

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D211/34
C07D417/04 C07D401/04
C07D265/30 A61K 31/445
A61K 31/426

[21] 申请号 99815185.8

[43] 公开日 2002 年 1 月 23 日

[11] 公开号 CN 1332727A

[22] 申请日 1999.12.1 [21] 申请号 99815185.8

[30] 优先权

[32] 1998.12.29 [33] US [31] 60/114,091

[86] 国际申请 PCT/IB99/01914 1999.12.1

[87] 国际公布 WO00/39091 英 2000.7.6

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.28

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 S·里拉斯 M·P·阿仑

B·E·赛格尔斯坦

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

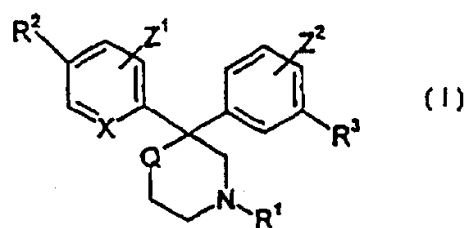
代理人 刘金辉

权利要求书 8 页 说明书 53 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 3,3-二芳基哌啶和 2,2-二芳基吗啉衍
生物

[57] 摘要

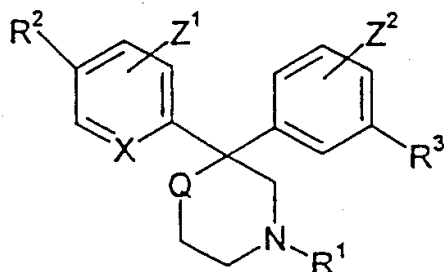
本发明涉及其中 Z¹、Z²、X、Q、R¹、R² 和 R³ 如说明书
定义的式 (I) 化合物, 含有这类化合物的药物组合物、
这类化合物治疗神经疾病和胃肠 疾病的用途。



ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 式 I 化合物或其药学可接受的盐,



其中

R^1 是氢; $(C_0 - C_8)$ 烷氧基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -, 其中碳原子总数小于等于 8; 芳基、芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -, 杂芳基、杂芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -, 杂环基、杂环基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -, $(C_3 - C_7)$ 环烷基 - 或 $(C_3 - C_7)$ 环烷基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -, 其中所述芳基和所述芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 - 的芳基部分可独立地选自苯基和萘基, 并且其中所述杂芳基和所述杂芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 - 的杂芳基部分可独立地选自吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、异苯并咪唑基、吡唑基、咪唑基、异氮茛基、苯并咪唑基、嘌呤基、呋唑基、1,2,5-噻二唑基、喹唑啉基、哒嗪基、吡嗪基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、黄嘌呤基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞嘧啶核苷基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、四唑基、三唑基、噻吩基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基; 并且其中所述杂环基和所述杂环基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 - 的杂环基部分选自饱和的或不饱和的非芳族单环或双环体系, 其中所述单环体系含有 4-7 个环碳原子, 这些环碳原子中的 1-3 个可任意地被 O、N 或 S 代替, 其中所述双环体系含有 7-12 个环碳原子, 这些环碳原子中的 1-4 个可任意地被 O、N 或 S 代替; 并且其中 R^1 的任何芳基、杂芳基或杂环基部分可任意地被 1-3 个取代基取代, 优选被 1 或 2 个取代基取代, 取代基独立地选自卤素 (即, 氟、氯、溴或碘)、任选被 1-7 个 (优选 0-4 个) 氟原子取代的 $(C_1 - C_6)$

烷基、苯基、苄基、羟基、乙酰基、氨基、氰基、硝基、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 $(C_1 - C_6)$ 烷基氨基和 $[(C_1 - C_6) \text{烷基}]_2$ 氨基； R^1 的任何烷基部分（例如烷基、烷氧基或烷基氨基的烷基部分）可任选被 1-7 个（优选 0-4 个）氟原子取代；

R^2 是氢、芳基、杂芳基、杂环基、 SO_2R^4 、 COR^4 、 $CONR^5R^6$ 、 $COOR^4$ 或 $C(OH)R^5R^6$ ，其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地如上述 R^1 定义，或 R^5 和 R^6 与它们共同连接的碳或氮一起形成含有 0-3 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-7 元饱和环；其中所述芳基、杂芳基和杂环基如上述 R^1 的定义所定义， R^2 的任何芳基、杂芳基和杂环基部分可任选被 1-3 个取代基取代，优选被 1 或 2 个取代基取代，取代基独立地选自卤素（即，氯、氟、溴或碘）、任选被 1-7 个（优选 0-4 个）氟原子取代的 $(C_1 - C_6)$ 烷基、苯基、苄基、羟基、乙酰基、氨基、氰基、硝基、任选被 1-7 个（优选 0-4 个）氟原子取代的 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 $(C_1 - C_6)$ 烷基氨基和 $[(C_1 - C_6) \text{烷基}]_2$ 氨基；

R^3 是羟基、 $-NHSO_2R^7$ 、 $-C(OH)R^7R^8$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、氟或 $-CONHR^7$ ，其中 R^7 和 R^8 相同或不同，选自氢、 $(C_1 - C_4)$ 烷基、 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基和具有等于或小于 4 的总碳原子的 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基- $(C_1 - C_4)$ 烷基，其中 R^7 和 R^8 的任何烷基部分可任选被 1-7（优选 0-4）个氟原子取代；

Q 是氧或 CH_2 ；

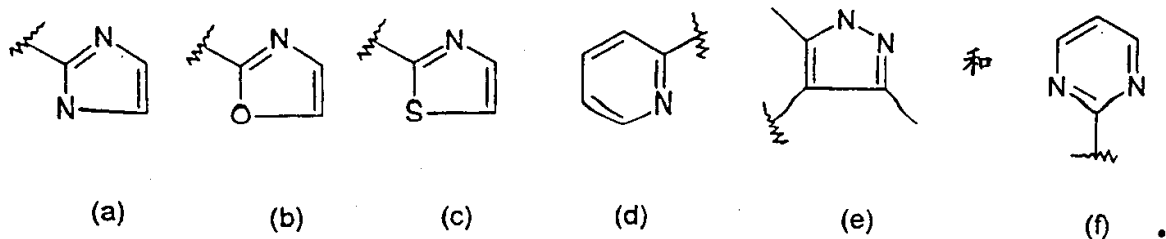
X 是 CH 或 N；和

Z^1 和 Z^2 独立地选自氢、卤素和 $(C_1 - C_5)$ 烷基；

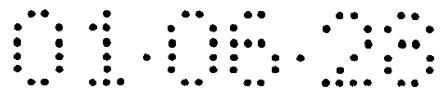
前提条件是在式 I 的任何杂环基或杂芳基部分中不存在两个相邻的环氧原子且不存在与任何一个环氮原子或环硫原子相邻的环氧原子。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 CH_2 。
3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 是 CH。
4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 是 N。
5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Q 是氧。
6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^3 是 OH、 $CONH_2$ 或氟。
7. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^2 选自 $C(OH)(C_2H_6)_2$ 、 $CONCH_3(CH_2CH_3)$ 、

CON(C₂H₅)₂ 和下列环状基团:



8. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 X 是 CH.
9. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 X 是 N.
10. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 Q 是 CH₂ 和 X 是 CH.
11. 根据权利要求 7 的化合物, 其中 Q 是 CH₂ 和 X 是 CH.
12. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 Q 是 CH₂ 和 X 是 N.
13. 根据权利要求 7 的化合物, 其中 Q 是 CH₂ 和 X 是 N.
14. 一种药物组合物, 用于在哺乳动物中治疗选自下列的疾病或病症: 炎性疾病如关节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病, 呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息, 变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病症, 以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁, 化学品依赖和成瘾(例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖)、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经源性疼痛, 系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异, 该组合物含有治疗这类疾病或病症有效量的根据权利要求 1 的化合物和药学可接受载体。
15. 用于治疗疾病或病症的药物组合物, 所述疾病或病症的治疗或预防可通过在哺乳动物中调节对阿片样受体的结合来完成或促进, 该组合物含有治疗这类疾病或病症有效量的根据权利要求 1 的化合物和药学可接受载体。
16. 在哺乳动物中治疗疾病或病症的方法, 疾病或病症选自炎性疾病如关节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病, 呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息, 变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹



泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病征，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经原性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，该方法包括对需要这类治疗的哺乳动物给予治疗这类疾病或病症有效量的根据权利要求 1 的化合物。

17. 治疗疾病或病症的方法，所述疾病或病症的治疗或预防可通过在哺乳动物中调节对阿片样受体的结合来完成或促进，该方法包括对需要这类治疗的哺乳动物给予治疗这类疾病或病症有效量的根据权利要求 1 的化合物。

18. 一种药物组合物，用于在哺乳动物中治疗选自下列的疾病或病症：炎性疾病如关节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病，呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息，变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病征，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经原性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，该组合物含有阿片样受体结合调节有效量的根据权利要求 1 的化合物和药学可接受载体。

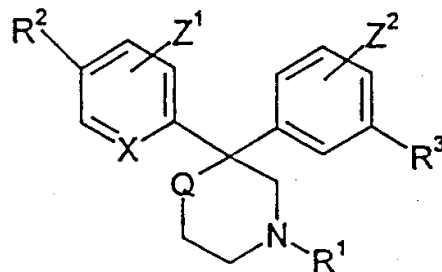
19. 用于治疗疾病或病症的药物组合物，所述疾病或病症的治疗或预防可通过在哺乳动物中调节对阿片样受体的结合来完成或促进，该组合物含有阿片样受体结合调节有效量的根据权利要求 1 的化合物和药学可接受载体。

20. 在哺乳动物中治疗疾病或病症的方法，疾病或病症选自炎性疾病如关节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病，呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒

息，变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病征，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经原性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，该方法包括对需要这类治疗的哺乳动物给予阿片样受体结合调节有效量的根据权利要求 1 的化合物。

21. 治疗疾病或病症的方法，所述疾病或病症的治疗或预防可通过在哺乳动物中调节对阿片样受体的结合来完成或促进，该方法包括对需要这类治疗的哺乳动物给予阿片样受体结合调节有效量的根据权利要求 1 的化合物。

22. 式 I 化合物或其药学可接受的盐制备治疗用药物的用途，



其中

R^1 是氢； $(C_0 - C_8)$ 烷氧基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -，其中碳原子总数小于等于 8；芳基、芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -、杂芳基、杂芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -、杂环基、杂环基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -、 $(C_3 - C_7)$ 环烷基 - 或 $(C_3 - C_7)$ 环烷基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 -，其中所述芳基和所述芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 - 的芳基部分可独立地选自苯基和萘基，并且其中所述杂芳基和所述杂芳基 - $(C_1 - C_8)$ 烷基 - 的杂芳基部分可独立地选自吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、异苯并咪唑基、吡唑基、吲哚基、异氮茛基、苯并咪唑基、嘌呤基、呋唑基、1,2,5-噻二唑基、喹唑啉基、哒嗪基、吡嗪基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、黄嘌呤

基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞嘧啶核苷基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、四唑基、三唑基、噻吩基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基；并且其中所述杂环基和所述杂环基-(C₁-C₈)烷基-的杂环基部分选自饱和的或不饱和的非芳族单环或双环体系，其中所述单环体系含有4-7个环碳原子，这些环碳原子中的1-3个可任意地被O、N或S代替，其中所述双环体系含有7-12个环碳原子，这些环碳原子中的1-4个可任意地被O、N或S代替；并且其中R¹的任何芳基、杂芳基或杂环基部分可任意地被1-3个取代基取代，优选被1或2个取代基取代，取代基独立地选自卤素（即，氟、氯、溴或碘）、任选被1-7个（优选0-4个）氟原子取代的（C₁-C₆）烷基、苯基、苄基、羟基、乙酰基、氨基、氰基、硝基、（C₁-C₆）烷氧基、（C₁-C₆）烷基氨基和[(C₁-C₆)烷基]₂氨基；R¹的任何烷基部分（例如烷基、烷氧基或烷基氨基的烷基部分）可任选被1-7个（优选0-4个）氟原子取代；

R²是氢、芳基、杂芳基、杂环基、SO₂R⁴、COR⁴、CONR⁵R⁶、COOR⁴或C(OH)R⁵R⁶，其中R⁴、R⁵和R⁶各自独立地如上述R¹定义，或R⁵和R⁶与它们共同连接的碳或氮一起形成含有0-3个独立地选自O、N和S的杂原子的3-7元饱和环；其中所述芳基、杂芳基和杂环基如上述R¹的定义所定义，R²的任何芳基、杂芳基和杂环基部分可任选被1-3个取代基取代，优选被1或2个取代基取代，取代基独立地选自卤素（即，氟、氯、溴或碘）、任选被1-7个（优选0-4个）氟原子取代的（C₁-C₆）烷基、苯基、苄基、羟基、乙酰基、氨基、氰基、硝基、任选被1-7个（优选0-4个）氟原子取代的（C₁-C₆）烷氧基、（C₁-C₆）烷基氨基和[(C₁-C₆)烷基]₂氨基；

R³是羟基、-NHSO₂R⁷、-C(OH)R⁷R⁸、-OC(=O)R⁷、氟或-CONHR⁷，其中R⁷和R⁸相同或不同，选自氢、（C₁-C₄）烷基、（C₁-C₄）烷氧基和具有等于或小于4的总碳原子的（C₁-C₄）烷氧基-（C₁-C₄）烷基，其中R⁷和R⁸的任何烷基部分可任选被1-7（优选0-4）个氟原子取代；

Q 是氧或 CH_2 ;

X 是 CH 或 N; 和

Z^1 和 Z^2 独立地选自氢、卤素和 $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ 烷基;

前提条件是在式 I 的任何杂环基或杂芳基部分中不存在两个相邻的环氧原子且不存在与任何一个环氮原子或环硫原子相邻的环氧原子。

23. 根据权利要求 22 的化合物用途, 其中所述化合物中 Q 是 CH_2 。

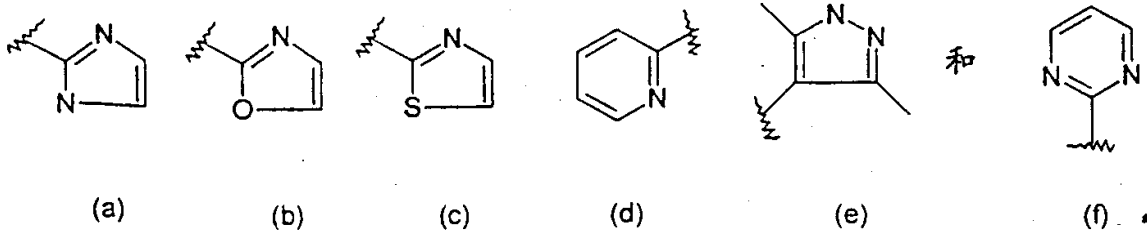
24. 根据权利要求 22 的化合物用途, 其中所述化合物中 X 是 CH。

25. 根据权利要求 22 的化合物用途, 其中所述化合物中 X 是 N。

26. 根据权利要求 22 的化合物用途, 其中所述化合物中 Q 是氧。

27. 根据权利要求 22 的化合物用途, 其中所述化合物中 R^3 是 OH、 CONH_2 或氟。

28. 根据权利要求 22 的化合物用途, 其中所述化合物中 R^2 选自 $\text{C}(\text{OH})(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CONCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 和下列环状基团:



29. 根据权利要求 23 的化合物用途, 其中所述化合物中 X 是 CH。

30. 根据权利要求 23 的化合物用途, 其中所述化合物中 X 是 N。

31. 根据权利要求 27 的化合物用途, 其中所述化合物中 Q 是 CH_2 和 X 是 CH。

32. 根据权利要求 28 的化合物用途, 其中所述化合物中 Q 是 CH_2 和 X 是 CH。

33. 根据权利要求 27 的化合物用途, 其中所述化合物中 Q 是 CH_2 和 X 是 N。

34. 根据权利要求 28 的化合物用途, 其中所述化合物中 Q 是 CH_2 和 X 是 N。

35. 根据权利要求 22 的化合物或其药学可接受盐制备药物的用途, 其中治疗应用是在哺乳动物中治疗选自下列的疾病或病症: 炎症性疾病如关

节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病，呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息，变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病症，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经原性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，治疗包括对需要这类治疗的哺乳动物给予治疗这类疾病或病症有效量的根据权利要求 1 的化合物。

36. 根据权利要求 22 的化合物或其药学可接受盐制备药物的用途，其中治疗应用是治疗疾病或病症，所述疾病或病症的治疗可通过在哺乳动物中调节对阿片样受体的结合来完成或促进，包括对需要这类治疗的哺乳动物给予治疗这类疾病或病症有效量的根据权利要求 1 的化合物。

说明书

3, 3-二芳基哌啶和 2, 2-二芳基吗啉衍生物

发明背景

本发明涉及用作阿片样受体的配体的 3, 3-二芳基哌啶和 2, 2-二芳基吗啉衍生物。

在阿片样生化研究中, 已经确定了多种内源性阿片样化合物和非内源性阿片样化合物。在这种努力中, 重要的研究已经集中在阿片样药物作用的机理的理解上, 特别是因为它与细胞和分化组织的阿片样受体相关。

阿片样药物一般通过其在细胞和分化组织的受体方面的结合选择性分类, 特定种类的药物作为配体结合在这些受体上。这些受体包括 μ 、 δ 和 κ 受体。

在科技文献中描述和证明了至少三种阿片样受体的亚型 (μ 、 δ 和 κ)。所有三种受体存在于包括人类的许多物种的中枢和外周神经系统中。 δ 受体的激活在啮齿动物中产生抗伤害知觉性并可以在人中引起痛觉缺失, 此外还影响胃肠道的运动。(见 Burks, T. F. (1995) 的“阿片样肽的药理学”, Tseng, L. F. 编辑, Harwood Academic Publishers)。

公知的麻醉阿片制剂诸如吗啡和其类似物对阿片样 μ 受体具有选择性。 μ 受体调节痛觉缺失、呼吸衰竭和对胃肠道运输的抑制。 κ 受体调节痛觉缺失和镇静。

在分离和表征了 δ 受体的配体即内源性脑啡肽后, 最近发现了阿片样 δ 受体的存在。过去十年中的研究已经得到了关于 δ 受体的重要信息, 但是其功能的明确描述尚未形成。 δ 受体调节痛觉缺失, 但是不表现出以 μ 受体特有的方式抑制肠道运输。

在 1989 年 3 月 28 日授予 P. S. Portoghese 的美国专利 4 816 586 涉及各种 δ 阿片样受体拮抗物。这些化合物被描述为具有独特的阿片样受体拮抗物特征, 并且包括对 δ 阿片样受体有高度选择性的化合物。

在 1985 年 5 月 21 日授予 V. J. Hruby 等人的美国专利 4 518 711 描

述了环状、构象约束的脑啡肽类似物。这些化合物包括 δ 受体的激动剂和拮抗物，并且认为产生了药理和治疗效果，诸如在这类化合物的激动剂类下的痛觉缺失。公开的化合物的拮抗物类被建议用于治疗精神分裂症、阿尔茨海默氏症和呼吸及心血管的功能。

S. Goenechea 等人在 *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1988, 26(2), 105-115 “氯苯甲嗪在人体中的生物转化的研究”中，在氯苯甲嗪在人体中代谢的研究中描述了多芳基哌嗪化合物的口服给药。

在 *Xenobiotica*, 1984, 15(6), 445-62 “苯咪唑嗪在大鼠、狗和人中的血浆水平、生物转化和排泄”中，Meuldermans, W. 等人提到苯咪唑嗪的血浆水平、生物转化和排泄的代谢研究。

T. Iwamoto 等人在 *Jpn. J. Pharmacol.*, 1988, 48(2), 241-7 “KB-2796, 一种新型钙拮抗物和其他二苯基哌嗪对 [3 H] 尼群地平结合的作用”中描述了多芳基哌嗪作为钙拮抗物的作用。

K. Natsuka 等人在 *J. Med. Chem.*, 1987, 30(10), 1779-1787 “具有麻醉激动剂和拮抗剂活性的 1-取代的 4-(1, 2-二苯基乙基)哌嗪衍生物的合成和结构-活性相互关系”中公开了 1-取代的 4-[2-(3-羟基苯基)-1-苯基乙基]哌嗪衍生物的外消旋体和对映体。

1991 年 11 月 27 日出版的欧洲专利申请 No. 458 160 提及了某些作为止痛和抗炎剂的取代的二苯基甲烷衍生物，包括其中亚甲基桥接基团（连接两个苯基部分）在亚甲基碳上被哌啶基或哌嗪基取代的化合物。

1986 年 12 月 12 日出版的南非专利申请 No. 8604522 提及了作为心血管、抗组胺和抑制分泌剂的某些 N-取代的芳基烷基和芳基-亚烷基取代的氨基-杂环化合物，包括哌啶衍生物。

1985 年 2 月 20 日出版的欧洲专利申请 No. 133 323 提及了作为非镇静的抗组胺药的某些二苯基甲基哌嗪化合物。

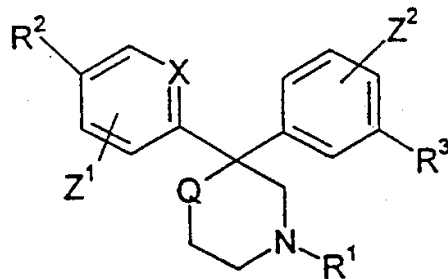
本领域继续需要改进的阿片样化合物，特别是没有诸如吗啡和哌替啶的常规阿片制剂的上瘾性和其它不利副作用的化合物。

本发明人已经发现了一类新的 3, 3-二芳基哌啶和吗啡衍生物，其为有效的和选择性的 δ 阿片样配体，用于治疗器官移植和皮肤移植的排异、

癱瘓症、慢性疼痛、神经原性疼痛、非肉体疼痛、中风、大脑局部缺血、休克、头部外伤、脊髓外伤、脑水肿、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、系统性红斑狼疮、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病征，以及呕吐、急性疼痛、慢性疼痛、神经原性疼痛、非肉体疼痛、变应性、呼吸疾病如哮喘、咳嗽和窒息，炎性病征如类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和炎性肠疾病、生殖泌尿道病征如尿失禁，低氧症（例如围产期低氧症）、低血糖神经元损伤、化学品依赖和成瘾（例如对阿片、苯并二氮杂革、可卡因、尼古丁或乙醇的依赖或成瘾）、药物或酒精戒除症状和心脏分流手术和移植后的脑缺损。

本发明概述

本发明涉及式 I 化合物及其药学可接受的盐，



其中 R¹ 是氢；(C₀-C₈) 烷氧基 - (C₁-C₈) 烷基 -，其中碳原子总数小于等于 8；芳基、芳基 - (C₁-C₈) 烷基 -、杂芳基、杂芳基 - (C₁-C₈) 烷基 -、杂环基、杂环基 - (C₁-C₈) 烷基 -、(C₃-C₇) 环烷基 - 或 (C₃-C₇) 环烷基 - (C₁-C₈) 烷基 -，其中所述芳基和所述芳基 - (C₁-C₈) 烷基 - 的芳基部分可独立地选自苯基和萘基，并且其中所述杂芳基和所述杂芳基 - (C₁-C₈) 烷基 - 的杂芳基部分可独立地选自吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、异苯并咪唑基、吡唑基、咪唑基、异氮茛基、苯并咪唑基、嘌呤基、呋唑基、1,2,5-噻二唑基、喹唑啉基、哒嗪基、吡嗪基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、黄嘌呤基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞嘧啶核苷基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑基、

噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、四唑基、三唑基、噻吩基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基；并且其中所述杂环基和所述杂环基 - (C₁-C₈) 烷基 - 的杂环基部分选自饱和的或不饱和的非芳族单环或双环体系，其中所述单环体系含有 4-7 个环碳原子，这些环碳原子中的 1-3 个可任意地被 O、N 或 S 代替，其中所述双环体系含有 7-12 个环碳原子，这些环碳原子中的 1-4 个可任意地被 O、N 或 S 代替；并且其中 R¹ 的任何芳基、杂芳基或杂环基部分可任意地被 1-3 个取代基取代，优选被 1 或 2 个取代基取代，取代基独立地选自卤素（即，氯、氟、溴或碘）、任选被 1-7 个（优选 0-4 个）氟原子取代的 (C₁-C₆) 烷基、苯基、苄基、羟基、乙酰基、氨基、氰基、硝基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基氨基和 [(C₁-C₆) 烷基]₂ 氨基；R¹ 的任何烷基部分（例如烷基、烷氧基或烷基氨基的烷基部分）可任选被 1-7 个（优选 0-4 个）氟原子取代；

R² 是氢、芳基、杂芳基、杂环基、SO₂R⁴、COR⁴、CONR⁵R⁶、COOR⁴ 或 C(OH)R⁵R⁶，其中 R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地如上述 R¹ 定义，或 R⁵ 和 R⁶ 与它们共同连接的碳或氮一起形成含有 0-3 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-7 元饱和环；其中所述芳基、杂芳基和杂环基如上述 R¹ 的定义所定义，R² 的任何芳基、杂芳基和杂环基部分可任选被 1-3 个取代基取代，优选被 1 或 2 个取代基取代，取代基独立地选自卤素（即，氯、氟、溴或碘）、任选被 1-7 个（优选 0-4 个）氟原子取代的 (C₁-C₆) 烷基、苯基、苄基、羟基、乙酰基、氨基、氰基、硝基、任选被 1-7 个（优选 0-4 个）氟原子取代的 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基氨基和 [(C₁-C₆) 烷基]₂ 氨基；

R³ 是羟基、-NHSO₂R⁷、-C(OH)R⁷R⁸、-OC(=O)R⁷、氟或 -CONHR⁷，其中 R⁷ 和 R⁸ 相同或不同，选自氢、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基和具有等于或小于 4 的总碳原子的 (C₁-C₄) 烷氧基 - (C₁-C₄) 烷基，其中 R⁷ 和 R⁸ 的任何烷基部分可任选被 1-7（优选 0-4）个氟原子取代；

Q 是氧或 CH₂；

X 是 CH 或 N； 和

Z^1 和 Z^2 独立地选自氢、卤素和 ($C_1 - C_5$) 烷基;

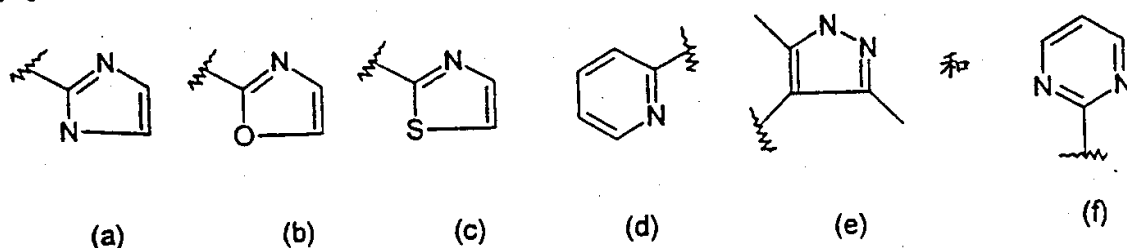
前提条件是在式 I 的任何杂环基或杂芳基部分中不存在两个相邻的环氧原子且不存在与环氮原子或环硫原子相邻的环氧原子。

优选的式 I 化合物包括其中 Q 是 CH_2 的那些。

另外优选的式 I 化合物是其中 X 是 CH 的那些。

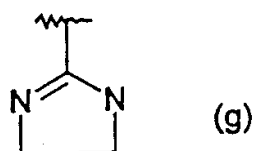
另外优选的式 I 化合物是其中 R^3 是 OH、 $CONH_2$ 或氟的那些。

另外优选的式 I 化合物是其中 R^2 选自 $C(OH)(C_2H_5)_2$ 、 $CON(C_2H_5)_2$ 、 $CONCH_3$ (C_2H_5) 和下列环状基团的那些:



另外优选的式 I 化合物是其中 Z^1 和 Z^2 独立地选自氢和氟的那些。

另外优选的式 I 化合物是其中 R^1 选自烯丙基、环丙基甲基、甲基、2,2,2-三氟乙基、2-甲代-1-烯丙基、异丙基、2-吡啶基、2-嘧啶基和下式基团的那些:



本发明的其它具体实施方案的例子如下:

式 I 化合物, 其中 Q 是氧且 X 是 CH;

式 I 化合物, 其中 Q 是氧且 X 是 N;

式 I 化合物, 其中 Q 是氧、X 是 CH 且 R^3 是 OH、 $CONH_2$ 或氟;

式 I 化合物, 其中 Q 是氧且 X 是 N;

式 I 化合物, 其中 Q 是 CH_2 、X 是 N 且 R^3 是 OH、 $CONH_2$ 或氟;

式 I 化合物, 其中 Q 是 CH_2 、X 是 N、 R^3 是 OH、 $CONH_2$ 或氟且 R^2 选自 $C(OH)(C_2H_5)_2$ 、 $CON(C_2H_5)_2$ 和上述定义的环状基团 (a)-(f) 之一;

式 I 化合物, 其中 Q 是氧、X 是 CH、 R^3 是 OH、 $CONH_2$ 或氟;

式 I 化合物, 其中 Q 是氧、X 是 NH、 R^3 是 OH、 $CONH_2$ 或氟且 R^2 选自

C(OH)(C₂H₆)₂、CON(C₂H₆)₂和上述定义的环状基团(a)-(f)之一;

式 I 化合物, 其中 Q 是氧、X 是 CH、R³ 是 OH、CONH₂ 或氟、Z¹ 和 Z² 独立地选自氢和氟, 且 R¹ 选自烯丙基、环丙基甲基、甲基、2,2,2-三氟乙基、2-甲代-1-烯丙基、异丙基、2-吡啶基、2-咪啶基和上述定义的环状基团(g); 和

式 I 化合物, 其中 Q 是氧、X 是 NH、R³ 是 OH、CONH₂ 或氟、Z¹ 和 Z² 独立地选自氢和氟, 且 R¹ 选自烯丙基、环丙基甲基、甲基、2,2,2-三氟乙基、2-甲代-1-烯丙基、异丙基、2-吡啶基、2-咪啶基和上述定义的环状基团(g)。

式 I 化合物和其药学可接受盐是阿片样受体的配体, 用于治疗各种神经病学上的和胃肠道的病症。可用式 I 化合物和其药学可接受的盐治疗的病症的例子是器官移植和皮肤移植的排异、癫痫症、慢性疼痛、神经原性疼痛、非肉体疼痛、中风、大脑局部缺血、休克、头部外伤、脊髓外伤、脑水肿、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、系统性红斑狼疮、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病症, 以及呕吐、急性疼痛、慢性疼痛、神经原性疼痛、非肉体疼痛、变应性、呼吸疾病如哮喘、咳嗽和窒息, 炎性病症如类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和炎性肠疾病、生殖泌尿道病症如尿失禁, 低氧症(例如围产期低氧症)、低血糖神经元损伤、化学品依赖和成瘾(例如对阿片、苯并二氮杂革、可卡因、尼古丁或乙醇的依赖或成瘾)、药物或酒精戒除症状和心脏分流手术和移植后的脑缺损。

本发明还涉及式 I 化合物的药学可接受的酸加成和碱加成盐。用于制备下文所述的本发明碱化合物的药学可接受的酸加成盐的酸是形成非毒性的酸加成盐的那些, 即, 含有药学可接受的阴离子的盐, 诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羧酸盐[即, 1,1'-

亚甲基-二(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。用作反应剂制备本发明的药学可接受碱盐的化学碱是与式 I 酸性化合物形成无毒碱盐的那些。这类无毒碱盐包括从诸如钠、钾、钙和镁等药学可接受阳离子衍生的那些。

本发明还涉及式 I 化合物的药学可接受碱加成盐。这些盐均用常规技术制备。用作反应剂制备本发明药学可接受碱盐的化学碱是与式 I 酸性化合物形成无毒碱盐的那些。这类无毒碱盐包括从诸如钠、钾、钙和镁等药学可接受阳离子衍生的那些。

对于药学可接受盐，参见 Berge 等人的 J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)。

本发明还涉及治疗疾病或病症的药物组合物，治疗或预防可通过在包括人类的哺乳动物中调节（即，增加或降低）对阿片样受体的结合而完成或促进，该组合物含有有效治疗这类疾病或病症量的式 I 化合物或其药学可接受盐和药学可接受的载体。

本发明还涉及治疗疾病或病症的方法，治疗或预防可通过在哺乳动物中调节对阿片样受体的结合而完成或促进，包括对需要该治疗的哺乳动物给予有效治疗该疾病或症状量的式 I 化合物或其药学有效的盐。

本发明还涉及药物组合物，用于在包括人类的哺乳动物中治疗选自下列的疾病或病症：炎性病症如关节炎（例如类风湿性关节炎和骨关节炎）、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病，呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息，变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病症，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经源性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，该组合物含有谷氨酸盐神经传递调节有效量的式 I 化合物或其药学可接受盐以及药学可接受载体。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗选自下列的病症的方法：炎性疾病如

关节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病，呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息，变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病症，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经源性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，该方法包括对包括人类的该哺乳动物给予阿片样受体结合调节有效量的式 I 化合物或其药学可接受盐。

本发明还涉及用于治疗疾病或病症的药物组合物，所述疾病或病症的治疗可通过在包括人类的哺乳动物中调节对阿片样受体的结合来完成或促进，该组合物包括阿片样受体结合调节有效量的式 I 化合物或其药学可接受盐和药学可接受载体。

本发明还涉及治疗疾病或病症的方法，所述疾病或病症的治疗可通过在包括人类的哺乳动物中进行调节来完成或促进，包括对该哺乳动物给予阿片样受体结合调节有效量的式 I 化合物或其药学可接受盐。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗选自下列的病症的方法：炎性疾病如关节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠疾病，呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息，变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病症，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经源性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，该方法包括对需要这类治疗的哺乳动物给予治疗有效量的式 I 化合物。

本发明还涉及药物组合物，用于在哺乳动物中治疗选自下列的病症：

炎性疾病如关节炎、牛皮癣、哮喘或炎性肠道疾病，呼吸功能失调如哮喘、咳嗽和窒息，变应性、胃肠道疾病如胃炎、功能性肠疾病、肠易激惹综合症、功能性腹泻、功能性腹胀、功能性疼痛、非致溃疡性消化不良和其它运动或分泌的病征，以及呕吐、休克、中风、脑水肿、头部外伤、脊髓外伤、大脑局部缺血、心脏分流手术和移植后的脑缺损、生殖泌尿道病症如尿失禁，化学品依赖和成瘾（例如对酒精、阿片、苯并二氮杂革、尼古丁、海洛因或可卡因成瘾或依赖）、慢性疼痛、非肉体疼痛、急性疼痛和神经原性疼痛，系统性红斑狼疮、恶性淋巴肉芽肿病、干燥综合症、癫痫症、器官移植和皮肤移植的排异，该药物组合物包括有效治疗这类病症量的式 I 化合物和药学可接受载体。

除非另有说明，在此涉及的烷基以及在此涉及的其它基团（例如烷氧基）的烷基部分可以是直链或支链的，并且它们可以是环状的（例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基）或直链的或支化的并含有环状部分。

在此使用的术语“烷氧基”意为“-O-烷基”，其中“烷基”定义如上。

在此使用的术语“亚烷基”意为有两个可键合位点的烷基（即，-烷基-，其中烷基定义如上）。

在此使用的术语“治疗”涉及逆转、减轻、抑制发展或预防该术语所应用的疾病或病症或该疾病或病症的一种或多种症状。在此使用的术语“治疗”涉及如上述定义的“治疗”的治疗行为。

除非另有说明，在此使用的术语“卤素”指氟、溴、氯或碘。

式 I 的化合物可有手性中心，因此可存在不同的对映体和非对映异构体形式。本发明涉及式 I 化合物的所有光学异构体和所有其它的立体异构体、其所有的外消旋体和其它的混合物，以及含有这类异构体或混合物的所有药物组合物和使用这类异构体或组合物进行上述定义的治疗的方法。

上述式 I 还包括同位素标记的化合物，其等同于式 I 描述的那些化合物，但是实际上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子代替。可结合到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，诸如分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、

^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明的这些同位素标记的化合物，例如结合了诸如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素的那些可用于药物和/或底物的组织分布测定。氚化（即， ^3H ）和碳-14（即， ^{14}C ）同位素特别优选，因为它们容易制备和鉴别。此外，用较重同位素取代，诸如氘（即， ^2H ），可以提供一定的治疗益处，这源于更大的代谢稳定性，例如提高的体内半衰期或减小的剂量需求，并且因此在一些状况下可以是优选的。通过用易于获得的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂，同位素标记的本发明式 I 化合物一般可通过下文的方案和/或实施例所公开的程序制备。

本发明详述

式 I 化合物可根据方案 1-9 详述的并在下文讨论的方法制备。在下文的反应方案和讨论中，除非另有说明，X、Q、Y、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 以及结构式 I 定义如上文。

方案 1 详细描述了通式 I 化合物的制备方法，通式 I 中 R³ 是 (C₁-C₆) 烷氧基或氟、R² 是 CONR⁵R⁶、Y 是碳、Q 是碳、X 是碳和 R¹ 定义如上，前提条件是吡啶的氮原子不连接在仲烷基碳或芳基上。参考方案 1，式 0 的溴苯衍生物，其中 R³ 是甲氧基或氟，在干燥四氢呋喃中冷却到 -70℃，然后向其中加入正丁基锂的溶液。得到的溶液随后用 N-苄基吡啶-3-酮处理，将溶液温热到室温，生成相应的式 1 化合物。

或者，在四氢呋喃中的式 0 的苯衍生物，可在约 0℃ 到回流温度的温度用镁处理，优选开始在室温处理约 3 小时，然后加热至回流，使反应再进行 1 小时，随后向混合物中加入 N-苄基吡啶-3-酮。得到的溶液然后在约 0℃ 到回流温度的温度范围搅拌，优选在大约室温搅拌，生成相应的式 1 化合物。

在二氯乙烷中的用上述任一种方法制备的式 1 化合物随后用苯酚和氯化铝或另一种路易斯酸（例如氯化锌、三氟化硼醚合物）处理，得到的溶液在约 0℃ 到回流温度的温度范围搅拌，优选在约回流温度搅拌，生成相应的式 2 苯酚衍生物。然后用三氟甲烷磺酸酐或另一种适合的试剂如 N

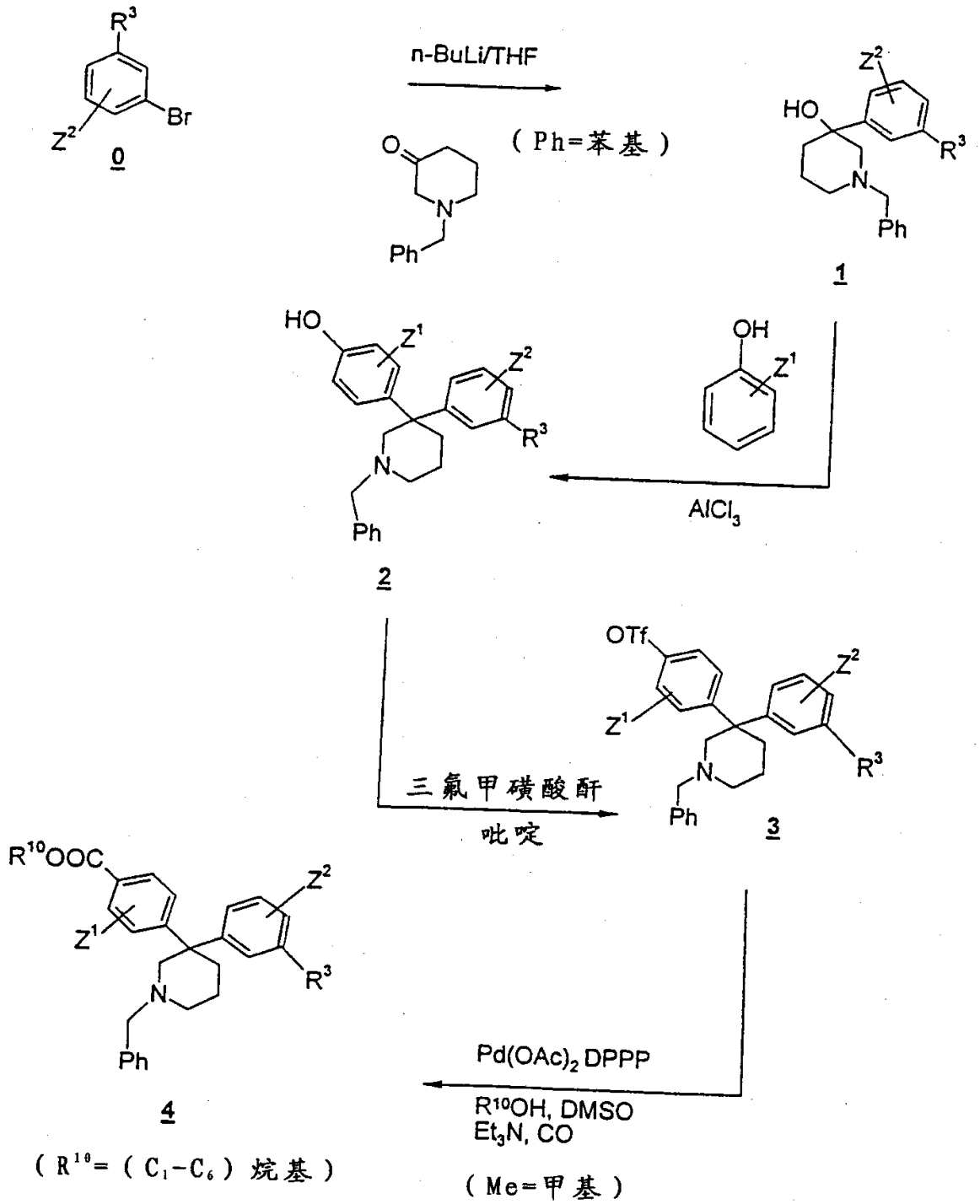
- 苯基三氟甲磺酰亚胺在诸如吡啶、三乙胺、另一种三烷基胺、碱金属氢化物或碱金属碳酸盐的碱存在下处理式 2 化合物，形成式 3 的三氟甲烷磺酸酯。该反应通常在二氯甲烷中在约 0℃ 到回流温度的温度范围进行，优选在约室温进行。

式 3 化合物在压力范围约 14-100psi 的一氧化碳气氛下置于二甲基亚砜和诸如甲醇或乙醇的低级链烷醇的溶液中，同时含有适合的三烷基胺碱（例如三乙胺）和醋酸钨与 1,3-二（二苯基膦基）丙烷（DPPP）、1,3-二（二苯基膦基）二茂铁（DPPF）或另一种适合的钨配体。还可使用其它适合的钨催化剂，诸如二（三苯基膦）钨二氯化物。该反应在约 20℃ - 100℃ 的温度范围进行。

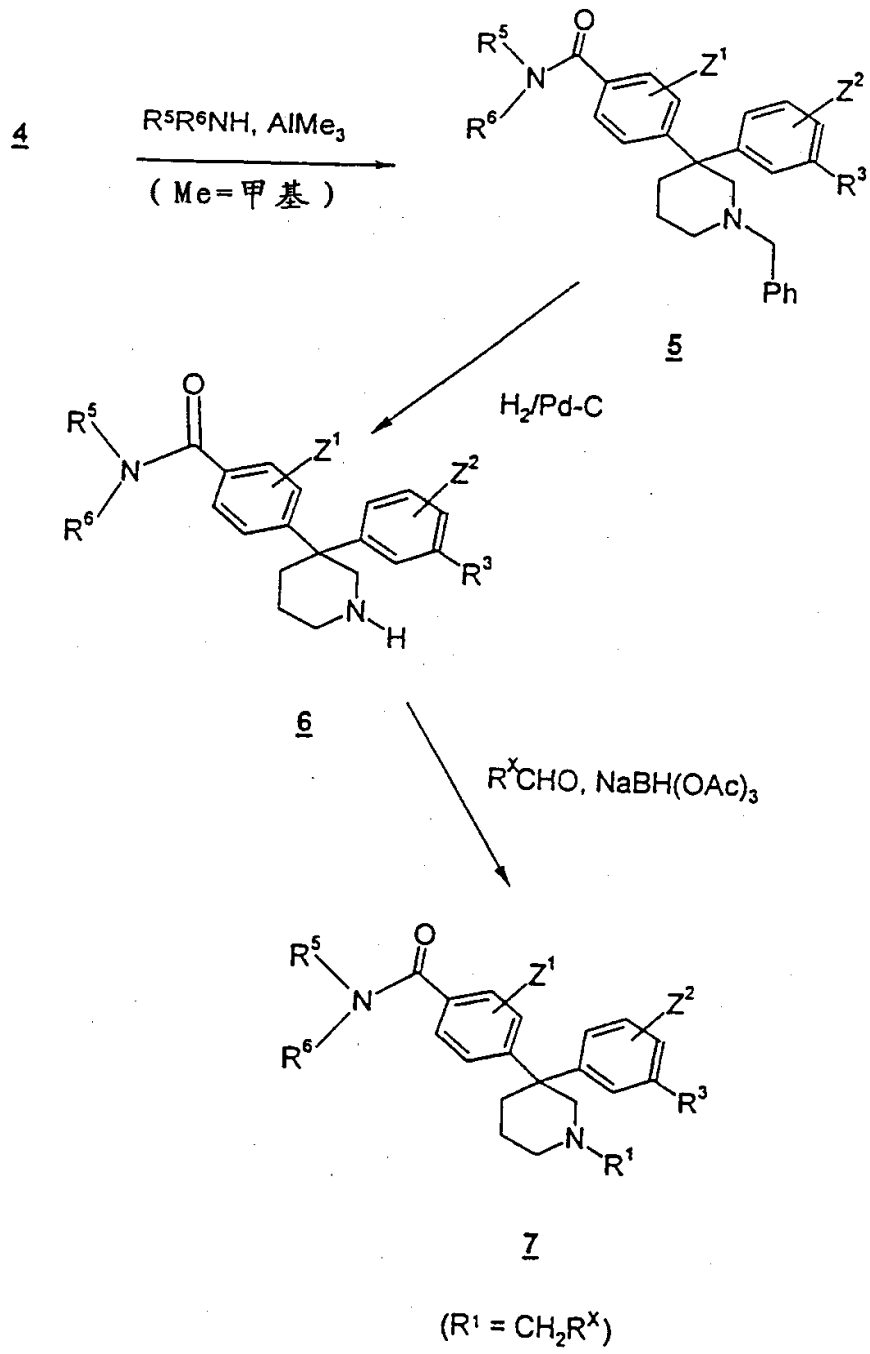
用伯或仲胺如二乙胺的铝氢化物在诸如二氯乙烷或甲苯的溶剂中在约 20℃ 至回流温度的温度范围、优选在约回流温度处理式 4 酯，生成相应的式 5 酰胺。在吡啶氮上的 R¹ 基团的性质变化可通过下列方法如方案 1 中工艺步骤（5→6→7）实现。式 5 化合物在压力范围约 14-100psi 的氢气气氛下置于乙醇或另一种诸如乙酸或甲醇的溶剂中生成相应的式 6 化合物。该反应通常在约 0℃ 至回流温度的温度进行，优选在约室温进行。

用醛和三乙酰氧基硼氢化钠或另一种还原剂（例如硼氢化钠或氰基硼氢化钠）在二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或另一种适合的诸如甲醇、乙醇或甲苯的溶剂中在约 0℃ - 100℃ 的温度范围、优选在约室温处理式 6 化合物，生成需要的式 7 化合物。

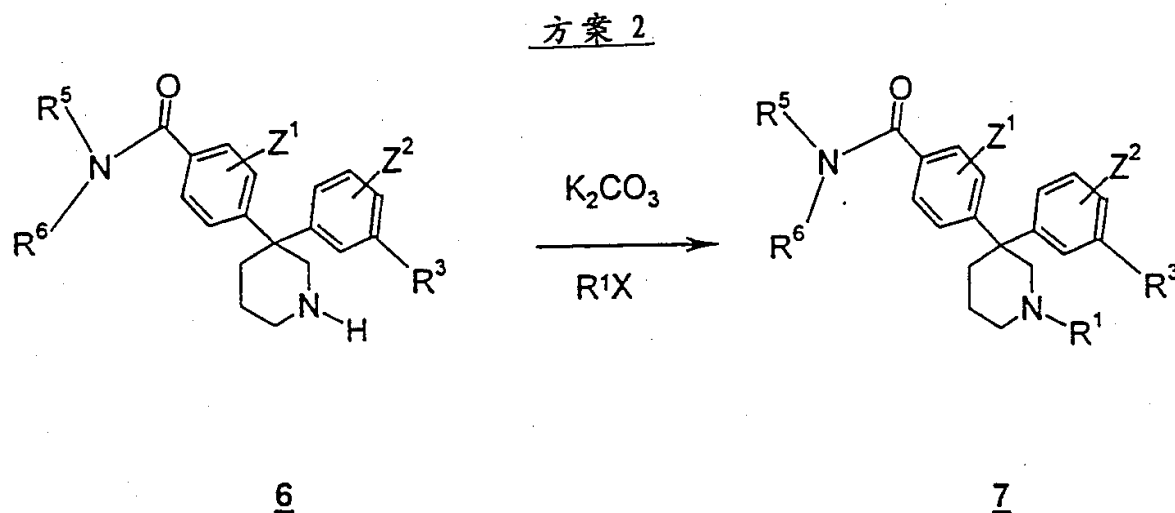
方案 1



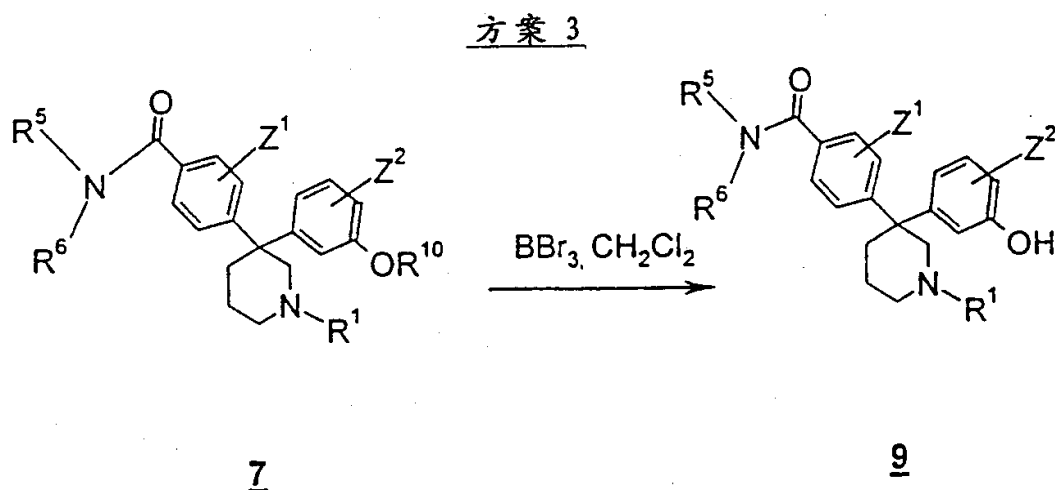
方案 1 (续)



其中 R^1 是经芳基部分或伯或仲烷基部分连接到哌啶氮上的基团的式 I 化合物可通过用式 R^1X 的烷基化或芳基化试剂和钠或钾的碳酸盐或另一种碱金属碳酸盐或碳酸氢盐在诸如二甲基甲酰胺、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷的溶剂中在约 $20^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ 的温度如下述方案 2 处理相应的式 6 化合物制备, 其中 X 是离去基团, 诸如氯、溴、碘、三氟甲磺酸根 (OTf)、甲磺酸根 (OMs) 或甲苯磺酸根 (Ots)。

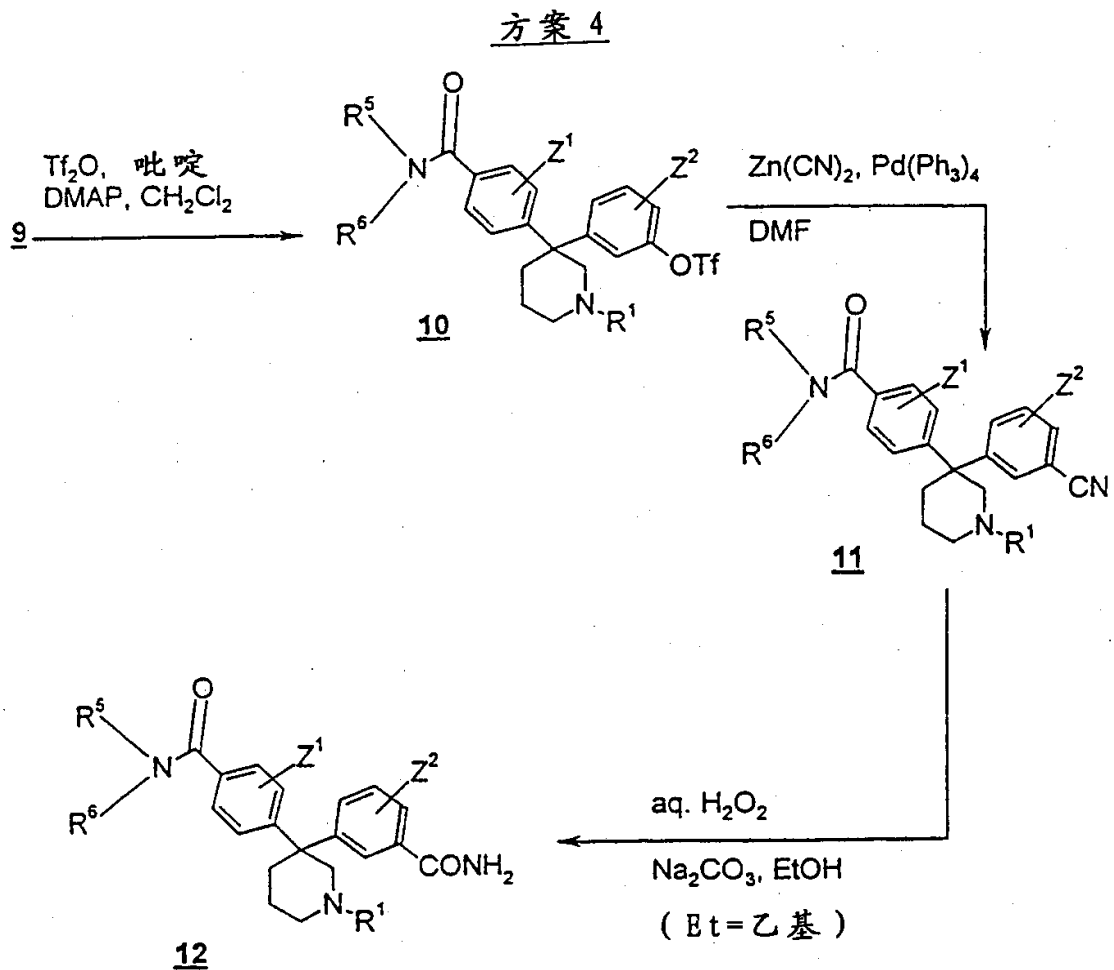


可通过在二氯甲烷中用三溴化硼, 或用含水的氢溴酸和乙酸, 或在二甲基甲酰胺中用乙硫醇钠, 在约 0°C 至回流温度的温度范围如方案 3 所示将相应的式 7 烷基醚 (其中 R^{10} 是 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ 烷基) 去保护制备其中 R^3 是羟基的通式 I 化合物。当使用三溴化硼时优选室温, 当使用氢溴酸/乙酸时优选回流温度, 当使用乙硫醇钠时优选约 $100 - 120^\circ\text{C}$ 。

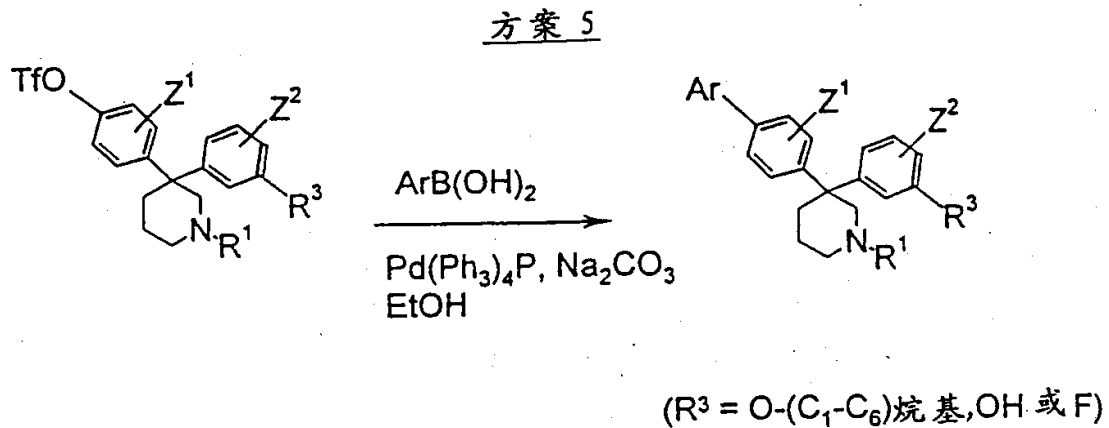


在诸如吡啶的碱或如三乙胺的三烷基胺存在下, 并在诸如二氯甲烷的溶

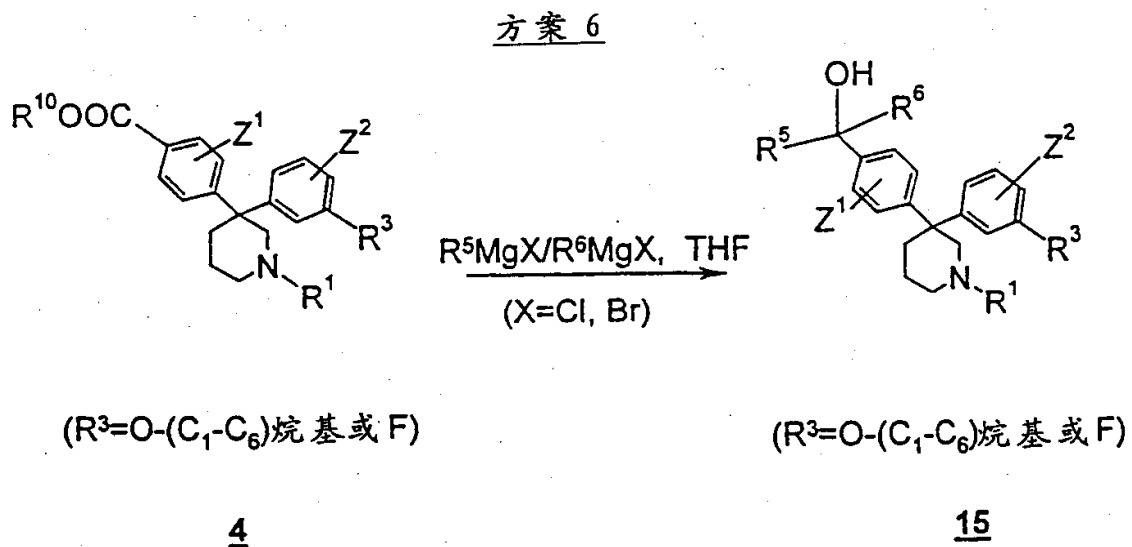
剂中在二甲基氨基吡啶存在下，在 -40°C 至回流温度、优选在 0°C ，通过加入三氟甲磺酸酐将式 9 的酚转化成式 10 的三氟甲磺酸酯可得到式 12 的羧酰胺。随后用氰化锌和诸如四(三苯基膦)钯的钯催化剂在诸如二甲基甲酰胺或甲苯的溶剂中、在约 0°C 至回流温度的温度、优选约在回流温度，将式 10 的三氟甲磺酸酯转化为式 11 的腈。用过氧化氢和在乙醇中的碳酸钠，在约 0°C 至回流温度的温度范围，优选约在室温处理，将式 11 的腈转化为式 12 的羧酰胺。



可在诸如乙醇或甲苯的溶剂中，在诸如四(三苯基膦)钯的钯催化剂和三烷基胺碱(例如三乙胺)或碱金属碳酸盐碱的存在下，如下述方案 5 所示，用芳基或杂芳基硼酸对式 3 化合物的有机金属偶合制备其中 R^3 是甲氧基、羟基或氟并且 R^2 是芳族或杂芳族部分的通式 I 的化合物(在方案 5 中称作式 14 化合物)，其中芳基和杂芳基定义如 R^1 和 R^2 。该反应通常在约室温到回流温度的温度范围进行，优选在大约回流温度进行。



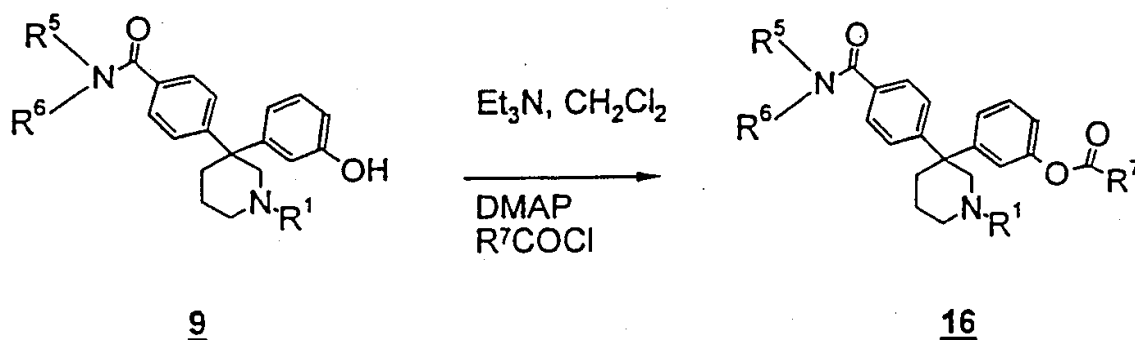
如方案 6 所示, 用烷基格氏试剂或烷基锂试剂, 在诸如乙醚或四氢呋喃的溶剂中, 在约-78℃至回流温度的温度范围, 优选在室温开始并加热到回流温度, 对式 4 的酯进行处理, 制备其中 R³ 是氟或甲氧基和 R² 是甲醇(carbinol)如二乙基甲醇的通式 I 化合物 (在方案 6 中称作式 15 的化合物)。



使用方案 3 和 4 中描述的和上述合成式 12 羧酰胺所述的方法, 式 14 (方案 5) 和 15 (方案 6) 的化合物可转化为类似的其中 R³ = CONH₂ 的化合物。

如方案 7 所述, 在吡啶或诸如三乙胺的三烷基胺存在下, 在二氯甲烷、四氢呋喃或另一种适合的溶剂中, 在约-78℃至回流温度的温度范围, 优选在室温, 用酰基氯处理式 9 的酚, 可制备通式 16 的化合物。

方案 7



方案 8 描述了制备其中 Q 是氧、R³ 是甲氧基、羟基、R² 是 CONR⁵R⁶ 和 R¹ 定义如上文的通式 I 化合物的方法。参照方案 8，其中 R³ 是甲氧基或氟的式 17 溴苯衍生物在干燥四氢呋喃中冷却到 -70℃，用正丁基锂的溶液处理。得到的溶液然后用适当取代的式 18 的芳基醛处理，将溶液温热到室温，得到相应的式 19 化合物。

或者，可用镁处理在四氢呋喃中的式 17 苯衍生物，温度为约 0℃ 至回流温度、优选在室温开始并保持 3 小时，然后加热至回流再进行反应约 1 小时，其后向混合物中加入式 18 的芳基醛。得到的溶液然后在约 0℃ 至回流温度的温度范围、优选在室温进行搅拌，生成相应的式 19 化合物。

可使用 Swern 氧化反应制备式 20 的化合物。因此，三氟乙酸酐在二氯甲烷中的溶液在约 -78℃ 至室温的温度范围、优选在 -78℃ 用 DMSO 处理，向该混合物中加入式 19 化合物在二氯甲烷中的溶液，随后加入诸如三乙胺的三烷基胺碱。将混合物温热至室温，生成相应的式 20 化合物。或者，在诸如二氯甲烷的溶剂中，在约 -78℃ 至回流温度，优选在约室温，通过加入重铬酸吡啶鎓氧化式 19 化合物制备式 20 的化合物。

式 20 的化合物可转化为式 21 的化合物，即，通过在碘化锌存在下，在诸如二氯甲烷的溶剂中，在约 -78℃ 至回流温度，优选在约室温，加入三甲基甲硅烷基氟化物，随后用氢化铝锂或另一种诸如二异丁基氢化铝的金属氢化物源在诸如二氯甲烷的溶剂中，在约 -78℃ 至回流温度，优选在 0℃，处理中间体氟醇。

在诸如甲苯或四氢呋喃的溶剂中，在约 -40℃ 至回流温度的温度范围、

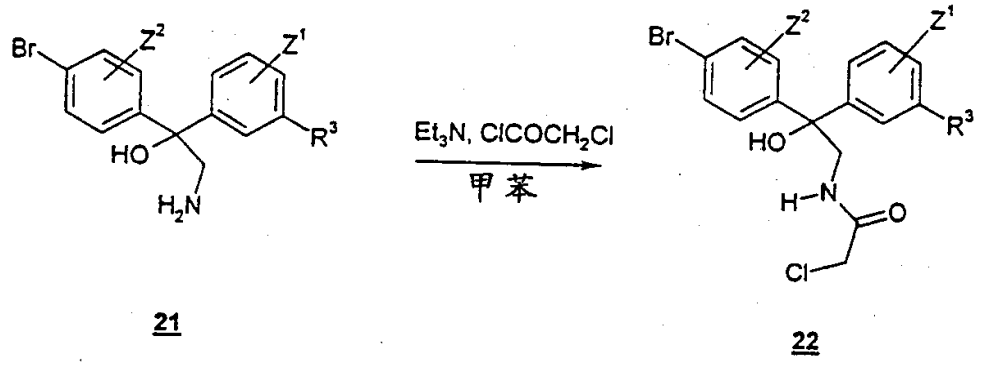
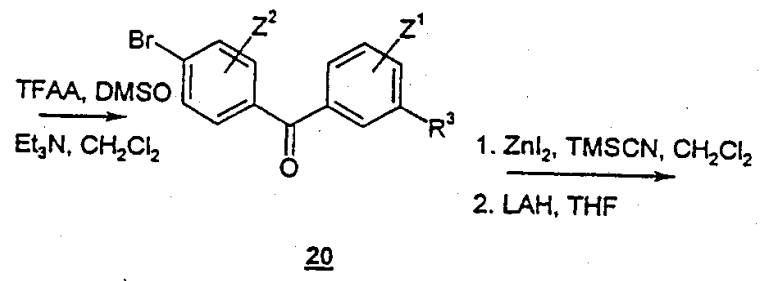
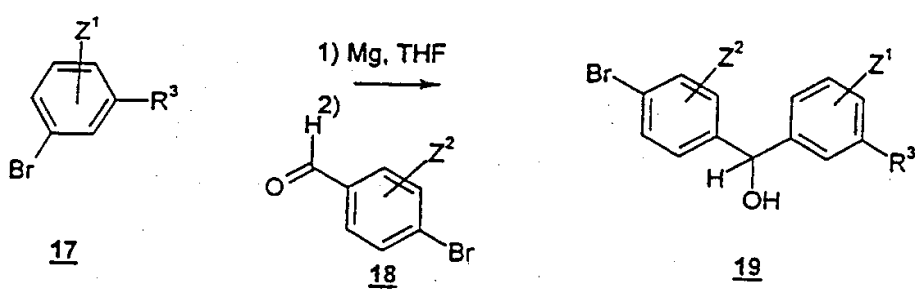
优选在 0℃，用诸如三乙胺的三烷基胺碱和氯乙酰氯处理式 21 的化合物，得到相应的式 22 化合物。随后在诸如四氢呋喃或甲苯的溶剂中，用金属醇化物，优选叔丁醇钾，在约 -40℃ 至回流温度的温度范围、优选在约室温，处理得到的式 22 化合物的稀溶液，生成相应的式 23 衍生物。在诸如二氯甲烷的溶剂中、在约 -78℃ 至回流温度的温度范围、优选在 0℃ 使式 23 衍生物与氯化铝锂或另一种诸如二丁基氯化铝的金属氢化物源反应生成相应的式 24 化合物。

当 R¹ 不是在仲烷基碳或芳基处连接到吗啉氮上时，通过式 24 化合物与醛和三乙酰氧基硼氢化钠或另一种还原剂（例如硼氢化钠或氰基硼氢化钠）在二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷或另一种适合的诸如甲醇、乙醇或甲苯的溶剂中，在约 0℃-100℃ 的温度范围、优选在约室温进行反应，可将 R¹ 基团加到式 24 化合物的吗啉氮上。该反应生成需要的式 25 化合物。当 R¹ 由芳基部分或伯或仲烷基部分连接到吗啉氮上时，其可使用方案 2 和上文所述的方法加到式 24 的化合物上。通过使用那些与制备方案 2 式 7 化合物相同的条件烷基化或杂芳基化相应的式 24 化合物可制备式 25 化合物。

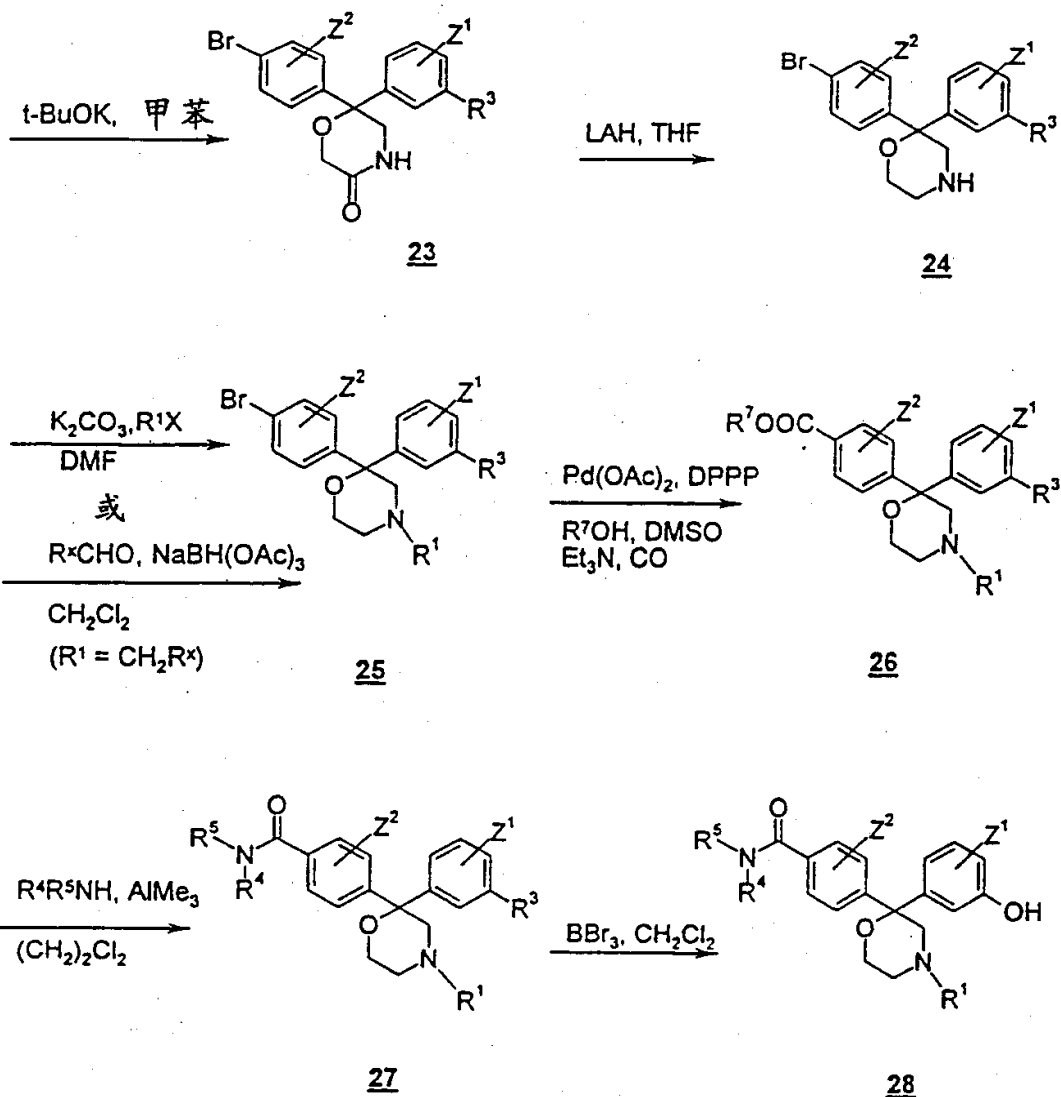
然后将式 25 化合物在压力范围约 14-100psi 的一氧化碳气氛下置于二甲基亚砷和诸如甲醇或乙醇的低级链烷醇溶液中，用适合的三烷基胺碱（例如三乙胺）以及醋酸钨和 1, 3-二（二苯基膦基）丙烷（DPPP）或另一种适合的钨配体，生成需要的式 26 化合物。还可以使用其它适合的钨催化剂，诸如二（三苯基膦）二氯化钨。该反应可以在约 20℃-100℃ 的温度范围、优选在约 70℃ 进行。用伯或仲胺如二乙胺的铝氢化物在诸如二氯乙烷或甲苯的溶剂中在约 20℃ 至回流温度的温度范围、优选在约回流温度处理式 26 的酯，生成相应的式 27 酰胺。

通过将式 27 的相应烷基醚（其中 R³ 是 OR¹⁰ 且 R¹⁰ 是 (C₁-C₆) 烷基）在二氯甲烷中用三溴化硼、或用含水的氢溴酸和乙酸、或在二甲基甲酰胺中用乙硫醇钠在约 0℃ 至回流温度的温度范围如方案 3 所述脱保护可制备其中 R³ 是羟基的式 28 化合物。当使用三溴化硼时，优选室温，当使用氢溴酸/乙酸时，优选回流温度，当使用乙硫醇钠时，优选约 100-120℃。

方案 8



方案 8 (续)



使用在方案 5 中图解并在上文描述的方法可将式 25 化合物转化为相应的其中溴取代基被芳族或杂芳族取代基代替的化合物。使用上文描述并在方案 6 中图解的方法可将式 26 化合物转化为相应的其中 R² 是 -C(OH)R⁵R⁶ 而不是 -COOR⁷ 的化合物。使用上文描述并在方案 4 和 7 中图解的分别用于制备式 12 (方案 4) 和 16 (方案 7) 化合物的方法可将式 28 化合物衍生生成相应的其中 R³ 是 -CONH₂ 和 -OC(=O)R⁷ 的化合物。

方案 9 图解了用于制备其中 X 是氮、R³ 是甲氧基、羟基、R² 是 CONR⁵R⁶ 和 R¹ 定义如上文的通式 I 化合物的方法。参照方案 9, 通过用氢氧化钠和 2-溴吡啶或式 30 的 2-卤代吡啶衍生物在二甲基甲酰胺或在另一种适合的诸如四氢呋喃的溶剂中, 在约 0℃ 至回流温度的温度, 优选在约 60℃,

处理式 29 的苯基乙腈衍生物，可得到式 31 化合物。

用氢氧化钠在二甲基甲酰胺或在另一种适合的诸如四氢呋喃的溶剂中，在约 0℃ 至回流温度的温度，优选在 60℃，处理式 31 的化合物，随后用诸如 1-溴-3-氯丙烷的烷基化试剂在约 0℃ 至回流温度的温度、优选在约 60℃ 处理，生成相应的式 32 化合物。

用诸如二异丁基氢化铝或另一种适合的诸如氢化铝锂的还原性金属氢化物源在诸如二氯甲烷的溶剂中，在约 -78℃ 至回流温度的温度，优选在约 -78℃，并逐渐温热至室温，还原式 32 化合物的氰基，在饱和的罗谢尔盐水溶液中剧烈搅拌后，得到相应的式 33 化合物。

当 R^1 不在芳基部分或仲烷基碳处连接吡啶氮时，式 33 化合物可通过与醛和三乙酰氧基硼氢化钠或另一种还原剂（例如，硼氢化钠或氰基硼氢化钠）在二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷或另一种适合的诸如甲醇、乙醇或甲苯的溶剂中，在约 0-100℃ 的温度、优选在约室温下反应转化为相应的式 34 化合物。当 R^1 通过芳基部分或伯或仲烷基碳连接吡啶氮时，可使用类似于方案 2 中制备式 7 化合物的那些条件，通过通式 33 化合物的烷基化或杂芳化制备式 34 化合物。

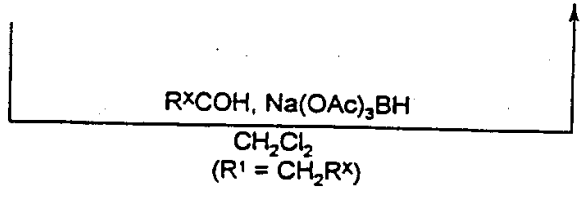
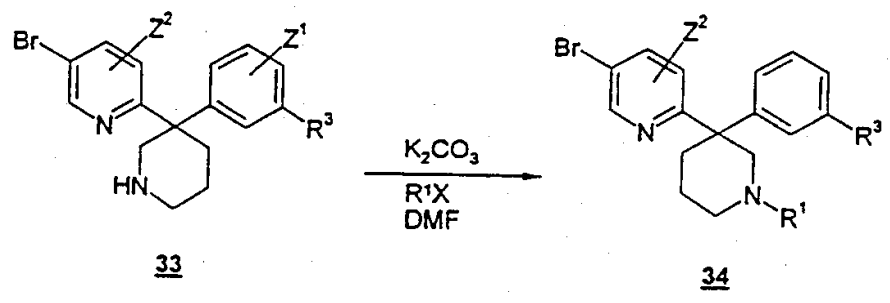
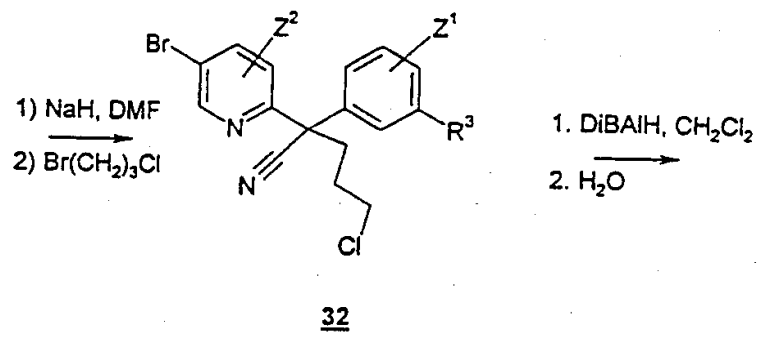
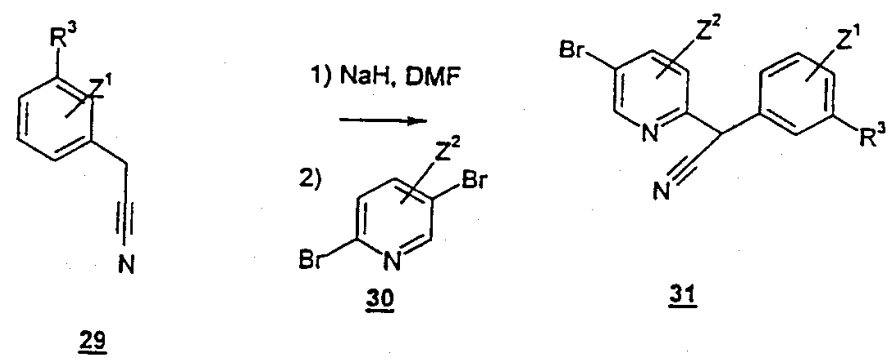
式 34 化合物随后在压力在约 14-100psi 的一氧化碳气氛下置于二甲基亚砷和诸如甲醇或乙醇的低级链烷醇溶液中，使用适合的三烷基胺碱（例如三乙胺）和醋酸钨用 1, 3-二（二苯基膦基）丙烷（DPPP）或另一种适合的钨配体。还可使用其它适合的钨催化剂诸如二（三苯基膦）二氧化钨。该反应通常在约 20-100℃ 的温度进行，生成需要的式 35 化合物。

用伯胺或仲胺如二乙胺的铝氧化物在诸如二氯乙烷或甲苯的溶剂中，在约 20℃ 至回流温度的温度，优选在约回流温度，处理式 35 的酯，生成相应的式 36 酰胺。

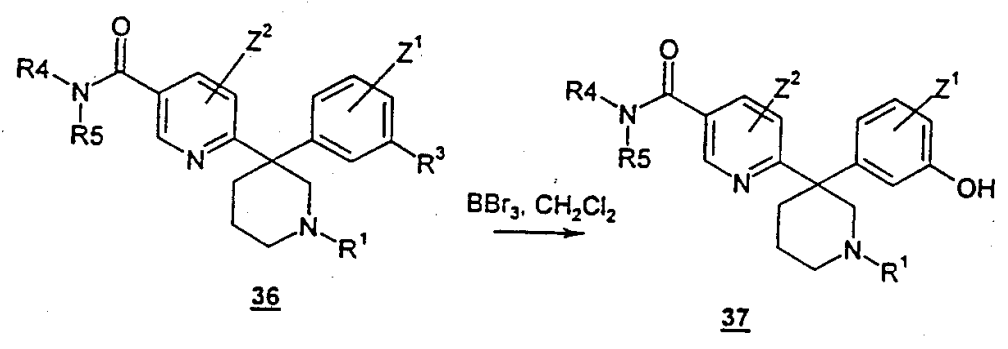
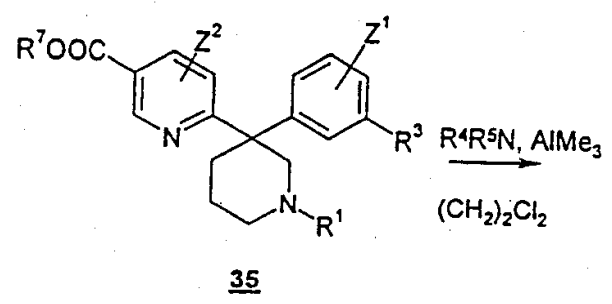
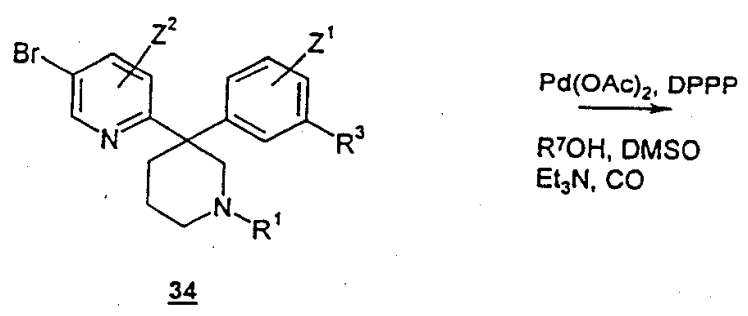
如方案 3 所示，通过用在二氯甲烷中的三溴化硼、或用含水氢溴酸和醋酸、或用在二甲基甲酰胺中的乙硫醇钠在约 0℃ 至回流温度的温度将式 36 的相应烷基醚（其中 R^3 是 OR^{10} ， R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷基）脱保护，可制备其中 R^3 是羟基的式 37 化合物。当使用三溴化硼时，优选室温；当使用氢溴

酸/醋酸时, 优选回流温度; 当使用乙硫醇钠时, 优选约 100 - 120℃。

方案 9



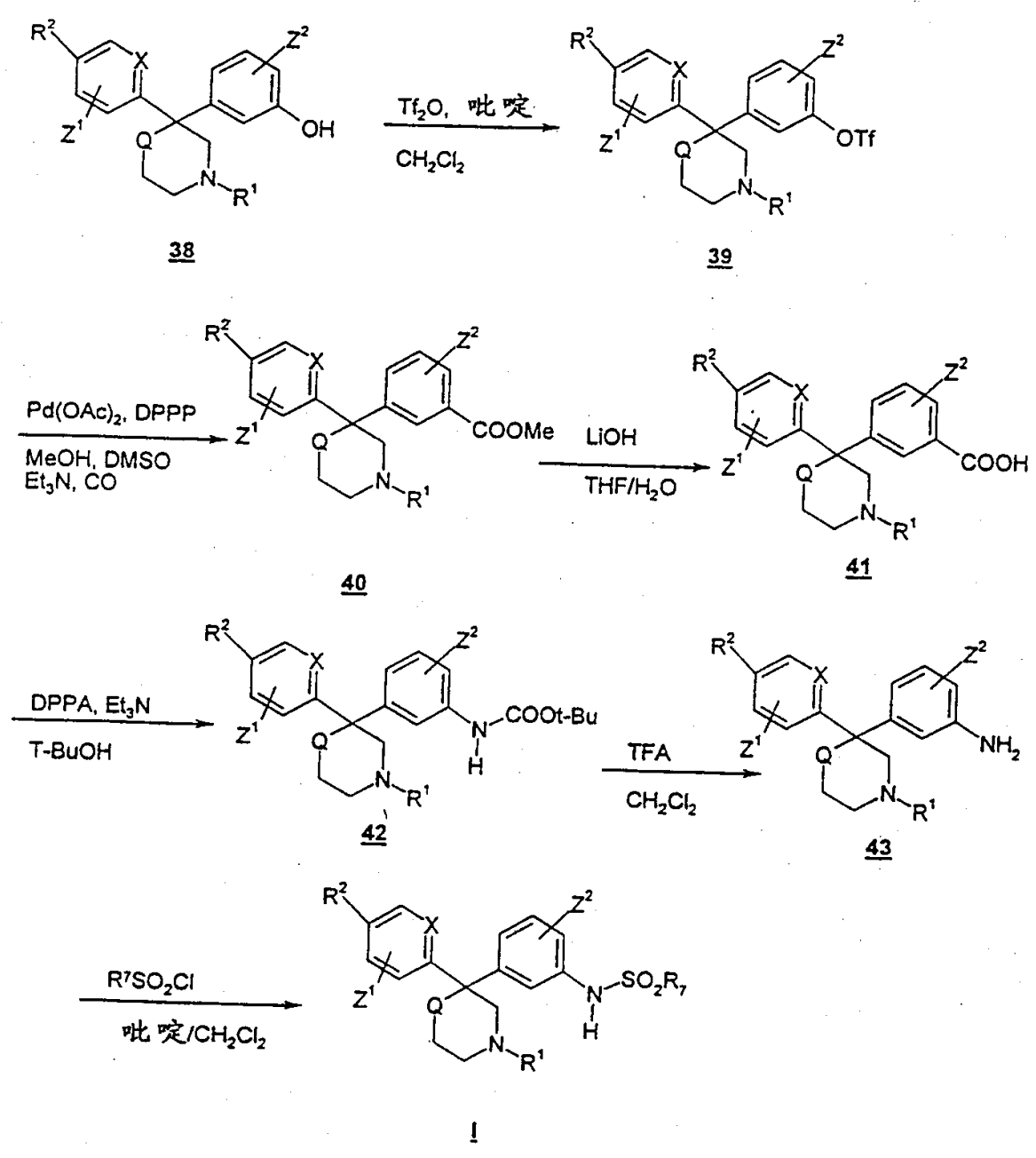
方案 9 (续)

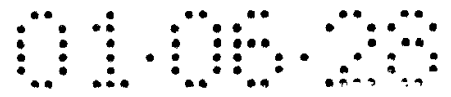


使用在方案 5 中图解并在上文描述的方法可将式 34 化合物转化为相应的其中溴取代基被芳族或杂芳族取代基代替的化合物。使用上文描述并在方案 6 中图解的方法可将式 35 化合物转化为相应的其中 R^2 是 $-C(OH)R^5R^6$ 而不是 $-COOR^7$ 的化合物。使用上文描述并在方案 4 和 7 中图解的分别用于制备式 12 (方案 4) 和 16 (方案 7) 化合物的方法可将式 37 化合物衍生生成相应的其中 R^3 是 $-CONH_2$ 和 $-OC(=O)R^7$ 的化合物。

方案 10 图解了一种制备其中 R^3 是 $NHSO_2R^7$ 的通式 I 化合物的方法。参照方案 10, 通过方案 1 和 4 图解并在上文描述的方法将式 38 的酚转化为式 39 的三氟甲磺酸酯, 随后通过方案 1 图解并在上文描述的方法三氟甲磺酸酯转化成式 40 的酯。然后通过用氢氧化锂在水/THF 溶液中在约室温水解, 式 40 的酯可转化为式 41 的羧酸。用二苯基磷酰基叠氮化物和三乙胺在叔丁醇溶剂中在约回流温度处理得到的式 41 羧酸, 生成相应的式 42 氨基甲酸叔丁基酯。用三氟乙酸在二氯甲烷中酸处理式 42 的氨基甲酸酯, 生成相应的式 43 苯胺。式 43 的苯胺可随后与磺酰氯在诸如吡啶或三乙胺的碱存在下反应, 生成需要的式 I 的磺酰胺。该反应优选在诸如二氯甲烷、二氯乙烷或 THF 的极性溶剂中、在约 0°C 至约溶剂的回流温度的温度进行。

方案 10





制备其中 R^3 是 OH 、 $NHSO_2R^7$ 、 $C(OH)R^7R^8$ 或 $C(=O)NHR^7$ 的式 I 化合物的优选方法是制备其中 R^3 是 $O-(C_1-C_6)$ 烷基的类似化合物，然后将其用本领域公知的并在前文方案中图解的标准方法进行衍生。

在方案 1-9 的方法中使用的原料或者是可从市场购得的，从文献已知的或者是可由可从市场购得或已知的化合物用本领域公知的方法或如上文所述容易地制备的。

除非另有说明，上述各个反应的压力不是严格要求的。通常，反应在约 1-3 大气压的压力进行，优选在环境压力（约 1 大气压）下进行。

在前述实验部分没有特定描述的其它式 I 化合物的制备可使用上述反应的组合得以实现，这对于本领域的技术人员是显而易见的。

碱性的式 I 化合物能与多种无机或有机酸形成多种不同的盐。可用于制备本发明碱性化合物的药学可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些，即，含有药学可接受的阴离子的盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐或酸式柠檬酸盐、酒石酸盐或酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐和双羟萘酸盐[即，1,1'-亚甲基-二(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。尽管这类盐对于动物给药必须是药学可接受的，但是，通常在实践中可取的是开始将式 I 化合物从反应混合物中作为药学不可接受的盐分离，然后通过用碱性试剂处理将后者简单地转化为游离碱，随后将游离碱转化成药学可接受的酸加成盐。通过用基本上等当量的所选择的无机或有机酸在含水溶剂介质中或在诸如甲醇或乙醇的合适有机溶剂中处理碱性化合物容易地制备本发明碱性化合物的酸加成盐。通过小心地蒸发溶剂，得到需要的固体盐。

酸性的式 I 化合物可与各种药学可接受的阳离子形成碱盐。这些盐用常规技术制备。作为制备本发明药学可接受碱盐的试剂使用的化学碱是与酸性式 I 化合物形成无毒碱盐的那些。这类无毒碱盐包括那些来自诸如钠、钾、钙和镁等药学可接受的阳离子。通过用含有所需的药学可接受阳离子的水溶液处理相应的酸性化合物，然后蒸发得到的溶液至干，优选在减压下进行，可容易地制备这些盐。或者，还可通过混合酸性化

合物的低级链烷醇溶液和所需的碱金属醇盐，然后用上文所述的相同方法蒸发得到的溶液至干而制备它们。无论何种情况，优选使用化学计量的试剂以确保反应完全和最大量地生成所需的最终产物。

式 I 化合物和其药学可接受盐（下文还共同称为“本发明的活性化合物”）用于神经变性、精神病和药物或酒精诱导的缺陷的治疗，并且是有效的阿片样受体配体。本发明的活性化合物因此可用于治疗疾病和病症，诸如那些前文列举的，其可通过调节对阿片样受体的结合治疗。

式 I 化合物结合各种阿片样受体的能力和它们在这类受体上的功能活性可确定如下。对 δ 阿片样受体的结合可使用本领域公知的方法确定，诸如 Lei Fang 等人在 *J. Pharm. Exp. Ther.*, 268, 1994, 836-846 和 Contreras 等人在 *Brain Research*, 604, 1993, 160-164 中提及的。

在下列结合和功能分析的描述中，使用下列缩略语和术语。

DAMGO 是 [D-Ala², N-MePhe⁴, Gly⁵-ol] 脑啡肽。

U69593 是 ((5a, 7a, 8b)-(+) -N-甲基-N-(7-[1-吡咯烷基]-1-氧杂螺[4.5]癸-8-基)-苯乙酰胺)。

SNC-80 是 (+)-4-[(α R)- α ((2S, 5R)-4-烯丙基-2, 5-二甲基-1-哌嗪基)-3-甲氧基苄基]-N,N-二乙基苯甲酰胺。

nor BNI 是 nor-binaltorphimine。

CTOP 是 1, 2-二硫杂-5, 8, 11, 14, 17-五氮杂环二十烷，环状肽衍生物 DPDPE 是 [D-en², D-Pen⁵] 脑啡肽)。

[³H]-DAMGO、[³H]-U69593、nor BNI 和 CTOP 分别购自 DuPont, Amersham International, RBI 和 DuPont, Amersham International, RBI 和 DuPont。

[³H]-SNC80 由 Amersham International 制备。

阿片样 (μ 和 κ) 受体结合分析可在豚鼠脑膜制品中进行。结合分析可在 25°C 在 50mM Tris (pH 7.4) 缓冲液中进行 60 分钟。[³H]-DAMGO (2nM) 和 [³H]-U-69, 593 (2nM) 可分别用于标记 μ 和 κ 受体结合点。蛋白质浓度可为约 200 μ g/孔。非特异性结合可用 10 μ M 纳络酮定义。

δ 受体结合分析可在表达人 δ 受体的 CHO 细胞稳定系中进行。结合分

析可在 25℃ 在 50mM Tris (pH 7.4) 缓冲液中进行 120 分钟。 [³H]-SNC-80 可用于标记 δ 受体的结合点。蛋白质浓度可为约 12.5 μ g/孔。非特异性结合可用 10 μ M 纳络酮定义。

结合反应可通过经玻璃纤维过滤器快速过滤而结束，用冰冷的 50mM Tris 缓冲液 (pH 7.4) 清洗样品。

在 δ 、 μ 和 κ 阿片样受体上的激动活性可测定如下。

如下所述，在两个分离的组织中研究阿片样 (δ 、 μ 和 κ) 活性，即，小鼠输精管 (MVD) (δ) 和附带纵肌的豚鼠肠肌丛 (GPMP) (μ 和 κ)。

MVD (DC 1 种, Charles River, 25-35g) 悬浮在 15ml 含组成 (mM) 如下的无 Mg^{++} Krebs 缓冲液的器官浴中: NaCl, 119; KCl, 4.7; $NaHCO_3$, 25; KH_2PO_4 , 1.2; $CaCl_2$, 2.5 和葡萄糖, 11。缓冲液用 95% 的 O_2 和 5% 的 CO_2 充气。组织悬浮在铂电极之间，连接一个张力为 500mg 的等距传感器，用 1 毫秒脉冲宽度的 0.03Hz 脉冲以超大电压刺激。通过回归分析在 300nM μ -选择性拮抗剂 CTOP 存在下抑制电诱导收缩的浓度-响应曲线测定 IC_{50} 值。该试验用于测量 δ 激动。

附带纵肌的豚鼠 (Porcellus 种, 雄性, 450 - 500g, Dunkin Hartley) 肠肌丛以 1g 张力悬浮在 Krebs 缓冲液中，用 1 毫秒脉冲宽度的 0.1Hz 脉冲以超大电压刺激。在 10nM nor-BNI 存在下测定 μ 官能活性，在试验的最后加入 1 μ M 的 μ 选择性激动剂 DAMGO 以确定最大响应。该试验用于测量 μ 激动。

κ 官能活性在 1 μ M CTOP 存在下测定，在试验的最后加入 1 μ M κ 选择性激动剂 U-69,593 以确定最大响应。对于试验化合物，所有颤搐高度的抑制表达为用标准激动剂获得的抑制的百分比，以及测定的相应 IC_{50} 值。

下面的方法可用于测定本发明的治疗剂作为激动剂和作为 δ 阿片样受体拮抗剂的活性。

细胞培养: 表达人 δ 阿片样受体的中国仓鼠卵巢细胞每周两次通过 Hamis F-12 培养基和含有 10% 胎牛血清和 450 μ g/mL 潮霉素的 L-谷氨酰胺。在实验前 3 天制备分析用细胞。在三颈瓶中加入 15ml 0.05% 的胰蛋白酶/EDTA，旋转并倾倒，进行清洗。再加入 15ml 0.05% 的胰蛋白酶/EDTA，

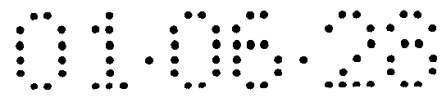
将烧瓶置于 37℃ 恒温箱内 2 分钟。通过侧倾从烧瓶中取出细胞，上层清液倒入一个 50ml 试管中。然后向烧瓶中加入 30ml 培养基以终止胰蛋白酶的作用，随后倾倒入 50ml 试管中。然后将试管在 1000rpm 离心 5 分钟，倒出培养基，将颗粒重新悬浮在 10ml 培养基中。用台盼蓝评价细胞的生存能力，将细胞计数并以 7500 个细胞/孔的密度涂于 96 孔聚-D-赖氨酸涂敷的平皿中。

拮抗剂试验板：分析前 3 天涂敷的细胞用 PBS 洗涤 2 次。平皿置于 37℃ 水浴中。50 μ l 分析缓冲液 (PBS, 葡萄糖 1mg/ml, 5mM MgCl₂, 30mM HEPES, 66.7 μ g/ml 的 IBMX) 随后加入指定的孔。然后在指定的孔中加入 50 微升适合的药物，计时 1 分钟。然后在适当的孔中加入 50 微升 10 μ M 福斯高林+0.4nM DPDPE (最后分析浓度为 5 μ M 福斯高林, 0.2nM DPDPE)，计时 15 分钟。通过在所有孔中加入 10 μ l 6N 高氯酸终止反应。在所有孔中加入 13 μ l 5N 的 KOH 用于中和，在所有孔中加入 12 μ l pH 7.4 的 2M Tris 用于稳定。在定轨振荡器上振荡混合 10 分钟，在标度 7 离心 10 分钟。等分至 3H 平皿中。

激动剂试验板：分析前 3 天涂敷的细胞用 PBS 洗涤 2 次。平皿置于 37℃ 水浴中。50 μ l 分析缓冲液 (PBS, 葡萄糖 1mg/ml, 5mM MgCl₂, 30mM HEPES, 66.7 μ g/ml 的 IBMX) 随后加入指定的孔。然后在指定的孔中加入约 50 微升适合的药物 + 10 μ M 福斯高林 (最后分析浓度为 5 μ M 福斯高林)，计时 15 分钟。通过在所有孔中加入 10 μ l 6N 高氯酸终止反应。在所有孔中加入 13 μ l 5N 的 KOH 用于中和，在所有孔中加入 12 μ l pH 7.4 的 2M Tris 用于稳定。在定轨振荡器上振荡混合 10 分钟，在标度 7 离心 10 分钟。等分至 3H 平皿中。

两个试验板均置于 Amersham 3H cAMP 结合试剂盒中过夜，用 50mM Tris HCl pH7.4 在 4℃ 用 Skatron 在预先由 0.5%PEI 浸湿的 GF/B 过滤器上收集。滤垫可空气干燥过夜，然后和 20ml Betaplate 闪烁混合物一起置于袋中，每个样品在 Betaplate 计数器上计数 60 秒。使用 Excel 分析数据。

本发明的组合物可以常规方法使用一种或多种药学可接受的载体配制。因此，本发明的活性化合物可配制用于口服、经颊、透皮 (例如，



贴剂)、鼻内、非肠道(例如静脉内、肌内或皮下)或直肠给药,或配制成用于吸入或吹入给药的适合剂型。

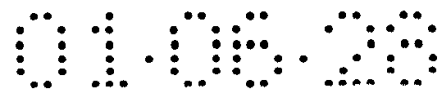
对于口服给药,药物组合物可采取例如片剂或胶囊形式,其以常规方法用药学可接受的赋型剂制备,诸如粘合剂(例如预凝胶化的玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填料(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙);润滑剂(例如硬酯酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如土豆淀粉或淀粉乙醇酸钠);或湿润剂(例如十二烷基硫酸钠)。片剂可以用本领域公知的方法包衣。用于口服给药的液体制剂可采取例如溶液、糖浆剂或悬浮液形式,或其可以作为干燥产品存在,用于在服用前与水或其它适合的赋形剂配合。这类液体制剂可以常规方法使用药学可接受的添加剂一起制备,诸如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化的食用油脂);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水赋形剂(例如杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。

对于经颊给药,组合物可采用片剂或锭剂的形式,用常规方法配制。

本发明的活性化合物可配制成通过包括使用常规的导管插入技术或输入的注射肠胃外给药的剂型。用于注射的制剂可和加入的防腐剂一起以单位剂形存在,例如在安瓿中,或在多剂量容器中。组合物可以采用在油性或含水赋形剂中的悬浮液、溶液或乳液形式,并且可以含有配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可采用粉末的形式,用于在使用前和适合的赋形剂如无菌无热原水重新配制。

本发明的化合物还可以配制成直肠给药组合物,诸如栓剂或灌肠剂,例如含有常规的栓剂基质,诸如可可脂或其它甘油酯。

对于鼻内给药或吸入给药,本发明的活性化合物可从抽吸喷雾容器中通过患者挤压或抽吸以溶液或悬浮液的形式方便地释放,或作为气雾剂喷雾剂型借助使用适合的推进剂如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体从加压的容器或喷雾器释放。在加压气雾剂的情况下,可以通过限定阀门释放计量量确定剂量单元。加压容器或喷雾器可含有活性化合物的溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入



器的胶囊或药筒（例如由明胶制备）可配制成含有本发明化合物和适合的诸如乳糖或淀粉的粉末基质的粉末混合物。

通常，式（I）化合物和其盐的治疗有效日口服或静脉内剂量为被治疗患者每公斤体重 0.001-50mg，优选 0.1-20mg/kg。式（I）化合物和其盐还可以通过静脉内输注给药，剂量为 0.001-10mg/kg/hr。

化合物的片剂或胶囊适当地可一次服用一或二或多个。还可以持续释放的剂型给药该化合物。

医生将为各个患者确定最合适的实际剂量，其可随特定患者的年龄、体重和反应变化。上述剂量是平均情况的示范。当然可以存在采用更高或更低剂量的个案，这也属于本发明的范围内。

或者，式（I）化合物可吸入或以栓剂或阴道栓的形式给药，或者其可采用洗液、溶液、霜剂、软膏或撒粉的形式局部给药。透皮给药的另一种方法是使用皮肤贴剂。例如其可混入含有聚乙二醇或液体石蜡的含水乳液的霜剂中。它们还可以 1-10% 重量的浓度和可能需要的稳定剂和防腐剂一起混入含有白蜡或白软石蜡基的软膏中。

下列实施例详细描述了本发明化合物的制备。使用市售试剂，不经进一步提纯。除非另有说明，所有 NMR 数据均在氘代氯仿中于 250、300 或 400MHz 记录，并且以份/百万 (δ) 记录，参照来自样品溶剂的氘锁信号。所有非水反应在干燥的玻璃仪器中使用干燥的溶剂在惰性气氛下进行以简便起见和使产量最大。除非另有说明，所有反应用磁力搅拌棒搅拌。除非另有说明，所有质谱使用化学撞击条件。环境或室内温度指 20-25 °C。

实施例 1

N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基苯基)哌啶-3-基]苯甲酰胺

A. 1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-醇

向在室温、氮气气氛下的镁（7.8g，325mmol）在 THF（120ml）的悬浮液中加入 3-溴苯甲醚（37.5ml，296mmol）在 THF（60ml）中的溶液。得到的混合物在 50°C 搅拌 4 小时，冷却到室温。向混合物中

加入 N-苄基-3-哌啶酮 (30.0g, 159mmol) 在 THF (50ml) 中的溶液。反应物在室温搅拌 10 小时。混合物缓慢倾入冰-水中 (100ml), 水层用 EtOAc (3×50ml) 洗涤。干燥合并的有机萃取相 (MgSO₄) 并浓缩。粗残留物采用使用己烷/EtOAc (3:1) 的快速色谱提纯, 得到 38.4g 1-苄基-3-(3-甲氧基-苄基)-哌啶-3-醇。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.20 (comp, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.01-3.96 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.91 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.09-1.82 (comp, 2H), 1.81-1.61 (comp, 3H); MS (M+1) 298.2.

B. 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苄基)-哌啶-3-基]-苯酚

向 1-苄基-3-(3-甲氧基-苄基)-哌啶-3-醇 (17.6g, 73.1mmol) 在 (CH₂)₂Cl₂ (200ml) 的溶液中加入苯酚 (16.7g, 178mmol), 随后分批加入 (强烈放热) AlCl₃ (23.3g, 178mmol)。反应混合物加热到回流 2 小时。混合物冷却到室温, 缓慢倾入粉碎的冰 (50ml) 和 30% NH₄OH 水溶液 (120ml) 的混合物中。强烈搅拌混合物 20 分钟, 然后用硅藻土过滤。用 CH₂Cl₂ (200ml) 洗涤硅藻土滤饼。分离有机层, 用 CH₂Cl₂ (3×100ml) 洗涤水层。干燥合并的有机层 (MgSO₄) 并浓缩。粗残留物采用使用己烷/EtOAc (1:1) 的快速色谱提纯, 得到 16.3g 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苄基)-哌啶-3-基]-苯酚。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21 (comp, 5H), 7.19-7.05 (comp, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.67-6.61 (comp, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.86-2.79 (comp, 2H), 2.45-2.38 (comp, 2H), 2.21-2.19 (comp, 2H), 1.60-1.51 (comp, 2H); MS (M+1) 374.2.

C. 三氟甲磺酸 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苄基)-哌啶-3-基]-苯酯

向 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苄基)-哌啶-3-基]-苯酚 (10.4g, 27.8mmol) 在 CH₂Cl₂ (60ml) 中的 0℃ 淤浆中加入吡啶 (3.37ml, 41.7mmol), 随后在 5 分钟滴加三氟甲磺酸酐 (5.62ml, 27.8mmol)。反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 在室温搅拌 2 小时。然后将溶液冷却到 0℃, 加入 40ml 冷的饱和 NaHCO₃ 水溶液。分离有机层, 用 CH₂Cl₂ (3×50ml) 洗涤水层。干燥合并的有机层 (MgSO₄) 并浓缩。粗残留物采用使用己烷/EtOAc (4:1) 的快速色谱提纯, 得到 9.81g 三氟甲磺酸 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苄基)-哌啶-3-基]-苯酯。

基)-吡啶-3-基]-苯酯。

¹HNMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.22 (comp, 7H), 7.15 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.76-6.67 (comp, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52-3.49 (comp, 2H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.2-2.72-2.60 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.23-2.19 (comp, 2H), 1.61-1.41 (comp, 2H); MS (M+1) 506.1.

D. 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]苯甲酸甲酯

向 Parr 压力瓶中的三氟甲磺酸 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯酯 (12.9g, 25.4mmol) 在 MeOH (39ml) 中的溶液中加入 DMSO (18ml) 和三乙胺 (21ml, 151mmol)。在反应混合物中加入醋酸钨 (3.99g, 17.8mmol) 和 1,3-二(二苯基膦基)丙烷 (5.25g, 12.3mmol)。混合物在 40psi 的 CO 气氛下在 70℃ 振荡 4 小时。反应混合物冷却到室温, 用乙醚 (600ml) 稀释。醚层用水 (5×60ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗残留物采用使用己烷/EtOAc (3:1) 的快速色谱提纯, 得到 9.82g 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]苯甲酸甲酯。

¹HNMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, 2H), 7.41-7.20 (comp, 7H), 7.12 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.05 (br, 1H), 2.68 (br, 1H), 2.55 (br, 1H), 2.41-2.24 (comp, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.61-1.42 (comp, 2H); MS (M+1) 416.3.

E. 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

向二乙胺 (8.21ml, 79.6mmol) 在 CH₂ClCH₂Cl (20ml) 的溶液在室温滴加三甲基铝 (39.8ml, 79.6mmol, 2M 己烷溶液)。反应混合物在室温搅拌 1 小时。加入 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]苯甲酸甲酯 (6.0g, 14.5mmol) 在 (CH₂)₂Cl₂ (6ml) 中的溶液, 反应混合物加热至回流 14 小时。然后将溶液冷却到 0℃, 滴加饱和的碳酸氢钠水溶液 (NaHCO₃) (15ml)。混合物用硅藻土过滤。硅藻土饼用 CH₂Cl₂ (40ml) 洗涤。分离有机层, 水层用 CH₂Cl₂ (3×30ml) 洗涤。合并的有机层用硫酸镁 (MgSO₄) 干燥, 浓缩。粗残留物采用使用乙酸乙酯 (EtOAc) 的快速色谱提纯, 得到 6.57g 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.20 (comp, 9H), 7.14 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75

(d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68-3.51 (comp, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.32-3.21 (comp, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.56-2.32 (comp, 2H), 2.29-2.19 (comp, 3H), 1.57-1.49 (comp, 1H), 1.23-1.10 (comp, 3H), 1.09-1.04 (comp, 2H); MS (M+1) 457.3.

F. N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲酰胺

向 Parr 压力瓶中的 4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺在乙酸 (8ml) 中的溶液中加入氢氧化钯 ($\text{Pd}(\text{OH})_2$) (10% 负载于炭上, 0.4g)。反应混合物在 50psi 的 H_2 气氛下振荡 20 小时。然后反应混合物用硅藻土过滤。硅藻土饼用 EtOAc 洗涤。得到 N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲酰胺乙酸盐。 $^1\text{HNMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.17 (comp, 5H), 6.84-6.61 (comp, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73-3.60 (comp, 2H), 3.57-3.41 (comp, 2H), 3.38-3.14 (comp, 2H), 3.11-2.89 (comp, 2H), 2.48-2.26 (comp, 2H), 1.81-1.66 (comp, 2H), 1.21-1.70 (comp, 3H), 1.06-0.99 (comp, 3H); MS (M+1) 367.4.

下列化合物使用上述实施例 1 的步骤制备, 由类似于实施例 1A 标题化合物的其中 R^3 是氟或甲氧基的化合物开始, 在实施例 1E 步骤中加入适合的胺反应物。

4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-N-乙基-N-甲基-苯甲酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (br, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.27 (br, 1H), 2.25-2.21 (comp, 2H); MS (M+1) 443.3.

4-[1-苄基-3-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.29 (comp, 4H), 7.25-7.21 (comp, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.39 (dt, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.54-3.45 (comp, 4H), 3.24 (br, 2H), 2.80 (br, 2H); MS (M+1) 475.3.

4-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 2H), 6.76-6.66 (comp, 3H), 6.30 (br, 1H), 4.11-4.07 (comp, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.24-2.19 (comp, 1H); MS (M+1) 483.3.

实施例 2

N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]苯甲酰胺还原性烷基化的

一般方法

向 *N,N*-二乙基-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲酰胺 (1 当量) 在二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 的溶液 (0.4M) 中加入醛 (1.2 当量), 随后加入乙酸 (1.2 当量) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 当量)。反应混合物在室温搅拌 16 小时。然后混合物在等体积的 CH_2Cl_2 和碳酸氢钠 (NaHCO_3) 饱和水溶液间分配。分离有机层, 水层用 CH_2Cl_2 (3 \times) 洗涤。干燥合并的有机层 (MgSO_4) 并浓缩。用快速色谱提纯, 得到需要的叔胺, 产率范围 60 - 95%。

下列化合物使用类似于实施例 2 所述的步骤制备, 从其中 R^3 为氟或甲氧基和 R^2 为适合的酰胺基的二芳基取代的吡啶开始。

4-[1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-*N,N*-二乙基苯甲酰胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 2H), 7.24 (dd, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (br, 2H), 3.25 (br, 2H), 3.05-2.80 (comp, 2H), 2.48 (br, 2H), 2.29-2.20 (comp, 4H), 1.60-1.50 (comp, 2H), 1.23 (br, 3H), 1.08 (br, 3H), 1.00-0.92 (comp, 1H), 0.52 (d, 2H), 0.12 (d, 2H); MS (M+1) 421.3.

4-[1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-*N,N*-二异丙基苯甲酰胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 2.48 (br, 2H), 2.25 (d, 4H), 1.02-0.93 (comp, 1H), 0.90-0.80 (comp, 2H), 0.53 (d, 2H), 0.12 (d, 2H); MS (M+1) 449.3.

{4-[1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯基}-(3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-基)-甲酮

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (q, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.94-2.80 (comp, 4H), 2.47 (br, 1H), 2.28 (br, 4H), 0.55 (d, 2H), 0.15 (br, 2H); MS (M+1) 421.3.

{4-[1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯基}-吡啶-1-基-甲酮

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66-3.60 (comp, 2H), 3.40-3.34 (comp, 2H), 2.25 (d, 4H), 0.53 (d, 2H), 0.12 (d, 2H); MS (M+1) 433.3.

{4-[1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 2.25 (d, 4H), 0.53 (d, 2H), 0.12 (d, 2H); MS (M+1) 435.3.

N,N-二乙基-4-[1-乙基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (br, 2H), 2.42 (q, 4H) 2.25-2.22 (comp, 2H); MS (M+1) 395.2.

实施例 3

N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基苯基)哌啶-3-基]苯甲酰胺的烷基化

向 N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺 (1 当量) 在 DMF 的溶液 (0.5M) 中碳酸钾 (K_2CO_3) (3-10 当量) 和烷基或杂芳基卤化物 (1-5 当量)。反应混合物在 60-120°C 搅拌 3-16 小时。然后将混合物冷却到室温并过滤。滤液用乙醚稀释, 醚层用盐水洗涤。干燥有机相 (MgSO_4) 并浓缩。用快速色谱提纯, 得到需要的胺, 产率范围 30-85%。

下列化合物使用类似于实施例 3 所述的步骤制备, 从适合的酰胺基起始。

N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基苯基)-1-噻啶-2-基-哌啶-3-基]苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.49 (t, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.87-3.80 (comp, 1H), 3.76-3.69 (comp, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.21 (br, 2H), 2.51-2.47 (comp, 2H), 1.62 (br, 2H), 1.18 (br, 3H), 1.06 (br, 3H); MS (M+1) 445.4.

N,N-二乙基-4-[3-(3-甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3-基]苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24-8.22 (comp, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (dd, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.23 (br, 2H), 2.45 (br, 2H); MS (M+1) 444.2.

4-[1-苯并噁唑-2-基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯

甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.90-6.86 (comp, 2H), 6.71 (dd, 1H), 4.18 (br, 2H), 3.49 (br, 2H), 2.51-2.45 (comp, 2H), 1.69 (br, 2H); MS (M+1) 484.4.

N,N-二乙基-4-[1-(5-氟-嘧啶-2-基)-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.90-7.84 (comp, 2H), 6.69 (dd, 1H), 4.23 (q, 2H), 3.49 (br, 2H), 2.48-2.45 (comp, 2H), 1.62-1.57 (comp, 2H); MS (M+1) 463.3.

4-[1-烯丙基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.99-5.89 (comp, 1H), 5.19-5.13 (comp, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (br, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.24-2.19 (comp, 2H); MS (M+1) 407.3.

实施例 4**甲基芳基醚的脱保护**

在 -78°C 向甲基醚 (1 当量) 在 CH_2Cl_2 的溶液 (0.4M) 中滴加入三溴化硼 (1-5 当量) 在 CH_2Cl_2 中的溶液 (1.0M)。反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时, 温热至室温, 再搅拌 4-6 小时。缓慢加入水将混合物骤冷, 用饱和的水/氢氧化铵 (NH_4OH) 溶液调节到 pH 8。水层用 CH_2Cl_2 洗涤。干燥有机相 (MgSO_4) 并浓缩。用快速色谱提纯, 得到需要的酚, 产率范围 60-95%。

或者用氢化钠和乙硫醇在二甲基甲酰胺 (DMF) 中如下进行甲基醚的脱保护: 向氢化钠 (NaH) (10 当量) 在 DMF 中的悬浮液中于室温滴加乙硫醇 (10 当量)。混合物搅拌 5 分钟。向反应混合物中加入甲基醚 (1 当量) 在 DMF 中的溶液 (0.2M)。混合物加热至 120°C 并保持 10-16 小时。反应液冷却至室温并用水终止反应。用乙醚稀释混合物并用盐水洗涤有机层。有机相干燥 (MgSO_4) 并浓缩。由快速色谱提纯得到所需的酚, 产率范围 60-95%。

下列化合物使用类似于实施例 4 的步骤制备。

4-[1-苄基-3-(3-羟基-苯基)-吡啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.29 (comp, 4H), 7.28-7.19 (comp, 5H), 7.03 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (dt 1H), 3.58-3.42 (comp, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.25 (br, 2H), 2.88 (br, 1H), 2.72 (br, 1H), 2.49 (br, 1H), 2.38 (br, 1H), 2.25-1.95 (comp, 2H), 1.59-1.42 (comp, 2H), 1.20 (br, 3H), 1.09 (br, 3H); MS (M+1) 443.3.

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基苯基)-1-(3-苯基-丙基)-哌啶-3-基]苯甲酰胺

酰胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.14 (comp, 9H), 7.79 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (dd, 1H), 3.49 (br, 2H), 2.93 (br, 1H), 2.66-2.60 (comp, 2H), 2.23-2.17 (comp, 2H), 1.20 (br, 3H); MS (M+1) 471.2.

4-[1-环丙基甲基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.50 (br, 2H), 2.42 (br, 1H), 1.56-1.51 (comp, 2H), 1.00-0.90 (comp, 1H), 0.51 (d, 2H); MS (M+1) 407.1.

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-噻唑-2-基甲基-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

甲酰胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, H), 7.07 (t, 1H), 6.80-6.75 (comp, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.40 (br, 1H), 3.51 (br, 2H) 2.54 (comp, 2H), 2.21 (br, 2H), 1.60-1.50 (comp, 2H); MS (M+1) 450.2.

4-[1-环己-3-烯基甲基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

甲酰胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.50 (br, 2H), 1.89-1.80 (comp, 2H), 1.70-1.63 (comp, 1H), 1.54-1.42 (comp, 2H), 1.20 (br, 3H); MS (M+1) 447.2

4-[1-丁基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 3.50 (br, 2H), 2.93 (br, 1H), 2.69 (br, 1H), 2.35-2.30 (comp, 3H), 1.54-1.42 (comp, 5H), 0.91 (t, 3H); MS (M+1) 409.3

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-(1H-咪唑-2-基甲基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.12 (comp, 4H), 6.87 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.53 (br, 2H), 3.27-3.15 (comp, 4H), 2.60-2.50 (comp, 2H), 1.46 (br, 2H); MS (M+1) 433.3

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-丙基-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 3.50 (br, 2H), 2.49 (br, 1H), 2.20 (br, 2H), 1.62-1.50 (comp, 4H), 0.90 (t, 3H); MS (M+1) 395.3

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-(3-甲基-丁基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 (dd, 1H), 3.50 (br, 2H), 2.51 (br, 1H), 2.39-2.24 (comp, 3H), 1.10 (br, 3H), 0.90 (d, 6H); MS (M+1) 423.3

{4-[1-环丙基甲基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-苯基}-哌啶-1-基-甲酮

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.30 (comp, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.65 (br, 2H), 3.33 (br, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.24 (br, 2H), 1.05-0.94 (comp, 1H), 0.55 (d, 2H), 0.15 (d, 2H); MS (M+1) 419.3.

4-[1-烯丙基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (comp, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.00-5.89 (comp, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.50 (br, 2H), 2.50 (br, 1H), 2.39 (br, 1H), 1.60-1.47 (comp, 2H); MS (M+1) 393.2.

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-噻吩-3-基甲基-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09-7.05 (comp, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 3.49 (br, 4H), 2.37 (br, 1H), 2.18 (br, 2H), 1.58-1.44 (comp, 2H); MS (M+1) 449.3.

4-[1-乙酰基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.20 (comp, 4H), 7.07 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.21 (br, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.59-1.47 (comp, 2H); MS (M+1) 395.2.

4-[1-丁-2-烯基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.60-5.57(comp, 2H), 3.50 (br, 2H), 2.36 (br, 1H), 2.21 (br, 2H), 1.60-1.46 (comp, 2H); MS (M+1) 407.3.

4-[1-环丙基甲基-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.51 (br, 2H), 2.27 (br, 2H), 1.54 (br, 2H), 0.55 (d, 2H); MS (M+1) 425.5.

4-[1-环丙基甲基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (dd, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (br, H), 1.60-1.46 (comp, 2H), 0.51 (dd, 2H); MS (M+1) 379.1.

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-(3,4,4-三氟-丁-3-烯基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.29 (comp, 4H), 7.28-7.19 (comp, 5H), 7.03 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (dt 1H), 3.50 (comp, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.25 (br, 2H), 2.88 (br, 1H), 2.72 (br, 1H), 2.49 (br, 1H), 2.38 (br, 1H), 2.20 (comp, 2H), 1.51 (comp, 2H), 1.20 (br, 3H), 1.09 (br, 3H); MS (M+1) 443.3.

4-[1-环丙基甲基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N-乙基-N-甲基苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 2.42 (br, 1H), 2.32-1.17 (comp, 4H), 1.62-1.48 (comp, 2H), 0.53 (dd, 2H); MS (M+1) 393.1.

N,N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-(2-氧代-丁基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.26 (comp, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.50 (br, 2H), 3.15-3.05 (comp, 1H), 2.24 (br, 1H), 2.11 (d, 4H); MS (M+1) 423.1.

4-[1-苄基-3-(3-氟-5-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.29 (dt 1H), 3.49 (comp, 2H), 3.45 (comp, 2H), 3.25 (br, 2H); MS (M+1) 461.3.

4-[1-环丙基甲基-3-(3-氟-5-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N, N-二乙基-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.27 (comp, 2H), 7.23-7.20 (comp, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.23 (dt, 1H), 3.50 (br, 2H), 3.26 (br, 2H), 2.24 (d, 2H), 2.15 (br, 2H), 0.52 (comp, 2H), 0.10 (comp, 2H), 2.40 (br, 1H), 2.24 (comp, 2H), 1.53 (comp, 2H), 1.20 (br, 3H), 1.10 (br, 3H); MS (M+1) 425.3.

N, N-二乙基-4-[3-(3-氟-5-羟基-苯基)-1-丙基-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.57 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.25 (dt, 1H), 3.50 (br, 2H), 3.25 (br, 2H), 2.41 (br, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.13 (br, 2H); MS (M+1) 413.3.

N, N-二乙基-4-[1-(5-氟-咪啶-2-基)-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 2H), 7.30-7.27 (comp, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.82-3.75 (comp, 1H), 3.65-3.59 (comp, 2H), 3.49 (br, 2H), 2.41 (comp, 2H); MS (M+1) 449.3.

N, N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-咪啶-2-基-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 2H), 7.05 (comp, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.55 (d, 2H), 3.82 (comp, 1H), 3.72 (comp, 1H), 2.43 (br, 2H); MS (M+1) 431.3.

{4-[1-环丙基甲基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基-苯基]-(3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-甲酮

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.07 (br, 1H), 3.50 (br, 2H), 3.13 (d, 1H), 2.79-2.63 (comp, 1H), 2.18 (br, 2H), 1.21 (br, 3H); MS (M+1) 435.3.

N, N-二乙基-4-[3-(3-羟基-苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 2H), 7.27-7.19 (comp, 4H), 7.17 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 2.38-2.20 (comp, 4H), 1.57 (br, 2H), 0.54 (d, 2H); MS (M+1) 435.3.

实施例 5

4-[1-苄基-3-(3-羧基氨基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

A. 三氟甲磺酸 3-[1-苄基-3-(4-二乙基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-3-基]苯酯

在 0℃ 向 4-[1-苄基-3-(3-羟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺 (0.92g, 2.08mmol) 在 CH₂Cl₂ (15ml) 中的溶液中加入吡啶 (0.25ml, 3.12mmol), 然后用 5 分钟滴加三氟甲磺酸酐 (0.52ml, 3.61mmol)。反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 在室温搅拌 2 小时。然后将溶液冷却到 0℃, 加入 15ml 冷的 NaHCO₃ 饱和水溶液。分离有机层, 水层用 CH₂Cl₂ (3 × 20ml) 洗涤。干燥合并的有机层 (MgSO₄) 并浓缩。粗残留物采用使用己烷/EtOAc (4:1) 的快速色谱提纯, 得到 0.50g 三氟甲磺酸 3-[1-苄基-3-(4-二乙基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-3-基]苯酯。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.18 (comp, 12H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.60-3.39 (comp, 4H), 3.35-3.28 (comp, 2H), 3.06-2.87 (m, 1H), 2.68-2.44 (comp, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.23-1.96 (comp, 2H), 1.64-1.39 (comp, 2H), 1.25-1.11 (comp, 3H), 1.10-0.99 (comp, 3H); MS (M+1) 575.2.

B. 4-[1-苄基-3-(3-氟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

向三氟甲磺酸 3-[1-苄基-3-(4-二乙基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-3-基]苯酯 (0.40g, 0.69mmol) 在 DMF (8ml) 中的溶液中加入氟化锌 (0.057g, 0.49mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.16g, 0.14mmol)。反应物在氮气气氛下在 90℃ 搅拌 5 小时。混合物冷却到室温, 用乙醚 (30ml) 稀释。用盐水 (5 × 10ml) 洗涤有机层, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。使用己烷/EtOAc (1:1) 提纯得到 0.28g 4-[1-苄基-3-(3-氟基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.69-7.20 (comp, 10H), 7.15-7.13 (comp, 2H), 3.60-3.38 (comp, 4H), 3.31-3.19 (comp, 2H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.58-2.45 (comp, 2H), 2.22-2.17 (comp, 3H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.28-1.16 (comp, 3H), 1.17-1.08 (comp, 3H); MS (M+1) 452.2.

C. 4-[1-苄基-3-(3-羧基氨基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺
 向 4-[1-苄基-3-(3-氰基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺
 (0.50g, 1.11mmol) 在乙醇 (5ml) 的溶液中加入 3N Na₂CO₃ 水溶液和 30
 % H₂O₂ 水溶液 (0.88ml)。反应混合物在室温搅拌 8 小时。混合物用水 (2ml)
 稀释, 水层用 CH₂Cl₂ (3 × 10ml) 洗涤。干燥有机层 (MgSO₄) 并浓缩。残
 留物采用使用 CH₂Cl₂/甲醇 (MeOH) (10:1) 的快速色谱提纯, 得到 0.42mg
 产物。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40-7.16 (comp, 11H), 5.99 (br, 1H),
 5.59 (br, 1H), 3.59-3.39 (comp, 4H), 3.34-3.18 (comp, 2H), 3.06-2.88 (m, 1H), 2.81-2.62 (m,
 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.25-2.17 (comp, 3H), 2.58-2.41 (comp, 2H), 1.28-1.18 (comp, 3H),
 1.17-1.00 (comp, 3H) MS (M+1) 470.3.

用类似于上述实施例 5 的方法制备下列实施例。

4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(3-羧基氨基-苯基)-哌啶-3-基]-N,N-二
 乙基苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 3.56-3.42
 (comp, 2H), 2.62 (t, 1H), 1.18-1.10 (comp, 3H); MS (M+1) 462.3.

N,N-二乙基-4-[3-(3-羧基氨基-苯基)-1-噻唑-2-基甲基-哌啶-3-基]
 苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 5.93 (br,
 1H), 2.77-2.67 (comp, 2H), 1.08 (comp, 3H); MS (M+1) 477.3.

N,N-二乙基-4-[1-咪喃-2-基甲基-3-(3-羧基氨基-苯基)-哌啶-3-基]
 苯甲酰胺

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.23 (br, 1H), 3.27-3.21 (comp,
 2H), 1.18-1.01 (comp, 3H); MS (M+1) 460.3.

实施例 6

1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-3-(4-噻吩-2-基-苯基)哌啶

向三氟甲磺酸 4-[1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]-苯
 酯 (0.1g, 0.2mmol) 在乙醇 (4.5ml) 和水 (0.5ml) 中的溶液中加入 2-

噻吩硼酸 (0.052g, 0.5mmol) 和碳酸钠 (0.037g, 0.29mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0.02g, 0.18mmol)。反应混合物加热至回流 2 小时。然后过滤混合物, 真空浓缩滤液。残留物采用使用己烷/EtOAc (3:1) 的快速色谱提纯, 得到 0.08g 1-环丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-3-(4-噻吩-2-基-苯基)哌啶。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.22-7.06 (comp, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.17-2.82 (comp, 2H), 2.61-2.39 (comp, 2H), 2.27-2.18 (comp, 4H), 1.62-1.39 (comp, 3H), 0.60-0.45 (comp, 2H), 0.18-0.11 (comp, 2H); MS (M+1) 404.2.

实施例 7

3-{4-[1-烯丙基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]苯基}-戊-3-醇

在 0℃ 向 4-[1-烯丙基甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]-苯甲酸甲酯 (1.71g, 4.68mmol) 在 THF (30ml) 中的溶液中加入溴化乙基镁 (1M, 在叔丁基甲基醚中, 46.8ml, 46.8mmol)。除去冰浴, 反应物在室温搅拌 1 小时。缓慢加入水 (15ml) 冷却混合物。水层用乙醚 (3 × 30ml) 洗涤。干燥合并的萃取物 (MgSO_4) 并浓缩, 得到 1.67g (91%) 3-{4-[1-烯丙基-3-(3-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基]苯基}-戊-3-醇。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.20 (comp, 5H), 7.15 (t, 1H), 6.85-6.84 (comp, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.01-5.92 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.04-2.95 (comp, 2H), 2.88-2.72 (comp, 2H), 2.50-2.40 (comp, 2H), 2.27-2.21 (comp, 2H), 1.83-1.71 (comp, 4H), 1.57-1.49 (comp, 2H), 0.71 (dt, 6H); MS (M+1) 394.3.

用类似于实施例 4 甲基醚脱保护的方法制备下列化合物。

3-{1-烯丙基-3-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)苯基]-哌啶-3-基}-苯酚

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 5H), 7.09 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.02-5.92 (m, 1H), 5.20-5.14 (comp, 2H), 3.07-2.96 (comp, 2H), 2.88-2.82 (comp, 2H), 2.50-2.40 (comp, 2H), 2.25-2.20 (comp, 2H), 1.82-1.72 (comp, 4H), 1.65 (br, 1H), 1.61-1.52 (comp, 2H), 0.71 (t, 6H); MS (M+1) 380.3.

3-[3-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-3-基]-苯酚

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.97 (br, 1H), 2.23-2.20 (comp, 2H), 0.72 (t, 6H); MS (M+1) 422.2.

3-{3-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)苯基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3-基}-苯酚

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17-8.16 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 2.47-2.35 (comp, 2H); MS (M+1) 417.3.

3-{1-环丙基甲基-3-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)苯基]-哌啶-3-基}-苯酚

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 2.32 (br, 1H), 2.24 (br, 1H), 0.58 (d, 2H); MS (M+1) 394.4.

使用实施例 7 的方法, 然后根据实施例 5 的方法将 $\text{R}^3=\text{OH}$ 转化为 $\text{R}^3=\text{CONH}_2$, 制备下列化合物。

3-{1-烯丙基-3-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)苯基]-哌啶-3-基}-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.24-7.15 (comp, 4H), 6.06-5.94 (comp, 2H), 5.56 (br, 1H), 5.21-5.16 (comp, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.69 (br, 1H), 2.56 (br, 1H), 2.42-2.28 (comp, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.82-1.70 (comp, 4H), 1.64 (br, 1H), 1.60-1.42 (comp, 2H), 0.71 (dt, 6H); MS (M+1) 407.3.

3-{3-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)苯基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3-基}苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 2.63-2.57 (comp, 2H), 2.52-2.39 (comp, 2H), 0.69 (t, 6H); MS (M+1) 444.3.

3-[3-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-3-基]-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.62 (br, 1H), 2.86 (d, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 0.71 (t, 6H); MS (M+1) 431.3.

实施例 8

丙酸 3-(1-环丙基甲基-3-对甲苯基-哌啶-3-基)苯酯

在室温向 3-(1-环丙基甲基-3-对甲苯基-哌啶-3-基)苯酚 (65mg,

0.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (2ml) 中的溶液中加入 DMAP (18mg, 0.15mmol)、三乙胺 (0.017ml, 0.52mmol) 和丙酰氯 (0.038ml, 0.45mmol)。反应混合物在室温搅拌 12 小时。反应物在 5ml CH_2Cl_2 和 5ml 饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。水层用 CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ml}$) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。采用使用己烷/ EtOAc (1:1) 的快速色谱提纯, 得到 58mg 丙酸 3-(1-环丙基甲基-3-对甲苯基-哌啶-3-基) 苯酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, 2H), 7.26-7.19 (comp, 3H), 7.16-7.03 (comp, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.59-3.43 (comp, 2H), 3.35-3.19 (comp, 2H), 2.59-2.53 (q, 2H), 2.52-2.41 (comp, 2H), 2.27-2.18 (comp, 4H), 1.57-1.44 (comp, 2H), 1.31-1.19 (t, 3H), 1.18-1.09 (comp, 3H), 1.08-1.01 (comp, 3H), 1.00-0.91 (m, 1H), 0.59-0.49 (comp, 2H), 0.19-0.11 (comp, 1H); MS (M+1) 463.3.

用类似于实施例 8 的方法制备下列化合物。

异丁酸 3-[1-环丙基甲基-3-(4-二乙基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-3-基] 苯酯

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.29 (comp, 2H) 7.10-7.02 (comp, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 3.01-2.82 (comp, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 1.28 (d, 3H); MS (M+1) 477.3.

实施例 9

4-[4-环丙基甲基-2-(3-羟基-苯基)-吗啉-2-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺
A. (4-溴-苯基)-(3-甲氧基-苯基)-甲醇

在室温向镁 (2.4g, 100mmol) 在 THF (20ml) 中的悬浮液中滴加溴苯甲醚 (9.1ml, 71.4mmol) 在 THF (30ml) 中的溶液。反应混合物在室温搅拌 2 小时, 在 60°C 搅拌 2 小时。混合物冷却到室温, 用 5 分钟加入 4-溴苯甲醛溶液 (13.2g, 71.4mmol)。反应混合物在室温搅拌 3 小时, 加入饱和的氯化铵 (NH_4Cl) 水溶液 (30ml) 终止反应。水层用乙醚 ($3 \times 40\text{ml}$) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。采用使用己烷/ EtOAc (10:1) 的快速色谱提纯, 得到 16.95g (4-溴-苯基)-(3-甲氧基-苯基)-甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.41 (comp, 2H), 7.27-7.18 (comp, 3H), 6.91-6.87 (comp, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.76 (s, 3H); MS (M+1) 294.2.

B. (4-溴-苯基)-(3-甲氧基-苯基)-甲酮

在 -78°C 用 5 分钟向 DMSO (8.13ml, 114.7mmol) 在 CH_2Cl_2 (80ml) 中的溶液中加入三氟乙酸 (TFAA) (12.12ml, 86.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (50ml) 中的溶液。混合物搅拌 20 分钟, 用 5 分钟加入 (4-溴-苯基)-(3-甲氧基-苯基)-甲醇 (16.8g, 57.4mmol) 在 CH_2Cl_2 (50ml) 中的溶液。反应混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 加入 Et_3N (24.0ml, 172mmol)。混合物在 -78°C 再搅拌 30 分钟, 在室温搅拌 1 小时。 CH_2Cl_2 层用盐水 ($3 \times 30\text{ml}$) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。使用己烷/ EtOAc (10:1) 的提纯得到 16.0g (4-溴-苯基)-(3-甲氧基-苯基)-甲酮。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.66 (comp, 2H), 7.64-7.60 (comp, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.34-7.27 (comp, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

C. 2-氨基-1-(4-溴-苯基)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇

在室温向 (4-溴-苯基)-(3-甲氧基-苯基)-甲酮 (2.06g, 7.07mmol) 在 CH_2Cl_2 (3.5ml) 中的溶液中加入 ZnI_2 (0.15g, 0.47mmol), 然后加入 TMSCN (4.29g, 32.2mmol)。反应混合物在室温搅拌 3 小时, 加入盐水 (20ml) 终止反应。水层用 CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ml}$) 洗涤, 合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到油。得到的油溶于 THF (7ml), 在 0°C 向溶液中滴加氢化铝锂 (LAH) 在 THF (1M, 8.13ml) 中的溶液。混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 在室温搅拌 1 小时。向溶液中加入 H_2O (1.5ml), 然后加入 15% 氢氧化钠 (NaOH) 水溶液和 H_2O (4.5ml)。混合物用硅藻土过滤, 硅藻土用 EtOAc (20ml) 洗涤。滤液用 MgSO_4 干燥, 浓缩。采用使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) 的快速色谱提纯, 得到 2.1g 2-氨基-1-(4-溴-苯基)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.40 (comp, 2H), 7.33-7.26 (comp, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.35 (comp, 2H), 3.29-3.24 (comp, 2H); MS ($M+1$) 304.1, 306.1.

D. N-[2-(4-溴-苯基)-2-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-氯-乙酰胺

在 0°C 向 2-氨基-1-(4-溴-苯基)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇 (0.94g, 2.92mmol) 在甲苯 (10ml) 中的溶液中加入三乙胺 (0.41ml, 3.07mmol)。

在反应混合物中加入氯乙酰氯 (0.23ml, 2.92mmol) 在甲苯 (1ml) 中的溶液, 在 0℃ 搅拌反应混合物 30 分钟, 在室温搅拌 1 小时。向反应混合物中加入冷水 (10ml), 搅拌混合物 10 分钟。加入 EtOAc (20ml), 分离各层。水层用 EtOAc (2×20ml) 洗涤, 合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。采用使用己烷/ EtOAc (4:1) 的快速色谱提纯, 得到 1.08g N-[2-(4-溴-苯基)-2-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-氯-乙酰胺。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.41 (comp, 2H), 7.29-7.20 (comp, 3H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 4.14-3.98 (comp, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (M+1) 380.0, 382.0.

E. 6-(4-溴-苯基)-6-(3-甲氧基-苯基)-吗啉-3-酮

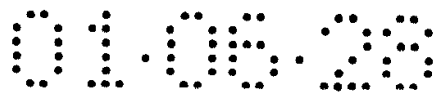
在室温向 N-[2-(4-溴-苯基)-2-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-氯-乙酰胺 (3.67g, 9.2mmol) 在苯 (205ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (4.54g, 40.5mmol)。在室温搅拌反应混合物 2 小时。向混合物中加入水 (40ml), 水层用 CH₂Cl₂ (2×50ml) 洗涤。合并的有机层用硫酸镁 (MgSO₄) 干燥, 浓缩。采用使用己烷/ EtOAc (3:1) 的快速色谱提纯, 得到 3.34g 6-(4-溴-苯基)-6-(3-甲氧基-苯基)-吗啉-3-酮。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.41 (comp, 2H), 7.27-7.17 (comp, 2H), 6.89-6.70 (comp, 3H), 6.69 (br, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.93-3.80 (comp, 2H), 3.76 (s, 3H); MS (M+1) 362.1, 364.1.

F. 2-(4-溴-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-吗啉

在 0℃ 向 LAH 在 THF (1M, 13.9ml) 的溶液中加入 6-(4-溴-苯基)-6-(3-甲氧基-苯基)-吗啉-3-酮 (3.34g, 9.23mmol) 在 THF (15ml) 中的溶液。在 0℃ 搅拌反应混合物 1 小时, 在室温搅拌 16 小时。向混合物中加入 H₂O (6.2ml), 然后加入 15% NaOH 的水溶液 (6.2ml) 和 H₂O (7ml)。混合物用硅藻土过滤, 硅藻土用 EtOAc (50ml) 洗涤。滤液用 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 得到 2.82g 2-(4-溴-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-吗啉。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.36 (comp, 2H), 7.33-7.20 (comp, 3H), 6.98-6.82 (comp, 2H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68-3.69 (comp, 2H), 3.45-3.29 (comp, 2H), 2.93-2.88 (comp, 2H); MS (M+1) 348.01, 350.0.



G. 2-(4-溴-苯基)-4-环丙基甲基-2-(3-甲氧基-苯基)-吗啉
用类似于实施例 2 和 3 的方法制备。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.38 (comp, 2H), 7.30-7.18 (comp, 3H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.61 (comp, 2H), 3.15-2.88 (comp, 2H), 2.59-2.51 (comp, 2H), 2.29-2.19 (comp, 2H), 1.01-0.84 (m, 1H), 0.50-0.49 (comp, 2H), 0.18-0.11 (comp, 2H); MS (M+1) 402.0, 404.0.

H. 4-[4-环丙基甲基-2-(3-甲氧基-苯基)-吗啉-2-基]-苯甲酸甲酯
用类似于实施例 1D 所述的方法制备。

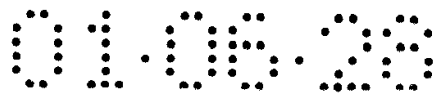
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.63 (comp, 2H), 3.09-2.92 (comp, 2H), 2.56-2.48 (comp, 2H), 2.31-2.18 (comp, 2H), 0.98-0.88 (m, 1H), 0.59-0.51 (comp, 2H), 0.14-0.10 (comp, 1H); MS (M+1) 382.1.

I. 4-[4-环丙基甲基-2-(3-甲氧基-苯基)-吗啉-2-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺
用类似于实施例 1E 所述的方法制备。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.76 (comp, 2H), 3.55-3.49 (comp, 2H), 3.32-3.19 (comp, 2H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.58-2.43 (comp, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.26-1.17 (comp, 3H), 1.16-1.04 (comp, 3H), 0.99-0.90 (m, 1H), 0.59-0.51 (comp, 2H), 0.14-0.10 (comp, 2H); MS (M+1) 423.3.

J. 4-[4-环丙基甲基-2-(3-羟基-苯基)-吗啉-2-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺
用类似于实施例 4 所述的方法制备。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.79-3.63 (comp, 2H), 3.59-3.42 (comp, 2H), 3.35-3.19 (comp, 2H), 3.08-2.83 (comp, 2H), 2.61-2.44 (comp, 2H), 2.32-2.18 (comp, 2H), 1.29-1.19 (comp, 3H), 1.18-1.01 (comp, 3H), 0.99-0.89 (m, 1H), 0.59-0.49 (comp, 2H), 0.15-0.10 (comp, 2H); MS (M+1) 409.1.



用实施例 9 所述的方法制备下列实施例。

4-[4-烯丙基-2-(3-羟基-苯基)-吗啉-2-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (s, 1H), 6.02-5.83 (m, 1H), 5.29-5.16 (comp, 2H), 3.04-2.98 (comp, 2H), 2.58-2.43 (comp, 2H); MS (M+1) 395.3.

4-[4-苄基-2-(3-羟基-苯基)-吗啉-2-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.06 (m, 1H), 6.81-6.75 (comp, 2H), 6.67 (d, 1H), 3.79-3.61 (comp, 2H), 3.32-3.18 (comp, 2H); MS (M+1) 445.3.

下列化合物的制备采用实施例 9 的方法, 随后根据实施例 5 将 $\text{R}^3 = \text{OH}$ 转化为 $\text{R}^3 = \text{CONH}_2$ 。

4-[4-环丙基甲基-2-(3-羧基氨基-苯基)-吗啉-2-基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.70-7.61 (comp, 1H), 3.81-3.63 (comp, 2H), 0.61-0.44 (comp, 2H), 0.21-0.15 (comp, 2H); MS (M+1) 436.3.

实施例 10

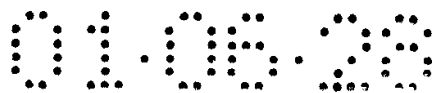
A. (5-溴-吡啶-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-乙腈

在 0°C 向己烷洗涤过的 60% 氢化钠 (2.65, 66.0mmol) 在 DMF (30ml) 中的悬浮液中加入 3-甲氧基苯基乙腈 (8.0g, 54.3mmol)。在 0°C 搅拌反应混合物 30 分钟。加入 2,5-二溴吡啶 (15.45g, 65.2mmol) 在 DMF (20ml) 中的溶液, 反应混合物在室温搅拌 20 分钟, 在 50°C 搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入 H_2O (20ml) 和 Et_2O (200ml)。有机层用盐水 ($5 \times 50\text{ml}$) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。采用使用己烷/ EtOAc (10:1) 的快速色谱提纯, 得到 10.6g (5-溴-吡啶-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-乙腈。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.27 (comp, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.23 (s, 3H); MS (M+1) 303.0, 305.0.

B. 2-(5-溴-吡啶-2-基)-5-氯-2-(3-甲氧基-苯基)-戊腈

在 0°C 向己烷洗涤过的 60% 氢化钠 (0.35g, 8.6mmol) 在 DMF (2ml)



中的悬浮液中加入(5-溴-吡啶-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-乙腈(1.75g, 5.76mmol)在DMF(5ml)中的溶液。在0℃搅拌反应混合物30分钟,在室温搅拌1小时。加入1-溴-3-氯丙烷(0.69ml, 6.91mmol),混合物在室温搅拌4小时。向反应混合物中加入H₂O(5ml)和Et₂O,有机层用盐水(5×5ml)洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩。采用使用己烷/EtOAc(10:1)的快速色谱提纯,得到1.81g 2-(5-溴-吡啶-2-基)-5-氯-2-(3-甲氧基-苯基)-戊腈。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 4.77 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.79-2.70 (comp, 1H), 2.62-2.52 (comp, 1H) 1.89-1.79 (comp, 2H); MS (M+1) 378.8, 380.8.

C. 5-溴-3'-(3-甲氧基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶
在-78℃向2-(5-溴-吡啶-2-基)-5-氯-2-(3-甲氧基-苯基)-戊腈(0.54g, 1.43mmol)在CH₂Cl₂(3ml)中的溶液中加入在CH₂Cl₂中的DIBAL(1M, 3.2ml)。在-78℃搅拌反应混合物1小时,在室温搅拌4小时。溶液倾入饱和的罗谢尔盐水溶液(10ml)中,剧烈搅拌得到的混合物16小时。水层用CH₂Cl₂(3×10ml)洗涤,合并的萃取物用Na₂SO₄干燥,浓缩。采用使用CH₂Cl₂/MeOH(10:1)的快速色谱提纯,得到0.36g 5-溴-3'-(3-甲氧基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 6.91 (d, 1H) 6.81-6.67 (comp, 3H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.09-3.00 (comp, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H) 1.64-1.60 (m, 1H) 1.38-1.31 (m, 1H); MS(M+1) 347.1, 349.1.

D. 5-溴-1'-苄基-3'-(3-甲氧基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶

用类似于实施例2和3所述的方法制备。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42-7.21 (comp, 6H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.67 (dd, 1H) 3.78 (s, 3H), 3.59-3.41 (comp, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.81 -2.25 (comp, 4H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.62-1.41 (comp, 2H); MS(M+1) 437.2, 439.3.

E. 1'-苄基-3'-(3-甲氧基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸甲酯

用类似于实施例 1D 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H) 7.41-7.01 (comp, 7H), 6.81-6.77 (comp, 2H), 6.67 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.61-3.42 (comp, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.85-2.75 (comp, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.62-1.55 (comp, 2H); MS(M+1) 417.2.

F. 1'-苄基-3'-(3-甲氧基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

用类似于实施例 1E 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.38-7.21 (comp, 5H), 7.18-7.09 (comp, 2H), 6.83-6.78 (comp, 2H), 6.68-6.62 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.42 (comp, 4H), 3.38-3.22 (comp 2H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.58- 2.40 (comp, 2H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.64-1.43 (comp, 2H), 1.34-1.10 (comp, 6H); MS(M+1) 449.3

G. 1'-苄基-3'-(3-羟基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

用类似于实施例 4 的方法制备。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40-7.21 (comp, 5H), 7.19-7.08 (m, 1H), 7.03-6.89 (m, 1H), 6.77-6.62 (comp, 2H), 6.58-6.52 (m, 1H), 3.60-3.42 (comp, 4H), 3.36-3.22 (comp, 2H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.82-2.78 (m 1H), 2.71-2.26 (comp, 3H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.62-1.44 (comp, 2H), 1.35-1.10 (comp, 6H); MS(M+1) 444.2.

用类似于实施例 10 所述的那些方法制备下列化合物。

1'-(5-氟-嘧啶-2-基)-3'-(3-羟基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.17 (d, 1H); MS(M+1) 450.3.

3'-(3-羟基-苯基)-1'-嘧啶-2-基-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33(s, 2H) 6.49 (d, 2H) 4.57 (d, 1H), 4.17 (d, 1H);
MS(M+1) 432.3.

1'-环丙基甲基-3'-(3-羟基-苯基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, 1H), 1.01-0.84 (m, 1H), 0.57-0.49 (comp, 2H),
0.17-0.11 (comp, 2H); MS(M+1) 408.4.

3'-(3-羟基-苯基)-1'-丙基-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.160.99
(comp, 3H); MS(M+1) 396.4.

3'-(3-羟基-苯基)-1'-戊基-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.60-2.40 (comp, 4H), 1.41-1.10 (comp, 8H), 0.87 (t, 3H);
MS(M+1) 424.3.

3'-(3-羟基-苯基)-1'-异丁基-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.31-3.23 (comp, 2H), 1.00-
0.70 (comp, 6H); MS(M+1) 410.3.

3'-(3-羟基-苯基)-3', 4', 5', 6'-四氢-2'H-[2, 1'; 3', 2'']三联吡啶-5''-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.87 (br,
1H); MS(M+1) 431.3.

3'-(3-羟基-苯基)-1'-(2-甲基-丁基)-1', 2', 3', 4', 5', 6'-六氢-[2, 3']联吡啶-5-羧酸二乙基酰胺

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53-8.50 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.92-2.64 (comp, 2H),
1.17-1.09 (comp, 3H); MS(M+1) 424.4.