



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1867549 B

(45) 授权公告日 2011.07.06

(21) 申请号 200480029691.2

(22) 申请日 2004.08.13

(30) 优先权数据  
PA200301175 2003.08.15 DK

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2006.04.10

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/DK2004/000538 2004.08.13

(87) PCT申请的公布数据  
W02005/016884 EN 2005.02.24

(73) 专利权人 H·隆德贝克有限公司  
地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 J·克勒 T·汉森 A·普尔森  
B·比约恩霍尔姆 T·鲁兰  
M·B·诺尔加德 S·M·尼尔森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001  
代理人 赵苏林

(51) Int. Cl.  
C07D 211/58(2006.01)  
C07D 471/10(2006.01)  
C07D 211/64(2006.01)  
C07D 211/32(2006.01)

C07D 211/52(2006.01)  
C07D 471/20(2006.01)  
C07D 211/14(2006.01)  
A61K 31/435(2006.01)  
A61K 31/495(2006.01)  
A61P 25/00(2006.01)

(56) 对比文件  
CN -1056605 C, 2000.09.20, 权利要求 1.  
WO -9710211 A, 1997.03.20, 权利要求 1, 摘要.  
US -5434158 A, 1995.07.18, 权利要求 1, 摘要.  
US -4478836 A, 1984.10.23, 权利要求 1 和 8, 第 1 栏第 44 ~ 51 行.  
BONNAUD, BERNARD ET AL.. 1-Aryl-2-(aminomethyl) cyclopropanecarboxylic acid derivatives. A new series of potential antidepressants. JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 30. 1987, 30(2), 318-325.

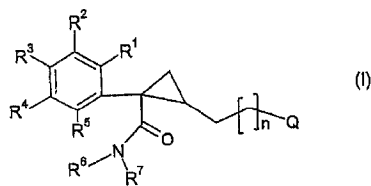
审查员 代庆伟

权利要求书 8 页 说明书 52 页

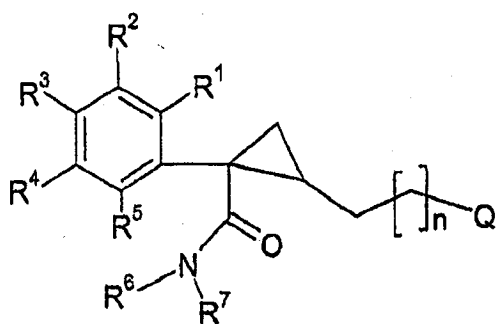
(54) 发明名称  
作为 NK3 受体拮抗剂的环丙基衍生物

(57) 摘要  
本发明涉及式 (I) 环丙基衍生物及其盐。这些化合物是 NK3 受体拮抗剂, 因此可用于治疗涉及 NK3 受体的疾病, 例如精神病。

CN 1867549 B



1. 一种下式 I 的化合物或其药物可接受的盐：



(I)

其中

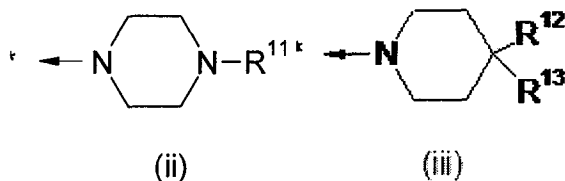
-R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢、卤素、C<sub>1-6</sub>-烷基或 C<sub>1-6</sub>-烷基氧基；

-R<sup>6</sup> 选自氢或 C<sub>1-6</sub>-烷基；

-R<sup>7</sup> 为苯基；或者 R<sup>7</sup> 为苯基 -CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>- 或萘基 -CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-，其中 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 独立选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷基；

-n 为 0、1 或 2；

Q 选自 (ii)-(iii)，箭头指示连接点：



其中 R<sup>11</sup> 选自苯基或苄基；

其中 R<sup>12</sup> 为苯基；

其中 R<sup>13</sup> 为氢或羟基，或为下列基团之一：

-NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>，其中 R<sup>14</sup> 为氢或 C<sub>1-6</sub>-烷基，R<sup>15</sup> 为 C<sub>1-6</sub>-烷基；

-NR<sup>16</sup>COCONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>，其中 R<sup>16</sup> 为氢，R<sup>17</sup> 和 R<sup>18</sup> 独立选自氢；

-NR<sup>19</sup>CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>，其中 R<sup>19</sup> 为氢，R<sup>20</sup> 和 R<sup>21</sup> 独立选自氢和 C<sub>1-6</sub>-烷基；

-NR<sup>22</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>，其中 R<sup>22</sup> 为氢，R<sup>23</sup> 为 C<sub>1-6</sub>-烷基；

-COR<sup>24</sup>，其中 R<sup>24</sup> 为 C<sub>1-6</sub>-烷基；

-CONR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>，其中 R<sup>25</sup> 和 R<sup>26</sup> 与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基；

-NHCOOR<sup>42</sup>，其中 R<sup>42</sup> 为 C<sub>1-6</sub>-烷基；

其中所述苯基或萘基被一个或多个选自卤素、C<sub>1-6</sub>-烷氧基和三氟甲基的取代基任选取代。

2. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐，其中 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 为氢。

3. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐，其中 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢和卤素。

4. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐，其中 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢和氯。

5. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐，其中 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢和氟。

6. 权利要求 5 的化合物或其药物可接受的盐，其中 R<sup>2</sup> 为氯，R<sup>3</sup> 为氢。

7. 权利要求 5 的化合物或其药物可接受的盐，其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 为氯。

8. 权利要求 6 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^2$  为氟,  $R^3$  为氢。
9. 权利要求 6 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^2$  和  $R^3$  为氟。
10. 权利要求 7-9 中任一项的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^1$ 、 $R^4$  和  $R^5$  为氢。
11. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^6$  为氢。
12. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^6$  为  $C_{1-6}$ -烷基。
13. 权利要求 12 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^6$  为甲基。
14. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^7$  为苯基  $-CR^8R^9$ 。
15. 权利要求 14 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^8$  和  $R^9$  独立选自氢和甲基。
16. 权利要求 14 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^8$  和  $R^9$  为氢。
17. 权利要求 14 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^8$  为氢,  $R^9$  为甲基。
18. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^7$  为苯基。
19. 权利要求 14 的化合物或其药物可接受的盐,其中所述苯基是未被取代的。
20. 权利要求 14 的化合物或其药物可接受的盐,其中所述苯基被一个或多个取代基取代。
21. 权利要求 14 的化合物或其药物可接受的盐,其中所述苯基被卤素单取代或多取代。
22. 权利要求 14 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^7$  选自苄基或卤代苄基。
23. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中 Q 为 (ii)。
24. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中 Q 为 (iii)。
25. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{12}$  是被一个或多个取代基取代的苯基。
26. 权利要求 25 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{12}$  中的所述苯基被一个或多个选自卤素和三氟甲基的取代基取代。
27. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{12}$  为 4-氯-3-三氟甲基-苯基。
28. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  选自羟基、 $-NR^{14}COR^{15}$ 、 $-NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{22}SO_2R^{23}$ 、 $-COR^{24}$  和  $-CONR^{25}R^{26}$ 。
29. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  为羟基。
30. 权利要求 29 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{12}$  如权利要求 27 中定义。
31. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  为  $-NR^{14}COR^{15}$ 。
32. 权利要求 31 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{14}$  为氢或甲基。
33. 权利要求 31 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{15}$  为甲基。
34. 权利要求 31 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{14}$  为氢,  $R^{15}$  为甲基;或者  $R^{14}$  和  $R^{15}$  为甲基。
35. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  为  $-NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$ 。
36. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  为  $-NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ 。
37. 权利要求 36 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  为氢。
38. 权利要求 36 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立选自氢、Me、Et、Bu 和 i-Pr。
39. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  为  $-NR^{22}SO_2R^{23}$ 。

40. 权利要求 39 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{23}$  为甲基。

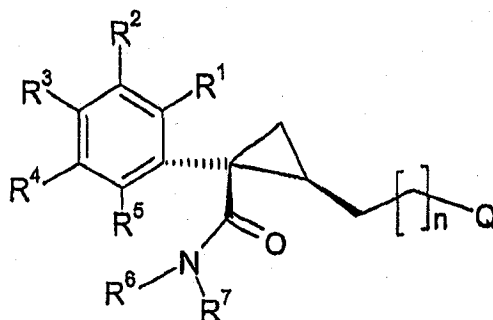
41. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  为  $-\text{COR}^{24}$ 。

42. 权利要求 41 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{24}$  为甲基。

43. 权利要求 24 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $R^{13}$  为  $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 。

44. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中  $n = 0$ 。

45. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其中所述式 I 化合物为 (1S,2R)- 异构体,即所述化合物具有式 IA 所示的绝对构型



(IA)。

46. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐,其选自:

1a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

2a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

7a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

9a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

10a. (1S,2R)-2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

12a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

13a. (1S,2R)-1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

14a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

15a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

18a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

19a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

21a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

22a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

24a. (1S,2R)-2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

26a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

28a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

31a. (1S,2R)-1-(4-氟-苄基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

33a. (1S,2R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-甲酰胺；

36a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

37a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

39a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；

40a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

41a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

42a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

43a. (1S,2R)-1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

44a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

45a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

46a. (1S,2R)-1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

47a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

49a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氟-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

50a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二

氟-苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

51a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

52a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苄基)-2-[4-苄基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

53a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

55a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苄基)-2-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

56a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-(1-甲基-1-苄基-乙基)-甲酰胺;

57a. (1S,2R)-2-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-乙基-甲酰胺;

58a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷甲酸苄基-甲基-酰胺-([R]-1-苄基-乙基)酰胺;

59a. (1R,2S)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

60a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

61a. (1S,2S)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

62a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苄基-乙基)-甲酰胺;

63a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苄基-乙基)-甲酰胺;

66a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-苄基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

67a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苄基)-2-[4-苄基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苄基-乙基)-甲酰胺;

69a. (1S,2R)-1-苄基-2-[4-苄基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

70a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-苄基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

72a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氟苄基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

73a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氟苄基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

75a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟苄基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

77a. (1S,2R)-1-(4-氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

78a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

80a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

81a. (1S,2R)-1-(4-氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

82a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

83a. (1S,2R)-1-(3,4-二氟苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

86a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(3,4-二氯-苄基)-甲酰胺;

87a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(3,4-二甲氧基-苄基)-甲酰胺;

88a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-甲酰胺;

89a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

90a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

91a. (1S,2R)-2-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

92a. (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺;

93a. (1S,2R)-2-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

94a. (1S,2R)-2-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

95a. (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

96a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺;

97a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-甲酰胺;

99a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-[1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-甲酰胺;

100a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苯基)-环

丙烷-N-(2-氯苄基)-甲酰胺；

101a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(3,4-二氯苄基)-甲酰胺；

102a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-苄基-甲酰胺；

103a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

104a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-对甲苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

105a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-间甲苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

106a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-间甲苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

107a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

108a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

109a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-对甲苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

110a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

111a. (1S,2R)-1-苯基-2-(4-苯基-4-脲基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

112a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-4-脲基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

113a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-(3-甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；

114a. (1S,2R)-2-[4-(3-甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

115a. (1S,2R)-N-(1-{2-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基甲酰基]-2-苯基-环丙基甲基}-4-苯基-哌啶-4-基)-乙二酰胺；

116a. (1S,2R)-N-(1-{2-[苄基-甲基-氨基甲酰基]-2-(3,4-二氯苯基)-环丙基甲基}-4-苯基-哌啶-4-基)-乙二酰胺；

117a. (1S,2R)-1-苯基-2-(4-甲磺酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；

118a. (1S,2R)-2-(4-甲磺酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

119a. (1S,2R)-{1-[2-((4-氟-苄基)-甲基-氨基甲酰基)-2-苯基-环丙基甲基]-4-苯基-哌啶-4-基}-氨基甲酸甲酯；

120a. (1S,2R)-1-(1-{2-[苄基-甲基-氨基甲酰基]-2-(3,4-二氯苯基)-环丙基甲基]-4-苄基-哌啶-4-基}-氨基甲酸甲酯)；

121a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯-苄基)-2-[4-(3,3-二甲基-脲基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

122a. (1S,2R)-1-苄基-2-[4-(3,3-二甲基-脲基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；

123a. (1S,2R)-2-[2-(4-乙酰氨基-4-苄基-1-哌啶-1-基)-乙基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

124a. (1S,2R)-2-[3-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基)-丙基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

125a. (1S,2R)-2-[4-(2-乙酰氨基-5-氟苯基)-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

126a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二甲基苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

127a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

128a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

129a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

130a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；

131a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基]-甲基]-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；

132a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；

或它们的盐。

47. 一种药物组合物,该组合物包含权利要求 1-46 中任一项定义的化合物。

48. 权利要求 1-46 中任一项定义的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病的药物中的用途:精神病、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、帕金森病、疼痛、惊厥、咳嗽、哮喘、气道高反应性、微脉管超敏反应、支气管收缩、肠道炎症、炎性肠病、高血压、水和电解质内环境不平衡、局部缺血、水肿、血浆外渗和肥胖症。

49. 权利要求 1-46 中任一项定义的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗精神分裂症的药物中的用途。

50. 权利要求 49 的用途,所述药物用于治疗精神分裂症阳性症状。

51. 权利要求 1-46 中任一项定义的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗中枢神经系统疾病的药物制剂中的用途。

## 作为 NK3 受体拮抗剂的环丙基衍生物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及作为 NK3 受体拮抗剂的新型化合物,因此这些化合物可用于治疗涉及 NK3 受体的疾病。

### [0002] 发明背景

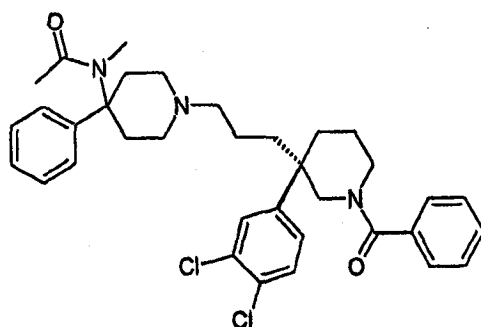
[0003] P 物质 (SP)、神经激肽 A (NKA) 和神经激肽 B (NKB) 三种速激肽广泛分布于整个外周神经系统和中枢神经系统。这些神经肽的生物学作用主要是通过结合并在随后活化这三种神经激肽受体 NK1、NK2 和 NK3 介导的。P 物质被认为是 NK1 受体的内源性配体,同样 NKA 和 NKB 被认为分别是 NK2 和 NK3 受体的内源性配体。但是,最新的数据表明,速激肽系统内存在交叉反应性,这可能在生理上相关的,因为 NKA 和 NKB 均能够有效结合并活化 NK1 受体 (有关综述参见 Maggi, CA 等:Trends Pharmacol Sci. 1997, 18, 第 351-5 页)。这三种受体亚型属于 G 蛋白偶联受体超家族,已经在不同的物种 (包括小鼠、大鼠和人) 克隆 (Nakanishi S:Annu Rev Neurosci. 1991, 14, 第 123-36 页)。

[0004] 这三种速激肽受体既在中枢又在外周表达。NK3 受体主要在中枢部位表达,包括皮质、纹状体、黑质致密部、腹侧被盖区、下丘脑、杏仁核和海马 (Stoessl AJ 等:Brain Res. 1990, 534, 第 1-7 页, Koutcherov Y 等:Neuroreport. 2000, 11, 第 3127-31 页)。在外周, NK3 受体表达的部位包括结肠、肾、肺和膀胱 (Regoli D 等:Trends Pharmacol Sci. 1988 年 8 月; 9(8):290-5, Kamali F:Curr Opin Investig Drugs. 2001 年 7 月; 2(7):950-6)。在中枢, NK3 受体表达于胆碱能神经元 (Chen LW 等:Neuroscience. 2001; 103(2):413-22)、去甲肾上腺素能神经元 (参考 Oury-Donat F 等:J Pharmacol Exp Ther. 1995, 274, 第 148-54 页) 和多巴胺能神经元 (Keegan KD 等:Br. J. Pharmacol. 1992, 105, 第 3-5 页)。与这些结果一致的是,有报道指出 NK3 受体的活化涉及调节不同的单胺递质,例如多巴胺和乙酰胆碱 (Marco N 等:Neuropeptides. 1998, 32, 第 481-8 页, Stoessl AJ 等:Brain Res. 1990, 517, 第 111-6 页)、去甲肾上腺素 (Jung M 等:Neuroscience. 1996, 74, 第 403-14 页) 和 5-羟色胺 (Stoessl AJ 等:Brain Res. 1990, 517, 第 111-6 页)。

[0005] 单胺系统的 NK3 受体介导调节作用支持 NK3 受体参与多种功能,包括记忆、学习、皮质功能以及行为控制 (Yip J 等:Br J Pharmacol. 1997, 122, 第 715-25 页, Ding YQ 等:J Comp Neurol. 1996, 364, 第 290-310 页, Mileusnic D 等:Neurobiol Aging. 1999, 20, 第 19-35 页), 并且证实 NK3 受体是各种心理疾病和神经疾病的靶 (Emonds-AltX 等:Can J Physiol Pharmacol. 2002, 80, 第 482-8 页, Kamali F, Curr Opin Investig Drugs. 2001, 2, 第 950-6 页, Langlois X 等:J Pharmacol Exp Ther. 2001, 299, 第 712-7 页)。实际上,有报道指出 NK3 受体参与调节焦虑症 (Ribeiro SJ 等:Neuropeptides. 1999, 33, 第 181-8 页)。

[0006] 此外,有报道指出 NK3 受体拮抗剂 SR142801 可有效治疗精神分裂症,尤其是阳性症状。SR142801 在例如 EP 673928 中有介绍。下面图示 SR142801 的结构 (Kamali F:Curr Opin Investig Drugs. 2001, Jul; 2(7):950-6)。

### [0007]



[0008] 已有报道指出,在体内中枢的NK3受体活化介导高血压和心动过速(Nagashima A等:Brain Res. 487,1989,第392-396页,Takano Y等:Brain Res. 1990,528,第231-7页,Picard P等:Br J Pharmacol. 1994,112,第240-9页),而外周的NK3受体活化介导低血压和心动过缓(Couture R等:Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1989,340,第547-57页)。其它体内研究指出NK3受体活化减少水、盐和醇摄入(Massi M等:Brain Res Bull. 1991,26,第155-60页;Massi M等:Neurosci Lett. 1988,92,第341-6页;Ciccocioppo R等:Brain Res Bull. 1994,33,第71-7页),NK3受体活化加上NK3受体定位到MCH神经元上支持NK3受体在调节食物摄取中的作用(Griffond B等:J Chem Neuroanat. 1997,12,第183-9页)。进一步的体内研究已证实NK3受体涉及水和电解质内环境平衡的肾调节(Yuan YD:Br J Pharmacol. 1997,120,第785-96页)。有报道指出NK3受体的活化抑制胃酸分泌(Improta G等:Peptides. 1991,12,第1433-4页)、引起口部运动障碍(Liminga U等:Pharmacol Biochem Behav. 1991,38,第617-20页)和水肿(Inoue H等:Inflamm Res. 1996,45,第316-23页)。

[0009] 有报道指出体外NK3活化具有促惊厥(proconvulsive)作用(Maubach KA等:Neuroscience. 1998,83,第1047-62页),并且介导局部缺血损伤的兴奋过度(Stumm R等:J Neurosci. 2001,21,第798-811页)。

[0010] 已经证实选择性高亲和力非肽NK3受体拮抗剂是抗伤害药(Fioramonti J等:Neurogastroenterol Motil. 2003,15,第363-9页,Couture R等:Life Sci. 2000,66,第51-65页,Julia V等:Gastroenterology. 1999,116,第1124-31页,Coudore-Civiale MA:European Journal of Pharmacology 1998,361,第175-184页)和镇痛药(Houghton AK等:Neuropharmacology. 2000,39,第133-40页)。另外,令人鼓舞的是研究证实NK3受体拮抗剂产生与抗内脏疼痛一致的作用预防便秘(Mayer EA等:Gastroenterology. 1999,116,第1250-2页,Julia V等:Gastroenterology. 1999,116,第1124-31页)。类似地,抑制NK3受体被认为预防炎性肠病的重要效应肠道炎症(Mazelin L等:Life Sci. 1998,63,第293-304页)、咳嗽、气道高反应性、微脉管超敏反应并减少支气管收缩(Daoui S等:Am J Respir Crit Care Med. 1998,158,第42-8页,Rumsey WL等:J Pharmacol Exp Ther. 2001,298,第307-15页,Daoui S等:Pulm Pharmacol Ther. 1997 10,第261-70页)。在多个报道中将抑制NK3受体作为治疗帕金森病的策略(Arenas E:J Neurosci. 1991,11,第2332-8页,Kernel ML等:J Neurosci. 2002,22,第1929-36页)。

[0011] 据此,临床前、体内和体外研究都支持NK3受体拮抗剂用于治疗或预防多种不同的疾病,所述疾病包括:精神分裂症、抑郁症、焦虑症、帕金森病、疼痛、惊厥、咳嗽、哮喘、气道高反应性、微脉管超敏反应、支气管收缩、肠道炎症、炎性肠病、高血压、水和电解质内环

境不平衡、局部缺血、水肿和血浆外渗。

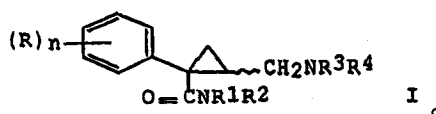
[0012] 因此,需要 NK3 受体拮抗剂。本发明现已找到这样的对 NK3 受体具有强亲和力的化合物。

[0013] 多个专利申请涉及公开作为 NK 受体拮抗剂的化合物,例如 EP474561、EP 512901 和 WO 03/051869。某些专利申请特别涉及公开作为 NK3 受体拮抗剂的化合物,例如 WO 9710211、US 5434158 和 EP 673928。US 5750549 公开了作为 NK1 受体拮抗剂的环戊烷衍生物。

[0014] 本发明化合物全是环丙基衍生物。正如下面的介绍,某些专利申请涉及不同的环丙烷衍生物。但是,这些专利申请没有涉及 NK3 受体或其它 NK 受体。

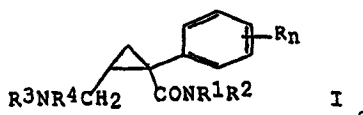
[0015] JP 03056415 介绍了用于治疗脑缺血的下式的环丙烷衍生物:

[0016]



[0017] EP 68999 介绍了用于治疗抑郁症的下式的环丙烷衍生物:

[0018]

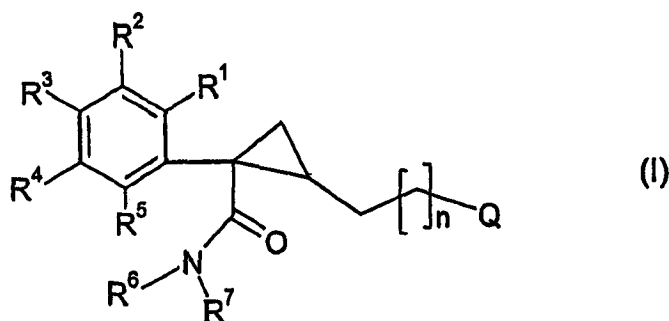


[0019] 发明概述

[0020] 本发明的目的是提供作为 NK3 受体拮抗剂的化合物。本发明部分化合物还对 NK1 和 / 或 NK2 受体具有亲和力。

[0021] 因此,本发明的一个方面涉及具有以下通式 I 的化合物或其盐,尤其是其药物可接受的酸加成盐:

[0022]



[0023] 其中各取代基如本文中定义。本发明特别提供这样的化合物的 (1S, 2R) - 异构体。

[0024] 此外,本发明提供药物组合物,该组合物包含本文定义的式 I 化合物或其药物可接受的盐。因此,本发明提供本文定义的式 I 化合物或其药物可接受的盐的医药用途。

[0025] 本发明还提供本文定义的式 I 化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病的药物中的用途:精神分裂症、精神病、抑郁症、焦虑症、帕金森病、疼痛、惊厥、咳嗽、哮喘、气道高反应性、微脉管超敏反应、支气管收缩、肠道炎症、炎性肠病、高血压、水和电解质内环境不平衡、局部缺血、水肿和血浆外渗。

[0026] 另外,本发明还提供治疗选自以下的疾病的方法:精神分裂症、精神病、抑郁症、焦

虑症、帕金森病、疼痛、惊厥、咳嗽、哮喘、气道高反应性、微脉管超敏反应、支气管收缩、肠道炎症、炎性肠病、高血压、水和电解质内环境不平衡、局部缺血、水肿和血浆外渗,所述方法包括给予治疗有效量的本文定义的式 I 化合物或其药物可接受的盐。

[0027] 发明详述

[0028] 定义

[0029] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0030] 术语“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基”是指 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基或 C<sub>2-6</sub>-炔基。

[0031] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有 1-6 个碳原子的支链或无支链的烷基,包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基和 2-甲基-1-丙基。

[0032] 术语“C<sub>2-6</sub>烯基”是指具有 2-6 个碳原子并包含一个双键的基团,包括但不限于乙烯基、丙烯基和丁烯基。

[0033] 术语“2-6 炔基”是指具有 2-6 个碳原子并包含一个三键的基团,包括但不限于乙炔基、丙炔基和丁炔基。

[0034] 术语“C<sub>3-8</sub>-环烷(烯)基”是指 C<sub>3-8</sub>-环烷基或 C<sub>3-8</sub>-环烯基。

[0035] 术语“C<sub>3-8</sub>-环烷基”是指具有 3-8 个碳原子的单环碳环或双环碳环,包括但不限于环丙基、环戊基、环己基等。

[0036] 术语“C<sub>3-8</sub>-环烯基”是指具有 3-8 个碳原子和一个双键的单环碳环或双环碳环,包括但不限于环丙烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0037] 在术语“C<sub>3-8</sub>-环烷(烯)基-C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基”中,术语“C<sub>3-8</sub>-环烷(烯)基”和“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基”的定义同上。

[0038] 术语“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基氧基”是指 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-O-,其中 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基的定义同上。

[0039] 术语“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-羰基”、“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-氨基羰基”和“二-(C<sub>1-6</sub>-烷基)氨基羰基”分别是指 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-CO-、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-NH-CO-和(C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基)<sub>2</sub>-N-CO-,其中 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基的定义同上。

[0040] 在“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-氨基”、“二-(C<sub>1-6</sub>-烷基)氨基”、“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基硫基”、“卤代-C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基”、“卤代-C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-磺酰基”、“卤代-C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-硫基”、“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基磺酰基”和“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基硫基”等术语中,术语“C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基”和“卤代”的定义同上。

[0041] 本文使用的术语“酰基”是指甲酰基、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基羰基、芳基羰基、芳基-C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基羰基、C<sub>3-8</sub>-环烷(烯)基羰基或 C<sub>3-8</sub>-环烷(烯)基-C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基-羰基,其中 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基和 C<sub>3-8</sub>-环烷(烯)基的定义同上,芳基的定义见下文。

[0042] 术语“硫代酰基”是其中的羰基被硫羰基置换的相应酰基。

[0043] 术语“芳基”是指碳环芳族基团,例如苯基或萘基,尤其是苯基,包括取代或未取代的碳环芳族基团。因而,芳基任选被一个或多个选自以下定义的取代基清单中的取代基取代。因此,术语本文定义的芳基是指任选取代的碳环芳族基团,例如苯基或萘基,这样所述芳族基团被一个或多个选自以下定义的取代基清单中的取代基(例如 C<sub>1-6</sub>-烷基或卤素)取代。芳基优选为单环或双环的。

[0044] 术语“杂芳基”是指含至少一个碳原子以及一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子的芳族基团。本文使用的术语“杂芳基”是指单环或双环杂环基团,包括但不限于吡啶基、噻吩基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基和呋喃基,尤其是嘧啶基、吡啶基和噻吩基。本文使用的术语杂芳基包括取代或未取代的杂芳基。由此,杂芳基任选被一个或多个选自以下定义的取代基清单中的取代基(例如 C<sub>1-6</sub>-烷基或卤素)取代。

[0045] 本文使用的术语“单环杂芳基”是指含 1-5 个碳原子和一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子 5-6 元芳族体系。

[0046] 因此,术语“杂芳基”是指 5 元单环,例如但不限于 1H-四唑基、3H-1,2,3-噁噻唑基、3H-1,2,4-噁噻唑基、3H-1,2,5-噁噻唑基、1,3,2-噁噻唑基、1,3,4-噁噻唑基、1,4,2-噁噻唑基、3H-1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、1,4,2-二噁唑基、3H-1,2,3-二噻唑基、3H-1,2,4-二噻唑基、1,3,2-二噻唑基、1,4,2-二噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、1H-咪唑基、1H-吡唑基、1H-吡咯基、呋喃基、噻吩基、1H-五唑。

[0047] 术语“杂芳基”还指 6 元单环,例如但不限于 1,2,3-噁噻嗪基、1,2,4-噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、4H-1,3,5-噁噻嗪基、1,4,2-噁噻嗪基、1,4,3-噁噻嗪基、1,2,3-二噁噻嗪基、1,2,4-二噁噻嗪基、4H-1,3,2-二噁噻嗪基、4H-1,3,5-二噁噻嗪基、1,4,2-二噁噻嗪基、2H-1,5,2-二噁噻嗪基、1,2,3-二噻嗪基、1,2,4-二噻嗪基、4H-1,3,2-二噻嗪基、4H-1,3,5-二噻嗪基、1,4,2-二噻嗪基、2H-1,5,2-二噻嗪基、2H-1,2,3-噁二嗪基、2H-1,2,4-噁二嗪基、2H-1,2,5-噁二嗪基、2H-1,2,6-噁二嗪基、2H-1,3,4-噁二嗪基、2H-1,3,5-噁二嗪基、2H-1,2,3-噻二嗪基、2H-1,2,4-噻二嗪基、2H-1,2,5-噻二嗪基、2H-1,2,6-噻二嗪基、2H-1,3,4-噻二嗪基、2H-1,3,5-噻二嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、2H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、2H-1,4-噁嗪基、2H-1,2-噻嗪基、2H-1,3-噻嗪基、2H-1,4-噻嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、2H-吡喃基、2H-噻喃基(thiiny1)。

[0048] 最后,术语“杂芳基”还指双环,例如但不限于 3H-1,2,3-苯并噁噻唑基、1,3,2-苯并二噁唑基、3H-1,2,3-苯并二噻唑基、1,3,2-苯并二噻唑基、苯并呋喃基、1,2,3-苯并噁二唑基、1,2,3-苯并噻二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、1H-苯并三唑基、1,2-苯并异噁唑基、2,1-苯并异噁唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噻唑基、2,1-苯并异噻唑基、苯并噻唑基、1H-苯并咪唑基、1H-吡唑基、3H-1,2-苯并氧硫杂环戊烯基、1,3-苯并氧硫杂环戊烯基、3H-2,1-苯并氧硫杂环戊烯基、3H-1,2-苯并二氧杂环戊烯基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、3H-1,2-苯并二硫杂环戊烯基、1,3-苯并二硫杂环戊烯基、1H-吡啶基、2H-异吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、1-苯并噻吩基、2-苯并噻吩基、1H-2,1-苯并噁嗪基、1H-2,3-苯并噁嗪基、2H-1,2-苯并噁嗪基、2H-1,3-苯并噁嗪基、2H-1,4-苯并噁嗪基、2H-3,1-苯并噁嗪基、1H-2,1-苯并噻嗪基、1H-2,3-苯并噻嗪基、2H-1,2-苯并噻嗪基、2H-1,3-苯并噻嗪基、2H-1,4-苯并噻嗪基、2H-3,1-苯并噻嗪基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基(phthalaziny1)、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、1H-2-苯并吡喃基、2H-1-苯并吡喃基、1H-2-苯并噻喃基或 2H-1-苯并噻喃基。

[0049] 术语“取代基清单”是指选自以下的取代基:卤素、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>-烷基(例如甲

基)、 $C_{1-6}$ -烷基氨基、二-( $C_{1-6}$ -烷基)氨基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基、氨基羰基、 $C_{1-6}$ -烷基氨基羰基、二-( $C_{1-6}$ -烷基)氨基羰基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $C_{1-6}$ -烷硫基、烷基磺酰基、羟基、三氟甲基、三氟甲基磺酰基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基氨基和  $C_{1-6}$ -烷基羰基  $C_{1-6}$ -烷基氨基。

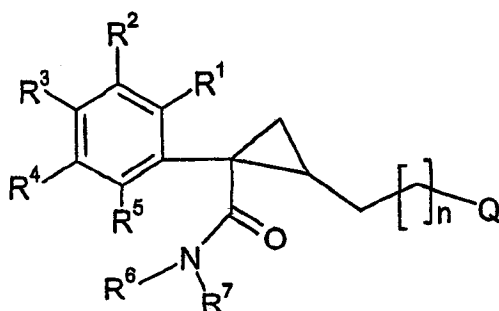
[0050] 根据具体情况,本文中连同疾病或病症一起使用的术语“治疗”还可包括预防。

[0051] 本发明化合物及其盐

[0052] 本发明涉及作为 NK3 受体拮抗剂的式 I 化合物。因此,这些产品可用于治疗某些疾病,例如精神分裂症、精神病、抑郁症、焦虑症或帕金森病。

[0053] 一方面,本发明涉及式 I 化合物或其盐,例如药物可接受的盐:

[0054]



(I)

[0055] 其中

[0056]  $-R^1-R^5$  独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烯基或  $C_{2-6}$ -炔基;例如甲基)、 $C_{3-8}$ -环烷(烯)基(例如  $C_{3-8}$ -环烷基)、 $C_{3-8}$ -环烷(烯)基- $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-6}$ -烷基)、氨基、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基氨基(例如  $C_{1-6}$ -烷基氨基)、二-( $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基)氨基(例如二-( $C_{1-6}$ -烷基)氨基)、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基羰基(例如  $C_{1-6}$ -烷基羰基)、氨基羰基、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基氨基羰基(例如  $C_{1-6}$ -烷基氨基羰基)、二-( $C_{1-6}$ -烷(烯)基)氨基羰基(例如二-( $C_{1-6}$ -烷基)氨基羰基)、羟基、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基氧基(例如  $C_{1-6}$ -烷氧基;例如甲氧基)、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基硫基(例如  $C_{1-6}$ -烷硫基,例如甲硫基)、卤代- $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如卤代- $C_{1-6}$ -烷基,例如三氟甲基)、卤代- $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基磺酰基(例如三氟甲基磺酰基)、卤代- $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基硫基(例如三氟甲基硫基)和  $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基磺酰基(例如  $C_{1-6}$ -烷基磺酰基);

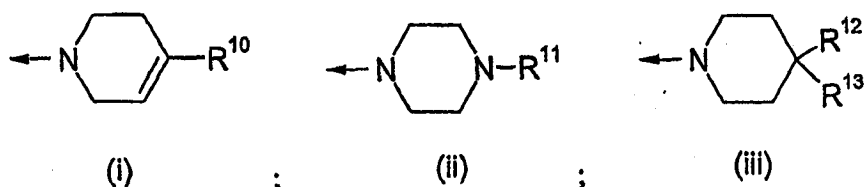
[0057]  $-R^6$  选自氢、卤代- $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如三氟甲基)、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $C_{1-6}$ -烷基(例如甲基)、 $C_{2-6}$ -烯基或  $C_{2-6}$ -炔基)、 $C_{3-8}$ -环烷(烯)基(例如  $C_{3-8}$ -环烷基)和  $C_{3-8}$ -环烷(烯)基- $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-6}$ -烷基);

[0058]  $-R^7$  为芳基或杂芳基;或者  $R^7$  为芳基- $CR^8R^9$ -, 其中  $R^8$  和  $R^9$  独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烯基或  $C_{2-6}$ -炔基;例如甲基)、 $C_{3-8}$ -环烷(烯)基(例如  $C_{3-8}$ -环烷基)和  $C_{3-8}$ -环烷(烯)基- $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-6}$ -烷基);

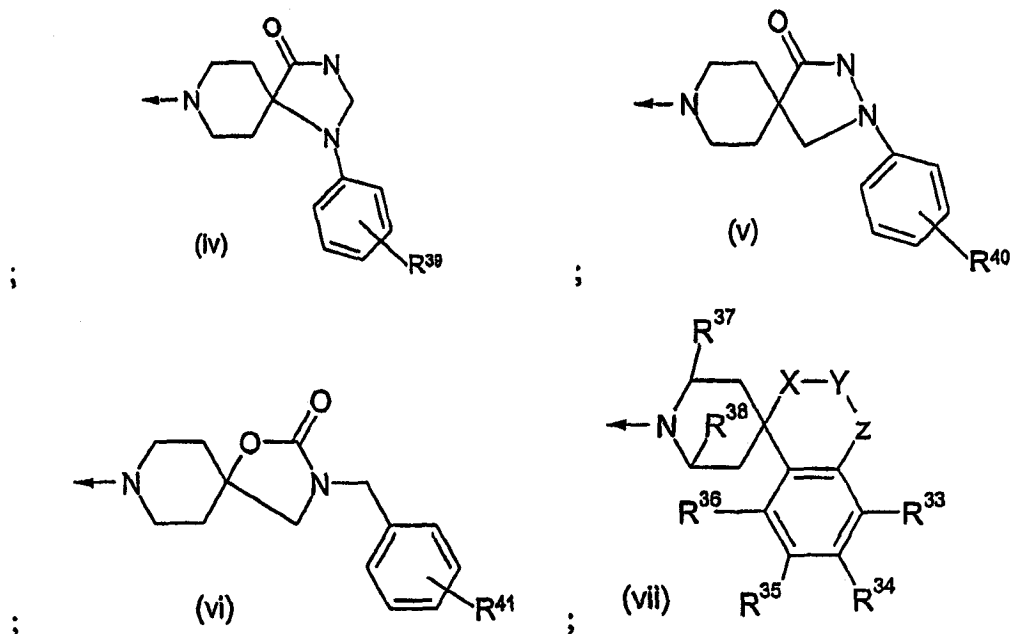
[0059]  $-n$  为 0、1 或 2;

[0060] Q 选自 (i)-(vii), 箭头指示连接点:

[0061]



[0062]

[0063] 其中  $R^{10}$  为任选取代的芳基；

[0064] 其中  $R^{11}$  选自任选取代的芳基或任选取代的苄基、卤代  $-C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基磺酰基(例如三氟甲基磺酰基)、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基磺酰基(例如  $C_{1-6}$ -烷基磺酰基)、芳基磺酰基、芳基酰基、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基羰基(例如  $C_{1-6}$ -烷基羰基)、氨基羰基、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基氨基羰基(例如  $C_{1-6}$ -烷基氨基羰基)和二- $(C_{1-6}$ -烷(烯)基)氨基羰基(例如二- $(C_{1-6}$ -烷基)氨基羰基)；

[0065] 其中  $R^{12}$  为任选取代的芳基；[0066] 其中  $R^{13}$  为氢、羟基、氰基或氨基,或为下列基团之一：

[0067]  $-NHC_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $-NHC_{1-6}$ -烷基、 $-NHC_{2-6}$ -烯基或  $-NHC_{2-6}$ -炔基；例如甲基)；

[0068]  $-N(C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基)<sub>2</sub>(例如  $-N(C_{1-6}$ -烷基)<sub>2</sub>)；

[0069]  $-NR^{14}COR^{15}$ , 其中  $R^{14}$  为氢或  $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基,  $R^{15}$  为  $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基或  $C_{3-8}$ -环烷(烯)基；

[0070]  $-NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$ , 其中  $R^{16}$  为氢或  $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基(例如  $C_{1-6}$ -烷基)或  $C_{3-8}$ -环烷基；或者  $R^{17}$  和  $R^{18}$  与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被  $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基取代(即未被取代的或被取代的)；

[0071]  $-NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ , 其中  $R^{19}$  为氢或  $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基,  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立选自氢和  $C_{1-6}$ -烷(烯/炔)基或  $C_{3-8}$ -环烷基；或者  $R^{20}$  和  $R^{21}$  与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基、哌嗪基或吗啉基,

[0072] 其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基取代(即未被取代的或被取代的);

[0073] -NR<sup>22</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, 其中 R<sup>22</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基或 C<sub>3-8</sub>-环烷基, R<sup>23</sup> 为氨基、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基或 C<sub>3-8</sub>-环烷基;

[0074] -COR<sup>24</sup>, 其中 R<sup>24</sup> 为 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基或 C<sub>3-8</sub>-环烷基;

[0075] -CONR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, 其中 R<sup>25</sup> 和 R<sup>26</sup> 独立选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基和 C<sub>3-8</sub>-环烷基;或者 R<sup>25</sup> 和 R<sup>26</sup> 与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基(尤其是 C<sub>1-6</sub>-烷基)取代(即未被取代的或被取代的);

[0076] -NHCOOR<sup>42</sup>, 其中 R<sup>42</sup> 为 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基或 C<sub>3-8</sub>-环烷(烯)基;

[0077] 其中 X、Y 和 Z 独立选自化学键; O; NR<sup>27</sup>; CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup> 和 S(O)<sub>m</sub>,

[0078] 其中 m 为 0、1 或 2;

[0079] 其中 R<sup>27</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基(例如 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基或 C<sub>2-6</sub>-炔基)、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基 -C<sub>1-6</sub>-烷基、三氟甲基、酰基、硫代酰基和三氟甲基磺酰基;或者

[0080] R<sup>27</sup> 为 R<sup>30</sup>SO<sub>2</sub>-、R<sup>30</sup>OCO- 或 R<sup>30</sup>SCO-, 其中 R<sup>30</sup> 为 C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基(例如 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基或 C<sub>2-6</sub>-炔基)、C<sub>3-8</sub>-环烷基或 C<sub>3-8</sub>-环烷基 -C<sub>1-6</sub>-烷基;或者

[0081] R<sup>27</sup> 为 R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>NCO- 或 R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>NCS-, 其中 R<sup>31</sup> 和 R<sup>32</sup> 独立选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基(例如 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基或 C<sub>2-6</sub>-炔基)、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基 -C<sub>1-6</sub>-烷基和芳基, 其中所述芳基任选被例如一个或多个选自 C<sub>1-6</sub>-烷基或卤素的取代基取代(即未被取代的或被取代的);或者 R<sup>31</sup> 和 R<sup>32</sup> 与它们所连接的氮原子一起构成吡咯烷基、哌啶基或全氢氮杂萘基;

[0082] 其中 R<sup>28</sup> 和 R<sup>29</sup> 独立选自氢、卤素(例如氟)、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基(例如 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基或 C<sub>2-6</sub>-炔基)、C<sub>3-8</sub>-环烷基和 C<sub>3-8</sub>-环烷基 -C<sub>1-6</sub>-烷基;

[0083] 其中 R<sup>33</sup>-R<sup>36</sup> 独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基(例如 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基或 C<sub>2-6</sub>-炔基)、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基 -烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>-烷基氨基、二-(C<sub>1-6</sub>-烷基)氨基、C<sub>1-6</sub>-烷基羰基、氨基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基氨基羰基、二-(C<sub>1-6</sub>-烷基)氨基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷硫基、羟基、卤代 -C<sub>1-6</sub>-烷(烯/炔)基(优选三氟甲基)、三氟甲基磺酰基和 C<sub>1-6</sub>-烷基磺酰基;

[0084] 其中 R<sup>37</sup>-R<sup>38</sup> 均为氢, 或者合并在一起为亚乙基链 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 形成氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛烷 - 基;

[0085] 其中 R<sup>39</sup>-R<sup>41</sup> 独立选自氢和本文定义的取代基清单;

[0086] 前提条件是 X、Y 和 Z 中仅仅一个可以为化学键, 并且两个相邻的 X、Y 或 Z 不可以同时选自 O 和 S。

[0087] 为了进一步说明本发明, 尤其对本发明化合物或其盐来讲, 以下 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 的非限制性实施方案属于本发明范围: R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢、卤素、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基、C<sub>3-8</sub>-环烷基 -C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷硫基和三氟甲基; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢和 C<sub>1-6</sub>-烷基; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢、Cl、F、氰基、甲基、甲氧基、甲硫基和三氟甲基; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 为氢; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢和卤素; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢、氯和氟; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢和氯; R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 独立选自氢和氟; R<sup>2</sup> 为氯且 R<sup>3</sup> 为氢、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 为氯、R<sup>2</sup> 为氟且 R<sup>3</sup> 为氢、或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 为氟, 其中其余的 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 可以为例如氢

或者它们还可以被上述清单的取代基取代； $R^1-R^5$  中至少一个为 F 或 Cl，例如本发明化合物的  $R^3$  为 F 或 Cl； $R^1-R^5$  独立选自 H 和氰基； $R^1-R^5$  独立选自 H 和  $C_{1-6}$ -烷（烯/炔）基； $R^1-R^5$  独立选自 H 和  $C_{1-6}$ -烷基，例如甲基或乙基； $R^1-R^5$  独立选自 H 和  $C_{1-6}$ -烷（烯/炔）基氧基，优选  $C_{1-6}$ -烷氧基，例如甲氧基； $R^1-R^5$  独立选自 H 和  $C_{1-6}$ -烷硫基，例如甲硫基； $R^1-R^5$  独立选自 H 和三氟甲基； $R^1-R^5$  中至少 3 个为氢，例如  $R^1-R^5$  中 3 个、4 个或全部为氢； $R^1-R^5$  之一被取代，例如  $R^2$  或  $R^3$  位被例如卤素（例如 F 或 Cl）、 $C_{1-6}$ -烷基（例如甲基）、 $C_{1-6}$ -烷氧基（例如甲氧基）取代，而其余的  $R^1-R^5$  为氢； $R^1-R^5$  中有两个被取代，例如  $R^2$  和  $R^3$  位被例如选自卤素（例如 F 或 Cl）、 $C_{1-6}$ -烷基（例如甲基）、 $C_{1-6}$ -烷氧基（例如甲氧基）的基团取代，而其余的  $R^1-R^5$  为氢。

[0088] 为了进一步说明本发明，尤其对本发明化合物或其盐来讲，以下  $R^6$  的非限制性实施方案属于本发明范围： $R^6$  选自氢、卤代- $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -环烷基和  $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-6}$ -烷基； $R^6$  选自氢和  $C_{1-6}$ -烷（烯/炔）基； $R^6$  为氢； $R^6$  为  $C_{1-6}$ -烷基； $R^6$  为甲基； $R^6$  为乙基。

[0089] 当  $R^7$  为芳基或杂芳基时，应理解为芳基和杂芳基是本文中定义的芳基和杂芳基，并且可从定义基团中选择。

[0090] 本发明的一个方面涉及  $R^7$  为本文定义的芳基的式 (I) 化合物。为了进一步说明本发明，尤其对本发明化合物或其盐来讲，以下  $R^7$  的非限制性实施方案（ $R^7$  为芳基）属于本发明范围： $R^7$  是未取代的苯基； $R^7$  是被一个或多个取代基取代的（例如单取代或二取代的）苯基，所述取代基独立选自本文定义的取代基清单，包括例如卤素和  $C_{1-6}$ -烷基； $R^7$  是未取代的苯基， $R^6$  为氢； $R^7$  是未取代的苯基， $R^6$  为甲基。

[0091] 为了进一步说明本发明，尤其对本发明化合物或其盐来讲，以下  $R^7$  的非限制性实施方案（ $R^7$  为芳基- $CR^8R^9$ -）属于本发明范围： $R^8$  和  $R^9$  独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-8}$ -环烷基和  $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-6}$ -烷基； $R^8$  和  $R^9$  独立选自氢和  $C_{1-6}$ -烷基； $R^8$  和  $R^9$  独立选自氢和甲基； $R^8$  和  $R^9$  为氢； $R^8$  为氢， $R^9$  为甲基； $R^8$  和  $R^9$  为甲基。

[0092] 应当理解的是当  $R^7$  为“芳基- $CR^8R^9$ ”时，芳基- $CR^8R^9$ - 中的芳基是本文定义的芳基，即它可以具有例如一个或多个下述特征：所述芳基是单环或双环的；所述芳基是未被取代的；所述芳基是苯基；所述芳基是萘（基），所述芳基被一个或多个取代基取代，所述取代基优选选自卤素、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-8}$ -环烷基、 $C_{3-8}$ -环烷基- $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷基氨基、二- $(C_{1-6}$ -烷基)氨基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基、氨基羰基、 $C_{1-6}$ -烷基氨基羰基、二- $(C_{1-6}$ -烷基)氨基羰基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基- $C_{1-6}$ -烷基氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基（例如甲氧基）、 $C_{1-6}$ -烷硫基、羟基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基和三氟甲基磺酰基；所述芳基例如苯基是任选取代的苯基；所述芳基（例如苯基）是单取代或多取代的（例如二取代的），例如被卤素（例如氟或氯）和/或  $C_{1-6}$ -烷氧基（例如甲氧基）单取代或多取代（例如二取代）。

[0093] 在一个优选实施方案中， $R^7$  是选自苄基或取代的苄基的芳基- $CR^8R^9$ -，例如卤素取代的苄基 [例如 4-卤代苄基（例如 4-氟苄基）或 2-卤代-苄基（例如 2-氯-苄基）或 3,4-二氯-苄基酰胺]、3,4-二甲氧基-苄基酰胺、甲基-1-苄基-乙基、甲基-1-(4-甲氧基苄基)-乙基或萘-1-基甲基。

[0094] 本发明进一步的实施方案涉及  $R^6$  为氢或甲基的式 I 化合物。

[0095] 本发明的其它方面涉及 Q 为 (i) 的式 I 化合物。本发明的一个方面涉及这样的本发明实施方案:其中 Q 为 (i),  $R^{10}$  的芳基选自本文定义的芳基。

[0096] 在进一步的实施方案中,本发明涉及 Q 为 (ii) 的本发明化合物或其盐。优选  $R^{11}$  选自任选取代的(即取代或未取代的)芳基或任选取代的(即取代或未取代的)苄基、三氟甲基磺酰基、 $C_{1-6}$ -烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基酰基、 $C_{1-6}$ -烷基羰基、氨基羰基、 $C_{1-6}$ -烷基氨基羰基和二-( $C_{1-6}$ -烷基)氨基羰基,其中所述芳基选自本文定义的芳基。所述苄基可以被一个或多个选自本文定义的取代基清单中的取代基取代。

[0097] 在进一步的实施方案中,本发明涉及 Q 为 (iii) 的本发明化合物或其盐。

[0098] 为了进一步说明本发明,尤其对本发明化合物或其盐来讲,以下  $R^{12}$  的非限制性实施方案属于本发明范围: $R^{12}$  是本文定义的芳基; $R^{12}$  是未取代的苯基; $R^{12}$  为被一个或多个取代基取代的(例如单取代或二取代的)苯基,所述取代基优选选自本文定义的取代基清单; $R^{12}$  的芳基(例如苯基)被一个或多个(例如一个或两个)选自卤素和三氟甲基的取代基取代; $R^{12}$  的芳基(例如苯基)被至少一个氯或至少一个氟以及至少一个三氟甲基取代; $R^{12}$  的芳基(例如苯基)被一个 C1 和一个三氟甲基取代; $R^{12}$  为 4-氯-3-三氟甲基-苯基。

[0099] Q 为 (iii) 的本发明化合物的以下实施方案也属于本发明范围: $R^{12}$  是被一个或多个选自卤素和氨基酰基的取代基取代的芳基,  $R^{13}$  为氢; $R^{12}$  是被一个或多个取代基取代的(例如单取代或二取代的)苯基,所述取代基选自卤素和氨基酰基,  $R^{13}$  为氢。

[0100] 在一个实施方案中,当 Q 为 (iii) 时,  $R^{13}$  为羟基。在一个优选实施方案中,  $R^{12}$  为 4-氯-3-三氟甲基-苯基,  $R^{13}$  为羟基。

[0101] 在 (iii) 的进一步的实施方案中,  $R^{13}$  为  $-NR^{14}COR^{15}$ , 其中  $R^{14}$  和  $R^{15}$  如本文中定义。为了进一步说明本发明,尤其对本发明化合物或其盐来讲,以下  $R^{13}$  的非限制性实施方案属于本发明范围: $R^{14}$  为氢; $R^{14}$  为甲基; $R^{15}$  为甲基; $R^{14}$  为氢或  $C_{1-6}$ -烷基,  $R^{15}$  为  $C_{1-6}$ -烷基或  $C_{3-8}$ -环烷基; $R^{14}$  为 H 或  $CH_3$ ; $R^{15}$  为  $CH_3$ ; $R^{14}$  为氢,  $R^{15}$  为甲基; $R^{14}$  和  $R^{15}$  为甲基。

[0102] 在 (iii) 的进一步的实施方案中,  $R^{13}$  为  $-NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$ , 其中  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  如本文中定义。为了进一步说明本发明,尤其对本发明化合物或其盐来讲,以下  $R^{13}$  的非限制性实施方案也属于本发明范围: $R^{16}$  为氢或  $C_{1-6}$ -烷基,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基和  $C_{3-8}$ -环烷基; $R^{16}$  为氢或  $C_{1-6}$ -烷基,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基、哌嗪基或吗啉基,其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被  $C_{1-6}$ -烷基(例如甲基)取代; $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  为氢(即乙二酰胺,  $-NHC(=O)CONH_2$ );  $R^{16}$  为  $C_{1-6}$ -烷基,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  为氢(即  $N-C_{1-6}$ -烷基乙二酰胺);  $R^{16}$  和  $R^{17}$  为氢,  $R^{18}$  为  $C_{1-6}$ -烷基(即  $N'-C_{1-6}$ -烷基-N-乙二酰胺);  $R^{16}$  和  $R^{17}$  为  $C_{1-6}$ -烷基,  $R^{18}$  为氢(即  $N'-C_{1-6}$ -烷基-N- $C_{1-6}$ -烷基-乙二酰胺);  $R^{16}$  为氢,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  为  $C_{1-6}$ -烷基(例如甲基)(即  $N'$ ,  $N'-二-(C_{1-6}-烷基)-N-乙-二酰胺$ );  $R^{16}$  为氢,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  为甲基;  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  为  $C_{1-6}$ -烷基(即  $N'$ ,  $N'-二-(C_{1-6}-烷基)-N-C_{1-6}-烷基乙二酰胺$ )。

[0103] 在 (iii) 的进一步的实施方案中,  $R^{13}$  为  $-NR^{19}CONR^{20}R^{21}$ , 其中  $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  如本文中定义。为了进一步说明本发明,尤其对本发明化合物或其盐来讲,以下  $R^{13}$  的非限制性实施方案也属于本发明范围: $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基和  $C_{3-8}$ -环烷基; $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立选自氢和  $C_{1-6}$ -烷基; $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  为氢; $R^{19}$  为  $C_{1-6}$ -烷基,  $R^{20}$  和  $R^{21}$  为氢; $R^{19}$  和  $R^{20}$  为氢,  $R^{21}$  为  $C_{1-6}$ -烷基; $R^{19}$  和  $R^{20}$  独立选自  $C_{1-6}$ -烷基,  $R^{21}$  为 H; $R^{19}$  为 H,  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立选自  $C_{1-6}$ -烷基;或者  $R^{19}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立选自  $C_{1-6}$ -烷基; $R^{19}$  为 H,  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立选自氢、Me、Et、Bu

和 i-Pr。

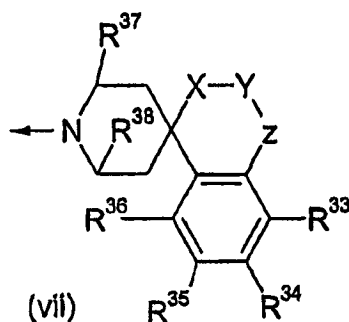
[0104] 在 (iii) 的进一步的实施方案中,  $R^{13}$  为  $-NR^{22}SO_2R^{23}$ , 其中  $R^{22}$  和  $R^{23}$  如本文中定义。为了进一步说明本发明, 尤其对本发明化合物或其盐来讲, 以下  $R^{13}$  的非限制性实施方案也属于本发明范围:  $R^{22}$  为氢、 $C_{1-6}$ -烷基或  $C_{3-8}$ -环烷基,  $R^{23}$  为氨基、 $C_{1-6}$ -烷基或  $C_{3-8}$ -环烷基;  $R^{22}$  为氢,  $R^{23}$  为  $C_{1-6}$ -烷基 (例如甲基) (即 N-( $C_{1-6}$ -烷基磺酰胺), 或者  $R^{22}$  和  $R^{23}$  独立选自  $C_{1-6}$ -烷基 (例如甲基), 即 N- $C_{1-6}$ -烷基 ( $C_{1-6}$ -烷基磺酰胺);  $R^{22}$  为氢;  $R^{23}$  为甲基;  $R^{22}$  和  $R^{23}$  为甲基;  $R^{22}$  为氢,  $R^{23}$  为甲基。

[0105] 在 (iii) 的进一步的实施方案中,  $R^{13}$  为  $-COR^{24}$ , 其中  $R^{24}$  如本文中定义。尤其对本发明化合物或其盐来讲, 以下  $R^{13}$  的非限制性实施方案也属于本发明范围:  $R^{24}$  为  $C_{1-6}$ -烷基;  $R^{24}$  为甲基。

[0106] 在 (iii) 的进一步的实施方案中,  $R^{13}$  为  $-CONR^{25}R^{26}$ , 其中  $R^{25}$  和  $R^{26}$  如本文中定义。为了进一步说明本发明, 尤其对本发明化合物或其盐来讲, 以下  $R^{13}$  的非限制性实施方案也属于本发明范围:  $R^{25}$  和  $R^{26}$  独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基和  $C_{3-8}$ -环烷基;  $R^{25}$  和  $R^{26}$  独立选自氢和甲基;  $R^{25}$  和  $R^{26}$  为氢;  $R^{25}$  和  $R^{26}$  为甲基;  $R^{25}$  为甲基,  $R^{26}$  为氢;  $R^{25}$  和  $R^{26}$  与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 其中所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被  $C_{1-6}$ -烷基取代, 在优选实施方案中, 所述哌啶基、哌嗪基和吗啉基是未被取代的;  $R^{25}$  和  $R^{26}$  与它们所连接的氮原子一起构成哌啶基, 其中所述哌啶基任选被  $C_{1-6}$ -烷基取代, 但是优选哌啶基是未被取代的。

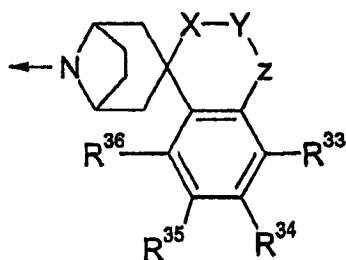
[0107] 在进一步的实施方案中, 本发明涉及如上所述的 Q 为 (vii) 的本发明化合物或其盐。

[0108]



[0109] 为了进一步说明本发明, 以下 (vii) 的非限制性实施方案属于本发明范围: Y 为化学键, X 和 Z 独立选自 O、 $NR^{27}$  和  $CR^{28}R^{29}$  和  $S(O)_m$ , 前提条件是 X 和 Z 不可以同时选自 O 和 S; Y 为化学键, X 和 Z 独立选自  $CR^{28}R^{29}$  和  $NR^{27}$ ; X 为  $CR^{28}R^{29}$ , Y 为化学键, Z 为  $NR^{27}$ ; X 为  $CR^{28}R^{29}$ , Y 为化学键, Z 为 O; X 为 O, Y 为化学键, Z 为  $CR^{28}R^{29}$ ;  $R^{28}$  和  $R^{29}$  为氢;  $R^{27}$  为酰基, 例如  $C_{1-6}$ -烷基羰基; Z 为  $NR^{27}$ , 其中  $R^{27}$  为  $C_{1-6}$ -烷基羰基, 例如  $-COCH_3$ ; X 为  $CR^{28}R^{29}$ , 其中  $CR^{28}$  和  $R^{29}$  为氢, Y 为化学键, Z 为  $-NR^{27}$ , 其中所述  $R^{27}$  为  $-COCH_3$ ;  $R^{27}$  选自  $R^{30}SO_2-$ 、 $R^{30}OCO-$  和  $R^{30}SCO-$ ;  $R^{27}$  为  $R^{30}SO_2$ ;  $R^{30}$  为  $C_{1-6}$ -烷基, 例如甲基; X 为  $CR^{28}R^{29}$ , Y 为化学键, Z 为  $NR^{27}$ , 优选  $R^{28}$  和  $R^{29}$  为氢;  $R^{27}$  为  $R^{31}R^{32}NCO-$  或  $R^{30}R^{31}NCS-$ ; Y 为化学键;  $R^{33}-R^{36}$  独立选自氢和卤素, 例如氯或氟;  $R^{33}-R^{36}$  全为氢;  $R^{37}$  和  $R^{38}$  均为氢;  $R^{37}-R^{38}$  合并在一起为亚乙基链  $-CH_2-CH_2-$ , 形成下图所示的氮杂-双环 [3.2.1] 辛烷-基。

[0110]



[0111] 在化合物 (I) 的进一步的实施方案中, Q 为 (iv)。为了进一步说明本发明, 以下 (iv) 的非限制性实施方案属于本发明范围:  $R^{39}$  选自氢和卤素;  $R^{39}$  在所有位置都为氢, 即相应的苯基是未被取代的; 相应的苯基仅在一个或两个位置被  $R^{39}$  取代基取代,  $R^{39}$  选自本文定义的“取代基”清单, 例如卤素。

[0112] 在化合物 (I) 的进一步的实施方案中, Q 为 (v)。为了进一步说明本发明, 以下 (v) 的非限制性实施方案属于本发明范围:  $R^{40}$  选自氢或卤素;  $R^{40}$  在所有位置都为氢, 即相应的苯基是未被取代的; 相应的苯基仅在一个或两个位置被  $R^{40}$  取代基取代,  $R^{40}$  选自本文定义的“取代基清单”, 例如卤素。

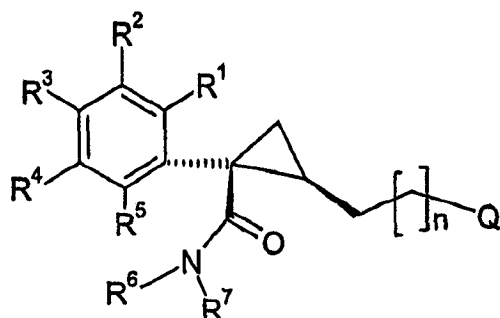
[0113] 在化合物 (I) 的进一步的实施方案中, Q 为 (vi)。为了进一步说明本发明, 以下 (vi) 的非限制性实施方案属于本发明范围:  $R^{41}$  选自氢和卤素;  $R^{41}$  在所有位置都为氢, 即相应的苯基是未被取代的; 相应的苯基仅在一个或两个位置被  $R^{41}$  取代基取代,  $R^{41}$  选自本文定义的取代基清单, 例如卤素。

[0114] 本发明化合物可以具有一个或多个不对称中心, 任何旋光异构体 (即对映异构体或非对映异构体), 无论是单独的、纯的或部分纯化的旋光异构体还是它们的任何混合物 (包括外消旋混合物) (即立体异构体混合物), 都已包括在本发明范围内。

[0115] 通式 I 化合物以其旋光异构体形式存在, 这样的旋光异构体也包括在本发明内。特别地, 具有绝对立体化学结构 (1S, 2R) 的本发明化合物也属于本发明, 要么为对映异构体, 要么为包含具有绝对立体化学结构 (1S, 2R) 的本发明化合物的混合物。

[0116] 因此, 本发明一个重要方面是式 I 化合物为 (1S, 2R)-异构体的本发明化合物或其盐, 即所述化合物具有式 IA 所示的绝对构型。

[0117]



(IA)

[0118] 本发明式 I 化合物或其盐可以是包含 (1S, 2R)-异构体 (即式 IA 所示的化合物) 的部分外消旋混合物, 或者可以是所述对映异构体, 即没有其它 3 种立体异构体。

[0119] 本发明又一实施方案涉及为 (1R, 2R)-异构体的式 I 化合物。

[0120] 本发明又一实施方案涉及为 (1R, 2S) 异构体的式 I 化合物。

[0121] 本发明又一实施方案涉及为 (1S, 2S) 异构体的式 I 化合物。

[0122] 根据上下文应当理解的是, 当指定对映异构体形式时, 则该化合物是在对映异构体过量的优选实施方案中。

[0123] 因此, 本发明的一个实施方案涉及具有以下的对映异构体过量的本发明化合物: 至少 60% (60% 对映异构体过量是指在所提及的混合物中 Va 与其对映异构体的比例为 80 : 20)、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 96%, 优选至少 98%。

[0124] 表述“包含式 1 的 (1S, 2R)- 异构体的立体异构体混合物”是指在进一步的实施方案中, 本发明化合物 (即产品) 可以为以下任何一种立体异构体混合物: 式 1 的 (1S, 2R)- 异构体和 (1R, 2R)- 异构体; 式 1 的 (1S, 2R)- 异构体和 (1R, 2S)- 异构体; 式 1 的 (1S, 2R)- 异构体和 (1S, 2R)- 异构体; 式 1 的 (1S, 2R)- 异构体和 (1S, 2S)- 异构体; 式 1 的 (1S, 2R)- 异构体和 (1R, 2R)- 异构体, 即由 2、3 或 4 种相应的立体异构体组成。

[0125] 外消旋体可以通过已知方法拆分为旋光对映体, 例如用旋光性酸分离其非对映异构体盐, 用碱处理释放旋光性胺化合物。将外消旋物拆分为旋光对映体的另一种方法是基于在旋光性基质上进行色谱法处理。本发明外消旋化合物还可通过分步结晶拆分为它们的旋光对映体。本发明化合物也可通过形成非对映异构体衍生物来拆分。可以使用本领域技术人员已知的拆分旋光异构体的其它方法。这样的方法包括以下文献介绍的方法: J. Jaques, A. Collet 和 S. Wilen “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, New York (1981)。旋光性化合物也可使用旋光性原料制备。

[0126] 此外, 当分子中存在双键或者完全或部分饱和环系时, 可形成分子几何异构体。任何几何异构体, 无论是单独的、纯的或部分纯化的几何异构体还是它们的混合物, 都已包括在本发明范围内。同样, 具有阻碍旋转的化学键的分子可形成几何异构体。这些几何异构体也包括在本发明范围内。

[0127] 另外, 本发明部分化合物可能以不同的互变异构体形式存在, 所述化合物能够形成的任何互变异构体形式已包括在本发明范围内。

[0128] 在式 I 化合物的进一步的实施方案中, 本发明化合物为任何一种下列化合物:

[0129] 1. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

[0130] 2. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

[0131] 3. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

[0132] 4. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

[0133] 5. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0134] 6. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0135] 7. 1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

- [0136] 8. 2-[1-甲磺酰基-螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0137] 9. 2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0138] 10. 2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0139] 11. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0140] 12. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0141] 13. 1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0142] 14. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0143] 15. 2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0144] 16. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0145] 17. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0146] 18. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0147] 19. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0148] 20. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0149] 21. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0150] 22. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0151] 23. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0152] 24. 2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0153] 25. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0154] 26. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0155] 27. 2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-咪唑-3,3'-(8'-氮杂-双环

- [3.2.1] 辛烷-8'-基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0156] 28.2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0157] 29.2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0158] 30.2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0159] 31.1-(4-氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0160] 32.2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0161] 33.1-(3,4-二氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-甲酰胺；
- [0162] 34.2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3,3'-(8'-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8'-基))-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0163] 35.2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0164] 36.1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0165] 37.2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0166] 38.2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0167] 39.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0168] 40.1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0169] 41.2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0170] 42.1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0171] 43.1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0172] 44.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0173] 45.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0174] 46.1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙

烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0175] 47. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0176] 48. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0177] 49. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氟-苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0178] 50. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氟-苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0179] 51. 2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0180] 52. 1-(3,4-二氯苄基)-2-[4-苄基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0181] 53. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0182] 54. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0183] 55. 1-(3,4-二氯苄基)-2-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0184] 56. 2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-(1-甲基-1-苄基-乙基)-甲酰胺；

[0185] 57. 2-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-乙基-甲酰胺

[0186] 58. 2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷甲酸苄基-甲基-酰胺-([R]-1-苄基-乙基)酰胺

[0187] 59. 2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0188] 60. 2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0189] 61. 2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0190] 62. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苄基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苄基-乙基)-甲酰胺；

[0191] 63. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苄基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苄基-乙基)-甲酰胺；

[0192] 64. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苄基-乙基)-甲酰胺；

[0193] 65. 2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苄基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苄基-乙基)-甲

酰胺；

[0194] 66. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0195] 67. 1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0196] 68. 2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0197] 69. 1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0198] 70. 2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0199] 71. 2-[1-甲磺酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0200] 72. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0201] 73. 2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0202] 74. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0203] 75. 2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0204] 76. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0205] 77. 1-(4-氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0206] 78. 2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0207] 79. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0208] 80. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0209] 81. 1-(4-氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0210] 82. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0211] 83. 1-(3,4-二氟苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0212] 84. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲

- 基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0213] 85.2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基]-甲基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0214] 86.1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(3,4-二氯-苄基)-甲酰胺；
- [0215] 87.1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(3,4-二甲氧基-苄基)-甲酰胺；
- [0216] 88.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-甲酰胺；
- [0217] 89.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0218] 90.1-苯基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0219] 91.2-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0220] 92.1-(4-氯苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0221] 93.2-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0222] 94.2-(4-苄基-哌嗪-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0223] 95.1-(4-氯苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0224] 96.1-苯基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0225] 97.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苄基)-环丙烷-N-苄基-甲酰胺；
- [0226] 98.2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基]-甲基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(2-氟-苄基)-甲酰胺；
- [0227] 99.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-[1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-甲酰胺；
- [0228] 100.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苄基)-环丙烷-N-(2-氯苄基)-甲酰胺；
- [0229] 101.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苄基)-环丙烷-N-(3,4-二氯苄基)-甲酰胺；
- [0230] 102.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯-苄基)-环丙烷-N-甲基-N-苄基-甲酰胺；
- [0231] 103.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-甲氧基-苄基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0232] 104.2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-对甲苯基-环丙

烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0233] 105. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-间甲苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0234] 106. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-间甲苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0235] 107. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0236] 108. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0237] 109. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-对甲苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0238] 110. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0239] 111. 1-苯基-2-(4-苯基-4-脲基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0240] 112. 1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-4-脲基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0241] 113. 1-苯基-2-[4-(3-甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0242] 114. 2-[4-(3-甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0243] 115. N-(1-{2-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基甲酰基]}-2-苯基-环丙基甲基)-4-苯基-哌啶-4-基)-乙二酰胺；

[0244] 116. N-(1-{2-[苄基-甲基-氨基甲酰基]}-2-(3,4-二氯苯基)-环丙基甲基)-4-苯基-哌啶-4-基)-乙二酰胺；

[0245] 117. 1-苯基-2-(4-甲烷磺酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0246] 118. 2-(4-甲烷磺酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0247] 119. {1-[2-((4-氟-苄基)-甲基-氨基甲酰基)]-2-苯基-环丙基甲基}-4-苯基-哌啶-4-基)-氨基甲酸甲酯；

[0248] 120. (1-{2-[苄基-甲基-氨基甲酰基]}-2-(3,4-二氯苯基)-环丙基甲基)-4-苯基-哌啶-4-基)-氨基甲酸甲酯；

[0249] 121. 1-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-(3,3-二甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0250] 122. 1-苯基-2-[4-(3,3-二甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0251] 123. 2-[2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基)-乙基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0252] 124. 2-[3-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0253] 125. 2-[4-(2-乙酰氨基-5-氟苯基)-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0254] 126. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二甲基苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0255] 127. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0256] 128. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0257] 129. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0258] 130. 1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；

[0259] 131. 1-(3,4-二氯苯基)-2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；

[0260] 132. 1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；

[0261] 或它们的盐,例如药物可接受的盐。

[0262] 在式 I 的更优选实施方案中,所述化合物为任何一种下列化合物:

[0263] 1a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0264] 2a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0265] 3a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0266] 4a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0267] 5a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0268] 6a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0269] 7a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0270] 8a. (1S,2R)-2-[1-甲磺酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0271] 9a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-苄基

基-N-甲基-甲酰胺；

[0272] 10a. (1S,2R)-2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0273] 11a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0274] 12a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0275] 13a. (1S,2R)-1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0276] 14a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0277] 15a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0278] 16a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0279] 17a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0280] 18a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0281] 19a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0282] 20a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0283] 21a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0284] 22a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0285] 23a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0286] 24a. (1S,2R)-2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-羟基-哌啶-1-基甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0287] 25a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0288] 26a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0289] 27a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3,3'-(8'-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8'-基)]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0290] 28a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0291] 29a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0292] 30a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0293] 31a. (1S,2R)-1-(4-氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0294] 32a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0295] 33a. (1S,2R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-甲酰胺;

[0296] 34a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3,3'-(8'-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8'-基)]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0297] 35a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0298] 36a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

[0299] 37a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;

[0300] 38a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0301] 39a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0302] 40a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0303] 41a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0304] 42a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0305] 43a. (1S,2R)-1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0306] 44a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0307] 45a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

[0308] 46a. (1S,2R)-1-(4-氯-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;

- [0309] 47a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氯-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0310] 48a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0311] 49a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氟-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0312] 50a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0313] 51a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0314] 52a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0315] 53a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0316] 54a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0317] 55a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0318] 56a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(1-甲基-1-苯基-乙基)-甲酰胺;
- [0319] 57a. (1S,2R)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-乙基-甲酰胺;
- [0320] 58a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷甲酸苄基-甲基-酰胺-([R]-1-苯基-乙基)酰胺;
- [0321] 59a. (1R,2S)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0322] 60a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0323] 61a. (1S,2S)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0324] 62a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;
- [0325] 63a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;
- [0326] 64a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苯基-乙基)-甲酰胺;
- [0327] 65a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([R]-1-苯基-乙基)-甲

酰胺；

[0328] 66a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；

[0329] 67a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0330] 68a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0331] 69a. (1S,2R)-1-苯基-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0332] 70a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0333] 71a. (1S,2R)-2-[1-甲磺酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0334] 72a. (1S,2R)-2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0335] 73a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0336] 74a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0337] 75a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0338] 76a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0339] 77a. (1S,2R)-1-(4-氟-苄基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-([S]-1-苯基-乙基)-甲酰胺；

[0340] 78a. (1S,2R)-2-(4-乙酰基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0341] 79a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氯苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0342] 80a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0343] 81a. (1S,2R)-1-(4-氟-苄基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0344] 82a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0345] 83a. (1S,2R)-1-(3,4-二氟苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(2-氯-苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0346] 84a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌

- 啉 -1' -基 -甲基 ]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷 -N-(2-氯 -苄基)-N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0347] 85a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基 -5-氟 -螺 [2,3-二氢 -1H-吡啶 -3-基 -3,4' -哌啉 -1' -基 -甲基 ]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷 -N-(2-氯 -苄基)-N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0348] 86a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-环丙烷 -N-(3,4-二氯 -苄基)-甲酰胺 ;
- [0349] 87a. (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-环丙烷 -N-(3,4-二甲氧基 -苄基)-甲酰胺 ;
- [0350] 88a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷 -N-苄基 -甲酰胺 ;
- [0351] 89a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷 -N-(1-甲基 -1-苄基 -乙基)-甲酰胺 ;
- [0352] 90a. (1S,2R)-1-苄基 -2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪 -1-基甲基]-环丙烷 -N-苄基 -N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0353] 91a. (1S,2R)-2-(4-苄基 -哌嗪 -1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷 -N-(4-氟 -苄基)-N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0354] 92a. (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪 -1-基甲基]-环丙烷 -N-(4-氟苄基)-N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0355] 93a. (1S,2R)-2-(4-苄基 -哌嗪 -1-基甲基)-1-(4-氯苯基)-环丙烷 -N-苄基 -N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0356] 94a. (1S,2R)-2-(4-苄基 -哌嗪 -1-基甲基)-1-苄基 -环丙烷 -N-苄基 -N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0357] 95a. (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪 -1-基甲基]-环丙烷 -N-苄基 -N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0358] 96a. (1S,2R)-1-苄基 -2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌嗪 -1-基甲基]-环丙烷 -N-(4-氟苄基)-N-甲基 -甲酰胺 ;
- [0359] 97a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(3,4-二氯 -苄基)-环丙烷 -N-苄基 -甲酰胺 ;
- [0360] 98a. (1S,2R)-2-[1-乙酰基 -5-氟 -螺 [2,3-二氢 -1H-吡啶 -3-基 -3,4' -哌啉 -1' -基 -甲基 ]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷 -N-(2-氟 -苄基)-甲酰胺 ;
- [0361] 99a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷 -N-甲基 -N-[1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-甲酰胺 ;
- [0362] 100a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(3,4-二氯 -苄基)-环丙烷 -N-(2-氯苄基)-甲酰胺 ;
- [0363] 101a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(3,4-二氯 -苄基)-环丙烷 -N-(3,4-二氯苄基)-甲酰胺 ;
- [0364] 102a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(3,4-二氯 -苄基)-环丙烷 -N-甲基 -N-苄基 -甲酰胺 ;
- [0365] 103a. (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基 -4-苄基 -哌啉 -1-基甲基)-1-(4-甲氧基 -苄基)-环丙烷 -N-(4-氟 -苄基)-N-甲基 -甲酰胺 ;

- [0366] 104a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-对甲苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0367] 105a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-间甲苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0368] 106a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-间甲苯基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0369] 107a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0370] 108a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0371] 109a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-对甲苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0372] 110a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-甲氧基-苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0373] 111a. (1S, 2R)-1-苯基-2-(4-苯基-4-脲基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0374] 112a. (1S, 2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-4-脲基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0375] 113a. (1S, 2R)-1-苯基-2-[4-(3-甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0376] 114a. (1S, 2R)-2-[4-(3-甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0377] 115a. (1S, 2R)-N-(1-{2-[4-氟-苄基]-甲基-氨基甲酰基})-2-苯基-环丙基甲基)-4-苯基-哌啶-4-基)-乙二酰胺；
- [0378] 116a. (1S, 2R)-N-(1-{2-[苄基-甲基-氨基甲酰基]-2-(3,4-二氯苯基)}-环丙基甲基)-4-苯基-哌啶-4-基)-乙二酰胺；
- [0379] 117a. (1S, 2R)-1-苯基-2-(4-甲烷磺酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0380] 118a. (1S, 2R)-2-(4-甲烷磺酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0381] 119a. (1S, 2R)-(1-[2-((4-氟-苄基)-甲基-氨基甲酰基)-2-苯基-环丙基甲基]-4-苯基-哌啶-4-基)-氨基甲酸甲酯；
- [0382] 120a. (1S, 2R)-(1-{2-[苄基-甲基-氨基甲酰基]-2-(3,4-二氯苯基)}-环丙基甲基)-4-苯基-哌啶-4-基)-氨基甲酸甲酯；
- [0383] 121a. (1S, 2R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-(3,3-二甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺；
- [0384] 122a. (1S, 2R)-1-苯基-2-[4-(3,3-二甲基-脲基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0385] 123a. (1S, 2R)-2-[2-(4-乙酰氨基-4-苯基-1-哌啶-1-基)-乙基]-1-(3,4-二

- 氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0386] 124a. (1S, 2R)-2-[3-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0387] 125a. (1S, 2R)-2-[4-(2-乙酰氨基-5-氟苯基)-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0388] 126a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二甲基苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0389] 127a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0390] 128a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-氯苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0391] 129a. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3-氟苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺；
- [0392] 130a. (1S, 2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；
- [0393] 131a. (1S, 2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；
- [0394] 132a. (1S, 2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丙烷-N-甲基-N-(萘-1-基甲基)-甲酰胺；
- [0395] 或它们的盐,例如药物可接受的盐。
- [0396] 在式 I 的进一步的实施方案中,所述化合物为任何一种下列化合物：
- [0397] 5b. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0398] 6b. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0399] 19b. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氟-苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0400] 20b. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氟苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0401] 38b. 2-[1-乙酰基-5-氟螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(4-氟苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0402] 40b. 1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0403] 41b. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺；
- [0404] 58b. 2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷甲酸苄基-甲基-酰胺-(1-苯基-乙基)酰胺；
- [0405] 62b. (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯

基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0406] 63b. 2-[4-(乙酰基-甲基-氨基)-4-苯基-哌啶-1-基甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0407] 64b. 2-[1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0408] 65b. 2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0409] 67b. 1-(3,4-二氯苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0410] 68b. 2-[1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3-基-3,4'-哌啶-1'-基-甲基]-1-(3,4-二氯苯基)-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0411] 77b. 1-(4-氟-苯基)-2-[4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基甲基]-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基-乙基)-甲酰胺;

[0412] 或它们的盐,例如药物可接受的盐。

[0413] 本发明还包括选自 5b、6b、19b、20b、38b、40b、41b、58b、62b、63b、64b、65b、67b、68b、77b 的并且为 (1S,2R)-异构体(即具有式 IA 所示的绝对构型)的化合物;或其盐,例如药物可接受的盐。

[0414] 本发明的其它方面涉及为 (1R,2R)-异构体(即与式 IA 的 (1S,2R)-异构体相反)的本发明式 I 化合物。

[0415] 本发明的其它方面涉及为 (1S,2S)-异构体(即与式 IA 的 (1S,2R)-异构体相反)的本发明式 I 化合物。

[0416] 本发明的其它方面涉及为 (1R,2S)-异构体(即与式 IA 的 (1S,2R)-异构体相反)的本发明式 I 化合物。

[0417] 本发明还包括本发明化合物的盐,特别是药物可接受的盐。这样的盐包括药物可接受的酸加成盐、药物可接受的金属盐、铵盐和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。

[0418] 合适无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸等。

[0419] 合适有机酸的实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲烷磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、扑姆酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸以及 8-卤代茶碱(例如 8-溴茶碱)等。药物可接受的无机酸或有机酸的其它实例包括 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2(通过引用结合到本文)列出的药物可接受的盐。

[0420] 金属盐的实例包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐等。

[0421] 铵盐和烷基化铵盐的实例包括铵盐、甲基铵盐、二甲基铵盐、三甲基铵盐、乙基铵盐、羟基乙基铵盐、二乙基铵盐、正丁基铵盐、仲丁基铵盐、叔丁基铵盐、四甲基铵盐等。

[0422] 本发明化合物能够形成的水合物也是药物可接受的酸加成盐。

[0423] 此外,本发明化合物可以为非溶剂化形式,也可是与药物可接受的溶剂(例如水、

乙醇等)的溶剂化形式。一般而言,对本发明目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0424] 本发明还包括本发明化合物的前体药物,前体药物在给予后通过代谢过程的化学转化,变成药学活性物质。一般而言,这样的前体药物将是通式(I)化合物的功能性衍生物,它很容易在体内转化为所需的式(I)化合物。例如“Design of Prodrugs”H. Bundgaard 编著,Elsevier,1985 中介绍了合适前体药物衍生物的常规选择及制备方法。

[0425] 本发明还包括本发明化合物的活性代谢物。

[0426] 本发明化合物(包括其盐)是人 NK3 结合亲和力( $K_i$ ) 在  $5\ \mu\text{M}$  或  $5\ \mu\text{M}$  以下、通常  $1\ \mu\text{M}$  或  $1\ \mu\text{M}$  以下、优选  $200\text{nM}$  或  $200\text{nM}$  以下的 NK3 受体拮抗剂,例如通过实施例 20 介绍的方法测量。

[0427] 本发明另一目的是提供具有这样活性的化合物(包括其盐):与现有技术的化合物相比,改善了一种或多种选自溶解度、代谢稳定性和生物利用度的参数。

[0428] 医药用途

[0429] 如上所述,本发明化合物是 NK3 受体拮抗剂,因此可以用于治疗涉及 NK3 受体的病症或疾病。

[0430] 本发明化合物和其盐可以用于治疗(包括预防)精神分裂症、精神病、抑郁症、焦虑症、帕金森病、疼痛、惊厥、咳嗽、哮喘、气道高反应性、微脉管超敏反应、支气管收缩、肠道炎症、炎性肠病、高血压、水和电解质内环境不平衡、局部缺血、水肿或血浆外渗。在一个优选实施方案中,本发明化合物及其盐可用作抗精神病药。

[0431] 由此,本发明化合物可以用于治疗中枢神经系统的疾病或病症。

[0432] 在本发明进一步的实施方案中,本发明化合物或其盐除具有本文介绍的 NK3 活性外,还可具有部分 NK1 和 / 或 NK2 活性。据此,本发明化合物及其盐还可用于治疗(包括预防)涉及 NK1 受体和 / 或 NK2 受体的疾病,尤其是呕吐、抑郁症或焦虑症。

[0433] 另一方面,本发明涉及用作药物的本发明化合物或其盐。

[0434] 本发明还涉及药物组合物,该组合物包含本发明化合物或其盐以及药物可接受的载体或稀释剂。所述组合物可以包含上述任何一种式 I 的实施方案。

[0435] 本发明还涉及本发明化合物或其盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗可受益于 NK 受体拮抗剂(尤其是 NK3 受体拮抗剂)的疾病或病症。所述药物可以包含上述任何一种式 I 的实施方案。

[0436] 本发明特别涉及本发明化合物或其盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗本文指出的任何疾病,包括精神病,特别是精神分裂症。

[0437] 一方面,本发明涉及本发明化合物或其盐治疗精神分裂症阳性症状的用途。

[0438] 此外,本发明还涉及本发明化合物或其盐在制备用于治疗或预防抑郁症或焦虑症的药物中的用途。本发明还涉及本发明化合物或其盐在制备用于治疗或预防帕金森病的药物中的用途。另外,本发明还涉及本发明化合物或其盐在制备用于治疗或预防惊厥的药物中的用途。

[0439] 本发明的又一方面涉及治疗或预防有生命的动物体(包括人)的以下疾病的方法:精神分裂症、精神病、抑郁症、焦虑症、帕金森病、疼痛、惊厥、咳嗽、哮喘、气道高反应性、微脉管超敏反应、支气管收缩、肠道炎症、炎性肠病、高血压、水和电解质内环境不平衡、局

部缺血、水肿或血浆外渗,所述方法包括给予需要这种治疗或预防的患者治疗有效量的本发明化合物或其药物可接受的酸加成盐。一般而言,本发明还涉及本发明化合物或其盐在制备用于治疗或预防这些疾病/病症的药物中的用途。

[0440] 本发明化合物或其盐可以单独或者结合药物可接受的载体或赋形剂以单剂或多剂给予。本发明药物组合物可以与药物可接受的载体或稀释剂以及任何其它已知的辅料或赋形剂根据常规技术配制,例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, Gennaro 编辑, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 公开的技术。

[0441] 所述药物组合物可以特别配制用于任何合适途径的给药,例如经口、直肠、鼻、肺、局部(包括口腔和舌下)、透皮、脑池内、腹膜内、阴道和胃肠外(包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和真皮下)等途径给药,优选口服给药。人们知道,优选途径将取决于所治疗患者的一般健康状况和年龄、所治疗疾病的性质以及所选的活性成分。

[0442] 口服用药物组合物包括固体剂型,例如胶囊剂、片剂、糖锭剂、丸剂、锭剂、散剂和颗粒剂。在合适的时候,制备的固体剂型可以包含包衣(例如肠衣),或者可以按照本领域公知的方法配制用于控制释放活性成份,例如持续释放或延长释放。

[0443] 口服用液体剂型包括溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。

[0444] 胃肠外给药用药物组合物包括无菌的水性或非水性注射用溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂以及临用前可在无菌注射溶液或分散液中重建的无菌粉针剂。贮库注射制剂也已包括在本发明范围内。

[0445] 其它合适的给药剂型包括栓剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴剂、植入物等。

[0446] 在药物组合物的实施方案中,本发明化合物给予剂量为约 0.001mg/kg 体重/天至约 100mg/kg 体重/天。

[0447] 本发明化合物可方便地以单位剂型给予,包含的所述化合物的剂量为约 0.01-100mg。总日剂量通常为约 0.05-500mg。

[0448] 典型的口服剂量范围为约 0.001mg/kg 体重/天至约 100mg/kg 体重/天,优选约 0.01mg/kg 体重/天至约 50mg/kg 体重/天,更优选约 0.05mg/kg 体重/天至约 10mg/kg 体重/天,分为一剂或多剂(例如 1-3 剂)给药。准确剂量取决于给药频率和给药方式、所治疗患者的性别、年龄、体重和一般健康状况、所治疗疾病的性质和严重程度、所要治疗的任何伴随的疾病以及对于本领域技术人员显而易见的其它因素。

[0449] 通过本领域技术人员已知的方法可以方便地提供制剂的单位剂型。对于每天口服给予一次或多次(例如每天 1-3 次),典型单位剂型可以包含 0.01mg 至约 1000mg,优选约 0.05mg 至约 500mg,更优选约 0.5mg 至约 200mg。

[0450] 对于胃肠外途径(例如静脉内、鞘内、肌内以及类似给药途径),其典型剂量约为口服剂量的一半。

[0451] 本发明化合物通常利用其游离物质或其药物可接受的盐。一个实例是化合物的具有游离碱功效的酸加成盐。当本发明化合物包含游离碱时,以常规手段制备这样的盐:将本发明游离碱的溶液或悬浮液用药物可接受的酸的化学等价物处理。代表性实例在上文中提及。

[0452] 对于胃肠外给药,可以采用本发明化合物在无菌水溶液、丙二醇水溶液、维生素 E

水溶液、芝麻油或花生油中的溶液剂。如果需要,这样的水溶液应该适当地缓冲,并且首先用足够的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。水性溶液剂特别适合静脉内、肌内、皮下以及腹膜内给药。所用的无菌水溶液介质很容易通过本领域技术人员已知的标准技术获得。

[0453] 合适的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例有乳糖、石膏粉、蔗糖、环糊精、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例有糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯和水。类似地,载体或稀释剂可以包括任何本领域已知的持续释放材料(例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯),可单独应用或者与蜡混合应用。将本发明化合物与药物可接受的载体混合形成的药物组合物很容易以适合所公开的给药途径的各种不同剂型给药。通过制药领域已知的方法,可以方便地提供制剂的单位剂型。

[0454] 适合口服的本发明制剂可以为独立分开的单元,例如胶囊剂或片剂,各个单元包含预定量的活性成分,并且所述各个单元可以包含合适的赋形剂。此外,口服制剂可以为散剂或颗粒剂、水性或非水性液体的溶液剂或混悬剂、或者水包油乳剂或油包水乳剂。

[0455] 如果固体载体用于口服给药,所述制剂可以为片剂、置于硬质明胶胶囊中的散剂或颗粒剂形式,或者可以为锭剂或糖锭形式。固体载体的用量差别很大,但是通常使用约 25mg 至约 1g。

[0456] 如果使用液体载体,所述制剂可以为糖浆剂、乳剂、软质明胶胶囊剂或无菌注射液(例如水性或非水性液体混悬剂或溶液剂)。

[0457] 本发明药物制剂可以通过本领域的常规方法制备。

[0458] 例如:可以将活性成分与普通辅料和/或稀释剂混合,随后在常规压片机上压制,从而制备片剂。辅料或稀释剂的实例包括:玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。可以使用任何其它辅料或通常用于这样目的的添加剂(例如着色剂、矫味剂、防腐剂等),前提条件是它们与活性成分相容。

[0459] 注射用溶液剂可以如下制备:将活性成分和可能的添加剂溶于部分注射用溶剂(优选无菌水),调节溶液至所需体积,将溶液灭菌后装入合适的安瓿或小瓶。可以加入本领域常规使用的任何合适的添加剂,例如张力剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0460] 下面是本发明制剂配方的典型实例:

[0461] 1) 片剂,包含 5.0mg 本发明化合物(以游离碱计算):

[0462] 化合物 5.0mg

[0463] 乳糖 60mg

[0464] 玉米淀粉 30mg

[0465] 羟丙基纤维素 2.4mg

[0466] 微晶纤维素 19.2mg

[0467] A 型交联羧甲基纤维素钠 2.4mg

[0468] 硬脂酸镁 0.84mg

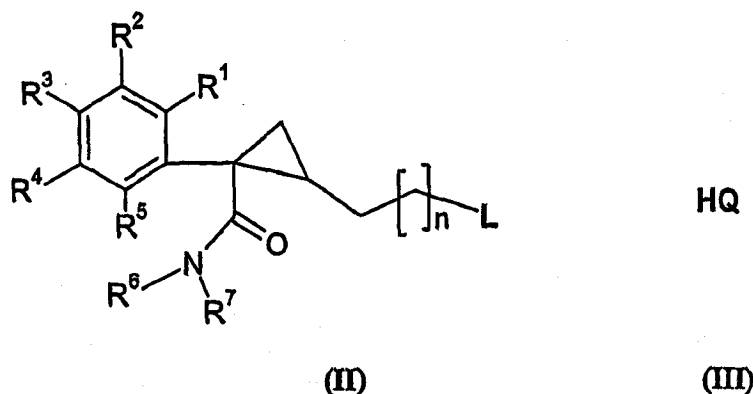
[0469] 2) 片剂,包含 0.5mg 本发明化合物(以游离碱计算):

[0470] 化合物 0.5mg

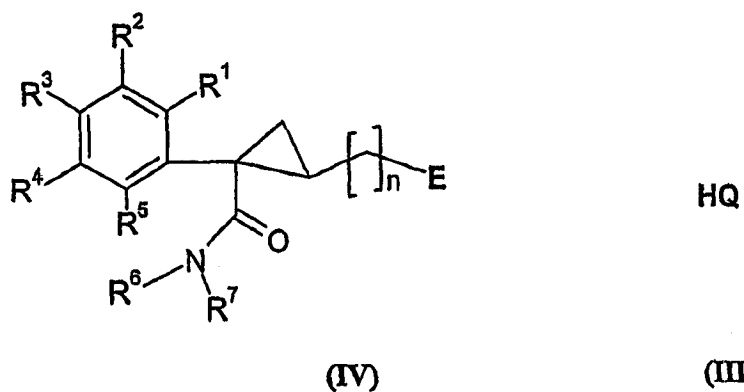
[0471] 乳糖 46.9mg

[0472] 玉米淀粉 23.5mg

- [0473] 聚维酮 1.8mg  
 [0474] 微晶纤维素 14.4mg  
 [0475] A 型交联羧甲基纤维素钠 1.8mg  
 [0476] 硬脂酸镁 0.63mg  
 [0477] 3) 糖浆剂, 每毫升包含:  
 [0478] 化合物 25mg  
 [0479] 山梨糖醇 500mg  
 [0480] 羟丙基纤维素 15mg  
 [0481] 甘油 50mg  
 [0482] 羟苯甲酸甲酯 1mg  
 [0483] 羟苯甲酸丙酯 0.1mg  
 [0484] 乙醇 0.005ml  
 [0485] 矫味剂 0.05mg  
 [0486] 糖精钠 0.5mg  
 [0487] 水 加至 1ml  
 [0488] 4) 注射液, 每毫升包含:  
 [0489] 化合物 0.5mg  
 [0490] 山梨糖醇 5.1mg  
 [0491] 乙酸 0.05mg  
 [0492] 糖精钠 0.5mg  
 [0493] 水 加至 1ml  
 [0494] 本发明化合物的制备方法  
 [0495] 本发明化合物可以如下制备:  
 [0496] 方法 1 用式 II 的烷基化衍生物烷基化式 III 胺:  
 [0497]



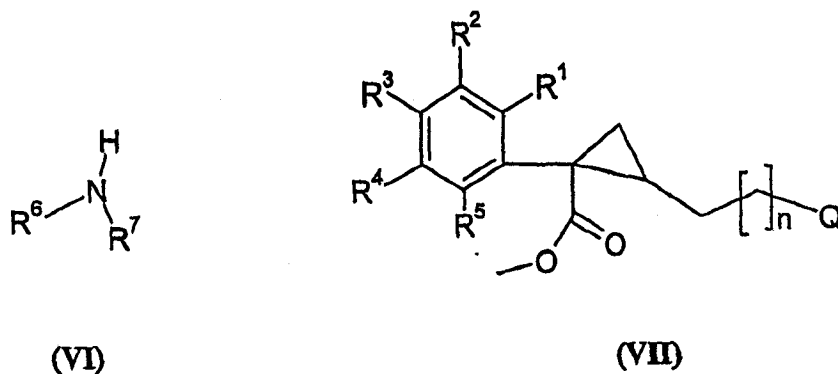
- [0498] 其中  $R^1$ - $R^5$ 、 $n$  和  $Q$  如本文中定义,  $L$  为离去基团, 例如卤素、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基;  
 [0499] 方法 2 用式 IV 试剂还原性烷基化式 III 胺:  
 [0500]



[0501] 其中  $R^1$ - $R^5$ 、 $n$  和  $Q$  如本文中定义,  $E$  为醛或活化的羧酸;

[0502] 方法 3 利用路易斯 (Lewis) 酸催化剂使式 VI 胺与式 VII 甲酯反应:

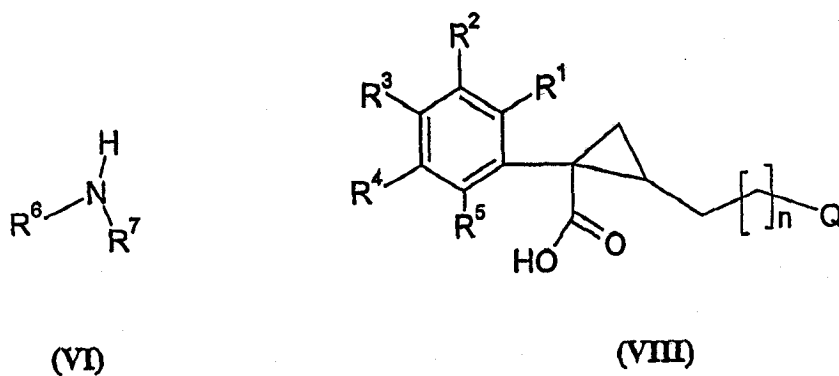
[0503]



[0504] 其中  $R^1$ - $R^5$ 、 $n$  和  $Q$  如本文中定义,

[0505] 方法 4 利用活化剂或偶联剂使式 VI 胺与式 VIII 酸反应:

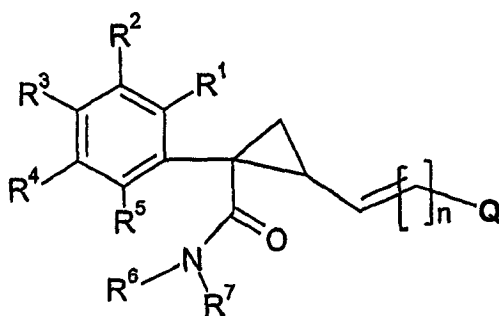
[0506]



[0507] 其中  $R^1$ - $R^5$ 、 $n$  和  $Q$  如本文中定义,

[0508] 方法 5 还原式 IX 胺:

[0509]



(IX)

[0510] 其中 R<sup>1</sup>-R<sup>36</sup>、n 和 Q 如本文中定义，

[0511] 随后将式 I 化合物分离为游离碱或其药物可接受的酸加成盐。

[0512] 方法 1 的烷基化可方便地在有机溶剂（例如适当沸腾的醇或酮）中于回流温度下进行，优选存在有机碱或无机碱（碳酸钾、二异丙基乙胺或三乙胺）。或者，烷基化可以在固定温度（不同于沸点）下进行，使用一种上述溶剂或者二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜 (DMSO) 或 N-甲基吡咯烷-2-酮 (NMP)，优选存在碱。n = 0 的式 II 烷基化衍生物已在文献中有介绍，或者可以按照类似方法制备，例如 Shuto 等, J. Org. Chem. 1996, 61, 915 和 Ronsisvalle 等, Biorg Med. Chem. 2000, 8, 1503 和 Bonnaud 等, J. Med. Chem. 1987, 30, 318。n = 1 和 n = 2 的式 II 烷基化衍生物可以用 n = 0 的式 II 烷基化衍生物通过标准链延长方法制备，例如用氰化物取代 n = 0 的式 II 溴化物，然后水解，再还原为醇后转化为离去基团 L，得到 n = 1 的式 II 烷基化衍生物。相应地，n = 2 的式 II 烷基化衍生物可以如下制备：将 n = 0 的式 II 溴化物用丙二酸酯衍生物取代，然后水解、脱羧、还原为醇，转化为离去基团 L。标准的链延长方法在标准文献中有介绍，例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; 或 Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York, 即在诸如适合这种反应的已知反应条件下进行。

[0513] 式 III 胺是市售的或可以通过类似于文献介绍的方法制备，例如 Marxer 等, J. Org. Chem. 1975, 40, 1427; Parham 等, J. Org. Chem. 1976, 41, 2628; Bauer 等, J. Med. Chem. 1976, 19, 1315, Maligres 等, Tetrahedron 1997, 53, 10983; Cheng 等, Tet. Lett. 1997, 38, 1497, Chen, Meng-Hsin; Abraham, John A. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 5233-5234; Slade, P. D. 等, J. Med. Chem. 1998, 41, 1218-1235; 或者按照实施例介绍的方法或其类似方法制备。

[0514] 方法 2 的还原性烷基化按照标准文献方法进行。式 IV 的醛或酸可以通过类似于例如以下文献介绍的方法制备：Shuto 等, J. Org. Chem. 1996, 61, 915; Shuto 等, J. Med. Chem. 1996, 38, 2964; Shuto 等, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 1199 和 Bonnaud 等, J. Med. Chem. 1987, 30, 318。反应可以分两步进行，例如采用借助羧酰氯、活化酯或者利用羧酸以及偶联剂（例如二环己基碳二亚胺）的标准方法使式 III 胺与式 IV 试剂偶合，然后用氢化铝锂或铝烷还原所得酰胺。或者，反应可以一步完成：用式 III 胺按照例如以下标准文献介绍的方法还原性胺化式 IV 醛，Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York, 即在诸如适合这种反应的已知反应条件下

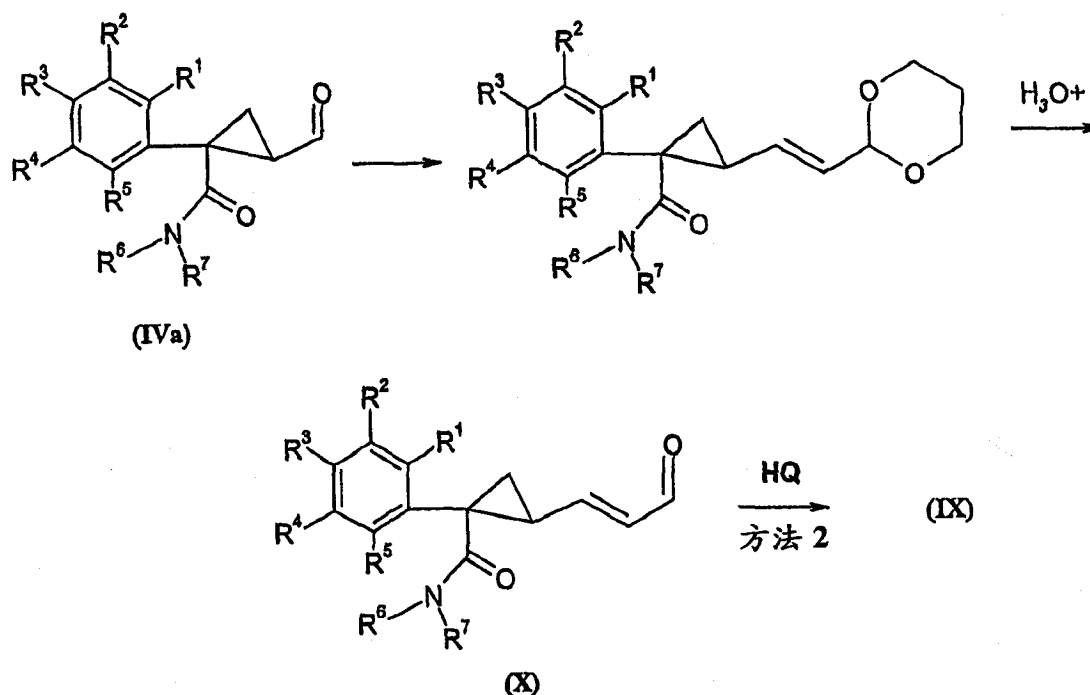
进行。

[0515] 方法 3 中用式 VII 酯酰化胺 VI 可以通过类似于文献介绍的方法制备, 例如 Lesimple 等, *Synthesis* 1991, 306。式 VI 胺是市售的或者可以通过文献中已知的标准方法制备, 例如 Houben-Weyl, *Methodender organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. New York, 即在诸如适合这种反应的已知反应条件下进行, 式 VII 酯可以通过类似于文献介绍的方法制备, 例如 Shuto 等, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 915; Ronsisvalle 等, *Biorg. Med. Chem.* 2000, 8, 1503; Bonnaud 等, *J. Med. Chem.* 1987, 30, 318。

[0516] 方法 4 中用式 VIII 酸酰化胺 VI 可以采用借助羧酰氯、活化酯或者利用羧酸以及偶联剂 (例如二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑或六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷) 的标准方法完成, 参见文献, 例如 Bodanszky "The practice of peptide synthesis", 1994 Springer-Verlag Berlin, ISBN 3-540-57505-7; Houben-Weyl, *Methodenderorganischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. New York。式 VIII 酸可以通过方法 3 及实施例中介绍的酯的标准碱水解制备。

[0517] 方法 5 中胺 IX 的还原可以通过标准方法完成, 例如使用帕尔 (Parr) 装置 (室温, 3atm. H<sub>2</sub>) 并加入催化剂 (例如 Crabtree 催化剂 [六氟磷酸 (1,5-环辛二烯) (吡啶) (三环己基膦) 合铱 (I)]、氧化钨或氧化铂) 氢化。式 IX 胺可以用式 X 的氧代-烯基化合物按照方法 2 介绍的相同过程制备, 式 X 化合物可以如下制备: 式 IVa 醛与衍生自 (1,3-二氧戊环-2-基甲基) 三苯基溴化磷的维蒂希 (wittig) 试剂在合适的碱存在下进行维蒂希 (wittig) 反应。

[0518]



[0519] 本文公开的发明进一步通过以下的非限制性实施例加以说明。

[0520] 实施例

**[0521] 通用方法**

**[0522]** 熔点用 Büchi SMP-20 装置测定, 并且没有校正。分析型 LC-MS 数据用配备 IonSpray 源的 PE Sciex API 150EX 仪器以及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统获得。LC 条件 (C18 柱 4.6×30mm, 粒径 3.5 μm): 用水 / 乙腈 / 三氟乙酸 (90 : 10 : 0.05) → 水 / 乙腈 / 三氟乙酸 (10 : 90 : 0.03) 的线性梯度洗脱 4 分钟, 2ml/ 分钟。纯度用 UV 追踪积分 (254nm) 测定。保留时间  $R_t$  以 min 表示。

**[0523]** 质谱用交替扫描方法获得, 以得到分子量信息。分子离子  $MH^+$  在低锥孔电压 (5-20V) 获得, 在高锥孔电压 (100-200V) 碎裂。

**[0524]** 制备型 LC-MS 分离在相同的仪器上进行。LC 条件 (C18 柱 20×50mm, 粒径 5 μm): 用水 / 乙腈 / 三氟乙酸 (80 : 20 : 0.05) → 水 / 乙腈 / 三氟乙酸 (5 : 95 : 0.03) 的线性梯度洗脱 7 分钟, 22.7ml/ 分钟。流分收集通过分流 MS 检测完成。

**[0525]**  $^1H$  NMR 谱用 Bruker Avance DRX500 仪器在 500.13MHz 记录或用 Bruker AC 250 仪器在 250.13MHz 记录。氘化氯仿 (99.8% D) 或二甲亚砜 (99.9% D) 用作溶剂。TMS 用作内部参照标准。化学位移值表示为 ppm 值。以下缩写用于 NMR 信号的峰裂数: s = 单峰, d = 双峰, t = 三重峰, q = 四重峰, qui = 五重峰, h = 七重峰, dd = 双双峰, dt = 双三重峰, dq = 双四重峰, tt = 三重峰的三重峰, m = 多重峰。通常忽略相应酸性质子的 NMR 信号。对于柱色谱法, 使用 Kieselgel 60 型硅胶, 230-400 目 ASTM。对于离子交换色谱法, 使用 SCX, lg, Varian Mega Bond **Elut®**, C11rompack cat. No. 220776。在使用 SCX 柱前用 10% 乙酸的甲醇溶液 (3ml) 预调节。

**[0526]** 对映异构体纯度用毛细管电泳测量, 毛细管长度 48, 5cm×50 μm I. D., 30°C, 使用 80 μA 固定电流。使用的缓冲液为含 4% (w/v) 硫酸化 β-环糊精的 25mM 磷酸氢钠, pH3.0。用 UV 分光计在 192nm 完成检测。样品浓度为 500 μg/ml 的甲醇溶液, 在 50 毫巴下注射 5 秒。

**[0527]** 或者, 对映异构体纯度用手性 HPLC 测量, 使用配备 chiralcel10D 柱 (4.6mm×25cm 用于分析操作, 10mm×25cm 用于制备操作) 的 Gilson SF3 超临界液相色谱系统。色谱柱的粒径为 10 μm。色谱柱用二氧化碳-调节剂 (75 : 25) 洗脱。调节剂为含二乙胺 (0.5%) 和三氟乙酸 (0.5%) 的 2-丙醇。流速为 18.9ml/ 分钟, 20Mpa。流分收集通过 UV 检测 (210nm) 触发。

**[0528] 中间体的制备**

**[0529]** 实施例 1 外消旋的 1-(3,4-二氟苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮的合成

**[0530]** 将 (3,4-二氟苯基) 乙酸 (52g; 0.3mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (200ml) 中。加入碳酸钾 (61g, 0.45mol), 将混合物在室温下 (rt) 搅拌 15 分钟。加入烯丙基溴 (47g, 0.39mol), 将悬浮液在室温下搅拌 20 小时。将混合物倒入水 (250ml) 中, 用乙醚 (2×300ml) 萃取。合并的有机相用水 (4×100ml) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 真空蒸发, 得到 64g (3,4-二氟-苯基) 乙酸烯丙酯, 为透明油状物。

**[0531]** 将 (3,4-二氟-苯基) 乙酸烯丙酯 (64g) 溶于乙腈 (400ml) 中, 加入 4-乙酰氨基苯磺酰基叠氮 (p-ABSA, 87g, 0.36mol), 室温下搅拌混合物 15 分钟。然后冷却混合物至 0°C, 在 30 分钟内于 0°C 滴加 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU, 58.6ml)。使混合物升至室温, 室温下搅拌 4-20 小时 (直到 TLC 证实完全反应)。加入饱和氯化铵 (500ml), 分

离有机相与水相。水相用乙醚 (3×200ml) 萃取, 合并的四份有机相经硫酸镁干燥, 真空蒸发。所得固体用 50 : 50 乙醚 / 戊烷的混合物 (3×200ml) 萃取。真空蒸发合并的乙醚相 (保持温度低于 40℃), 用快速柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液 : 10 : 90 乙醚 / 戊烷的混合物)。合并黄色流分, 真空蒸发 (保持温度低于 40℃), 得到 70g 重氮基-(3,4-二氟-苯基)乙酸烯丙酯。

[0532] 将重氮基-(3,4-二氟-苯基)乙酸烯丙酯 (70g) 溶于二氯甲烷 (1000ml) 中, 将其用注射泵在 36 小时内缓慢加入到 (或者用加液漏斗滴加 ; 30ml/h) 辛酸铈 (II) 二聚物 (1.17g, 1.5mmol) 的二氯甲烷 (200ml) 回流溶液中。在所有重氮化合物加入完毕后, 将混合物再回流 30 分钟, 然后真空蒸发, 加入环己烷 (200ml) 结晶。得到 30g 晶体。通过重复蒸发、结晶母液, 又得到 15g 晶体, 共得到 45g 1-(3,4-二氟-苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮。

[0533] 下列化合物按照类似的方法制得 :

[0534] 1-(3,4-二氯苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮

[0535] 1-(4-氯苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮

[0536] 1-(4-氟苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮

[0537] 1-苯基-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮。

[0538] 实施例 2 (1S,5R)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮的合成

[0539] 在 0℃、氩气氛下, 将 3,4-二氯苯基乙腈 (62g, 332mmol) 的苯 (250ml) 溶液缓慢加入到氨基钠 (28.1g, 720mmol) 的苯 (250ml) 悬浮液中, 将混合物在室温下搅拌 3 小时。在 0℃、45 分钟内, 向所得混合物中加入 (R)-表氯醇 (30.1g, 288mmol) 的苯 (250ml) 溶液, 将混合物在室温下搅拌 16 小时。在蒸发溶剂后, 将 EtOH (1250ml) 和 2N NaOH (500ml) 加入到残余物中, 回流加热混合物 15 小时, 然后在 0℃ 用 12N HCl 酸化 (混合物 pH 约为 1)。蒸发所得混合物, 向残余物中加入 AcOEt (900ml)。滤出不溶性盐, 滤液用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后蒸发。残余物用柱色谱法纯化 (硅胶 ; AcOEt / 庚烷, 20 : 80), 得到橙色结晶产物 (31.2g, 39%)。mp °C,  $[\alpha]_{20D} = -69.5$  (c 1.0, MeOH)。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.38 (1H, dd), 1.75 (1H, dd), 2.85 (1H, ddd), 4.25 (1H, d), 4.46 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.75 (1H, s),

[0540] 下列化合物按照类似的方法制得 :

[0541] (1S,5R)-1-(4-氯苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮

[0542] (28g, 41 %), mp °C,  $[\alpha]_{20D} = -66.1$  (c 1.0, MeOH)。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (1H, dd), 1.60 (1H, dd), 2.55 (1H, ddd), 4.25 (1H, d), 4.40 (1H, dd), 7.30-7.44 (5H, m)

[0543] (1S,5R)-1-苯基-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮

[0544] (36g, 41 %), mp 56-57 °C,  $[\alpha]_{20D} = -77.3$  (c 1.0, MeOH)。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (1H, dd), 1.65 (1H, dd), 2.55 (1H, ddd), 4.30 (1H, d), 4.45 (1H, dd), 7.30-7.44 (5H, m)

[0545] (1S,5R)-1-(4-氟苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮

[0546]  $[\alpha]_{20D} = -63.9$  (c 1.0, MeOH)。

[0547] (1S,5R)-1-(3,4-二氟苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮

- [0548]  $[\alpha]_{20D} = -55.7 (c 1.0, \text{MeOH})$ 。
- [0549] (1S,5R)-1-(4-甲基苯基)-3-氧杂-双环[3.1.0]己-2-酮
- [0550] (1S,5R)-1-(4-甲氧基苯基)-3-氧杂-双环[3.1.0]己-2-酮
- [0551] (1S,5R)-1-(3-氟苯基)-3-氧杂-双环[3.1.0]己-2-酮
- [0552] (1S,5R)-1-(3-氯苯基)-3-氧杂-双环[3.1.0]己-2-酮。
- [0553] 实施例 3 (1S,2R)-2-羟基甲基-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺
- [0554] 向 (1S,5R)-1-苯基-3-氧杂-双环[3.1.0]己-2-酮 (10.5g, 60.0mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml) 溶液中加入  $\text{AlCl}_3$  (16.0g, 120mmol), 冷却混合物至  $0^\circ\text{C}$ , 然后缓慢加入苄基甲胺 (240mmol, 2.0M 苄基甲胺的 THF 溶液)。将混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后用饱和氯化铵猝灭反应物。在加入二氯甲烷和水后, 分配所得混合物。有机层用 1N HCl 和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 蒸发, 用柱色谱法纯化 (硅胶; AcOEt/己烷, 1 : 4), 得到 (1S,2R)-2-羟基甲基-1-苯基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺。
- [0555] 下列化合物按照类似的方法制得:
- [0556] (1) (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0557] (2) (1S,2R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0558] (3) (1S,2R)-1-(3,4-二氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0559] (4) (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-苄基-N-甲基-甲酰胺;
- [0560] (5) (1S,2R)-2-羟基甲基-1-苯基-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基乙基)-甲酰胺;
- [0561] (6) (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基乙基)-甲酰胺;
- [0562] (7) (1S,2R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基乙基)-甲酰胺;
- [0563] (8) (1S,2R)-1-(3,4-二氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基乙基)-甲酰胺;
- [0564] (9) (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-甲基-N-(1-苯基乙基)-甲酰胺;
- [0565] (10) (1S,2R)-2-羟基甲基-1-苯基-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0566] (11) (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0567] (12) (1S,2R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0568] (13) (1S,2R)-1-(3,4-二氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0569] (14) (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0570] (15) (1S,2R)-2-羟基甲基-1-苯基-环丙烷-N-(2-氯苄基)-N-甲基-甲酰胺;
- [0571] (16) (1S,2R)-1-(4-氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(2-氯苄基)-N-甲基-甲酰胺;

酰胺；

[0572] (17) (1S,2R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(2-氯苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0573] (18) (1S,2R)-1-(3,4-二氟苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(2-氯苄基)-N-甲基-甲酰胺；

[0574] (19) (1S,2R)-1-(3,4-二氯苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(2-氯苄基)-N-甲基-甲酰胺。

[0575] 实施例 4 式 VII 酯

[0576] 将 (1S,5R)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮 (22.6g) 溶于 33% HBr/冰醋酸中,加热至 80°C 5 小时,冷却至室温,倒入 1300ml 冰水中,室温下搅拌 16 小时。将沉淀的酸过滤分离,重新溶于甲苯 (1000ml),经无水硫酸镁干燥,真空蒸发,得到 30g 中间体 (1S,2R)-2-(溴甲基)-1-(3,4-二氯苯基)环丙烷甲酸。将 (1S,2R)-2-(溴甲基)-1-(3,4-二氯苯基)环丙烷甲酸 (30g) 溶于无水甲苯 (200ml) 中,在 15 分钟内滴加亚硫酸氯 (18ml)。此后将混合物回流 60 分钟。冷却反应混合物至 5°C,加入甲醇 (200ml),使混合物升至室温,室温下搅拌 2 小时。真空蒸发混合物,重新溶于乙醚,用饱和碳酸氢钠水溶液 (25ml)、盐水 (25ml) 洗涤,经无水硫酸镁干燥,真空蒸发。得到中间体 (1S,2R)-2-(溴甲基)-1-(3,4-二氯苯基)环丙烷甲酸甲酯 (27g)。将 (1S,2R)-2-(溴甲基)-1-(3,4-二氯苯基)环丙烷甲酸甲酯 (15mmol) 溶于乙腈 (50ml) 中,加入式 III 胺 (15mmol) 与乙腈 (50ml) 和乙基二异丙基胺 (30mmol) 的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时,真空蒸发,溶于乙酸乙酯 (200ml),依次用饱和碳酸氢钠 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤,经无水硫酸镁干燥,真空蒸发,得到粗产物式 VII 酯。通常,通过从丙酮中沉淀出草酸盐而纯化式 VII 酯。

[0577] 其它式 VII 酯可以使用适当取代的 (1S,5R)-1-芳基-3-氧杂-双环 [3.1.0] 己-2-酮和式 III 胺按照此方法制备。

[0578] 实施例 5 式 VIII 酸

[0579] 将 (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)环丙烷甲酸甲酯的草酸盐 (10mmol) 溶于甲醇 (80ml) 和水 (20ml) 中。加入氢氧化锂 (50mmol),将混合物加热至回流 2 小时。冷却混合物至室温,用浓盐酸酸化至 pH3,沉淀的产物 (1S,2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)环丙烷甲酸盐通过过滤分离,并真空干燥。

[0580] 其它式 VIII 酸可以用适当取代的式 VII 酯按照此方法制备。

[0581] 实施例 6 式 III 哌啶

[0582] 式 (vii) 的螺哌啶衍生物 HQ,其中 X 为氧,Z 为 CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,Y 为化学键,即螺 [异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶] 根据文献介绍的方法制备:Marxer 等, J. Org. Chem. 1975, 40, 1427 ;Parham 等, J. Org. Chem. 1976, 41, 2628 和 Bauer 等, J. Med. Chem. 1976, 19, 1315。

[0583] 下列化合物按照类似的方法制得:

[0584] 6-氟螺 [异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶],

[0585] 6-三氟甲基螺 [异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶],

[0586] 6-氟-3-甲基螺 [异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶],

- [0587] 6-三氟甲基-3-甲基螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶],
- [0588] 5-甲基螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶],
- [0589] 6-氟-3-异丁基螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶],
- [0590] 6-氟-3-环己基螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶],
- [0591] 6-氟-3-(4-氟苯基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]。
- [0592] 式(vii)的螺哌啶衍生物HQ,其中X为 $CR^{27}R^{28}$ ,Z为 $NR^{26}$ ,Y为化学键根据文献介绍的方法制备:Maligres等,Tetrahedron 1997,53,10983;Cheng等,Tet. Lett. 1997,38,1497。
- [0593] 下列化合物按照类似的方法制得:
- [0594] 1-乙酰基-5-氟-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3,4'-哌啶];
- [0595] 1-乙酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3,4'-哌啶];
- [0596] 1-甲烷磺酰基-螺[2,3-二氢-1H-吡啶-3,4'-哌啶]。
- [0597] 式(vii)的螺哌啶衍生物HQ,其中X为 $CR^{27}R^{28}$ ,Z为氧,Y为化学键,即2,3-二氢-螺(苯并呋喃-3,4'-哌啶)根据文献介绍的方法制备:Chen, Meng-Hsin;Abraham, John A. Tetrahedron Lett. 1996,37,5233-5234;Slade, P. D. 等, J. Med. Chem. 1998,41,1218-1235。
- [0598] 下列化合物按照类似的方法制得:
- [0599] 2,3-二氢-5-氟螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶];
- [0600] 2,3-二氢-5,6-二氟螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]。
- [0601] 通过在上述类似方法中应用适当取代的原料化合物而引入取代基 $R^{33}$ - $R^{36}$ 。
- [0602] 实施例7 1-(叔丁氧羰基)-4-异氰酸基-4-苯基-哌啶
- [0603] 在氮气、室温下,将三乙胺(5.02ml,36.1mmol)和二苯基磷酰基叠氮(4.24ml,19.7mmol)加入到1-(叔丁氧羰基)-4-苯基-4-哌啶甲酸(5.0g,16.4mmol)的无水DMF(50ml)溶液中。在室温下搅拌混合物2h,然后加热至60℃3h。将混合物略微冷却,真空浓缩。向残余物中加入水(75ml),然后用乙酸乙酯(2×75ml)萃取。合并的有机馏分用盐水(3×50ml)洗涤,经硫酸镁干燥,蒸发至干。粗制的混合物用硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯-庚烷(1:4)洗脱。得到4.8g(98%)所需1-(叔丁氧羰基)-4-异氰酸基-4-苯基-哌啶,为透明油状物。
- [0604] LC/MS(m/z)203.2(M-boc+H<sup>+</sup>);t<sub>R</sub>=3.64min。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)1.49(s,9H);1.92(bd,2H);2.02(dt,2H);3.15(bt,2H);4.17(bs,2H);7.26(dd,1H);7.39(dt,2H);7.44(dd,2H)。
- [0605] 实施例8 式III哌啶,其中Q为(iii),R<sup>12</sup>为苯基,R<sup>13</sup>为-NHCONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>
- [0606] 将1-(叔丁氧羰基)-4-异氰酸基-4-苯基-哌啶(1mmol)溶于无水THF中,加入胺HNR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>(1mmol),将混合物在室温下搅拌16小时,真空蒸发,重新溶于50:50二氯甲烷和三氟乙酸的混合物(10ml),室温下搅拌60min。真空蒸发混合物,得到产物哌啶三氟乙酸盐。
- [0607] 实施例9 式III哌啶,其中Q为(iii),R<sup>12</sup>为苯基,R<sup>13</sup>为H
- [0608] N-(4-氟-2-哌啶-4-基-苯基)-乙酰胺盐酸盐
- [0609] 将2-溴-4-氟-乙酰苯胺(3.00g,12.9mmol)和吡啶-4-硼酸(1.60g,12.9mmol)

溶于 1,2-二甲氧基乙烷 (70ml) 中。加入四(三苯基膦)合钯(0) (0.89g, 0.77mmol), 然后加入碳酸钠 (4.10g, 38.7mmol) 的水 (25ml) 溶液。将混合物回流加热 3 小时, 然后在室温下搅拌过夜。真空蒸发溶剂, 向残余物中加入乙酸乙酯 (50ml) 和氨水 (稀的)。分离各相, 水层用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取。合并的有机馏分用盐水 (饱和) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发浓缩。产物用硅胶色谱法纯化, 依次用乙酸乙酯: 庚烷: 三乙胺 (70 : 30 : 4)、乙酸乙酯: 乙醇: 三乙胺 (90 : 10 : 4) 洗脱, 得到 2.37g (80%) 油状标题化合物。

[0610] LC/MS (m/z) 231.0 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.03 (t, 3H); 6.99 (dd, 1H); 7.11 (dt, 1H); 7.28 (dd, 2H); 7.65 (b, 1H, NH); 7.87 (dd, 1H); 8.62 (dd, 2H).

[0611] 将 N-(4-氟-2-吡啶-4-基-苯基)-乙酰胺 (2.37g, 10.3mmol) 溶于甲醇 (40ml) 中, 然后加入氧化铂 (0.2g, 0.88mmol) 和冰醋酸 (10ml)。将混合物在帕尔装置 (室温, 3atm. H<sub>2</sub>) 氢化 24 小时。催化剂通过硅藻土过滤除去, 真空浓缩混合物。将残余物重新溶于乙酸乙酯 (40ml) 中, 加入少量水 (10ml)。加入 2M NaOH 使水相碱化, 分离各层。水相用乙酸乙酯 (2×30ml) 再次萃取, 然后将合并的有机馏分用盐水 (饱和) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。将 HCl 的乙醚溶液加入粗产物的丙酮溶液而制备盐酸盐。滤出沉淀的物质, 真空干燥, 得到 1.20g (49%) 标题化合物, 为白色结晶物质。

[0612] LC/MS (m/z) 237.0 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.82 (m, 4H); 2.07 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 3.03 (m, 1H); 3.36 (m, 2H); 7.00 (dd, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.28 (dd, 1H); 8.75-8.91 (bd, 1H, NH, HCl); 9.48 (s, 1H, NH).

[0613] 实施例 10 (4-苯基-哌啶-4-基)-哌啶-1-基-甲酮

[0614] 在氮气流下, 依次将 N, N'-羰基二咪唑 (3.62g, 22.3mmol)、哌啶 (3.74g, 43.9mmol) 加入到 1-(叔丁氧羰基)-4-苯基-4-哌啶甲酸 (3.40g, 11.1mmol) 的无水 THF (50ml) 溶液中。将混合物加热至回流 18h, 然后冷却至室温, 蒸发浓缩。将残余物重新溶于乙酸乙酯 (150ml) 中, 依次用 NaHCO<sub>3</sub> (50ml, 水溶液, 饱和)、稀 HCl (50ml, pH3)、盐水 (50ml) 洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 蒸发至干。该中间体用硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯-庚烷-三乙胺 (40 : 50 : 10) 洗脱, 得到 1.01g (24%) 4-苯基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为白色结晶固体。将其溶于 MeOH (10ml) 和 THF (10ml) 的混合物中, 然后加入 2M HCl 的 MeOH 溶液 (5ml), 室温下搅拌混合物 2h。加入水 (20ml), 加入 2M NaOH 将 pH 调节至 pH12。分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (30ml) 萃取。合并的有机馏分经硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到 0.47g (63%) (4-苯基-哌啶-4-基)-哌啶-1-基-甲酮。LC/MS (m/z) 273.1 (M+H<sup>+</sup>); t<sub>R</sub> = 1.65min。

[0615] 实施例 11 式 III 哌啶, 其中 Q 为 (iii), R<sup>12</sup> 为苯基, R<sup>13</sup> 为 -CONR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>

[0616] 这些哌啶用适当的胺 HNR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> 按照实施例 9 使用的方法制备。

[0617] 实施例 12 式 III 哌啶, 其中 Q 为 (iii), R<sup>12</sup> 为苯基, R<sup>13</sup> 为 -NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>

[0618] 将 1-苄基-4-苯基-哌啶-4-基胺 (Bioorg Med. Chem. Lett. 1996; 2307; Collect. Czech. Chem. Commun. 1987; 52, 2095; Synthesis 2000, 1709) (1mmol) 溶于无水乙腈和乙基二异丙基胺 (1mmol) 的混合物中。在 0°C 加入酰氯 ClCOR<sup>15</sup> (1mmol), 将混合物在 0°C 搅拌 60 分钟。真空蒸发混合物, 溶于乙酸乙酯 (50ml), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (25ml)、盐水 (25ml) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 真空蒸发。将粗产物溶于乙醇 (50ml) 中, 加入 5% 碳载钯 (50mg), 将混合物在帕尔氢化装置中 (3 巴) 氢化 24 小时。过滤混合物, 真空蒸发, 得

到最终产物哌啶。

[0619] 实施例 13 式 III 哌啶, 其中 Q 为 (iii),  $R^{12}$  为苯基,  $R^{13}$  为  $-NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$

[0620] 将 1-苄基-4-苯基-哌啶-4-基胺 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996 ;2307 ; Collect. Czech. Chem. Commun. 1987 ;52, 2095 ;Synthesis 2000, 1709) (1mmol) 溶于无水乙腈和乙基二异丙基胺 (1mmol) 的混合物中。在 0°C 加入酰氯  $ClCOCONR^{17}R^{18}$  (1mmol), 将混合物在 0°C 搅拌 60 分钟。真空蒸发混合物, 溶于乙酸乙酯 (50ml), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (25ml)、盐水 (25ml) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 真空蒸发。将粗产物溶于乙醇 (50ml), 加入 5% 碳载钯 (50mg), 将混合物在帕尔氢化装置中 (3 巴) 氢化 24 小时。过滤混合物, 真空蒸发, 得到最终产物哌啶。

[0621] 实施例 14 式 III 哌啶, 其中 Q 为 (iii),  $R^{12}$  为苯基,  $R^{13}$  为  $-NR^{22}SO_2R^{23}$

[0622] 将 1-苄基-4-苯基-哌啶-4-基胺 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996 ;23 07 ; Collect. Czech. Chem. Commun. 1987 ;52, 2095 ;Synthesis 2000, 1709) (1mmol) 溶于无水乙腈和乙基二异丙基胺 (1mmol) 的混合物中。在 0°C 加入磺酰氯  $ClSO_2R^{23}$  (1mmol), 将混合物在 0°C 搅拌 60 分钟。真空蒸发混合物, 溶于乙酸乙酯 (50ml), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (25ml)、盐水 (25ml) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 真空蒸发。将粗产物溶于乙醇 (50ml), 加入 5% 碳载钯 (50mg), 将混合物在帕尔氢化装置中 (3 巴) 氢化 24 小时。过滤混合物, 真空蒸发, 得到最终产物哌啶。

[0623] 实施例 15 式 IV 醛试剂:

[0624] 对于  $n = 0$ : (1S, 2R)-1-(3, 4-二氯-苯基)-2-甲酰基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺

[0625] 将 (1S, 2R)-1-(3, 4-二氯-苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺 (4.60g, 12.0mmol) 溶于丙酮 (240ml) 中, 加入 IBX (10.1g, 36.1mmol) (IBX 浓度 0.15M)。将混合物加热至回流 2 小时, 然后冷却至环境温度。滤出固体, 真空浓缩滤液。粗产物通过短硅胶柱洗脱 (乙酸乙酯: 庚烷 50 : 50)。得到 3.57g (78%) 高粘性浅黄色油状产物。LC/MS(m/z) 380.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0626] 对于  $n = 2$ : (1S, 2S)-1-(3, 4-二氯-苯基)-2-((E)-3-氧代-丙烯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺

[0627] 将异构体混合物 (1S, 2S)-1-(3, 4-二氯-苯基)-2-((Z/E)-2-[1, 3] 二氧戊环-2-基-乙烯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺 (845mg, 1.88mmol) 溶于丙酮 (20ml) 中, 加入 p'-甲苯磺酸 (162mg, 0.94mmol), 室温下搅拌混合物 1.5 小时。蒸发除去溶剂, 粗制的混合物用硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 庚烷 (40 : 60) 洗脱, 得到所需油状产物。得到 480mg, 63%。LC/MS(m/z) 406.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0628] 实施例 16 式 II 烷基化试剂

[0629] 对于  $n = 0$ : 将适当取代的 (1S, 2R)-2-羟基甲基-1-苯基-环丙烷甲酰胺 ( $R^1-R^{36}$  和  $n$  如本文中定义, 按照实施例 3 制备) (1mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中, 加入三溴化磷 (3mmol), 室温下搅拌混合物 3 小时。加入水 (10ml), 在搅拌 10 分钟后, 分离出二氯甲烷相, 经无水硫酸镁干燥, 真空蒸发, 得到透明油状物, 将其直接使用无需再纯化。

[0630] 对于  $n = 1$ : (1S, 2S)-2-(2-氯-乙基)-1-(3, 4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺

[0631] 将 (1S,2R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基甲基-环丙烷-N-(4-氟苄基)-N-甲基-甲酰胺 (4.60g, 12.0mmol) 溶于丙酮 (240ml) 中, 加入 IBX (10.1g, 36.1mmol) (IBX 浓度 0.15M)。将混合物加热至回流 2 小时, 然后冷却至环境温度。滤出固体, 真空浓缩滤液。粗产物通过短硅胶柱洗脱 (乙酸乙酯: 庚烷 50 : 50)。得到 3.57g (78%) 高粘性浅黄色油状产物。LC/MS(m/z) 380.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0632] 氩气氛下, 将氯甲基三苯基氯化磷 (2.74g, 7.89mmol) 悬浮于无水 THF (30ml) 中, 在 0°C 分批加入 KHMDS (1.57g, 7.89mmol)。在 0°C 搅拌混合物 30 分钟, 然后使其升至环境温度。滴加 (1S,2R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲酰基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺 (1.0g, 2.63mmol) 的无水 THF (10ml) 溶液, 室温下搅拌混合物 2.5 小时。然后将反应混合物倒在冰冷水 (30ml) 中, 分离各层。水相用乙酸乙酯 (2×30ml) 萃取, 合并的有机馏分用盐水 (饱和) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物用硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 庚烷 (0 : 100) → (50 : 50) 梯度洗脱。产物分离为 Z/E 异构体混合物。得到 630mg (57%)。LC/MS(m/z) 412.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0633] 将异构体混合物 (1S,2S)-2-((Z/E)-2-氯-乙烯基)-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺 (170mg, 0.41mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml) 中。向溶液中通入氮气 15 分钟, 然后加入 Crabtree 催化剂 (66.4mg, 0.082mmol, [六氟磷酸 (1,5-环辛二烯) (吡啶) (三环己基膦) 合铱 (I)])。将反应混合物在帕尔装置 (环境温度, 3atm. H<sub>2</sub>) 氢化 4 小时。蒸发除去溶剂, 将残余物用硅胶色谱法处理, 用乙酸乙酯: 庚烷 (20 : 80) 洗脱。分离出 91mg (53%) 油状标题化合物。LC/MS(m/z) 415.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0634] 实施例 17 (1S,2S)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-((Z/E)-2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙烯基)环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺

[0635] 氩气氛下, 将 (1,3-二氧戊环-2-基甲基) 三苯基溴化磷 (3.39g, 7.89mmol) 悬浮于无水 THF (50ml) 中, 在 0°C 分批加入 KHMDS (1.57g, 7.89mmol)。在 0°C 搅拌混合物 30 分钟, 然后使其升至环境温度。滴加 (1S,2R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲酰基-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺 (1.0g, 2.63mmol) 的无水 THF (10ml) 溶液, 环境温度下搅拌混合物 2 小时。然后将反应混合物倒在冰冷水 (30ml) 中, 分离各层。水相用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取, 合并的有机馏分用盐水 (饱和) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物用硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 庚烷 (20 : 80) → (50 : 50) 梯度洗脱。产物分离为 Z/E 异构体混合物。得到 1.07g (91%)。LC/MS(m/z) 450.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0636] 实施例 18 (1S,2S)-2-[(E)-3-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙烯基]-1-(3,4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺

[0637] 将 N-(4-苯基-哌啶-4-基)-乙酰胺 (140mg, 0.64mmol) 的乙醇 (3ml) 溶液加入到 (1S,2S)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-((E)-3-氧代-丙烯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺的乙醇 (5ml) 溶液中, 然后在 0°C 滴加氰基硼氢化钠 (1.0M THF 溶液, 1.97ml, 1.97mmol)。在加入完毕后, 将混合物在环境温度下保持 2 小时。加入碳酸氢钠 (3ml, 饱和) 猝灭反应物, 蒸发除去乙醇。向残余物中加入乙酸乙酯 (30ml)。有机部分依次用碳酸氢钠 (10ml, 饱和) 和盐水 (10ml, 饱和) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯: 乙醇: 三乙胺 (95 : 0 : 5) → (90 : 5 : 5) 洗脱, 得到油状标题化合物。得到 81mg (27%)。LC/MS(m/z) 610.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0638] 实施例 19 本发明化合物的制备

[0639] 本发明化合物按照两种通用方法之一制备：

[0640] 方法 A：用式 II 烷基化衍生物烷基化式 III 哌啶：

[0641] 对于  $n = 0$ ：将适当取代的 (1S, 2R)-2-羟基甲基-1-苯基-环丙烷甲酰胺 (1mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 中，加入三溴化磷 (3mmol)，室温下搅拌混合物 3 小时。加入水 (10ml)，在搅拌 10 分钟后，分离出二氯甲烷相，经无水硫酸镁干燥，真空蒸发至透明油状物，无需再纯化，直接将其溶于无水乙腈 (10ml)，加入到式 III 哌啶 (1mmol)、乙基二异丙基胺 (1.3mmol) 和乙腈 (10ml) 的混合物中，将混合物加热至 85℃ 达 3 小时。冷却混合物至室温，真空蒸发。产物用硅胶色谱法纯化（洗脱液：乙酸乙酯 / 三乙胺 (99 : 1)）或用 HPLC 纯化。

[0642] 合并含产物的流分，真空蒸发，用 HPLC-UV-ELSD-MS 表征。表 1 列出了测量的 HPLC-保留时间、测量的分子质量以及 UV-纯度和 ELSD-纯度。

[0643] 对于  $n = 1$ ：(1S, 2S)-2-[2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基)-乙基]-1-(3, 4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺：

[0644] 将 (1S, 2S)-2-(2-氯-乙基)-1-(3, 4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺 (91mg, 0.22mmol) 溶于乙腈 (10ml) 中。加入碘化钾 (73mg, 0.44mmol)、碳酸钾 (91mg, 0.66mmol) 和 N-(4-苯基-哌啶-4-基)-乙酰胺盐酸盐 (67mg, 0.26mmol)。将反应混合物加热至回流 72 小时，然后冷却至环境温度，真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (15ml)，用水 (10ml)、盐水 (10ml) 洗涤，然后经硫酸镁干燥，过滤，浓缩至油状物。通过硅胶垫过滤产物，依次用乙酸乙酯：庚烷：三乙胺 (50 : 50 : 5)、乙酸乙酯：乙醇：三乙胺 (80 : 20 : 5) 洗脱，得到 70mg (54%) 标题化合物。LC/MS(m/z) 596.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0645] 方法 B：利用活化剂或偶联剂使式 VI 胺与式 VIII 酸反应：

[0646] 将 (1S, 2R)-2-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基甲基)-1-(3, 4-二氯苯基) 环丙烷甲酸盐酸盐 (0.05mmol) 溶于无水 DMF 中。加入乙基二异丙基胺 (0.15mmol)、苄基胺 (0.075mmol)、二甲氨基吡啶 (0.05mmol) 和 BOP 六氟磷酸 (苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷 (0.1mmol))，室温下搅拌混合物 2 小时。真空蒸发反应混合物，产物用 HPLC 纯化。合并含产物的流分，真空蒸发，用 HPLC-UV-ELSD-MS 表征。表 1 列出了测量的 HPLC-保留时间、测量的分子质量以及 UV-纯度和 ELSD-纯度。

[0647] 方法 C 还原式 IX 胺：

[0648] 对于  $n = 2$ ：(1S, 2R)-2-[3-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-1-(3, 4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺：

[0649] 将 (1S, 2S)-2-[(E)-3-(4-乙酰氨基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙烯基]-1-(3, 4-二氯-苯基)-环丙烷-N-(4-氟-苄基)-N-甲基-甲酰胺 (65mg, 0.11mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml) 中。向溶液中通入氮气 15 分钟，然后加入 Crabtree 催化剂 (17.7mg, 0.022mmol, [六氟磷酸(1,5-环辛二烯)(吡啶)(三环己基磷)合铱(I)])。将反应混合物在帕尔装置氢化 (室温, 3atm. H<sub>2</sub>) 3 小时。蒸发除去溶剂，将残余物用硅胶色谱法处理，用乙酸乙酯：乙醇：三乙胺 (95 : 0 : 5) → (85 : 10 : 5) 洗脱。从庚烷蒸发，得到为白色固体的标题化合物。得到 25mg (38%)。LC/MS(m/z) 610.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0650] 下列化合物按照表中给出的方法制备。表 1 列出了分析数据。

## [0651]

化合物	M+H <sup>+</sup>	RT min.	UV- 纯度 (%)	ELSD- 纯度 (%)	合成方法
1a	564, 2	2, 5	98.49	97.90	A
2a	578, 5	2, 7	41.8	99.2	A
3a	576, 3	2, 6	82.5	98.3	A
4a	594, 3	2, 6	98.17	98.59	A

## [0652]

化合物	M+H <sup>+</sup>	RT min.	UV- 纯度 (%)	ELSD- 纯度 (%)	合成方法
5a	590, 2	2, 6	82.6	100	A
6a	608, 5	2, 8	96.65	99.48	A
7a	550, 2	2, 5	97.87	99.93	A
8a	544, 2	2, 4	82.38	99.91	A
9a	481, 3	2, 3	92.92	100	A
10a	557, 1	2, 6	75.95	99.33	A
12a	530, 2	2, 2	95.68	99.83	A
13a	584, 3	2, 5	97.25	99.47	A
14a	544, 1	2, 7	93.6	99.8	A
15a	515, 2	2, 4	72.36	99.83	A
16a	542, 3	2, 5	88.53	100	A
17a	560, 3	2, 4	98.21	99.95	A
18a	546, 4	2, 4	96.39	99.87	A

19a	560, 3	2, 3	90.62	100	A
20a	576, 4	2, 4	94.47	100	A
21a	514, 2	2, 4	99.42	99.84	A
22a	528, 4	2, 2	96.9	99.8	A
23a	526, 4	2, 3	75.77	99.95	A
24a	575, 1	2, 2	97.43	99.74	A
25a	544, 3	2, 6	90.09	99.48	A
26a	562	2, 3	96.58	99.84	A
27a	604, 4	2, 4	95.66	100	A
28a	533, 1	2, 5	99.44	100	A
29a	560, 1	2, 5	98.16	99.81	A
30a	578, 2	2, 4	97.01	99.87	A
31a	586, 2	2, 4	97.17	100	A
32a	562, 2	2, 6	91.69	99.36	A
33a	604, 4	2, 3	93.68	99.44	A
34a	606, 5	2, 6	84.9	99.19	A
35a	580, 4	2, 4	96.74	98.84	A
36a	618, 2	2, 4	92.3	99.95	A
37a	549, 2	2, 8	100	99.34	A
38a	558, 3	2, 6	97.21	99.97	A
39a	578, 3	2, 4	99.62	98.43	A
40a	632, 4	2, 5	100	99.77	A
41a	592, 2	2, 9	99.11	98.91	A

[0653]

化合物	M+H <sup>+</sup>	RT min.	UV- 纯度 (%)	ELSD- 纯度 (%)	合成方法
42a	568, 5	2, 5	99. 3	99. 97	A
43a	602, 3	2, 5	87	99. 68	A
44a	548, 3	2, 7	94. 96	99. 24	A
45a	564, 1	2, 5	96. 864	98. 061	A
46a	618, 2	2, 4	97. 35	99. 74	A
47a	580, 4	2, 8	93. 59	98. 34	A
48a	594, 3	2, 5	93. 88	98. 39	A
49a	562, 2	2, 5	98. 65	99. 69	A
50a	580, 5	2, 4	94. 44	99. 91	A
51a	598	2, 4	92. 14	99. 97	A
52a	654, 3	2, 5	96. 76	99. 82	A
53a	614, 1	2, 8	92. 98	98. 17	A
54a	610, 3	2, 6	100	100	A
55a		2, 6	99. 79	99. 89	B
56a		2, 7	95. 24	99. 87	B
57a	614, 1	2, 79	100	99. 96	A
58a	610, 3	2, 45	58. 47	99. 76	A
59a		2, 51			A
60a		2, 31			A
61a		2, 31			A
62a	579, 7	2, 5	58, 47	99, 76	A

63a	593, 1	2, 8	43, 8	99, 7	A
64a	591, 6	2, 6	93, 8	99, 6	A
65a	609, 5	2, 6	96, 3	99, 7	A
66a	496, 4	2, 1	97, 5	100	A
67a	632, 6	2, 9	98, 56	99, 24	A
68a	608, 4	2, 6	99, 22	99, 37	A
69a	568, 3	2, 5	79, 36	99, 97	A
70a	499, 3	2, 4	96, 75	99, 88	A
71a	580, 1	2, 4	72, 93	99, 12	A
72a	546, 4	2, 3	72, 08	99, 94	A
73a	517, 2	2, 4	99, 56	99, 88	A
74a	544, 2	2, 3	95, 31	99, 94	A
75a	535, 2	2, 4	87, 78	98, 21	A
76a	561, 9	2, 3	85, 12	99, 62	A
77a	582, 5	2, 6	98, 18	99, 36	A
78a	549, 3	2, 6	95, 56	99, 92	A
79a	576, 3	2, 4	99, 76	99, 77	A
80a	548, 3	2, 3	97, 01	99, 9	A
81a	602, 3	2, 6	91, 01	98, 89	A
82a	566, 3	2, 3	96, 79	99, 89	A
83a	620, 3	2, 7	96, 06	98, 97	A

[0654]

化合物	M+H <sup>+</sup>	RT min.	UV- 纯度 (%)	ELSD- 纯度 (%)	合成方法
84a	578, 3	2, 4	99, 48	99, 97	A
85a	596, 2	2, 4	98, 72	99, 64	A
86a	563	2, 8	75, 93	99, 76	B
87a	553, 3	2, 4	100	99, 92	B
88a	536, 1	1, 9	97, 04	97, 15	B
89a	578, 2	2, 1	98, 94	98, 53	B
90a	508, 1	0, 3	100	97, 06	A
91a	506, 2	2, 2	100	96, 9	A
92a	560, 3	2, 8	100	95, 22	A
93a	488, 4	0, 2	100	94, 2	A
94a	454, 3	2, 0	100	93, 98	A
95a	542, 3	2, 8	100	90, 31	A
96a	526, 4	2, 67	99, 68	94, 67	A
97a	550, 2	2, 4	75, 05	100	B
98a	598, 2	2, 5	94, 43	100	B
99a	608, 5	2, 6	72	99, 96	B
100a	586, 3	2, 4	85, 68	100	B
101a	620, 2	2, 6	76, 84	100	B
102a	550, 2	2, 4	81, 65	96, 17	B
103a		2, 3	79, 033	95, 204	A
104a		2, 5	96, 808	99, 264	A

105a		2, 4	89, 648	99, 617	A
106a		2, 4	100	97, 591	A
107a		2, 3	91, 596	99, 140	A
108a		2, 3	89, 427	99, 205	A
109a		2, 4	90, 019	99, 287	A
110a		2, 2	83, 676	99, 134	A
111a	515, 3	2, 2	100, 0	96, 5	A
112a	565, 1	2, 5	88, 545	92, 457	A
113a	529, 3	2, 2	93, 664	99, 867	A
114a	581, 2	2, 5	96, 751	99, 232	B
115a	543, 3	2, 3	95, 946	98, 700	B
116a	593, 1	2, 6	95, 664	99, 544	A
117a	550, 2	2, 4	80, 435	98, 991	A
118a	602, 2	2, 6	85, 679	99, 662	A
119a	530	2, 5	86, 245	98, 629	A
120a	580, 4	2, 6	79, 450	99, 148	A
121a	593, 2	2, 6	78, 272	98, 414	A
122a	543, 3	2, 4	98, 860	98, 734	A
123a	596, 3	2, 4	77, 0	99, 2	A

124a	610, 3	2, 5	82, 4	98, 8	C
125a	600, 2	2, 5	73, 000	98, 462	B
126a	542, 4	2, 5	90, 187	98, 575	A
127a	582, 3	2, 5	100	96, 845	A
128a	519, 9	2, 3	84, 144	95, 282	A

[0655]

化合物	M+H <sup>+</sup>	RT min.	UV- 纯度 (%)	ELSD- 纯度 (%)	合成方法
129a	532, 3	2, 3	80, 554	99, 653	A
130a	557, 2	2, 4	100	97, 176	B
131a	644, 3	2, 3	84, 144	95, 282	B
132a	614, 3	2, 3	80, 554	99, 653	B

[0656] 实施例 20 受体结合试验 (K<sub>i</sub>)

[0657] 结合试验基于以前介绍的方法 (Chung FZ 等 :Mol Pharmacol. 1995, 48, 第 711-6 页和 Sarau HM 等 :J Pharmacol Exp Ther. 1997, 281, 第 1303-11 页)。

[0658] 细胞膜制备 :

[0659] 从稳定表达人 NK1 或 NK3 受体的幼仓鼠肾 (BHK) 细胞或稳定表达人 NK2 受体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中分离出细胞膜。收获前 24 小时, BHK 细胞用曲古抑菌素 A (TSA) 处理以增加表达。细胞用冰冷磷酸缓冲盐溶液 (不含 Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 和碳酸氢钠) (PBS) 洗涤两次。刮出细胞加到 10ml PBS 中, 于 4°C 以 1500g 离心 3 分钟。弃去上清液, 将沉淀重悬于含 2mM MgCl<sub>2</sub>、0.3mM EDTA、1mM EGTA 的 10ml 15mM Tris-HCl (pH7.5) 缓冲液 (缓冲液 A) 中, 随后进行杜恩斯 (Dounce) 匀浆。(对于含 NK1 受体的细胞膜, 包括一个额外的步骤: 于 4°C 以 1500g 离心 5 分钟, 然后将沉淀重悬于 10ml 缓冲液 A 中, 从而富集膜制备物)。悬液于 4°C 以 40000g 离心 25 分钟。弃去上清液, 沉淀用 10ml 缓冲液 A 洗涤, 悬液于 4°C 以 40000g 离心 25 分钟。弃去上清液, 将沉淀重悬于含 12.5mM MgCl<sub>2</sub>、0.3mM EDTA、1mM EGTA 和 250nM 蔗糖的 7.5mM Tris-HCl (pH7.5) 中, 在液氮中冷冻, 并储存于 -80°C。

**[0660] 竞争性结合试验：**

[0661] 对于 NK3 结合试验，将细胞膜与含 0.1nM  $^{125}\text{I}$ -章鱼素 (eledoisin) 的 50mM Tris(pH7.4) 缓冲液 (含 3mM  $\text{MnCl}_2$ 、40  $\mu\text{g/ml}$  杆菌肽、2  $\mu\text{g/ml}$  胰凝乳蛋白酶抑制剂、2  $\mu\text{M}$  磷酸二肽 (phosphoramidon)、4  $\mu\text{g/ml}$  亮抑酶肽、0.02% 牛血清白蛋白 (BSA) 和所选浓度的化合物) 一起于 25°C 孵育 60 分钟。

[0662] 对于 NK1 和 NK2 结合试验，将细胞膜与分别含 0.1nM  $^{125}\text{I}$ -P 物质或 0.1nM  $^{125}\text{I}$ -NKA 的 50mM Tris(pH7.4) 缓冲液 (含 3mM  $\text{MnCl}_2$  和 0.02% BSA 和所选浓度的化合物) 一起于 25°C 孵育 60 分钟。这种试验通过 1% BSA (NK3 结合试验) 或 0.1% 聚乙烯亚胺 (NK1 和 NK2 结合试验) 预浸泡的 GF/C UniFilter 快速过滤而终止，使用 Tomtec 收集器。滤器用冰冷 50mM Tris(pH7.4) 洗涤 3 次，干燥，加入闪烁体，然后用 Wallac 闪烁计数器计数。

[0663] 对于各化合物，根据浓度 - 反应曲线求出  $\text{IC}_{50}$  值 (抑制 50% 放射性配体所必需的浓度)，运用所获得的  $\text{IC}_{50}$  值及方程  $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L / K_d)$  计算表观亲和力  $K_i$ ，其中 L 是放射性配体浓度。 $K_d$  是放射性配体的解离常数，并且用饱和结合实验进行测定。

[0664] 按照上述方法测试时，化合物 1a-56a 的表观 NK3 亲和力 ( $K_i$ ) 全都小于 50nM，化合物 57a-64a 的表观 NK3 亲和力 ( $K_i$ ) 全都小于 1000nM，化合物 65a-85a 的表观 NK3 亲和力 ( $K_i$ ) 全都小于 200nM，化合物 86a-132a 的表观 NK3 亲和力 ( $K_i$ ) 全都小于 1000nM。

**[0665] 实施例 21 荧光成像读板仪 (FLIPR) 试验：**

[0666] 各化合物的功效特征用类似于以下文献介绍的 FLIPR 试验进行分析：Jerman, JC 等：Fur J Pharmacol. 2001, 414, 第 23-30 页。将稳定表达人 NK3 受体的 BHK 细胞 (参考实施例 20) 接种到黑壁透明底 96 孔板 (Costar) 中的 100  $\mu\text{l}$  培养基中，其目的在于试验当天达到 95-100% 汇合。此试验根据钙测定试剂盒 (Molecular Devices) 进行。简单地讲，将钙测定试剂溶于含 20mM HEPES 和 2.5mM probenidol 的 Hanks BSS (HBSS) 缓冲液 (pH7.4) 中。将等体积 (100  $\mu\text{l}$ ) 钙测定试剂溶液加入到各孔中，各板于 37°C 孵育 60 分钟。随后将各板放入 FLIPR 检测荧光强度。

[0667] 测试前，将各化合物用含 20mM HEPES 的 HBSS 缓冲液稀释。对于测试激动剂活性，向各孔中加入 50  $\mu\text{l}$  化合物，各板在 FLIPR 中分析 3 分钟。对于测试拮抗剂活性，向各孔中加入 25  $\mu\text{l}$  化合物，将各板分析 5 分钟。随后，各孔中加入 25  $\mu\text{l}$   $\text{EC}_{85}$  (终浓度) NKB (约 1nM) (预先用 NKB 的剂量 - 反应曲线确定)。随后读板 3 分钟，然后终止。作为对照，在所有板上选出的孔中只加入 100nM NK3 受体激动剂 NKB 或 2  $\mu\text{M}$  钙离子通道离子霉素。在加入各配体后，测定并分析荧光强度相对背景的最大增量。

[0668] 化合物 1a-7a、11a-21a、23a、25a、27a-30a、32a、33a、35a-39a、42a、44a、45a、51a-53a、62a、63a 用上述 FLIPR 试验进行了测试，并且它们抑制 BHK 细胞表达的 NK3 受体的 NKB 介导的活化作用。结果表明，本发明化合物是 NK3 受体拮抗剂。