

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/14 C07D401/06
C07D401/04 C07D405/14
C07D417/06 C07D211/22
C07D409/14 C07D211/70
A61K 31/445

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192385. X

[45] 授权公告日 2002 年 12 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1096460C

[22] 申请日 1997. 1. 27 [21] 申请号 97192385. X

[30] 优先权

[32] 1996. 2. 21 [33] US [31] 08/604, 202

[32] 1996. 12. 23 [33] US [31] 08/771, 544

[86] 国际申请 PCT/US97/02239 1997. 1. 27

[87] 国际公布 WO97/30990 英 1997. 8. 28

[85] 进入国家阶段日期 1998. 8. 19

[73] 专利权人 阿温蒂斯药物公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 G · D · 梅纳德 J · M · 坎恩

L · D · 布拉顿 E · M · 库德拉兹

[56] 参考文献

CN1098094 1995. 2. 4 C07D211/00

EP474561 1992. 11. 3 C07D211/00

EP625509 1994. 11. 23 C07D211/26

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

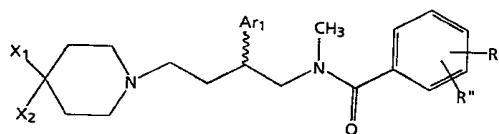
代理人 李华英

权利要求书 9 页 说明书 106 页

[54] 发明名称 用于治疗过敏性疾病的新的取代的 N - 甲基 - N - (4 - (哌啶 - 1 - 基) - 2 - (芳基)丁基)苯甲酰胺

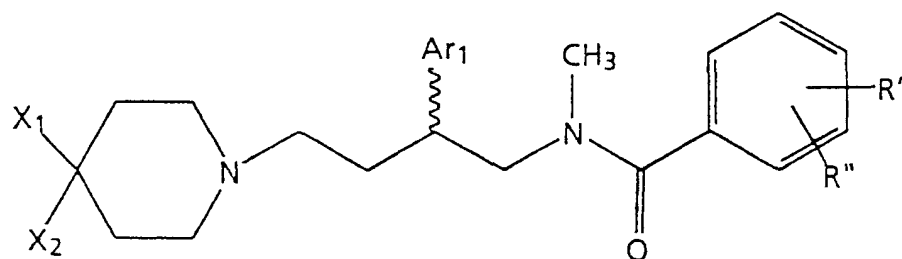
[57] 摘要

本发明涉及新的取代的 N - 甲基 - N - (4 - (哌啶 - 1 - 基) - 2 - (芳基)丁基)苯甲酰胺衍生物, 其立体异构体和可药用盐, 它们可用作组胺受体拮抗剂和速激肽受体拮抗剂。这类拮抗剂可用于治疗过敏性鼻炎, 包括季节性鼻炎和鼻炎; 炎性肠道疾病, 包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎; 哮喘; 支气管炎; 及呕吐。



ISSN 1008-4274

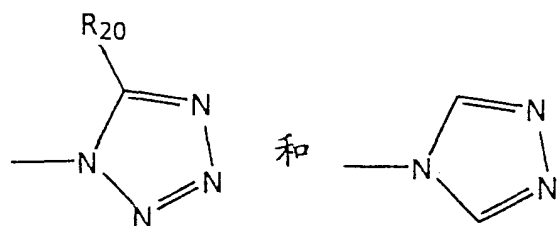
1. 下式的化合物



其中

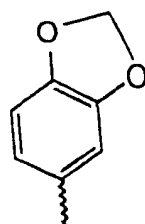
R' 是 1 至 3 个取代基，它们各自独立地选自氢、CF₃、-OCF₃和 C₁-C₆烷氧基；

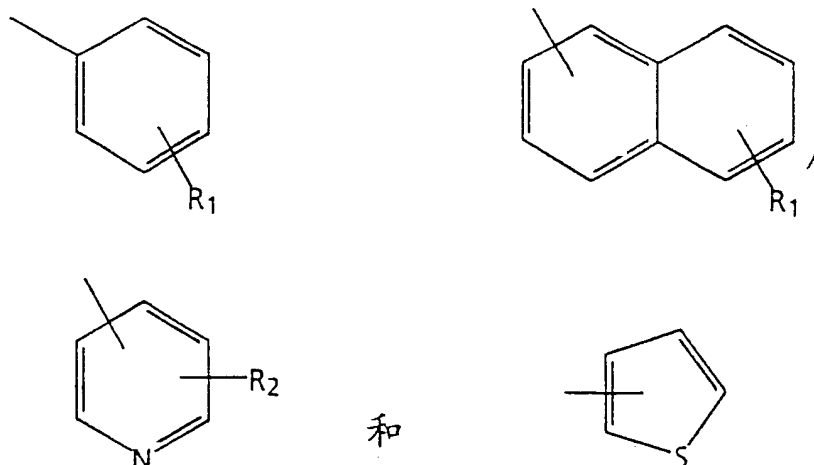
R' ' 是氢或选自下列的基团：



其中 R₂₀ 选自氢、C₁-C₄烷基和-CF₃；

Ar₁ 是选自下列的基团：





其中

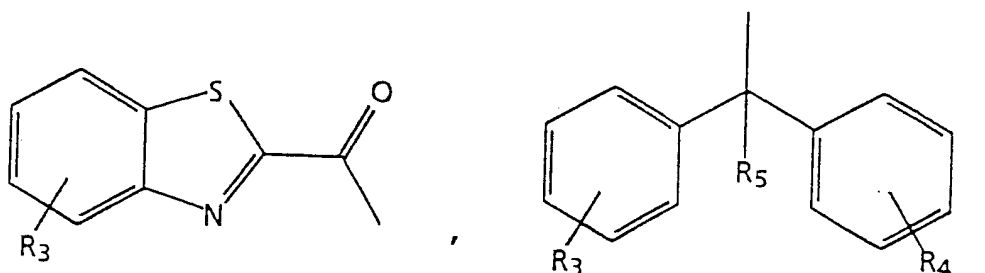
R_1 是 1 至 3 个取代基，它们各自独立地选自氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；

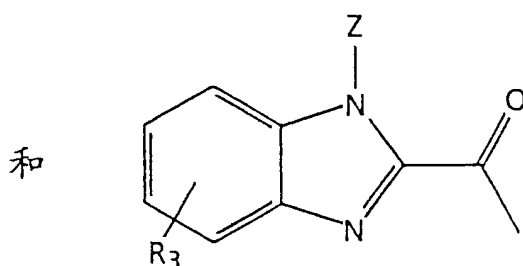
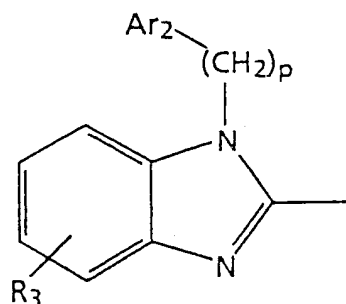
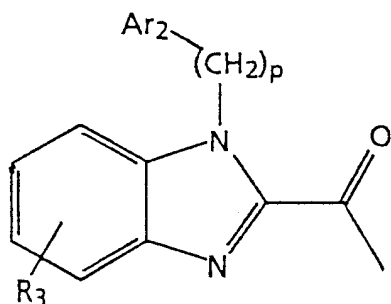
R_2 是 1 至 2 个取代基，它们各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；

X_1 和 X_2 如 A)、B) 或 C) 部分之一所定义：

A) X_1 是氢；

X_2 是选自下列的基团：





其中

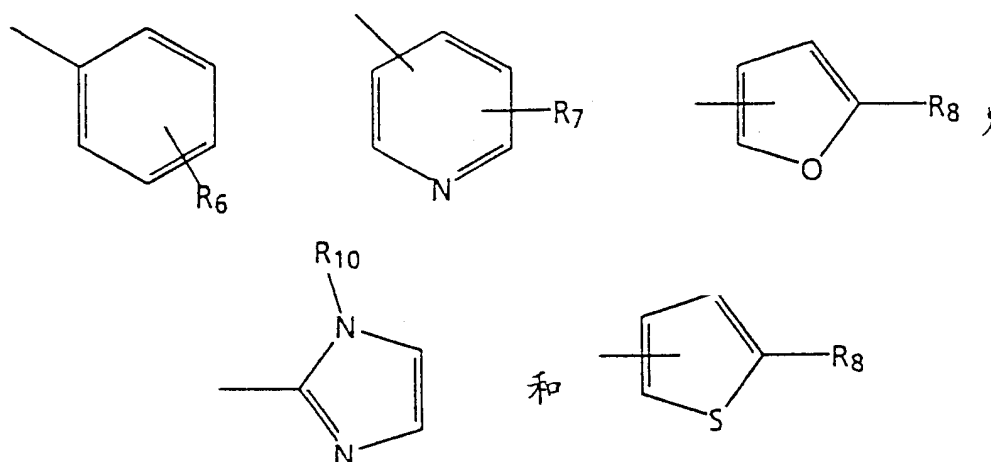
p 是 1 或 2；

R₃ 是 1 至 3 个取代基，它们各自独立地选自氢、卤素、-CF₃、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基；

R₄ 是 1 至 3 个取代基，它们各自独立地选自氢、卤素、-CF₃、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基；

R₅ 是氢或羟基；

Ar₂ 是选自下列的基团：



其中

R_6 是 1 至 3 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基和 $-\text{CO}_2\text{R}_9$, 其中 R_9 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

R_7 是 1 至 2 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基;

R_8 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R_{10} 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和苄基;

Z 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_w\text{-O}-(\text{CH}_2)_t\text{-Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_f\text{A}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_h\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_w\text{-O-Ar}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

其中

w 是 2 至 5 的整数;

t 是 1 至 3 的整数;

f 是 2 或 3;

u 是 1 至 4 的整数;

g 是 1 至 3 的整数;

h 是 0 至 3 的整数;

w' 是 2 至 4 的整数；

Y 选自氢、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}_{14}$ ，其中 R_{14} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

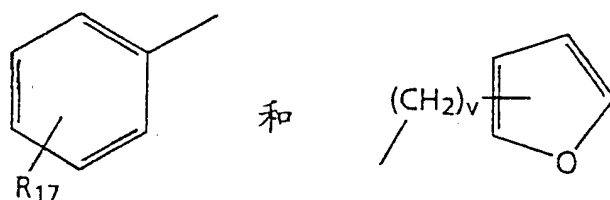
A 选自 $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、乙酰氨基和吗啉代，其中 R_{15} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基且 R_{16} 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R_{11} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R_{12} 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和苄基；

R_{13} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

Ar_3 是选自下列的基团：



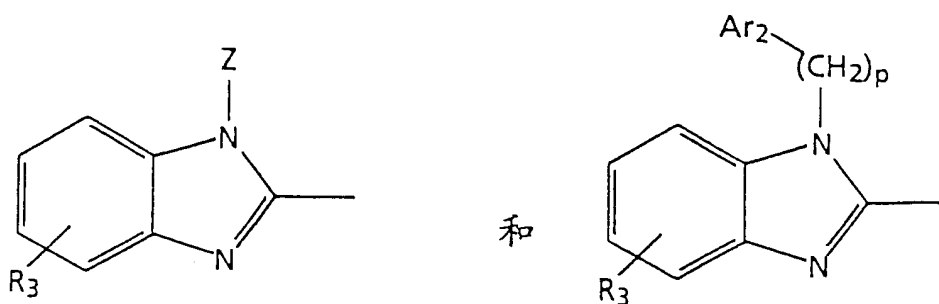
其中

v 是 1 至 3 的整数；

R_{17} 选自氢和 $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$ ，其中 R_{18} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

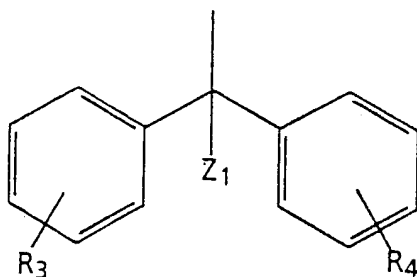
B) X_1 是羟基；

X_2 是选自下列的基团：



其中 p 、 R_3 、 Z 和 Ar_3 定义如前；

C) X_2 是下式的基团：



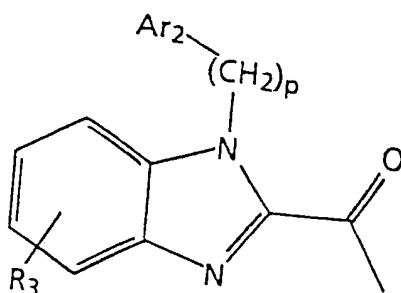
其中 R_3 和 R_4 定义如前；并且

X_1 和 Z_1 一起在带有 X_1 和 Z_1 基团的碳原子中间形成另一个键；

及其立体异构体和可药用盐。

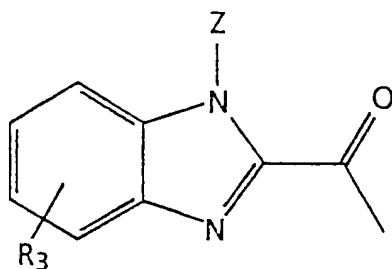
2. 权利要求 1 的化合物，其中 X_1 是氢。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 X_2 是下式的基团：



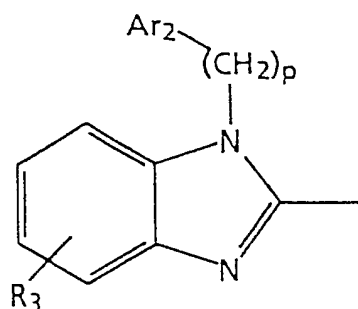
其中 R_3 、 Ar_2 和 p 如权利要求 1 中所定义。

4. 权利要求3的化合物，其中 R_3 是氢， p 是1并且 Ar_2 是4-氟苯基。
5. 权利要求3的化合物，其中 R_3 是氢， p 是1并且 Ar_2 是吡啶-2-基。
6. 权利要求3的化合物，其中 R_3 是氢， p 是1并且 Ar_2 是呋喃-2-基。
7. 权利要求3的化合物，其中 R_3 是氢， p 是1并且 Ar_2 是呋喃-3-基。
8. 权利要求2的化合物，其中 X_2 是下式的基团：



其中 R_3 和 Z 如权利要求1中所定义。

9. 权利要求8的化合物，其中 Z 是 $-(CH_2)_w-O-(CH_2)_t-Y$ ，其中 w 、 t 和 Y 如权利要求1中所定义。
10. 权利要求9的化合物，其中 w 是2。
11. 权利要求10的化合物，其中 Z 是2-乙氧基乙基。
12. 权利要求1的化合物，其中 X_1 是羟基。
13. 权利要求12的化合物，其中 X_2 是下式的基团：



其中 R_3 、 Ar_2 和 p 如权利要求 1 中所定义。

14. 权利要求 13 的化合物，其中 R_3 是氢， p 是 1 并且 Ar_2 是 4-氟苯基。

15. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是 (+)- 或 (-)-N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺或它们的混合物。

16. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是 (+)- 或 (-)-N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺或它们的混合物。

17. 一种药物组合物，含有权利要求 1 的化合物。

18. 一种药物组合物，含有混合物形式的权利要求 1 的化合物或结合一种或多种惰性载体。

19. 权利要求 1 的化合物的用途，选择性地与药用载体结合，用于制备治疗过敏性鼻炎的药物组合物。

20. 权利要求 1 的化合物的用途，选择性地与药用载体结合，用于制备治疗哮喘的药物组合物。

21. 权利要求 1 的化合物的用途，选择性地与药用载体结合，用于制备治疗呕吐的药物组合物。

22. 权利要求 1 的化合物的用途，选择性地与药用载体结合，用于制备治疗炎性肠症疾病的药物组合物。

用于治疗过敏性疾病的

新的取代的 N-甲基-N-(4-(哌啶-1-基)-2-(芳基)丁基)苯甲酰胺

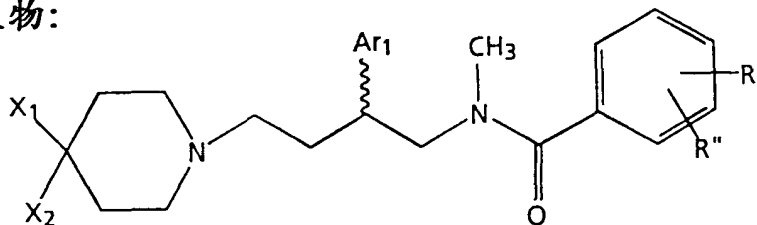
本发明涉及新的取代的 N-甲基-N-(4-(哌啶-1-基)-2-(芳基)丁基)苯甲酰胺衍生物(本文称之为式(1)化合物)及它们作为组胺受体拮抗剂和速激肽受体拮抗剂的用途。这类拮抗剂可用于治疗哮喘; 支气管炎; 肠炎, 包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎; 过敏性鼻炎, 包括季节性鼻炎和鼻窦炎; 变态反应; 及呕吐。

速激肽受体拮抗剂是本领域已知的, 如 EP 0630887 公开了某些 4-芳基或杂芳基-哌啶, EP 0625509 公开了 4-烷基哌啶, EP 0515240 公开了某些 4-烷基氨基和 4-烷基酰氨基哌啶, EP 0474561 公开了某些取代的哌啶。

本发明的化合物的价值在于它们的药理学活性, 如组胺受体拮抗作用和速激肽受体拮抗作用。组胺反应的拮抗作用可通过阻断组胺受体表现出来。速激肽反应的拮抗作用可通过阻断速激肽受体表现出来。本发明的一个目的是提供新的有用的组胺拮抗剂。本发明的另一个目的是提供新的有用的速激肽拮抗剂。本发明的特别目的是同时表现出 H_1 和 NK_1 受体拮抗作用的那些化合物。

发明概述

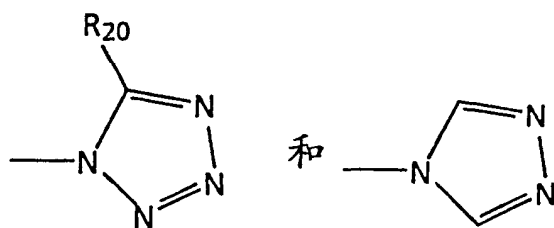
本发明提供新的下式的取代的 N-甲基-N-(4-(哌啶-1-基)-2-(芳基)丁基)苯甲酰胺衍生物:



其中

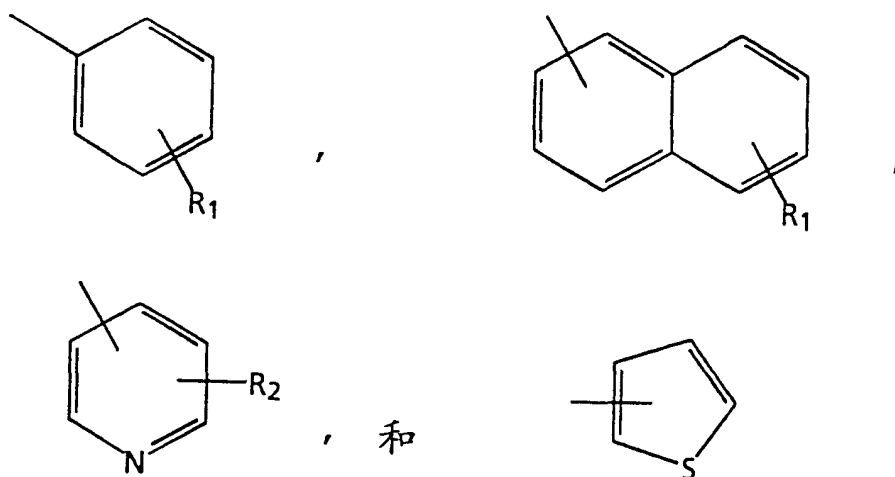
R' 是 1 至 3 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基;

R''是氢或选自下列的基团:



其中 R₂₀ 选自氢、C₁-C₄ 烷基和-CF₃;

Ar₁ 是选自下列的基团:



其中

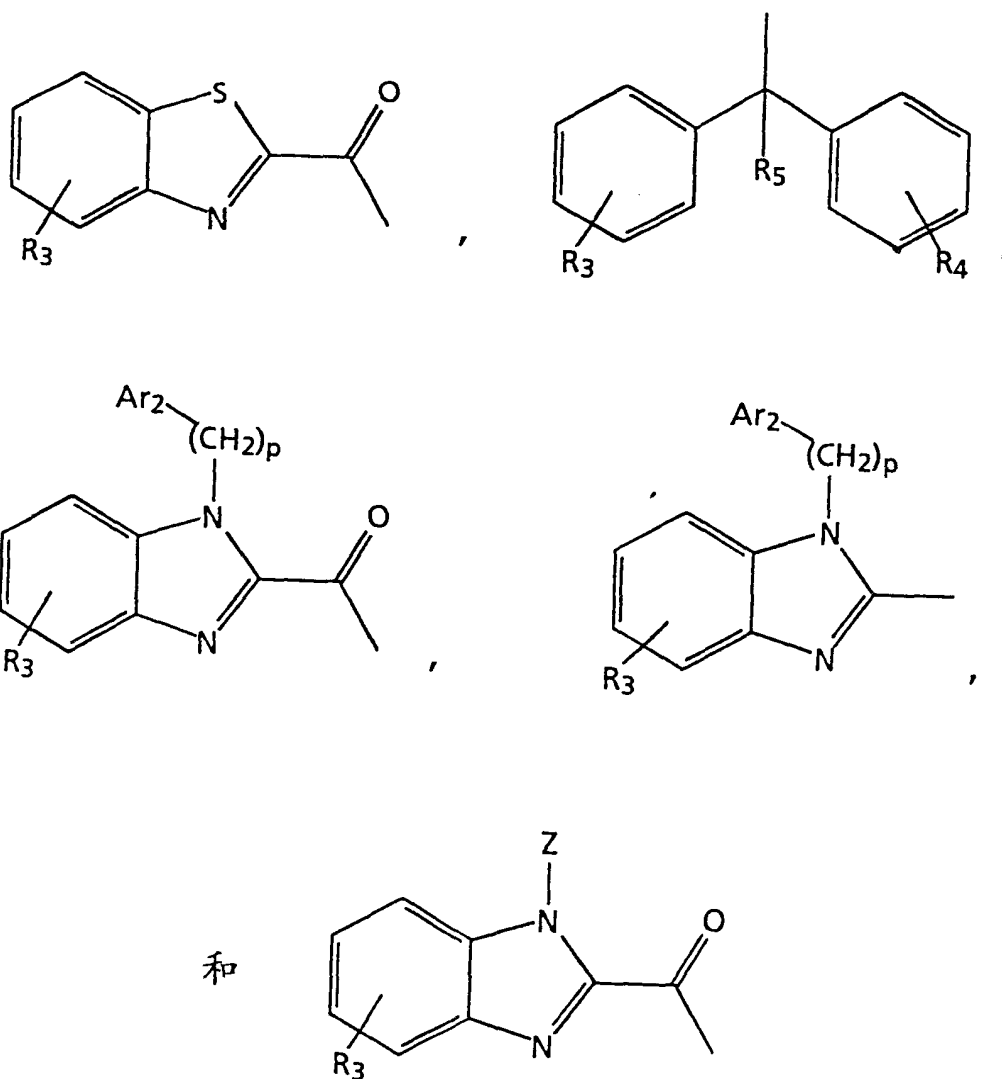
R₁ 是 1 至 3 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、羟基、-CF₃、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基;

R₂ 是 1 至 2 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 烷氧基;

X₁ 和 X₂ 如 A)、B) 或 C) 部分之一所定义:

A) X₁ 是氢;

X_2 是选自下列的基团:



其中

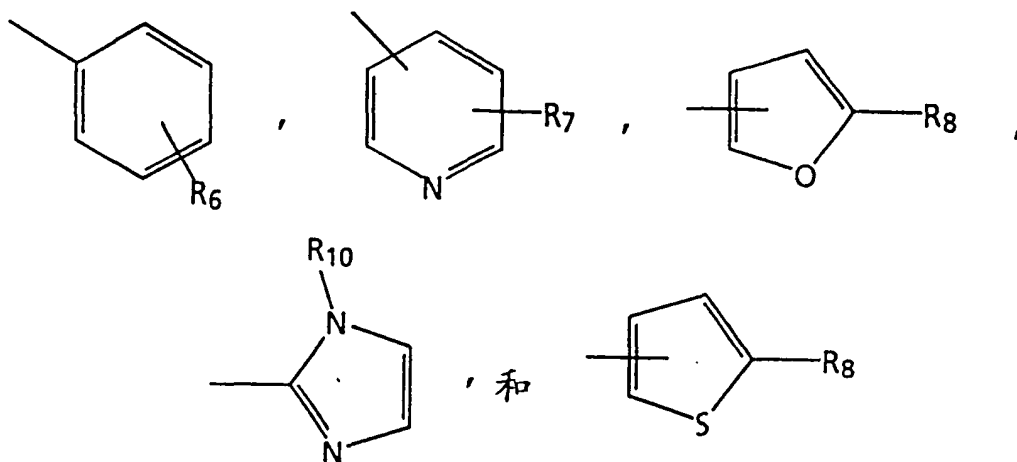
p 是 1 或 2;

R_3 是 1 至 3 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

R_4 是 1 至 3 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

R_5 是氢或羟基;

Ar_2 是选自下列的基团:



其中

R_6 是 1 至 3 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基和 $-\text{CO}_2\text{R}_9$, 其中 R_9 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

R_7 是 1 至 2 个取代基, 它们各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基;

R_8 选自氢、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R_{10} 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和苄基;

Z 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_w\text{-O}-(\text{CH}_2)_t\text{-Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)_f\text{A}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_h\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w'}\text{-O-Ar}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

其中

w 是 2 至 5 的整数;

t 是 1 至 3 的整数;

f 是 2 或 3;

u 是 1 至 4 的整数;

g 是 1 至 3 的整数;

h 是 0 至 3 的整数;

w' 是 2 至 4 的整数;

Y 选自氢、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}_{14}$ ，其中 R_{14} 选自氢和 C_1 - C_4 烷基；

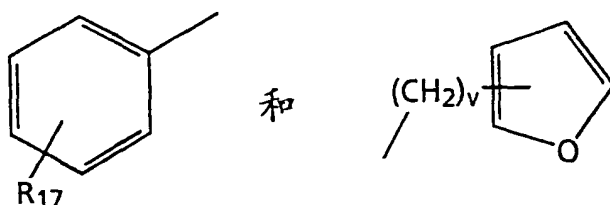
A 选自 $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 、乙酰氨基和吗啉代，其中 R_{15} 选自氢和 C_1 - C_4 烷基且 R_{16} 是 C_1 - C_4 烷基；

R_{11} 选自氢和 C_1 - C_4 烷基；

R_{12} 选自氢、 C_1 - C_4 烷基和苄基；

R_{13} 选自氢和 C_1 - C_4 烷基；

Ar_3 是选自下列的基团：



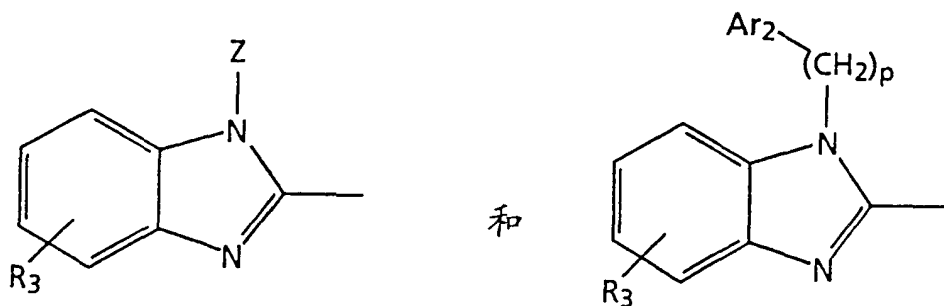
其中

v 是 1 至 3 的整数；

Ar_{17} 选自氢和 $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$ ，其中 R_{18} 选自氢和 C_1 - C_4 烷基；

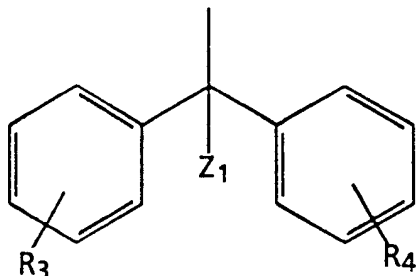
B) X_1 是羟基；

X_2 是选自下列的基团：



其中 p 、 R_3 、 Z 和 Ar_3 定义如前；

C) X_2 是下式的基团:



其中 R_3 和 R_4 定义如前; 并且

X_1 和 Z_1 一起在带有 X_1 和 Z_1 基团的碳原子中间形成另一个键;

及其立体异构体和可药用盐。

本领域普通专业技术人员都知道式(1)化合物可以立体异构体的 N-甲基-N-(4-(哌啶-1-基)-2-(芳基)丁基)苯甲酰胺存在。具体地说, 应认识到本发明的 N-甲基-N-(4-(哌啶-1-基)-2-(芳基)丁基)苯甲酰胺可作为 2 位(即, 芳基取代基的连接位置)丁基的立体异构体存在。本申请中任何有关式(1)化合物的描述均包括定向的立体异构体或立体异构体的混合物。

定向性立体异构体可通过立体定向性合成法, 使用对映体纯或富集对映体纯的原料制备。定向性立体异构体原料或产物可采用本领域公知的技术拆分或回收, 如手性固相色谱、酶拆分法或使用适用于该目的试剂形成的加成盐的分级重结晶。拆分和回收定向性立体异构体的有用方法是本领域公知的并记述于有机化合物的立体化学, E.L. Eliel 和 S.H. Wilen, Wiley(1994)和对映体、外消旋体与拆分, J. Jacques, A. Collet 和 S.H. Wilen, Wiley(1981)。

本文中采用的:

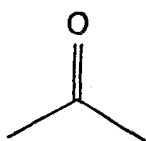
a) 术语“卤素”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子;

b) 术语“ C_1 - C_6 烷基”是指含 1 - 6 个碳原子的支链或直链烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、

环戊基、环己基等;

c) 术语“ C_1-C_6 烷氧基”是指含 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷氧基, 如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、环戊氧基、环己氧基等;

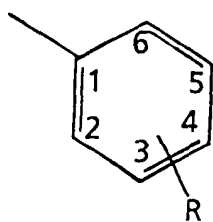
d) 符号 $-C(O)-$ 或 $-(O)C-$ 是指下式的羰基:



e) 符号 “ $\sim$ ” 是指立体化学不确定的键;

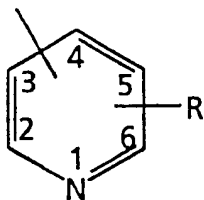
f) 实施例和制备例中采用的术语 “kg” 指千克, “g” 指克, “mg” 毫克, “ μg ” 指微克, “mol” 指摩尔, “mmol” 是指毫摩尔, “nmole” 是指毫微摩尔, “L” 是指升, “mL” 或 “ml” 是指毫升, “ μL ” 是指微升, “ $^{\circ}C$ ” 是指摄氏度, “ R_f ” 是指保留时间, “mp” 是指熔点, “dec” 是指分解, “bp” 是指沸点, “mmHg” 是指毫米汞柱压力, “cm” 是指厘米, “nm” 是指纳米, “ $[\alpha]_D^{20}$ ” 是指于 $20^{\circ}C$ 在 1 分米杯中获得的钠的 D 线旋光率, “c” 是指 g/mL 浓度, “THF” 是指四氢呋喃, “DMF” 是指二甲基甲酰胺, “盐水” 是指饱和氯化钠水溶液, “M” 是指摩尔, “mM” 是指毫摩尔, “ μM ” 是指微摩尔, “nM” 是指毫微摩尔, “磅/平方英寸 (psi)” 是指每平方英寸的磅数, “TLC” 是指薄层色谱, “HPLC” 是指高压液相色谱, “HRMS” 是指高解析质谱, “ μCi ” 是指微居里, “i.p.” 是指腹腔内, “i.v.” 是指静脉内以及 “DPM” 是指每分钟的崩解率。

g) 符号



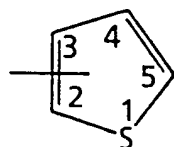
是指苯基或取代的苯基，应理解为连接于1位的基团，R表示的一个或多个取代基可连接在2、3、4、5或6位的任何位置；

h) 符号



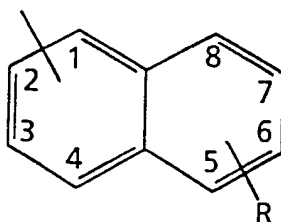
是指吡啶、取代的吡啶、吡啶基或取代的吡啶基，应理解为可在2位、3位或4位连接的基团，还应理解为当该基团于2位连接时，R表示的一个或多个取代基可连接在3、4、5或6位的任何一个位置；而当该基团连接在3位时，R表示的一个或多个取代基可连接在2、4、5或6位的任何一个位置；也即当该基团连接在4位时，R表示的一个或多个取代基可连接于2、3、5或6位的任何一个位置；

i) 符号



是指噻吩基或噻吩，应理解为该基团连接于2或3位；

j) 符号



是指萘基或取代的萘基，应理解为该基团可连接于1或2位，还应理解为当该基团可连接于1位时，R表示的一个或多个取代基可连接于2、

3、4、5、6、7或8位的任何一个位置；当该基团连接于2位时，R表示的一个或多个取代基可连接于1、3、4、5、6、7或8位的任何一个位置；

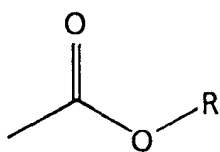
k) 术语“对映体过量的”或“ee”是指在两种对映体 E1 加 E2 的混合物中一个对映体 E1 是过量的，这样

$$\{(E1 - E2) \div (E1 + E2)\} \times 100\% = ee,$$

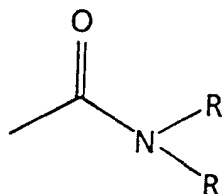
符号“(+)”是指正对映体，“(-)”是指负对映体。

l) 术语“C₁-C₄烷基”是指含1-4个碳原子的饱和的直链或支链烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基；

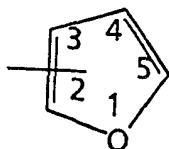
m) 符号-CO₂R和-C(O)OR是指下式的基团：



n) 符号-C(O)NRR是指下式的基团：



o) 符号



是指呋喃基或呋喃，应理解为是连接于2或3位的基团；

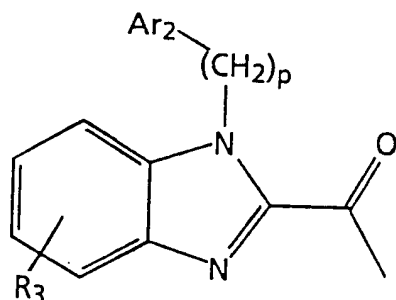
p) 术语“其可药用盐”是指酸加成盐或碱加成盐。

“可药用酸加成盐”是指应用式(1)表示的碱性化合物或其中间体的任何无毒的有机或无机酸加成盐。形成适合盐的无机酸实例包括氢氯酸、氢溴酸、硫酸和磷酸；酸的金属盐，如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成适合盐的有机酸实例包括一、二或三羧酸。这类酸的实例是例如乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸和磺酸类，如甲磺酸和2-羟基乙磺酸。这类盐可以水合物或基本上无水的形式存在。这类化合物的酸加成盐通常溶于水和各种亲水性有机溶剂，与它们的游离碱化合物相比，它们通常具有较高的熔点。

“可药用碱加成盐”是指应用式(1)表示的酸性化合物或其中间体的任何无毒的有机或无机碱加成盐。形成适合盐的碱实例包括碱金属或碱土金属氢氧化物，如钠、钾、钙、镁或钡的氢氧化物；氨及脂族、脂环族或芳族有机胺，如甲胺、二甲胺、三甲胺和甲基吡啶。

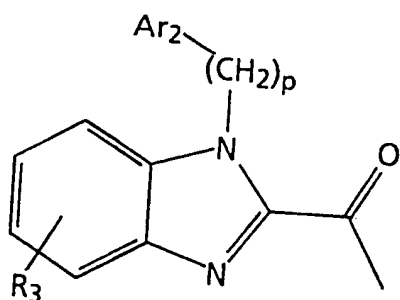
如下给出式(1)化合物的优选实施方案：

- 1) 其中 X_1 是氢的化合物是优选的；
- 2) 其中 X_2 是下式基团：



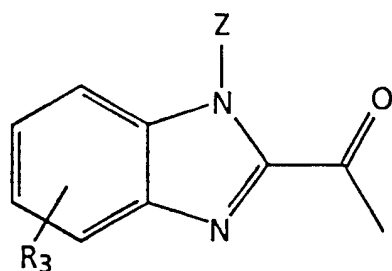
的化合物是优选的；

3) 其中 X_2 是下式基团:



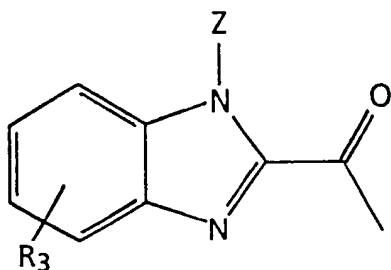
其中 p 是 1 且 Ar_2 是 4-氟苯基、吡啶-2-基、呋喃-2-基或呋喃-3-基的化合物是更优选的;

4) 其中 X_2 是下式基团:



的化合物是优选的;

5) 其中 X_2 是下式基团:



其中 Z 是 $-(CH_2)_w-O-(CH_2)_t-Y$, 其中 w 是 2 的化合物是优选的; 其中 Z 是 2-乙氧基乙基的化合物是更优选的。

本发明包括下列化合物实例。应理解为这些实例均包括化合物的(+)-异构体和(-)-异构体及其混合物。下面列出的仅是代表性的化合物，而非旨在以任何方式限制本发明的范围：

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)丁基)苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺；

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁

基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌

啉-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-

苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-

(3-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(4-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-

(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-

2-(3-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-(4-羧基苯基)丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-(4-羧基苯基)丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-(4-羧基苯基)丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-

氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-氧代丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-

(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-甲氧羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-甲氧羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-甲氧羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-甲氧羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-乙氧羧基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-乙氧羧基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-乙氧羧基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(吗啉-4-基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)-哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-二苯亚甲基哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-二苯亚甲基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪喃-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-乙基-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-丙基-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯

基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-丁基-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-羧乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(噻吩-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(3,3-二甲基烯丙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-烯丙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-烯丙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌

啉-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌

啉-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-

(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(烯丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(烯丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(烯丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二

氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(烯丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(烯丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(烯丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

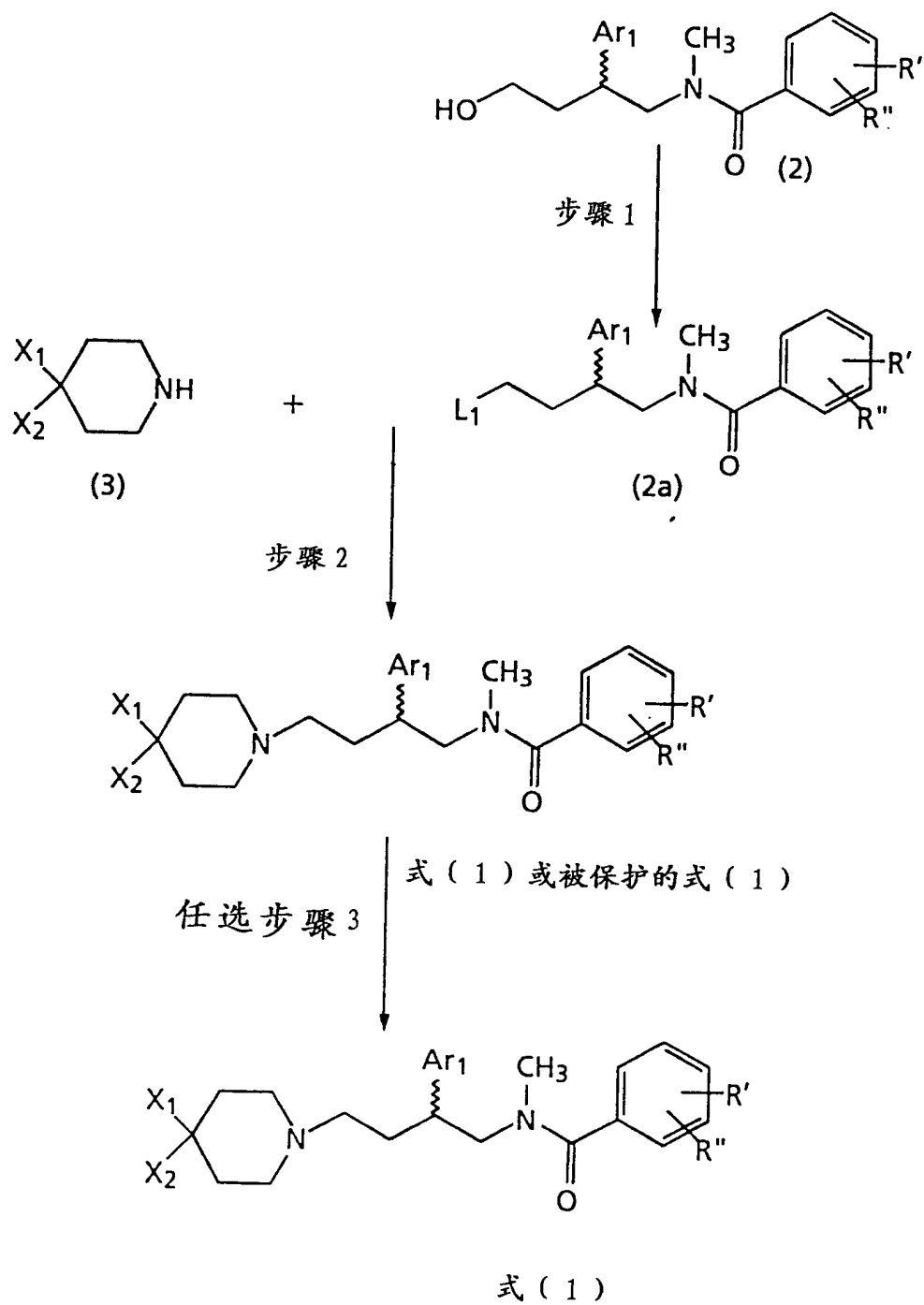
N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺;

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-甲基丁-2-烯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-

基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺;

制备这些式(1)化合物的常用合成方法如反应方案 A 所示。试剂和原料都是本领域普通专业人员容易获得的。在反应方案 A 中, 除非另外说明, 所有取代基均如前述所定义。

反应方案 A



在反应方案 A 中的步骤 1 中, 可将式 2 的适宜醇的羟基转化为适宜的离去基团, 得到式 2a 化合物。式 2 的适宜醇是这样一种化合物, 其中的立体化学如式(1)终产物中所要求, 并且 R'、R''和 Ar 也如式(1)终产物中所要求。或者, 式 2 的适宜醇可以是这样一种化合物, 其立体化学物质拆分后得到式(1)终产物中所要求的立体化学, 并且 R'、R''和 Ar 也如式(1)终产物中所要求。式 2 的适宜醇也可以是这样一种化合物, 其中立体化学、R'和 R''是如式(1)终产物中所要求的并且 Ar₁ 脱保护后得到式(1)化合物中所要求的 Ar₁。或者, 式 2 的适宜醇也可以是这样一种化合物, 其中经拆分后的立体化学得到式(1)终产物中所要求的立体化学, R'和 R''如式(1)终产物中所要求, 并且 Ar₁ 脱保护后得到如式(1)终产物中所要求的 Ar₁。

式 2 的适宜醇可采用本文描述的方法和本领域公知的方法制备, 例如美国专利 5317020 和 5236921, 这些文献引入本文以供参考; 欧洲专利申请 0428434(1991 年 5 月 22 日公开)、0630887(1994 年 12 月 28 日公开)、0559538(1993 年 9 月 8 日公开); PCT 申请 WO 9417045(1994 年 8 月 4 日公开)和 WO 95415961(1995 年 6 月 15 日公开); 以及生物有机&药物化学通讯, 3, 925 - 930(1993)。

适宜的离去基团 L₁ 可被式 3 的吡啶置换, 得到式(1)化合物。适宜的离去基团 L₁ 包括, 但不限于氯、溴、碘、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、苯磺酸酯等。将羟基转化为离去基团, 如氯、溴、碘、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和苯磺酸酯是本领域熟知的。

例如其中 L₁ 是溴的化合物可通过将式 2 的适宜醇与 1.0-1.5 摩尔当量的四溴化碳和 1.75 摩尔当量的三苯膦接触形成。(P. J. Kocienski 等, 有机化学杂志, 42, 353 - 355(1977))。该反应通过将式 2 的醇与四溴化碳在适宜溶剂, 如二氯甲烷或氯仿中混合, 然后加入三苯膦在适宜溶剂(如二氯甲烷或氯仿)中的溶液进行。通常, 该反应在 -10 °C - 室温的温度下进行。通常, 该反应需 5 分钟至 24 小时。产物可采用本领域公知的技术分离和纯化, 如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶。

其中 L₁ 是溴的化合物也可通过将式 2 的适宜醇与摩尔量稍微过量的三苯膦二溴化物接触形成。(R. F Borch 等, 美国化学会志, 99, 1612 - 1619(1977))。该反应可通过将式 2 的适宜醇与预先形成的三苯膦二溴化物

接触进行。该反应在适宜的溶剂，如四氢呋喃和乙醚中进行。该反应在适宜碱，如吡啶的存在下进行。通常，该反应在 0 °C – 50 °C 的温度下进行。通常，该反应需 5 分钟至 24 小时。产物可采用本领域公知的技术分离和纯化，如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶。

或者，例如其中 L_1 是甲磺酸酯的化合物可通过将式 2 的适宜醇与摩尔量稍微过量的甲磺酰氯接触形成的。该反应在适宜的溶剂，如二氯甲烷、氯仿、甲苯、苯或吡啶中进行。该反应在适宜碱，如三乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶的存在下进行。该反应通常在 -20 °C – 50 °C 的室温下进行。一般来说，该反应需 1 小时 – 24 小时。产物可通过本领域熟知的技术，如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

其中 L_1 是碘的式 2a 的化合物可由其中 L_1 是甲磺酸酯、氯或溴的式 2a 化合物通过置换反应，如 Finkelstein 反应制备。

例如，将其中 L_1 是甲磺酸酯、氯或溴的式 2a 化合物与 1.0-10.0 摩尔当量的碘盐，如碘化钠或碘化钾接触。该反应在适宜的溶剂，如丙酮、丁酮、四氢呋喃、四氢呋喃/水混合物、甲苯和乙腈中进行。该反应通常在室温至溶剂的回流温度下进行。一般来说，该反应需 1 – 24 小时。产物可通过本领域熟知的技术，如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

在反应方案 A 的步骤 2 中，式 2a 化合物与式 3 的适宜哌啶化合物或其盐反应得到被保护的式(1)化合物或式(1)化合物。

式 3 的适宜哌啶或其盐是其中 X_1 和 X_2 如式(1)终产物中所要求的或 X_1 和 X_2 经修饰或脱保护后是如式(1)终产物中所要求的化合物。式 3 的适宜哌啶是本领域公知的，它们记载于国际专利申请(PCT) WO 92/06086、美国专利 4908372(1990 年 3 月 13 日)、美国专利 4254129(1981 年 3 月 3 日)、美国专利 4254130(1981 年 3 月 3 日)、美国专利 4285958(1981 年 4 月 25 日)、美国专利 4550116(1985 年 10 月 29 日)和欧洲专利申请 0533344(1993 年 3 月 24 日公开)；采用这些方法的类似方法，以形成式 3 的适宜哌啶所需的顺序和次数通过本领域公知的适宜的脱保护、被保护和烷基化而制备。其中 X_1 和 Z_1 一起在带有 X_1 和 Z_1 的碳原子之间形成另一个键的式 3 哌啶可通过将其中 X_1 是羟基的相应化合物脱水进行制备，脱水采用本领域常规的方法如在强酸溶液中回流。式 3 的适宜哌啶也可通过将简便易得的有机金

属化合物试剂加到适宜被保护的4-哌啶酮或适宜被保护的isonipecotnic acid衍生物中的方法制备,采用本领域已知的方法,如G. D. Maynard等, 生物有机和药物化学通讯, **3**, 753-756(1993)中描述。式3的适宜哌啶也可由简便易得的原料或采用本领域已知的类似方法,如C. G. Wahlgren和A. W. Addison, 杂环化学杂志, **26**, 541(1989); R. Iemura和H. Ohtka, 药物化学学报, **37**, 967-972(1989); 以及K. Ito和G. Tsukamoto, 杂环化学杂志, **24**, 31(1987)中描述的方法,通过本领域公知的适宜的脱保护、被保护和烷基化,以形成式3的适宜哌啶所需的顺序和次数进行制备。

例如,将式2a化合物与式3的适宜哌啶化合物或其盐接触,得到被保护的式(1)化合物或式(1)化合物。该反应在适宜的溶剂,如二噁烷、四氢呋喃、四氢呋喃/水混合物、丙酮、丙酮/水混合物、乙酸乙酯、乙酸乙酯/水混合物、吡啶、乙腈、甲苯、甲苯/水混合物、氯苯或二甲基甲酰胺中进行。该反应在1.0-6.0摩尔当量适宜碱的存在下进行,所述碱是例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、三乙胺、吡啶或二异丙基乙基胺。当采用式3的适宜哌啶的盐时,需使用另外摩尔数过量的适宜碱。加入催化量的0.1-0.5摩尔当量的碘盐,如碘化钠、碘化钾或四丁基碘化铵有助于该反应的进行。该反应通常在室温至溶剂的回流温度下进行。通常,该反应需1-72小时。产物可通过本领域熟知的技术,如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

在反应方案A的任选步骤3中,将其中Z是氢的式(1)化合物或被保护的式(1)化合物修饰得到其中Z不是氢的式(1)化合物或被保护的式(1)化合物。在反应方案A还包括任选步骤3,将被保护的式(1)化合物脱保护得到式(1)化合物。

修饰反应包括形成酰胺和使苯并咪唑的氮烷基化。由酯和酸形成酰胺是本领域公知的。使用适宜的烷基化试剂将苯并咪唑的氮烷基化也是本领域公知的。该反应在适宜溶剂,如二噁烷、四氢呋喃、四氢呋喃/水混合物、丙酮或乙腈中进行。适宜的烷基化试剂是可将终产物式(1)中所要求的基团Z或 $(CH_2)_pAr_2$ 或被保护的Z或 $(CH_2)_pAr_2$ (经脱保护后得到终产物式(1)化合物中所要求的Z或 $(CH_2)_pAr_2$)进行转化的烷基化试剂。该反应在1.0-6.0摩尔当量适宜碱的存在下进行,所述碱是如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳

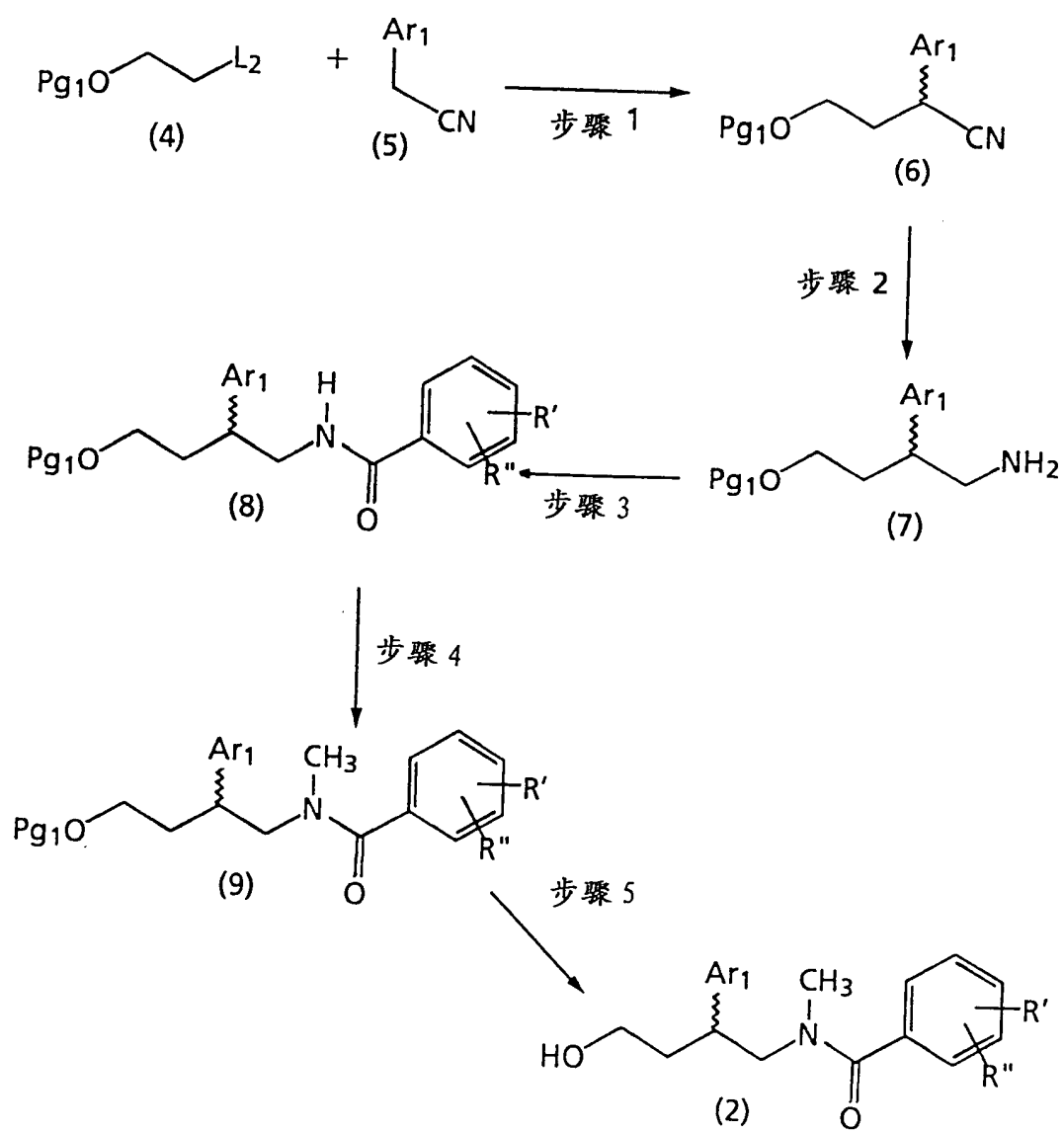
酸氢钾、三乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、二(三甲硅烷基)氨基钾、二(三甲硅烷基)氨基锂或二异丙基乙基胺。该反应通常在室温至溶剂的回流温度下进行。一般来说,反应需进行1-72小时。产物可通过本领域熟知的技术,如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

或者,其中Z是氢并带有苯并咪唑-2-羧基的式(1)化合物或被保护的式(1)化合物可通过 Mitsunobu 反应使用适宜的醇进行烷基化。适宜的醇是可将终产物式(1)中所要求的基团Z或 $(\text{CH}_2)_p\text{Ar}_2$ 或被保护的Z或 $(\text{CH}_2)_p\text{Ar}_2$ (经脱保护后得到终产物式(1)化合物中所要求的Z或 $(\text{CH}_2)_p\text{Ar}_2$)进行转化的醇。

利用适宜的保护基,如T. Greene在有机合成中的保护基中描述的那些基团进行脱保护反应,如除去羟基保护基或水解酯是本领域公知的。

制备式2醇的常用合成方法如反应方案B中所示。试剂和原料均是本领域普通专业人员简便易得的。在方案B中,除非另有说明,所有取代基均如前述所定义。

反应方案 B



在反应方案 B 的步骤 1 中, 使用式 4 的适宜被保护的醇将式 5 的适宜腈烷基化, 得到式 6 的 4-(被护羟基)丁腈。

式 5 的适宜腈是其中 Ar_1 是如终产物式(1)中所要求的或脱保护后可得到如终产物式(1)中所要求的 Ar_1 的腈。式 4 的适宜被保护的醇是其中离去基团 L_2 可被从式 5 的适宜腈衍生的阴离子置换的醇。适宜的离去基团包括, 但不限于氯、溴、碘和甲磺酸酯, 溴和碘是优选的。对适宜羟基保护基 Pg_1 (如 T. Greene 在有机合成中的保护基中所描述的那些)的选择和使用是本领域公知的。通常, 优选使用四氢吡喃-2-基和叔丁基二甲硅烷基羟基保护基。

例如, 将式 5 的适宜腈与 0.8-1.2 摩尔当量式 4 的适宜被保护醇在相转移催化条件下接触。该反应在 1 - 10 倍摩尔过量的适宜碱, 如氢氧化钠或氢氧化钾的存在下进行。该反应在溶剂, 如水、乙酸乙酯/水混合物、二氯甲烷/水混合物或四氢呋喃/水混合物中进行。该反应在由适宜相转移催化剂的存在下进行, 所示催化剂是如苄基三乙基氯化铵、苄基三乙基溴化铵、苄基三乙基碘化铵、苄基三甲基氯化铵、苄基三丁基氯化铵、四丁基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基碘化铵、四丁基硫酸氢铵等。该反应通常在 -20°C - 60°C 温度下进行。通常反应需要 1 - 72 小时。产物可通过本领域熟知的技术, 如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

或者, 例如将式 5 的适宜腈与 1.0-1.2 摩尔当量式 4 的适宜被保护的醇接触。该反应在等摩尔量的适宜碱的存在下进行, 所述碱是如氢化钠、二(三甲硅烷基)氨基钠、二(三甲硅烷基)氨基锂、叔丁醇钾、仲丁基锂和二异丙基氨基锂。该反应在溶剂, 如二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行。该反应通常在 -78°C - 0°C 下进行。反应通常需 1 - 72 小时。产物可通过本领域熟知的技术, 如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

在反应方案 B 的步骤 2 中, 式 6 的 4-(被护羟基)丁腈还原得到式 7 的氨基化合物。

例如, 将式 6 的 4-(被护羟基)丁腈与过量的适宜还原剂, 如在氯化钴(II)存在下与硼氢化钠接触; 或者在适宜催化剂, 如阮内镍或氧化铂的存在下与氢接触。对于其中 Ar_1 是噻吩基或吡啶基的式 6 化合物而言, 优选采用氯化钴(II)六水合物的存在下的硼氢化钠。

当采用氯化钴存在下的硼氢化钠时，该反应在适宜的溶剂，如甲醇或乙醇中进行。该反应通常在 0 °C – 50 °C 的温度下进行。通常，该反应需 1 – 72 小时。产物可通过本领域熟知的技术，如酸水溶液萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

当采用阮内镍时，该反应在含有氨的适宜溶剂，如乙醇/氢氧化铵水溶液或甲醇/氢氧化铵水溶液中进行。该反应通常在室温至 70 °C 的温度下进行。反应在 15 磅/平方英寸 – 120 磅/平方英寸的氢气压下在耐压容器，如帕尔氢化装置中进行。通过过滤并蒸发小心地除去催化剂从而分离产物。该产物可通过萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶纯化。

当采用氧化铂时，该反应在适宜的溶剂，如乙醇、甲醇、氯仿、乙醇/氯仿混合物或甲醇/氯仿混合物中进行。该反应通常在室温 – 50 °C 的温度下进行。反应在 15 磅/平方英寸 – 120 磅/平方英寸的氢气压下在耐压容器，如帕尔氢化装置中进行。该反应通常需 8 – 48 小时。该产物可通过本领域熟知的技术，如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

在反应方案 B 的步骤 3 中，用适宜的苯甲酰化试剂将式 7 的氨基化合物苯甲酰化，得到式 8 的苯甲酰胺。适宜的苯甲酰化试剂能够将苯甲酰基或取代的苯甲酰基转移得到式 8 苯甲酰胺的化合物，如苯甲酰卤、取代的苯甲酰卤、苯甲酸酐、取代的苯甲酸酐、苯甲酸的混合酸酐或取代的苯甲酸的混合酸酐。适宜的苯甲酰化试剂给出其中 R' 和 R'' 如终产物式(1)中所要求的式 8 的苯甲酰胺。

例如，将式 7 的氨基化合物与 1 – 1.5 摩尔当量的适宜苯甲酰化试剂接触。该反应在适宜溶剂，如二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺或吡啶中进行。该反应在碱的存在下进行，如在碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺、N-甲基吗啉、二异丙基乙基胺或吡啶的存在下。该反应通常在 -20 °C – 50 °C 的温度下进行。通常，该反应需 1 – 6 小时。产物可通过本领域熟知的技术，如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

或者，例如式 7 的氨基化合物可与 1-1.5 摩尔当量的适宜苯甲酰化试剂在 Schotten-Baumann 条件下反应。该反应在适宜溶剂，如乙酸乙酯/水混合物、丙酮/水混合物、四氢呋喃/水混合物或二氯甲烷/水混合物中进行。该反应在碱，如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或氢氧化钠的存在下

进行。该反应通常在 0 °C 至溶剂的回流温度下进行。通常，该反应需 1 - 6 小时。产物可通过本领域熟知的技术，如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

在反应方案 B 的步骤 4 中，用适宜的甲基化试剂将式 8 的苯甲酰胺甲基化，得到式 9 的 N-甲基苯甲酰胺。适宜的甲基化试剂是一种将甲基转移到式 8 苯甲酰胺上的一种化合物，包括碘甲烷、溴甲烷、磺酸二甲酯和四氟硼酸三甲氧鎗等。

例如，将式 8 的苯甲酰胺与 1 - 4 摩尔当量的适宜甲基化试剂接触。该反应在 1 - 4 摩尔当量的适宜碱，如正丁基锂、仲丁基锂、氢化钠、二(三甲硅烷基)氨基钠、叔丁醇钾和二异丙基氨基锂存在下进行，但优选氢化钠、二(三甲硅烷基)氨基钠和仲丁基锂。该反应在溶剂，如二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行。该反应通常在 -20 °C - 60 °C 下进行。通常，该反应需 1 - 72 小时。产物可通过本领域熟知的技术，如萃取、蒸发、研制、色谱和重结晶分离和纯化。

在反应方案 B 的步骤 5 中，式 9 的 N-甲基苯甲酰胺脱保护，得到式 2 的醇。脱保护反应，如除去利用适宜保护基的羟基保护基，如 T. Greene 在有机合成中的保护基中所述的那些反应是本领域公知的。

下列实施例和制备例代表了式(1)化合物的典型合成。这些实施例应理解为仅是说明性的，而非旨在以任何方式限制本发明的范围。

制备例 1

4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐的合成

将哌啶-4-羧酸(500g)、水(4.2L)、叔丁醇(4L)与 50% 氢氧化钠水溶液(386g)混合。分次加入二碳酸二叔丁酯(di-t-butylidicarbonate)(930g)。20 小时后，将该反应混合物真空浓缩至约一半体积。缓慢地加入 10% 盐酸溶液至 pH 约为 4。用乙醚萃取(3 x 4L)。有机层经硫酸镁干燥、过滤并在蒸汽浴上蒸发至约 4L。加入乙酸乙酯(4L)并在蒸汽浴上蒸发至约 4L。过滤并再在蒸汽浴上蒸发至约 2L。冷却并过滤，得到 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸。

将 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(813.7g)与二氯甲烷(6L)混合。分次加入

羰基二咪唑(633.1g)。1小时后,加入 N-甲基-O-甲基羟胺盐酸盐(380.5g)。56小时后,反应混合物用5%盐酸水溶液和5%碳酸氢钠水溶液萃取。有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发,得到1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-(N-甲基-O-甲基)异羟肟酸。

将苯并咪唑(57.8g, 490mmol)与二甲基甲酰胺(570ml)混合。用冰浴冷却至约20℃。以使反应混合物的温度保持在约20℃的速率分次加入氢化钠(20.2g, 60%油分散液, 500mmol)。氢化钠添加完毕后,使其搅拌1小时。以使反应温度保持在低于约20℃的速率加入2-(三甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物(60g, 360mmol)的二甲基甲酰胺(60ml)溶液。18小时后,滴加水(50ml)。滴加完毕后,将反应混合物倾入水(2L)中。用乙醚重复萃取。合并有机层并用水萃取。有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发,获得1-((2-三甲硅烷基)乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑。

将1-((2-三甲硅烷基)乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑(91.2g, 367mmol)与四氢呋喃(500ml)混合。用干冰/丙酮浴冷却到-78℃。以使反应温度保持低于约-70℃的速率加入正丁基锂溶液(146ml, 2.5M 己烷溶液, 367mmol)。正丁基锂添加完毕后,使其在-78℃搅拌30分钟。滴加1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-(N-甲基-O-甲基)异羟肟酸(99.9g, 367mmol)的四氢呋喃(100ml)溶液。温热到室温。18小时后,滴加饱和氯化铵水溶液(100ml)。加入水(300ml)并用乙醚萃取。有机层经硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发,获得残余物。残余物经硅胶色谱,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到残余物。该残余物在甲醇/水中重结晶,得到1-(叔丁氧羰基)-4-(1-((2-三甲硅烷基)乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶。

分次将1-(叔丁氧羰基)-4-(1-((2-三甲硅烷基)乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶(20.0g, 43.5mmol)加入到氢碘酸水溶液(48%, 140ml)中。添加完毕后,加热至50℃。1.5小时后,冷却到室温。2.5小时后,用乙醚萃取两次。往水层中加入乙醚(300ml)和异丙醇(60ml),得到固体。过滤收集固体并用乙醚漂洗,干燥后得到标题化合物。 $C_{13}H_{15}N_3O \cdot 2HI$ 的元素分析理论值: C 32.19; H 3.53; N 8.66; 实测值: C 32.24; H 3.37; N 8.48。

制备例 2

1-(叔丁氧羰基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶的合成

将 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐(9.17g, 18.9mmol)与叔丁醇(100ml)混合。加入碳酸氢钠水溶液(40ml, 1M, 40mmol)。加入二碳酸二叔丁酯(5.2g, 23.9mmol)。72 小时后, 真空浓缩得到残余物。将该残余物与乙酸乙酯混合。用 1M 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、0.5M 硫代硫酸钠水溶液和盐水萃取。分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到固体。该固体于乙醚研制, 过滤收集固体, 用乙酸乙酯重结晶, 收集并干燥后, 得到标题化合物: 熔点 226-228 °C。R_f=0.30(硅胶, 20%乙酸乙酯/己烷)。

制备例 3

4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐的合成

将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(2.0g, 6.1mmol)、2-(氯甲基)吡啶(2.32g, 18.2mmol)(如下获得: 将 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐、碳酸钠和二氯甲烷混合并搅拌, 然后过滤并蒸发)和碳酸钾(4.2g, 30.4mmol)在丙酮(40ml)和水(10ml)中混合。加热至回流。24 小时后, 冷却到室温并用乙酸乙酯稀释。用水和盐水萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶: 熔点 45-50 °C。R_f=0.24(硅胶, 40%乙酸乙酯/己烷)。C₂₄H₂₈N₄O₃ 的元素分析理论值: C 68.08; H 6.74; N 13.23; 实测值: C 67.88; H 6.68; N 13.00。

将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(哌啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(1.96g, 4.7mmol)与二氯甲烷(150ml)合并。用冰浴冷却到 0 °C。加入氢碘酸(气)直至溶液饱和并搅拌。30 分钟后, 再次加入氢碘酸(气)直至溶液饱和。2 小时后, 真空蒸发, 干燥后得到标题化合物: 熔点 165-167 °C。

制备例 4

1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷的合成

将咪唑(59.5g, 880mmol)、叔丁基二甲硅烷基氯(60.3g, 400mmol)和二

甲基甲酰胺(300ml)合并。在冰盐浴中冷却到 0 ℃。以使反应混合物的温度不超过 0 ℃的速率滴加 2-溴乙醇(50.0g, 400mmol)。2 小时后, 温热到室温。18 小时后, 反应混合物用己烷萃取三次。合并己烷层并用饱和氯化铵水溶液萃取三次, 用饱和碳酸氢钠水溶液萃取三次, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到标题化合物。

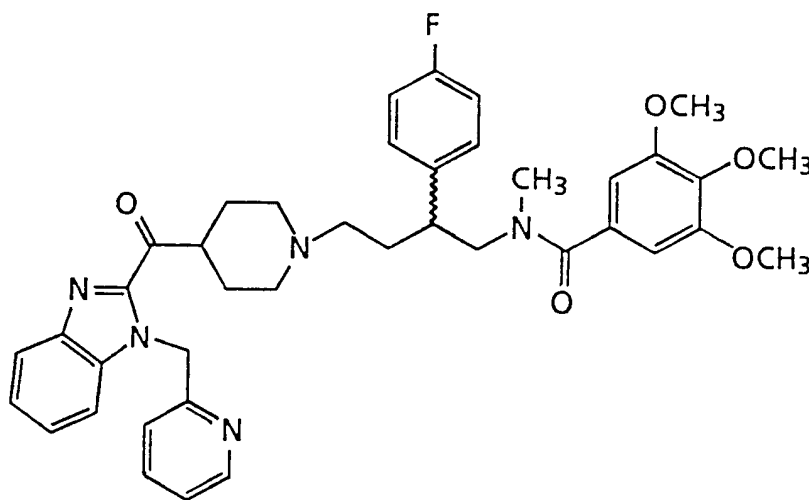
制备例 5

1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-碘乙烷的合成

采用制备例 4 的方法, 使用 2-碘乙醇制备, 得到标题化合物。

实施例 1

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



1.1.1 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用有机合成汇编, 第 VI 卷(*Org. Syn. Collective Volume VI*), 897-900(1988)的方法, 将 4-氟苯基乙腈(56.5g, 418mmol)、50%氢氧化钠水溶液(106.3g, 1330mmol)和苄基三乙基氯化铵(0.95g)在水(100ml)中混合。温热到约 30 ℃并剧烈搅拌。用约 30 分钟滴加 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷(50g, 209mmol)。当滴加完毕后, 温热至约 40 ℃并继续剧烈搅拌。18 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释并搅拌。30 分钟后, 分离有机层并用饱和氯化铵水溶液萃取三次, 用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次, 然后用盐

水萃取。有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。蒸馏该残余物，得到标题化合物：沸点 100-115 °C (0.2 mm Hg)。R_f=0.35(硅胶, 1/1 二氯甲烷/己烷)。

1.1.2 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

将 4-氟苯基乙腈(5.0g, 37.0mmol)与四氢呋喃(45ml)混合。用干冰/丙酮浴冷却到-65 °C。加入二(三甲硅烷基)氨基钾溶液(89ml, 0.5M 甲苯溶液, 44.5mmol)。1 小时后，加入 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-碘乙烷(12.7g, 44.4mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液。加完 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-碘乙烷后温至室温。18 小时后，反应混合物用四氢呋喃稀释，用饱和氯化铵水溶液萃取 3 次，用盐水萃取 2 次。有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。残余物在硅胶上用 1/1 二氯甲烷/己烷色谱得到标题化合物。

1.1.3 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

将 4-氟苯基乙腈(1.0g, 7.4mmol)和四氢呋喃(9ml)混合。用干冰/丙酮浴冷却到-70 °C。加入二(三甲硅烷基)氨基钾溶液(14.8ml, 0.5M 甲苯溶液, 7.4mmol)。2 小时后，通过套管将上述制备的溶液加到冷却的(-25 °C)1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-碘乙烷(2.1g, 7.4mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液中。添加完 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-碘乙烷后，温热到室温。18 小时后，反应混合物用四氢呋喃稀释并用饱和氯化铵水溶液萃取三次，然后用盐水萃取两次。有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。该残余物经硅胶色谱，用 1/1 二氯甲烷/己烷洗脱，得到标题化合物。

1.1.4 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

将 4-氟苯基乙腈(1.0g, 7.4mmol)和四氢呋喃(20ml)混合。用干冰/丙酮

浴冷却到-70℃。加入仲丁基锂溶液(6.3ml, 1.3M 环己烷溶液, 8.1mmol)。1小时后, 加入 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-碘乙烷(2.1g, 7.4mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液。2小时后, 温热到室温。18小时后, 反应混合物与乙酸乙酯混合并用饱和氯化铵水溶液萃取两次, 然后用盐水萃取两次。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 1/1 二氯甲烷/己烷洗脱, 得到标题化合物。

1.2 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁胺的合成

将 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈(43.0g, 146.5mmol)与乙醇(200ml)在帕尔瓶中混合。往反应混合物中加入阮内镍(129g)。加入浓氢氧化铵溶液(40ml)。于 50 磅/平方英寸在帕尔振荡器中氢化。24 小时后, 滤过硅藻土滤垫并用乙醇漂洗固体。真空浓缩滤液, 得到标题化合物。

1.3 N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

将 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁胺(7.33g, 24.6mmol)和碳酸钠(2.61g, 24.6mmol)在 4/1 乙酸乙酯/水(400ml)中混合。用冰盐浴将反应混合物冷却到 0℃。以使反应混合物的温度不超过约 5℃的速率缓慢地加入 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯(5.96, 25.9mmol)的乙酸乙酯(50ml)溶液。2 小时后, 温热到室温。18 小时后, 分层, 有机层用饱和氯化铵水溶液萃取两次, 用饱和碳酸氢钠水溶液萃取两次, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱, 干燥后, 获得标题化合物: 熔点 113-114℃。R_f=0.30(硅胶, 50%乙酸乙酯/己烷)。C₂₆H₃₈FO₃Si 的元素分析理论值: C 63.51; H 7.79; N 2.85; 实测值: C 63.43; H 7.51; N 2.66。

1.4 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

将己烷洗涤过的氢化钠(0.48g, 50%于油中, 10.0mmol)与二甲基甲酰胺(5ml)混合。用冰盐浴将反应混合物冷却到 0℃。缓慢地加入 N-(2-(4-氟苯

基)-4-(叔丁基二甲硅氧烷基)丁基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(4.0g, 8.1mmol)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液。搅拌直至不再有气泡冒出。加入碘甲烷(0.62ml, 10.0mmol)。16 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水萃取三次, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 1/1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 干燥后, 得到标题化合物: $R_f=0.15$ (硅胶, 1/1 乙酸乙酯/己烷)。C₂₇H₄₀FNO₃Si 的元素分析理论值: C 64.13; H 7.97 N 2.77; ; 实测值: C 63.73; H 7.90; N 2.88。

1.5 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅氧烷基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(3.9g, 7.65mmol)与甲醇(40ml)合并。加入氯化铵(1.71g, 46.0mmol)。加热至回流。20 小时后, 真空浓缩得到残余物。将该残余物与水和二氯甲烷混合。分层, 水层用二氯甲烷萃取两次。合并有机层并经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物: 熔点 30-35 °C。 $R_f=0.30$ (硅胶, 10/1 乙酸乙酯/甲醇)。

1.6 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(2.5g, 6.36mmol)、二异丙基乙基胺(2.4ml, 14.0mmol)和无水二氯甲烷(25ml)混合。用冰浴将反应混合物冷却到 0 °C。缓慢地加入甲磺酰氯(0.69ml, 8.9mmol)。1 小时后, 反应混合物用二氯甲烷稀释并用 1M 盐酸水溶液萃取三次, 用饱和碳酸氢钠溶液萃取两次, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩, 得到标题化合物: $R_f=0.43$ (硅胶, 10/1 乙酸乙酯/甲醇)。

1.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(0.37g, 0.79mmol)、二异丙基乙基胺(1.23ml, 7.1mmol)和 4-(1-(吡啶-2-基甲

基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐(0.83g, 1.2mmol)在乙腈(15ml)中混合。加热至回流。18小时后, 冷却反应混合物, 用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 10/0.3/89.7 甲醇/浓氨水/二氯甲烷洗脱, 干燥后, 得到标题化合物。

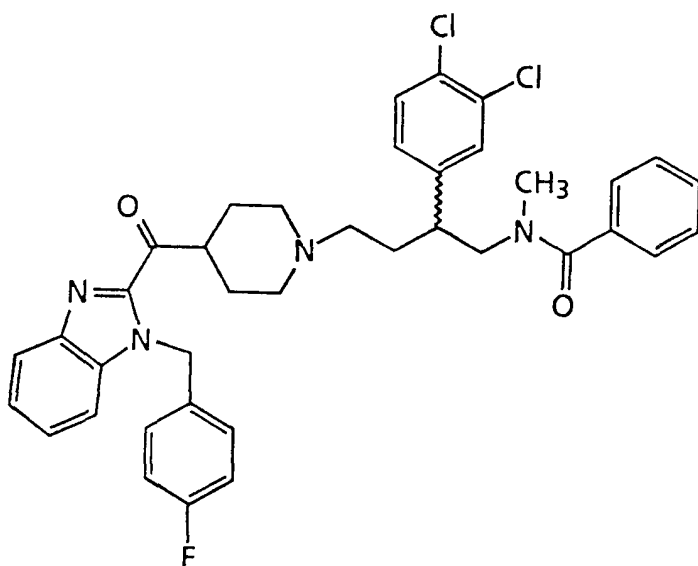
制备例 6

1-(四氢吡喃-2-基氧)-2-溴乙烷的合成

将 2-溴乙醇(14.2ml, 200mmol)和二氢吡喃(18.25ml, 200mmol)在二氯甲烷(20ml)中混合。加入对甲苯磺酸吡啶鎓(5g, 20mmol)。2.5 小时后, 反应混合物用乙醚稀释并用水、1/1 水/盐水、水萃取, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 得到残余物。蒸馏残余物得到标题化合物: 沸点 80-90 °C (15-20 mm Hg)。

实施例 2

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苄基)丁基)苯甲酰胺



2.1 2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁腈的合成

将氢化钠(1.2g, 50mmol)和四氢吡喃(20ml)混合。在约 0 °C 滴加 3,4-二氯苯基乙腈(8.9g, 47.8mmol)的四氢吡喃(50ml) 溶液。添加完毕后, 使其温热到室温并搅拌。2.5 小时后, 冷却到 0 °C 并加入 1-(四氢吡喃-2-基氧)-2-溴乙烷(10.0g, 47.9mmol)。温热到室温。16 小时后, 将反应混合物倾入饱和氯化铵中, 用乙醚萃取。分离有机层并用水和盐水萃取。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 依次用 5% 乙酸乙酯/己烷、10% 乙酸乙酯/己烷和 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到标题化合物。

2.2 2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁基胺的合成

将 2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁腈(7g)和乙醇(20ml)在帕尔瓶中混合。往反应混合物中加入阮内镍(1g)。加入浓氢氧化铵溶液(3.5ml)。于 50 psi 在帕尔振荡器中氢化。24 小时后, 滤过硅藻土滤垫并用乙醇漂洗固体。真空浓缩滤液, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 依次用 50% 乙酸乙酯/己烷和 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物。

2.3 N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁基)苯甲酰胺的合成

将 2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁基胺(3.05g, 9.6mmol)和 N-甲基吗啉(2.2ml, 20mmol)在无水二氯甲烷(25ml)中混合。用冰盐浴将反应混合物冷却到 0 °C。缓慢地加入苯甲酰氯(1.2ml, 10.3mmol)。1 小时后, 反应混合物用饱和碳酸氢钠萃取, 然后用水萃取。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 依次用 35% 乙酸乙酯/己烷和 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到标题化合物。

2.4 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁基)苯甲酰胺(3.84g)与四氢吡喃(20ml)混合。加入氢化钠(0.28g, 11.5mmol)并搅拌直至不再有气泡冒出。加入碘甲烷(1.5ml, 24.1mmol)。6 小时后, 反应混合物用乙醚稀释并

用饱和氯化铵溶液萃取。分离有机层并用亚硫酸氢钠溶液、水和盐水萃取。有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，获得标题化合物。

2.5 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(四氢吡喃-2-基氧)丁基)苯甲酰胺(3.7g)与甲醇(30ml)混合。加入水合对甲苯磺酸(0.73g)并搅拌。18 小时后，真空浓缩，得到残余物。将该残余物与二氯甲烷混合并用饱和碳酸氢钠溶液萃取，然后用水萃取。有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。该残余物经硅胶色谱，依次用 50% 乙酸乙酯/己烷，然后用己烷洗脱，得到标题化合物。

2.6 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(甲磺酰基丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)苯甲酰胺(0.5g)、二异丙基乙基胺(0.3ml, 1.7mmol)和无水二氯甲烷(8ml)混合。用冰浴将反应混合物冷却到 0 °C。缓慢地加入甲磺酰氯(0.13ml, 1.7mmol)。温热到室温。18 小时后，加入冰使反应骤冷。分离有机层，用 1M 盐酸溶液萃取三次，用饱和碳酸氢钠溶液萃取两次。有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到标题化合物。

2.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)吡啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺(0.6g, 1.4mmol)、碳酸氢钠(0.23g, 2.8mmol)和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)吡啶三氟乙酸盐(0.63g, 1.4mmol)在四氢呋喃(15ml)和水(5ml)中混合。加热至回流。3 天后，冷却反应混合物，用乙酸乙酯稀释并用水，然后用盐水萃取。有机层经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。该残余物经硅胶色谱，依次用 10% 甲苯/乙酸乙酯，然后用 10% 乙醇/10% 甲苯/乙酸乙酯洗脱，干燥后，得到标题化合物：熔点 65-70 °C。

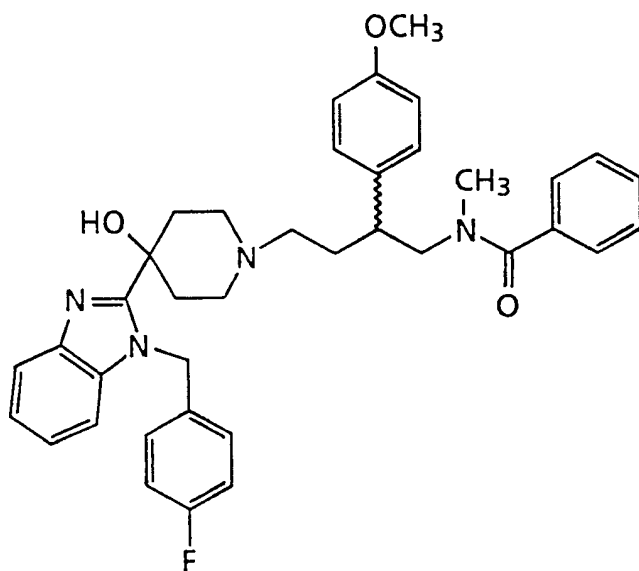
2.8 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)吡啶-1-基)-2-

(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺盐酸盐的合成

将 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺(0.71g, 1.4mmol)与甲醇(10ml)混合。加入饱和盐酸的乙醚(3ml)溶液。真空蒸发, 得到残余物。该残余物与丁酮(5ml)混合并缓慢地加入乙醚, 得到固体。收集固体并干燥, 得到标题化合物。

实施例 3

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺



3.1 2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法, 使用 4-甲氧基苯基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备, 得到标题化合物。

3.2 2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法, 使用 2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备, 得到标题化合物。

3.3 N-(2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

成

采用实施例 1.3 的方法，使用 2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和苯甲酰氯制备，得到标题化合物。

3.4 N-甲基-N-(2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法，使用 N-2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

3.5 N-甲基-N-(2-(4-甲氧基苯基)-4-羟丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法，使用 N-甲基-N-2-(4-甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

3.6 N-甲基-N-(2-(4-甲氧基苯基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.6 的方法，使用 N-甲基-N-2-(4-甲氧基苯基)-4-羟丁基)苯甲酰胺和甲磺酰氯制备，得到标题化合物。

3.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法，使用 N-甲基-N-(2-(4-甲氧基苯基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基哌啶制备，得到标题化合物。

制备例 7

4-(1-(2-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶)的合成

按照 P. G. McDougal 等，有机化学杂志, 51, 3388-3390(1986)的方法，将己烷洗涤过的氢化钠(20mmol)和四氢咪唑(40ml)混合。缓慢地加入 2,5-咪唑二甲醇(20mmol)。待气泡不再冒出后，加入叔丁基二甲硅烷基氯(20mmol)并剧烈搅拌。约 1 小时后，将反应混合物倾入乙醚中，用饱和碳酸钠水溶液、水萃取，然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空蒸发，得到 5-(叔丁基二甲硅烷氧基)甲基-2-羟甲基咪唑。

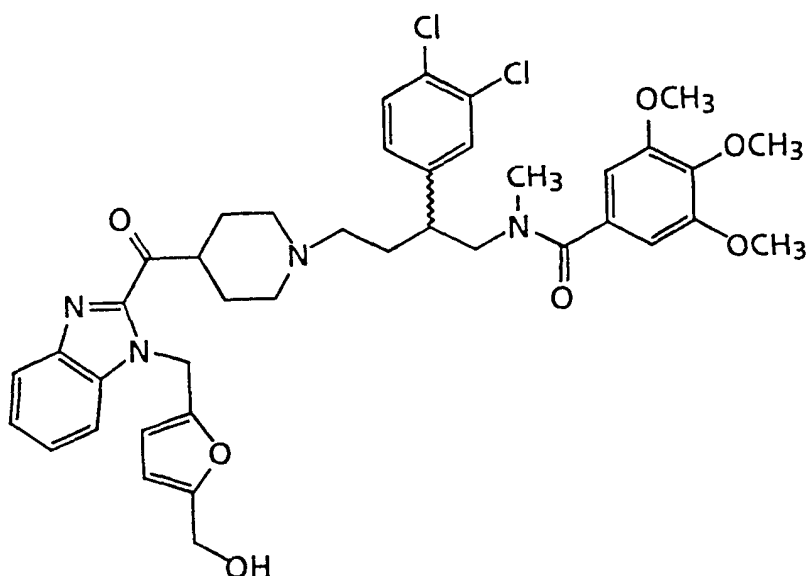
将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(10mmol)、5-(叔丁基二甲硅烷氧基)甲基-2-羟甲基咪唑(10mmol)和三苯膦(10mmol)在四氢呋喃(100ml)中混合。加入偶氮二甲酸二乙酯(10mmol)。18 小时后, 真空蒸发反应混合物, 得到残余物。将残余物分配到乙酸乙酯和水中。分离有机层并用水和盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(5-(叔丁基二甲硅烷氧基)甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶。

将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(5-(叔丁基二甲硅烷氧基)甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(7mmol)和甲醇(40ml)混合。加入氟化铵(42mmol)。加热至回流。20 小时后, 真空浓缩, 得到残余物。将残余物与水和二氯甲烷合并。分层并用二氯甲烷萃取水层两次, 合并有机层并经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶。

将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶 (5mmol)和二噁烷(25ml)混合。缓慢地加入盐酸的二噁烷溶液(1.25ml, 4M, 5mmol)。45 分钟后, 加入乙醚并真空蒸发, 得到残余物。将该残余物分配到二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液中。分离有机层并用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到标题化合物。

实施例 4

N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺

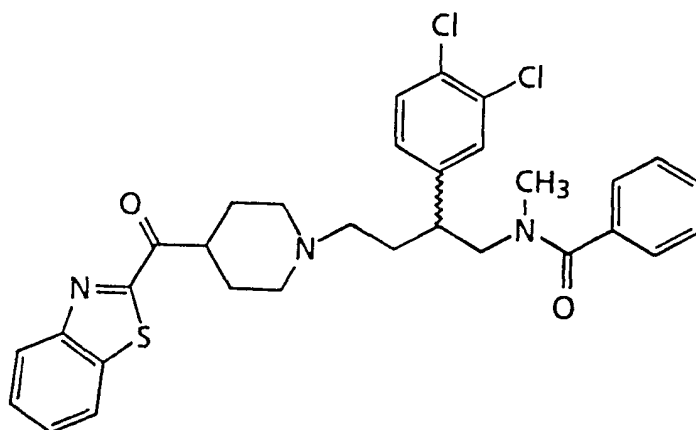


4.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法，使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1-(5-羟甲基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备，得到标题化合物。

实施例 5

N-甲基-N-(4-(4-(苯并噻唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺

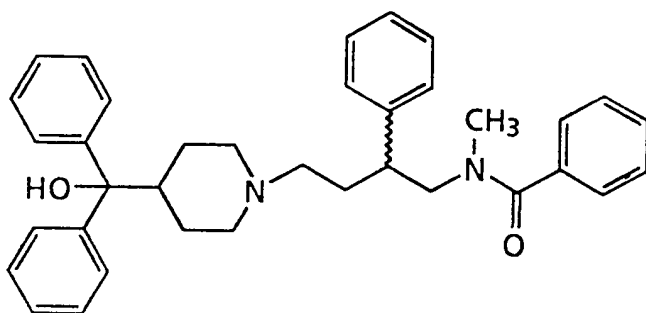


5.1 N-甲基-N-(4-(4-(苯并噻唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 2.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(苯并噻唑-2-羰基)哌啶制备, 得到标题化合物。

实施例 6

N-甲基-N-(4-(4-(羟基二苯基甲基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺



6.1 2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法, 使用苯基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备, 得到标题化合物。

6.2 2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法, 使用 2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备, 得到标题化合物。

6.3 N-(2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法, 使用 2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和苯甲酰氯制备, 得到标题化合物。

6.4 N-甲基-N-(2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法, 使用 N-2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

6.5 N-甲基-N-(2-苯基-4-羟丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法,使用 N-甲基-N-2-苯基-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

6.6 N-甲基-N-(2-苯基-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺的合成

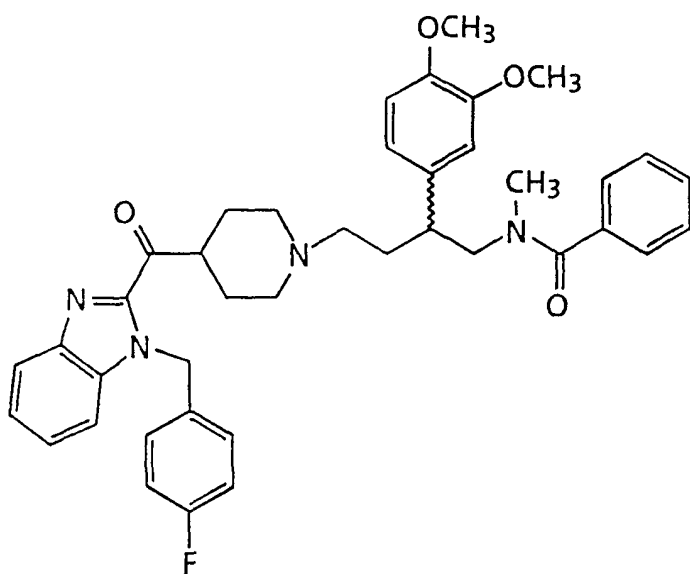
采用实施例 1.6 的方法,使用 N-甲基-N-2-苯基-4-羟丁基)苯甲酰胺和甲磺酰氯制备,得到标题化合物。

6.7 N-甲基-N-(4-(4-羟基二苯基甲基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法,使用 N-甲基-N-(2-苯基-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(羟基二苯基甲基)哌啶制备,得到标题化合物。

实施例 7

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苄基)丁基)苯甲酰胺



7.1 2-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法,使用 3,4-二甲氧基苯基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备,得到标题化合物。

7.2 2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法,使用 2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备,得到标题化合物。

7.3 N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法,使用 2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和苯甲酰氯制备,得到标题化合物。

7.4 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法,使用 N-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

7.5 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羟丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法,使用 N-甲基-N-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

7.6 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺的合成

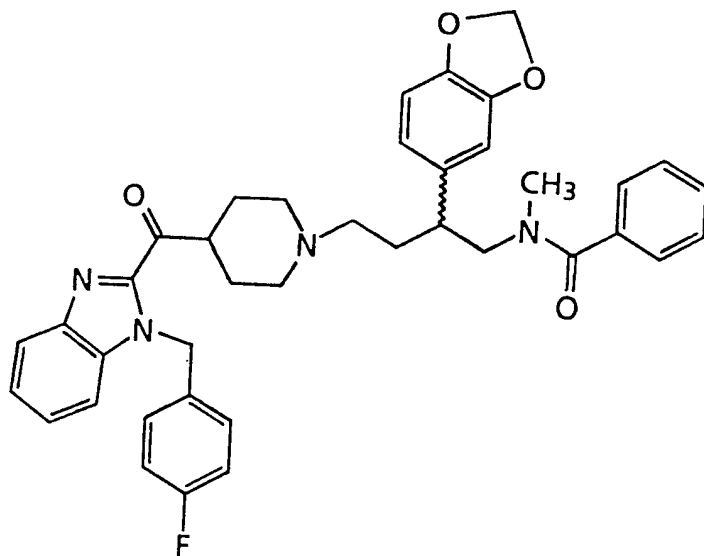
采用实施例 1.6 的方法,使用 N-甲基-N-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羟丁基)苯甲酰胺和甲磺酰氯制备,得到标题化合物。

7.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法,使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备,得到标题化合物。

实施例 8

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(苯并[1,3]间二氧戊环-5-基)丁基)苯甲酰胺



8.1 2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法，使用苯并[1,3]间氧戊环-5-基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备，得到标题化合物。

8.2 2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法，使用 2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备，得到标题化合物。

8.3 N-(2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法，使用 2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和苯甲酰氯制备，得到标题化合物。

8.4 N-甲基-N-(2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法，使用 N-2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

8.5 N-甲基-N-(2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-羟丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法，使用 N-甲基-N-2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

8.6 N-甲基-N-(2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.6 的方法，使用 N-甲基-N-2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-羟丁基)苯甲酰胺和甲磺酰氯制备，得到标题化合物。

8.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法，使用 N-甲基-N-(2-(苯并[1,3]间氧戊环-5-基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备，得到标题化合物。

实施例 9

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(萘-2-基)丁基)苯甲酰胺

9.5 N-甲基-N-(2-(萘-2-基)-4-羟丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法,使用 N-甲基-N-2-(萘-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

9.6 N-甲基-N-(2-(萘-2-基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺的合成

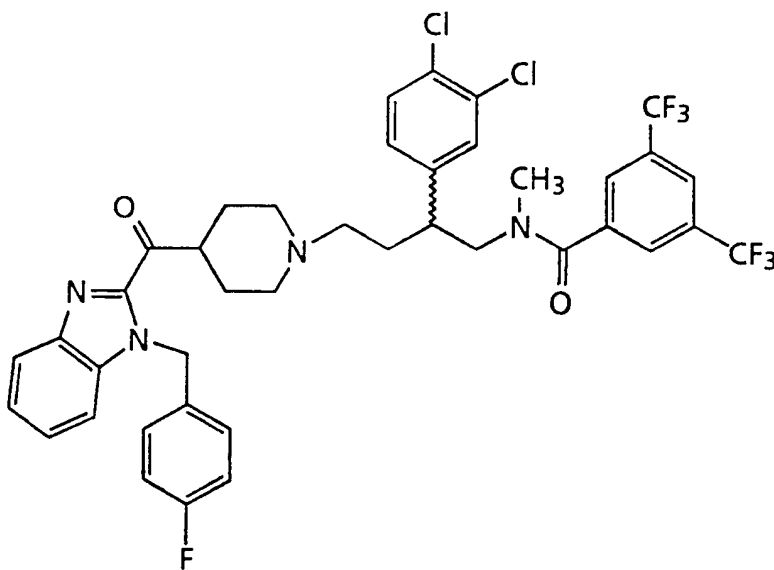
采用实施例 1.6 的方法,使用 N-甲基-N-2-(萘-2-基)-4-羟丁基)苯甲酰胺和甲磺酰氯制备,得到标题化合物。

9.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(萘-2-基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法,使用 N-甲基-N-(2-(萘-2-基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备,得到标题化合物。

实施例 10

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苄基)丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺



10.1 N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法,使用 2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯制备,得到标题化合物。

10.2 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法,使用 N-2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

10.3 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法,使用 N-甲基-N-2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

10.4 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

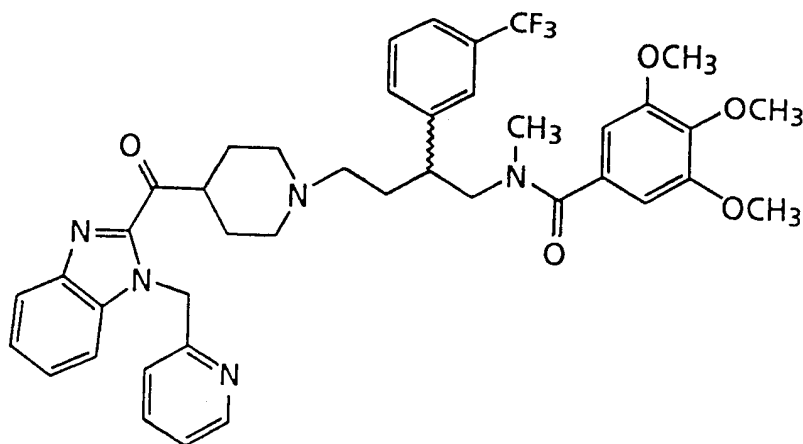
采用实施例 1.6 的方法,使用 N-甲基-N-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺和甲磺酰氯制备,得到标题化合物。

10.5 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法,使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,5-二(三氟甲基)苯甲酰胺和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备,得到标题化合物。

实施例 11

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-三氟甲基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



11.1 2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法, 使用 3-三氟甲基苯基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备, 得到标题化合物。

11.2 2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法, 使用 2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备, 得到标题化合物。

11.3 N-(2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法, 使用 2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯制备, 得到标题化合物。

11.4 N-甲基-N-(2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法, 使用 N-2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

11.5 N-甲基-N-(2-(3-三氟甲基苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰

胺的合成

采用实施例 1.5 的方法，使用 N-甲基-N-2-(3-三氟甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

11.6 N-甲基-N-(2-(3-三氟甲基苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

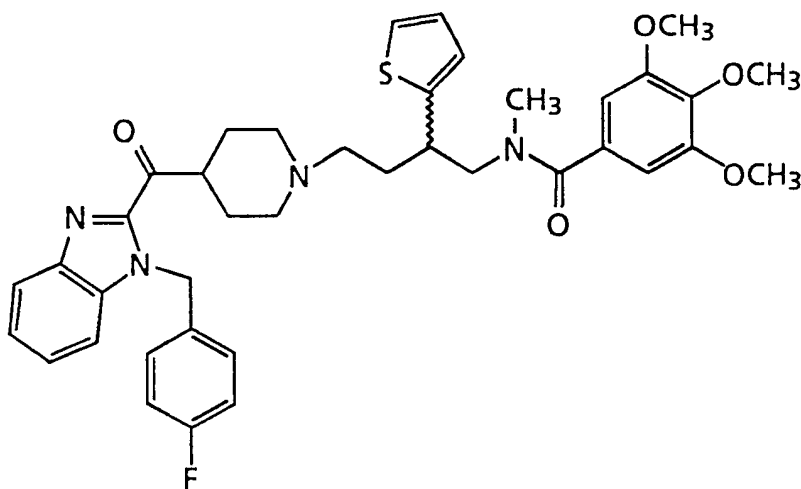
采用实施例 1.6 的方法，使用 N-甲基-N-2-(3-三氟甲基苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺，得到标题化合物。

11.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-三氟甲基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法，使用 N-甲基-N-(2-(3-三氟甲基苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备，得到标题化合物。

实施例 12

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(噻吩-2-基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



12.1 2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法，使用噻吩-2-基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备，得到标题化合物。

12.2 2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

将 2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈(3.24mmol)和六水合氯化钴(II)(1.54g, 6.48mmol)在甲醇(50ml)中混合。在使用冰浴使反应温度不超过 20 °C 的同时，分次加入硼氢化钠(2.17g, 57mmol)。添加完毕后，使反应混合物在室温放置 18 小时。真空蒸发反应混合物，得到残余物。将该残余物分配到二氯甲烷和饱和氯化铵水溶液中。使用 1M 盐酸水溶液将水层 pH 调至约 8。分层并用二氯甲烷萃取水层数次，合并有机相，经硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩，得到标题化合物。

12.3 N-(2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法，使用 2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)

丁基胺和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯制备, 得到标题化合物。

12.4 N-甲基-N-(2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法, 使用 N-2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

12.5 N-甲基-N-(2-(噻吩-2-基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(噻吩-2-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

12.6 N-甲基-N-(2-(噻吩-2-基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

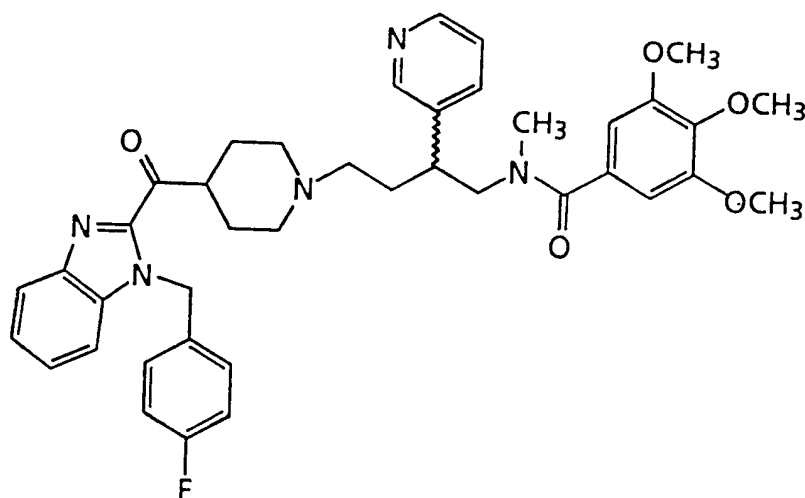
采用实施例 1.6 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(噻吩-2-基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和甲磺酰氯制备, 得到标题化合物。

12.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶-1-基)-2-(噻吩-2-基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(噻吩-2-基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶制备, 得到标题化合物。

实施例 13

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



13.1 2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.2 的方法，使用吡啶-3-基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备，得到标题化合物。

13.2 2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 12.2 的方法，使用 2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备，得到标题化合物。

13.3 N-(2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法，使用 2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯制备，得到标题化合物。

13.4 N-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法，使用 N-2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

13.5 N-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法,使用 N-甲基-N-2-(吡啶-3-基)-4-(叔丁基二甲硅氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

13.6 N-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

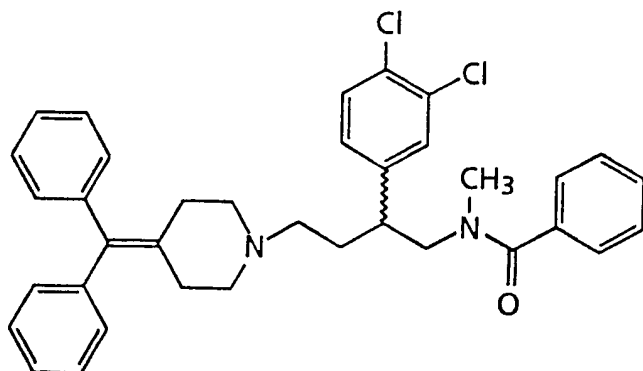
采用实施例 1.6 的方法,使用 N-甲基-N-2-(吡啶-3-基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和甲磺酰氯制备,用饱和碳酸氢钠溶液萃取分离得到标题化合物。

13.7 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法,使用 N-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1-(4-氟苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备,得到标题化合物。

实施例 14

N-甲基-N-(4-(4-(4-二苯亚甲基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺



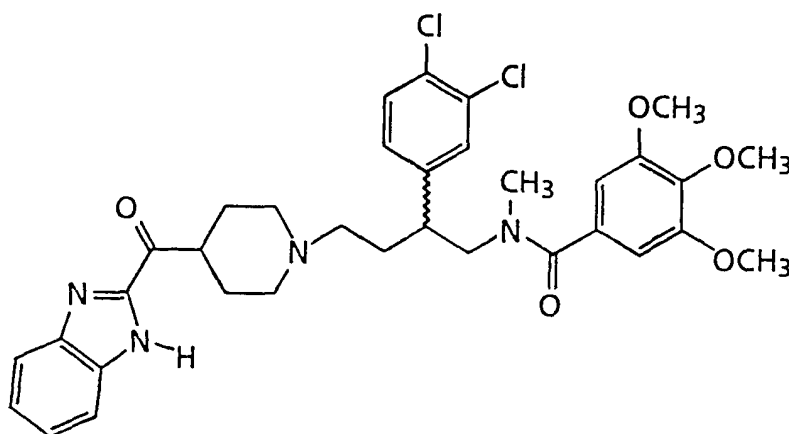
14.1 N-甲基-N-(4-(4-(4-二苯亚甲基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)

苯甲酰胺

采用实施例 2.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-二苯亚甲基哌啶制备, 得到标题化合物。

实施例 15

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



15.1 N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法, 使用 2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯制备, 得到标题化合物。

15.2 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法, 使用 N-2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

15.3 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

15.4 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

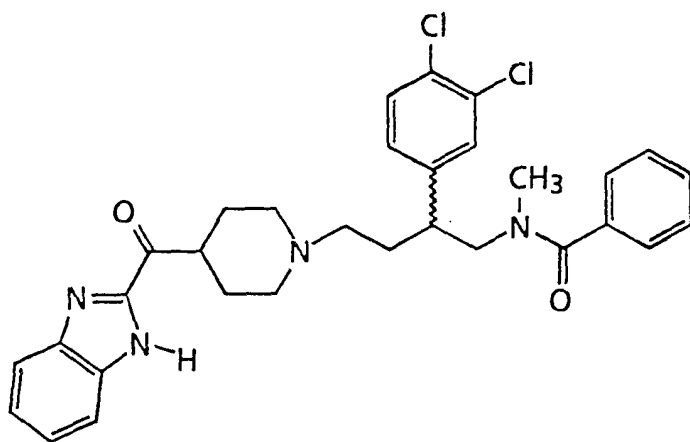
采用实施例 1.6 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和甲磺酰氯制备, 得到标题化合物。

15.5 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

实施例 16

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺



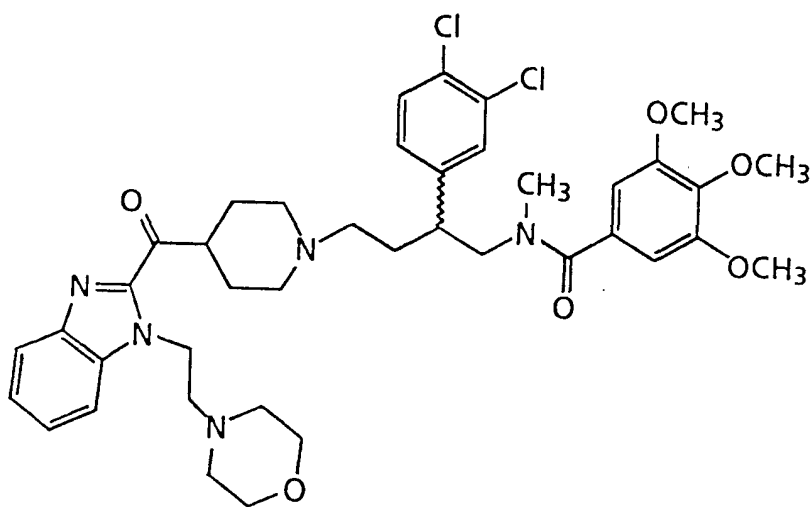
16.1 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基

丁基)苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

实施例 17

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(吗啉-4-基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

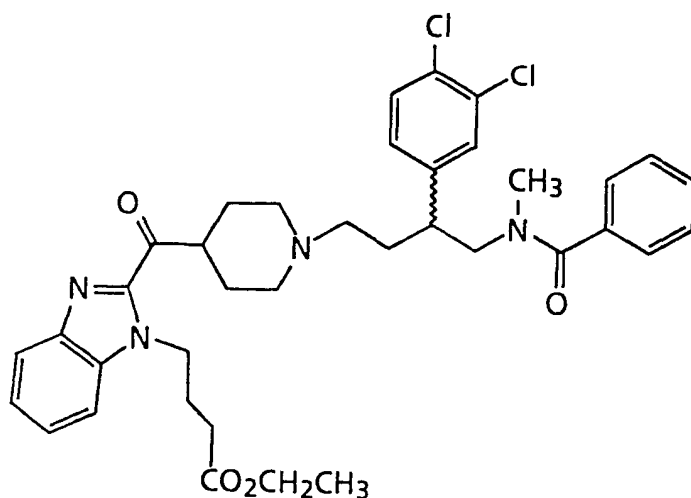


17.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(吗啉-4-基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(0.70mmol)与 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(0.84mmol)和碳酸钾(3.36mmol)在丙酮(10ml)、水(4ml)和二氯甲烷(5ml)中混合。加热至回流。20 小时后, 冷却到室温, 将反应混合物真空浓缩并用乙酸乙酯稀释。用饱和氯化铵水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩, 得到标题化合物。

实施例 18

N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-乙氧羰基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺

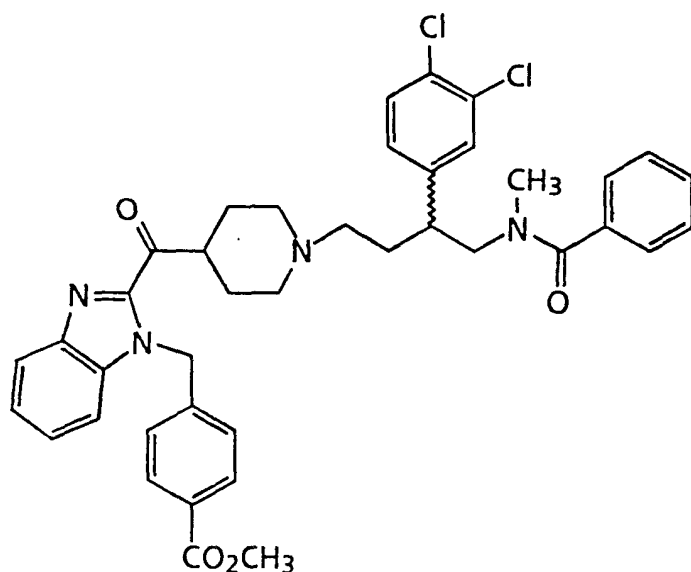


18.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(3-乙氧羰基丙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺(1.35mmol)、4-溴丁酸乙酯(5.4mmol)和碳酸钾(2.24g, 16.2mmol)在 13/1 丙酮/水(25ml)中混合。加热至回流。38 小时后, 冷却到室温并用乙酸乙酯稀释。用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩, 得到标题化合物。

实施例 19

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-甲氧羰基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺

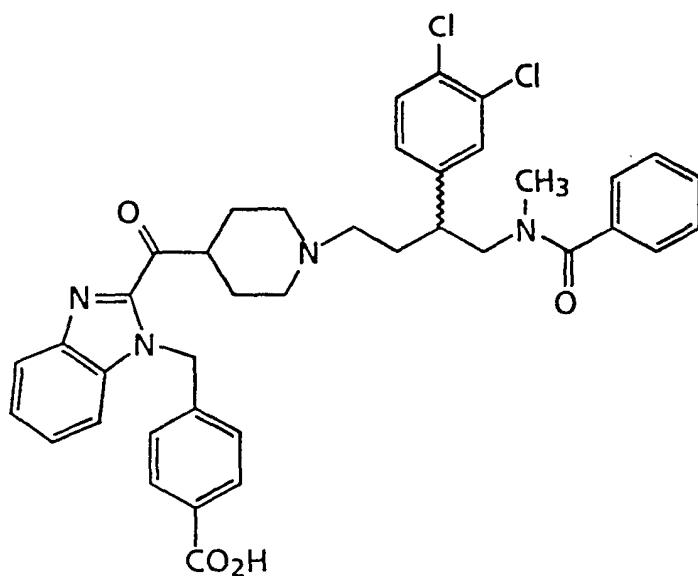


19.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-甲氧羰基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺(1.69mmol)、(4-溴甲基)苯甲酸甲酯(1.55g, 6.76mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.06g, 13.52mmol)在乙腈(20ml)中混合。加热至回流。72 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和氯化铵水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩, 得到标题化合物。

实施例 20

N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羰基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺

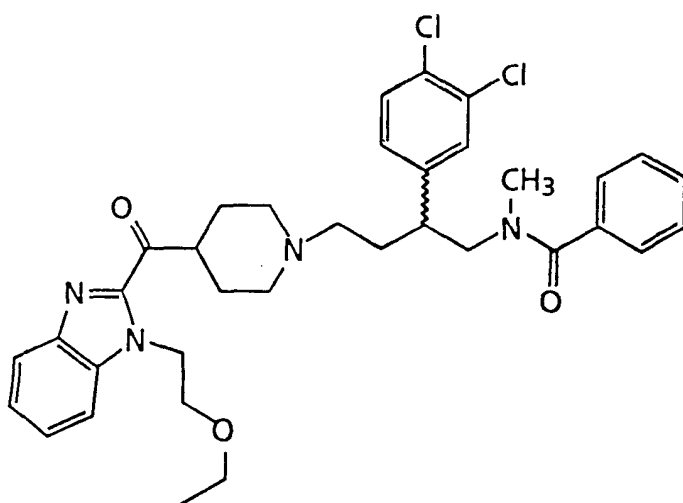


20.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苄基)丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(4-(4-(1-(4-甲氧羧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯丙基)丁基)苯甲酰胺(0.92mmol)和水合氢氧化锂(0.12g, 2.75mmol)在 4/1 四氢呋喃/水(45ml)中混合。72 小时后, 反应混合物用水稀释并真空蒸发以除去绝大部分四氢呋喃。用 1M 盐酸溶液酸化至 pH 2。用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物。

实施例 21

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苄基)丁基)苯甲酰胺



21.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)苯甲酰胺的合成

将 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯丙基)丁基)苯甲酰胺(1.36mmol)、2-氯乙基乙基醚(0.59g, 5.44mmol) 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1.66g, 10.9mmol)在乙腈(16ml)中混合。加热至回流。18 小时后, 反应混合物冷却到室温并用乙酸乙酯稀释。用饱和氯化铵水溶液、5%碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩, 得到标题化合物。

制备例 8

4-(1-(咪喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶的合成

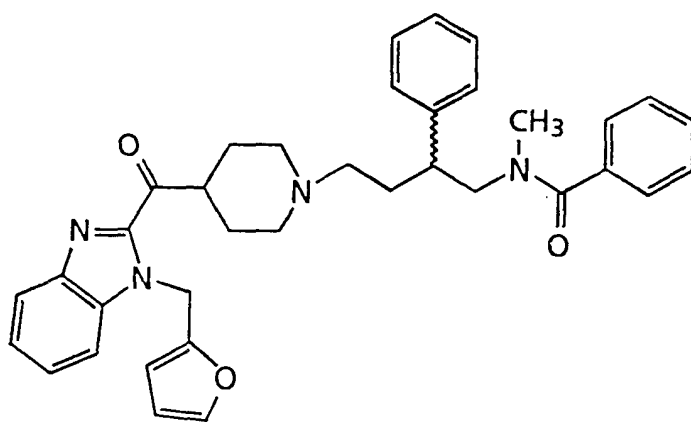
将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(1.16mmol)、糠醇(0.10ml, 1.16mmol)和三苯膦(0.33g, 1.28mmol)在四氢咪喃(5ml)中混合。加入偶氮二甲酸二乙酯(0.20ml, 1.28mmol)。18 小时后, 真空蒸发反应混合物, 得到残余物。将残余物分配到乙酸乙酯和水中。分离有机层并用水和饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到标题化合物。该残余物经硅胶色谱, 用 5%丙酮/二氯甲烷洗脱, 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(咪喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶。

冷却 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(咪喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(1.0mmol)和二氯甲烷(5ml)。缓慢地加入冷却的三氟乙酸(1mmol)的二氯甲

烷(2ml)溶液。15 分钟后,将反应混合物分配到二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液中。分离有机层并用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空蒸发,得到标题化合物。

实施例 22

N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺



22.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法,使用 N-甲基-N-(2-苯基-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备,得到标题化合物。

制备例 9

4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶的合成

将糠醇(1ml, 11.6mmol)和四氢呋喃(20ml)混合。分次加入氢化钠(0.57g, 60%于油中, 14mmol)。待不再有气体冒出时,加入溴乙酸乙酯(1.33ml, 11.7mmol)。加热至回流。2.5 小时后,冷却到室温。18 小时后,将反应混合物分配到乙酸乙酯和水中。分离水层并用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层并用饱和氯化钠水溶液萃取,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。该残余物经硅胶色谱,用 1%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱,得到呋喃

-2-基甲氧基乙酸乙酯: $R_f=0.62$ (硅胶, 5%乙酸乙酯/二氯甲烷)。

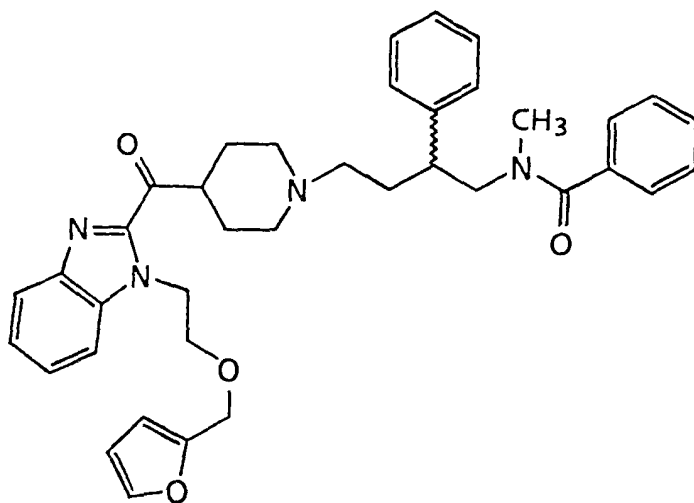
将 2-呋喃-2-基甲氧基乙酸乙酯(1.2g, 6.5mmol)与四氢呋喃(10ml)混合。在冰浴中冷却。滴加氢化铝锂溶液(8.0ml, 1.0M 的 THF 溶液, 8.0mmol)。2 小时后, 加入水(0.3ml), 加入 15%氢氧化钠溶液(0.3ml), 再加入水(0.9ml)。剧烈搅拌。15 分钟后, 过滤反应混合物, 滤液经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 2%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 得到呋喃-2-基甲基 2-羟乙基醚: $R_f=0.22$ (硅胶, 5%丙酮/二氯甲烷)。

将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(1.71g, 5.2mmol)、呋喃-2-基甲基 2-羟乙基醚(0.74g, 5.2mmol)和三苯膦(1.67g, 6.4mmol)在四氢呋喃(20ml)中混合。加入偶氮二甲酸二乙酯(1.0ml, 6.35mmol)。21 小时后, 真空蒸发反应混合物, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 5%丙酮/二氯甲烷洗脱, 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-呋喃-2-基甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶: $R_f=0.30$ (硅胶, 5%丙酮/二氯甲烷)。

将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-呋喃-2-基甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(1.0mmol)与二噁烷(10ml)混合。在冰浴中冷却。缓慢地加入氯化氢的二噁烷溶液(0.25ml, 4M, 1.0mmol)。45 分钟后, 反应混合物用二氯甲烷稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液萃取。分离有机层并用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到标题化合物。

实施例 23

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺



23.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(呋喃-2-基甲氧基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-苯基-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(2-(呋喃-2-基甲氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备, 得到标题化合物。

制备例 10

4-(1-(2-烯丙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶的合成

将烯丙基羟乙基醚(1.02g, 10mmol)、二异丙基乙基胺(4.0ml, 23mmol)和二氯甲烷(20ml)混合。在冰浴中冷却。滴加甲磺酰氯(1.0ml, 13mmol)。1.5 小时后, 反应混合物用 1M 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到烯丙基甲磺酰基乙基醚: $R_f=0.80$ (硅胶, 20%乙酸乙酯/二氯甲烷)。

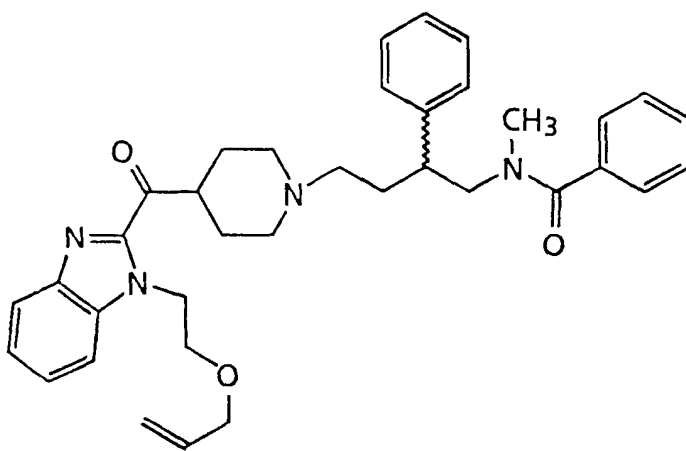
将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(1.87g, 5.68mmol)、烯丙基甲磺酰基乙基醚(1.83g, 10.1mmol)和碳酸钾(1.60g, 11.5mmol)在丙酮(21ml)和水(7ml)中混合。加热至回流。18 小时后, 真空浓缩反应混合物以除去大部分丙酮。将浓缩的反应混合物分配到乙酸乙酯和水中。分离水层, 用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液萃取。有机层

经硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。该残余物经硅胶色谱，用15%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱，得到1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-烯丙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶： $R_f=0.48$ (硅胶, 20%乙酸乙酯/二氯甲烷)。

将1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-烯丙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(1.0mmol)和二噁烷(3ml)混合。加入盐酸的二噁烷溶液(4ml, 4M, 16mmol)。30分钟后，将残余物分配到乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液中。分离有机层并用饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经硫酸钠干燥，过滤并真空蒸发，得到标题化合物。

实施例 24

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-烯丙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺



24.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-烯丙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法，使用 N-甲基-N-(2-苯基-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(2-(2-烯丙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶)制备，得到标题化合物。

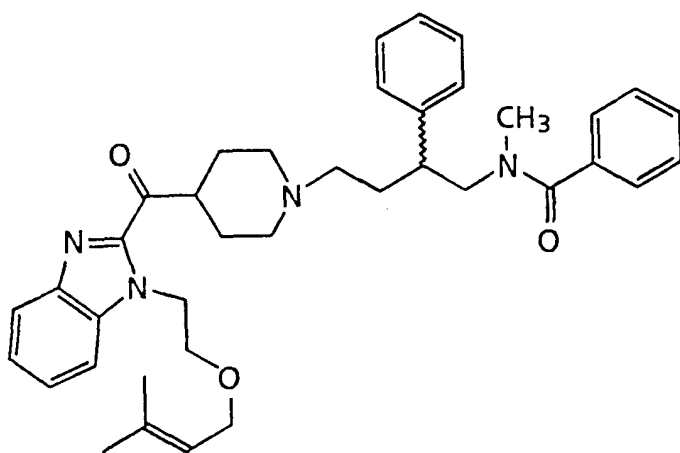
制备例 11

4-(1-(2-(3,3-二甲基烯丙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶的合成

采用制备例 10 的方法，使用 3-甲基-2-丁烯羟乙基醚制备。

实施例 25

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(3,3-二甲基烯丙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺

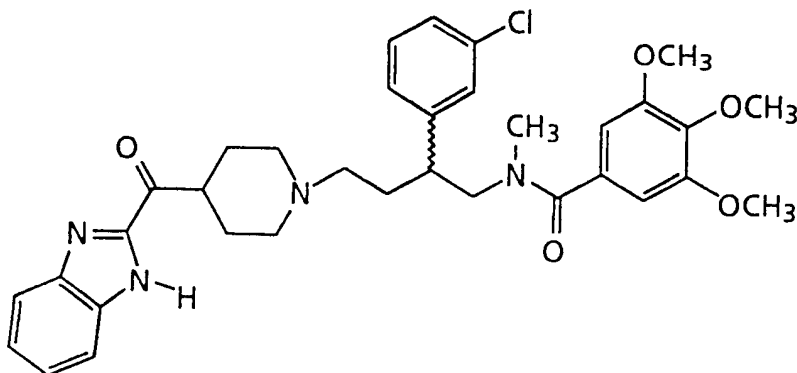


25.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(3,3-二甲基烯丙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法，使用 N-甲基-N-(2-苯基-4-甲磺酰基丁基)苯甲酰胺和 4-(1-(2-(3,3-二甲基烯丙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶制备，得到标题化合物。

实施例 26

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



26.1 2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法, 使用 3-氯苯基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备, 得到标题化合物。

26.2 2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法, 使用 2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备, 得到标题化合物。

26.3 N-(2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法, 使用 2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯制备, 得到标题化合物。

26.4 N-甲基-N-(2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法, 使用 N-2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

26.5 N-甲基-N-(2-(3-氯苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(3-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅

烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

26.6 N-甲基-N-(2-(3-氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

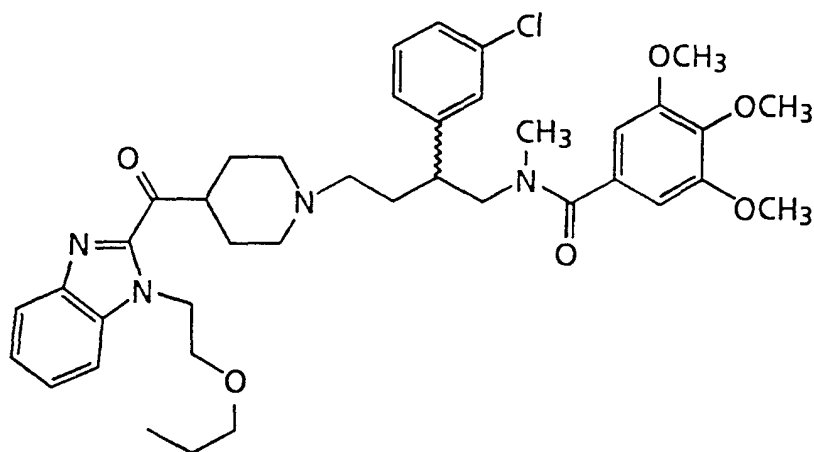
采用实施例 1.6 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(3-氯苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺, 得到标题化合物。

26.7 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3-氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

实施例 27

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



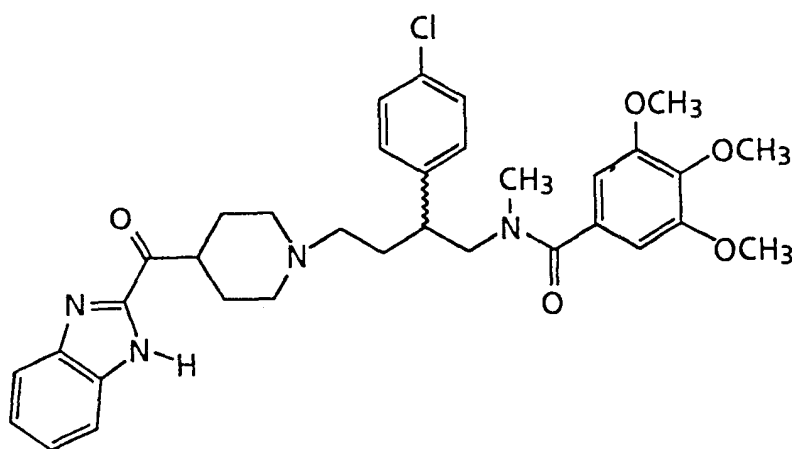
27.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 21.1 的方法, 使用 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 2-氯乙基乙基醚制

备，得到标题化合物。

实施例 28

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



28.1 2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法，使用 4-氯苯基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备，得到标题化合物。

28.2 2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法，使用 2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备，得到标题化合物。

28.3 N-(2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法，使用 2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯制备，得到标题化合物。

28.4 N-甲基-N-(2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲

氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法，使用 N-2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

28.5 N-甲基-N-(2-(4-氯苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法，使用 N-甲基-N-2-(4-氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

28.6 N-甲基-N-(2-(4-氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

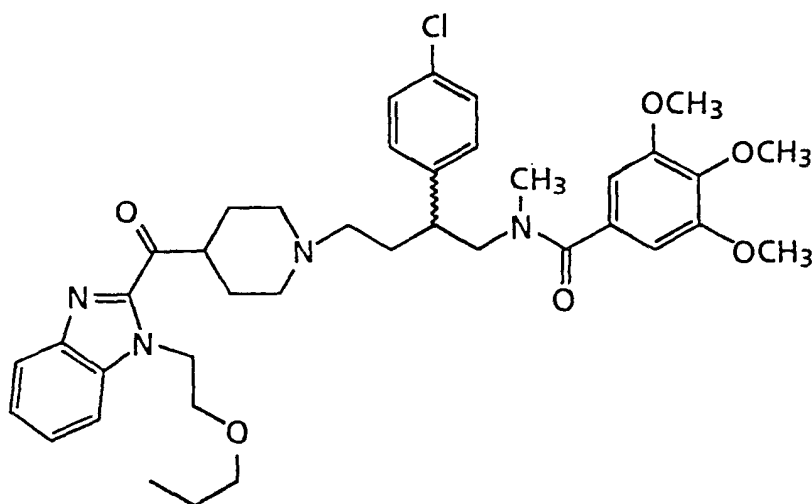
采用实施例 1.6 的方法，使用 N-甲基-N-2-(4-氯苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺，得到标题化合物。

28.7 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法，使用 N-甲基-N-(2-(4-氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备，得到标题化合物。

实施例 29

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

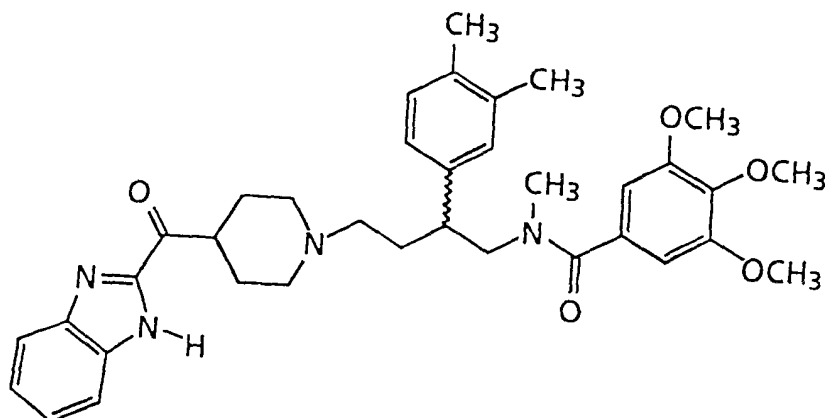


29.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 21.1 的方法，使用 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 2-氯乙基乙基醚制备，得到标题化合物。

实施例 30

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺



30.1 2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈的合成

采用实施例 1.1.1 的方法,使用 3,4-二甲基苯基乙腈和 1-(叔丁基二甲硅烷氧基)-2-溴乙烷制备,得到标题化合物。

30.2 2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺的合成

采用实施例 1.2 的方法,使用 2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁腈制备,得到标题化合物。

30.3 N-(2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.3 的方法,使用 2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯制备,得到标题化合物。

30.4 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法,使用 N-2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

30.5 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲基苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法,使用 N-甲基-N-2-(3,4-二甲基苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺制备,得到标题化合物。

30.6 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲基苯基)-4-甲磺酰基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.6 的方法,使用 N-甲基-N-2-(3,4-二甲基苯基)-4-羟丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺,得到标题化合物。

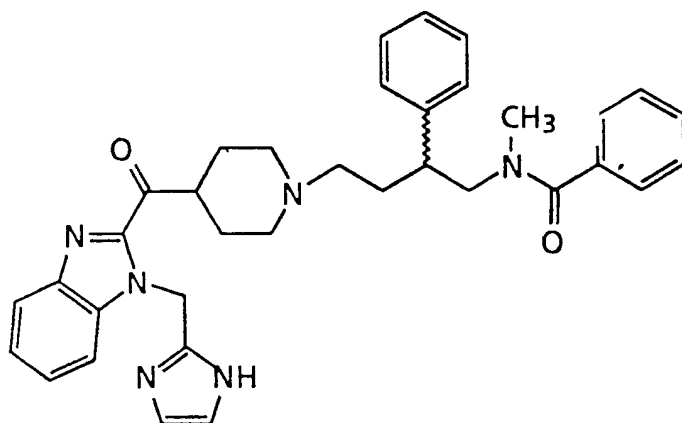
30.7 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二甲基苯基)丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法,使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二甲基苯基)-4-甲磺酰

基丁基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

实施例 31

N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺



31.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(1-苄基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 21.1 的方法, 使用 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺和 1-苄基-咪唑-2-基甲基氯盐酸盐制备, 得到标题化合物。

31.2 N-甲基-N-(4-(4-(1-(咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺

将 N-甲基-N-(4-(4-(1-(1-苄基咪唑-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺(5mmol)和 10%钯碳(1.5g)在甲醇(50ml)中混合。加入无水甲酸铵(25mmol)。加热至回流。18 小时后, 过滤并用二氯甲烷漂洗, 真空蒸发, 得到标题化合物。

制备例 12

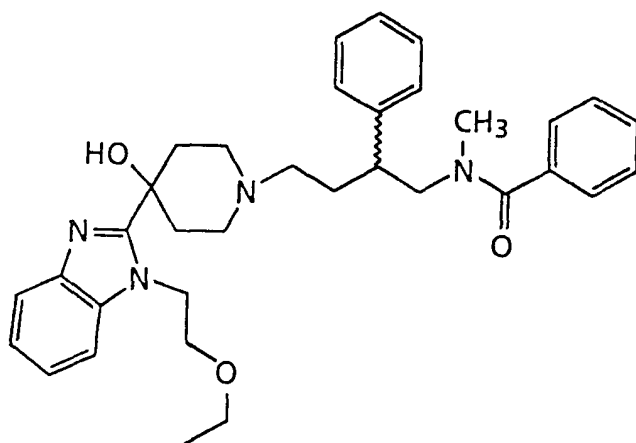
4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基哌啶的合成

将 1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑(2.0g, 10.51mmol)和四氢呋喃(20ml)混合。在干冰/丙酮浴中冷却到-78 °C。滴加二异丙基氨基锂溶液(4.62ml, 2.5M 己烷溶液, 11.56mmol)。1 小时后, 滴加 1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-酮(2.09g, 10.51mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液。用 3 小时温热至室温。加入水并分层。水层用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 1/1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基哌啶: $R_f=0.25$ (硅胶, 1/1 乙酸乙酯/己烷)。

用冰浴冷却 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基哌啶 (2.05g)。滴加三氟乙酸(25ml)。1 小时后, 加入乙醚(100ml)并真空蒸发得到残余物。加入二氯甲烷和 5%碳酸钾溶液。剧烈搅拌。3 小时后, 分层, 水层用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层经碳酸钾干燥, 过滤并真空蒸发, 得到标题化合物: $R_f=0.18$ (硅胶, 2%三乙胺/乙酸乙酯)。

实施例 32

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺



32.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基哌啶-1-基)-2-苯丁基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-苯基-4-甲磺酰基丁基)苯甲

酰胺和 4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑)-4-羟基吡啶制备，得到标题化合物。

制备例 13

2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯的合成

将 2-羟基-5-硝基苯甲酸(21.5g, 117mmol)、碳酸钾(162.3g, 1.174mol)和碘甲烷(136.8g, 96.4mmol)在丙酮(500ml)中混合。加热至回流。18 小时后，将反应混合物冷却到室温并加入碘甲烷(136.8g, 96.4mmol)。再次加热至回流。56 小时后，将反应混合物冷却到室温并过滤，用丙酮漂洗，真空蒸发滤液，得到残余物。将该残余物用乙醇重结晶，得到第二种残余物。将第二种残余物与氯仿(约 100ml)混合，过滤并真空蒸发滤液，得到 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯。R_f=0.38(硅胶，乙酸乙酯/己烷 1/1)。

将 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(13.3g, 63mmol)和甲醇混合。加入 5% 钨碳(0.66g)。于 50psi 在压力容器中氢化。17 小时后，滤过硅藻土滤垫以除去催化剂，真空蒸发滤液得到残余物。合并残余物和二氯甲烷并用水萃取。将有机层于 Na₂SO₄ 上干燥，过滤并真空蒸发，得到 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯。R_f=0.18(硅胶，乙酸乙酯/甲醇 1/1)。C₉H₁₁NO₃ 的元素分析理论值：C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73; 实测值：C, 59.44; H, 6.04; N, 7.62。

将 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯(3.94g, 21.7mmol)和原甲酸三乙酯(12.8g, 86.7mmol)在冰醋酸(20ml)中混合。20 小时后，真空浓缩反应混合物以除去乙醇。加入冰醋酸(20ml)和叠氮化钠(5.64g, 86.7mmol)。加热至 70 °C。1 小时后，加入冰醋酸(10ml)并继续加热至 70 °C。过 1 小时后，将反应混合物冷却到室温，用水(500ml)稀释。过滤收集固体，用水漂洗并干燥，得到 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸甲酯。

将 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸甲酯(2.86g, 12.2mmol)和 1M 氢氧化钠水溶液(13.43ml, 14.43mmol)在甲醇/水(100ml, 5:1 v/v)中混合。加热至回流。4 小时后，真空浓缩，以除去大部分甲醇，加入水(50ml)，用 1M 盐酸水溶液将 pH 调至约 4。真空蒸发，得到固体。加入水使固体成浆状物，过滤并干燥，得到 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸。

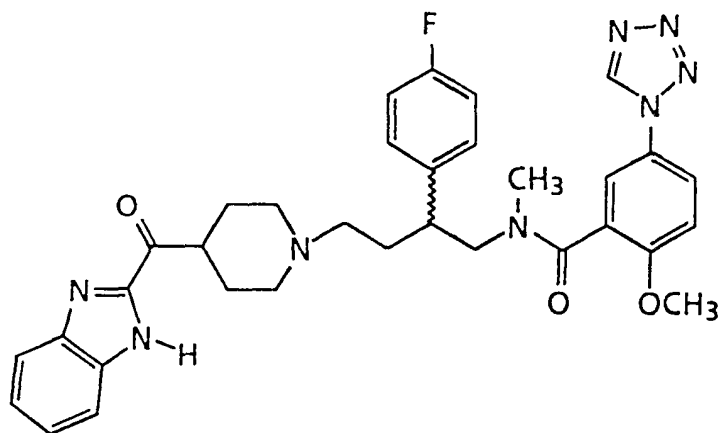
或者，将 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸甲酯(13.3g, 56.8mmol)与甲

醇(150ml)混合。加入 1M 氢氧化钠水溶液(62.5ml, 62.5mmol)。加热至回流。30 分钟后,加入甲醇(50ml)和水(50ml)并继续加热至回流。1 小时后,真空浓缩产物除去大部分溶剂。使用 1M 盐酸水溶液调节 pH 至约 1 到 2 得到固体。过滤收集固体,用水洗涤,干燥得到 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸)。

将 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酸(1.2g, 5.5mmol)和二氯甲烷(40ml)。滴加草酰氯(0.72ml, 8.25mmol),然后加入二甲基甲酰胺(3 滴)。4 小时后,真空蒸发并干燥,得到标题化合物。

实施例 33

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺



33.1 N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

将 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺(5.0g, 16.8mmol)和碳酸氢钠(7.0g, 83mmol)在丙酮(50ml)和水(50ml)中混合。加入 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰氯(3.3g, 14.55mmol)。18 小时后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,分层,并用饱和碳酸氢钠水溶液、水,然后用盐水萃取有机层。有机层经硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩,得到残余物。该残余物经硅胶色谱,依次用 50%乙酸乙酯/己烷和 75%乙酸乙酯/己烷洗脱,干燥后得到标

题化合物: $R_f=0.58$ (硅胶, 乙酸乙酯)。

33.2 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

将 N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺(3.75g, 7.13mmol)在四氢呋喃(20ml)中混合。在干冰/丙酮浴中冷却。加入仲丁基锂(7.2ml, 1.3M 的环己烷溶液, 9.5mmol)。30 分钟后, 加入碘甲烷(2.0ml, 32.1mmol)。将反应混合物温热到室温, 然后加热至回流。18 小时后, 冷却, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 3/7 乙酸乙酯/己烷洗脱, 干燥后, 得到标题化合物: $R_f=0.63$ (硅胶, 乙酸乙酯)。

33.3 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

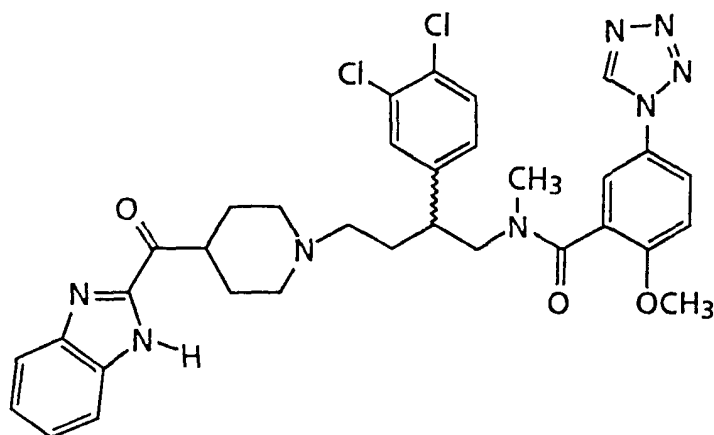
采用实施例 1.5 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺制备, 得到标题化合物: $R_f=0.18$ (硅胶, 乙酸乙酯)。

33.4 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.6 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(4-氟苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺, 得到标题化合物。

33.5 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)吡啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)吡啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

实施例 34**N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺****34.1 N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成**

采用实施例 33.1 的方法，使用 2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺(5.0g, 16.8mmol)制备，得到标题化合物。

34.2 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法，使用 N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

34.3 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法，使用 N-甲基-N-2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺制备，得到标题化合物。

34.4 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四

唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.6 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺, 得到标题化合物。

34.5 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

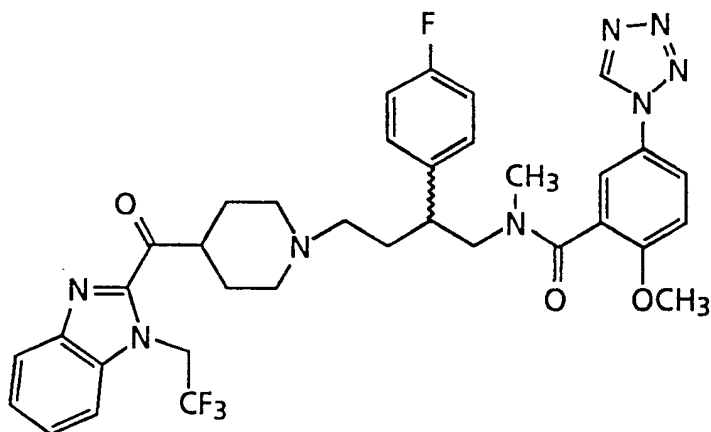
制备例 14

2,2,2-三氟乙基 三氟甲磺酸酯的合成

将 2,2,2-三氟乙醇(12.4ml, 170mmol)、吡啶(13.6ml, 170mmol)和二氯甲烷(40ml)混合。在冰浴中冷却。用约 45 分钟加入三氟甲磺酸酐(50g, 196mmol)。15 分钟后, 加入水, 分离两层, 有机层用水萃取。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并通过短径蒸馏装置浓缩, 得到标题化合物: 沸点 89-91℃。

实施例 35

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺



35.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 21.1 的方法，使用 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯制备，得到标题化合物。

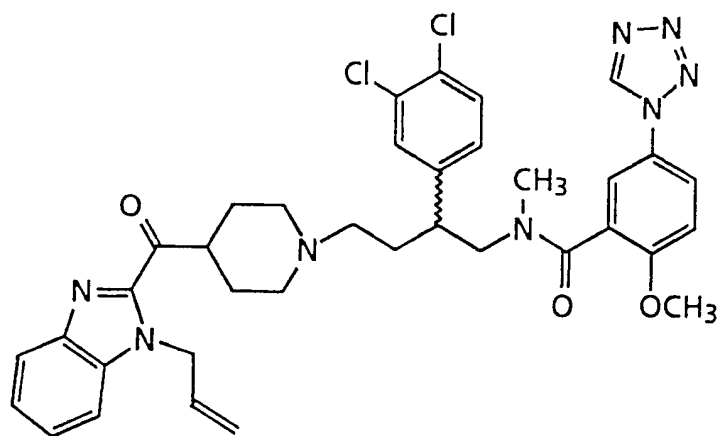
制备例 15

4-(1-烯丙基-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶的合成

采用制备例 8 的方法，使用烯丙醇制备，得到标题化合物。

实施例 36

N-甲基-N-(4-(4-(1-烯丙基-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺



36.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-烯丙基-1H-苯并咪唑-2-羧基)吡啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺和 4-(1-烯丙基-1H-苯并咪唑-2-羧基)吡啶制备, 得到标题化合物。

制备例 16

2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰氯的合成

按照化学会志(J. Chem. Soc.)(C), 1664(1967)的方法, 将 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯(2.0g, 11mmol)、N,N-二甲基甲酰胺吡嗪(1.56g, 11mmol)、对甲苯磺酸(190mg)在甲苯(25ml)中混合。将反应容器安上通气入口以用氩气清扫容器上部空间并且用稀盐酸水溶液洗涤废气。加热至回流。20 小时后, 真空浓缩反应混合物, 得到残余物。将该残余物分配到二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液中。水层用二氯甲烷萃取两次。将有机层合并, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 70%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 然后用 5%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到残余物。将该残余物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸甲酯: 熔点 191-195.5 °C。

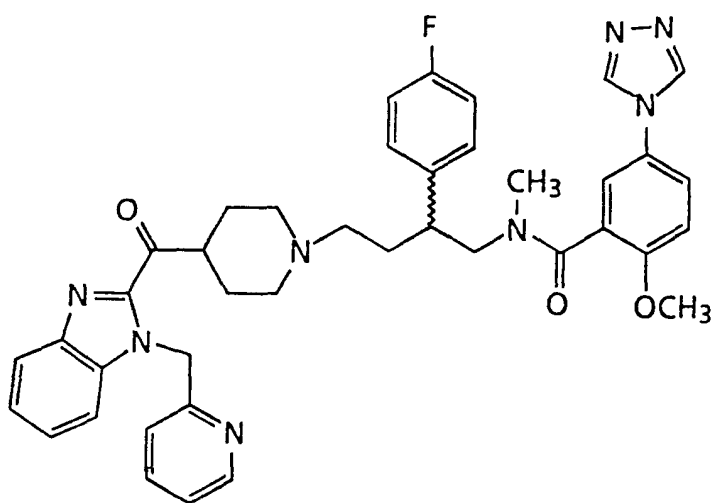
或者, 按照药物化学杂志(J. Med. Chem.), 21, 1100(1978)的方法, 将 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯(1.8g, 10mmol)、二甲酰基胍(0.97g, 11mmol)和五氧化磷(1.84g, 13mmol)混合。加热至 160 °C。1.5 小时后, 冷却反应混合物并加入饱和碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 40%乙酸乙酯/二氯甲烷, 然后用 5%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸甲酯: 熔点 179-182 °C。

将 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸甲酯(56mmol)和甲醇(200ml)和水(50ml)混合。加入 1M 氢氧化钠水溶液(62.5ml, 62.5mmol)。加热至回流。8 小时后, 真空浓缩除去大部分溶剂。用 1M 盐酸水溶液将 pH 调至约 1 - 2, 用二氯甲烷萃取。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发, 得到 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸。

将 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酸(5mmol)和二氯甲烷(40ml)混合。滴加草酰氯(0.72ml, 8.25mmol), 然后滴加二甲基甲酰胺(3 滴)。4 小时后, 真空蒸发并干燥, 得到标题化合物。

实施例 37

N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺



37.1 N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 33.1 的方法, 使用 2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺和 2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰氯制备, 得到标题化合物。

37.2 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法, 使用 N-2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

37.3 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(4-氟苯基)-4-(叔丁基二甲硅

烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

37.4 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.6 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(4-氟苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺, 得到标题化合物。

37.5 N-甲基-N-(4-(4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(4H-三唑-4-基)苯甲酰胺和 4-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

制备例 18

2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰氯的合成

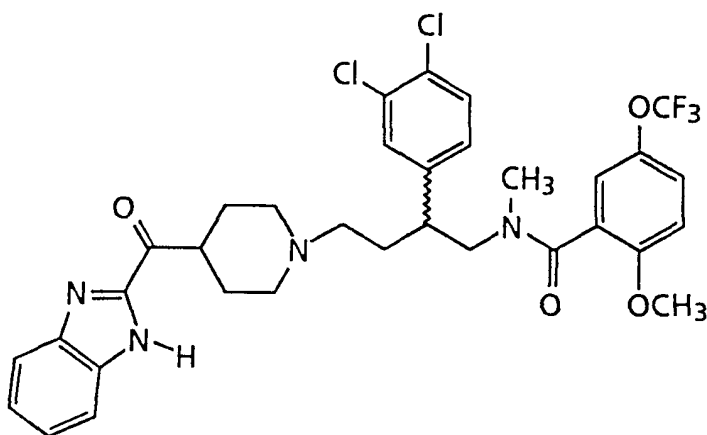
将 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯(1.0g, 5.2mmol)和三氟乙酸(200ml)混合。分次缓慢地加入六亚甲基四胺(26g, 185.7mmol)。于 60 °C 加热。24 小时后, 冷却到室温并将反应混合物倾入 2M 硫酸水溶液(500ml)中。冷却并用乙醚萃取 10 次。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用 1/4 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛。

按照 杂环(Heterocycles), 16, 2091(1981)的方法, 将 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲醛(0.58g, 2.65mmol)和 2-甲基丁-2-烯(37ml)在叔丁醇(16ml)中混合。滴加水合磷酸二氢钠(0.92g)和氯化钠(0.42g, 4.7mmol)在水(10ml)中的溶液。4 小时后用 1M 氢氧化钠水溶液将反应混合物的 pH 调至 8 - 9。在近室温蒸发反应混合物以除去大部分正丁醇。加入水(40ml)并用己烷萃取(10ml)三次。用 1M 盐酸水溶液将水层 pH 调至约 1 并用乙醚萃取五次。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 用含 0.5% 乙酸的 1/1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酸: $R_f=0.34$ (硅胶, 含 0.5% 乙酸的 1/1 乙酸乙酯/己烷)。

将 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酸(0.6g, 2.53mmol)和二氯甲烷(10ml)混合。在冰浴中冷却。滴加草酰氯(0.64ml, 5.0mmol), 然后滴加二甲基甲酰胺(1滴)。温热到室温。3 小时后, 真空蒸发并干燥, 得到标题化合物。

实施例 38

N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺



38.1 N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 33.1 的方法, 使用 2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基胺(5.0g, 16.8mmol)和 2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰氯制备, 得到标题化合物。

38.2 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.4 的方法, 使用 N-2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

38.3 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.5 的方法, 使用 N-甲基-N-2-(3,4-二氯苯基)-4-(叔丁基二

甲硅烷氧基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺制备, 得到标题化合物。

38.4 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺的合成

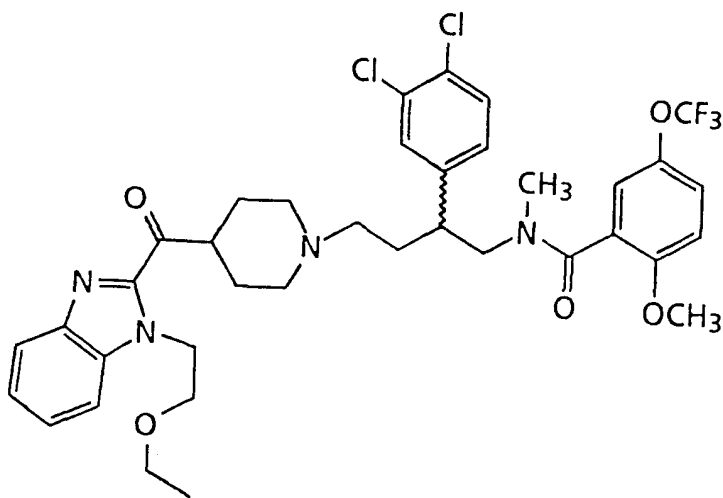
采用实施例 1.6 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-羟丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺, 得到标题化合物。

38.5 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(3,4-二氯苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺和 4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

实施例 39

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺



39.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺的合成

采用实施例 21.1 的方法, 使用 N-甲基-N-(4-(4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基)-2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯甲酰胺和 2-氯乙基乙基醚制备, 得到标题化合物。

制备例 17

4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐的合成

按照 Tet. Let., 35, 3997-6000(1994)的方法, 将 1-羟基-2-四氢吡喃-2-基氧乙烷(化学学会化学通讯杂志(J. Chem, Soc, Chem, Commun.), 1766(1990)(5.0mmol)、1,1-偶氮二甲酸二乙酯(10mmol)、2,2,2-三氟乙醇(100mmol)和三丁基膦(10mmol)在苯(100ml)中混合。6 小时后, 真空浓缩, 得到残余物。该残余物经硅胶色谱, 得到 2-四氢吡喃-2-基氧乙基 2,2,2-三氟乙基醚。

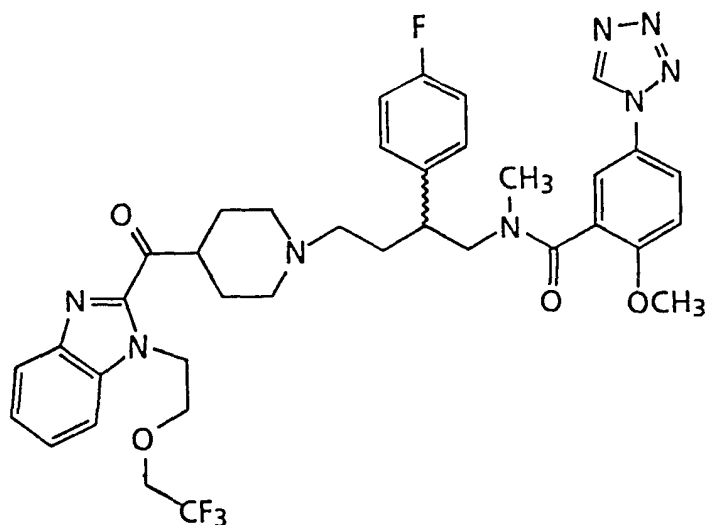
将 2-四氢吡喃-2-基氧乙基丁-2-烯-1-基醚(2mmol)和溴化镁(6mmol)在乙醚(10ml)中混合。24 小时后, 用水萃取, 然后用盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 2-羟乙基 2,2,2-三氟乙基醚。

采用制备例 9 的方法, 使用 2-羟乙基 2,2,2-三氟乙基醚和 1-(叔丁氧羰基)-4-(1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(2.0g, 6.1mmol)制备, 得到 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶。

将 1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶(5.0mmol)和二氯甲烷(150ml)混合。用冰浴混合冷却到 0℃。加入氢碘酸(气)直至溶液饱和并搅拌。30 分钟后, 再次加入氢碘酸(气)直至溶液饱和。2 小时后, 真空蒸发, 干燥后得到标题化合物。

实施例 40

N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺



40.1 N-甲基-N-(4-(4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺的合成

采用实施例 1.7 的方法, 使用 N-甲基-N-(2-(4-氟苯基)-4-甲磺酰基丁基)-2-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺和 4-(1-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1H-苯并咪唑-2-羧基)哌啶氢碘酸盐制备, 得到标题化合物。

速激肽是一类神经肽, 它们具有共同的 C-末端序列, Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂。速激肽广泛地分布于外周和中枢神经系统, 它们与至少三种类型的受体结合。在速激肽受体中, 根据分别与 P 物质、神经激肽 A(NKA) 和神经激肽 B(NKB) 的优先结合亲和性定义为 NK₁、NK₂ 和 NK₃ 受体。

据显示, 速激肽拮抗剂已用于治疗各种速激肽介导的疾病和适应症, 包括: 过敏反应; 有害的免疫反应; 哮喘; 支气管炎; 过敏性鼻炎, 包括季节性鼻炎和鼻窦炎; 变态反应; 接触性皮炎; 变应性皮炎; 炎性肠疾病, 包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎; 以及呕吐。

速激肽介导的疾病和适应症应理解为是那些在它们的一种或多种临床表征中全部或部分与速激肽有关的疾病。并且, 速激肽有关的因素不一定是特定速激肽介导的疾病和适应症的起因。速激肽拮抗剂用于控制或缓解那些速激肽介导的疾病和适应症。

本发明提供新的有用的式(1)速激肽拮抗剂或其立体异构体或其可药用盐。

在另一个实施方案中, 本发明提供一种速激肽拮抗剂治疗速激肽介导的疾病和适应症的方法, 包括给需此治疗的所述患者施用治疗有效量的式(1)化合物, 所述疾病和适应症包括: 过敏性反应; 有害的免疫反应; 哮喘; 支气管炎; 过敏性鼻炎, 包括季节性鼻炎和鼻窦炎; 变态反应; 接触性皮炎; 变应性皮炎; 炎性肠疾病, 包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎; 和呕吐。

当 IgE 抗体对无毒的抗原如花粉产生直接反应时, 可发生速发性过敏反应。在该反应期间, 结果常有药理学递质如组胺通过急性炎症反应中的 IgE 敏化的肥大细胞释放。该反应特征取决于反应发生和引起过敏性疾病的组织, 所述疾病包括: 过敏性鼻炎, 包括季节性鼻炎和鼻窦炎; 肺部疾病, 如哮喘; 过敏性皮炎, 如荨麻疹、血管性水肿、湿疹、变应性皮炎和接触性皮炎; 胃肠道过敏, 如那些由食物和药物引起的胃肠道过敏; 痉挛; 恶心; 呕吐; 腹泻和眼变应性。

通过激活 H_1 受体产生作用的组胺是一种与速发性过敏反应有关的上述反应的重要递质。在过敏性鼻炎的急性阶段, 据显示组胺 H_1 受体拮抗剂可有效地抑制与该适应症有关的鼻痒, 鼻溢和喷嚏。然而, 组胺 H_1 受体拮抗剂不能有效地缓解鼻塞。鼻炎中对过敏原的急性反应后常有慢性炎症反应, 在该反应期间发炎的鼻粘膜变得对抗原和非特异性刺激过敏。组胺 H_1 受体拮抗剂对减轻该慢性阶段反应症状也无效。

本发明提供新的有用的式(1)组胺拮抗剂或其立体异构体或可药用盐。

在另一个实施方案中, 本发明提供一种组胺拮抗剂治疗过敏性疾病的方法, 包括对需此治疗的所述患者施用治疗有效量的式(1)化合物, 所述疾病包括过敏性鼻炎, 包括季节性鼻炎和鼻窦炎; 肺部疾病, 如哮喘; 过敏性皮炎, 如荨麻疹、血管性水肿、湿疹、变应性皮炎和接触性皮炎; 胃肠道过敏, 如那些由食物和药物引起的胃肠道过敏; 痉挛; 恶心; 呕吐; 腹泻和眼变应性。

除组胺外, 速激肽, 尤其是 P 物质对过敏性反应也有重要作用并产生某些不同于组胺反应的症状。这些症状的发生是由于位于血管周围和鼻粘膜里层的三叉神经区的感觉神经受刺激物或炎性递质如组胺的刺激而释放速激肽。

据显示过敏性鼻炎患者当其有鼻炎症状时, 具有较高的鼻 P 物质水平

(Mosimann 等, 过敏反应和临床免疫学杂志(J. Allergy Clin. Immunol. 92), 95(1993); Takeyama 等, 药物药理学杂志(J. Pharm. Pharmacol.), 46, 41(1994); 和 Wantanable 等, Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol., 102, 16(1993)。在过敏性鼻炎患者中, 局部或静脉给药速激肽诱发鼻不通、炎症细胞募集、腺分泌和微脉管渗漏。据发现由 P 物质产生的鼻不通是 NK₁ 受体介导的。Braunstein 等, Am. Rev. Respir. Dis., 144, 630(1991); Devillier 等, Eur. Respir. J., 1, 356(1988)。另外, 感觉神经介导的作用, 如在过敏反应后期发生的鼻刺激性和过敏性也是速激肽释放的结果。Anggard, Acta Otolaryngol. 113, 394(1993)。长期 capsaicin 给药后, 鼻感觉神经中速激肽的耗竭改善了患者的鼻炎症状。Lacroix 等, Clin. and Exper. Allergy, 21, 595(1991)。

组胺对 H₁ 受体的拮抗作用可用于治疗过敏性疾病, 如鼻炎。同样, 速激肽, 尤其是 P 物质对其优先受体的拮抗作用可用于治疗与过敏性疾病同时发生的症状。因此, 同时具有 H₁ 和 NK₁ 受体亲和性的拮抗剂的潜在优点是将减弱或预防由这两种受体介导的过敏性疾病的临床表征。

更具体地说, 本发明提供新的和有用的式(1)化合物或其立体异构体或可药用盐, 它们即是速激肽拮抗剂, 同时又是组胺拮抗剂。

在另一个实施方案中, 本发明提供一种速激肽拮抗剂同时又是组胺拮抗剂的化合物治疗过敏性疾病的方法, 包括给需此治疗的所述患者施用治疗有效量的式(1)化合物, 所述过敏性疾病包括: 过敏性鼻炎, 包括季节性鼻炎和鼻窦炎; 炎性肠疾病, 包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎。

本文治疗的所述各种疾病和适应症是本领域普通专业技术人员公知的。还应认识到本领域普通专业人员可通过用治疗有效量的式(1)化合物治疗正在患病的患者或预防性治疗患病患者可影响该有关疾病。

本文采用的术语“患者”是指患有特定过敏性疾病的温血动物, 如哺乳动物。豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、马、牛、羊和人均是该术语含义范围内的动物实例。

本文采用的术语式(1)化合物的“治疗有效量”是指有效控制本文所述的疾病的量。术语“控制”意指减缓、干预、抑制或阻止本文所述疾病进程的全过程, 当并不一定表示所有疾病症状的完全消除, 该术语还包括所

述疾病的预防性治疗。

治疗有效量很容易为作为本领域专业人员的诊断医师通过应用常规技术和在类似情况下获得的观察结果所确定。在确定治疗有效量时，诊断医师应考虑给药等多种因素，包括但不限于：哺乳动物的种类；其大小、年龄和健康状况；涉及的特定疾病；涉及疾病的程度和疾病的严重性；个体患者的反应；给药的特定化合物；给药方式；给药制剂的生物利用度特性；选择的给药方案；同时应用的药物；及其它有关情况。

式(1)化合物的治疗有效量预计为每日每公斤体重 0.1 毫克(mg/kg/日)至约 100mg/kg/日。优选的量由本领域专业技术人员确定。

在对患有上述疾病的患者的有效治疗中，式(1)化合物可以任何使有效量的化合物可生物利用的形式或方式给药，包括口服、吸入和经非胃肠道途径。例如，式(1)化合物可经口服、吸入气雾剂或干粉、皮下、肌内、静脉内、透皮、鼻内、直肠和局部给药。对于治疗过敏性疾病而言，口服或吸入给药通常是优选的。制备药剂领域的本领域普通专业人员可根据所选择化合物的特性、所治疗的疾病或适应症、疾病或适应症的阶段和其它有关情况容易地选择合适的给药形式和方式。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。

本发明的化合物可单独给药或以与可药用载体或赋形剂结合的药物组合物形式给药，所述载体或赋形剂的比率和性质取决于所选择化合物的溶解度和化学性质、选样的给药途径以及标准的药物实践。本身就有效的本发明化合物例如为稳定性、便于结晶和提高溶解度等原因，还以其可药用盐形式配制或给药，所述盐包括酸加成盐或碱加成盐。

在另一个实施方案中，本发明提供含有混合物形式的有效量式(1)化合物或另外结合一种或多种可药用载体或赋形剂的药物组合物。

药物组合物可按照制药领域中熟知的常规方式制备。载体或赋形剂可以是固体、半固体或液体材料，它们可用作活性成分的载体或介质。适宜的载体或赋形剂是本领域已知的。药物组合物适于口服、吸入、经非胃肠道或局部使用并可以片剂、胶囊、气雾剂、吸入物、栓剂、溶液或悬浮液等形式对患者给药。

本发明的化合物例如可与惰性稀释剂或可食载体口服给药。它们可包

封在明胶胶囊中或压成片剂。为口服治疗目的, 可将化合物与赋形剂掺和, 以片剂、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、囊剂和口香糖等形式使用。以单位重量计, 这些制剂应含有至少 4 % 的本发明化合物作为活性成分, 但也可随特定剂型的不同而变化, 通常含 4 % - 约 70 %。组合物存在的化合物量是将提供合适剂量的量。本发明的优选组合物和制剂可由本领域专业人员确定。

片剂、丸剂、胶囊和锭剂等还可含有一种或多种下列助剂: 粘合剂如微晶纤维素、黄著胶或明胶; 赋形剂如淀粉或乳糖; 崩解剂如藻酸、Primogel 和玉米淀粉等; 润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotex; 助流剂如胶态二氧化硅; 和甜味剂如蔗糖和糖精或芳香剂如薄荷、水杨酸甲酯或橘精。当剂量单位形式为胶囊时, 除上述材料外, 还可含有液态载体, 如聚乙二醇或脂肪油。其它剂量单位形式可含有其它各种修饰剂量单位形态的材料, 如包衣材料。因此, 片剂或丸剂可用糖、虫胶或其它肠衣物质包衣。除本发明化合物外, 糖浆可含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、颜料和色料及香料。制备各种组合物中使用的材料应是药物纯的并且在所应用量下应是无毒的。

为经非胃肠道治疗给药, 可将本发明的化合物掺入溶液或悬浮液。这些制剂应含有至少 0.1% 的本发明化合物, 但其含量也可从 0.1% - 50% (重量)。这类组合物中的式(1)化合物的量应是将提供合适剂量的量。优选的组合物和制剂可由本领域专业人员确定。

本发明化合物还可吸入给药, 如以气雾剂或干粉形式。可通过液化或压缩气体或通过合适的泵系统释放施用本发明的化合物或其制剂。供吸入式(1)化合物的给药制剂可以单相、双相或三相系统形式释放。不同的系统可用于施用本发明式(1)化合物的气雾剂。干粉制剂可通过将式(1)化合物造粒或研磨为适宜粒径或者通过将造粒或研磨好的式(1)化合物与适宜的载体材料如乳糖等混合制备。吸入释药包括必需的容器、激活剂、阀门、内容器等。吸入给药的优选气雾剂和干粉可由本领域专业人员确定。

本发明的化合物还可局部给药, 当局部给药时, 载体还可适宜地含有溶液、软膏或凝胶基质。例如基质可含有一种或多种下列物质: 凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂如水和乙醇, 以及乳化剂和稳

定性。局部制剂含有式(1)化合物或其可药用盐的浓度为约 0.1-约 10%w/v(每单位体积的重量)。

溶液或悬浮液还可包括一种或多种下列助剂：无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂如苜醇或对羟基苯甲酸甲酯类；抗氧剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和用于调节渗透压的物质如氯化钠或葡萄糖。非胃肠制剂可包封在安瓿、一次性注射器、或玻璃或塑料的多剂量小瓶中。

实施例 A

拟用拮抗剂对与组胺 H_1 受体结合的 $[H^3]$ -美吡拉敏的拮抗作用

本领域专业人员可在用人组胺 H_1 受体基因转染的大鼠大脑或中国仓鼠卵巢细胞(CHOpcDNA3H1R 细胞)中的评价测定拟用组胺拮抗剂的 H_1 受体亲和性。

为在大鼠大脑中进行研究，将幼龄雄性大鼠断头处死并立即取出大脑。分离皮质并立即使用或贮存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。为在中国仓鼠卵巢细胞中进行研究，从培养瓶中新鲜刮取融合细胞。将组织或细胞在 20ml 50mM 磷酸钾钠(pH 7.4, 于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$)中用 Polytron 匀浆(设置在 6 挡, 15 秒)。匀浆物在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 于 48000 x g 离心 12 分钟。将沉淀物用 Polytron(设置在 6 挡, 15 秒)再悬浮于培养缓冲液(50mM 磷酸钾钠, pH 7.4, 于室温, 含有 0.1%牛血清白蛋白)至 40mg/ml 浓度并立即加到试管中开始分析。粗膜悬浮液的蛋白含量可通过 O. H. Lowery 等, 生物化学杂志, 193, 265(1951)中的方法测定。

结合分析可在 12 x 75mm 的聚丙烯试管中用含 0.1%牛血清白蛋白的 50mM 磷酸钾钠(pH 7.4, 于室温)中一式二份进行。将放射配体, $[H^3]$ -美吡拉敏于培养缓冲液中稀释为 2 nM 浓度并加到各试管中(50 μ l)。试验化合物于培养缓冲液中稀释(10^{-10}M 至 10^{-5}M)并加到合适的试管中(50 μ l)。加入 250 μ l 充分混合的组织悬浮液开始分析。最终培养体积为 0.5ml。分析在室温下进行 30 分钟。加入 3.5ml 0.9%氯化钠溶液($4\text{ }^{\circ}\text{C}$)结束培养并滤过预先在 0.1%聚乙烯亚胺中浸泡过夜的 GF/B 漏斗, 使用 Brandel 细胞捕获器。滤器迅速用两份 3.5ml 培养缓冲液洗涤两次并转移到闪烁瓶中。将

Ecolume(9ml)加到该小瓶中。振摇该小瓶并使其放置 4 小时后通过液体闪烁光度法计数。特异性结合由不含试验化合物的试管和含 $10\mu\text{M}$ 异丙嗪的试管间的差确定。总膜结合的放射活性通常为加入试管的约 5 %。按照 M. D. Debacker 等, 生物化学和生物物理学研究通讯, 197(3), 1601(1991)的方法测定的特异性结合通常为总结合的 75 % - 90 %。

对在筛选剂量的配体结合产生 50 %抑制的化合物摩尔浓度是 IC_{50} 值, 该值以 n 次独立实验的累积平均值($\pm\text{S. E. M.}$)表示。

实施例 B

拟用拮抗剂对与 NK_1 受体结合的二碘代速激肽的拮抗作用

本领域专业人员可通过在豚鼠肺(Keystone Biologicals, Cleveland, OH)中的评价测定拟用速激肽拮抗剂的 NK_1 受体亲和性。将组织在 15 倍体积的 50 mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4, 4°C)中用 Polytron 匀浆并离心。将沉淀物再悬浮于 Tris-HCl 缓冲液中并离心; 沉淀物通过再悬浮洗涤两次。将最后的沉淀物以 40 mg/ml 浓度再悬浮在培养缓冲液中, 并在使用前在室温保持至少 15 分钟。

将 250 μl 膜制品一式二份加到 0.1nM 的 ^{125}I -Bolton Hunter Lys-3 标记的 P 物质在终体积 500 μl 的缓冲液的溶液中引发受体结合, 所述缓冲液含有 50mM Tris-HCl(室温 pH 7.4)、0.1%牛血清白蛋白、2mM 二氯化锰、40 $\mu\text{g/ml}$ 杆菌肽、各 4 $\mu\text{g/ml}$ 的亮抑酶肽和胰凝乳蛋白酶抑制素、 $1\mu\text{M}$ thiorphan 和各种剂量的速激肽拮抗剂。在室温培养 90 分钟; 加入 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4, 4°C)结束培养并真空滤过预先在 0.1%聚乙烯亚胺中浸泡过的 GF/B 滤器。用 γ 计数器定量滤器结合的放射活性。将非特异性结合定义为在 $1\mu\text{M}$ P 物质存在下的结合。

由总结合减去非特异性结合计算特异性结合。二碘代 P 物质与试验化合物或标准品结合的竞争用该最大竞争的百分数表示。各种试验化合物的 IC_{50} 值(抑制 50 %受体结合所需的浓度)通过用迭代曲线拟合法的非线性回归产生(GraphPAD Inplot, San Diego, CA)。

实施例 C

豚鼠回肠中的组胺(H₁)拮抗作用

本领域专业技术人员可通过评价化合物抑制组胺介导的平滑肌收缩的能力确认本发明的化合物是体内 H₁ 受体拮抗剂。将重 200 - 450 克的雄性 Hartley 豚鼠通过吸入二氧化碳处死。取下一段约 20 厘米长的回肠并切为 2 厘米的段。将每段回肠放到 37 °C 的器官浴中, 该器官浴含 Tyrode's 溶液并持续通入 95 % O₂/5 % CO₂。Tyrode's 溶液组成如下: 氯化钠 136.9mM、氯化钾 2.68mM、氯化钙 1.8mM、磷酸二氢钠 0.42mM、碳酸氢钠 11.9mM 和葡萄糖 5.55mM。用等量换能器(Grass FTO3C)测定浓度, 并在多道记录仪和/或计算机上记录。在回肠条上加载 1.0 克张力并使其平衡至少 30 分钟后开始实验。将组织用载体或不同浓度的试验化合物进行预培养, 然后进行组胺刺激。

竞争性 H₁ 受体拮抗剂使组胺的剂量-反应曲线向右产生平行移动, 最大反应没有回落。

拮抗作用的效能通过移动幅度确定并以 pA₂ 值表示, 该值是使剂量-反应曲线向右移动两倍的拮抗剂摩尔浓度的负对数。该 pA₂ 值可采用 Schild 分析计算。O. Arunlakshana 和 H. O. Schild, Br. J. Pharmacol Chemother., 14, 48-58(1958)。当通过 Schild 分析获得的线的斜率与(1)没有明显差异时, 该化合物象竞争性拮抗剂那样产生作用。

实施例 D

拟用拮抗剂对体内速激肽诱发的磷脂酰肌醇转换的拮抗作用

本领域专业技术人员可通过测定在有或没有 NK₁ 受体拮抗剂的存在下, UCH 细胞中 P 物质诱发的磷脂酰肌醇(PI, 磷酸肌醇)的积累确定 NK₁ 受体拮抗作用。在分析前两或三天, 将细胞接种在 24 孔培养板上, 125000 细胞/孔。在分析前 20 - 24 小时, 细胞用 0.5ml 0.2μM 肌-[2-H(N)]肌醇 (American Radiolabeled Chemicals Inc., 特定活性; 20μCi/mmol)加载。将培养的细胞保持于 37 °C 和 5 % CO₂ 环境中。

分析当天, 吸出培养基并将细胞培养于 RPMI-1640 培养基中, 该培养基含有 40μg/ml bacitracin、各 4μg/ml 的亮抑酶肽和胰凝乳蛋白酶抑制素、0.1%牛血清白蛋白、10μM thiorphan 和 10mM 氯化锂。15 分钟后, 将

0.1ml 试验化合物加到细胞中。再过 15 分钟后, 将不同浓度的 P 物质加到 UCH 细胞使反应开始, 然后在 37 °C、5 % CO₂ 环境中培养 60 分钟, 终体积为 1 ml。为结束反应, 将培养基吸出并将甲醇(0.1ml)加到每孔中。将两份甲醇(0.5ml)加到培养孔中将细胞收集到耐氯仿的试管中。在每只试管中加入氯仿(1ml), 然后加入双蒸水(0.5ml)。使样品涡旋 15 秒并于 1700 x g 离心 10 分钟。除去等份(0.9ml)水相(顶层)并加入双蒸水(2ml)。将该混合物涡旋并上样于 50% Bio-Rad AG 1-X8(甲酸酯型, 100-200 目)交换柱(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)。该柱使用下列洗脱剂顺序洗脱: 1) 10ml 双蒸水, 2) 5ml 5mM 四硼酸二钠/60mM 甲酸钠, 和 3) 2ml 1M 甲酸铵/0.1M 甲酸。收集第三种洗脱液并在 9ml 闪烁液中计数。除去 50μl 等份的有机相(底层), 在闪烁瓶中干燥并在 7ml 闪烁液中计数。

计算每份样品的每份水相中 DPM(总磷酸肌醇)与 50μl 每份有机相中的 DPM(总结合 [³H] 肌醇)的比率。数据表示为激动剂诱发的 [³H]-肌醇磷酸累积占基础水平的百分数。将试验化合物和/或标准品存在下的该比率与对照样品(即不含刺激性激动剂)的比率进行比较。

绘制剂量反应图并借助计算机程序确定试验化合物抑制速激肽诱发的磷脂酰肌醇转换的能力。数据表示总肌醇磷酸累积占基础水平的百分刺激并对 P 物质产生的最大反应校正。用剂量反应曲线进行 Schild 分析, 得到的数值表示竞争性拮抗剂的强度, 以 pA₂ 表示, pA₂ 是将一定剂量激动剂的作用降低到预期作用的一半的拮抗剂的摩尔浓度的负对数。通过 Schild 分析获得的线的斜率与(1)没有明显差异, 该化合物象竞争性拮抗剂那样产生作用。

实施例 E

评价 H₁(或 NK₁)体内拮抗作用

本领域专业技术人员可通过评价化合物抑制组胺(或 P 物质)诱发豚鼠风团形成的能力确认本发明化合物体内介导速发性过敏性反应。用戊巴比妥(腹膜内)麻醉动物。剃净背部皮肤, 施用试验化合物后在合适的时间于剃净表面皮下注射组胺(或 P 物质)。给药剂量、途径和时间可按照实验设计有所变化。这类实验的设计是本领域熟知的。皮下刺激后立即对动物静脉注

射 1% Evan's 蓝染料, 使风团可见。在对动物进行刺激后的合适时间通过 CO₂ 吸入处死动物。取下皮肤并测量每个风团两个垂直方向的直径。

风团反应被用作水肿反应的指数。通过比较药物处理组和载体处理组计算抑制风团反应的百分数。将剂量反应抑制曲线进行线性回归确定 ED₅₀ 值, 以 mg/kg 表示, ED₅₀ 是抑制组胺诱发皮肤风团达 50 % 的化合物剂量。

实施例 F

体内 NK₁ 拮抗作用的评价

本领域专业技术人员可通过评价化合物抑制豚鼠气管中 P 物质诱发的血浆蛋白外渗的能力确定本发明化合物是体内 NK₁ 受体拮抗剂。P 物质诱发的蛋白通过后毛细血管微静脉的渗漏可通过测量豚鼠气管中 Evans 蓝染料的累积进行估计。

当静脉施予拟用拮抗剂时, 动物用戊巴比妥麻醉, 然后注射 Evans 蓝染料(20mg/kg, 静脉, 在 0.9%氯化钠溶液中制备)。染料注射后一分钟, 静脉给予拮抗剂, 然后给予 P 物质(0.3nmol/kg, 静脉), 并且 5 分钟后, 用 50 ml 0.9%氯化钠溶液经穿心灌注从循环中除去过量的染料。取下气管和主要的支气管, 印迹干燥并称重。

当口服给药施予拟用剂时, 用药 1 小时后将动物用戊巴比妥麻醉, 注射 Evans 蓝染料(20mg/kg, 静脉, 在 0.9%氯化钠溶液中制备)。染料注射后一分钟, 静脉给予 P 物质(0.3nmol/kg, 静脉), 并且 5 分钟后, 用 50 ml 0.9%氯化钠溶液经穿心灌注从循环中除去过量的染料。取下气管和主要的支气管, 印迹干燥并称重。

将组织于 50 °C 在甲酰胺中浸提 24 小时后用分光光度法定量染料 (620nm)。用空白(仅有染料, 没有激动剂)减去该值。由线性回归分析计算 ED₅₀(抑制 P 物质诱发的血浆蛋白外渗达 50 % 的化合物的剂量)。