[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 295/155 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580006254.3

[43] 公开日 2007 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1926122A

[22] 申请日 2005.1.5
[21] 申请号 200580006254.3
[30] 优先权
[32] 2004. 1. 9 [33] SE [31] 0400027 - 9
[86] 国际申请 PCT/SE2005/000014 2005.1.5
[87] 国际公布 WO2005/066148 英 2005.7.21
[85] 进入国家阶段日期 2006.8.28
[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司
地址 瑞典南泰利耶
[72] 发明人 威廉·布朗 安德鲁·格里芬
[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元 赵仁临

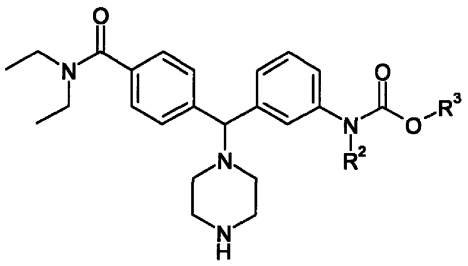
权利要求书 7 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

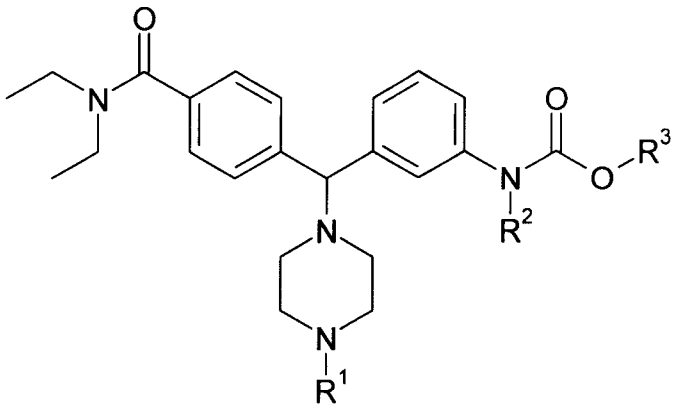
二芳基甲基哌嗪衍生物及其制备并用途

[57] 摘要

制备了右式的化合物以及其盐、对映异构体和包括化合物的药物组合物，其中 R^1、R^2和 R^3如说明书中所定义。 它们用于治疗尤其是控制疼痛。



1. 式 I 的化合物，其可药用盐、其非对映异构体、其对映异构体或混合物:



I

其中

R^1选自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基和 C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基，其中所述 C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基和 C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基任选地被选自-R、$-NO_2$、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢、C_{3-6}环烷基或 C_{1-6}烷基;

R^2选自-H、C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基，其中所述 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6}烷基；和

R^3选自 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基，其中所述 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6}烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中

R^1 为 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-甲基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-甲基任选地被选自 C_{1-6} 烷基、$-CF_3$、C_{1-6} 烷氧基、氯、氟和溴中的一个或多个基团取代；

R^2 选自-H 和 C_{1-3} 烷基；和

R^3 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

3. 根据权利要求 2 的化合物，

其中 R^1 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基-甲基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基-甲基任选地被选自甲氧基、乙氧基和异丙氧基中的一个或多个基团取代；

R^2 选自-H；和

R^3 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中

R^1 选自正丙基、环丙基甲基、正戊基、2-甲氧基乙基、正丁基、2-异丙氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、环丁基甲基、甲基和乙基；

R^2 选自-H；和

R^3 选自甲基和乙基。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述的化合物选自：

化合物 1：3-{(S)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯；

化合物 2：3-((S)-(4-丁基哌嗪-1-基){4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯；

化合物 3：3-[(S)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-戊基哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯；

化合物 4：3-[(S)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-丙基哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯；

化合物 5：3-((S)-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯；

化合物 6：3-((S)-[4-(环丁基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯；

化合物 7：3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-

基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 8: 3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 9: 3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 10: 3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-丙基哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 11: 3-((R)-(4-丁基哌嗪-1-基){4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 12: 3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-戊基哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 13: 3-((R)-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 14: 3-((R)-[4-(环丁基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯;

化合物 15: 3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸乙酯;

化合物 16: 3-((R)-(4-丁基哌嗪-1-基){4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸乙酯;

化合物 17: [3-((R)-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基]氨基甲酸乙酯;

化合物 18: {3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-丙基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基甲酸乙酯;

化合物 19: {3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基甲酸乙酯;

化合物 20: {3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基甲酸乙酯;

和其可药用盐。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，用作药物。

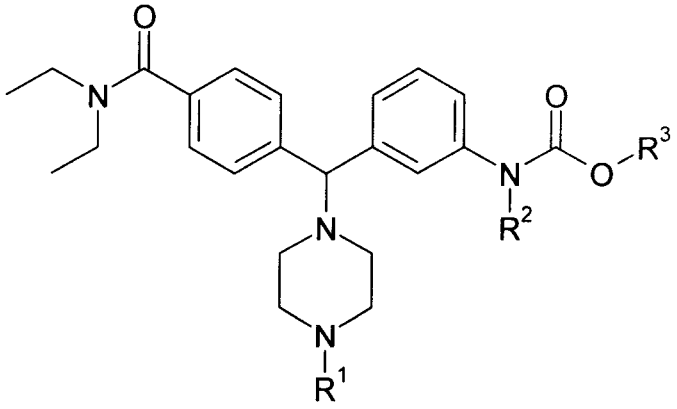
7. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗疼痛、焦虑症或功能性胃肠疾病的药物中的用途。

8. 一种药物组合物，包括根据权利要求 1-5 中任一项的化合物和可药用载体。

9. 一种治疗温血动物中疼痛的方法，包括为需要这种治疗的所述动物给药治疗有效量的根据权利要求 1-5 中任一项的化合物的步骤。

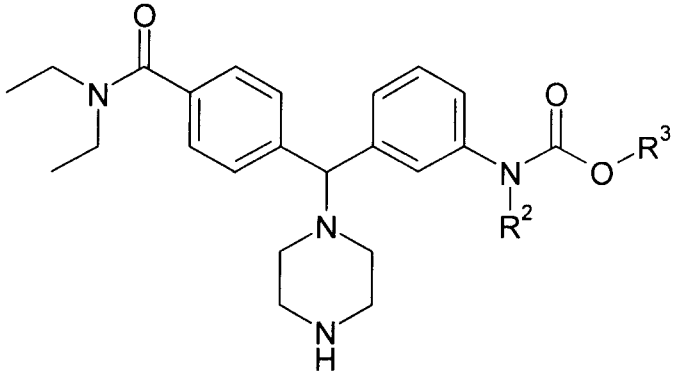
10. 一种治疗温血动物中功能性胃肠疾病的方法，包括为需要这种治疗的所述动物给药治疗有效量的根据权利要求 1-5 中任一项的化合物的步骤。

11. 一种制备式 I 的化合物的方法，包括:



I

使式 II 的化合物与 R^1-X 反应:



II

其中 X 为卤素;

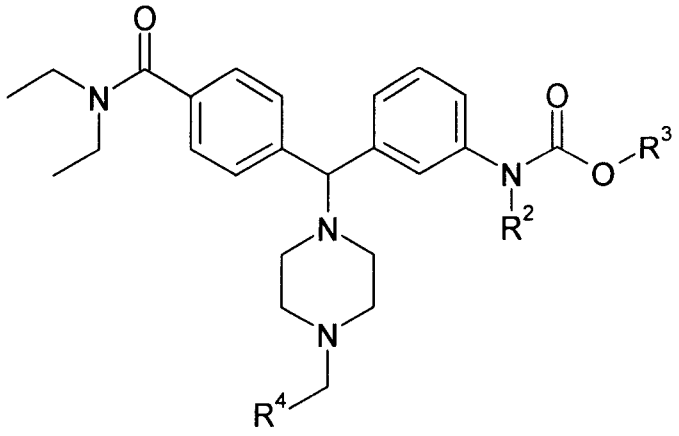
R^1 选自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C_{1-4} 烷基任选地被选自-R、$-NO_2$、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、

-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 选自-H、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；和

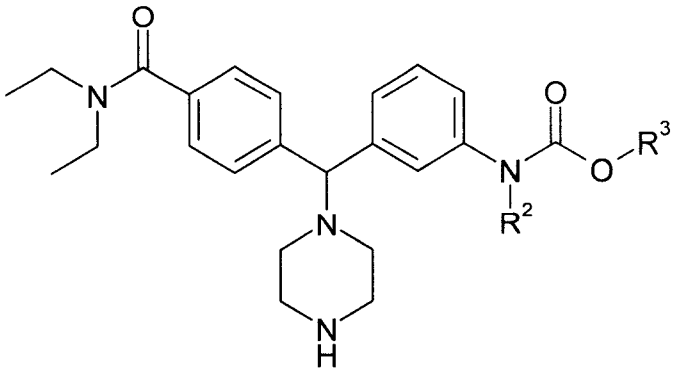
R^3 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

12. 一种制备式 III 的化合物的方法，包括：



III

使式 II 的化合物与 R^4-CHO 反应：



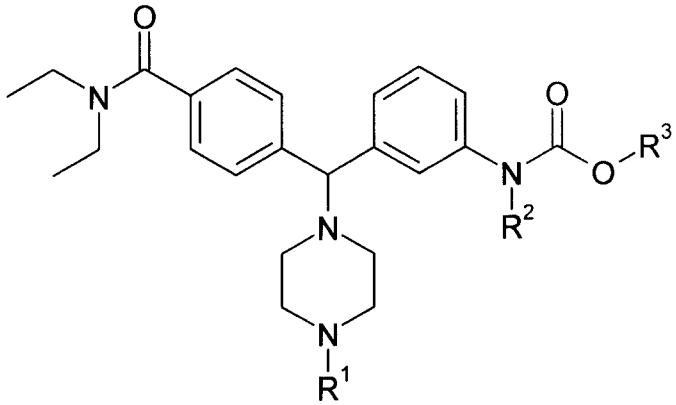
II

其中 R^4 选自-H、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-R、$-NO_2$、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 选自-H、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；和

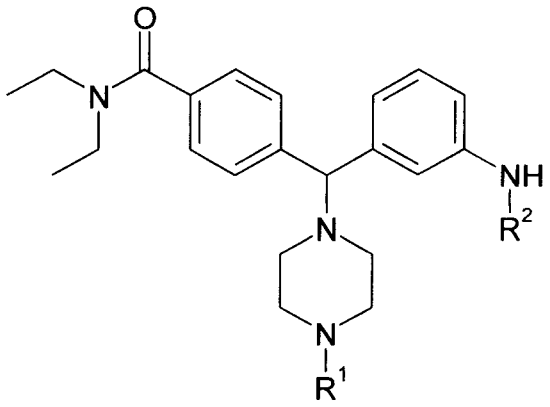
R^3 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、$-CF_3$、C_{1-6} 烷氧基、氯、氟和溴中的一个或多个基团取代。

13. 一种制备式 I 的化合物的方法，包括:



I

使式 IV 的化合物与 R^3-O-C(=O)-X 反应；



IV

其中 X 为卤素;

R^1选自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基和 C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基，其中所述 C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基和 C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基任选地被选自-R、$-NO_2$、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6}烷基;

R^2选自-H、C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基，其中所述 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6}烷基; 和

R^3选自 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基，其中所述 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6}烷基。

14. 一种化合物，选自:

3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸乙酯;

3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸异丁酯;

其对映异构体; 其可药用盐和其混合物。

二芳基甲基哌嗪衍生物及其制备并用途

发明领域

本发明涉及新化合物，其制备方法，其用途以及包括新化合物的药物组合物。所述的新化合物可用于治疗，尤其可用于治疗疼痛、焦虑症和功能性胃肠道疾病。

发明背景

已经确证 δ 受体在许多身体机能如循环以及疼痛体系中发挥作用。因此 δ 受体配体具有可用作镇痛药，和/或以及作为抗高血压药的潜在用途。也已经证实 δ 受体配体具有免疫调节活性。

目前已经确证了至少三种不同的阿片受体(μ、δ 和 κ)，并且所有这三种明显存在在许多物种包括人的中枢以及外周神经系统中。当一或多种这些受体被激活的时候，已经在许多动物模型中观察到无痛觉。

除了少数例外，目前已有的选择性阿片 δ 配体本质上肽类物质并且不适合经全身途径给药。非肽类 δ-激动剂的一个实例为 SNC80 (Bilsky E.J.等, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), pp. 359-366 (1995))。

现有技术中已经证实的许多 δ 激动剂化合物具有许多缺点，药代动力学差并且当全身途径给药的时候不具有镇痛作用。此外，已有记载，当全身给药的时候许多 δ 激动剂化合物显示显著的惊厥作用。

美国专利 6,130,222 描述了一些 δ-激动剂。

因此，仍然存在改善的 δ-激动剂的需求。

发明描述

在本说明书中除非另有说明，本发明书中的命名通常遵循在 *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979 中表述的实例以及规则，其示例性化学结构名称以及命名化学结构的规则这里引入作为参考。

单独使用或作为词尾的术语"C_{m-n}"或"C_{m-n}基"，指具有 m 至 n 个碳原子的任何基团。

单独使用或作为词头或词尾的术语“烃”，指只包括碳和氢原子至多14个碳原子的任何结构。

单独使用或作为词头或词尾的术语“烃基”或"hydrocarbyl"，指从烃去除一或多个氢得到的任何结构。

单独使用或作为词头或词尾的术语“烷基”，指包括1～约12个碳原子的饱和的单价直链或支链的烃基团。示例性的烷基实例包括，但不限于，C_{1-6}烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基以及长链的烷，如庚基和辛基。烷基能不被取代或被一个或两个合适的取代基取代。

单独使用或作为词头或词尾的术语“亚烷基”，指包括1～约12个碳原子的二价的直链或支链的烃基团，其将俩个结构连接起来。

单独使用或作为词头或词尾的术语“链烯基”，指具有至少一个碳-碳双键并包括至少2至多约12个碳原子的单价直链或支链的烃基团。链烯基的双键能与另一个不饱和的基团非共轭或共轭。合适的链烯基包括，但不限于C_{2-6}链烯基，如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。链烯基能不被取代或被一个或两个合适的取代基取代。

单独使用或作为词头或词尾的术语“炔基”，指具有至少一个碳-碳三键并包括至少2至多约12个碳原子的单价直链或支链的烃基团。炔基的三键能与另一个不饱和的基团非共轭的或共轭。合适的炔基包括，但不限于，C_{2-6}炔基，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基-2-己炔基。炔基能不被取代或被一个或两个合适的取代基取代。

单独使用或作为词头或词尾的术语“环烷基”，指包括至少3至多约12个碳原子的饱和的单价含环的烃基团。环烷基的实例包括，但不限于，C_{3-7}环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基以及饱和的环状的以

及二环萜烯。环烷基能不被取代或被一或两个合适的取代基取代。优选地，环烷基为单环或二环。

单独使用或作为词头或词尾的术语“环烯基”，指具有至少一个碳-碳双键并包括至少3至多约12个碳原子的单价含环烃基团。

单独使用或作为词头或词尾的术语“环炔基”，指具有至少一个碳-碳三键并包括约7至多约12个碳原子的单价含环烃基团。

单独使用或作为词头或词尾的术语“芳基”，指具有芳香特性(*例如*，4n+2离域电子)的具有一或多个不饱和的碳环并包括5至多约14个碳原子的单价烃基团。

单独或作为词尾或词头使用的术语“亚芳基”，是指具有一个或多个芳香性(例如，4n＋2个离域电子)的不饱和碳环的二价烃基，其含有大约5-14个碳原子，用于同时连接两个结构。

单独或作为词尾或词头使用的术语“杂环”，是指含有一个或多个多价杂原子作为环结构的一部分的环状(ring-containing)结构或分子，所述杂原子独立选自N、O、P和S，在环中含有至少3个和至多大约20个原子。所述杂环可以是饱和或不饱和的，含有一个或多个双键，和所述杂环可含有一个以上的环。当杂环含有一个以上的环时，这些环可以是稠合或未稠合的。稠合的环一般是指至少两个环在其之间共有两个原子。杂环可以具有芳香性或不具有芳香性。

单独或作为词尾或词头使用的术语“杂芳香的”，是指含有一个或多个多价杂原子作为环结构的一部分的环状结构或分子，所述杂原子独立选自N、O、P和S，在环中含有至少3个和至多大约20个原子，其中所述环结构或分子具有芳香性(例如，4n+2个离域电子)。

单独或作为词尾或词头使用的术语“杂环基团”、“杂环部分”、“杂环的”、或“杂环”，是指通过从杂环中去掉一个或多个氢而衍生得到的基团。

单独或作为词尾或词头使用的术语“杂环基”，是指从杂环上除去至少一个氢而衍生的基团。

单独或作为词尾或词头使用的术语“亚杂环基”，是指从杂环中除去两个氢而衍生的二价基团，其可用于同时连接两个结构。

单独或作为词尾或词头使用的术语“杂芳基”，是指具有芳香性的杂环基。

单独使用或作为词头或词尾的术语“杂环烷基”，指包括碳和氢原子以及至少 1 个杂原子，优选地，1～3 杂原子并且具有没有不饱和的单环或多环，所述的杂原子选自氮、氧和硫。杂环烷基的实例包括吡咯烷基、吡咯子基(pyrrolidino)、哌啶基、哌啶子基(piperidino)、哌嗪基(piperazinyl)、哌嗪子基(piperazino)、吗啉基、吗啉代、硫吗啉基、硫吗啉代和吡喃基。杂环烷基能不被取代或被一个和多个合适的取代基取代。优选地，杂环烷基为单环或二环，更优选地，单环，其中环包括 3～6 个碳原子并具有 1～3 个杂原子，这里称为 C_{3-6} 杂环烷基。

单独使用或作为词头或词尾的术语“亚杂芳基”，指具有芳香性的亚杂环基。

单独使用或作为词头或词尾的术语“亚杂环烷基”，指不具有芳香性的亚杂环基。

用作词尾的术语"六-员"指具有包含六个环原子的环的基团。

用作词尾的术语"五-员"指具有包含五个环原子的环的基团。

五-员杂芳基为具有 5 个环原子环的杂芳基，其中 1、2 或 3 个环原子独立地选自 N、O 和 S。

示例性的五-员环杂芳基为噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基。

六-员环杂芳基为具有六个环原子环的杂芳基，其中 1、2 或 3 个环原子独立地选自 N、O 和 S。

示例性的六-员环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

术语“取代的”用作词尾的指结构、分子或基团，其中一或多个氢被一或多个 C_{1-6} 烃基团或一个或多个包含一或多个选自 N、O、S、F、Cl、Br、I 和 P 杂原子的化学基团替换。示例性的包含一或多个杂原子的化学基团包括–NO_2、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R、氧代(=O)、亚胺基(=NR)、硫代(=S)以及 oximino(=N-OR)，其中各“R”为 C_{1-6} 烃基。例如，取代的苯基可指硝基苯基、甲氧基苯基、氯苯基、氨基苯基等，其中硝基、甲氧基、氯和氨基可替换苯基环上任何合适

的氢。

用作第一种结构、分子或基团词头的术语“取代的”，后面接着称为第二种结构的一或多个化学基团名称，指用一或多个指定的化学基团替换第一种结构、分子或基团的一或多个氢的结果。例如，“被硝基取代的苯基”指硝基苯基。

杂环包括，例如单环杂环，如：氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、环氧丙烷、环硫丙烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑烷、吡唑烷、二氢吡唑、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩烷、哌啶、1,2,3,6-四氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、吡喃、噻喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二氢吡啶、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、二噁烷、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂庚因、高哌嗪、1,3-二氧杂环庚烷、4,7-二氢-1,3-二氧杂庚英(dioxepin)和氧杂环庚烷。

另外，杂环还包括芳香族杂环，例如，吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、呋咱、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑和 1,3,4-噁二唑。

另外，杂环还包括多环杂环，例如，吲哚、二氢吲哚、异二氢吲哚、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、1,4-苯并二噁烷、香豆素、二氢香豆素、苯并呋喃、2,3-二氢苯并呋喃、异苯并呋喃、色烯、色满、异色满、呫吨、氧硫杂蒽(phenoxathin)、噻蒽、中氮茚、异吲哚、吲唑、嘌呤、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、肉啉、蝶啶、菲啶、萘嵌间二氮杂苯、菲咯啉、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1,2-苯并异噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、噻黄嘌呤、咔唑、咔啉、吖啶、pyrolizidine 和喹嗪。

除上面描述的多环杂环之外，杂环还包括其中两个或多个环之间稠合的杂环，包括与两个环共有超过一根键以及与两个环共有超过两个原子的杂环。这种桥连杂环的例子包括奎宁环、二氮杂双环[2.2.1]庚烷和 7-氧杂双环[2.2.1]庚烷。

杂环基包括，例如，单环杂环基，如：氮杂环丙基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、噻吩烷基、哌啶基、1,2,3,6-四氢

-吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂庚因基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚基、4,7-二氢-1,3-二氧杂庚英基(dioxepinyl)和氧杂环庚烷基(hexamethylene oxidyl)。

另外，杂环基包括芳香杂环基或杂芳基，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、呋咱基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基。

另外，杂环基还包含多环杂环基(包括芳香族或非芳香族的)，例如，吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氢香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色烯基、色满基、异色满基、呫吨、氧硫杂蒽基(phenoxathinyl)、噻蒽基、中氮茚基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、肉啉基、蝶啶基、菲啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噻黄嘌呤基、咔唑基、咔啉基、吖啶基、pyrolizidinyl 和喹嗪基。

除上面描述的多环杂环基之外，杂环基还包括其中两个或多个环之间稠合的多环杂环基，包括与两个环共有超过一根键以及与两个环共有超过两个原子的多环杂环基。这种桥连杂环基的例子包括奎宁环基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基和 7-氧杂双环[2.2.1]庚烷基。

单独使用或作为词头或词尾的术语“烷氧基”，指通式–O-R 的基团，其中 R 选自烃基团。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基以及炔丙氧基。

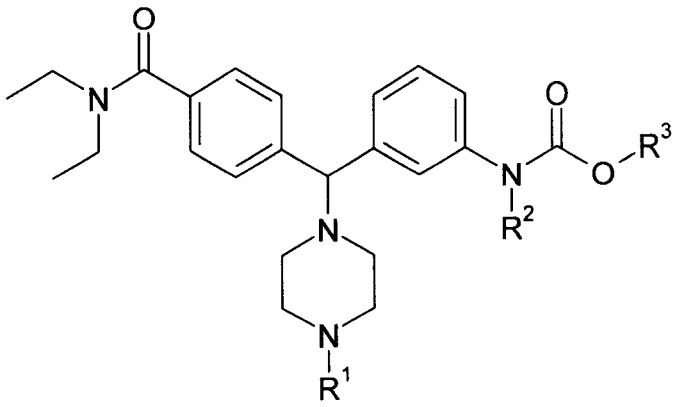
单独使用或作为词头或词尾的术语“胺”或“氨基”，指通式–NRR’的基团，其中 R 和 R’独立地选自氢或烃基团。

卤素包括氟、氯、溴和碘。

作为基团的词头使用的“卤代”是指该基团上的一个或多个氢被一个或多个卤素取代。

“RT”或 “rt”是指室温。

在一个方面，本发明提供式I的化合物，其可药用盐、其非对映异构体、其对映异构体和其混合物：



I

其中

R^1选自 C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基和 C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基，其中所述 C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{3-6}环烷基和 C_{3-6}环烷基-C_{1-4}烷基任选地被选自-R、-NO_2、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢、C_{3-6}环烷基或 C_{1-6}烷基；

R^2选自-H、C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基，其中所述 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6}烷基；和

R^3选自 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基，其中所述 C_{1-6}烷基和 C_{3-6}环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6}烷基。

在一种实施方案中，本发明的化合物用式I表示，其中：

R^1为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}环烷基-甲基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}环烷基-甲基任选地被选自C_{1-6}烷基、$-CF_3$、C_{1-6}烷氧基、氯、氟和溴中的一个或多个基团取代；

R^2选自-H和C_{1-3}烷基；和

R^3选自C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基。

在另一种实施方案中，本发明的化合物用式I表示，其中R^1选自C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基-甲基，其中所述C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基-甲基任选地被选自甲氧基、乙氧基和异丙氧基中的一个或多个基团取代；

R^2选自-H；和

R^3选自甲基、乙基、丙基和异丙基。

在又一实施方案中，本发明的化合物用式I表示，其中：

R^1选自正丙基、环丙基甲基、正戊基、2-甲氧基乙基、正丁基、2-异丙氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、环丁基甲基、甲基和乙基；

R^2选自-H；和

R^3选自甲基和乙基。

应该理解为当本发明的化合物包含一或多个手性中心的时候，本发明的化合物可存在，并且可分离成，对映体或非对映体的形式，或作为消旋的混合物。本发明包括式I的化合物的任何可能的对映体、非对映体、消旋体或其混合物。可制备本发明化合物的光学活性形式，例如，通过消旋体的手性色谱分离，从光学活性的起始物质进行合成或基于后面描述的步骤的不对称合成。

还应理解的是，本发明的某些化合物可存在几何异构体，例如烯烃的E和Z异构体。本发明包括式I化合物的任何几何异构体。还应理解的是，本发明包含式I化合物的互变异构体。

还应理解的是，本发明的某些化合物可存在溶剂化物，例如水合物，以及非溶剂化物形式。还应理解的是，本发明包括式I化合物的所有溶剂化物形式。

在本发明范围内还包括式I化合物的盐。通常，可使用本领域熟知的标准方法获得本发明药学上可接受的盐，例如通过使足量的碱性化合物，例如烷基胺与适当酸，例如HCl或乙酸反应，以提供生理学上可接受的阴离

子。还可通过用一当量的碱金属或碱土金属氢氧化物或醇盐(例如乙醇盐或甲醇盐)或适当的碱性有机胺(例如胆碱或甲葡胺)在水介质中处理带有适当酸性质子的本发明化合物，例如羧酸或苯酚，随后通过常规纯化技术制备相应的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

在具体实施方案中，上述式I化合物可转变成其药学上可接受的盐或其溶剂化物，特别是酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙盐酸、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

本发明的新化合物可用于治疗，尤其是用于治疗各种疼痛病症如慢性疼痛、神经性疼痛、急性疼痛、癌症疼痛、由类风湿性关节炎引起的疼痛、偏头痛、内脏疼痛等。然而，这种列举不能被解释为是穷举性的。

本发明化合物可用作免疫调节剂，特别是用于自身免疫性疾病，例如关节炎，用于皮肤移植、器官移植和类似的手术需要，用于胶原疾病、各种变态反应，用作抗肿瘤剂和抗病毒剂。

本发明化合物可用于存在或涉及示例中的阿片受体退化或功能紊乱的那些病症。这包括在诊断技术和影像应用例如正电子发射层析成象(PET)中使用本发明化合物的同位素标记形式。

本发明化合物用于治疗腹泻、抑郁、焦虑和应激相关的病症例如创伤后的应激障碍、恐慌症、一般化焦虑症、社交恐怖症和强迫性神经障碍、尿失禁、早泄、各种精神病、咳嗽、肺水肿、各种胃-肠病，例如便秘、功能化胃肠机能紊乱例如过敏性肠综合征和机能性消化不良，帕金森疾病和其它运动障碍、创伤性脑损伤、中风、心肌梗塞后的心脏保护(cardioprotection)、脊椎伤损和药瘾，包括治疗酒精、尼古丁、阿片样物质及其它药物滥用，和交感神经系统疾病例如高血压。

本发明化合物可在全身麻醉和监视麻醉护理期间用作镇痛剂。往往可使用具有不同性质药物的联合药物以获得需要维持麻醉状态(例如遗忘、痛觉消失、肌肉放松和镇静)的平衡效果。在联合药物中包括吸入麻醉剂、安眠药、抗焦虑药、神经肌肉阻断剂和阿片样物质。

同样，在本发明范围内包括根据上述式I的任何化合物在制备用于治疗上述任何病症的药物中的用途。

本发明的另一方面是提供治疗患有上述任何病症的患者的方法，其中对需要这种治疗的患者给药有效量的上述根据本发明的式I化合物。

因此，本发明提供用于治疗的上面所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

另一方面，本发明提供上面所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗的药物中的用途。

在本说明书范围内，除非有具体的相反说明，术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应相应地理解。在本发明范围内术语“治疗”还包括给药有效量的本发明化合物，以减轻先前存在的疾病状态、急性或慢性或复发病症。上述定义还包括对预防复发病症的预防治疗和对慢性病症的持续治疗。

本发明化合物还用于治疗，特别是治疗各种疼痛病症，包括但不局限于：急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛和内脏疼痛。

在用于治疗温血性动物例如人类时，本发明化合物可以常规药物组合物形式通过包括口服、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和注射入关节内的任何途径给药。

在本发明的一个实施方案中，给药途径可以是口服的、静脉内或肌内的。

当确定具体病人的最适合个体用药法和剂量水平时，剂量取决于给药途径、疾病的严重程度、患者的年龄和体重以及其它由主治医师通常考虑的因素。

对于制备本发明化合物的药物组合物，惰性的、药学上可接受的载体可以是固体和液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可以是一种或多种物质，其可作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂；也可是包封物质。

在粉剂中，载体是细碎的固体，其混在本发明细碎的化合物或活性组分的混合物中。在片剂中，活性组分与具有必要粘性的载体以适当比例混和并压制成需要的形状和大小。

对于制备栓剂组合物，首先将低熔点的蜡例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物熔融，并在其中通过例如搅拌分散活性成分。然后，将熔融均匀混合物倒入适当大小的模子并使其冷却和固化。

适当的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、

淀粉、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠盐、低熔点的蜡、可可脂等。

术语组合物还可包括活性组分与作为载体的包封物质的制剂，包括胶囊剂，其中活性组分(含或不含其它载体)被由此与其结合的载体包裹着。类似地，也包括扁囊剂。

片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可作为适于口服的固体剂型。

液体形式的组合物包括溶液、悬浮剂和乳剂。例如，活性化合物的无菌水溶液或丙二醇水溶液可以是适用于肠胃外给药的液体制剂。液体组合物也可以配制成在聚乙二醇水溶液中的溶液。

用于口服的水溶液可通过在水中溶解活性组分并根据需要加入适当的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来配制。用于口服的水悬浮剂可通过在水中一起分散细碎的活性组分和粘性物质例如天然合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠盐以及其它在药物制剂领域已知的悬浮剂来制备。

根据给药的方式，药物组合物含有本发明化合物的量优选为0.05%-99w%(重量百分数)，更优选为 0.10-50w%，所有的重量百分数基于总的组合物。

本发明的实施治疗有效量可通过使用已知规范包括年龄、重量和相应的个体患者来确定，并且可由本领域普通技术人员在所治疗或预防的疾病范围内来解释。

在本发明范围内包括上述定义的任何式I化合物用于制备药物的用途。

同样，在本发明范围内包括上述定义的任何式I化合物用于制备治疗疼痛药物的用途。

另外，本发明还提供根据式I的任何化合物用于制备治疗各种疼痛病症的药物的用途，所述病症包括但不局限于：急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛和内脏疼痛。

本发明的另一方面是提供治疗患有上述任何病症的患者的方法，其中对需要这种治疗的患者给药有效量的根据上述式I的化合物。

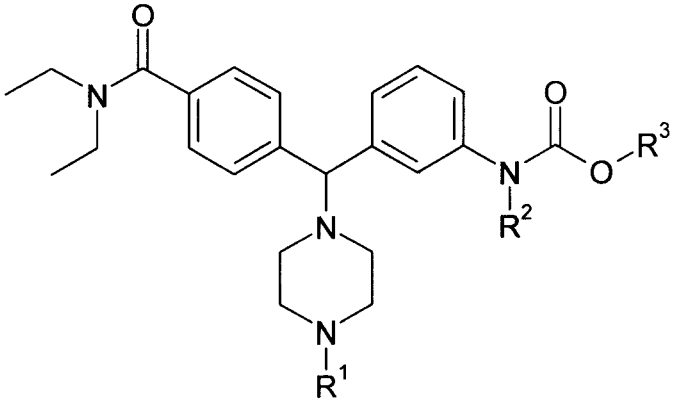
此外，提供了一种药物组合物，包括式I的化合物，或其可药用盐以及可药用载体。

具体地，提供了一种用于治疗更具体地治疗疼痛的药物组合物，包括式I的化合物，或其可药用盐以及可药用载体。

此外，提供了一种用于上述讨论的任何病症的药物组合物，包括式 I 的化合物，或其可药用盐以及可药用载体。

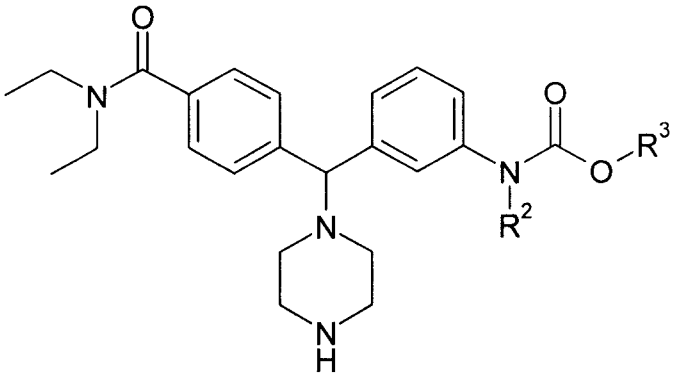
又一方面，本发明提供了一种制备式 I 的化合物的方法。

在一种实施方案中，本发明提供了一种制备式 I 的化合物的方法，包括：



I

使式 II 的化合物与 R^1-X 反应：



II

其中 X 为卤素；

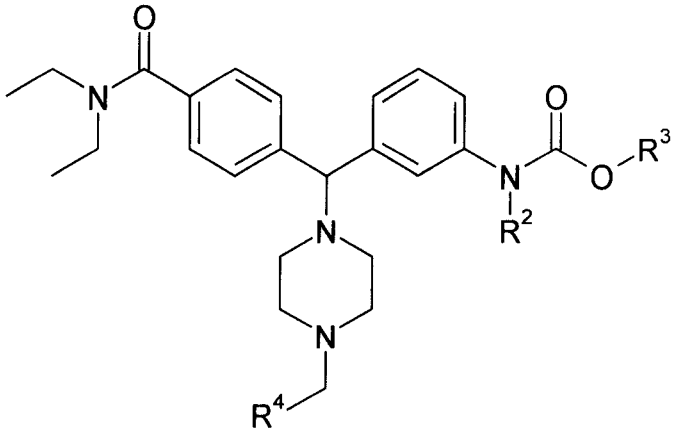
R^1 选自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C_{1-4} 烷基任选地被选自-R、$-NO_2$、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 选自-H、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R

独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；和

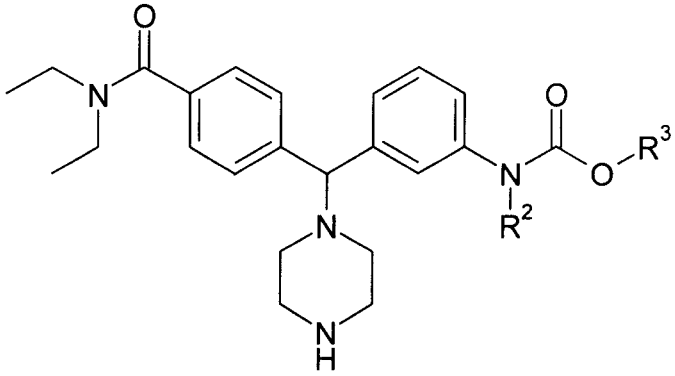
R^3 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在另一实施方案中，本发明提供了一种制备式 III 的化合物的方法，包括:



III

使式 II 的化合物与 R^4-CHO 反应:



II

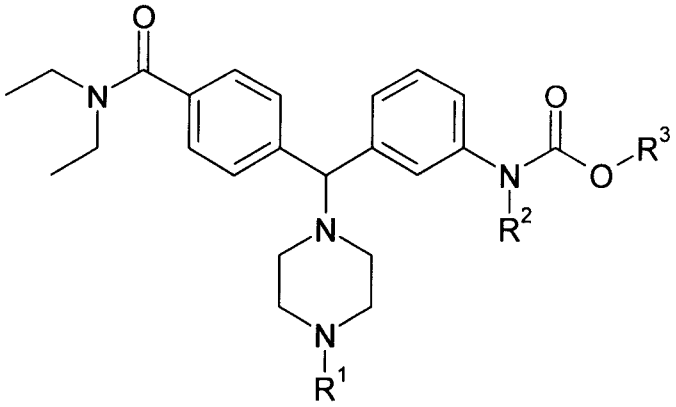
其中 R^4 选自-H、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-R、$-NO_2$、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 选自-H、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任

选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、-SH、-NHR、$-NR_2$、-SR、$-SO_3H$、$-SO_2R$、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、$-C(=O)NR_2$、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；和

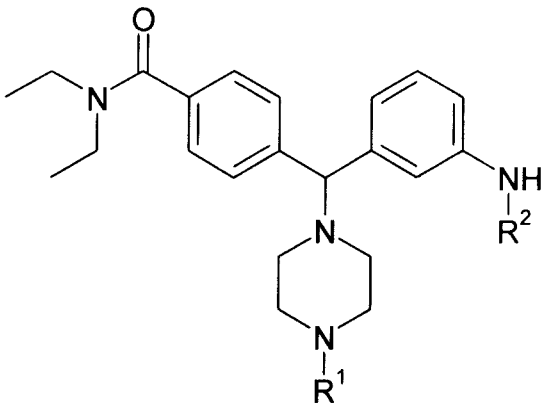
R^3 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、$-CF_3$、C_{1-6} 烷氧基、氯、氟和溴中的一个或多个基团取代。

在又一实施方案中，本发明提供了一种制备式 I 的化合物的方法，包括：



I

使式 IV 的化合物与 R^3-O-C(=O)-X 反应；



IV

其中 X 为卤素；

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基-C_{1-4} 烷基任选地被选自-R、$-NO_2$、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、$-CF_3$、-C(=O)R、-C(=O)OH、$-NH_2$、

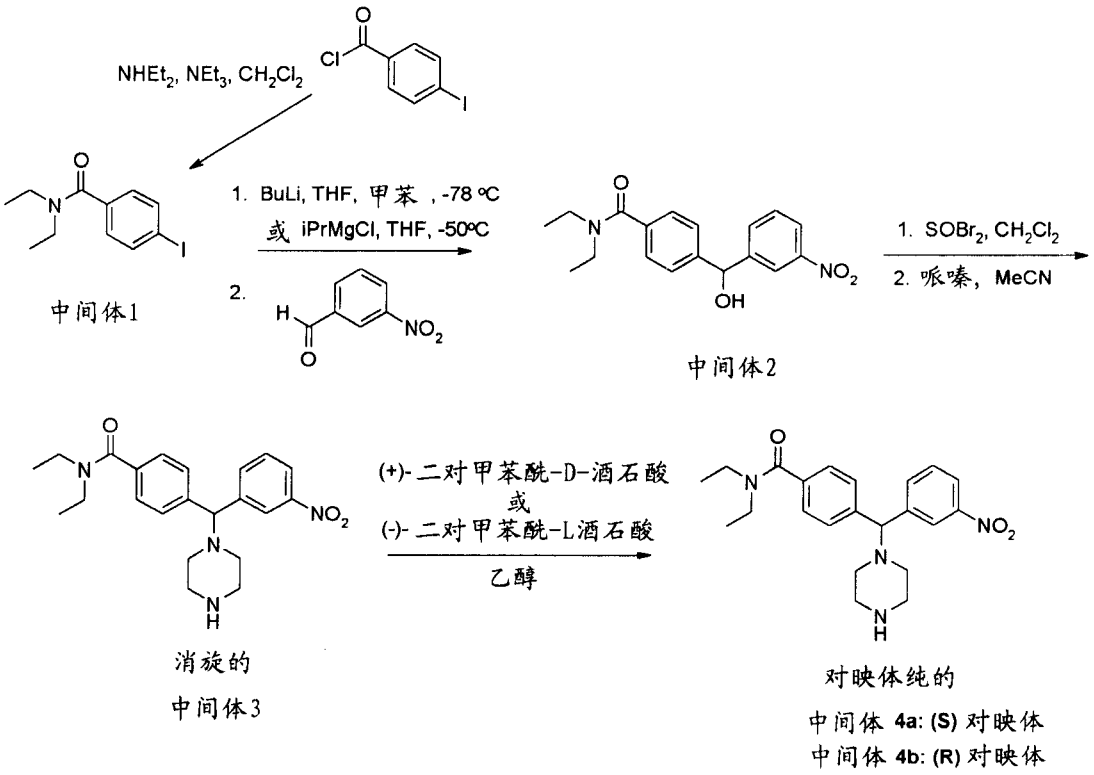
-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^2 选自-H、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；和

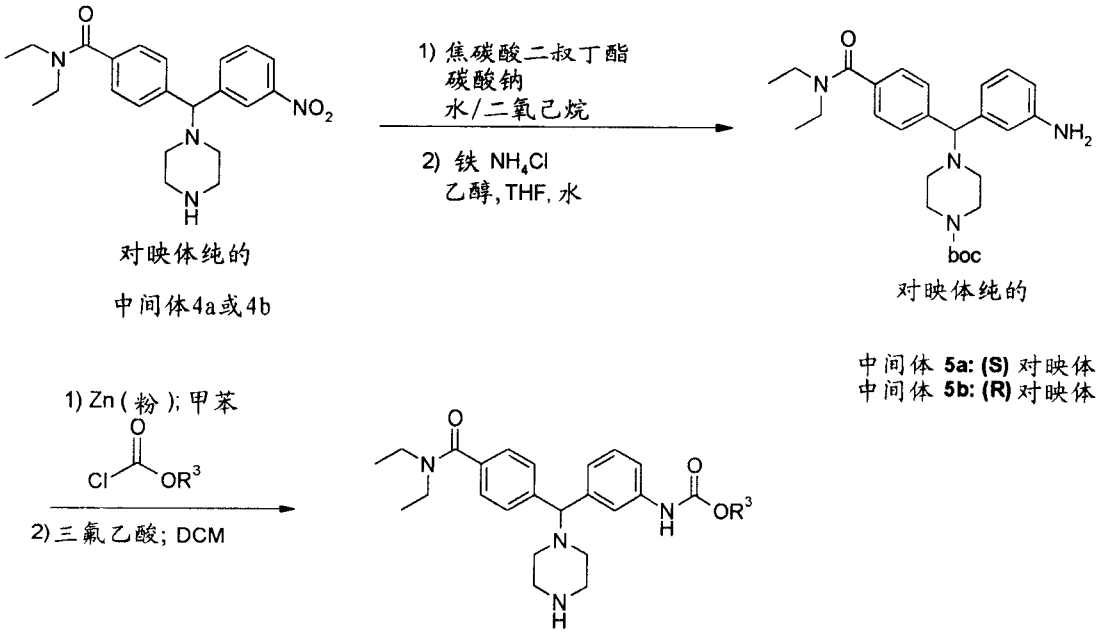
R^3 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF_3、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH_2、-SH、-NHR、-NR_2、-SR、-SO_3H、-SO_2R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR_2、-NRC(=O)R 和-NRC(=O)-OR 中的一个或多个基团取代，其中 R 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

特别地，本发明的化合物并用于其制备的中间体可按照流程图 1-4 中例示的合成路线来制备。

流程1



流程2



对映体纯的

中间体4a或4b

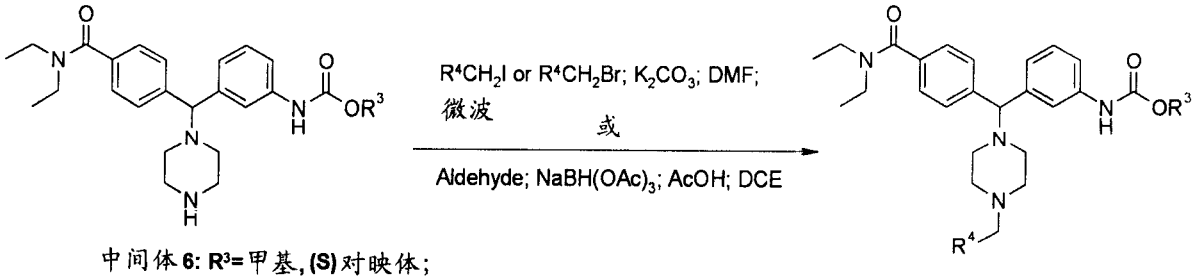
对映体纯的

中间体 **5a: (S)** 对映体
中间体 **5b: (R)** 对映体

(S) 对映体:
中间体6: **R^3=** 甲基.

(R) 对映体:
中间体**7**: **R^3=**甲基.
中间体**8**: **R^3=**乙基;
中间体**9**: **R^3=**异丁基.

流程3



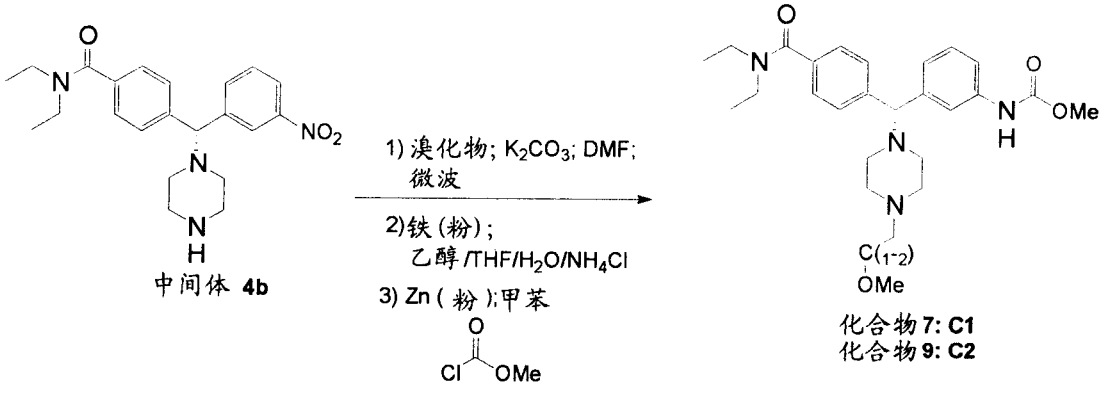
中间体 **6**: R^3=甲基, **(S)**对映体;
中间体 **7**: R^3=甲基, **(R)**对映体;
中间体 **8**: R^3=乙基, **(R)** 对映体

R^3=甲基, **(S)**对映体:
化合物 **1**: R^4=$(CH_2)OCH_3$;
化合物 **2**: R^4=丙基;
化合物 **3**: R^4=丁基;
化合物 **4**: R^4=乙基;
化合物 **5**: R^4=环丙基;
化合物 **6**: R^4=环丁基;

R^3=甲基, **(R)**对映体:
化合物 **8**: R^4=$(CH_2)OCH_2CH_3$;
化合物 **10**: R^4=乙基;
化合物 **11**: R^4=丙基;
化合物 **12**: R^4=丁基;
化合物 **13**: R^4=环丙基;
化合物 **14**: R^4=环丁基;

R^3=乙基, **(R)**对映体:
化合物 **15**: R^4=$(CH_2)OCH_3$;
化合物 **16**: R^4=丙基;
化合物 **17**: R^4=环丙基;
化合物 **18**: R^4=乙基;
化合物 **19**: R^4=甲基;
化合物 **20**: R^4=H;

流程4



中间体 **4b**

化合物 **7**: **C1**
化合物 **9**: **C2**

生物学评价

已经发现本发明的化合物对温血动物例如人的δ受体具有活性。特别是发现了本发明的化合物为有效的 δ 受体配体。下文中的体外试验证明了这些出乎意料的活性，尤其是如在大鼠脑功能试验和/或人 δ 受体功能试验中所证明的有关激动剂效力和功效。该特征可能与体内活性有关并且可能与结合亲和力不呈线性关系。在这些体外试验中，测试了化合物对 δ 受体的活性，并且获得了确定特定化合物对δ受体选择性活性的 IC_{50}。在目前的上下文中，IC_{50}通常指观察到 50%的标准放射性δ受体配体被替换的化合物浓度。

化合物对 κ 和 μ 受体的活性也以类似的试验测定。

体外模型

细胞培养

将表达克隆的人的 κ、δ 和 μ 受体和耐新霉素的人 293S 细胞在 37℃和 5%的 CO_2 下，在含有无钙 DMEM 10% FBS、5% BCS、0.1% Pluronic F-68 和 600 μg/ml 遗传霉素的摇瓶中悬浮生长。

将大鼠脑称重并且用冰冷却的 PBS(含有 2.5mM EDTA，pH 7.4)冲洗。将脑在用冰冷却的裂解缓冲液(50mM Tris，pH 7.0，2.5mM EDTA，临用将苯基甲磺酰氟从 0.5M 的 DMSO: 乙醇储液加至 0.5mM)中用 polytron 匀化 30 秒(大鼠)。

膜制备

将细胞沉淀并且再悬浮在裂解缓冲液(50mM Tris，pH 7.0，2.5mM EDTA，临用将 PMSF 用 0.1M 乙醇储液加至 0.1mM)中，在冰上孵育 15 分钟，然后用 polytron 匀化 30 秒。在 4℃，以 1000 克(max)离心该悬浮液 10 分钟，将上清液保留在冰上并且将沉淀如前面再悬浮并且离心。合并两次离心的上清液并且以 46,000 克(max)离心 30 分钟。将沉淀再次悬浮在冷 Tris 缓冲液(50 mM Tris/Cl，pH 7.0)中并且再次离心。将最终的沉淀再次悬浮在膜缓冲液(50 mM Tris，0.32 M 蔗糖，pH 7.0)中。在干冰/乙醇中冷冻聚丙烯试管中的等分试样(1 ml)并且在-70℃储存直到使用时。用十二烷基磺酸钠改进的 Lowry 试验确定蛋白质的浓度。

结合试验

在37℃将膜解冻，在冰上冷却，从25-号针头中通过3次，并且稀释至结合缓冲液(50 mM Tris，3 mM $MgCl_2$，1 mg/ml BSA (Sigma A-7888)，pH 7.4 中，用 0.22m 过滤器过滤之后在4℃储存，并且其中新加入 5μ 克/毫升的抑肽酶、10 μM 苯丁抑制素、10 μM diprotin A、无 DTT)。将 100 μl 等分试样加入到含有 100 μl 合适的放射性配体和 100 μl 各种浓度被测试的化合物、冰冻的 12x75 mm 聚丙烯的试管中。分别在没有纳洛酮和存在 10 μM 纳洛酮下确定总结合(TB)和非特异性结合(NS)。将试管涡旋并且在 25℃培养60-75 分钟，之后将试管中的物质快速地真空过滤并且在0.1%的聚乙烯亚胺中至少预浸2小时的 GF/B 过滤器 (Whatman)，用约 12 ml/试管冰冻的洗涤缓冲液(50 mM Tris，pH 7.0，3 mM $MgCl_2$)洗涤。将过滤器浸在含有 6-7 ml 闪烁液的小管形瓶中至少 12 小时后，用 β 计数器测定保留在过滤器上的放射性(dpm)。如果该试验在 96-位深孔板上进行，通过 96-位 PEI-浸过的单一过滤器过滤，用 3 x 1 ml 洗涤缓冲液洗涤，并且在 55℃烘箱中干燥 2 小时。加入 50 μl MS-20 闪烁液/孔之后，滤板在 TopCount(Packard)上计数。

功能试验

通过确定化合物受体复合物激活受体偶合的 G-蛋白与 GTP 的结合程度，测定化合物的激动剂活性。在 GTP 结合试验中，将 $GTP[\gamma]^{35}S$ 与被测试的化合物及表达克隆的人的鸦片类物质受体的 HEK-293S 细胞膜或匀化大鼠和小鼠的脑膜混合。激动剂在这些膜中刺激 $GTP[\gamma]^{35}S$ 结合。由剂量-反应曲线确定化合物的 EC_{50} 和 E_{max} 值。用由 δ 拮抗剂纳屈吲哚(naltrindole)产生的剂量反应曲线右移来验证激动剂活性通过 δ 受体介导。E_{max} 值确定与标准 δ 激动剂 SNC80 有关，即高于 100 % 为比 SNC80 更有效的化合物。

大鼠脑 GTP 测定方法

在37℃将大鼠脑膜解冻，从25-号平端针中通过3次并且在 GTPγS 结合液(50 mM Hepes、20 mM NaOH、100 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM $MgCl_2$，pH 7.4，新鲜加入：1 mM DTT，0.1% BSA)中稀释。向膜稀释液中加入最终的 120 μM GDP。由在 300μl、用适量的膜蛋白(20μg/孔)和每孔

100000-130000 dpm 的 GTPγ^{35}S (0.11 -0.14nM)完成的 10-点剂量-反应曲线，计算化合物的 EC_{50} 和 E_{max} 值。在无 SNC -80 和存在 3 μM SNC-80 下确定基础和最大刺激结合。

数据分析

特异性结合(SB)以 TB-NS 计算，并且在各种受试化合物存在下的 SB 用对照 SB 的百分比表示。对于替换特异性结合放射性配体的配体， IC_{50} 和 Hill 系数(n_H)值由 logit 图或曲线拟合程序如 Ligand、GraphPad Prism、SigmaPlot 或 ReceptorFit 计算。由 Cheng-Prussoff 方程计算 K_i 值。报告了在至少三个替换曲线中测试的配体 IC_{50}、K_i 和 n_H 的平均值± S.E.M.。

基于上面的试验方案，我们发现本发明的化合物对于人 δ 受体具有活性。通常，本发明的一些化合物对人 δ 受体的 IC_{50} 在 0.2 nM-3.7 nM 的范围内，平均为 1nM。这些化合物对人 δ 受体的 EC_{50} 和% E_{max} 通常分别在 5.4 nM-213 nM 和 26-87nM 的范围内。本发明化合物对人 κ 和 μ 受体的 IC_{50} 通常分别在 156 nM-9227 nM 和 106 nM-2913 nM 的范围内。

受体饱和实验

通过在细胞膜上用合适的放射性配体，以估计 K_δ 值的 0.2 到 5 倍的浓度范围(如果所需放射性配体的量可行，最高可达 10 倍)进行结合试验，确定放射性配体的 K_δ 值。以 pmole/mg 膜蛋白表示特异性放射性配体结合。根据一点(one-site)模型由特异性结合(B)对 nM 游离(F)放射性配体的非线性拟合，获得每个实验的 K_δ 值和 B_{max} 值。

用 Von Frey 实验确定机械性-异常性疼痛(allodynia)

用 Chaplan 等(1994)描述的方法、在 08 : 00 和 16 : 00 小时之间进行实验。将大鼠置于有机玻璃(Plexiglas)笼内，在允许爪子进入的丝网底部之上，并使其习惯 10-15 分钟。受试区域为左后爪底中部，避免较不敏感的脚垫。将爪与一系列具有对数递增坚度(stiffness) (0.41、0.69、1.20、2.04、3.63、5.50、8.51 和 15.14 克；Stoelting，Ill，USA)的 8 Von Frey 毛发接触。将 Von Frey 毛发从与环表面垂直的网底下面，以足够的力量轻轻扣住爪，并保持大约 6-8 秒。如果爪急促地缩回，表示为阳性反应。对移开毛发立即产生退

缩也认为是阳性反应。移动被认为是不明确的反应，并且在这种情况下重复刺激。

实验方案

对 FCA-处理组在手术后的 1 天的测试动物。用 Dixon (1980)的上－下(up-down)方法确定 50%的收缩阈值。测试以该系列的中间值 2.04 克毛发开始。不论递增或递减，刺激始终以连续方式存在。在爪对最初选择的毛发无缩回反应的情况下，进行更强的刺激；如果发生爪缩回反应，下次选择较弱的刺激。用该方法在最接近 50%阈值的反应中计算最佳阈值需要 6 次，并且当第一次反应变化出现例如阈值首次交叉时开始记录这 6 次反应。当阈值在刺激范围外时，分别指定 15.14(正常敏感性)或 0.41(最大异常性疼痛)两值。按惯例将所得阳性和阴性反应的模式列表，X=无缩回；O=缩回，50%缩回阈值用下式计算:

$$50\%\ g\ 阈值=10^{(Xf+k\delta)}/10{,}000$$

其中 Xf=最后所用的 von Frey 毛发(对数单位)的值; k=阳性/阴性反应模式的列表值(自 Chaplan 等(1994)); δ=刺激(对数单位)之间的平均差。在此δ=0.224。

根据 Chaplan 等 1994，将 von Frey 阈值转换成最大可能效应的百分比(% MPE)。下列方程用于计算% MPE:

$$\%\ MPE=\frac{药物处理的阈值(g)-异常性疼痛阈值(g)}{对照阈值(g)-异常性疼痛阈值(g)}\times 100$$

受试物质的给药

在进行 von Frey 测试前给大鼠注射(皮下、腹膜内、静脉内或经口)受试物质，给予受试化合物和 von Frey 测试之间的时间取决于该受试化合物的性质而变化。

扭曲试验(writhing test)

当在小鼠经腹膜内给予乙酸时将引起腹部收缩。然后这些反应将以典型模式扩展到其身体。当给予止痛药时，观察到所述活动较不频繁，并且

将该药选为潜在的好候选药。

仅当下列因素存在时才认为是完全并且典型的扭曲反射：该动物不活动；下背轻微降低；两爪底面可观察到。在该试验中，经口给药 1-100 μmol/kg 后，本发明化合物显示出显著的扭曲反应抑制作用。

(i)溶液制备

乙酸(AcOH)：将 120 μL 乙酸加入到 19.88 ml 蒸馏水中以获得最终体积为 20 ml、最终浓度为 0.6% AcOH。然后将该溶液混合(涡旋)并等待注射。

化合物(药物)：根据标准方法，在最合适的溶媒中制备并溶解各化合物。

(ii) 溶液给药

将化合物(药物)以 10 ml/kg(考虑小鼠平均体重)，在测试前 20、30 或 40 分钟(根据化合物的类别及其性质)经口、腹膜内(i.p.)、皮下(s.c.) 或静脉内(i.v.)给药。当化合物中枢释放时：脑室内(i.c.v.)或鞘内(i.t.)给予 5 μL 体积。

在测试前以 10 ml/kg(考虑小鼠的平均体重)立即在两个部位经腹膜内(i.p.)给予 AcOH。

(iii)测试

观察动物(小鼠) 20 分钟并记录出现(扭曲反射)的次数，并且在实验结束时汇总。将小鼠置于单独的并且具有接触基床的“鞋盒(shoe box)”笼中。通常同时共观察 4 只小鼠：一只对照和三只给药。

对焦虑症和焦虑样适应征，用大鼠 geller-seifter 冲突实验确定有效性。

对功能性胃肠失调适应征，通过 Coutinho SV 等在 American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2): G307-16，2002 年 2 月所描述的试验用大鼠确定有效性。

另外的体内测试方案

受试动物和饲养环境

将雄性 Sprague Dawley 纯种大鼠(175-200 克)以 5 只一组，饲养在温度控制室(22℃，40-70%湿度，12 小时光照/黑暗)。实验在循环的光照阶段进行。动物自由进食和水且在获得数据后立即被杀死。

样品

受试化合物(药物)包括未接受任何处理的大鼠组并用大肠杆菌(E. coli)脂多糖(LPS)处理的其他组。对于 LPS-处理的实验，四组用 LPS 注射，然后四组之一用溶媒处理而其他三组注射药物及其溶媒。进行第二批实验，涉及五组大鼠；所有大鼠均接受无 LPS 处理。空白组不接受化合物(药物)或溶媒；其他四组用有或无药物的溶媒处理。进行这些实验以确定药物抗焦虑或镇静作用，可将其归因于减少 USV。

LPS 给药

在处理前使大鼠在实验室中习惯 15-20 分钟。通过给予 LPS(革兰氏阴性大肠杆菌血清型内毒素 0111：B4，Sigma)诱发炎症。在异氟烷麻醉下、用标准立体定位手术技术，经脑室内(i.c.v.)以 10μl 体积注射 LPS (2.4μg)。将耳之间的皮肤以喙状推开并纵向切开约 1 cm 的切口使头盖骨表面暴露。穿刺位置由下列坐标确定：前囟后 0.8 mm，人字点(矢状缝)侧面(左侧) 1.5 mm 及脑室侧面、头盖骨(垂直)表面下 5 mm。用消毒的 5 mm 长并且由聚乙烯管(PE20；10-15 cm)接至 100-μl Hamilton 注射器上的不锈钢针(26-G 3/8)注射 LPS。将由穿刺针(20-G)制备的 4 mm 的塞子放置在其上并通过硅树脂胶固定至 26-G 针以产生所需的 5mm 深度。

注射 LPS 之后，再保留针 10 秒使化合物扩散，然后撤去。封闭切口，将该大鼠返回到原先的笼中并使其在测试前休息最少 3.5 小时。

建立喷气刺激实验

注射 LPS 后大鼠保留在实验室中并给予化合物(药物)。在测试时，所有大鼠移开并置于实验室外。将大鼠一次一只带进测试实验室并且置于干净的盒(9 × 9 × 18 cm)中，然后将该盒置于大小为 62(w) ×35(d) ×46(h) cm (BRS/LVE，Div. Tech-Serv Inc)的消音并且通风的小室中。通过 0.32 cm 的空气输出喷嘴输送喷气，由能够输送固定持续时间(0.2 秒)和固定强度的空气喷气系统(AirStim，San Diego Intruments)以每 10 秒喷 1 次的频率控制。最多喷 10 次或直到开始叫，总是首先开始叫。第一次空气喷气标志着记录的开始。

建立超声记录实验

用放置在各个小室内并且用 LMS (LMS CADA-X 3.5B，Data Acquisition Monitor，Troy，Michigan)软件控制的麦克风(G.R.A.S. 声音和振动，Vedbaek，Denmark)记录叫声 10 分钟。记录 0 至 32000Hz 之间的频率，保存并用相同的软件分析(LMS CADA-X 3.5B，Time Data Processing Monitor and UPA(用户程序设计和分析))。

化合物(药物)

将所有化合物(药物)均调节 pH 为 6.5 至 7.5 并且以体积为 4 ml/kg 给药。给予化合物(药物)后，将动物返回其原先的笼中直到测试时间。

分析

将记录进行一系列的统计和 Fourier 分析以筛选(在 20-24kHz 之间)和计算目标参数。数据以平均值± SEM 表示。用 T-检验比较空白和 LPS 处理大鼠来评价统计学意义，并用单侧 ANOVA，接着用 Dunnett 的多重比较检验(post-hoc)来评价药物的有效性。最小 p 值≤0.05，认为组间差异显著。实验重复最少两次。

实施例

通过下面的实施例更详细地进一步描述本发明，这些实施例描述了制备、纯化、分析和生物试验本发明的化合物的方法，而且它们不被视为限制本发明。

中间体 1：4-碘-N,N-二乙基苯甲酰胺

在 0℃下向 4-碘-苯甲酰氯(75g)在 500mL CH_2Cl_2 中的混合物中加入 Et_3N(50 mL)和 Et_2NH(100 mL)的混合物。加入后，在 1 小时内将得到的反应混合物升温至室温，然后用饱和氯化铵洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机萃取物，过滤并浓缩。用热己烷重结晶残余物得到 80g 中间体 1。

中间体 2：4-[羟基(3-硝基苯基)甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

将 N,N-二乙基-4-碘苯甲酰胺(5.0g，16mmol)溶解在 THF(150mL)中，并在氮气气氛中冷却到-78℃。在-65-78℃下在 10 分钟内逐滴加入正丁基锂(15mL，在己烷中的 1.07M 溶液，16mmol)。然后在-78℃下将溶液用导管引入到在甲苯/THF(大约 1:1，100mL)中的 3-硝基苯甲醛(2.4g，16mmol)中。30 分钟后加入 NH_4Cl(水溶液)。在真空中浓缩后，用乙酸乙酯/水萃取，干燥($MgSO_4$)并蒸发有机相，通过在二氧化硅上的色谱法(0-75%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物得到中间体 2(2.6g，50%)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0-1.3 (m, 6H), 3.2, 3.5 (2m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H)。

中间体 2 的另一种形成方法:

在 45 分钟内向氯化 I-丙基镁(1.6M 的乙醚溶液，80mL，128mmol)在-50℃下的搅拌溶液中逐滴加入在 THF(250mL)中的中间体 1(39.5，130mmol)。如上所述，形成“胶”，但不到加入 3/4 的中间体 1，并且在加入最后 1/4 的过程中，混合物变成浆液。在-50℃下搅拌 2 小时。没有原料剩下(GCD)。在<-40℃下在 70 分钟内向混合物中加入 3-硝基苯甲醛(19.65，130mmol)。当加入完成后，移去冷却浴，并使温度达到-5℃。用饱和 NH_4Cl 水溶液中止，然后按上述步骤进行后处理，50mL 乙酸乙酯得到 18.5g 结晶中间体 2，然后从柱得到另外 7.1g。总产率：61%。

中间体 3：N,N-二乙基-4-[(3-硝基苯基)(1-哌嗪基)甲基]苯甲酰胺

向醇中间体 2(10.01g，30.5mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中加入亚硫酰溴(2.58mL，33.6mmol)。在室温下 1 小时后，用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤反应物，并分离有机层。用二氯甲烷(3 x 100mL)洗涤水层，干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物，过滤并浓缩。

将粗苄基溴溶解在乙腈(350mL)中，并加入哌嗪(10.5g，122mmol)。在65℃下加热反应物 1 小时后，用饱和氯化铵/乙酸乙酯洗涤反应物，并分离有机层。用乙酸乙酯(3 x 100mL)萃取水层，干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物，过滤并浓缩得到外消旋的中间体 3。

按如下方法将外消旋的中间体 3 拆分得到对映异构纯的中间体 4a 和 4b:

中间体 4a: N,N-二乙基-4-[(S)-(3-硝基苯基)(1-哌嗪基)甲基]苯甲酰胺

将中间体 3 溶解在乙醇(150mL)中，并加入二-对-甲苯酰-L-酒石酸(11.79g，1 当量)。产物在 12 小时时间内沉淀出。通过过滤收集固体，并再溶解到回流的乙醇中，直到全部固体溶解(大约 1200mL 乙醇)。当冷却时，通过过滤收集固体，并重复重结晶第二次。通过过滤收集固体，并用氢氧化钠(2M)水溶液处理并用乙酸乙酯萃取。然后干燥(Na_2SO_4)有机萃取物，过滤并浓缩得到 1.986g 对映异构纯的中间体 4a。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.91 (t, J = 5Hz, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H)。

中间体 4b: 对映异构纯的 N,N-二乙基-4-[(R)-(3-硝基苯基)(1-哌嗪基)甲基]苯甲酰胺

通过用二-对-甲苯酰-D-酒石酸进行上述拆分过程得到(R)对映体中间体 4b。

使用下面的条件通过 HPLC 测定手性纯度:

Chiralpack AD 柱(Daicel Chemical Industries);

流速: 1mL/分钟;

运行时间: 25℃下 20 分钟;

恒溶剂成分: 15%乙醇，85%己烷。

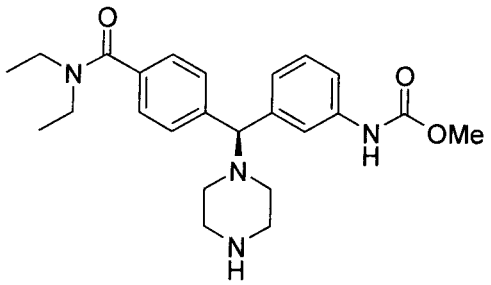
中间体 5a 或 5b: 4-((3-氨基苯基){4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

向中间体 4a 或 4b(300mg)在二氧己环(40mL)中的溶液中加入焦碳酸二叔丁酯(247g; 1.5 当量)。将碳酸钠(119g; 1.5 当量)溶解在水(15mL)中，然后在二氧己环溶液中加入。12 小时后，浓缩溶液，然后加入饱和碳酸氢钠。用三份二氯甲烷萃取水溶液，在无水硫酸钠上干燥合并的有机物，过滤和浓缩得到白色泡沫。不用进一步纯化，然后将泡沫溶解在乙醇、四氢呋喃、

水和饱和氯化铵(15mL；体积比 4:2:1:1v/v)的混合物中。加入铁颗粒(422g；10 当量)，在 90℃下加热溶液 1.5 小时。冷却得到的混合物，通过硅藻土过滤并浓缩。加入饱和的碳酸氢钠，用三份二氯甲烷萃取水溶液，在无水硫酸钠上干燥合并的有机物，过滤和浓缩分别得到白色泡沫中间体 5a 或 5b。不用进一步纯化就可使用产物(92-99%产率)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.06-1.16 (m, 3H), 1.17-1.26 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.20-3.31 (br s, 2H), 3.37-3.44 (br s, 2H), 3.48-3.58 (br s, 2H), 3.60-3.70 (br s, 2H), 4.12 (s, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.72 (t, J = 2.13Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.17Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.46Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.82Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.82Hz, 2H)。

中间体 6: 3-[(S)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯



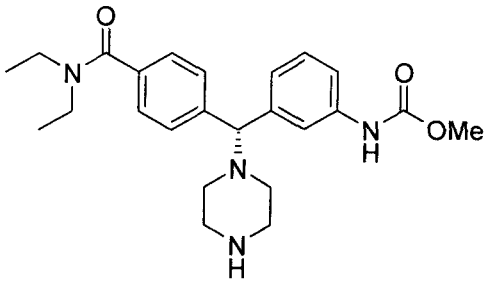
室温下，搅拌氯甲酸甲酯(0.33mL；4.29mmol)和锌粉(0.36g；5.58mmol)在甲苯(40mL)中的溶液 30 分钟，然后以逐滴方式加入中间体 5a(2.0g；4.29mmol)在甲苯(45mL)中的溶液。搅拌反应混合物过夜，然后在硅藻土填料上过滤(用大量二氯甲烷冲洗)并在减压下浓缩。在乙酸乙酯中吸收残余物，并用水洗涤。用二氯甲烷萃取水层。在无水硫酸钠上干燥合并的有机层，过滤并在减压下浓缩。用 2%乙醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法得到所需的化合物(2.12g；85%产率)。

在二氯甲烷(35mL)中吸收叔丁氧羰基保护的化合物，并加入三氟乙酸(3.0mL)。搅拌反应混合物过夜，然后用水接着是饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。在无水硫酸钠上干燥有机相，过滤并在减压下浓缩。用 5%甲醇和 1%浓缩氢氧化铵的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法得到中间体 6(1.64g；100%产率)。

纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.54Hz, 3H), 2.98-3.08 (br s, 4H), 3.12-3.19 (br s, 3H), 3.39-3.48 (br s, 6H), 3.64 (s, 3H), 7.22-7.28 (br s, 4H), 7.34 (d, J = 8.01Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H)。试验结果: C, 54.03; H, 6.79; N, 10.00。$C_{24}H_{32}N_4O_3$ x 2.7HCl x 0.6H_2O 具有 C, 54.00; H, 6.78; N, 10.50%。 $[\alpha]_D^{16} = +6.3°$ [c 0.53, MeOH]。

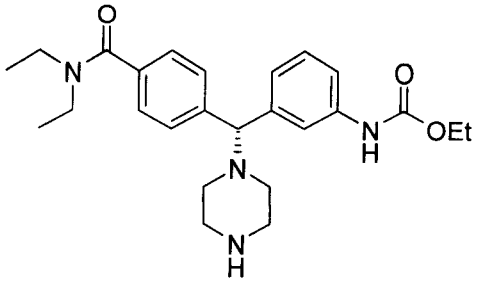
中间体 7: 3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 5b(2.5g; 5.36mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 1.55g; 68%产率。纯度(HPLC-215nm): >97%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99-1.29 (br s, 6H), 1.59-1.79 (br s, 2H), 2.25-2.43 (br s, 2H), 2.88 (t, J = 4.69Hz, 4H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.43-3.59 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.11 (td, J = 7.23, 1.37Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.20Hz, 2H)。试验结果: C, 51.43; H, 6.28; N, 9.35。$C_{24}H_{32}N_4O_3$ x 3.8HCl 具有 C, 51.19; H, 6.41; N, 9.95%。

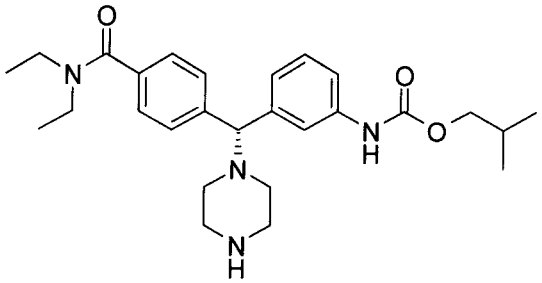
中间体 8: 3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸乙酯



使用中间体 5b(535mg; 1.15mmol)和为化合物 1 描述的方法合成，用氯甲酸乙酯代替氯甲酸甲酯。得到 399mg; 79%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02-1.27 (br s, 6H), 1.30 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.64-1.75 (br s, 2H), 2.28-2.41 (br s, 2H), 2.88 (br t, J = 4.69Hz, 4H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.43-3.59 (br s, 2H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.03Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.65 (br s, 1H), 7.10 (td, J = 7.42, 1.37Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.01Hz, 2H)。试验结果: C, 54.19; H, 6.91; N, 9.94。$C_{25}H_{34}N_4O_3$ x 2.9HCl x 0.6H_2O 具有 C, 54.09; H, 6.92; N, 10.09%。$[\alpha]_D^{17} = -5.0°$ [c 0.52, MeOH]。

中间体 9: 3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸异丁酯

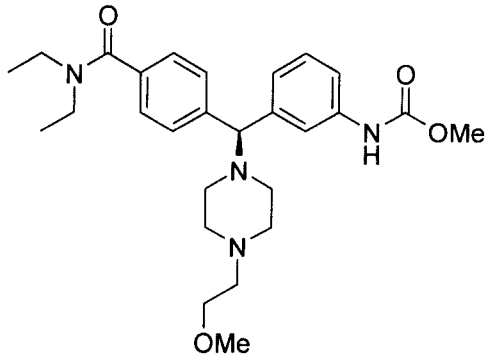


使用中间体 5b(300mg; 0.64mmol)和为化合物 1 描述的方法合成，用氯甲酸异丁酯代替氯甲酸甲酯。得到 265mg; 88%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.89 (d, J = 6.64Hz, 6H), 1.00 (t, J =

6.83Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H), 3.10-3.21 (br s, 4H), 3.25-3.35 (br s, 6H), 3.38-3.48 (br s, 2H), 3.82 (d, J = 6.64Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.09-7.17 (br s, 1H), 7.19 (d, J = 4.88Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H)。试验结果：C, 57.52; H, 7.29; N, 9.94。$C_{27}H_{38}N_4O_3$ x 2.6HCl x 0.1H_2O 具有 C, 57.58; H, 7.30; N, 9.95%。$[\alpha]_D^{17}$ = −7.2 ° [c 0.53, MeOH]。

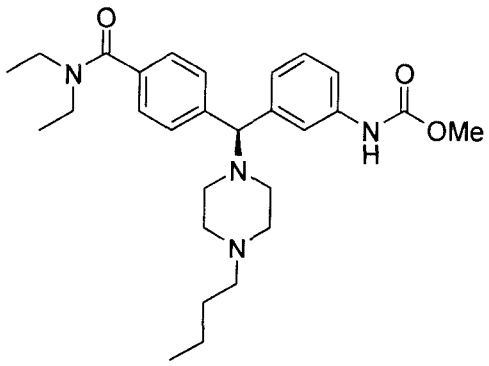
化合物 1: 3-{(S)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯



在 2mL 微波小瓶中，加入在 DMF(0.9mL)中的中间体 6(200mg; 0.47mmol)，然后是碳酸钾(130mg; 0.94mmol)和 2-溴代乙基甲基醚(58μL; 0.61mmol)。加热反应混合物到 130℃保持 15 分钟，然后在减压下浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中，用 1 份饱和碳酸氢钠水溶液然后是 1 份水来洗涤。在无水硫酸钠上干燥有机相，过滤并在减压下浓缩。利用 4%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法得到化合物 1(157mg(HCl 盐); 68%产率)。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 (t, J = 6.54Hz, 3H), 1.11 (t, J = 6.74Hz, 3H), 3.07-3.17 (br s, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.34 (br s, 3H), 3.34-3.56 (br s, 6H), 3.57-3.62 (br s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 7.10-7.21 (br s, 3H), 7.28 (d, J = 7.81Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.42Hz, 2H), 7.67 (br s, 1H)。试验结果：C, 52.29; H, 6.95; N, 8.49。$C_{27}H_{38}N_4O_4$ x 3.5HCl x 0.6H_2O 具有 C, 52.22; H, 6.93; N, 9.02%。$[\alpha]_D^{16}$ = +7.8° [c 0.51, MeOH]。

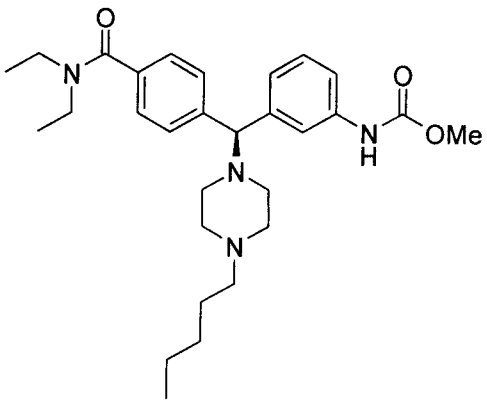
化合物 2: 3-((S)-(4-丁基哌嗪-1-基){4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯



按以下顺序向中间体 6(250mg; 0.59mmol)在 1,2-二氯甲烷(12mL)中的室温溶液中加入: 丁醛(159μL; 1.77mmol)、三乙酸硼氢化钠(400mg; 1.89mmol)和乙酸(33.7μL; 0.59mmol)。搅拌反应混合物 5 天，然后用二氯甲烷稀释。用 1 份水然后用 1 份饱和碳酸氢钠水溶液洗涤混合物。在无水硫酸钠上干燥有机相，过滤并在减压下浓缩。用 4%-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法得到化合物 2(229mg; 81%产率)。纯度(HPLC-215nm): >98%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.04-1.25 (br s, 6H), 1.32 (六重峰, J = 7.48Hz, 2H), 1.47 (br 五重峰, J = 7.23Hz, 2H), 2.35 (br t, J = 7.03Hz, 2H), 2.38-2.73 (br s, 8H), 3.15-3.34 (br s, 2H), 3.42-3.61 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.42Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 3H)。试验结果: C, 55.45; H, 7.49; N, 9.07。$C_{28}H_{40}N_4O_3$ x 2.9HCl x 1.1H_2O 具有 C, 55.48; H, 7.50; N, 9.24%。$[\alpha]_D^{16}$ = +10.3 ° [c 0.52, MeOH]。

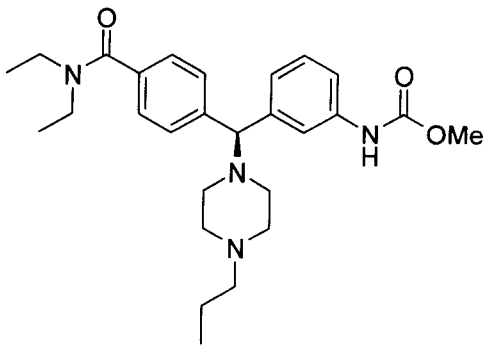
化合物 3: 3-[(S)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-戊基哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 6(200mg; 0.47mmol)、1-溴戊烷(75.8μL; 0.61mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 182mg; 78%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.86 (t, J = 6.71Hz, 3H), 1.01 (t, J = 6.83Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.64Hz, 3H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.61-1.72 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 3H), 3.13-3.20 (m, 3H), 3.33-3.49 (br s, 6H), 3.50-3.62 (br s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.86-5.06 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.63-7.74 (m, 3H)。试验结果: C, 58.52; H, 7.72; N, 9.25。$C_{29}H_{42}N_4O_3$ x 2.5HCl x 0.5H_2O 具有 C, 58.56; H, 7.71; N, 9.42%。 $[\alpha]_D^{16}$ = +13.5° [c 0.49, MeOH]。

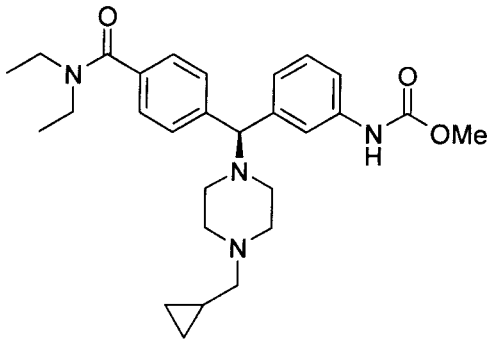
化合物 4: 3-[(S)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-丙基哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 6(200mg; 0.47mmol)、1-碘丙烷(59.5μL; 0.61mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 181mg; 82%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, J = 7.42Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.42Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.63-1.75 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 3.06-3.13 (m, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.24-3.39 (br s, 2H), 3.39-3.50 (br s, 3H), 3.53-3.63 (br s, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.06-5.22 (br s, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.68-7.77 (m, 3H), 7.90 (s, 1H)。 $[\alpha]_D^{16} = +11.4°$ [c 0.52, MeOH]。

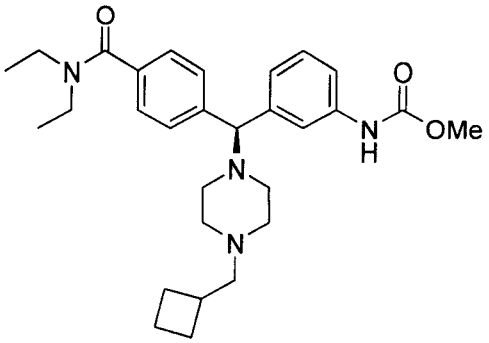
化合物 5: 3-((S)-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 6(200mg; 0.47mmol)、溴甲基环丙烷(58.6μL; 0.61mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 144mg; 64%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09 (q, J = 4.75Hz, 2H), 0.49 (dtd, J = 7.81, 4.68, 1.37Hz, 2H), 0.79-0.92 (br s, 1H), 1.01-1.27 (br s, 6H), 2.26 (d, J = 6.44Hz, 2H), 2.34-2.69 (br s, 8H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (dt, J = 7.42, 1.37Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.20Hz,2H)。 $[\alpha]_D^{17} = +7.5°$ [c 0.54, MeOH]。

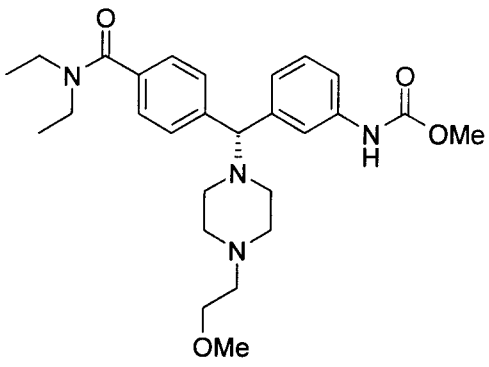
化合物 6: 3-((S)-[4-(环丁基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 6(200mg; 0.47mmol)、甲基环丁基溴(68.7μL; 0.61mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 101mg; 44%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01-1.30 (br s, 6H), 1.58-1.73 (m, 3H), 1.73-1.94 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.22-2.59 (br s, 10H), 3.16-3.32 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (dt, J = 7.42, 1.37Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.98Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.20Hz, 2H)。 $[\alpha]_D^{17} = +9.7°$ [c 0.49, MeOH]。

化合物 7: 3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯



在氮气中在室温下,搅拌氯甲酸甲酯(46μL; 0.59mmol)和锌(粉)(50.0mg; 0.77mmol)在无水甲苯(6mL)中的悬浮液 30 分钟，然后逐滴加入 4-{(R)-(3-氨基苯基)[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}-N,N-二乙基苯甲酰胺(250mg; 0.59mmol)在无水甲苯(6mL)中的溶液。搅拌反应混合物 40 分钟，然后在硅

藻土填料上过滤。在减压下浓缩滤液，并用二份乙酸乙酯萃取残余物。在无水硫酸钠上干燥合并的有机层，过滤并在减压下浓缩。利用 3%甲醇和 0.5%氢氧化铵的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法得到化合物 7(100mg; 35%产率)。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.99 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.12 (t, J = 6.83Hz, 3H), 3.10-3.20 (br s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.31 (m, 4H), 3.36-3.50 (br s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 4H), 4.50-4.59 (br s, 1H), 7.05-7.11 (br s, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.65 (br s, 1H). 实测值: C, 55.22; H, 7.07; N, 9.02. $C_{27}H_{38}N_4O_4$ x 2.8HCl x 0.2H_2O 具有 C, 55.12; H, 7.06; N, 9.52%。$[\alpha]_D^{16} = -8.4°$ [c 0.52, MeOH]。

按如下步骤制备 4-{(R)-(3-氨基苯基)[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}-N,N-二乙基苯甲酰胺:

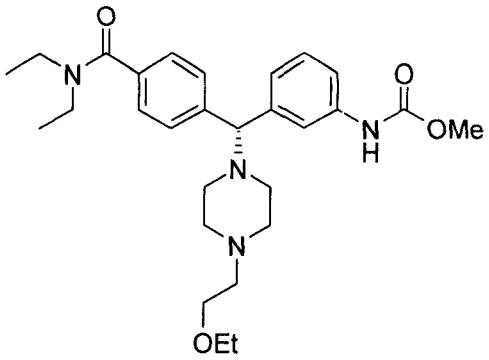
向 N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基](3-硝基苯基)甲基]苯甲酰胺(0.9g; 1.98mmol)在溶剂体系(乙醇/四氢呋喃/水/氯化铵 4/2/1/1)(2.1mL)中的室温溶液中加入铁(粉)(1.1g; 19.8mmol)。将反应混合物加热到 90℃，并搅拌 5 小时。使反应混合物冷却到室温，并在硅藻土填料上过滤。在减压下浓缩滤液，残余物吸收在乙酸乙酯中，用 1 份水洗涤。在无水硫酸钠上干燥有机层，过滤并在减压下浓缩。利用 2%甲醇和 1%氢氧化铵的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法得到苯胺(620mg; 74%产率)。

按如下步骤制备 N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基](3-硝基苯基)甲基]苯甲酰胺:

在 5mL 微波小瓶中加入在 DMF(4.0mL)中的中间体 4b(1.7g, 4.29mmol)，然后是碳酸钾(1.19g; 8.58mmol)和 2-溴乙基甲基醚(0.53mL; 5.58mmol)。加热反应混合物至 130℃保持 15 分钟，然后在减压下浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中，用 1 份饱和碳酸氢钠水溶液然后是 1 份水洗涤。在无水硫酸钠上干燥有机层，过滤并在减压下浓缩。利用 4%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的柱色谱法得到烷基化化合物(0.9g; 46%产率)。

化合物 8: 3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-

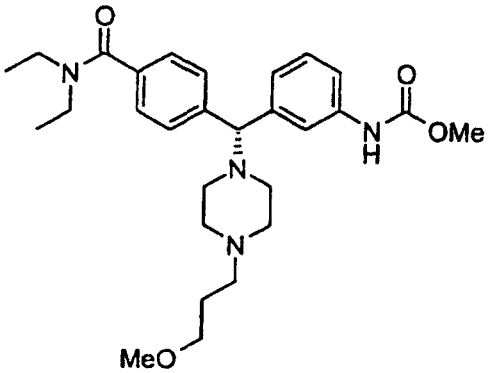
基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 7(266mg; 0.63mmol)、2-溴乙基乙醚(92μL; 0.82mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 225mg(HCl 盐)+32mg; 82%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.00 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.07-1.20 (m, 6H), 2.77 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.10-3.18 (br s, 3H), 3.19-3.24 (br s, 6H), 3.33-3.39 (br s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.52-3.75 (m, 4H), 5.01-5.22(br s, 1H),7.19-7.26 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H),7.34(d, J = 7.42Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.86-7.94 (br s, 1H)。试验结果: C, 53.58; H, 7.36; N, 8.99。$C_{28}H_{40}N_4O_4$ x 2.9HCl x 1.4H_2O 具有 C, 53.59; H, 7.34; N, 8.93%。 $[\alpha]_D^{16} = -7.2°$ [c 0.50, MeOH]。

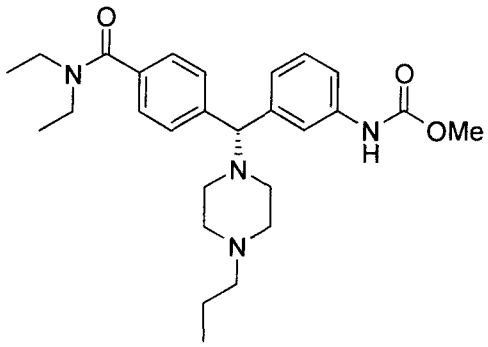
化合物 9: 3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 4b(140mg; 0.32mmol)、用于第一步骤的 1-溴-3-甲氧基丙烷(0.85g; 5.58mmol)和为化合物 7 描述的方法合成。得到 24mg; 15%产率。纯度(HPLC-215nm): >92%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (br 五重峰, J = 7.03Hz, 1H), 0.99-1.46 (br s, 6H), 1.52-1.71 (br s, 2H), 1.76 (br 五重峰, J = 6.64Hz, 1H), 2.22-2.66 (br s, 8H), 3.15-3.29 (br s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.25Hz, 2H), 3.45-3.62 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.03Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 2H)。$[\alpha]_D^{16}$ [a]D16 = -12.1° [c 0.24, MeOH]。

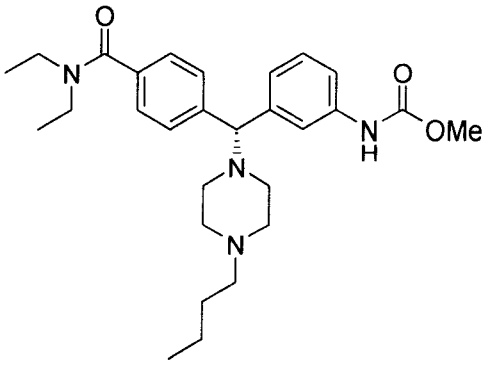
化合物 10: 3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-丙基哌嗪-1-基]甲基)苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 7(150mg; 0.35mmol)、1-溴丙烷(41.7μL; 0.46mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 138mg; 84%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.01-1.32 (br s, 6H), 1.49 (六重峰, J = 7.61Hz, 2H), 1.58-1.76 (br s, 1H), 2.30 (br t, J = 7.62Hz, 1H), 2.34-2.64 (br s, 8H), 3.15-3.35 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.42Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.01Hz, 2H)。试验结果: C, 54.18; H, 7.00; N, 8.81。$C_{27}H_{38}N_4O_3$ x 3.6HCl x 0.1H_2O 具有 C, 54.08; H, 7.03; N, 9.34%。$[\alpha]_D^{16}$ = –8.4° [c 0.50, MeOH]。

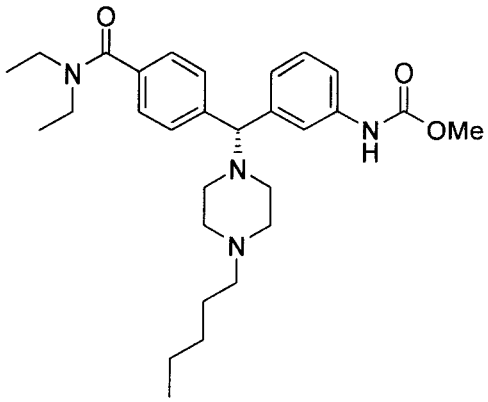
化合物 11: 3-((R)-(4-丁基哌嗪-1-基){4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 7(250mg; 0.59mmol)和为化合物 2 描述的方法合成。得到 226mg; 80%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.10 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.23 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.42 (六重峰., 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 3.09-3.31 (br s, 10H), 3.44-3.67 (br s, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.03Hz, 2H), 7.74-7.84 (m, 1H)。试验结果: C, 55.20; H, 7.20; N, 8.62。$C_{28}H_{40}N_4O_3$ x 3.5HCl x 0.1H_2O 具有 C, 54.96; H, 7.18; N, 9.16%。$[\alpha]_D^{16} = -9.7°$ [c 0.48, MeOH]。

化合物 12: 3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-戊基哌嗪-1-基)甲基]苯基氨基甲酸甲酯

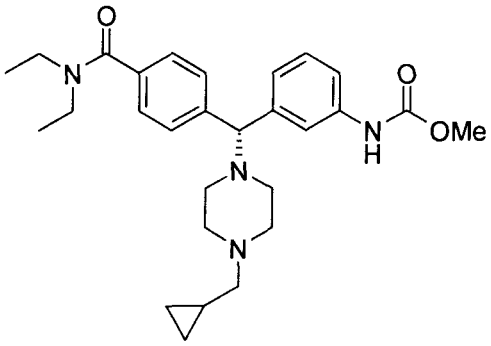


使用中间体 7(250mg; 0.59mmol)、1-碘戊烷(60.0μL; 0.46mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 128mg; 73%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%;

光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.85 (t, J = 6.73Hz, 3H), 1.01 (t, J = 6.83Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.23-1.36 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 6H), 3.24-3.36 (br s, 1H), 3.38-3.51 (m, 6H), 3.53-3.62 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 5.00-5.18 (br s, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.67-7.76 (m, 3H)。试验结果: C, 54.55; H, 7.20; N, 8.75。$C_{29}H_{42}N_4O_3$ x 3.9HCl x 0.1H_2O 具有 C, 54.54; H, 7.28; N, 8.77%。$[\alpha]_D^{17} = -9.1°$ [c 0.47, MeOH]。

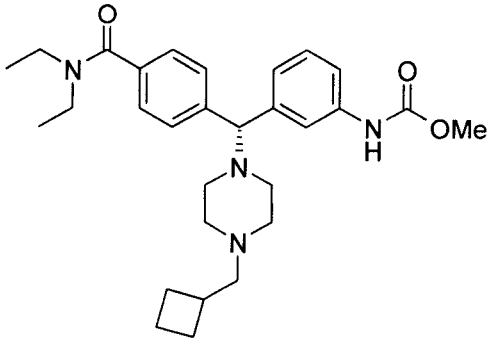
化合物 13: 3-((R)-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 7(150mg; 0.35mmol)、溴甲基环丙烷(43.7μL; 0.46mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 134mg; 79%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.29-0.43 (m, 2H), 0.61-0.74 (m, 2H), 0.92-1.08 (br s, 4H), 1.08-1.20 (br s, 3H), 2.96-3.17 (m, 6H), 3.28-3.49 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.81 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 7.18-7.27 (br s, 2H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.65-7.83 (br s, 3H)。试验结果: C, 53.56; H, 6.71; N, 8.59。$C_{28}H_{38}N_4O_3$ x 4.1HCl 具有 C, 53.54; H, 6.76; N, 8.92%. $[\alpha]_D^{17} = -9.1°$ [c 0.47, MeOH]。$[\alpha]_D^{16} = -8.8$deg [c 0.49, MeOH]。

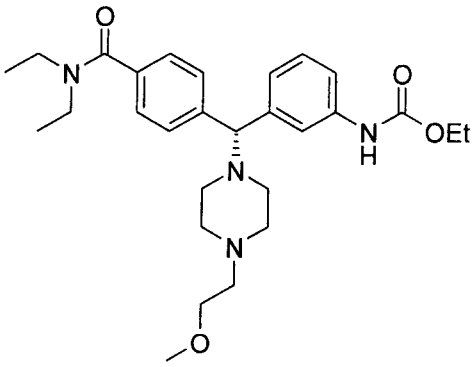
化合物 14: 3-((R)-[4-(环丁基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸甲酯



使用中间体 7(150mg; 0.35mmol)、甲基环丁基溴(51.6μL; 0.46mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 174mg; 100%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, J = 6.45Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.74Hz, 3H), 1.75-1.87 (m, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.10 (q, J = 8.20Hz, 2H), 2.65-2.78 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 5H), 3.24-3.37 (br s, 2H), 3.39-3.56 (br s, 7H), 3.64 (s, 3H), 5.04-5.18 (br s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.68-7.77 (m, 3H)。试验结果: C, 57.27; H, 7.36; N, 9.11。$C_{29}H_{40}N_4O_3$ x 2.8HCl x 0.8H_2O 具有 C, 57.18; H, 7.35; N, 9.20%。$[\alpha]_D^{17}$ = -9.1 ° [c 0.49, MeOH]。

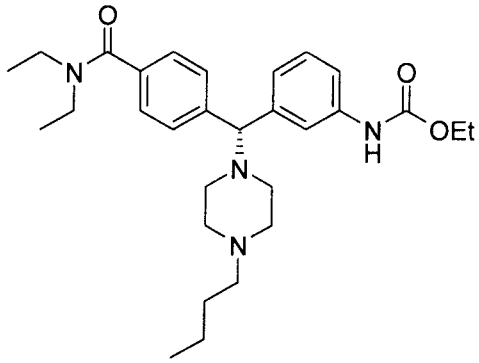
化合物 15: 3-{(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基氨基甲酸乙酯



使用中间体 8(150mg; 0.34mmol)、2-溴乙基甲醚(42.0μL; 0.44mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 125mg(HCl 盐); 69%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, J = 6.54Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.03Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.13Hz, 3H), 3.12-3.18 (br s, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 5.86, 3.51Hz, 3H), 3.37-3.52 (br s, 6H), 3.64 (dd, J = 5.37, 4.59Hz, 4H), 4.09 (q, J = 7.09Hz, 2H), 7.18-7.23 (br s, 3H), 7.31 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.69 (s, 1 H)。试验结果: C, 57.93; H, 7.53; N, 9.03。$C_{28}H_{40}N_4O_4$ x 2.0HCl x 0.7H_2O 具有 C, 57.77; H, 7.51; N, 9.62%。$[\alpha]_D^{16} = -8.7°$ [c 0.51, MeOH]。

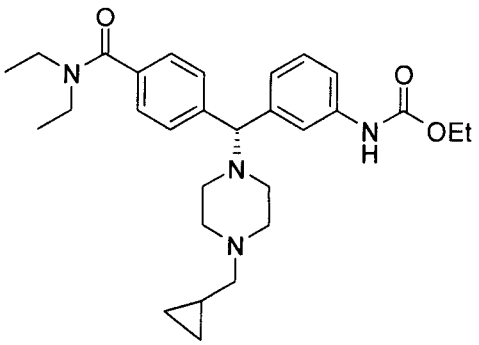
化合物 16: 3-((R)-(4-丁基哌嗪-1-基){4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基氨基甲酸乙酯



使用中间体 8(112mg; 0.26mmol)和为化合物 2 描述的方法合成。得到 90mg; 72%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (t, J = 7.32Hz, 3H), 1.02-1.25 (br s, 6H), 1.25-1.36 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.55-1.72 (br s, 1H), 2.33 (t, J = 7.42Hz, 2H), 2.37-2.61 (br s, 8H), 3.16-3.33 (br s, 2H), 3.42-3.60 (br s, 2H), 4.21 (q, J = 7.09Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.11 (dt, J = 7.52, 1.32Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.24-7.27 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.38 (br s. 1H), 7.42 (d, J = 8.20Hz, 2H)。$[\alpha]_D^{16} = -10.1°$ [c 0.52, MeOH]。

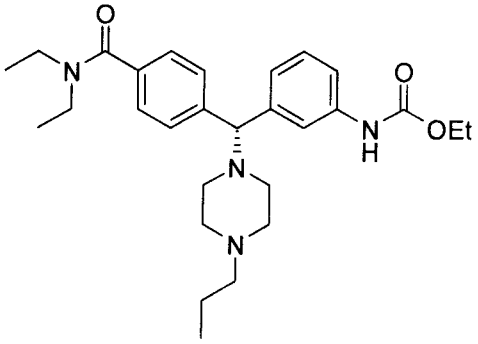
化合物 17: [3-((R)-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}甲基)苯基]氨基甲酸乙酯



使用中间体 8(500mg; 1.14mmol)和为化合物 13 描述的方法合成。得到 453mg(HCl 盐); 75%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.12-0.28 (m, 2H), 0.49-0.65 (m, 2H), 0.93-1.26 (m, 7H), 1.29 (t, J = 7.13Hz, 3H), 2.37-2.76 (m, 9H), 3.13-3.31 (br s, 2H), 3.42-3.58 (br s, 2H), 4.20 (q, J = 7.16Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.45 (s, 1H)。试验结果: C, 56.87; H, 7.66; N, 8.95。$C_{29}H_{40}N_4O_3$ x 2.2HCl x 2.2H_2O 具有 C, 56.87; H, 7.67; N, 9.15%。$[\alpha]_D^{16} = -9.6°$ [c 0.48, MeOH]。

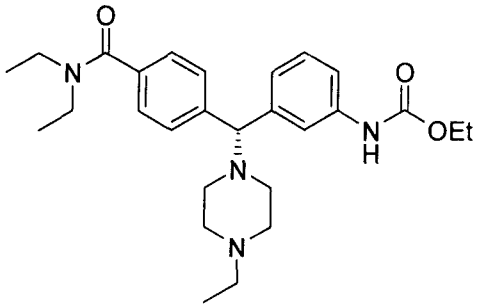
化合物 18: {3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-丙基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基甲酸乙酯



使用中间体 8(500mg; 1.14mmol)、1-碘丙烷(41.7μL; 0.46mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 246mg(HCl 盐); 45%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (t, J = 7.32Hz, 3H), 0.99-1.26 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.68-1.90 (m, 2H), 2.58-2.85 (br s, 8H), 3.13-3.31 (br s, 2H), 3.38-3.58 (br s, 2H), 4.19 (q, J = 7.09Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.04 (dt, J = 4.39, 1.56Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.27Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.20Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。试验结果：C, 53.72; H, 7.15; N, 8.60。$C_{28}H_{40}N_4O_3$ x 3.9HCl x 0.2H_2O 具有 C, 53.68; H, 7.13; N, 8.94%。$[\alpha]_D^{16} = -12.1°$ [c 0.51, MeOH]。

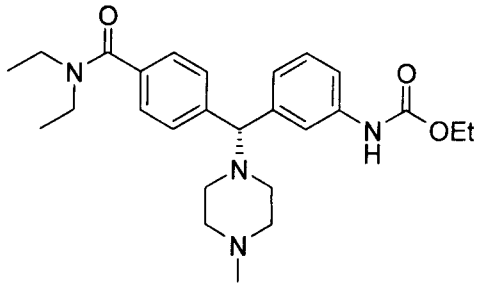
化合物 19：{3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基甲酸乙酯



使用中间体 8(385mg；0.88mmol)、1-溴乙烷(85.0μL；1.14mmol)和为化合物 1 描述的方法合成。得到 339mg(HCl 盐)；74%产率。纯度(HPLC-215nm)：>99%；光学纯度(手性 HPLC-215nm)：>99%。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, J = 6.83Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.13Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.32Hz, 3H), 3.06-3.29 (m, 7H), 3.27-3.49 (m, 4H), 3.48-3.72 (m, 4H), 4.09 (q, J = 7.09Hz, 2H), 5.15-5.34 (br s, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.69-7.84 (m, 3 H)。试验结果：C, 55.60; H, 7.07; N, 9.23。$C_{27}H_{38}N_4O_3$ x 3.2HCl 具有 C, 55.60; H, 7.12; N, 9.61%。$[\alpha]_D^{16} = -9.0°$ [c 0.54, MeOH]。

化合物 20：{3-[(R)-{4-[(二乙基氨基)羰基]苯基}(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}氨基甲酸乙酯



使用中间体 8(500mg; 1.14mmol)、甲醛(35%的水溶液，780μL; 0.44mmol)和为化合物 2 描述的方法合成，省略乙酸。得到 426mg(HCl 盐); 83%产率。纯度(HPLC-215nm): >99%; 光学纯度(手性 HPLC-215nm): >99%。

^{1}H NMR 游离碱(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99-1.25 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.13Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.32-2.61 (br s, 8H), 3.14-3.33 (br s, 2H), 3.40-3.58 (br s, 2H), 4.20 (q, J = 7.23Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.42Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.71Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.01Hz, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.20Hz, 2H)。 $[\alpha]_D^{16} = -8.7°$ [c 0.55, MeOH]。