(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101006084 B
(45)授权公告日 2010.09.08

(21)申请号 200580028619.2

(22)申请日 2005.07.20

(30)优先权数据
0408222 2004.07.23 FR

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.02.25

(86)PCT申请的申请数据
PCT/FR2005/001852 2005.07.20

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/021654 FR 2006.03.02

(73)专利权人 赛诺菲－安万特
地址 法国巴黎

(72)发明人 X·埃蒙德斯－阿尔特 V·普罗伊托

(74)专利代理机构 中国专利代理（香港）有限公司 72001
代理人 刘维升 林森

(51)Int.Cl.
C07D 413/06(2006.01)
C07D 265/10(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
A61K 31/537(2006.01)

(56)对比文件
WO 0058292 A,2000.10.05,说明书第1页.
US 5641777 A,1997.06.24,说明书第1栏.
WO 02094821 A,2002.11.28,说明书第1页.
US 6159967 A,2000.12.12,说明书第1栏.
US 6028082 A,2000.02.22,说明书第1栏.
WO 9804561 A,1998.02.05,说明书第1页.
US 6288059 B1,2001.09.11,说明书第1栏.

审查员 王颖

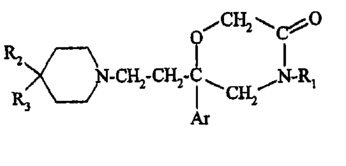
权利要求书 9 页 说明书 52 页

(54)发明名称

4-芳基吗啉-3-酮衍生物、它们的制备方法与其治疗用途

(57)摘要

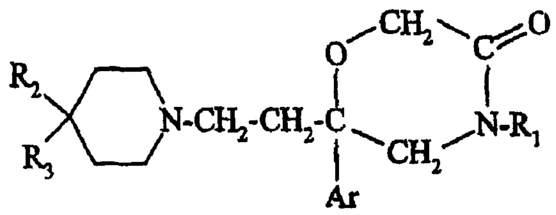
本发明的目的是符合下式(I)的化合物，式中：-Ar代表单取代或双取代的苯基；-R_1代表未取代或取代苯基；-R_2代表：吡啶基；未取代或取代苯基；在苯基上未被取代或取代的苄基；-R_2还可以代表：杂环基；-R_3代表不同的值。制备方法及治疗用途。



(I)

CN 101006084 B

1. 符合式(I)化合物：



(I)

式中：

-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基；

-R_2 代表：

• 吡啶基；

• 未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

• 未取代苄基或在苯基上被一个或两个取代基取代一次或两次的苄基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

- 或者 R_2 还代表：

• 杂环基，它选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或全氢吖庚因，R_3 代表氰基或基团 $-CONR_{11}R_{12}$ 时；

-R_3 代表选自下述的基团：

(1) 氢原子；

(2) (C_1-C_4)烷基；

(3) (C_1-C_4)烷基羰基；

(4) 氰基；

(5) $-(CH_2)_q-OH$；

(6) $-(CH_2)_q-O-(C_1-C_4)$烷基；

(7) $-(CH_2)_q-O-CO-R_4$；

(8) $-(CH_2)_q-O-CO-NH-(C_1-C_4)$烷基；

(9) $-NR_5R_6$；

(10) $-(CH_2)_q-NR_7COR_8$；

(11) $-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$；

(12) $-(CH_2)_q-NR_7SO_2R_{10}$；

(13) $-(CH_2)_q-NR_7CONR_{11}R_{12}$；

(14) $-CH_2NR_{13}R_{14}$；

(15) $-CH_2-CH_2NR_{13}R_{14}$；

(16) $-COOH$；

(17) $-COO-(C_1-C_4)$烷基；

(18) $-CONR_{11}R_{12}$；

(19) $-CH_2-COOH$；

(20) $-CH_2-COO-(C_1-C_4)$ 烷基；

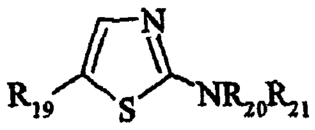
(21) $-CH_2-CONR_{11}R_{12}$；

(22) $-O-CH_2CH_2OR_{15}$；

(23) $-NR_7COCOR_{16}$；

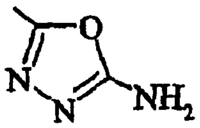
(24) $-CONR_7-NR_{17}R_{18}$；

(25)



；

(26)



；

-q 是 0、1 或 2；

$-R_4$ 代表 (C_1-C_4) 烷基、未取代的 (C_3-C_7) 环烷基或被一个或多个甲基取代的 (C_3-C_7) 环烷基、苯基、吡啶基；

$-R_5$ 和 R_6 每个独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；或者 R_6 还代表 (C_3-C_7) 环烷基甲基、苄基或苯基；或 R_5 和 R_6 与它们连接的氮原子一起构成杂环，它选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、全氢吖庚因、未取代的哌嗪或在 4 位被 (C_1-C_4) 烷基取代的哌嗪；

$-R_7$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

$-R_8$ 代表氢原子、(C_1-C_4) 烷基、乙烯基、苯基、苄基、吡啶基、未取代的 (C_3-C_7) 环烷基或被一个或多个甲基取代的 (C_3-C_7) 环烷基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基；

- 或者 R_7 和 R_8 一起代表基团 $-(CH_2)_p-$；

-p 是 3 或 4；

$-R_9$ 代表 (C_1-C_4) 烷基或苯基；

- 或者 R_7 和 R_9 一起代表基团 $-(CH_2)_n-$；

-n 是 2 或 3；

$-R_{10}$ 代表 (C_1-C_4) 烷基、游离氨基或被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基取代的氨基、未取代苯基或被取代基取代一次或多次的苯基，所述的取代基选自：卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、羟基、(C_1-C_4) 烷氧基、羧基、(C_1-C_4) 烷氧基羰基、(C_1-C_4) 烷基羰氧基、氰基、硝基，游离氨基或被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基取代的氨基，所述的取代基相同或不同；

$-R_{11}$ 和 R_{12} 每个独立代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；或者 R_{12} 还代表 (C_3-C_7) 环烷基、(C_3-C_7) 环烷基甲基、羟基、(C_1-C_4) 烷氧基、苄基或苯基；或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的氮原子一起构成杂环，所述的杂环选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或全氢吖庚因；

- 或者 R_7 和 R_{12} 一起代表基团 $-(CH_2)_m-$；

-m 是 2 或 3；

$-R_{13}$ 和 R_{14} 每个独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；或者 R_{14} 还代表 (C_3-C_7) 环烷基甲基或苄基；

$-R_{15}$ 代表氢原子、(C_1-C_4) 烷基、甲酰基、(C_1-C_4) 烷基羰基；

$-R_{16}$ 代表 (C_1-C_4) 烷氧基；

$-R_{17}$ 和 R_{18} 每个独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

-或 R_{17} 和 R_{18} 与它们连接的氮原子一起构成杂环，所述的杂环选自吡咯烷、哌啶和吗啉；

-R_{19} 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

-R_{20} 和 R_{21} 每个独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；或者 R_{21} 还代表甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基。

该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及呈水合物形式。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，其特征在于：

-Ar 代表被卤素原子双取代的苯基；

-R_1 代表未取代苯基或被卤素原子取代一次或两次的苯基；

-R_2 代表：

• 吡啶基；

• 未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

• 或者 R_3 代表基团 $-CONR_{11}R_{12}$ 时，R_2 还代表杂环基，它选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或全氢吖丁啶；

-R_3 代表选自下述的基团：

(5) $-(CH_2)_q-OH$，式中 q 为 0；

(10) $-(CH_2)_q-NR_7COR_8$，式中 q 为 0；

(11) $-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$，式中 q 为 0；

(18) $-CONR_{11}R_{12}$；

-R_7、R_8、R_9、R_{11} 和 R_{12} 如权利要求 1 所述式 (I) 化合物所定义；

该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及呈水合物形式。

3. 根据权利要求 1 所述的式化合物 (I)，其特征在于：

-Ar 代表 3,4- 二氯苯基或 3,4- 二氟苯基；

-R_1 代表苯基、4- 氯苯基、4- 氟苯基、3,4- 二氟苯基；-R_2 代表：

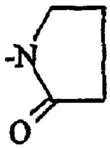
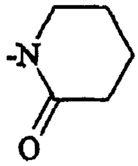
• 2- 吡啶基；

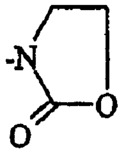
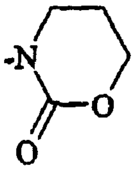
• 苯基、4- 氯苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、3,4- 二氟苯基、3- 甲基苯基、3,4- 二甲基苯基、4- 甲氧基苯基、3-(三氟甲基) 苯基、4-(三氟甲基) 苯基、4-(三氟甲氧基) 苯基；

• 或者 R_3 代表 $-CONH_2$ 基团或 $-CON(CH_3)_2$ 基团时，R_2 还代表 1- 哌啶基；

-R_3 代表选自下述的基团：

• 羟基；

. $-NHCOCH_3$;  ;  ;

.  ;  ;

. $-CONH_2$;  ; $-CON(CH_3)_2$;

该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及呈水合物形式。

4. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，它选自：

-6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4- 羟基 -4-[3-(三氟甲基) 苯基]-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4- 苯基 -4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3- 氟苯基)-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3,4- 二氟苯基)-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(4- 甲基苯基)-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(4- 甲氧基苯基)-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(4-(三氟甲氧基) 苯基]-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

-6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(3- 氟苯基)-4-(2- 氧代吡咯烷 -1- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

-6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(3,4- 二氟苯基)-4-(2- 氧代吡咯烷 -1- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

-6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(4- 甲基苯基)-4-(2- 氧代吡咯烷 -1- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

-1'-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4'-(4- 甲基苯基)-1,4'- 双哌啶 -2- 酮，右旋异构体；

-6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(3- 甲基苯基)-4-(2- 氧代吡略烷 -1- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

-6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(3- 氟幕基)-4-(2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

-6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(4- 氟苯基)-4-(2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基)-1- 哌

啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(3,4-二甲基苯基)-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

-3-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-苯基-4-哌啶基]-1,3-氧杂氮杂环烷-2-酮，右旋异构体；

-3-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-(4-氟苯基)-4-哌啶基]-1,3-氧杂氮杂环烷-2-酮，右旋异构体；

-3-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-(3,4-二氟苯基)-4-哌啶基]-1,3-氧杂氮杂环烷-2-酮，右旋异构体；

-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(吗啉-4-基羰基)-4-苯基-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

-1'-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-1,4'-双哌啶-4'-甲酰胺，右旋异构体；

-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(3,4-二氟苯基)-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-苯基-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

-1'-[2-[2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-1,4'-双哌啶-4'-甲酰胺，右旋异构体；

-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-(4-羟基-4-吡啶-2-基-1-哌啶基)乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

-N-[1-[2-[4-(4-氯苯基)-2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙基]-4-苯基-4-哌啶基]乙酰胺；

-4-(4-氯苯基)-6-[2-[4-(4-氯苯基)-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6-(3,4-二氯苯基)吗啉-3-酮；

-1'-[2-[4-(4-氯苯基)-2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-双哌啶-4'-甲酰胺；

-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙基]-4-苯基-4-哌啶基]乙酰胺；

-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙基]-4-(3,4-二氟苯基)-4-哌啶基]乙酰胺；

-1'-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-双哌啶-4'-甲酰胺；

-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-4-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙基]-4-苯基-4-哌啶基]乙酰胺；

该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及水合物形式。

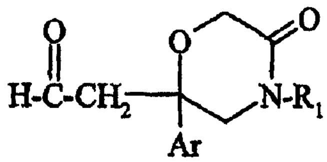
5. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，它是：

-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3- 氟苯基)- 哌啶 -4- 基] 乙酰胺，右旋异构体；

该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及呈水合物形式。

6. 制备根据权利要求 1-5 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物的方法，其特征在于：

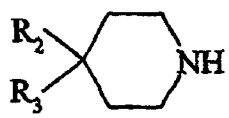
在酸的存在下，在溶剂中让下式化合物：



(II)

式中 Ar 和 R_1 如权利要求 1-5 中任一项权利要求的式 (I) 化合物所定义，

与下式化合物进行反应：

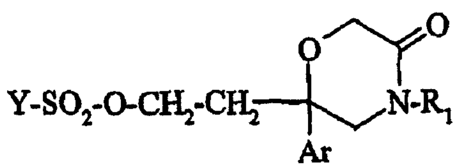


(III)

式中 R_2 和 R_3 如权利要求 1-5 中任一项权利要求的式 (I) 化合物所定义，然后用还原剂还原生成的亚胺盐。

7. 制备根据权利要求 1-5 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物的方法，其特征在于：

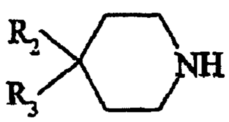
让下式化合物：



(IV)

式中 Ar 和 R_1 如权利要求 1-5 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物所定义，Y 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基，

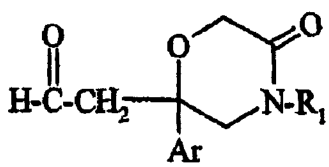
与下式化合物进行反应：



(III)

式中 R_2 和 R_3 如权利要求 1-5 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物所定义。

8. 下式化合物：



(II)

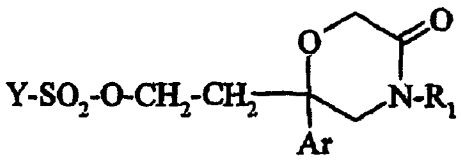
式中：

-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独

立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

9. 下式化合物：


(IV)

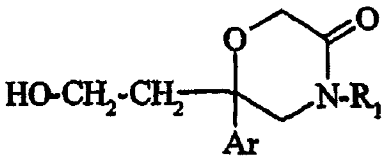
式中：

-Y 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基；

-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

10. 下式化合物：

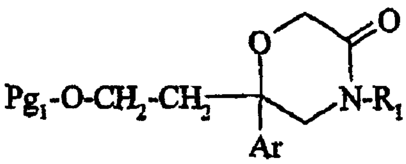

(V)

式中：

-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基

-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

11. 下式化合物：


(VI)

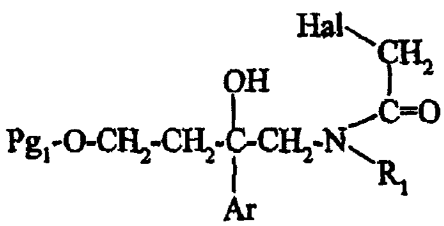
式中：

-Pg_1 代表 2- 四氢吡喃基、苯甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基；

-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

12. 下式化合物：


(VII)

式中：

-Hal 代表氯或溴原子；

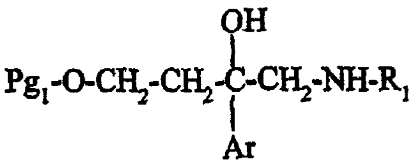
-Pg_1 代表 2- 四氢吡喃基、苯甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基；

-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立

立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

13. 下式化合物：



(VIII)

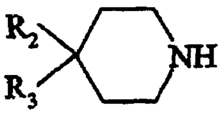
式中：

-Pg_1 代表 2- 四氢吡喃基、苯甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基；

-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

14. 下式化合物：



(III)

式中：

-R_2 代表：

• 吡啶基；

• 未取代的苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

• 未取代的苄基或在苯基上被一个或两个取代基取代一次或两次的苄基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

-R_3 代表基团：

(11) -$(CH_2)_q$-NR_7COOR_9；

-q 是 0、1 或 2；

-R_7 和 R_9 一起代表基团 -$(CH_2)_n$-；

-n 是 2 或 3；

该化合物呈碱或与酸加成盐的形式。

15. 药品，其特征在于它含有根据权利要求 1-5 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物，或该化合物与在药物上可接受酸的加成盐，或者式 (I) 化合物的水合物。

16. 药物组合物，其特征在于它含有根据权利要求 1-5 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物，或该化合物的在药物上可接受的盐或水合物，以及至少一种在药物上可接受的赋形剂。

17. 根据权利要求 1-5 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物在制备用于治疗与预防以下疾病的药品中的用途：肠应激性综合征；纤维肌痛；神经病理性疼痛；慢性疲劳综合征；偏头痛；atypic facial pain；克罗恩病；溃疡性结肠炎；便秘；腹泻；胃食管反流；胃炎；胰腺炎；重型抑郁症；焦虑；强迫症；抽动症；躁狂症；双相情感障碍；精神分裂症；分裂情感障碍；人格障碍；精神病性障碍；与注意缺陷或多动症有关的障碍；使用成瘾物质造成的障碍；前列腺肥大。

18. 权利要求 17 的用途，其中，所述的焦虑是广泛性焦虑、社交焦虑、畏惧焦虑和恐慌

焦虑。

4-芳基吗啉-3-酮衍生物、它们的制备方法与其治疗用途

[0001] 本发明的目的是 4-芳基吗啉-3-酮新衍生物,还涉及其制备方法与治疗用途。

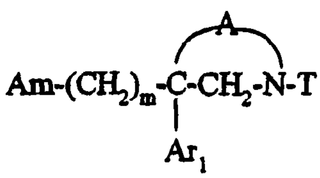
[0002] 本发明的化合物对人神经激肽 A 受体 NK_2 具有非常高的亲合性。

[0003] 神经激肽 A(NKA) 属于神经肽组,该神经肽组称之速激肽或神经激肽,它包括物质 P(SP) 和神经激肽 B(NKB)。神经激肽 A 以及其它速激肽的生物学作用是由与蛋白 G 偶合的具有七个横跨膜功能区的受体组特殊受体调节的,它们命名为 NK_1、NK_2 和 NK_3。速激肽是受体 NK_2 固定神经激肽 A,而受体 NK_1 与 NK_3 分别固定物质 P 与神经激肽 B(Pennefather J.N. 等人,《生命科学》(Life Sci.),2004,74,第 1445-1463 页)。速激肽的受体 NK_2 在周围神经系统中非常广泛地被表达,其中它们调节由神经激肽 A 产生的各种各样的作用,非限制性地在呼吸系统(支气管收缩、咳嗽、炎症、支气管活动过强等)(Joosg. F.,《Handb. Exp. Pharm.》,2004,164,第 491-510 页;AdvenierC. 等人,《Eur. Respir. J.》,1997,10,第 1892-1906 页)、胃肠系统(炎症、感染、能动性、疼痛等)(Holzer P. 《Handb. Exp. Pharm.》,2004,164,第 511-55 页),和泌尿系统(膀胱活动过强、炎症、感染等)(Kiss S. 等人,《Neurosci. Lett.》,2001,313,第 57-60 页;Warner F. J. 等人,《Eur. J. Pharmacol.》,2002,438,第 171-177 页)中尤其如此。速激肽的受体 NK_2 在脑(Hagan R.M. 等人,《Regul. Pept.》,1993,46,第 9-19 页;Steinberg R. 等人,《Eur. J. Neurosci.》,1998,10,第 2337-2345 页;Bensaid M. 等人,Neurosci. Lett.,2001,303,第 25-28 页;Saffroy M. 等人,J. 《Neurochem.》,2001,79,第 985-996 页;Saffroy M. 等人,《神经科学》(Neuroscience),2003,116,第 761-773 页)和脊柱(Yashpal K. 等人,《Brain Res.》,1990,506,第 59-266 页)中也被表达,其中它调节神经激肽 A 的中枢作用。

[0004] 作为实例,大量的实验数据表明,由拮抗剂阻断速激肽的受体 NK_2 可以治疗重抑郁症(Emonds-Alt,《Handb Exp. Pharm.》,2004,第 219-244 页)以及胃肠功能性紊乱和疼痛,例如肠易激综合征 IBS)(Emonds-Alt,《Handb Exp. Pharm.》,2004,第 219-244 页;Lecci A. 等人,《Br. J. Pharmacol.》,2004,141,第 1249-1263 页)。

[0005] 许多专利或专利申请描述了对速激肽受体具有活性的化合物。因此,国际专利申请 WO 96/23787 涉及下式化合物:

[0006]



(A)

[0007] 式中特别地:

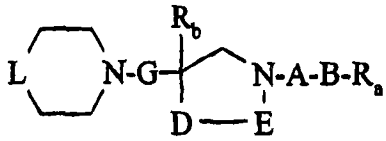
[0008] -A 可以代表二价基 $-O-CH_2-CO-$;

[0009] -Am、m、Ar_1 和 T 具有不同的值。

[0010] 一般而言,化合物(A)对速激肽的受体 NK_1、NK_2 或 NK_3 具有亲合性。

[0011] 专利申请 EP-A-0776893 涉及下式化合物:

[0012]



(B)

[0013] 式中特别地：

[0014] -D-E 可以代表二价基 $-O-CH_2-CH_2-$；

[0015] -L、G、E、A、B、R_a 和 R_b 具有不同的值。

[0016] 化合物 (B) 同时是速激肽的受体 NK_1 和受体 NK_2 的拮抗剂。

[0017] 专利申请 WO 00/34274 涉及环己基哌啶衍生物，它们同时是物质 P 的受体 NK_1 和神经激肽 A 的受体 NK_2 的拮抗剂。

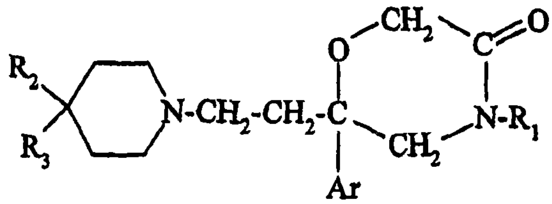
[0018] 专利申请 WO 02/094821 涉及吗啉衍生物，它们同时是速激肽的人受体 NK_2 和人受体 NK_3 的拮抗剂。

[0019] 现在发现新的化合物，它们对神经激肽 A 的人受体 NK_2 具有非常强的亲合性，并且它们是所述受体的拮抗剂。

[0020] 此外，在口服给药本发明化合物并穿过血脑屏障 (barrièrehématoencéphalique) 时，它们具有良好的生物利用性。

[0021] 本发明的目的是符合式 (I) 的化合物：

[0022]



(I)

[0023] 式中：

[0024] -Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

[0025] $-R_1$ 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代了一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基；

[0026] $-R_2$ 代表：

[0027] ●吡啶基；

[0028] ●未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

[0029] ●未取代苄基或在苯基上被一个或两个取代基取代一次或两次的苄基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

[0030] $-R_2$ 还可以代表：

[0031] ● 杂环基，它选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或全氢吖庚因 (perhydroazépine)，R_3 代表氰基或基团 $-CONR_{11}R_{12}$ 时；

[0032] $-R_3$ 代表选自下述的基团：

[0033] (1) 氢原子；

[0034] (2) (C_1-C_4) 烷基；

[0035] (3) (C_1-C_4) 烷基羰基；

[0036] (4) 氰基；

[0037]　(5) $-(CH_2)_q-OH$；

[0038]　(6) $-(CH_2)_q-O-(C_1-C_4)$ 烷基；

[0039]　(7) $-(CH_2)_q-O-CO-R_4$；

[0040]　(8) $-(CH_2)_q-O-CO-NH-(C_1-C_4)$ 烷基；

[0041]　(9) $-NR_5R_6$；

[0042]　(10) $-(CH_2)_q-NR_7COR_8$；

[0043]　(11) $-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$；

[0044]　(12) $-(CH_2)_q-NR_7SO_2R_{10}$；

[0045]　(13) $-(CH_2)_q-NR_7CONR_{11}R_{12}$；

[0046]　(14) $-CH_2NR_{13}R_{14}$；

[0047]　(15) $-CH_2-CH_2NR_{13}R_{14}$；

[0048]　(16) $-COOH$；

[0049]　(17) $-COO-(C_1-C_4)$ 烷基；

[0050]　(18) $-CONR_{11}R_{12}$；

[0051]　(19) $-CH_2-COOH$；

[0052]　(20) $-CH_2-COO-(C_1-C_4)$ 烷基；

[0053]　(21) $-CH_2-CONR_{11}R_{12}$；

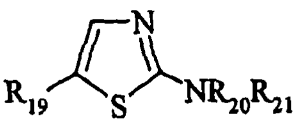
[0054]　(22) $-O-CH_2CH_2OR_{15}$；

[0055]　(23) $-NR_7COCOR_{16}$；

[0056]　(24) $-CONR_7-NR_{17}R_{18}$；

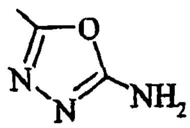
[0057]

(25)



；

(26)



；

[0058]　-q 是 0、1 或 2；

[0059]　$-R_4$ 代表 (C_1-C_4) 烷基、未取代的 (C_3-C_7) 环烷基或被一个或多个甲基取代的 (C_3-C_7) 环烷基、苯基、吡啶基；

[0060]　$-R_5$ 和 R_6 彼此独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；R_6 还可以代表 (C_3-C_7) 环烷基甲基、苄基或苯基；或 R_5 和 R_6 与它们连接的氮原子一起构成杂环，所述的杂环选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、全氢吖庚因、未取代的哌嗪或在 4 位被 (C_1-C_4) 烷基取代的哌嗪；

[0061]　$-R_7$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

[0062]　$-R_8$ 代表氢原子、(C_1-C_4) 烷基、乙烯基、苯基、苄基、吡啶基、未取代的 (C_3-C_7) 环烷基或被一个或多个甲基取代的 (C_3-C_7) 环烷基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基；

[0063]　- 或者 R_7 和 R_8 一起代表基团 $-(CH_2)_p-$；

[0064]　-p 是 3 或 4；

[0065]　$-R_9$ 代表 (C_1-C_4) 烷基或苯基；

[0066] －或者 R_7 和 R_9 一起代表基团 $-(CH_2)_n-$；

[0067] -n 是 2 或 3；

[0068] $-R_{10}$ 代表 (C_1-C_4) 烷基、游离氨基或被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基取代的氨基、未取代苯基或被取代基取代一次或多次的苯基，所述的取代基选自：卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、羟基、(C_1-C_4) 烷氧基、羧基、(C_1-C_4) 烷氧基羰基、(C_1-C_4) 烷基羰氧基、氰基、硝基，游离氨基或被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基取代的氨基，所述的取代基相同或不同；

[0069] $-R_{11}$ 和 R_{12} 每个独立地代表氢原子或 (C_1C_4) 烷基；R_{12} 还可以代表 (C_3-C_7) 环烷基、(C_3-C_7) 环烷基甲基、羟基、(C_1-C_4) 烷氧基、苄基或苯基；或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的氮原子一起构成杂环，所述的杂环选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或全氢吖庚因；

[0070] －或者 R_7 和 R_{12} 一起代表基团 $-(CH_2)_m-$；

[0071] -m 是 2 或 3；

[0072] $-R_{13}$ 和 R_{14} 每个独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；R_{14} 还可以代表 (C_3-C_7) 环烷基甲基或苄基；

[0073] $-R_{15}$ 代表氢原子、(C_1-C_4) 烷基、甲酰基、(C_1-C_4) 烷基羰基；

[0074] $-R_{16}$ 代表 (C_1-C_4) 烷氧基；

[0075] $-R_{17}$ 和 R_{18} 每个独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

[0076] －或 R_{17} 和 R_{18} 与它们连接的氮原子一起构成杂环，所述的杂环选自吡咯烷、哌啶和吗啉；

[0077] $-R_{19}$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

[0078] $-R_{20}$ 和 R_{21} 每个独立地代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；R_{21} 还可以代表甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基。

[0079] 式 (I) 化合物可以含有一个或多个不对称的碳原子。因此它们呈对映异构体或非对映异构体形式。这些对映异构体和非对映异构体及其混合物，其中包括外消旋混合物是本发明的一部分。

[0080] 式 (I) 化合物呈碱或与酸加成盐的形式。这些加成盐是本发明的一部分。

[0081] 有利地，使用在药物上可接受的酸制备这些盐，但其他有用酸的盐，例如纯化或分离式 (I) 化合物时使用的酸的盐，也是本发明的一部分。

[0082] 式 (I) 化合物还能以水合物或溶剂化物形式，即与一个或多个水分子和／或溶剂缔合或组合的形式存在。这样一些水合物和溶剂化物也是本发明的一部分。

[0083] 卤素原子应该理解是溴、氯、氟或碘原子。

[0084] (C_1-C_4) 烷基应该理解是有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0085] (C_1-C_4) 烷氧基应该理解是有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

[0086] (C_3-C_7) 环烷基应该理解是有 3-7 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0087] 在本发明目的的式 (I) 化合物中，第一组化合物是由这些化合物组成的，式中：

[0088] -Ar 代表被卤素原子双取代的苯基；

[0089] －和／或 R_1 代表未取代苯基或被卤素原子取代一次或两次的苯基；

[0090] －和／或 R_2 代表：

[0091] ●吡啶基；

[0092] ●未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

[0093] ● R_3 代表基团 $-CONR_{11}R_{12}$ 时，R_2 还可以代表杂环基，它选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或全氢吖丁啶；

[0094] －和／或 R_3 代表选自下述的基团，：

[0095] (5)$-(CH_2)_q-OH$，式中 q 为 0；

[0096] (10)$-(CH_2)_q-NR_7COR_8$，式中 q 为 0；

[0097] (11)$-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$，式中 q 为 0；

[0098] (18)$-CONR_{11}R_{12}$；

[0099] $-R_7$、R_8、R_9、R_{11} 和 R_{12} 如式 (I) 化合物所定义；该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及水合物或溶剂化物形式。在后一组化合物中，可以列举式 (I) 化合物，式中：

[0100] -Ar 代表被卤素原子双取代的苯基；

[0101] $-R_1$ 代表未取代苯基或被卤素原子取代一次或两次的苯基；

[0102] $-R_2$ 代表：

[0103] ●吡啶基；

[0104] ●未取代的苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

[0105] ● R_3 代表基团 $-CONR_{11}R_{12}$ 时，R_2 还可以代表杂环基，它选自吖丁啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或全氢吖丁啶；

[0106] $-R_3$ 代表选自下述的基团：

[0107] (5)$-(CH_2)_q-OH$，式中 q 为 0；

[0108] (10)$-(CH_2)_q-NR_7COR_8$，式中 q 为 0；

[0109] (11)$-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$，式中 q 为 0；

[0110] (18)$-CONR_{11}R_{12}$；

[0111] $-R_7$、R_8、R_9、R_{11} 和 R_{12} 如式 (I) 化合物所定义；该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及水合物或溶剂化物形式。在后一组化合物中，可以列举式 (I) 化合物，式中：

[0112] -Ar 代表 3,4- 二氯苯基或 3,4- 二氟苯基；

[0113] $-R_1$ 代表苯基、4- 氯苯基、4- 氟苯基或 3,4- 二氟苯基；

[0114] $-R_2$ 代表：

[0115] ● 2- 吡啶基；

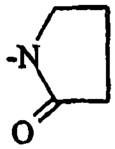
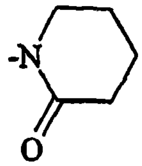
[0116] ●苯基、4- 氯苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基、3,4- 二氟苯基、3- 甲基苯基、3,4- 二甲基苯基、4- 甲氧基苯基、3-(三氟甲基) 苯基、4-(三氟甲基) 苯基、4-(三氟甲氧基) 苯基；

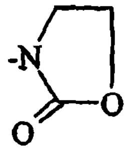
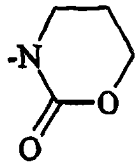
[0117] ● R_3 代表 $-CONH_2$ 或 $-CON(CH_3)_2$ 时，R_2 还可以代表 1- 哌啶基；

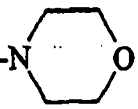
[0118] $-R_3$ 代表选自下述的基团：

[0119] ●羟基；

[0120]

. -$NHCOCH_3$;  ;  ;

.  ;  ;

. -$CONH_2$; -CO- ; -$CON(CH_3)_2$;

[0121]　该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及水合物或溶剂化物形式。

[0122]　在本发明目的的式（I）化合物中，可以特别地列举下述化合物：

[0123]　-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

[0124]　-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-苯基-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

[0125]　-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

[0126]　-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-(3,4-二氟苯基)-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

[0127]　-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-(4-甲基苯基)-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

[0128]　-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-(4-甲氧基苯基)-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

[0129]　-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4-(4-(三氟甲氧基)苯基]-4-哌啶基]乙酰胺，右旋异构体；

[0130]　-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

[0131]　-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(3,4-二氟苯基)-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

[0132]　-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(4-甲基苯基)-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

[0133]　-1'-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙基]-4'-(4-甲基苯基)-1,4'-双哌啶-2-酮，右旋异构体；

[0134]　-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(3-甲基苯基)-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

[0135]　-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-1-哌啶基]乙基]-4-苯基吗啉-3-酮，右旋异构体；

[0136]　-6-(3,4-二氯苯基)-6-[2-[4-(4-氟苯基)-4-(2-氧代-1,3-噁唑

烷 -3- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

[0137] -6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(3,4- 二甲基苯基)-4-(2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

[0138] -3-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4- 苯基 -4- 哌啶基]-1,3- 氧杂氮杂环烷 (oxazinan)-2- 酮，右旋异构体；

[0139] -3-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(4- 氟苯基)-4- 哌啶基]-1,3- 氧杂氮杂环烷 -2- 酮，右旋异构体；

[0140] -3-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3,4- 二氟苯基)-4- 哌啶基]-1,3- 氧杂氮杂环烷 -2- 酮，右旋异构体；

[0141] -6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(吗啉 -4- 基羰基)-4- 苯基 -1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

[0142] -1’-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-1,4’- 双哌啶 -4’- 甲酰胺 (carboxamide)，右旋异构体；

[0143] -6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(3,4- 二氟苯基)-4-(2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

[0144] -N-[1-[2-[2-(3,4- 二氟苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4- 苯基 -4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

[0145] -N-[1-[2-[2-(3,4- 二氟苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-[4-(三氟甲基) 苯基]-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

[0146] -1,-[2-[2-(3,4- 二氟苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-1,4’- 双哌啶 -4’- 甲酰胺，右旋异构体；

[0147] -N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-[3-(三氟甲基) 苯基]-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

[0148] -6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-(4- 羟基 -4- 吡啶 -2- 基 -1- 哌啶基) 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮，右旋异构体；

[0149] -N-[1-[2-[4-(4- 氯苯基)-2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙基]-4- 苯基 -4- 哌啶基] 乙酰胺；

[0150] -4-(4- 氯苯基)-6-[2-[4-(4- 氯苯基)-4-(2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基)-1- 哌啶基] 乙基]-6-(3,4- 二氯苯基) 吗啉 -3- 酮；

[0151] -1’-[2-[4-(4- 氯苯基)-2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙基]-N,N- 二甲基 -1,4’- 双哌啶 -4’- 甲酰胺；

[0152] -N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-4-(4- 氟苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙基]-4- 苯基 -4- 哌啶基] 乙酰胺；

[0153] -N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-4-(4- 氟苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3,4- 二氟苯基)-4- 哌啶基] 乙酰胺；

[0154] -1’-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-4-(4- 氟苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙基]-N,N- 二甲基 -1,4’- 双哌啶 -4’- 甲酰胺；

[0155] -N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-4-(3,4- 二氟苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙

基]-4- 苯基 -4- 哌啶基] 乙酰胺；

[0156]　该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，以及水合物或溶剂化物形式。

[0157]　以下化合物：

[0158]　-N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3- 氟苯基)-4- 哌啶基] 乙酰胺，右旋异构体；

[0159]　优选地，该化合物呈碱或与酸的加成盐形式，和水合物或溶剂化物形式。

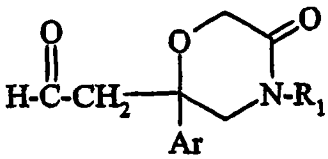
[0160]　在下文中，保护基团 Pg 应该理解是一方面能在合成过程中保护反应官能，例如羟基或胺，另一方面能在合成结束时使完整无损的反应性官能再生。《有机合成中的保护基团》(Protectivegroups inOrganic Synthesis)，Green 等人，第 2 版 (John Wiley & Sons，Inc.，NewYork)，1991 提出了保护基团实例以及保护和去保护方法。

[0161]　在下文中离去基团 (groupe partant) 应该理解是因异裂键断裂而易于从分子中分开，同时有电子对离开的基团。因此，这个基团在例如取代反应中容易被另一个基团代替。例如，这种离去基团是卤素或活化羟基，像甲烷磺酸酯、苯磺酸酯、p- 甲苯磺酸酯、三氟甲基磺酸酯、乙酸酯等。《有机化学进展》(Advanced in Organic Chemistry)，J.March，第 3 版，Wiley Interscience，第 310-316 页，1985 年给出了离去基团实例以及它们的制备方法参考文献。

[0162]　根据本发明，可以根据下述方法制备式 (I) 化合物，其特征在于：

[0163]　在酸存在下，在溶剂中让下式化合物：

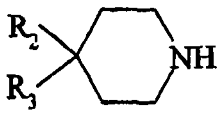
[0164]



(II)

[0165]　式中 Ar 和 R_1 如式 (I) 化合物所定义，与下式化合物反应：

[0166]



(III)

[0167]　式中 R_2 和 R_3 如式 (I) 化合物所定义，然后用还原剂还原在中间生成的亚胺盐 (seld' iminium)。

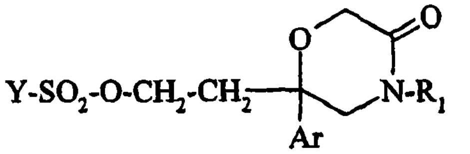
[0168]　式 (I) 化合物任选地转换为它与酸的加成盐。

[0169]　在例如醋酸的酸的存在下，在如甲醇或二氯甲烷的溶剂中，在室温至溶剂回流温度的温度下进行该反应，并原地生成中间体亚胺，例如使用氰基硼氢化钠或三醋酸基硼氢化钠以化学方法还原其亚胺，或使用氢和催化剂，例如炭载钯或 Raney nickel ® 以催化方法还原其亚胺。

[0170]　根据该方法的一种方案：

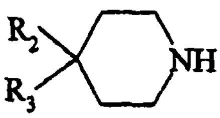
[0171]　让下式化合物：

[0172]


(IV)

[0173] 式中 Ar 和 R_1 如式 (I) 化合物所定义，Y 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基，与下式化合物进行反应：

[0174]


(III)

[0175] 式中 R_2 和 R_3 如式 (I) 化合物所定义。

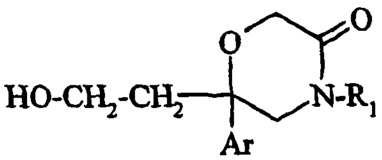
[0176] 任选地，式 (I) 化合物转化成它与酸的加成盐。

[0177] 在溶剂 (N，N- 二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷，甲苯或 2- 丙醇) 中，在有碱或没有碱时进行这个反应。使用碱时，它选自有机碱，例如三乙胺、N，N- 二异丙基乙胺或 N- 甲基吗啉，或选自碱金属碳酸盐或碳酸氢盐，例如碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钠。没有碱时，使用过量的式 (III) 化合物，在例如碘化钾或碘化钠的碱金属碘化物的存在下进行该反应。在室温至 100℃下进行该反应。

[0178] 然后从该反应介质中分离出如此得到的式 (I) 化合物，它再采用例如结晶或色谱法的通常方法进行纯化。

[0179] 通过氧化下式化合物制备式 (II) 化合物：

[0180]

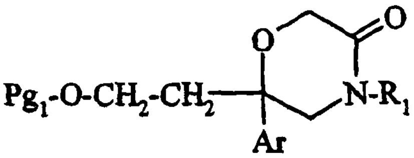

(V)

[0181] 式中 Ar 和 R_1 如式 (I) 化合物所定义。

[0182] 在 -78℃至室温的温度下，使用例如草酰氯、二甲基亚砜和三乙胺在例如二氯甲烷的溶剂中进行该氧化反应。

[0183] 通过下式化合物去保护制备式 (V) 化合物：

[0184]


(VI)

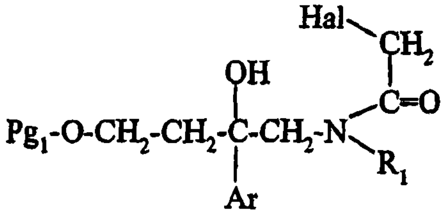
[0185] 式中 Ar 和 R_1 如式 (I) 化合物所定义，Pg_1 代表通常的 O- 保护基团，例如像 2- 四氢吡喃基、苯甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基。

[0186] 根据本技术领域的技术人员熟知的常见方法进行这种去保护。例如 Pg_1 代表 2- 四氢吡喃基时，使用盐酸，在如醚、甲醇的溶剂或这些溶剂混合物中，或使用 p- 甲苯磺酸吡啶鎓，在例如甲醇的溶剂中，或使用 Amberlyst ® 树脂，在例如甲醇的溶剂中，通过酸解进行这种去保护。在室温至溶剂回流温度的温度下进行该反应。Pg_1 代表苯甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基时，在 0℃至溶剂回流温度的温度下，在例如水、甲醇、乙醇、二噁烷的溶剂或这些溶

剂混合物中，在碱性介质中使用例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂的碱金属氢氧化物，通过水解进行这种去保护。

[0187] 通过环化下式化合物制备式 (VI) 化合物：

[0188]

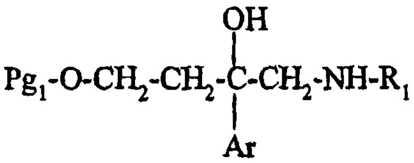


(VII)

[0189] 式中 Ar 和 R_1 如式 (I) 化合物所定义，Pg_1 如式 (VI) 化合物所定义，Hal 代表卤素原子，优选地氯或溴。在 -60℃至室温的温度下，在如四氢呋喃的溶剂中，在如叔丁醇化钾的碱存在下进行该环化反应。

[0190] 在如三乙胺、N- 甲基吗啉或吡啶的碱存在下，让下式化合物：

[0191]

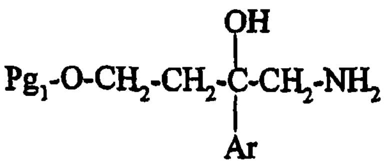


(VIII)

[0192] 式中 Ar 和 R_1 如式 (I) 化合物所定义，Pg_1 如式 (VI) 化合物所定义，与式 Hal’-CO-CH_2-Hal 化合物进行反应，式中 Hal 和 Hal’代表卤素原子，优选地氯或溴，制备式 (VII) 化合物。在 -70℃至室温的温度下，在如二氯甲烷、1,2- 二氯乙烷、四氢呋喃、二噁烷或 N,N- 二甲基甲酰胺的溶剂中进行该反应。

[0193] 让下式化合物：

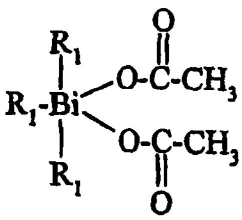
[0194]



(IX)

[0195] 式中 Ar 如 (I) 式化合物所定义，Pg_1 如式 (VI) 化合物所定义，与下式化合物进行反应制备式 (VIII) 化合物，：

[0196]



(X)

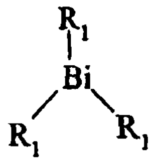
[0197] 式中 R_1 如 (I) 式化合物所定义，该反应是在下述条件下进行的：在二戊酸铜 (II) 的存在下，根据在《四面体》(Tetrahedron)，1997，53(12)，第 4137-4144 页；《四面体通信》(Tetrahedron Letters)，1996，37(19)，第 3295-3298 页；《四面体》，1998，54，第 4313-4318 页中描述的胺芳基化方法。

[0198] 式 (IX) 化合物是已知的，也可根据 WO 96/23787 或 WO 00/58292 描述的方法制备

得到。

[0199] 由下式三芳基铋烷(bismuthane):

[0200]



(XI)

[0201] 式中 R_1 如(I)式化合物所定义,根据已知的方法,例如在《合成通讯》(Synthetic Communications),1996,26(24),第 4569-4575 页中或在前面该芳基化反应所引用的文献中描述的方法,制备式(X)化合物。

[0202] 式(XI)化合物是商品,或根据《合成通讯》,1996,26(24),第 4569-4575 页描述的方法制备。

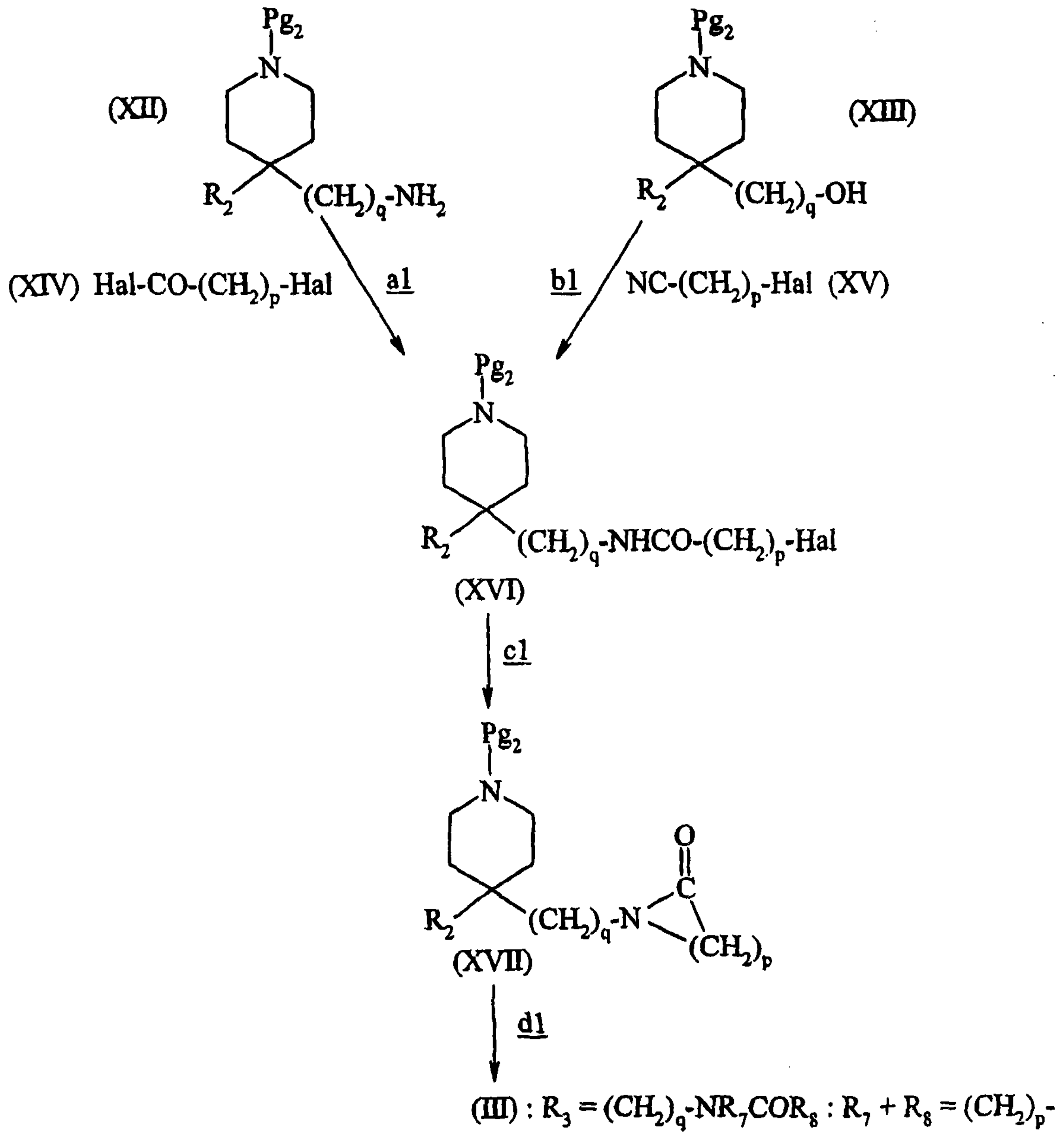
[0203] 式(III)化合物是已知的,或根据已知的方法,例如在 EP-0428434、EP-0512901、EP-0515240、WO 96/23787、WO 02/094821 和 WO 03/104225 中描述的方法制备。

[0204] 一般而言,制备哌啶氮原子为保护形式的式(III)化合物;在去保护的步骤之后,得到期望的式(III)化合物。

[0205] 特别地,根据下面流程 I 制备式(III)化合物,式中 R_3 代表基团 $-(CH_2)_q-NR_7COR_8$,式中 R_7 和 R_8 一起代表基团 $-(CH_2)_p-$,式中 Pg_2 代表 N- 保护基团,例如苄基、苄氧基羰基或叔丁氧基羰基,Hal 代表卤素原子,优选地氯,R_2、q 和 p 如式(I)化合物所定义。

[0206] 流程 I

[0207]



[0208] 在流程 I 的步骤 a1，在 0℃至室温的温度下，在如三乙胺的碱存在下，在如乙腈或二氯甲烷的溶剂中，式 (XII) 化合物与式 (XIV) 化合物进行反应，得到式 (XVI) 化合物。

[0209] 在步骤 b1 中，在 0-5℃的温度下，在如硫酸的强酸存在下没有溶剂时让式 (XIII) 化合物与式 (XV) 化合物进行反应，也可以得到式 (XVI) 化合物。

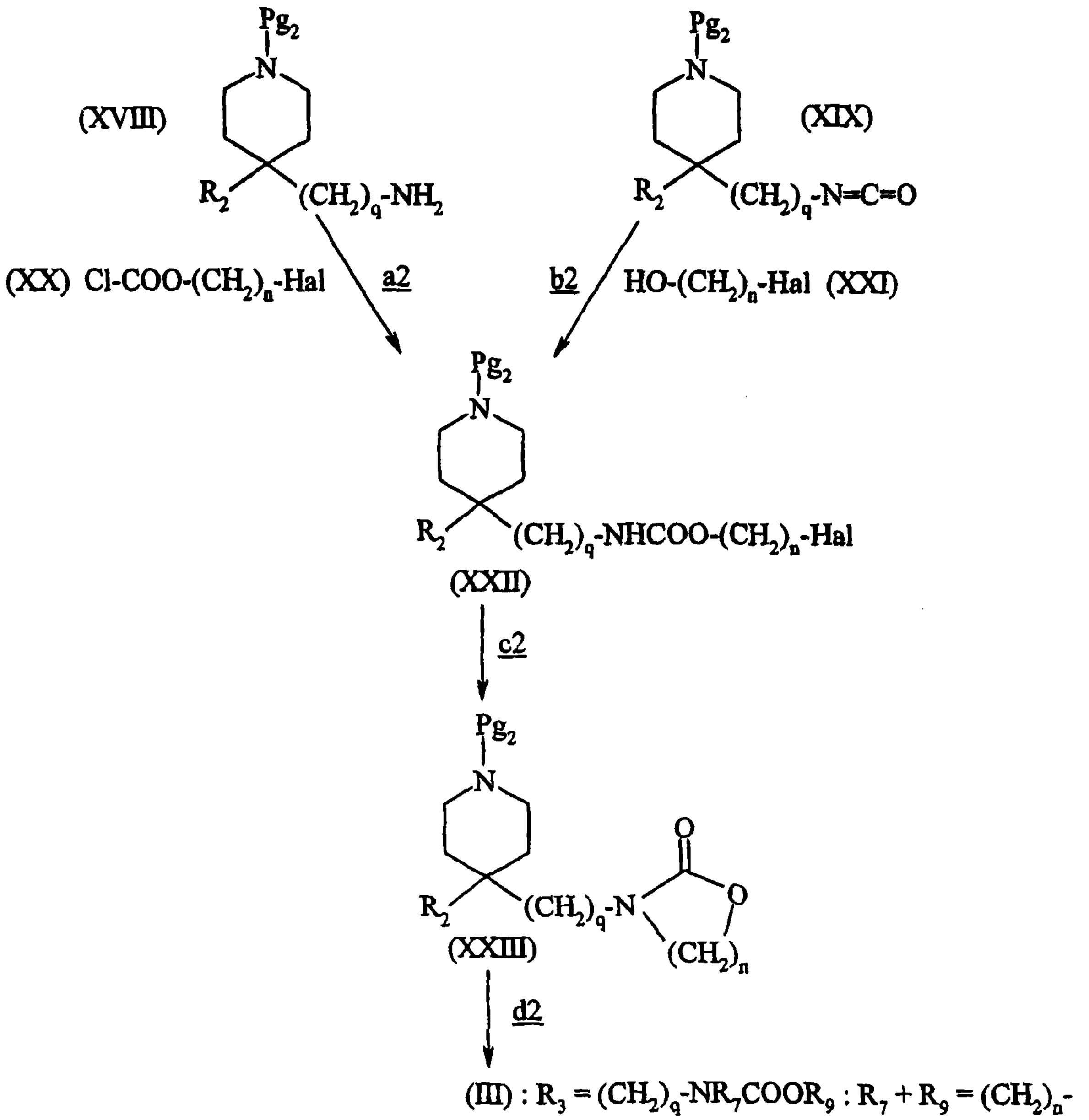
[0210] 在步骤 c1 中，在室温至 60℃的温度下，在如氢化钠的碱存在下，在如 N,N- 二甲基甲酰胺的溶剂中，式 (XVI) 化合物进行环化反应得到式 (XVII) 化合物。

[0211] 在步骤 d1 中，根据已知方法使式 (XVII) 化合物去保护，得到期望的式 (III) 化合物。

[0212] 根据下面流程 II 制备式 (III) 化合物，式中 R_3 代表基团 $-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$，式中 R_7 和 R_9 一起代表基团 $-(CH_2)_n-$，式中 Pg_2 代表如前面定义的 N- 保护基团，Hal 代表卤素原子，优选地氯，R_2、q 和 n 如式 (I) 化合物所定义。

[0213] 流程 II

[0214]



[0215]　在流程 II 的步骤 a2 中，在 0℃至室温的温度下，在如三乙胺的碱存在下，在如二氯甲烷或 1,2- 二氯乙烷的溶剂中，式 (XVIII) 化合物与 (XX) 化合物进行反应，得到式 (XXII) 化合物。

[0216]　在步骤 b2 中，在溶剂回流的温度下，在如 1,2- 二氯乙烷的溶剂中，式 (XIX) 化合物与式 (XXI) 化合物进行反应，也可以得到式 (XXII) 化合物。

[0217]　根据《有机合成》(Organic Syntheses)，51，第 48-52 页描述的方法，叠氮化钠与相应的酰基氯作用可以得到式 (XIX) 化合物。

[0218]　在步骤 c2 中，在室温至 60℃的温度下，在如氢化钠的碱存在下，在如 N,N- 二甲基甲酰胺的溶剂中，使式 (XXII) 化合物进行环化反应，得到式 (XXIII) 化合物。

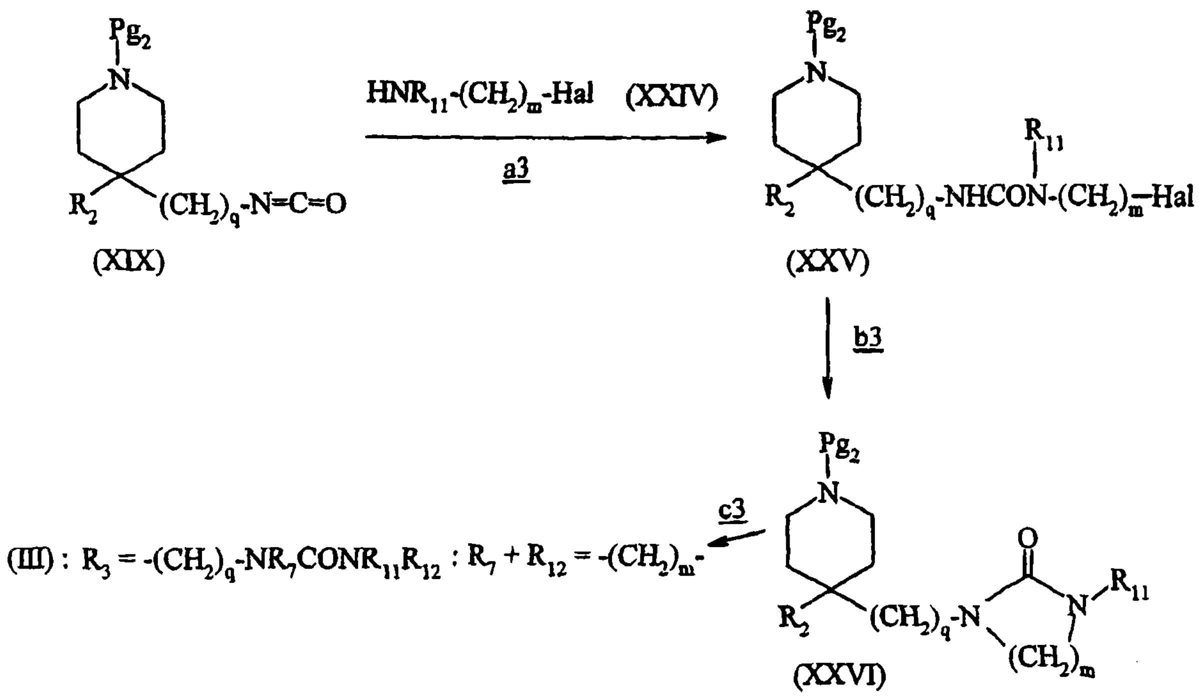
[0219]　根据这些通常方法，在步骤 d2 中使式 (XXIII) 化合物去保护，得到期望的式 (III) 化合物。

[0220]　根据下面流程 III 制备式 (III) 化合物，式中 R_3 代表基团 $-(CH_2)_q-NR_7CONR_{11}R_{12}$，式中 R_7 和 R_{12} 一起代表基团 $-(CH_2)_m-$，式中 Pg_2 代表如前面定义的 N- 保护基团，Hal 代表卤素

原子，优选地氯，R_2、q 和 m 如式 (I) 化合物所定义。

[0221] 流程 III

[0222]



[0223] 在流程 III 的步骤 a3 中，在室温至溶剂回流温度的温度下，在如 1,2- 二氯乙烷的溶剂中，让式 (XIX) 化合物与 (XXIV) 化合物进行反应。

[0224] 在步骤 b3 中，在室温至 60℃的温度下，在如氢化钠的碱存在下，在如 N,N- 二甲基甲酰胺的溶剂中，使式 (XXV) 化合物进行环化反应，得到式 (XXVI) 化合物。

[0225] 根据通常的方法，在步骤 c3 中使式 (XXVI) 化合物去保护，得到期望的式 (III) 化合物。

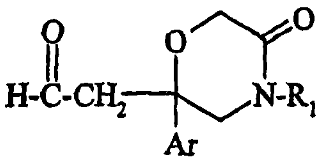
[0226] 在 -20℃至溶剂回流温度的温度下，在如三乙胺、N，N- 二异丙基乙胺或吡啶的碱存在下，在如二氯甲烷或甲苯的溶剂中，让式 (V) 化合物与下式化合物进行反应制备式 (IV) 化合物：

[0227] $Y-SO_2-Cl$ (XXVII)

[0228] 式中 Y 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基。

[0229] 根据其它的方面，本发明还有一个目的是式 (II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 化合物，和式 (III) 的某些化合物。这些化合物用作式 (I) 化合物的合成中间体。因此，本发明的目的是下式化合物：

[0230]



(II)

[0231] 式中：

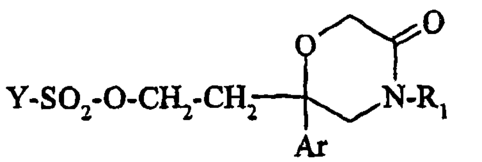
[0232] -Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

[0233] $-R_1$ 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代

基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基。

[0234] 本发明还有一个目的是下式化合物：

[0235]



(IV)

[0236] 式中：

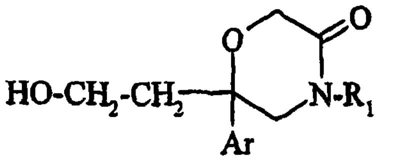
[0237] -Y 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基；

[0238] -Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基

[0239] $-R_1$代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基。

[0240] 本发明还有一个目的是下式化合物：

[0241]



(V)

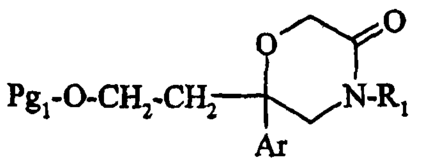
[0242] 式中：

[0243] -Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

[0244] $-R_1$代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基。

[0245] 本发明还有一个目的是下式化合物：

[0246]



(VI)

[0247] 式中：

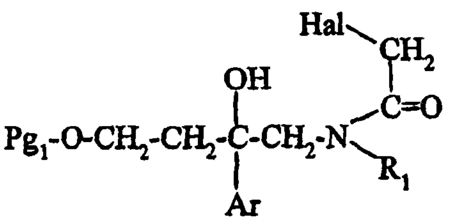
[0248] $-Pg_1$代表 2- 四氢吡喃基、苯甲酰基或(C_1-C_4)烷基羰基；

[0249] -Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

[0250] $-R_1$代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基。

[0251] 本发明还有一个目的是下式化合物：

[0252]



(VII)

[0253] 式中：

[0254] -Hal 代表氯或溴原子；

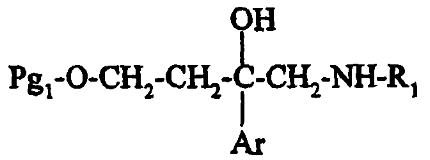
[0255]　-Pg_1 代表 2- 四氢吡喃基、苯甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基；

[0256]　-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

[0257]　-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

[0258]　本发明还有一个目的是下式化合物：

[0259]



(VIII)

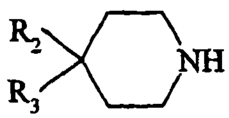
[0260]　-Pg_1 代表 2- 四氢吡喃基、苯甲酰基或 (C_1-C_4) 烷基羰基；

[0261]　-Ar 代表被卤素原子单取代或双取代的苯基；

[0262]　-R_1 代表未取代苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基。

[0263]　本发明还有一个目的是下式化合物：

[0264]



(III)

[0265]　式中：

[0266]　-R_2 代表：

[0267]　• 吡啶基；

[0268]　• 未取代的苯基或被一个或两个取代基取代一次或两次的苯基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

[0269]　• 未取代的苄基或在苯基上被一个或两个取代基取代一次或两次的苄基，所述的取代基独立地选自卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基；

[0270]　-R_3 代表下述基团：

[0271]　(11)-$(CH_2)_q$-NR_7COOR_9；

[0272]　-q 为 0、1 或 2；

[0273]　-R_7 和 R_9 一起代表基团 -$(CH_2)_n$-；

[0274]　-n 是 2 或 3；

[0275]　该化合物呈碱或与酸加成盐的形式。

[0276]　分解式 (I) 化合物的外消旋混合物能够分离这些对映异构体。

[0277]　然而，优选的是根据 WO 96/23787 或 WO 00/58292 描述的方法，使用式 (IX) 化合物分解外消旋混合物。

[0278]　下述的实施例描述了本发明某些化合物的制备方法。这些实施例是非限制性的，仅起到说明本发明的作用。例举化合物的编号与下表 (I) 中所列的编号一致，该表说明了本发明某些化合物的化学结构和物理性质。

[0279]　在这些制备方法和这些实施例中使用了下述缩写：

[0280]　醚：乙醚

[0281]　异醚:异丙醚

[0282]　DMSO:二甲基亚砜

[0283]　DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0284]　THF:四氢呋喃

[0285]　DCM:二氯甲烷

[0286]　EtOAc:乙酸乙酯

[0287]　DIPEA:二异丙基乙胺

[0288]　TFA:三氟乙酸

[0289]　BOP:六氟磷酸苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)鏻

[0290]　2N盐酸醚:2N盐酸乙醚溶液

[0291]　F:熔点

[0292]　TA:室温

[0293]　Eb:沸点

[0294]　HPLC:高效液相色谱法

[0295]　二氧化硅H:Merck(Darmstad)销售的60H二氧化硅凝胶

[0296]　pH2缓冲溶液:16.66gKFISO$_4$和32.32g K_2SO_4在1升水中的溶液。

[0297]　在DMSO-d_6在200MHz记录质子核磁共振谱(^{1}HNMR)。以百万分之一(ppm)表示化学位移δ。解释谱时使用的缩写如下:s=单线、d=二重线、t=三重线、q=四重线:m=块状、mt=多重线、se=展宽单线、dd=分裂二重线。

[0298]　采用LC/UV/MS(液相色谱法/UV检测/质谱法)联用分析本发明的化合物。测量分子峰(MH^+)和保留时间(tr)(以分钟计)。

[0299]　使用Symmetry C18柱,2.1×50mm,3.5μm,30℃,流速0.4ml/min。

[0300]　洗脱液组成如下:

[0301]　-溶剂A:0.005%三氟乙酸(TFA)水溶液,pH3.15;

[0302]　-溶剂B:0.005% TFA乙腈溶液。

[0303]　梯度:

[0304]

时间(min)	%A	%B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

[0305]　在λ=210nM进行UV检测,以正ESI化学电离方式检测质量。

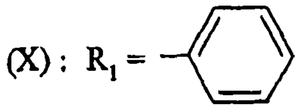
[0306]　<u>制备</u>

[0307] 1. 式 (X) 化合物的制备

[0308] 制备 1.1

[0309] 双 (乙酸 (acétato)) 三苯基铋

[0310]

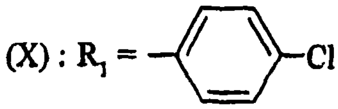


[0311] 在室温下,往 100g 三苯基铋烷在 720ml DCM/THF 混合物 (70/30 ;v/v) 中的溶液里,滴加 56.6ml 32%过乙酸在乙酸中的溶液,该混合物在室温下搅拌 2 小时。往该反应混合物中添加 200ml 醚,使生成的沉淀脱水,用醚洗涤。得到 72.2g 期望产物。

[0312] 制备 1.2

[0313] 双 (乙酸) 三 (4- 氯苯基) 铋

[0314]



[0315] A) 三 (4- 氯苯基) 铋烷 (bismuthane)

[0316] 在室温下,往 2.54g 用 THF 覆盖镁的混合物里,滴加 20g1- 溴 -4- 氯苯在 150ml THF 中的溶液,该混合物加热回流 1 小时。反应混合物冷却到 0℃,滴加 9.9g $BiCl_3$ 在 50ml THF 中的溶液,所得的混合物加热回流 1 小时,然后在室温下搅拌一夜。把反应混合物倒入 10%用 NaCl 饱和的 NH_4Cl 水溶液中,用 Celite® 过滤,,用 DCM 提取,有机相用 $MgSO_4$ 干燥,真空蒸去溶剂。得到 15.5g 期望化合物。

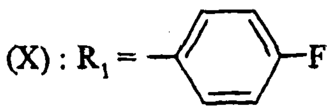
[0317] B) 双 (乙酸) 三 (4- 氯苯基) 铋

[0318] 在室温下,往 13g 在前面步骤得到的化合物在 250ml 乙酸的混合物中,添加 7.1g 过硼酸钠一水合物,该混合物在室温下搅拌 1 小时。把反应混合物倒入 500ml 水中,用 DCM 提取,有机相用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,真空蒸去溶剂。得到 15.5g 期望化合物。

[0319] 制备 1.3

[0320] 双 (乙酸) 三 (4- 氟苯基) 铋

[0321]



[0322] A) 三 (4- 氟苯基) 铋烷

[0323] 在室温下,往 5.6g 用 THF 覆盖镁的混合物里,滴加 40g1- 溴 -4- 氯苯在 250ml THF 中的溶液,然后该混合物加热回流 1 小时。反应混合物冷却到 0℃,滴加 21.6g $BiCl_3$ 在 100ml THF 中的溶液,所得混合物加热回流 1 小时,在室温下搅拌一夜。该反应混合物倒入 10%用 NaCl 饱和的 NH_4Cl 水溶液中,用 Celite® 过滤,用 DCM 提取,有机相用 $MgSO_4$ 干燥,真空蒸去溶剂。得到 29.75g 期望化合物。

[0324] B) 双 (乙酸) 三 (4- 氟苯基) 铋

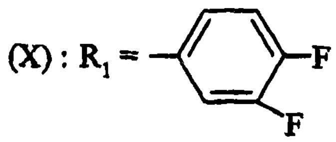
[0325] 往 25g 在前面步骤得到的化合物在 100ml 乙酸中的混合物里,添加 2.3g 过硼酸钠

四水合物，该混合物在室温下搅拌 1 小时。该反应混合物倒入 1 升水中，，用 DCM 提取，有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 27.34g 期望化合物。

[0326] 制备 1.4

[0327] 双（乙酸）三 (3,4- 二氟苯基）铋

[0328]



[0329] A) 三 (3,4- 二氟苯基）铋烷

[0330] 在室温下，往 2.5g 用 THF 覆盖镁的混合物里，滴加 20g1- 溴 -3,4- 二氟苯在 150ml THF 中的溶液，然后加热回流 1 小时。反应混合物冷却到 0℃，滴加 9.8g $BiCl_3$ 在 50ml THF 中的溶液，加热回流 1 小时，然后在室温下搅拌一夜。该反应混合物倒入 10％用 NaCl 饱和的 NH4Cl 水溶液中，用 Celite® 过滤，用 DCM 提取，有机相用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 15.75g 期望化合物。

[0331] B) 双（乙酸）三 (3,4- 二氟苯基）铋

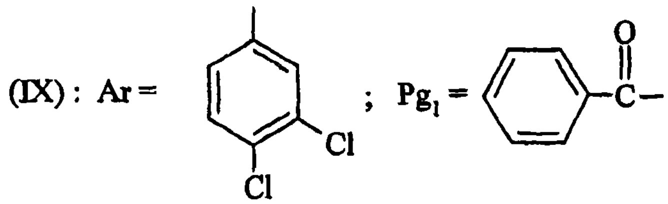
[0332] 往 13.5g 在前面步骤得到的化合物在 250ml 乙酸中的混合物里，添加 7.4g 过硼酸钠一水合物，在室温下搅拌 1 小时。该反应混合物倒入 500ml 水中，，用 DCM 提取，有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 15.5g 期望化合物。

[0333] 2. 式 (IX) 化合物的制备

[0334] 制备 2.1

[0335] 苯甲酸 4- 氨基 -3-(3,4- 二氯苯基)-3- 羟基丁酯，左旋异构体

[0336]

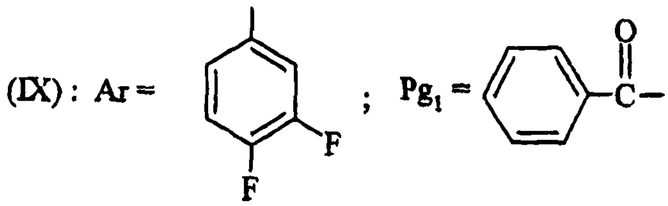


[0337] 根据 WO 00/58292 制备 1.1 的步骤 A、B、C、D、E 描述的操作方式制备该化合物。

[0338] 制备 2.2

[0339] 苯甲酸 4- 氨基 -3-(3,4- 二氟苯基)-3- 羟基丁酯，左旋异构体

[0340]

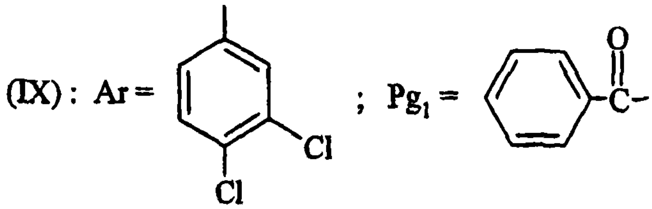


[0341] 根据 WO 96/23787 制备 1.16 的步骤 A 描述的操作方式制备该化合物。

[0342] 制备 2.3

[0343] 苯甲酸 4- 氨基 -3-(3,4- 二氯苯基)-3- 羟基丁酯

[0344]



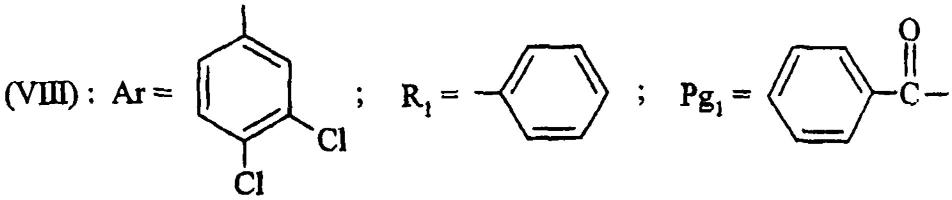
[0345] 根据 WO 00/58292 制备 1.1 的步骤 A、B、C、D、E 描述的操作方式制备该化合物。

[0346] 3. 式 (VIII) 化合物的制备

[0347] 制备 3.1

[0348] 苯甲酸 4- 苯胺基 -3-(3,4- 二氯苯基)-3- 羟基丁酯，唯一异构体

[0349]



[0350] A) 二戊酸铜 (dipivaloate de cuivre)(II)

[0351] 在室温下，往 13.6g $CuCO_3.Cu(OH)_2$ 在 500ml 水中的悬浮液里，滴加 18.6g 特戊酸在 100ml 热水中的溶液，搅拌直到停止放出气体。该反应混合物进行脱水，沉淀用水洗涤四次。该沉淀溶于 300ml THF 中，过滤不溶物，滤液进行真空浓缩。真空干燥后得到 7.2g 期望产物。

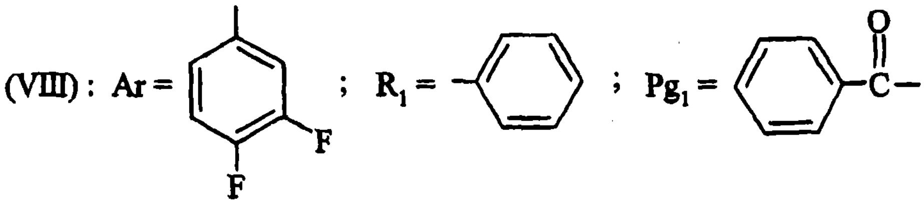
[0352] B) 苯甲酸 4- 苯胺基 -3-(3,4- 二氯苯基)-3- 羟基丁酯，唯一异构体

[0353] 17.7g 在制备 2.1 得到的化合物、30.7g 在制备 1.1 得到的化合物和 1.25g 在前面步骤得到的化合物在 960ml DCM 中的混合物，在室温下搅拌一夜。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于醚中，过滤不溶物，滤液进行真空浓缩。残留物采用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM 洗脱，得到 18.6g 期望产物。

[0354] 制备 3.2

[0355] 苯甲酸 4- 苯胺基 -3-(3,4- 二氟苯基)-3- 羟基丁基酯，唯一异构体

[0356]

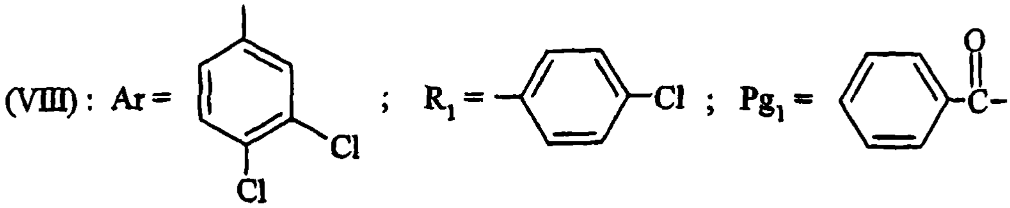


[0357] 在室温下，往 0.5g 在制备 2.2 得到的化合物和 0.04g 在制备 3.1 步骤 A 中得到的化合物在 40ml DCM 中的混合物里，添加 0.95g 在制备 1.1 得到的化合物，在室温下搅拌 1 小时。加入 pH2 缓冲溶液酸化该反应混合物，加入 10% Na_2CO_3 溶液中和到 pH7，过滤不溶物，倾析滤液，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM 洗脱，得到 0.3g 期望产物。

[0358] 制备 3.3

[0359] 苯甲酸 4-[(4- 氯苯基) 氨基]-3-(3,4- 二氯苯基)-3- 羟基丁酯

[0360]

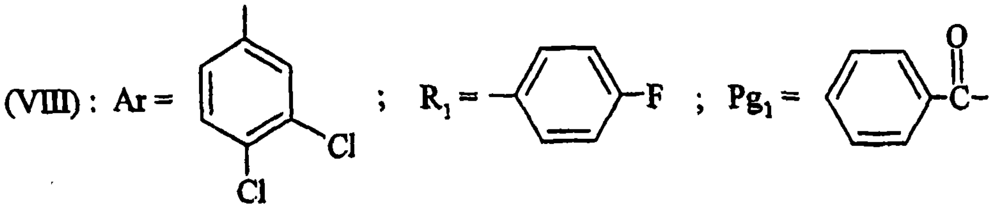


[0361] 15.5g 在制备 1.2 得到的化合物、8.3g 在制备 2.3 得到的化合物和 0.62g 在制备 3.1 步骤 A 中得到的化合物在 750ml DCM 中的混合物，在室温下搅拌 18 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶入 DCM 中，过滤不溶物，然后滤液采用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM 洗脱，得到 4.62g 期望化合物。

[0362] 制备 3.4

[0363] 苯甲酸 3-(3,4- 二氯苯基)-4-([(4- 氟苯基) 氨基]-3- 羟基丁酯

[0364]

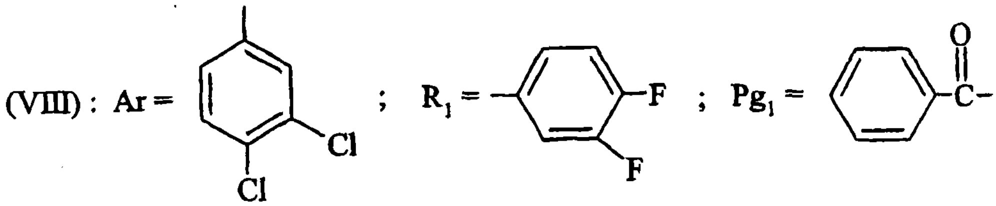


[0365] 10g 在制备 1.3 中得到的化合物、5.78g 在制备 2.3 中得到的化合物和 0.43g 在制备 3.1 步骤 A 中得到的化合物在 500ml DCM 中的混合物，在室温下搅拌 18 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于 DCM，过滤不溶物，然后滤液采用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM 洗脱，得到 5.84g 期望化合物。

[0366] 制备 3.5

[0367] 苯甲酸 3-(3,4- 二氯苯基)-4-[(3,4- 二氟苯基) 氨基]-3- 羟基丁酯

[0368]



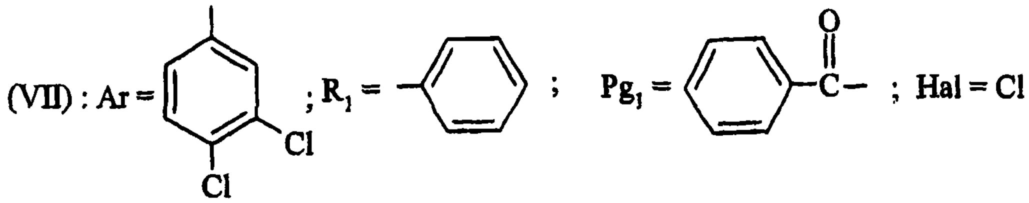
[0369] 15.5g 在制备 1.4 中得到的化合物、8.2g 在制备 2.3 中得到的化合物和 0.62g 在制备 3.1 步骤 A 中得到的化合物在 500ml DCM 中的混合物，在室温下搅拌 18 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于 DCM，过滤不溶物，然后滤液采用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM 洗脱，得到 5.42g 期望化合物。

[0370] 4. 式 (VII) 化合物的制备

[0371] 制备 4.1

[0372] 苯甲酸 4-[(氯乙酰)(苯基) 氨基]-3-(3,4- 二氯苯基)-3- 羟基丁酯，左旋异构体

[0373]



[0374] 在室温下，往 7.2g 在制备 3.1 中得到的化合物和 1.7g 三乙胺在 100ml DCM 中的溶液里，添加 1.9g 氯乙酰氯，该混合物在室温下搅拌 1 小时。再添加 0.19g 氯乙酰氯，在室温下搅拌 1 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用 EtOAc 提取，有机相用 pH2 缓冲溶液和水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 6.42g 期望产物。

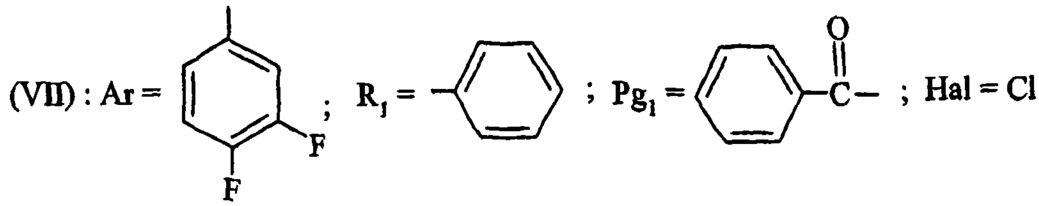
[0375]

$$\alpha_D^{20} = -119{,}9° \ (c = 1 ; MeOH)。$$

[0376] 制备 4.2

[0377] 苯甲酸 4-[(氯乙酰)(苯基)氨基]-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丁酯，唯一异构体

[0378]

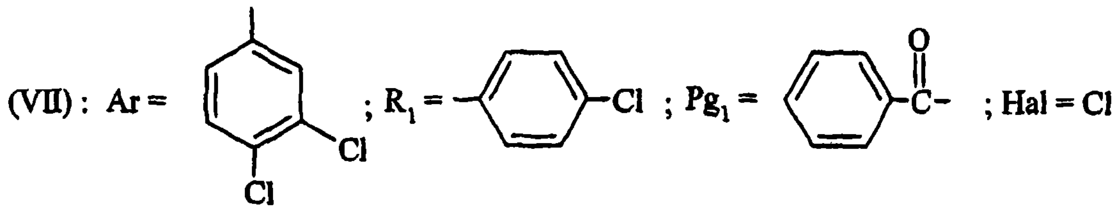


[0379] 3.1g 在制备 3.2 中得到的化合物和 0.79g 三乙胺在 60ml DCM 中的混合物冷却到 0℃，滴加 0.88g 氯乙酰氯在 10ml DCM 中的溶液，搅拌 2 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用 EtOAc 提取，有机相用 pH2 缓冲溶液和水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 3.5g 期望产物。

[0380] 制备 4.3

[0381] 苯甲酸 4-[(氯乙酰)(4-氯苯基)氨基]-3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基丁酯

[0382]

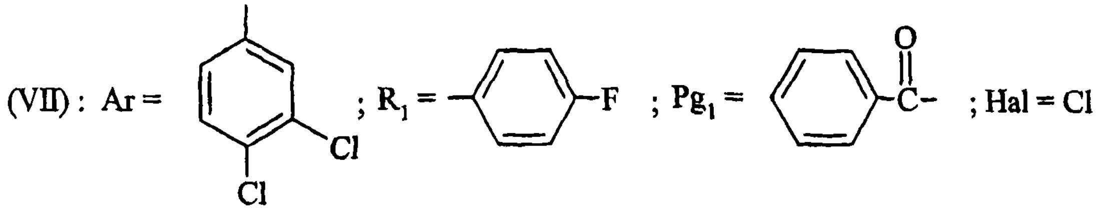


[0383] 往 4.6g 在制备 3.3 中得到的化合物和 1g 三乙胺在 150ml DCM 中的溶液里，添加 1.34g 氯乙酰氯，在室温下搅拌一夜。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用 EtOAc 提取，有机相用 pH2 缓冲溶液、水和饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 5.25g 期望化合物。

[0384] 制备 4.4

[0385] 苯甲酸 4-[(氯乙酰)(4-氟苯基)氨基]-3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基丁酯

[0386]

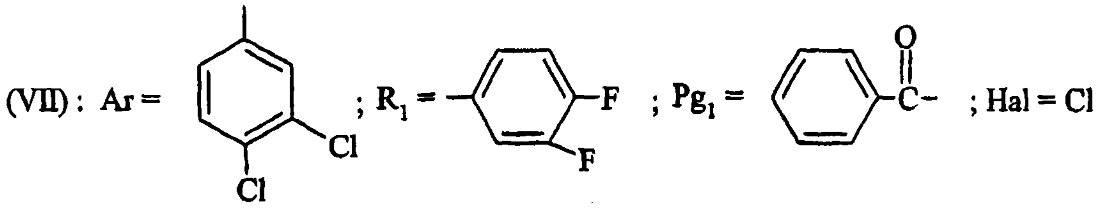


[0387]　往 8.5g 在制备 3.4 中得到的化合物和 2.64ml 三乙胺在 150ml DCM 中的溶液里，添加 2.6g 氯乙酰氯，在室温下搅拌一夜。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用 EtOAc 提取，有机相用 pH2 缓冲溶液、水和饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 9.5g 期望化合物。

[0388]　制备 4.5

[0389]　苯甲酸 4-[(氯乙酰)(3,4-二氟苯基)氨基]-3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基丁酯

[0390]



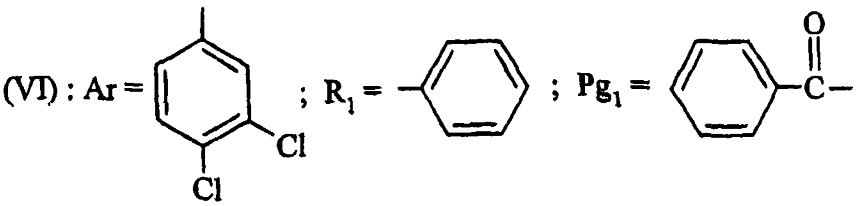
[0391]　往 5.4g 在制备 3.5 中得到的化合物和 1.17g 三乙胺在 150ml DCM 中的溶液里，添加 1.57g 氯乙酰氯，在室温下搅拌一夜。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用 EtOAc 提取，有机相用 pH2 缓冲溶液、水和饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 6.23g 期望化合物。

[0392]　5. 式 (VI) 化合物的制备

[0393]　制备 5.1

[0394]　苯甲酸 2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙酯，唯一异构体

[0395]

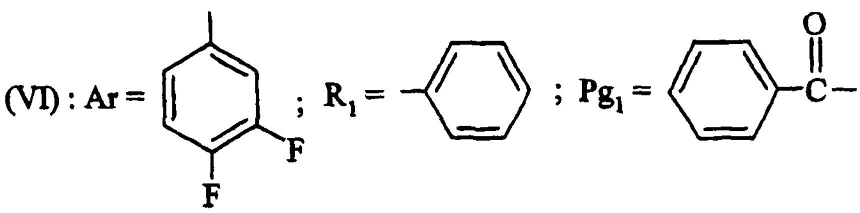


[0396]　将 16g 在制备 4.1 中得到的化合物在 750ml THF 中的溶液冷却到 -60℃，加入 3.54g 叔丁醇化钾，在搅拌下温度上升到 -30℃，然后在搅拌下在 -30℃保持 30 分钟。该反应混合物倒入预冷的 pH2 缓冲溶液中，用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 14.85g 期望产物。

[0397]　制备 5.2

[0398]　苯甲酸 2-[2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4-苯基吗啉-2-基]乙酯，唯一异构体

[0399]

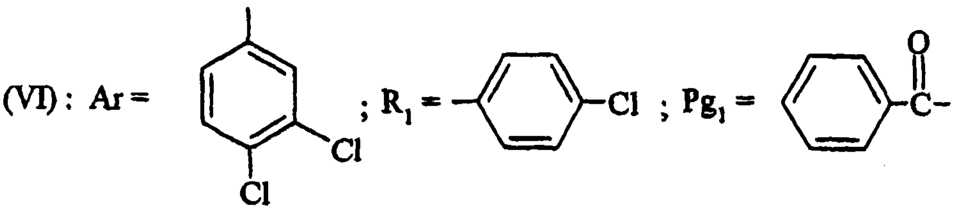


[0400] 将 3.5g 在制备 4.2 中得到的化合物在 1200ml THF 中的溶液冷却到 -60℃，加入 1.75g 叔丁醇化钾，搅拌 1 小时。把反应混合物倒入 pH2 缓冲溶液中，用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到期望产物，它原样用于制备 6.2 中。

[0401] 制备 5.3

[0402] 苯甲酸 2-[4-(4- 氯苯基)-2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙酯

[0403]

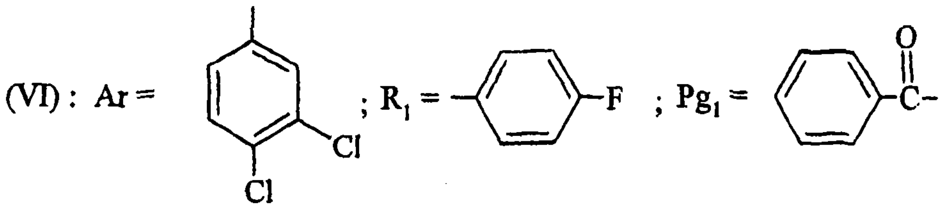


[0404] 将 1.28g 叔丁醇化钾在 250ml THF 中的溶液冷却到 -60℃，随后滴加 6.2g 在制备 4.3 中得到的化合物在 40ml THF 中的溶液，在搅拌下温度上升到 -30℃，在 -30℃下搅拌 1 小时。该反应混合物倒入预冷的 pH2 缓冲溶液中，用 EtOAc 提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 5.8g 期望化合物。

[0405] 制备 5.4

[0406] 苯甲酸 2-[2-(3,4- 二氯苯基)-4-(4- 氟苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙酯

[0407]

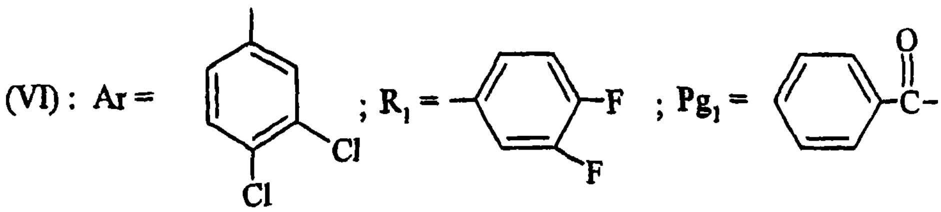


[0408] 2g 叔丁醇化钾在 450ml THF 中的溶液冷却到 -60℃，随后滴加 9.5g 在制备 4.4 中得到的化合物在 40ml THF 中的溶液，在搅拌下温度上升到 -30℃，在 -30℃搅拌 1 小时。该反应混合物倒入预冷的 pH2 缓冲溶液中，用 EtOAc 提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 8.4g 期望化合物。

[0409] 制备 5.5

[0410] 苯甲酸 2-[2-(3,4- 二氯苯基)-4-(3,4- 二氟苯基)-5- 氧代 - 吗啉 -2- 基] 乙酯

[0411]



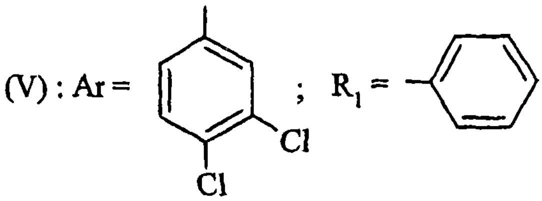
[0412] 1.08g 叔丁醇化钾在 250ml THF 中的溶液冷却到 -60℃，随后滴加在制备 4.5 得到的化合物在 40ml THF 中的溶液，在搅拌下温度上升到 -30℃，在 -30℃搅拌 1 小时。该反应混合物倒入预冷的 pH2 缓冲溶液中，用 EtOAc 提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 4.78g 期望化合物。

[0413] 6. 式 (V) 化合物的制备

[0414] 制备 6.1

[0415] 6-(3,4-二氯苯基)-6-(2-羟基乙基)-4-苯基吗啉-3-酮,右旋异构体

[0416]



[0417] 在室温下,往14.5g在制备5.1得到的化合物在100ml MeOH中的溶液里,添加0.74g氢氧化锂一水合物,在室温下搅拌1小时。该反应混合物进行真空浓缩,残留物溶于水,用醚提取,有机相用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空蒸去溶剂。残留物采用H硅胶色谱法进行纯化,用DCM洗脱,然后用DCM/MeOH混合物梯度直到(98.5/1.5;v/v)洗脱。得到9g期望产物。

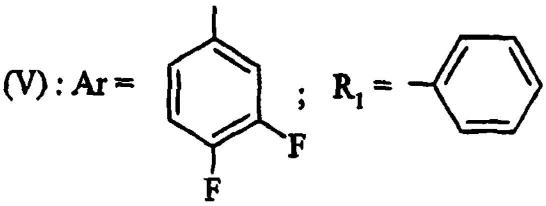
[0418]

$$\alpha_D^{20} = +96.6° \text{ (c=1; MeOH).}$$

[0419] 制备6.2

[0420] 6-(3,4-二氟苯基)-6-(2-羟基乙基)-4-苯基吗啉-3-酮,唯一异构体

[0421]

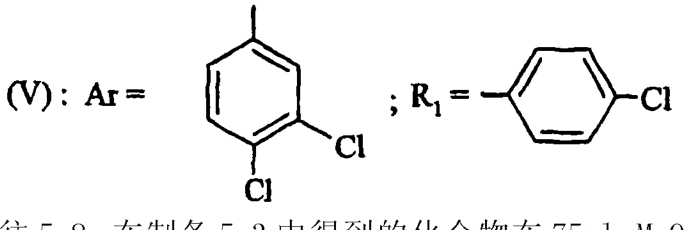


[0422] 在室温下,往在制备5.2中得到的化合物在30ml MeOH中的溶液里,添加3ml浓NaOH溶液,在室温下搅拌1小时。该反应混合物进行真空浓缩,残留物溶于水,用EtOAc提取,有机相用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空蒸去溶剂。残留物采用H硅胶色谱法进行纯化,用DCM/MeOH混合物(100/1;v/v)洗脱。得到1.3g期望产物。

[0423] 制备6.3

[0424] 4-(4-氯苯基)-6-(3,4-二氯苯基)-6-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮

[0425]

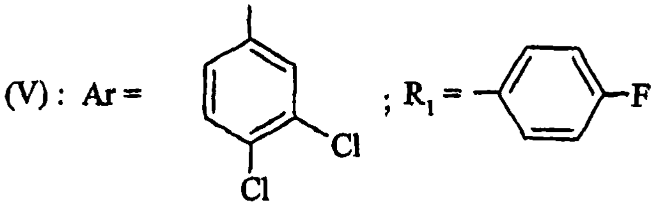


[0426] 在室温下,往5.8g在制备5.3中得到的化合物在75ml MeOH中的溶液里,添加0.48g氢氧化锂一水合物和2ml水,在室温下搅拌3小时。该反应混合物进行真空浓缩,残留物溶于水,用醚提取,有机相用水、饱和NaCl溶液洗涤,用$MgSO_4$干燥,真空蒸去溶剂。得到4.7g期望化合物。

[0427] 制备6.4

[0428] 6-(3,4-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-6-(2-羟基乙基)吗啉-3-酮

[0429]

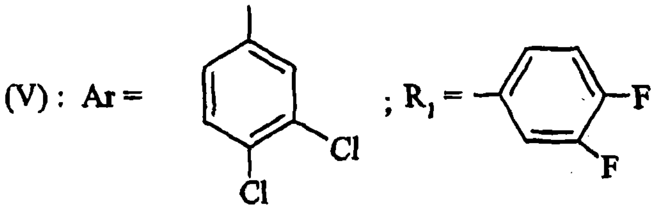


[0430] 往 8.4g 在制备 5.4 中得到的化合物在 75ml MeOH 中的溶液里，添加 0.72g 氢氧化锂一水合物和 2ml 水，在室温下搅拌 3 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于水，用醚提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 6.06g 期望化合物。

[0431] 制备 6.5

[0432] 6-(3,4- 二氯苯基)-4-(3,4- 二氟苯基)-6-(2- 羟基乙基) 吗啉 -3- 酮

[0433]



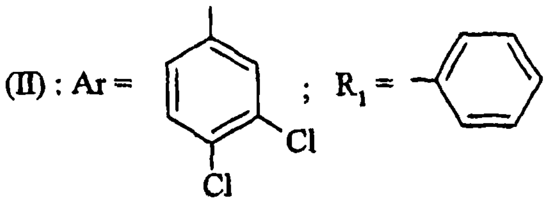
[0434] 往 4.75g 在制备 5.5 中得到的化合物在 75ml MeOH 中的溶液里，添加 0.4g 氢氧化锂一水合物和 2ml 水，在室温下搅拌 3 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于水，用醚提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 3.8g 期望化合物。

[0435] 7. 式 (II) 化合物的制备

[0436] 制备 7.1

[0437] [2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙醛，唯一异构体

[0438]

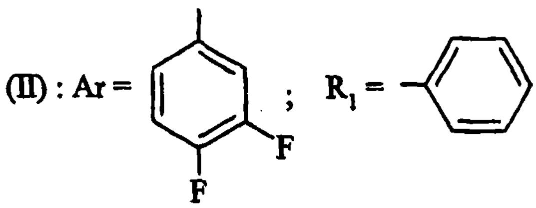


[0439] 将 1.6g 在制备 6.1 中得到的化合物和 18.6ml DMSO 在 40ml DCM 中的溶液冷却到 -60℃，滴加 1.1g 草酰氯在 20ml DCM 中的溶液，在 -60℃搅拌 2 小时。然后加入 1.4g 三乙胺，在搅拌下温度上升到室温。反应混合物用 1N HCl 溶液和水进行洗涤，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 1.6g 期望产物。

[0440] 制备 7.2

[0441] [2-(3,4- 二氟苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙醛，唯一异构体

[0442]

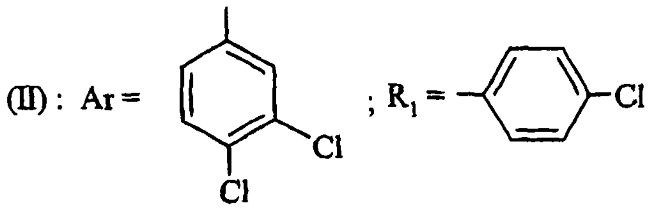


[0443] 将1.14g草酰氯在20ml DCM中的溶液冷却到-70℃，滴加1.5g在制备6.2中得到的化合物和2.1g DMSO在40ml DCM中的溶液，在-70℃搅拌3小时。然后加入6.5g三乙胺，在搅拌下温度上升到室温。反应混合物用2NHCl溶液和水洗涤，用Na_2SO_4干燥，真空蒸去溶剂。得到1.4g期望产物。

[0444] 制备7.3

[0445] [4-(4-氯苯基)-2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙醛

[0446]

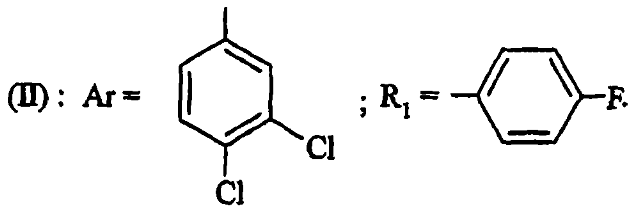


[0447] 将2.05g草酰氯在80ml DCM中的溶液冷却到-60℃，滴加2.50mlDMSO在20ml DCM中的溶液，然后滴加4.7g在制备6.3中得到的化合物和3.5ml DMSO在40ml DCM中的溶液，在-60℃搅拌1小时。然后加入10.1ml三乙胺，在搅拌下温度上升到室温。反应混合物用1NHCl溶液、10% Na_2CO_3溶液和饱和NaCl溶液洗涤，用$MgSO_4$干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用DCM洗脱，然后用从(99/1;v/v)至(95/5;v/v)的DCM/MeOH混合物梯度洗脱。得到2.58g期望产物。

[0448] 制备7.4

[0449] [2-(3,4-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙醛

[0450]

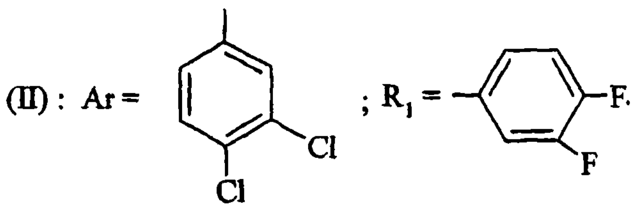


[0451] 将2.72ml草酰氯在80ml DCM中的混合物冷却到-60℃，滴加3.32ml DMSO在20ml DCM中的溶液，然后滴加6g在制备6.4中得到的化合物和4.65ml DMSO在40ml DCM中的溶液，冷搅拌1小时。然后加入13.5ml三乙胺，在搅拌下温度上升到室温。该反应混合物用1N HCl溶液、10% Na_2CO_3溶液和饱和NaCl溶液洗涤，用$MgSO_4$干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用DCM洗脱，然后用从(99/1;v/v)至(95/5;v/v)的DCM/MeOH混合物梯度洗脱。得到3.68g期望化合物。

[0452] 制备7.5

[0453] [2-(3,4-二氯苯基)-4-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-吗啉-2-基]乙醛

[0454]



[0455] 将1.65ml草酰氯在80ml DCM中的混合物冷却到-60℃，滴加2mlDMSO在20ml DCM

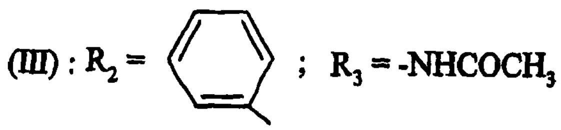
中的溶液，然后滴加 3.8g 在制备 6.5 中得到的化合物和 2.8ml DMSO 在 40ml DCM 中的溶液，冷搅拌 1 小时。然后添加 8.15ml 三乙胺，在搅拌下温度上升到室温。反应混合物用 1N HCl 溶液、10％ Na_2CO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用从 (99/1 ;v/v) 至 (95/5 ;v/v) 的 DCM/MeOH 混合物梯度洗脱。得到 3g 期望化合物。

[0456] 8. 式 (II) 化合物的制备

[0457] 制备 8.1

[0458] N-(4- 苯基哌啶 -4- 基) 乙酰胺

[0459]

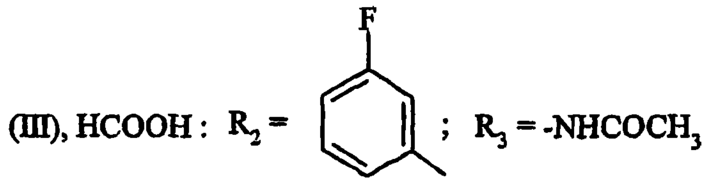


[0460] 根据 EP 474 561 所述的操作方式制备该化合物。

[0461] 制备 8.2

[0462] 甲酸 N-[4-(3- 氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0463]



[0464] A) 1- 苄基 -4-(3- 氟苯基) 哌啶 -4- 醇

[0465] 往 5.86g 镁在 25ml THF 中的悬浮液里，缓慢添加 42.16g 1- 溴 -3- 氟苯在 100ml THF 中的溶液，以达到并保持 THF 回流，在搅拌下保持回流 1 小时。冷却到室温后，滴加 38g1- 苄基 -4- 哌啶酮在 175ml THF 中的溶液，加热回流 1 小时。冷却到室温后，该反应混合物倒入冰中，用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。在环己烷中结晶后得到 38g 期望产物。

[0466] B) N-[1- 苄基 -4-(3- 氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0467] 在低于 30℃的温度下，往 38g 在前面步骤得到的化合物在 152ml 乙腈中的溶液里，滴加 133ml 95％ H_2SO_4 溶液，在 25-30℃下搅拌 3 小时。把该反应混合物倒入冰中，加入浓 NaOH 溶液进行碱化，生成的沉淀进行倾析，用水洗涤。干燥后得到 42.8g 期望产物。

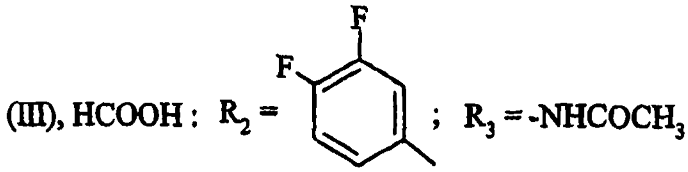
[0468] C) 甲酸 N-[4-(3- 氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0469] 14g 在上述步骤得到的化合物、16.32g 甲酸铵和 2.3g10％炭载钯在 100ml 乙醇中的混合物在 40℃停留 30 分钟，然后在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。过滤催化剂，滤液真空浓缩。得到 12g 期望产物。

[0470] 制备 8.3

[0471] 甲酸 N-[4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0472]



[0473] A)1- 苄基 -4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 醇

[0474] 往 7.55g 镁在 50ml THF 中的悬浮液里，滴加 50g 1- 溴 -3,4- 二氟苯在 100ml THF 中的溶液，以达到并保持回流，在搅拌下保持回流 2 小时。冷却到室温后，滴加 49g 1- 苄基 -4- 哌啶酮在 100ml THF 中的溶液，然后在室温下搅拌一夜。把该反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 溶液中，用醚提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。在环己烷中结晶后得到 38.3g 期望产物。

[0475] B)N-[1- 苄基 -4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0476] 在低于 30℃的温度下，往 37g 在前面步骤得到的化合物在 140ml 乙腈中的溶液里，滴加 120ml 95％ H_2SO_4 溶液，然后在室温下搅拌一夜。把该反应混合物倒入冰中，再加入浓 NaOH 溶液进行碱化，用 DCM 提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。干燥后得到 38.6g 期望产物。

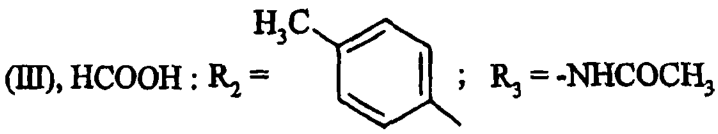
[0477] C) 甲酸 N-[4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0478] 5g 在前面步骤得到的化合物、4.65g 甲酸铵和 0.93g 10％炭载钯在 100ml EtOH 的混合物在室温下搅拌 4 小时。过滤催化剂，滤液真空浓缩。得到 4.3g 期望产物。

[0479] 制备 8.4

[0480] 甲酸 N-[4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0481]



[0482] A)1- 苄基 -4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 醇

[0483] 使用在 15ml THF 中的 2.6g 镁、在 100ml THF 中的 15g 1- 溴 -4- 甲基苯和在 100ml THF 中的 16.6g 1- 苄基 -4- 哌啶酮，根据制备 8.3 步骤 A) 描述的操作方式制备该化合物。得到 22.9g 期望产物。

[0484] B)N-[1- 苄基 -4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0485] 在 30℃以下，往 5.4g 在前面步骤得到的化合物在 30ml 乙腈中的溶液里，滴加 19ml 95％ H_2SO_4 溶液，然后在室温下搅拌一夜。反应混合物倒入冰中，加入浓 NaOH 溶液进行碱化，生成的沉淀进行脱水。得到 4.51g 期望产物。

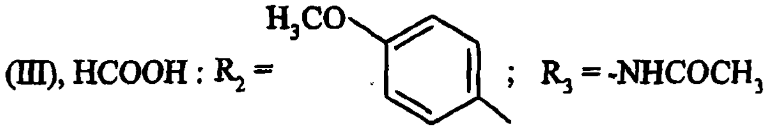
[0486] C) 甲酸 N-[4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0487] 在冰浴中冷却 3.5g 上述步骤得到的化合物和 2g 甲酸铵在 80mlMeOH 中的混合物，加入 0.06g 10％炭载钯，搅拌一夜，使温度上升到室温。过滤催化剂，滤液真空浓缩。干燥后得到 1.63g 期望产物。

[0488] 制备 8.5

[0489] 甲酸 N-[4-(4- 甲氧基苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺

[0490]



[0491] A)1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-4-醇

[0492] 将44.8g1-溴-4-甲氧基苯在700ml THF的溶液冷却到-78℃,滴加168ml 1.6M n-丁基锂在己烷中的溶液,然后在-78℃搅拌30分钟。滴加45.3g 1-苄基-4-哌啶酮在100ml THF中的溶液,然后在-78℃搅拌2小时。把该反应混合物倒入400ml饱和NH_4Cl溶液中,用醚提取,有机相用水、饱和NaCl溶液洗涤,用$MgSO_4$干燥,真空蒸去溶剂。在己烷中结晶后得到48.6g期望产物。

[0493] B)N-[1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-4-基]乙酰胺

[0494] 在低于27℃的温度下,往48.6g在上述步骤得到的化合物在189ml乙腈中的溶液里滴加160ml 95% H_2SO_4溶液,然后搅拌2小时并冷置一夜。把反应混合物倒入冰中,加入30% NaOH溶液进行碱化,生成的沉淀进行脱水,用水洗涤。得到49.4g期望产物,它可原样使用。

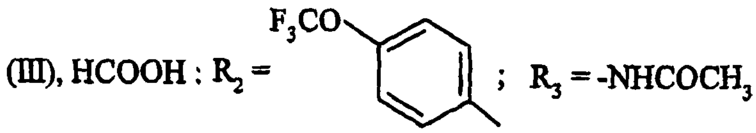
[0495] C) 甲酸N-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-4-基]乙酰胺

[0496] 2.58g上述步骤得到的化合物、2.88g甲酸铵和1.7g 10%炭载钯在60ml EtOH中的混合物在室温下搅拌一夜。过滤催化剂,滤液真空浓缩。得到0.7g期望产物。

[0497] 制备8.6

[0498] 甲酸N-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基]乙酰胺

[0499]



[0500] A)1-苄基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-醇

[0501] 使用在300ml THF中的20g 1-溴-4-(三氟甲氧基)苯、89.3ml 1.6Mn-丁基锂在己烷中的溶液和24.1ml 1-苄基-4-哌啶酮在50ml THF中的溶液,根据制备8.5步骤A)描述的操作方式制备该化合物。得到18.5g期望产物。

[0502] B)N-[1-苄基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基]乙酰胺

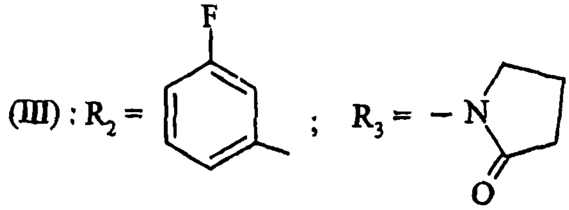
[0503] 在25℃下,往18.43g在上述步骤得到的化合物在61ml乙腈中的混合物里,滴加120ml 95% H_2SO_4溶液,然后搅拌3小时。把该反应混合物倒入冰中,添加浓NaOH溶液进行碱化,用EtOAc提取,有机相用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空蒸去溶剂。残留物溶于醚中,生成的沉淀进行脱水。得到9.5g期望产物。

[0504] C) 甲酸N-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基]乙酰胺2.75g上述步骤得到的化合物、1.97g甲酸铵和1.2g 10%炭载钯在50ml EtOH中的混合物在室温下搅拌一夜。过滤催化剂,滤液真空浓缩。得到2g期望产物。

[0505] 制备8.7

[0506] 1-[4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮

[0507]



[0508] A)1-苄基-4-(3-氟苯基)哌啶-4-胺

[0509] 42.5g 在制备 8.2 步骤 B 中得到的化合物与 250ml 2N HCl 溶液的混合物加热回流 48 小时。添加 100ml 4N HCl 溶液，继续加热回流 72 小时。冷却到室温后，添加浓 NaOH 溶液中和反应混合物，用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 37g 期望产物。

[0510] B)N-[1-苄基-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基 4-氯丁酰胺

[0511] 2.7g 在前面步骤得到的化合物和 1.32ml 三乙胺在 100ml 乙腈中的混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后加入 1.34g 4-氯丁酰氯，在室温下搅拌 2 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于水，用 EtOAc 提取，有机相用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 3g 期望产物。

[0512] C)1-[1-苄基-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮

[0513] 3g 在前面步骤得到的化合物和 0.617g 60％在油中的氢化钠在 60ml DMF 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。往该反应混合物中添加水，用 EtOAc 提取，用 Na_2SO_4 干燥有机相，真空蒸去溶剂。得到 2.65g 期望产物。

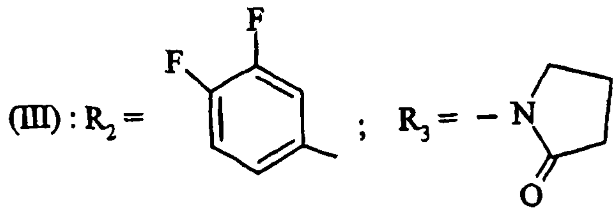
[0514] D)1-[4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮

[0515] 2.65g 在前面步骤得到的化合物、1.43g 甲酸铵和 1.2g 10％炭载钯在 50ml EtOH 中的混合物在室温下搅拌一夜。过滤催化剂，滤液真空浓缩。残留物溶于 10％ Na_2CO_3 溶液中，用 EtOAc 提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。在醚中结晶后得到 1.6g 期望产物。

[0516] 制备 8.8

[0517] 1-[4-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮

[0518]



[0519] A)1-苄基-4-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-胺

[0520] 14.5g 在制备 8.3 步骤 B 中得到的化合物与 100ml 8％ HCl 溶液的混合物加热回流 48 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于醚中，生成的沉淀进行脱水。沉淀溶于 10％ Na_2CO_3 溶液中，用 DCM 提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 10.75g 期望产物。

[0521] B)N-[1-苄基-4-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基]-4-氯丁酰胺

[0522] 3.11g 在前面步骤得到的化合物和 1.43ml 三乙胺在 50ml 乙腈的混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后滴加 1.16g 4-氯丁酰氯，在室温下搅拌 5 小时，有机相用水洗涤，用

Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。干燥后得到 3.73g 期望产物。

[0523] C)1-[1- 苄基 -4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0524] 3.73g 在前面步骤得到的化合物和 0.73g 60％在油中的氢化钠在 60ml DMF 中的混合物在室温下搅拌 3 小时。往该反应介质里添加水，用 EtOAc 提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 3.7g 橙色油状的期望产物。

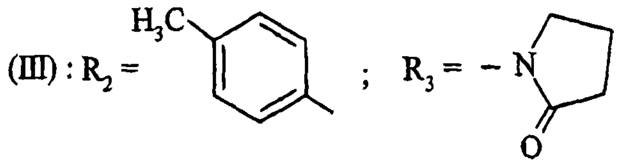
[0525] D)1-[4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0526] 3.7g 在前面步骤得到的化合物、1.9g 甲酸铵和 1.4g 10％炭载钯催化剂在 60ml MeOH 中的混合物在室温下搅拌 4 小时。过滤催化剂，滤液真空浓缩，残留物溶于醚中，生成的沉淀进行脱水。得到 2.5g 期望产物。

[0527] 制备 8.9

[0528] 1-[4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0529]



[0530] A)N-[1- 苄基 -4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基]-4- 氯丁酰胺盐酸盐

[0531] 将 20g 在制备 8.4 步骤 A 中得到的化合物与 120.7ml 4- 氯丁腈的混合物冷却到 0℃，滴加 50.5ml 95％ H_2SO_4 溶液，在 0-5℃下搅拌 2 小时。把该反应混合物倒入水中，加入浓 NaOH 溶液碱化到 pH14，用 DCM 提取。有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，部分浓缩溶剂。过滤不溶物，加入 2N 盐酸醚溶液使滤液酸化到 pH1，搅拌，生成的沉淀进行脱水。真空干燥后得到 9.8g 期望产物。

[0532] B)1-[1- 苄基 -4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0533] 在室温下，往 1.9g 在前面步骤得到的化合物 (游离碱) 在 60ml DMF 中的溶液里，添加 0.396g 60％在油中的氢化钠，在室温下搅拌一夜。往反应混合物里添加水，用 EtOAc 提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 1.7g 期望产物。

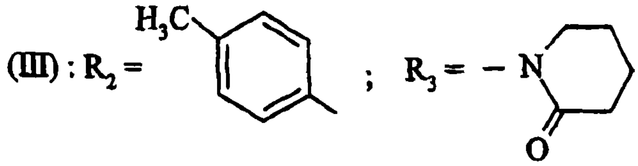
[0534] C)1-[4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0535] 1.7g 在前面步骤得到的化合物、0.934g 甲酸铵和 0.026g 10％炭载钯催化剂在 100ml MeOH 中的混合物，在室温下搅拌 3 小时。过滤催化剂，滤液真空浓缩。残留物溶于丙酮，生成的沉淀进行脱水，用丙酮洗涤。得到 1.232g 期望产物。

[0536] 制备 8.10

[0537] 1-[4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 哌啶 -2- 酮

[0538]



[0539] A)N-[1- 苄基 -4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基]-5- 氯戊酰胺盐酸盐

[0540] 将 6.8g 在制备 8.4 步骤 A 中得到的化合物与 50.3g 5- 氯 -n- 戊腈的混合物冷却到 0℃，迅速添加 17.16ml 95％ H_2SO_4 溶液，在 0-5℃下搅拌 4 小时。把该反应混合物倒入

水中，添加浓 NaOH 溶液碱化到 pH14，用 DCM 提取。有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。残留物溶于 2N 盐酸醚溶液中，搅拌，生成的沉淀进行脱水。得到 2g 期望产物。

[0541]　B)1-[1- 苄基 -4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 哌啶 -2- 酮

[0542]　在室温下，往 1g 在前面步骤得到的化合物（游离碱）在 30ml DMF 中的溶液里，添加 0.2g 60％在油中的氢化钠，在室温下搅拌一夜。往该反应混合物里添加水，用 DCM 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物溶于异丙醚中，生成的沉淀进行脱水。得到 0.15g 期望产物。

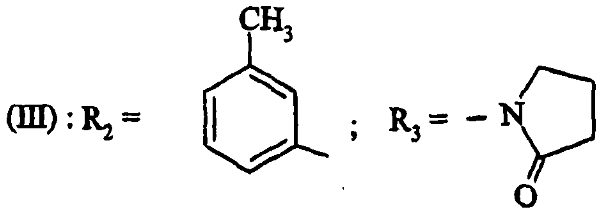
[0543]　C)1-[4-(4- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 哌啶 -2- 酮

[0544]　2g 在前面步骤得到的化合物、1.04g 甲酸铵和 0.29g 10％炭载钯催化剂在 50ml MeOH 中的混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤催化剂，滤液真空浓缩。得到 0.7g 期望产物。

[0545]　制备 8.11

[0546]　1-[4-(3- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0547]



[0548]　A)1- 苄基 -4-(3- 甲基苯基) 哌啶 -4- 醇

[0549]　使用在 15ml THF 中的 3.4g 镁、20g 1- 溴 -3- 甲基苯在 100ml THF 中的溶液、20g1- 溴 -3- 甲基苯在 100ml THF 中的溶液和 22.13g 1- 苄基 -4- 哌啶酮在 100ml THF 中的溶液，根据制备 8.3 步骤 A 描述的操作方式制备该化合物。得到 26.54g 期望产物。

[0550]　B)N-[1- 苄基 -4-(3- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基]-4- 氯丁酰胺盐酸盐

[0551]　使用 24g 在前面步骤得到的化合物、14.5ml 4- 氯丁腈和 60.6ml95％ H_2SO_4 溶液，根据制备 8.9 步骤 A 描述的操作方式制备该化合物。得到 8.3g 期望产物。

[0552]　C)1-[1- 苄基 -4-(3- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0553]　在室温下，往 7g 在前面步骤得到的化合物（游离碱）在 150ml DMF 中的溶液里，添加 1.56g 60％在油中的氢化钠，在室温下搅拌一夜。该反应混合物用 DCM 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 6.7g 期望产物。

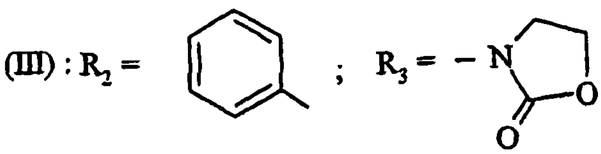
[0554]　D)1-[4-(3- 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 吡咯烷 -2- 酮

[0555]　6.5g 在前面步骤得到的化合物、3.53g 甲酸铵和 0.1g 10％炭载钯催化剂在 150ml MeOH 中的混合物，在室温下搅拌一夜。过滤催化剂，滤液真空浓缩。残留物溶于丙酮中，生成的沉淀进行脱水，用丙酮洗涤。得到 3.5g 期望产物。

[0556]　制备 8.12

[0557]　3-(4- 苯基哌啶 -4- 基)-1,3- 噁唑烷 -2- 酮

[0558]



[0559] A)1-[(苄氧基)羰基]-4-苯基哌啶-4-羧酸

[0560] 将151g 4-苯基哌啶-4-羧酸p-甲苯磺酸酯和213g 30% NaOH水溶液在500ml水中的混合物冷却到5℃。滴加68.2g氯甲酸苄酯在150ml丙酮中的溶液,搅拌6天,使温度回升到室温。再添加150ml丙酮,把该反应混合物倒入用冰浴预冷却的200g浓缩HCl溶液、300ml水和300ml丙酮的混合物中。生成的沉淀进行脱水,用水和醚洗涤。得到89.7g期望产物。

[0561] B)4-(氯羰基)-4-苯基哌啶-1-羧酸苄酯

[0562] 50.89g在前面步骤得到的化合物和71.4g亚硫酰氯在400ml 1,2-二氯乙烷中的混合物加热回流直到不放出气体。该反应混合物进行真空浓缩,残留物溶于丙酮中,真空蒸去溶剂。得到55.3g绿油状的期望产物。

[0563] C)4-异氰酸根合-4-苯基哌啶-1-羧酸苄酯

[0564] 55.4g在前面步骤得到的化合物在200ml丙酮中的溶液冷却到5℃,滴加19.5g叠氮化钠在60ml水中的溶液,搅拌2小时,使温度上升到室温。真空浓缩,残留物溶于5% $NaHCO_3$溶液中,用甲苯提取。有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤,用Na_2SO_4干燥,溶剂真空浓缩三分之二。余下甲苯溶液加热回流1小时,然后真空浓缩。得到54g结晶的橙色油状期望产物。

[0565] D)4-[[(2-氯乙氧基)羰基]氨基]-4-苯基哌啶-1-羧酸苄酯

[0566] 3.36g在前面步骤得到的化合物与8.04g 2-氯乙醇在50ml 1,2-二氯乙烷中的混合物加热回流5小时,然后在室温下搅拌一夜。进行真空浓缩,残留物溶于戊烷中,研磨,生成的沉淀进行脱水,用戊烷洗涤。得到3.7g期望产物。

[0567] E)4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-4-苯基哌啶-1-羧酸苄酯

[0568] 3.7g在前面步骤得到的化合物与0.7g60%在油中的氢化钠在50mlDMF中的混合物在室温下搅拌一夜。真空浓缩,残留物溶于pH2缓冲溶液中,用EtOAc提取,有机相用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空蒸去溶剂。残留物溶于异醚/戊烷混合物,研磨,生成的沉淀进行脱水,用异醚洗涤。得到2.7g期望产物。

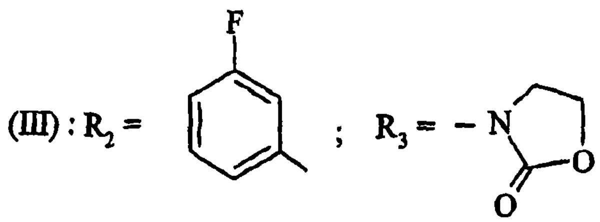
[0569] F)3-(4-苯基哌啶-4-基)-1,3-噁唑烷-2-酮

[0570] 2.7g在前面步骤得到的化合物、1.34g甲酸铵和0.45g 10%炭载钯催化剂在50ml EtOH中的混合物在50℃加热1小时。过滤催化剂,滤液真空浓缩。得到1.7g期望产物。

[0571] 制备8.13

[0572] 3-[4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0573]



[0574] A)[1-苄基-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]氨基甲酸2-氯乙酯

[0575] 在室温下,往9g在制备8.7步骤A中得到的化合物和3.84g三乙胺在100ml 1,2-二氯乙烷中的溶液里,添加4.52g氯甲酸2-氯乙酯,在室温下搅拌1小时。真空浓缩,残

留物用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM/MeOH 混合物（100/1 ;v/v）洗脱。得到 3.2g 期望产物。

[0576] B)3-[1-苄基-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0577] 在室温下，往 3.2g 在前面步骤得到的化合物在 30ml DMF 中的溶液里，添加 0.65g 60%在油中的氢化钠，在室温下搅拌 1 小时，然后在 30℃加热 1 小时。真空浓缩，残留物溶于水，生成的沉淀进行脱水，用水洗涤。真空干燥后得到 2.4g 期望产物。

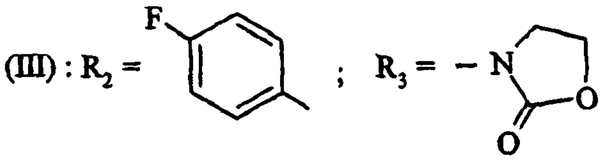
[0578] C)3-[4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0579] 2.4g 在前面步骤得到的化合物、1.28g 甲酸铵和 0.43g 10%炭载钯催化剂在 150ml EtOH 中的混合物在 50-60℃加热 3 小时。冷却到室温后，过滤催化剂，滤液真空浓缩。得到 1.2g 期望产物。

[0580] 制备 8.14

[0581] 3-[4-(4-氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0582]



[0583] A) 双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0584] 在室温下，往 75g 双(2-氯乙基)胺盐酸盐和 91.7g 二碳酸二叔丁酯在 1000ml DCM 中的混合物里，滴加 61.2ml 三乙胺，在室温下搅拌一夜，该反应混合物进行真空浓缩，残留物用醚提取，有机相用水、pH2 缓冲溶液、5% $NaHCO_3$ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 101g 油状的期望产物，可原样使用。

[0585] B)4-氰基-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0586] 在室温下，往 33.3g 60%在油中的氢化钠在 200ml DMSO 和 100mlTHF 中的混合物，滴加 50ml 4-氟苯基乙腈和 101g 在前面步骤得到的化合物在 200ml THF 中的溶液，在室温下搅拌 2 小时，然后加热回流 1 小时，再在室温下搅拌一夜。把反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 溶液中，真空浓缩 THF，水相用水稀释，用醚提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到的橙色油溶于最少量的醚中，生成的结晶产物进行脱水。得到 87.6g 期望产物。

[0587] C)4-(4-氟苯基)哌啶-4-腈 (carbonitrile) 盐酸盐

[0588] 87.6g 在前面步骤得到的化合物和 33ml 浓 HCl 溶液在 330mlMeOH 中的混合物加热回流 4 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于丙酮，生成的结晶产物进行脱水。得到 54.71g 期望产物。

[0589] D)4-(4-氟苯基)哌啶-4-羧酸

[0590] 54.71g 在前面步骤得到的化合物与 57g 氢氧化钾在 360ml 二甘醇中的混合物加热回流 7 小时，然后在室温下搅拌一夜。添加冰使该反应混合物的体积补充直到 900ml，添加浓 HCl 溶液中和到 pH7，然后搅拌 2 小时。生成的沉淀进行脱水，然后用丙酮洗涤。得到 31.56g 期望产物。

[0591] E)1-[(苄氧基)羰基]-4-(4-氟苯基)哌啶-4-羧酸

[0592] 往 31.56g 在前面步骤得到的化合物与 56.4g 30% NaOH 溶液在 320ml 水中的混

合物里，添加 50ml 丙酮，用冰浴冷却。滴加 20.12ml 氯甲酸苄酯，在室温下搅拌一夜。该反应混合物用醚洗涤，添加浓 HCl 溶液使水相酸化到 pH1，然后用 EtOAc 提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。该残留物用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM 洗脱，然后用 DCM/MeOH 混合物（100/2；v/v）洗脱。得到 30.39g 期望产物。

[0593] F) 4-(氯羰基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0594] 往 30.39g 在前面步骤得到的化合物在 200ml 1,2-二氯乙烷中的溶液里，添加 25ml 亚硫酰氯，然后加热回流 4 小时。真空浓缩，残留物溶于 DCM 中，真空蒸去溶剂。得到 31.8g 期望产物。

[0595] G) 4-(4-氟苯基)-4-异氰酸根合哌啶-1-羧酸苄酯

[0596] 31.8g 在前面步骤得到的化合物在 200ml 丙酮中的溶液用冰浴进行冷却，滴加 11.1g 叠氮化钠在 15ml 水中的溶液，在室温下搅拌 1 小时。真空浓缩，残留物用甲苯进行提取，有机相用 5% $NaHCO_3$ 溶液、饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。得到的甲苯溶液加热回流 1 小时，然后真空浓缩。残留物溶于戊烷中，生成的沉淀进行脱水。得到 26g 期望产物。

[0597] H) 4-[[(2-氯乙氧基)羰基]氨基]-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0598] 1.77g 在前面步骤得到的化合物与 0.4g 2-氯乙醇在 50ml 1,2-二氯乙烷中的的混合物加热回流 4 小时，然后在室温下搅拌一夜，真空浓缩。得到 2.1g 期望产物。

[0599] I) 4-(4-氟苯基)-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0600] 2.1g 在前面步骤得到的化合物与 0.386g 60% 在油中的氢化钠在 20ml DMF 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。真空浓缩，残留物溶于 pH2 缓冲溶液，然后用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物溶于戊烷中，研磨，生成的沉淀进行脱水。得到 1.5g 期望产物。

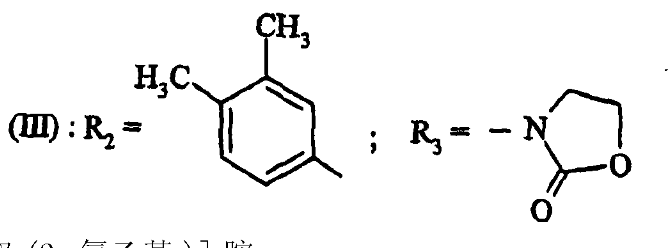
[0601] J) 3-[4-(4-氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0602] 1.5g 在前面步骤得到的化合物、0.7g 甲酸铵与 0.2g 10% 炭载钯在 20ml EtOH 中的混合物在 40℃搅拌 1 小时。过滤催化剂，然后真空浓缩滤液。得到 0.9g 期望产物。

[0603] 制备 8.15

[0604] 3-[4-(3,4-二甲基苯基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0605]



[0606] A) 苄基[双(2-氯乙基)]胺

[0607] 150g 双(2-氯乙基)胺盐酸盐与 144g 苄基溴在 1000ml DMF 中的混合物用冰浴进行冷却，滴加 120ml 三乙胺，然后在室温下搅拌 5 小时。真空浓缩，残留物溶于水中，然后用醚提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。得到 110g 期望产物。

[0608] B) 1-苄基-4-(3,4-二甲基苯基)哌啶-4-腈

[0609] 往 5.78g 60% 在油中氢化钠在 20ml THF 和 10ml DMSO 中的悬浮液里，滴加 10g 3,4-二甲基苯基乙腈在 50ml DMSO 中的溶液，在室温下搅拌 30 分钟。然后滴加 14g 在前面步

骤得到的化合物在 50mlDMSO 中的溶液，在室温下搅拌一夜。该反应混合物进行真空浓缩，该残留物溶于水中，然后用醚提取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物溶于 2N 盐酸醚溶液中，生成的沉淀进行脱水，然后用戊烷洗涤。得到 18g 期望产物。

[0610]　F ＝ 265-267℃。

[0611]　C)1- 苄基 -4-(3,4- 二甲基苯基) 哌啶 -4- 羧酸

[0612]　15g 在前面步骤得到的化合物与 11.06g 粒状 KOH 在 100ml 乙二醇中的混合物加热回流 24 小时。冷却到室温后，往该反应混合物添加水，水相用醚洗涤，添加浓 HCl 溶液使其中和到 pH7，生成的沉淀进行倾析。得到 10.6g 期望产物。

[0613]　D)1- 苄基 -4-(3,4- 二甲基苯基) 哌啶 -4- 碳酰氯，盐酸盐

[0614]　10.6g 在前面步骤得到的化合物与 8.76ml 亚硫酰氯在 100ml 1,2- 二氯乙烷中的混合物加热回流 6 小时，然后在室温下搅拌一夜。该反应混合物真空浓缩，残留物溶于醚中，然后生成的沉淀进行倾析，用醚、戊烷洗涤。得到 9g 期望产物，可原样使用。

[0615]　E)1- 苄基 -4-(3,4- 二甲基苯基)-4- 异氰酸根合哌啶

[0616]　将 9g 在前面步骤得到的化合物与 5.16ml 三乙胺在 200ml 丙酮中的溶液冷却到 0℃，滴加 3.1g 叠氮化钠在 15ml 水中的溶液，搅拌，使温度升到室温。该反应混合物真空浓缩，残留物用甲苯提取，有机相用水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，甲苯相加热回流 3 小时。真空浓缩，得到 4g 期望产物，可原样使用。

[0617]　F)[1- 苄基 -4-(3,4- 二 - 甲基苯基) 哌啶 -4- 基] 氨基甲酸 2- 氯乙酯

[0618]　4g 在前面步骤得到的化合物与 10.05g2- 氯乙醇在 50ml 1,2- 二氯乙烷中的混合物加热回流 4 小时。真空浓缩，该残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM/MeOH 混合物 (100/5 ;v/v) 洗脱。得到 2g 期望产物，可原样使用。

[0619]　G)3-[1- 苄基 -4-(3,4- 二甲基苯基) 哌啶 -4- 基]-1,3- 噁唑烷 -2- 酮

[0620]　2g 在前面步骤得到的化合物与 0.4g 60％在油中氢化钠在 20mlDMF 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。真空浓缩，残留物溶于水，然后用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸去溶剂。得到 1.4g 期望产物。

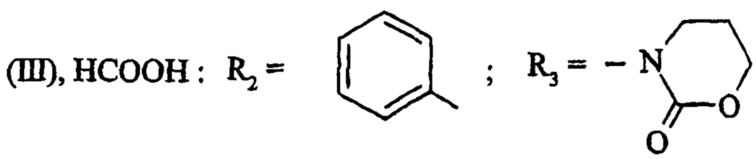
[0621]　H)3-[4-(3,4- 二甲基苯基) 哌啶 -4- 基]-1,3- 噁唑烷 -2- 酮

[0622]　1.4g 在前面步骤得到的化合物、0.73g 甲酸铵与 0.41g 10％炭载钯在 30ml EtOH 中的混合物在 30℃下搅拌 2 小时。过滤催化剂，滤液真空浓缩。得到 1g 期望产物。

[0623]　制备 8.16

[0624]　3-(4- 苯基哌啶 -4- 基)-1,3- 氧杂氮杂环烷 (oxazinan)-2- 酮甲酸酯

[0625]



[0626]　A)4-[[(3- 氯丙氧基) 羰基] 氨基]-4- 苯基哌啶 -1- 羧酸苄酯

[0627]　4g 制备 8.12 步骤 C 得到的化合物与 5ml 3- 氯 -1- 丙醇在 100ml 1,2- 二氯乙烷中的混合物加热回流 4 小时。再添加 5ml 3- 氯 -1- 丙醇，并继续加热回流 1 小时。再添加 5ml 3- 氯 -1- 丙醇，在室温下搅拌一夜。真空浓缩，得到 4.14g 期望产物。

[0628] B)4-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环烷-3-基)-4-苯基哌啶-1-羧酸苄酯

[0629] 4.14g 在前面步骤得到的化合物与 0.769g 60%在油中的氢化钠在 50ml DMF 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。真空浓缩,残留物溶于异醚中,生成的沉淀进行脱水。真空干燥后得到 3.19g 期望产物。

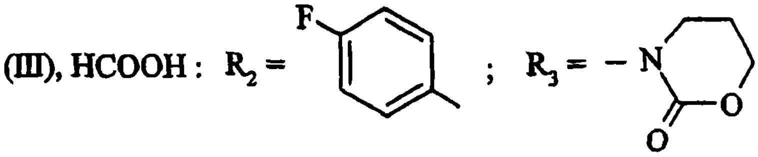
[0630] C)3-(4-苯基哌啶-4-基)-1,3-氧杂氮杂环烷-2-酮甲酸酯

[0631] 3.19g 在前面步骤得到的化合物、1.53g 甲酸铵和 0.43g 10%炭载钯在 60ml EtOH 中的混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤催化剂,然后滤液真空浓缩。得到 1g 期望产物。

[0632] 制备 8.17

[0633] 3-[4-(4-氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-氧杂氮杂环烷-2-酮甲酸酯

[0634]



[0635] A)4-[[(3-氯丙氧基)羰基]氨基]-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0636] 2g 在制备 8.14 的步骤 g 中得到的化合物与 8g 3-氯-1-丙醇在 20ml1,2-二氯乙烷中的混合物加热回流 1 小时。该反应混合物真空浓缩,残留物溶于戊烷中,搅拌 1 小时,生成的沉淀进行脱水。真空干燥后得到 2.5g 期望产物。

[0637] B)4-(4-氟苯基)-4-(2-氧代-1,3-氧杂氮杂环烷-3-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0638] 2.5g 在前面步骤得到的化合物与 0.445g 60%在油中的氢化钠在 20ml DMF 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。真空浓缩,残留物溶于 pH2 缓冲溶液,然后用 EtOAc 提取,有机相用水洗涤,然后用 Na_2SO_4 干燥,真空蒸去溶剂。残留物溶于异醚/戊烷混合物中,研磨,生成的沉淀进行倾析。得到 1.1g 期望产物。

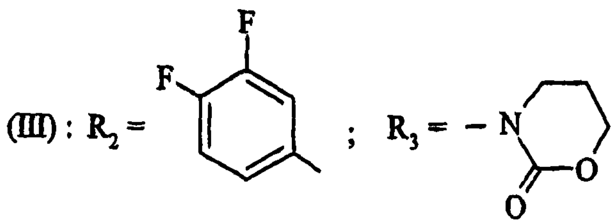
[0639] C)3-[4-(4-氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-氧杂氮杂环烷-2-酮甲酸酯。

[0640] 1.1g 在前面步骤得到的化合物、0.5g 甲酸铵与 0.14g 10%炭载钯在 20ml EtOH 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤催化剂,滤液真空浓缩。得到 0.7g 期望产物。

[0641] 制备 8.18

[0642] 3-[4-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-氧杂氮杂环烷-2-酮。

[0643]



[0644] A)4-(3,4-二氟苯基)哌啶酮-4-胺

[0645] 33g 在制备 8.8 的步骤 A 中得到的化合物与 18.42g 甲酸铵在 500mlMeOH 中的混合物用冰浴进行冷却,添加 0.5g 10%炭载钯,该混合物搅拌 3 小时,同时使温度升到室温,然后在 40℃加热 1 小时。过滤催化剂,真空浓缩滤液。得到 28g 期望产物。

[0646] B)4-氨基-4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-羧酸苄酯。

[0647] 在室温下,往 27.5g 在前面步骤得到的化合物与 57.7ml 三乙胺在 500ml DCM 中的

混合物里，滴加 22.1g 氯甲酸苄酯，在室温下搅拌一夜。该反应混合物真空浓缩，残留物用 DCM 提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM/MeOH(95/5 ;v/v) 洗脱。得到 11.51g 期望产物。

[0648] C)4-[[(3- 氯丙氧基) 羰基] 氨基]-4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -1- 羧酸苄酯。

[0649] 在室温下，往 5g 在前面步骤得到的化合物与 4.42ml 三乙胺在 100ml DCM 中的混合物里，滴加 2.27g 氯甲酸 3- 氯丙酯，然后在室温下搅拌一夜。该反应混合物真空浓缩，残留物用 DCM 提取，有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤，再用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM 洗脱，然后用 DCM/MeOH 混合物 (100/2 ;v/v) 洗脱。得到 1.9g 期望产物。

[0650] D)4-(3,4- 二氟苯基)-4-(2- 氧代 -1,3- 氧杂氮杂环烷 -3- 基) 哌啶 -1- 羧酸苄酯

[0651] 1.9g 在前面步骤得到的化合物与 0.33g 60％在油中的氢化钠在 30ml DMF 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。真空浓缩，残留物溶于异醚，生成的沉淀进行倾析。真空干燥后得到 1.5g 期望产物。

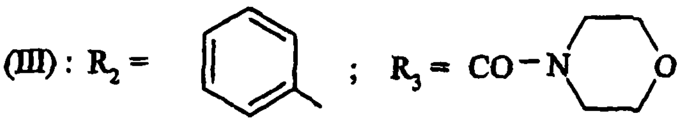
[0652] E)3-[4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基]-1,3- 氧杂氮杂环烷 -2- 酮。

[0653] 1.5g 在前面步骤得到的化合物、0.66g 甲酸铵与 0.18g 10％炭载钯在 50ml EtOH 中的的混合物在室温下搅拌一夜。过滤催化剂，真空浓缩滤液。得到 0.87g 期望产物。

[0654] 制备 8.19

[0655] 4-[(4- 苯基哌啶 -4- 基) 羰基] 吗啉。

[0656]

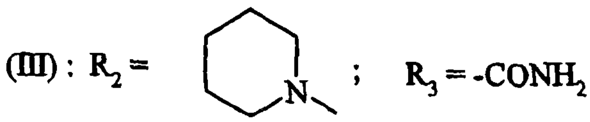


[0657] 根据 WO 97/10211 中制备 1.29 所述操作方式制备该化合物。

[0658] 制备 8.20

[0659] 甲酸 1,4’ - 双哌啶 -4’ - 甲酰胺。

[0660]



[0661] A)1’ - 苄基 -1,4’ - 双哌啶 -4’ - 甲酰胺。

[0662] 根据 WO 02/094821 中制备 3.1 的步骤 B 所述操作方式，制备该化合物。

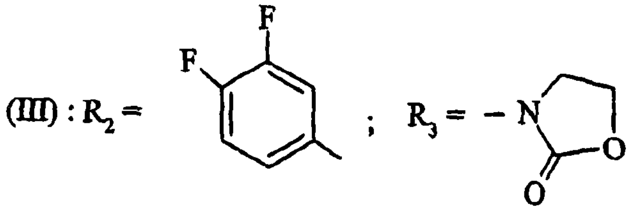
[0663] B) 甲酸 1,4’ - 双哌啶 -4’ - 甲酰胺。

[0664] 50g 在前面步骤得到的化合物、31.4g 甲酸铵与 12.5g 50％炭载钯在 200ml MeOH 中的混合物搅拌 4 小时 30 分钟。过滤催化剂，然后滤液真空浓缩。得到 22.5g 期望产物。

[0665] 制备 8.21

[0666] 3-[4-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基]-1,3- 噁唑烷 -2- 酮。

[0667]



[0668] A)4-[[(2-氯乙氧基)羰基]氨基]-4-(3,4-二氟苯基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0669] 在室温下,往5g在制备8.18的步骤B中得到的化合物与4.42ml三乙胺在100ml DCM中的溶液里,滴加2.06g氯甲酸2-氯乙酯,在室温下搅拌一夜。该反应混合物在真空下浓缩,残留物用DCM提取,有机相用水、饱和NaCl溶液洗涤,然后用Na_2SO_4干燥,真空蒸去溶剂。残留物采用H硅胶色谱法纯化,用DCM洗脱,然后用DCM/MeOH混合物(97/3;v/v)洗脱。得到1.55g期望产物。

[0670] B)4-(3,4-二氟苯基)-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0671] 往1.5g在前面步骤得到的化合物在50ml DMF中的混合物里,添加0.16g 60%在油中的氢化钠,在室温下搅拌2小时。该反应混合物真空浓缩,残留物溶于异醚中,生成的沉淀进行过滤,真空干燥。得到1.16g期望产物。

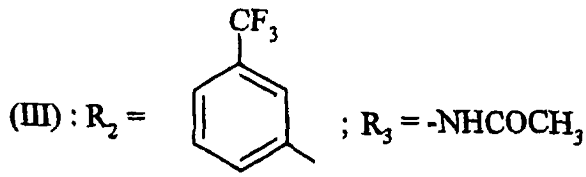
[0672] C)3-[4-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮

[0673] 1.15g在前面步骤得到的化合物、0.52g甲酸铵与0.15g 10%炭载钯在60ml EtOH中的混合物在室温下搅拌一夜。过滤催化剂,然后滤液真空浓缩。得到0.73g期望产物。

[0674] 制备8.22

[0675] 甲酸N-[4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基]乙酰胺

[0676]



[0677] A)1-苄基-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-醇

[0678] 在室温下,往24.5g4-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶(商品)与27.6g K_2CO_3在20ml DMF中的混合物里,滴加17.1g苄基溴,然后在40℃加热2小时,在室温下搅拌一夜。该反应混合物真空浓缩,残留物溶于水,然后用EtOAc提取,有机相用水洗涤,再用Na_2SO_4干燥,真空蒸去溶剂。得到31g期望产物。

[0679] B)N-[1-苄基-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基]乙酰胺

[0680] 在低于20℃的温度下,往31g在前面步骤得到的化合物在107ml乙腈中的溶液里,滴加88.65ml 95% H_2SO_4,在室温下搅拌6小时。该反应混合物倒入冰中,添加浓NaOH溶液使其中和,生成的沉淀进行过滤,然后用水洗涤并干燥。在2-丙醇中结晶后,得到17.7g期望产物。

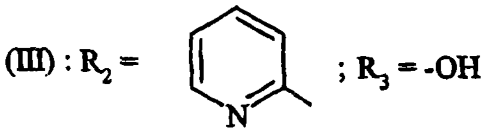
[0681] C)甲酸N-[4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基]乙酰胺

[0682] 3g在前面步骤得到的化合物、1.5g甲酸铵与0.4g 10%炭载钯在60ml MeOH中的混合物在室温下搅拌一夜。过滤催化剂,然后滤液真空浓缩。得到3g期望产物。

[0683] 制备8.23

[0684] 甲酸 4-(2- 吡啶) 哌啶 -4- 醇

[0685]



[0686] A)1- 苄基 -4-(吡啶 -2- 基) 哌啶 -4- 醇

[0687] 将 22.2g2- 溴吡啶在 100ml THF 中的溶液冷却到 70℃，滴加 87.8mln- 丁基锂，搅拌 30 分钟。然后在 -60℃滴加 25.6g 1- 苄基 -4- 哌啶酮在 100ml THF 中的溶液，搅拌一夜，使温度升到室温。把该反应混合物倒入水中，用醚提取，有机相用水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM 洗脱，然后用梯度为 (99/1 ;v/v)-(90/10 ;v/v)DCM/MeOH 混合物洗脱。得到 21.5g 期望产物。

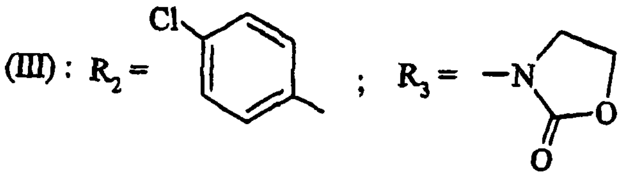
[0688] B) 甲酸 4-(2- 吡啶基) 哌啶 -4- 醇

[0689] 5g 在前面步骤得到的化合物、3.5g 甲酸铵与 0.1g 10％炭载钯在 50ml MeOH 中的混合物在室温下搅拌 4 小时。过滤催化剂，然后滤液真空浓缩。得到 3.4g 期望产物。

[0690] 制备 8.24

[0691] 3-[4-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基]-1,3- 噁唑烷 -2- 酮盐酸盐

[0692]



[0693] A)1- 苄基 -4-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 腈

[0694] 在室温下，往 9.8g 60％在油中的氢化钠在 140ml THF 和 60mlDMSO 中的悬浮液里，滴加 11.3g 4- 氯苯基乙腈和 20g 苄基 [双 (2- 氯乙基)] 胺盐酸盐在 140ml THF 和 60ml DMSO 中的溶液，然后在 70-80℃下加热 2 小时。冷却后，把该反应混合物倒入冰中，然后用醚提取，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用庚烷 /EtOAc 混合物 (90/10 ;v/v) 洗脱。得到 19.6g 期望化合物。

[0695] B)1- 苄基 -4-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 羧酸

[0696] 19.6g 在前面步骤得到的化合物与 14.15g 粒状 KOH 在 150ml 乙二醇中的混合物在 200℃加热 18 小时。冷却到室温后，把该反应混合物倒入冰中，水相用醚洗涤，添加浓 HCl 溶液将水相酸化到 pH6.5，生成的沉淀进行过滤，先用水再用丙酮洗涤，然后干燥。得到 19g 期望化合物。

[0697] C)1- 苄基 -4-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 碳酰氯，盐酸盐。

[0698] 19g 在前面步骤得到的化合物与 40.5ml 亚硫酰氯的混合物加热回流 4 小时，在室温下搅拌一夜。真空浓缩，残留物溶于甲苯中，然后真空蒸去溶剂。得到 21g 期望化合物，该化合物可原样使用。

[0699] D)1- 苄基 -4-(4- 氯苯基)-4- 异氰酸根合哌啶

[0700] 将 20.5g 在前面步骤得到的化合物和 13ml 三乙胺在 200ml 丙酮中的悬浮液冷却到 0℃，滴加 9.6g 叠氮化钠在 50ml 水中的溶液，搅拌 30 分钟，然后在室温下放置 1 小时。

真空浓缩，残留物用甲苯提取，有机相用水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，该甲苯相加热回流 4 小时。在室温下搅拌一夜后，真空蒸去溶剂，生成 10.5g 期望化合物，该化合物可原样使用。

[0701] E)[1- 苄基 -4-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基] 氨基甲酸 2- 氯乙酯

[0702] 10.5g 在前面步骤得到的化合物与 20ml2- 氯乙醇的混合物在 80℃加热 1 小时，然后在室温下搅拌一夜。真空浓缩，残留物用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM 洗脱，然后用梯度 (99/1 ;v/v)-(90/10 ;v/v) 的 DCM/MeOH 混合物洗脱。得到 8.3g 期望化合物。

[0703] F)3-[1- 苄基 -4-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基]-1,3- 噁唑烷 -2- 酮

[0704] 在室温下，往 8g 在前面步骤得到的化合物在 45ml DMF 中的溶液里，滴加 1.73g 60％在油中的氢化钠，然后在 50℃加热 1 小时。真空浓缩，残留物溶于水，然后用 EtOAc 提取，有机相用水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物溶于戊烷，研磨，然后生成的沉淀进行过滤，用戊烷洗涤。得到 6.2g 期望化合物。

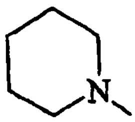
[0705] G)3-(4-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基]-1,3- 噁唑烷 -2- 酮盐酸盐

[0706] 将 6.2g 在前面步骤得到的化合物与 2.3g K_2CO_3 在 60ml DCM 中的混合物冷却到 0℃，滴加 2.87g 氯甲酸 1- 氯乙酯，该混合物在冷的条件下搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 1 小时。过滤不溶物，然后滤液真空浓缩。残留物溶于 50ml MeOH 中，在室温下搅拌一夜。真空浓缩，残留物溶于 DCM/MeOH 混合物中，然后加到醚 / 戊烷混合物中，生成的沉淀进行脱水，用醚洗涤。得到 4.2g 期望化合物。

[0707] 制备 8.25

[0708] N,N- 二甲基 -1,4’- 双哌啶 -4’- 甲酰胺

[0709]

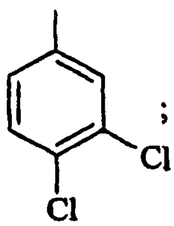
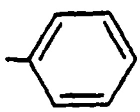
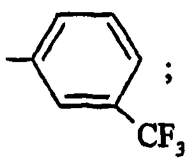
(III) : R_2 =  ; R_3 = -CON(CH_3)$_2$

[0710] 根据 WO 02/094821 中制备 3.1 所述操作方式制备该化合物。

[0711] 实施例 1 :化合物 1

[0712] 6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4- 羟基 -4-[3-(三氟甲基) 苯基] 哌啶 -1- 基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮盐酸盐，右旋异构体

[0713]

(I), HCl : Ar =  ; R_1 =  ; R_2 =  ; R_3 = -OH

[0714] 往 0.5g 在制备 7.1 中得到的化合物在 20ml DCM 中的溶液里，添加 0.337g 4- 羟基 -4-[3-(三氟甲基) 苯基] 哌啶 (商品)，接着添加 0.61g 三乙酸基硼氢化钠和 0.0085g 乙酸，在室温下搅拌一夜。添加 10％ Na_2CO_3 溶液使该反应混合物碱化，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，然后真空蒸去溶剂。残留物用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM 洗脱，然后用直到 (98/2 ;v/v) 的 DCM/EtOH 混合物梯度洗脱。得到的产物溶于 2N 盐酸醚，真空浓缩，残留物溶解在 DCM 中，添加醚，生成的沉淀进行过滤。得到 0.42g 期望产物。

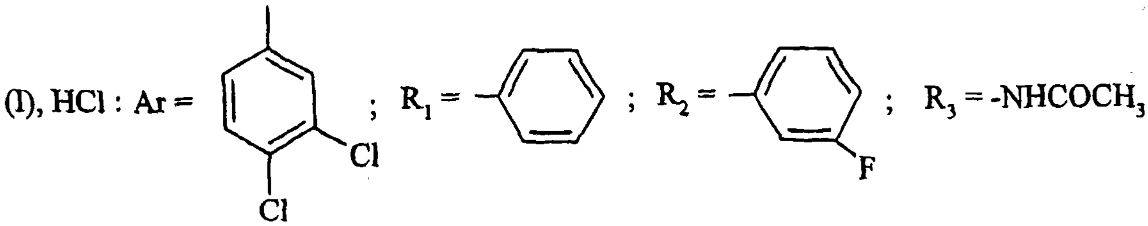
[0715]

$$\alpha_D^{20} = +30° \ (c=0.25; \ MeOH).$$

[0716] 实施例 2 :化合物 3

[0717] N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3- 氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺盐酸盐,右旋异构体

[0718]



[0719] 往 0.5g 制备 7.1 中得到的化合物在 20ml DCM 中的溶液里,添加 0.387g 制备 8.2 中得到的化合物,接着添加 0.61g 三乙酸基硼氢化钠和 0.0085g 乙酸,然后在室温下搅拌一夜。添加 10% Na_2CO_3 溶液使该反应混合物碱化,用 DCM 提取,有机相用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,真空蒸去溶剂。残留物用 H 硅胶色谱法纯化,用 DCM 洗脱,然后用直到 (97/3 ;v/v) 的 DCM/MeOH 混合物梯度洗脱。得到的产物溶于 2N 盐酸醚中,然后真空浓缩,残留物溶于 DCM 中,添加醚,生成的沉淀进行过滤。得到 0.57g 期望产物。

[0720]

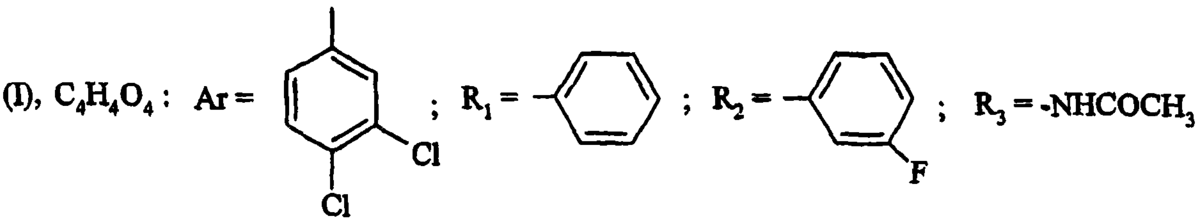
$$\alpha_D^{20} = +29.8° \ (c=0.5; \ MeOH).$$

[0721] RMN^{1}H :DMSO-d_6 : δ (ppm) :1,9 :s :3H ;2,3 :mt :2H ;2,4-3,7 :m :10H ;4,0-4,75 :m :4H ;7,0-7,9 :m :12H ;8,2 :s :1H ;11 :se :1H.

[0722] 实施例 3 :化合物 4

[0723] 富马酸 N-[1-[2-[2-(3,4- 二氯苯基)-5- 氧代 -4- 苯基吗啉 -2- 基] 乙基]-4-(3- 氟苯基) 哌啶 -4- 基] 乙酰胺,右旋异构体

[0724]



[0725] 4.5g 游离碱形式的化合物 3 在 72ml 乙腈中的溶液加热回流,然后添加 0.896g 富马酸,加热回流 30 分钟。该反应混合物冷却到室温,然后在室温下搅拌 1 小时。生成的结晶产物进行脱水,真空干燥。得到 2.3g 呈富马酸酯形式的期望产物 ;F = 244-245℃。

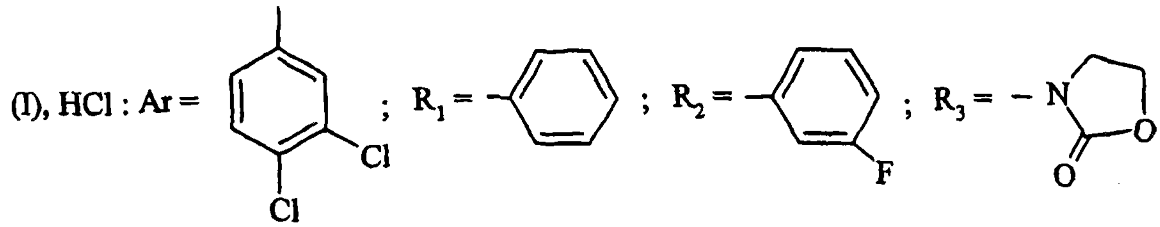
[0726]

$$\alpha_D^{20} = +24.4° \ (c=0.25; \ MeOH).$$

[0727] 实施例 4 :化合物 14

[0728] 6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(3- 氟苯基)-4-(2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基) 哌啶 -1- 基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮盐酸盐,右旋异构体

[0729]



[0730]　0.5g 在制备 7.1 中得到的化合物、0.36g 在制备 8.13 中得到的化合物、0.58g 三乙酸基硼氢化钠与 0.0085g 乙酸在 50ml DCM 中的混合物在室温下搅拌一夜。该反应混合物用 10％ Na_2CO_3 溶液洗涤，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM 洗脱，然后用 DCM/MeOH 混合物 (99/1 ;v/v) 洗脱。得到的产物溶于 DCM 中，添加 2N 盐酸醚，生成的沉淀进行脱水，用醚洗涤。得到 0.4g 期望产物。

[0731]

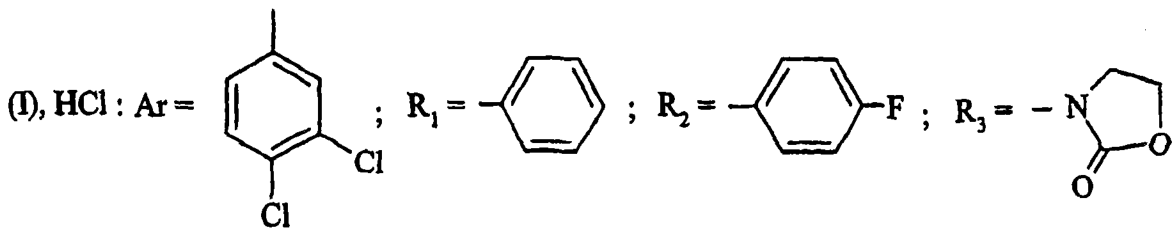
$$\alpha_D^{20} = +32.4° \ (c=0.5;\ MeOH).$$

[0732]　RMN^{1}H :DMSO-d_6 : δ (ppm) :2,3 :mt :2H ;2,4-3,7 :m :12H ;4,0-4,75 :m :6H ;7,0-7,9 :m :12H ;11 :se :1H.

[0733]　实施例 5 :化合物 15

[0734]　6-(3,4- 二氯苯基)-6-[2-[4-(4- 氟苯基)-4-52- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -3- 基) 哌啶 -1- 基] 乙基]-4- 苯基吗啉 -3- 酮盐酸盐，右旋异构体

[0735]



[0736]　0.5g 在制备 7.1 中得到的化合物、0.36g 在制备 8.14 中得到的化合物、0.61g 三乙酸基硼氢化钠与 0.0085g 乙酸在 50ml DCM 中的混合物在室温下搅拌一夜。该反应混合物用 10％ Na_2CO_3 溶液、水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物用 H 硅胶色谱法纯化，用 DCM 洗脱，然后用直到 (100/3 ;v/v)DCM/MeOH 混合物洗脱。得到的产物溶于 DCM 中，添加 2N 盐酸醚，生成的沉淀进行脱水，再用醚洗涤。得到 0.56g 期望产物。

[0737]

$$\alpha_D^{20} = +31° \ (c = 0,5 ;\ MeOH).$$

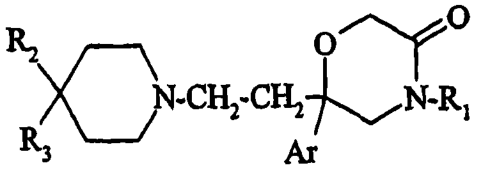
[0738]　RMN^{1}H :DMSO-d_6 : δ (ppm) :2,3 :mt :2H ;2,4-3,7 :m :12H ;4,0-4,75 :m :6H ;7,0-7,9 :m :12H ;11 :se :1H.

[0739]　下表 I 说明某些本发明化合物实例的化学结构和物理性质，在下表中 :

[0740]　- 在“盐”一栏中，“-”代表呈游离碱形式的化合物，而“HCl”代表呈盐酸盐形式的化合物，“$C_4H_4O_4$”代表呈富马酸酯形式的化合物 :

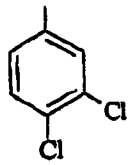
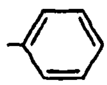
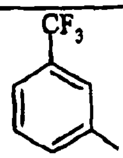
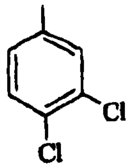
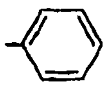
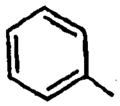
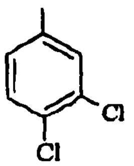
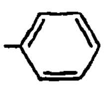
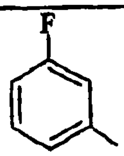
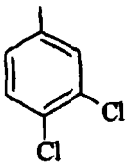
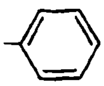
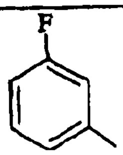
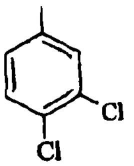
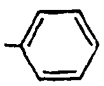
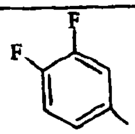
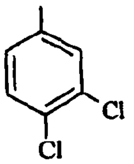
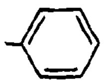
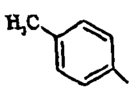
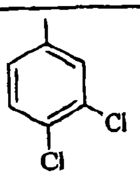
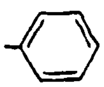
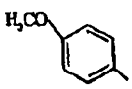
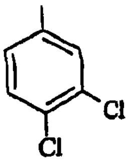
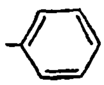
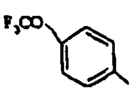
[0741]　表 I

[0742]

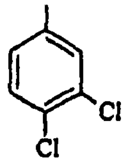
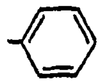
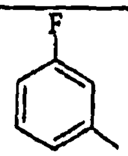
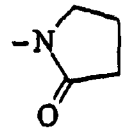
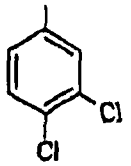
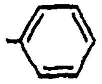
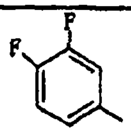
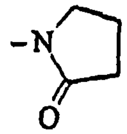
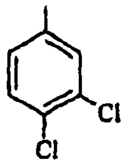
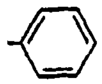
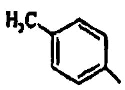
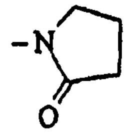
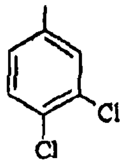
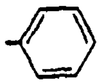
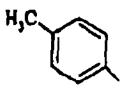
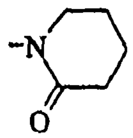
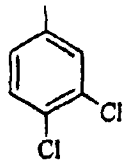
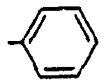
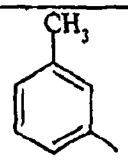
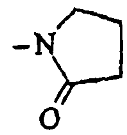
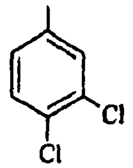
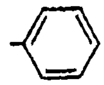
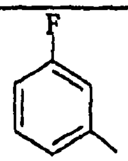
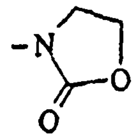
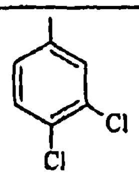
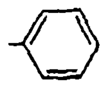
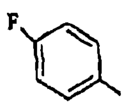
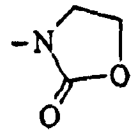
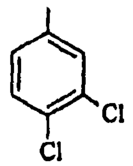
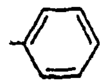
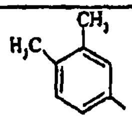
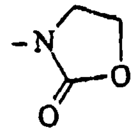


(I)

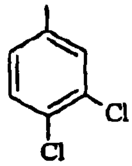
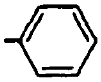
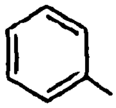
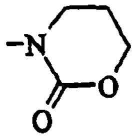
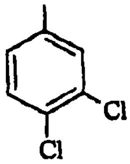
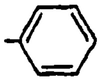
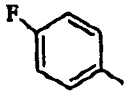
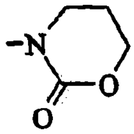
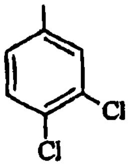
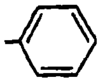
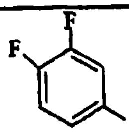
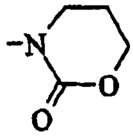
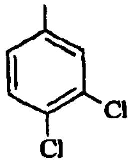
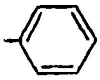
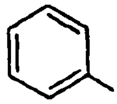
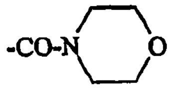
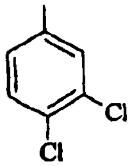
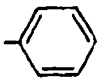
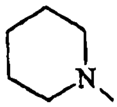
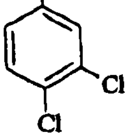
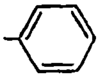
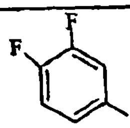
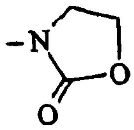
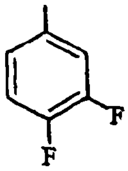
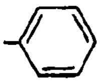
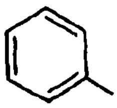
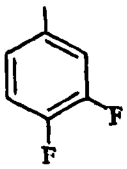
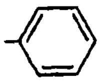
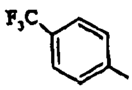
[0743]

化合物号	Ar	R_1	R_2	R_3	Sel	RMN α_D^{20} = (c ; MeOH) MH^+, tr
1				-OH	HCl	+ 30° (c = 0,2)
2				$-NHCOCH_3$	HCl	+ 31,8° (c = 0,5)
3				$-NHCOCH_3$	HCl	+ 29,8° (c = 0,5)
4				$-NHCOCH_3$	$C_4H_4O_4$	+ 24,4° (c = 0,2)
5				$-NHCOCH_3$	HCl	+ 30,4° (c = 0,5)
6				$-NHCOCH_3$	HCl	RMN MH^+ = 580, tr = 6,75
7				$-NHCOCH_3$	HCl	+ 11,9° (c = 0,5)
8				$-NHCOCH_3$	HCl	RMN MH^+ = 650, tr = 7,17

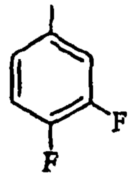
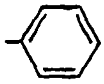
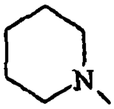
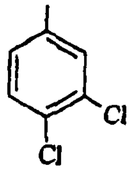
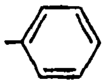
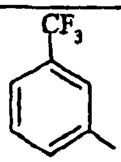
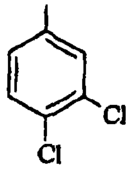
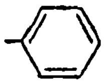
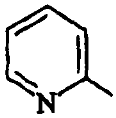
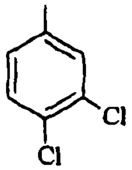
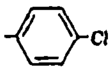
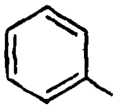
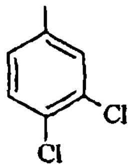
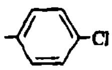
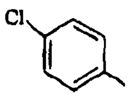
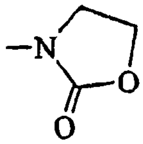
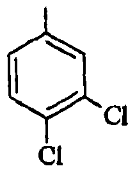
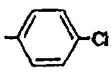
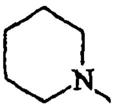
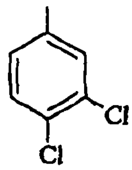
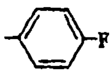
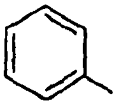
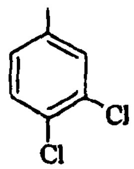
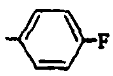
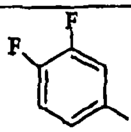
[0744]

化合物号	Ar	R_1	R_2	R_3	Salt	NMR α_D^{20} = (c ; MeOH) MH^+, tr
9					HCl	+ 31.4° (c = 0.5)
10					HCl	+ 26.8° (c = 0.5)
11					HCl	NMR MH^+ = 606, tr = 7.1
12					HCl	+ 33.2° (c = 0.5)
13					HCl	+ 35.2° (c = 1)
14					HCl	+ 32.4° (c = 0.5)
15					HCl	+ 31° (c = 0.5)
16					HCl	+ 28° (c = 0.5)

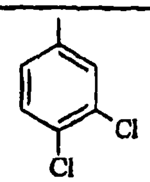
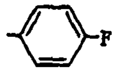
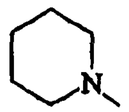
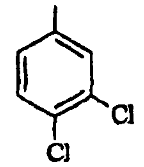
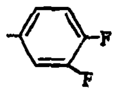
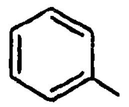
[0745]

化合物号	Ar	R_1	R_2	R_3	Sel	RMN α_D^{20} = (c ; MeOH) MH^+, tr
17					HCl	+ 33,2° (c = 0,5)
18					HCl	+ 37° (c = 0,5)
19					HCl	RMN MH^+ = 644, tr = 6,46
20					HCl	+ 29,2° (c = 0,2)
21				$-CONH_2$	2HCl	+ 32,4° (c = 0,2)
22					HCl	+ 29,6° (c = 1)
23				$-NHCOCH_3$	HCl	+ 23,4° (c = 0,5)
24				$-NHCOCH_3$	HCl	+ 17° (c = 0,5)

[0746]

化合物号	Ar	R_1	R_2	R_3	Sel	RMN α_D^{20} = (c ; MeOH) MH^+, tr
25				-$CONH_2$	2HCl	+ 18,2° (c = 0,5)
26				-$NHCOCH_3$	HCl	+ 29,2° (c = 0,1)
27				-OH	HCl	+ 30,4° (c = 1)
28				-$NHCOCH_3$	HCl	MH^+ = 600, tr = 7,02
29					HCl	MH^+ = 662, tr = 7,54
30				-$CON(CH_3)_2$	2HCl	MH^+ = 621, tr = 7,45
31				-$NHCOCH_3$	HCl	MH^+ = 584, tr = 6,69
32				-$NHCOCH_3$	HCl	MH^+ = 620, tr = 6,93

[0747]

化合物号	Ar	R_1	R_2	R_3	Sel	RMN α_D^{20} = (c ; MeOH) MH^+, tr
33				$-CON(CH_3)_2$	2HCl	MH^+ = 605, tr = 7,27
34				$-NHCOCH_3$	HCl	MH^+ = 602, tr = 6,90

[0748] 化合物 6 的 ^1H NMR：

[0749] DMSO-d_6：δ (ppm) :1, 87 :s :3H ;1, 9-2, 1 :t :2H ;2, 25 :s :3H ;2, 3-3, 2 :m :8H ;3, 3-3, 5 :t :2H ;4, 13 :s :2H ;4, 42 :dd :2H ;7, 0-7, 6 :m :10H ;7, 6-7, 8 :m :2H ;8, 0 :se :1H ;10, 2 :se :1H

[0750] 化合物 8 的 ^1H NMR：

[0751] DMSO-d_6：δ (ppm) :1, 9 :s :3H ;2, 1-2, 4 :m :2H ;2, 5-3, 2 :m :8H ;3, 3-3, 6 :m :2H ;4, 1 :s :2H ;4, 4 :dd :2H ;7, 2-7, 6 :m :10H ;7, 7-7, 8 :2d :2H ;8, 2 :s :1H ;10, 6 :se :1H.

[0752] 化合物 11 的 ^1H NMR：

[0753] DMS-d_6：δ (ppm) :1, 7-2, 2 :m :4H ;2, 2-2, 4 :t+d :5H ;2, 4-3, 2 :m :10H ;3, 4-3, 6 :t :2H ;4, 14 :s :2H ;4, 42 :dd :2H ;7, 1-7, 6 :m :10H ;7, 6-7, 8 :m :2H ;10, 2 :se :1H.

[0754] 化合物 19 的 ^1H NMR：

[0755] DMSO-d_6：δ (ppm) :1, 8-1, 9 :m :2H ;2, 19 :t :2H ;2, 3-3, 2 :m :9H ;3, 2-3, 6 :m :3H ;3, 9-4, 2 :m :4H ;4, 4 :dd :2H ;7, 1-7, 6 :m :9H ;7, 6-7, 8 :m :2H ;10, 5 :se :1H.

[0756] 本发明化合物进行药理学试验。

[0757] 测量用 CHO 细胞表达人 NK_2 克隆受体的 [^{125}I]His- 神经激肽 A([^{125}I]His-NKA) 结合抑制作用，活体外评价一些化合物对速激肽受体 NK_2 的亲和性 (Y. Tkeda 等人，《J. Neurochem.》，1992，59，740-745)。

[0758] 根据 Emonds-Alt 等人，《J. Pharmacol. Exp. Ther.》，2002，303，1171-1179) 进行这些试验。

[0759] 本发明化合物强烈地抑制在 CHO 细胞中克隆和表达的人 NK_2 受体的 [^{125}I]His-NKA 结合，抑制常数 Ki 是 50-0.05nM。因此，化合物 3 的抑制常数 (Ki) 等于 0.16nM。

[0760] 还采用药效学模型在活体内评价了本发明化合物。

[0761] 将 NK_2 受体的特殊激动剂，[Nle^{10}]NKA(4-10) 注射到鼠的纹状体内，造成旋转行为，通过口服本发明的化合物，以与剂量相关的方式抑制该行为。根据 Poncelet 等人 (《Neurosci. Lett.》，1993，149，40-42) 进行该试验。在该试验中，化合物 3 的有效剂量 50(ED_{50}) 是口服每千克 0.023mg。

[0762] 这些药理学结果表明，本发明化合物，特别地化合物 3，通过阻断由神经激肽 A 引

起的药理学作用而成为 NK_2 受体的拮抗剂。此外，这些结果表明本发明化合物的确通过了血脑屏障，并且是口服活性的。

[0763] 根据本发明的另一个方面，本发明涉及式 (I) 化合物或式 (I) 化合物在药物上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物之一在制备药品中的用途，这些药品用于治疗和预防其中涉及通过其 NK_2 受体的神经激肽 A 的任何中枢和 / 或周围病理学。

[0764] 因此，本发明化合物可用于制备药品，尤其是神经激肽 A 的 NK_2 受体的拮抗剂药品。

[0765] 因此，根据本发明的另一个方面，本发明的目的是药品，它含有式 (I) 化合物或其在药物上可接受的加成盐，或者式 (I) 化合物的水合物或溶剂化物。

[0766] 这些药品有其治疗用途，尤其可用于 :

[0767] - 作为镇痛药，尤其用于治疗外伤疼痛，如术后疼痛、臂丛神经痛 ；慢性疼痛，如由骨关节炎引起的关节炎痛、风湿性关节炎或银屑病关节炎 ；神经性疼痛，如带状疱疹后遗神经痛、三叉神经痛、névralgiesegmentale 或肋间神经痛、纤维肌痛、灼性神经痛、周围神经病变、糖尿病神经病变、化学疗法引起的神经病、AIDS 相关神经病、枕神经痛、膝状节神经痛或舌咽神经痛 ；被截肢者的幻觉痛 ；各种头痛，如慢性或急性偏头痛、颞下颌痛、上颌窦痛、面部神经系统或牙痛 ；癌症患者的疼痛 ；内脏痛 ；胃肠痛 ；神经压力造成的疼痛、高强度体育运动造成的疼痛 ；痛经 ；月经痛、由脑膜炎或蛛网膜炎引起的疼痛 ；肌肉骨骼疼痛 ；椎管狭窄引起的腰痛 ；盘脱垂或坐骨神经痛 ；心绞痛患者遭受的痛苦 ；强直性脊柱炎引起的疼痛 ；与痛风有关的疼痛 ；与灼伤、愈合或发痒皮肤病有关的疼痛 ；丘脑疼痛 ；

[0768] - 作为抗炎症药，尤其用于以下疾病中的炎症 ：治疗哮喘、流行性感冒、慢性支气管炎（尤其是阻塞性慢性支气管炎和 COPD（慢性阻塞性肺病））、咳嗽、变态反应、支气管痉挛和风湿性关节炎 ；胃肠系统炎症，例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、胰腺炎、胃炎、肠炎、非甾体类抗炎药引起的紊乱、细菌感染引起的炎性和分泌影响，例如艰难梭菌引起的 ；炎性皮肤病，例如疱疹和湿疹 ；炎性膀胱疾病，如膀胱炎和尿失禁 ；眼部炎症，如结膜炎和玻璃体视网膜病变 ；牙齿炎症，如龈炎和牙周炎 ；

[0769] - 治疗过敏性疾病，尤其是皮肤过敏性疾病，如荨麻疹、接触性皮炎、特应性皮炎和呼吸疾病，如鼻炎 ；

[0770] - 治疗中枢神经系统疾病，尤其是心理学疾病，如精神分裂症、躁狂症和痴呆 ；认识障碍，如阿尔茨海默病、焦虑、与 AIDS 有关的痴呆、糖尿病神经病变 ；抑郁症 ；帕金森氏病 ；药瘾 ；药物滥用 ；意识障碍、睡眠障碍、昼夜节律紊乱、心境障碍和癫痫 ；唐氏综合征 ；Huntington 舞蹈病 ；与应激有关的身体疾病 ；神经退行性疾病，如匹克病或 Creutzfeldt-Jacob 病 ；与惊慌、恐怖或应激有关的障碍 ；强迫症 ；抽动症 ；双相情感障碍 ；分裂情感障碍 ；人格障碍 ；与注意缺陷或多动症有关的障碍 ；

[0771] - 治疗中枢神经系统的炎性和自体免疫过程中血脑屏障渗透性的改变，例如在与 AIDS 有关的感染中 ；

[0772] - 作为肌松剂和抗痉挛药 ；

[0773] - 治疗急性恶心或延迟恶心和预期恶心与呕吐，例如由癌症化疗使用的药剂之类的药引起的恶心和呕吐 ；由癌症或类癌治疗中的胸廓或腹部照射中放射疗法引起的恶心和呕吐 ；由毒物摄入引起的恶心和呕吐 ；由胃炎之类的代谢紊乱或感染紊乱引起的恶心和呕

吐，或在细菌或病毒胃肠道感染过程中产生的恶心和呕吐；妊娠中的恶心和呕吐；在如旅行疾病、眩晕或梅尼埃病之类的前庭紊乱中产生的恶心和呕吐；在术后疾病中的恶心和呕吐；由透析或前列腺素引起的恶心和呕吐；由胃肠道梗阻引起的恶心和呕吐；在胃肠动力降低中产生的恶心和呕吐；在由心肌梗塞或腹膜炎引起的内脏痛中；在偏头痛中；在高空病中；由吗啡之类的鸦片类止痛剂摄入引起的恶心和呕吐；在胃食管反流中；在食物或饮料的酸性消化不良或过度食用中，在胃酸或 acor、反胃和烧心中，例如阵发性烧心或夜间烧心或由膳食和消化不良引起的烧心；

[0774] －治疗胃肠系统疾病，如肠易激综合征、胃和十二指肠溃疡、食道溃疡、腹泻、分泌过多、淋巴瘤、胃炎、胃食管反流、大便失禁和先天性巨结肠；

[0775] －治疗皮肤病，如牛皮癣、瘙痒症和烧伤，尤其是晒伤；

[0776] －治疗心血管系统疾病，如高血压、偏头痛的脉管方面、浮肿、血栓形成、心绞痛、血管痉挛、由血管舒张造成的循环系统疾病、雷诺氏病、纤维化、胶原病、动脉粥样硬化和先兆子痫（无法判断断句）；

[0777] －治疗小细胞和大细胞肺癌；乳腺癌；脑肿瘤和泌尿生殖 sphere 腺癌；预防转移的辅助治疗；

[0778] －脱髓鞘病，如多发性硬化症或肌萎缩性侧索硬化症；

[0779] －治疗与免疫细胞抑制或刺激功能有关的免疫系统疾病，例如风湿性关节炎、牛皮癣、克罗恩病、糖尿病、狼疮和移植后排斥反应；

[0780] －治疗排尿障碍，尤其是频尿、l’incontinence d’effort、急尿失禁和产后失禁；

[0781] －治疗前列腺肥大；

[0782] －治疗组织细胞性网状细胞增生症，例如淋巴组织中的组织细胞性网状细胞增生症；

[0783] －作为食欲减退药剂；

[0784] －治疗气肿；Reiter 病；痔疮；

[0785] －治疗眼部疾病，如青光眼、高眼压、瞳孔缩小和泪腺过度分泌；

[0786] －治疗或预防癫痫发作、颅脑损伤、脊髓损伤、vascular attack 或阻塞引起的大脑缺血性损伤；

[0787] －治疗心速和心律紊乱，尤其是与疼痛和应激有关的紊乱；

[0788] －治疗敏感性皮肤，预防或抗皮肤或粘膜刺激、头皮屑、红斑或瘙癣；

[0789] －治疗神经性皮肤紊乱，如苔藓病、痒疹、pruriginous toxidermia 和神经源性重度瘙痒症；

[0790] －治疗溃疡和由幽门螺杆菌或脲酶阳性革兰阴性杆菌引起的所有疾病；

[0791] －治疗由血管生成引起的疾病或其中血管生成是症状的疾病；

[0792] －治疗眼睛和／或眼睑 algia 和／或眼睛或眼睑感觉迟钝；

[0793] －作为止汗药。

[0794] 根据本发明，式（I）化合物最特别地用于治疗肠应激性综合征（IBS）；纤维肌痛（fibromyalgie）；神经病理性疼痛（douleurneuropathique）；慢性疲劳综合征；偏头痛；douleur faciale atypique；克罗恩病（maladie de Crohn）；溃疡性结肠炎；便秘；腹泻；胃食管反流；胃炎；胰腺炎；重型抑郁症；焦虑，如广泛性焦虑、社交焦虑、畏惧焦虑和恐慌

焦虑；强迫症；抽动症；躁狂症、双相情感障碍；精神分裂症；分裂情感障碍；人格障碍；精神病性障碍；与注意缺陷或多动症有关的疾病；使用成瘾物质造成的障碍；前列腺肥大。

[0795] 根据本发明的另一个方面，本发明涉及药物组合物，它们含有作为活性组分的本发明化合物。这些药物组合物含有有效剂量的至少一种本发明化合物，或所述化合物在药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物，以及至少一种在药物上可接受的赋形剂。

[0796] 根据期望的药物形式和给药方式，所述的赋形剂选自本技术领域的技术人员已知的通常赋形剂。

[0797] 在口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、外用 (topique)、局部 (locale)、气管内、鼻内、经皮或直肠给药的本发明药物组合物中，上述式 (I) 有效组分，或其可能的盐、溶剂化物或水合物与通常的药物赋形剂混合，以单位给药形式 (unitaire d' administration) 为人或动物给药，用于预防或治疗上述紊乱或疾病。

[0798] 适当的单位给药形式包括口服形式，例如片剂、软胶囊或硬胶囊、粉剂、颗粒剂和口服液或悬液；通过吸入的舌下、口腔、气管内、眼内和鼻内给药形式，外用、经皮、皮下、肌内或静脉内给药形式；直肠给药形式和植入物。对于外敷，可以以乳膏、凝胶、软膏或洗剂使用本发明的化合物。

[0799] 作为实例，本发明化合物的片剂单位给药形式可以含有下述组分：

[0800] 本发明化合物 50.0mg

[0801] 甘露醇 223.75mg

[0802] 交联羟甲纤维素钠 6.0mg

[0803] 玉米淀粉 15.0mg

[0804] 羟丙基甲基纤维素 2.25mg

[0805] 硬脂酸镁 3.0mg

[0806] 通过口服，活性成分的每天使用剂量可达到 0.01-100mg/kg，一次或多次服用，优选地 0.02-50mg/kg。

[0807] 可能有剂量或高或低都合适的情况，这样一些剂量不超出本发明范围。根据惯例，每个病人的合适剂量由医生根据给药方式、所述病人的体重和反应确定。

[0808] 根据本发明的另一个方面，本发明还涉及上述疾病的治疗方法，它包括让病人服用有效剂量的本发明化合物，或在药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。