



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108349936 B

(45) 授权公告日 2021.10.01

(21) 申请号 201680064834.6

(22) 申请日 2016.11.04

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108349936 A

(43) 申请公布日 2018.07.31

(30) 优先权数据

62/252,179 2015.11.06 US

62/275,708 2016.01.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/060659 2016.11.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/079641 EN 2017.05.11

(73) 专利权人 纽罗克里生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 尼科尔·哈里奥特

尼古拉斯·帕加诺

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 211/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2015266825 A1, 2015.09.24

WO 2015036759 A1, 2015.03.19

WO 2014079787 A1, 2014.05.30

WO 2014074517 A1, 2014.05.15

WO 2008130570 A1, 2008.10.30

WO 2007130383 A2, 2007.11.15

WO 2007075629 A2, 2007.07.05

WO 2011059048 A1, 2011.05.19

WO 2014163161 A1, 2014.10.09

审查员 李士坤

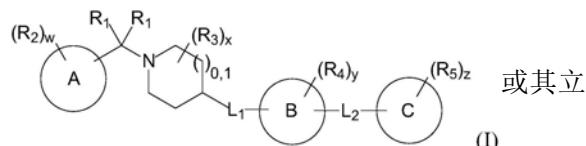
权利要求书8页 说明书91页

(54) 发明名称

作为毒蕈碱性受体4拮抗剂的化合物

(57) 摘要

本文提供了以下式(I)的小分子化合物：

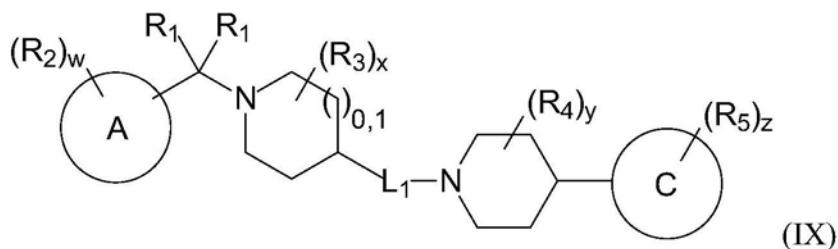
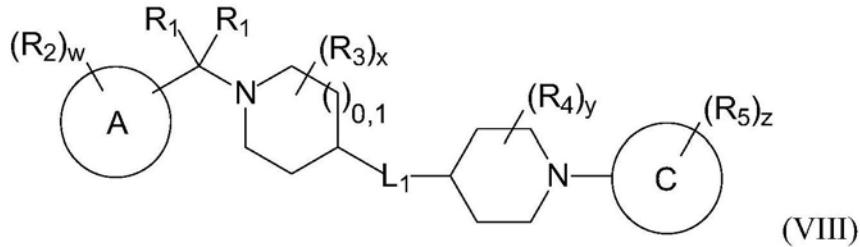
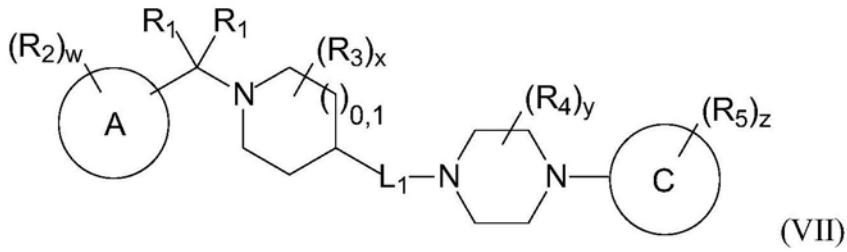


路易体痴呆和与精神分裂症相关的认知缺陷、帕金森病、药物诱导的帕金森症、运动障碍、肌张力障碍、舞蹈病、左旋多巴诱发的运动障碍、脑性麻痹、进行性核上性麻痹和亨廷顿氏病。优选的化合物例如为N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(吡嗪-2-基)-哌嗪-1-甲酰胺衍生物以及其中吡嗪被例如哒嗪、嘧啶、吡啶或苯基取代的相关化合物。

B 体异构体、互变异构体、溶剂化物、酯、前药或药物可接受的盐，其中A、B、C、L₁、L₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、w、x、y和z如本文所定义。还提供了通过拮抗毒蕈碱性受体，包括特异性拮抗毒蕈碱性受体4(M4)来治疗疾病/病症的方法。此类疾病/病症例如为：神经学疾病/病症，例如阿尔茨海默氏病、

CN 108349936 B

1. 具有以下式(VII)、式(VIII)、或式(IX)的结构的化合物：



或其立体异构体或药物可接受的盐，其中：

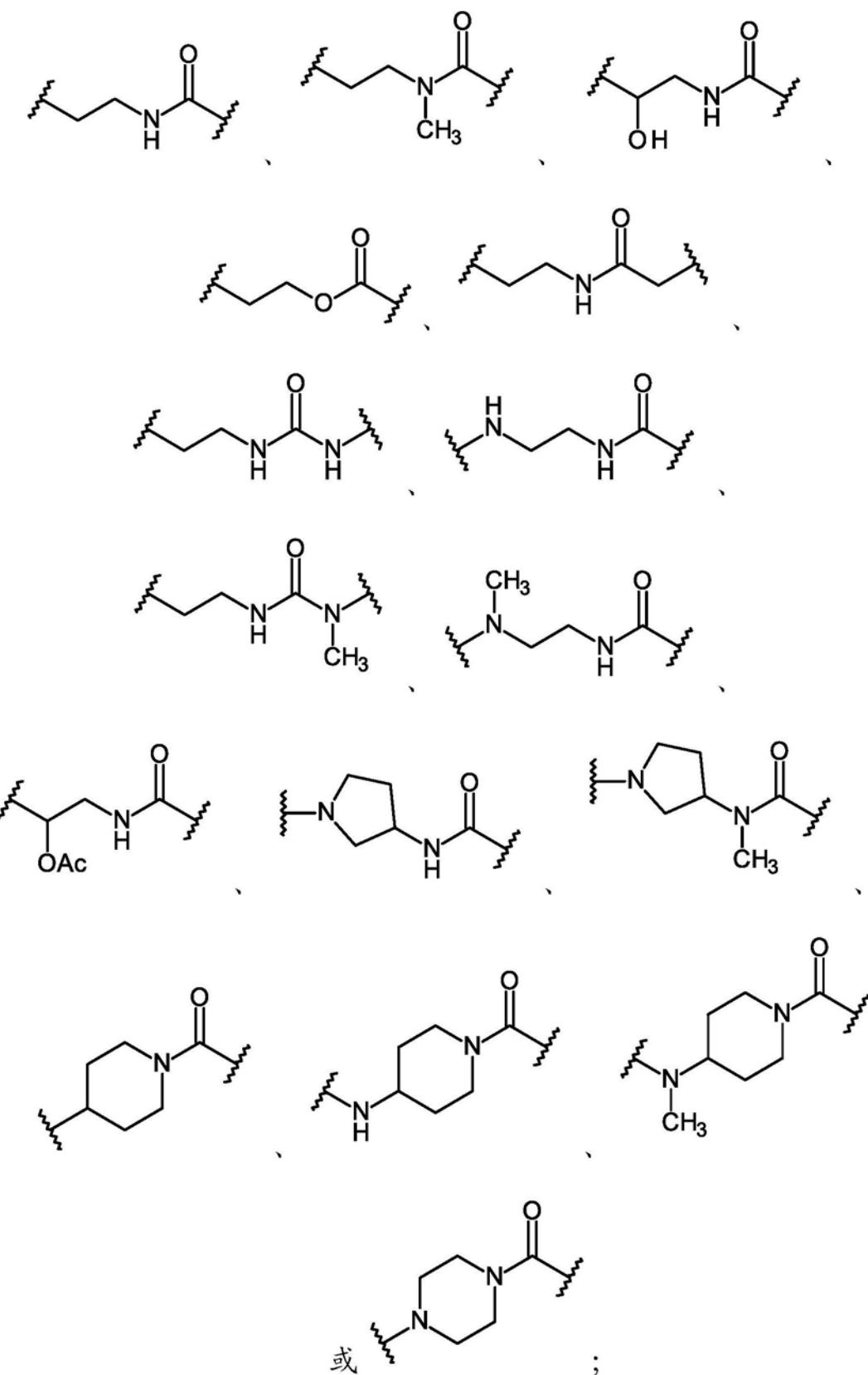
A和C各自独立地为3元-18元碳环基或3元-18元杂环基；

R₁每次出现时为H、C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基或6元-18元芳基；

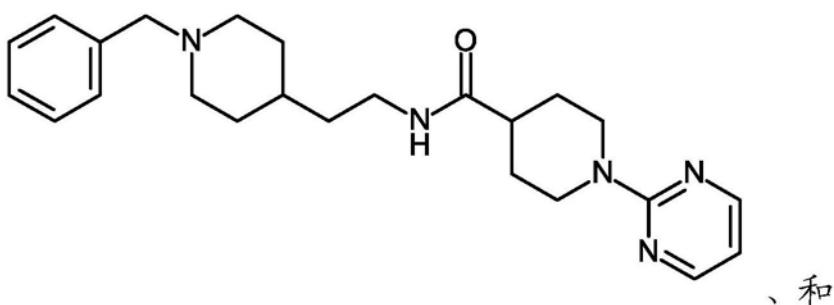
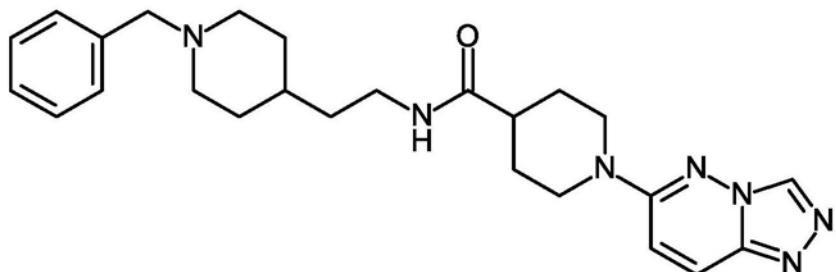
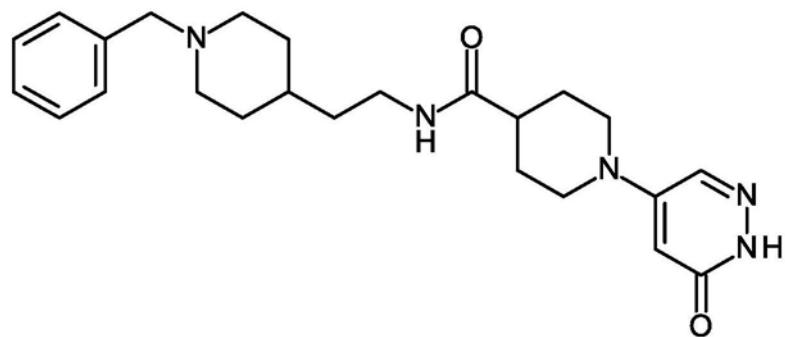
R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地为-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-C≡N、-C(=O)NH₂、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄卤代烷氧基；并且

w、x、y和z各自独立地为0、1、2或3；并且

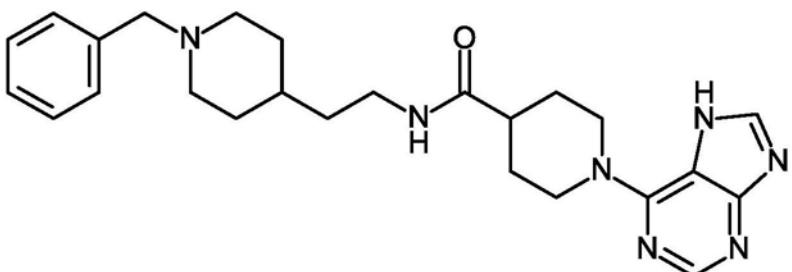
L₁为：



条件是所述化合物不是：

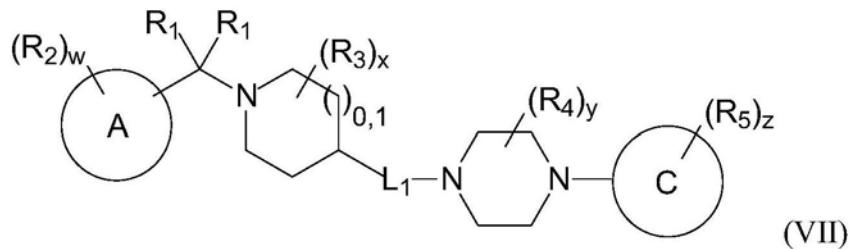


、和



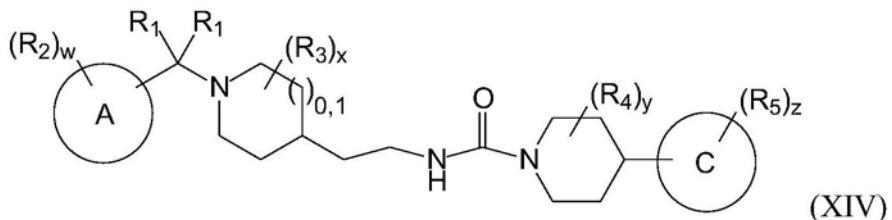
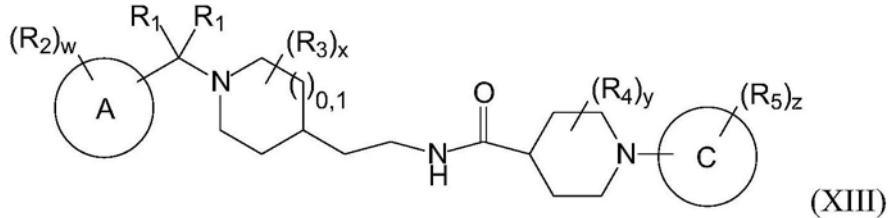
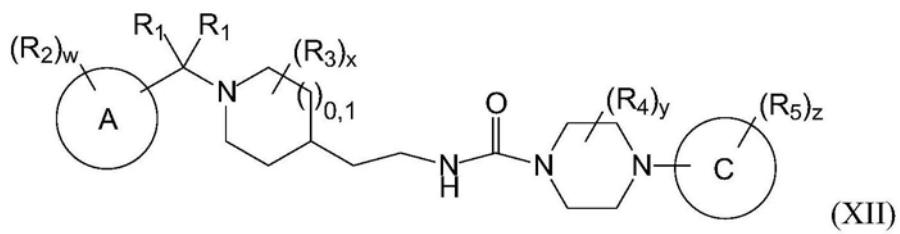
。

2. 如权利要求1所述的化合物，具有下述结构：



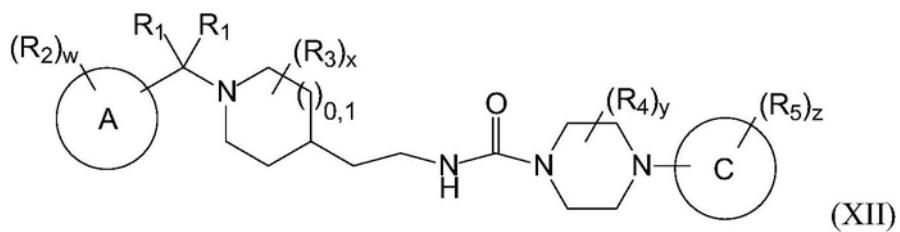
或其立体异构体或药物可接受的盐。

3. 如权利要求1所述的化合物，具有下述式(XII)至式(XIV)之一的结构：



或其立体异构体或药物可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的化合物，具有下述结构：



或其立体异构体或药物可接受的盐。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中R₁在两次出现时均为H。

6. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中一个R₁为H并且另一个R₁为甲基。

7. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中R₁在两次出现时为甲基。

8. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中A为非芳香3元-18元碳环。

9. 如权利要求8所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中A为环己基。

10. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中A为6元-18元芳香碳环。

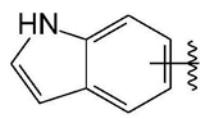
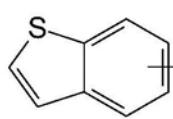
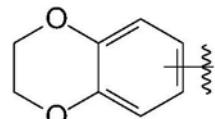
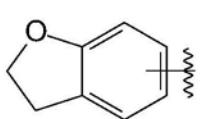
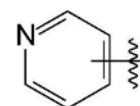
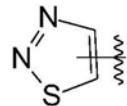
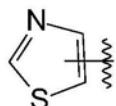
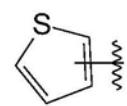
11. 如权利要求10所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中A为6元-12元芳基。

12. 如权利要求11所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中A为苯基或萘基。

13. 如权利要求11所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中A为苯基。

14. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中A为5元-18元芳香杂环。

15. 如权利要求14所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中A为以下之一:



16. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中w为0并且R₂不存在。

17. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中w为1、2或3,并且R₂每次出现时为-OH、-C≡N、卤素或C₁₋₄烷基。

18. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中x为0并且R₃不存在。

19. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中x为1或2并且R₃每次出现时为-OH或C₁₋₄烷基-OH。

20. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中y为0并且R₄不存在。

21. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中y为1并且R₄为甲基。

22. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中y为2并且R₄在两次出现时均为甲基。

23. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中C为6元-12元芳香碳环或5元-12元杂环。

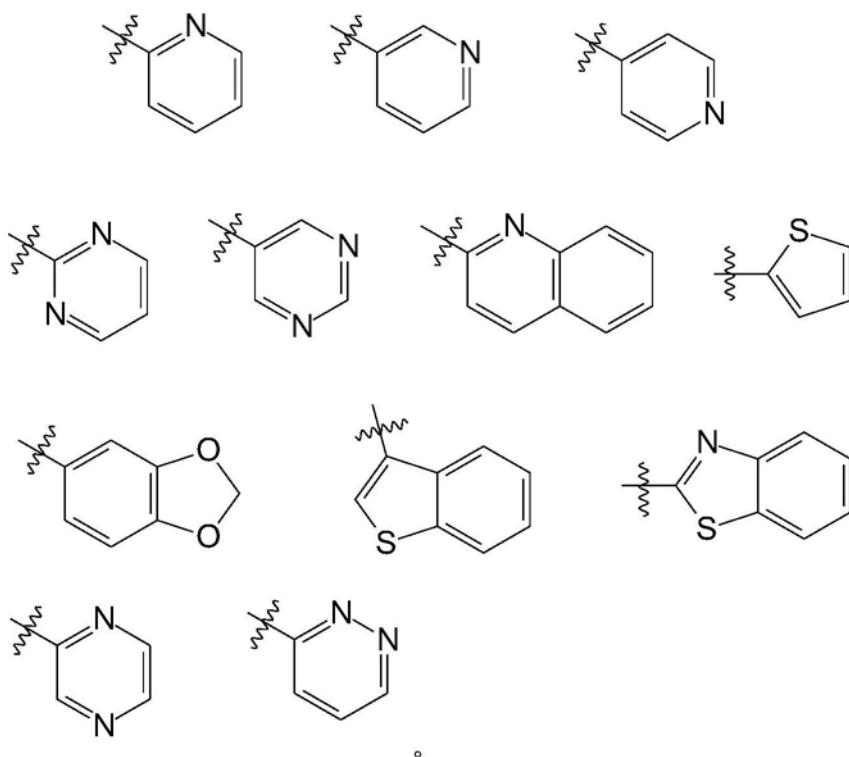
24. 如权利要求23所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中C为6元-12元芳香碳环。

25. 如权利要求24所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中C为6元-12元芳基。

26. 如权利要求25所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中C为苯基。

27. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中C为5元-18元芳香杂环。

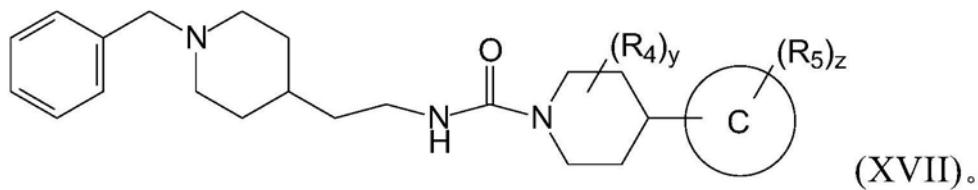
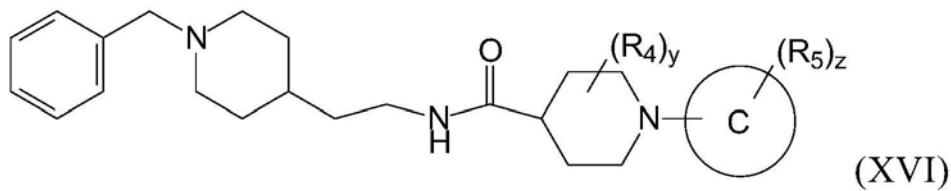
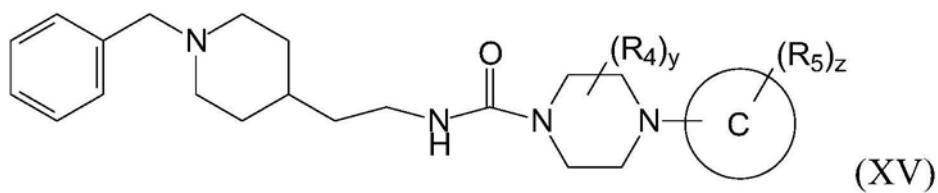
28. 如权利要求27所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中C为以下之一:



29. 权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中z为0并且R₅不存在。

30. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中z为1、2或3,并且每次出现的R₅独立地为-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-C≡N、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄卤代烷氧基。

31. 如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中所述化合物具有以下式(XV)至(XVII)之一的结构:



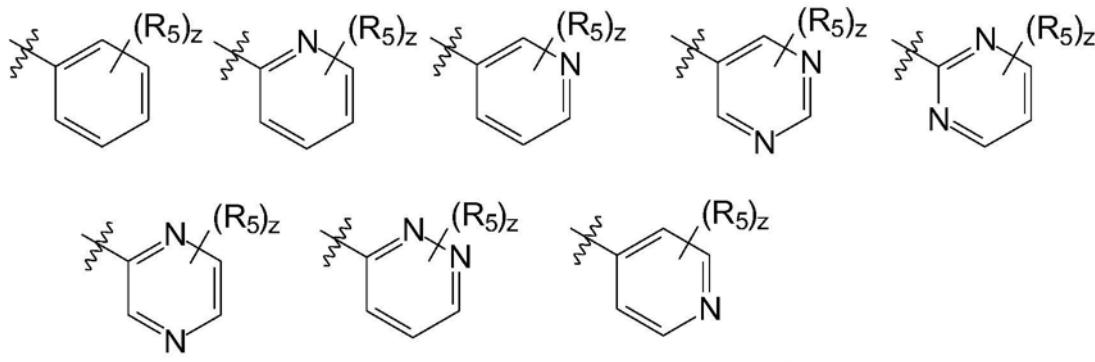
32. 如权利要求31所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中所述化合物具有式(XV)或(XVII)的结构,其中y为0。

33. 如权利要求31所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中所述化合物

具有式(XV)、(XVI)或(XVII)的结构,其中y为1或2并且R₄每次出现时为C₁₋₄烷基。

34. 如权利要求31所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中所述化合物具有式(XV)、(XVI)或(XVII)的结构,其中y为1或2并且R₄每次出现时为甲基。

35. 如权利要求31所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中所述化合物具有式(XV)、(XVI)或(XVII)的结构,其中C(R₅)_z为以下之一:



36. 如权利要求35所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中z为0并且R₅不存在。

37. 如权利要求35所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中z为1、2或3,并且每次出现的R₅独立地为-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-C≡N、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄卤代烷氧基。

38. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中R₁在两次出现时均为¹H。

39. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,其中R₁在两次出现时均为²H。

40. 化合物,其为(2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺,或其立体异构体或药物可接受的盐。

41. 化合物,其为(2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,或其立体异构体或药物可接受的盐。

42. 化合物,其为(2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,或其立体异构体或药物可接受的盐。

43. 化合物,其为(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺,或其立体异构体或药物可接受的盐。

44. 化合物,其为(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氰基-5-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺,或其立体异构体或药物可接受的盐。

45. 化合物,其为(2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-甲酰胺,或其立体异构体或药物可接受的盐。

46. 药物组合物,其包含权利要求1至45中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐,和至少一种药物可接受的赋形剂。

47. 权利要求1至45中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐用于制备用于拮抗细胞的毒蕈碱性受体的药物的用途。

48. 如权利要求47所述的用途,其中所述毒蕈碱性受体为毒蕈碱性受体4。

49. 如权利要求48所述的用途,其中所述化合物选择性拮抗毒蕈碱性受体4(M4)。
50. 如权利要求47至49中任一项所述的用途,其中所述细胞被包含于对象中。
51. 如权利要求50所述的用途,其中所述对象具有神经学疾病或病症。
52. 权利要求1至45中任一项所述的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐、或者权利要求46所述的药物组合物用于制备用于治疗或预防对象中的神经学疾病或病症的药物的用途。
53. 如权利要求52所述的用途,其中所述神经学疾病或病症是:阿尔茨海默氏病、路易体痴呆和与精神分裂症相关的认知缺陷;帕金森病、药物诱导的帕金森症、运动障碍、肌张力障碍、舞蹈病、左旋多巴诱发的运动障碍、脑性瘫痪、进行性核上性麻痹或亨廷顿氏病。

作为毒蕈碱性受体4拮抗剂的化合物

技术背景

技术领域

[0001] 本文提供了选择性拮抗毒蕈碱性受体、特别是毒蕈碱性受体4(M4)的化合物，以及治疗受益于所述化合物的疾病和/或病症的方法。

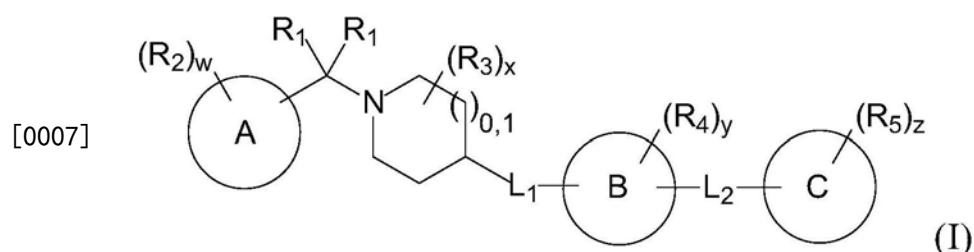
[0002] 相关技术的描述

[0003] 毒蕈碱性乙酰胆碱受体是在某些神经元和其他细胞类型(例如血管的内皮细胞)的细胞膜中形成G蛋白-受体复合物的自主受体。毒蕈碱性受体突触后位于副交感神经效应器连接处，在此处受体起作用以增加或降低效应细胞的活性。在用抗精神病疗法治疗的患者和患有神经阻滞剂恶性综合征、脑损伤(例如，手足徐动性脑性麻痹)、脑炎和脑膜炎的患者中观察到锥体外系症状。除抗精神病药物以外的药物也会引起锥体外系症状，例如抗多巴胺药物(例如止吐药甲氧氯普胺和抗抑郁药阿莫沙平)和选择性血清素再吸收抑制剂(SSR*)，其间接减少多巴胺。与锥体外系症状相关的病况包括急性肌张力障碍反应、静坐不能、假性帕金森症和迟发性运动障碍。由抗精神病疗法引起的锥体外系症状正用抗胆碱能药物治疗，所述抗胆碱能药物对5种毒蕈碱性受体亚型中的任何一种缺乏选择性(参见例如Erosa-Rivero等人，*Neuropharmacology* 81:176-87(2014))。由于影响多种毒蕈碱性受体的抗胆碱能药物可能产生不同的并且在某些情况下相反的效果，因此需要对特定受体显示出选择性的治疗剂。

[0004] 概述

[0005] 本文提供了拮抗毒蕈碱性受体的化合物。在具体的实施方案中，提供了选择性拮抗毒蕈碱性受体4(M4)的化合物。此类化合物可用于治疗多种疾病和/或病症，特别是神经学病况、疾病和病症，包括认知障碍，例如阿尔茨海默氏病、路易体痴呆和与精神分裂症相关的认知缺陷。在其他实施方案中，提供了用于治疗或预防运动病症的方法，所述运动病症可以包括帕金森病、药物诱发的帕金森症、运动障碍、肌张力障碍、舞蹈病、左旋多巴诱发的运动障碍、脑性麻痹和进行性核上性麻痹以及亨廷顿氏病，特别是与亨廷顿氏病相关的舞蹈病。

[0006] 在一个实施方案中，提供了具有式(I)结构的化合物：



[0008] 或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、酯、前药或药物可接受的盐，其中A、B、C、L₁、L₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、w、x、y和z如以下所定义。表1-14中还描述了更具体的实施方案，以及下文所述的更具体的化学式。

[0009] 在另一实施方案中，提供了药物组合物，其包含式(I)化合物和至少一种药物可接

受的赋形剂,所述式(I)化合物包括本文所述的一种或多种具体化合物。所述化合物以及包含所述化合物的药物组合物可以用于拮抗毒蕈碱性受体,例如毒蕈碱性受体4(M4)。在某些实施方案中,所述化合物是选择性M4拮抗剂。

[0010] 在参考以下详细描述时,这些实施方案和其他实施方案将变得一目了然。为此,本文阐述了各种参考文献,其更详细地描述了某些背景信息、程序、化合物和组合物,并且各自在此通过引用整体并入。

[0011] 详细描述

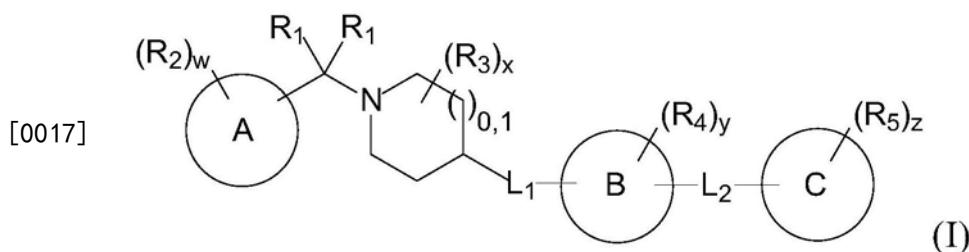
[0012] 在以下描述中,阐述了某些具体细节以便提供对各种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实践本发明。在其他情况下,熟知的结构没有示出或进行详细描述,以避免实施方案的不必要的模糊描述。除非上下文另有要求,否则在说明书和附随的权利要求书中,词语“包含/包括(comprise)”及其变形,例如包含/包括(comprises和comprising),解释为开放、包含式的含义,即,解释为“包括,但不限于”。另外,术语“包含/包括(comprising)”(以及相关术语,例如“包含/包括(comprise)”或“包含/包括(comprises)”或“具有(having)”或“包括/包含(including)”)并非意在排除以下情况:在其他某些实施方案中,例如本文所述的物质、组合物、方法或过程的任何组成的实施方案,可以“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。本文提供的标题仅出于方便的目的,并且不解释要求保护的实施方案的范围或含义。

[0013] 在说明书全文中所提及的“一个实施方案”或“实施方案”意指结合该实施方案描述的具体的特征、结构或特性包含在至少一个实施方案中。因此,在说明书全文的各处出现短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不一定都指同一实施方案。此外,具体的特征、结构或特性可以在一个或多个实施方案中以任何适合的方式组合。

[0014] 另外,如在本说明书和所附权利要求中使用的,单数形式“一个/种(a)”、“一个/种(an)”和“所述(the)”包括复数指示物,除非本文内容另外明确指明。因此,例如,所提及的“非人类动物”可以指一种或多种非人类动物,或指多只这种动物,而所提及的“细胞”或“所述细胞”包括所提及的一个或多个细胞以及本领域技术人员已知的其等同物(例如,多个细胞)等。当描述或要求保护方法的步骤并且所述步骤被描述为以特定顺序发生时,第一步骤“先于”(即,在之前)第二步骤发生(或进行)的描述,其含义等同于如果改写为第二步骤在第一步骤“之后”发生(或进行)的状态。当指数值或数值范围时,术语“约”意指所提及的数值或数值范围是在实验可变性之内(或者在统计实验误差之内)的近似值,并且因此该数值或数值范围可以在所述数值或数值范围的1%至15%之间变化。还应注意,术语“或”通常以其包括“和/或”的含义使用,除非文中另外明确指明。当指代至少一种化合物或至少一种组合物时,术语“至少一个/种”,例如,具有与术语“一个/种或多个/种”相同的含义和理解。

[0015] 本文提供了可用于治疗疾病和/或病症的化合物,所述疾病和/或病症可通过拮抗一种或多种毒蕈碱性受体进行治疗。在具体的实施方案中,提供了对毒蕈碱性受体4(M4)(本文也称为M4受体)具有选择性的化合物。

[0016] 本文提供具有下式(I)的结构的化合物:



[0018] 或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、酯、前药或药物可接受的盐，其中：

[0019] A、B和C各自独立地是碳环或杂环；

[0020] R₁每次出现时是H、C₁₋₄烷基、C(=O)OC₁₋₄烷基或芳基；

[0021] R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地是-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-C≡N、-C(=O)NH₂、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基OH、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄卤代烷氧基；

[0022] W、x、y和z各自独立地是0、1、2或3；

[0023] L₁是具有至少一个N、O或S杂原子的杂亚烷基连接基，并且其中杂亚烷基可以是直链或环状的并且被氧化、-OH、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基任选取代；并且

[0024] L₂是任选的连接基，其不存在或者在存在时是-O(CH₂)_m-，其中m是0或1。

[0025] 在式(I)的一个实施方案中，R₁在两次出现时均是H。

[0026] 在式(I)的一个实施方案中，一个R₁是H并且另一个R₁是甲基。

[0027] 在式(I)的一个实施方案中，R₁在两次出现时均是甲基。

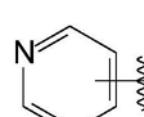
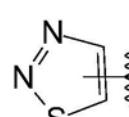
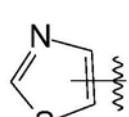
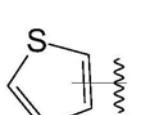
[0028] 在式(I)的一个实施方案中，A是非芳香碳环，并且更具体地是环己基。

[0029] 在式(I)的一个实施方案中，A是芳香碳环，并且更具体地是芳基。

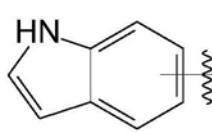
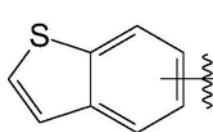
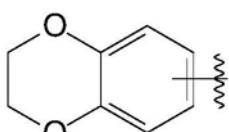
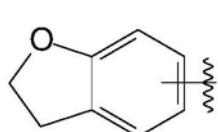
[0030] 在式(I)的一个实施方案中，A是苯基或萘基。

[0031] 在式(I)的一个实施方案中，A是苯基。

[0032] 在式(I)的一个实施方案中，A是芳香杂环，并且更具体地是以下之一：



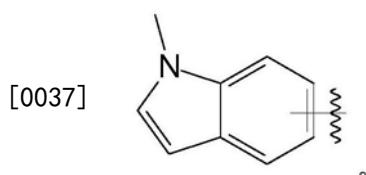
[0033]



[0034] 在式(I)的一个实施方案中，w是0并且R₂不存在。

[0035] 在式(I)的一个实施方案中，w是1、2或3，并且R₂每次出现时是-OH、-C≡N、卤素或C₁₋₄烷基。

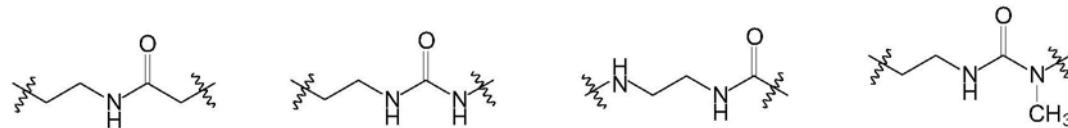
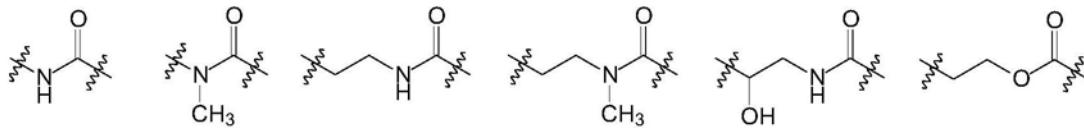
[0036] 在一个实施方案中，提供了式(I)化合物，其中-A(R₂)_w是：



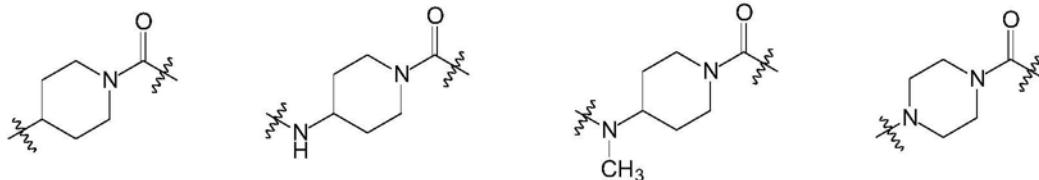
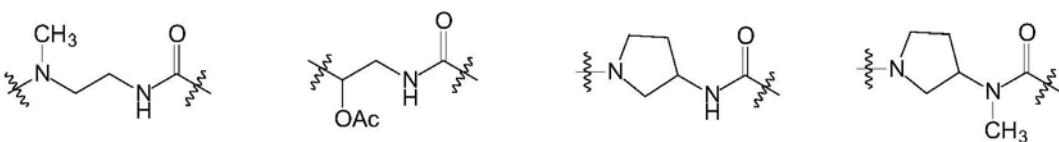
[0038] 在式(I)的一个实施方案中，x是0并且R₃不存在。

[0039] 在式(I)的一个实施方案中,x是1或2并且R₃每次出现时是-OH或C₁₋₄烷基-OH。

[0040] 在式(I)的一个实施方案中,L₁是具有至少一个N或O杂原子的杂亚烷基连接基,并且其中所述杂亚烷基可以是直链或环状的并且被氧化、-OH、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基任选取代,并且更具体地是以下之一:



[0041]



[0042] 在式(I)的一个实施方案中,B是非芳香碳环,并且更具体地是环己基。

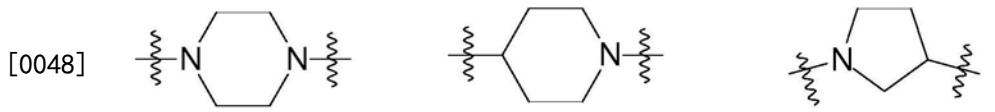
[0043] 在式(I)的一个实施方案中,B是芳香碳环,并且更具体地是芳基。

[0044] 在式(I)的一个实施方案中,B是苯基或萘基。

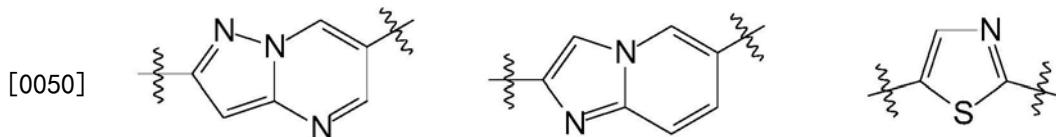
[0045] 在式(I)的一个实施方案中,B是苯基。

[0046] 在式(I)的一个实施方案中,B是非芳香杂环。

[0047] 在式(I)的一个实施方案中,B是哌嗪基,哌啶基(piperadiny1)或吡咯烷基,并且更具体地是以下之一:



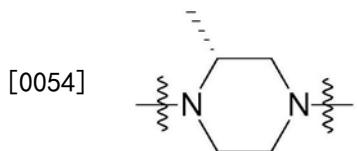
[0049] 在式(I)的一个实施方案中,B是芳香杂环,并且更具体地是



[0051] 在式(I)的一个实施方案中,y是0并且R₄不存在。

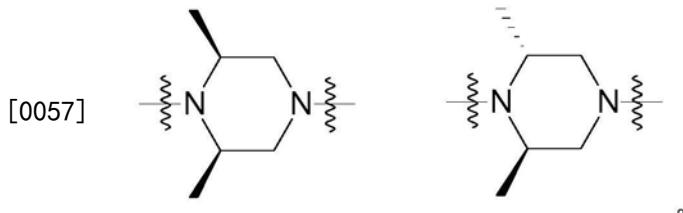
[0052] 在式(I)的一个实施方案中,y是1并且R₄是甲基。

[0053] 在式(I)的一个实施方案中,B是哌嗪基,y是1并且R₄是甲基,以及在更具体的实施方案中,该部分具有以下结构:



[0055] 在式(I)的一个实施方案中,y是2并且R₄在两次出现时均是甲基。

[0056] 在式(I)的一个实施方案中,B是哌嗪基,y是2并且R₄在两次出现时均是甲基,以及在更具体的实施方案中,该部分具有以下结构之一:



[0058] 在式(I)的一个实施方案中,L₂不存在。

[0059] 在式(I)的一个实施方案中,L₂是-O-。

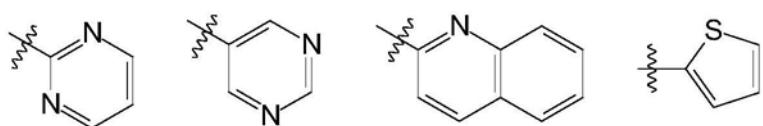
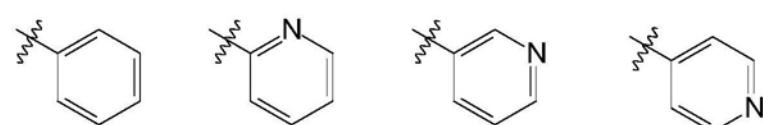
[0060] 在式(I)的一个实施方案中,L₂是-OCH₂-。

[0061] 在式(I)的一个实施方案中,C是芳香的5-12元碳环或芳香的5-12元杂环。

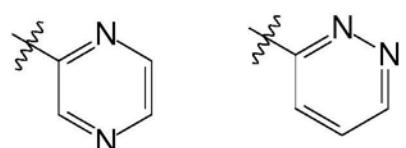
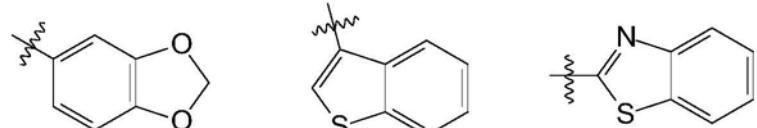
[0062] 在式(I)的一个实施方案中,C是芳香碳环,并且更具体地是芳基。

[0063] 在式(I)的一个实施方案中,C是苯基。

[0064] 在式(I)的一个实施方案中,C是芳香杂环,并且更具体地是以下之一:



[0065]

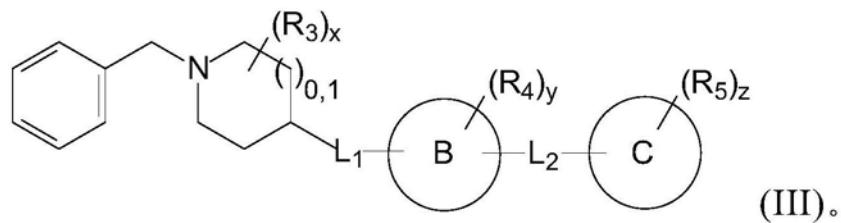
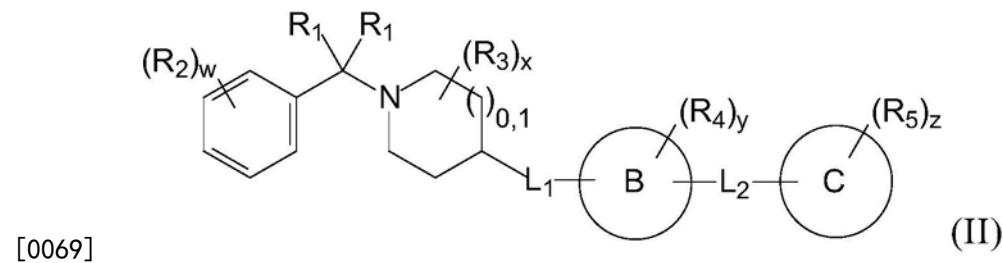


。

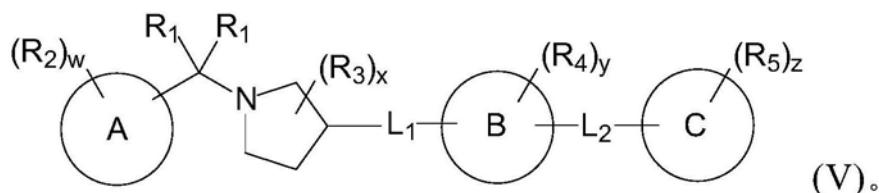
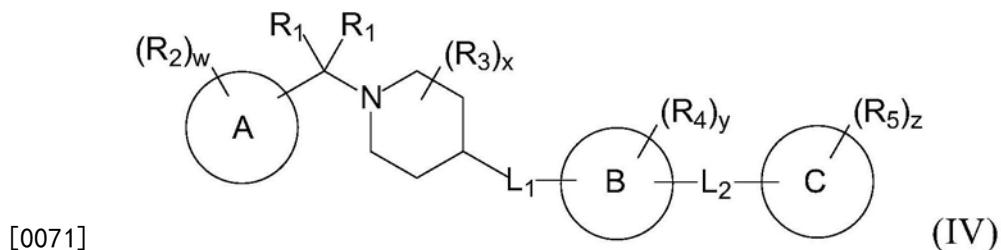
[0066] 在式(I)的一个实施方案中,z是0并且R₅不存在。

[0067] 在式(I)的一个实施方案中,z是1、2或3,并且每次出现的R₅独立地是-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-C≡N、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄卤代烷氧基。

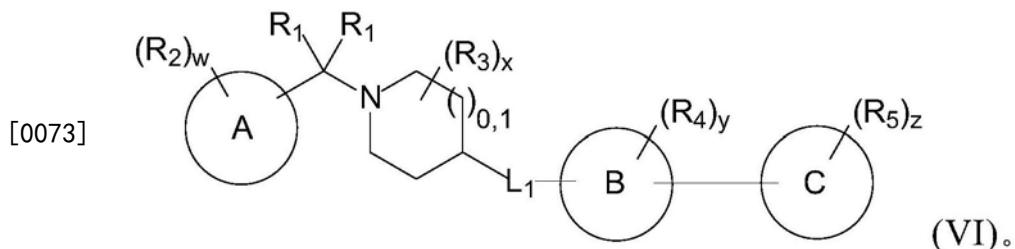
[0068] 在式(I)的一个实施方案中,提供了具有下式(II)或(III)的结构的化合物:



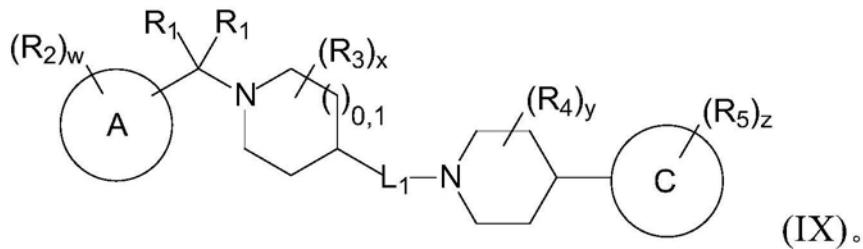
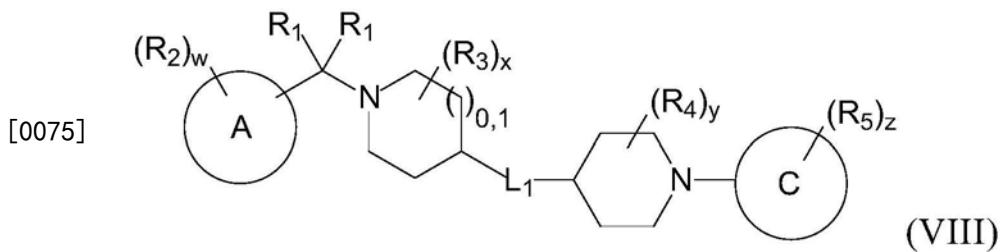
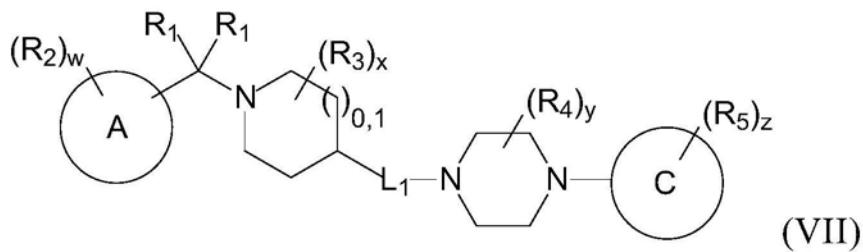
[0070] 在式(I)的一个实施方案中,提供了具有下式(IV)或(V)的结构的化合物:



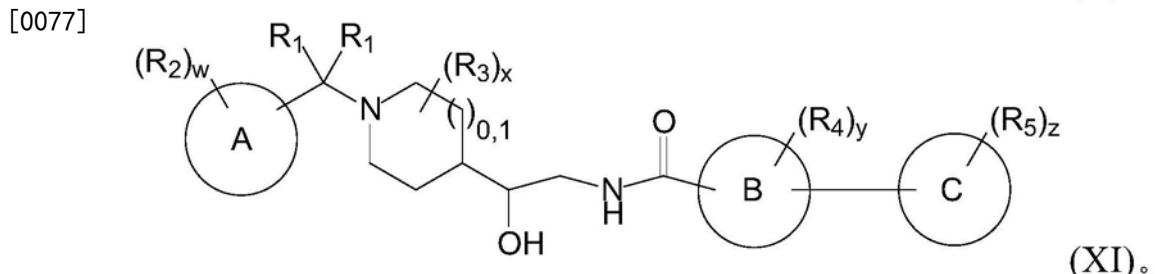
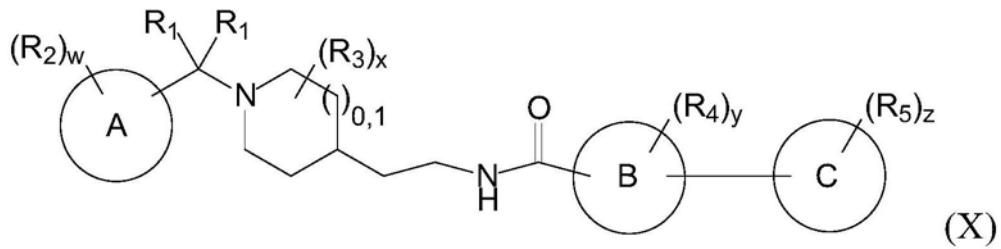
[0072] 在式(I)的一个实施方案中,提供了具有下式(VI)的结构的化合物:



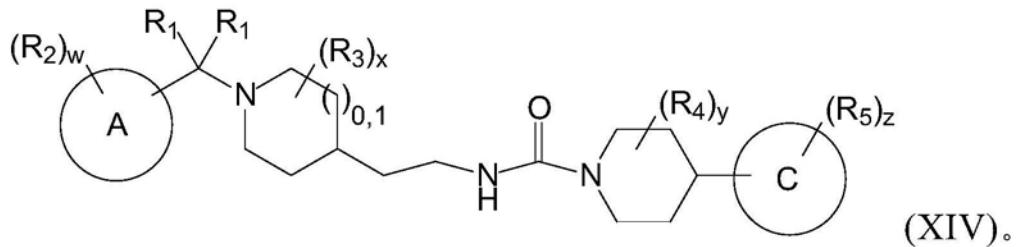
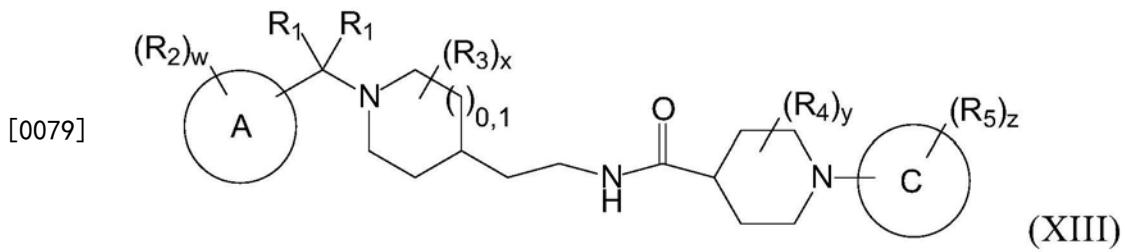
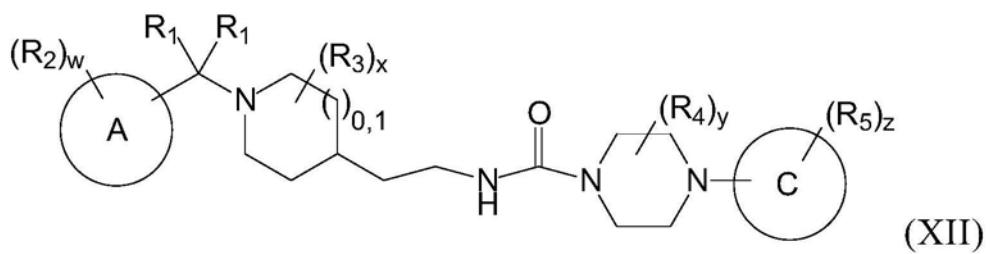
[0074] 在式(I)的一个实施方案中,提供了具有下式(VII)、(VIII)或(IX)的结构的化合物:



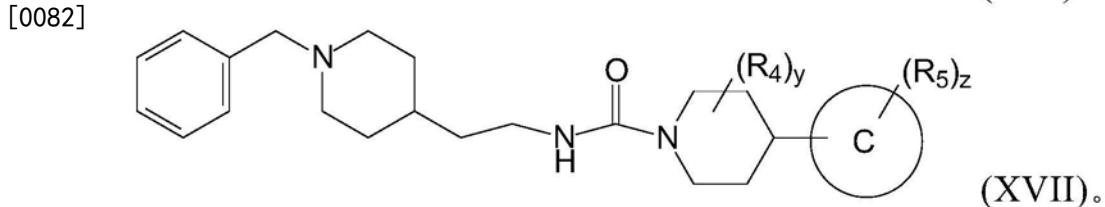
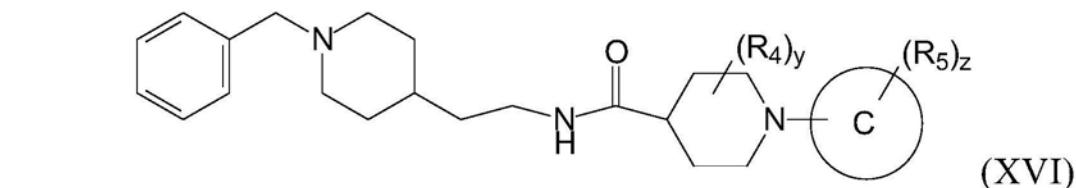
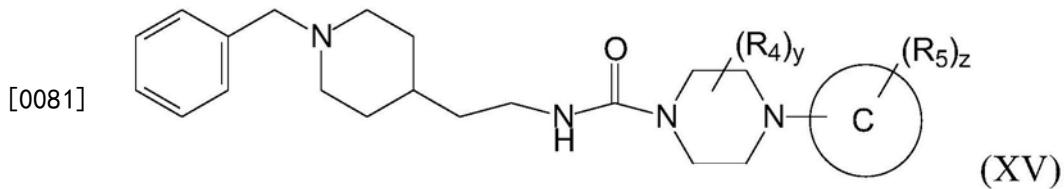
[0076] 在式(I)的一个实施方案中,提供了具有下式(X)或(XI)的结构的化合物:



[0078] 在式(I)的一个实施方案中,提供了具有下式(XII)、(XIII)或(XIV)的结构的化合物:



[0080] 在式(I)的一个实施方案中,提供了具有下式(XV)、(XVI)或(XVII)的结构的化合物:

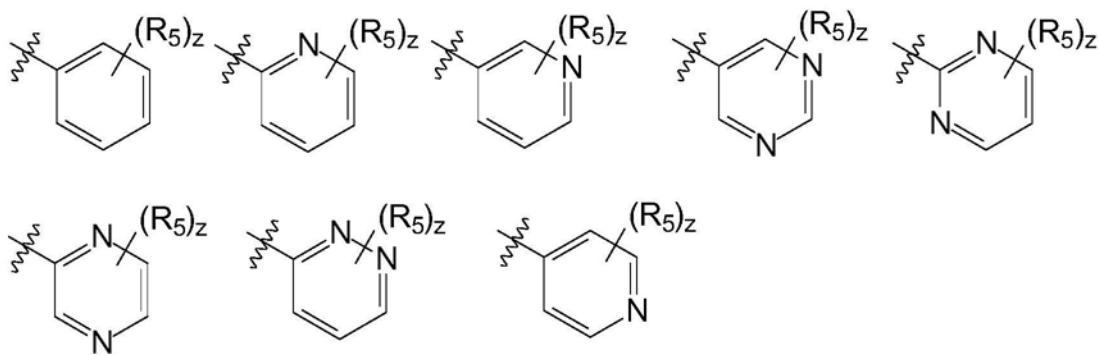


[0083] 在一个实施方案中,提供了式(XV)、(XVI)或(XVII)的化合物,其中y是0。

[0084] 在一个实施方案中,提供了式(XV)、(XVI)或(XVII)的化合物,其中y是1或2,并且R₄每次出现时是C₁₋₄烷基。

[0085] 在一个实施方案中,提供了式(XV)、(XVI)或(XVII)的化合物,其中y是1或2,并且R₄每次出现时是甲基。

[0086] 在一个实施方案中,提供了式(XV)、(XVI)或(XVII)的化合物,其中-C(R₅)_z是以下之一:



[0087]

[0088] 在以上刚刚所述的-C(R₅)_z基团的一个实施方案中,z是0并且R₅不存在。

[0089] 在以上刚刚所述的-C(R₅)_z基团的一个实施方案中,z是1、2或3,并且每次出现的R₅独立地是-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、-C≡N、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₁₋₄卤代烷氧基。

[0090] 在一个实施方案中,式(I)化合物是以下化合物(具有括号中所列的离子m/z计算值)中的一种或多种:

[0091] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氰基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(462.3);

[0092] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-氰基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(462.3);

[0093] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氰基嘧啶-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(462.3);

[0094] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氰基苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(460.3);

[0095] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氰基吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(461.3);

[0096] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氰基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(492.3);

[0097] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氯嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(471.3);

[0098] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氯吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(471.3);

[0099] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-氯哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(471.3);

[0100] (2R,6R)-4-(4-氨基-5-氯嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(486.3);

[0101] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-氯吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(470.3);

[0102] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-甲酰胺(505.3);

[0103] (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-

甲酰胺(453.3)；

[0104] (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(467.3)；

[0105] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(467.3)；

[0106] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(467.3)；

[0107] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(467.3)；

[0108] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(467.3)；

[0109] (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺(489.3)；

[0110] (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(503.3)；

[0111] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(503.3)；

[0112] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(503.3)；

[0113] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(503.3)；

[0114] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[6-(二氟甲氧基)哒嗪-3-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(503.3)；

[0115] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[2-(二氟甲氧基)嘧啶-5-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(503.3)；

[0116] (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺(507.3)；

[0117] (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺(521.3)；

[0118] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺(521.3)；

[0119] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲氧基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-甲酰胺(521.3)；

[0120] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[6-(三氟甲氧基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-甲酰胺(521.3)；

[0121] (2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲氧基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺(521.3)；

[0122] N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(439.3)；

[0123] N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺(475.3);以及

[0124] N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺(492.2)。

[0125] 在甚至更具体的实施方案中,具体的式I化合物如本文中表1-19 中所列。

[0126] 在其他实施方案中,提供了药物组合物,其包含式I化合物和至少一种药物可接受的赋形剂,所述式I化合物包括一种或多种本文所述的具体化合物(参见例如表1-19)。

[0127] 在另一实施方案中,提供了用于拮抗细胞中的毒蕈碱性受体的方法,其包括使所述细胞与式I化合物(包括本文所述的具体化合物)接触足够的时间,并且在适当的条件下允许细胞和化合物之间的相互作用。在某些实施方案中,所述细胞是在需要用本文公开的化合物治疗的对象中。例如,所述对象可以患有神经学疾病、病况或病症或具有发展为神经学疾病、病况或病症的风险,所述神经学疾病、病况或病症包括认知和运动性神经学疾病、病况和病症。在某些实施方案中,提供了预防(即,降低发生的可能性)或治疗以下的方法:阿尔茨海默氏病、路易体痴呆和与精神分裂症相关的认知缺陷;帕金森病、药物诱导的帕金森症、运动障碍、肌张力障碍、舞蹈病、左旋多巴诱发的运动障碍、脑性麻痹和进行性核上性麻痹、以及亨廷顿氏病,包括与亨廷顿氏病相关的舞蹈病。医药或神经学领域的技术人员将容易地认识到许多上述神经学疾病同时具有认知缺陷和运动缺陷或与其相关的困难。

[0128] 如在本说明书和所附权利要求书中使用的,除非相反的指定,否则以下术语具有所指定的含义。

[0129] 本文中命名的某些化学基团前面具有表示在所指定的化学基团中找到的碳原子总数的简化符号。例如;如以下所定义,C₁-C₄烷基描述了具有总计1至4个碳原子的烷基,并且如以下所定义,C₄-C₁₂环烃基烷基描述了具有总计4至12个碳原子的环烃基烷基。简化符号中的碳总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。例如,以下术语具有所指定的含义。

[0130] “C₁-C₆烷基”是指含有一至六个碳原子的如以下所定义的烷基。如以下对于烷基所定义,C₁-C₆烷基可以被任选取代。“C₁-C₄烷基”是指含有一至四个碳原子的如以下所定义的烷基。如以下对于烷基所定义,C₁-C₄烷基可以被任选取代。

[0131] “C₂-C₄烯基”是指含有二至六个碳原子的如以下所定义的烯基。如以下对于烯基所定义,C₂-C₁₂烯基可以被任选取代。

[0132] “C₂-C₆炔基”是指含有二至六个碳原子的如以下所定义的炔基。如以下对于烯基所定义,C₂-C₁₂炔基可以被任选取代。

[0133] “C₁-C₄烷氧基”是指含有一至十二个碳原子的如以下所定义的烷氧基。如以下对于烷基所定义,C₁-C₄烷氧基的烷基部分可以被任选取代。

[0134] “C₂-C₆烷氧基烷基”是指含有二至六个碳原子的如以下所定义的烷氧基烷基。如以下对于烷基所定义,C₂-C₆烷氧基烷基的各个烷基部分可以被任选取代。

[0135] “C₇-C₁₂芳烷基”是指含有七至十二个碳原子的如以下所定义的芳烷基。如以下对于芳基所描述,C₇-C₁₂芳烷基的芳基部分可以被任选取代。如以下对于烷基所定义,C₇-C₁₂芳烷基的烷基部分可以被任选取代。

[0136] “C₇-C₁₂芳烯基”是指含有七至十二个碳原子的如以下所定义的芳烯基。如以下对

于芳基所描述, C_7-C_{12} 芳烯基的芳基部分可以被任选取代。如以下对于烯基所定义, C_7-C_{12} 芳烯基的烯基部分可以被任选取代。

[0137] “ C_3-C_{12} 环烃基”是指具有三至十二个碳原子的如以下所定义的环烃基。如以下对于环烃基所定义, C_3-C_{12} 环烃基可以被任选取代。

[0138] “ C_4-C_{12} 环烃基烷基”是指具有四至十二个碳原子的如以下所定义的环烃基烷基。如以下对于环烃基烷基所定义, C_4-C_{12} 环烃基烷基可以被任选取代。

[0139] 除了上述之外, 如在本说明书和所附权利要求书中使用的, 除非相反的指定, 否则以下术语具有所指定的含义:

[0140] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含有不饱和性的直链或支链的烃链基团, 其具有1至12个碳原子、1至8个碳原子、或1至6个碳原子、或1至4个碳原子, 并且其通过单键与分子的剩余部分连接, 例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。

[0141] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键的直链或支链的烃链基团, 其具有2至12个碳原子, 优选地具有2至8个碳原子, 并且其通过单键与分子的剩余部分连接, 例如, 乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

[0142] “亚烷基”或“亚烷基链”是指仅由碳和氢组成、不含有不饱和性并且具有1至12个碳原子或1至4个碳原子的使分子的剩余部分与基团连接的直链或支链的二价烃链, 例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链通过单键与分子的剩余部分连接, 并且通过单键与基团连接。亚烷基链与分子的剩余部分和与基团的连接点可以是通过链内的一个碳或任两个碳。

[0143] “亚烯基”或“亚烯基链”是指仅由碳和氢组成、含有至少一个双键并且具有2至12个碳原子的使分子的剩余部分与基团连接的直链或支链的二价烃链, 例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等。亚烯基链通过单键与分子的剩余部分连接并且通过双键或单键与基团连接。亚烯基链与分子的剩余部分和与基团的连接点可以是通过链中的一个碳或任两个碳。

[0144] “碳环基”是指由3至18个碳原子组成的稳定的3元至18元芳香族或非芳香族的环基团。除非在本说明书中另外明确指明, 否则碳环基可以是单环、二环、三环或四环的环系统, 其可以包括稠合或桥接的环系统, 并且可以是部分饱和的或完全饱和的。非芳香碳环基包括环烃基, 而芳香碳环基包括芳基。

[0145] “环烃基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族的单环或多环烃基团, 其可以包括稠合或桥接的环系统, 具有3至15个碳原子, 优选地具有3至10个碳原子, 并且其为饱和的或不饱和的, 并且通过单键与分子的剩余部分连接。单环基团包括, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括, 例如, 金刚烷基、降冰片基(norbornyl)、十氢萘基(decalinyl)、7,7-二甲基-二环-[2.2.1]庚基等。

[0146] “芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳香环的烃环系统基团。芳基可以是单环、二环、三环或四环的环系统, 其可以包括稠合或桥接的环系统。芳基包括但不限于, 衍生自醋蒽烯、苊烯、醋菲烯、蒽、甘菊环、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、二氢化茚、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、茈和三亚苯的芳基。在一个实施方案中, 芳基为苯基或萘基, 并且在另一个实施方案中为苯基。

[0147] “杂环基”是指由2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3元至18元芳香族或非芳香族的环基团。除非本说明书中另外明确指明，杂环基可以是单环、二环、三环或四环的环系统，其可以包括稠合或桥接的环系统；并且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；氮原子可以任选地被季铵化；并且杂环基可以是部分饱和的或完全饱和的。芳香杂环基的实例在下文杂芳基的定义中列出(即，杂芳基是杂环基的子集)。非芳香杂环基的实例包括但不限于，二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯烷基、吡唑烷基、吡唑并嘧啶基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噁烷基(trioxanyl)、三噻烷基(trithianyl)、三嗪烷基(triazinanyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0148] “杂芳基”是指包含氢原子、1至13个碳原子、1至6个选自氮、氧和硫的杂原子以及至少一个芳香环的5元至14元环系统基团。出于本发明的目的，杂芳基可以是单环、二环、三环或四环的环系统，其可以包括稠合或桥接的环系统；并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可以被任选地氧化；氮原子可以任选地被季铵化。实例包括但不限于，吖庚因基(azepinyl)、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基(benzthiazolyl)、苯并吲哚基(benzindolyl)、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基(benzooxazolyl)、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并噁二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基(dioxepinyl)、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二氧杂环己烯基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噁吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑硫酮基(benzimidazolthionyl)、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噁吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噁唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基(naphthyridinyl)、噁二唑基、2-氧代吖庚因基、噁唑基、环氧乙烷基(oxiranyl)、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、蝶啶酮基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶酮基(pryrimidinonyl)、哒嗪基、吡咯基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、喹唑啉基、喹唑啉酮基、喹喔啉基、喹喔啉酮基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。

[0149] 除非本说明书中另外明确指明，否则以上定义的烷基、烯基、亚烷基、亚烯基、碳环基、环烃基、芳基、杂环基和杂芳基中的每一个可以被一个或多个取代基任选取代，所述取代基选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氟基、氯代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{41}-OR^{40}$ 、 $-R^{41}-OC(O)-R^{40}$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})_2$ 、 $-R^{41}-C(O)R^{40}$ 、 $-R^{41}-C(O)OR^{40}$ 、 $-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$ (其中t为1至2)、 $-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$ 、 $-R^{41}-S(O)_tOR^{42}$ (其中t为1至2)、 $-R^{41}-S(O)_pR^{42}$ (其中p为0至2)和 $-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$ (其中t为1至2)，其中每个

R⁴⁰独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每个R⁴¹独立地为化学键或直链或支链的亚烷基或亚烯基链；并且每个R⁴²为烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0150] “氨基”是指-NH₂基团。

[0151] “氰基”是指-CN基团。

[0152] “羟基”是指-OH基团。

[0153] “硝基”是指-NO₂基团。

[0154] “氧代”是指=O取代基。

[0155] “硫代”是指=S取代基。

[0156] “三氟甲基”是指-CF₃基团。

[0157] “三氟甲氧基”是指-OCF₃基团。

[0158] “酰基”是指基团-C(O)R，其中R为本文定义的烷基、芳烷基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基。当R为甲基时，酰基也被称为乙酰基。

[0159] “亚杂烷基”或“亚杂烷基链”是指由碳和氢以及选自N、O和S中的至少一个杂原子组成的使分子的剩余部分与基团连接的直链或支链的二价烃链。

[0160] “烷氧基”是指式-OR_a的基团，其中R_a为以上定义的含义1至6个碳原子的烷基或卤代烷基。代表性烷氧基包括甲氧基和乙氧基。除非本说明书中另外明确指明，否则烷氧基可以被任选取代。被卤素取代的烷氧基在本文中可以称为卤代烷氧基，其包括例如三氟甲氧基、三氯甲氧基等。

[0161] “亚杂烯基”或“亚杂烯基链”是指由碳和氢以及选自N、O和S中的至少一个杂原子组成的使分子的剩余部分与基团连接的直链或支链的二价烃链。

[0162] “芳烷基”是指式-R_b-R_c的基团，其中R_b是以上定义的亚烷基链并且R_c是以上定义的一个或多个芳基，例如，苯基、二苯基甲基等。如以上对亚烷基链所描述，芳烷基的亚烷基链部分可以被任选取代。如以上对芳基所描述，芳烷基的芳基部分可以被任选取代。

[0163] “环烃基烷基”是指式-R_bR_g的基团，其中R_b是以上定义的亚烷基链并且R_g是以上定义的环烃基。如以上所定义，亚烷基链和环烃基可以被任选取代。

[0164] “稠合”是指与本发明的化合物中的现有环结构稠合的本文所述的任何环系统。当稠合环系统为杂环基或杂芳基时，成为稠合环系统的一部分的现有环结构中的任何碳可以被氮替代。

[0165] “卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0166] “卤代烷基”是指被以上定义的一个或多个卤素基团取代的以上定义的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。如以上对烷基所定义，卤代烷基的烷基部分可以被任选取代。

[0167] “卤代烯基”是指被以上定义的一个或多个卤素基团取代的以上定义的烯基。如以上对烯基所定义，卤代烯基的烯基部分可以被任选取代。

[0168] “卤代烷氧基”是指被以上定义的一个或多个卤素基团取代的以上定义的烷氧基，例如三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、3-溴-2-氟丙氧基等。如以上对烷氧基所定义，卤代烷氧基的烷氧基部分可以被任选取代。

[0169] “N-杂环基”是指含有至少一个氮的如以上定义的杂环基。如以上对杂环基所描述,N-杂环基可以被任选取代。

[0170] “杂环基烷基”是指式- R_bR_h 的基团,其中 R_b 是以上定义的亚烷基链并且 R_h 是以上定义的杂环基,并且如果杂环基是含氮杂环基,则杂环基可以在氮原子处与烷基连接。如以上对亚烷基链所定义,杂环基烷基的亚烷基链可以被任选取代。如以上对杂环基所定义,杂环基烷基的杂环基部分可以被任选取代。

[0171] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的以上定义的杂芳基,并且其中杂芳基与分子的剩余部分的连接点是通过杂芳基中的氮原子。如以上对杂芳基所描述,N-杂芳基可以被任选取代。

[0172] “杂芳基烷基”是指式- R_bR_i 的基团,其中 R_b 是以上定义的亚烷基链并且 R_i 是以上定义的杂芳基。如以上对杂芳基所定义,杂芳基烷基的杂芳基部分可以被任选取代。如以上对亚烷基链所定义,杂芳基烷基的亚烷基链部分可以被任选取代。

[0173] “羟基烷基”是指式- R_bOH 的基团,其中 R_b 是以上定义的亚烷基链。 $-OH$ 基团可以连接至亚烷基链中的任何碳。如以上对亚烷基链所定义,羟基烷基的亚烷基链部分还可以被任选取代。

[0174] 本文所述的化合物通常可以用作游离酸或游离碱。或者,所述化合物可以以酸加成盐或碱加成盐的形式使用。游离氨基化合物的酸加成盐可以通过本领域熟知的方法制备,并且可以由有机酸和无机酸形成。合适的有机酸包括马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸和苯磺酸。合适的无机酸包括盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸和硝酸。碱加成盐包括与羧酸根阴离子形成的盐,并且包括与有机阳离子和无机阳离子形成的盐,所述有机阳离子和无机阳离子例如选自碱金属和碱土金属(例如,锂、钠、钾、镁、钡和钙)以及铵离子和其取代衍生物(例如,二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵等)中的那些。因此,本文所述的术语化合物的“药物可接受的盐”旨在涵盖任何和所有可接受的盐形式。

[0175] 本文所述化合物有时被描述为阴离子物质。本领域普通技术人员将认识到化合物与等摩尔比例的阳离子一起存在。例如,化合物可以以完全质子化的形式存在,或以诸如钠、钾、铵的盐的形式存在或与上述任何无机碱组合的形式存在。当描述多于一种的阴离子物质时,每种阴离子物质可以独立地以质子化物质或盐物质的形式存在。

[0176] 对于立体异构体,本文所述化合物可以具有一个或多个手性(或不对称)中心,并且因此可以产生在绝对立体化学方面被定义为(R)-或(S)-的对映异构体、非对映异构体以及其他立体异构体形式。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称性中心时,并且除非另外指定,否则意指所述化合物包括E和Z两种几何异构体(例如顺式或反式)。同样地,除非另外说明,否则还旨在包括所有可能的异构体、以及其外消旋形式和光学纯形式,以及所有互变异构体形式。因此预期各种立体异构体及其混合物包括“对映异构体”,这是指分子是彼此非重叠的镜像的两种立体异构体。因此,化合物可以以任何异构形式存在,包括外消旋体、外消旋混合物和作为单独的对映异构体或非对映异构体。

[0177] 此外,一些结晶形式的化合物可以以多晶型物存在,这涵盖在本文中。此外,一些化合物还可以与水或其他有机溶剂形成溶剂化物。此类溶剂化物同样地包含于本文所述的

化合物的范围内。

[0178] 如本领域技术人员将理解,任何以上提及的化合物可以掺入放射性同位素。因此,也考虑使用同位素标记的与本文所述化合物相同的化合物,其中一个或多个原子被具有与自然界中通常存在的原子量或质量数不同的原子量或质量数的原子替代。可以掺入这些化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,其分别例如,但不限于²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F 和³⁶Cl。某些同位素标记的化合物,例如掺入诸如³H 和¹⁴C 的放射性同位素的化合物,还可以用于药物分布试验或底物组织分布试验。氚化的氢 (³H) 和碳-14 (¹⁴C) 同位素因它们易于制备和可检测性而是特别优选的。使用例如氘 (²H) 的较重同位素的取代由于代谢稳定性较大,因此可以提供某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,并因此在一些情况中可以是优选的。为此,提及元素,例如氢 (H) 或碳 (C),意图涵盖其所有的同位素。因此,提及H涵盖¹H(氕)、²H(氘) 和³H(氚),以及提及C 涵盖¹²C、¹³C 和¹⁴C。例如,在本发明的一个实施方案中提及R₁为氢 (H),则其中两个R₁基团均为²H(氘)的式(I) 化合物涵盖在本发明的范围内。通常可以通过进行本领域常规实施的程序来制备同位素标记的化合物。

[0179] “前药”意指表示这样的化合物,其可以在生理条件下或通过溶剂分解转化成本文所述的生物活性化合物。因此,术语“前药”是指本文所述化合物的代谢前体,其是药物可接受的。当向有需要的对象施用时,前药可以是非活性的,但是在体内转化成本文所述的活性化合物。前药通常在体内快速转化(例如通过在血液中水解),以产生本文所述的母体化合物。前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优势(参见,例如Bundgard,H.,Design of Prodrugs (1985),第7-9页,第21-24页(爱思唯尔,阿姆斯特丹)。在 Higuchi,T.,等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S. Symposium Series,第14卷,和Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B.Roche编著,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供了前药的讨论,两篇文献通过引用整体并入本文。

[0180] 术语“前药”还意指包含任何共价键合的载体,当将这种前药施用于哺乳动物对象时,所述载体在体内释放本文所述的活性化合物。可以通过修饰本文所述化合物中存在的官能团(以使得该修饰在常规操作中或在体内裂解成本文所述的母体化合物的方式)制备本文所述的化合物的前药。前药包含其中羟基、氨基或巯基与任何下述基团键合的本文所述的化合物,当将化合物的前药给予哺乳动物对象时,所述基团分别裂解以形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括,但不限于,本文所述化合物中的羟基、羧基、巯基或氨基官能团的酯和酰胺衍生物等。

[0181] 一般地,在本文所述的反应中使用的化合物可以根据本领域技术人员已知的有机合成技术,由可商购的化学品和/或化学文献中描述的化合物开始制备。“可商购的化学品”可以得自标准商业资源,包括 Acros Organics (Pittsburgh PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee WI,包括 Sigma Chemical 和 Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK)、Avocado Research (Lancashire U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire

UK)、Frontier Scientific (Logan UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA)、Key Organics (Cornwall U.K.)、Lancaster synthesis (Windham NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury CN)、Polyorganix (Houston TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD) 和 Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA)。

[0182] 本领域普通技术人员已知的方法可以通过各种参考书和数据库来确认。详细描述了适于制备本公开化合物的反应物的合成或者提供了对描述制备的文献的引用的适合的参考书和论文包括例如,“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley&Sons, Inc., New York; S.R. Sandler 等人, “Organic Functional Group Preparations,” 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详细描述了适于制备本公开化合物的反应物的合成或者提供了对制备描述文献的引用的其他适合的参考书和专著包括例如, Fuhrhop, J. 和 Penzlin G. “Organic合成: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第2版, 修订和扩展版 (1994) John Wiley&Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 第4版 (1992) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编著) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. 等人 “A Guide to Organophosphorus Chemistry” (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T.W.G. “Organic Chemistry” 第7版 (2000) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley&Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley&Sons, 超过55卷; 以及 “Chemistry of Functional Groups” John Wiley&Sons, 73卷。

[0183] 也可以通过大多数公共图书馆和大学图书馆可获得的由美国化学会化学文摘服务社制作的已知化学品索引, 以及通过在线数据库(美国化学学会, Washington, D.C., 连接可获更多详细信息) 来确认具体的和类似的反应物。目录中已知但不可商购的化学品可以通过定制化学品合成机构来制备, 其中许多标准化学品供应机构(例如, 上文列出的那些机构) 提供定制合成服务。针对本公开药用盐的制备和选择的参考文献是 P.H. Stahl & C.G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta,

Zurich, 2002。

[0184] 化合物合成

[0185] 在本文的实施例中描述了详细的化合物合成方法。化学领域的普通技术人员能够通过这些方法或类似的方法或本领域技术人员实施的其他方法来制备式I化合物，包括本文所述的具体化合物。一般地，起始成分可以从商业来源获得。

[0186] 治疗方法

[0187] 本文提供了治疗或预防(即，降低发生的可能性)神经学病况、疾病或病症的方法，所述神经学病况、疾病或病症包括但不限于阿尔茨海默氏病、路易体痴呆和与精神分裂症相关的认知缺陷；帕金森病、药物诱导的帕金森症、运动障碍、肌张力障碍、舞蹈病、左旋多巴诱发的运动障碍、脑性麻痹和进行性核上性麻痹、以及亨廷顿氏病，包括与亨廷顿氏病相关的舞蹈病。尽管这些疾病中的一些疾病被认为是认知障碍(例如阿尔茨海默氏病)，并且其他疾病被认为是神经运动疾病/病症，但是有些疾病是同时具有与它们相关的认知和运动缺陷或病况(例如帕金森病、亨廷顿氏病)。

[0188] 医学和临床领域的技术人员可以容易地确定毒蕈碱性受体拮抗剂(例如选择性M4拮抗剂)对于治疗本文所述的神经学病况、疾病或病症的有效性。例如，对于本领域技术人员而言熟知的适用于特定疾病或病症的诊断方法之一或任何组合，包括身体检查、患者自我评估、临床症状的评估和监测、分析测试和方法的进行(包括临床实验室测试、身体测试)以及探知手术，可以用于监测对象的健康状态和抑制剂的有效性。可以使用本领域已知的技术，例如将患有特定疾病或病症或具有特定疾病或病症风险并接受了包含拮抗剂的药物组合物的患者的症状与未用抑制剂治疗或接受安慰剂治疗的患者的症状进行比较，来分析本文所述的治疗方法的效果。

[0189] 如医学领域技术人员所理解的，术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”，是指对象(即，患者)的疾病、病症或病况的医学管控(参见，例如，Stedman's Medical Dictionary)。通常，合适的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处的量提供M4拮抗剂。对施用本文所述的M4拮抗剂化合物的对象的治疗益处包括，例如改善的临床结果，其中目的是预防或减缓或减慢(减少)与疾病相关的不期望的生理学变化，或者预防或减缓或减慢(减少)此类疾病的发展或严重程度。如本文所讨论的，一种或多种M4拮抗剂的有效性可以包括有益的或期望的临床结果，其包括但不限于，减弱、减少或减轻由待治疗的疾病引起的或与待治疗的疾病相关的症状；降低症状的发生；改善生活质量；更长的无疾病状态(即，降低对象表现出症状的可能性或倾向，基于该症状对疾病作出诊断)；减小疾病程度；稳定(即，不恶化)疾病状态；延缓或减慢疾病进展；改善或缓和疾病状态；以及可检测的或不可检测的缓解(部分或全部)；和/或总生存期。

[0190] “治疗(Treatment)”也可以意指当与如果对象未接受治疗的预计生存期相比延长的生存期。需要治疗的对象包括已经患有疾病或病症的那些对象，以及倾向于患上疾病或病症或具有发展疾病或病症的风险的对象，以及疾病、病况或病症有待预防(即，降低疾病或病症发生或复发的可能性)的那些对象。

[0191] 需要用本文所述的M4拮抗剂治疗的对象(即，患者，个体)可以是人或可以是非人灵长类或其他动物(即，兽用)，其已经发展运动过度性疾病或病症的症状或其具有发展运动过度性疾病或病症的风险。可以被治疗的非人动物包括哺乳动物，例如非人灵长类动物

(例如猴、黑猩猩、大猩猩等)、啮齿动物(例如大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、白鼬、兔)、兔类、猪(例如猪、小型猪)、马、犬、猫、牛、大象、熊和其他家养、农场和动物园动物。

[0192] 药物组合物

[0193] 本公开还提供了用于运动过度性病症的治疗方法中的药物组合物,其包含任一种本文所述的M4拮抗剂化合物(式I的化合物,包括本文所述的具体化合物)和药物可接受的赋形剂。药物可接受的赋形剂是不干扰活性成分活性的生理学上或药学上合适的无毒且无活性的材料或成分;赋形剂还可以称为载体。本文所述的配制方法和赋形剂是示例性的,并且决不是限制性的。药物可接受的赋形剂是制药领域所熟知的,并且描述于例如Rowe等人, *Handbook of Pharmaceutical Excipients:A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety*, 第5版,2006年和Remington:*The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版, Mack Pub.Co., Easton, PA (2005))中。示例性药物可接受的赋形剂包括在生理pH下的无菌盐水和磷酸盐缓冲盐水。可以将防腐剂、稳定剂、染料、缓冲剂等提供于药物组合物中。此外,还可以使用抗氧化剂和助悬剂。

[0194] 对于配制成液体溶液的组合物,可接受的载体和/或稀释剂包括盐水和无菌水,并且可以任选地包括抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和其他常见的添加剂。组合物还可以配制为丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂,除M4拮抗剂之外其还含有稀释剂、分散剂和表面活性剂、粘合剂和润滑剂。本领域技术人员还可以以适当的方式,并且按照公认的做法例如在Remington, supra中所公开的那些来配制M4拮抗剂。

[0195] 施用方法包括本文所述的M4拮抗剂(优选以上文所讨论的药物组合物的形式)的全身性施用。如本文使用的,全身性施用包括口服和肠胃外的施用方法。对于口服施用,适合的药物组合物包括粉末、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂,以及液体、糖浆剂、悬浮液和乳液。这些组合物还可以包括调味剂、防腐剂、悬浮剂、增稠剂和乳化剂,以及其他药物可接受的添加剂。对于肠胃外施用,可以以水性注射溶液的形式制备本发明的化合物,除M4拮抗剂之外所述溶液还含有缓冲剂、抗氧化剂、抑菌剂和这类溶液中常用的其他添加剂。

[0196] 如本文所述,通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。M4拮抗剂的最佳剂量可以取决于对象的体重、重量、血容量或其他个体特性。例如,医学领域的技术人员可以考虑对象的情况,即疾病的阶段、由该疾病引起的症状的严重程度、一般的健康状态、以及年龄、性别和体重以及其他对医学领域的技术人员而言显而易见的因素。一般地,在一剂中存在的本文所述的化合物的量为约0.1mg至约 2mg/kg对象的体重。在某些实施方案中,日剂量为约10-150mg。足以提供有效治疗的最小剂量的使用通常是优选的。通常可以通过临床评估并使用适于正被治疗或预防的病况的试验来监测对象的治疗有效性,所述方法对于本领域普通技术人员而言是熟悉的并且在本文中进行了描述。通过确定在生物学流体中的化合物的水平来监测施用于对象的化合物的水平,所述生物学流体例如血液、血液部分(例如血浆、血清)和/或尿、和/或来自对象的其他生物样品。本领域实施的任何检测化合物的方法都可以用于测量治疗方案过程中的化合物的水平。

[0197] 可以将包含M4拮抗剂的药物组合物配制为定时释放(也被称为延长释放、持续释放、受控释放或缓慢释放)。通常可以使用熟知的技术制备此类组合物,并通过口服、直肠或皮下植入或通过在期望的靶位点植入进行施用。持续释放制剂可以含有分散于载体基质的化合物和/或包含于由速率控制膜包围的容器内的化合物。用于这种制剂中的赋形剂是生

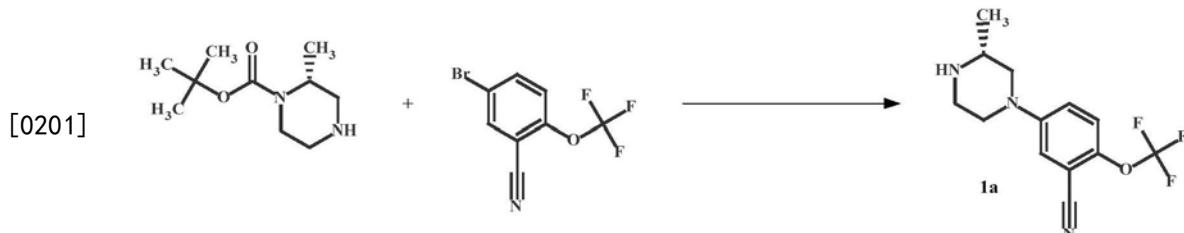
物相容的，并且还可以是可生物降解的；优选地，该制剂提供相对恒定水平的活性组分释放。包含于持续释放制剂中的活性化合物的量取决于植入位点、释放速率和预期的释放持续时间以及待治疗或预防的病况的性质。

[0198] 可以通过有效递送有效量的化合物的几种途径中的任一种，将包含至少一种本文所述的M4拮抗剂化合物的本文所述的药物组合物施用至有需要的对象。这种施用途径包括，例如口服、肠胃外（例如皮下、静脉内、肌内、胸骨内、海绵体内）、经肠、直肠、鼻内、经颊、舌下、肌内和经皮。

[0199] 提供试剂盒，其具有单位剂量的一种或多种本文所述的化合物，通常以口服剂量或注射剂量形式。这种试剂盒可以包括包含所述单位剂量的容器、描述药物在治疗所关注的病理状况中的用途和附带益处的信息包装说明书、以及任选的用于递送该组合物的器具或设备。

实施例

[0200] 实施例1



[0202] 步骤1A: 5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲腈

[0203] 向(2R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.0g, 25mmol, 1.0当量)和5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲腈(3.8mL, 25mmol, 1当量)在甲苯(100mL)中的溶液加入叔丁醇钠(7.2g, 75mmol, 3.0当量)、外消旋的2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(1.6g, 2.5mmol, 0.10当量)，最后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(2.3g, 2.5mmol, 0.10当量)，并将反应混合物加热至100℃过夜。将所得的浅黑色反应混合物冷却，通过硅藻土垫，并在真空中浓缩。将硅胶柱(80g)干燥加载并且使用在己烷中的渐增梯度的EtOAc(0-50%)运行25min。将经色谱法的材料溶于二噁烷(40mL)中并用4M HCl在二噁烷(10mL)中的溶液进行处理。将所得的浓稠悬浮液浓缩，溶于MeOH，并加入MP-碳酸盐使其呈碱性。在去除树脂并浓缩滤液之后，分离出作为橙色油状物的5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(三氟甲氧基)苯甲腈1a(5.2g, 18mmol, 72%，经两个步骤)的游离碱。

[0204] 一般地，该反应在搅拌过夜的情况下完成，但是如果需要，可以使用另外的酸等同物和/或温和的热量(50℃)来推进反应。

[0205] 使用以上合成方案制备的其他化合物包括：

[0206] 1-(3,4-二氟苯基)哌嗪1b；

[0207] 3-(哌嗪-1-基)苯甲腈1c；

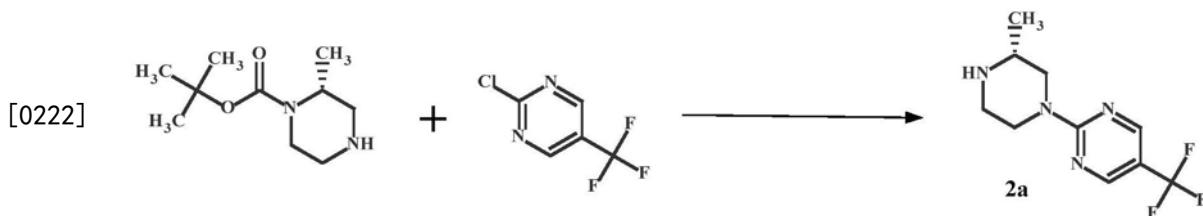
[0208] 2-氟-5-(哌嗪-1-基)苯甲腈1d；

[0209] 3-氟-5-(哌嗪-1-基)苯甲腈1e；

[0210] 1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪1f；

[0211] 1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪1g；

- [0212] 1-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪1h;
- [0213] (3R)-3-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪1i;
- [0214] 2-氟-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]苯甲腈1j;
- [0215] 3-氟-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]苯甲腈1k;
- [0216] (3R)-3-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪1l;
- [0217] (3R)-3-甲基-1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪1m;
- [0218] (3R)-1-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3-甲基哌嗪1n;
- [0219] (3R)-3-甲基-1-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]哌嗪1o;以及
- [0220] (3R)-3-甲基-1-[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]哌嗪1p。
- [0221] 实施例2



- [0223] 步骤2A:2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶
- [0224] 向(2R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.2g,11.0mmol,1.0当量)和2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(2.0g,11.0mmol,1.0当量)在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,10mL)中的溶液加入N,N-二异丙基乙胺(5.7mL,44.0mmol,4.0当量),并将反应混合物加热至100℃持续1小时。将反应混合物冷却,用EtOAc高度稀释,并用盐水(5×)重复洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱(80g)并使用在己烷中的渐增梯度的EtOAc(5-90%)运行20min。将经色谱法的材料溶于二噁烷(25mL)中并用4M HCl在二噁烷(6mL)中的溶液处理。将所得的浓稠白色悬浮液浓缩,溶于MeOH,并加入MP-碳酸盐使其呈碱性。在去除树脂并浓缩滤液之后,分离出作为白色固体的2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶2a(1.9g,7.6mmol,69%经两个步骤)的游离碱。

[0225] 一般地,该反应在搅拌过夜的情况下完成,但是如果需要,可以使用另外的酸等同物和/或温和的热量(50℃)来推进反应。

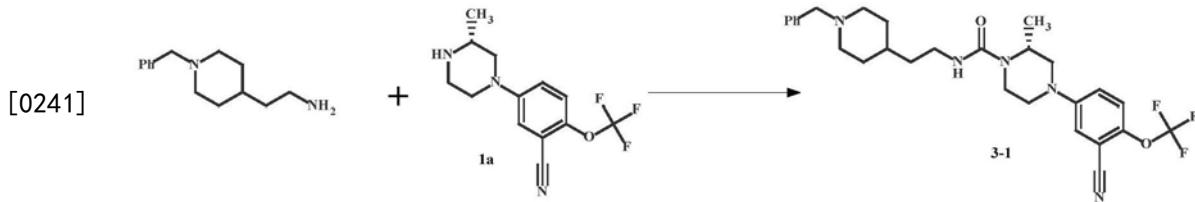
[0226] 使用以上合成方案制备的其他化合物包括:

- [0227] 4-(二甲基氨基)-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈2b;
- [0228] 2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]嘧啶-5-甲腈2c;
- [0229] 2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺2d;
- [0230] 2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈2e;
- [0231] 2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈2f;
- [0232] 2-{2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-2-基}嘧啶-5-甲腈2g;
- [0233] 2-{2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-甲腈2h;
- [0234] 2-{3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基}嘧啶-5-甲腈2i;
- [0235] 2-{3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基}嘧啶-5-甲腈2j;
- [0236] 5-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]嘧啶2k;
- [0237] 5-氯-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]嘧啶2l;

[0238] 6-[(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-氟吡啶-3-甲腈2m;以及

[0239] 6-[(3R,5S) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈2n。

[0240] 实施例3



[0242] 步骤3A: (2R) -N- [2- (1- 苄基哌啶-4- 基) 乙基] -4- [3- 氟基-4- (三氟甲氧基) 苯基] -2- 甲基哌嗪-1- 甲酰胺

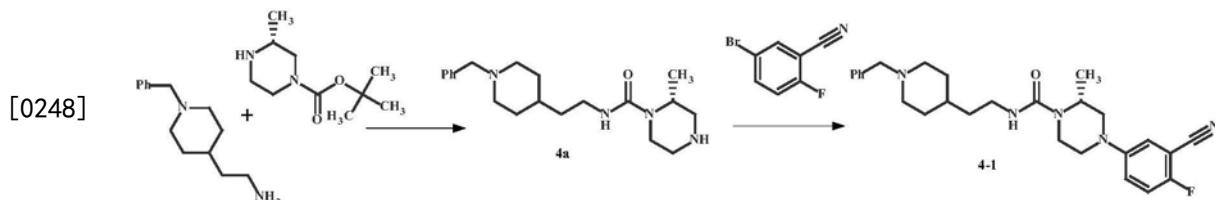
[0243] 将三光气 (2.1g, 7.2mmol, 0.40当量) 溶于二氯甲烷 (50mL), 并在室温下逐滴加入 5-[(3R) -3- 甲基哌嗪-1- 基] -2- (三氟甲氧基) 苯甲腈1a (5.2g, 18mmol, 1.0当量) 和N,N- 二异丙基乙胺 (6.0mL, 36mmol, 2.0当量) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液。一旦添加完成, 将反应混合物搅拌10min, 然后加入2- (1- 苄基哌啶-4- 基) 乙-1- 胺 (4.8g, 22mmol, 1.2当量) 和N, N- 二异丙基乙胺 (6.0mL, 36mmol, 2.0当量) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液并在室温下再搅拌1小时。然后, 将反应物用二氯甲烷进一步稀释并用饱和NH₄Cl洗涤, 接着用饱和NaHCO₃洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱 (80g) 并用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH (0-20%) 运行20min以提供作为橙色油状物的(2R) -N- [2- (1- 苄基哌啶-4- 基) 乙基] -4- [3- 氟基-4- (三氟甲氧基) 苯基] -2- 甲基哌嗪-1- 甲酰胺3-1 (5.2g, 9.8mmol, 54%)。下表提供了3-1 (表1中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到 (Obs) 的离子m/z比。

[0244] 表1

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0245]	3-1 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	530.2
	3-2 (1S)-1-(1-苄基哌啶-4-基)-2-{[(2R)-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-羧基]氨基}乙酸乙酯	522.25
	3-3 (2R)-N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-N,2-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	494.2
	3-4 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-N,2-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	478.2
	3-5 (2R)-N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	546.2
	3-6 (2R)-N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-甲氧基乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	494.2
	3-7 (2R)-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-N-(2-{1-[(4-碘苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	656.1
	3-8 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酰胺	506.2
	3-9 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	491.2

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0246]	3-10 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	508.2
	3-11 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-5-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	464.2
	3-12 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	475.2
	3-13 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	506.2
	3-14 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	490.2
	3-15 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	448.2
	3-16 (2R)-N-[(2R)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	491.2
	3-17 (2R)-N-{2-[1-苄基-3-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	505.2
	3-18 (2R)-N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	480.2
	3-19 N-{2-[1-苄基-3-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	491.2
	3-20 (2R)-N-{2-[1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	505.2
	3-21 (2R)-N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	546.2
	3-22 (2R)-N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	491.2
	3-23 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	461.1

[0247] 实施例4



[0249] 步骤4A: (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0250] 将三光气(1.2g, 4.0mmol, 0.40当量)溶于二氯甲烷(20mL)并在室温下逐滴加入(3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 10mmol, 1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.6mL, 10mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液。一旦完成,将反应混合物搅拌10min,然后加入2-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-胺(2.6g, 12mmol, 1.2当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.6mL, 10mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液。在室温下搅拌,反应在1小时内完成。将反应混合物用二氯甲烷进一步稀释并用饱和NH₄Cl洗涤,接着用饱和NaHCO₃洗涤。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥并在真空中浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱(40g)并用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH(0-25%)运行20min。将经色谱法的材料溶于二噁烷(40mL)并用4M HCl在二噁烷(5mL)中的溶液处理。一般地,该反应在搅拌过夜的情况下完成,但是如果需要,可以使用另外的酸等同物和/或温和的热量(50°C)来推进反应。将所得的浅黄色悬浮液浓缩,溶于MeOH,并加入MP-碳酸盐使其呈碱性。

[0251] 在去除树脂并浓缩滤液之后,分离出作为黄色油状物的 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺4a(2.0g, 5.8 mmol, 58%, 经两个步骤)的游离碱。根据相同的程序,但用适当修改的起始材料制备(2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺4b。

[0252] 步骤4B: (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氰基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0253] 向(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺4a(20 mg, 0.06mmol, 1.0当量)和5-溴-2-氟-苯甲腈(12mg, 0.06mmol, 1.0当量)在1:1二噁烷:甲苯(1mL)中的溶液加入叔丁醇钠(17mg, 0.18 mmol, 3.0当量)、外消旋的2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(3.7mg, 0.006 mmol, 0.10当量),最后加入三(二亚苄基丙酮)-二钯(0)(5.5mg, 0.006 mmol, 0.10当量),并将反应混合物在100°C下剧烈搅拌过夜。将所得的浅黑色悬浮液冷却,通过HPLC过滤器并在真空中浓缩。将粗制材料用1.5mL的MeOH处理,通过另外的HPLC过滤器(留下任何沉淀),并直接进行制备色谱,产生(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氰基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺4-1。下表提供了4-1(表 2中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(obs)的离子m/z比。

[0254] 表2

[0255]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
4-1	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	464.2
4-2	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	453.3
4-4	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-3-甲基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	460.3
4-5	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	489.2
4-6	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	501.2
4-8	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	452.3
4-9	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	436.3
4-10	(2S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	505.2
4-11	(2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯-6-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	496.2
4-12	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	490.2
4-13	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟-4-甲基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	453.3
4-14	(2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	462.2
4-15	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	457.2
4-16	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	505.2

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
4-17	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	475.2
4-18	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	505.2
4-19	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	454.2
4-20	(2S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	464.2
4-21	(2S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	530.2
4-22	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺	523.2
4-23	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	447.2
4-24	(2S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	475.2
4-25	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	446.2
4-26	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	478.2
4-27	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟-4-甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	471.2
4-28	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-氟基-4-(二甲基氨基)嘧啶-2-基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	491.4
4-28	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-4-甲氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	476.3
4-30	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	439.2
4-31	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	447.2
4-33	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2,4-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	457.2
4-34	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌嗪-1-甲酰胺	490.3
4-35	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-氟吡啶-3-	440.2

[0256]

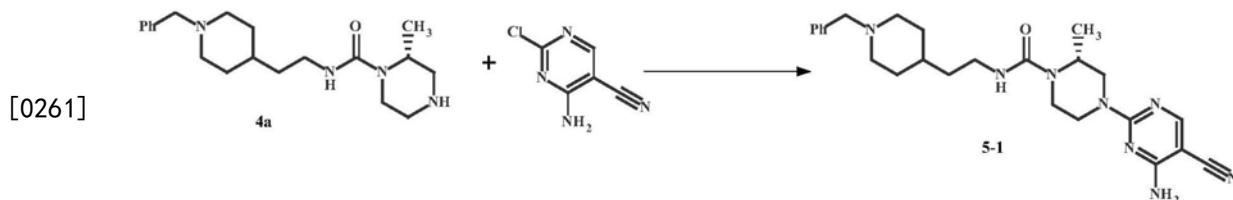
化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
	基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	
4-36	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	475.2
4-37	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2,3-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	457.2
4-38	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4,6-二氟基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	473.2
4-39	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	476.3
4-40	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(喹啉-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	472.3
4-41	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	441.3
4-43	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-2-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	464.3
[0257]	4-44 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基噻吩-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	452.2
	4-45 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2,5-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	457.2
	4-46 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	440.2
	4-47 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-苯基哌嗪-1-甲酰胺	421.3
	4-48 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	458.2
	4-49 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	439.2
	4-50 2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-6-甲基-N-(丙-2-基)嘧啶-4-甲酰胺	522.2
	4-51 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	452.3
	4-52 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氯-4,5-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	491.2

[0258]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
4-53	(2S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	523.2
4-54	(2S,6R)-4-(4-氨基-5-氟基嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	477.3
4-55	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	466.2
4-56	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酰胺	451.3
4-60	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	541.2
4-61	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	440.2
4-62	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	422.2
4-63	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(5-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺	436.3
4-64	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	423.2
4-68	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	446.2
4-69	(2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	492.2
4-70	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	469.3
4-71	(3S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	475.2
4-72	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3,5-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	457.25
4-73	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	507.2
4-74	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	461.3
4-75	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4,6-二氟基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	473.2

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0259]	4-76 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	475.2
	4-77 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	476.1
	4-78 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基-3-氟吡啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	479.2
	4-79 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	491.17
	4-80 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氰基嘧啶-5-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	448.15

[0260] 实施例5



[0262] 步骤5A: (2R)-4-(4-氨基-5-氰基嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0263] 向 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺4a (0.20g, 0.58mmol, 1.0当量) 和4-氨基-2-氯嘧啶-5-甲腈(0.90g, 0.58 mmol, 1.0当量) 在NMP (2mL) 中的溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.38 mL, 2.3mmol, 4.0当量) 并将反应混合物加热至100 °C持续1小时。在一些情况中, 使用较低的温度或较长的反应时间。将反应混合物冷却, 用EtOAc高度稀释, 并用盐水(3×)重复洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱(24g) 并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH(0-20%) 运行20min以提供作为灰白色泡沫的 (2R)-4-(4-氨基-5-氰基嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺5-1(0.14g, 0.31mmol, 53%)。下表提供了5-1(表3 中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs) 的离子m/z比。

[0264] 表3

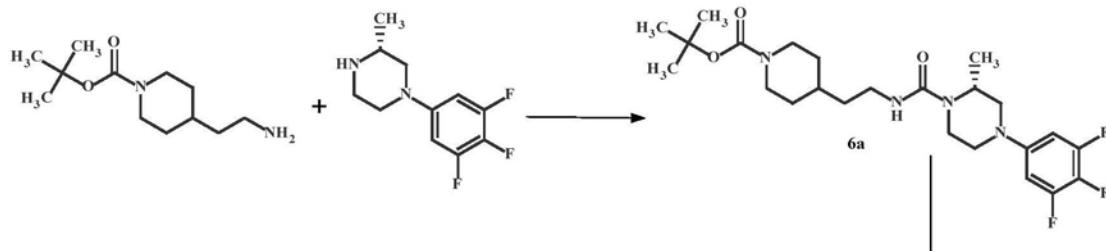
[0265]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
5-1	(2R)-4-(4-氨基-5-氟基嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	463.2
5-2	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲酸	467.2
5-3	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4,5-二氯嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	491.1
5-4	(2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-{5-氟基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	559.2
5-5	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯-6-氟基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	482.2
5-6	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(三氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	477.2
5-7	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-{5-氟基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基}-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	545.2
5-8	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	491.2
5-9	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯-5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	475.2
5-10	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-溴-4-氯嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	537.1
5-11	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯	515.1
5-12	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸甲酯	495.2
5-13	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	448.3
5-14	(2S,6R)-4-(4-氨基-5-氟基嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	477.3
5-15	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-氟基-4-(二甲基氨基)嘧啶-2-基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	491.4
5-16	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	478.2

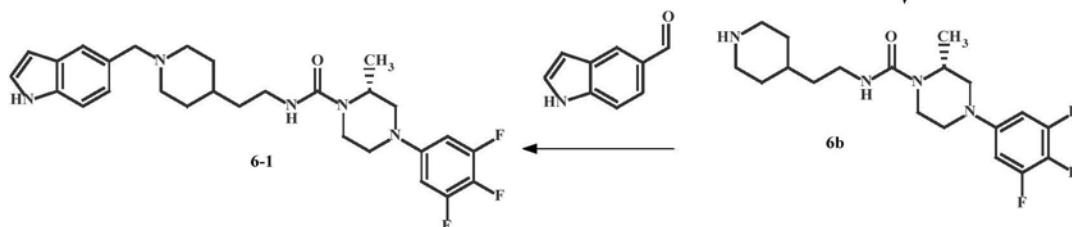
化 合 物 编 号	化 合 物 名 称	Obs 离 子 (m/z)
[0266]	5-17 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	492.2
	5-18 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氯嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	471.2
	5-19 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	455.25
	5-20 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	462.3
	5-21 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-氟基-4-(甲基氨基)嘧啶-2-基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	491.3
	5-22 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	457.2
	5-23 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-氟基-4-(甲基氨基)嘧啶-2-基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	477.2
	5-24 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	477.15
	5-25 (3S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酰胺	464.2
	5-26 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酰胺	464.2
	5-27 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	505.1
	5-28 (2R,6S)-4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	520.1
	5-29 (2R)-4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	506.1
	5-30 4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酰胺	492.1
	5-31 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-溴嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	501.2
	5-32 (2R)-4-(4-氨基-5-氯嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	472.0

化合 物编 号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
[0267]	5-33 4-(4-氨基-5-氯嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酰胺	458.0
	5-34 4-(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酰胺	442.0

[0268] 实施例6



[0269]



[0270] 步骤6A: (2R)-2-甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺

[0271] 将三光气 (1.3g, 4.4mmol, 0.40当量) 溶于二氯甲烷 (30mL), 并在室温下逐滴加入 (3R)-3-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基) 哌嗪11 (2.5g, 11 mmol, 1.0当量) 和N,N-二异丙基乙胺 (3.6mL, 22mmol, 2.0当量) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液。一旦添加完成, 将反应混合物搅拌 10min, 然后加入4-(2-氨基乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.9g, 13mmol, 1.2当量) 和N,N-二异丙基乙胺 (3.6mL, 22mmol, 2.0当量) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液。在室温下搅拌, 反应在1小时内完成。将反应混合物用二氯甲烷进一步稀释并用饱和NH₄Cl洗涤, 接着用饱和NaHCO₃洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 并加载在硅胶柱 (40g) 上。用在己烷中的渐增梯度的EtOAc (0-100%) 洗脱25min, 产生 4-(2-{[(2R)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰基]氨基}乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯6a。将这种经色谱法的材料溶于二噁烷 (60mL) 并用4M HCl在二噁烷 (10mL) 中的溶液处理。搅拌过夜后, 将所得的浅黄色悬浮液浓缩, 溶于MeOH, 并加入MP-碳酸盐使其呈碱性。

[0272] 在去除树脂并浓缩滤液之后, 分离出作为棕色泡沫的 (2R)-2-甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 哌嗪-1-甲酰胺6b (2.2g, 5.8 mmol, 53%, 经两个步骤) 的游离碱。根据相同的程序, 但用适当修改的起始材料制备 (2S,6R)-4-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酰胺。

[0273] 步骤6B: (2R)-N-{2-[1-(1H-吲哚-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基) 哌嗪-1-甲酰胺

[0274] 向 (2R)-2-甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺6b (0.05mL, 0.50M, 1当量) 和1H-吲哚-5-甲醛 (0.05mL, 0.50 M, 1当量) 的NMP溶液加入硼烷-吡啶复合物 (0.10mL, 0.50M, 2当量) 的乙醇溶液, 接着加入乙酸 (5μL), 将混合物在室温下搅拌过夜。使用MeOH将反应混合物稀释至1mL的总体积, 并直接进行制备色谱, 产生 (2R)-N-{2-[1-(1H-吲哚-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺6-1。下表提供了6-1(表4中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到 (Obs) 的离子m/z比。

[0275] 表4

化 合 物编 号	化 合 物名 称	Obs 离 子 (m/z)
6-1	(2R)-N-{2-[1-(1H-吲哚-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	514.2
6-2	(2R)-N-(2-{1-[(4-氟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	500.2
6-3	(2R)-N-{2-[1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	517.2
6-4	(2R)-N-(2-{1-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	493.2
6-5	(2R)-N-(2-{1-[(2-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	493.2

[0276]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
6-6	(2R)-N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	481.3
6-7	(2R)-2-甲基-N-{2-[1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	476.2
6-8	(2R)-2-甲基-N-{2-[1-(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	483.2
6-9	(2R)-N-{2-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	533.2
6-10	(2R)-N-(2-{1-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	493.2
6-11	1-(5-氯基吡啶-2-基)-N-{2-[1-(1H-吲哚-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-4-甲酰胺	471.3
6-12	(2R)-2-甲基-N-(2-{1-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	496.2
6-13	(2R)-N-[2-(1-{[2-(二氟甲氧基)苯基]甲基}哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	541.2
6-14	(2R)-2-甲基-N-{2-[1-(1-苯基乙基)哌啶-4-基]乙基}-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	489.2
6-15	4-(苄氧基)-N-(2-{1-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)苯甲酰胺	447.6
6-16	(2R)-N-(2-{1-[(4-氨基甲酰基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	518.17
6-17	(2R)-N-(2-{1-[(2,3-二氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	511.2
6-18	(2R)-N-(2-{1-[(3-氟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	500.2
6-19	(2R)-2-甲基-N-(2-{1-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)(苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	557.2
6-20	(2R)-2-甲基-N-[2-(1-{[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	559.2

[0277]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
6-21	(2R)-2-甲基-N-[2-(1-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	559.2
6-22	(2R)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-N-(2-{1-[(2,3,4-三氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)哌嗪-1-甲酰胺	529.1
6-23	(2R)-N-(2-{1-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	511.2
6-24	(2R)-2-甲基-N-[2-(1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌啶-4-基)乙基]-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	559.2
6-25	(2R)-N-(2-{1-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	511.2
6-26	(2R)-2-甲基-N-{2-[1-(噻吩-2-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	481.2
6-27	(2R)-N-(2-{1-[(4-羟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	491.2
6-28	(2R)-N-(2-{1-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	511.2
6-29	(2R)-N-(2-{1-[(2-氟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	500.2
6-30	(2R)-N-(2-{1-[(4-氟基-2-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	518.1
6-31	(2R)-2-甲基-N-{2-[1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	492.2
6-32	(2R)-2-甲基-N-{2-[1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	492.2
6-33	(2R)-2-甲基-N-{2-[1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	492.2
6-34	(2R)-N-(2-{1-[(2-氟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	516.1
6-35	(2R)-2-甲基-N-(2-{1-[(2-甲基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	505.2
6-36	(2R)-N-(2-{1-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	509.1

[0278]

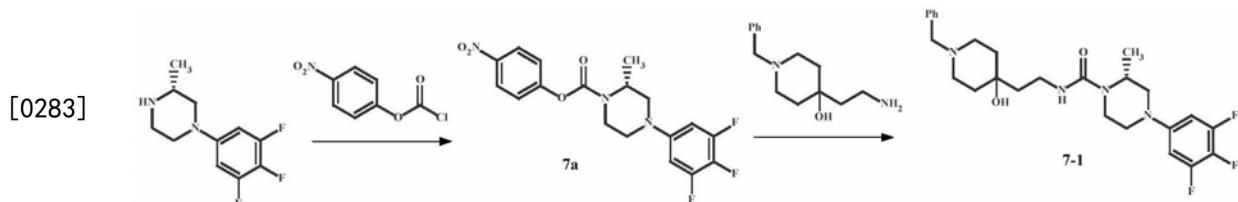
化 合 物 编 号	化 合 物 名 称	Obs 离 子 (m/z)
[0279]	6-37 (2R)-N-(2-{1-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	509.1
	6-38 (2R)-N-(2-{1-[(2-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	509.2
	6-39 (2R)-2-甲基-N-{2-[1-(嘧啶-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	492.3
	6-40 (2R)-N-(2-{1-[(3-氟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	516.1
	6-41 (2R)-N-(2-{1-[(4-氟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	516.1
	6-42 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2-{1-[(4-羟基苯基)-甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	478.1
	6-43 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-[2-(1-{[4-(二甲基氨基)-苯基]甲基}哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	505.1
	6-44 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(2-苯基乙基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	476.0
	6-45 (2R,6S)-N-(2-{1-[(4-氟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	487.0
	6-46 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2-{1-[(3-氟苯基)-甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	480.1
	6-47 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-{2-[1-(1H-吲哚-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	501.0
	6-48 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2-{1-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	480.0
	6-49 (2R,6S)-N-(2-{1-[(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	535.1
	6-50 (2R,6S)-N-{2-[1-(1H-吲哚-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}	544.1

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
	基}-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	
6-51	(2R,6S)-N-(2-{1-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	523.1
6-52	(2R,6S)-N-(2-{1-[(2-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	523.0
6-53	(2R,6S)-N-[2-(1-{[4-(二甲基氨基)苯基]甲基}哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	548.1
6-54	(2R,6S)-N-(2-{1-[(4-羟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	521.1
6-55	(2R,6S)-N-(2-{1-[(4-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	523.1
6-56	(2R,6S)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(2-苯基乙基)哌啶-4-基]乙基}-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	519.1
6-57	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2-{1-[(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	492.0
6-58	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	464.1
6-59	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2-{1-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	492.1
6-60	(2R,6S)-N-{2-[1-(1-苯并呋喃-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	502.0
6-61	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	463.1

[0280]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
6-62	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	463.1
6-63	(4- {[4-(2- {[(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-哌嗪-1-羧基]乙基} 哌啶-1-基]甲基} 苯基) 硼酸	506.1
[0281]	6-64 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2- {[1-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	481.1
	6-65 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2- {[1-[(4-甲氧基苯基)-甲基]哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	492.1
	6-66 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2- {[1-[(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)甲基]哌啶-4-基]乙基} 哌嗪-1-甲酰胺	517.0
	6-67 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2- {[1-[(2-甲氧基苯基)-甲基]哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	492.0

[0282] 实施例7



[0284] 步骤7A: (2R)-N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺

[0285] 制备(3R)-3-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪11(0.30g,1.3mmol,1.0当量)和三乙胺(0.34mL,2.6mmol,2.0当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液并冷却至0℃。然后,逐滴加入4-硝基苯基氯甲酸酯(0.29g,1.4 mmol,1.1当量),并将混合物在0℃下搅拌10min,然后去除冰浴并再搅拌15min。将反应混合物用二氯甲烷稀释,用饱和NH₄Cl洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。使用在二氯甲烷中的渐增梯度的 MeOH(0-10%)在硅胶柱(12g)上纯化,提供作为黄色油状物的(2R)-N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺7a(0.40g,1.0mmol,78%)。

[0286] 步骤7B: (3R)-3-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶-4-醇

[0287] 向(2R)-N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌

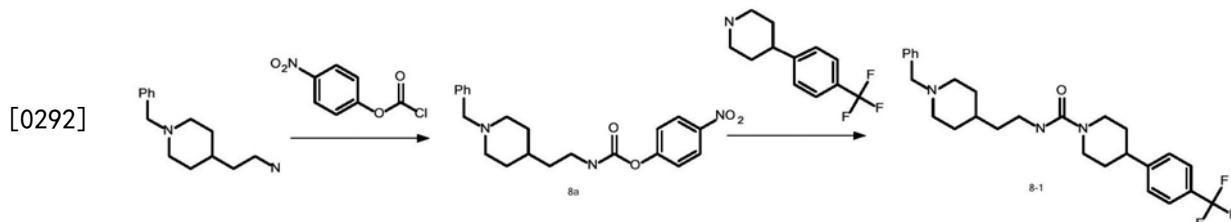
嗪-1-甲酰胺7a (0.05mL, 0.50M, 1.0当量) 和4-(2-氨基乙基)-1- 苄基哌啶-4-醇14b (0.05mL, 0.50M, 1.0当量) 的NMP溶液加入三乙胺 (0.05mL, 2.0M, 4.0当量) 的NMP溶液, 并将混合物在室温下搅拌过夜。使用MeOH将反应物稀释至1mL的总体积, 并直接进行制备色谱, 产生(3R)-3-甲基-1-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶-4-醇7-1。下表提供了7-1(表5中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs)的离子m/z比。

[0288] 表5

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0289]	7-1 (2R)-N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	491.2
	7-2 (2R)-N-{2-[1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	494.2
	7-3 (2R)-N-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基]-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	531.2
	7-4 (2R)-N-[(2R)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-4-(3-氟基-5-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	480.3
	7-5 (2R)-N-{2-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]乙基}-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	461.2
	7-6 (2R)-N-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	476.2
	7-7 (2R)-N-[2-(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)乙基]-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	491.2
	7-8 (2R)-N-{2-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]乙基}-4-(3-氟基-5-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	450.2

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0290]	7-9 (2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	489.2
	7-10 (2R)-N-[(2R)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	546.2
	7-11 (2R)-N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	480.2
	7-12 (2R)-N-[(2R)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-4-(3-氟基-4-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	480.2
	7-13 (2R)-N-(2-[(3R,5R)-1-苄基-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基](甲基氨基)乙基)-2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	520.2

[0291] 实施例8



[0293] 步骤8A:N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酸4-硝基苯基酯

[0294] 制备2-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-胺(0.50g, 2.3mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液并逐滴添加至氯甲酸4-硝基苯基酯(0.51g, 2.5 mmol, 1.1当量)和三乙胺(0.64mL, 4.6mmol, 2.0当量)的冷却的二氯甲烷溶液(10mL, 0°C)。将反应混合物用二氯甲烷进一步稀释, 用饱和NH₄Cl洗涤, 经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH(0-10%)运行, 以提供作为黄色油状物的N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酸4-硝基苯基酯8a (0.51g, 1.0mmol, 57%)。根据相同的程序, 但用适当修改的起始材料制备N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酸苯基酯8b。

[0295] 步骤8B:N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺

[0296] 向N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酸4-硝基苯基酯8a(0.05 mL, 0.50M, 1当量)和4-(4-三氟甲基苯基)哌啶(0.05mL, 0.50M, 1 当量)的NMP溶液加入三乙胺(0.05mL, 2.0M, 4当量)的NMP溶液, 并将混合物在室温下搅拌过夜。使用MeOH将反应物稀释至1mL的总体积, 并直接进行制备色谱, 其产生N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺8-1。下表提供了8-1(表6中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs)的离子m/z比。

[0297] 表6

[0298]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
8-1	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺	474.3
8-2	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	491.3
8-3	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺	474.3
8-4	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯苯基)哌啶-1-甲酰胺	440.3
8-5	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺	436.1
8-6	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺	436.1
8-7	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯-2-氟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺	466.2
8-8	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	491.3
8-9	1-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3-基]-3-甲基脲	500.2
8-10	4-(1-苯并噻吩-3-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-甲酰胺	462.4
8-11	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氯苯基)哌嗪-1-甲酰胺	441.4
8-12	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[2-氟基-4-(三氟	500.2

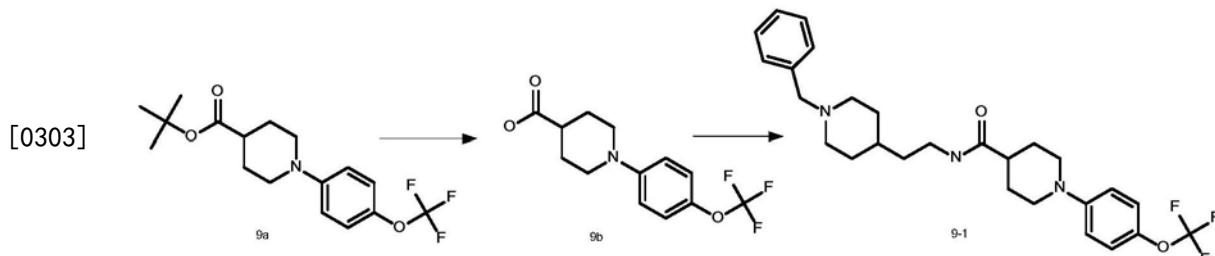
化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
	甲基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	
8-13	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯苯基)哌嗪-1-甲酰胺	441.3
8-14	4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-甲酰胺	463.4
8-15	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	510.1
8-16	1-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-{1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡咯烷-3-基}-3-甲基脲	524.2
8-17	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酰胺	475.3
8-18	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氯基-5-氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	450.23
8-19	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酰胺	490.4
[0299]	8-20 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟苯基)哌啶-1-甲酰胺	424.2
	8-21 1-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-3-{1-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-基}脲	489.3
	8-22 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氯基-4-氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	450.3
	8-23 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺	456.2
	8-24 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺	436.1
	8-25 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氯基苯基)哌嗪-1-甲酰胺	432.3
	8-26 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-1-甲酰胺	424.1
	8-27 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺	432.7
	8-28 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-羟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺	423.4
	8-29 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	409.3

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
8-30	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(1H-吲哚-3-基)哌啶-1-甲酰胺	445.1
8-31	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[3-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-甲酰胺	440.2
8-32	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氟苯基)哌啶-1-甲酰胺	424.1
8-33	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-氟基-4-苯基哌啶-1-甲酰胺	431.1
8-34	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	425.3
8-35	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟苯基)哌嗪-1-甲酰胺	425.45
8-36	4-(4-乙酰基苯基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酰胺	449.2
8-37	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酰胺	442.4
8-38	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-苯基哌啶-1-甲酰胺	406.3
8-39	1-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-[1-(4-氟苯基)哌啶-4-基]脲	439.4
8-40	3-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[1-(3-氟基苯基)哌啶-4-基]脲	446.3
8-41	3-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-苯氧基苯基)脲	430.2
8-42	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺	452.2
8-43	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[2-(羟基甲基)-4-甲基苯基]哌嗪-1-甲酰胺	451.2
8-44	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氧化-1,2,3,4-四氢喹唑啉-3-基)哌啶-1-甲酰胺	476.2
8-45	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氯基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	433.5
8-46	4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌啶-1-甲酰胺	447.2
8-47	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	442.3

[0300]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0301] 8-48	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-(5-氟基嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酰胺	460.0

[0302] 实施例9



[0304] 步骤9A:1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酸

[0305] 向哌啶-4-甲酸叔丁酯(1.6g, 8.7mmol, 1.0当量)和1-碘-4-(三氟甲氧基)苯(2.5g, 8.7mmol, 1.0当量)在甲苯(100mL)中的溶液加入叔丁醇钠(2.5g, 25mmol, 3.0当量)、外消旋的2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.54g, 0.87mmol, 0.10当量),最后加入三(二亚苄基丙酮)-二钯(0)(0.80g, 0.87mmol, 0.10当量),并将反应混合物加热至100℃过夜。将所得的黑色反应混合物冷却,通过硅藻土垫,并在真空中浓缩。将硅胶柱(40g)干燥加载并使用在己烷中的渐增梯度的EtOAc(0-50%)运行25min,产生1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酸叔丁酯9a。将经色谱法的材料9a溶于二氯甲烷(50mL)中的20%的TFA,并加热至60℃过夜。在浓缩之后,通过从己烷和醚中沉淀获得固体材料。通过真空过滤收集所得的白色固体以提供1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酸9b(1.5g, 5.2mmol, 60%,经两个步骤)。

[0306] 步骤9B:N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺

[0307] 向酸9b(0.30g, 1.0mmol, 1.0当量)和2-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-胺(0.26g, 1.2mmol, 1.2当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液加入三乙胺(0.41mL, 3.0mmol, 3.0当量),接着加入HATU(0.46g, 1.2mmol, 1.2当量),并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl稀释并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH(0-20%)运行20min以提供N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺9-1(0.39g, 0.80mmol, 80%)。下表提供了9-1(表7中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs)的离子m/z比。

[0308] 表7

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
[0309]	9-1 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	490.3
	9-2 N-(1-苄基哌啶-4-基)-N-环丙基-4-苯基苯甲酰胺	411.3
	9-3 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-N-(2-羟基乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	534.3
	9-4 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(4-氯苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	454.1
	9-5 (2R)-N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-4-(3-氟基-5-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	480.2
	9-6 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-氟-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯甲酰胺	501.2
	9-7 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯甲酰胺	483.15
	9-8 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	506.2
	9-9 N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	524.2
	9-10 (2R)-N-{2-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]乙基}-4-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	516.2
	9-11 N-{2-[1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.2
	9-12 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯苯基)-2-氟苯甲酰胺	451.2
	9-13 N-{2-[1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.3

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
[0310]	9-14 4-(4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}苯基)苯甲酸甲酯	457.25
	9-15 N-[(2R)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-1-(3-氟基-4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	465.2
	9-16 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺	467.3
	9-17 N-(2-{[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基](甲基)氨基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	505.3
	9-18 4-氯-3-(3-氟基喹啉-2-基)-N-[(3R)-1-环己基吡咯烷-3-基]-N-甲基苯甲酰胺	473.2
	9-19 N-[2-(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)乙基]-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺	539.2
	9-20 N-{2-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]乙基}-4-氯-3-(4-氯-6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺	468.1
	9-21 1-(1-苄基哌啶-4-基)-4-{1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-羧基}哌嗪	550.2
	9-22 N-(2-{[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基](甲基)氨基}乙基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	505.3
	9-23 N-[1-(1-苄基哌啶-4-基)吡咯烷-3-基]-N-甲基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	545.3
	9-24 N-{2-[1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-(3-氟基-4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	479.2
	9-25 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺	523.2
	9-26 N-(2-{[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基](甲基)氨基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	505.3
	9-27 N-[2-(1-苄基-3-羟基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	506.2
	9-28 N-(2-{[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]氨基}乙基)-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	509.2
	9-29 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-氟基苯基)哌啶-4-甲酰胺	431.5
	9-30 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基苯基)苯甲酰胺	424.3

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
[0311]	9-31 N-(2-{(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基}(甲基)氨基}乙基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	505.3
	9-32 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	488.2
	9-33 N-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]-N-甲基-1-{1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-羧基}哌啶-4-胺	545.3
	9-34 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-N-甲基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.3
	9-35 N-(2-{{1-苄基-4-(羟基甲基)}吡咯烷-3-基}(甲基)氨基}乙基)-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	553.3
	9-36 3-(1-苄基哌啶-4-基)-N-{1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}丙酰胺	490.2
	9-37 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-溴嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	488.1
	9-38 N-(2-{{(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基}(甲基)氨基}乙基)-4-苯基苯甲酰胺	414.2
	9-39 N-(2-{{(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基}(甲基)氨基}乙基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯甲酰胺	498.3
	9-40 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-氟-4-(4-甲基苯基)苯甲酰胺	431.25
	9-41 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟苯基)苯甲酰胺	417.3
	9-42 1-苄基-1-甲基-4-[2-(N-甲基-1-{1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲酰胺基)乙基]哌啶-1-嗡(ium)	518.3
	9-43 2-[4-(苄氧基)苯基]-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]乙酰胺	443.3
	9-44 N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氟基-4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	465.2
	9-45 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2,6-二氧化代-1,3-二丙基-2,3,6,9-四氢-1H-嘌呤-8-基)苯甲酰胺	557.3
	9-46 N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	506.2

[0312]

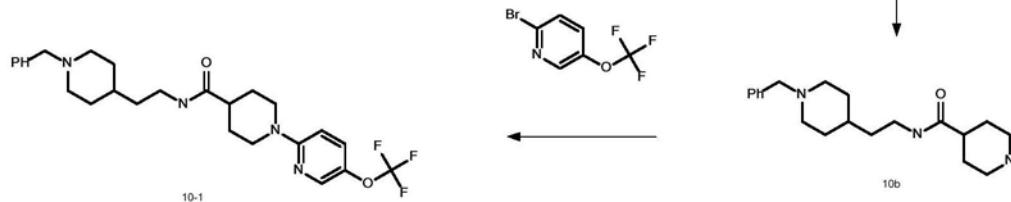
化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
9-47	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氟基吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	432.3
9-48	N-(1-苄基哌啶-4-基)-N-环丙基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺	535.2
9-49	N-{2-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	476.3
9-50	3-(1-苄基哌啶-4-基)-N-{1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}丙酰胺	490.2
9-51	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	484.25
9-52	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	421.3
9-53	N-(1-苄基哌啶-4-基)-N-环丙基-4-(噻吩-2-基)苯甲酰胺	417.2
9-54	N-(2-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]氨基)乙基)-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	491.2
9-55	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(噻吩-2-基)苯甲酰胺	405.2
9-56	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[(三氟甲基)磺酰基]苯甲酰胺	423.1
9-57	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(6-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	438.1
9-58	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-环丙基哌啶-4-甲酰胺	549.2
9-59	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺	538.2
9-60	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-氯-3-(3-氯基喹啉-2-基)苯甲酰胺	509.2
9-61	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-4-甲酰胺	471
9-62	N-{2-[1-苄基-3-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.2
9-63	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	509.2
9-64	N-{2-[1-苄基-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]乙基}	538.2

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
	基}-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	
9-65	N-[(1-苄基哌啶-4-基)甲基]-1-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	495.1
9-66	N-{2-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	476.2
9-67	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-氯-3-(4-氯-6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺	482.2
9-68	N-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺	523.1
[0313]	9-69 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-羟基苯基)苯甲酰胺	415.05
	9-70 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯甲酰胺	483.15
	9-71 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	506.2
	9-72 N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	524.2
	9-73 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氰基-4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	449.3
	9-74 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氰基吡啶-2-基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲酰胺	429.1
	9-75 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氟基吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	415.1

[0314] 实施例10



[0315]



[0316] 步骤10A:N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]哌啶-4-甲酰胺

[0317] 向1-[（叔丁氧基）羰基]哌啶-4-甲酸（2.0g, 8.7mmol, 1.0当量）和2-（1-苄基哌啶-4-基）乙-1-胺（2.2g, 9.6mmol, 1.1当量）在二氯甲烷（20 mL）中的溶液加入三乙胺（4.3mL, 26.1mmol, 3.0当量），接着加入HATU（4.0g, 10.4mmol, 1.2当量），并将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl稀释并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH（0-10%）运行20min，产生4-{[2-（1-苄基哌啶-4-基）乙基]氨基甲酰基}哌啶-1-甲酸叔丁酯10a。将部分经色谱法的10a（1.0g, 2.3mmol）溶于在二氯甲烷（5mL）中的20%的TFA中并加热至50℃过夜。将反应混合物浓缩，溶于MeOH，并加入MP-碳酸盐使其呈碱性。在去除树脂并浓缩滤液之后，分离出作为黄色油状物的N-[2-（1-苄基哌啶-4-基）乙基]哌啶-4-甲酰胺10b（0.62g, 1.9mmol, 83%）的游离碱。

[0318] 根据相同的整体程序合成(3R,4R)-N-[2-（1-苄基哌啶-4-基）乙基]-3-甲基哌啶-4-甲酰胺10c。

[0319] 步骤10B:N-[2-（1-苄基哌啶-4-基）乙基]-1-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺

[0320] 向10b（20mg, 0.06mmol, 1.0当量）和2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶（14mg, 0.06mmol, 1.0当量）在甲苯（1mL）中的溶液加入叔丁醇钠（17 mg, 0.18mmol, 3.0当量）、外消旋的2,2'-双（二苯基膦基）-1,1'-联萘（3.7 mg, 0.006mmol, 0.10当量），最后加入三（二亚苄基丙酮）-二钯（0）（5.5 mg, 0.006mmol, 0.10当量），并将反应混合物在100℃下剧烈搅拌过夜。将所得的黑色悬浮液冷却，通过HPLC过滤器并浓缩。然后，将粗制材料用1.5mL的MeOH处理，通过另外的HPLC过滤器（留下任何沉淀物），并直接进行制备色谱，产生N-[2-（1-苄基哌啶-4-基）乙基]-1-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺10-1。下表提供了10-1（表8中列出的第一种化合物）和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到（Obs）的离子m/z比。

[0321] 表8

[0322]

化合物 编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
10-1	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	491.2
10-2	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氟基-4-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺	461.3
10-3	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-苯基哌啶-4-甲酰胺	406.3
10-4	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.2
10-5	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-甲酰胺	486.3
10-6	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.25
10-7	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	460.3
10-8	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	508.5
10-9	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	474.3
10-10	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.3
10-11	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	508.3
10-12	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	523.2
10-13	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-氟基-3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	515.2
10-14	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氟基-5-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	449.3
10-15	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氟基吡啶-3-基)哌啶-4-甲酰胺	432.3
10-16	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.2
10-17	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-氟-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	508.2

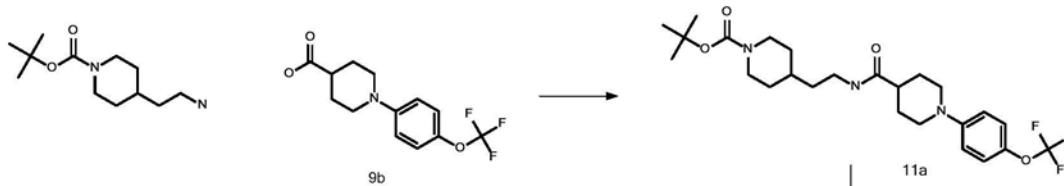
化合物 编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0323]	10-18 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.2
	10-19 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	490.4
	10-20 N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	531.2
	10-21 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	442.2
	10-22 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3,5-二氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	442.3
	10-23 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	515.2
	10-24 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	475.3
	10-25 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.2
	10-26 2-(1-苄基哌啶-4-基)-N-({1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲基)乙酰胺	490.2
	10-27 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-4-甲酰胺	441.2
	10-28 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	437.2
	10-29 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.3
	10-30 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	476.3
	10-31 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.2
	10-32 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	475.2
	10-33 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.2
	10-34 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]哌啶-4-甲酰胺	491.2
	10-35 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-氟苯基)哌啶	424.3

化合物 编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
	-4-甲酰胺	
10-36	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-甲酰胺	531.2
10-37	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	508.2
10-38	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲氧基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.2
10-39	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺	454.4
10-40	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-羟基-1-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	476.3
10-41	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-甲酰胺	524.2
10-42	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.25
10-43	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	460.3
10-44	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	508.5
10-45	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-4-甲酰胺	486.3
10-46	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-甲酰胺	531.2
10-47	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	505.2
10-48	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	505.2
10-49	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺	476.15
10-50	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-氟基-2-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	449.3
10-51	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氟基-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-甲酰胺	465.25
10-52	(3S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺	476.2

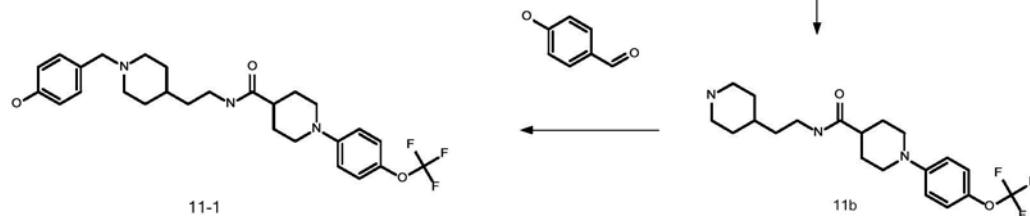
化合物 编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0325]	10-53 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺	436.3
	10-54 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氟基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺	461.6
	10-55 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-氟-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	508.2
	10-56 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	504.3
	10-57 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	515.2
	10-58 N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-1-(3-氟基-4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	465.2
	10-59 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(2-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	424.3
	10-60 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-甲氧基苯基)哌啶-4-甲酰胺	436.35
	10-61 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-羟基-1-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	507.2
	10-62 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-羟基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	506.2
	10-63 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲氧基-1-[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	521.2
	10-64 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-甲酰胺	458.2
	10-65 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-甲磺酰基苯基)哌啶-4-甲酰胺	484.3
	10-66 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-氟基吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	432.3
	10-67 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(2-氟基苯基)哌啶-4-甲酰胺	431.25
	10-68 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-4-甲酰胺	475.3
	10-69 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(2-氟基-4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	449.4
	10-70 N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[2-(三氟甲氧基)]	490.2

化合物 编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
	苯基]哌啶-4-甲酰胺	
10-71	(3S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺	476.2
10-72	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺	476.25
10-73	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	425.3
10-74	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺	436.4
[0326]	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-甲氧基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.2
	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	472.3
	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(3-氟基苯基)哌啶-4-甲酰胺	431.3
	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(4-氰基-3-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺	449.4
	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氟基吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-甲酰胺	446.2
10-80	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	489.2
10-81	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3-甲基哌啶-4-甲酰胺	507.15

[0327] 实施例11



[0328]



[0329] 步骤11A:N-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺

[0330] 向1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酸9b(0.30g,1.0mmol,1.0当量)和4-(2-

氨基乙基) 味啶-1-甲酸叔丁酯(0.27g, 1.2mmol, 1.2当量) 在二氯甲烷(5mL) 中的溶液加入三乙胺(0.41mL, 3.0mmol, 3.0当量), 接着加入HATU(0.46g, 1.2mmol, 1.2当量), 并将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl稀释并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH(0-5%) 运行20min, 产生 4-[2-(1-[4-(三氟甲氧基)苯基]味啶-4-基)甲酰胺基]乙基]-味啶-1-甲酸叔丁酯11a。将经色谱法的11a溶于在二氯甲烷(5mL) 中的20%的TFA 中并加热至50℃过夜。将反应混合物浓缩, 溶于MeOH, 并加入MP- 碳酸盐使其呈碱性。在去除树脂并浓缩滤液之后, 分离出作为泡沫的 N-[2-(味啶-4-基)乙基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]味啶-4-甲酰胺11b的游离碱。

[0331] 步骤11B:N-(2-{1-[4-(羟基苯基)甲基]味啶-4-基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]味啶-4-甲酰胺

[0332] 向11b(0.05mL, 0.50M, 1当量) 和4-羟基苯甲醛(0.05mL, 0.50 M, 1当量) 的NMP溶液加入硼烷-吡啶复合物(0.10mL, 0.50M, 2当量) 的乙醇溶液, 接着加入乙酸(5μL), 并将混合物在室温下搅拌过夜。使用MeOH将反应物稀释至1mL的总体积, 并直接进行制备色谱, 产生N-(2-{1-[4-(羟基苯基)甲基]味啶-4-基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]味啶-4-甲酰胺11-1。下表提供了11-1(表9中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs) 的离子m/z比。

[0333] 表9

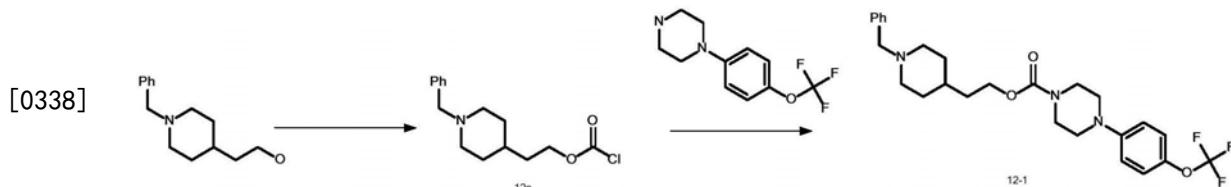
化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子(m/z)
11-1	N-(2-{1-[4-(羟基苯基)甲基]味啶-4-基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]味啶-4-甲酰胺	506.2
11-2	N-(2-{1-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]味啶-4-基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]味啶-4-甲酰胺	434.3

[0335]

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子(m/z)
	基)-4-苯氧基苯甲酰胺	
11-3	4-(苄氧基)-N-(2-{1-[2-羟基苯基]甲基}乙基)苯甲酰胺	445.2
11-4	N-(2-{1-[2-甲基-1,3-噻唑-4-基]甲基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	511.2
11-5	N-(2-{1-[2-羟基苯基]甲基}乙基)-4-苯氧基苯甲酰胺	431.2
11-6	2-苯基-2-{4-[2-{1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}乙酸甲酯}甲酰胺基	548.2
11-7	4-(苄氧基)-N-{2-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}苯甲酰胺	487.2
11-8	1-(5-氟基吡啶-2-基)-N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-4-甲酰胺	438.2
11-9	4-(苄氧基)-N-(2-{1-[2-羟基-3-甲氧基苯基]甲基}乙基)哌啶-4-甲酰胺	475.2
11-10	N-(2-{1-[4-羟基苯基]甲基}乙基)-4-苯氧基苯甲酰胺	498.2
11-11	N-{2-[1-(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	520.3
11-12	N-{2-[1-(2-羟基-1-苯基乙基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	448.3
11-13	N-(2-{1-[3-羟基苯基]甲基}乙基)-4-苯氧基苯甲酰胺	431
11-14	4-(苄氧基)-N-{2-[1-(1-苯基乙基)哌啶-4-基]乙基}苯甲酰胺	443.3
11-15	N-(2-{1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	493.3
11-16	1-(5-氟基吡啶-2-基)-N-{2-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌啶-4-甲酰胺	490.2
11-17	1-(5-氟基吡啶-2-基)-N-(2-{1-[(4-羟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)哌啶-4-甲酰胺	448.3
11-18	N-{2-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-苯氧基苯甲酰胺	473.3
11-19	N-{2-[1-(3-甲基丁基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	430.1

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子(m/z)
[0336]	11-20 4-(苄氧基)-N-{2-[1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基]乙基}苯甲酰胺	433.4
	11-21 N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	496.3
	11-22 N-{2-[1-(1H-吲哚-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	529.2
	11-23 N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]-2-羟基乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	512.3
	11-24 4-(苄氧基)-N-(2-{1-[(3-氟苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)苯甲酰胺	446.9
	11-25 1-(5-氟基吡啶-2-基)-N-(2-{1-[(2-羟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)哌啶-4-甲酰胺	448.3
	11-26 1-(5-氟基吡啶-2-基)-N-(2-{1-[(2-羟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)哌啶-4-甲酰胺	447.5
	11-27 N-{2-[1-(2,2-二甲基丙基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	435.3
	11-28 4-苯氧基-N-{2-[1-(3-苯基丙基)哌啶-4-基]乙基}苯甲酰胺	431.2
	11-29 N-{2-[1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	532.2
	11-30 N-(2-{1-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酰胺	521.1

[0337] 实施例12



[0339] 步骤12A:2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基氯甲酸酯

[0340] 制备2-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-醇(0.50g, 2.3mmol, 1.0当量)和三光气(0.81g, 2.7mmol, 1.2当量)在无水THF(7mL)中的溶液并冷却至0℃。然后,逐滴加入吡啶(0.27g, 3.4mmol, 1.5当量),经此形成沉淀物。在搅拌20min后,将所得的悬浮液过滤并浓缩以提供作为油状物的2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基氯甲酸酯12a(0.40g, 1.4mmol, 62%)。

[0341] 步骤12B:2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酸酯

[0342] 向1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪1f(0.10g, 0.41mmol, 1.0当量)和12a(0.13g, 0.45mmol, 1.1当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液加入三乙胺(0.17mL, 1.2mmol, 3.0当量),并将反应混合物在室温下搅拌。在10min后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,用饱和NH₄Cl洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH

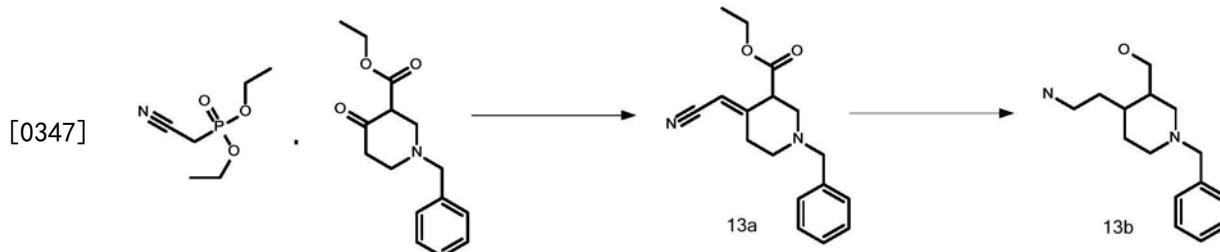
(0-15%) 运行20min以提供作为泡沫的2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酸酯12-1(0.15g, 0.31mmol, 75%)。下表提供了12-1(表10中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs)的离子m/z比。

[0343] 表10

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子(m/z)
[0344]	12-1 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酸酯	492.2
	12-2 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-(3-氟基苯基)哌嗪-1-甲酸酯	433.25
	12-3 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-(4-氟苯基)哌嗪-1-甲酸酯	426.3
	12-4 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-[3-(三氟甲氧基)苯基]哌嗪-1-甲酸酯	492.7
	12-5 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 N-[1-(3-氟基苯基)哌啶-4-基]氨基甲酸酯	447.3
	12-6 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 N-[1-(4-氟苯基)哌啶-4-基]氨基甲酸酯	440.3
	12-7 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-羟基-4-苯基哌啶-1-甲酸酯	423.1
	12-8 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-苯基哌啶-1-甲酸酯	407.2
	12-9 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-(3-氟基-5-氟苯基)哌嗪-1-甲酸酯	451.2
	12-10 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-(3-氟基-4-氟苯基)哌嗪-1-甲酸酯	451.3

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子(m/z)
[0345]	12-11 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 N-{1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}氨基甲酸酯	506.2
	12-12 2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基 4-(3,4,5-三氟苯基)哌嗪-1-甲酸酯	462.2

[0346] 实施例13



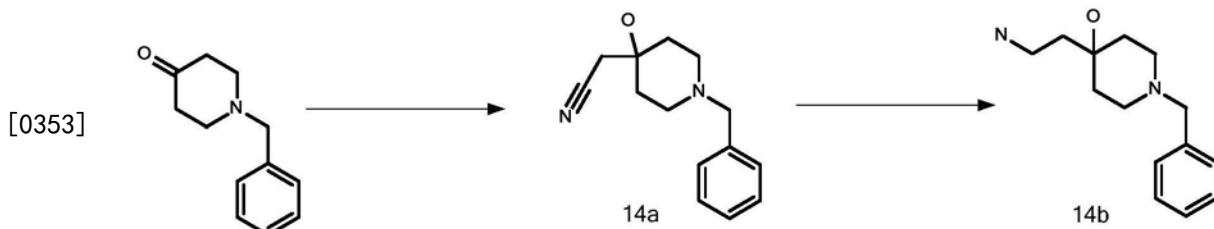
[0348] 步骤13A: (4E)-1-苄基-4-(氰基亚甲基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0349] 向氰基甲基膦酸二乙酯(0.5g, 2.8mmol, 1.2当量)在无水THF(5 mL)中的溶液加入K₂CO₃(0.4g, 2.8mmol, 1.2当量), 并将混合物在室温下搅拌15min, 然后加热至回流20min。将混合物冷却, 加入1-苄基-4-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(0.6g, 2.3mmol, 1.0当量)并回流12小时。将混合物冷却, 用EtOAc(10mL)稀释并用饱和NaHCO₃洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物经由使用在己烷中的渐增梯度的0%至60%的EtOAc的ISCO色谱法纯化。两个峰合并, 因为它们在还原时将合并成外消旋混合物, 产生(4E)-1-苄基-4-(氰基亚甲基)哌啶-3-甲酸乙酯13a(0.4g, 1.4mmol, 50%产率)。

[0350] 步骤13B: [4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶-3-基]甲醇

[0351] 将(4E)-1-苄基-4-(氰基亚甲基)哌啶-3-甲酸乙酯(0.4g, 1.4mmol, 1.0当量)溶于无水THF(10mL), 并加入LAH(0.14g, 4.23mmol, 3.0当量), 将混合物搅拌1小时。将反应用H₂O(0.5mL)淬灭并用EtOAc稀释并过滤。将有机层浓缩以产生[4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶-3-基]甲醇13b(0.35g, 1.4mmol, 100%产率)。

[0352] 实施例14



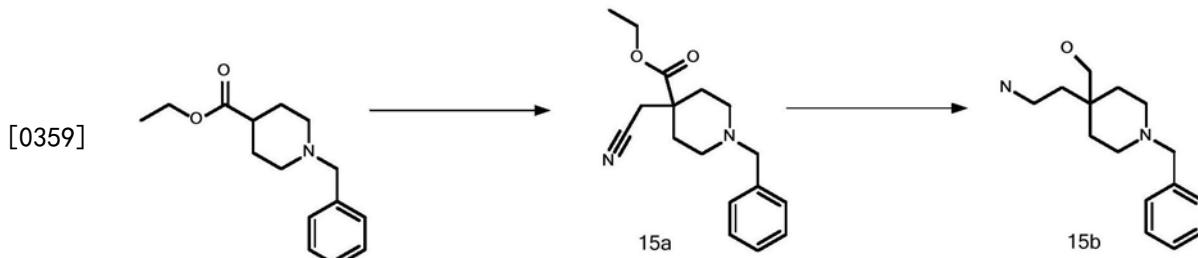
[0354] 步骤14A: 2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙腈

[0355] 在-78℃下将n-BuLi(2M在戊烷中, 7.3mL, 1.1当量)逐滴加入到MeCN(0.76mL)在THF(6mL)中的溶液中并搅拌20分钟。接下来, 在-78℃下逐滴加入1-苄基哌啶-4-酮(2.5g, 13.2mmol, 1.0当量)在4 mL THF中的溶液。将反应混合物缓慢升温至室温过夜。将混合物用EtOAc稀释并从水中萃取。将粗产物经由使用在DCM中的0%至50% (80-18-2CHCl₃/MeOH/NH₃)的梯度进行洗脱的ISCO二氧化硅色谱法纯化, 以产生2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙腈14a(2.6g, 11.4mmol), 产率为86%。

[0356] 步骤14B: 4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶-4-醇

[0357] 将2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙腈14a(2.6g, 11.4mmol, 1.0当量)溶于无水THF(30mL)中并加入LAH(1.1g, 28mmol, 2.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30min, 然后缓慢地用水和过量的EtOAc淬灭。将反应物通过硅藻土过滤并浓缩, 以产生4-(2-氨基乙基)-1-苄基哌啶-4-醇14b(1.9g, 7.9mmol), 产率为72%。

[0358] 实施例15



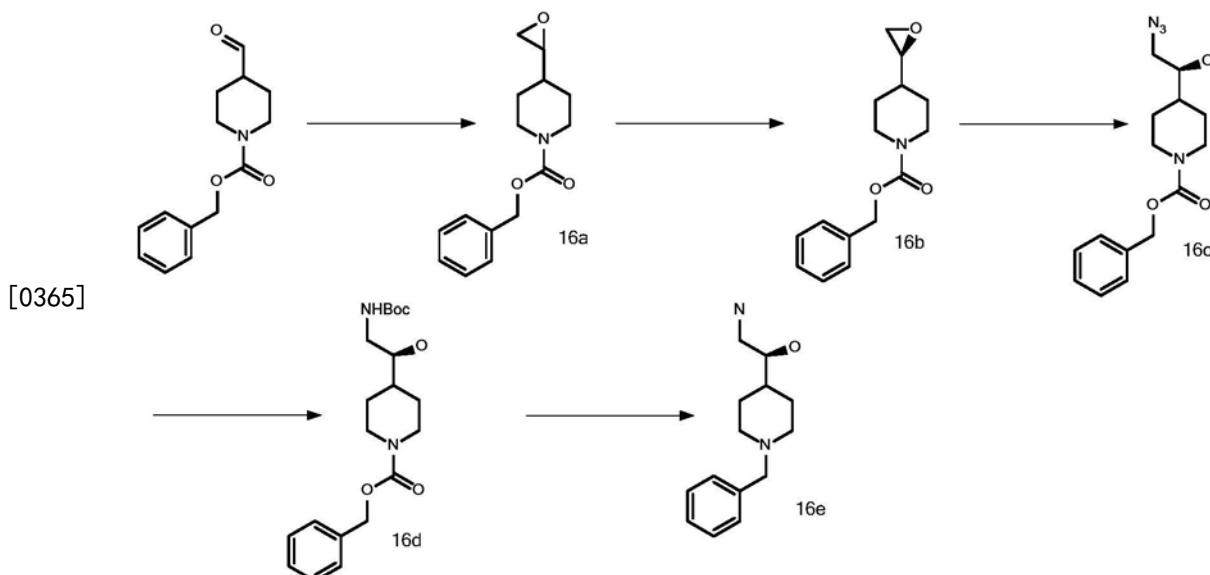
[0360] 步骤15A:1- 苯基-4- (氰基甲基) 呲啶-4- 甲酸乙酯

[0361] 将1- 苯基哌啶-4- 甲酸乙酯(2.0g, 8.1mmol, 1.0当量) 溶于无水 THF (20mL) 中并冷却至-78℃。接下来, 逐滴加入LDA (2.0M在THF 中, 8.1mL, 2.0当量) 并在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下逐滴加入溴乙腈(1.9g, 16.2mmol, 2.0当量) 在THF (10mL) 中的溶液并在此温度下搅拌3小时, 然后升温至室温。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和NH₄Cl和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物经由使用在己烷中的渐增梯度的EtOAc (0% 至100%) 进行洗脱的 ISCO二氧化硅色谱法纯化, 以产生1- 苯基-4- (氰基甲基) 呲啶-4- 甲酸乙酯15a (1.3g, 4.5mmol), 产率为56%。

[0362] 步骤15B:[4- (2-氨基乙基)-1- 苯基哌啶-4- 基] 甲醇

[0363] 将1- 苯基-4- (氰基甲基) 呲啶-4- 甲酸乙酯15a (0.9g, 3.1mmol, 1.0当量) 溶于无水THF (10mL) 中并加入LAH (0.21g, 6.3mmol, 2.0 当量)。将混合物在室温下搅拌30min, 然后缓慢地用水和过量的 EtOAc淬灭。将反应物通过硅藻土过滤并浓缩以产生定量产率的[4- (2- 氨基乙基)-1- 苯基哌啶-4- 基] 甲醇15b (0.77g, 3.1mmol)。

[0364] 实施例16



[0366] 步骤16A:4- (环氧乙烷-2-基) 呲啶-1- 甲酸苄基酯

[0367] 将三甲基碘化亚砜(13.5g, 60.7mmol, 1.5当量) 分两批加入至NaH (1.5g, 60.7mmol, 1.5当量) 在无水DMSO (15mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌1小时。然后加入4- 甲酰哌啶-1- 甲酸苄基酯(10.0g, 40.4mmol, 1.0当量) 在无水DMSO (20mL) 中的溶液并将混合物搅拌 2小时。将反应物倾倒至水中并用Et₂O萃取两次。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物在使用在己烷中的0% 至70% EtOAC 的ISCO纯化以产生作为透明油状物的4- (环氧乙烷-2-基) 呲啶-1- 甲酸苄基酯16a (6.8g, 26.1mmol), 产率为65%。

[0368] 步骤16B:4- [(2S)-环氧乙烷-2-基] 呲啶-1- 甲酸苄基酯

[0369] 将(S,S)- (+)-N,N'- 双(3,5- 二- 叔丁基亚水杨基)-1,2- 环己烷二氨基钴 (II) [88264-84-8] (0.40g, 0.65mmol, 0.02当量) 溶于甲苯 (10mL) 中, 并加入乙酸 (0.07mL, 1.3mmol, 0.04当量), 并将混合物搅拌1小时。然后将混合物浓缩并经高度真空干燥以产生固体。将4- (环氧乙烷-2- 基) 呲啶-1- 甲酸苄基酯16a (6.8g, 26.1mmol, 1.0当量) 溶于无水

THF (15mL) 中，并加入溶于最少的无水THF中的催化剂，并冷却至0℃，逐滴加入水 (0.26mL, 14.6mmol, 0.6当量)。将反应物缓慢升温至室温并搅拌过夜。LCMS显示反应缓慢，因此加入额外的水 (0.05mL, 2.8mmol, 0.1当量)，并将反应物搅拌过夜。将反应混合物浓缩并通过使用在己烷中的0%至70%EtOAc的梯度进行洗脱的ISCO柱色谱法纯化。与外消旋混合物相比，通过手性色谱法测定4-[(2S)-环氧乙烷-2-基]哌啶-1-甲酸苄基酯16b (3.4g, 12.9mmol) 为99%ee。

[0370] 步骤16C:4-[(1S)-2-叠氮基-1-羟基乙基]哌啶-1-甲酸苄基酯

[0371] 将4-[(2S)-环氧乙烷-2-基]哌啶-1-甲酸苄基酯16b (3.4g, 12.9 mmol, 1.0当量) 溶于EtOH (9mL) 和水 (1mL) 中，并加入叠氮化钠 (1.7 g, 25.8mmol, 2.0当量) 和氯化铵 (1.4g, 25.8mmol, 2.0当量)。将反应混合物加热至55℃并搅拌过夜。在真空中去除EtOH并将反应混合物用DCM稀释并从饱和NaHCO₃中萃取。将有机层经MgSO₄干燥，过滤并浓缩以产生4-[(1S)-2-叠氮基-1-羟基乙基]哌啶-1-甲酸苄基酯 16c (3.9g, 12.7mmol)，产率为98%。

[0372] 步骤16D:4-[(1S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-1-羟基乙基]-哌啶-1-甲酸苄基酯

[0373] 将4-[(1S)-2-叠氮基-1-羟基乙基]哌啶-1-甲酸苄基酯16c (3.9g, 12.7mmol, 1.0当量) 溶于无水MeOH (100mL) 中，然后加入六水合二氯化镍 (3.0g, 12.7mmol, 1.0当量) 和NaBH₄ (0.96g, 25.4mmol, 2.0 当量)，并将混合物搅拌1小时。在真空中去除MeOH并将产物再溶于 DCM中，通过硅藻土过滤并浓缩。然后将粗产物再溶于DCM (100mL) 中，并加入三乙胺 (5.3mL, 38.1mmol, 3.0当量) 和二叔丁基二碳酸酯 (5.5g, 25.4mmol, 3.0当量) 并将反应物搅拌过夜。将额外的0.2当量的TEA和二叔丁基二碳酸酯与MeOH (10mL) 一起加入用于溶解和搅拌1小时的反应。真空去除溶剂并将粗产物再溶于DCM并用饱和 NH₄Cl洗涤。将有机层经 MgSO₄干燥，过滤并浓缩。将粗产物通过使用在己烷中的0%至100%的EtOAc进行洗脱的ISCO柱色谱法纯化，以产生4-[(1S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-1-羟基乙基]哌啶-1-甲酸苄基酯16d (3.98g, 10.5mmol)，产率为83%。

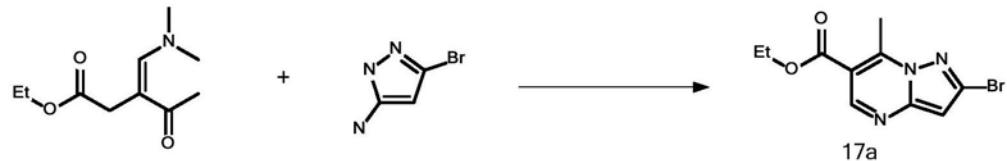
[0374] 步骤16E:(1S)-2-氨基-1-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-醇

[0375] 将4-[(1S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-1-羟基乙基]哌啶-1-甲酸苄基酯16d (3.98g, 10.5mmol, 1.1当量) 溶于MeOH中，并加入10% Pd/C。用H₂吹扫所述密封容器，并将反应物搅拌1小时。将反应物通过硅藻土过滤并浓缩以产生粗制的胺，其无需进一步纯化而进行使用。将粗制的胺 (2.4g, 9.8mmol, 1.0当量) 溶于EtOH (75mL) 中，并加入乙酸 (0.55mL, 10.5mmol, 1.1当量) 和苯甲醛 (1.6mL, 15.8mmol, 1.6 当量)，接着加入氰基硼氢化钠 (1.0g, 15.8mmol, 1.6当量)，并将反应物搅拌2小时。加入额外的苯甲醛 (1.0mL, 8.0mmol) 并且反应在搅拌1小时之后完成。将反应混合物用水淬灭并真空去除MeOH。将反应混合物再溶于DCM中并用饱和NaHCO₃ (2×) 萃取。将有机层经 MgSO₄干燥并过滤和浓缩。粗产物通过使用在DCM中的0%至30%的MeOH的梯度进行洗脱的ISCO柱色谱法纯化，以产生苄基保护的胺 (3.1g, 9.3mmol)，产率为95%。接下来，将苄基胺 (3.1g, 9.3mmol, 1.0当量) 溶于DCM (50mL) 中并加入TFA (10mL)，将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物浓缩并再溶于MeOH中，加入MP-碳酸盐树脂直至溶液呈碱性。将反应物过滤并浓缩以产生(1S)-2-氨基-1-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-醇16e (2.1g, 9.0mmol)，产率为97%。

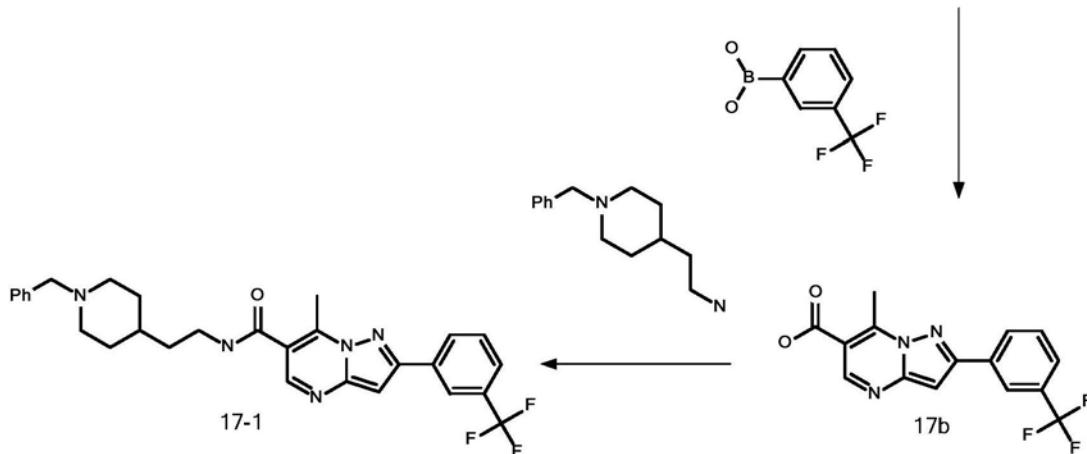
[0376] 根据相同的整体程序，但是在步骤16B中使用(R,R)-(+)-N,N'-双(3,5-二-叔丁

基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨基钴(II),来合成(1R)-2-氨基-1-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-醇16f。

[0377] 实施例17



[0378]



[0379] 步骤17A:2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯

[0380] 制备3-溴-1H-吡唑-5-胺(4.2g, 26mmol, 1.0当量)和(3Z)-3-[(二甲基氨基) 亚甲基]-4-氧代戊酸乙酯(4.9g, 26mmol, 1.0当量)在乙醇(300 mL)中的溶液并加热至回流2小时。将反应混合物浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH(0-5%)运行20 min以提供作为白色固体的2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯17a(6.0g, 21mmol, 81%)。

[0381] 步骤17B:7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸

[0382] 向2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯17a(2.0g, 7.0 mmol, 1.0当量)在无水二噁烷(45mL)中的溶液加入[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(2.0g, 10mmol, 1.5当量),接着加入 K_2CO_3 水溶液(7mL, 22.5mmol, 3.2当量),并将所得的溶液用氮气吹扫10min。然后,加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.52g, 0.70mmol, 0.1 当量),并将反应物加热至90°C过夜。将所得的黑色反应混合物冷却,用EtOAc高度稀释,并用盐水洗涤。将有机层再次用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱(80g)并使用在己烷中的渐增梯度的EtOAc(5-95%)运行20min。然后将经色谱法的材料悬浮于MeOH(50mL)中并用1M LiOH水溶液(5mL)处理。在室温下搅拌过夜后,将深橙色的悬浮液浓缩并将所得的固体再溶于水中。然后,小心加入6M HCl使悬浮液呈酸性。收集沉淀物并干燥以提供作为褐色固体的7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸 17b(1.6g, 4.9mmol, 70%, 经两个步骤)。

[0383] 步骤17C:N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺

[0384] 向7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并-[1,5-a]嘧啶-6-甲酸17b(1.6g, 4.9mmol, 1.0当量)和2-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-胺(1.1g, 4.9 mmol, 1.0当量)在NMP

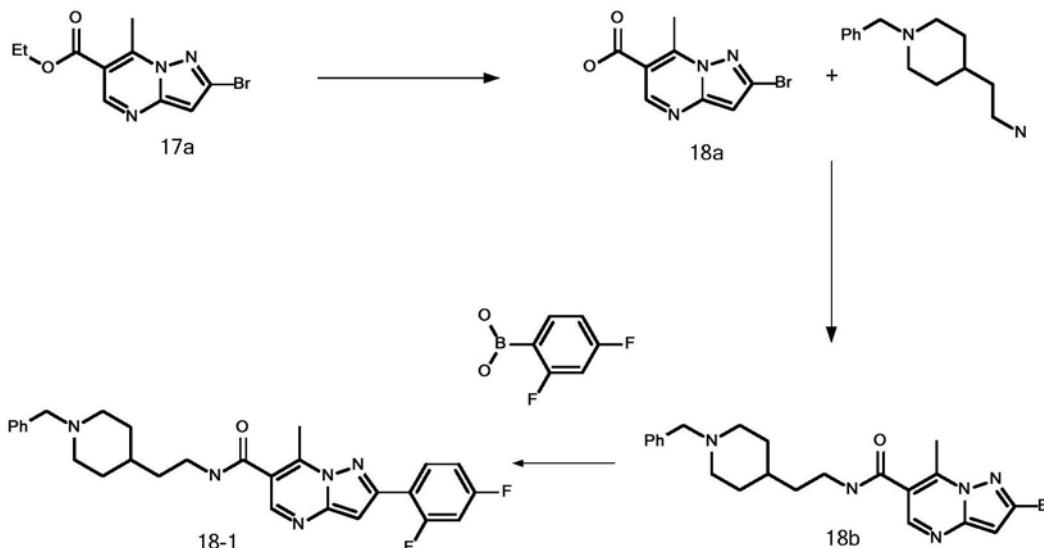
(20mL) 中的溶液加入三乙胺(2.7mL, 20 mmol, 4.0当量), 接着加入HATU(1.9g, 4.9mmol, 1.0当量), 并将反应物在室温下搅拌过夜。将所得的黑色反应混合物用EtOAc高度稀释并用盐水重复洗涤。在萃取过程中, 形成大量的橙色沉淀物; 因此在蒸发掉全部有机溶剂之后, 将水层留置过夜。然后, 通过真空过滤收集全部沉淀物并用水洗涤。将硅胶柱(120g) 干燥加载并使用在DCM 中的MeOH(0-20%) 运行25min以提供作为灰白色固体的N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺17-1(1.5g, 2.9mmol, 59%)。下表提供了17-1(表11中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs) 的离子m/z比。

[0385] 表11

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
17-1	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	522.2
17-2	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	
17-3	N-[2-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	
17-4	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(4-氯苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	
17-5	N-[(2S)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	
17-6	N-[(2R)-2-(1-苄基哌啶-4-基)-2-羟基乙基]-7-甲基	

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
[0387]	-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	460.3
17-7	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-(噻吩-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	
17-8	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	

[0388] 实施例18



[0389]

[0389] 步骤18A:N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺

[0391] 向2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯17a (1.0g, 3.6 mmol, 1.0当量) 在THF/水(4:1)中的溶液加入固体NaOH (0.21g, 5.3 mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌过夜后, 将有机溶剂浓缩并小心加入 6M HCl使剩余的水相呈酸性。收集所得的沉淀物并干燥以提供2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸18a。将一部分该材料 (0.70g, 2.7mmol, 1.0当量) 与在二氯甲烷/DMF 2:1 (15mL) 中的2-(1-苄基哌啶-4-基)乙-1-胺 (0.90g, 4.1mmol, 1.5当量)一起用三乙胺 (1.5mL, 11mmol, 4.0 当量) 和HATU (1.4g, 3.6mmol, 1.0当量) 处理并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和NH₄Cl洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的 MeOH (0-20%) 运行20min以提供N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺18b (1.1g, 2.6mmol, 94%)。

[0392] 步骤18B:N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺

[0393] 向N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-溴-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺18b (0.20mL, 0.13M, 1.0当量) 的NMP溶液加入一刮勺尖的 (2,4-二氟苯基) 硼酸, 接着加入K₃PO₄水溶液 (0.05mL, 1.5M, 2.9当量)。然后, 加入一大刮勺尖的PS-Pd (PPh₃) 并将反应混合物加热至 90℃。一般地, 该反应以及该类型的其他反应在2小时内完成, 然而可以使用额外的PS-Pd (PPh₃) 和/或更长的反应时间来推进偶联。将所得的黑色悬浮液冷却, 通过HPLC过滤器, 使用MeOH稀释至1mL, 并直接进行制备色谱以产生N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺18-1。下表提供了18-1(表12 中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs) 的离子m/z比。

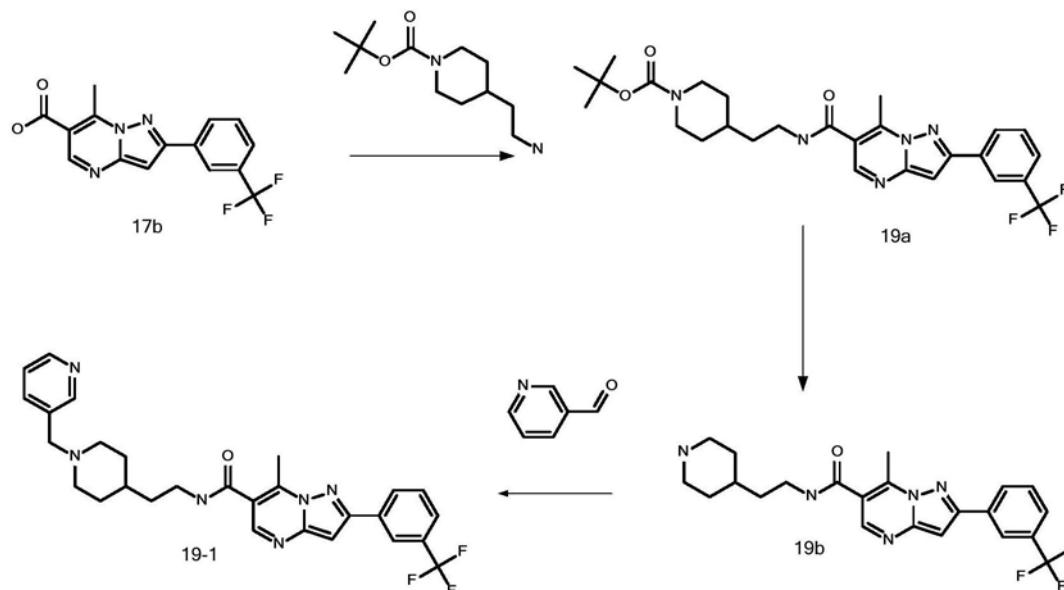
[0394] 表12

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
[0395]	18-1 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-2-(2,4- 二氟苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	490.15
	18-2 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-7-甲基-2-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	456.0
	18-3 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-2-(4- 氟基苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	479.2
	18-4 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-2-(4- 氟苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	472.2
	18-5 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-2-(3,5- 二氟苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	490.2
	18-6 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-2-(3- 氟苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	472.2
	18-7 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-2-(2,3- 二氟苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	490.2
	18-8 N-[2-(1- 苯基 呲啶-4- 基)乙基]-2-(3- 氟基苯基)-7-	479.1

[0396]

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
	甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	
18-9	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	484.2
18-10	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2,5-二氟苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	490.15
18-11	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	522.1
18-12	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(4-氟基-3-氟苯基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	497.2
18-13	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	538.2
18-14	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	485.3
18-15	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(6-氟吡啶-3-基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	473.1
18-16	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	538.1
18-17	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-7-甲基-2-(3,4,5-三氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	508.1
18-18	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2-氟吡啶-3-基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	473.2
18-19	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	499.2
18-20	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-(2-氟吡啶-4-基)-7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	473.2

[0397] 实施例19



[0398]

[0399] 步骤19A:7-甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺

[0400] 向7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸17b (0.09g, 0.27mmol, 1.0当量) 和4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.07g, 0.32mmol, 1.2当量) 在二氯甲烷中的溶液加入三乙胺 (0.11 mL, 0.81mmol, 3.0当量), 接着加入HATU (0.12g, 0.32mmol, 1.2 当量), 并将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl 稀释并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱并使用在二氯甲烷中的渐增梯度的MeOH (0-10%) 运行, 产生4-[2-(7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-吡唑并[1,5-a] 嘧啶-6-基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯19a。将经色谱的19a 溶于在二氯甲烷中的20%的TFA, 并在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 溶于MeOH, 并加入MP-碳酸盐使其呈碱性。在去除树脂并浓缩滤液之后, 分离出作为油状物的7-甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺19b (0.08g, 0.19 mmol, 70%, 经两个步骤) 的游离碱。

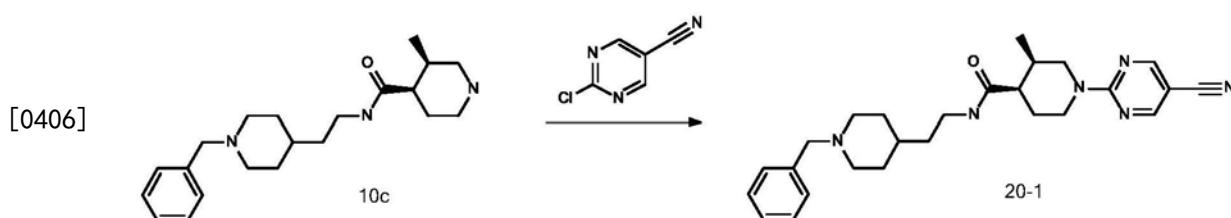
[0401] 步骤19B:7-甲基-N-{2-[1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺

[0402] 向7-甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a] 嘙啶-6-甲酰胺19b (0.05mL, 0.50M, 1当量) 和吡啶-3-甲醛 (0.05 mL, 0.50M, 1当量) 的NMP溶液加入硼烷-吡啶复合物 (0.10mL, 0.50 M, 2当量) 的乙醇溶液, 接着加入乙酸 (5μL), 并将混合物在室温下搅拌过夜。使用MeOH将反应物稀释至1mL的总体积并直接进行制备色谱, 产生7-甲基-N-{2-[1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a] 嘙啶-6-甲酰胺19-1。下表提供了19-1(表13 中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs) 的离子m/z比。

[0403] 表13

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
19-1	7-甲基-N-{2-[1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	523.1
19-2	N-{2-[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-7-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	512.2
19-3	N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]乙基}-7-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	528.2
[0404]	19-4 N-(2-{1-[(2-羟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-7-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	470.1
19-5	7-甲基-N-{2-[1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	523.2
19-6	7-甲基-N-{2-[1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	523.2
19-7	N-(2-{1-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-7-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	484.3
19-8	N-(2-{1-[(4-羟基苯基)甲基]哌啶-4-基}乙基)-7-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺	470.2

[0405] 实施例20



[0407] 步骤20A: (3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-甲酰胺

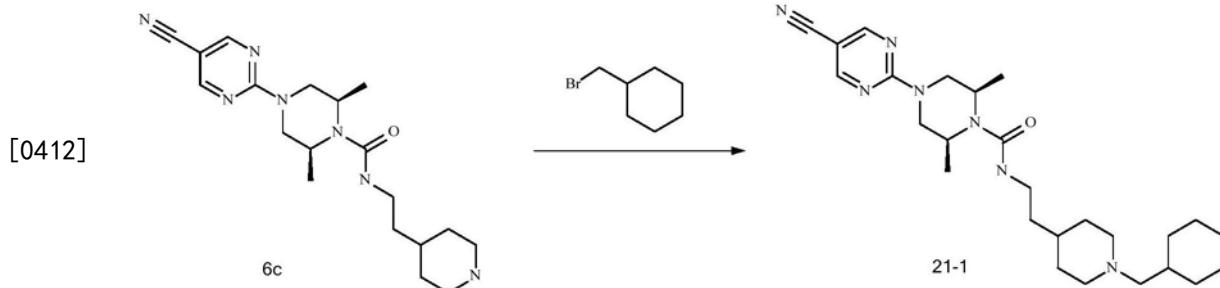
[0408] 向(3R,4R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基哌啶-4-甲酰胺10c (0.05mL, 0.50M, 1当量) 和2-氯-5-氰基嘧啶(0.025mmol, 1当量) 的 NMP溶液加入三甲胺(0.100mL, 1.0M, 4当量) 的NMP溶液, 并将混合物在100℃下搅拌过夜。使用MeOH将反应物稀释至1mL的

总体积并直接进行制备色谱,产生(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-甲酰胺20-1。下表提供了20-1(表14中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs)的离子m/z比。

[0409] 表14

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
20-1	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-甲酰胺	447.2
20-2	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-3-甲基-1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺	490.14
20-3	(3R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-4-甲酰胺	456.1

[0410] 实施例21



[0412] 步骤21A: (2R,6S)-4-(5-氰基嘧啶-2-基)-N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

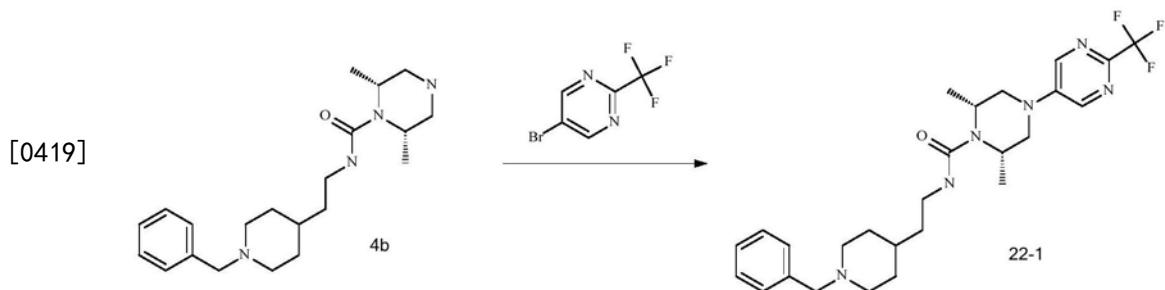
[0413] 向(2S,6R)-4-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-[2-(哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酰胺6c(0.20mL,0.12M,1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(0.05mL,0.5M,4.0当量)的NMP溶液加入(溴甲基)环己烷(4.4mg,0.025mmol,1.0当量),并将反应混合物在50℃下加热过夜。使用MeOH将反应混合物稀释至1mL的总体积并直接进行制备色谱,产生(2R,6S)-4-(5-氰基嘧啶-2-基)-N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺21-1。下表提供了21-1(表15中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs)的离子m/z比。

[0414] 表15

化 合 物 编 号	化 合 物 名 称	Obs 离 子 (m/z)
[0416]	21-1 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-{2-[1-(环己基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	468.1
	21-2 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-(2-{1- $\{\alpha,\alpha^2\text{H}\}$ -苄基}哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酰胺	469.1
	21-3 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	463.1
	21-4 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-{2-[1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	488.1
	21-5 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-{2-[1-(环丁基甲基)哌啶-4-基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	440.4
	21-6 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(2-甲基丙基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	428.1
	21-7 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-(2-{1-[2-三甲基甲硅烷基]乙基}哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酰胺	472.1
	21-8 (2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(3-甲基丁基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	442.1

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
	酰胺	
21-9	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-{2-[1-(噁烷-2-基甲基)哌啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酰胺	470.1
21-10	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-(2-{1-[3-甲基氧杂环丁-3-基]甲基}乙基)哌啶-1-甲酰胺	456.1
21-11	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-N-(2-{1-[1,1-二氧化-1-噻烷-3-基]甲基}乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	518.1
21-12	(2R,6S)-N-[2-(1-{二环[1.1.1]戊-1-基甲基}乙基]-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	452.1
21-13	(2R,6S)-N-{2-[1-(立方烷-1-基甲基)哌啶-4-基]乙基}-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	488.1
21-14	(2R)-2-甲基-N-(2-{1-[\alpha,\alpha- ² H-苄基]哌啶-4-基}乙基)-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	493.1
21-15	(2R,6S)-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基-N-(2-{1-[\alpha,\alpha- ² H-苄基]哌啶-4-基}乙基)哌嗪-1-甲酰胺	464.2
21-16	(2R)-4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-甲基-N-(2-{1-[\alpha,\alpha- ² H-苄基]哌啶-4-基}乙基)哌嗪-1-甲酰胺	507.3
21-17	(2R)-4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2-甲基-N-(2-{1-[\alpha,\alpha- ² H-苄基]哌啶-4-基}乙基)哌嗪-1-甲酰胺	512.3

[0418] 实施例22



[0420] 步骤22A: (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲

基) 嘧啶-5-基] 味嗪-1-甲酰胺

[0421] 向 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基味嗪-1-甲酰胺 4b (15mg, 0.04mmol, 1.0当量)、5-溴-2-(三氟甲基) 嘧啶 (9.4mg, 0.04 mmol, 1.0当量)、叔丁醇钠 (11mg, 0.12mmol, 3.0当量) 和最后的双 (三-叔丁基膦) 钯 (0) (3.1mg, 0.006mmol, 0.15当量) 的固体混合物加入二噁烷 (1mL), 并将反应混合物在50℃下剧烈搅拌过夜。将所得的黑色悬浮液冷却, 通过HPLC过滤器并在真空中浓缩。将该粗制材料用1.5mL的MeOH处理, 通过额外的HPLC过滤器(留下任何的沉淀物), 并通过制备色谱纯化, 产生 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基) 嘙啶-5-基] 味嗪-1-甲酰胺22-1。下表提供了22-1(表16中列出的第一种化合物)和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs)的离子m/z比。对于一些较低活性的卤化物而言, 可以使用甲烷磺酸根基(methanesulfonato) (2-二-叔丁基膦基-2', 4', 6'-三-异丙基-1,1'-联苯) (2'氨基-1, 1'-联苯-2-基) 钯(II)代替双 (三-叔丁基膦) 钯 (0)。这些反应在100℃进行1小时-2小时。

[0422] 表16

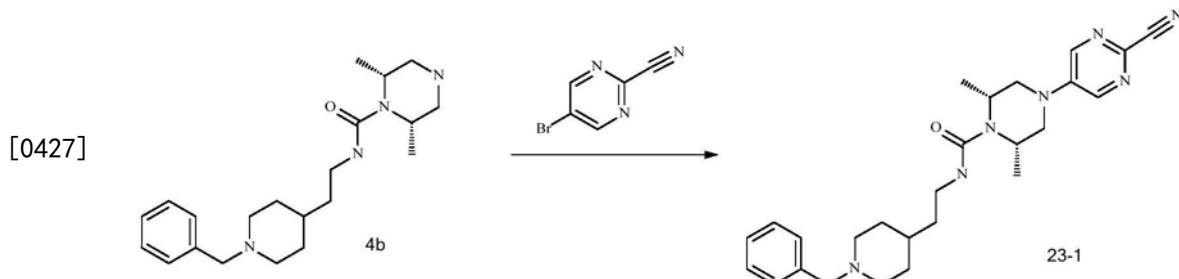
化合 物编 号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
[0423]	22-1 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基) 嘙啶-5-基] 味嗪-1-甲酰胺	505.1
	22-2 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基苯基)-2,6-二甲基味嗪-1-甲酰胺	460.1
	22-3 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-2-氟苯基)-2,6-二甲基味嗪-1-甲酰胺	478.1
	22-4 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-3-氟苯基)-2,6-二甲基味嗪-1-甲酰胺	478.1
	22-5 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-4-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,6-二甲基味嗪-1-甲酰胺	472.1
	22-6 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)味嗪-1-甲酰胺	489.2
	22-7 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基味啶-4-基)乙基]-4-(3-氯-4,5-	505.1

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
	二氟苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	
22-8	(2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	488.0
22-9	(2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-3,5-二氟苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	496.1
22-10	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-2,5-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	482.1
22-11	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-氯吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	456.1
22-12	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-3,5-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	482.1
22-13	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	491.1
22-14	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氯-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	473.1
22-15	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-3-氟苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	464.1
22-16	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	452.1
22-17	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-氟基-3-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	530.1
22-18	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氟吡啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	440.1
22-19	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-(嘧啶-5-基)哌嗪-1-甲酰胺	423.1
22-20	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	453.0
22-21	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	466.3
22-22	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	491.1
22-23	(2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	505.1
22-24	(2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(3-氟基-4-甲氧基苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	490.1

[0424]

化合物编号	化合物名称	Obs 离子 (m/z)
22-25	N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	476.9
22-26	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-氟基-3-(二甲基氨基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	489.1
22-27	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基吡嗪-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	448.1
22-28	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-3-甲氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	476.0
22-29	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2-甲基-4-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺	490.0
22-30	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2,6-二氟吡啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	458.1
22-31	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	514.1
22-32	(2R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(4-氟基-3-氟-5-甲氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酰胺	494.1

[0426] 实施例23



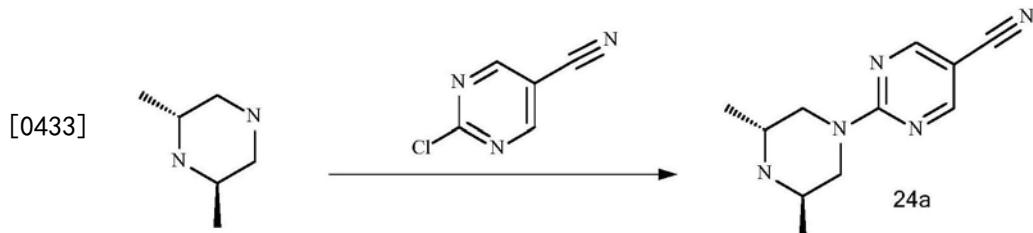
[0428] 步骤23A: (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氰基嘧啶-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0429] 向(2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺4b (30mg, 0.08mmol, 1.0当量)、5-溴嘧啶-2-甲腈(22mg, 0.12mmol, 1.5当量)和碳酸铯(39mg, 0.12mmol, 1.5当量)的固体混合物加入NMP (1mL), 并将反应混合物在45℃下搅拌过周末。将所得的悬浮液冷却, 通过HPLC过滤器, 用MeOH稀释至1mL, 并直接进行制备色谱, 产生(2S, 6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氟基嘧啶-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺23-1。下表提供了23-1(表17中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(0bs) 的离子m/z比。

[0430] 表17

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
[0431]	23-1 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-氟基嘧啶-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	462.2
	23-2 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	462.1
	23-3 (2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(6-氟基哒嗪-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	462.1

[0432] 实施例24



[0434] 步骤24A:2-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈

[0435] 向(2R,6R)-2,6-二甲基哌嗪二盐酸盐(0.250g,1.34mmol,1.0当量)和2-氯嘧啶-5-甲腈(0.187g,1.34mmol,1.0当量)在乙腈(5mL)中的悬浮液加入三乙胺(0.93mL,6.7mmol,5.0当量)并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将所得的悬浮液过滤以去除三乙胺盐酸盐并浓缩产生作为橙色固体的2-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈24a。将该粗制材料在无进一步纯化的情况下移至实施例26。

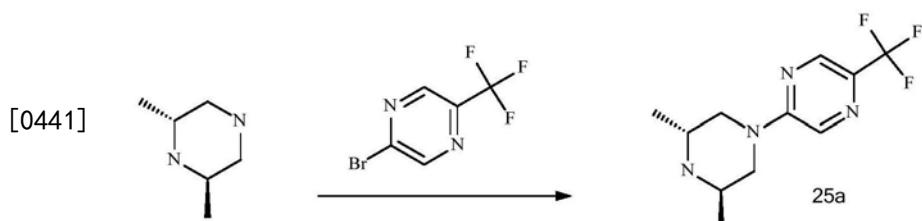
[0436] 使用以上合成方案制备的其他化合物包括:

[0437] 2-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺24b;

[0438] 2-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶24c;以及

[0439] 2-[(3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-甲腈24d。

[0440] 实施例25



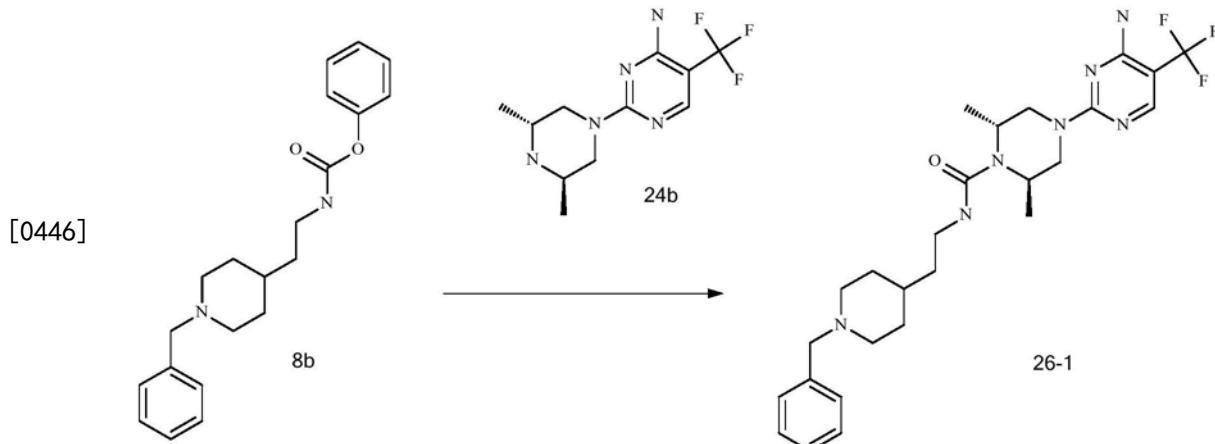
[0442] 步骤25A:2-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)吡嗪

[0443] 向(2R,6R)-2,6-二甲基哌嗪二盐酸盐(0.08g,0.44mmol,1.0当量)、叔丁醇钠(0.21g,2.2mmol,5.0当量)和双(三-叔丁基膦)钯(0)(34mg,0.07mmol,0.15当量)的固体混合物加入二噁烷(4mL),接着加入2-溴-5-(三氟甲基)吡嗪(0.10g,0.44mmol,1.0当量),并将反应混合物在50℃下搅拌过夜。使用EtOAc将所得的悬浮液通过硅藻土垫过滤并浓缩。使用二氯甲烷加载硅胶柱(24g)并使用在二氯甲烷中的渐增的梯度的MeOH(0-20%)运行25min。在将产物洗脱液进行浓缩之后,分离出作为黄色油状物的2-[(3R,5R)-3,5-二甲基

哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)吡嗪25a (0.09g, 0.33mmol, 75%)。将该纯化的材料移至实施例26。

[0444] 以类似的方式制备5-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(三氟甲基)嘧啶25b。

[0445] 实施例26



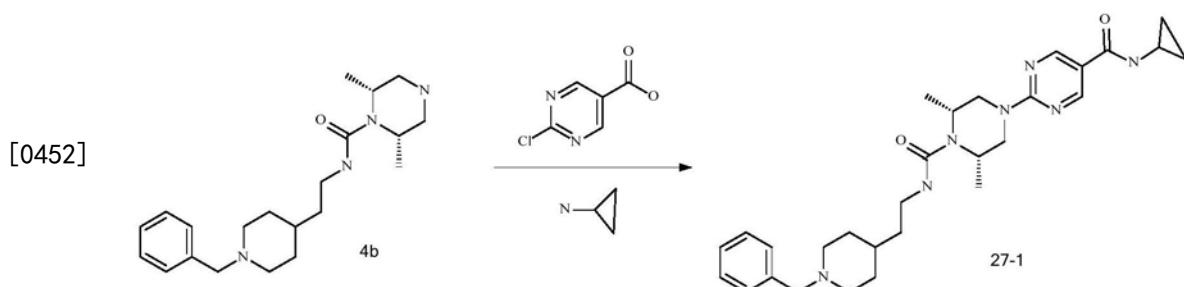
[0447] 步骤26A: (2R,6R)-4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0448] 向N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酸苯基酯8b (15mg, 0.04 mmol, 1.0当量) 和粗制的2-[(3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺24b (22mg, 0.08mmol, 2.0当量) 在NMP (0.50mL) 中的溶液加入三乙胺 (0.02mL, 0.16mmol, 4.0当量), 并将反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。将反应混合物过滤并使用MeOH稀释至1mL的总体积, 并直接进行制备色谱, 产生 (2R,6R)-4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 26-1。下表提供了26-1(表18中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到(Obs) 的离子m/z比。

[0449] 表18

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
26-1	(2R,6R)-4-[4-氨基-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	520.1
26-2	(2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	462.1
26-3	(2S,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-4-(5-氟基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	462.1
26-4	(2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	505.1
26-5	(2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	505.0
26-6	(2R,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]哌嗪-1-甲酰胺	505.05

[0451] 实施例27



[0453] 步骤27A:2-[(3R,5S)-4-{(2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基}氨基甲酰基]-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-环丙基嘧啶-5-甲酰胺

[0454] 向 (2S,6R)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 4b (1.0mL, 0.50mmol, 1.0当量) 的 0.5M NMP 溶液和三乙胺 (0.28 mL, 2.0mmol, 4当量) 中加入 2-氯嘧啶-5-甲酸 (79mg, 0.50mmol, 1.0当量), 并将反应混合物在 50°C 下搅拌过夜。然后, 将 75μL 的等份试样用环丙基胺 (0.10mL, 0.5M, 1.3当量)、三乙胺 (0.10mL, 2.0M, 5.2当量) 和 HATU (0.10mL, 0.5M, 1.3当量) 的 NMP 溶液处理, 并再次在 50°C 下搅拌过夜。将反应混合物通过 HPLC 过滤器, 用 MeOH 稀释至 1mL, 并经制备色谱纯化产生 2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基} -3,5-二甲基哌嗪-1-基] -N-环丙基嘧啶-5-甲酰胺 27-1。下表提供了 27-1 (表 19 中列出的第一种化合物) 和根据该实施例中所述的程序制备的其他化合物的所观察到 (Obs) 的离子 m/z 比。

[0455] 表19

[0456]

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
27-1	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-环丙基嘧啶-5-甲酰胺	520.1
27-2	(2R,6S)-N-[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]-2,6-二甲基-4-[5-(吡咯烷-1-羧基)嘧啶-2-基]哌嗪-1-甲酰胺	534.1
27-3	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-甲基-N-(丙-2-基)嘧啶-5-甲酰胺	536.2
27-4	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-烯-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	520.2
27-5	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(环丙基甲基)嘧啶-5-甲酰胺	534.2
27-6	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-环丁基嘧啶-5-甲酰胺	534.1
27-7	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(2-氟乙基)嘧啶-5-甲酰胺	526.1

化合物 编号	化合物名称	Obs 离 子 (m/z)
27-8	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-N-(丁-2-基)嘧啶-5-甲酰胺	536.2
27-9	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-乙基-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺	508.3
27-10	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺	480.3
27-11	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-6-甲基-N-(2-甲基丙基)嘧啶-4-甲酰胺	536.3
27-12	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-(2-甲基丙基)嘧啶-5-甲酰胺	522.3
[0457]	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-6-甲基-N-(丙-2-基)嘧啶-4-甲酰胺	522.2
	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-环丙基-6-甲基嘧啶-4-甲酰胺	520.3
	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-(丙-2-基)嘧啶-5-甲酰胺	508.3
	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-乙基嘧啶-5-甲酰胺	494.2
	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N,N-二甲基嘧啶-5-甲酰胺	494.2
	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-乙基-N,6-二甲基嘧啶-4-甲酰胺	522.3
	2-[(3R)-4-{[2-(1-苄基哌啶-4-基)乙基]氨基甲酰基}-3-甲基哌嗪-1-基]-N-乙基-6-甲基嘧啶-4-甲酰胺	508.3

[0458] 生物学实施例

[0459] 结合测定

[0460] 通过抑制与来自表达人M1、M2、M3、M4和M5受体的CHO细胞的膜结合的放射性配体来测量化合物的结合亲和力(K_i)。如先前(Hoare等人,Mol.Pharmacol.2003年3月;63(3):

751-65)所述,通过氮气蚀和差速离心来制备所述膜。所使用的放射性配体是氯化的N-甲基东莨菪碱,所使用的浓度为1.5nM。使用10 μ M至32pM的十二种浓度的化合物的剂量反应。测定缓冲液为50mM HEPES、100mM NaCl、5mM MgCl₂、1mM乙二胺四乙酸,pH调整为pH 7.4。将膜、放射性配体和化合物一起在96孔板中以150 μ l的总体积在37℃下孵育90分钟。然后,通过使用快速真空过滤,在用聚乙烯亚胺预处理以捕获细胞膜的玻璃纤维过滤器上收获测定物,从而收集结合受体的放射性配体。如先前(参见,例如Hoare等人,Mol.Pharmacol.2003 63 (3) :751-65);Erratum at Mol.Pharmacol.2005年7月;68 (1) :260)所述,进行收获和放射性计数。

[0461] 在实施例中描述和在上表中列出的所有示例性化合物对于M4受体的结合亲和力小于1 μ M。更具体地,表20中列出的每种化合物对于M4受体的特异性如下:(1)“+”意指化合物对于M4受体的Ki小于1 μ M(1000nM)但大于或等于100nM;(2)“++”意指化合物对于M4受体的Ki小于100nM但大于或等于10nM;以及(3)“+++”意指化合物对于M4受体的Ki小于10nM。

[0462] 表20

[0463]

化合物 编号	Ki	化合物 编号	Ki	化合物 编号	Ki
3-1	+++	3-14	+++	4-5	+++
3-2	++	3-15	++	4-6	+++
3-3	+	3-16	+++	4-8	+
3-4	+	3-17	+++	4-9	+
3-5	+++	3-18	+++	4-10	+++
3-6	++	3-19	+++	4-11	+++
3-7	++	3-20	++	4-12	+++
3-8	+++	3-21	+++	4-13	+++
3-9	+++	3-22	+++	4-14	+++
3-10	+++	3-23	+++	4-15	+++
3-11	+++	4-1	+++	4-16	+++
3-12	+++	4-2	+	4-17	+++
3-13	+++	4-4	+	4-18	+++

[0464]

化合物 编号	Ki
4-19	+++
4-20	+++
4-21	+++
4-22	+++
4-23	+
4-24	++
4-25	++
4-26	++
4-27	++
4-28	++
4-28	++
4-30	++
4-31	++
4-33	++
4-34	++
4-35	++
4-36	++
4-37	++
4-38	++
4-39	++
4-40	++
4-41	++
4-43	++
4-44	++
4-45	++
4-46	++
4-47	++
4-48	++
4-49	+
4-51	+
4-52	+++
4-53	+++
4-54	+++
4-55	+
4-56	+
4-60	+++
4-61	+

化合物 编号	Ki
4-62	+
4-63	+
4-64	+
4-68	+++
4-69	++
4-70	++
4-71	+++
4-72	+++
4-73	+++
4-74	++
4-75	++
4-76	+++
4-77	+++
4-78	++
4-79	+++
4-80	+++
5-1	+++
5-2	+
5-3	+
5-4	++
5-5	+++
5-6	++
5-7	++
5-8	+++
5-9	+
5-10	+
5-11	+
5-12	+
5-13	++
5-14	+++
5-15	++
5-16	++
5-17	+++
5-18	+++
5-19	++
5-20	+++
5-21	+

化合物 编号	Ki
5-22	+++
5-23	+++
5-24	+++
5-25	+
5-26	+
5-27	+++
5-28	+++
5-29	+++
5-30	+++
5-31	+++
5-32	+++
5-33	++
5-34	+
6-1	+++
6-2	+
6-3	+++
6-4	+++
6-5	++
6-6	++
6-7	++
6-8	++
6-9	++
6-10	++
6-11	++
6-12	++
6-13	++
6-14	++
6-15	++
6-16	++
6-17	++
6-18	++
6-19	+
6-20	+
6-21	+
6-22	+
6-23	+
6-24	+

[0465]

化合物 编号	Ki
6-25	+
6-26	+++
6-27	+++
6-28	+
6-29	+
6-30	+
6-31	+
6-32	++
6-33	+
6-34	+
6-35	+++
6-36	+++
6-37	+++
6-38	++
6-39	+
6-40	+++
6-41	++
6-42	+++
6-43	++
6-44	+
6-45	+
6-46	+++
6-47	+++
6-48	+++
6-49	+
6-50	+++
6-51	++
6-52	++
6-53	++
6-54	++
6-55	++
6-56	++
6-57	++
6-58	+
6-59	++
6-60	++
6-61	+

化合物 编号	Ki
6-62	+
6-63	+
6-64	+
6-65	++
6-66	+
6-67	++
7-1	+++
7-2	++
7-3	++
7-4	++
7-5	+
7-6	+
7-7	+
7-8	+
7-9	+++
7-10	+++
7-11	+++
7-12	+++
7-13	+
8-1	+++
8-2	++
8-3	++
8-4	++
8-5	+
8-6	+
8-7	+
8-8	++
8-9	++
8-10	++
8-11	++
8-12	++
8-13	++
8-14	++
8-15	++
8-16	++
8-17	++
8-18	++

化合物 编号	Ki
8-19	++
8-20	+
8-21	+
8-22	+
8-23	+
8-24	+
8-25	+
8-26	+
8-27	+
8-28	+
8-29	+
8-30	+
8-31	+
8-32	+
8-33	+
8-34	+
8-35	+
8-36	+
8-37	+
8-38	+
8-39	+
8-40	+
8-41	+
8-42	+
8-43	+
8-44	+
8-45	+
8-46	+
8-47	+
8-48	+++
9-1	+++
9-2	+
9-3	+
9-4	+
9-5	+++
9-6	+++
9-7	+++

[0466]

化合物 编号	Ki
9-8	+++
9-9	+++
9-10	+++
9-11	++
9-12	++
9-13	++
9-14	++
9-15	++
9-16	++
9-17	++
9-18	+
9-19	+
9-20	+
9-21	++
9-22	++
9-23	++
9-24	++
9-25	++
9-26	++
9-27	++
9-28	++
9-29	++
9-30	++
9-31	++
9-32	++
9-33	++
9-34	+
9-35	+
9-36	+
9-37	+
9-38	+
9-39	++
9-40	++
9-41	++
9-42	+
9-43	+
9-44	++

化合物 编号	Ki
9-45	++
9-46	++
9-47	+
9-48	+
9-49	+
9-50	+
9-51	+
9-52	+
9-53	+
9-54	+
9-55	+
9-56	+
9-57	+
9-58	+
9-59	+
9-60	+
9-61	+
9-62	+++
9-63	+++
9-64	+++
9-65	+
9-66	+
9-67	+
9-68	+
9-69	+
9-70	+++
9-71	+++
9-72	+++
9-73	+++
9-74	+
9-75	+
10-1	++
10-2	+
10-3	+
10-4	+
10-5	+++
10-6	+++

化合物 编号	Ki
10-7	+++
10-8	+++
10-9	+++
10-10	+++
10-11	+++
10-12	+++
10-13	+++
10-14	+++
10-15	+
10-16	+
10-17	+
10-18	+++
10-19	+++
10-20	+++
10-21	+++
10-22	+++
10-23	+++
10-24	++
10-25	++
10-26	+
10-27	+
10-28	+
10-29	++
10-30	++
10-31	++
10-32	++
10-33	++
10-34	++
10-35	++
10-36	++
10-37	++
10-38	++
10-39	++
10-40	++
10-41	++
10-42	+++
10-43	+++

[0467]

化合物 编号	Ki
10-44	+++
10-45	++
10-46	++
10-47	++
10-48	+
10-49	+
10-50	+
10-51	+
10-52	+
10-53	+
10-54	+++
10-55	++
10-56	+++
10-57	+++
10-58	+++
10-59	+
10-60	+
10-61	+
10-62	+
10-63	+
10-64	+
10-65	+
10-66	+
10-67	+
10-68	+
10-69	+
10-70	+
10-71	+
10-72	+
10-73	+
10-74	+
10-75	+
10-76	++
10-77	++
10-78	++
10-79	+++
10-80	+++

化合物 编号	Ki
10-81	+++
11-1	++
11-2	++
11-3	++
11-4	+
11-5	+
11-6	++
11-7	++
11-8	+
11-9	+
11-10	+
11-11	+
11-12	+
11-13	+
11-14	+
11-15	+
11-16	+
11-17	+
11-18	+
11-19	+
11-20	+
11-21	+
11-22	+
11-23	+
11-24	+
11-25	+
11-26	+
11-27	+
11-28	+
11-29	+
11-30	+
12-1	++
12-2	+
12-3	+
12-4	++
12-5	+
12-6	+

化合物 编号	Ki
12-7	+
12-8	+
12-9	+
12-10	+
12-11	++
12-12	++
17-1	+++
17-2	+
17-3	+++
17-4	++
17-5	+++
17-6	+++
17-7	+
17-8	++
18-1	+++
18-2	+
18-3	+
18-4	+++
18-5	+++
18-6	++
18-7	++
18-8	++
18-9	++
18-10	++
18-11	++
18-12	++
18-13	++
18-14	++
18-15	+
18-16	+++
18-17	+++
18-18	+
18-19	+
18-20	++
19-1	+
19-2	++
19-3	+

[0468]

化合物 编号	Ki
19-4	+
19-5	+
19-6	+
19-7	+
19-8	+
20-1	++
20-2	+++
20-3	+++
21-1	++
21-2	+++
21-3	+
21-4	++
21-5	+
21-6	+
21-7	+++
21-8	+
21-9	+
21-10	+
21-11	+
21-12	+
21-13	++
21-14	+++
21-15	+++
21-16	+++
21-17	+++
22-1	++
22-2	+++
22-3	+++
22-4	+++

化合物 编号	Ki
22-5	+++
22-6	++
22-7	+++
22-8	+++
22-9	+++
22-10	+++
22-11	++
22-12	+++
22-13	+++
22-14	+++
22-15	+++
22-16	++
22-17	+++
22-18	++
22-19	++
22-20	NT
22-21	NT
22-22	+++
22-23	+++
22-24	+++
22-25	+++
22-26	++
22-27	++
22-28	++
22-29	++
22-30	+++
22-31	+++
22-32	+++
23-1	+

化合物 编号	Ki
23-2	++
23-3	++
26-1	+++
26-2	+++
26-3	+
26-4	+++
26-5	+++
26-6	+++
27-1	++
27-2	+
27-3	+
27-4	+
27-5	+
27-6	+
27-7	+
27-8	+
27-9	+
27-10	+
27-11	++
27-12	++
27-13	+
27-14	+
27-15	+
27-16	+
27-17	+
27-18	+
27-19	+

[0469] 对于上表20中对于M4受体的Ki值小于10nM的化合物(即“+++”化合物),它们对M1、M2、M3和M5受体的选择性阐述于下表21中。在表21中,将活性表示如下:(1)“+++”意指化合物对于所述受体的Ki小于10nM;(2)“++”意指化合物对于所述受体的Ki 小于100nM但大于或等于10nM;(3)“+”意指化合物对于所述受体的Ki 小于1μM(1000nM)但大于或等于100nM;以及(4)“-”意指化合物对于所述受体的Ki为1μM(1000nM)或更大或未检出对于所述受体的活性。(表21中的“NT”意指未测出化合物对于所述的毒蕈碱性受体)。

表 21

化 合 物 编 号	M1	M2	M3	M5
3-1	+	++	-	-
3-5	-	+	-	-
3-8	+	++	+	-
3-9	+	++	+	-
3-10	+	++	+	-
3-11	-	+	-	-
3-12	+	++	-	-
3-13	+	+	-	-
3-14	+	++	-	-
3-16	-	-	-	-
3-17	-	+	-	-
3-18	-	-	-	-
3-19	-	+	-	-
3-21	-	+	-	-
3-22	-	+	-	-
3-23	-	+	-	-
4-1	+	+	-	-
4-5	+	++	-	-
4-6	+	++	NT	-
4-10	+	++	+	+
4-11	+	++	-	-
4-12	+	++	+	-
4-13	-	+	-	-
4-14	-	+	NT	-
4-15	+	+	-	-
4-16	+	+	NT	-
4-17	-	+	-	-
4-18	-	+	-	-
4-19	+	+	-	-
4-20	+	++	-	-
4-21	+	++	+	-
4-22	-	+	-	+
4-52	+	++	+	-
4-53	+	++	+	+
4-54	+	+	-	-
4-60	+	++	+	+
4-68	+	+	-	-

[0470]

化 合 物 编 号	M1	M2	M3	M5
4-71	+	+	-	-
4-72	+	+	NT	-
4-73	+	++	+	-
4-76	-	+	-	-
4-77	+	++	-	-
4-79	+	++	-	-
4-80	+	+	-	-
5-1	-	+	-	-
5-5	+	+	-	-
5-8	-	++	+	-
5-14	+	+	-	-
5-17	+	+	+	-
5-18	-	++	-	-
5-20	-	+	-	-
5-22	+	++	-	-
5-23	+	++	-	-
5-24	+	++	-	-
5-27	+	+	-	-
5-28	+	+	-	-
5-29	-	+	-	-
5-30	-	+	-	-
5-31	++	+++	++	+
5-32	-	++	-	-
6-1	+	+++	+	+
6-3	+	++	+	-
6-4	+	+	-	-
6-26	+	++	-	-
6-27	+	++	+	-
6-35	+	++	+	-
6-36	+	+	-	-
6-37	+	++	-	-
6-40	+	++	+	-
6-42	-	++	+	-
6-46	-	+++	-	-
6-47	+	+++	+	+
6-48	-	++	-	-
6-50	+	++	+	-
7-1	-	-	-	-
7-9	+	+	-	-

[0471]

化合 物编 号	M1	M2	M3	M5
7-10	-	+	-	-
7-11	-	-	-	-
7-12	-	-	-	-
8-1	+	+	+	+
8-48	++	+++	+	+
9-1	-	+	-	-
9-5	-	-	-	-
9-6	+	++	+	+
9-7	+	+	-	-
9-8	-	+	-	-
9-9	+	+	-	-
9-10	+	+	+	-
9-62	+	+	-	-
9-63	++	+++	++	+
9-64	+	+	-	-
9-70	+	+	-	-
9-71	-	+	-	-
9-72	+	+	-	-
9-73	-	+	-	-
10-5	+	++	-	-
10-6	+	+	-	-
10-7	-	+	-	-
10-8	-	+	-	-
10-9	-	+	-	-
10-10	+	+	-	-
10-11	+	+	-	-
10-12	+	++	+	+
10-13	+	+	-	-
10-14	-	+	-	-
10-18	-	+	-	-
10-19	+	+	-	-
10-20	-	+	-	-
10-21	-	+	-	-
10-22	-	+	-	-
10-23	+	++	-	-
10-42	+	+	-	-
10-43	-	+	-	-
10-44	-	+	-	-
10-54	+	++	-	-

化合 物编 号	M1	M2	M3	M5
10-56	+	++	+	-
10-57	+	++	-	-
10-58	-	-	-	-
10-79	+	++	-	+
10-80	++	++	+	+
10-81	++	++	++	+
17-1	-	+	-	-
17-3	+	+	-	-
17-5	+	++	-	-
17-6	-	+	-	-
18-1	-	++	-	-
18-4	+	+	-	-
18-5	-	+	-	-
18-16	-	+	-	-
18-17	-	+	-	-
20-2	++	++	++	+
20-3	+	+	+	-
21-2	-	+	-	-
21-7	++	+++	++	+
21-14	+	++	+	-
21-15	-	+	-	-
21-16	++	+++	++	+
21-17	++	+++	++	+
22-2	-	+	-	-
22-3	-	+	-	-
22-4	-	++	-	-
22-5	+	++	-	+
22-7	+	++	+	+
22-8	+	++	-	-
22-9	+	++	-	-
22-10	-	+	-	-
22-12	-	++	-	+
22-13	+	++	+	+
22-14	+	++	+	+
22-15	+	++	-	+
22-17	+	++	-	+
22-22	+	++	-	-
22-23	+	+++	+	+
22-24	+	++	-	-

化合物编号	M1	M2	M3	M5	化合物编号	M1	M2	M3	M5	
[0472]	22-25	-	++	-	-	26-1	+	++	-	-
	22-30	+	++	-	-	26-2	-	+	-	-
	22-31	++	++	-	+	26-4	-	+	-	-
	22-32	+	+	-	+	26-6	++	++	+	+

[0473] 功能测定

[0474] 使用 ^{35}S -GTP γ S结合测定评估乙酰胆碱反应的功能性拮抗作用。与毒蕈碱性受体结合的乙酰胆碱激活了G-蛋白。G蛋白的激活可以通过它们与放射性标记的GTP类似物 ^{35}S -GTP γ S的结合进行确定。在测定中,乙酰胆碱刺激 ^{35}S -GTP γ S与G-蛋白(与细胞膜相关)的结合,并且可以通过收获该膜来收集掺入的 ^{35}S -GTP γ S。将化合物的拮抗剂活性测定为抑制乙酰胆碱反应的IC50。使用的测定缓冲液为50mM HEPES、100mM NaCl、5mM MgCl₂、1mM乙二胺四乙酸,pH调整为pH 7.4。将乙酰胆碱、化合物(10 μM 至32pM的十二种浓度的剂量反应)和来自表达M4或M2受体的CHO细胞的膜一起在150 μl 缓冲液中在96孔板中在30℃下孵育30分钟。然后加入 ^{35}S -GTP γ S,至最终浓度为0.2nM和最终体积为175 μl 。二十分钟之后,通过快速真空过滤将膜收获至未处理的玻璃纤维滤器上,如先前(参见,例如Hoare等人,Mol.Pharmacol.2003 63 (3) :751-65);Erratum at Mol.Pharmacol. 2005年7月;68 (1) :260)所描述。所用的乙酰胆碱的浓度是刺激80%的最大反应的浓度(对于M4受体为3 μM ,对于M2为1 μM)。在功能测定中评估了上述的许多化合物。

[0475] 电生理学测定

[0476] 通过断头术杀死成年(>8周龄)雌性利斯特帽状大鼠(Harlan, UK),并取出脑置于冰冷的氧化蔗糖Krebs培养基中,所述培养基含有(mM):蔗糖202、KC1 2、KH₂PO₄ 1.25、MgSO₄ 10、CaCl₂ 0.5、NaHCO₃ 26、葡萄糖10。将脑沿中线切成两半并用振荡切片机(Integraslice; Campden Instruments Ltd., Loughborough, UK)制备300 μM 矢状切片。然后在室温下将切片转移至恢复室中,所述恢复室含有氧化Krebs溶液(mM):NaCl 124、KC1 2、KH₂PO₄ 1.25、MgSO₄ 1、CaCl₂ 2、NaHCO₃ 26、葡萄糖10。在恢复至少1个小时之后,将单独的切片转移至界面记录室,在记录室中用Krebs溶液(33℃)对切片进行灌注。经由位于CA1的辐射层的Krebs填充的玻璃微量吸液管(电阻为2M Ω - 5M Ω),用Axoprobe 1A放大器(Axon Instruments Ltd., USA)进行胞外场电位记录、经由CED1401界面进行数字化(10kHz)并储存在具有Spike2软件的电脑上(Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK)。通过置于CA3-CA1边界附近的辐射层中的双极刺激电极诱发(一对0.02ms 脉冲,间隔40ms;每隔10s应用一次;调整至大约最高无尖峰反应的 60%)场兴奋性突触后电位(fEPSP)反应。

[0477] 使用胆碱能激动剂卡巴胆碱(氮杂-乙酰胆碱,通过乙酰胆碱酯酶抵抗降解)以刺激毒蕈碱性受体。使用5 μM VU0255035(一种选择性 M1拮抗剂)阻断M1毒蕈碱性受体。基于其对M4激活剂VU010010 的敏感性,所产生的抑制信号主要是M4-介导的。在施用卡巴胆碱之前20分钟,通过加入M4化合物测量M4拮抗剂对M4-介导的fEPSP 的抑制的作用。

[0478] 6-OHDA手术损伤和行为测试程序

[0479] 6-OHDA手术损伤:将雄性Sprague-Dawley大鼠用异氟烷麻醉并置于立体定位框

内。在注射6-OHDA前30分钟,大鼠接受地昔帕明(15 mg/kg,腹膜腔内)以防止毒素进入去甲肾上腺素能细胞。通过将6-OHDA(8 μ g/4 μ l/位点/大鼠;流速1 μ l/min;与0.02%抗坏血酸一起溶于0.9%NaCl中)或媒介物注射到以下坐标中的左侧和右侧的内侧前脑束中引发单侧损伤:AP-4.4.mm;L \pm 1.2mm;V-7.8mm,相对于前囟(Paxinos和Watson,2007)。使大鼠恢复14天,然后测试由新奇性诱发的自发活动(将大鼠置于新笼中,30分钟)和由阿朴吗啡(0.2 mg/kg,皮下)诱发的回转(对侧)旋转行为。

[0480] 实验动物选择标准:阿朴吗啡治疗后只有活动高于5转/min的大鼠登记进研究中;不满足标准的大鼠被排除在研究之外(通常为20%)。然后记录每组的转动活动,每周一次,连续四周。

[0481] 自发活动

[0482] 年轻的成年雄性Sprague-Dawley大鼠(240g-250g)购自Charles River实验室并在旷场实验(Kinder Scientific,CA)任务中在12:12L:D循环的光照小时期间进行评估,并在强光条件下进行测试。在使用之前使动物适应该设施至少一周。在测试当天,使动物适应测试室至少1小时,然后用神经内分泌化合物口服处理,30分钟后置于测试室中。使动物自由走动60分钟。进行的测试包括,但不限于总的水平和垂直光束中断。

[0483] 上述各种实施方案可以合并以提供其他的实施方案。在本说明书中提及和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请以及非专利出版物通过引用整体并入本文。如果必要可以修改实施方案的各方面,以便使用各种专利、申请和出版物的概念来提供其他的实施方案。

[0484] 2015年11月6日提交的第62/252,179号美国临时专利申请和2016年6月1日提交的第62/275,708号美国临时专利申请的公开内容通过引用整体并入本文。

[0485] 可以根据上文的详细描述对实施方案进行这些和其他的修改。通常,在以下权利要求中,使用的术语不应被解释为将权利要求限于说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而应被解释为包括所有可能的实施方案连同这些权利要求有权享有的等价物的全部范围。因此,权利要求不被公开内容限定。