

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D521/00

C07D213/82 C07D401/04

C07D213/75 C07D413/04

A61K 31/4427 A61K 31/465

A61P 25/00 A61P 29/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01813286.3

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1192032C

[22] 申请日 2001.7.20 [21] 申请号 01813286.3

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 24 [33] EP [31] 00115846.8

[86] 国际申请 PCT/EP2001/008432 2001.7.20

[87] 国际公布 WO2002/008232 英 2002.1.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.24

[71] 专利权人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 T·霍夫曼 P·施尼德

H·斯泰德勒

审查员 李亚林

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

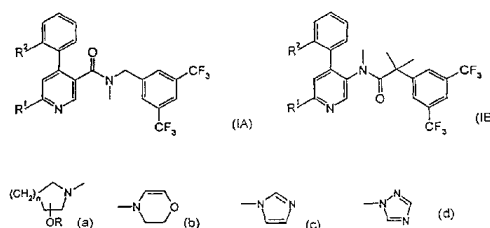
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 5 页 说明书 26 页

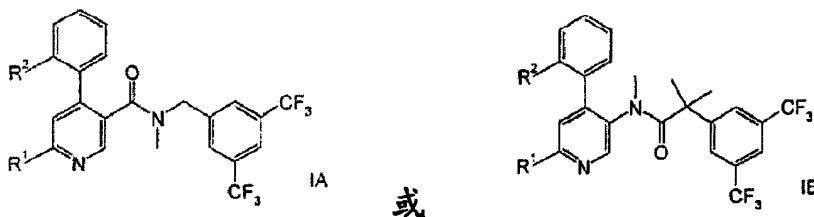
[54] 发明名称 用作神经激肽-1 受体拮抗剂的 4-苯基-吡啶衍生物

[57] 摘要

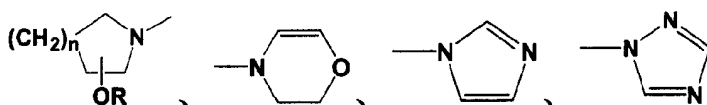
本发明涉及通式 (IA) 或 (IB) 的化合物及其可药用的酸加成盐, 其中 R¹ 是 (a)、(b)、(c)、(d), 或者是 -NH(CH₂)₂OH、-NR³C(O)CH₃ 或 -NR³C(O)-环丙基; R² 是甲基或氯; R³ 是氢或甲基; R 是氢或 -(CH₂)₂OH; 且 n 是 1 或 2。这些化合物对 NK-1 受体具有良好的亲和性, 因此, 它们可用于治疗或预防与该受体有关的疾病。



1、如下通式的化合物及其可药用的酸加成盐



5 其中

 R^1 是10 或者是 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})$ -环丙基; R^2 是甲基或氯; R^3 是氢或甲基; R 是氢或 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; 且 n 是1或2。15 2、按照权利要求1所述的式IA化合物,其中 R^2 是甲基。

3、按照权利要求2所述的化合物,所述的化合物是:

N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-N-甲基-4-邻甲苯基-6-[1,2,4]三唑-1-基-烟酰胺,

N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺,

20 4-羟基-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺,

4-(2-羟基-乙氧基)-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺,

25 (R)-N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺。

4、按照权利要求1所述的式IA化合物,其中R²是氯。

5、按照权利要求4所述的化合物,所述化合物是:

4'-(2-氯-苯基)-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺。

5 6、按照权利要求1所述的式IB化合物,其中R²是甲基。

7、按照权利要求6所述的化合物,所述化合物是:

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(2-羟基-乙基氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺,

10 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺,

N-(6-乙酰基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺,

N-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺,

15 环丙烷甲酸(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-酰胺,

环丙烷甲酸(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-甲基-酰胺或

20 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-(6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-N-甲基-异丁酰胺。

8、按照权利要求1所述的式IB化合物,其中R²是氯。

9、按照权利要求8所述的化合物,所述化合物是:

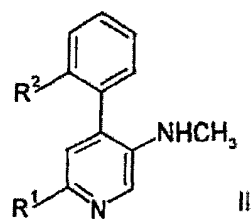
2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-氯-苯基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺。

25 10、含有一种或多种如权利要求1-9中任何一项所述化合物和可药用赋形剂的药物。

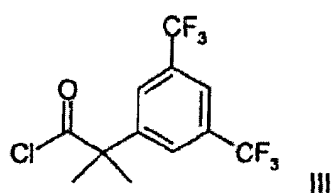
11、用于治疗与NK-1受体拮抗剂有关之疾病的权利要求10所述的药物。

12、制备如权利要求1中所定义的式I化合物的方法,该方法包括:

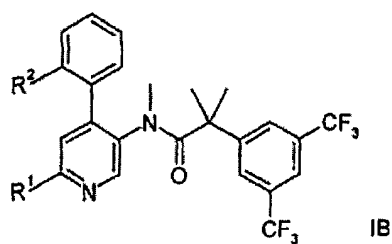
a) 将式 II 化合物



与式 III 化合物反应,



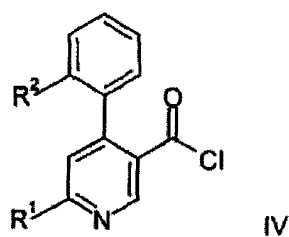
5 生成式 IB 化合物



其中 R¹ 和 R² 具有权利要求 1 给出的含义,

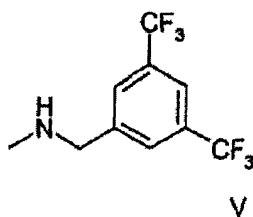
或者

b) 将式 IV 化合物

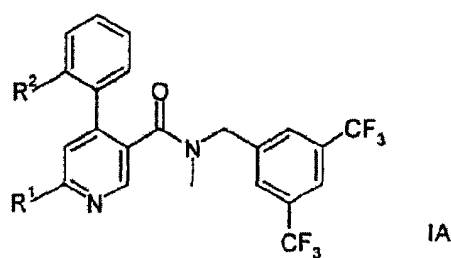


10

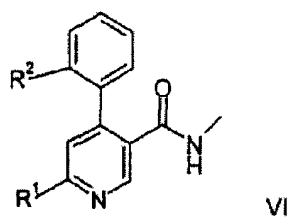
与式 V 化合物反应



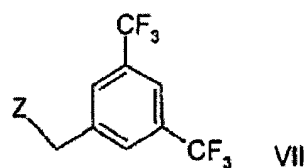
生成式 IA 化合物



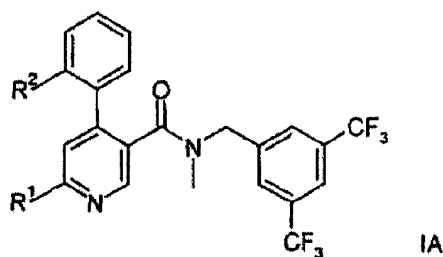
其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 给出的含义, 或者
c) 将式 VI 化合物



5 与式 VII 化合物反应

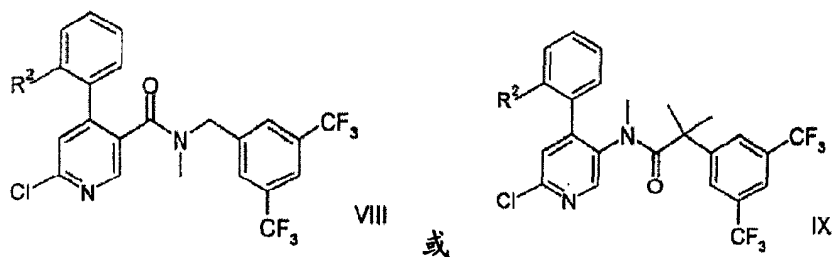


生成式 IA 化合物



其中 Z 是 Cl、Br、I、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 或 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 其它取代基
10 的定义如权利要求 1 所述, 或者

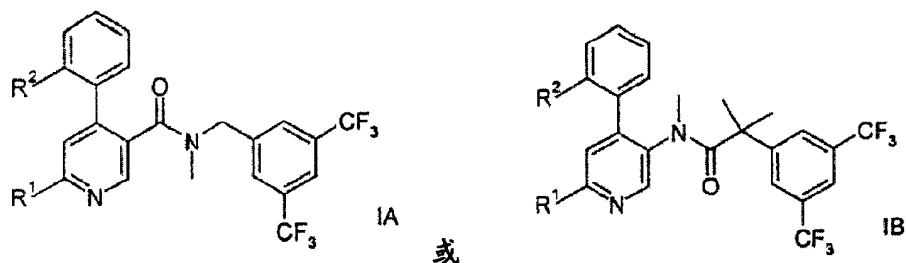
d) 将式 VIII 或 IX 的化合物



与式 XIV 化合物反应

R¹H XIV

生成式 IA 或 IB 的化合物



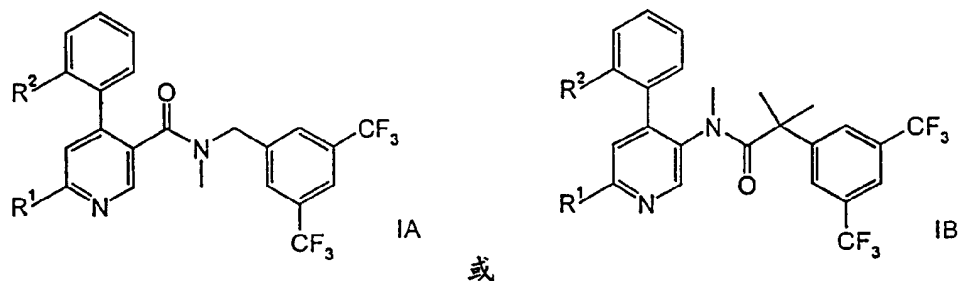
其中取代基的定义如权利要求 1 所述，

5 并且，根据需要将所得的化合物转化为可药用的酸加成盐。

13、权利要求 1-9 中的任何一项所述的化合物在生产含有一种或多种式 I 化合物、用于治疗与 NK-1 受体拮抗剂有关之疾病的药物中的用途。

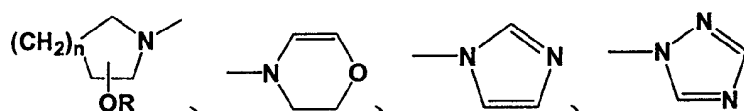
用作神经激肽-1 受体拮抗剂的 4-苯基-吡啶衍生物

本发明涉及如下通式的化合物及其可药用的酸加成盐



其中

R^1 是



或是 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-NR^3C(O)CH_3$ 或 $-NR^3C(O)$ -环丙基;

R^2 是甲基或氯;

R^3 是氢或甲基;

R 是氢或 $-(CH_2)_2OH$; 且

n 是 1 或 2。

在 EP 1035115 中记载了与本申请中所描述的化合物相似的化合物。

式 IA 和 IB 化合物及其盐的特征在于有价值的治疗特性。现已出人意料地发现本发明的化合物是神经激肽 1(NK-1, P 物质)受体的拮抗剂。P 物质为天然存在的十一肽, 属于肽类的速激肽家族, 后者之所以这样称呼是因为它们对血管外平滑肌组织的迅速的收缩作用。P 物质的受体为 G 蛋白偶联的受体超家族中的一员。

P物质(NK-1)的神经肽受体广泛分布于哺乳动物的神经系统(尤其是脑和脊神经节)、循环系统和外周组织(尤其是十二指肠和空肠)并参与调节许多不同的生物学过程。

哺乳动物速激肽 P 物质的中枢和外周作用与多种炎症病症(包括偏头痛、类风湿性关节炎、哮喘和炎性肠疾病)以及调节呕吐反射和调节中枢神经系统(CNS)障碍如帕金森氏病(Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214)、焦虑症(Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621)和抑郁症(Science, 1998, 281, 1640-1645)有关。

速激肽受体拮抗剂在疼痛、头痛(尤其是偏头痛)、阿耳茨海默病、多发性硬化症、吗啡撤药症状的减轻、心血管变化、水肿(如热损伤引起的水肿)、慢性炎症性疾病(如类风湿性关节炎)、哮喘/支气管高反应性和其它呼吸道疾病(包括变应性鼻炎)、肠的炎症性疾病(包括溃疡性结肠炎和节段性回肠炎)、眼损伤和眼炎症性疾病中有效的证据参见“速激肽受体和速激肽受体拮抗剂”, J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993 一文中的综述。

此外,神经激肽 1 受体拮抗剂正被开发用于治疗多种与速激肽、尤其 P 物质过量或失衡有关的生理病症。其中涉及 P 物质的病症实例包括中枢神经系统疾病,例如焦虑、抑郁症和精神病(WO 95/16679、WO 95/18124 和 WO 95/23798)。

神经激肽-1 受体拮抗剂还可用于治疗晕动病和诱发性呕吐。

此外, The New England Journal of Medicine, 340 卷, 第 3 期, 190-195, 1999 中描述了选择性神经激肽-1 受体拮抗剂可减轻顺铂诱发的呕吐。

另外,美国专利 5,972,938 描述了一种通过施用速激肽受体、例如 NK-1 受体拮抗剂来治疗心理免疫学疾病或身心障碍的方法。

在“Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)”和“Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999)”中描述了神经激肽 1 受体拮抗剂用于治疗某些形式的尿失禁的用途。

式 IA 和 IB 的化合物还可以以其前药的形式使用。前药的实例是酯类、N-氧化物、磷酸酯类、葡萄糖酰胺(glycoamide)酯、甘油酯结合物等。前药可在吸收、在分布和转运至脑的药物动力学方面使本化合物更好。

本发明的目的是式 IA 和 IB 的化合物及其可药用盐、上述化合物的制备方法、含有它们的药物及其生产方法，以及上述化合物在控制或预防疾病、尤其是上述种类的疾病和障碍中的用途或在制备相应药物中的用途。

本发明最优选的适应症包括中枢神经系统障碍，例如通过施用 NK-1 受体拮抗剂来治疗或预防某些抑郁症或呕吐。大抑郁发作被定义为在至少两周的期间内，每天的大部分时间并且几乎每天都存在抑郁情绪或者对所有活动或几乎所有活动都失去兴趣或者感到不快。

示例性优选的化合物是其中 R^2 是甲基的式 IA 化合物，例如如下化合物：

N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-N-甲基-4-邻甲苯基-6-[1,2,4]三唑-1-基-烟酰胺，
N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺，
4-羟基-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺，
4-(2-羟基-乙氧基)-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺或
(R)-N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺。

进一步优选的化合物是其中 R^2 是氯的式 IA 化合物。

此类化合物的实例为：

4'-(2-氯-苄基)-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺。

示例性优选的化合物是其中 R^2 是甲基的式 IB 化合物，例如如下化合物：

2-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-N-[6-(2-羟基-乙基氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺，
2-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-N-[6-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺，

N-(6-乙酰基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺,

N-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺,

环丙烷甲酸(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-酰胺,

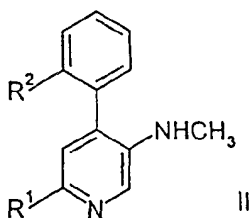
环丙烷甲酸(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-甲基-酰胺或

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-(6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-N-甲基-异丁酰胺。

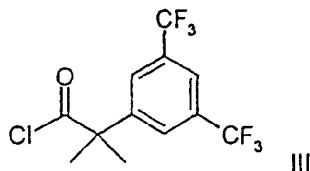
进一步优选的化合物是其中 R^2 是氯的式 IB 化合物, 例如如下化合物:
2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-氯-苯基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺。

可通过本领域公知的方法制备式 IA 和 IB 的化合物及其可药用盐, 例如通过下述方法, 所述方法包括

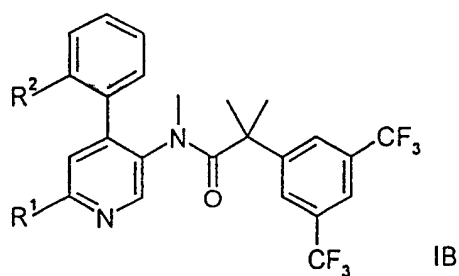
a) 将式 II 化合物



与式 III 化合物反应,

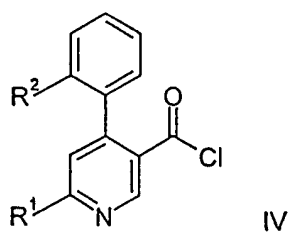


生成式 IB 的化合物

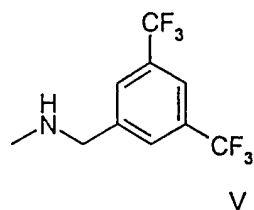


其中 R^1 和 R^2 具有以上给出的含义，
或者

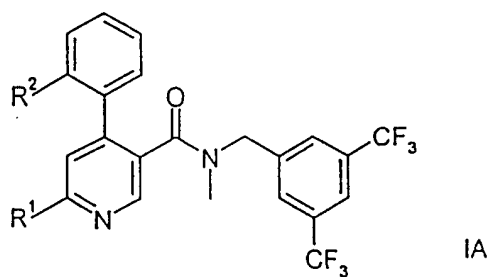
b) 将式 IV 化合物



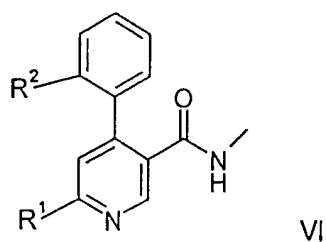
与式 V 化合物反应



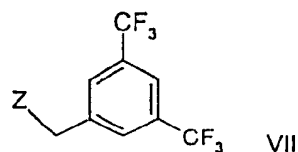
生成式 IA 化合物



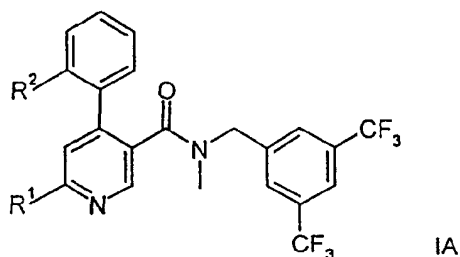
其中 R^1 和 R^2 具有以上给出的含义，或者
c) 将式 VI 化合物



与式 VII 化合物反应

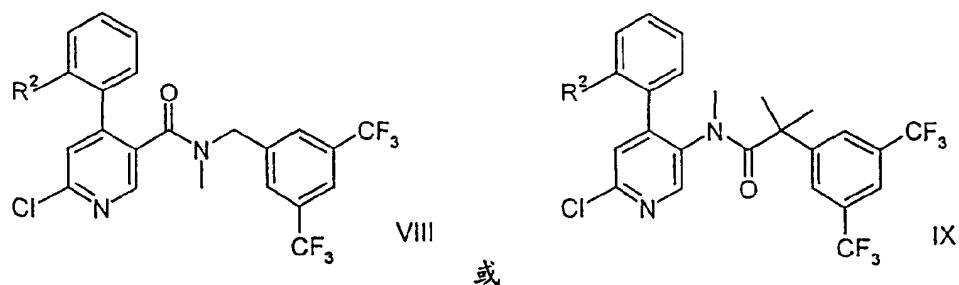


生成式 IA 化合物



其中 Z 是 Cl、Br、I、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 或 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ，其它取代基的定义如上所述，或者

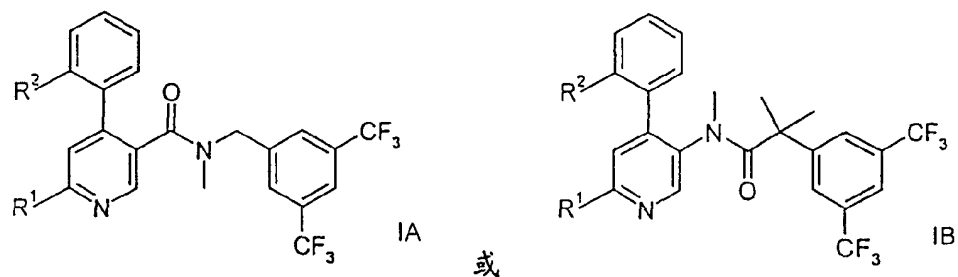
d) 将式 VIII 或式 IX 的化合物



与式 XIV 化合物反应



生成式 IA 或 IB 的化合物



其中取代基的定义如上所述，
并且，根据需要将所得的化合物转化为可药用的酸加成盐。

根据方法 a), 将 DIPEA (N-乙基二异丙基-胺) 加入到式 II 化合物和式 III 化合物在二氯甲烷中的混合物中并将混合物在 35-40℃ 之间的温度下搅拌。纯化后以良好的收率分离得到所需的式 IB 化合物。

方法 b) 描述了从式 IV 化合物和式 V 化合物生成式 IA 化合物的反应。反应按照常规方式进行, 例如在溶剂如甲苯和三乙胺的混合物中进行。将混合物回流约 1 小时。

方法 c) 描述了从式 VI 化合物和式 VII 化合物生成式 IA 化合物的反应。通过将式 VI 化合物用 KHMDS (六甲基二硅氮烷基钾) 脱质子然后加入式 VII 化合物来进行反应。适宜的溶剂是四氢呋喃。反应在室温下进行。

在方法 d) 中描述了制备式 IA 或 IB 化合物的另一种方法。将式 VIII 或 IX 的化合物用式 XIV 化合物如 1,2,4-三唑、乙醇胺、4-羟基哌啶、(R)-3-吡咯烷醇或吗啉处理。反应在 THF 中、通常在 80-140℃ 下进行。

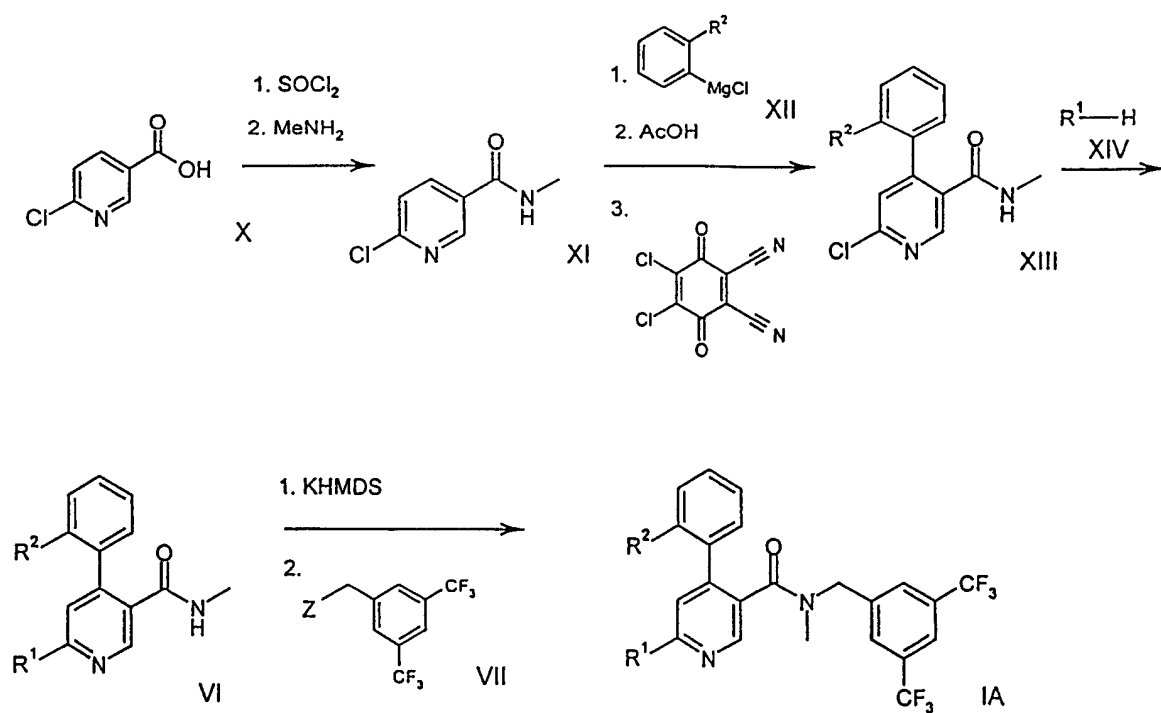
盐的形成按照本领域技术人员所熟悉的公知方法在室温下进行。不仅包括与无机酸形成的盐, 也包括与有机酸形成的盐。此类盐的实例为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

如下反应方案 1-3 更为详细地描述了制备式 IA 和 IB 化合物的方法。原料为已知化合物, 或者可以按照本领域公知的方法制备。

在反应方案中, 使用了下列缩写:

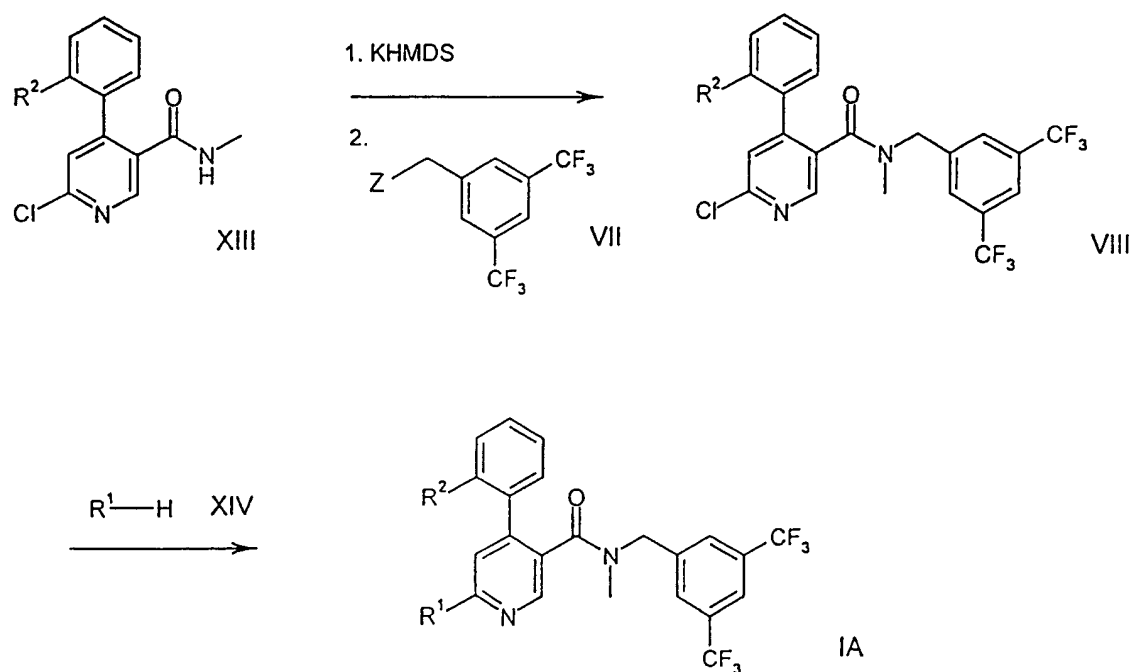
PivCl	新戊酰氯
THF	四氢呋喃
TMEDA	N,N,N',N'-四甲基乙二胺
DIPEA	N-乙基二异丙基-胺
KHMDS	六甲基二硅氮烷基钾

反应方案 1



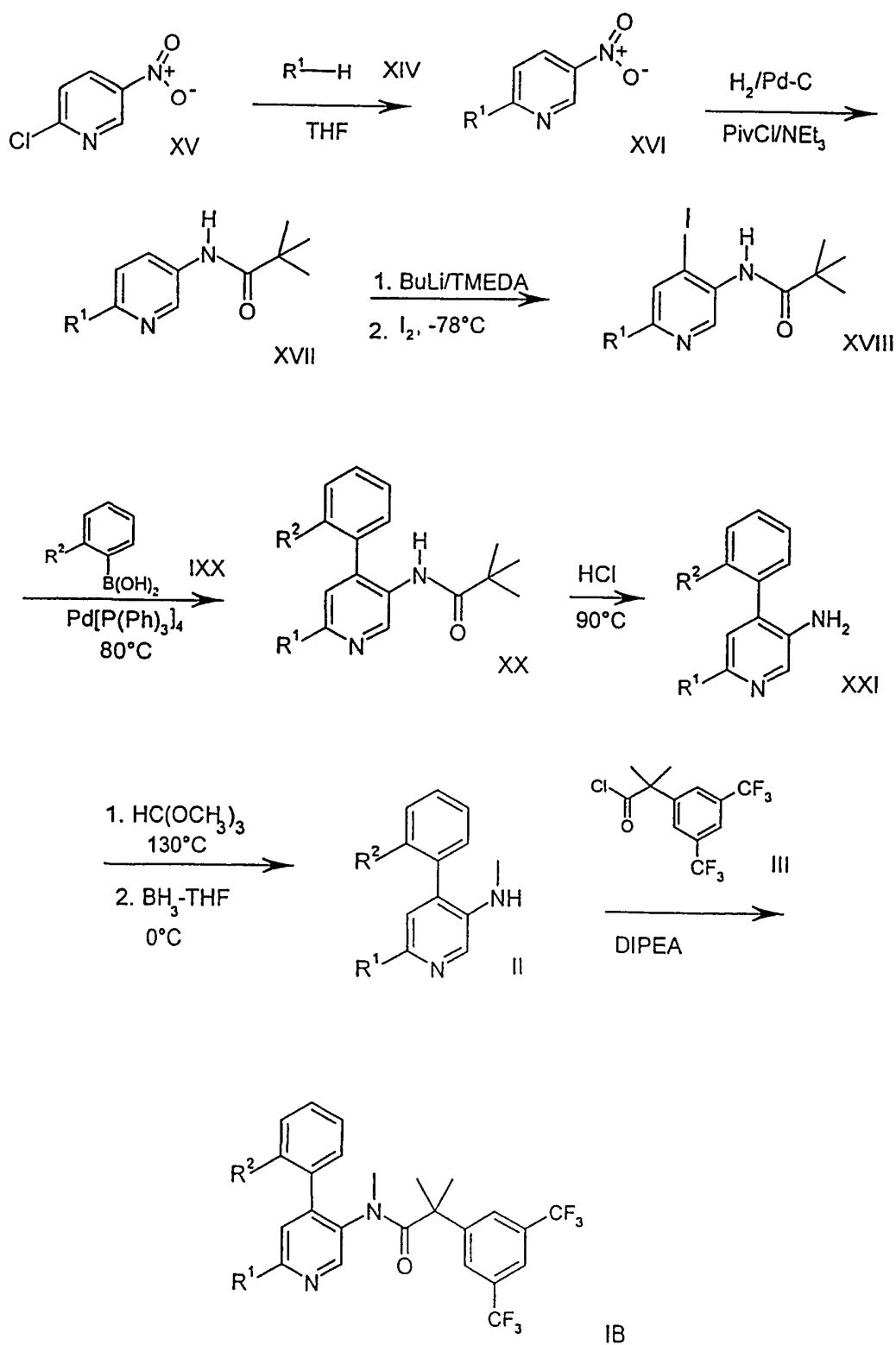
取代基的定义如上所述。

反应方案 2



取代基的定义如上所述。

反应方案 3



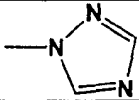
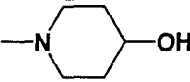
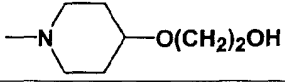
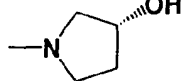
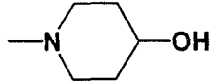
取代基的定义如上所述。

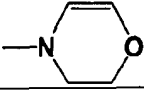
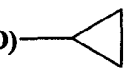
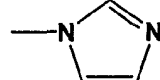
如上所述, 式 IA 和 IB 化合物及其可药用加成盐具有有价值的药理学特性。已发现本发明的化合物为神经激肽 1 (NK-1, P 物质) 受体的拮抗剂。

按照下文给出的试验研究了这些化合物。

在用人 NK₁ 受体感染(使用 Semliki 病毒表达系统)并用 [³H] P 物质(终浓度 0.6nM)放射标记的 CHO 细胞中的人 NK₁ 受体上评价试验化合物对 NK₁ 受体的亲和性。在含有 BSA (0.04%)、亮肽素(8μg/ml)、MnCl₂ (3mM) 和磷酸二肽(2μM)的 HEPES 缓冲液(50mM, pH 7.4)中进行结合试验。结合试验由 250μl 膜悬浮液(1.25 x 10⁵ 个细胞/测定管)、0.125μl 置换试剂缓冲液和 125μl [³H] P 物质组成。用至少 7 种浓度的化合物确定置换曲线。将分析试管在室温下保温 60 分钟后, 在真空下, 将试管内容物快速滤过预先用 PEI (0.3%)浸泡 60 分钟的 GF/C 过滤器, 并用 2 x 2ml HEPES 缓冲液(50mM, pH 7.4)洗涤。通过闪烁计数法测定过滤器上保留的放射性。所有分析都在至少 2 次独立的实验中一式三份地进行。

以 pKi 形式给出的所述化合物的 NK-1 受体亲和性在 8.40-9.24 的范围内。

pKi	R ¹	R ²	结构式	实施例
8.4		CH ₃	IA	1
8.87	-NH(CH ₂) ₂ OH	CH ₃	IA	2
8.91		CH ₃	IA	3
9.03		CH ₃	IA	4
9.24		CH ₃	IA	5
9.18		Cl	IA	6
9.16	-NH(CH ₂) ₂ OH	CH ₃	IB	7
9.14	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	IB	8

8.83		CH ₃	IB	9
8.6	-NHC(O)CH ₃	CH ₃	IB	10
8.71	-N(CH ₃)C(O)CH ₃	CH ₃	IB	11
8.65	-NH-C(O)- 	CH ₃	IB	12
8.87	-N(CH ₃)-C(O)- 	CH ₃	IB	13
8.65		CH ₃	IB	14

式 IA 和 IB 化合物及其可药用酸加成盐可例如以药物制剂的形式用作药物。药物制剂可例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳液或者混悬液的形式经口服给药。但也可例如以栓剂的形式通过直肠给药，或者以注射液的形式胃肠外给药。

式 IA 和 IB 化合物及其可药用酸加成盐可用药物惰性的、无机或有机赋形剂加工制成片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊。可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为例如片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的赋形剂。

软明胶胶囊的适宜赋形剂是，例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

用于生产溶液剂和糖浆的适宜赋形剂是，例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

用于注射液的适宜赋形剂是，例如水、醇类、多元醇、甘油、植物油等。

用于栓剂的适宜赋形剂是，例如天然或硬化的油、蜡、脂肪、半液体或者液体多元醇等。

此外，药物制剂可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、芳香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或者抗氧化剂。它们还可包含其它治疗学上有益的物质。

剂量可在较宽的限度内变化，但是在每个特定病例中，当然应适合于

个体需求。在口服给药或胃肠外给药的情况下，有效剂量通常为 0.01-20mg/kg/天，对于所有上述适应症，优选的剂量为 0.1-10mg/kg/天。对于体重为 70kg 的成年人，每日剂量相应地为 0.7-1400mg/天，优选 7-700mg/天。

下列实施例用来说明本发明而非限制本发明。所有的温度均以摄氏度给出。

实施例 1

N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-N-甲基-4-邻甲苯基-6-[1,2,4]三唑-1-基-烟酰胺

a) 6-氯-N-甲基-烟酰胺

向 50g (317mmol) 2-氯烟酸中在 0℃加入 230ml (3.16mol)亚硫酸氯。将混合物加热回流 2 小时，然后通过蒸馏除去过量的亚硫酸氯。将油状褐色残余物溶于 250ml 二氯甲烷。将溶液在 0℃用甲胺气体处理，直到再也观察不到放热反应。将生成的悬浮液用 1000ml 二氯甲烷/水稀释。分层，将水层用 3×300ml 二氯甲烷萃取。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩得到 53.2g (98%)浅黄色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 171 (M+H⁺, 15)。

b) 6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺

向 3.41g (20.0mmol) 6-氯-N-甲基-烟酰胺的 80ml 四氢呋喃溶液中加入 50ml (50mmol) 1M 邻甲苯基氯化镁的四氢呋喃溶液。加入完成后，将反应混合物升温至室温并搅拌 1.5 小时。将混合物再次冷却至 0℃，然后滴加 5.7ml (100mmol)乙酸和 5.1g (22mmol) 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌的 18ml 四氢呋喃溶液。加入完成后，将反应混合物升温至室温并搅拌 15 分钟。加入 30ml 2N 氢氧化钠水溶液，然后用 1 升乙酸乙酯和 200ml 水稀释。分层，将有机层用 4×250ml 2N 氢氧化钠水溶液洗涤。将合并的水层用 3×500ml 乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用饱和的氯化钠水溶液洗涤并用硫酸钠干燥。浓缩得到 5.44g 棕红色油状物。经快速柱色谱得到 2.15g (41.3%)浅黄色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 260 (M⁺, 11)。M.p. 91-93℃。

c) N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺

向 10.0g (38.4mmol) 6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺的 190ml 四氢呋喃溶液中加入 46ml 1M (46mmol) 六甲基二硅氮烷基钾的四氢呋喃溶液。30 分钟后，向生成的悬浮液中滴加 8.5ml (46mmol) 3,5-二(三氟甲基)苄基溴。加入完成后，除去冰水冷却浴并将反应混合物升温至室温。2 小时后用水终止反应。用 1M 盐酸水溶液调节混合物的 pH 至 3 并搅拌 10 分钟。用 1M 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 8，然后通过浓缩除去四氢呋喃。将含水残余物用四份二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩得到 21.4g 粗产物。经柱色谱得到 18.4g (98.5%) 白色固体状标题化合物。MS m/e (%): 485 ($[M-H]^+$, 2)。

d) N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-N-甲基-4-邻甲苯基-6-[1,2,4]三唑-1-基-烟酰胺

将 1.00g (2.05mmol) N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺和 1.42g (20.5mmol) 1,2,4-三唑的混合物在 130℃ 搅拌 36 小时。冷却至室温后，将粗品混合物通过快速色谱纯化得到 0.93g (87%) 白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 520 ($M+H^+$, 100)。

实施例 2

N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺

将 0.837g (1.72mmol) N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺和 5.0ml (83mmol) 乙醇胺的混合物在 100℃ 搅拌 48 小时。冷却至室温后，减压除去过量的乙醇胺。将残余物溶于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液的混合物。分层，将水层用两份乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩得到 0.8g 粗产物。经快速色谱分离得到 0.650g (73.9%) 白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 512 ($M+H^+$, 100)。

实施例 3

4-羟基-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

将 10.0g (20.5mmol) N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺、3.1g (31mmol) 4-羟基吡啶、10.6ml (62mmol) N-乙基二异丙基胺和 0.13g (1.0mmol) 4-(N,N-二甲基氨基)-吡啶的混合物在 140℃ 搅拌 70 小时。冷却至室温后，将残余物溶于二氯甲烷和水的混合物。分层，将水层用四份二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并浓缩得到 11.1g 粗产物。经快速色谱分离得到 9.0g (80%) 白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 552 (M+H⁺, 100), M.p. 150-152 °C.

实施例 4

4-(2-羟基-乙氧基)-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

a) 4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-乙氧基]-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

向 48mg (1.1mmol) 氢氧化钠(55%的油分散液)和 17mg (0.045mmol) 四丁基碘化铵的 4.5ml 干燥四氢呋喃悬浮液中在 0℃ 及氩气氛下滴加 0.50g (0.91mmol) 4-(2-羟基-乙氧基)-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2]联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺的 4.5ml 干燥四氢呋喃溶液。加入完成后，将反应混合物升温至室温。1 小时后，滴加 0.23ml (1.1mmol) (2-溴乙氧基)-叔丁基-二甲基硅烷。将反应混合物加热至 50℃ 并搅拌过夜。冷却至室温后，加入 5ml 水终止反应。通过加入 1M 盐酸水溶液将 pH 调节到 2。5 分钟后，将混合物用饱和碳酸钠水溶液碱化并用 3 份乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用水洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩得到 0.79g 黄色油状物。经快速色谱分离得到 0.13g (20%) 白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 710 (M+H⁺, 100).

回收得到原料(0.21g, 42%).

b) 4-(2-羟基-乙氧基)-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

向 115mg (0.162mmol) (4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-乙氧基]-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺的 3ml 干燥四氢呋喃溶液中在室温及氩气氛下加入 0.17ml (0.17mmol) 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液。搅拌过夜后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分层, 将水层用两份乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用两份水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩得到 111mg 黄色油状物。经快速色谱分离得到 59mg (61%) 白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 596 (M+H⁺, 100)。

实施例 5

(R)-N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺

按照上面描述的关于制备 4-羟基-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺的方法, 用(R)-3-吡咯烷醇代替 4-羟基吡啶得到无色无定形的块状标题化合物(具有可比收率)。

MS m/e (%): 538 (M+H⁺, 100)。

实施例 6

4'-(2-氯-苄基)-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

a) 4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺

将 8.51g (49.9mmol) 6-氯-N-甲基-烟酰胺、5.66g (54.9mmol) 4-羟基吡啶、26.1ml (150mmol) N-乙基二异丙基胺和 0.31g (2.5mmol) 4-(N,N-二甲基氨基)-吡啶的混合物加热回流过夜。冷却至室温后, 将粗品混合物转移到快速色谱柱上。洗脱得到 10.1g (86.1%) 浅黄色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 236 (M+H⁺, 100)。

b) 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺

将 10.1g (42.9mmol) 4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺、8.0g (52mmol)叔丁基二甲基氯硅烷和 6.5g (94mmol)咪唑在 90ml N,N-二甲基甲酰胺中的混合物室温搅拌过夜。用水终止反应。将生成的悬浮液用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液用 3 份水洗涤。将合并的水层用 3 份二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，浓缩并在 80℃真空干燥(0.5 毫巴)。经快速柱色谱得到 14.6g (97.3%)浅黄色固体状标题化合物。MS m/e (%): 349 (M^+ , 21)。

c) 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-4'-碘-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺

在-78℃及氩气氛下，向 500mg (1.43mmol) 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺、1.7ml (11mmol) N,N,N',N'-四甲基-乙二胺和 1.0ml (5.7mmol) 2,2,6,6-四甲基哌啶的 9.5ml 干燥四氢呋喃溶液中加入 10 分钟内滴加 7.2ml (11mmol) 1.6M 正丁基锂的己烷溶液。将生成的溶液在-78℃搅拌 30 分钟，然后升温至-20℃并在该温度下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至-78℃，然后在氩气氛下滴加 2.92g (11.5mmol)碘的 7ml 干燥四氢呋喃溶液。将生成的悬浮液在-78℃放置 2 小时，然后在 1 小时内升温至室温。将悬浮液倒入 12.4g (50.0mmol)五水合硫代硫酸钠的 50ml 冰水溶液中。将生成的黄色悬浮液用 2 × 250ml 叔丁基甲基醚萃取。将合并的有机萃取液用两份饱和氯化铵水溶液洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。经快速色谱分离得到 495mg (72.8%)灰白色无定形块状标题化合物。

MS m/e (%): 476 ($M+H^+$, 100)。

d) 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-4'-(2-氯-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺

将 480mg (1.01mmol) 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-4'-碘-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺、174mg (1.11mmol) 2-氯苯基硼酸、

6ml 二甲氧基乙烷和 1ml 2M 碳酸钠水溶液的混合物通过 3 次冻融循环脱氧。加入 60mg (0.052mmol) 四(三苯膦)钯(0)后, 将反应混合物在 90℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温, 然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液用饱和碳酸钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。经柱色谱得到 425mg (91.5%) 灰白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 460 ($M+H^+$, 100)。

e) 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-4'-(2-氯-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

按照上面描述的关于制备 N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺的方法, 用 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-4'-(2-氯-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸甲基酰胺代替 6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺得到灰白色泡沫状标题化合物(49%收率)。

MS m/e (%): 685 (M^+ , 40)。

f) 4'-(2-氯-苯基)-4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺

按照上面描述的关于制备 4-(2-羟基-乙氧基)-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺的方法, 用 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-4'-(2-氯-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺代替 4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-乙氧基]-4'-邻甲苯基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(3,5-二-三氟甲基-苄基)-甲基-酰胺得到白色固体状标题化合物(82%收率)。

MS m/e (%): 572 ($M+H^+$, 100)。

实施例 7

2-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-N-[6-(2-羟基-乙基氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺

a) 4-(5-硝基-2-吡啶基)-吗啉

向 20g (126mmol) 2-氯-5-硝基吡啶的 150ml 四氢呋喃溶液在 10 分钟内滴加 27ml (315mmol) 吗啉。将反应混合物继续回流 2 小时。冷却至室温后,真空蒸除溶剂并将残余物重新溶于 200ml 乙酸乙酯。将有机相用 200ml 1N 碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(硫酸镁)并蒸发得到 27.3g (定量)黄色固体状标题化合物。M.p. 142-143℃。

b) 2,2-二甲基-N-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-丙酰胺

向 27.3g (126mmol) 4-(5-硝基-2-吡啶基)-吗啉的 600ml 甲醇溶液中加入 2.5g 10%钯/活性炭。将反应混合物氢化(室温至约 45℃, 1 巴)直到吸收了理论量的氢气(约 3 小时)。滤出催化剂并用 100ml 甲醇洗涤两次。真空蒸发滤液得到 22.6g 紫色油状物,根据薄层色谱分析,该油状物含有约 95% 所需的苯胺衍生物。

将该粗产物溶于 240ml 四氢呋喃和 60ml 乙醚的混合物。冷却至 0℃后,一次性加入 26ml (189mmol)三乙胺。继续搅拌,同时在 10 分钟内滴加 23g (189mmol)新戊酰氯。除去冰浴并将反应混合物室温搅拌 1 小时。然后真空蒸除溶剂,将残余物悬浮在 200ml 1N 碳酸氢钠溶液中。将产物用 3 × 200ml 二氯甲烷萃取,干燥(硫酸钠)并蒸发。将固体残余物用乙酸乙酯/己烷 1:8 重结晶得到 28.6g (86%)白色结晶状标题化合物。

MS m/e (%): 264 (M+H⁺, 100)。

c) N-(4-碘-6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙酰胺

在氩气氛下将 28.4g (108mmol) 2,2-二甲基-N-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-丙酰胺和 49ml (324mmol) N,N,N',N'-四甲基乙二胺的 600ml 四氢呋喃溶液在干冰浴中冷却至-78℃。在 1 小时内,滴加 202ml (324mmol) 1.6N 正丁基锂的己烷溶液。将反应混合物升温至-35℃过夜。再次冷却至-78℃,然后在 15 分钟内滴加 37g (146mmol)碘的 60ml 四氢呋喃溶液。将干冰浴用冰浴代替,当反应混合物的温度达到 0℃时,在 10 分钟内加入 90g (363mmol) 五水合硫代硫酸钠的 250ml 水溶液。然后,加入 1000ml 乙醚并分出有机层。将水层用 500ml 二氯甲烷萃取两次,将合并的有机层干燥(硫酸镁)并

蒸发。经快速色谱得到 15.6g (37%)浅褐色油状标题化合物，其在室温下放置时形成结晶。

MS m/e (%): 389 (M^+ , 71), 358 (25), 304 (43), 57 (100).

d) 2,2-二甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-丙酰胺

将 3.50g (9.0mmol) N-(4-碘-6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-2,2-二甲基-丙酰胺、35ml 甲苯、18ml 2N 碳酸钠溶液、312mg (0.27mmol)四(三苯膦)钯(0)和 1.34g (9.9mmol)邻甲苯基硼酸的混合物在氩气氛下在 80℃加热 12 小时。冷却至室温后，分出水相并用乙酸乙酯洗涤两次。将合并的有机层用 50ml 盐水洗涤，干燥(硫酸钠)并蒸发。通过快速色谱纯化得到 3.23g (定量)白色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 354 ($M+H^+$, 100).

e) 6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基胺

将 2.93g (8.28mmol) 2,2-二甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-丙酰胺在 80ml 3N 盐酸溶液和 5ml 1-丙醇中的悬浮液加热至 90-95℃过夜。将反应混合物冷却至室温，用 3 × 20ml 乙醚洗涤并用硅藻土过滤。将滤液用 20ml 水稀释，然后在用冰冷却下通过加入 28%氢氧化钠溶液调节 pH 至 7-8。将产物用 4 × 100ml 二氯甲烷萃取。将合并的有机层用 50ml 盐水洗涤，干燥(硫酸镁)并蒸发得到 2.31g (定量)白色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 269 (M^+ , 100).

f) 甲基-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-胺

将 2.24g (8.3mmol) 6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基胺在 17ml 原甲酸三甲酯和 3 滴三氟乙酸中的溶液在 130℃加热 2 小时。将反应混合物蒸发并真空干燥 30 分钟。将残余物溶于 5ml 四氢呋喃，然后在用冰冷却下将其滴加到 630mg (16.6mmol)氢化铝锂的 20ml 四氢呋喃溶液中。将反应混合物室温搅拌 1 小时，再次冷却至 0℃并通过加入 28%盐酸溶液酸化(pH 1-2)。搅拌 5 分钟后，加入 28%氢氧化钠溶液使 pH 达到 10。将溶液用硅藻土过滤，蒸发并通过快速色谱纯化得到 1.56g (66%)白色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 283 (M^+ , 100).

g) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺

将 1.46g (5.15mmol) 甲基-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-胺和 1.32ml (7.73mmol) N-乙基二异丙基胺的 15ml 二氯甲烷溶液在冰浴中冷却并滴加 1.8g (5.67mmol) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯。将反应混合物在 35-40℃ 加热 3 小时，再次冷却至室温并与 25ml 饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌。分出有机层并将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层干燥(硫酸镁)并蒸发。将残余物通过快速色谱纯化得到 2.9g (定量)白色结晶状标题化合物。M.p. 131-132℃。

h) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(2-羟基-乙基氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺

将 1.0g (1.76mmol) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺、100mg (0.48mmol) 水合氯化铈(III)、832mg (3.87mmol) 高碘酸钠、3.5ml 四氯化碳、3.5ml 乙腈和 5.3ml 水的混合物室温搅拌 4 天。加入二氯甲烷，分出有机层并用亚硫酸氢钠溶液洗涤，用硅藻土过滤。向滤液中加入 10ml 1N 氢氧化钾溶液和 20ml 甲醇。将混合物在 40℃ 加热 1 小时，然后真空蒸除溶剂，将残余物通过快速色谱纯化得到 352mg (37%) 浅褐色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 540 (M+H⁺, 100)。

实施例 8

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-氯-苯基)-6-(2-羟基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺

按照上面描述的关于制备 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(2-羟基-乙基氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺的方法，在步骤 d) 中用 2-氯硼酸代替邻甲苯基硼酸得到浅褐色泡沫状标题化合物(具有可比产率)。

MS m/e (%): 560 (M+H⁺, 100)。

实施例 9

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺

a) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-[6-(3-氧代-吗啉-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-异丁酰胺

向 1.2g (7.1mmol) 水合氧化钨(IV) 在 50ml 四氯化碳和 50ml 水的混合物中的冰冷悬浮液中加入 9.0g (42mmol) 高碘酸钠。搅拌 30 分钟后，分出有机层，将水层用 $2 \times 10\text{ml}$ 四氯化碳萃取。将合并的有机层用硅藻土过滤，冷却至 0°C ，然后将其缓慢加入到冰冷的 2.0g (3.54mmol) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺的 20ml 四氯化碳溶液中。将混合物在 0°C 继续搅拌 15 分钟，用硅藻土过滤并蒸发。将残余物通过快速色谱纯化得到 704mg (34%) 无色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 580 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

b) (RS)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(3-羟基-吗啉-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺

向冰冷的 494mg (0.852mmol) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-[6-(3-氧代-吗啉-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-异丁酰胺的 5ml 甲醇和 5ml 四氢呋喃溶液中加入 635mg (1.70mmol) 七水合氯化铈(III)。搅拌 5 分钟后，在 2 分钟内分两次加入 64mg (1.70mmol) 硼氢化钠。在 0°C 搅拌 3 小时后，加入 1ml 丙酮并继续搅拌 10 分钟。蒸除溶剂，将残余物重新溶于乙酸乙酯，将有机相用饱和碳酸钠溶液洗涤，干燥(硫酸镁)并蒸发。将粗产物通过快速色谱纯化得到 87mg (16%) 白色结晶状标题化合物。

MS m/e (%): 582 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

c) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺

向 65mg (0.11mmol) (RS)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-[6-(3-羟基-吗啉-4-基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-N-甲基-异丁酰胺的 2ml 氯仿溶液中加入几滴 2.3N 盐酸的乙醚溶液。室温搅拌 2 小时后，将有机层用饱和碳酸钠溶液洗

涂,干燥(硫酸镁)并蒸发。将残余物通过快速色谱纯化得到 47mg (75%)白色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 564 ($M+H^+$, 100)。

实施例 10

N-(6-乙酰基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺

a) N2-苄基-N5-甲基-4-邻甲苯基-吡啶-2,5-二胺

按照上面描述的关于合成甲基-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-胺的方法制备标题化合物。

MS m/e (%): 304 ($M+H^+$, 100)。

b) 苄基-(5-甲基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基甲酸苄酯

向 2.03g (6.7mmol) N2-苄基-N5-甲基-4-邻甲苯基-吡啶-2,5-二胺在 100ml 二氯甲烷和 40ml N-乙基二异丙基胺中的溶液于 0℃下滴加 2.1ml (14.09mmol) 氯甲酸苄酯的 50ml 二氯甲烷溶液。室温搅拌 2 小时后,将反应混合物用水(2×50ml)、盐水(50ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并蒸发。将残余物进行色谱分离得到 2.36g (80%)浅褐色结晶状标题化合物。M.p. 110-112℃。

MS m/e (%): 438 ($M+H^+$, 100)。

c) 苄基-(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基甲酸苄酯

向 1.075g (2.5mmol)苄基-(5-甲基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基甲酸苄酯在 10ml 二氯甲烷和 1ml N-乙基二异丙基胺中的溶液于 0℃下滴加 1.15g (3.5mmol) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰氯的 2ml 二氯甲烷溶液并将混合物室温搅拌 3 小时。将溶液用水(20ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)和盐水(20ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并蒸发。将残余物进行色谱分离得到 1.15g (62%)黄色油状标题化合物。

MS m/e (%): 720 ($M+H^+$, 100)。

d) N-(6-苄基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺

向 973mg (1.35mmol) 苄基-(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基甲酸苄酯在 13ml 甲醇和 1ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中加入 40mg 10% 钯/活性炭并将混合物氢化(室温, 1 巴)1 小时。滤出催化剂, 蒸发滤液得到 795mg (定量)黄色油状标题化合物。

MS m/e (%): 586 (M+H⁺, 100)。

e) N-(6-氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺

将 750mg (1.28mmol) N-(6-苄基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺在 25ml 5N 盐酸的乙醇溶液中的溶液蒸发至干, 然后将残余物溶于 30ml 甲醇并在 60mg 10% 钯/活性炭的存在下氢化(室温, 10 巴)20 小时。滤出催化剂并蒸除溶剂, 将残余物溶于 30ml 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次并干燥(硫酸镁)。蒸发溶液得到 514mg (81%)浅褐色结晶状标题化合物。

MS m/e (%): 496 (M+H⁺, 100)。

f) N-(6-乙酰基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺

向 100mg (0.20mmol) N-(6-氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺的 3ml 二氯甲烷溶液中加入 27mg (0.21mmol) N-乙基二异丙基胺和 70mg (0.69mmol) 乙酸酐。搅拌过夜后, 蒸除溶剂并将残余物通过快速色谱纯化得到 100mg (92%)白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 537 (M⁺, 68), 282 (100)。

实施例 11

N-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺

向 60mg (0.11mmol) N-(6-乙酰基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺的 2ml 四氢呋喃溶液中在室温及氩气氛下滴加 0.13ml (0.12mmol) 1M 六甲基二硅氮烷基钾的四氢呋喃溶液。在

室温下继续搅拌 1 小时并加入 17mg (0.12mmol)碘甲烷。搅拌过夜后，蒸除溶剂并将残余物通过快速色谱纯化得到 40mg (65%)白色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 574 (M+Na⁺, 17), 552 (M+H⁺, 100).

实施例 12

环丙烷甲酸(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-酰胺

向 100mg (0.20mmol) N-(6-氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺的 3ml 二氯甲烷溶液中加入 2ml 吡啶和 23mg (0.22mmol)环丙烷甲酰氯。室温搅拌 2 天后，真空蒸除溶剂并将残余物通过快速色谱纯化得到 61mg (54%)白色固体状标题化合物。

MS m/e (%): 586 (M+Na⁺, 25), 564 (M+H⁺, 100).

实施例 13

环丙烷甲酸(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-甲基-酰胺

按照上面描述的关于制备 N-[6-(乙酰基-甲基-氨基)-4-邻甲苯基-吡啶-3-基]-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺的方法，用环丙烷甲酸(5-{[2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙酰基]-甲基-氨基}-4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-酰胺代替 N-(6-乙酰基氨基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-异丁酰胺以可比收率得到白色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 600 (M+Na⁺, 22), 578 (M+H⁺, 100).

实施例 14

2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-(6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-N-甲基-异丁酰胺

a) 6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基胺

按照上面描述的关于制备 6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基胺的方法(实施例 7, 步骤 e)), 在步骤 a) 中用咪唑代替吗啉得到浅褐色泡沫状标题化合物。

MS m/e (%): 251 ($M+H^+$, 100).

b) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-(6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺

按照上面描述的关于制备 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-甲基-N-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺的方法(实施例 7, 步骤 g)), 用 6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基胺代替甲基-(6-吗啉-4-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-胺得到黄色结晶状标题化合物。

MS m/e (%): 532 (M^+ , 100).

c) 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-(6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-N-甲基-异丁酰胺

按照上面描述的关于制备 N-(3,5-二-三氟甲基-苄基)-6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺的方法(实施例 1, 步骤 c)), 用 2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N-(6-咪唑-1-基-4-邻甲苯基-吡啶-3-基)-异丁酰胺代替 6-氯-N-甲基-4-邻甲苯基-烟酰胺并用碘甲烷代替 3,5-二(三氟甲基)苄基溴得到白色结晶状标题化合物。

MS m/e (%): 547 ($M+H^+$, 100).

实施例 A

以常规方式制备具有如下组成的片剂:

	mg/片
活性物质	5
乳糖	45
玉米淀粉	15
微晶纤维素	34
硬脂酸镁	1
片重	100

实施例 B

制备具有如下组成的胶囊剂:

	mg/胶囊
活性物质	10
乳糖	155
玉米淀粉	30
滑石	5

胶囊填充重量 200

将活性物质、乳糖和玉米淀粉首先在搅拌机中混合,然后在粉碎机中混合。将该混合物返回至搅拌机中,向其中加入滑石并充分混合。用机器将该混合物填充到硬明胶胶囊中。

实施例 C

制备具有如下组成的栓剂:

	mg/栓剂
活性物质	15
栓剂基质	1285
总共	1300

将栓剂基质在玻璃容器或钢容器中融化,充分混合并冷却至 45℃。然后,向其中添加粉碎成细粉的活性物质并搅拌至活性物质完全分散。将该混合物倒入适当大小的栓剂模具中,使其冷却,然后从模具中取出栓剂,并独立包装在蜡纸或金属箔中。