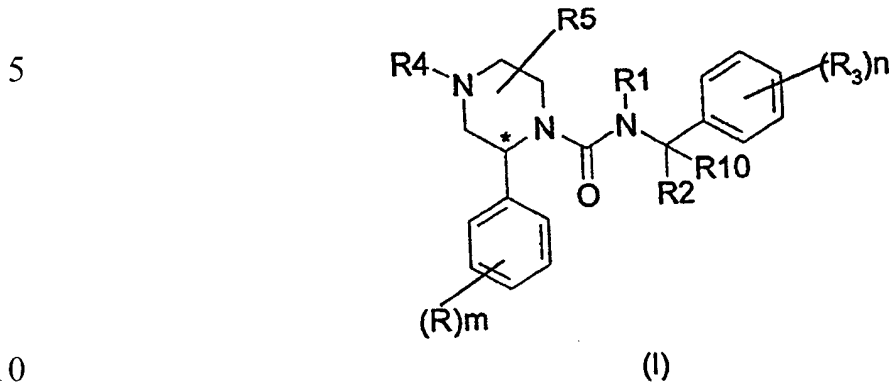


1、式(I)化合物和药物上可接受的盐和它们的溶剂化物，



其中

R代表卤素原子或C₁₋₄烷基；

R₁代表氢或C₁₋₄烷基；

15 R₂代表氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基或C₃₋₇环烷基；或者R₁和R₂与它们分别连接的氮和碳原子一起代表5-6员杂环基；

R₃代表三氟甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基或卤素；

R₄代表氢、(CH₂)_qR₇或(CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇；

R₅代表氢，C₁₋₄烷基或COR₆；

20 R₆代表氢、羟基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、包含选自氧、硫和氮的1到3个杂原子的五员杂芳基或包含1到3个氮原子的六员杂芳基；

R₇代表氢、羟基或者NR₈R₉，其中R₈和R₉独立地代表氢或者任选由羟基或氨基取代的C₁₋₄烷基；

R₁₀代表氢、C₁₋₄烷基，或R₁₀和R₂一起代表C₃₋₇环烷基；

25 m为0或者1到3的整数；n为0或者1到3的整数；p和r独立地代表0或者1到4的整数；q为1到4的整数；条件是当R₁和R₂与它们分别连接的氮和碳原子一起代表5-6员杂环基时，i)m为1或者2；ii)当m为1时，R不为氟和 iii)当m为2时，两个R取代基不都为氟。

2、权利要求1的化合物，其中n为2和R₃为两个在3和5位的三氟甲基。

30 3、权利要求1或2的化合物，其中R独立地选自卤素或C₁₋₄烷基和m为1或2。

4、权利要求1到3的任一项化合物，其中m为2，R独立地在2或4位选自

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D241/04

A61K 31/496 A61P 25/22

C07D401/06 C07D403/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00815860.6

[43] 公开日 2003 年 1 月 15 日

[11] 公开号 CN 1391564A

[22] 申请日 2000.10.5 [21] 申请号 00815860.6

[30] 优先权

[32] 1999.10.7 [33] GB [31] 9923748.9

[86] 国际申请 PCT/EP00/09722 2000.10.5

[87] 国际公布 WO01/25219 英 2001.4.12

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.17

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 朱塞普·阿尔瓦诺

罗马诺·迪法比奥 里卡多·乔万尼尼

朱塞普·格西奥 伊维斯·圣丹尼斯

安托内拉·厄西尼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬 巫肖南

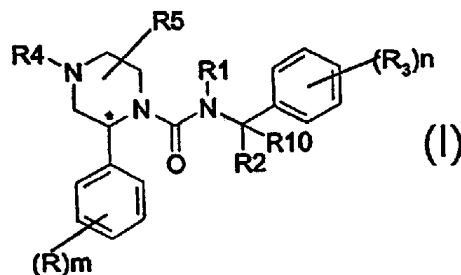
权利要求书 4 页 说明书 77 页

[54] 发明名称 化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)哌嗪衍生物,和药物上可接受的盐和它们的溶剂化物,其中 R 代表卤素原子或 C₁₋₄烷基;R₁代表氢或 C₁₋₄烷基;R₂代表氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基或 C₃₋₇环烷基;或者 R₁和 R₂与它们分别连接的氮和碳原子一起代表 5-6 元杂环基;R₃代表三氟甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基或卤素;R₄代表氢、(CH₂)_qR₇或(CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇;R₅代表氢、C₁₋₄烷基或 COR₆;R₆代表氢、羟基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、包含独立选自氧、硫和氮的 1 到 3 个杂原子的五元杂芳基、包含 1 到 3 个氮原子的六元杂芳基;R₇代表氢、羟基或者 NR₈R₉,其中 R₈和 R₉独立地代表氢或者任选由羟基或氨基取代的 C₁₋₄烷基;R₁₀代表氢、C₁₋₄烷基,或 R₁₀和 R₂一起代表 C₃₋₇环烷基;m 为 0 或者 1 到 3 的整数;n 为 0 或者 1 到 3 的整数;p 和 r 独立地代表 0 或者 1 到 4 的整数;q 为 1 到 4 的整数;条件是当 R₁和 R₂与它们分别连接的

氮和碳原子一起形成 5 到 6 元杂环基时,i)m 为 1 或者 2;ii)当 m 为 1 时,R 不为氟和 iii)当 m 为 2 时,两个 R 取代基不都为氟。



知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

卤素或甲基。

5、权利要求1到4的任一项化合物，其中R₅为氢或甲基。

6、权利要求1到5的任一项化合物，其中R₁为氢或甲基。

7、权利要求1到6的任一项化合物，其中R₄为氢、(CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇或
5 (CH₂)_qR₇，其中R₇代表氨基，p和r独立地都为0或1，或q为1或2。

8、权利要求1到7的任一项的式(I)化合物，其中R独立地选自卤素或甲
基，R₃为两个在3和5位上的三氟甲基，R₁为氢或甲基，R₂为氢、甲基、2-丙烯
基或环丙基或与R₁一起为3,6-二氢-2H-吡啶-1-基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基，
R₁₀代表氢、甲基或R₁₀与R₂一起为环丙基，R₄为氢、氨基乙酰基或氨基乙基和
10 R₅为氢或甲基。

9、权利要求1到8的任一项的式(I)化合物，其中R独立地选自卤素或甲
基和m为2，R₃为两个在3和5位上的三氟甲基，R₁和R₂独立地为氢或甲基，R₄为
氢和R₅为氢。

10、选自如下的化合物：

15 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰
胺；

2-(2-异丙基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺；

2-(4-氟代-3-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺；

2-(2,4-二氟-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺；

20 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲
基-酰胺；

2-(4-氟代-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,4-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺；

2-苯基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺；

2-(2,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺；

25 2-(3,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺；

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-3-甲基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基
-酰胺

2-(2-甲基-4-氟代-苯基)-6-甲基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基
-酰胺

30 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲
基-酰胺；

4-(2-氨基-乙酰基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-4-(哌啶-4-羧基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;

5 4-(2-氨基-乙基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[(1-3,5-二-三氟甲基-苯基)环丙基]-甲基-酰胺;

10 [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮;

[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮;

[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮;

15 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)丁-3-烯基]-甲基-酰胺;

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-甲基-酰胺;

20 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[(3,5-二-三氟甲基-苯基)环丙基-甲基]-甲基-酰胺;

和它们的对映异构体、药物上可接受的盐(例如盐酸化物、甲基磺酸盐、乙酸盐)和它们的溶剂化物。

11、2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-4-(哌啶-4-羧基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物。

25 12、4-(2-氨基乙酰基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物。

13、2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺乙基磺酸盐。

30 14、2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺乙酸盐。

15、在治疗中用的权利要求1到14任一项的化合物。

16、权利要求1到14任一项的化合物在制药中的用途,该药用于治疗由

包括物质P及其它神经激肽在内的速激肽介导的疾病。

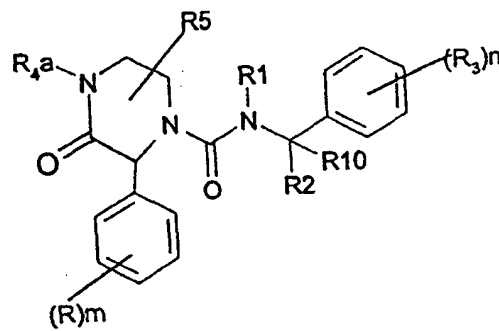
17、药物组合物，包含权利要求1到14任一项的化合物和一种或多种生理学上可接受的载体或赋形剂。

18、治疗哺乳动物包括人的由包括物质P及其它神经激肽的速激肽介导的疾病的方法，包括施用有效量的权利要求1到14的任一化合物。

19、制备权利要求1的式(I)化合物的方法(A)，

式(I)中 R_4 为氢或 $(CH_2)_qR_7$ ，条件是当 R_5 为 C_{1-4} 烷基或 COR_6 基团时 R_5 不在哌嗪环的3位，该方法包括还原式(II)化合物，其中 R_{4a} 为氢或适当的氮保护基或 R_{4a} 为 $(CH_2)_qR_7$ 基团或它的保护衍生物；

10

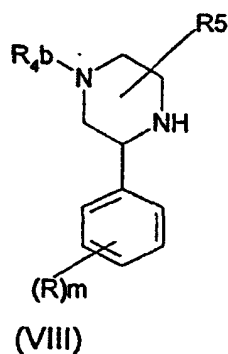


15

(II)

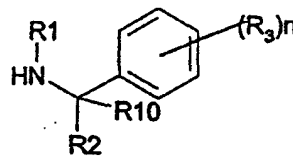
或制备如权利要求1式(I)化合物的方法(B)，式(I)中 R_4 为氢或 $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ ，该方法包括将式(VIII)化合物在有机碱存在下与三光气反应，之后加入胺(V)，式(VIII)中 R_{4b} 代表氮保护基或 R_{4b} 为 $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ 或它们的保护基，

20



25

(VIII)



(V)

接着如有必要或需要可以进行以下一步或多步：

- (i) 除去保护基；
- (ii) 分离化合物的盐；
- (iii) 分离式(I)化合物或它们的衍化物，变成它们的对映体。

30

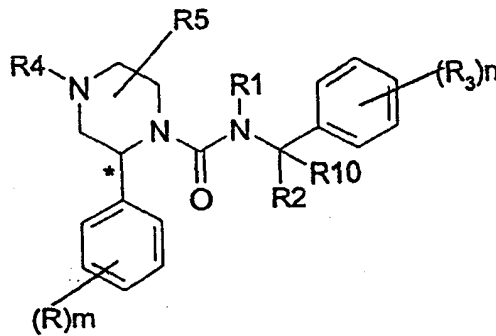
化合物

5 本发明涉及哌嗪衍生物,它们的制备方法,含有它们的药物组合物和它们的药物用途。

特别是,本发明涉及新的化合物,它们是有有效的和特异性的速激肽拮抗剂,该速激肽包括P物质及其它神经激肽。

本发明提供了式(I)化合物和药物可接受的盐和它们的溶剂化物。

10



15

(I)

其中

R代表卤素原子或 C_{1-4} 烷基;

R_1 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

20

R_2 代表氢或 C_{1-4} 烷基;

R_3 代表三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基或卤素;

R_4 代表氢、 $(CH_2)_qR_7$ 或 $(CH_2)_rO(CH_2)_pR_7$;

R_5 代表氢、 C_{1-4} 烷基或 COR_6 ;

25

R_6 代表氢、羟基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、包含独立选自氧、硫和氮的1到3个杂原子的五员杂芳基、包含1到3个氮原子的六员杂芳基;

R_7 代表氢、羟基、或 NR_8R_9 , 其中 R_8 和 R_9 独立地代表氢或任选由羟基或氨基取代的 C_{1-4} 烷基;

R_{10} 代表氢;

m为0或从1到3的整数; n为0或从1到3的整数; p和r独立地为0或1到4的

30

整数; q为1到4的整数;

本发明进一步具体说明了式(I)化合物和它们的药物可接受的盐和溶剂

化物,其中

R代表卤素原子或C₁₋₄烷基;

R₂代表氢或C₁₋₄烷基;

5 R₂代表氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基或者C₃₋₇环烷基;或者R₁和R₂与它们分别连接的氮和碳原子一起代表5-6员杂环基;

R₃代表三氟甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基或卤素;

R₄代表氢、(CH₂)_qR₇或(CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇;

R₅代表氢, C₁₋₄烷基或COR₆;

10 R₆代表氢、羟基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、包含独立选自氧、硫和氮的1到3个杂原子的五员杂芳基、包含1到3个氮原子的六员杂芳基;

R₇代表氢、羟基或者NR₈R₉, 其中R₈和R₉独立地代表氢或者任选由羟基或者氨基取代的C₁₋₄烷基;

R₁₀代表氢、C₁₋₄烷基或者

R₁₀和R₂一起代表C₃₋₇环烷基;

15 m为0或者1到3的整数; n为0或者1到3的整数; p和r独立地代表0或者1到4的整数; q为1到4的整数; 条件是当R₁和R₂与它们分别连接的氮和碳原子一起代表5-6员杂环基时, i)m为1或者2; ii)当m为1时, R不为氟和iii)当m为2时, 两个R取代基不都为氟。

20 一般式(I)化合物的合适的药物可接受的盐, 包括药物可接受的有机或者无机酸的酸加成盐, 例如盐酸化物、氢溴酸化物、硫酸盐、烷基或芳基磺酸盐(例如甲基磺酸盐或对甲苯磺酸盐)、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐。

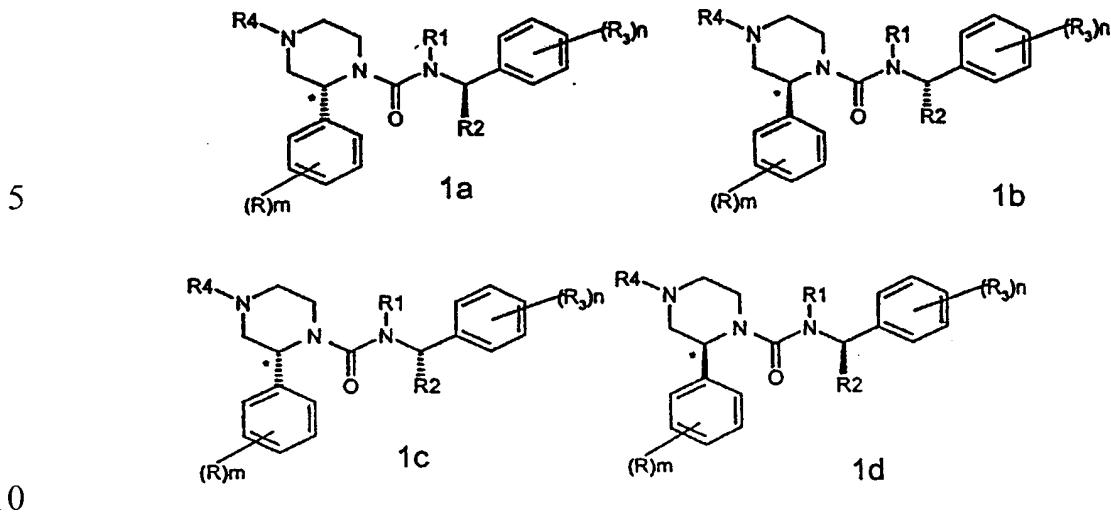
溶剂化物可以为例如水合物。

25 根据本发明, 以下出现的化合物包括式(I)化合物以及它们的药物可接受的酸加成盐和药物可接受的溶剂化物。

本领域普通技术人员可以看到, 式(I)化合物包含至少一个手性中心(即在式(I)中*所示的碳原子)。

在式(I)中还可能存在不对称的碳原子。

30 这样, 例如当R₂为C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基或者C₃₋₇环烷基, 以及R₅和R₁₀为氢时, 式(I)化合物有两个不对称碳原子, 它们由式(1a, 1b, 1c和1d)代表。



楔形键表明键在纸的上面，虚线键表明键在纸的下面。

*所示的式1b和1d中手性碳的构型以后称为 β 构型，式1a和1c为 α 构型。

15 一般下面命名的特定化合物中，*所示的手性碳 β 构型对应S异构体， α 构型对应于R异构体。

根据两个手性碳的构型，式1a和1b为反式构型，1c和1d为顺式构型。

而且当 R_2 为 C_{1-4} 烷基， C_{2-6} 链烯基或 C_{3-7} 环烷基或者 R_{10} 为 C_{1-4} 烷基和 R_5 为 C_{1-4} 烷基或 COR_6 时，本发明化合物有三个不对称碳原子。

20 根据Chan, Ingold和prelong 1956, 12, 81的规则，来确定本发明化合物不对称碳原子的R和S构型。

所有的对映异构体和非对映立体异构体和它们的混合物都可以被理解为包括在本发明的范围之内。

25 在这里所述的烷基作为基团或基团的一部分是指1到4个碳原子的直链或支链的烷基；该基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

术语卤素指氟、氯、溴或碘原子。

术语 C_{2-6} 链烯基为包括具有2到6个碳原子和一个双键的直链或支链烷烃基，例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基或3-己烯基。

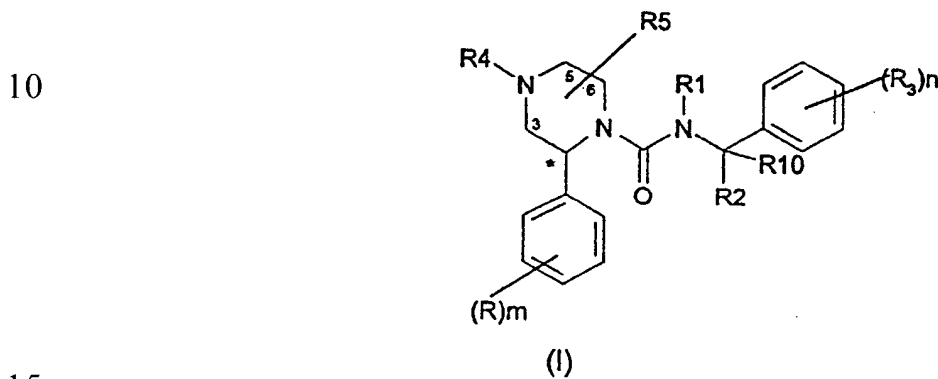
30 术语 C_{3-7} 环烷基意思是含3到7个碳原子的非芳香的单环烃，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基。

术语C₁₋₄烷氧基可以是直链或支链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基或甲基丙-2-氧基。

当R₁和R₂与它们分别连接的氮和碳原子一起代表5-6员杂环基时,该基团是饱和的或包括一个双键。这可以为3,6-二氢-2H-吡啶-1-基,哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

根据本发明,当R₆为5或6元杂环时,它们可以包括咪喃基、硫代苯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基。

R₅取代基可以在式(I)化合物哌嗪环的3,5或6位,



当R为卤素时,优选为氟或更优选氟,或当R为C₁₋₄烷基时,优选为甲基或乙基,其中m为0或1到2的整数。

R₁优选为氢、甲基、乙基或丙基。

R₂优选为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、2-丙烯基或环丙基。

20 R₃优选为甲基、乙基或三氟甲基。

当R₄为(CH₂)_qR₇或(CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇时,R₇优选为氢、羟基、NR₉R₈例如NH₂、例如NH甲基的NH(C₁₋₄烷基)或例如N(甲基)₂的N(C₁₋₄烷基)₂、例如NH(乙基)NH₂的NH(C₁₋₄烷基)NH₂,其中q为1或2和p和r都独立地为0或1到2的整数。

25 优选的R₅包括氢或C₁₋₄烷基(例如甲基)。

R优选为卤素(例如氟或氯)和/或C₁₋₄烷基(例如甲基)和m优选为1到2的整数。

优选的R₁₀包括氢、C₁₋₄烷基(例如甲基),或和R₂一起形成C₃₋₇环烷基(例如环丙基)。

30 R₁优选为氢原子或甲基。

R₂优选为氢原子、甲基、异丙基、2-丙烯基或环丙基,或和R₁一起形成

3,6-二氢-2H-吡啶-1-基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

R_3 优选为三氟甲基。

R_4 优选为氢原子、氨基 C_{1-4} 烷基(例如氨基乙基)、氨基乙酰基或氨基(C_{1-4} 烷基氨基羰基)。

5 R_5 优选为氢原子,甲基或乙基。

R_{10} 优选为氢原子、甲基或和 R_2 一起形成环丙基。

优选的式(I)化合物是*所示的碳原子为 β 构型。

优选的一类式(I)化合物为, R 独立地选自卤素或甲基, m 为1或2,更加优选 m 为2, 其中特别优选的是 R 在2和4位的一类化合物。

10 其中 R_3 为三氟甲基和 n 为2的式(I)化合物为优选的一类化合物, 其中优选 R_3 在3和5位的化合物。

进一步优选的一类式(I)化合物为, 其中

R_4 为氢、 $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ 或 $(CH_2)_qR_7$, 其中 R_7 代表氨基。在这类化合物中, p 和 r 都独立地为0或1或 q 为1或2是特别优选的。

15 特别优选的式(I)化合物为, 其中

R 独立地选自卤素或甲基, R_3 为两个都在3和5位的三氟甲基, R_1 为氢或甲基, R_2 为氢、甲基、2-丙烯基或环丙基或和 R_1 一起形成3,6-二氢-2H-吡啶-1-基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基, R_{10} 代表氢、甲基或 R_{10} 和 R_2 一起形成环丙基, R_4 为氢、氨基乙酰基或氨基乙基和 R_5 为氢或甲基。

20 特别优选的式(I)化合物为, 其中

R 独立地选自卤素或甲基, R_3 为两个都在3和5位的三氟甲基, R_1 为氢或甲基, R_2 为氢、甲基、2-丙烯基或环丙基或和 R_1 一起形成3,6-二氢-2H-吡啶-1-基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基, R_{10} 代表氢、甲基或 R_{10} 和 R_2 一起形成环丙基, R_4 为氢和 R_5 为氢。

25 进一步特别优选的式(I)化合物为, 其中

R 独立地选自卤素或甲基和 m 为2, R_3 为两者都在3和5位的三氟甲基, R_1 和 R_2 独立地为氢或甲基, R_4 为氢和 R_5 为氢。

根据本发明优选化合物为:

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
30 胺;

2-(2-异丙基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;

- 2-(4-氟代-3-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(2,4-二氟-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺;
- 5 2-(4-氟代-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,4-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-苯基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(2,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(3,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 10 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-3-甲基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(2-甲基-4-氟代-苯基)-6-甲基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺;
- 15 4-(2-氨基乙酰基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-4-((哌啶-4-羧基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺);
- 20 4-(2-氨基乙基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺;
- 2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[(1-3,5-二-三氟甲基-苯基)环丙基]-甲基-酰胺;
- [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮;
- 25 [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮;
- [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮;
- 30 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[(1-3,5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基]-甲基-酰胺;

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基丙基]-甲基-酰胺;

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[(3,5-二-三氟甲基-苯基)-环丙基-甲基]-甲基-酰胺;

- 5 和它们的对映异构体、药物可接受的盐(例如盐酸化物、甲基磺酸盐、乙酸盐)和溶剂化物。

根据本发明特别优选的化合物为:

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-4-(哌啶-4-羧基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物;

- 10 [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲酮盐酸化物(对映异构体A);

4-(2-氨基乙酰基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物;

- 15 2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[(1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺甲基磺酸盐;

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺乙酸盐; 和它们的溶剂化物;

本发明化合物为包括体内和体外P物质及其他神经激肽的速激肽拮抗剂因此可以用于治疗由包括P物质及其他神经激肽的速激肽介导的疾病。

- 20 通过中国仓鼠卵巢(CHO)细胞膜表达化合物从人的NK₁受体重组体替代[3H]-物质P(SP)的能力,已在体外检测了NK₁-受体的亲和力。

使用Dam T和Quirion R(Peptides, 7:855-864,1986)描述的改进方法来制备CHO细胞膜。

- 25 因此配体结合实验在0.4ml 50 mMHEPES中, pH 7.4条件下进行, 并加入3 mM氯化锰, 0.02%牛血清白蛋白, 0.5NM[³H]物质P(30 ÷ 56 Ci/mmol, Amersham), 将膜浓缩为25 μg蛋白质/ml, 并加入测试物质。在室温下孵化40分钟。用过量的物质P(1 μM)检测非特异性结合, 代表结合总数的约6%。

- 30 为了检测本发明化合物的抑制效果, 进一步进行功能性的鉴别试验, 用物质P刺激人-NK₁-CHO细胞, 通过分析胞啶二磷酸二酰基甘油(CDP-DAG)的富集来评价受体活化作用, (CDP-DAG)为磷脂酰肌醇二磷酸酯的lipo核苷酸前身。在Li⁺存在下的CDP-DAG的富集是受体介导的磷脂酶C(PLC)活化

作用的结果(Godfrey, Biochem. J., 258:621-624,1989)。Ferraguti等详细描述了该方法(Mol. Cell.Neurosci., 5:269-276,1994)。

5 本发明化合物对NK₁受体的作用可以用普通试验来检测。通过Eur. J. of Pharmacol., 1994. 中Rupniak和Williams记载的沙鼠足穿刺(foot tapping)模型, 来检测NK₁受体的结合能力。

在普通试验中, 发现本发明化合物具有抗焦虑活性。例如进行狨猴恐吓试验(Costall et al., 1988)。

10 本发明化合物可用于治疗中枢神经系统紊乱, 特别是治疗或预防严重的抑郁症, 包括双极抑郁症、单极抑郁症、单一的或复发性的严重的抑郁症急性发作伴随有或没有精神病特征、紧张性精神症特征、忧郁症特征、非典型的特征或产后发病, 治疗忧虑和恐慌病。其它的情绪异常包括在称
15 谓严重的抑郁症之内, 包括不定期发病的, 有或没有非典型特征的精神抑郁的病症, 神经抑郁, 外伤后的应力紊乱和社会恐怖症; 不定期发病的, 情绪低落的阿尔茨海默类型的痴呆; 情绪低落的血管性痴呆; 由酒精、安非他明、古柯碱、致幻物、吸入剂、鸦片样物质、苯西克定、镇静剂、安眠药、抗焦虑药及其它物质引起的情绪异常; 抑郁型精神分裂的情绪紊乱;
20 和情绪低落的调节紊乱。严重的抑郁症可能来源于普通的身体状况, 包括但不限于心肌梗死、糖尿病、流产或早产等等。

25 本发明化合物可以用作镇痛药。特别是用于治疗例如手术后疼痛的外伤的疼痛; 撕裂例如臂丛的外伤疼痛; 例如关节炎的慢性疼痛, 例如骨、风湿性或牛皮癣关节炎; 神经性疼痛例如疱疹后神经痛、三叉神经痛、部分或胸壁神经痛、纤维肌灼痛、周围神经病、糖尿病性神经病变、化学疗法引起的神经病变、爱滋病有关神经病、枕神经痛、耳部神经痛、舌咽神经痛、反射交感性营养不良、假肢痛; 不同类型的头痛例如偏头痛、剧烈的或慢性的肌紧张性头痛、颞下颌的疼痛、上颌窦疼痛、群集性头痛; 牙
30 痛; 肿瘤疼痛; 由内脏引起的疼痛; 胃肠的疼痛; 神经阻滞的疼痛; 运动创伤的疼痛; 痛经; 月经的疼痛; 脑膜炎; 蛛网膜炎; 肌骨骼的疼痛; 下腰痛例如脊椎骨狭窄; 椎间盘突出; 坐骨神经痛; 心绞痛; 脊椎炎; 痛风; 烧伤; 伤痕疼痛; 痒; 和丘脑性疼痛例如中风后丘脑性疼痛。

30 本发明化合物也用于治疗包括dysomnia、失眠、睡眠窒息、嗜眠病、和昼夜节律的紊乱的睡眠障碍病。

本发明化合物也用于治疗或预防认知障碍。认知障碍包括痴呆、遗忘症和不另外特异的认知障碍。

而且本发明化合物也可以作为没有认知及记忆缺陷的健康人的记忆及认识增强剂。

5 本发明化合物也可以治疗对许多物质的耐药性和依赖性。例如,它们用于治疗对烟碱、酒精、咖啡因、苯西克定(类似于苯西克定的化合物)的依赖性,或用于治疗对鸦片剂(例如大麻、吗啡、咖啡)或苯并二氮杂革的耐药性和依赖性;用于治疗对古柯碱、镇静剂、ipnotic、安非他明、或与安非他明相关的药(例如右旋苯异丙胺、甲基苯异丙胺)或其混合物的药瘾。

10 本发明化合物可以用作消炎药。特别是用于治疗哮喘、流行性感冒、慢性支气管炎和类风湿性关节炎的炎症;用于治疗胃肠道发炎的疾病,例如克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病和非甾族的抗炎药诱发的损害;皮肤发炎的疾病,例如疱疹和湿疹;膀胱发炎的疾病,例如膀胱炎和尿失禁;和眼睛和牙齿的炎症。

15 本发明化合物用于治疗变应性紊乱,特别是皮肤的变应性紊乱例如荨麻疹和气流的变应性紊乱例如鼻炎。

本发明化合物也可用于治疗呕吐,即恶心、反胃、和呕吐。呕吐包括剧烈的呕吐、迟发的呕吐和预料的呕吐。本发明化合物用于治疗引发的呕吐,例如由药物引起的呕吐,例如如环磷酰胺、亚硝脲氮芥、环己亚硝脲、
20 和苯丁酸氮芥的烷化剂等的肿瘤化疗剂;细胞毒素的抗生素,例如放线菌素、阿霉素、丝裂霉素C和博来霉素;抗代谢药,例如阿糖胞苷、氨基喋呤、和5-氟尿嘧啶;长春花生物碱,例如鬼臼亚乙苷、长春花碱和长春新碱;以及其它例如顺氯氮铂、氮烯唑胺、甲基苄肼和羟基脲;和它们的混合物。
由以下引起的呕吐,射线中毒;例如 在治疗肿瘤时使用的胸或腹照射的
25 放射病;毒药;毒素,例如由代谢失调或传染所引起的毒素,例如由于胃炎或细菌或病毒在肠胃传染释放的毒素;怀孕;例如运动病、头晕、目眩和内耳性眩晕的前庭障碍;手术后的疾病;胃肠阻塞;胃肠动力减少;例如心肌梗塞或腹膜炎引起的内脏疼痛;偏头痛;颅内压增强;颅内压减少(例如高山病);例如咖啡的鸦片样镇痛药;胃食管逆流疾病,对酸消化不良,
30 过度嗜好某种食物饮料,胃酸过多,酸性胃,胃灼热/反胃,心口灼热,例如急性心口灼热、夜间胃灼热和进餐引起的心口灼热和消化不良。

本发明也用于治疗胃肠机能紊乱，例如过敏性肠综合征；例如牛皮癣、瘙痒症和晒斑的皮肤病；例如心绞痛、血管性头痛、和雷纳斯疾病的血管痉挛的疾病；大脑的ischemia例如随着蛛网膜下出血引起的脑血管痉挛；纤维组织和胶原病例如硬皮病和嗜酸的片形吸虫病；涉及免疫的增强或抑制的障碍，例如系统性红斑狼疮和例如纤维组织炎的风湿病；和咳嗽。

本发明化合物特别的用途为治疗抑郁状态,治疗焦虑和恐慌病。

抑郁状态包括严重的抑郁症，其中包括双极的抑郁症，单极的抑郁症，有或者没有精神病的特征的、紧张性精神病特征的，忧郁症特征的、非典型的特征的单一或复发性的或产后发病的严重急性发作，不定期发病的有或没有非典型特征的精神抑郁病，神经抑郁和社区的恐怖症；不定期发病的，情绪低落的阿尔茨海默类型的痴呆；情绪低落的血管性痴呆；由酒精、安非他明、古柯碱、致幻物、吸入剂、鸦片样物质、苯西克定、镇静剂、安眠药、抗焦虑药及其它物质引起的情绪异常；抑郁型精神分裂的情绪紊乱；

15 本发明化合物可以与其它的活性物质一起给药，例如5HT₃拮抗剂、5-羟色胺激动剂、选择性的5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、三环抗忧郁药、或多巴胺能抗抑郁药。

可能与本发明化合物混合的合适的5HT₃拮抗剂包括例如恩丹西酮、格拉司琼、灭吐灵。

20 可能与本发明化合物混合的合适的5-羟色胺激动剂包括舒马曲坦、萝芙素、育亨宾碱、灭吐灵。

可能与本发明化合物混合的合适的SSRI包括氟苯氧丙胺、西酞普兰、非莫西汀、乐服克、帕罗西汀、咧达品、舍曲林、齐美定。

可与本发明化合物混合的合适的SNRI包括维拉法辛和瑞波西汀。

25 可与本发明化合物混合的合适的三环抗忧郁药包括丙咪嗪、阿米替林、氯米帕明(chlomipramine)和去甲替林(nortriptyline)。

可与本发明化合物混合的合适的多巴胺能抗抑郁药包括丁氨苯丙酮和安咪奈丁。

30 混合物或组合物中的这些化合物可以理解为可同时(在同样或不同的药物配方中)或相继施用。

因此本发明提供了用于治疗特别是治疗人的疾病的式(I)化合物或它们

的药物可接受的盐或溶剂化物。

本发明另一方面也提供了式(I)化合物或它们的药学上可接受的盐或溶剂化物在制药中的用途,该药用于治疗由包括物质P及其它神经激肽的速激肽介导的疾病。

- 5 另一方面提供治疗包括人的哺乳动物疾病的方法,特别是治疗由包括物质P及其它神经激肽的速激肽介导的疾病,该方法包括使用有效量的式(I)化合物或它们的药物可接受的盐。

那些列举的治疗可以理解为包括预防以及缓解已产生的症状。

可以服用式(I)化合物的原品,但在药物配方中优选使用活性成分。

- 10 因此,本发明也提供一种药物组合物,它包括至少一个式(I)化合物或药物可接受的盐,并用合适方法配制给药。优选将这些成分配制成药用剂型,特别是人用药的剂型,可以方便地使用传统的方式配制,加入一种或多种药物可接受的载体或赋形剂。

- 15 这样,式(I)化合物可以配制成口服、口含、肠胃外、局部(包括眼和鼻)、长效埋用或直肠给药形式,或适于吸入或吹入法给药的形式(通过口或者鼻子)。

- 20 口服的药物组合物可以采取的形式例如,用传统方法制备的片剂或胶囊,其中使用药物可接受的赋形剂,例如粘合剂(例如预先胶质化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填料(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石或硅石);崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠);或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)。用已知的方法给片剂包衣。口服的液体药剂可以采用的形式例如,溶液、糖浆或悬浮液或它们以干品存在,使用前再和水或其它合适的载体混配。这样的液体药剂可以通过传统方法制备,其中使用药物可接受的添加剂例如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化的可食用的脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯树胶);无水的载体(例如杏仁油、油质的酯、乙醇或分馏的植物油);和防腐剂(例如甲基或丙基-对羟基苯甲酸酯或山梨酸)。制剂中可以酌情包括缓冲剂、调味剂、着色剂和甜味剂。

口服的制剂,可以配制成活性物质控制释放的形式。

- 30 口含给药的组合物可以配制成片剂或用传统的方法配制。

将本发明化合物可以配制成快速浓注或连续输液的肠胃外给药的形式。

注射制剂可以存在于例如安甌剂的单位剂型中，或和附加的防腐剂存在于多剂量容器中。这种形式的组合物可以为有油质或水为载体的悬浮液、溶液、或乳剂，可以包括配方试剂例如，悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者，活性成分可以是粉末形式，使用前和合适的载体例如无菌的冷水混配。

- 5 本发明化合物可以配制成局部给药形式的油膏、乳膏、凝胶剂、洗液、栓剂(pessaries)、气雾剂或滴剂(例如滴眼剂、滴耳剂或滴鼻剂)。油膏和乳膏例如可以用水性或油质的碱配制，另外加入合适的增稠剂和/或凝胶剂。可以用无菌的方法，使用消毒的组分来制备眼药油膏。

- 10 用水性或油质的碱配制洗液，通常同时包括一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、或着色剂。可以用水性或无水的碱配制滴剂，同时包括一种或多种分散剂、稳定剂、增溶剂或悬浮剂。它们同时可包含防腐剂。

可以将本发明化合物配制为经肠的组合物例如栓剂或保留式灌肠剂，例如含传统的可可脂或其它甘油酯的栓剂基质。

- 15 可以将本发明化合物配制为储埋式长效制剂。通过植入(例如皮下或肌肉内或肌内)来施用这种制剂。例如，将本发明化合物和，合适的聚合的或疏油的原料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂或微溶的衍生物例如微溶的盐来配制。

- 20 对于鼻内给药，将本发明化合物通过合适的计量或单一的配药装置配制成溶液，或使用合适的输送装置用合适的载体配制成粉末混合物。

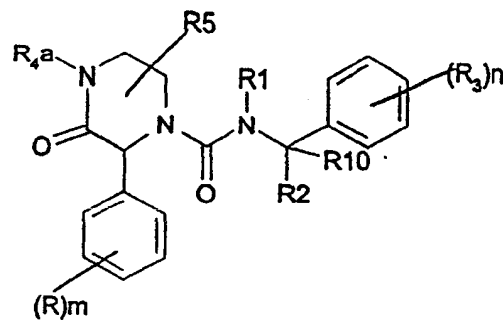
本发明化合物的使用剂量为每天1到约1000mg。可以理解为，根据病人的年龄和情况，剂量必须作一些常规变化，精确的剂量最终决定于在场的医师或兽医。剂量也取决于给药途径和所选的特定化合物。

- 25 因此肠胃外投药的日剂量一般每天在1到约100mg范围内，优选1到80mg。口服给药的日剂量一般每天在1到300mg范围内，例如1到100mg。

可以用以下的常规方法制备式(I)化合物和它们的盐和溶剂化物。在下文中描述中，除非另有说明，基团R、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、m、n、p、q和r的定义如上述式(I)化合物的定义。

- 30 根据普通的方法(A)，式(I)化合物(其中R₄为如式(I)定义的氢或(CH₂)_qR₇基团，条件是R₅为C₁₋₄烷基或COR₆基团时R₅不在哌嗪环的3位，可以通过还原式(II)的酮基哌嗪(其中R_{4a}为氢或合适的氮保护基或R_{4a}为(CH₂)_qR₇基团或其保护衍生物)而制得，如有必要可以除去保护基。

5



(II)

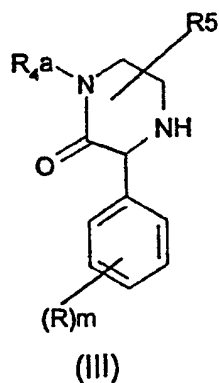
该反应可使用合适的金属还原剂例如金属氢化物如硼烷氢化物或金属氢化物配合物如氢化铝锂、硼氢化物，或有机金属络合物例如硼烷甲基硫化物、9-硼代二环壬烷(9-BBN)、三乙基硅烷、三乙酰氧基氢硼氢化钠、氰基硼氢化钠。

或者，可以通过在碘、无机酸(例如硫酸)或有机酸(例如甲酸、三氟醋酸、乙酸或甲基磺酸)的存在下，将硼氢化钠反应，原地制造硼氢化物。

该反应合适的溶剂为醚(例如四氢呋喃)或卤代烃(例如二氯甲烷)或酰胺(例如N, N-二甲基甲酰胺)，温度范围为从室温到反应混合物的回流温度。

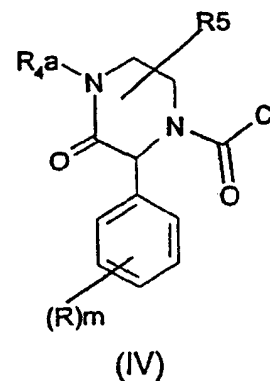
式(II)化合物的制备可以通过在例如二氯甲烷的非质子溶剂中，在例如三乙胺的有机碱存在下，将 R_{4a} 和 R_5 具有式(II)中定义的式(III)，

20



(III)

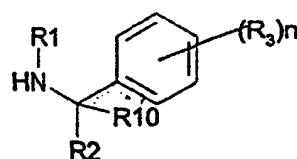
25



(IV)

用三光气处理，得到光气化合物中间体(IV)，如果必要可以分离中间体，然后化合物(IV)和胺化合物(V)反应而制得

30

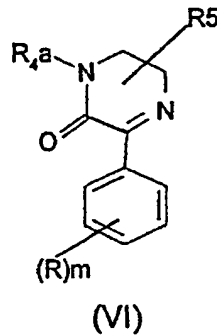


(V)

该反应进行的条件是在非质子溶剂中(例如碳氢化合物、如二氯甲烷的卤代烃或如四氢呋喃的醚), 有或没有碱存在下(如二异丙基乙胺的叔胺)进行。

式(III)化合物可以通过用如硼氢化钠的合适的金属还原剂来还原二氢吡嗪-2-酮(VI)而制备。或者, 可以在如甲醇的合适的溶剂中, 使用例如碳
5 上钨的催化剂, 使用催化氢化的方法。

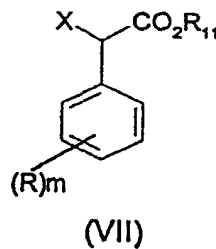
10



15

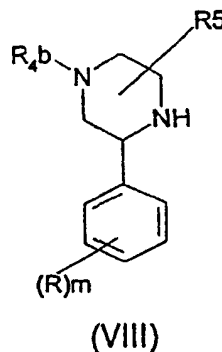
或者, 可以通过式(VII)化合物和乙烯基二胺反应来制备R₅为氢的式(III)化合物, 在式(VII)中, R₁₁为C₁₋₄烷基和X为合适的离去基团例如卤素即溴或碘原
子, 或OSO₂CF₃。该反应在高温下, 在例如醇(即乙醇)的合适的溶剂中进行。

20



根据另一种一般方法(B)制备式(I)化合物(其中R₄为氢或如上定义的
(CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇), 在例如二氯甲烷或烷基酯(例如乙酸乙酯)的非质子溶剂
中, 在例如三乙胺的有机碱存在下, 将式(VIII)化合物,

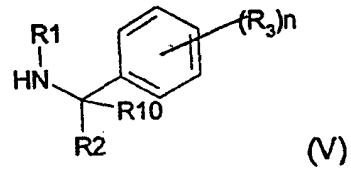
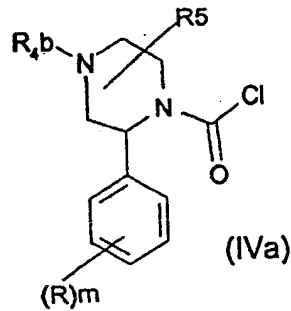
25



30

(其中 R_{4b} 代表氮保护基或 R_{4b} 为 $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ 或其保护基), 与三光气反应, 形成光气化合物中间体(IVa), 如果有必要可分离中间体, 之后再将化合物(IV)和化合物(V)的胺反应。

5



10

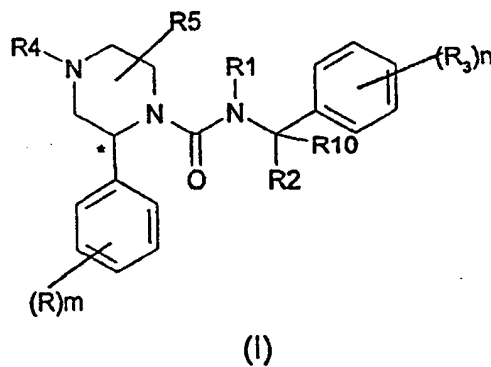
该反应进行的条件是在非质子溶剂中(例如碳氢化合物、如二氯甲烷的卤代烃、或如四氢呋喃的醚、或烷基酯(例如乙酸乙酯), 在有或没有碱存在下(如二异丙基乙胺的叔胺或三乙胺)进行, 如有必要紧接着脱保护。

15 当 R_{4a} 或 R_{4b} 为氮保护基时, 合适基团的实例包括烷氧羰基, 例如丁氧羰基、苄氧羰基、例如苯基磺酰基的芳基磺酰基、或2-三甲基硅烷基乙氧基甲基。

保护和脱保护可以使用传统方法, 例如使用由T. W.greene和P.g. M. Wuts(John Wiley and Sons, 1991)在"有机合成中的保护基第二版"中描述的, 和以下的实施例所描述的方法。

20 R_4 为 $CO(CH_2)_pR_7$ 或其保护衍生物的式(I)化合物也可以通过将 R_4 为氢原子的下式(I)化合物与活化的酸衍生物 $R_7(CH_2)_pCO_2H$ (IX)反应来制备,

25



30

羧酸(IX)的活化衍生物可以用传统方法制备。合适的活化羧基衍生物包括相应的酰基卤化物、混合酐、活化酯例如硫酸酯或羧基与用于肽化学的

偶联剂之间形成的衍生物，例如羧基二咪唑或二酰亚胺，例如1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺。

反应优选在非质子溶剂中进行，例如N,N-二甲基甲酰胺等的酰胺或乙腈。

5 R_4 为 $CONR_9R_8$ 的式(I)化合物的制备(其中 R_9 或 R_8 的定义如上述式(I)中的定义)，可以在例如二氯甲烷的非质子溶剂中，在例如三乙胺的有机碱的存在下，通过 R_4 为氢的式(I)化合物和三光气反应，接着和 $NR_9R_8(X)$ 的胺化合物反应。

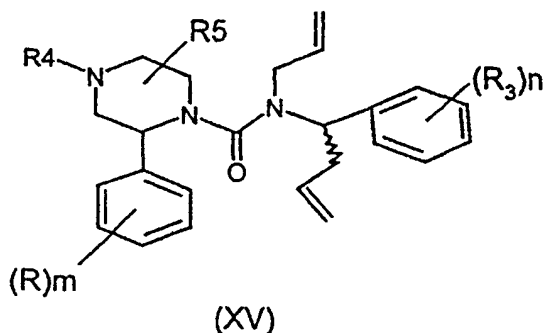
10 或者可以通过和式 $R_9NC=O(XI)$ 的异氰酸酯反应来制备式(I)化合物(其中 R_4 为 $CONHR_9$)，式(XI)中 R_9 为 C_{1-4} 烷基。与化合物(XI)的反应在溶剂中进行，例如四氢呋喃或含水的四氢呋喃、卤代烃(例如二氯甲烷)或乙腈，在有或没有例如三乙胺的碱存在下进行，温度范围为0-80℃。

15 在另一实施方案中，制备式(I)化合物(其中 R_4 为 $(CH_2)_qR_7$ 或 $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ ， q ， r ， R_7 如上定义，或 R_4 为它们的保护衍生物，条件是， r 不为0)的方法是通过 R_4 为氢的式(I)化合物与式(XII)化合物 $R_7(CH_2)_qX$ 或式(XIII)化合物 $X(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ 反应，其中X为离去基团(如氯、溴原子的卤素，甲磺酰基或甲苯磺酰基)。

20 在进一步的优选方案中，制备式(I)化合物(其中 R_4 为 $(CH_2)_qR_7$ ， q ， R_7 如上定义，或 R_4 为它们的保护衍生物)的方法是在合适的例如 $NaCNBH_3$ 还原剂存在下，通过 R_4 为氢的式(I)化合物与式(XIV)化合物 $R_7(CH_2)_qCHO$ 反应，其中 q 为0或1到3的整数， R_7 的定义如上述式(I)或它们的衍生物。

30 在另一个优选的方案中，其中 R_1 和 R_2 与它们分别连接的氮原子和碳原子一起代表5到6元饱和杂环的式(I)化合物通过式(XV)化合物闭环易位反应(RCM)而制备。

25



30

用过渡金属配合物催化，例如亚烷基钌配合物(即苯亚甲基二(三环己基膦)

二氯代钨)。反应在0℃，在如二氯甲烷的非质子溶剂中进行。

根据这里描述的制备式(I)化合物的方法，从合适的中间体开始制备式(XV)化合物。

其中R₁和R₂与它们分别连接的氮原子和碳原子一起代表5到6元饱和杂环的式(I)化合物，可以用适当的例如催化氢化的还原剂，在例如甲醇的合适的溶剂中，在室温下，将相应的5到6元不饱和杂环还原而得到。

如果需要分离式(I)化合物的适当的盐，例如药物上可接受的盐可以在合适的溶剂中，例如醇(例如乙醇或甲醇)、酯(例如乙酸乙酯)或醚(例如乙醚、叔丁基甲基醚或四氢呋喃)，通过将游离碱式的式(I)化合物和适当量的酸反应。

可以用于已知化合物类似的方法制备式(V)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XII)、(XIII)或(XIV)化合物。

因此，可以通过还原式(III)化合物得到式(VIII)化合物。该反应可使用合适的金属还原剂例如金属氢化物如硼烷氢化物或金属氢化物配合物如氢化铝锂、硼氢化物，或有机金属络合物如硼烷甲基硫化物、9-硼代二环壬烷(9-BBN)、三乙基硅烷、三乙酰氧基氢硼化钠、氰基硼氢钠等还原剂来进行。

或者可以通过在碘、无机酸(例如硫酸)或有机酸例如甲酸、三氟醋酸、乙酸、甲基磺酸存在下，由硼氢化钠原地制造硼氢化物。

药物可接受的其它盐可以使用传统的方法由式(I)化合物药物可接受的另一种盐制备。

可以将式(I)化合物从合适的溶剂中结晶或溶剂蒸发，与溶剂分子分离，得到相应的溶剂化物。

当需要通式(I)化合物的特定对映异构体时。可以使用传统的方法制备，例如将式(I)化合物相应的对映异构体混合物拆分。

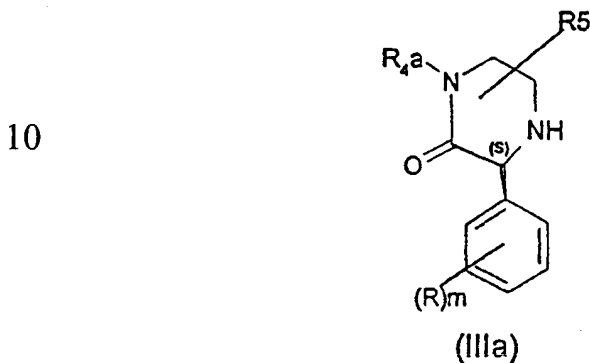
通过以下方法制备R₄为氢原子的式(I)化合物的特定的对映的异构体，将适当的手性醇在羰基源化合物(例如三光气或羰基二咪唑)中反应，由传统的色谱法或分步结晶法分离所得的非对映异构体的氨基甲酸盐。除去氨基甲酸盐，分离得到通式(I)化合物的对映异构体，并转化变成需要的它的游离碱或盐。

在上述方法中使用的适当的手性的醇包括(R)-仲-苯基乙醇等等。

或者,也可以使用这里描述的一般方法,由合适的旋光中间体来合成通式(I)化合物的对映异构体。

这样,例如可以使用上面描述的从胺(III)制备式(I)化合物的方法,由相应的式(III)对映异构的胺制备所需的对映异构体。可以使用常规方法,例如使用如L(+)-杏仁酸或(1S)-(+)-10-樟脑磺酸这些适当旋光酸来成盐的方法,由外消旋的胺(III)制备对映异构体的胺(III)。

在本发明的一个优选方案中,特定的胺对映异构体(IIIa),



15 是在芳族醛例如3,5-二氯水杨醛、水杨醛、苯甲醛-对-硝基苯甲醛存在下,通过用适当的旋光酸(例如L(+)-杏仁酸或(1S)-(+)-10-右旋樟脑磺酸)进行胺(III)的动力学拆分而制备。

本反应中用的特别优选的醛为3,5-二氯水杨醛。

20 该反应在非质子溶剂例如四氢呋喃、乙酸乙酯中进行,温度范围为在20-60°C之间。

通过以下的中间体和实施例进一步说明本发明,但这些中间体和实施例不是为了限制本发明。

除非另有说明在中间体和实施例中:

25 熔点(m.p.)是通过Gallenkamp熔点仪检测,但没有校正。所有的温度单位为°C。红外光谱通过FT-IR仪测量。核磁共振(¹H-NMR)谱在400MHz下记录,化学位移ppm从内标Me₄Si向低磁场(d)记录,并指明了单峰(s)、双峰(d)、二重峰(dd)、三重峰(t)、四重峰(q)或多重峰(m)。柱色谱是用硅胶(Merck AG Darmstadt, germany)进行。在下文中使用了缩略语:AcOEt=乙酸乙酯,CH=环己烷,DCM=二氯甲烷,Et₂O=乙醚,DMF=N,N'-二甲基甲酰胺,

30 DIPEA=N,N-二异丙基乙胺,MeOH=甲醇,TEA=三乙胺,TFA=三氟乙酸,THF=四氢呋喃。TLC指使用二氧化硅板的薄层色谱法,干的指通过无水

硫酸钠干燥的溶液；r. t.(RT)指室温。

对映异构体A或对映异构体B指绝对立体化学没有确定。

非对映异构物A指具有如上定义的反式构型化合物的混合物。

非对映异构体B指具有如上定义的顺式构型化合物的混合物。

5

中间体1

2-甲基-4-氟代硼酸

在90℃下，向镁屑(0.5g)中逐滴加入市售的2-溴-5-氟代甲苯(2ml)的THF(3ml)溶液。将反应混合物在90-95℃下加热1个半小时，然后用THF(10ml)进一步稀释混合物，并转移到滴液漏斗中。保持温度低于-60℃，边搅拌边将上述溶液和硼酸三甲酯(2.1ml)同时加入到乙醚(15ml)中。将反应混合物加热到室温，然后继续搅拌1个半小时。加入水(6ml)，并搅拌反应混合物过夜。加入乙酸乙酯，并用1NHCl和盐水洗涤溶液。接着干燥有机相并且浓缩，得到粗制品，将其在乙醚/石油(25ml/75ml)中研磨，得到主题化合物的三聚物(1.44g,白色粉末)。

NMR(DMSO) δ (ppm)7.87(m, 3H), 6.99-6.93(m, 6H), 2.6(s, 9H)

中间体2

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-吡嗪

20 将中间体1(1.34g)、2-氟代吡嗪(1ml)和二[1,2-二(二苯基膦基)乙烷]-钯(0)(0.21g)在20ml甲苯、20ml 1M碳酸钠溶液和10ml 95%乙醇中混合，并加热回流2小时。将溶液倒入乙酸乙酯中，用盐水洗涤。接着干燥有机相并且浓缩，得到粗制品，将其用快速层析法(CH/AcOEt 85:15)纯化，得到标题化合物(1.4g)为白色粉末。

25 m.p.=66-68℃

NMR(DMSO) δ (ppm)8.81(d, 1H), 8.72(m, 1H), 8.63(d, 1H), 7.52(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.17(m, 1H), 2.35(s, 3H)。

中间体3

2-(3-异丙基-苯基)-吡嗪

30 在室温下，向市售的，溶于甲苯/1M碳酸钠/乙醇(122ml)为2:2:1混合物

中的，3-异丙基-苯硼酸(1.0g)溶液中，加入2-氯吡嗪(599 μ L)，并加入催化剂二[1,2-二(二苯基膦基)乙烷]钯(0)(110mg)。在80 $^{\circ}$ C下，加热反应混合物3小时。然后冷却，使其在乙酸乙酯和饱和氯化钠水溶液中分配。分离两相，并干燥有机层。过滤固体，并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 7:3)纯化粗油，得到标题化合物为澄清的油(468mg)。

NMR(CDCl₃): δ (ppm)9.02(d, 1H), 8.63(m, 1H), 8.49(d, 1H), 7.89(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.44(t, 1H), 7.35(d, 1H), 3.02(m, 1H), 1.31(d, 6H)。

中间体4

10 2-(2-异丙基苯基)吡嗪

1)在室温下，在氮气气氛中，向镁屑(134mg)的无水THF悬浮液(2.5ml)中，加入碘的小晶体，接着加入溶于无水THF(2.6ml)中的10%的市售1-溴代-2-异丙基苯(1.0g)，缓慢加热(空气加热枪)悬浮液，直到褐色消失。逐滴加入溴化物，油浴保持反应混合物温度(50-60 $^{\circ}$ C)，滴加完成后(15分钟)，继续在15 60 $^{\circ}$ C下搅拌，直到镁屑几乎反应完全(2小时)，得到的新的褐色溶液，供下一步使用。

2)在室温下，在氮气气氛中，向2-氯代吡嗪(448 μ L)的无水THF(5.1ml)溶液中，先后逐滴加入[1,2-bis(二苯基膦基)乙烷]二氯化镍(II)(100mg)和Grignard溶液。在室温下搅拌褐色溶液30分钟，然后回流3小时，然后将其倒入饱和氯化钠/DCM溶液中，分离两相。用DCM(两次)提取水层，合并有机相并干燥。20 过滤固体，并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 7:3)纯化所得的粗油，得到黄色油状标题化合物(676mg)。

NMR(CDCl₃): δ (ppm)8.67(d, 1H), 8.67(m, 1H), 8.54(d, 1H), 7.5-7.3(m, 4H), 3.13(m, 1H), 1.20(d, 6H)。

25

中间体5

2-(4-氟代-3-甲基-苯基)-吡嗪

1)在室温下，在氮气气氛中，向镁屑(167mg)的无水THF悬浮液(2.6ml)中，加入碘小晶体，接着加入溶于无水THF(2.7ml)中的10%的市售4-溴代-1-氟代-2-甲基苯(1.0g)，缓慢加热(空气加热枪)悬浮液，直到褐色消失。逐滴加入溴化物，油浴保持反应混合物温度(50-60 $^{\circ}$ C)，滴加完成后(15分钟)，继续30

(1.45g)，使之悬浮在无水四氢呋喃(5ml)中，为了活化镁加入碘晶体，在滴液漏斗中，加入市售的2-溴代-5-氟代甲苯(10g)的无水四氢呋喃(30ml)溶液。向镁屑中逐滴加入溴化物溶液，并加热溶液到大约70℃。一直保持上述温度直到镁屑完全消失。

- 5 同时将2-氯代吡嗪(4.75ml)溶于无水四氢呋喃(30ml)中，并加入[1,2-二(二苯基膦基)乙烷]二氯化镍(II)(510mg)。在0℃下，氮气氛下，逐滴将Grignard试剂加入到悬浮液中，完全加完后，将反应混合物加热回流2小时，蒸发四氢呋喃，将残留物倒入饱和氯化钠水溶液中，用DCM(三次)提取水相。干燥有机提取物，过滤固体，并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 85:15)提
- 10 纯粗油，然后通过Florisil小柱(洗提液:DCM)，除去镍残留物(6.0g)，得到浅黄色固体2-(4-氟代-2-甲基苯基)-吡嗪(6.0g)。

- 将2-(4-氟代-2-甲基苯基)-吡嗪(0.3g)溶于95% EtOH乙醇(20ml)和37%盐酸(0.2ml)中，并在5大气压下，在存在催化剂20% Pd(OH)2/C(30mg)时，将上述溶液氢化。滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗品在甲醇/乙酸乙酯(5ml/15ml)
- 15 中研磨，得到白色粉末的标题化合物(0.08g)。

m.p.>220℃

NMR(DMSO)δ(ppm)9.72(宽峰, 2H), 7.90(d, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 4.85(m, 1H), 3.57-3.2(m, 6H), 2.40(s, 3H)。

20 中间体8

3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-吡嗪-1-羧酸苄酯

- 在0℃下，向溶于DCM(15ml)的中间体7(0.25g)和TEA(0.5ml)溶液中，逐滴加入苄基氯代甲酸酯(0.15ml)的DCM(10ml)溶液。在0℃下搅拌反应混合物2小时，然后用盐水洗涤，接着干燥有机相并且浓缩，得到粗制品，将其用闪
- 25 蒸塔色谱法(CH/AcOEt 25:75)纯化，得到主题化合物(0.21g)的无色油。

NMR(CDCl₃, 40℃)δ(ppm)7.52(m, 1H), 7.4-7.3(m, 5H), 6.9-6.8(m, 2H), 5.16(dd, 2H), 4.12(m, 2H), 3.86(m, 1H), 3.3-2.7(m, 4H), 2.33,(bs, 3H)。

中间体9

30 3-(3-异丙基-苯基)-吡嗪-1-羧酸苄酯

在室温下，氮气氛中，向中间体3(428mg)的无水乙醇(47ml)溶液中，

在60℃下搅拌悬浮液，直到镁屑几乎反应完全(2小时)，得到的新的褐色溶液，供下一步使用。2)在室温下，在氮气气氛中，向2-氯代吡嗪(472 μ L)的无水THF(5.3ml)溶液中，先后逐滴加入[1,2-二(二苯基膦基)乙烷]二氯化镍(II)(100mg)和Grignard溶液。在室温下搅拌褐色溶液30分钟，然后回流3小时。5 然后倒入饱和氯化钠水溶液/DCM溶液中，并分离两相。用DCM(两次)提取水层，合并有机相并干燥。过滤固体，并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 7:3)纯化粗油，到给黄色油状标题化合物(571mg)。

NMR(CDCl₃): δ (ppm)8.98(d, 1H), 8.60(m, 1H), 8.49(d, 1H), 7.87(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.13(t, 1H), 2.37(s, 3H)。

10

中间体6

2-(2,4-二氟-苯基)-吡嗪

1)在室温下，在氮气气氛中，向镁屑(139mg)的无水THF悬浮液(2.6ml)中，加入碘小晶体，接着加入溶于无水THF(2.6ml)中的10%的市售1-溴代-2,4-二氟代-苯(1.0g)，缓慢加热(空气加热枪)悬浮液，直到褐色消失。逐滴加入溴化物，油浴保持反应混合物温度(50-60℃)，滴加完成后(15分钟)，继续在60℃下搅拌悬浮液，直到镁屑几乎反应完全(2小时)，得到的新的褐色溶液，供下一步使用。

2)在室温下，在氮气气氛中，向2-氯代吡嗪(463 μ L)的无水THF(5.2ml)溶液中，先后逐滴加入[1,2-二(二苯基膦基)乙烷]二氯化镍(II)(50mg)和Grignard溶液。在室温下搅拌褐色溶液30分钟，然后回流3小时。然后倒入饱和氯化钠水溶液/DCM溶液中，并分离两相。用DCM(两次)提取水层，合并有机相并干燥。过滤固体，并蒸发溶剂。

用快速层析法(CH/AcOEt 7:3)纯化粗固体，到给黄色固体状标题化合物25 (175mg)。

NMR(CDCl₃): δ (ppm)9.01(dd, 1H), 8.78(dd, 1H), 8.66(d, 1H), 7.99(td, 1H), 7.47(td, 1H), 7.29(td, 1H)。

中间体7

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-吡嗪盐酸化物

向装有水冷凝器和滴液漏斗的两口圆底烧瓶中，充氮气，并加入镁屑

加入浓盐酸(492 μ L)和20% Pd(OH)₂/C(86mg, 20%重量比)。将黑色悬浮液置于PARR仪器中,并在室温下,7氢气压下,氢化18小时。将催化剂在硅藻土上过滤,然后用甲醇漂洗硅藻土饼,蒸干滤液。在0℃下,氮气气氛中,将2-(3-异丙基-苯基)-哌嗪盐酸化物(654mg)的灰色固体溶于无水的DCM(24ml)中,然后加入TEA(1.32ml)和苄基氯代甲酸酯(404 μ L),将溶液在0℃下搅拌2小时。然后倒入到DCM、饱和氯化钠水溶液、饱和碳酸钾水溶液中,并分离两相。

用DCM(一次)萃取水层,合并有机相并干燥。过滤固体,并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化粗油,得到黄色油状标题化合物(192mg)。

10 NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.34-7.12(m, 8H), 5.08(m, 2H), 3.89(bd, 1H), 3.85(bm, 1H), 3.55(bd, 1H), 3.0-2.65(bm, 6H), 1.17(d, 6H)。

中间体10

3-(2-异丙基-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄酯

15 在室温下,氮气气氛中,向中间体4(315mg)的无水乙醇(40ml)溶液中,加入浓盐酸(529 μ L)和20%的Pd(OH)₂/C(63mg, 20%重量比)。将黑色悬浮液置于PARR仪器中,并在室温下,7氢气压下,氢化18小时。将催化剂在硅藻土上过滤,然后用甲醇漂洗硅藻土饼,蒸干滤液。在0℃下,氮气气氛中,将2-(2-异丙基-苯基)-哌嗪盐酸化物(411mg)的灰色固体溶于无水的DCM(16ml)中,然后加入TEA(886 μ L)和苄基氯代甲酸酯(272 μ L),将溶液在0℃下搅拌2.5小时。然后倒入到DCM、饱和氯化钠水溶液、饱和碳酸钾水溶液中,并分离两相。用DCM(一次)萃取水层,合并有机相并干燥。过滤固体,并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化粗油,得到黄色油状标题化合物(117mg)。

25 NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.52(d, 1H), 7.4-7.3(m, 5H), 7.26(d, 1H), 7.21(t, 1H), 7.14(t, 1H), 5.14(d, 1H), 5.03(d, 1H), 4.0-3.8(m, 3H), 3.23(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.8-2.0(m, 2H), 1.19(d, 6H)。

中间体11

3-(4-氟代-3-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄酯

30 在室温下,氮气气氛中,向中间体5(314mg)的无水乙醇(30ml)溶液中,

- 加入浓盐酸(350 μ L)和20%的Pd(OH)₂/C(30mg, 10%重量比)。将黑色悬浮液置于PARR仪器中,并在室温下,7氢气压下,氢化18小时。将催化剂在硅藻土上过滤,然后用甲醇漂洗硅藻土饼,蒸干滤液。在0℃下,氮气气氛中,将2-(4-氟代-3-甲基苯基)-哌嗪盐酸化物(411mg)的灰色固体溶于无水的
- 5 DCM(15ml)中,然后加入TEA(858 μ L)和苄基氯代甲酸酯(264 μ L),将溶液在0℃下搅拌2.5小时。然后倒入到DCM、饱和氯化钠水溶液、饱和碳酸钾水溶液中,并分离两相。用DCM(一次)萃取水层,合并有机相并干燥。过滤固体,并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化粗油,得到黄色油状标题化合物(170mg)。
- 10 NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.3-7.4(m, 5H), 7.23(m, 1H), 7.17(m, 1H), 6.96(t, 1H), 5.17(m, 2H), 4.15(m, 2H), 3.67(m, 1H), 2.7-3.2(m, 4H), 2.27(s, 3H)。

中间体 12

3-(2,4-二氟-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄酯

- 15 在室温下,氮气气氛中,向中间体6(175mg)的无水乙醇(30ml)溶液中,加入浓盐酸(228 μ L, 2.5当量)和20%的Pd(OH)₂/C(20mg, 10%重量比)。将黑色悬浮液置于PARR仪器中,并在室温下,7氢气压下,氢化18小时。将催化剂在硅藻土上过滤,然后用甲醇漂洗硅藻土饼,蒸干滤液。在0℃下,氮气气氛中,将2-(2,4-二氟苯基)-哌嗪盐酸化物(247mg)的浅绿色固体溶于无水的
- 20 的DCM(9.1ml)中,然后加入TEA(508 μ L)和苄基氯代甲酸酯(162 μ L),将溶液在0℃下搅拌3小时。然后倒入到DCM、饱和氯化钠水溶液、饱和碳酸钾水溶液中,并分离两相。用DCM(一次)萃取水层,合并有机相并干燥。过滤固体,并蒸发溶剂。用快速层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化粗油,得到黄色油状标题化合物(100mg)。
- 25 NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.49(m, 1H), 7.3-7.4(m, 5H), 6.76-6.8(m, 2H), 5.16(s, 2H), 4.15(m, 2H), 4.03(m, 1H), 2.8-3.15(m, 4H)。

中间体13

- 30 4-[(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-氨基甲酰]-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄酯

在0℃下,向溶于DCM(10ml)的中间体8(0.05g)和TEA(0.15ml)溶液中,

逐滴加入三光气(0.02ml)的DCM(10ml)溶液。3小时内将反应混合物加热到室温，然后加入DIPEA(0.07ml)和(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基胺盐酸化物(53mg)，将反应混合物搅拌回流2小时，并在室温下过夜，然后用1N盐酸和盐水溶液洗涤。接着干燥有机相并且浓缩，得到粗制品，将其用急骤层析法(CH/AcOEt 7:3)纯化，得到标题化合物(0.05g)的无色油。

NMR(CDCl₃) δ (ppm)7.76(s, 1H), 7.49(s, 2H), 7.4-7.3(m, 5H), 7.20(dd, 1H), 6.86(d, 1H), 6.79(m, 1H), 5.17(s, 2H), 4.66(d, 1H), 4.64(m, 1H), 4.36(d, 1H), 3.97(m, 2H), 3.4(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.38(bs, 3H)。

10 中间体14

4-[(3, 5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-氨基甲酰]-3-(3-异丙基-苄基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

在0℃，氮气氛下，向中间体9(192mg)的无水DCM(7ml)溶液中加入TEA(237 μ L)，然后逐滴加入三光气(76mg)的无水DCM(4ml)溶液，将反应物在0℃下搅拌2小时。

向上述溶液中加入DIPEA(198 μ L)和(3,5-二-三氟甲基-苄基)甲基-胺盐酸化物(200mg)，将溶液在室温下搅拌18小时。用DCM稀释反应混合物，并用10%柠檬酸(一次)洗涤和干燥。过滤固体，并蒸发溶剂。用急骤层析法(CH/AcOEt 65:35)纯化粗油，得到稠油状标题化合物(353mg)。

20 NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.91(bs, 1H), 7.84(bs 2H), 7.36-7.26(m, 5H), 7.18-7.10(m, 2H), 7.06(m, 2H), 5.07(s, 2H), 4.76(t, 1H), 4.50(bs, 2H), 3.96(dd, 1H), 3.66(td, 1H), 3.57(dd, 1H), 3.4-3.3(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.76(m, 1H), 1.09(2d, 6H)。

25 中间体15

4-[(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-氨基甲酰基]-3-(2-异丙基苄基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

30 在0℃，氮气氛下，向中间体10(46mg)的无水DCM(3.9ml)溶液中加入TEA(145 μ L)，然后逐滴加入三光气(46mg)的无水DCM(3ml)溶液，将反应物在0℃下搅拌2小时。

向上述溶液中加入DIPEA(121 μ L)和(3,5-二-三氟甲基-苄基)甲基-胺盐

酸化物(122mg)，将溶液在室温下搅拌18小时。用DCM稀释反应混合物，并用10%柠檬酸(一次)洗涤和干燥。过滤固体，并蒸发溶剂。用急骤层析法(CH/AcOEt 7:3)纯化粗油，得到清晰的油状标题化合物(108mg)。

NMR(CDCl₃): δ(ppm)7.89(bs, 1H), 7.71(bs, 2H), 7.38-7.28(m, 5H), 7.28(dd, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.16(dt, 1H), 7.01(dt, 1H), 5.14(d, 1H), 5.05(bd, 1H), 4.68(dd, 1H), 4.52(2d(AB), 2H), 3.83(dd, 1H), 3.71(dt, 1H), 3.53(md, 1H), 3.41(dt, 1H), 3.26(m, 1H), 3.15-3.05(m, 2H), 1.19(d, 3H), 1.13(m, 3H)。

中间体16

10 4-[(3, 5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-氨基甲酰]-3-(4-氟代-3-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

在0℃，氮气氛下，向中间体11(170mg)的无水DCM(7ml)溶液中加入TEA(217 μL)，然后逐滴加入三光气(69mg)的无水DCM(3ml)溶液，将反应物在0℃下搅拌2小时。

15 向上述溶液中加入DIPEA(181 μL)和(3,5-二-三氟甲基-苄基)甲基-胺盐酸化物(183mg)，将溶液在室温下搅拌18小时。用DCM稀释反应混合物，并用10%柠檬酸(一次)洗涤和干燥。过滤固体，并蒸发溶剂。用急骤层析法(CH/AcOEt 65:35)纯化粗油，得到标题化合物的胶状固体(226mg)。

20 NMR(CDCl₃): δ(ppm)7.77(m, 1H), 7.60(m, 2H), 7.3-7.4(m, 5H), 7.05-7.15(m, 2H), 6.90(m, 1H), 5.14(m, 2H), 4.6-4.8(m, 1H), 4.54 + 4.47(AB, 2H), 3.82(bm, 1H), 3.73(dd, 1H), 3.65(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.26(m, 1H), 2.90(s, 3H), 2.19(s, 3H)。

中间体17

25 4-[(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-氨基甲酰]-3-(2,4-二氟-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯，

在0℃，氮气氛下，向中间体12(95mg)的无水DCM(3ml)溶液中加入TEA(120 μL)，然后逐滴加入三光气(38mg)的无水DCM(3ml)溶液，将反应物在0℃下搅拌2小时。

30 向上述溶液中加入DIPEA(100 μL, 2当量)和(3,5-二-三氟甲基-苄基)甲基-胺盐酸化物(101mg)，将溶液在室温下搅拌18小时。用DCM稀释反应混

合物，并用10%柠檬酸(一次)洗涤和干燥。过滤固体，并蒸发溶剂。用急骤层析法(CH/AcOEt 7:3)纯化粗油，得到黄色树胶状标题化合物(134mg)。

NMR(CDCl₃): δ(ppm)7.76(s, 1H), 7.56(s, 2H), 7.26-7.40(m, 6H), 6.76(m, 2H), 5.17(m, 2H), 4.83(m, 1H), 4.36-4.60(dd + m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.25-3.7(m, 5 2H), 2.86(s, 3H)。

中间体 18

4-(3, 5-二-三氟甲基-苄基-氨基甲酰)-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

10 在0℃下，向中间体8(0.15g)和TEA(0.32ml)的DCM(35ml)溶液中，逐滴加入三光气(0.065ml)的DCM(25ml)溶液，在3小时内，将反应混合物加热到室温。然后向上述溶液中加入吡啶(0.3ml)和3,5-二-(三氟甲基)-苄基-1-甲基-胺盐酸化物(53mg)，在室温下，将反应混合物搅拌过夜，然后用1N盐酸和
15 盐水溶液洗涤。接着和浓缩有机相，用急骤层析法(CH/AcOEt 7:3)提纯得到的粗油，得到浅黄色油状标题化合物(0.086g)，和4-苄氧基羰基-2-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-酰氯(0.075g)。

标题化合物:NMR(CDCl₃)δ(ppm). 7.8-7.7(m, 1H), 7.5-7.4(m, 2H),7.4-7.25(m, 5H), 7.20(m, 1H), 6.95-6.8(m, 2H), 5.2-5.05(m, 2H), 4.99(dd, 1H), 4.6-4.2(m, 2H), 4.5-4.15(m, 2H), 3.8-3.6(m, 2H), 4.12(m,1/2H), 3.91(m, 1/2H),
20 3.61(m, 1/2H), 3.44(m, 1/2H), 2.4-2.2(s+s, 3H)。

中间体19

3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸-1-(S)-苯基乙酯

25 向1,1'-羰基二咪唑(0.162g)的DCM(5ml)溶液中，加入(S)-苯仲乙醇(0.122g)，30分钟后，加入中间体7(0.180g)的乙腈溶液(5ml)，并将混合物回流2小时，接着浓缩混合物，得到粗制品，将其用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)纯化，得到标题化合物(非对映体混合物)(0.180g)的泡沫。

NMR(DMSO)δ(ppm)7.87(m, 1H); 7.40-7.25(m, 5H); 7.02-6.94(m, 2H); 5.74(m, 1H); 3.93-3.71(m, 3H); 3.00-2.55(m, 4H); 2.34(s, 3H); 2.28(s, 3H)。

30

中间体20

4-(3,5-二-三氟甲基-苄基-氨基甲酰基)-3-(R)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸1-(S)-苯基乙酯(非对映体1)(20a)

4-(3,5-二-三氟甲基-苄基-氨基甲酰基)-3-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸1-(S)-苯基乙酯(非对映体2)(20b)

- 5 在0℃下，向溶于DCM(5ml)的中间体19(0.180g)和TEA(0.35ml)溶液中，逐滴加入三光气(0.075g)的DCM(5ml)溶液。2小时后，加入DIPEA(0.3ml)和(3,5-二-三氟甲基苄基)甲基胺盐酸化物(0.209g)，并在室温下加热。4小时后，再加入DCM，并用1N盐酸(2x10ml)和盐水洗涤有机相，干燥和浓缩得到粗的非对映立体异构体的混合物。用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)分离，得到标题
- 10 化合物20a(0.125g)和标题化合物20b(0.135g)的白色泡沫。

中间体20a :NMR(DMSO) δ (ppm)7.90(s, 1H); 7.67(s, 2H); 7.4-7.27(m, 6H); 6.95(dd, 1H); 6.80(m, 1H); 5.74(q, 1H); 4.60-4.40(dd, 2H); 4.50(m, 1H); 3.79(m, 3H); 3.00(m, 3H); 2.87(s, 3H); 2.29(s, 3H); 1.46(d, 3H)。

- 15 中间体20b :NMR(DMSO) δ (ppm)7.90(s, 1H); 7.67(s, 2H); 7.37-7.24(m, 6H); 6.95(dd, 1H); 6.81(m, 1H); 5.75(q, 1H); 4.60-4.41(dd, 2H); 4.52(m, 1H); 3.83-3.00(m, 6H); 2.88(s, 3H); 2.33(s, 3H); 1.48(d, 3H)。

中间体21

[1-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲胺

- 20 向2M甲胺的甲醇(10ml)溶液中，加入市售的3,5-二(三氟甲基)苯乙酮(2.1g)，12小时后，冷却到0℃，然后加入NaBH₄(0.512g)，1小时后，用水淬冷，并用DCM萃取。接着干燥有机相并且浓缩，得到粗制品，将其蒸馏纯化得到主题化合物(1.5g)的油。

NMR(CDCl₃) δ (ppm)7.8(m, 3H); 3.8(q, 1H); 2.4(s, 3H); 1.4(d, 3H)。

25

中间体22

4-{[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯(对映异构体混合物AB)(22a)

- 30 4-{[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯(对映异构体混合物C,D)(22b)

向4-苄氧基羰基-2-(4-氟代-2-甲基-苯基)哌嗪-1-酰氯(0.075g)的

DCM(5ml)溶液中，加入DIPEA(0.12ml)和中间体21(0.1g)，将混合物回流2小时，然后加入乙腈(5ml)，将溶液加热到70℃，并搅拌过夜。然后将混合物浓缩，并将残留物溶于乙酸乙酯中。用1N盐酸和盐水洗涤有机相并干燥，浓缩有机相，得到非对映体化合物的混合物，将其用急骤层析法(CH/AcOEt 5 8:2)分离，得和标题化合物22a(0.05g)和标题化合物22b(0.55g)的白色泡沫。

中间体 22a:

NMR(CDCl₃) δ (ppm)7.78(s, 1H); 7.58(s, 2H); 7.4-7.3(m, 5H); 7.18(m, 1H); 6.86(m, 1H); 6.77(m, 1H); 5.45(m, 1H); 5.16(s, 2H); 4.6(m, 1H); 3.94(m, 2H); 3.44-3.10(m, 4H); 2.68(s, 3H); 2.4(s,3H); 1.49(d, 3H)。

10 中间体22b:

NMR(CDCl₃) δ (ppm)7.75(s, 1H); 7.53(s, 2H); 7.4-7.3(m, 5H); 7.18(m, 1H); 6.87(m, 1H); 6.78(m, 1H); 5.59(m, 1H); 5.18(s, 2H); 4.59(m, 1H); 3.97(m, 2H); 3.44-3.06(m, 4H); 2.78(s, 3H); 2.37(s, 3H); 1.53(d, 3H)。

15 中间体23

(4-氟代-2-甲基-苯基)-氧代-乙酸甲酯

1)在室温下，在氮气气氛中，向镁屑(617mg)的无水THF悬浮液(6ml)中，加入碘晶体，接着加入溶于无水THF(15ml)中的10%的市售2-溴代-5-氟代甲苯(4.0g)，缓慢加热(空气加热枪)悬浮液，直到褐色消失。逐滴加入残留的 20 溴化物，油浴保持反应混合物温度(50-60℃)，滴加完成后(15分钟)，继续在70℃下搅拌悬浮液，直到镁屑几乎反应完全(2小时)，得到的新的褐色溶液，供下一步使用。

2)将溴化锂(4.41g)的无水THF(50ml)溶液逐滴加入到溴化亚铜(3.64g)无水THF(50ml)的悬浮液中，将反应混合物在室温下搅拌1小时(其中有少量白 25 色固体悬浮的墨绿色溶液)，逐滴加入提前预备的Grignard溶液(冰浴保持温度低于25℃)，接着加入甲基草酰氯(1.95ml),将反应混合物在室温下搅拌2小时，蒸馏掉THF，将残留物转移到乙酸乙酯中，用饱和氯化铵水溶液洗涤两次，并干燥。过滤出固体，蒸馏溶剂得到粗油，用急骤层析法(CH/AcOEt 95:5)纯化粗油，得到清晰的标题化合物(2.44g)。

30 NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.74(m, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 3.96(s, 3H), 2.61(s, 3H).

中间体24

(4-氟代苯基)-氧代乙酸甲酯

5 将THF(1ml)中的镁屑(0.066g)预先加热到90℃，并加入碘晶体，接着加入市售的4-氟代溴苯(0.437g)的THF(4ml)溶液，保持温度在60℃，直到金属消耗完，将上述有机金属衍化物逐滴加入到，以前在0℃下预先制备的溴化亚铜(0.356g)和溴化锂(0.431g)的THF(10ml)溶液中。

10 加入结束后，用注射器加入甲基草酰氯(0.225ml)，并将反应混合物在室温下搅拌2小时，倒入氯化铵饱和水溶液，并用乙醚萃取，用盐水洗涤有机相并干燥，蒸发溶剂后得到的粗制品，用柱色谱法(CH/AcOEt 95:5)提纯得到固体标题化合物(0.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$: 8.12(m, 2H), 7.20(m, 2H), 3.99(s, 3H).

中间体25

15 3-(4-氟代-2-甲基苯基)-5,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮

在室温下，氮气氛下，将无水硫酸钠(2g)加入到中间体23(2.01g)和乙二胺(684 μL)的甲苯(40ml)溶液中，将反应混合物加热回流6小时，然后冷却到室温并过滤，用DCM漂洗固相，蒸发溶剂，用急骤层析法(AcOEt)纯化粗油，得到白色固体状标题化合物(1.29g)。

20 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.33(m, 1H), 6.95-6.90(m, 2H), 6.56(m, 1H), 3.97(m, 2H), 3.58(m, 2H), 2.31(s, 3H)。

中间体25a

25 3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-2-酮

25 在25℃下，氮气氛下，向中间体25(168g)的甲醇溶液(2400ml)中加入10%的Pd/C(44g)，将反应混合物置于氢气氛下，并在25℃下搅拌约16小时(直到消耗完氢气，通过薄层色谱法检测反应完成的程度，EA/MeOH 9/1)。在氮保护气氛下过滤掉催化剂，转移走部分溶剂，剩下360ml，然后加入甲醇(2040ml)和乙酸乙酯(9600ml)，并过二氧化硅填充柱，浓缩洗脱液得到标题化合物(168g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$ 7.77(bm, 1H); 7.24(dd, 1H); 6.96(dd, 1H); 6.92(td,

1H); 4.43(s, 1H); 3.30(m, 1H); 3.14(m, 1H); 2.92(m, 1H); 2.82(m, 2H); 2.33(s, 3H)。

中间体26

5 3-(4-氟代-2-苯基)-5,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮

在惰性气氛下，将中间体24(0.190g)溶于无水甲苯(5ml)中，逐滴加入乙二胺(0.072ml)，接着加入硫酸钠(0.2g)，并将反应混合物回流2小时。滤出固相，蒸发溶剂后得到粗制品，用急骤层析法(AcOEt/MeOH 9:1)纯化得到标题化合物(0.155g白色固体)。mp 118-120°C

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 7.96(m, 2H), 7.08(m, 2H),(bs, 1H), 3.96(t, 2H), 3.54(m, 2H)。

中间体27

溴代-(2,4-二氯苯基)-乙酸甲酯

15 向搅拌中的市售2,4-二氯苯基乙酸的DCM(50ml)溶液中，加入DMF(0.1ml)和草酰氯(1.7ml)，将反应混合物加热回流1个半小时，蒸发溶剂，将化合物粗品溶于四氯化碳(40ml)，然后加入溴代丁二酰亚胺(1.8g)和2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)(0.1g)，并加热回流和照射2小时，冷却后，加入甲醇(50ml)，并搅拌反应混合物1小时。浓缩溶液，用乙酸乙酯稀释，然后用3N盐酸和盐水洗涤。接着干燥有机相并且浓缩，得到粗残留物，将其用急骤层析法(CH/AcOEt 9:1)纯化，得到主题化合物和2,4-二氯苯基-乙酸甲酯(1.3g)的混合物。

25 将上述混合物溶于四氯化碳(20ml)中，然后加入溴代丁二酰亚胺(0.89g)和2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)(0.05g)，并加热回流和照射3个半小时。浓缩溶液，用乙酸乙酯稀释，然后用碳酸钠饱和溶液和盐水洗涤。接着干燥有机相并且浓缩，得到粗制品，将其用闪蒸塔色谱法(CH/AcOEt 9:1)纯化，得到标题化合物(1.14g，浅黄色油)。

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.72(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 5.84(s, 1H), 3.81(s, 3H)。

30

中间体28

溴代-(3,4-二氯苯基)-乙酸甲酯

向市售的3,4-二氯苯基乙酸(2g)的DCM(100ml)溶液中,加入DMF(0.1ml)和草酰氯(1.7ml),将反应混合物加热并回流1个半小时。冷却后,加入甲醇(50ml),并搅拌反应混合物1小时。蒸发溶剂,用急骤层析法(CH/AcOEt 9:1)纯化化合物粗品,得到能溶于四氯化碳(60ml)的甲酯,然后加入溴代丁二酰亚胺(2.06g)和2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)(0.2g),并加热回流和照射2小时,浓缩溶液,用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸钠溶液和盐水洗涤,接着用硫酸钠干燥有机相并且浓缩,得到粗制品,将其用急骤层析法(CH/AcOEt 9:1)纯化,得到油状标题化合物(2.0g)。

10 NMR(CDCl₃) δ (ppm)7.70(s, 1H), 7.45(m, 1H), 5.25(s, 1H), 3.80(s, 3H)

中间体29

3-(2,4-二氯苯基)-哌嗪-2-酮

向中间体27(1.14g)的乙醇(20ml)溶液中,加入乙醇钠(0.34g)和乙二胺(0.54ml),将反应混合物在室温下搅拌15小时,蒸发溶剂,用急骤层析法纯化粗油,得到白色泡沫状标题化合物(0.35g)。

NMR(DMSO): δ (ppm)7.87(宽峰, 1H), 7.55(d, 1H), 7.41,7.37(d+dd, 2H), 4.63(s, 1H), 3.32,3.14(m+m, 2H), 3.02-2.90,2.84(m+m, 3H)。

20 中间体30

3-(3,4-二氯苯基)-哌嗪-3-酮

向中间体28(2.0g)的乙醇(100ml)溶液中,加入乙醇钠(0.60g)和乙二胺(0.95ml),并将反应混合物在室温下搅拌15小时。蒸发溶剂,用乙酸乙酯稀释残留物,并用盐水洗涤,干燥和浓缩有机相,得到白色泡沫状的标题化合物(2.0g)。

25 NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.60(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.32,(dd, 1H), 5.91(sa, 1H), 4.53(s, 1H), 3.6-3.1(m+m, 4H)。

中间体31

30 3-氧代-2-苯基-哌嗪-1-酰氯

在0℃下,边搅拌,边向三光气(0.558g)的DCM(10ml)溶液中,加入吡

啉(0.46ml), 10分钟后加入3-苯基-哌嗪-2-酮(1g), 移走冰浴, 在室温下搅拌混合物过夜, 浓缩混合物, 并用急骤层析法(CH/AcOEt 1:1)纯化粗品, 得到泡沫状标题化合物(0.253g)。

NMR(CDCl₃): δ (ppm): 7.45-7.35(m, 5H); 6.81(bs, 1H); 6.61(bs, 1H);
5 5.99(s, 1H); 4.3-4.2(m, 1H); 3.7-3.3(m, 3H)。

中间体32

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-3-氧代-哌嗪-1-羧酸(3, 5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

10 在室温下, 氮气氛下, 向中间体25(63mg)无水甲醇溶液中, 加入10%Pd/C(7mg, 10%重量比), 将反应混合物置于氢气氛下, 并在室温下搅拌2小时。滤出催化剂(滤纸), 并蒸发溶剂。在0℃下, 氮气氛中, 高真空下, 将3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-2-酮(64mg)粗品溶于无水的DCM(4.0ml)中, 然后加入TEA(85 μ L), 然后逐滴加入三光气(37mg)的无水DCM(2ml)溶液,
15 将反应物在0℃下搅拌2小时。向上述溶液中加入DIPEA(107 μ L)和N-甲基-二(三氟甲基)盐酸苄胺(108mg)。将溶液在室温下搅拌18小时, 用DCM稀释反应混合物, 并用1N盐酸(一次)洗涤和干燥。过滤固体, 并蒸发溶剂, 用急骤层析法(AcOEt)纯化粗油, 得到标题化合物的白色固体(93mg)。

NMR(CDCl₃): δ (ppm)7.79(s, 1H), 7.59(s, 2H), 7.20(bs, 1H), 6.91-6.84(m,
20 1H), 6.07(m, 1H), 5.69(s, 1H), 4.58-4.47(dd, 1H), 3.49(m, 4H), 2.85-2.39(s, 6H)。

中间体33

2-(4-氟代-2-苯基)-3-氧代-哌嗪-1-羧酸(3, 4-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

25 将中间体26(0.135g)溶于甲醇(5ml), 并调节温度低于0℃, 然后小心加入硼氢化钠(0.102g)。2小时后, 还原反应完成, 减压去除溶剂, 并加入DCM, 用水和盐水洗涤有机相, 之后用硫酸钠干燥, 在0℃下, 高真空下, 将3-(4-氟代-2-苯基)-哌嗪-2-酮(0.140)粗品干燥, 并溶于无水的DCM(5ml)中, 然后
30 逐滴加入TEA(0.433ml), 在0℃下, 惰性气氛中, 向上述溶液中加入三光气(0.09g)的无水DCM(3ml)溶液, 将温度保持在0℃下3小时, 然后加入

DIPEA(0.4ml), 3,5-二-三氟甲基-甲基胺盐酸化物(0.27g), 在室温下, 将反应混合物搅拌过夜, 用DCM稀释, 1N盐酸、水和盐水洗涤, 干燥有机相, 蒸发溶剂后得到粗制品, 用闪蒸柱色谱法(AcOEt)纯化得到泡沫状标题化合物(0.2g)。

- 5 NMR(DMSO): δ (ppm)8.14(bs, 1H), 7.97(s, 1H), 7.78(s, 2H), 7.37(m, 2H), 7.09(m, 2H), 5.13(s, 1H), 4.49(dd, 2H), 3.5-3.25(m, 4H), 2.80(s, 3H)。

中间体34

3-氧代-2-苯基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基苄基)-甲酰胺

- 10 向搅拌的中间体31(0.239g)的DMF(5ml)的溶液中, 加入DIPEA(0.41ml)和3,5-二-三氟甲基甲基胺盐酸化物(0.366g), 3小时后, 用盐水淬冷混合物, 并用乙酸乙酯萃取水层, 干燥有机层, 并减压浓缩, 用急骤层析法(AcOEt)纯化粗品, 得到标题化合物(0.429g)。

- 15 NMR(CDCl₃): δ (ppm): 7.79(bs, 1H); 7.67(bs, 2H); 7.50(d, 2H); 7.35(m, 3H); 5.98(s, 1H); 5.43(s, 1H); 4.63-4.32(dd, 2H); 3.88-3.56(m, 2H); 3.50-3.30(m, 2H); 2.81(s, 3H)。

中间体35

2-(2,4-二氯苯基)-3-氧代-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基苄基)-甲基-酰胺

- 20 向中间体29(0.33g)的DCM(30ml)溶液中, 逐滴加入TEA(0.65ml)和三光气(0.23g)的DCM(10ml)溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌1个半小时, 然后浓缩, 用急骤层析法纯化, 得到2-(2,4-二氯-苯基)-3-氧代-哌嗪-1-酰氯(0.3g, 白色泡沫)。将后者溶于DCM(30ml)中, 然后加入DIPEA(0.3ml), 和(3,5-二-三氟甲基苄基)甲基胺盐酸化物(0.32g), 将反应混合物搅拌回流3小时, 然后用1N
25 盐酸溶液和盐水洗涤, 接着干燥有机相并且浓缩, 得到粗制品, 将其用急骤层析法(从AcOEt 100%到AcOEt/MeOH 8:2)纯化, 得到主题化合物(0.45g)的白色泡沫。

- 30 NMR(DMSO) δ (ppm)8.30(bs, 1H), 7.96(bs, 1H), 7.73(bs, 1H), 7.54(d, 1H), 7.35, 7.33(d+dd, 2H), 5.44(s, 1H), 4.61(d, 1H), 4.39(d, 1H), 3.39, 3.25(m+m, 4H), 2.76(s, 3H)。

中间体36

2-(3,4-二氯-苄基)-3-氧代-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基苄基)-甲基-酰胺

- 向中间体30(0.413g)的DCM(40ml)溶液中，逐滴加入TEA(1.4ml)和三光气(0.25g)的DCM(10ml)溶液，并将反应混合物在室温下搅拌1个半小时，加入DIPEA(0.6ml)和(3,5-二-三氟甲基苄基)甲基胺盐酸化物(0.54g)，将反应混合物搅拌回流3小时，然后用1N盐酸溶液和盐水洗涤，接着干燥有机相并且浓缩，得到粗制品，将其用急骤层析法(从AcOEt 100%到AcOEt/MeOH 8:2)纯化，得到主题化合物(0.13g,白色泡沫)。
- 10 NMR(DMSO) δ (ppm)8.24(bs, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75(s, 2H), 7.54(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 5.11(s, 1H), 4.49(dd, 2H), 3.5-3.25(m+m, 4H), 2.82(s, 3H)。

中间体37

- 15 4-(3,5-二-三氟甲基-苄基-氨基甲酰基)-3-(4-氟代-2-甲基-苄基)-哌嗪-1-羧酸1-(R)-苄基乙酯(非对映体1)(37a)

4-(3,5-二-三氟甲基-苄基-氨基甲酰基)-3-(4-氟代-2-甲基-苄基)-哌嗪-1-羧酸1-(R)-苄基乙酯(非对映体2)(37b)

- 在室温下，氮气氛围下，向羧基二咪唑(402mg)的DCM(8.3ml)溶液中，加入(R)-仲苯乙醇(0.3ml)，将溶液在室温下搅拌1小时，在该溶液中加入实施例11(790mg)的无水乙腈(8.3ml)溶液将上述反应混合物加热到50℃，为了蒸馏DCM，不要使用水冷凝管，然后将水冷凝器安装到烧瓶上，将反应混合物回流4小时，然后蒸发溶剂，将残留物在乙酸乙酯和1N盐酸中分配，分离有机层，并用饱和氯化钠洗涤(2次)，然后进行干燥，蒸发溶剂，用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)纯化粗油，使用同样的条件，再次色谱法层析混合的各部分，得到中间体37a(242mg)和37b(152mg)的白色泡沫。
- 20
- 25

中间体37a :NMR(DMSO) δ (ppm): 7.90(s, 1H); 7.67(s, 2H); 7.37-7.24(m, 6H); 6.95(dd, 1H); 6.81(m, 1H); 5.75(q, 1H); 4.60-4.41(dd, 2H); 4.52(m, 1H); 3.83-3.00(m, 6H); 2.88(s, 3H); 2.33(s, 3H); 1.48(d, 3H)。

- 30 中间体37b :NMR(DMSO) δ (ppm): 7.90(s, 1H); 7.67(s, 2H); 7.4-7.27(m, 6H); 6.95(dd, 1H); 6.80(m, 1H); 5.74(q, 1H); 4.60-4.40(dd, 2H); 4.50(m, 1H);

3.79(m, 3H); 3.00(m, 3H); 2.87(s, 3H); 2.29(s, 3H); 1.46(d, 3H)。

中间体38

4-{[1-(S)-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(S)-4-氟代
5 -2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸1-(R)-苯基乙酯(非对映体1)(38a)

4-{[1-(S)-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(R)-(4-氟代-
2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸1-(R)-苯基乙酯(非对映体2)(38b)

向1,1'-羰基二咪唑(0.163g)的DCM(5ml)溶液中, 加入(R)-仲苯乙醇
(0.122g), 将混合物在室温下搅拌30分钟, 加入实施例10(0.250g)的乙腈溶液
10 (5ml), 并将混合物回流4小时。冷却混合物, 并加入乙酸乙酯, 用1N盐酸
(2x50ml)和盐水洗涤, 干燥浓缩得到非对映体的混合物粗品, 用急骤层析法
(CH₂/AcOEt 8:2)分离, 得到标题化合物38a(非对映体1, 0.08g)和标题化合物
38b(非对映体2, 0.08g)。

中间体38a :NMR(CDCl₃)δ(ppm)7.74(s, 1H); 7.52(s, 2H); 7.40-7.24(m,
15 5H); 7.18(m, 1H); 6.87(m, 1H); 6.80(m, 1H); 5.86(q, 1H); 5.57(q, 1H);
4.7-4.46(m, 1H); 3.98(m, 2H); 3.44-2.96(m, 4H); 2.77(s, 3H); 2.36(s, 3H);
1.54(m, 6H)。

中间体38b : NMR(CDCl₃)δ(ppm)7.74(s, 1H); 7.53(s, 2H); 7.40-7.26(m,
5H); 7.16(m, 1H); 6.87(m, 1H); 6.78(m, 1H); 5.86(q, 1H); 5.57(m, 1H); 4.62(m,
20 1H); 4.04(m, 1H); 3.84(m, 1H); 3.50-3.04(m, 4H); 2.76(s, 3H); 2.41(s, 3H);
1.56(m, 6H)。

中间体39

(+)(S)-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-2-酮

25 方法A

向中间体25(35g)的乙酸乙酯(900ml)悬浮液中, 加入L(+)-扁桃酸(27.3g),
在室温下搅拌悬浮液1小时, 然后在3-5℃下再搅拌2小时, 过滤和在室温下
真空干燥, 得到L(+)-扁桃酸酯3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-2-酮(37g), 将其
悬浮在乙酸乙酯(370ml)中, 并加热回流直到完全溶解, 然后冷却到室温, 进
30 一步搅拌2小时, 过滤, 用乙酸乙酯(150ml)洗涤, 真空干燥, 得到(+)-L-扁桃酸
酯3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-5, 6-吡嗪-2-酮(30.4g)的白色固体。将这些物

质(30.4g)悬浮在乙酸乙酯(300ml)中,接着用已经由氯化钠饱和的氢氧化钠(0.73M, 155ml)处理,然后用水(90ml)洗涤有机相,用乙酸乙酯(90ml)反相萃取水相4次,用10g硫酸钠干燥混合的有机相(1800ml),并真空浓缩,得到标题化合物(25.04g)的白色泡沫。

5 方法B

向加热到45℃的中间体25a(168g)的乙酸乙酯(2000ml)溶液中,加入L(+)-扁桃酸(116g)和3,5-二氯-水杨醛(10.8g),在45℃下搅拌溶液30分钟,然后用L(+)-扁桃酸酯-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-2-酮(0.4g)白色晶体作为晶种,在45℃下,在氮保护气氛下搅拌16小时得到的悬浮液,然后在0℃下进一步
10 搅拌4小时,用冷的乙酸乙酯(2x200ml)洗涤,然后在室温下真空干燥2小时,得到L(+)-扁桃酸酯-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-2-酮(126.22g)的白色或浅黄色的固体,将其悬浮在DCM(2760ml)中,然后加入溶于盐水的0.8M氢氧化钠(17.35g的氢氧化钠溶于530ml的盐水中),然后用盐水(380ml)洗涤有机相,用DCM(4x1500ml)反相萃取水相,干燥并浓缩混合的有机相,得到标题化
15 合物(60.35g)。

H-NMR(DMSO) δ (ppm)7.77(bm, 1H); 7.24(dd, 1H); 6.96(dd, 1H); 6.92(td, 1H); 4.43(s, 1H); 3.30(m, 1H); 3.14(m, 1H); 2.92(m, 1H); 2.82(m, 2H); 2.33(s, 3H)。

HPLC:从Daicel购买的Chiralcel OJ(4.6X250mm); 流动相:正己烷/乙醇
20 80:20 v/v; 流速:1毫升/分钟; 检测器:紫外线@265nm(或对于更高的信号使用210Nm); 溶解相:正己烷/乙醇80/20v/v;

样品浓度1mg/ml; 注射:5 μ L; 保留时间:2小时8.4分钟。

$[\alpha]_D$ 溶剂CHCl₃, 离子源:Na; 晶胞体积[ml]:1; 晶胞径长[dm]:1; 晶胞
温度[℃]:20; 波长[nm]:589; 样品浓度[% p/v]:1.17)= +17.9。

25

中间体40

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-3-氧代-哌嗪-1-羧酸[(1(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺(40a)

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-3-氧代-哌嗪-1-羧酸[(1-(S)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺(-40b)
30

向中间体39(12.1g)的无水DCM(270ml)溶液中,加入TEA(16.4ml),将

溶液冷却到0℃，并在40分钟内，逐滴加入三光气(7.3g)的无水DCM(60ml)溶液，在0℃下将反应混合物搅拌4小时，再恢复到室温，然后加入DIPEA(20.2ml)，接着加入[1-3, 5二-三氟甲基-苄基]-乙基]-甲胺(23.6g)的乙腈(300ml)溶液和加成量的乙腈(300ml)，将反应混合物升温到95℃(油浴温度)，为了蒸发DCM不安装水冷凝器，当内部温度到达70℃时，在烧瓶上装上水冷凝器，在70℃下继续加热反应混合物2小时(总计4小时)。再回到室温，蒸发溶剂，在DCM和2%盐酸之间分配残留物，分离两相，用DCM(一次)萃取水层，干燥合并的萃取有机相。过滤固体，并蒸发溶剂，得到标题化合物的粗品，将其用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)纯化，得到标题化合物40a(8.8g)和标题化合物40b(9.0g)的白色泡沫。

NMR(¹H, DMSO-d₆): δ 8.16(s, 1H), 7.98(s, 2H), 7.19(dd, 1H), 6.97(dd, 1H), 6.87(td, 1H), 5.34(s, 1H), 5.14(q, 1H), 3.45-3.2(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.56(d, 3H).

中间体40b :NMR(¹H, DMSO-d₆): δ 8.16(s, 1H), 7.95(s, 2H), 7.19(dd, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.90(td, 1H), 5.29(q, 1H), 5.28(s, 1H), 3.45-3.15(m, 4H), 2.66(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.52(d, 3H)。

中间体41

4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙基]-2-(4-氟代-2-甲基苄基)-哌嗪-1-羧酸(3, 5-二-三氟甲基-苄基)-甲酰胺

在室温下，在氮气氛下，向实施例8(0.05g)的无水DMF(1ml)溶液中，加入TEA(40 μL)和N-(2-溴甲基)邻苯二酰亚胺(28mg)，在80℃下搅拌反应混合物5小时，然后冷却到室温，然后倒入饱和氯化钠水溶液中，并分离两相。并用饱和氯化钠洗涤(2次)有机层，干燥和蒸发溶剂，用快速层析法(CH/AcOEt 1:1)纯化粗制品，得到黄色油状标题化合物(0.25)。

NMR(DMSO)δ(ppm)7.94(s, 1H), 7.80-7.90(m, 4H), 7.67(s, 2H), 7.33(m, 1H), 6.91(dd, 1H), 6.45(td, 1H), 4.60(d, 1H), 4.34(m, 2H), 3.80(m, 1H), 3.64(m, 1H), 2.82(s, 3H)2.79(M,1H), 2.80(m, 1H), 2.66(m, 1H), 2.60(m, 2H), 2.46(m, 1H), 2.27(s, 3H)。IR(Nujol)(cm⁻¹)1650-1773。

MS(m/z)651[MH]⁺, 673[M+Na]⁺

中间体42

1-(4-氟代-2-甲基苯基)-丙基-1,2-二酮

1)在室温下，在氮气气氛中，向镁屑(283mg)的无水THF悬浮液(3ml)中，加入碘的小晶体，接着加入溶于无水THF(8ml)中的10%的1-溴代-4-氟代-2-甲基苯(2.0g)，缓慢加热(加热枪)悬浮液直到褐色消失，逐滴加入剩余溴化物，油浴保持反应混合物温度(50-60℃)，滴加完成后(15分钟)，继续在70℃下搅拌悬浮液，直到镁屑几乎反应完全(2小时)，得到的新的褐色溶液，供下一步使用。

向溴化亚铜(1.82g)的无水THF(26ml)悬浮液中，逐滴加入溴化锂(2.26g)的无水THF(26ml)溶液，将反应混合物在室温下搅拌1小时，然后将反应混合物温度降到-78℃，逐滴加入上面制备的Grignard溶液，接着加入丙酮(pyruvyl)氯化物(1.13g)，将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。然后将四氢吡喃蒸发，并将残留物转移于乙酸乙酯中。用饱和氯化铵洗涤(2次)有机层，干燥和蒸发得到粗油，用急骤层析法(CH/AcOEt 95:5)纯化，得到黄色油状标题化合物(0.58g)。

NMR(CDCl₃) δ (ppm). 7.68(m, 1H), 6.98(m, 2H), 2.56-2.52(2s, 6H).

IR(膜)(cm⁻¹)1712,1674。

中间体43

20 5-(4-氟代-2-甲基-苯基)-6-甲基-2,3-二氢-哌嗪

在室温下，氮气气氛下，将无水硫酸钠(2g)加入到中间体42(0.58g)和乙二胺(0.22ml)的甲苯(13ml)溶液中，将反应混合物加热回流6小时，然后冷却到室温并过滤，用DCM漂洗固相，蒸发溶剂，用急骤层析法(AcOEt)纯化粗油，得到橙色油状标题化合物(0.44g)。

25 NMR(CDCl₃) δ (ppm)7.18(m, 1H), 7.0-6.9(m, 2H), 3.6-3.45(2m, 4H), 2.20(s, 3H), 1.88(t, 3H)。

IR(膜)(cm⁻¹)1612, 1530。

MS(m/z)204[M]⁺。

30 中间体44

2-甲基-3-(2-甲基-4-氟代)-苯基哌嗪-1-羧酸苄基酯

在室温下，氮气氛围中，向中间体43(554mg)的无水甲醇(11ml)溶液中，加入10%Pd/C(110mg)，并将反应混合物置于氢气中2小时，滤出催化剂(滤纸)，并用乙酸乙酯漂洗，蒸发溶剂并真空干燥残留物，得到2-(4-氟代-2-甲基苯基)-3-甲基哌嗪的黄色油状物(565mg)，并溶于无水DCM(27ml)中，在-5℃下，氮气氛围中，将TEA(549 μL)和苄氧基酰氯(426 μL)加入到上述溶液中，将溶液在-5℃下搅拌2小时。然后倒入饱和氯化钠水溶液/DCM溶液中，并分离两相。用DCM(一次)萃取水层，合并有机相并干燥。过滤固体，并蒸发溶剂。用急骤层析法(CH/AcOEt 1:1)纯化粗油，得到黄色油状标题化合物(111mg)。

10 NMR(CDCl₃)δ(ppm)7.45-7.36(m, 6H), 6.86(m, 2H), 5.17(m, 2H), 4.48-4.36(m, 1H), 4.09-4.04(2d, 1H), 4.05-3.94(2bd, 1H), 3.25-2.88(m, 3H), 2.40 + 2.28(2s, 3H), 0.97 + 0.96(2d, 3H)。

IR(膜)(cm⁻¹)1688。

MS(m/z)343[MH]⁺。

15

中间体45

4-[(3, 5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-氨基甲酰基]-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-2-哌嗪-1-羧酸苄基酯

20 在0℃，氮气氛围下，向中间体44(358mg)的无水DCM(15ml)溶液中加入TEA(292 μL)，然后加入三光气(140mg)的无水DCM(6ml)溶液，将反应混合物在0℃下搅拌2小时。

向上述溶液中加入DIPEA(181 μL)和N-甲基-二(三氟甲基)盐酸苄胺(370mg)，将溶液在室温下搅拌18小时，用DCM稀释，并用10%柠檬酸(一次)洗涤和干燥。蒸发溶剂，用急骤层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化粗油，得到标题化合物(545mg)的白色泡沫。

25 NMR(CDCl₃)δ(ppm)7.76(s, 1H), 7.50(s, 2H), 7.34-7.30(m, 5H), 7.00(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.76(m, 1H), 5.2-5.1(dd, 2H), 4.75(d, 1H), 4.30(d, 1H), 4.65(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.00(m, 1H). 3.54-3.40(m, 2H), 3.1(m, 1H), 3.06(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.05(d, 3H)。

30 IR(膜)(cm⁻¹)3437,1705,1664。

MS(m/z)626[MH]⁺。

中间体46

3-(2-甲基-4-氟代-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮

惰性气氛下，将中间体23(0.2g)溶于无水甲苯(5ml)中，然后逐滴加入1,2-二氨基丙烷(0.102ml)，接着加入硫酸钠(0.2g)，并将反应混合物回流2小时；滤出固体，蒸发溶剂后得到粗制品，用急骤层析法(AcOEt)提纯，得到3-(2-甲基-4-氟代苯基)-6-甲基-5,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮(0.200g)和标题化合物的混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$ 8.42(bs, 1H), 7.24(m, 1H), 7.02(m, 2H), 3.85(m, 1H), 3.40(dt, 1H), 3.13(t, 1H), 2.18(s, 3H), 1.25(d, 3H)。

IR(Nujol)(cm^{-1})3450, 1682, 1614, MS(m/z)221[MH]⁺。

中间体47

3-(2-甲基-4-氟代-苯基)-5-甲基-哌嗪-2-酮(顺式对映异构体的混合物)

将中间体46(0.180g)溶于甲醇(4ml)中，加入10%的Pd/C(36mg)，2小时后，完成还原反应，在硅藻土垫上过滤反应混合物，减压去除溶剂，用急骤层析法(AcOEt/MeOH 9:1)纯化粗制品，得到标题化合物和它的反式对映异构体(0.110g)的9:1混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})$ 7.88(s, 1H), 7.07-6.92(m, 3H), 4.48(s, 1H), 3.3(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.65(bs, 1H), 2.34(s, 3H), 0.95(d, 3H)。

IR(Nujol)(cm^{-1})3441, 3285, 1675。

MS(m/z): 223[MH]⁺。

中间体48

2-(2-甲基-4-氟代-苯基)-3-氧代-哌嗪-6-甲基-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲酰胺；顺式对映异构体的混合物

在0℃下，向中间体47(0.105g)和三乙胺(0.197ml)的无水DCM(5ml)溶液中，逐滴加入三光气(0.056g)的无水DCM(3ml)溶液，将温度保持在0℃下3小时，加入DIPEA(0.3ml)，3,5-二-三氟甲基-甲基胺盐酸化物(0.166g)，在室温下搅拌反应混合物过夜，用DCM稀释，用1N盐酸、水和盐水顺序洗涤，干燥有机相，蒸发溶剂后得到粗制品，用急骤层析法(AcOEt/MeOH 9:1)纯

化，得到泡沫状标题化合物(0.085g)。

^1H NMR(DMSO) δ (ppm)8.08(bt, 1H), 7.95(s, 1H), 7.63(s, 2H), 7.13(t, 1H), 6.87(d, 1H), 6.79(t, 1H), 5.21(s, 1H), 4.51(dd, 2H), 3.64(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.20(d, 3H)。

5 IR(Nujol)(cm^{-1})1675.

MS(m/z): 506[MH] $^+$ 。

中间体49

2-(3, 5-二-三氟甲基苯基)-丙烯酸甲酯

10 在氮保护气氛下，将钨tetrakis(三苯基膦)(331g)、碘化亚铜(0.414g)和2-三丁基甲锡烷基-2-丙烯酸甲酯(2.82g)，加入到3, 5-(二-三氟甲基)碘代苯(1g)的无水DMF(10ml)溶液中，将溶液在室温下搅拌16小时，然后用水稀释，并用乙酸乙酯萃取，干燥萃取的有机相，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 9:9)纯化，得到标题化合物(180mg)。

15 IR(CDCL₃): 1727(C=O) cm^{-1} 。

NMR(DMSO) δ (ppm)7.95(s, 1H); 7.89(s, 1H); 7.87(s, 1H); 6.6(s, 1H); 6.06(s, 1H); 3.87(s, 3H)。

中间体50

20 1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)环丙基羧酸甲酯

在氮保护气氛下，将氢氧化钠(在矿物油中的60%悬浮液，86mg)加入到，三甲基氧化硫碘(515mg)的无水DMF悬浮液中，并将悬浮液在室温下搅拌15分钟。然后加入中间体49(0.58g)的无水DMF(6ml)溶液，并将混合物在室温下搅拌30分钟，然后它用盐水稀释，用乙酸乙酯萃取，干燥萃取的有机相，
25 真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 9:1)纯化，得到无色油状标题化合物(90mg)。

中间体51

1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)环丙基羧酸

30 将中间体50(90mg)和氢氧化锂(55.4mg)溶于甲醇(10ml)的混合，并加热回流2小时，萃取有机相，并真空浓缩，在饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯中进

行分配，用盐水洗涤有机层，并真空浓缩，得到无色油状标题化合物(80mg)。

中间体52

5 4-[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-环丙基氨基甲酰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-2-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

在0℃下，氮保护气氛下，向中间体51(80mg)的无水甲苯(25ml)的溶液中，加入TEA(150 μL)和二苯基磷酰基叠氮化物(175 μL)，将溶液在室温下搅拌3小时，然后将中间体54(88mg)加入到混合物中，并加热到100℃，持续1小时。将混合物冷却到室温，并在水和乙酸乙酯中分配，干燥有机层，
10 真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化，得到无色油状标题化合物(90mg)。

NMR(DMSO)δ(ppm)7.75(bs, 1H), 7.67(bs, 2H), 7.29(bs, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.86(dt, 1H); 5.17(t, 1H), 3.75-3.42(m, 5H), 3.18(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.3(s, 9H); 1.3-1.1(m, 4H)。

15 MS: m/z=590[M+H]⁺。

中间体53

20 4-{[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-环丙基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-2-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

将叔丁氧基钠(38.5mg)加入到中间体52(80mg)的无水THF中，并在室温下搅拌10分钟，然后加入甲基碘(40 μL)，再连续搅拌1小时，并在水和乙酸乙酯中分配混合物，干燥有机层，并真空浓缩，得到无色油状标题化合物(90mg)。

25 NMR(DMSO)δ(ppm)7.8(bs, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.34(bs, 2H), 6.97(dd, 1H), 6.93(dt, 1H); 4.5(bm, 1H), 3.64-2.97(m, 9H), 2.28(s, 3H), 1.38(bs, 9H); 1.36-1.24(2m, 4H)。

MS: m/z = 604[M+H]⁺, 626[M+Na]⁺。

中间体54

30 1-(叔丁氧基羰基)-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪

在0℃下，氮保护气氛下，向中间体81(301mg)和TEA(315 μL)的

DCM(10ml)溶液中，加入二叔丁基二碳酸酯(271mg)，将溶液在0℃下搅拌40分钟。然后真空浓缩，并在水和乙酸乙酯中分配残留物，用盐水洗涤有机层，并真空浓缩和干燥，用急骤层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化粗油，得到无色胶状标题化合物(80mg)。

- 5 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.52(m, 1H); 7.07-6.98(m, 2H); 3.94-3.74(m, 3H); 3.0-2.5(m, 4H); 2.33(s, 3H); 1.4(s, 9H)。

中间体55

3-(3, 5-二-(三氟甲基)-苯甲酰基)-1-乙烯基-吡咯烷-2-酮

- 10 在0℃下，氮保护气氛中，向3, 5-二-(三氟甲基)-苯甲酸(2g)的无水甲苯(20ml)溶液和甲醇(0.5ml)溶液中，逐滴加入三甲基硅烷基重氮甲烷(11.5ml)，将溶液在室温下搅拌1小时，然后真空浓缩，得到3, 5-二-(三氟甲基)-苯甲酸甲酯(2g)的无色油。将悬浮在矿物油(0.41g)中的60%氢氧化钠和无水甲苯(30ml)混合预先加热到回流温度，然后加入3, 5-二-(三氟甲基)-苯甲酸甲酯(2g)和1-
15 乙烯基-2-吡咯烷酮(863 μ L)溶液，将混合物搅拌12小时，然后在饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯中分配，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)纯化，得到米色油状标题化合物(1.6g)。

MS: $m/z=352[M+H]^+$ 。

- 20 中间体56

5-(3, 5-二-(三氟甲基)苯基)-3, 4-二氢-2H-吡咯

- 在1.5小时内，将中间体55(1.6g)的THF(30ml)溶液逐滴加入到煮沸的6N盐酸(50ml)溶液中，同时蒸馏THF，加料结束后，移走蒸馏装置，继续回流4小时，将混合物冷却到0℃，并加入30%的氢氧化钾溶液，直到pH=12，用
25 DCM(4x10ml)萃取化合物，干燥萃取的有机相，真空浓缩，并用急骤萃取析法(CH/AcOEt 7:3)纯化，得到浅黄色油状标题化合物(100mg)。

NMR(DMSO) δ (ppm)8.38(s, 2H); 8.22(s, 1H); 4.0(t, 2H), 3.03(tt, 2H); 1.99(m, 2H)。

MS: $m/z = 282[M+H]^+$ 。

- 30

中间体57

2-(3,5-二-三氟甲基苯基)-吡咯烷

在0℃，氮保护气氛中，向中间体56(100mg)的甲醇(5ml)溶液中加入硼氢化钠(1.5当量)，用水稀释溶液，并用乙酸乙酯萃取，干燥萃取的有机相，并真空浓缩，得到浅黄色油状标题化合物(103mg)。

5

中间体58

4-[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-1-羰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-1-哌嗪-1-羧酸叔(58a对映异构体A)

4-[(3,5-二-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-1-羰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-1-哌嗪-1-羧酸叔基酯(58b对映异构体B)

10 在0℃下，氮保护气氛中，向溶于乙腈(3ml)的中间体54(103mg)和TEA(97 μL)溶液中，逐滴加入三光气(47mg)的DCM(2ml)溶液，将溶液在室温下搅拌2小时，然后将中间体56(103mg)加入到上述溶液中，加热回流5小时，冷却到室温后，用水稀释溶液和用乙酸乙酯萃取，干燥有机层，真空
15 浓缩，用急骤层析法(CH/AcOEt从8:2到7:3)纯化残留物，得到化合物58a(15mg)和标题化合物58b(20mg)。

中间体592-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-戊-4-烯羧酸

20 向预先冷却-78℃、氮保护气氛中的二异丙胺(4.88g)的无水THF(40ml)溶液中，加入丁基锂(1.6 M在1.7ml己烷中)，将溶液温热到0℃，并在此温度下搅拌1小时，下一步，将溶液冷却到-78℃，然后加入3,5-(二-三氟甲基)苯乙酸(3g)的THF(10ml)溶液，将溶液加热到0℃，并在此温度下搅拌2小时，再一次冷却到-78℃，加入2-丙烯基碘(1.2ml)，将溶液加热到室温并在室温
25 下搅拌3小时，用5N盐酸淬冷溶液直到pH=2，再次用乙酸乙酯萃取。干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 75:25)纯化，得到黄色油状标题化合物(2.4g)。

中间体60

30 4-[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基氨基甲酰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(60a对映异构体A)

4- [1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基氨基甲酰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(60b对映异构体B)

向预先冷却到0℃，氮保护气氛中的中间体59(500mg)的无水甲苯(25ml)的溶液中，加入TEA(885 μL)和二苯基磷酰基叠氮化物(1.3g)，将溶液在室温下搅拌3小时，然后将中间体54(521mg)加入到混合物中，并加热到100℃，持续1小时。将混合物冷却到室温，并在水和乙酸乙酯中分配，干燥有机层，真空浓缩，用急骤层析法(CH/AcOEt从8:2到7:3)纯化残留物，得到化合物60a(480mg)和标题化合物60b(450mg)的白色泡沫。

中间体60a NMR(DMSO)δ(ppm)7.94(s, 2H); 7.84(s, 1H); 7.14(t, 1H); 6.94(dd, 1H), 6.84(dt, 1H); 6.66(d, 1H); 5.62(m, 1H); 5.18(t, 1H); 5.0-4.9(m, 2H), 4.84(m, 1H); 3.82(dt, 1H); 3.75(m, 1H); 3.65(bd, 1H); 3.43(bt, 1H); 3.52(dd, 1H); 3.17(m, 1H); 2.45(t, 2H), 2.24(s, 3H); 1.29(m, 1H).

中间体60b NMR(DMSO)δ(ppm)7.84(s, 2H); 7.81(s, 1H); 7.14(t, 1H); 6.97(dd, 1H), 6.86(dt, 1H); 6.53(bd, 1H); 5.66(m, 1H); 5.15(t, 1H); 5.05-4.9(m, 3H), 3.89(dt, 1H); 3.75-3.65(b, 1H); 3.63(bd, 1H); 3.52(dd, 1H); 3.43(dt, 1H); 3.2(m, 1H); 2.5(t, 2H), 2.3(s, 3H); 1.28(m, 1H)。

中间体61

4-{2-丙烯基-[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基]-氨基甲酰基}-3-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(对映异构体A)

将叔的丁氧基钠(245mg)加入到中间体60a(480mg)的无水THF(20ml)中，并在室温下搅拌10分钟，然后加入2-丙烯基碘(400 μL)，再连续搅拌3小时，并在水和乙酸乙酯中分配混合物，干燥有机层并真空浓缩，得到无色油状标题化合物(540mg)。

NMR(DMSO)δ(ppm)7.94(s, 1H); 7.79(s, 2H); 7.28(dd, 1H); 6.98(dd, 1H), 6.84(dt, 1H); 5.63(m, 1H); 5.46(m, 1H); 5.18(t, 1H); 5.14-4.9(m, 4H), 4.4(bd, 1H); 3.98(dd, 1H); 3.86(dd, 1H); 3.7-3.55(m, 2H); 3.4-2.7(m, 4H); 2.32(s, 3H), 1.36(s, 9H)。

30 中间体62

4-[2-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)3, 6-二氢-吡啶-1-羰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲

基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(对映异构体A)

氮保护气氛下，将苯亚甲基二(三环己基磷)二氯化钨(34mg)加入到中间体61(540mg)的无水DCM(20ml)溶液中，将溶液在室温下搅拌4小时，然后用饱和氯化铵溶液稀释，并用乙酸乙酯萃取，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 75:25)纯化残留物，得到棕色油状标题化合物(0.35g)。

NMR(DMSO) δ (ppm)7.87(s, 1H); 7.74(s, 2H); 7.29(dd, 1H); 6.93(dd, 1H), 6.81(dt, 1H); 5.8-5.6(m, 2H); 5.2-4.9(m, 4H); 4.7(t, 1H); 4.46(bs, 1H); 4.0-2.73(m, 10H); 2.31(s, 3H), 1.38(s, 9H)。

10

中间体63

1-(叔丁氧基羰基)-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪

向预先冷却到0℃的氮保护气氛下的中间体7(301mg)和TEA(315 μ L)的DCM(10ml)溶液中，加入二叔丁基碳酸酯(271mg)，将溶液在0℃下搅拌40分钟。然后真空浓缩，将残留物在水和乙酸乙酯中分配，用盐水洗涤有机层，并真空浓缩和干燥，用急骤层析法(CH/AcOEt 6:4)纯化粗油，得到无色胶状标题化合物(80mg)。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.52(m, 1H); 7.07-6.98(m, 2H); 3.94-3.74(m, 3H); 3.0-2.5(m, 4H); 2.33(s, 3H); 1.4(s, 9H)。

20

中间体64

4-{ [1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基]-氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(64a非对映异构物A)

4- [1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基氨基甲酰基]-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(64b非对映异构物B)

在0℃下，氮保护气氛下，向中间体59(400mg)的无水甲苯(20ml)的溶液中，加入TEA(700 μ L)和二苯基磷酰基叠氮化物(812 μ L)，在室温下搅拌3小时，然后加入400mg，将混合物加热到100℃，持续1小时。将混合物冷却到室温，并在水和乙酸乙酯中分配，干燥有机层，真空浓缩，用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)纯化残留物，得到化合物64a(340mg)和标题化合物64b(250mg)。

30

中间体64a

NMR(DMSO) δ (ppm)7.94(s, 2H); 7.84(s, 1H); 7.14(t, 1H); 6.94(dd, 1H), 6.84(dt, 1H); 6.66(d, 1H); 5.62(m, 1H); 5.18(t, 1H); 5.0-4.9(m, 2H), 4.84(m, 1H); 3.82(dt, 1H); 3.75(m, 1H); 3.65(bd, 1H); 3.43(bt, 1H); 3.52(dd, 1H); 3.17(m, 1H); 2.45(t, 2H), 2.24(s, 3H); 1.29(m, 1H)。

中间体64b

NMR(DMSO) δ (ppm)7.84(s, 2H); 7.81(s, 1H); 7.14(t, 1H); 6.97(dd, 1H), 6.86(dt, 1H); 6.53(bd, 1H); 5.66(m, 1H); 5.15(t, 1H); 5.05-4.9(m, 3H), 3.89(dt, 1H); 3.75-3.65(b, 1H); 3.63(bd, 1H); 3.52(dd, 1H); 3.43(dt, 1H); 3.2(m, 1H); 2.5(t, 2H), 2.3(s, 3H); 1.28(m, 1H)。

中间体65

4-{[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(非对映异构物A)

15 将叔丁氧基钠(28mg)加入到中间体64a(70mg)的无水THF(10ml)中, 将溶液在室温下搅拌30分钟, 然后加入甲基碘(37 μ L), 反应在缓慢进行, 因此进一步加入(两次)叔丁氧基钠(28mg)和甲基碘(37 μ L), 继续搅拌18小时, 并在水和乙酸乙酯中分配混合物, 干燥有机相层, 真空浓缩, 并用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)纯化, 得到无色油状标题化合物(44mg)。

20 NMR(DMSO) δ (ppm)7.91(bs, 1H); 7.68(bs, 2H); 7.22(dd, 1H); 6.94(dd, 1H), 6.78(dt, 1H); 5.72(m, 1H); 5.34(dd, 1H); 5.2-5.06(2m, 2H), 4.41(dd, 1H); 3.69(m, 1H); 3.3-2.75(m, 9H); 2.32(s, 3H), 1.4(s, 9H)。

中间体66

25 4-{甲基-[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)]-丁-3-烯基]-氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(非对映异构物B)

30 将叔丁氧基钠(28mg)加入到中间体64b(70mg)的无水THF(10ml)中, 将溶液在室温下搅拌30分钟, 然后加入甲基碘(37 μ L), 反应在缓慢进行, 因此进一步加入(两次)叔丁氧基钠(28mg)和甲基碘(37 μ L), 继续搅拌18小时, 并在水和乙酸乙酯中分配混合物, 干燥有机相层, 真空浓缩, 并用急骤层析法(CH/AcOEt 8:2)纯化, 得到无色油状标题化合物(44mg)。

NMR(DMSO) δ (ppm)7.91(bs, 1H); 7.81(bs, 2H); 7.25(m, 1H); 6.94(m, 1H), 6.84(m, 1H); 5.62(m, 1H); 5.14-4.94(m, 2H), 5.11(t, 1H); 4.46(m, 1H); 3.7(dd, 2H); 3.65-3.32(m, 2H); 3.3(m, 1H); 3.0(m, 1H); 2.76(m, 2H); 2.76(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.39(s, 9H)。

5

中间体67

4-{2-丙烯基-[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)]-丁-3-烯基}-氨基甲酰基-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(非对映异构物A)

10 将叔丁氧基钠(113mg)加入到中间体64a(220mg)的无水THF(15ml)中，将溶液在室温下搅拌10分钟，然后加入甲基碘(186 μ L)，继续搅拌3小时，并在水和乙酸乙酯中分配混合物，干燥有机相层，真空浓缩，得到无色油状标题化合物(180mg)。

15 NMR(DMSO) δ (ppm)7.94(s, 1H); 7.78(s, 2H); 7.27(dd, 1H); 6.97(dd, 1H), 6.84(dt, 1H); 5.62(m, 1H); 5.45(m, 1H), 5.17(t, 1H); 5.08(d, 1H); 5.04(d, 1H); 4.99(d, 1H), 4.93(d, 1H); 4.38(m, 1H); 3.95(m, 1H); 3.85(dd, 1H); 3.61(m, 2H); 3.34(m, 2H); 3.08(m, 2H); 2.66(m, 2H); 2.31(s, 3H), 1.35(s, 9H)。

中间体68

20 4-[2-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-3, 6-二氢-吡啶-1-羧基]-3-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(非对映异构物A)

25 氮保护气氛下，将苯亚甲基二(三环己基膦)二氯化钨(5%摩尔浓度, 7.7mg)加入到中间体67(120mg)的无水DCM(5ml)溶液中，将溶液在室温下搅拌4小时，然后用饱和氯化铵溶液稀释，并用乙酸乙酯萃取，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH₂Cl₂/AcOEt 7:3)纯化，得到棕色油状标题化合物(85g)。

30 NMR(DMSO) δ (ppm)7.9(s, 1H); 7.69(s, 2H); 7.26(dd, 1H); 6.95(dd, 1H), 6.82(dt, 1H); 5.89(m, 1H); 5.68(bd, 1H); 5.28(d, 1H); 4.49(dd, 4H); 4.2(d, 1H); 3.69(dd, 1H); 3.64(m, 1H); 3.32(m, 2H); 3.31(m, 1H); 3.1(m, 1H); 2.7(bd, 1H); 2.53(m, 1H); 2.3(s, 3H), 1.37(s, 9H)。

中间体 69

2-(3,5-二-三氟甲基苯基)-2-甲基丙酸甲酯

在0℃下，氮保护气氛下，向(3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙酸(500mg)和无水甲醇(82μL)的无水甲苯溶液中，逐滴加入(三甲基甲硅基烷)重氮甲烷(在3.68ml己烷中2M)，将反应混合物在0℃下搅拌5分钟，然后真空蒸发溶剂，
5 得到(3,5-二-三氟甲基苯基)乙酸甲酯的浅黄油(440mg)。在0℃下，惰性气氛中，将该物质溶于无水THF(4.5ml)中，逐滴加入二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(在4ml THF中1.0M)，十分钟后，将甲基碘(958μL)加入，并将反应混合物在室温下搅拌2小时。用2N盐酸溶液(7ml)淬冷反应，用乙醚(2x10ml)萃取产物，干燥萃取的有机相，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 95:5)纯化残留物，
10 得到无色油状标题化合物(184mg)。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)8.05(s, 1H); 7.9(s, 2H); 3.6(s, 3H); 1.6(s, 6H)。

中间体70

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基丙酸

15 将2-(3,5-二-三氟甲基苯基)-2-甲基丙酸甲酯的溶液(中间体69, 184mg)和氢氧化钾(131mg)溶于甲醇(2.5ml)中，并加热回流1小时，然后冷却到室温，并用10%盐酸溶液调节pH=3，用乙酸乙酯萃取(2x10ml)，干燥萃取合并的有机相，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt从8:2到6:4)纯化残留物，得到白色固体状标题化合物(141mg)。

20 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)8.05(s, 1H); 7.9(s, 2H); 1.6(s, 6H)。

中间体71

1-(苄氧基羰基)-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪

25 在0℃，氮保护气氛中，向中间体39(964mg)的无水四氢呋喃(3ml)溶液中加入四氢呋喃硼氢化物(23,16ml)，在80℃下，加热反应混合物4小时，加入甲醇(4ml)，并真空浓缩反应混合物，用溶于乙醚(38ml)的盐酸处理残留物，并将溶液加热到45℃，保持小时，过滤混合物，得到2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪二盐酸盐(944mg)。

30 在0℃下，氮保护气氛下，向2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪二盐酸盐(700mg)和TEA(1.1ml)的DCM(30ml)溶液中，逐滴加入苄基氯代甲酸酯(376μL)的无水DCM(20ml)溶液，在室温℃下搅拌反应混合物2小时，然后

用盐水洗涤，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(从CH/AcOEt 1:1到AcOEt 100%)纯化残留物，得到无色油状标题化合物(750mg)。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.51(dd, 1H); 7.36-7.28(m, 5H); 6.95(m, 2H); 5.1(dd, 2H); 3.92(m, 2H); 3.74(dd, 1H); 2.95(dd, 1H); 2.91(dt, 1H); 2.72(dt, 5 1H); 2.62(t, 1H); 2.29(s, 3H)。

中间体 72

4-[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-1-甲基-乙基氨基甲酰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

10 在0℃下，氮保护气氛下，向中间体70(96mg)的无水甲苯(1.5ml)的溶液中，加入TEA(145 μ L)和二苯基磷酰基叠氮化物(169 μ L)，将溶液在室温下搅拌3小时，将中间体71(96mg)加入到混合物中，并加热到100℃，持续1小时。将混合物冷却到室温，并在水和乙酸乙酯中分配，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt7:3)纯化残留物，得到浅黄膏状标题化
15 合物(140mg)。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.8(s, 2H); 7.78(s, 1H); 7.38-7.22(m, 5H); 7.21(dd, 1H); 6.95(dd, 1H); 6.84(dt, 1H); 6.52(s, 1H); 5.18(t, 1H); 5.05(s, 2H); 3.89(dt, 1H); 3.79(dd, 1H); 3.72(dt, 1H); 3.57(dd, 1H); 3.44(dt, 1H); 3.28(bt, 1H); 2.23(s, 3H); 1.55(s, 3H); 1.5(s, 3H)。

20 MS: $m/z = 626$ [MH]⁺。

中间体73

4-[1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-1-甲基-乙基]-甲基氨基甲酰基]-3-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

25 将叔丁氧基钠(53mg)加入到中间体72(140mg)的无水THF(1.5ml)中，将溶液在室温下搅拌30分钟，然后加入甲基碘(69 μ L)，继续搅拌18小时，进一步将叔丁氧基钠(42mg)和甲基碘(140 μ L)加入到混合物中，并加热到70℃，保持3小时，然后在室温下搅拌18小时，并在水和乙酸乙酯中分配混合物(2x10ml)，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 9:1)纯
30 化，得到无色胶状标题化合物(58mg)。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.81(s, 2H); 7.78(s, 1H); 7.32-7.25(m, 6H); 6.9(dd,

1H); 6.85(td, 1H); 5.08(s, 2H); 4.64(dd, 1H); 3.58(m, 3H); 3.43(m, 3H); 3.0(s, 3H); 2.18(s, 3H); 1.57(s, 3H); 1.51(s, 3H)。

MS: $m/z = 640[\text{MH}]^+$ 。

5 中间体74

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-3-甲基丁酸甲酯

在0℃下，氮保护气氛下，向(3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙酸甲酯(389mg)的无水THF(2ml)溶液中，逐滴加入三甲基甲硅烷基酰胺钠(在177 μL THF中1.0M)，十分钟后，将2-碘丙烷(143 μL)加入，并将反应混合物在0℃下搅拌30分钟，进一步加入碘代异丙烷(143 μL)，并在室温下搅拌溶液1小时，用2N盐酸溶液(2ml)淬冷反应，用乙醚(2 x 10ml)萃取产物，合并有机干燥萃取物，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 95:5)纯化残留物，得到无色油状标题化合物(184mg)。

15 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)8.05(bs, 3H); 3.76(d, 1H); 3.67(s, 3H); 2.33(m, 1H); 1.01(d, 3H); 0.69(d, 3H)。

MS: $m/z = 328[\text{M}]^+$ 。

中间体75

2-(3,5-二-三氟甲基苯基)-3-甲基丁酸

20 将中间体74(280mg)和氢氧化钾(191mg)溶于甲醇(4ml)中，并加热回流1小时，将混合物冷却到室温，并用10%盐酸溶液调节至pH=3，用乙酸乙酯萃取(2x10ml)，干燥萃取的有机相，并真空浓缩，得到白色固体状标题化合物(250mg)。

25 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)8.05(bs, 3H); 3.76(d, 1H); 2.32(m, 1H); 1.01(d, 3H); 0.65(d, 3H)。

中间体76

4-[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基甲酰基]-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-2-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

30 在0℃下，氮保护气氛下，向中间体75(78mg)的无水甲苯(1ml)的溶液中，加入TEA(133 μL)和二苯基磷酰基叠氮化物(156 μL)，在室温下搅拌3

小时，然后加入中间体63(80mg)，将混合物加热到100℃，持续2小时，将混合物冷却到室温，并在水和乙酸乙酯中分配，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/THF 7:3)纯化残留物，得到浅黄膏状标题化合物(140mg)。

5 IR(nujol)3400(NH), 1699(C=O)cm⁻¹。

NMR(d₆-DMSO): δ(ppm)7.93(s, 1H+1H); 7.84(s, 2H); 7.78(s, 2H); 7.13(dd, 1H+1H); 6.95(dd, 1H+1H); 6.83(m, 1H+1H); 6.51(d, 1H); 6.41(d, 1H); 5.2(t, 1H); 5.16(t, 1H); 4.57(t, 1H); 4.48(t, 1H); 3.9-3.17(m, 6H+6H); 2.3(s, 3H); 2.24(s, 3H); 2.0-1.96(m, 1H+1H); 1.28-1.27(d, 9H+9H); 0.87(d, 3H); 0.74(d, 3H); 0.64(d, 3H); 0.62(d, 3H)。

MS: m/z = 606[MH]⁺。

中间体77

15 4-{ [1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(77a非对映异构物A)

4-{ [1-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-甲基氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(77b非对映异构物B)

20 将叔丁氧基钠(55mg)加入到中间体76(140mg)的无水THF(1.5ml)中，并在室温下搅拌30分钟，然后加入甲基碘(72 μL)，再继续继续搅拌18小时，再加入叔丁氧基钠(55mg)和甲基碘(72 μL)，然后将混合物在室温下搅拌3小时，并在水和乙酸乙酯中分配(二次)混合物，干燥有机相层，真空浓缩，并用急骤层析法(CH/AcOEt 9:1)纯化，得到无色膏状标题化合物77a(35mg)，和标题化合物77 b(37mg)。

25 中间体77a: 薄层色谱: CH/AcOEt 8:2 R_f=0.62

NMR(d₆-DMSO): δ(ppm)8.0(s, 1H); 7.91(bs, 2H); 7.21(m, 1H); 6.95-6.83(m, 2H); 4.65(bm, 1H); 4.25(bm, 1H); 3.68(m, 2H); 3.25-2.81(m+m+s, 7H); 2.32(s, 3H); 1.38(s, 9H); 0.68(d, 3H); 0.64(d, 3H)。

MS: m/z = 620[MH]⁺。

30

中间体77b: 薄层色谱:CH/AcOEt 8: 2 R_f=0.62

薄层色谱: CH/AcOEt 8: 2 Rf=0.73

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.96(bs, 1H); 7.79(bs, 2H); 6.99(m, 1H); 6.93(m, 1H); 6.6(m, 1H); 4.87(d, 1H); 4.27(m, 1H); 3.7-3.2(bm + bm + s + s, 10H); 1.39(s, 9H); 0.88(d, 3H); 0.73(d, 3H)。

5 MS: $m/z = 620$ [MH]⁺。

中间体78

(3,5-二-三氟甲基-苯亚甲基)-甲胺

10 在23℃下, 氮保护气氛中, 将3, 5-二-(三氟甲基)-苯甲醛(412 μ L)的无水THF(5ml)溶液, 逐滴加入到甲胺(在3.12ml甲醇中, 2M)的无水THF(5ml)中, 将反应混合物搅拌过夜, 然后真空蒸发溶剂, 得到无色油状标题化合物(385mg)。

NMR($CDCl_3$): δ (ppm)8.4(s, 1H); 8.2(s, 2H); 7.9(s, 1H); 3.6(s, 3H)。

15 中间体79

[(3, 5-二-三氟甲基苯基)-环丙基-甲基]-甲胺

向预先在氮保护气氛中加热到40℃的镁屑(186mg)中逐滴加入环丙基溴化物(518 μ L)的无水乙醚(15ml)的溶液, 将反应混合物回流2小时, 然后将混合物冷却到室温, 并去除多余的镁, 得到环丙基溴化镁, 然后在氮保护
20 气氛下, 冷却到-50℃, 将上述产品加入到碘化亚铜(614mg)的无水THF(5ml)悬浮液中, 将反应混合物在-50℃下搅拌20分钟, 然后, 将温度降到-78℃, 并加入三氟化硼乙酸酯(408 μ L), 5分钟后, 逐滴加入中间体78(330mg), 并将反应混合物在-50℃下搅拌3小时, 用氨水(10ml水中30%)和饱和氯化铵(10ml)的混合溶液淬冷反应, 用石油醚(2 x 20ml)萃取并真空浓缩, 然后加入1N盐
25 酸溶液直到pH=3, 用石油醚洗涤水相(2 x 20ml), 然后用固体氢氧化钾调节直到pH=9, 用乙酸乙酯萃取(2 x 20ml), 干燥有机层并真空浓缩, 得到浅黄色油状标题化合物(126mg)。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)8.03(s, 2H); 7.94(s, 1H); 2.96(d, 1H); 2.4(bs, 1H); 2.11(s, 3H); 0.92(m, 1H); 0.54(m, 1H); 0.38(m, 1H); 0.29(t, 2H)。

30 MS(ES/+): $m/z=298$ [MH]⁺。

中间体80

4- { [(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-环丙基-甲基]-甲基-氨基甲酰基}-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(非对映异构物A)

向预先冷却到0℃氮保护气氛中的中间体63(100mg)和TEA(95 μL)的无水DCM溶液中, 逐滴状加入三光气(45mg)的DCM(0.5ml)溶液, 将反应混合物在0℃下搅拌2小时, 然后加入溶于无水乙腈(2ml)的DIPEA(237 μL)溶液, 加热到70℃蒸发DCM, 然后加入中间体79(110mg), 并回流一整夜。

用乙酸乙酯稀释混合物, 用2N盐酸(10ml)和盐水(10ml)洗涤, 干燥并真空浓缩, 得到的残留物用急骤层析法(CH₂/AcOEt从8:2到7:3)纯化, 得到标题化合物(10mg)。

NMR(d₆-DMSO): δ(ppm)7.77(s, 1H); 7.73(s, 2H); 7.24(m, 1H); 6.85(m, 2H); 4.56(d, 1H); 4.46(bm, 1H); 3.94(m, 2H); 3.23(m, 2H); 3.05(m, 2H); 2.96(s, 3H); 2.4(s, 3H); 1.47(s, 9H); 1.25(m, 1H); 0.84(m, 1H); 0.43(m, 2H); 0.18(m, 1H)。

15

中间体81

(S)-3-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪二盐酸盐

在0-3℃下, 氮气氛中, 向中间体39(60.35g)的无水THF(180ml)溶液中, 逐滴加入BH₃·THF的1M/THF(1220ml)溶液, 回流4小时, 然后将溶液冷却到0-3℃, 再加入甲醇(240ml), 将反应混合物加热到室温, 然后浓缩干燥, 将残留物再溶解在甲醇(603.5ml)中, 加入溶于乙醚(1207ml)的超量1N盐酸, 并回流混合物2小时, 然后将溶液冷却到3℃4小时, 过滤悬浮液, 得到白色固体, 再用乙醚(60.35ml)洗涤, 干燥, 得到标题化合物(72.02g)。

¹H-NMR(DMSO)δ(ppm)11.0-9.5(b, 4H) ; 7.99-7.19(dd-m, 3H) ; 4.96(dd,1H); 3.65-3.15(m, 6H); 2.42(s, 3H)。

25

中间体82

(R)-[(3, 5-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲胺

在氮气氛下, 25℃下, 15分钟内, 向3,5-二-三氟甲基苯乙酮(300g)的甲醇(1120ml)溶液中, 逐滴加入甲胺的8M乙醇(372ml)溶液, 在氮气氛下, 25℃下, 将混合物搅拌24小时, 然后在30分钟内, 在0℃下分批加入硼氢化钠

30

(27.9g)，在30分钟内再次加入硼氢化钠(17.1g)，并进一步搅拌混合物1.5小时。

真空下，蒸发600ml溶剂来浓缩混合物，然后将它慢慢地倒入到乙酸乙酯(1500ml)、氯化铵饱和溶液(750ml)和水(750ml)的混合物中，用乙酸乙酯
5 (1500ml)反向萃取水相，用水/盐水(150ml/150ml)洗涤混合的有机相，然后蒸发，得到[(3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基胺(305g)黄色油。

向3,5-二--三氟甲基苯基)-乙基]-甲基胺(245.6g)的乙酸乙酯(2380ml)溶液中，分批加入L(+)-苹果酸(118g)，在25℃下搅拌悬浮液2小时，然后在0℃下搅拌3小时，过滤悬浮液，用乙酸乙酯(240ml)洗涤滤饼。真空干燥固体，
10 得到粗的L(+)-苹果酸3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基胺(135.3g)的白色固体，将其悬浮在乙酸乙酯中(1760ml)然后加热回流直到完全溶解，然后冷却到25℃，过滤悬浮液，用乙酸乙酯(135ml)洗涤，然后干燥，得到L(+)-苹果酸3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基胺(128.5g)。将固体搅拌加入到氢氧化钠10% v/v(720ml)和乙酸乙酯(650ml)的混合物中，用水(720ml)洗涤有机相，
15 然后浓缩得到标题化合物(82.2g)。

$^1\text{H-NMR(DMSO)}\delta(\text{ppm})$ 7.99(s, 2H); 7.85(s, 1H); 3.78(q, 1H); 2.34(s, 1H); 2.09(s, 3H); 1.23(d, 3H)。

实施例1

20 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苯基)-甲基-酰胺盐酸化物

在大气压下，用10% Pd/C(10mg)作催化剂，将中间体13(0.05g)的乙醇(10ml)溶液氢化，滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚溶液(0.1ml)，过滤形成的沉淀物，并用乙醚洗涤，得到
25 标题化合物(0.02g)的白色粉末。

m. p. > 220 °C

NMR(DMSO) $\delta(\text{ppm})$ 9.33(bm, 1H), 9.18(bm, 1H), 7.96(s, 1H), 7.59(s, 2H), 7.33(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 6.85(t, 1H), 4.63(d, 1H), 4.53(d, 1H), 4.37(d, 1H), 3.52(d, 1H), 3.4-3.2(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.04(t, 1H), 3.02.8(m, 1H), 2.93(s, 3H),
30 2.38(s, 3H).

IR(Nujol)(cm^{-1})3200,1659

MS(m/z)478[M-CI]⁺。

实施例2

2-(3-异丙基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸

5 化物

在室温下，氮气氛围下，向中间体14(0.353g)无水乙醇溶液中，加入10%Pd/C(175mg, 50%重量比)，将这黑色悬浮液置于氢气氛围下，并搅拌3小时。将催化剂在硅藻土上过滤，然后用乙醇漂洗硅藻土饼，然后加入溶于乙醚的1.0M盐酸溶液(1.13ml)，蒸发溶剂，将得到的油与乙醚研磨，过滤
10 固体，用乙醚漂洗，真空干燥，得到的标题化合物为灰色固体(104mg)。

m. p. 77-80°C

NMR(CDCl₃): δ(ppm)8.95(bs, 2H), 7.97(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.22-7.08(m, 4H), 4.58-4.41(2d, 2H), 4.50(dd, 1H), 3.44(m, 1H), 3.4-3.1(m, 5H), 2.84(s, 3H), 2.80(m, 1H), 1.12(d, 3H), 1.07(d, 3H)。

15 IR(Nujol)(cm⁻¹)3437,1653

MS(m/z)488[M-CI]⁺。

实施例3

2-(2-异丙基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸

20 化物

在室温下，氮气氛围下，向中间体15(0.108g)无水乙醇(2.0ml)溶液中，加入10%Pd/C(20mg, 20%重量比)，将这黑色悬浮液置于氢气氛围下，并搅拌3小时。将催化剂在硅藻土上过滤，然后用乙醇漂洗硅藻土饼，然后加入溶于乙醚的1.0M盐酸溶液(350 μL)，蒸发溶剂，将得到的油与乙醚研磨，过
25 滤固体，用乙醚漂洗，真空干燥，得到的标题化合物为褐色固体(29mg)。

m. p. 108-110°C

NMR(CDCl₃): δ(ppm)9.15(bd, 1H), 8.92(bd, 1H), 7.97(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.30(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.19(dt, 1H), 7.03(dt, 1H), 4.69(dd, 1H), 4.55(2d, 2H), 3.53(m, 1H), 3.39(m, 3H), 3.19(bd, 1H), 3.04(dt, 1H), 2.92(m, 4H), 1.24(d, 3H),
30 1.20(d, 3H)。

IR(Nujol)(cm⁻¹)3441,1662。

MS(m/z)489[M-Cl]⁺。

实施例4

4-(4-氟代-3-甲基-苄基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

5 盐酸化物

在室温下，氮气氛下，向中间体16(0.226g)无水乙醇(3.7ml)溶液中，加入10%Pd/C(23mg, 10%重量比)，将这黑色悬浮液置于氢气氛下，并搅拌3小时。将催化剂在硅藻土上过滤，然后用乙醇漂洗硅藻土饼，然后加入溶于乙醚的1.0M盐酸溶液(740 μL)，蒸发溶剂，得到的油用乙醚处理，过滤得到的固体，用乙醚漂洗，真空干燥，得到标题化合物的白色固体(112mg)。

m. p. 70-72 °C

NMR(CDCl₃): δ(ppm)9.08(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.67(s, 2H), 7.19(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.01(t, 1H), 4.59(d, 1H), 4.43(m, 1H), 4.40(d, 1H), 3.1-3.5(m, 6H), 2.92(s, 3H), 2.14(s, 3H)。

15 IR(Nujol)(cm⁻¹)3406, 1653。

MS(m/z)478[M-Cl]⁺。

实施例5

2-(2, 4-二氟苄基)-哌嗪-1-羧酸(3, 5-二-三氟甲基苄基)-甲基-酰胺盐酸化

20 物

在室温下，氮气氛下，向中间体17(0.134g)无水乙醇(2.0ml)溶液中，加入10%Pd/C(27mg, 20%重量比)，将黑色悬浮液置于氢气氛下，并搅拌3小时。将催化剂在硅藻土上过滤，然后用乙醇漂洗硅藻土饼，然后加入溶于乙醚的1.0M盐酸溶液(436 μL)，蒸发溶剂，将得到的油与乙醚研磨，过滤固体，用乙醚漂洗，真空干燥，得到的标题化合物为黄色固体(112mg)。

m. p. 220-230 °C

NMR(CDCl₃): δ(ppm)9.08-9.3(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.62(s, 2H), 7.44(m, 1H), 7.18(m, 1H), 6.95(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.3-4.65(dd, 2H), 3.23-3.6(m, 4H), 3.07(m, 2H), 2.92(s, 3H)。

30 IR(Nujol)(cm⁻¹)3400, 1656

MS(m/z)482[M-Cl]⁺。

实施例6

2-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基苄基)-酰胺盐酸化物
以10%Pd/C(20mg)作为催化剂,在大气压下,将中间体18(0.086g)的乙醇(10ml)溶液氢化,过滤掉催化剂,并蒸发溶剂,将残留物溶于乙醚中,然后加入溶于乙醚的1M盐酸溶液(0.1ml),蒸发溶剂,得到标题化合物为白色固体(0.05g)。

NMR(DMSO) δ (ppm)9.06(m, 1H), 8.88(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.77(s, 2H), 7.42(t, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.03(m, 1H), 6.94(t, 1H), 5.22(t, 1H), 4.34(m, 2H), 3.98(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.4-3.2(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.32(s, 3H)。

IR(Nujol)(cm^{-1})3360,1645.

MS(m/z)464[M-Cl]⁺。

实施例7

15 (+)-2-(R)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物

在大气压下,用10% Pd/C(25mg)作催化剂,将中间体20a(0.120)的乙醇(5ml)溶液氢化,然后滤出催化剂,并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚,然后加入1 M盐酸的乙醚溶液(0.3ml),然后过滤形成的沉淀物,并用乙醚洗涤,得到标题化合物(0.057g)的白色固体。

m. p. > 220 °C

NMR(DMSO) δ (ppm)9.11(m, 1H); 8.83(m, 1H); 7.96(s, 1H); 7.59(s, 2H); 7.34(dd, 1H); 6.94(dd, 1H); 6.86(m, 1H); 4.65-4.35(dd, 2H); 4.49(m, 1H); 3.54(m, 1H); 3.44-3.01(m, 4H); 2.93(s, 3H); 2.90(m, 1H); 2.38(s, 3H)。

25 MS(m/z)479[MH-Cl]⁺

$[\alpha]_{20}^D = +69.5$ C = 0.27(g/100ml)CHCl₃

实施例8

30 (-)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物

方法A

在大气压下，用10% Pd/C(25mg)作催化剂，将中间体20b(0.110g)的乙醇(5ml)溶液氢化，然后滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚(0.3ml)溶液，然后过滤形成的沉淀物，并用乙醚洗涤，得到标题化合物(0.045g)的白色固体。

5 方法B

在大气压下，用10% Pd/C(73mg)作催化剂，将中间体37a(0.24g)的乙醇(4ml)溶液氢化，滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚(0.58ml)溶液，过滤形成的沉淀物，并用乙醚洗涤，得到标题化合物(0.04g)的白色粉末。

10 方法C

在0℃下，向中间体39(2.37g)中，加入TEA(3.15ml)的无水的DCM(57ml)溶液，在惰性气氛下，然后加入三光气(1.502g)的无水DCM(12ml)溶液，将温度保持在0℃下3小时，加入DIPEA(4ml)，接着加入3,5-二-三氟甲基苄基-N-甲丁胺(4.62g)的乙腈(142ml)溶液，将反应混合物加热回流3小时，然后冷却到室温，用DCM(25ml)稀释，用1N盐酸(25ml)、水(25ml)和盐水(25ml)顺序洗涤，干燥有机相，蒸发溶剂后得到粗制品，用急骤层析法(从乙酸乙酯/CH₄:1到纯的乙酸乙酯)提纯，得到2-(4-氟代-2-甲基-苄基)3-氧代-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄亚甲基)-甲基-酰胺泡沫(1.79g)。

用BH₃·THF(17.6ml)还原该化合物，接着用一般程序处理(在10ml THF中回流4小时，然后用6ml 37%的盐酸处理，再用5g碳酸氢钠固体中和)得到标题化合物(1.16g)。

m. p. > 220 °C

NMR(DMSO)δ(ppm)9.11(m, 1H); 8.83(m, 1H); 7.96(s, 1H); 7.59(s, 2H); 7.34(dd, 1H); 6.94(dd, 1H); 6.86(m, 1H); 4.65-4.35(dd, 2H); 4.49(m, 1H); 3.54(m, 1H); 3.44-3.01(m, 4H); 2.93(s, 3H); 2.90(m, 1H); 2.38(s, 3H)。

MS(m/z)479[MH-Cl]⁺

[α]₂₀^D = -72.6 C = 0.27(g/100ml)CHCl₃

实施例9

30 2-(4-氟代-2-甲基-苄基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苄基)乙基]-甲基-酰胺氢化物

在大气压下，用10% Pd/C(15mg)作催化剂，将中间体22a(0.05g)的乙醇(5ml)溶液氢化1.5小时，然后滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚(0.5ml)溶液，然后过滤形成的沉淀物，并用乙醚洗涤，得到标题化合物(0.025g)的白色粉末。

5 NMR(CDCl₃) δ (ppm)10.2(b, 1H); 7.78(s, 1H); 7.54(s, 2H); 7.13(dd, 1H); 6.88(dd, 1H); 6.82(m, 1H); 5.48(q, 1H); 4.57(m, 1H); 3.6-3.5(m, 2H); 3.38(m, 2H); 3.3-3.0(m, 2H); 2.71(s, 3H); 2.48(s, 3H); 1.44(d, 3H).

IR(CDCl₃)1663

MS(m/z)491[M-Cl]⁺。

10

实施例10

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(S)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺氢化物

15 在大气压下，用10% Pd/C(15mg)作催化剂，将中间体22b(0.05g)的乙醇(5ml)溶液氢化1.5小时，然后滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚(0.5ml)溶液，然后过滤形成的沉淀物，并用乙醚洗涤，得到标题化合物(0.057g)的白色粉末。

20 NMR(CDCl₃) δ (ppm)10.2(b, 1H); 7.74(s, 1H); 7.41(s, 2H); 7.10(m, 1H); 6.88(m, 1H); 6.80(m, 1H); 5.58(q, 1H); 4.85(m, 1H); 3.7-2.9(m, 6H); 2.80(s, 3H); 2.49(s, 3H); 1.44(d, 3H).

IR(CDCl₃)1662

MS(m/z)491[M-Cl]⁺。

实施例11

25 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基苯基)-甲基-酰胺

30 在室温下，氮气氛围下，向中间体32(813mg)的无水THF(6.6ml)溶液中，加入1M的BH₃·THF的THF溶液，将溶液加热回流3小时。然后回到室温，为了破坏硼氢化物复合物慢慢加入1N盐酸溶液(4ml)，将反应混合物在室温下搅拌18小时，蒸发THF，并用10%氢氧化钠碱化水相，然后用乙酸乙酯萃取(3次)。干燥萃取的混合有机相，过滤固体，并蒸发溶剂。不需要进一步纯化，将标题化合物用于下一步(790mg)反应。

NMR(CDCL₃): δ (ppm)7.77(s, 1H), 7.49(s, 2H), 7.33(m, 1H), 6.86(m, 1H), 6.82(m, 1H), 4.65-4.46(2d(AB), 2H), 4.46(m, 1H), 3.40-2.85(m, 6H), 2.97(s, 3H), 2.66(s, 3H)。

IR(CDCL₃, cm⁻¹): 1653。

5 MS(m/z): 478[MH]⁺。

实施例12

2-(4-氟代-苄基)-哌嗪-1-羧酸(3,4-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物

10 在惰性气氛下, 将中间体33(0.180g)的无水THF(8ml)中, 缓慢加入1M BH₃的THF(1.88ml)溶液, 并将反应混合物回流3小时, 还原结束后, 加入37%的盐酸(3ml)并将反应混合物回流2小时, 减压去除THF, 加入水(3ml)和使用碳酸钠碱化水溶液, 接着用DCM萃取, 用盐水洗涤, 并干燥, 用急骤层析法(乙酸乙酯/甲醇8:2)纯化粗制品, 用1M盐酸的乙醚溶液(0.3ml)处理游离
15 的胺, 得到标题化合物(0.05g)的白色固体。

mp > 200 °C

NMR(DMSO) δ (ppm): 9.08(bs, 2H), 7.97(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.35(m, 2H), 7.10(m, 2H), 4.60(d, 1H), 4.46(dd, 1H), 4.39(d, 1H), 3.50-3.10(m, 6H), 2.92(s, 3H)。

20 IR(Nujol)(cm⁻¹)3437,1653

MS: 464[M-Cl]⁺。

实施例13

2-苄基哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物

25 向搅拌的中间体34(0.382g)的THF(10ml)溶液中, 加入1M的BH₃的THF溶液(1.66ml), 然后将混合物回流3小时, 然后冷却, 用37%盐酸溶液(5ml)淬冷反应, 在室温下搅拌过夜。用氢氧化钠碱化溶液, 用DCM萃取。干燥并减压浓缩, 得到油状物, 将油溶于乙醚, 然后加入1 M盐酸的乙醚(1.6ml)溶液, 几分钟后, 浓缩溶液, 从石油醚中研磨产物, 得到标题化合物(0.300g)
30 的固体。

NMR(CDCL₃): δ (ppm): 10.15(b, 2H); 7.75(s, 1H); 7.44(s, 2H); 7.3(m,

5H); 4.80-4.34(m, 3H); 3.80-3.00(m, 6H); 2.93(s, 3H)

MS(m/z): 446[M-CI]⁺。

实施例14

5 2-(2,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3, 5-二-三氟甲基苄基)-甲基-酰胺氢化物

向中间体35(0.22g)的THF(15ml)溶液中，加入1M硼氢化物的THF溶液(1.2ml)，将反应混合物搅拌回流3小时，然后冷却到室温，逐滴加入37%的盐酸(3ml)，并将反应混合物搅拌3小时。蒸发溶剂，用乙酸乙酯稀释残留物，并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，干燥和浓缩有机相，得到粗品，
10 将粗残余物溶于乙醚(2ml)，然后加入1 M盐酸的乙醚(1ml)溶液，向得到的溶液中逐滴加入石油(30ml)，并过滤形成的沉淀物，得到标题化合物(0.06g, 白色固体)。

NMR(DMSO) δ (ppm)9.25,9.15(m+m, 2H), 7.98(m, 1H), 7.64(s, 2H), 7.60(d, 15 1H), 7.45(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 4.78(dd, 1H), 4.63(d, 1H), 4.35(d, 1H), 3.59(d, 1H), 3.40-3.25(m, 3H), 3.07(t, 3H), 2.95,2.93(s+m, 4H)。

IR(Nujol)(cm⁻¹)3442,1654

MS(m/z)515[M-CI]⁺。

20 实施例15

2-(3,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-羧酸(3, 5-二-三氟甲基苄基)-甲基-酰胺氢化物

向中间体36(0.13g)的THF(20ml)溶液中，加入1M硼氢化物的THF溶液(1.96ml)，将反应混合物搅拌回流3小时，然后冷却到室温，逐滴加入37%的
25 盐酸(5ml)，并将反应混合物搅拌3小时。蒸发溶剂，用乙酸乙酯稀释残留物，并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，干燥和浓缩有机相，得到粗品，将粗残余物溶于乙醚(2ml)，然后加入1 M盐酸的乙醚(1ml)溶液，向得到的溶液中逐滴加入石油(30ml)，并过滤形成的沉淀物，得到标题化合物(0.016g, 白色固体)。

30 NMR(DMSO) δ (ppm)8.99(宽峰, 2H), 7.98(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.56(d+d, 2H), 7.31(dd, 1H), 4.58(d, 1H), 4.50(d, 1H), 4.41(d, 1H), 3.5-3.1(m, 4H), 2.93(s,

3H).

IR(Nujol)(cm^{-1})3436,1653

MS(m/z)515[M-Cl]⁺。

5 实施例16

(-)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(S)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺盐酸化物

10 在大气压下，用10% Pd/C(50mg)作催化剂，将中间体38a(0.08g)的乙醇(5ml)溶液氢化，滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚(0.5ml)溶液，然后用乙醚洗涤形成的沉淀物，得到标题化合物(0.023g)。

NMR(CDCl_3) δ (ppm)10.5-10.0(b, 2H); 7.74(s, 1H); 7.41(s, 2H); 7.09(m, 1H); 6.88(m, 1H); 6.80(m, 1H); 5.58(q, 1H); 4.85(m, 1H); 3.80-3.00(m, 6H); 2.80(s, 3H); 2.49(s, 3H); 1.53(d, 3H)。

15 MS(m/z)492

$[\alpha]_{20}^D = -164.9, 0.12(\text{g}/100\text{ml})\text{CHCl}_3$

实施例17

20 (+)-2-(R)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(S)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺盐酸化物

在大气压下，用10% Pd/C(50mg)作催化剂，将中间体38 b(0.08g)的乙醇(5ml)溶液氢化，滤出催化剂，并蒸发溶剂。将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚(0.5ml)溶液，然后用乙醚洗涤形成的沉淀物，得到标题化合物(0.020g)。

25 NMR(CDCl_3) δ (ppm)10.5-10.0(b, 2H); 7.74(s, 1H); 7.41(s, 2H); 7.09(m, 1H); 6.88(m, 1H); 6.80(m, 1H); 5.58(q, 1H); 4.85(m, 1H); 3.80-3.00(m, 6H); 2.80(s, 3H); 2.49(s, 3H); 1.53(d, 3H)。

MS(m/z)492

$[\alpha]_{20}^D = +207, 0.11(\text{g}/100\text{ml})\text{CHCl}_3$

30

实施例18

真空干燥，得到标题化合物的白色固体(1.349g)。

NMR(¹H, DMSO-d₆): δ(ppm)7.92(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.29(m, 1H), 6.90(m, 1H), 6.77(m, 1H), 5.33(q, 1H), 4.19(m, 1H), 3.2-2.6(m, 6H), 2.79(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.89(s, 3H), 1.48(d, 3H)。

5 MS(m/z): 492[M-CH₃COO]⁺。

[α]^D = +2.2 °C

溶剂(CHCl₃); 源:Na; 晶胞体积[ml]: 1; 晶胞长度[dm]: 1;

晶胞温度[°C]:20; 波长[nm]: 589。

10 实施例20

4-(2-氨基-乙酰基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苄基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸氢化物

将实施例8(0.05g)溶于无水DMF(2ml)中，并加入DIPEA(0.019ml)，将得到的溶液加入到N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸(0.0192g)，1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(0.0214g)和1-羟基苯并三唑(0.015g)的无水DMF(5ml)中。将反应混合物在室温下搅拌18小时，然后用乙酸乙酯(30ml)稀释，用水(30ml)，碳酸氢钠(30ml)和盐水(30ml)洗涤，将分离的有机相干燥，并蒸发，得到粗品，用急骤层析法(AcOEt)纯化，将得到的化合物(0.043g)溶于1 M盐酸的乙醚(5ml)溶液，在室温下搅拌0.5小时并蒸发，得到标题化合物(0.046g)的黄色泡沫。

NMR(DMSO)δ(ppm)8.01(bs, 3H), 7.88(s, 1H), 7.67(s, 2H), 7.33(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.83(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.60-4.42(dd, 2H), 4.2-3.3(m, 6H), 3.2(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.4(s, 3H)。

IR(Nujol)(cm⁻¹)3410,1660。

25 MS(m/z)535[M-Cl]⁺

实施例21

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苄基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-1-甲基-乙基]-甲基-酰胺盐酸化物

30 将钯/炭(10%，17.5mg)加入到中间体73(145mg)的乙醇(2ml)溶液中，在1大气压和室温下，在氢气氛下，搅拌反应混合物2小时，过滤混合物，并

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺乙酸盐

氮气氛下，向中间体40a(8.8g)的无水THF(33ml)溶液中，加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M THF溶液，87ml)，将反应混合物搅拌回流3小时，然后冷却到室温，
5 逐滴加入盐酸(37%，30ml)，并将反应混合物保存在冰浴中。将反应混合物在室温下搅拌1小时，然后加入水(70ml)，分批加入碳酸氢钠(35.2g)直到pH达到6.5。蒸发掉THF，并用乙醚(3 x 88ml)萃取水相，将混合的有机相干燥，并蒸发，留下无色油(7.37g)。

用急骤层析法(AcOEt/MeOH 7:3)纯化粗油，将得到的产物悬浮在乙醚
10 (125ml)中，并用饱和碳酸氢钠(2 x 20ml)洗涤，将清亮的混合有机相干燥，并蒸发，得到2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺的白色泡沫(5.27g)。将上述物质(5.27g)溶于乙醚(79ml)中，并逐滴加入乙酸(613 μL)，将混合物在室温下搅拌1小时，然后在0 $^\circ\text{C}$ 再搅拌1小时，过滤悬浮液，得到标题化合物(4.366g)的白色固体。

15 $\text{NMR} (^1\text{H}, \text{DMSO-}d_6)$: δ (ppm)7.98(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.87(m, 1H), 6.91(m, 1H), 6.77(m, 1H), 5.29(q, 1H), 4.23(dd, 1H), 3.2-2.6(m, 6H), 2.68(s, 3H), 2.3(s, 3H), 1.89(s, 3H), 1.48(d, 3H)。

$\text{MS}(m/z)$: 492 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$ 。

20 $[\alpha]_D^{20} = -120.4$ $^\circ\text{C}$ 溶剂(CHCl_3);源:Na;晶胞体积[ml]:1;晶胞长度[dm]:1;晶胞温度[$^\circ\text{C}$]:20;波长[nm]:589。

实施例19

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(S)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺乙酸盐

25 氮气氛下，向中间体40b(2.57g)的无水THF(15.5ml)溶液中，加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M THF溶液)然后加热回流3小时。然后回到室温，缓慢加入37%(9ml)盐酸，并将反应混合物保存在冰浴中。将反应混合物在室温下搅拌1小时，然后加入水(20.5ml)，分批加入碳酸氢钠(10.3g)直到pH达到7。

30 蒸发掉THF，并用乙醚(3 x 25.7ml)萃取水相，将混合的有机相干燥，并蒸发，留下黄色油(2.34g)。将这些粗油溶于乙醚(35ml)中，并逐滴加入冰醋酸(0.245ml)，在0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌反应混合物2小时，过滤并用乙醚(10ml)洗涤，

真空浓缩，将残余物溶于乙醚(2ml)，然后加入1 M盐酸的乙醚(1ml)溶液处理，将混合物在室温下搅拌10分钟，然后真空浓缩，并将残余物和乙醚/石油一起研磨，得到标题化合物(27mg)的白色固体。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)9.15(bs, 1H); 8.9(bs, 1H); 7.77(s, 1H); 7.71(s, 2H); 7.31(dd, 1H); 6.95-6.87(m, 2H); 4.39(dd, 1H); 3.71(dt, 1H); 3.35-2.9(m, 5H); 3.24(s, 3H); 2.23(s, 3H); 1.49(s, 3H); 1.46(s, 3H)。

MS: $m/z = 506$ [MH]⁺。

实施例22

10 4-(2-氨基-乙基)-2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苄基)-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺二盐酸化物

在室温下，向中间体41(25mg)的无水乙醇(1ml)溶液中，加入8.03M甲胺的乙醇溶液(48 μ L)，将反应混合物在室温下搅拌5小时，蒸发溶剂，用急骤层析法(乙酸乙酯/甲醇/羟铵浓度90:5:5)纯化粗产品，收集馏份，并蒸发溶剂，将粗残余物溶于乙醚，然后加入1 M盐酸的乙醚(150 μ L)溶液，过滤黄色沉淀物，并干燥，得到标题化合物(19mg)的黄色固体。

NMR(DMSO) δ (ppm)8.12(bs, 2H), 7.90(s, 1H), 7.62(s, 2H), 7.33(t, 1H), 6.95(dd, 1H), 6.83(td, 1H), 4.69(m, 1H), 4.62(d, 1H), 4.41(d, 1H), 3.60-3.10(m, 10H), 2.94(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

20 IR(Nujol)(cm^{-1})3433-3300,1651。

MS(m/z)521[M-2HCl+H]⁺。

实施例23

25 2-(4-氟代-2-甲基-苄基)--3-甲基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物

在室温下，氮气氛围下，向中间体45(100mg)的无水MeOH(3ml)溶液中加入10%的Pd/C(20mg)，将这反应混合物置于氢气氛围下，并在室温下搅拌2小时，将催化剂在硅藻土上过滤，然后用乙酸乙酯漂洗硅藻土饼。蒸发溶剂，将残余物溶于乙醚，然后加入1.0N盐酸的乙醚(240 μ L)溶液，并过滤白色沉淀物，并用乙醚漂洗，得到标题化合物(73mg)的白色固体。

NMR($CDCl_3$) δ (ppm)9.31 + 9.01(m, 2H), 7.99(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.02(m,

2H), 6.78(m, 1H), 4.63(d, 1H), 4.7-4.3(dd, 2H), 3.66(m, 1H), 3.5-2.9(m, 4H), 3.05(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.09(d, 3H)。

IR(Film)(cm^{-1})1659。

MS(m/z)692[MH-Cl]⁺。

5

实施例24

2-(2-甲基-4-氟代-苯基)-6-甲基-哌嗪-1-羧酸(3,5-二-三氟氟代-苄基)-甲基-酰胺盐酸化物

在惰性气氛下，向中间体47(0.080g)的无水THF(5ml)溶液中，缓慢加入
10 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 配合物(1.25ml)，并将反应混合物回流3小时，还原结束后，加入37%的盐酸(3ml)并将反应混合物回流2小时，减压去除THF，加入水(3ml)和通过碳酸钠碱化水溶液，接着用DCM萃取，用盐水洗涤，并干燥，用急骤层析法(乙酸乙酯/甲醇8:2)纯化粗制品，将其溶于乙醚，并用1M盐酸的乙醚溶液(0.03ml)处理，得到标题化合物(0.03mg)。

15 ¹H-NMR(DMSO) δ (ppm)9.12(bs, 1H), 8.88(bs, 1H), 7.93(s, 1H), 7.56(s, 2H), 7.37(m, 1H), 6.74(m, 2H), 4.71(d, 1H), 4.35(dd, 1H), 4.36-4.10(bm, 1H), 3.35-2.9(m, 5H), 2.99(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.05(d, 3H)。

MS(m/z)492[M-Cl]⁺。

mp > 200 °C。

20

实施例25

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[(1-3,5-二-三氟甲基-苯基)环丙基]-甲基-酰胺盐酸化物

向中间体53(90mg)的甲醇(9ml)溶液中，加入浓盐酸(0.27ml)，并将混合
25 物回流15分钟，真空浓缩混合物，并将残余物与乙醚研磨，得到标题化合物(32mg)的白色固体。

IR(nujol): 3405(NH₂⁺), 1653(C=O) cm^{-1} 。

NMR(DMSO) δ (ppm)9.42(bs, 1H); 9.27(bs, 1H); 7.79(bs, 1H), 7.45(dd, 1H); 7.25(bs, 2H); 6.94(m, 2H), 4.52(dd, 1H), 3.5-3.06(m, 9H); 2.33(s, 3H),
30 1.34(m, 2H); 1.22(m, 2H)。

MS: m/z = 504[M-Cl]⁺。

实施例26

[2-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮盐酸化物(对映异构体A)

5 向中间体58a(15mg)的甲醇(5ml)溶液中, 加入浓盐酸(0.3ml), 并将混合物回流2小时, 真空浓缩混合物, 得到标题化合物(7mg)的白色固体。

IR(nujol)1654(C=O) cm^{-1} 。

NMR(DMSO) δ (ppm)9.17(bs, 1H); 8.88(bs, 1H); 7.93(s, 1H), 7.86(s, 2H); 7.23(m, 1H); 6.94(m, 2H), 4.78(t, 1H), 4.46(dd, 1H); 3.88-3.83(m, 2H); 3.79(m, 10 1H); 3.4(m, 1H); 3.28(m, 1H); 3.2(d, 1H); 3.06(t, 1H); 2.84(m, 1H); 2.31(m, 1H), 2.27(s, 3H); 1.96(m, 1H); 1.74(m, 1H); 1.62(m, 1H)。

MS: $m/z = 504[\text{MH-HCl}]^+$ 。

实施例27

15 [2-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-吡咯烷-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮盐酸化物(对映异构体B)

向中间体58b(20mg)的甲醇(5ml)溶液中, 加入浓盐酸(0.3ml), 并将混合物回流2小时, 真空浓缩混合物, 得到标题化合物(11mg)的白色固体。

IR(nujol)1659(C=O) cm^{-1} 。

20 NMR(DMSO) δ (ppm)9.09(bm, 1H); 8.89(bm, 1H); 7.83(s, 1H), 7.52(s, 2H); 7.45(dd, 1H); 6.97(td, 1H), 6.9(dd, 1H); 4.93(dd, 1H), 4.39(dd, 1H); 3.88-3.22(m, 6H); 3.07(t, 1H); 2.99(m, 1H); 2.3(m, 1H), 2.25(s, 3H); 1.80(m, 1H); 1.75(m, 1H); 1.63(m, 1H)。

MS: $m/z = 504[\text{MH-HCl}]^+$ 。

25

实施例28

[2-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-基]甲酮盐酸化物(对映异构体A);

30 向中间体62(172mg)的DCM(5ml)溶液中, 加入三氟乙酸(5ml), 并将反应得到的溶液在室温下搅拌30分钟, 真空浓缩混合物, 然后在10%碳酸钾溶液和乙酸乙酯中分配, 干燥有机层并真空浓缩, 将粗残余物溶于乙醚, 并

用1 M盐酸的乙醚(5ml)溶液处理, 将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后真空浓缩, 并将残余物和乙醚一起研磨, 得到标题化合物(90mg)的白色固体。

IR(nujol)1656(C=O) cm^{-1} 。

5 NMR(DMSO) δ (ppm)9.4-9.2(bs, 2H); 7.95(s, 1H); 7.54(s, 2H); 7.32(dd, 1H); 6.98(dd, 1H), 6.85(dt, 1H); 5.9(bm, 1H); 5.72(m, 1H); 5.47(d, 1H); 4.57(dd, 1H); 4.41(bd, 1H); 3.4-3.25(m, 5H); 3.14(t, 1H); 2.91(t, 1H); 2.72(dd, 1H); 2.55(m, 1H), 2.37(s, 3H)。

10 实施例29

[2-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-[2-(S)-(4-氟代-2-甲基苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮盐酸化物(对映异构体A)

15 将钨/炭(10%, 14mg)加入到中间体62(145mg)的乙酸乙酯(5ml)溶液中, 在1大气压和室温下, 在氢气氛下, 搅拌反应混合物3小时, 过滤混合物, 并真空浓缩, 向残余物中加入DCM(5ml), 并将反应得到的溶液在室温下搅拌30分钟, 真空浓缩混合物, 然后在10%碳酸钾溶液和乙酸乙酯中分配, 干燥有机层并真空浓缩, 将粗残余物溶于乙醚, 并用1 M盐酸的乙醚(5ml)溶液处理, 将混合物在室温下搅拌15分钟, 然后真空浓缩, 并将残余物和乙醚一起研磨, 得到标题化合物(42mg)的白色固体。

IR(nujol)3200-2500(NH_2^+), 1656(C=O) cm^{-1} 。

20 NMR(DMSO) δ (ppm)9.4(bs, 2H); 7.92(bs, 1H); 7.48(bs, 2H); 7.43(dd, 1H); 6.97(dd, 1H), 6.93(m, 1H); 5.25(bm, 1H); 4.61(dd, 1H); 4.15(bd, 1H); 3.5-3.2(bm, 5H); 2.92(t, 1H); 2.79(m, 1H); 2.36-2.42(m, 4H); 1.78-1.58(m, 4H); 1.17(m, 1H)。

25 实施例30

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-丁-3-烯基]-甲基-酰胺盐酸化物(非对映异构物A)

30 向中间体65(44mg)中加入DCM(2ml)和三氟乙酸(5ml), 并将得到的溶液在室温下搅拌30分钟, 真空浓缩混合物, 然后在10%碳酸钠溶液和乙酸乙酯中分配, 干燥有机层并真空浓缩, 将粗残余物溶于乙醚, 并用1 M盐酸的乙醚(5ml)溶液处理, 将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后真空浓缩, 得

到标题化合物(43mg)的白色固体。

NMR(DMSO) δ (ppm)9.05(bs, 1H); 8.81(bs, 1H); 7.96(bs, 1H); 7.55(bs, 2H); 7.25(dd, 1H); 6.97(dd, 1H), 6.78(dt, 1H); 5.7(m, 1H); 5.35(dd, 1H); 5.22-5.06(2m, 2H), 4.47(dd, 1H); 3.5-2.37(m, 15H)。

5

实施例31

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-叔-3-烯基]-甲基-酰胺盐酸化物(非对映异构物B)

向中间体66(44mg)中加入DCM(2ml)和三氟乙酸(5ml)，并将得到的溶液在室温下搅拌30分钟，真空浓缩混合物，然后在10%碳酸钠溶液和乙酸乙酯中分配，干燥有机层并真空浓缩，将粗残余物溶于乙醚，并用1 M盐酸的乙醚(5ml)溶液处理，将混合物在室温下搅拌10分钟，然后真空浓缩，得到标题化合物(39mg)的白色固体。

IR(nujol): 3422(NH₂⁺), 1726(C=O)cm⁻¹。

15 NMR(DMSO) δ (ppm)9.24(bm, 1H); 9.02(bm, 1H); 7.99(s, 1H); 7.78(s, 2H); 7.26(dd, 1H); 6.97(dd, 1H), 6.87(dt, 1H); 5.47(m, 1H); 5.2(t, 1H); 5.03(dd, 1H); 4.89(d, 1H); 4.49(dd, 1H); 3.36(m, 2H); 3.24(m, 2H); 2.97(m, 2H); 2.85(s, 3H); 2.74(t, 2H), 2.37(s, 3H)。

20

实施例32

2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-甲基-酰胺盐酸化物(非对映异构物A)

向中间体77a(35mg)的DCM(1.5ml)溶液中，加入三氟乙酸(1ml)，并将反应得到的溶液在室温下搅拌30分钟，真空浓缩混合物，然后在10%碳酸钾溶液和乙酸乙酯中分配，干燥有机层并真空浓缩，将粗残余物溶于乙醚，并用1 M盐酸的乙醚(1ml)溶液处理，将混合物在室温下搅拌10分钟，然后真空浓缩，并将残余物和乙醚一起研磨，得到标题化合物(20mg)的白色固体。

30 NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)8.87(bs, 2H); 8.02(s, 1H); 7.88(s, 1H); 7.26(m, 1H); 6.96(m, 1H); 6.86(m, 1H); 4.71(bm, 1H); 4.42(dd, 1H); 3.4-3.0(m, 4H); 2.88-2.79(m, 5H); 2.63-2.38(m, 4H); 0.62(d, 3H); 0.58(d, 3H)。

MS: $m/z = 520[M-Cl]^+$ 。

实施例33

5 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-甲基-酰胺盐酸化物(非对映异构物B)

向中间体77b(37mg)的DCM(1.5ml)溶液中，加入三氟乙酸(1ml)，并将反应得到的溶液在室温下搅拌30分钟，真空浓缩混合物，然后在10%碳酸钾溶液和乙酸乙酯中分配，干燥有机层并真空浓缩，将粗残余物溶于乙醚，并用1 M盐酸的乙醚(1ml)溶液处理，将混合物在室温下搅拌10分钟，然后真空浓缩，并将残余物和乙醚一起研磨，得到标题化合物(20mg)的白色固体。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)9.14-8.89(bs, 2H); 7.96(s, 1H); 7.69(s, 2H); 7.02-6.95(dd, 2H); 6.58(m, 1H); 4.71(d, 1H); 4.45(dd, 1H); 3.5-3.2(m, 4H); 2.95-2.80(m, 5H); 2.6-2.38(m, 4H); 0.87(d, 3H); 0.72(d, 3H)。

15 MS: $m/z = 520[M-Cl]^+$ 。

实施例34

20 2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸 [(3,5-二-三氟甲基-苯基)-环丙基-甲基]-甲基-酰胺盐酸化物(非对映异构物A)

向中间体80(10mg)的甲醇(1ml)溶液中，加入浓盐酸(50 μ L)，并将混合物回流15分钟，真空浓缩混合物，并将残余物与乙醚研磨，得到标题化合物(4mg)的白色固体。

25 NMR(DMSO) δ (ppm)9.33(bm, 1H); 9.16(m, 1H); 8.0(bs, 1H), 7.79(bs, 2H); 7.3(dd, 1H); 6.95(m, 2H), 4.48(dd, 1H), 4.27(d, 1H); 3.5-2.8(m, 9H); 2.34(s, 3H), 1.47(m, 1H); 0.64(m, 1H); 0.45(m, 1H); 0.38(m, 1H); 0.08(m, 1H)。

实施例35

30 [2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-[2-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲酮盐酸化物(非对映异构物A)

向中间体68(172mg)的DCM(5ml)溶液中，加入三氟乙酸(5ml)，并将反应得到的溶液在室温下搅拌30分钟，真空浓缩混合物，然后在10%碳酸钾

溶液和乙酸乙酯中分配，干燥有机层并真空浓缩，将粗残余物溶于乙醚，并用1 M盐酸的乙醚(5ml)溶液处理，将混合物在室温下搅拌30分钟，然后真空浓缩，并将残余物和乙醚一起研磨，得到标题化合物(90mg)的白色固体。

IR(nujol)1656(C=O) cm^{-1} 。

5 NMR(DMSO) δ (ppm)9.23(bs, 1H); 9.17(bs, 2H); 7.89(s, 1H); 7.56(s, 2H); 7.32(dd, 1H); 6.95(dd, 1H), 6.82(dt, 1H); 5.9(m, 1H); 5.72(d, 1H); 5.47(d, 1H); 4.6(dd, 1H); 4.4(m, 1H); 3.4-3.2(m, 6H); 2.94(m, 1H); 2.7(dd, 1H); 2.56(m, 1H), 2.36(s, 3H)。

10 实施例36

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基-酰胺甲磺酸酯

向中间体81(4.9kg)的乙酸乙酯(137.2L)悬浮液中，加入三乙胺(5.63L)，将混合物冷却到0℃，然后在35分钟内加入二叔丁基碳酸氢盐(3.134kg)的乙酸乙酯(24.5L)溶液，在0到5℃下保存，将悬浮液在0℃下搅拌15分钟，继续在20-25℃下搅拌1小时，然后用水(3 x 39.2L)洗涤，再浓缩到24.5L，然后在0℃下，加入三光气(1.97kg)的乙酸乙酯(24.5L)溶液，然后在40分钟内，加入三乙胺(3.28L)，在0到8℃下保存，先将悬浮液搅拌1小时，再在20-25℃下搅拌45分钟，70℃下30分钟，然后在30分钟内，加入用乙酸乙酯(49L)稀释的中间体82和三乙胺(2.6L)，将混合物回流15小时。

将反应混合物冷却到20-25℃，再用10% v/v(36.75L)的氢氧化钠水溶液处理，再用4% v/v(46.55L)盐酸和11.5% p/p(4 x 24.5L)氯化钠洗涤有机相，然后浓缩到14.7L，再用环己烷(39.2L)稀释，通过二氧化硅(4.9Kg)过滤混合物，用CH/AcOEt 85/15洗涤两次(2 x 49L)，将洗脱相(14.7L)冷却到20到25℃，再加入甲基叔丁基醚(49L)和甲磺酸(4.067L)，再用10% v/v(31.85L)的氢氧化钠水溶液洗涤，然后用水(4 x 31.85L)洗涤。浓缩有机相到9.8L，再加入甲基叔丁基醚(49L)，通过5微米过滤器过滤溶液，然后浓缩到9.8L，在20到25℃下，加入MTBE(29.4L)和甲磺酸(1.098L)，将悬浮液回流10分钟，在20到25℃下搅拌10小时，和在0℃下搅拌2小时，然后过滤沉淀物，并用甲基叔丁基醚(4.9L)洗涤，在20 /25℃下真空干燥24小时，得到标题化合物(5.519Kg)的白色固体。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})8.99(\text{bm}, 1\text{H}); 8.66(\text{bm}, 1\text{H}); 8.00(\text{bs}, 1\text{H}); 7.69(\text{bs}, 2\text{H}); 7.27(\text{dd}, 1\text{H}); 7.00(\text{dd}, 1\text{H}); 6.83(\text{m}, 1\text{H}); 5.32(\text{q}, 1\text{H}); 4.47(\text{dd}, 1\text{H}); 3.50-3.20(\text{m}, 4\text{H}); 2.96(\text{m}, 2\text{H}); 2.72(\text{s}, 3\text{H}); 2.37(\text{s}, 3\text{H}); 2.28(\text{s}, 3\text{H}); 1.46(\text{d}, 3\text{H})。$

- 5 $\text{ES}^+:\text{m/z } 492[\text{MH-CH}_3\text{SO}_3\text{H}]^+$ 。
 $\text{ES}^-:\text{m/z } 586[\text{M-H}]^-; 95[\text{CH}_3\text{SO}_3]^-。$

实施例37

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙

10 基]-甲基-酰胺

在0-3℃下，氮气氛围中，向中间体40a(15.6g)的无水THF(94ml)溶液中，加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M/THF(154ml)，将溶液加热回流3小时。慢慢加入37%盐酸(54ml)，在冰浴中保存反应混合物，并在室温下搅拌反应混合物1小时，然后加入水(125ml)和分批加入固体碳酸氢钠(62.4g)，直到pH值达到6.5，并用乙醚(4x 160ml)萃取水相，接着用硫酸钠干燥萃取的混合有机相，过滤固体，并蒸发溶剂，用急骤层析法(硅胶,乙酸乙酯/甲醇7/3)纯化留下的无色油，将得到的产物悬浮在乙醚(220ml)中，并用饱和碳酸氢钠(2x36ml)洗涤，用硫酸钠干燥混合的有机相，并蒸发浓缩，得到白色泡沫状标题化合物(8.7g)。

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})7.78(\text{s}, 1\text{H}); 7.60(\text{s}, 2\text{H}); 7.28(\text{m}, 1\text{H}); 6.85(\text{dd}, 1\text{H}); 6.79(\text{td}, 1\text{H}); 5.53(\text{q}, 1\text{H}); 4.43(\text{dd}, 1\text{H}); 2.9-3.5(\text{m}, 5\text{H}); 2.78(\text{m}, 1\text{H}), 2.71(\text{s}, 3\text{H}); 2.43(\text{s}, 3\text{H}); 1.47(\text{d}, 3\text{H})。$

实施例38

2-(S)-(4-氟代-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-二-三氟甲基-苯基)乙

25 基]-甲基-酰胺盐酸化物

在室温下将实施例37(0.1g)化合物溶于乙醚(0.8ml)中，然后加入在乙醚(0.6ml)中的1M盐酸溶液，将悬浮液在3℃下搅拌3小时，然后过滤并用乙醚(1ml)洗涤，得到标题化合物(0.015g)白色固体。

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\delta(\text{ppm})9.31(\text{bm}, 1\text{H}); 9.11(\text{bm}, 1\text{H}); 8.02(\text{bs}, 1\text{H}); 7.72(\text{bs}, 2\text{H}); 7.28(\text{dd}, 1\text{H}); 7.00(\text{dd}, 1\text{H}); 6.84(\text{m}, 1\text{H}); 5.34(\text{q}, 1\text{H}); 4.54(\text{dd}, 1\text{H}); 3.50-3.20(\text{m}, 4\text{H}); 3.08(\text{m}, 1\text{H}); 2.93(\text{m}, 1\text{H}); 2.73(\text{s}, 3\text{H}); 2.38(\text{s}, 3\text{H}); 1.48(\text{d},$

活性成分 2-60mg/ml

输注溶液(0.9%氯化钠或5%右旋糖) 适量到100ml

可以将制剂包装在小玻璃管或塑料袋中。

5 本发明化合物对NK1受体的亲合力是用该NK1受体结合亲和力的测定方法来确定的。该方法是通过中国仓鼠卵巢(CHO)细胞膜表达化合物从人的NK₁受体重组体转移[3H]-物质P的能力，在体外检测NK₁-受体的亲合力。该亲合力的大小(pKi)用置换剂配位体抑制常数(Ki)的负对数来表示。

所测得的pKi值是本发明典型化合物至少两个检测值的平均值，列表如下：

10	实施例	pki
	1	8.97
	4	8.36
	5	8.67
	8	9.37
15	9	8.81
	10	9
	12	8.7
	14	8.7
	16	9.4
20	18	9.56
	19	9.27
	20	9.46
	21	8.95
	22	9.39
25	23	9.32
	24	9.18
	25	9.32
	28	9.31
	29	8.87
30	30	8.78
	32	8.59

3H)。

药剂例

A. 胶囊/片剂

5	活性成分	20.0mg
	淀粉1500	2.5mg
	微晶纤维素	200.0mg
	交联羧甲纤维素钠	6.0mg
	硬脂酸镁	1.5mg

- 10 将活性成分与另外的赋形剂混合，可将混合物装满胶囊或使用合适的冲压机压成片剂，可以使用传统的方法涂布片剂和包衣。

B. 片剂

	活性成分	20.0mg
15	乳糖	200.0mg
	微晶纤维素	70.0mg
	聚乙烯吡咯烷酮	25.0mg
	交联羧甲纤维素钠	6.0mg
	硬脂酸镁	1.5mg

- 20 将活性成分与乳糖、微晶纤维素和交联羧甲纤维素钠的一部分混合，先将混合物分散在适当的溶剂(即水)中，再用聚乙烯吡咯烷酮粒化，干燥和粉碎后，将粒料与剩余的赋形剂混合。

可以使用合适的冲压机挤压混合物，并使用传统方法涂布片剂和包衣。

C. 丸剂

25	活性成分	2-60mg/ml
	磷酸钠	1.0-50.0mg/ml
	注射用水适量到	1毫升

可以将制剂装在玻璃安瓿瓶或小瓶和注射器中，使用橡皮塞和塑造的/金属的封塞(只有小瓶用)。

30

D. 输注液

34 9.10

36 9.81

通过Eur. Jour.of Pharmacol., 1994.的Rupniak和Williams记载的gerbil foot tapping模型, 来检测NK₁受体键合本发明化合物的能力。

- 5 先口服化合物, 一小时后直接将NK₁激动剂(例如delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹, Me-Leu¹⁰] 物质P(7-11))(3pmol在5 μL icv中)注入动物的脑室中, 使用秒表持续记录3分钟, 由NK₁激动剂(例如, delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹, Me-Leu¹⁰]-物质P(7-11))引起后足叩击持续时间, 能够抑制50%轻叩的测试化合物剂量称为ID₅₀, 以mg/kg表示。另外化合物可以皮下注射或腹膜内注射。

- 10 当口服给药本发明化合物时, 有代表性的结果如下:

实施例号	ED ₅₀ (mg/kj po)
19	0.04
20	0.065
21	0.4
36	0.05

- 15

当给沙鼠施用药理学活性剂量的本发明化合物时, 发现没有副作用。