

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480040912.6

[51] Int. Cl.

C07D 295/185 (2006.01)
C07D 311/04 (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100497326C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
C07C 235/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.12.17

[21] 申请号 200480040912.6

[30] 优先权

[32] 2003.12.23 [33] FR [31] 0315248

[86] 国际申请 PCT/FR2004/003289 2004.12.17

[87] 国际公布 WO2005/070910 法 2005.8.4

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.24

[73] 专利权人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 A·阿布亚布德拉

A·阿尔马里奥加西亚

C·霍尔奈尔特 A·T·李

[56] 参考文献

WO03097573A 2003.11.27

WO9714689A 1997.4.24

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 林 森

权利要求书 6 页 说明书 36 页

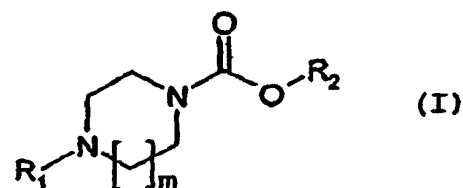
[54] 发明名称

1-哌嗪-和1-高哌嗪-羧酸酯衍生物、制备和其治疗用途

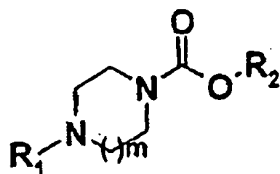
[57] 摘要

本发明涉及具有通式(I)的化合物,其中:m表示等于1或2的整数;R₁表示芳基或杂芳基型基团,其可以任选被一个或多个R₃或R₄基团取代;R₂表示具有通式CHR₅CONHR₆的基团;R₃表示卤素原子或羟基,氰基,硝基,C₁₋₆-烷基,C₁₋₆-烷氧基,C₁₋₆-烷硫基,C₁₋₆-氟烷基,C₁₋₆-氟烷氧基,-O-(C₂₋₃-亚烷基)-,-O-(C₁₋₃-亚烷基)-O-,C₁₋₆-氟硫基烷基,C₃₋₇-环烷基,C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-亚烷基,哌啶基,苄氧基,哌嗪基,吡咯烷基,吗啉基,苯氧基,NR₇R₈,NH-COR₇,NHSO₂R₇,COR₇,CO₂R₇,CONR₇R₈,SO₂R₇或SO₂NR₇R₈基团;R₁表示芳基或杂芳基型基团,R₄基团可以被一个或多个相同或不同的R₃基团取代;R₅表示氢原子或C₁₋₃-烷基;R₆表示氢原子

或C₁₋₆-烷基,C₃₋₇-环烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-亚烷基;R₇和R₈相互独立地表示氢原子,C₁₋₃-烷基或苯基,所述化合物采取碱、酸加成盐、水合物或溶剂化物的形式。本发明还涉及该化合物在治疗学中的用途。



1. 式(I)的化合物



(I)

其中

m 表示等于 1 或 2 的整数;

R_1 表示选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 萘基, 喹啉基, 四氢喹啉基, 异喹啉基, 四氢异喹啉基, 酞嗪基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 噌啉基, 蔡啶基, 苯并呋喃基, 二氢苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 二氢苯并噻吩基, 吲哚基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 苯并咪唑基, 吲唑基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢呋喃并吡啶基, 噻吩并吡啶基, 二氢噻吩并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 异噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 异噻唑并吡啶基,

这些基团任选被一个或多个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同, 或任选被基团 R_4 取代;

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团,

R_3 表示卤素原子或羟基, 氰基, 硝基, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -硫烷基, C_{1-6} -氟烷基, C_{1-6} -氟烷氧基, $-O-(C_{2-3}$ -亚烷基)-, $-O-(C_{1-3}$ -亚烷基)-O-, C_{1-6} -氟硫基烷基, C_{3-7} -环烷基, C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基, 哌啶基, 苄氧基, 哌嗪基, 吡咯烷基, 吗啉基, 苯氧基, NR_7R_8 , $NHCO R_7$, $NHSO_2R_7$, $CO R_7$, CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 或 $SO_2NR_7R_8$ 基团,

R_4 表示选自下列的基团: 苯基, 苯并呋喃基, 萘基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 喹啉基, 四氢喹啉基, 异喹啉基, 四氢异喹啉基,

酞嗪基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 蔡啶基, 噌琳基, 咪唑嘧啶基, 苯并噻吩基, 吲哚基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 苯并咪唑基, 吲唑基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢呋喃并吡啶基, 噻吩并吡啶基, 二氢噻吩并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 异噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 异噻唑并-吡啶基;

基团 R_4 可以被一个或多个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同;

R_5 表示氢原子或 C_{1-3} -烷基;

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基, C_{3-7} -环烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基;

R_7 和 R_8 相互独立地表示氢原子、 C_{1-3} -烷基或苯基;

该化合物以碱或与酸的加成盐的形式。

2. 按照权利要求 1 的式(I)化合物, 其特征在于:

m 表示等于 1 或 2 的整数;

R_1 表示特别选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 蔡基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并异噁唑基和噻吩并吡啶基, 该基团任选被一个或多个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同;

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团;

R_3 表示卤素原子或氰基, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -氟烷基, C_{1-6} -氟烷氧基, $-O-(C_{2-3}$ -亚烷基)-, 苯氧基;

R_5 表示氢原子;

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基。

3. 按照权利要求 1 或 2 的式(I)化合物, 其特征在于:

m 等于 1;

R_1 表示特别选自下列的基团: 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 异喹啉基, 该基团任选被基团 R_3 取代;

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团;

R_3 表示卤素原子, 或 C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -氟烷基;

R_5 表示氢原子;

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基。

4. 按照权利要求 1 的式(I)化合物, 其特征在于:

m 表示等于 1 或 2 的整数;

R_1 表示特别选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基,

噻二唑基,

该基团任选被基团 R_4 取代;

R_4 表示特别选自下列的基团: 苯基, 苯并呋喃基, 萘基; 该基团 R_4 可以被一个或多个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同;

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团;

R_3 表示卤素原子或硝基, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -氟烷基, C_{1-6} -氟烷氧基, $-O-(C_{1-3}$ -亚烷基)- $O-$, 苄氧基;

R_5 表示氢原子;

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基。

5. 按照权利要求 1 或 4 的式(I)化合物, 其特征在于:

m 等于 1;

R_1 表示特别选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 该基团任选被基团 R_4 取代;

R_4 表示特别选自下列的基团: 苯基, 苯并呋喃基, 萘基; 该基团 R_4 可以被一个或多个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同;

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团;

R_3 表示卤素原子或硝基, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -氟烷基, C_{1-6} -氟烷氧基, $-O-(C_{1-3}$ -亚烷基)- $O-$, 苄氧基;

R_5 表示氢原子;

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基。

6. 按照权利要求 1 的式(I)化合物, 其选自:

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{4'-[(三氟甲基)氧基]-4-联苯基}-1-哌嗪羧酸酯,

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[3'-(三氟甲基)-4-联苯基]-1-哌嗪羧酸酯,

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯,

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯,

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯,

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[5-(2-甲基丙基)-2-吡啶基]-1-哌嗪

羧酸酯，

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯，

- 2-氨基-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯，

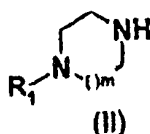
- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[6-(2-甲基丙基)-3-吡啶基]-1-哌嗪羧酸酯，

- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-哒嗪基}-1-哌嗪羧酸酯，

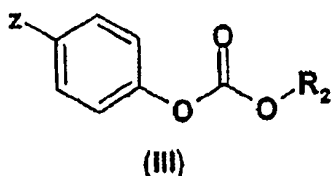
- 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯。

7. 制备按照权利要求 1 至 6 的任一项的式(I)化合物的方法，包括下列步骤：

通式(II)的胺，

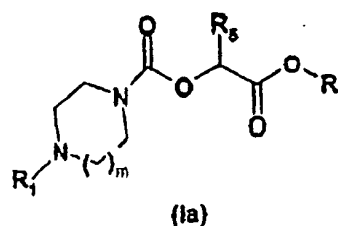


其中 R_1 和 m 如按照权利要求 1 至 6 的任一项的通式(I)所定义，与通式(III)的碳酸酯反应，



其中 Z 表示氢原子或硝基， R_2 如按照权利要求 1 至 6 的任一项的通式(I)所定义。

8. 制备按照权利要求 1 至 6 的任一项的式(I)化合物的方法，包括下列步骤：将通式(Ia)氨基甲酸酯，

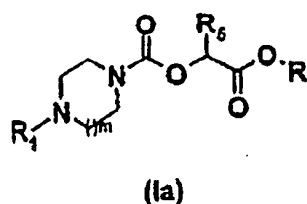


其中 m 、 R_1 和 R_5 如按照权利要求 1 至 6 的任一项的通式(I)所定义, R 表示甲基或乙基,

通过使用通式 R_6NH_2 的胺进行氨解, 其中 R_6 如按照权利要求 1 至 6 的任一项的通式(I)中所定义。

9. 相当于通式(III)的化合物, 其是 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-硝基苯基碳酸酯。

10. 相当于通式(Ia)的化合物,



其中 m 、 R_1 和 R_5 如按照权利要求 1 的通式(I)中所定义, R 表示甲基或乙基。

11. 药物, 其含有按照权利要求 1 至 6 的任一项的式(I)化合物, 该化合物是以其碱或药学可接受的酸加成盐的形式。

12. 含有至少一种按照权利要求 1 至 6 的任一项的式(I)化合物的药物组合物, 其是以碱或药学可接受的酸加成盐与任选一或多种药学可接受赋形剂的形式。

13. 按照权利要求 1 至 6 的任一项的式(I)化合物的用途, 其是以碱或药学可接受的酸加成盐的形式, 用于制备用于预防或治疗病状的药物, 这种病状涉及内原性的大麻素和 / 或通过酶 FAAH 代谢的任何其它底物。

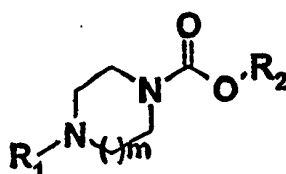
14. 按照权利要求 1 至 6 的任一项的式(I)化合物的用途, 其是以碱或药学可接受的盐的形式, 用于制备用于预防或治疗下列疾病的药物: 急性或慢性疼痛, 眩晕, 呕吐, 恶心, 进食障碍, 神经病学和精神病

学的病状，急性或慢性的神经变性疾病，癫痫，睡眠障碍，心血管疾病，肾缺血，癌症，免疫系统障碍，变态反应性疾病，寄生虫、病毒或细菌传染病，炎症性疾病，骨质疏松症，眼睛不适，肺部不适，胃肠疾病或尿失禁。

1-哌嗪-和 1-高哌嗪-羧酸酯衍生物、制备和其治疗用途

本发明涉及 1-哌嗪-和 1-高哌嗪(homopiperazine)-羧酸酯衍生物、其制备和其治疗用途

本发明的化合物相应于通式(I)



(I)

其中

m 表示等于 1 或 2 的整数;

R_1 表示特别选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 萘基, 喹啉基, 四氢喹啉基, 异喹啉基, 四氢异喹啉基, 酞嗪基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 噌啉基, 萘啶基, 苯并呋喃基, 二氢苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 二氢苯并噻吩基, 吲哚基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 苯并咪唑基, 吲唑基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢呋喃并吡啶基, 噻吩并吡啶基, 二氢噻吩并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 异噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 异噻唑并吡啶基,

这些基团任选被一个或多个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同, 或任选被基团 R_4 取代;

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团,

R_3 表示卤素原子或羟基, 氰基, 硝基, C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -硫烷基, C_{1-6} -氟烷基, C_{1-6} -氟烷氧基, $-O-(C_{2-3}$ -亚烷基)-, $-O-(C_{1-3}$ -亚烷基)-O-, C_{1-6} -氟硫基烷基, C_{3-7} -环烷基, C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基, 哌啶基, 苄氧基, 哌嗪基, 吡咯烷基, 吗啉基, 苯氧基, NR_7R_8 , $NHCO R_7$,

NHSO_2R_7 , COR_7 , CO_2R_7 , CONR_7R_8 , SO_2R_7 或 $\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 基团,

R_4 表示特别选自下列的基团: 苯基, 苯并呋喃基, 萘基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 喹啉基, 四氢喹啉基, 异喹啉基, 四氢异喹啉基, 酞嗪基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 萘啶基, 噌啉基, 咪唑嘧啶基, 苯并噻吩基, 吲哚基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 苯并咪唑基, 吲唑基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基, 二氢呋喃并吡啶基, 噻吩并吡啶基, 二氢噻吩并吡啶基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 异噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基或异噻唑并吡啶基;

基团 R_4 可以被一个或多个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同,

R_5 表示氢原子或 C_{1-3} -烷基;

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基, C_{3-7} -环烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基;

R_7 和 R_8 相互独立地表示氢原子、 C_{1-3} -烷基或苯基。

在通式(I)的化合物之中, 化合物的第一个亚组由符合下列条件的化合物构成:

m 表示等于 1 或 2 的整数; 和 / 或

R_1 表示特别选自下列的基团: 苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并异噁唑基, 噻吩并吡啶基, 这些基团任选被一个或多个基团 R_3 取代, 特别是任选被一或两个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同; 和 / 或

R_2 表示通式 $\text{CHR}_5\text{CONHR}_6$ 的基团; 和 / 或

R_3 表示卤素原子, 更特别是氯、溴或氟, 或氰基, C_{1-6} -烷基, 更特别是甲基、乙基、正丙基、异丁基, C_{1-6} -烷氧基, 更特别是甲氧基, C_{1-6} -氟烷基, 更特别是 CF_3 , C_{1-6} -氟烷氧基, 更特别是 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{O}-(\text{C}_{2-3}\text{-亚烷基})-$, 更特别是 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, 苯氧基; 和 / 或

R_5 表示氢原子; 和 / 或

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基, 更特别是甲基。

在通式(I)的化合物之中, 化合物的第二个亚组由符合下列条件的化合物构成:

m 等于 1; 和 / 或

R_1 表示特别选自下列的基团：吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，喹啉基，异喹啉基，这些基团任选被基团 R_3 取代；和 / 或

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团；和 / 或

R_3 表示卤素原子，更特别是氯，或 C_{1-6} -烷基，更特别是甲基、乙基、正丙基、异丁基， C_{1-6} -烷氧基，更特别是甲氧基， C_{1-6} -氟烷基，更特别是 CF_3 ；和 / 或

R_5 表示氢原子；和 / 或

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基，更特别是甲基。

在通式(I)的化合物之中，化合物的第三个亚组由符合下列条件的化合物构成：

m 表示等于 1 或 2 的整数；和 / 或

R_1 表示特别选自下列的基团：苯基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基和噻二唑基，

这些基团任选被基团 R_4 取代；和 / 或

R_4 表示特别选自下列的基团：苯基，苯并呋喃基，萘基；基团 R_4 可以被一个或多个基团 R_3 取代， R_3 可以相同或不同，更特别被一或两个基团 R_3 取代， R_3 可以相同或不同；和 / 或

R_2 表示通式 CHR_5CONHR_6 的基团；和 / 或

R_3 表示卤素原子，更特别是氯、溴或氟，或硝基， C_{1-6} -烷基，更特别是甲基、异丙基， C_{1-6} -烷氧基，更特别是甲氧基、乙氧基， C_{1-6} -氟烷基，更特别是 CF_3 ， C_{1-6} -氟烷氧基，更特别是 OCF_3 ， $-O-(C_{1-3}$ -亚烷基)- $O-$ ，更特别是 $-O-CH_2-O-$ ，苄氧基；和 / 或

R_5 表示氢原子；和 / 或

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基，更特别是甲基或乙基，或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基，更特别是环丙基- CH_2- 。

在通式(I)的化合物之中，化合物的第四个亚组由符合下列条件的化合物构成：

m 等于 1；和 / 或

R_1 表示特别选自下列的基团：苯基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，

这些基团任选被基团 R_4 取代；和 / 或

R_4 表示特别选自下列的基团：苯基，苯并呋喃基，萘基；基团 R_4 可以被一个或多个基团 R_3 取代， R_3 可以相同或不同，更特别被一或两

个基团 R_3 取代, R_3 可以相同或不同; 和 /或

R_2 表示通式 $\text{CHR}_5\text{CONHR}_6$ 的基团; 和 /或

R_3 表示卤素原子, 更特别是氯、溴或氟, 或硝基, C_{1-6} -烷基, 更特别是甲基、异丙基, C_{1-6} -烷氧基, 更特别是甲氧基、乙氧基, C_{1-6} -氟烷基, 更特别是 CF_3 , C_{1-6} -氟烷氧基, 更特别是 OCF_3 , $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}$ -亚烷基)- $\text{O}-$, 更特别是 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, 苄氧基; 和 /或

R_5 表示氢原子; 和 /或

R_6 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基, 更特别是乙基。

通式(I)的化合物可以包括一个或多个不对称碳。它们可以以对映异构体或非对映异构体的形式存在。这些对映异构体和非对映异构体、以及其混合物, 包括其外消旋混合物, 形成本发明的一部分。

式(I)的化合物可以以碱或酸-加成盐的形式存在。这种加成盐形成本发明形成的一部分。

优选用药学可接受的酸制备这些盐, 但有用的其它酸的盐, 例如用于纯化或分离式(I)的化合物的酸, 也形成本发明的一部分。

通式(I)的化合物可以是水合物或溶剂化物的形式, 即与一个或多个水分子或与溶剂缔合或结合的形式。这种水合物和溶剂化物也形成本发明的一部分。

在本发明的上下文中, 使用下列定义:

- C_{t-z} , 其中 t 和 z 可以采用数值 1 至 7, 基于碳的链可以含有从 t 至 z 个碳原子, 例如 C_{1-3} 是可以含有从 1 至 3 个碳原子的基于碳的链,

- 烷基: 饱和的直链或支链脂族基, 例如 C_{1-3} -烷基表示 1 至 3 个碳原子的、直链或支链的基于碳的链, 更特别是甲基、乙基、丙基或 1-甲基乙基,

- 亚烷基: 饱和的直链或支链二价烷基, 例如 C_{1-3} -亚烷基表示 1 至 3 个碳原子的、直链或支链的二价基于碳的链, 更特别是亚甲基、亚乙基、1-甲基亚乙基、亚丙基,

- 环烷基: 环状烷基, 例如 C_{3-5} -环烷基表示 3 至 5 个碳原子的、环状的基于碳的基团, 更特别是环丙基、环丁基、环戊基,

- 烷氧基: 含有饱和的直链或支链脂肪链的 $-\text{O}-$ 烷基,

- 硫烷基: 含有饱和的直链或支链脂肪链的 $-\text{S}-$ 烷基,

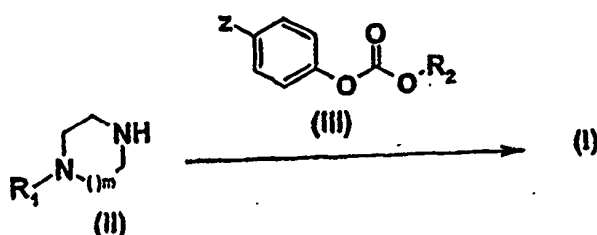
- 氟烷基: 其中一个或多个氢原子被氟原子取代的烷基,

- 氟烷氧基：其中一个或多个氢原子被氟原子取代的烷氧基，
- 氟烷基烷基：其中一个或多个氢原子被氟原子取代的烷基，
- 卤素原子：氟、氯、溴或碘。

本发明的化合物可以按照下述各种反应路线说明的各种方法制备。

由此，第一种制备方法(反应路线 1)包括：通式(II)的胺（其中 R_1 和 m 如通式(I)所定义）与通式(III)的碳酸酯（其中 Z 表示氢原子或硝基、 R_2 如通式(I)所定义）在溶剂例如甲苯或二氯乙烷中、在 0 和 80℃ 之间的温度下反应。

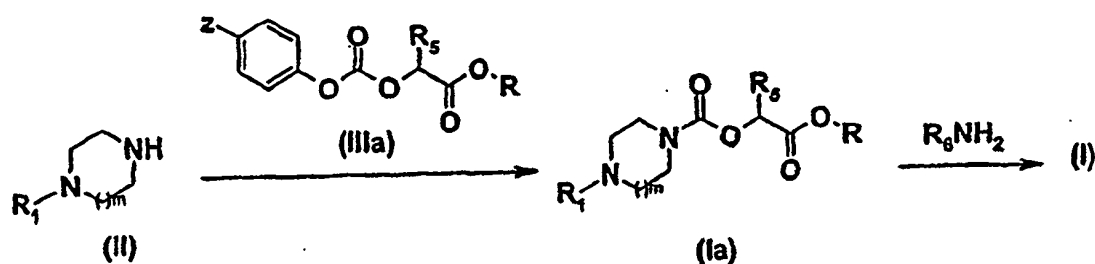
反应路线 1



通式(III)的碳酸酯可以按照文献中描述的任何方法制备，例如通过通式 HOR_2 的醇与氯甲酸苯基酯或 4-硝基苯基氯甲酸酯在碱例如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下、在 0℃ 和溶剂的回流温度之间的温度下反应。

按照第二方法(反应路线 2)，通式(I)的化合物可以通过如以上所定义的通式(II)的胺与通式(IIIa)的碳酸酯（其中 Z 表示氢原子或硝基， R_5 如通式(I)所定义， R 表示甲基或乙基）反应来制备。然后，使用通式 $R_6\text{NH}_2$ 的胺将由此得到的通式(Ia)的氨基甲酸酯进行氨解 (aminolyse) 而转变为通式(I)的化合物，其中 R_6 如通式(I)所定义。氨解反应可以在溶剂例如甲醇或溶剂例如甲醇和四氢呋喃或甲醇和二噁烷的混合物中进行。

反应路线 2



通式(IIIa)的碳酸酯可以按照文献中描述的任何方法制备,例如通过通式 $\text{HOCHR}_5\text{COOR}$ 的醇(其中 R 表示甲基或乙基)与氯甲酸苯基酯或 4-硝基苯基氯甲酸酯在碱例如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下反应。

其中 R_1 表示被 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基类型的基团 R_3 取代、或被通式(I)所定义的基团 R_4 取代的通式(I)的化合物,也可以通过例如使用烷基、环烷基、芳基或杂芳基的硼酸在相应的通式(I)化合物(其中 R_1 在应引入 R_3 或 R_4 的位置上被氯、溴、碘原子或被三氟甲磺酸酯基团取代)上进行 Suzuki 反应来制备。

对于通式(I)的化合物,其中 R_1 表示被 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -亚烷基类型的基团 R_3 或被通式(I)所定义的基团 R_4 取代、且 R_2 更特别表示通式 $\text{CHR}_5\text{CONHR}_6$ 基团,如上所述的 Suzuki 反应可以在如以上所定义通式(Ia)的氨基甲酸酯上进行。如以上所定义通式 R_6NH_2 的胺在如此得到的氨基甲酸酯上的作用,将得到通式(I)的化合物。

通式(II)的化合物,当没有描述它们的制备模式时,其是可商业购买的,或在文献中描述的,或甚至可以按照其中所描述的方法制备,或是按照本领域技术人员已知的方法制备。

通式 R_6NH_2 的胺是可商业购买的。

按照本发明的另一方面,本发明的主题还是式(Ia)的化合物。这些化合物可用作合成式(I)化合物的中间体。

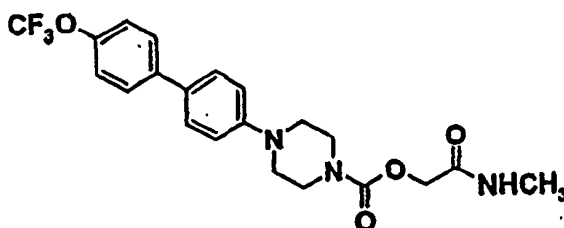
下述的实施例举例说明了本发明的一些化合物的制备。这些实施例没有限制本发明,而仅仅是用来说明本发明。用微量分析和 IR 和 NMR 和 /或 LC-MS 谱(液相色谱与质谱联用)来确定得到的化合物的结

构和纯度。

m.p.(°C)表示以摄氏温度表示的熔点。实施例标题中括号内的标号对应于以下表中第一栏的数字：

实施例 1(化合物 44)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{4'-[(三氟甲基)氧基]-4-联苯基}-1-哌嗪羧酸酯



1.1. [(苯氧羰基)氧基]乙酸乙酯

在室温下，将 32 毫升(256 mmol)氯甲酸苯基酯慢慢地加入到 25 克(240 mmol)乙醇酸乙酯和 55 毫升(315 mmol)二异丙基乙胺的 500 毫升甲苯溶液中。继续在室温下搅拌 2 小时。

分离出所形成的盐，并减压浓缩滤液。

得到 53.7 克油性产物，并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

1.2. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(4-溴苯基)-1-哌嗪羧酸酯

将 5.81 克(24.08 mmol)1-(4-溴苯基)哌嗪和在步骤 1.1 中得到的 6 克(26.76 mmol)[(苯氧羰基)氧基]乙酸乙酯的 50 毫升甲苯溶液在 80°C 加热 12 小时。

将混合物回至室温，减压浓缩，然后将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化，用 20 / 80 而后 30 / 70 的乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱。

由此得到 7.75 克油形式的纯产物，其在室温下结晶。

m.p.(°C): 80-82 °C

1.3. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{4'-(三氟甲基)氧基}-4-联苯基}-1-哌嗪羧酸酯

在惰性气氛下,加入悬浮在18毫升1,2-二甲氧基乙烷中的步骤1.2中得到的2克(5.39 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(4-溴苯基)-1-哌嗪羧酸酯、3.33克(16.16 mmol)4-(三氟甲氧基)苯基硼酸和4.57克(21.55 mmol)磷酸钾水合物。然后加入0.62克(0.54 mmol)的四(三苯基膦)钯。然后在大约80℃下将反应混合物保持12小时。

将其减压浓缩。用二氯甲烷和水处理残余物,分离出水相,用二氯甲烷提取两次,将合并的有机相用硫酸钠干燥,减压浓缩滤液。将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化,用30/70的乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱。

得到1.65克白色固体形式的产物。

m.p.(℃): 112-116℃

1.4. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{4'-[(三氟甲基)氧基]-4-联苯基}-1-哌嗪羧酸酯

将7.10毫升(14.15 mmol)甲胺(2M)的四氢呋喃溶液加入到步骤1.3中制备的1.60克(3.54 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{4'-[(三氟甲基)氧基]-4-联苯基}-1-哌嗪羧酸酯的14毫升甲醇溶液中。继续在室温下搅拌12小时。

减压浓缩后,通过硅胶色谱纯化所得到的残余物,用97/3的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。得到固体,用乙酸乙酯和二异丙醚的混合物进行重结晶。

由此得到0.86克白色固体形式的纯产物。

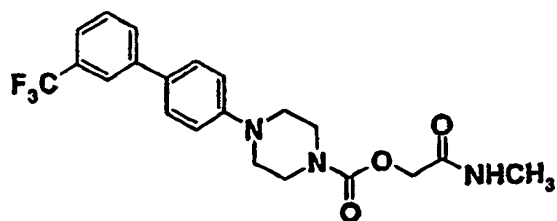
LC-MS: M+H = 438

m.p.(℃): 187-189℃

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 2.90(d, 3H); 3.25(m, 4H); 3.70(m, 4H); 4.60(s, 2H); 6.10(宽 s, 1H); 7.0(d, 2H); 7.30(d, 2H); 7.50(d, 2H); 7.60(d, 2H).

实施例 2(化合物 37)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[3'-(三氟甲基)-4-联苯基]-1-哌嗪羧酸酯



2.1. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-硝基苯基碳酸酯

在室温下, 将 5.93 克(29.4 mmol)4-硝基苯基氯甲酸酯分批加入到 2.62 克(29.4 mmol)2-羟基-N-甲基乙酰胺和 16.5 克(58.7 mmol)加载的二异丙基乙胺(Ps-DIEA 源于 Argonaut, 加载量=3.56 mmol/克)的 250 毫升二氯甲烷悬浮液中。继续在室温下进行轨道搅拌 16 小时。

滤出树脂, 并用 150 ml 二氯甲烷冲洗, 减压浓缩滤液。

得到 6 克浅黄色固体形式的产物(纯度估计为 70%), 并且不用进一步纯化就可以在下面步骤中使用。

2.2. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(4-溴苯基)-1-哌嗪羧酸酯

将 1.17 克(4.85 mmol)1-(4-溴苯基)哌嗪加入到在步骤 2.1.中得到的 1.47 克(4 mmol)2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-硝基苯基碳酸酯的 18 毫升 1,2-二氯乙烷溶液中。将该反应混合物在 65℃加热 2.25 小时。

使混合物回到室温, 然后减压浓缩。在二氯甲烷中处理油性黄色残余物, 并依次用氢氧化钠(1N)、水、5%柠檬酸水溶液、水而后盐水洗涤。用硫酸钠干燥该有机相, 减压浓缩。用二异丙醚洗涤后, 得到 1.3 克白色固体形式的产物。

2.3. 接枝于 Merrifield 树脂的钨催化剂的合成

在惰性气氛下, 将以 0.5 M 销售的 54.6 毫升(27.3 mmol)二苯基磷化锂的 THF 溶液加入到 5 克(3.5 mmol)Merrifield 树脂(Fluka, 200-400 目, 与 2%的二乙烯基苯(DVB)交联, 加载量=0.7 mmol/克)的 50 毫升无水四氢呋喃(THF)悬浮液中。在室温下继续进行轨道搅拌 24 小时, 然后加入 60 毫升丙酮和 20 毫升水。滤出树脂, 并依次用水、丙酮、THF、THF/H₂O(2/1)混合物、THF、甲苯、二氯甲烷和乙醚洗涤,

然后在真空中干燥 2 小时。

将由此得到的树脂悬浮液在 70℃、在 47 毫升乙醇和 23 毫升甲苯中保持 24 小时。过滤后，依次用丙酮、THF 和乙醚洗涤树脂。总共，该处理过程重复四次，以除去聚合物的可溶组分。将由此得到的树脂真空干燥 2 小时。

将 0.18 克(0.16 mmol)的四(三苯基膦)钯加入到该树脂的 60 毫升甲苯悬浮液中，并在 95℃保持反应混合物 24 小时。

使混合物冷却至室温，滤出树脂，并依次用丙酮、THF 而后乙醚洗涤。得到 5.135 克树脂，并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

2.4. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[3'-(三氟甲基)-4-联苯基]-1-哌嗪羧酸酯

加入悬浮在 3 毫升甲苯和 0.3 毫升乙醇中的步骤 2.2.得到的 0.18 克(0.5 mmol)2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(4-溴苯基)-1-哌嗪羧酸酯、0.21 克(1.1 mmol) 3-(三氟甲基)苯基硼酸和 0.16 克(1.5 mmol)碳酸钠。然后加入步骤 2.3.中得到的 0.14 克(~ 10 mol%)加载的钯催化剂，并在 80℃继续进行轨道搅拌 48 小时。

使混合物回至室温，滤出树脂，用二氯甲烷冲洗，减压浓缩滤液。

将残余物在 5 毫升二氯甲烷中处理，并用水洗涤，而后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。通过疏水性的柱体过滤有机相，然后减压浓缩滤液。

得到油性残余物，其可用二异丙醚结晶。

得到 0.15 克白色晶体。

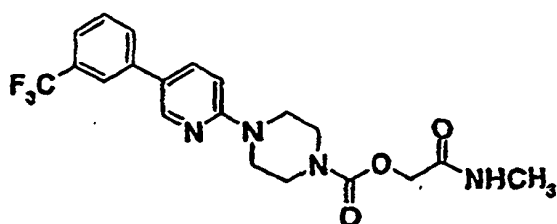
LC-MS: M+H = 422

m.p.(℃): 129-130℃

¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.95(d, 3H); 3.20-3.35(m, 4H); 3.65-3.80(m, 4H); 4.65(s, 2H); 6.05(宽 s, 1H); 7.05(d, 2H); 7.50-7.60(m, 4H); 7.65-7.80(m, 2H)

实施例 3(化合物 76)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯



3.1. 1,1-二甲基乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

将悬浮在 27 毫升二甲亚砜(DMSO)中的 29.2 克(157 mmol)1,1-二甲基乙基 1-哌嗪羧酸酯、37 克(157 mmol)2,5-二溴吡啶和 21.7 克(157 mmol)碳酸钾加入到反应釜中。然后在 150℃加热该混合物 21 小时。

使反应混合物回至室温，在乙酸乙酯和水中处理，然后通过过滤分离出不溶性物质。分离出水相，用乙酸乙酯提取两次，并将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥，减压浓缩滤液。将得到的残余物通过硅胶色谱纯化，用 99/1 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。

由此得到 44 克白色固体形式的产物。

m.p.(℃): 83-85℃

3.2. 1-(5-溴-2-吡啶基)哌嗪

在室温下，将 49 毫升(272 mmol)盐酸的异丙醇溶液加入到在步骤 3.1.中得到的 18.60 克(54.40 mmol)1,1-二甲基-乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯的 100 毫升 1,4-二噁烷溶液中。然后在大约 60℃下保持反应混合物 3 小时。

将混合物减压浓缩至干。将得到的二盐酸盐接纳在 200 毫升二氯甲烷和 200 水中，而后伴随着搅拌分批加入 10 克碳酸氢钠。通过沉降分离各相，用二氯甲烷提取水相两次，并将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。

得到 12 克白色固体形式的产物。

m.p.(℃): 72℃

3.3. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.2)中所述的方法进行。从在步骤 3.2.

中得到的 6 克(24.80 mmol)1-(5-溴-2-吡啶基)哌嗪和在实施例 1 的步骤 1.1.中制备的 10.88 克(48.52 mmol)[(苯氧羰基)氧基]乙酸乙基酯开始, 利用硅胶色谱、用 15/85 而后 30/70 的乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱后, 得到 6.70 克油形式的产物, 将其结晶至白色固体。

3.4. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.3)中所述的方法进行。从在步骤 3.3. 中得到的 3 克(8.06 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪-羧酸酯、4.59 克(24.17 mmol) 3-(三氟甲基)苯基硼酸、6.84 克(32.23 mmol)磷酸钾水合物和 0.93 克(0.806 mmol)四(三苯基膦)钯开始, 利用硅胶色谱、用 30/70 的乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱后, 得到 2.22 克白色固体形式的产物。

3.5. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.4)中所述的方法进行。从在步骤 3.4. 中得到的 1.50 克(3.43 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯和 8.6 毫升(17.15 mmol)甲胺的四氢呋喃溶液(2M)开始, 利用硅胶色谱、用 97/3 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱后, 而后用二异丙醚洗涤, 得到 1.18 克白色固体形式的产物。

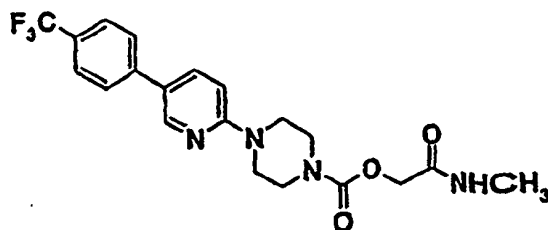
LC-MS: M+H = 423

m.p.(°C): 158-160°C

¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.90(d, 3H); 3.75(宽峰 s, 8H); 4.65(s, 2H); 6.05(宽峰 s, 1H); 6.75(d, 1H); 7.50-7.80(多重峰, 5H); 8.50(d, 1H).

实施例 4(化合物 79)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯



4.1. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.3)中所述的方法进行。从在实施例 3 的步骤 3.3.中得到的 4 克(10.75 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪-哌嗪羧酸酯、5.50 克(28.96 mmol)4-(三氟甲基)苯基硼酸、9.12 克(42.99 mmol)磷酸钾水合物和 1.24 克(1.07 mmol)四(三苯基膦)钯开始,利用硅胶色谱、用 30/70 的乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱后,得到 2.78 克白色固体形式的产物。

4.2. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.4)中所述的方法进行。从在步骤 4.1.中得到的 2.77 克(6.33 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯和 15.80 毫升(31.67 mmol)甲胺的四氢呋喃溶液(2M)开始,利用硅胶色谱、用 97/3 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱后,而后用乙酸乙酯重结晶,得到 1.69 克白色固体形式的产物。

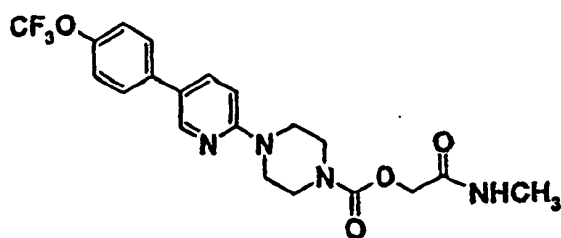
LC-MS: M+H = 423

m.p.(°C): 206-209 °C

¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.90(d, 3H); 3.70(宽峰 s, 8H); 4.65(s, 2H); 6.05(宽峰 s, 1H); 6.75(d, 1H); 7.60-7.75(m, 4H); 7.80(dd, 1H); 8.50(d, 1H).

实施例 5(化合物 83)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯



5.1. 1,1-二甲基乙基 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 1,4-哌嗪二羧酸酯

在大约 0℃，将 0.53 克(2.85 mmol)1,1-二甲基乙基 1-哌嗪羧酸酯的 5 毫升 1,2-二氯乙烷溶液逐滴加入到冷却至 0℃的、在实施例 2 的步骤 2.2.中制备的 1.1 克(3 mmol)2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-硝基苯基碳酸酯的 10 毫升 1,2-二氯乙烷溶液中。在 0℃持续搅拌 1 小时，而后在室温下搅拌 3 小时。

将反应混合物减压浓缩，将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化，用 20 / 80 的乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱。逐渐增加梯度，用乙酸乙酯完成洗脱。

得到油性残余物，其可用二异丙醚结晶。

得到 0.61 克白色固体形式的产物，并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

5.2. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 1-哌嗪羧酸酯盐酸盐

将 25 毫升 6N 氯化氢的异丙醇溶液加入到按照步骤 5.1.得到的 2.68 克(8.9 mmol)的 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 1,1-二甲基乙基-1,4-哌嗪二羧酸酯的 25 毫升二氯甲烷溶液中。持续在室温下搅拌 1 小时。

通过疏水性的柱体过滤除去有机相，并将酸性水相减压浓缩。

用异丙醇结晶后，得到 2.05 克白色固体形式的产物，其不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

m.p.(℃): 167-169℃

5.3. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-硝基-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

将 1.84 克(11.6 mmol)2-氯-5-硝基吡啶加入到在步骤 5.2.中得到的 2.05 克(8.62 mmol)2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 1-哌嗪羧酸酯盐酸盐和 3.85

毫升(22.4 mmol)N,N-二异丙基乙胺的 55 毫升 1,2-二氯乙烷溶液中。将反应混合物在 70℃ 保持 5 小时。

使混合物冷却至室温，并减压浓缩，将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化，用 98/2 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。

得到 2.48 克浅黄色固体形式的产物，并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

5.4. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-氨基-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

将 0.24 克的 10% 钨 / 活性炭加入到在步骤 5.3. 中制备的 0.64 克 (1.98 mmol) 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-硝基-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯的 90 毫升乙酸乙酯悬浮液中。在 60 psi 的氢气氛围下、在室温下持续搅拌 14 小时。

滤出催化剂后，减压浓缩滤液，并将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化，用 98/2 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。

得到 0.47 克紫色油形式的产物，并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

5.5. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-碘代-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

将溶于 3.5 毫升水的 0.16 克 (2.2 mmol) 亚硝酸钠溶液慢慢地加入到冷却至 0℃ 的、在步骤 5.4. 中制备的 0.47 克 (1.5 mmol) 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-氨基-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯的 15 毫升硫酸水溶液 (0.33N) 的溶液中。在大约 0℃ 持续搅拌半小时，慢慢地加入 0.83 克 (5 mmol) 碘化钾。在此温度下持续搅拌半小时，然后在 85℃ 将反应混合物保持 2 小时。

冷却至室温后，通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将反应介质碱化至 pH 值 = 14。用二氯甲烷提取水相三次，将合并的有机相用 35% 硫代亚硫酸盐水溶液、水、盐水洗涤，用硫酸钠干燥。减压浓缩滤液，并将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化，用 98/2 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。

用二异丙醚洗涤后，得到 0.35 克米色固体形式的产物，其不用纯化就可以用于下面步骤。

5.6. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 2(步骤 2.4)中所述的方法进行。从在步骤 5.5. 中得到的 0.250 克(0.61 mmol)2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-碘代-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯、0.51 克(2.44 摩尔)4-(三氟甲氧基)苯基硼酸、在实施例 2 的步骤 2.1.中制备的 0.61 克(~8 mol%)在固体载体上的钯催化剂、和悬浮在 12 毫升甲苯和 3 毫升乙醇中的 2.9 毫升(7.32 mmol)碳酸钠水溶液(2.5M)开始, 利用硅胶色谱、用 98/2 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱后, 而后用二异丙醚洗涤, 得到 0.092 克白色固体形式的产物。

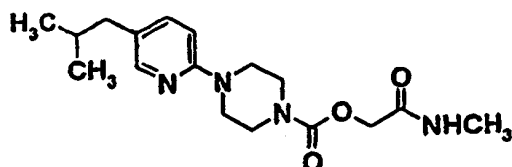
LC-MS: M+H = 439

m.p.(°C): 188-190°C

¹H NMR(CDCl₃)(ppm): 2.90(d, 3H); 4.70(宽峰 s, 8H); 4.65(s, 2H); 6.05(宽峰 s, 1H); 6.75(dd, 1H); 7.30(d, 2H); 7.55(d, 2H); 7.75(dd, 1H); 8.45(dd, 1H).

实施例 6(化合物 63)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[5-(2-甲基丙基)-2-吡啶基]-1-哌嗪羧酸酯



6.1. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.4)中所述的方法进行。从在实施例 3 的步骤 3.3.得到的 2.20 克(5.91 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯和 14.80 毫升(29.55 mmol)甲胺的四氢呋喃溶液(2M)开始, 用二异丙醚结晶后, 得到白色固体形式的产物。

6.2. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[5-(2-甲基丙基)-2-吡啶基]-1-哌嗪羧酸酯

在惰性气氛下将步骤 6.1.中得到的 0.88 克(2.47 mmol)的 2-(甲基氨

基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯, 0.33 克(3.22 mmol)的异丁基硼酸, 1.16 克(5.44 mmol)的水合磷酸钾和悬浮在 11 毫升甲苯中的 0.07 克(0.25 mmol)三环己基膦放在一起。然后加入 0.028 克(0.12 mmol)的双乙酸钯。然后将反应混合物回流 3 小时。

使混合物冷却到室温, 然后加入 15 毫升水和 15 毫升乙酸乙酯。通过用多孔状淀土过滤分出盐, 通过沉降分离各相, 将水相用乙酸乙酯提取物两次, 并将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸发除去溶剂后, 将得到的残余物在硅胶上色谱纯化, 用 97/3 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。

用二异丙醚结晶后, 得到 0.17 克白色固体形式的产物。

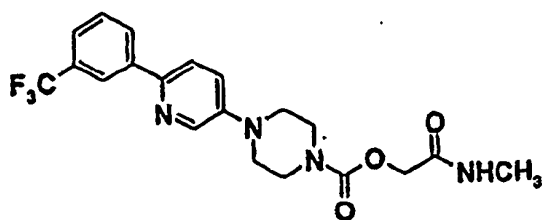
LC-MS: M+H = 335

m.p.(°C): 127-129°C

¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm): 0.90(d, 6H); 1.80(m, 1H); 2.35(d, 2H); 2.90(d, 3H); 3.60(m, 8H); 4.65(s, 2H); 6.10(宽 s, 1H); 6.60(d, 1H); 7.35(dd, 1H); 8.0(d, 1H).

实施例 7(化合物 85)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯



7.1. 1,1-二甲基乙基 4-(3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

在惰性气氛下引入悬浮在 100 毫升甲苯中的 7.07 克(44.74 mmol)的 3-溴吡啶, 10 克(53.69 mmol)的 1,1-二甲基乙基 1-哌嗪羧酸酯, 6.02 克(62.64 mmol)的叔丁醇钠和 0.836 克(1.34 mmol)的(2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘)(BINAP)。然后加入 0.41 克(0.45 mmol)的[三(二亚苄基丙酮)二钯](Pd₂(dba)₃)。然后将反应混合物回流 22 小时。

使混合物冷却至室温, 通过用玻璃纤维过滤分离出盐, 然后将滤

液减压浓缩。将残余物接纳在 100 毫升乙酸乙酯和 100 毫升水中，分出水相，和用乙酸乙酯提取若干次，将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，并将滤液减压浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化，用 98/2 而后 95/5 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。

得到 9.80 克油形式的产物，其在室温下结晶。

7.2. 1,1-二甲基乙基 4-(6-溴-3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

将 2.70 克(15.19 mmol)的 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)分批加入至步骤 7.1.中得到的 4 克(15.19 mmol)1,1-二甲基乙基 4-(3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯在 50 毫升乙腈中的溶液中，冷却至约 0℃。在 0℃持续搅拌 15 分钟而后在室温下搅拌 2 小时。

向反应介质中加入 100 毫升氢氧化钠水溶液(1M)和 100 毫升乙酸乙酯。分离出水相，用乙酸乙酯提取两次，并将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥，减压浓缩滤液。

由此得到 5.16 克橙黄色固体形式的产物，并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

7.3. 1-(6-溴-3-吡啶基)哌嗪

将 11.20 毫升(150.77 mmol)三氟乙酸慢慢地加入到 5.16 克(15.08 mmol)在步骤 7.2 得到的 1,1-二甲基乙基 4-(6-溴-3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯在 70 毫升的二氯甲烷的悬浮液中。继续在室温下搅拌 16 小时。

将反应混合物减压浓缩，将残余物接纳于 40 毫升氯仿中，然后慢慢地加入 4 毫升氢氧化钠水溶液(10M)。分出水相，而后用氯仿提取两次。合并有机相，并用饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相用硫酸钠干燥，并将滤液减压浓缩。

由此得到 5.16 克橙色油形式的产物，其在室温下结晶。此产物不经进一步提纯可用于在下面的步骤。

7.4. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(6-溴-3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.2)中所述的方法进行。以步骤 7.3.中得到的 3.57 克(14.76 mmol)的 1-(6-溴-3-吡啶基)哌嗪,和实施例 1 步骤 1.1.

中制备的 3.97 克(17.71 mmol)的乙基[(苯氧羰基)氧基]乙酸酯为原料,在硅胶色谱分离,用 99 / 1 而后 98 / 2 二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱后,得到黄色油形式的 3.75 克产物,其在室温下结晶。

7.5. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基} -1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.3)中所述的方法进行。起始于步骤 7.4. 中得到的 1.28 克(3.43 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(6-溴-3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯, 1.96 克(10.29 mmol) 3-(三氟甲基)苯基硼酸, 2.91 克(13.72 mmol)水合磷酸钾和 0.40 克(0.34 mmol)的四(三苯基膦)钼, 在硅胶色谱分离,用 35 / 65 乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱后,得到油形式的 0.98 克纯产物,其在室温下结晶。

7.6. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基} -1-哌嗪羧酸酯

使用实施例 1(步骤 1.4)中所述的方法。起始于步骤 7.5.中得到的 0.60 克(1.37 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基} -1-哌嗪羧酸酯, 和 3.40 毫升(6.86 mmol)甲胺的四氢呋喃溶液(2M), 在硅胶上色谱分离,用 98 / 2 而后 97 / 3 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱后,而后用二异丙醚洗涤,得到 0.36 克以白色固体形式的纯产物。

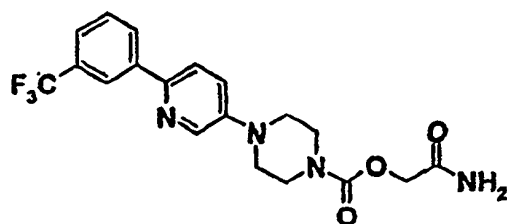
LC-MS: M+H = 423

m.p.(°C): 146-150°C

¹H NMR(CDCl₃)δ(ppm): 2.90(d, 3H); 3.35(m, 4H); 3.80(m, 4H); 4.65(s, 2H); 6.05(宽 s, 1H); 7.30(m, 1H); 7.65(m, 2H); 7.70(d, 1H); 8.10(d, 1H); 8.25(s, 1H); 8.45(d, 1H).

实施例 8(化合物 86)

2-氨基-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基} -1-哌嗪羧酸酯



将 5.90 毫升(41.40 mmol)氨的甲醇溶液(7N)加入到实施例 7 步骤 7.5. 中得到的 0.30 克(0.69 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯在 6 毫升 1/1 甲醇和四氢呋喃混合物的溶液中。在室温下连续搅拌 22 小时。

减压浓缩后,通过硅胶色谱纯化所得到的残余物,用 96/4 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱,而后用二异丙醚洗涤。

得到 0.19 克黄色固体形式的纯产物。

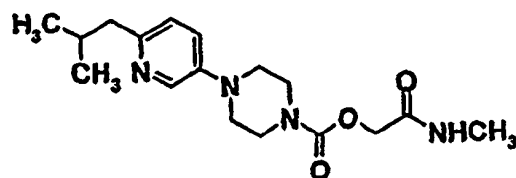
LC-MS: M+H = 409

m.p.(°C): 155-157°C

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 3.35(m, 4H); 3.75(m, 4H); 4.70(s, 2H); 5.50(宽 s, 1H); 6.0(宽 s, 1H); 7.30(m, 1H); 7.55(m, 2H); 7.70(d, 1H); 8.10(d, 1H); 8.25(s, 1H); 8.40(d, 1H).

实施例 9(化合物 66)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[6-(2-甲基丙基)-3-吡啶基]-1-哌嗪羧酸酯



9.1. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(6-溴-3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯

使用实施例 1(步骤 1.4)中所述的方法。起始于实施例 7 步骤 7.4. 中得到的 2.35 克(6.32 mmol)2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(6-溴-3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯, 和 15.80 毫升(31.61 mmol)甲胺的四氢呋喃溶液(2M), 在硅胶上色谱分离, 用 98/2 而后 97/3 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱

后, 得到 1.779 克以白色固体形式的产物。

m.p.(°C): 164°C

9.2. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-[6-(2-甲基丙基)-3-吡啶基]-1-哌嗪羧酸酯

在惰性气氛下引入步骤 9.1. 中制备的 1.25 克(3.50 mmol)2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(6-溴-3-吡啶基)-1-哌嗪羧酸酯, 和悬浮在 7 毫升四氢呋喃中的 0.12 克(0.17 mmol)二氯双(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), 然后加入 17.50 毫升(8.74 mmol)溴代异丁基锌的四氢呋喃溶液(0.5M)。在室温下连续搅拌 19 小时。

将反应混合物倾倒在 25 mL 水和 25 毫升乙酸乙酯中。通过玻璃纤维滤出不溶性物质。通过沉降分离各相, 用乙酸乙酯提取水相两次, 并将合并的有机相用硫酸钠干燥, 并将滤液减压浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化, 用 95/5 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱, 而后再用二异丙醚结晶。

得到 0.36 克褐色固体形式的产物。

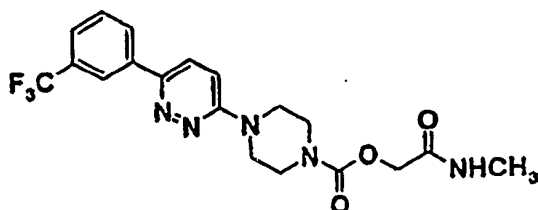
LC-MS: $\text{M}+\text{H} = 335$

m.p.(°C): 87-89°C

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 0.90(d, 6H); 2.05(m, 1H); 2.60(d, 2H); 2.90(d, 3H); 3.20(m, 4H); 3.70(m, 4H); 4.65(s, 2H); 6.05(宽 s, 1H); 7.0-7.20(m, 2H); 8.25(d, 1H).

实施例 10(化合物 87)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-1-哌嗪羧酸酯



10.1. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(6-氯-3-哒嗪基)-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.2)中所述的方法进行。起始于 1.60 克 (8.05 mmol) 3-氯-6-(1-哌嗪基)哒嗪(J. Med. Chem., 18, 2002, 4011-4017) 和实施例步骤 1.1 中制备的 1.99 克 (8.86 mmol) [(苯氧基羰基)氧基]乙酸乙基酯, 在硅胶上色谱分离, 用 98 / 2 二氯甲烷和甲醇混合物洗脱后, 得到 1.70 克以白色固体形式的产物。

m.p.(°C): 149-151°C

10.2. 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-哒嗪基}-1-哌嗪羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.3)中所述的方法进行。起始于步骤 10.1. 中得到的 1.15 克 (3.50 mmol) 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-(6-氯-3-哒嗪基)-1-哌嗪羧酸酯, 1.99 克 (10.49 mmol) 3-(三氟甲基)苯基硼酸, 2.97 克 (13.99 mmol) 水合磷酸钾和 0.40 克 (0.35 mmol) 四(三苯基膦)钼, 在硅胶上色谱分离, 用 35 / 65 而后 45 / 55 的乙酸乙酯和环己烷混合物洗脱后, 得到 0.67 克固体形式的纯产物。

m.p.(°C): 126-128°C

10.3. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-哒嗪基}-1-哌嗪羧酸酯

使用实施例 1(步骤 1.4)中所述的方法。起始于步骤 10.2. 中得到的 0.66 克 (1.51 mmol) 的 2-(乙氧基)-2-氧代乙基 4-{6-[3-(三氟甲基)苯基]-3-哒嗪基}-1-哌嗪羧酸酯, 和 3 毫升 (6.02 mmol) 甲胺的四氢呋喃溶液 (2M), 在硅胶上色谱分离, 用 96 / 4 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱后, 而后用二异丙醚洗涤, 得到 0.50 克白色固体形式的产物。

LC-MS: M+H = 424

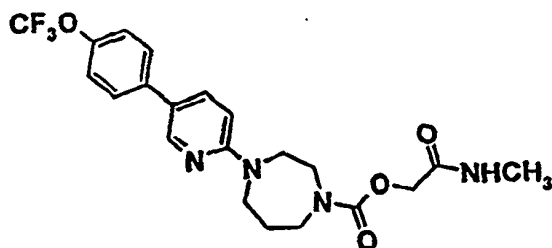
m.p.(°C): 151-153°C

¹H NMR(DMSO)δ(ppm): 2.60(d, 3H); 3.55(m, 4H); 3.75(m, 4H); 4.45(s, 2H); 7.40(d, 1H); 7.80(m, 3H); 8.10(d, 1H); 8.35(m, 2H).

实施例 11(化合物 103)

2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2-吡啶基)-1,4-

二氮杂环庚烷-1-羧酸酯



11.1. 1,1-二甲基乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯

向反应釜中引入 1.03 克(5 mmol)1,1-二甲基乙基 1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯, 1.19 克(5 mmol)2,5-二溴代吡啶和悬浮在 0.90 毫升二甲亚砜(DMSO)中的 0.7 克(5 mmol)碳酸钾。将混合物在 150℃下加热 22 小时。

将反应混合物回至室温, 并将其接纳乙酸乙酯中。将有机溶液用水而后用盐水洗涤和用硫酸钠干燥。减压浓缩滤液, 并将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化, 用 99.5/ 0.5 的二氯甲烷和甲醇的混合物洗脱。

得到 1.63 克油形式的产物, 并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

11.2. 1-(5-溴-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷

将 6 毫升氯化氢的异丙醇溶液(6N)加入到在 12 毫升二噁烷和 4 毫升乙醇中的步骤 11.1.中得到的 1.63 克(4.4 mmol)1,1-二甲基乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯溶液中。将反应混合物在 70℃下维持 3 小时。

使混合物回到室温, 然后减压浓缩。用丙酮结晶后, 得到 1.32 克白色固体。

将晶体接纳在 10 毫升二氯甲烷中, 并通过加入 28%的氨溶液将反应介质碱化至 pH 值= 14。通过疏水性的柱体过滤回收有机相, 并将滤液减压浓缩。

得到 0.96 克油形式的产物, 并且不用进一步纯化就可以用于下面步骤。

11.3. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯

该方法按照实施例 1(步骤 1.2)中所述的方法进行。起始于 0.95 克 (3.70 mmol) 步骤 11.2 中得到的 1-(5-溴-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷, 和 0.94 克 (3.70 mmol) 实施例 2 步骤 2.2. 中制备的 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-硝基苯基碳酸酯, 在硅胶上色谱分离, 用 30 / 70 的乙酸乙酯和环己烷混合物洗脱, 而后用 95 / 5 的二氯甲烷和甲醇混合物洗脱后, 接着用二异丙醚结晶, 得到 0.97 克以白色固体形式的产物。

11.4. 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯

向 Pyrex 反应器中引入悬浮在 3.5 毫升甲苯和 0.8 毫升乙醇中的 0.12 克 (0.3 mmol) 步骤 11.3 中制备的 2-(甲基氨基)-2-氧代乙基 4-(5-溴-2-吡啶基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸酯, 0.25 克 (1.2 mmol) 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸和 0.9 毫升 (1.8 mmol) 碳酸钠水溶液 (2M)。然后加入 0.07 克 (0.06 mmol) 四(三苯基膦)钯, 将反应器密封后, 将其在微波照射下在 150 °C 下维持 15 分钟。

通过沉降分离各相后回收有机相, 并将滤液减压浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶色谱纯化, 用 30 / 70 / 5 的乙酸乙酯、环己烷和甲醇的混合物洗脱。

用二异丙醚结晶后, 得到 0.078 克白色固体形式的产物。

LC-MS: M+H= 452

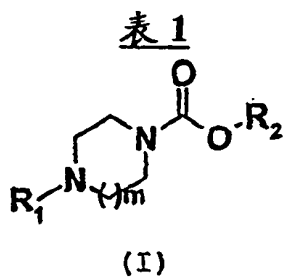
m.p.(°C): 191-193 °C

¹H NMR(DMSO)(ppm): 1.70-2.00(m, 2H); 2.55(d, 3H); 3.25-3.40(m, 2H); 3.40-3.90(m, 6H); 4.35(d, 2H); 6.75(d, 1H); 7.35(d, 2H); 7.70(宽 d, 2H+NH); 7.80(dd, 1H); 8.45(d, 1H).

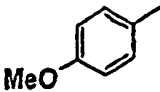
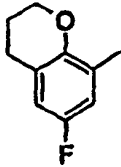
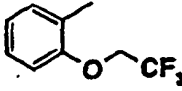
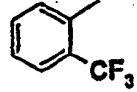
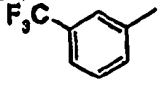
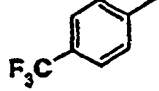
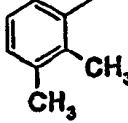
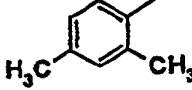
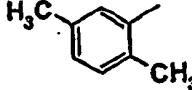
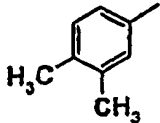
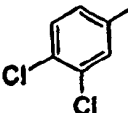
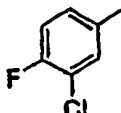
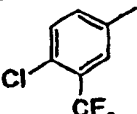
以下的表 1 说明了按照本发明的一些化合物的化学结构和物理特性。

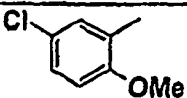
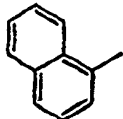
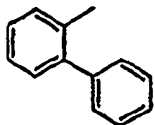
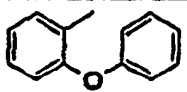
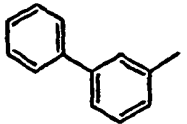
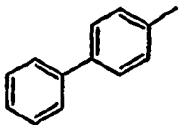
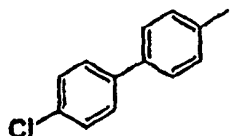
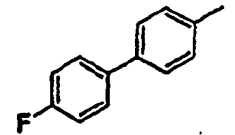
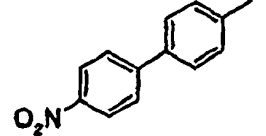
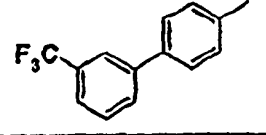
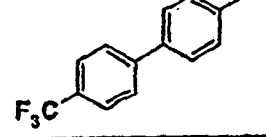
在该“碱或盐”栏, “碱”表示游离碱形式的化合物, 而“HCl”表示盐酸盐形式的化合物。在表中, OMe 表示甲氧基。

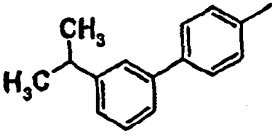
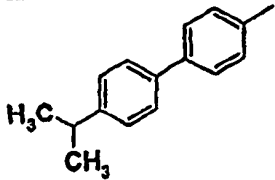
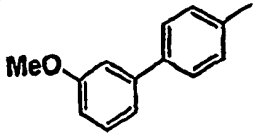
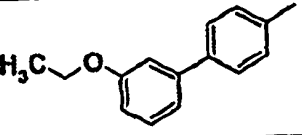
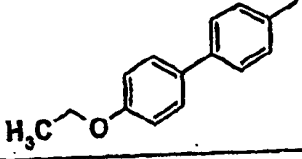
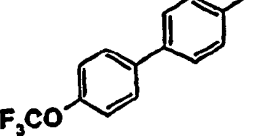
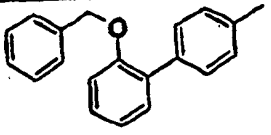
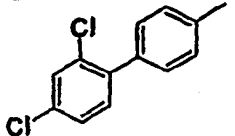
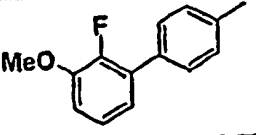
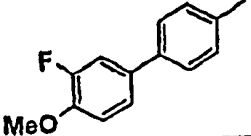
在“m.p.(°C)或 M+H”栏, m.p.(°C)是化合物以摄氏温度表示的熔点, M+H 是通过 LC-MS(液相色谱-质谱)测定的被氢原子的质子化的化合物的质量数值(化合物的质量+1)。

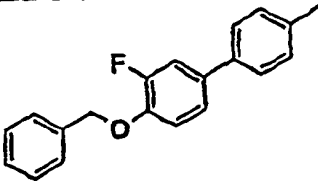
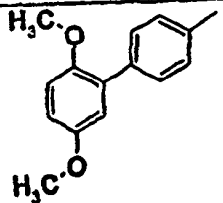
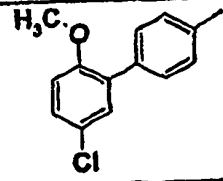
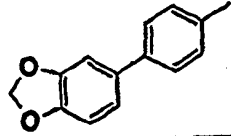
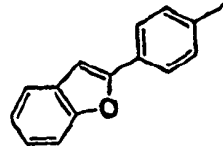
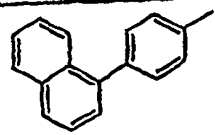
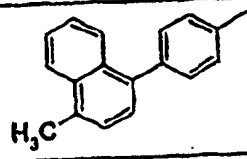
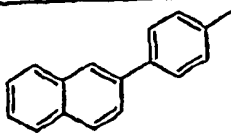


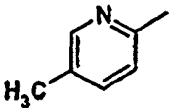
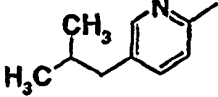
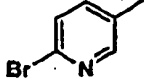
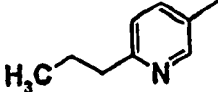
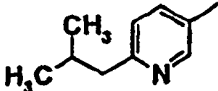
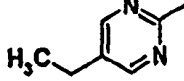
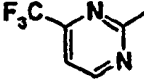
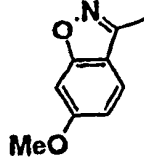
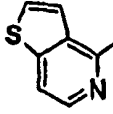
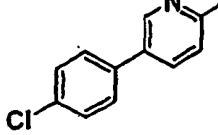
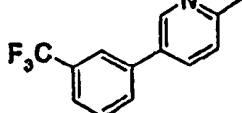
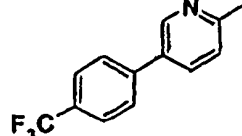
编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
1.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	111-112
2.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	121-122
3.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	115-116
4.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	154-155
5.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	132-133
6.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	132-133
7.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	127-128
8.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	151-152
9.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	102-103
10.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	102-103
11.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	119-120
12.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	119-120
13.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	86-87

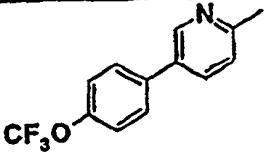
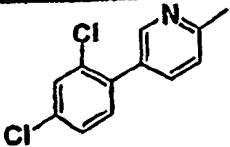
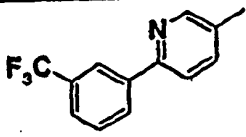
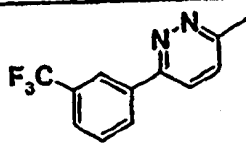
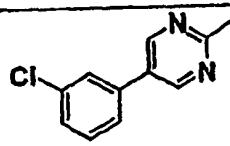
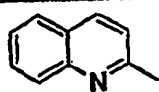
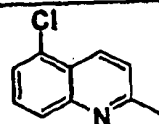
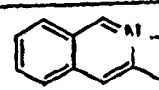
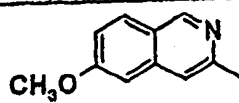
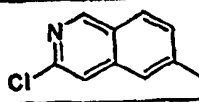
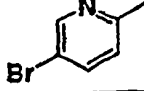
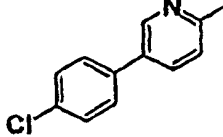
编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
14.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	121-122
15.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	189-190
16.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	113-114
17.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	91-93
18.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	124-125
19.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	M+H=332
20.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	171-172
21.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	110-111
22.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	125-126
23.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	121-122
24.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	121-122
25.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	108-109
26.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	123-124
27.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	148-149

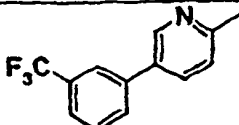
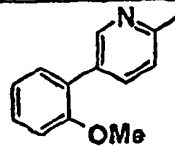
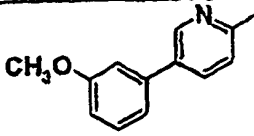
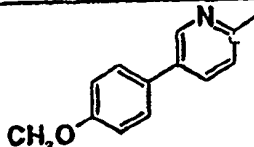
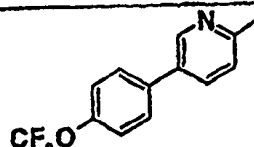
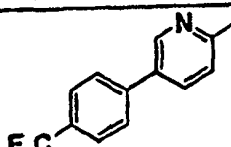
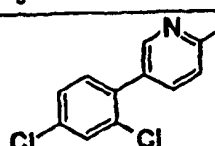
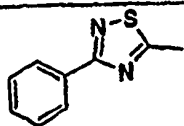
编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
28.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	165-166
29.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	117-118
30.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	172-174
31.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	103-104
32.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	199-200
33.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	193-194
34.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	180-181
35.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	175-176
36.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	197-198
37.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	129-130
38.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	207-208

编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
39.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	123-124
40.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	202-203
41.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	157-158
42.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	139-140
43.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	215-216
44.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	187-189
45.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	193-195
46.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	199-200
47.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	181-182
48.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	164-165
49.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	183-184

编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
50.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	180-181
51.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	M+H=414
52.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	132-133
53.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	196
54.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	227-228
55.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	188-189
56.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	187-189
57.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	194-195
58.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	117-118
59.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	164-165

编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
60.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	138-140
61.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	碱	159-161
62.			CH ₂ CONHCH ₂ - 环丙基	碱	141-143
63.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	127-129
64.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	163-165
65.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	131-132
66.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	87-89
67.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	152-154
68.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	碱	131-133
69.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	200-204
70.			CH ₂ CONHCH ₂ - 环丙基	碱	187-189
71.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	170-172
72.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	碱	146-148
73.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	191-192
74.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	128-129
75.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	203-206
76.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	158-160
77.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	186-188
78.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	228-230
79.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	206-209
80.		1	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	碱	210-212
81.		1	CH ₂ CONHCH ₂ - 环丙基	碱	198-200
82.		1	CH(CH ₃)CONHCH ₃	碱	198-200

编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
83.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	188-190
84.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	185-187
85.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	146-150
86.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	155-157
87.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	151-153
88.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	198-202
89.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	154-158
90.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	208-210
91.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	190-191
92.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	188-190
93.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	166-168
94.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	181-183
95.		1	CH ₂ CONH ₂	碱	218-220
96.		1	CH ₂ CONHCH ₃	碱	188-190
97.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	156-158
98.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	204-206

编号	R ₁	m	R ₂	碱或盐	m. p. (°C) 或 M+H
99.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	174-176
100.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	109-111
101.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	124-126
102.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	155-157
103.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	191-193
104.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	M+H=437
105.		2	CH ₂ CONHCH ₃	碱	167-170
106.		2	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	碱	124-126

对本发明的化合物进行药理学试验以测定它们对酶 FAAH(脂肪酸酰胺基水解酶)的抑制效果。

抑制的活性可用在放射酶催化试验中以使用 FAAH 的 anandamide [乙醇胺 1-³H]的水解产物(乙醇胺[1-³H])的测定为基础加以证明。(Life Sciences(1995), 56, 1999-2005 and Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics(1997), 283, 729-734)。由此, 去掉小鼠脑(减去小脑)并在-80℃下存储。通过用 Polytron 机均匀化组织而临时制备在

含有 150 mM NaCl 和 1 mM 乙二胺四乙酸的 10 mM Tris-HCl 缓冲剂 (pH 值 8) 中的膜匀浆。然后在 70 μ l 含有无脂肪族酸的牛血清白蛋白 (1 毫克/毫升) 的缓冲剂中进行酶促反应。将处于不同浓度的不同试验化合物, anandamide [乙醇胺 1-³H] (比活性为 15-20 Ci/ mmol) 用冷 anandamide 稀释到 10 μ M, 并依次加入膜制剂 (每个试验 400 μ g 的融化组织)。在 25 $^{\circ}$ C 15 分钟后, 通过加入 140 μ L 氯仿/甲醇 (2:1) 猝灭酶促反应。将混合物搅拌 10 分钟, 然后在 3500 g 下离心 15 分钟。用液体闪烁对含有乙醇胺 [1-³H] 的水相等分样品 (30 μ L) 加以计数。

在这个条件下, 本发明的大多数活性化合物具有 0.001 和 1 μ M 之间的 IC₅₀ 值 (抑制 50% FAAH 控制酶活性的浓度)。

以下的表 2 列出了按照一些按照本发明的化合物的 IC₅₀ 值。

表 2

化合物 编号	IC ₅₀
34	0.020 μ M
37	0.190 μ M
43	0.044 μ M
44	0.007 μ M
76	0.290 μ M
83	0.012 μ M

由此可见按照本发明的化合物具有酶 FAAH 的抑制活性。

在痛觉丧失试验中对本发明化合物的体内活性加以评价。

由此, 对重 25 到 30 克的雄性 OF1 小鼠腹膜内 (i.p.) 给予 PBQ (苯基苯醌, 2 mg / kg, 在含有 5% 乙醇法 0.9% 氯化钠溶液中), 导致腹部伸长, 在注射后 5 到 15 分钟的时间内平均扭曲或收缩 30 次。在给予 PBQ 之前 60 分钟或 120 分钟、以在吐温 80 中的 0.5% 悬浮液的形式口服给予试验化合物。在此条件下, 最有效的本发明化合物减少由 PBQ 引起的伸长数 35 到 70%, 剂量范围在 1 到 30 毫克/千克之间。

下面的表 3 显示了按照本发明的一些化合物的痛觉丧失试验的结果。

表 3

化合物 编号	减少伸长的数目(%)
37	-57(a)
44	-53(a)
76	-47(a)

(a)1 mg/kg p.o. , 2 小时

酶 FAAH(Chemistry and Physics of Lipids, (2000), 108, 107-121) 可催化酰胺的内源性衍生物和各种脂肪酸酯例如 N-花生四烯酰乙醇胺(anandamide)、N-棕榈酰乙醇胺、N-油酰基乙醇胺、油酰胺或 2-花生四烯酰丙三醇的水解。这些衍生物通过特别是与大麻素和香兰素受体的相互作用产生各种药理学活性。

本发明的化合物可阻断该降解路径和增加这些内源性物质的组织含量。在这方面它们可以用于预防和治疗其中涉及内源性大麻素和 / 或由酶 FAAH 代谢的任何其它底物的病变。可以提及的是, 例如, 下面的疾病和不适:

疼痛, 特别神经原类型的急性或慢性疼痛: 偏头痛, 神经性疼痛包括与疱疹病毒和糖尿病有关的形式; 与炎症性疾病有关的急性或慢性疼痛: 关节炎, 类风湿性关节炎, 骨关节炎, 脊椎炎, 痛风, 血管炎, Crohn's 病, 过敏性肠综合症; 急性或慢性末梢疼痛; 眩晕; 呕吐; 恶心, 尤其是对于连续化疗的恶心; 进食障碍, 尤其是厌食和不同性质的极度瘦弱; 神经病学和精神病学病变: 发抖, dyskinesia, 张力障碍, 痉挛状态, 强制和强迫性行为, Tourette's 综合症, 所有形式的抑郁和任何性质或起因的焦虑, 情绪障碍, 精神异常; 急性和慢性神经变性疾病: Parkinson's 病, Alzheimer's 病, 老年性痴呆, huntington's 舞蹈病, 病灶与大脑局部缺血和与颅和骨髓外伤有关的病变; 癫痫; 睡眠障碍, 包括睡眠窒息; 心血管疾病, 尤其是高血压症, 心脏脉律不齐, 动脉硬化, 心脏病发作, 心脏局部缺血; 肾缺血; 癌症: 良性皮肤肿瘤, 乳头状瘤和大脑瘤, 前列腺癌, 大脑瘤(恶性胶质瘤, 髓上皮瘤, 成神经管细胞瘤, 神经母细胞瘤, 胚胎起因的肿瘤, 星形细胞

瘤，成星形细胞瘤，室管膜瘤，寡枝神经胶质细胞瘤，血管或纤维丛瘤，神经上皮瘤，松果腺肿瘤，成室管膜细胞瘤，恶性的脑膜瘤，肉瘤病，恶性黑色素瘤，神经鞘瘤)；免疫系统障碍，特别自身免疫疾病：牛皮癣，红斑狼疮，结缔组织疾病，Sjögren's 综合症，僵硬性关节炎，无差别性关节炎，Behcet's 病，溶血性自身免疫性贫血症，多发性脑硬化，肌萎缩性侧索硬化，淀粉样变性，移植排斥，影响浆细胞系的疾病；变态反应性疾病：立即或迟发过敏性，过敏性鼻炎或结膜炎，接触性皮炎；寄生虫、病毒或细菌传染病：AIDS，脑膜炎；炎症性疾病，特别是关节疾病：关节炎，类风湿性关节炎，骨关节炎，脊椎炎，痛风，脉管炎，Crohn's 病，过敏性肠综合症；骨质疏松症；眼睛不适：眼高血压症，青光眼；肺疾病：呼吸途径的疾病，支气管痉挛，咳嗽，哮喘，慢性支气管炎，呼吸途径慢性阻塞，肺气肿；胃肠疾病：过敏性肠综合症，肠的炎症性障碍，溃疡，腹泻；尿失禁和膀胱炎症。

以碱、药可接受的酸加成盐、水合物或溶剂化物形式的按照本发明的化合物在制备用于治疗上述病变的药物中的用途构成了本发明不可分割的部分。

本发明的主题还是药物，其包括式(I)的化合物、或式(I)化合物的药可接受的酸加成盐、或者水合物或溶剂化物。这些药物可用于治疗，特别是治疗上述的病变。

按照本发明的另一个方面，本发明涉及药物组合物，其含有作为有效成分的至少一种按照本发明的化合物。这些药物组合物含有有效剂量的按照本发明的化合物，或所述化合物的药可接受的酸加成盐、或水合物或溶剂化物，和任选地一或多种药可接受的赋形剂。

所述赋形剂可按照药用形式和所需要的给予模式从本领域技术人员已知的常用赋形剂中加以选择。

在用于口服、舌下、皮下、肌肉内、静脉内、表面、局部、鞘内、鼻内、透皮、肺部、眼睛或直肠给药的本发明的药物组合物中，上面式(I)的有效成分，或其合适的酸加成盐，或合适的溶剂化物或水合物，可以以与标准药用赋形剂的混合物的单位给药形式对动物和人给予，用于预防或治疗上述障碍或疾病。

合适的单位给药形式包括口服的形式例如片剂、软或硬凝胶胶囊、粉末、颗粒剂、咀嚼胶和口服溶液或悬浮液，舌下、颊、气管内、

眼内或鼻内的给药形式，用于通过吸入给药的形式，皮下、肌肉内或静脉内给药形式和直肠或阴道给药形式。对于局部施用，按照本发明的化合物可以用于乳膏剂、油膏或洗剂。

通过举例的方式，以片剂形式的按照本发明的化合物的单位给药形式可以包括下面的组分：

按照本发明的化合物	50.0 mg
甘露糖醇	223.75 mg
交联羧甲基纤维素钠	6.0 mg
玉米淀粉	15.0 mg
羟丙基甲基纤维素	2.25 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

将所述单位形式剂量，以使按照盖仑制剂形式每千克体重每天给药 0.01 到 20 毫克有效成分。

在具体的病例中可能较高或较低的剂量是合适的，且这样的剂量也将包括在本发明内。按照惯例，适于每个患者的剂量是由医生按照给药的模式、和所述患者的重量和敏感性来确定的。

按照另一个方面，本发明还涉及治疗如上所述的病变的方法，包括给予效剂量的按照本发明的化合物、其与药学可接受的酸的加成盐、所述化合物的溶剂化物或水合物。