

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/58

A61K 31/445 A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01817532.5

[43] 公开日 2004年3月17日

[11] 公开号 CN 1483025A

[22] 申请日 2001.10.12 [21] 申请号 01817532.5

[30] 优先权

[32] 2000.10.17 [33] GB [31] 0025354.2

[86] 国际申请 PCT/GB01/04580 2001.10.12

[87] 国际公布 WO02/32867 英 2002.4.25

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.17

[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·阿尔瓦罗

罗马诺·迪法比奥 保罗·马拉格尼

马西亚·坦皮里

玛丽亚·E·特兰奎利尼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书3页 说明书37页

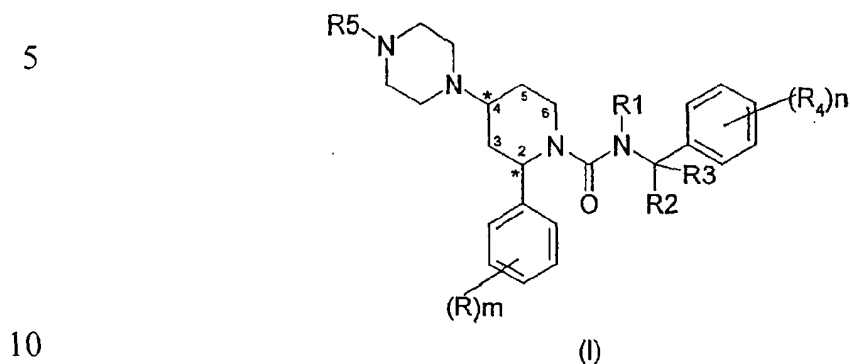
[54] 发明名称 化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物,其中,R代表卤素原子或C₁₋₄烷基;R₁代表C₁₋₄烷基;R₂代表氢或C₁₋₄烷基;R₃代表氢或C₁₋₄烷基;R₄代表三氟甲基;R₅代表氢,C₁₋₄烷基或C(O)R₆;R₆代表C₁₋₄烷基,C₃₋₇环烷基,NH(C₁₋₄烷基)或N(C₁₋₄烷基)₂;m为0或1~3的整数;n为1~3的整数;及药用盐和溶剂合物。本发明还涉及制备上述化合物的方法,及其在治疗由速激肽介导的疾病中的应用。

ISSN 1008-4274

1. 式(I)化合物



其中，

R 代表卤素原子或 C_{1-4} 烷基；

R_1 代表 C_{1-4} 烷基；

15 R_2 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

R_3 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

R_4 代表三氟甲基；

R_5 代表氢， C_{1-4} 烷基或 $C(O)R_6$ ；

R_6 代表 C_{1-4} 烷基， C_{3-7} 环烷基， $NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ ；

20 m 为 0 或 1~3 的整数；

n 为 1~3 的整数；

及药用盐和溶剂合物。

2. 如权利要求 1 所述化合物，其中哌啶环上 2 位的碳原子为 β 构型。

3. 如权利要求 1 或 2 所述化合物，其中 m 为 1 或 2，苯基环上 2 和/

25 或 4 位的每个 R 独立地为卤素原子或 C_{1-4} 烷基。

4. 如权利要求 1~3 任何一项所述化合物，其中 n 为 2， R_4 在苯基环 3，5 位。

5. 如权利要求 1~4 任何一项所述化合物，其中，苯基环上 2 和/或 4 位每个 R 独立地为卤素或甲基， R_4 在 3，5-位， R_1 为甲基， R_2 ， R_3 独立地为氢或甲基， R_5 为甲基，异丙基，或 $C(O)$ 环丙基， $C(O)CH_3$ ， $C(O)NHCH_3$ 或 $C(O)N(CH_3)_2$ ，m 为 1 或 2，n 为 2。

30

6. 化合物选自：
- 4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-5 (3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基酰胺；
- 4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基酰胺；
- 10 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]甲基酰胺；
- 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(S)-哌嗪-1-基-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸，(3, 15 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基酰胺；
- 4-(S)-(4-环丙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(R)-(4-环丙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 20 4-(S)-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(R)-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-25 苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸，二甲基酰胺；
- 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-羧酸，甲基酰胺；
- 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪；
- 30 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；

4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺;

及药用盐和溶剂合物。

7. 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸, [1-5 (R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]甲基酰胺甲磺酸盐。

8. 如权利要求 1~7 任何一项所述化合物用于治疗。

9. 如权利要求 1~7 任何一项所述化合物用于制备治疗包括 P 物质和其他神经激肽在内速激肽介导的疾病的药物中的应用。

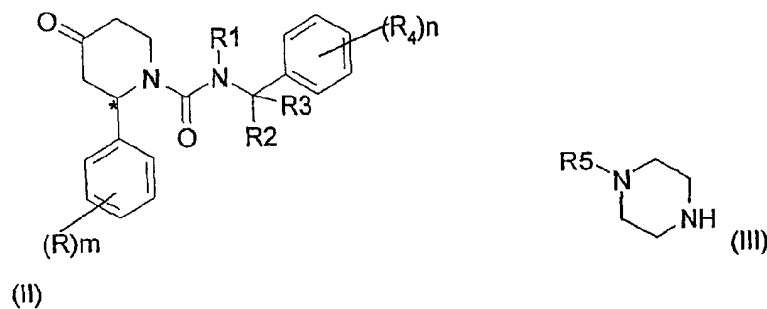
10. 如权利要求 1~7 任何一项所述化合物用于治疗包括 P 物质, 其他神经激肽在内速激肽介导的疾病。

11. 一种包括如权利要求 1~7 任何一项所述化合物, 与一种或多种药用载体或赋形剂混合形成的药物组合物。

12. 一种给包括人在内的哺乳动物的治疗方法, 特别是用于治疗包括物质 P 和其他神经激肽在内的速激肽介导的疾病的疾病的治疗, 包括给予有效剂量的权利要求 1~7 任何一项所述化合物。

13. 一种如权利要求 1~7 任何一项所述化合物的制备方法, 包括式(II)化合物, 与哌嗪衍生物(III), 在合适的金属还原剂存在下反应, 必要或需要的时候, 接着使用一种或多种下面步骤:

20 i) 以盐或溶剂合物的形式分离出化合物;
ii) 式(I)化合物或衍生物分离为对映体。



化合物

5 发明领域

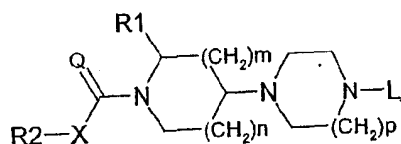
本发明涉及哌啶衍生物，制备方法，药物组合物及其医学应用。

本发明特别涉及新化合物，为包括 P 物质、其他神经激肽(neurokinin) 在内的速激肽的强效特异性拮抗剂。

10 发明背景

WO97/16440 描述了如通式的 1-(1, 2-二取代哌啶基)-4-取代哌啶衍生物。

15



20

其中 n, m 尤其为 1, p 为 1; Q 尤其为氧; X 为共价键或二价的 -O-, -S-, NR³ 官能团; R³ 为氢或 C₁₋₆ 烷基; R¹ 尤其为 Ar¹; R² 尤其为 Ar²C₁₋₆ 烷基, 其中 Ar², Ar¹ 特别为苯基, 可被 1, 2 或 3 个取代基取代, 每个取代基独立地选自卤素, C₁₋₄ 烷基, 卤素 C₁₋₄ 烷基; L 特别为氢, C₁₋₆ 烷基或 L 为式-(CHR⁴)_rC(O)Y¹R⁷的官能团, 其中 r 为 0, 1, 2, 3 或 4; Y¹ 特别为 NH 或 N(C₁₋₆ 烷基), 或 Y¹ 为共价键; R⁷ 特别为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。这些化合物为速激肽拮抗剂。

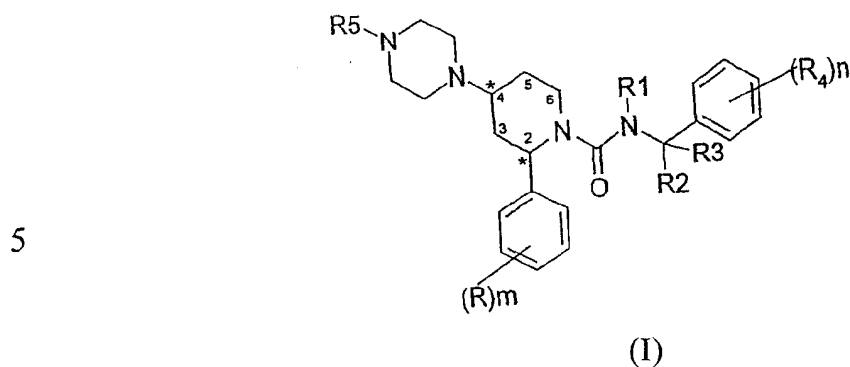
25

我们发现一类独特的化合物, 在上述专利中没有明确公开, 这类化合物具有特殊的性质。

我们发现, 通过选择特定的取代基(即, 在哌啶环上, 4-位为哌啶-1-基, 1-位为取代的苯基烷基酰胺基团, 2-位为取代的苯基)获得一类化合物对速激肽介入的疾病具有有利的治疗特性。

本发明提供式化合物(I)

30



其中，R 代表卤素原子或 C₁₋₄ 烷基；

R₁ 代表 C₁₋₄ 烷基；

10 R₂ 代表氢或 C₁₋₄ 烷基；

R₃ 代表氢，或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 代表三氟甲基；

R₅ 代表氢，C₁₋₄ 烷基或 C(O)R₆；

R₆ 代表 C₁₋₄ 烷基，C₃₋₇ 环烷基，NH(C₁₋₄ 烷基)或 N(C₁₋₄ 烷基)₂；

15 m 为 0 或 1~3 的整数；

n 为 1~3 的整数；

及药用盐和溶剂合物。

本发明的其他技术方案提供式(I)化合物，药用盐和溶剂合物，其中

R 代表卤素原子或 C₁₋₄ 烷基；

20 R₁ 代表 C₁₋₄ 烷基；

R₂ 代表氢或 C₁₋₄ 烷基；

R₃ 代表氢或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 代表三氟甲基；

R₅ 代表氢，C₁₋₄ 烷基或 C(O)R₆；

25 R₆ 代表 C₁₋₄ 烷基；

m 为 0 或 1~3 的整数；

n 为 1~3 的整数。

通式(I)化合物的合适药用盐，包括与药用有机或无机酸形成的加酸盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，烷基-或芳基磺酸盐(如，甲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，延胡索酸盐，马来酸盐。

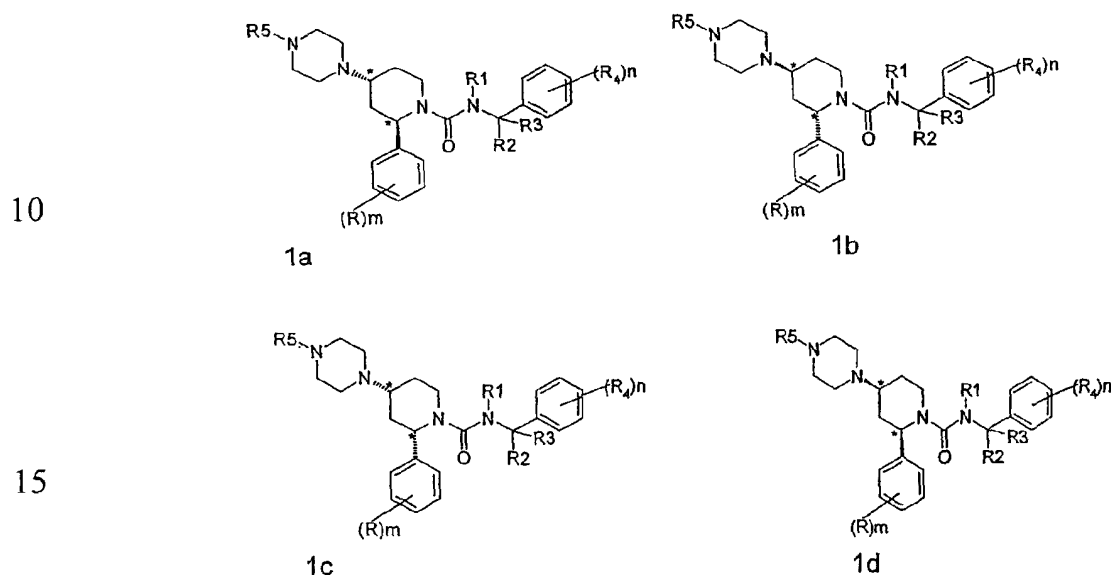
30

溶剂合物可以，如，为水合物。

依照本发明，下文提及的化合物包括式(I)化合物，它们药用加酸盐以及药用溶剂合物。

通式(I)化合物合适的药用盐可以结晶和/或无定型或混合物的形式得到。

本领域普通技术人员会意识到式(I)化合物至少包括 2 个手性中心(即在式(I)中用*显示的碳原子)，这些可用式(1a, 1b, 1c, 1d)表示。



楔形键表明该键在纸面的上面，指征为 β 构型。虚线键表明该键在纸面的下面，指征为 α 构型。

20 通常，下文中命名的特定化合物中，2 位 β 构型对应为 R 构型，4 位 β 构型对应为 S 构型。2 位 α 构型对应为 S 构型，4 位 α 构型对应为 R 构型。2, 4 位 R 或 S 构型判别按照 Cahn, Ingold, Prelog 规则(Experientia 1956, 12, 81)进行。

25 1a, 1b 中哌啶环上手性碳原子构型在下文中定义为反式构型，1c, 1d 中定义为顺式构型(syn configuration)。

式(I)化合物可能有更多不对称碳原子。因此，当 R^2 , R^3 为不同基团时，式(I)化合物至少有 3 个不对称碳原子。

可以理解，所有的对映体，非对映体及其混合物都包含在本发明的发明范围中。

30 这里使用的作为官能团或官能团部分的烷基术语指包含 1~4 碳原子的直链或支链烷基；这些官能团的例子包括甲基，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_{3-7} 环烷基指 3~7 碳原子的非芳香单环烃环，如，环丙基，环丁基，环戊基，环己基或环庚基。

5 优选的一组式(I)化合物是那些哌啶环 2-位碳原子为 β 构型。该组中，特别优选 4 位碳原子为 β 构型的化合物。

当 R 代表卤素，合适的为氯或更优选氟；或当 R 为 C_{1-4} 烷基，合适的为甲基或乙基，其中 m 为 0 或 1~2 的整数。

R_2 或 R_3 合适的官能团包括氢，甲基，乙基或丙基。

R 优选卤素(如氟)和/或 C_{1-4} 烷基(如甲基)，m 优选 0 或 1~2 的整数。

10 R_1 优选甲基。

R_2 优选氢原子或甲基。

R_3 优选氢原子或甲基。

R_5 优选氢原子，甲基，异丙基或 C(O)环丙基，C(O)CH₃，C(O)NHCH₃ 或 C(O)N(CH₃)₂。

15 优选的一组式(I)化合物是那些，其中每个 R 独立地为卤素(如氟)或 C_{1-4} 烷基(如甲基)，其中 m 为 0，1 或 2。更优选 m 为 1 或 2。该组中，特别优选 R 在苯基环的 2 和/或 4 位。

其中 n 为 2 的式化合物(I)，代表一组优选的化合物。该组中， R_4 更优选在苯基环的 3 和 5 位。

20 另外优选的一组式(I)化合物为，其中 R_1 为甲基， R_2 或 R_3 独立地代表氢或甲基。

特别优选的一组式(I)化合物为，其中 2 和/或 4 位的每个 R 独立地为卤素或甲基， R_4 在 3，5 位， R_1 为甲基， R_2 和 R_3 独立地为氢或甲基， R_5 为甲基，异丙基或 C(O)环丙基，C(O)CH₃，C(O)NHCH₃ 或 C(O)N(CH₃)₂，m 为 25 1 或 2，n 为 2。

依据本发明，优选化合物为：

4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；

30 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1 羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；

4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，(3, 5-

- 双-三氟甲基-苯甲基)-甲基酰胺；
- 4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基酰胺；
- 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-羧酸，[1-5 (R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]甲基酰胺；
- 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(S)-哌嗪-1-基-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸，(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基酰胺；
- 10 4-(S)-(4-环丙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(R)-(4-环丙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(S)-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基酰胺；
- 15 4-(R)-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸，二甲基酰胺；
- 20 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-羧酸，甲基酰胺；
- 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪；
- 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-25 双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；
- 4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺；及
- 药用盐(如盐酸盐，甲磺酸盐，硫酸，对甲苯磺酸盐)或溶剂合物。
- 本发明其他优选化合物为：
- 30 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸，[1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺甲磺酸盐；

4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺硫酸盐;

4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, (3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基酰胺盐酸盐。

5 本发明特别优选的化合物为:

4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺甲磺酸盐;

10 本发明的化合物在体内体外为包括 P 物质和其他神经激肽在内的速激肽的拮抗剂, 因此, 对包括 P 物质, 其他神经激肽在内的速激肽介入的疾病治疗有用。

NK1-受体结合亲和力由化合物体外替代中国鼠卵巢(CHO)细胞膜表达的重组人NK1受体中 $[^3\text{H}]$ -P物质(SP)的能力来确定。

15 CHO细胞膜用Dam T.和Quirion R.法的改良法(Peptides, 7:855-864, 1986)制备得到。配体结合实验在0.4ml的50mM HEPES, pH7.4, 包含3mM MnCl_2 , 0.02%BSA, 0.5nM $[^3\text{H}]$ P物质(30÷56Ci/mmol, Amersham)中进行, 膜终浓度为25ug的蛋白/毫升, 还包括受试化合物。孵育在室温下进行40min。非特异性结合用过量的P物质(1 μM)测定, 大约为总结合的6%。

20 本发明的化合物进一步通过测定它们的抑制效果的功能分析来表征。人NK1-CHO细胞用P物质刺激, 受体激活用检测胞苷二磷二酰甘油酯(CDP-DAG)积聚来评价, 后者为磷脂酰肌糖二磷酸酯(phosphatidylinositol diphosphate)的脂核苷前体。在 Li^+ 存在下, CDP-DAG积聚为受体介导磷脂酶C(PLC)激活的结果(Godfrey, Biochem.J. 1989, 258:621-624)。Ferraguti等详细介绍了该方法(Mol. Cell. Neurosci. 1994, 5:269-276)。

25 本发明的化合物对NK1受体的作用用常规检测就可以判断。穿透中枢神经系统, 与NK1受体结合的能力, 用Rupniak及Williams描述的沙鼠足敲打模型(gerbil foot tapping model)(Eur. J. of Pharmacol. 1994), 在体内沙鼠实验中, 它们对脑室应用P物质导致的行为变化的抑制作用来证实。

30 本发明的化合物对治疗CNS疾病有用。特别是对治疗或预防主要的抑郁疾病有用, 包括双极(bipolar)抑郁, 单极(unipolar)抑郁, 有或无精神病特征的单一(single)或再发的主要抑郁发作, 精神分裂症特征, 忧郁症特征, 非典型特征或产后发作, 也对焦虑, 惊慌症有治疗作用。其他情绪疾病,

包含在主要抑郁疾病术语中，包括早或晚期发作、有或非典型特征的心境恶劣疾病；神经症抑郁，外伤后紧张疾病，社交恐怖症；早期或晚期发作，有沮丧情绪的 Alzheimer 型痴呆；伴随抑郁情绪的血管性痴呆；由酒精，苯丙胺类，可卡因，迷幻剂，吸入麻醉药类(inhalants)，鸦片剂，苯环己哌啶(phencyclidine)，镇静剂，催眠剂，抗焦虑药，其他物质等引起的情绪疾病；抑郁类型的情感分裂疾病，和伴随抑郁情绪调节(adjustment)疾病。主要抑郁疾病也许来源于通常医学健康状况包括，不仅限于，心肌梗塞(myocardial infarction)，糖尿病，早产或流产等。

本发明的化合物常规试验中，如在绒-人恐吓试验(marmoset human threat test)(Costall 等，1988)中也发现有抗焦虑活性。

本发明的化合物也可作为止痛剂。特别是对外伤疼痛治疗有用，如手术后疼痛；外伤撕裂疼痛，如臂丛(brachial plexus)；慢性疼痛，如关节炎疼痛，如发生在骨，风湿性或牛皮癣患者的关节炎；神经性疼痛，如疱疹后神经痛，三叉神经痛，部分或脉间神经痛，纤维肌痛，灼痛，外周神经病，糖尿病患者的神经病，化疗导致的神经病，AIDS 相关的神经病，枕部神经痛，膝状弯曲神经痛，舌咽神经痛，反射交感神经营养失调，幻肢疼痛；多种形式的头痛，如偏头痛，急性或慢性紧张性头痛，颞下颌疼痛，上颌骨窦疼痛，丛(cluster)头痛；牙痛；肿瘤疼痛；内脏起源疼痛；胃肠道疼痛；神经夹住疼痛；运动损伤疼痛；痛经；月经疼痛；脑膜炎；蛛网膜炎；肌肉骨骼疼痛；背下部(low back)疼痛，如脊骨狭窄症(spinal stenosis)；下垂盘(prolapsed disc)；坐骨神经痛；咽疼；强硬脊椎炎；痛风；烧伤；伤疤疼痛；发痒；脑丘疼痛，如中风后脑丘疼痛。

本发明的化合物对治疗睡眠疾病也有用，包括举名困难(dysomnia)，失眠症，睡眠呼吸暂停，嗜眠发作，生理节奏模式(circadian ritmic)疾病。

本发明的化合物对治疗或预防认知疾病也有用。认知疾病包括痴呆，遗忘疾病以及其他没有说明的认知疾病。

此外，本发明的化合物可作为没有记忆和/或认知不全的健康人的记忆和/或认知提高剂。

本发明的化合物多种物质的耐受及依赖性的治疗也有用。如，对尼古丁，酒精，咖啡因，苯环己哌啶(苯环己哌啶类化合物)依赖性的治疗有用，或对鸦片剂(如大麻，海洛因，吗啡)或苯二氮焯类(benzodiazepine)耐受和依

赖的治疗有用；对可卡因，镇静剂(sedative ipnotic)，苯丙胺或苯丙胺胺相关的药(如右旋苯丙胺，甲基苯丙胺)的成瘾或及其组合物的治疗有用。

本发明的化合物作为抗炎性药也有用。特别是对治疗哮喘，流行性感
冒，慢性支气管炎，风湿性关节炎中的炎症治疗；胃肠道炎性疾病的治疗，
5 如 Crohn 氏疾病，溃疡性肠炎，炎性肠疾病，非甾类抗炎性药诱导的损伤；
炎性皮肤病，如疱疹和湿疹；膀胱的炎性疾病，如膀胱炎和 urge 失禁；
眼，牙齿炎症的治疗有用。

本发明的化合物对过敏性疾病的治疗也有用，特别是过敏性皮肤病，
如风疹，呼吸道(airways)过敏性疾病，如鼻炎。

10 本发明的化合物对呕吐的治疗也有用，如，反胃，恶心，呕吐。呕吐
包括急性呕吐，延迟(delayed)性呕吐，预期性(anticipatory)呕吐。本发明的
化合物对无论是什么原因导致呕吐的治疗有用。如，药物导致的呕吐，如
肿瘤化疗药，如烷化剂，例如环磷酰胺，卡莫司汀，罗莫司丁，苯丁酸氮
芥(chlorambucil)；细胞毒性抗生素，例如放线菌素 D，阿霉素，丝裂霉素-
15 C，博来霉素；抗代谢药，例如阿糖胞苷，甲氨蝶呤，5-氟尿嘧啶；长春花
生物碱类，例如依托泊苷，长春碱，长春新碱；其他类，如顺铂，达卡巴
嗪，甲基苄肼和羟基脲；及其联合用药；放射病；放射治疗，例如胸或腹
部辐照，如在肿瘤的治疗中；毒药；毒素，如代谢疾病或传染引起的毒素，
如胃炎，或细菌或病毒感染胃肠道期间释放的毒素；怀孕；前庭疾病，如
20 运动病，眩晕，头昏眼花，Meniere 氏疾病；手术后疾病；胃肠道阻塞；胃
肠道运动低下；内脏疼痛，如心肌梗塞或腹膜炎；偏头痛；颅内高压；颅
内低压(如高原疾病)；鸦片类止痛剂，如吗啡；胃-食管返流疾病，酸消化
不良，过于沉溺于(over-indulgence)食物或饮料，酸胃(acid stomach)，酸腐
胃(sour stomach)，反酸(waterbrash)/反胃，胃灼热，如偶尔发生的胃灼热，
25 夜间胃灼热，膳食诱导胃灼热，消化不良。

本发明的化合物对胃肠道疾病的治疗也有用，如易发的(irritable)肠综
合症；皮肤疾病，如牛皮癣，瘙痒，晒斑；血管痉挛性疾病，如咽疼，血
管性头痛，Reynaud 氏疾病；脑缺血，如脑血管痉挛下面蛛网膜下出血；形
成纤维性组织和胶原质疾病，如硬皮病，嗜曙红细胞肝蛭症(eosinophilic
30 fascioliasis)；免疫增加或抑制相关的疾病，如全身红斑狼疮；风湿疾病，如
肌风湿病(fibrositis)；以及咳嗽。

本发明的化合物对抑郁状态，焦虑，惊慌症的治疗特别有用。抑郁状态包括主要的抑郁疾病，包括双极(bipolar)抑郁，单极(unipolar)抑郁，有或无精神病特征的单一(single)或再发的主要抑郁发作，精神分裂症特征，忧郁症特征，非典型特征或产后发作，早期或新近发作、有或非典型特征的精神抑郁疾病，神经症的抑郁，社交恐怖症；早期或新近发作、有沮丧情绪的 Alzheimer 型痴呆；伴随抑郁情绪的血管性痴呆；由酒精、苯丙胺类、可卡因、迷幻剂、吸入麻醉药类(inhalants)、鸦片剂、苯环己哌啶，镇静剂、催眠剂、抗焦虑药及其他物质等引起的情绪疾病；抑郁类型的情感分裂疾病。

10 本发明的化合物可与其他活性物质联合用药，如 5HT3 拮抗剂，5-羟色胺激动剂，选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)，去甲肾上腺素(noradrenaline)再摄取抑制剂(SNRI)，三环类抗抑郁药或多巴胺抗抑郁剂。

可与本发明的化合物联合用药的合适的 5HT3 拮抗剂包括，如奥丹西隆，格雷西隆，甲氧氯普胺。

15 可与本发明的化合物联合用药的合适的 5-羟色胺激动剂包括磺马曲坦，阿义马林(rauwolscine)，育亨宾，甲氧氯普胺。

可与本发明的化合物联合用药的合适 SSRI 包括氟克西汀(flouxetine)，西酞普兰，法莫克西汀，氟伏沙明，帕罗西汀，咧达平，sertraline，泽麦定。

20 可与本发明的化合物联合用药的合适的 SNRI 包括万拉法新，瑞波西汀。

可与本发明的化合物联用的合适三环类抗抑郁药包括丙咪嗪，阿米替林，氯咪嗪(chlomipramine)，去甲普林。

可与本发明的化合物联合用药的合适的多巴胺能抗抑郁药包括丁氨苯丙酮(bupropion)，安扑定。

25 应该认识到合并或组合用药的化合物可以同时(相同或不同剂型)或按序给药。

本发明因此提供了用于特别是在人类医学中治疗的式(I)化合物或药用盐以及溶剂合物。

30 本发明的另一个方面也提供了式(I)化合物或药用盐或溶剂合物在制备，用来治疗由包括 P 物质，其他神经激肽在内的速激肽介导的疾病的药物中的应用。

本发明另外或进一步提供了一种方法，用来治疗哺乳动物中，包括人中，特别是用来治疗包括物质 P，和其他神经肽的速激肽介导的疾病，包括给予有效剂量的式(I)化合物或药用盐。

5 应意识到，所指的治疗也包括已确证症状的预防和减轻。式(I)化合物可以化学原料的形式给药，但优选活性成分以一定药物剂型形式给药。

因此，本发明也提供了一种药物组合物，包括至少一种式(I)化合物或药用盐，并用任何一种方便的途径的配制用药。这些药物组合物更优选为一种适合医用的形式，特别是人医用形式，用一种或多种药用载体或赋形剂能方便地以常规手段配制。

10 因此，式(I)化合物可制备成以口服，口腔，胃肠外，局部(包括眼，鼻)，贮存(depot)或直肠方式的给药的剂型或制备成合适的吸入或吹入(经口或鼻)给药的剂型。

口服给药，药物组合物可以，如，片剂或胶囊的形式给药，用常规方法与药用赋形剂制备得到，如粘合剂(如预先胶体化的玉米淀粉，聚乙烯吡咯烷酮或羟基丙基甲基纤维素)；填充剂(如乳糖，微结晶纤维素或磷酸氢钙)；润滑剂(如硬脂酸镁，滑石或二氧化硅)；崩解剂(如马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠)；或润湿剂(如月桂基硫酸钠)。片剂用本领域普通技术人员熟悉的方法进行包衣。口服给药液体制剂可制备成，如，溶液，糖浆或混悬液，或它们也可作为干态制品，使用前加入水或其他合适的媒介物。这些液体制剂用药用辅料，参常规方法制备得到，如混悬剂(如山梨醇糖浆，纤维素衍生物或氢化食用脂肪)；乳化剂(如卵磷脂或阿拉伯树胶)；非水溶媒(如杏仁油，油酯，乙醇或分级植物油)，防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。制备也可以包括适当的缓冲盐，芳香剂，着色剂，甜味剂。

口服给药制剂也可适当地配制成活性化合物控释释放剂型。

25 口腔给药，组合物可以片剂或菱形(lozenges)剂形式，用常规方式配制。

本发明的化合物可配制成胃肠外给药剂型，用大剂量注射或连续输液方式给药。注射配方可以单位剂量形式，如装在安瓿或多剂量容器，加入防腐剂。组合物可以制备成如以油状物或水溶媒的混悬液，溶液或乳状液形式，可以包含配制试剂，如混悬，稳定和/或分散剂。或者，活性成分可以粉末的形式存在，使用前加入合适的溶媒，如无菌无热原水。

30 本发明的化合物配制成软膏，乳膏，凝胶，洗剂，阴道栓剂，气雾剂

或滴剂(如眼,耳或鼻滴剂),用于局部给药。软膏,乳膏可以,如,用水或油状物基质与合适的增稠剂(thickening)和/或成胶剂(gelling)配制而成。眼用的软膏制剂用无菌成分,按照无菌的方式制备。

5 洗剂可用水或油类基质配制,通常也包含一种或多种乳化剂,稳定剂,分散剂,混悬剂,增稠剂(thickening),或着色剂。滴剂可用水或非水基质来配制,也由一种或多种分散剂,稳定剂,增溶剂或混悬剂组成。它们也可以含有防腐剂。

本发明的化合物配制成直肠组合物,如栓剂或留置(retention)灌肠剂,如,包含常规栓剂基质,如,可可油或其他甘油酯。

10 本发明的化合物也可制备贮存(depot)剂型。这种长期作用的剂型可以植入(implantation)方式给药(如皮下或肌肉)或用肌肉注射。因此,如,本发明的化合物可用合适的聚合物或憎水材料(如作为合适油中的乳液)或离子交换树脂,或难溶衍生物,如,难溶盐,加以配制。

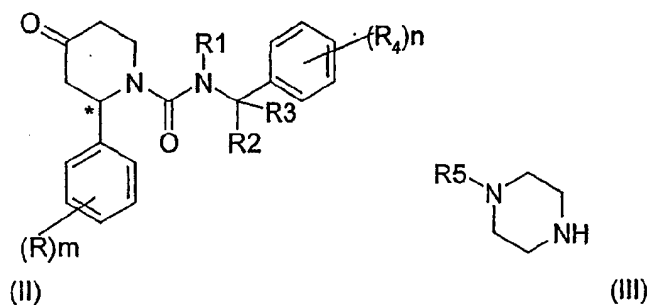
15 鼻内给药,本发明的化合物可配制成溶液给药,通过合适的定量或单一剂量装置或作为与合适的载体混合的粉末用合适的输送装置给药。

本发明的化合物的建议剂量为约每天 1~1000mg。应根据病人的年龄,身体状况需要对剂量作出常规调整。精确的剂量最终应由在场的医师或兽医决定。剂量依赖给药途径,特别是选择的化合物。

20 式(I)化合物,盐及溶剂合物,可用下文描述的通用方法制备。在下文描述中,除另有说明, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, m, n, 与前述定义式(I)化合物中的意思一致。

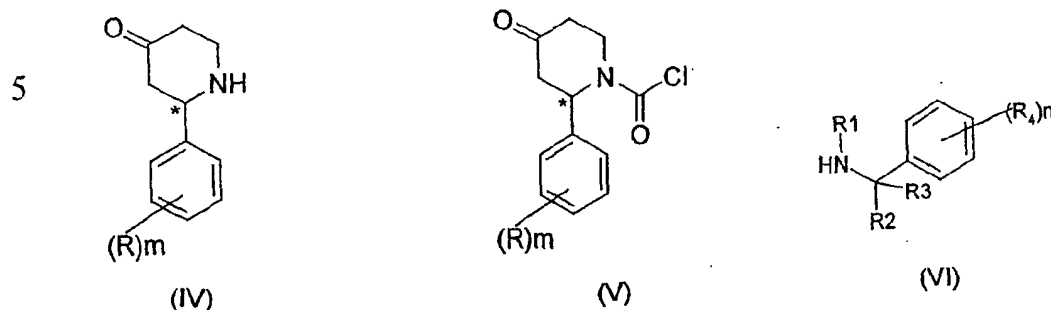
式(I)化合物可由还原性 N-烷基化,由式(II)化合物与哌嗪衍生物(III),在非质子溶剂,如二氯乙烷;合适的金属还原剂,如硼氢化钠或三乙酰氧硼氢化钠存在下制备得到。

25



30

式(II)化合物可以由，式(IV)化合物与三光气在非质子溶剂，如二氯甲烷；有机碱，如三乙基胺存在下，形成中间体酰氯化合物(V)，需要的时候可以分离出来，接着化合物(V)与胺化合物(VI)反应制备得到。



10 反应方便地在非质子溶剂，如烃，卤代烃，如二氯甲烷或醚，如四氢呋喃，任选在碱存在下，如叔胺，如二异丙基乙基胺中进行。

如果想将式(I)化合物以盐的形式分离出来，如药用盐，可用式(I)化合物的游离碱形式与适当量的合适酸，在合适的溶剂，如醇(如乙醇或甲醇)，酯(如乙酸乙酯)或醚(如乙醚或四氢呋喃)中制备得到。

15 药用盐也可从式(I)化合物的其他盐，包括其他药用盐，用常规方法制备得到。

式(III)，(IV)，(V)，(VI)化合物可用制备已知化合物的类似方法制备得到。

20 式(I)化合物可方便地从溶剂分子中分离出来，通过结晶或蒸发适当的溶剂得到相应的溶剂合物。

当需要通式(I)化合物特定的对映体时，可以用常规方法，如分离式(I)化合物相应的对映体混合物。如，式(I)化合物特定对映体可用手性 HPLC 方法从相应的式(I)化合物对映体混合物中分离得到。

25 或者，通式(I)化合物对映体也可用这里描述的任何一种通用方法，从适当的光学活性中间体合成。

例如，需要的对映体可从相应的式(IV)手性哌啶-4-酮，按照上述描述的从化合物(IV)制备式(I)化合物的方法制备，接着用常规方法分离式(I)化合物的非对映体混合物。

30 手性化合物(IV)可从相应的外消旋化合物(IV)，按照常规程序制备得到，如与合适的光学活性酸成盐，用常规手段分离得到的非对映体盐，如层析，结晶，然后水解非对映体盐。过程中合适的光学活性酸为 L(+)-苯乙

醇酸(mandelic acid)。

本发明的其他技术方案中，手性化合物(IV)可用 Comins 反应(Journal Americal Chemical Society 1994, 116, 4719-4728)，接着还原 2, 3-二氢-1H-吡啶-4-酮衍生物成哌啶-4-酮衍生物制备得到。还原反应可以用氢气，金属
5 催化剂实现，如附着在合适的载体如碳或氧化铝上的钯。反应在溶剂，如酯，如乙酸乙酯中进行。

本发明的其他技术方案中，式(I)化合物的对映体可以从手性胺(VI)，按照上述任何一种从胺(V)制备(I)式化合物的方法，制备得到。

手性胺(III)可从相应的外消旋胺(III)，用任何一种常规的方法，如与合
10 适的光学活性酸成盐，制备得到。

本发明用下面中间体和实施例进一步例举说明，但并不是对本发明的限制。中间体及实施例中，除另有说明外，熔点(m.p.)在 Buchi 熔点仪上测定，未经校正。R.T.或 r.t.指室温。

红外光谱(IR)在氯仿或液体石蜡(nujol solution)中利用 FT-IR 仪测定。
15 质子磁共振(NMR)谱在 400 或 500MHz Varian 仪器上测定，化学位移用 ppm(δ)报告，以残留溶剂线作内标。裂分谱型表示为，s，单重峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；b，宽峰。质谱(MS)在 VG Quattro 质谱仪上测定。旋光在 20℃用 Jasco DIP360 仪器(I=10cm, 池体积=1mL, λ =589nm)测量。快速硅胶层析在 230-400 目硅胶(Merck AG Darmstadt,
20 Germany)上进行。T.I.c.指薄层层析，在 0.25mm 硅胶板(60F-254 Merck)上进行，UV 光下观看。

溶液用无水硫酸钠干燥。

二氯甲烷在氯化钙上重蒸，四氢呋喃在钠上重蒸。

下面为文中所用缩写：AcOEt=乙酸乙酯，CH=环己烷，DCM=二氯甲
25 烷，DIPEA=N,N 二异丙基乙基胺，DMF=N,N'-二甲基甲酰胺，Et₂O=乙醚，EtOH=乙醇，MeOH=甲醇，TEA=三乙胺，THF=四氢呋喃。

中间体 1

1-(苯甲基氧羰基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,3-二氢-4-吡啶酮

在 r.t.氮气氛下，少量碘加入到镁片屑(13.2g)的无水 THF(300mL)混悬
30 液中，然后混合物剧烈回流 20 分钟。向混悬液中，加入 15%2-溴-5-氟-甲
苯(52.5mL)的无水 THF 溶液(300mL)。混悬液加热，剧烈回流直至棕色消失。

剩余的溴化物溶液用 1 小时滴加到回流的混悬液中，继续搅拌 1 小时。格利雅(Grignard)试剂溶液滴加到吡啶鎓盐中，后者在-23℃用氯甲酸苯甲酯(48.7mL)，4-甲氧基吡啶(25mL)在无水 THF(900mL)中制备得到。

得到的溶液-20℃搅拌 1 小时，恢复到 20℃，加入 10%盐酸溶液 5 (560mL)，水层用 AcOEt 萃取(2x750mL)。合并有机萃取相，用 5%碳酸氢钠溶液(600mL)洗，盐水洗(600mL)，部分减压浓缩。20℃用 1 小时滴加 CH(400mL)，混合物搅拌 30 分钟，过滤，得到标题化合物，为白色固体(66g)。

IR(液体石蜡, cm^{-1}):1726, 1655(C=O), 1608(C=C).

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)8.19(d, 1H); 7.31-7.18(m, 5H); 7.08(m, 2H); 10 6.94(dt, 1H); 5.77(d, 1H); 5.36(d, 1H); 5.16(2d, 2H); 3.26(dd, 1H); 2.32(d, 1H); 2.26(s, 3H).

MS(ES/+): $m/z=340$ [MH]⁺.

中间体 2

2-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-酮

15 方法 A

2-甲基-4-氟-苯甲醛(4g)加入到 4-氨基丁-2-酮乙二醇缩醛(3.8g)的无水苯(50mL)溶液中，在 r.t. 氮气氛下搅拌。1 小时后，混合物加热回流 16 小时，冷至 r.t.。溶液缓慢加入到回流的对甲苯磺酸(10.6g)无水苯(50mL)溶液中，后者在 Dean-Stark 装置中先回流 1 小时。3.5 小时后，粗品溶液冷却，用饱和碳酸钾溶液调节至碱性，AcOEt(50mL)萃取。水相用 AcOEt(3x50mL)和 Et₂O(2x50mL)萃取。干燥有机层，减压浓缩，得到黄色粘稠油状物(7.23g)。部分粗混合物(3g)溶解在 6N 盐酸溶液(20mL)中，60℃搅拌 16 小时。溶液用固体碳酸钾碱化，DCM(5x50mL)萃取。合并有机相，经盐水洗(50mL)，干燥，减压浓缩，得到标题化合物(2.5g)黄色粘稠油状物。

25 方法 B

L-selectride(1M 的无水 THF 溶液, 210mL)，用 80 分钟滴加到中间体 1(50g)的无水 THF(1065mL)溶液，后者先在氮气氛下冷至-72℃。45 分钟后，滴加 2%碳酸氢钠溶液(994mL)，溶液用 AcOEt 萃取(3x994mL)。合并有机相，水洗(284mL)，盐水洗(568mL)。干燥有机相，减压浓缩得到 1-苯甲基 30 氧羰基-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-酮，为淡黄色粘稠油状物(94g)，以粗品使用。

粗品(94g)溶解在 AcOEt(710mL)中, 在氮气氛下加入 10%Pd/C(30.5g)。浆状物在 1 大气压下氢化 30 分钟。混合物滤过 Celite, 有机相减压浓缩得到 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-酮粗品, 为黄色油状物。该物质 r.t 下溶解在 AcOEt(518mL)中, 加入外消旋樟脑磺酸(48.3g)。混合物 r.t 搅拌 18 小时, 5 固体化合物过滤, AcOEt(2x50mL)洗, 真空干燥 18 小时, 得到 2-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-酮 10-樟脑磺酸盐, 为淡黄色固体(68.5g)。(M.p.:167-169C-NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)9.43(bs, 1H); 9.23(bs, 1H); 7.66(dd, 1H); 7.19(m, 2H); 4.97(bd, 1H); 3.6(m, 2H); 2.87(m, 3H); 2.66(m, 1H); 2.53(m, 2H); 2.37(s+d, 4H); 2.22(m, 1H); 1.93(t, 1H); 1.8(m, 2H); 1.26(m, 2H); 1.03(s, 3H); 0.73(s, 10 3H).

该物质(68.5g)悬浮在 AcOEt(480mL)中, 加入饱和碳酸氢钠(274mL)搅拌。分离出有机层, 水洗(274mL)。干燥有机相, 减压浓缩得到标题化合物(31g), 为橙黄色油状物。

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.49(dd, 1H); 7.00(m, 2H); 3.97(dd, 1H); 3.27(m, 15 1H); 2.82(dt, 1H); 2.72(bm, 1H); 2.47(m, 1H); 2.40(m, 1H); 2.29(s, 3H); 2.25(dt, 1H); 2.18(m, 1H).MS(ES/+):m/z=208[MH]⁺.

中间体 3

2-(4-氟-2-甲基-苯基)4-氧-哌啶-1-羧酸, (3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基酰胺

20 将三光气(1.43g)的无水 DCM 溶液(10mL)加入到中间体 2(2.5g), DIPEA (8.4mL)的无水 DCM(20mL)溶液中, 后者先在氮气氛下冷至 0℃。溶液 0℃ 搅拌 2 小时, 然后加入(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)甲基胺盐酸盐(5.63g)和 DIPEA(3.34mL)。混合物在氮气氛下 r.t 搅拌 14 小时。混合物经 AcOEt(50mL)萃取, 冷 1N 盐酸溶液(3x20mL)洗, 盐水洗(10mL)。干燥有机层, 减压浓 25 缩, 残留物经快速层析(AcOEt/CH₃:7)纯化, 得到标题化合物, 为白色泡沫 (3.85g)。

IR(液体石蜡, cm⁻¹):1721, 1641(C=O). NMR(d₆-DMSO): δ (ppm) 7.96 (s, 1H); 7.76(s, 2H); 7.25(dd, 1H); 6.97(dd, 1H); 6.90(dt, 1H); 5.22(t, 1H); 4.59(d, 1H); 4.43(d, 1H); 3.63-3.49(m, 2H); 2.79(s, 3H); 2.69(m, 2H); 2.49(m, 2H); 30 2.26(s, 3H).MS(ES/+):m/z=491[MH]⁺.

中间体 4

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-氧-吡啶-1-羧酸, [1-(R)-3, 5-双-三氟甲基-苯基]-乙基]-甲基酰胺(4a),

2-(S)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-氧-吡啶-1-羧酸, [1-(R)-3, 5-双-三氟甲基-苯基]-乙基]-甲基酰胺(4b)

5 方法 A

三光气(147mg)的无水 DCM(5mL)溶液, 滴加中间体 2(250mg)和 DIPEA(860L)的无水 DCM(15mL)溶液, 后者先在氮气氛下, 冷至 0℃。2 小时后, 加入[1-(R)-3, 5-双-三氟甲基-苯基]-乙基]-甲基胺盐酸盐(503mg)和 DIPEA (320 μ L)的无水乙腈(20mL)溶液, 混合物 70℃加热 16 小时。继续加入[1(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基胺盐酸盐(170mg), DIPEA (100 μ L)。混合物 70℃搅拌 4 小时。混合物冷至 r.t., AcOEt(30mL)萃取, 1N 盐酸冷溶液(3x15mL)洗, 盐水洗(2x10mL)。有机层干燥, 减压浓缩, 残留物经快速层析纯化(CH/AcOEt8:2), 得到:

1. 中间体 4a(230mg), 为白色泡沫。
- 15 2. 中间体 4b(231mg), 为白色泡沫。

中间体 4a

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.98(bs, 1H); 7.77(bs, 2H); 7.24(dd, 1H); 6.97(dd, 1H); 6.89(m, 1H); 5.24(t, 1H); 5.14(q, 1H); 3.61(m, 1H); 3.55(m, 1H); 2.71(m, 2H); 2.56(s, 3H); 2.50(m, 2H); 2.26(s, 3H); 1.57(d, 3H).

20 中间体 4b

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.96(bs, 1H); 7.75(bs, 2H); 7.24(dd, 1H); 6.98(dd, 1H); 6.93(dt, 1H); 5.29(q, 1H); 5.24(t, 1H); 3.56(m, 1H); 3.48(m, 1H); 2.70(s, 3H); 2.50(m, 4H); 2.26(s, 3H); 1.54(d, 3H).

中间体 4a

25 方法 B

饱和碳酸氢钠溶液(324mL)加入到中间体 9(21.6g)的 AcOEt(324mL)溶液中, 混合物剧烈搅拌 15 分钟(min)。水层用 AcOEt(216mL)反向萃取, 合并有机相, 干燥, 减压浓缩得到中间体 8, 为黄色油状物。用 TEA(19mL), AcOEt(114mL)处理。得到的溶液用 40 分钟滴加到三光气(8g)的 AcOEt(64mL)溶液中, 后者先在氮气氛下冷至 0℃。保持温度在 0℃~8℃之间。0℃搅拌 1 小时, 20℃搅拌 3 小时, 加入[1-(R)-(3, 5-双三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基胺盐

酸盐(29.7g), AcOEt(190mL), TEA(38mL), 混合物加热回流 16 小时。

溶液用 10%氢氧化钠溶液洗(180mL), 1%盐酸溶液洗(4x150mL), 水洗(3x180mL), 盐水洗(180mL)。干燥有机层, 减压浓缩, 得到残留物, 经硅胶层纯化(CH/AcOEt9:1), 得到标题化合物(21.5g), 为棕色粘稠油状物。

- 5 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.97-7.77(bs+bs, 3H); 7.24(dd, 1H); 6.97 (dd, 1H); 6.88(td, 1H); 5.24(m, 1H); 5.14(q, 1H); 3.58(m, 2H); 2.7(m, 2H); 2.56(s, 3H); 2.49(m, 2H); 2.26(s, 3H); 1.57(d, 3H).

中间体 5

- 10 2-(S)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-氧-哌啶-1-羧酸, [1-(S)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(5a), 和

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-氧-哌啶-1-羧酸, [1-(S)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(5b)

- 15 三光气(147mg)的无水 DCM(5mL)溶液, 加到中间体 2(250mg), DIPEA(860 μ L)的无水 DCM(15mL)溶液中, 后者先在氮气氛下冷至 0 $^{\circ}$ C。2 小时后, 加入[1-(S)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基胺盐酸盐(510mg), DIPEA(320 μ L)的无水乙腈(20mL)溶液, 混合物 70 $^{\circ}$ C加热 16 小时。进一步加入[1-(S)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基胺盐酸盐(170mg), DIPEA(105 μ L), 70 $^{\circ}$ C继续加热 4 小时, 混合物冷至 r.t., 经 AcOEt(30mL)萃取, 1N 盐酸冷溶液(3x15mL)洗, 盐水洗(2x10mL)。有机层干燥, 减压浓缩, 20 残留物快速层析纯化(CH/AcOEt8:2)得到:

1. 中间体 5(234mg), 为白色泡沫;
2. 中间体 5b(244mg), 为白色泡沫。

中间体 5a

- 25 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm), 7.97-7.77(bs+bs, 3H); 7.24 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H); 6.88(td, 1H), 5.24(m, 1H); 5.14(q, 1H); 3.58(m, 2H); 2.56 (s, 3H), 2.49 (m, 2H); 2.26(s, 3H); 1.57(d, 3H)。

中间体 5b

- 30 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.98(bs, 1H); 7.77(bs, 2H); 7.24(dd; 1H); 6.97(dd, 1H); 6.89(m, 1H); 5.24(t, 1H); 3.61(m, 1H), 3.55(m, 1H); 2.71(m, 2H); 2.56(s, 3H); 2.50(m, 2H); 2.26(s, 3H); 1.57(d, 3H)。

中间体 6

2-(S)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-氧-3,4-二氢-2H-吡啶-1-羧酸, (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基-环己酯(6a)和

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-氧-3,4-二氢-2H-吡啶-1-羧酸, (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基-环己酯(6b)

5 2-溴-5-氟-甲苯(3.68g)的无水 THF(10mL)溶液, 用 30min 滴加到镁(525mg)、碘(1 晶粒)的无水 THF(5mL)混合物中, 后者先在氮气氛下加热到 70℃。混合物 70℃ 搅拌 1.5 小时, 然后冷至 r.t.。

氯甲酸(-)-莧(menthyl)酯(3.53mL)的无水 THF(15mL)溶液, 加到 4-甲氧基吡啶(1.52mL)的无水 THF(35mL)溶液中, 后者先在氮气氛下冷至-78℃。10 15 分钟后, 滴加溴化 4-氟-2-甲基-苯基镁溶液, 混合物-78℃ 搅拌 1 小时。加入 1M 盐酸溶液(20mL), 终止反应, 恢复至 r.t., 23℃ 搅拌 30min。AcOEt (2x150mL)萃取, 合并萃取相, 盐水洗(50mL), 干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(CH/THF/甲苯 8:1:1)得到:

1. 中间体 6a(3.44g, 黄色油状物)

15 2. 中间体 6b(530mg, 白色固体化合物).

中间体 6a

T.l.c.:CH/THF/甲苯 7:2:1, Rf=0.59.

IR(液体石蜡, cm^{-1}):1718, 1675(C=O).

20 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.14 (d, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.02 (dd, 1H); 6.95 (m, 1H); 5.68 (d, 1H); 5.34(d, 1H); 4.47 (m, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.30 (m, 4H); 1.7 (m, 4H); 1.33(m, 2H); 0.8(m, 11H).

中间体 6b

M.p.:117-120℃.

T.l.c.:CH/THF/甲苯 7:2:1, Rf=0.56.

25 IR(液体石蜡, cm^{-1}):1718, 1669(C=O).

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.17(d, 1H); 7.04-6.94(m, 3H); 5.70(d, 1H); 5.35(d, 1H); 4.42(m, 1H); 3.26(dd, 1H); 2.30(m, 4H); 1.58-1.40(m, 3H); 1.2-0.7(m, 8H); 0.51-0.34(bs, 6H):

中间体 7

30 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酮

甲醇钠(100mg)在氮气氛下, 加到中间体 6b(170mg)的甲醇(15mL)溶液

中。混合物回流 2 小时，减压蒸出溶剂。残留物在水(10mL)和 AcOEt(15mL)中分配。分层后，水相用 AcOEt 萃取(4x10mL)。合并萃取相，盐水洗(10mL)，干燥，减压浓缩，得到标题化合物(145mg)，为亮黄色油状物。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.71 (bd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.03 (m, 2H); 4.86 (dd, 1H); 4.77 (d, 1H); 2.42 (dd, 1H); 2.31(m, 4H). MS(ES/+): $m/z=206[M+H]^+$.

中间体 8

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-酮

将炭吸附的钯(10%，74mg)加入到中间体 7(145mg)的甲醇(8mL)和 THF(2mL)溶液中。混合物在压力反应器(2atm)中与氢气反应过夜。氮气流吹过后，溶液过滤，减压蒸除溶剂，粗品快速层析纯化(AcOEt/MeOH9:1)，得到标题化合物(26mg)，为黄色油状物。手性用 HPLC 检测对映体过量(90-95%)。

T.I.c.:AcOEt/MeOH9:1, Rf=0.2

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.49 (dd, 1H); 7.00 (m, 2H); 3.97 (dd, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.82 (dt, 1H); 2.72 (bm, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.25 (dt, 1H); 2.18 (m, 1H). MS(ES/+): $m/z=208[MH]^+$

$[\alpha]_D^{25}=+82.1(c=1.07, \text{DMSO})$.

中间体 9

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-酮苯乙醇酸

L-(+)-苯乙醇酸(22.6g)的 AcOEt(308mL)溶液，加到中间体 2(31g)的 AcOEt(308mL)溶液中，然后加入异丙醇(616mL)，溶液减压浓缩到 274mL。溶液冷至 0℃，继续加入冷异丙醇(96mL)。粘稠沉淀在氮气下 0℃搅拌 5 小时，过滤，经冷 Et₂O(250mL)洗，得到标题化合物，为淡黄色固体(20.3g)。

M.p.:82-85℃.

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.51 (dd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.0 (m, 2H); 4.95 (s, 1H); 4.04 (dd, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.49-2.2 (m, 4H); 2.29 (s, 3H).

手性 HPLC:HP1100HPLC 系统; Chiralcel OD-H 柱, 25cmx4.6mm; 流动相:正己烷/异丙醇 95:5+1%二乙胺; 流速:1.3ml/min; 检测波长:240/215nm; 保留时间 12.07min。

中间体 10

2-(R)-4-氟-2-甲基-苯基)-4-氧-哌啶-1-羧酸, (3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基酰胺

方法 A

5 三光气(17mg)的无水 DCM(2mL)溶液, 加到中间体 8(26mg)和 DIPEA (65mg)的无水 DCM(3mL)溶液, 后者先在氮气氛下冷至 0℃。2 小时后, 加入乙腈(10mL), 温度恢复到 r.t., DCM 在氮气流下蒸发。然后, 加入 3, 5(双-三氟甲基-苯甲基)-甲基胺盐酸盐(74mg)和 DIPEA(130mg)的乙腈(3mL)溶液, 混合物 23℃ 搅拌过夜。溶剂减压浓缩, 残留物溶解在 AcOEt(10mL)中, 10 经 1N 盐酸溶液洗(3x5mL), 5%碳酸氢钠洗(5mL), 盐水洗(10mL)。有机层干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(CH/AcOEt1:1), 得到标题化合物 (50mg), 为白色固体。

方法 B

饱和碳酸氢钠溶液(348mL)加到中间体 9(23.2g)的 AcOEt(348mL)溶液 15 中, 得到的混合物剧烈搅拌 15min。水层用 AcOEt(230mL)反向萃取, 合并的萃取相, 干燥, 减压浓缩得到中间体 8(12.31g), 为黄色油状物, 加入 TEA(20.5mL)和 AcOEt(123mL), 得到的溶液用 40min 滴加到三光气(8g)的 AcOEt(61mL)溶液中, 后者先在氮气氛下冷至 0℃。保持温度 0~8℃。20℃ 搅拌 2 小时, 加入 3, 5-(双-三氟甲基-苯甲基)甲基胺盐酸盐(28.1g), AcOEt 20 (184mL), TEA(33mL), 混合物 20℃ 继续搅拌 2 小时。

溶液用 10%氢氧化钠溶液(3x185mL)洗, 1%盐酸溶液洗(3x185mL)。有机层干燥, 减压浓缩, 得到粗品(38g), 硅胶饼纯化(CH/AcOEt, 从 9:1~1:1), 得到标题化合物(24.7g), 为无色油状物。

25 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.96(s, 1H); 7.76(s, 2H); 7.26(dd, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.90 (td, 1H); 5.23(t, 1H); 4.61(d, 1H); 4.41(d, 1H); 3.60(m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.79(s, 3H); 2.50(m, 2H); 2.27(s, 3H). MS(ES/+):m/z=491[MH]⁺.

中间体 11

4-环丙酰基-哌嗪-1-羧酸, 叔丁酯

30 环丙酰氯(112 μ L)在氮气氛下加到 N-叔丁氧羰基哌嗪(200mg)和过量碳酸钾的无水 DCM 混合物(10mL)中。混合物 r.t.搅拌 18h, 滤除无机物。有机相用 Et₂O(20mL)稀释, 1N 盐酸溶液洗(10mL), 水相用 1N 氢氧化钠溶液

碱化，DCM 萃取两次，合并有机相层，干燥，减压浓缩，得到标题化合物(210mg)，为油状物。

T.I.c.: AcOEt, Rf=0.45.

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 3.64-3.28(m, 8H); 1.94(m, 1H); 1.4(s, 9H);
5 0.7(m, 4H). MS(ES/+): m/z=255[M+H]⁺.

中间体 12

1-环丙酰基-哌嗪

TFA(965 μ L)加到中间体 11(210mg)的无水 DCM 溶液(1mL)中。溶液 r.t. 搅拌 2h, 减压浓缩。残留物用饱和碳酸钾溶液(10mL)稀释, 经 AcOEt(2x20mL)
10 萃取, 合并的萃取相干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物(110mg), 为油状物。

T.I.c.: AcOEt, Rf=0.14. IR(CDCI₃, cm⁻¹): 1626(C=O).

NMR(CDCI₃): δ (ppm) 3.7(bs, 1H); 3.63(bd, 4H); 2.88(bd, 4H); 1.72(m, 1H); 0.99(m, 2H); 0.75(m, 2H). MS(ES/+): m/z=155[M+H]⁺.

中间体 13

4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸, 叔丁基酯

异丙酰基氯(Isopropanoyl chloride) (112 μ L)在氮气氛下, 加到 N-叔丁氧
羰基哌嗪(200mg)及过量碳酸钾的无水 DCM 混合物(10mL)中。混合物 r.t. 搅
拌 18h, 滤除无机物。有机相 Et₂O(20mL)稀释, 1N 盐酸溶液(10mL)洗, 水
相用 1N 氢氧化钠溶液碱化, DCM 萃取两次。合并有机层, 干燥, 减压浓
20 缩, 快速层析纯化残留物(AcOEt 100%), 得到标题化合物(133mg), 为白色
固体。

T.I.c.: AcOEt, Rf=0.58.

IR(液体石蜡, cm⁻¹): 1703, 1630(C=O).

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 3.45-3.4(m, 4H); 3.3-3.26(m, 4H); 2.84(m,
25 1H); 1.4(s, 9H); 0.97(d, 6H). MS(ES/+): m/z=257[M+H]⁺.

中间体 14

1-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪

TFA(900 μ L)加到中间体 13(133mg)的无水 DCM(10mL)溶液中。溶液 r.t.
搅拌 3.5h, 减压浓缩, 残留物用饱和碳酸钾溶液(10mL)稀释, AcOEt(2x20mL)
30 萃取, 合并的萃取相干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物(50mg), 为油状物。

T.I.c.: AcOEt, Rf=0.12.

IR(CDCI₃, cm⁻¹):1624(C=O).

NMR(CDCI₃): δ (ppm) 3.7(bs, 2H); 3.5(bs, 2H); 2.86(m, 4H); 2.78(m, 1H); 1.13(d, 6H).MS(ES/+):m/z=157[M+H]⁺.

中间体 15

5 4-(R)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4 氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸, 叔丁酯(15a)和

4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4 氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸, 叔丁酯(15b)

10 中间体 10(400mg)和 N-叔丁氧羰基哌嗪(151.8mg)的无水 1, 2-二氯乙烷 (10mL)溶液, 在氮气氛下, r.t.搅拌 30min。然后加入三乙酰氧硼氢化钠 (310mg), 混合物 23℃搅拌 24 小时。溶液用 AcOEt 稀释, 水洗。有机层干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(AcOEt/MeOH, 从 9:1 开始), 得到:

1. 中间体 15(181mg);
2. 中间体 15b(155mg)。

15 中间体 15a:

T.l.c.:AcOEt/MeOH8:2Rf=0.35.

IR(液体石蜡, cm⁻¹):1703, 1651(C=O).

20 NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.91(s, 1H); 7.65(s, 2H); 7.26(dd, 1H); 6.89(dd, 1H); 6.79(bt, 1H); 4.78(dd, 1H); 4.52(d, 1H); 4.37(d, 1H); 3.25(m, 6H); 3.09(m, 1H); 2.78(s, 3H); 2.37(bs, 4H); 2.22(s, 3H); 1.86(m, 1H); 1.78(m, 1H); 1.68(m, 2H); 1.35(s, 9H).

MS(ES/+):m/z=661[MH]⁺.

中间体 15b

T.l.c.:AcOEt/MeOH8:2Rf=0.14

25 IR(液体石蜡, cm⁻¹):1702, 1654(C=O).

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.90(s, 1H); 7.56(s, 2H); 7.18(dd, 1H); 6.85(dd, 1H); 6.73(dt, 1H); 4.59(d, 1H); 4.32(d, 1H); 4.1(dd, 1H); 3.41(bm, 1H); 3.21(bs, 4H); 2.87(s, 3H); 2.64(t, 1H); 2.5(m, 1H); 2.39(bs, 4H); 2.3(s, 3H); 1.82(bs, 1H); 1.73(m, 1H); 1.56(dq, 1H); 1.33(s, 9H); 1.33(q, 1H).

30 MS(ES/+):m/z=661[MH]⁺.

中间体 16

1-(苯甲基氧羰基)-2-(4-氟-苯基)-2,3-二氢-4-吡啶酮

氯甲酸苯甲酯(48.7mL)的无水 THF(60mL)溶液, 加到 4-甲氧基吡啶(25mL)的无水 THF 溶液(900mL)中, 后者先在氮气气氛下冷至-23℃。混合物-23℃搅拌 50 分钟, 加入溴化对氟苯基镁(1M 的 THF 溶液, 48.7mL)。溶液-20℃搅拌 1 小时, 加温至 20℃, 加入 10%盐酸溶液(560mL), 水层用 AcOEt(1000mL)萃取。

有机萃取物经 5%碳酸氢钠溶液洗(600mL), 盐水洗(600mL), 部分减压浓缩, 用 1 小时于 20℃滴加 CH₂(200mL), 得到的混合物 r.t.搅拌 10min, 0℃搅拌 1.5 小时。得到的固体化合物过滤, 得到标题化合物, 为白色固体 (51.6g)。

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)8.05(d, 1H); 7.4-7.3(m, 5H); 7.24(dd, 2H); 7.15(t, 1H); 5.73(d, 1H); 5.29(d, 1H); 5.24(dd, 2H); 3.25(dd, 1H); 2.62(d, 1H); 2.26(s, 3H).

MS(EI+):m/z=325[M]⁺.

15 中间体 171-苯甲基氧羰基 2-(4-氟-苯基)-哌啶-4-酮

L-selectride(1M 的 THF 溶液, 62mL)用 80min 滴加到中间体 16(20g)的无水 THF(300mL)溶液中, 后者在氮气气氛下先冷至-72℃。45min 后, 溶液加温至-30℃, 滴加 2%碳酸氢钠溶液(280mL)。溶液用 AcOEt(3x280mL)萃取。合并有机相, 水洗(80mL), 盐水洗(160mL), 有机相干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物, 为淡黄色油状物(27g)。

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.26(m, 7H); 7.17(t, 2H); 5.53(bt, 1H); 5.12(m, 2H); 4.1(m, 1H); 3.44(m, 1H); 3.01-2.84(2dd, 2H); 2.54-2.3(m, 2H).

中间体 1825 2-(4-氟-苯基)-哌啶-4-酮

中间体 17(94g)溶解在 AcOEt(300mL)中, 然后在氮气气氛下加入 10%Pd/C(6.8g)。浆状物在 1 个大气压下氢化 3h。混合物滤过 Celite, 有机相减压浓缩得到 2-(4-氟-苯基)-哌啶-4-酮粗品(10g)。

部分该物质(9g)快速层析纯化(从 CH₂/AcOEt7:3 到 AcOEt100%), 得到标题化合物, 为黄色油状物(5g)。

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.43(m, 2H); 7.15(m, 2H); 3.86(dd, 1H); 3.29(m,

1H); 2.87(bs, 1H); 2.81(m, 1H); 2.48(m, 1H); 2.42(m, 1H); 2.33(m, 1H); 2.19(m, 1H).

中间体 19

2-(4-氟-苯基)-哌啶-4-酮, L-(+)-苯乙醇酸盐

- 5 L-(+)-苯乙醇酸(2.6g)在 r.t.下, 加到中间体 18(3.3g)的丙酮溶液(50mL)中。混合物 r.t.搅拌 3 小时, 0℃搅拌 30 分钟, 滤出固体化合物, 得到标题化合物, 为白色固体(4.4g)。

M.p.:123-124C

- 10 NMR(d6-DMSO): δ (ppm)7.39(m, 2H); 7.35(d, 2H); 7.27(t, 2H); 7.2(t, 1H); 7.11(t, 2H); 4.86(s, 1H); 3.83(dd, 1H); 3.3-2.78(m, 2H); 2.6-2.35(m, 2H); 2.3-2.15(m, 2H).

中间体 20a, 20b

2-(R)-(4-氟-苯基)-4-氧-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-3, 5-双-三氟甲基-苯基]-乙基]-甲基酰胺(20a),

- 15 2-(S)-(4-氟-苯基)-4-氧-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-3, 5-双-三氟甲基-苯基]-乙基]-甲基酰胺(20b)

- 中间体 19(600mg)饱和碳酸钾溶液(60mL)处理, AcOEt(3x30mL)萃取。合并的萃取相干燥, 减压浓缩得到 2-(4-氟-苯基)-哌啶-4-酮(267mg)。三光气(205mg)的无水 DCM(2mL)溶液滴加到 2-(4-氟-苯基)-哌啶-4-酮(267mg)和 20 TEA(800 μ L)的无水 DCM(9mL)溶液中, 后者先在氮气氛下冷至 0℃。混合物 0℃搅拌 3 小时, 在这段时间内, 继续加入 TEA(800 μ L), 三光气(205mg), 直到起始原料完全消失。然后, 加入[1-(R)-3, 5-双-三氟甲基-苯基]-乙基]-甲基胺盐酸盐(560mg)和 DIPEA(1mL)的无水乙腈溶液(15mL), 混合物 70℃加热 16h。混合物冷至 r.t., 用 AcOEt(30mL)萃取, 冷 1N 盐酸溶液洗(3x15mL), 25 盐水洗(3x20mL)。有机层干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(CH/AcOEt7:3)得到:

3. 中间体 20a(140mg), 为黄色油状物。

4. 中间体 20b(195mg), 为黄色油状物。

中间体 20a

- 30 T.I.c.:CH/AcOEt1:1, Rf=0.65.

IR(film, cm^{-1}):1719, 1636(C=O).

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)8.0(s, 1H); 7.87(s, 2H); 7.3(dd, 2H); 7.11(t, 2H); 5.19(m, 2H); 3.68(m, 1H); 3.36(m, 1H); 2.8(m, 2H); 2.66(s, 3H); 2.58(m, 1H); 2.3(m, 1H); 1.59(d, 3H).

MS(ES/+):m/z=491[M+H]⁺.

5 中间体 20b

T.I.c.:CH/AcOEt1:1,

Rf=0.49.IR(film, cm⁻¹):1721, 1639(C=O).

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)7.97(s, 1H); 7.82(s, 2H); 7.29(dd, 2H); 7.1(dd, 1H); 5.21(q, 1H); 5.11(t, 1H); 3.6(m, 1H); 3.46(m, 1H); 2.85-2.7(2dd, 2H);
10 2.76(s, 3H); 2.56(m, 1H); 2.39(m, 1H); 1.54(d, 3H).

MS(ES/+):m/z=491[M+H]⁺.

实施例 1

4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(1a)

15 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(1b)

20 中间体 4a(120mg), 1-乙酰哌嗪(29.8mg), 三乙酰氧硼氢化钠(126mg)的无水 1, 2-二氯乙烷溶液(5mL)在氮气氛下, 23℃搅拌 24 小时。溶液用 5%碳酸氢钠溶液洗(15mL), 盐水洗(10mL), 有机层干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(AcOEt/MeOH7:3)得到:

1. 4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(40.0mg-T.I.c.: AcOEt/MeOH 6:4 Rf= 0.37),

25 2. 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]甲基酰胺(30.0mg-T.I.c.: AcOEt/MeOH 6:4 Rf=0.36).

实施例 2

4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基酰胺盐酸盐,

30 实施例 1a(40.0mg)的无水 Et₂O 溶液(5mL)用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 1mL)处理, 得到的溶液 23℃搅拌 30min, 减压浓缩, 得到标题化合物, 为白色

固体(41.2mg)。

IR(液体石蜡, cm^{-1}):3416(NH^+), 1652($\text{C}=\text{O}$).

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)10.35(bs, 1H); 8.00(s, 1H); 7.77(s, 2H); 7.37(dd, 1H); 7.01(dd, 1H); 6.93(dt, 1H); 5.25(bm, 1H); 5.06(q, 1H); 4.44(bm, 1H);
5 3.99(m, 1H); 3.70-3.45(m, 4H); 3.20-2.90(2m, 4H); 2.15(m, 2H); 1.90-1.75(2m, 3H); 2.04(s, 3H); 1.57(d, 3H).

MS(ES/+): $m/z=617$ [MH-HCl] $^+$.

实施例 3

10 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基酰胺盐酸盐

实施例 1b(30.0mg)的无水 Et_2O 溶液(5mL), 用盐酸(1M 的 Et_2O 溶液, 1mL) 处理, 得到的混合物 23 $^\circ\text{C}$ 搅拌 15min, 过滤; 滤液用无水 Et_2O (2mL) 进一步处理, 得到标题化合物, 为稍白的固体(26.5mg)。

IR(液体石蜡, cm^{-1}):3383(NH^+), 1650($\text{C}=\text{O}$).

15 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)11.17(bs, 1H); 7.98(s, 1H); 7.67(s, 2H); 7.21(t, 1H); 6.94(dd, 1H); 6.82(dt, 1H); 5.3(q, 1H); 4.4(bd, 1H); 4.18(dd, 1H); 3.96-3.42(m, 5H); 3.10-2.70(m, 4H); 2.72(s, 3H); 2.43(s, 3H); 2.17(m, 2H); 2.00(s, 3H); 1.73-1.24(m, 3H); 1.45(d, 3H).

MS(ES/+): $m/z=617$ [MH-HCl] $^+$.

20 实施例 4

4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, 11-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺甲磺酸盐

25 中间体 4a(7.7g)的乙腈溶液(177mL), 在氮气氛下, 加到 1-乙酰-哌嗪(3.9g) 的乙腈溶液(17.7mL)中, 接着加入三乙酰氧硼氢化钠(6.4g)。反应混合物室 温搅拌 24 小时, 加入饱和碳酸氢钠(23.1mL)和水(61.6mL)终止反应。得到 的溶液减压浓缩, 然后加入 AcOEt(208mL); 分层, 水层用 AcOEt(2x77mL) 反向萃取。收集有机相, 盐水洗(2x118mL), 干燥, 减压浓缩得到顺式和反 式非对映异构体(接近 1:1)混合物粗品, 为白色泡沫(9.5g)。

30 该中间体的 THF 溶液(85.4mL)在 r.t.下, 加到甲磺酸(0.890mL)的 THF 溶液中(6.1mL)。起晶(seeding)后, 期望的顺式非对映异构体开始沉淀。得 到的悬浮液 0 $^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时, 在氮气氛下过滤。得到的滤饼用冷 THF(15.4mL)

洗，+20℃真空干燥48h，得到标题化合物，为白色固体(4.44g)。

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)9.52(bs, 1H); 7.99(bs, 1H); 7.68(bs, 2H); 7.23(m, 1H); 6.95(dd, 1H); 6.82(m, 1H); 5.31(q, 1H); 4.45(bd, 1H); 4.20(dd, 1H); 3.99(bd, 1H); 3.65-3.25(bm, 5H); 3.17(m, 1H); 2.96(m, 1H); 2.882.79(m+m, 2H); 2.73(s, 3H); 2.36(s, 3H); 2.30(s, 3H); 2.13-2.09(bd+bd, 2H); 2.01(s, 3H); 1.89-1.73(m+m, 2H); 1.46(d, 3H).

m.p243.0C.

化合物以晶体形式分离出来。

实施例 5

10 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺硫酸盐

96%硫酸(0.06mL)在 23℃氮气氛下，加到实施例 1b(0.65g)的 THF 溶液(6.5mL)中。悬浮液 23℃搅拌 15 小时，然后冷至 4℃，搅拌 4 小时，恢复至 r.t.。过滤出固体，23℃干燥 18 小时，得到标题化合物(0.681g)。

15 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)9.58(bs, 1H); 7.99(bs, 1H); 7.68(bs, 2H); 7.23(m, 1H); 6.95(dd, 1H); 6.83(m, 1H); 5.31(q, 1H); 4.45(bd, 1H); 4.20(d, 1H); 3.98(bm, 1H); 3.65-3.30(bm, 5H); 3.20-2.70(bm, 4H); 2.74(s, 3H); 2.36(s, 3H); 2.13(bd, 1H); 2.08(bd, 1H); 2.02(s, 3H); 1.87(m, 1H); 1.72(m, 1H); 1.46(d, 3H).m.p.237.4

化合物以晶体形式分离出来。

20 实施例 6

4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)乙基]-甲基酰胺对甲苯磺酸盐

25 对甲苯磺酸单水合物(0.20g)在 23℃氮气氛下，加到实施例 1b(0.65g)的 THF 溶液(6.5mL)中。加入异辛烷(10mL)，悬浮液 23℃搅拌 24 小时。滤出固体化合物，23℃干燥 18 小时，得到标题化合物(0.567g)。

30 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm)9.53(bs, 1H); 8.00(bs, 1H); 7.68(bs, 2H); 7.46(d, 2H); 7.22(bm, 1H); 7.10(d, 2H); 6.95(dd, 1H); 6.82(m, 1H); 5.30(q, 1H); 4.45(bd, 1H); 4.19(d, 1H); 3.99(bm, 5H); 3.65-3.05(m, 3H); 3.052.70(m, 2H); 2.73(s, 3H); 2.35(s, 3H); 2.27(s, 3H); 2.12(m, 1H); 2.07(m, 1H); 2.02(s, 3H)1.87(m, 1H); 1.72(m, 1H); 1.46(d, 3H).

实施例 7

4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, (3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)甲基酰胺盐酸盐(7a)

4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, (3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)甲基酰胺盐酸盐(7b)

5 中间体 10(86.7mg), 1-乙酰哌嗪(22mg), 三乙酰氧硼氢化钠(67mg)的无水 1, 2-二氯乙烷溶液(5mL), 在氮气氛下 23℃搅拌 24 小时。经 5%碳酸氢钠溶液洗(15mL), 盐水洗(10mL), 有机层干燥, 减压浓缩, 残留物经快速层析纯化(AcOEt/MeOH7:3), 得到:

1. 4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸, (3, 5-
10 双-三氟甲基-苯甲基)-甲基酰胺(34.6mg, 下文指化合物 1);

2. 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)哌啶-1-羧酸, (3, 5-
双-三氟甲基-苯甲基)-甲基酰胺(19mg, 下文指化合物 2).

实施例 7a

15 化合物 1(33mg)的无水 Et₂O 溶液(2mL), 用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 0.5mL)处理, 得到的溶液 23℃搅拌 30min, 溶液减压浓缩, 得到标题化合物, 为白色泡沫(30mg)。

IR(液体石蜡, cm⁻¹):3395(NH⁺), 1632(C=O).

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)10.35(bs, 1H); 7.98(bs, 1H); 7.8(bs, 2H); 7.37(dd, 1H); 7.0(dd, 1H); 6.92(m, 1H); 5.24(m, 1H); 4.57(d, 1H); 4.41(d, 1H); 4.45(bm, 20 1H); 3.99(bm, 1H); 3.8-3.4(bm, 6H); 3.2-2.8(m, 4H); 2.73(s, 3H); 2.34(2H); 2.23(s, 3H); 2.03(s, 3H); 2.17(1H); 1.69(m, 1H).

MS(ES/+):m/z=603[MH-HCl]⁺.

实施例 7b

25 化合物 2(19mg)的无水 Et₂O 溶液(5mL)用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 1mL)处理。得到的混合物 23℃搅拌 15 分钟, 减压浓缩, 得到标题化合物, 为白色泡沫(14mg)。

IR(液体石蜡, cm⁻¹):3387(NH⁺), 1652(C=O).

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)11.77(bs, 1H); 7.94(s, 1H); 7.58(s, 2H); 7.24(t, 1H); 6.93(dd, 1H); 6.81(m, 1H); 4.62(d, 1H); 4.4(dd, 1H); 4.35(d, 1H); 4.19(dd, 30 1H); 3.8-3.4(m, 4H); 3.2-2.7(m, 4H); 3.9-1.25(m, 6H); 2.92(s, 3H); 2.35(s, 3H); 2.00(s, 3H).

MS(ES/+):m/z=603[MH-HCl]⁺, 625[M-HCl+Na]⁺.

实施例 8

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺盐酸盐

- 5 中间体 4a(100mg), N-甲基哌嗪(22 μ L), 三乙酰氧硼氢化钠(64mg)的无水 1, 2-二氯乙烷(5mL)溶液, 在氮气氛下, 23 $^{\circ}$ C 搅拌 6 小时。溶液用 5%碳酸氢钠溶液(10mL)洗, 盐水洗(10mL)。有机层干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(AcOEt/MeOH, 从 95:5 到 8:2), 得到 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-1 哌嗪基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基苯基)-乙基]-
- 10 甲基酰胺(57mg T.I.c.: AcOEt/MeOH 8:2, Rf=0.2), 溶解在无水 Et₂O(5mL)中, 经盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 2mL)处理, 得到的溶液 23 $^{\circ}$ C 搅拌 5min。溶液减压浓缩, 得到固体化合物, 在 Et₂O(2mL)中捣碎, 得到标题化合物, 为白色固体(35.4mg)。

IR(液体石蜡, cm⁻¹):3405(NH₂⁺), 1639(C=O).

- 15 NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.95(s, 2H); 7.71(s, 2H); 7.67(s, 2H); 7.26(dd, 1H); 7.15(dd, 1H); 6.93(dd, 1H); 6.87(dd, 1H); 6.82(m, 1H); 6.74(m, 1H); 5.32(q, 1H); 5.16(q, 1H); 4.84(m, 1H); 4.12(dd, 1H); 3.5-3.0(m, 3H); 2.69(s, 3H); 2..61(s, 3H); 2.32(s, 3H); 2.24(s, 3H); 2.13(s, 3H); 2.09(s, 3H); 2.5-1.5(m, 12H); 1.50(d, 3H); 1.45(d, 3H).

- 20 MS(ES/+):m/z=589[MH-HCl]⁺.

实施例 9

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(S)-哌嗪-1-基-哌啶-1-羧酸, 11-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺盐酸盐

- 25 中间体 4a(160mg), N-叔丁氧羰基-哌嗪(60mg), 三乙酰氧硼氢化钠(100mg)的无水 1, 2 二氯乙烷(12mL)溶液, 在氮气氛下 23 $^{\circ}$ C 搅拌 24 小时。溶液用 5%碳酸氢钠溶液(20mL)洗, 盐水洗(20mL), 有机层干燥, 减压浓缩, 快速层析纯化残留物(CH/AcOEt, 从 1:1 到 3:7)得到:

1. 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R)-[(4-叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(74mg-T.I.c.: CH/AcOEt
- 30 1:1, Rf=0.35, 在下文中为化合物 1)

2. -2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(S)-[(4-叔丁氧羰基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-

羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(48mg-T.I.c.: CH/AcOEt 1:1, Rf=0.19, 在下文中为化合物 2)

三氟乙酸(1mL)在 0C 下滴加到化合物 2(48mg)的无水 DCM(3mL)溶液中。溶液在同样的温度下搅拌 1 小时, 并 r.t.搅拌 1h。减压蒸除溶剂, 粗品
5 溶解在 AcOEt(5mL)中, 得到的溶液用饱和碳酸钾溶液洗, 干燥。减压浓缩, 粗品 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(S)-哌嗪-1-基-哌啶-1-羧酸[1-(R)-(3, 5-双三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(18mg), 溶解在无水 Et₂O(1mL)中, 在 0℃, 用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 220μL)处理。得到的混合物 r.t.搅拌 30min, 过滤, 在正戊烷中捣碎, 得到标题化合物, 为稍白的固体(15mg)。

10 IR(液体石蜡, cm⁻¹): 1653(C=O).

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.94(s, 1H); 7.59(s, 2H); 7.22(dd, 1H); 6.89(dd, 1H); 6.77(m, 1H); 4.62(d, 1H); 4.36(d, 1H); 4.13(dd, 1H); 3.44(m, 1H); 3.3(m, 1H); 2.9(s, 3H); 2.67(m, 1H); 2.65(m, 4H); 2.4(bm, 4H); 2.34(s, 3H); 1.86(bd, 1H); 1.77(bd, 1H); 1.6(dq, 1H); 1.34(q, 1H).

15 MS(ES/+):m/z=561[MH-HCl]⁺.

实施例 10

2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-羧酸, (3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基酰胺二盐酸盐

中间体 10(120mg), N-甲基哌嗪(41μL)的无水 1, 2-二氯乙烷(2mL)和乙
20 腈(2mL)溶液, 在氮气氛下 r.t.搅拌 1 小时。然后加入三乙酰氧硼氢化钠(78mg), 混合物 23℃搅拌 18 小时, 溶液用 5%碳酸氢钠溶液(10mL)洗, DCM 萃取(2x10mL), 合并的萃取相盐水洗(10mL), 干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(AcOEt/MeOH1:1), 得到 2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(R, S)-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸, (3, 5-双-三氟甲基)-苯基-甲基酰胺(115mg
25 T.I.c.:AcOEt/MeOH 1:1, Rf=0.09), 然后将其溶解在无水 Et₂O(5mL)中, 用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 0.5mL)处理, 得到的混合物 23℃搅拌 5min。混合物减压浓缩, 得到固体化合物用 Et₂O(2mL)捣碎, 得到标题化合物, 为稍白的固体(115mg)。

M.p.:208-9℃.

30 IR(液体石蜡, cm⁻¹): 3384(NH⁺), 1645(C=O).

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)7.9(s, 1H); 7.7(s, 1H); 7.59(s, 1H); 7.4(s, 1H);

7.24(t, 1H); 6.95-6.82(m, 2H); 4.63(d, 1H); 4.59(d, 1H); 4.36(d, 1H); 4.21(d, 1H); 4.19(d, 1H); 2.93(s, 3H); 2.37(s, 3H); 2.27(s, 3H); 3.7-1.0(m, 17H).

MS(ES/+):m/z=575[M+H-2HCl]⁺.

实施例 11

5 4-(R)-(4-环丙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(11a)

4-(S)-(4-环丙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基苯基)-乙基]-甲基酰胺(11b)

10 中间体 4a(100mg), 中间体 12(31mg)的无水 1,2-二氯乙烷 (5mL)、乙腈(1mL)溶液, 在氮气氛下 r.t.搅拌 30min。然后加入三乙酰氧硼氢化钠 (42mg), 混合物 23℃搅拌 24 小时。溶液用 AcOEt 稀释, 水洗, 有机层干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(AcOEt/MeOH 9:1)得到:

实施例 11a(2mg-T.l.c.:AcOEt/MeOH 8:2 Rf=0.33),

实施例 11b(7mg-T.l.c.:AcOEt/MeOH 8:2 Rf=0.16)。

15 实施例 12

4-(S)-(4-环丙酰基-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-2-甲基苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基苯基)-乙基]-甲基酰胺盐酸盐

20 实施例 11b(7mg)的无水 Et₂O 溶液(5mL)用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 40μL)处理, 得到的混合物 23℃搅拌 15min, 减压浓缩, 得到标题化合物, 为稍白的固体(7.2mg).

IR(液体石蜡, cm⁻¹):3395(NH⁺), 1644(C=O).

25 NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)10.13(bs, 1H); 8.0(bs, 1H); 7.69(s, 2H); 7.23(m, 1H); 6.96(m, 1H); 6.84(m, 1H); 5.31(bq, 1H); 4.44(bm, 2H); 4.2(bd, 1H); 3.7-2.9(bm, 5H); 2.8(t, 4H); 2.75(s, 3H); 2.37(s, 3H); 2.16(m, 2H); 1.99(m, 1H); 2.0-1.5(m, 2H); 1.47(d, 3H); 0.87(m, 2H); 0.74(m, 2H).

MS(ES/+):m/z=643[MH-HCl]⁺.

实施例 13

4-(R)-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-2-(R)-(4-氟-2-甲基苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基苯基)-乙基]-甲基酰胺(13a)

30 4-(S)-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-2-(R)-(4-氟-2-甲基苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(13b)

中间体 4a(100mg), 中间体 14(30mg)的无水 1, 2-二氯乙烷溶液(5mL), 在氮气氛下 r.t.搅拌 30min, 然后加入三乙酰氧硼氢化钠(42mg), 混合物 23 °C 搅拌 24 小时, 溶液用 AcOEt 稀释, 水洗, 有机层干燥, 减压浓缩, 残留物快速层析纯化(AcOEt/MeOH, 从 9:1 到 8:2)得到:

- 5 实施例 13a(15mg-T.I.c.:AcOEt/MeOH 8:2 Rf=0.33),
 实施例 13b(27.5mg-T.I.c.:AcOEt/MeOH 8:2 Rf=0.25).

实施例 14

4-(S)-[4-(2-甲基-丙酰基)-哌嗪-1-基]-2-(R)-(4-氟-2-甲基苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺盐酸盐

- 10 实施例 13b(27.5mg)的无水 Et₂O(1mL)溶液用盐酸(1MinEt₂O-60μL)处理。混合物 23 °C 搅拌 15 分钟, 然后减压浓缩。残留物用戊烷捣碎, 得到标题化合物, 为稍白的固体(25.8mg)。

IR(液体石蜡, cm⁻¹):3395(NH⁺), 1641(C=O).

- 15 NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)10.37(bs, 1H); 8.0(s, 1H); 7.68(s, 2H); 7.22(dd, 1H); 6.94(dd, 1H); 6.83(bt, 1H); 5.31(bq, 1H); 4.46(bm, 1H); 4.18(bd, 1H); 4.12(m, 1H); 3.6-3.4(m, 5H); 3.1-2.7(m, 5H); 2.73(s, 3H); 2.36(s, 3H); 2.18-2.11(m, 2H); 1.89(bq, 1H); 1.73(q, 1H); 1.46(d, 3H); 0.98(bs, 6H).

实施例 15

- 20 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸, 二甲基酰胺盐酸盐

TEA(74.6μL), 三光气(13.2mg)在氮气氛下, 加到实施例 17(50mg)的无水 DCM(2mL)溶液中。溶液 23 °C 搅拌 2 小时, 然后加入 DIPEA(31.9μL)和二甲基胺(2M 的 THF 溶液, 49μL)。混合物 23 °C 搅拌 18 小时, 倾入 1M 盐酸溶液(10mL)中, 经 AcOEt(2x20mL)萃取。合并萃取相, 干燥, 减压浓缩得到 4-(S)-[1-[(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪-1-羧酸, 二甲基酰胺(60mg)。

该化合物(60mg)的无水 Et₂O(1mL)溶液用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 100μL)处理。得到的混合物 23 °C 搅拌 15min, 减压浓缩。残留物用石油醚捣碎, 得到标题化合物, 为稍白固体(52mg)。

- 30 IR(液体石蜡, cm⁻¹):3382(NH⁺), 1652(C=O).

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)10.34(bs, 1H); 7.95(s, 1H); 7.59(s, 2H); 7.26(m,

1H); 6.94(dd, 1H); 6.84(m, 1H); 4.63(d, 1H); 4.36(d, 1H); 4.2(dd, 1H); 3.6-3.4(m, 5H); 3.4-3.1(m, 5H); 2.93(s, 3H); 2.75(s, 6H); 2.7(m, 1H); 2.36(s, 3H); 2.17(m, 2H); 1.9-1.65(m, 2H).

MS(ES/+):m/z=632[MH-HCl]⁺.

5 实施例 16

4-(S)-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-1-羧酸, 甲基酰胺盐酸盐

TEA(74.6μL), 三光气(13.2mg)在氮气氛下, 加到实施例 17(50mg)的无水 DCM(2mL)溶液中。溶液 23℃ 搅拌 2 小时, 加入 DIPEA(31.9μL)和甲基
10 胺(2M 的 THF 溶液, 49μL)。混合物 23℃ 搅拌 18 小时, 倾入 1M 盐酸溶液 (10mL)中, AcOEt 萃取(2x20mL), 合并的萃取相干燥, 减压浓缩得到 4-(S)-
[1-(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌
啶-4-基]-1-羧酸, 甲基酰胺(65.3mg)。

该化合物(60mg)的无水 Et₂O(1mL)溶液用盐酸(1M 的 Et₂O 溶液, 100μL)
15 处理。得到的混合物 23℃ 搅拌 15min, 减压浓缩, 残留物用石油醚捣碎, 得到标题化合物, 为稍白的固体(55mg)。

IR(液体石蜡, cm⁻¹):3351(NH+), 1652(C=O).

NMR(d₆-DMSO): δ (ppm)10.35(bs, 1H); 7.95(s, 1H); 7.59(s, 2H); 7.25(m,
1H); 6.94(dd, 1H); 6.84(m, 1H); 6.68(bs, 1H); 4.63(d, 1H); 4.36(d, 1H); 4.18(dd,
20 1H); 4.0(m, 1H); 3.6-3.4(m, 5H); 3.1-2.9(m, 4H); 2.93(s, 3H); 2.73(m, 1H);
2.56(s, 3H); 2.36(s, 3H); 2.19(m, 2H); 1.9(m, 1H); 1.7(m, 1H).

MS(ES/+):m/z=618[MH-HCl]⁺.

实施例 17

4-(S)-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-甲基-氨基甲酰]-2-(R)-(4-氟-2-甲基-
25 苯基)-哌啶-4-基]-哌嗪

TFA(1mL)加到中间体 15b(155mg)的无水 DCM 溶液(5mL)中。溶液 r.t.
搅拌 3h, 减压浓缩, 残留物用饱和碳酸钾溶液(10mL)稀释, DCM(2x20mL)
及 AcOEt(20mL)萃取, 合并的萃取相干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物
(104mg), 为油状物。

30 T.l.c.:AcOEt/MeOH 8:2 Rf=0.12.

IR(液体石蜡, cm⁻¹):1653(C=O).

NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.94(s, 1H); 7.59(s, 2H); 7.22(dd, 1H); 6.89(dd, 1H); 6.77(dt, 1H); 4.62(d, 1H); 4.36(d, 1H); 4.13(dd, 1H); 3.44(dt, 1H); 3.3(m, 1H); 2.9(s, 3H); 2.67(m, 1H); 2.65(m, 4H); 2.4(bm, 4H); 2.34(s, 3H); 1.86(bd, 1H); 1.77(bd, 1H); 1.6(dq, 1H); 1.34(q, 1H).

5 MS(ES+): $m/z=561$ [MH]⁺.

实施例 18

4-(R)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(18a)

10 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺(18b)

中间体 20a(140mg), 1-乙酰哌嗪(73mg), 三乙酰氧硼氢化钠(121mg)的无水乙腈(8mL)溶液, 在氮气氛下, 23℃搅拌 24 小时。继续加入三乙酰氧硼氢化钠(60mg), 溶液继续搅拌 1 小时。溶液用 AcOEt(20mL)稀释, 饱和碳酸氢钠溶液(15mL)洗, 盐水洗(10mL)。有机层干燥, 减压浓缩, 残留物

15 快速层析纯化(AcOEt/MeOH 从 9:1~8:2)得到:

-化合物 18a(4mg) T.I.c.: AcOEt/MeOH 8:2 Rf=0.48);

-化合物 18b(20mg) T.I.c.: AcOEt/MeOH 8:2 Rf=0.40)。

实施例 19

20 4-(S)-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-2-(R)-(4-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸, [1-(R)-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基酰胺盐酸盐

18b(20mg)的无水 Et₂O(1mL)溶液, 在-8℃用盐酸(1MEt₂O 溶液, 0.5mL)处理, 得到的混合物 0℃搅拌 10 分钟, 过滤, 加入无水戊烷捣碎(2x2mL), 得到标题化合物, 为白色固体化合物(14.7mg)。

25 NMR(d_6 -DMSO): δ (ppm) 10.15(bs, 1H); 7.91(s, 1H); 7.68(s, 2H); 7.26(m, 2H); 7.01(m, 2H); 5.28(q, 1H); 4.4(bd, 1H); 4.09(dd, 1H); 3.8-3.4(m, 5H); 3.8-2.8(m, 4H); 3.1-2.7(m, 4H); 2.01(s, 3H); 2.2-1.8(m, 4H); 1.47(d, 3H).

MS(ES+): $m/z=603$ [MH-HCl]⁺.

药剂实施例

A. 胶囊/片剂

30	活性成分	20.0mg
	淀粉 1500	2.5mg

微结晶纤维素	200.0mg
交联羧甲基纤维素钠(Croscarmellose Sodium)	6.0mg
硬脂酸镁	1.5mg

5 活性成分与其他赋形剂混合。混合物可用于填充明胶胶囊或用适当的
 5 冲压机压成片剂。片剂可用常规技术和胞衣材料(coatings)进行包衣。

B. 片剂

活性成分	20.0mg
乳糖(Lactose)	200.0mg
微结晶纤维素	70.0mg
10 聚乙烯吡咯烷酮(Providone)	25.0mg
交联羧甲基纤维素钠	6.0mg
硬脂酸镁	1.5mg

15 活性成分与乳糖，微结晶纤维素，部分交联羧甲基纤维素钠混合。混
 合物分散在合适的溶剂(如，水)中，加聚乙烯吡咯烷酮形成颗粒。颗粒干燥
 15 粉碎后，与剩余的赋形剂混合。混合物用合适的冲压机压制成片片剂。片
 剂可用常规技术和胞衣材料(coatings)进行包衣。

c) 丸剂(Bolus)

活性成分	2-60 mg/ml
磷酸钠	1.0-50.0mg/ml
20 注射用水	适量加至 1ml

制剂可以装在玻璃安瓿瓶或小瓶，注射器(syringes)中，带橡胶塞，塑
 料/金属密封(只对小瓶而言)。

D) 输液剂

活性成分	2-60 mg/ml
25 输液溶液 (0.9%NaCl 或 5%葡萄糖)	适量加至 100ml

制剂可以装在玻璃小瓶或塑料袋中。

30 本发明的化合物对 NK1 受体的亲和力用 NK1-受体结合亲和力方法测
 量，体外测定化合物从中国鼠卵巢(CHO)细胞膜表达的重组人 NK1 受体中
 替代 $[^3\text{H}]$ -P 物质(SP)的能力。亲和力数值用替代配体抑制常数(K_i)的负对数
 30 (pK_i)来表示。

pK_i 数值为至少两个实验结果数值的平均。本发明代表性化合物的

pKi, 用下表中给出:

实施例序号	pki
2	9.36
3	10.29
7a	9.15
7b	10.13
8	9.68
9	9.93
10	9.94
12	9.91
14	10.00
15	10.34
16	10.36
19	9.38

本发明的化合物穿透中枢神经系统与 nk1 受体结合的能力, 可以用 Rupniak 与 Williams 的沙鼠足敲打模型测定(Eur. Jour. of Pharmacol., 1994)。

- 5 化合物口服给药, 4 小时后, 将 NK1 激动剂(如 delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹, Me-Leul¹⁰]-P 物质(7-11))(3pmol in 5μL icv)直接注入动物的脑室。用 stopclock 记录 NK1 激动剂(如 delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹, Me-Leul¹⁰]-P 物质(7-11))诱导的后足敲打持续时间, 连续记录 3min。抑制约 50% NK1 激动剂(如 delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹, Me-Leul¹⁰]-P 物质(7-11))诱导敲打需要的受试化合物的剂
- 10 量, 用 mg/kg 表示, 作为 ED₅₀ 值。或者, 化合物可以经皮下或腹膜内给药。

用口服给药得到的本发明的化合物的代表性结果, 用下表给出

实施例序号	ED ₅₀ (mg/kg)
3	0.05
7b	0.19
15 12	0.27

WO97/16440 中实施例 47, 49, 52 显示, 在沙鼠足敲打模型实验中, 直到 1mg/Kg 仍不能穿透中枢神经系统; 实验条件为口服给药 4 小时后, 再施用 NK1 激动剂(如 delta-Aminoaleryl⁶[Pro⁹, Me-Leul¹⁰]-P 物质(7-11)) (3pmol

in 5 μ L icv)。

本发明的化合物用药理活性剂量给药时，在沙鼠上没有观察到不利效果。