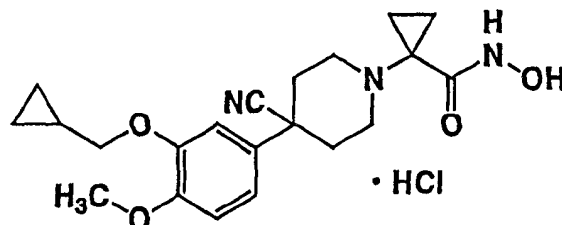
TLC : R_f 0.42 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃) : δ 8.00-7.20 (br, 3H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 4H), 1.37-1.27 (m, 5H), 1.09-1.03 (m, 2H)。

10

实施例 15(3)

N-羟基-1-(4-(3-环丙基甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酰胺·盐酸盐



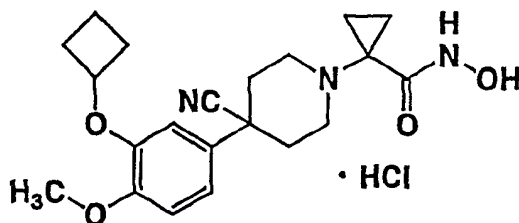
TLC: R_f 0.60 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1);

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 8.60-6.80 (br, 3H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.55-0.47 (m, 2H), 0.32-0.26 (m, 2H)。

5

实施例 15(4)

N-羟基-1-(4-(3-环丁氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)环丙烷甲酰胺·盐酸盐



TLC: R_f 0.64 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1);

NMR (吡啶-d₅+CDCl₃): δ 8.00-7.10 (br, 3H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (五重峰, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.23-2.02 (m, 6H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。

10

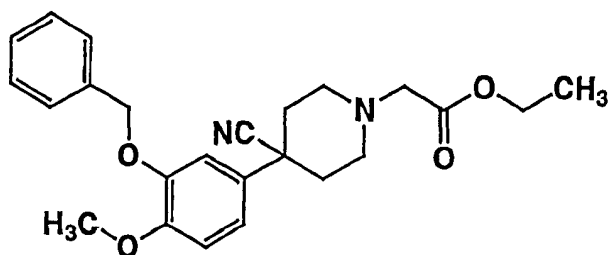
实施例 16 - 实施例 16(1)

使用代替 2-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)乙腈的相应腈衍生物以及代替 2-氨基-2-甲基丙酸·苄酯的相应衍生物, 进行与参考例 6→参考例 7→实施例 9 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

5

实施例 16

2-(4-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

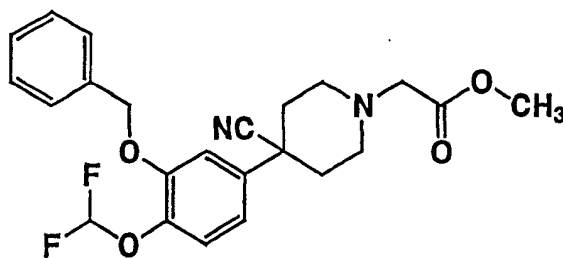


TLC: R_f 0.31 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 16(1)

2-(4-(3-苄氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

TLC: R_f 0.31 (己烷:乙酸乙酯 = 1:1);

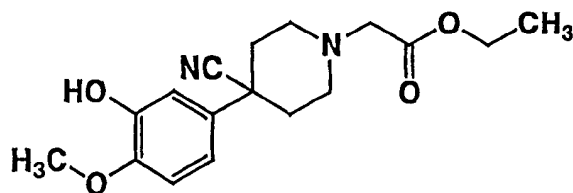
NMR (CDCl₃): δ 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.08 (dt, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.66 (td, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.18 (td, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H).

5 实施例 17 - 实施例 17(1)

使用实施例 16 及实施例 16(1)制备的化合物代替实施例 9 制备的化合物, 进行与实施例 14 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

实施例 17

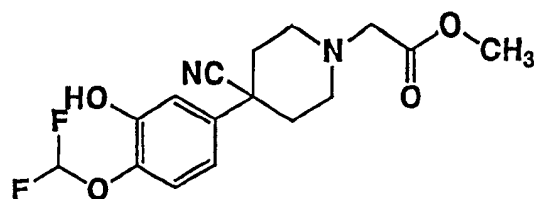
10 2-(4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC: R_f 0.43 (己烷:乙酸乙酯 = 1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (br, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 17(1)

2-(4-(3-羟基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

TLC : R_f 0.55 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.07 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.66 (td, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.16 (td, J = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 3H)。

5

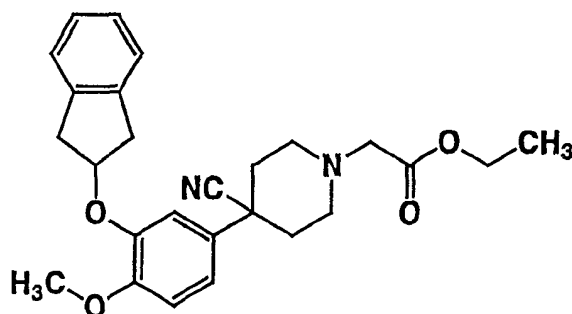
实施例 18 - 实施例 18(2)

代替实施例 11 所制备的化合物, 使用实施例 17 或实施例 17(1) 制备的化合物, 以及环丁醇或相应的醇, 进行与实施例 13 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

10

实施例 18

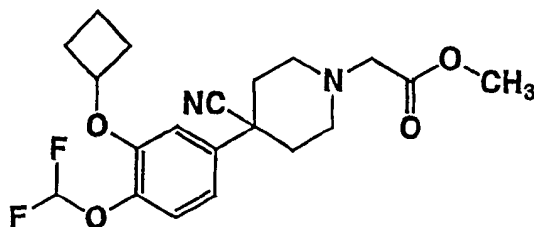
2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·乙酯

TLC: R_f 0.62 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.26-7.16 (m, 4H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5 实施例 18(1)

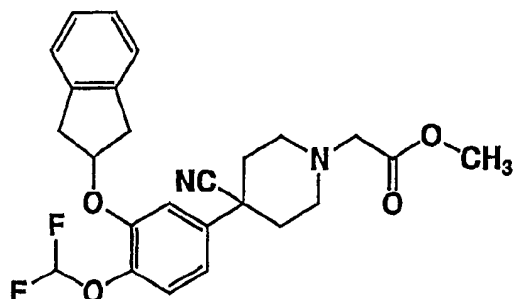
2-(4-(3-环丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

TLC: R_f 0.54 (乙酸乙酯: 甲苯 = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (dt, J = 12.3, 2.7 Hz, 2H), 2.66 (td, J = 12.3, 2.7 Hz, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)。

实施例 18(2)

2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯



TLC: R_f 0.29 (己烷:乙酸乙酯 = 1:1);

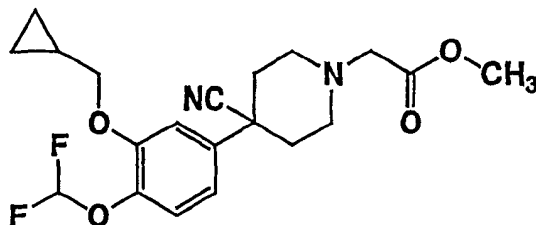
NMR (CDCl₃): δ 7.27-7.16 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 16.5, 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.20 (dd, J = 16.5, 3.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.69 (dt, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H)。

实施例 19 - 实施例 19(5)

使用实施例 17(1)制备的化合物代替实施例 11 制备的化合物, 以及环丙基甲基溴或相应的卤代衍生物, 进行与实施例 12 同样的操作, 得到下示本发明化合物。

实施例 19

2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯



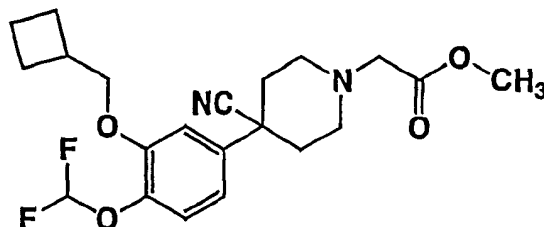
TLC : R_f 0.80 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.63 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.08 (dt, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.66 (td, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.40 - 0.33 (m, 2H)。

5

实施例 19(1)

2-(4-(3-环丁基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯



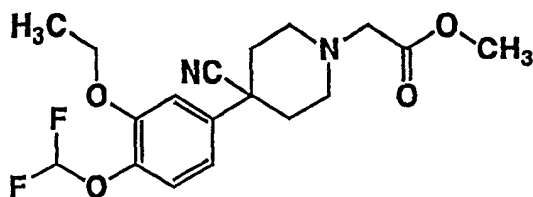
TLC : R_f 0.84 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.67 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 2.28 - 1.82 (m, 10H)。

10

实施例 19(2)

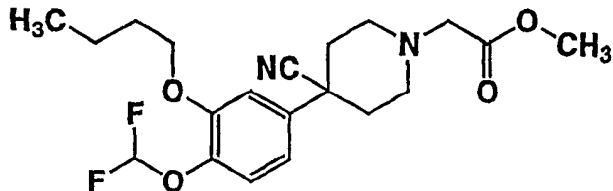
2-(4-(3-乙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

TLC: R_f 0.33 (己烷:乙酸乙酯 = 1:2);

NMR (CDCl₃): δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.66 (dt, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

5 实施例 19(3)

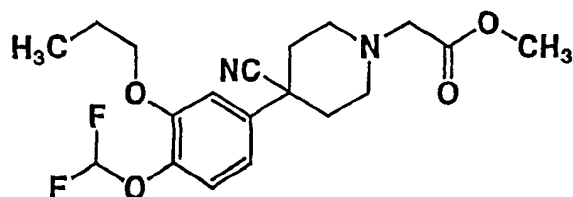
2-(4-(3-丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

TLC: R_f 0.57 (己烷:乙酸乙酯 = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 19(4)

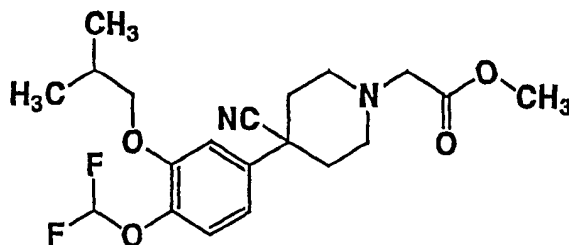
2-(4-(3-丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

TLC: R_f 0.56 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.86 (sext, J = 7.0 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

5 实施例 19(5)

2-(4-(3-(2-甲基丙氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·甲酯

TLC: R_f 0.40 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.56 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

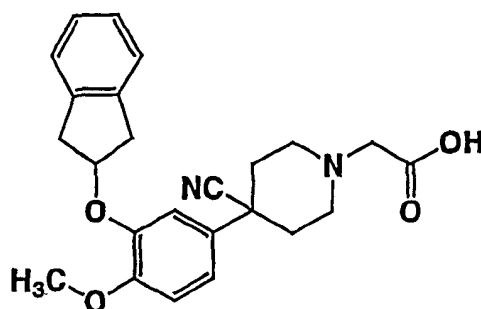
实施例 20 - 实施例 20(8)

使用实施例 18-实施例 18(2)和实施例 19-实施例 19(5)制备的化合物代替实施例 1 制备的化合物, 与实施例 2 同样操作, 得到下示本发明化合物。

5 通过已知方法将实施例 20(3)的化合物转化为盐酸盐。

实施例 20

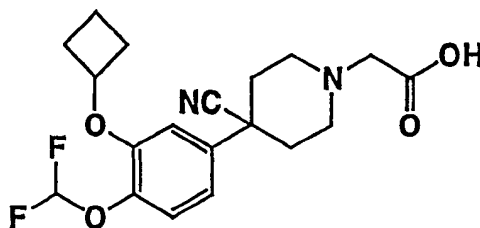
2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸



10 TLC : R_f 0.68 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 30 : 2 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 7.28-7.23 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80-2.60 (br, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 4H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 4H)。

实施例 20(1)

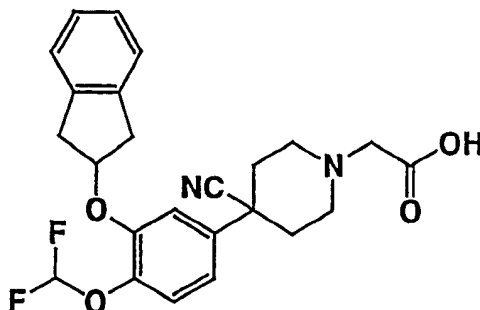
2-(4-(3-环丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.67 (氯仿: 甲醇 = 3:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.25 - 2.60 (br.s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.01 (br.d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.58 (br.t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.16 - 1.94 (m, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)。

5 实施例 20(2)

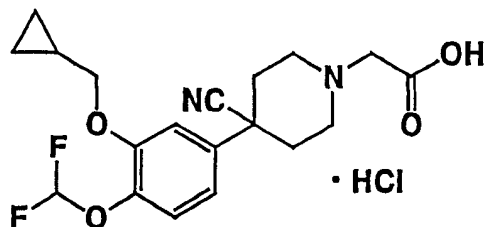
2-(4-(3-(茚满-2-基氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.24 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 9:1:0.1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.32-7.14 (m, 7H), 6.91 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.00-2.60 (br, 1H), 3.39 (dd, J = 16.8, 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.60 (dt, J = 11.7, 3.0 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 4H)。

实施例 20(3)

2-(4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸·盐酸盐



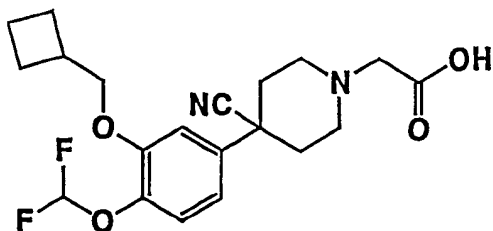
TLC: R_f 0.61 (氯仿: 甲醇 = 2:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.02 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 - 2.95 (br.s, 2H), 3.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (br.d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.23 (br.t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.31 (m, 4H), 1.14 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)。

5

实施例 20(4)

2-(4-(3-环丁基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

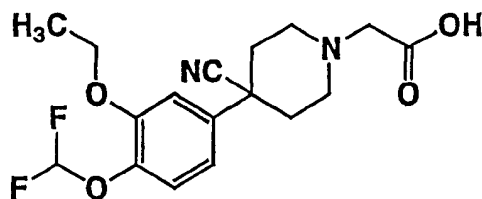


TLC: R_f 0.53 (氯仿: 甲醇 = 3:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.00 - 2.80 (br.s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.02 (br.d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (td, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 6H), 2.00 - 1.75 (m, 4H)。

实施例 20(5)

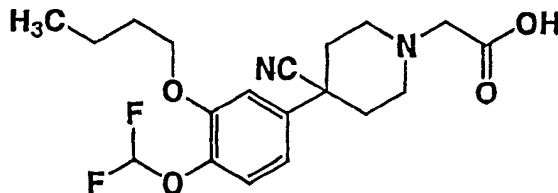
2-(4-(3-乙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.15 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 9:1:0.1);

NMR (DMSO-d₆): δ 7.22-7.19 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.01 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.57 (dt, J = 11.7, 3.0 Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5 实施例 20(6)

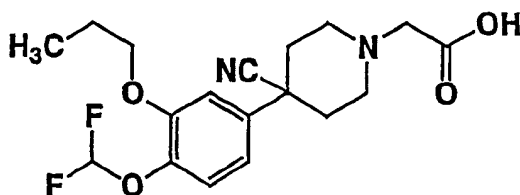
2-(4-(3-丁氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

TLC: R_f 0.56 (氯仿: 甲醇: 乙酸 = 10:2:1);

NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (br, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 20(7)

2-(4-(3-丙氧基-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

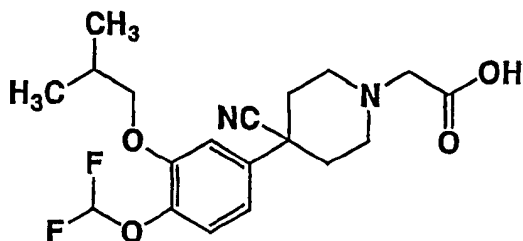


TLC : R f 0.60 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.40-11.00 (br, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.74 (六重峰, J = 6.6 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

5 实施例 20(8)

2-(4-(3-(2-甲基丙氧基)-4-二氟甲氧基苯基)-4-氰基哌啶-1-基)乙酸

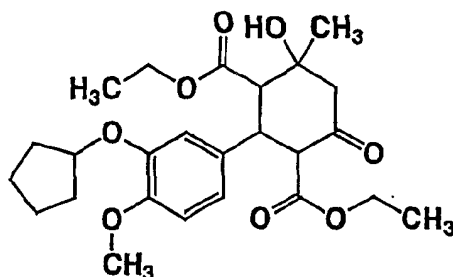


TLC : R f 0.63 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.20-10.80 (br, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

参考例 8

3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2,4-双(乙氧羰基)-5-羟基-5-甲基环己-1-酮



5

将 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛(30 g)和乙酰乙酸乙酯(33.36 ml)溶于乙醇(7 ml)中, 加入哌啶(4 ml), 在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入乙醇, 使固形物破碎后滤出。用乙醇洗涤滤出物, 得到具有下述物性值的标题化合物(37.1 g)。

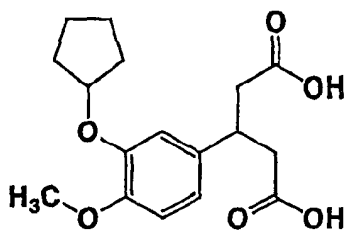
TLC: R_f 0.55 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

参考例 9

3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-羧基甲基丙酸



15

将参考例 8 制备的化合物(37.1 g)溶于乙醇(370 ml)和四氢呋喃(200 ml)中, 加入氢氧化钠(200 g)和水(200 ml), 加热回流 5 小时。将

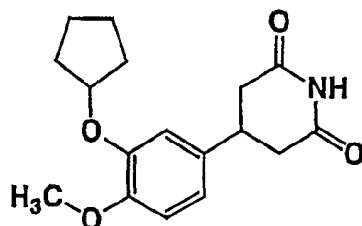
反应混合物冷却至室温，之后减压馏去乙醇。用冰浴冷却反应混合物的同时，用浓盐酸(410 ml)进行中和，用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水顺序洗涤萃取液，用无水硫酸镁干燥，之后减压浓缩，得到具有下述物性值的标题化合物(26.28 g)。将得到的化合物不经纯化而用于随后的反应。

TLC: R_f 0.58 (氯仿: 甲醇 = 5:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.01 (br, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 2H), 2.46 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.62-1.46 (m, 2H)。

10 参考例 10

4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)哌啶-2,6-二酮



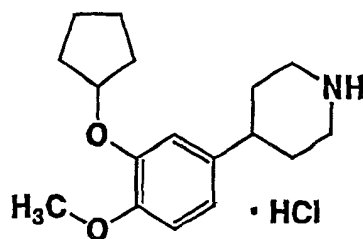
向参考例 9 制备的化合物(26.28 g)中加入脲(14.5 g)，在 165℃ 搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温后，加入二氯甲烷(150 ml)。过滤不溶物，减压浓缩滤液。向残余物中加入乙酸乙酯使其破碎后，进行重结晶。滤出结晶并进行干燥，得到具有下述物性值的标题化合物(14.02 g)。

TLC: R_f 0.77 (氯仿: 甲醇 = 5:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.79 (s, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 16.8, 4.7 Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 2H)。

参考例 11

4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)哌啶·盐酸盐



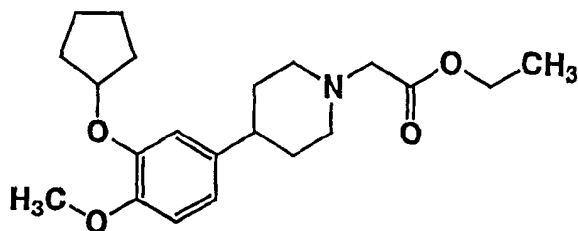
- 5 将氢化铝锂(7.0 g)悬浮于四氢呋喃(150 ml)中, 在冰冷却、不超过 30℃ 的内温下滴加参考例 10 制备的化合物(7 g)的四氢呋喃(150 ml)溶液, 在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用冰冷却后, 在不超过 30℃ 的内温下滴加饱和硫酸钠水溶液(30 ml), 在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入乙醚(200 ml)和无水硫酸镁, 在室温下搅拌 2 小时。
- 10 用硅藻土过滤反应混合物, 减压浓缩滤液。向残余物中加入 4 N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(6 ml)进行搅拌, 之后减压浓缩, 得到具有下述物性值的标题化合物(7.2 g)。

TLC: R_f 0.15 (氯仿: 甲醇 = 9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.31 (br, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.94-1.39 (m, 12H)。

15 实施例 21

2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙酸·乙酯



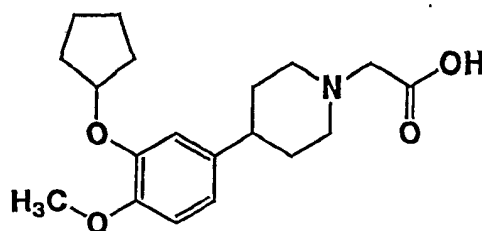
- 20 使用参考例 11 制备的化合物代替参考例 4 制备的化合物, 进行与实施例 1 同样的操作, 得到具有下述物性值的本发明化合物。

TLC: R_f 0.61 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 6.82-6.71 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 10H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 22

2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙酸



5

使用实施例 21 制备的化合物代替实施例 1 制备的化合物, 进行与实施例 2 同样的操作, 得到具有下述物性值的本发明化合物。

TLC: R_f 0.44 (氯仿: 甲醇 = 5:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.32 (br, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.04-1.80 (m, 6H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H)。

10

制剂例 1

通过常规方法将以下各成分混合后压片, 得到 100 片每片中含 50 mg 活性成分的片剂。

15

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氟基哌啶

-1-基)乙酰胺·盐酸盐

..... 5.0 g

羧甲基纤维素钙(崩解剂)

..... 0.2 g

硬脂酸镁(润滑剂)

..... 0.1 g

微晶纤维素

..... 4.7 g

制剂例 2

通过常规方法将以下各成分混合后，通过常规方法对溶液进行灭菌，以 5 ml 分装于安瓿中，通过常规方法进行冷冻干燥，得到 100 支每支安瓿中含 20 mg 活性成分的安瓿。

N-羟基-2-(4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-4-氰基		
哌啶-1-基)乙酰胺·盐酸盐		2.0 g
甘露醇		20 g
蒸馏水		1000 ml