

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 211/16 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03820417.7

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100338037C

[22] 申请日 2003.8.19 [21] 申请号 03820417.7

[30] 优先权

[32] 2002.8.26 [33] US [31] 10/228,869

[86] 国际申请 PCT/KR2003/001665 2003.8.19

[87] 国际公布 WO2004/018423 英 2004.3.4

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.28

[73] 专利权人 SK 株式会社

地址 韩国首尔

[72] 发明人 崔容汶 金用吉 刘镇旭 白恩娥

朴天应 徐晟墉 郑求民 许 峻

[56] 参考文献

EP0202164A1 1986.11.20

CN1145618A 1997.3.19

审查员 张春艳

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈剑华

权利要求书 6 页 说明书 44 页

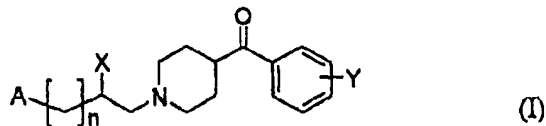
[54] 发明名称

新的苯甲酰基哌啶化合物

[57] 摘要

本发明涉及外消旋的或对映体富集的 O-氨基甲酰基、烷氧基、吡咯或碳酸酯的苯甲酰基哌啶化合物，及其药学可用的盐。本发明涉及包含有效量的外消旋的或对映体富集的苯甲酰基哌啶化合物的、用以治疗中枢神经系统疾病如精神病和认知障碍的组合物，以及治疗哺乳动物的中枢神经系统疾病的方法。同时，本发明还涉及该组合物的制备方法。

1. 由以下结构式 (I) 表示外消旋的或对映体富集的苯甲酰基哌啶化合物及其药学上接受的盐:



式中:

n 为 0;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基; 噻吩基; 萘基; 吡啶基; 以及喹啉基;

或者

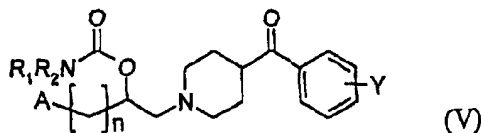
n 为 1-2 的整数;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基; 噻吩基; 萘基; 吡啶基; 以及喹啉基;

X 选自 O-氨基甲酰基、咪唑、三唑、四唑和碳酸酯;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基。

2. 由以下结构式 (V) 表示的外消旋的或对映体富集的 O-氨基甲酰基苯甲酰基哌啶化合物及其药学上接受的盐:



式中,

n 为 0;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基; 以及萘基;

或者

n 为 1-2 的整数;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基; 以及萘基;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基;

R₁ 和 R₂ 相同或不同, 独立地选自氢、甲氧基、苄基、以及 5-7 元的脂族环状化合物。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯。

4. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(S)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯。

5. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(R)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯。

6. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是氨基甲酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯。

7. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是氨基甲酸 1-(3,4-二氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯。

8. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是苄基-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯。

9. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(3-硝基-苯基)-乙酯。

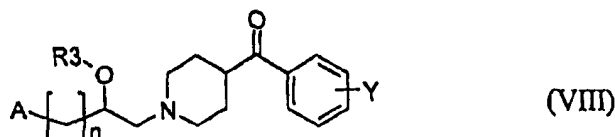
10. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯。

11. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是氨基甲酸 1-[4-(4-

氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯。

12. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是氨基甲酸 Azepane-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯。

13. 由以下结构式 (VIII) 表示外消旋的或对映体富集的烷氧基苯甲酰基哌啶化合物及其药学上接受的盐:



式中,

n 为 0;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基、苯基; 噻吩基; 萘基; 吡啶基; 以及喹啉基;

或者

n 为 1-2 的整数;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基、苯基; 噻吩基; 萘基; 吡啶基; 以及喹啉基;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基;

R₃ 选自具有 5-7 个碳原子的脂族环状化合物、以及苄基。

14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

15. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

16. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(R)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

17. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

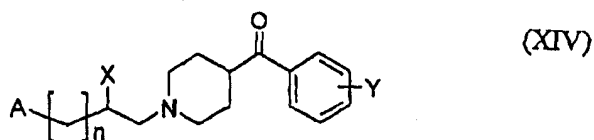
18. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

19. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

20. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(S)-{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

21. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是{1-[2-乙氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

22. 由以下结构式 (XIV) 表示外消旋的或对映体富集的吡咯苯甲酰基哌啶化合物及其药学上接受的盐:



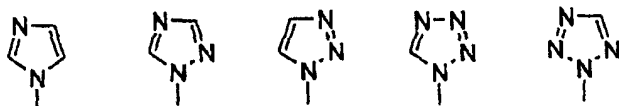
式中,

n 为 0-2 的整数;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基; 以及萘基;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基;

X 是具有以下通式 (XII) 的咪唑、三唑或四唑部分:

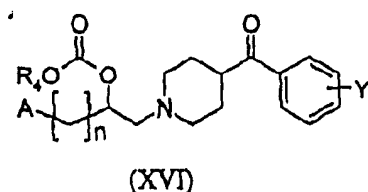


(XII)

23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

24. 如权利要求 22 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是{1-[2-(3,4-二甲基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

25. 由以下结构式 (XVI) 表示外消旋的或对映体富集的碳酸酯苯甲酰基哌啶化合物及其药学上接受的盐:



式中,

n 为 0;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基和三氟甲基;

或者

n 为 1-2 的整数;

A 选自未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基和三氟甲基;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基;

R₄ 选自具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基、苯基和苄基。

26. 如权利要求 25 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是碳酸 1-(4-乙基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯甲酯。

27. 如权利要求 25 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物是碳酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-异丙酯异丙酯。

28. 一种药物组合物, 它包含有效量的如权利要求 1 所述的由通式 (I) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物, 用以治疗精神病和认知障碍。

29. 一种药物组合物, 它包含有效量的如权利要求 2 所述的由通式 (V) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物, 用以治疗精神病和认知障碍。

30. 一种药物组合物, 它包含有效量的如权利要求 13 所述的由通式 (VIII) 表

示的外消旋的或对映体富集的化合物，用以治疗精神病和认知障碍。

31. 一种药物组合物，它包含有效量的如权利要求 22 所述的由通式 (XIV) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物，用以治疗精神病和认知障碍。

32. 一种药物组合物，它包含有效量的如权利要求 25 所述的由通式 (XVI) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物，用以治疗精神病和认知障碍。

33. 权利要求 1 的由通式 (I) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物在制备用于治疗哺乳动物的精神病和认知障碍的药物中的应用。

34. 权利要求 2 的由通式 (V) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物在制备用于治疗哺乳动物的精神病和认知障碍的药物中的应用。

35. 权利要求 13 的由通式 (VIII) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物在制备用于治疗哺乳动物的精神病和认知障碍的药物中的应用。

36. 权利要求 22 的由通式 (XIV) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物在制备用于治疗哺乳动物的精神病和认知障碍的药物中的应用。

37. 权利要求 25 的由通式 (XVI) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物在制备用于治疗哺乳动物的精神病和认知障碍的药物中的应用。

新的苯甲酰基哌啶化合物

技术领域

本发明总地涉及外消旋的或对映体富集的苯甲酰基哌啶化合物及其药学可用的盐，包含有效量的外消旋的或对映体富集的苯甲酰基哌啶化合物的、用以治疗中枢神经系统疾病的组合物，以及治疗哺乳动物的中枢神经系统疾病的方法。更具体地说，本发明涉及外消旋的或对映体富集的 O-氨基甲酰基、烷氧基、吡咯或碳酸酯的苯甲酰基哌啶化合物及其药学可用的盐，用以治疗中枢神经系统疾病如精神病和认知障碍。同时，本发明还涉及它的制备方法。

背景技术

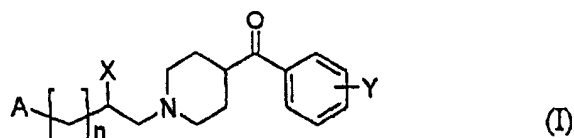
许多报道已公开，苯甲酰基哌啶化合物可有效地用于控制各种中枢神经系统（CNS）疾病，尤其是作为抗精神病药和止痛药。

美国专利 No. 4,812,456 公开了 1-[正-(2-烷硫基-10H-吩噻嗪-10-基)烷基]-4-苯甲酰基哌啶，美国专利 No. 5,114,936 公开了 6,7-二氢-3-苯基-1,2-苯并异噁唑-4(5H)-酮和醇。发现这些化合物可很有效地用作治疗 CNS 疾病的治疗药物，如抗精神病药和止痛药。

已经不断积极研究和开发以将苯甲酰基哌啶化合物应用于 CNS 疾病的治疗的主动。

发明内容

本发明的主要目的是提供由以下结构式 (I) 表示外消旋的或对映体富集的苯甲酰基哌啶化合物及其药学可接受的盐：



式中：

n 为 0;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基; 噻吩基; 萘基; 吡啶基; 以及喹啉基;

或者

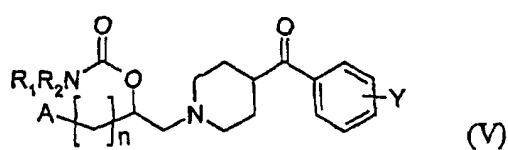
n 为 1-2 的整数;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基; 噻吩基; 萘基; 吡啶基; 以及喹啉基;

X 选自 O-氨基甲酰基、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基、咪唑、三唑、四唑和碳酸酯;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基。

更具体地说, 本发明的由上述通式 (I) 表示的苯甲酰基哌啶化合物包含由以下结构式 (V)、(VIII)、(XIV) 和 (XVI) 表示的外消旋的或对映体富集的化合物:



式中,

n 为 0;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基; 以及萘基;

或者

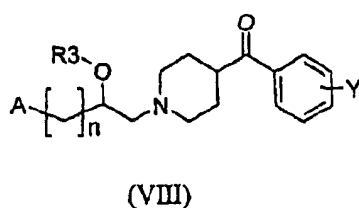
n 为 1-2 的整数;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基, 所述取代基

选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基；以及萘基；

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基；

R1 和 R2 可以相同或不同，独立地选自氢、甲氧基、苄基、以及 5-7 元的脂族环状化合物；



式中，

n 为 0；

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基，所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基；噻吩基；萘基；吡啶基；以及喹啉基；

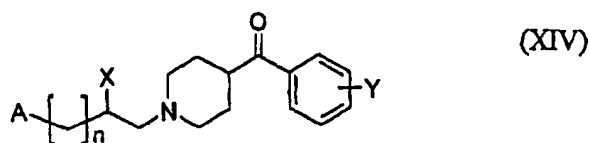
或者

n 为 1-2 的整数；

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基，所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基；噻吩基；萘基；吡啶基；以及喹啉基；

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基；

R3 选自具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 5-7 个碳原子的脂族环状化合物、以及苄基；



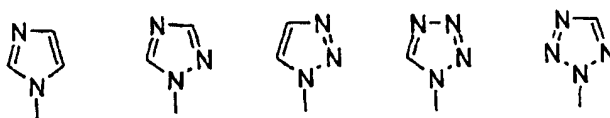
式中,

n 为 0-2 的整数;

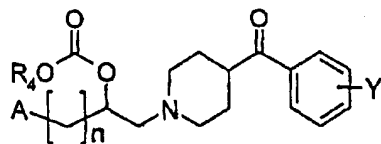
A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基; 以及萘基;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基;

X 是具有以下通式 (XII) 的咪唑、三唑或四唑部分:



(XII)



(XVI)

式中,

n 为 0;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基和三氟甲基;

或者

n 为 1-2 的整数;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或

支链烷氧基、硝基、氰基和三氟甲基；

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基；

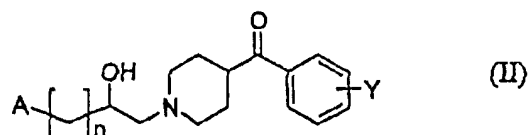
R4 选自具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基、苯基和苄基。

本发明的另一个目的是提供一种包含有效量的由上述结构式 (I) 表示的外消旋的或对映体富集的苯甲酰基哌啶化合物（具体是，由上述结构式 (V)、(VIII)、(XIV) 和 (XVI) 表示的化合物）的、用以治疗中枢神经系统疾病如精神病和认知障碍的药物组合物。

本发明的再一个目的是提供一种通过向需要精神病和认知治疗的哺乳动物施用有效量的由上述结构式 (I) 表示的外消旋的或对映体富集的苯甲酰基哌啶化合物（具体是，由上述结构式 (V)、(VIII)、(XIV) 和 (XVI) 表示的化合物）及其药学可接受的载体，来治疗哺乳动物的中枢神经系统疾病如精神病和认知障碍的方法。

具体实施方式

根据本发明，可通过以下步骤由以下结构通式 (II) 表示的氨基醇化合物来制备由结构式 I 表示的化合物及其药学可接受的盐：



式中，

n 为 0；

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基，所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基；噻吩基；萘基；吡啶基；以及喹啉基；

或者

n 为 1-2 的整数；

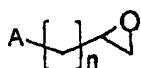
A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基，所述取代基

选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基和苯基；噻吩基；萘基；吡啶基；以及喹啉基；

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基。

以下，将详细地描述制备由结构式 (II) 表示的氨基醇化合物的方法。

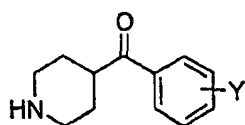
使由以下结构式 (III) 表示环氧化物



(III)

(式中, n 和 A 如上文中所定义)

与由以下结构式 (IV) 表示的苯甲酰基哌啶



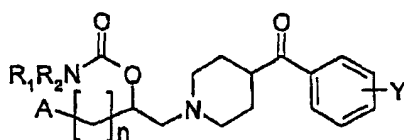
(IV)

(式中, Y 如上文中所定义)

反应, 合成由结构式 (II) 表示的氨基醇化合物。

应当注意, 产物 (I、II、V、VIII、XIV 和 XVI) 的立体化学仅由原料 (III) 来确定; 具有 (S)-对映体的原料 (III) 只产生具有 (S)-对映体的产物, 具有 (R)-对映体的原料 (III) 只产生具有 (R)-对映体的产物。

以下, 将详细地描述制备由以下结构通式 (V) 表示的 O-氨基甲酰基苯甲酰基哌啶化合物的方法:



(V)

式中,

n 为 0;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、

卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基；以及萘基；

或者

n 为 1-2 的整数；

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基，所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基；以及萘基；

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基；

R1 和 R2 可以相同或不同，独立地选自氢、甲氧基、苄基、以及 5-7 元的脂族环状化合物。

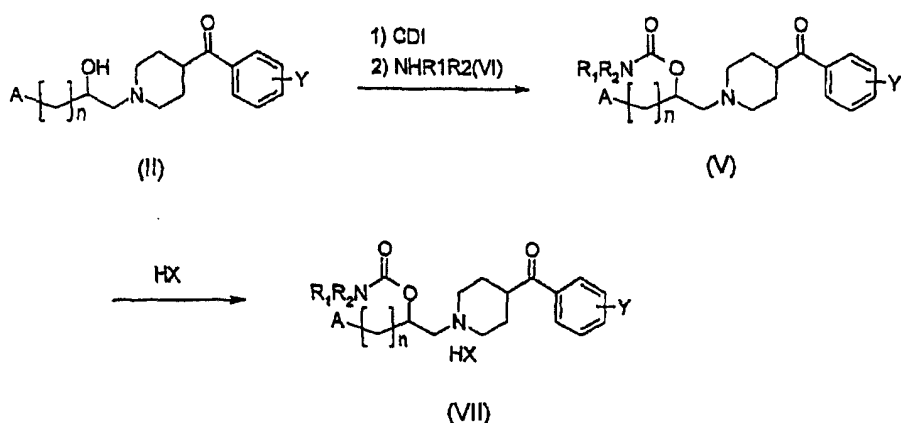
通过使由结构通式 (II) 表示的氨基醇与 1,1'-羰基二咪唑反应，然后与由以下结构通式 (VI) 表示的胺碱 (amine base) 反应，制备由结构通式 (V) 表示的 O-氨基甲酰基苯甲酰基哌啶化合物：



式中，R1 和 R2 如上文中所定义。

该步骤概括在以下反应流程 I 中：

反应流程 I

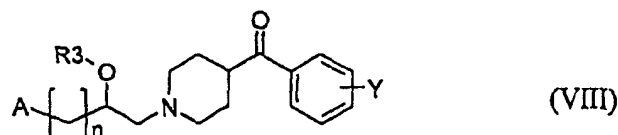


反应流程 I 中描述的反应条件详述如下。对于从化合物(II)转化为化合物(V)，原料 (II) 的浓度约为 0.005-0.1mol，还有约为 2.0-3.0 当量的 1,1'-羰基二咪唑。较佳地，该反应在 10-30℃ 的温度下进行。不进行提纯，在 10-30℃ 用 1-1,000 当量由

通式(VI)表示的胺碱处理所得的中间体,得到通式(V)的化合物。对于该甲氨酰化作用,可使用醚溶剂如二乙醚和四氢呋喃,卤代烃溶剂如二氯甲烷和氯仿,或者它们的混合物。

在反应流程I中,HX表示能与碱性氮原子形成药学可用的盐的酸。用于从化合物(V)制备化合物(VII)的无水酸的具体的例子包括:盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、苯甲酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、马来酸、天冬氨酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、羟甲磺酸和羟乙磺酸等。另外的酸可参阅“药用盐”(J. Pharm. Sci., 1977; 66(1): 1-19)。该制备在反应介质中进行,所述反应介质的例子有醚溶剂如四氢呋喃,醇溶剂如甲醇,酯溶剂如乙酸乙酯,卤代烃溶剂,以及它们的混合物。推荐使用醚溶剂(包括,乙醚、丙醚、异丙醚、丁醚、异丁醚)作为附加的溶液。化合物(V)的浓度在约0.01-5mol的数量级。

以下,将详细地描述制备由以下结构通式(VIII)表示的烷氧基苯甲酰基哌啶化合物的方法:



式中,

n 为 0;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基,所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基、苯基;噻吩基;萘基;吡啶基;以及喹啉基;

或者

n 为 1-2 的整数;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基,所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲磺酰基、苯基;噻吩基;萘基;吡啶基;以及喹啉基;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基；

R3 选自具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 5-7 个碳原子的脂族环状化合物、以及苄基。

通过使由结构通式 (II) 表示的氨基醇与甲磺酰氯和三乙胺反应，然后再与由以下结构通式 (IX) 表示的醇反应，制备由结构通式 (VIII) 表示的烷氧基苯甲酰基哌啶化合物：



式中，R3 如上文中所定义。

另一种将氨基醇化合物 (II) 转化为结构通式 (VIII) 的烷氧基苯甲酰基哌啶化合物（式中，A 是苯氧基）的方法是，使由结构通式 (II) 表示的氨基醇与氢化钠反应，然后与由以下结构通式 (X) 表示的烷基卤反应，制备由结构通式 (VIII) 表示的烷氧基苯甲酰基哌啶化合物：

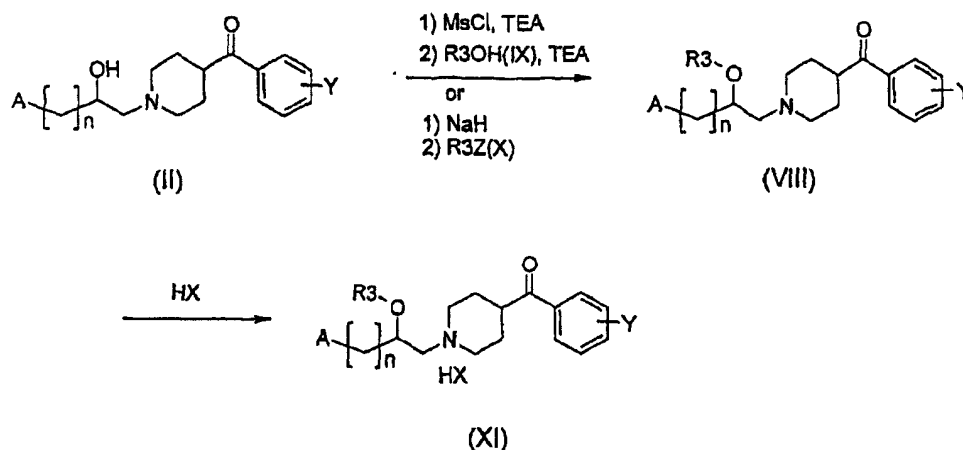


式中，Z 是卤原子，如氯、溴或碘。

可通过用溶液中的无水酸处理烷氧基苯甲酰基哌啶化合物 (VIII) 来制备其药学可接受的盐，无需进一步提纯。

该步骤概括在以下反应流程 II 中：

反应流程 II



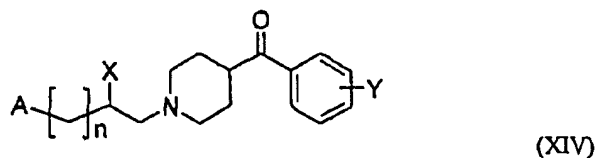
反应流程 II 中描述的反应条件详述如下。对于从化合物(II)转化为化合物(V)，

原料(II)的浓度约为 0.005-0.1mol, 还有约为 3.0-4.0 当量的甲磺酰氯和约为 3.0-4.0 当量的三乙胺。较佳地, 该反应在 0-30℃ 的温度下进行。不进行提纯, 在 30-90℃ 用 1-1,000 当量由通式 (IX) 表示的醇处理所得的中间体, 得到通式 (VIII) 的化合物。对于该烷基化作用, 可使用醚溶剂如二乙醚和四氢呋喃, 卤代烃溶剂如二氯甲烷和氯仿, 醇溶剂如甲醇、乙醇和丙醇, 或者它们的混合物。

对于另一种从化合物 (II) 转化为化合物 (VIII) (式中, A 是苯氧基) 的方法, 原料 (II) 的浓度约为 0.01-0.1mol, 还有约为 1.0-2.0 当量的氢化钠。用 1.0-2.0 当量由通式 (X) 表示的烷基卤处理所述混合物。较佳地, 该反应在 0-20℃ 的温度下进行。对于该烷基化作用, 可使用醚溶剂如二乙醚和四氢呋喃, 卤代烃溶剂如二氯甲烷和氯仿, 或者它们的混合物。

在反应流程 II 中, HX 表示能与碱性氮原子形成药学可用的盐的酸。

以下, 将详细地描述制备由结构通式 (XIV) (式中, X 是具有以下结构通式 (XII) 的咪唑、三唑或四唑部分) 表示的吡咯苯甲酰基哌啶化合物的方法:



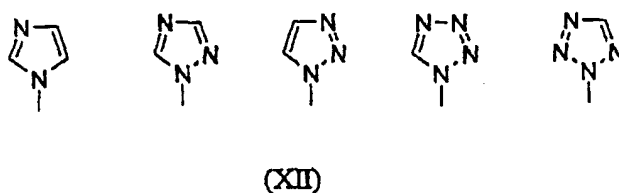
式中,

n 为 0-2 的整数;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基和三氟甲基; 以及萘基;

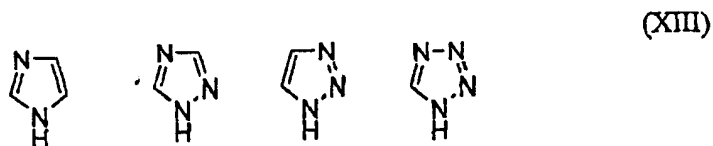
Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基;

X 是具有以下结构通式 (XII) 的咪唑、三唑或四唑部分:



通过使由结构通式 (II) 表示的氨基醇与甲磺酰氯和三乙胺反应, 然后与由以

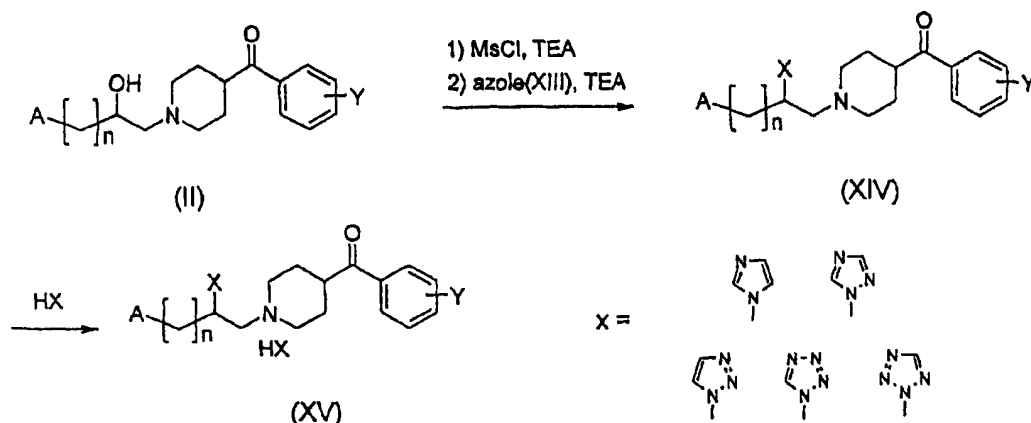
下结构通式 (XIII) 表示的吡咯反应, 制备由结构通式 (XIV) (式中, X 是具有以下结构通式 (XII) 的咪唑、三唑或四唑部分) 表示的吡咯苯甲酰基哌啶化合物:



可通过用溶液中的无水酸处理吡咯苯甲酰基哌啶化合物来得到所述药学可接受的盐, 无需进一步的提纯。

该步骤概括在以下反应流程 III 中:

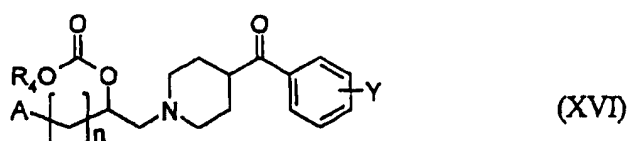
反应流程 III



反应流程 III 中描述的反应条件详述如下。对于从化合物 (II) 转化为化合物 (XIV) (式中, X 是具有结构通式 (XII) 的咪唑、三唑或四唑部分), 原料 (II) 的浓度约为 0.005-0.1mol, 还有约为 1.0-3.0 当量的甲磺酰氯和约为 1.0-3.0 当量的三乙胺。较佳地, 该反应在 0-30℃ 的温度下进行。不进行提纯, 在 30-90℃ 用 3-4 当量由通式 (XIII) 表示的吡咯处理所得的中间体, 得到通式 (XV) 的化合物。对于该反应, 可使用醚溶剂如二乙醚和四氢呋喃, 卤代烃溶剂如二氯甲烷和氯仿, 或者它们的混合物。

在反应流程 III 中, HX 表示能与碱性氮原子形成药学可用的盐的酸。

以下, 将详细地描述制备由以下结构通式 (XVI) 碳酸酯苯甲酰基哌啶化合物的方法:



式中,

n 为 0;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基和三氟甲基;

或者

n 为 1-2 的整数;

A 选自可被一个或多个相同或不同的取代基取代的苯基或苯氧基, 所述取代基选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、硝基、氰基和三氟甲基;

Y 选自氢、卤素、具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、以及具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基;

R₄ 选自具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基、苯基、以及苄基。

通过使由结构通式 (II) 表示的氨基醇与 1,1'-羰基二咪唑反应, 然后与由以下结构通式 (XVII) 表示的醇反应, 制备由结构通式 (XVI) 表示的碳酸酯苯甲酰基哌啶化合物:

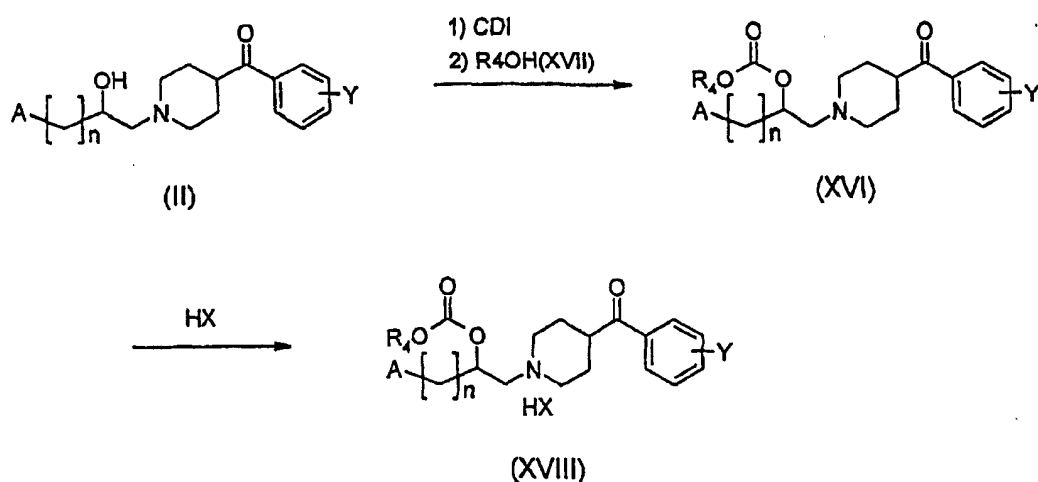


式中, R₄ 如上文中所定义。

可通过用溶液中的无水酸处理碳酸酯苯甲酰基哌啶化合物来得到其药学可接受的盐, 无需进一步的提纯。

该步骤概括在以下反应流程 IV 中:

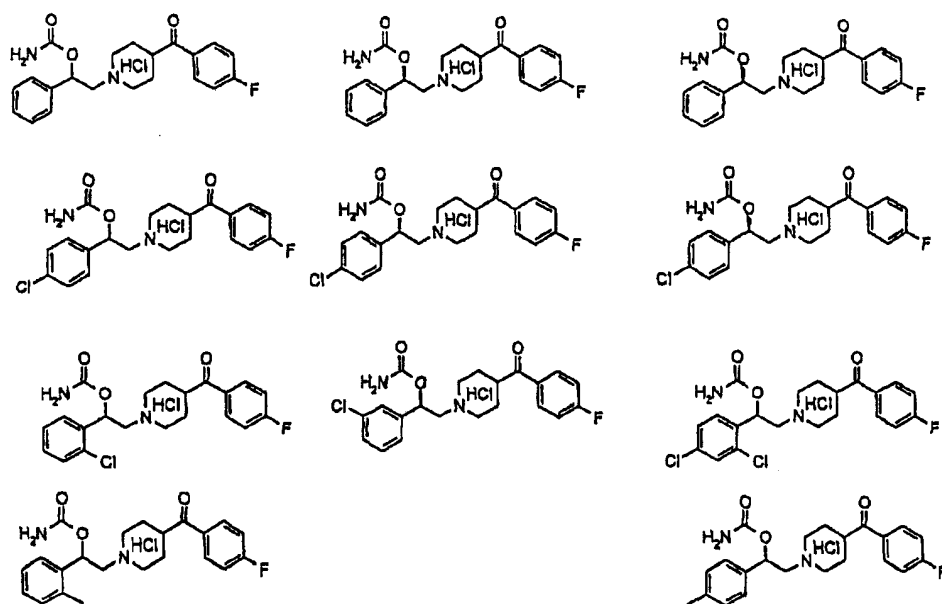
反应流程 IV

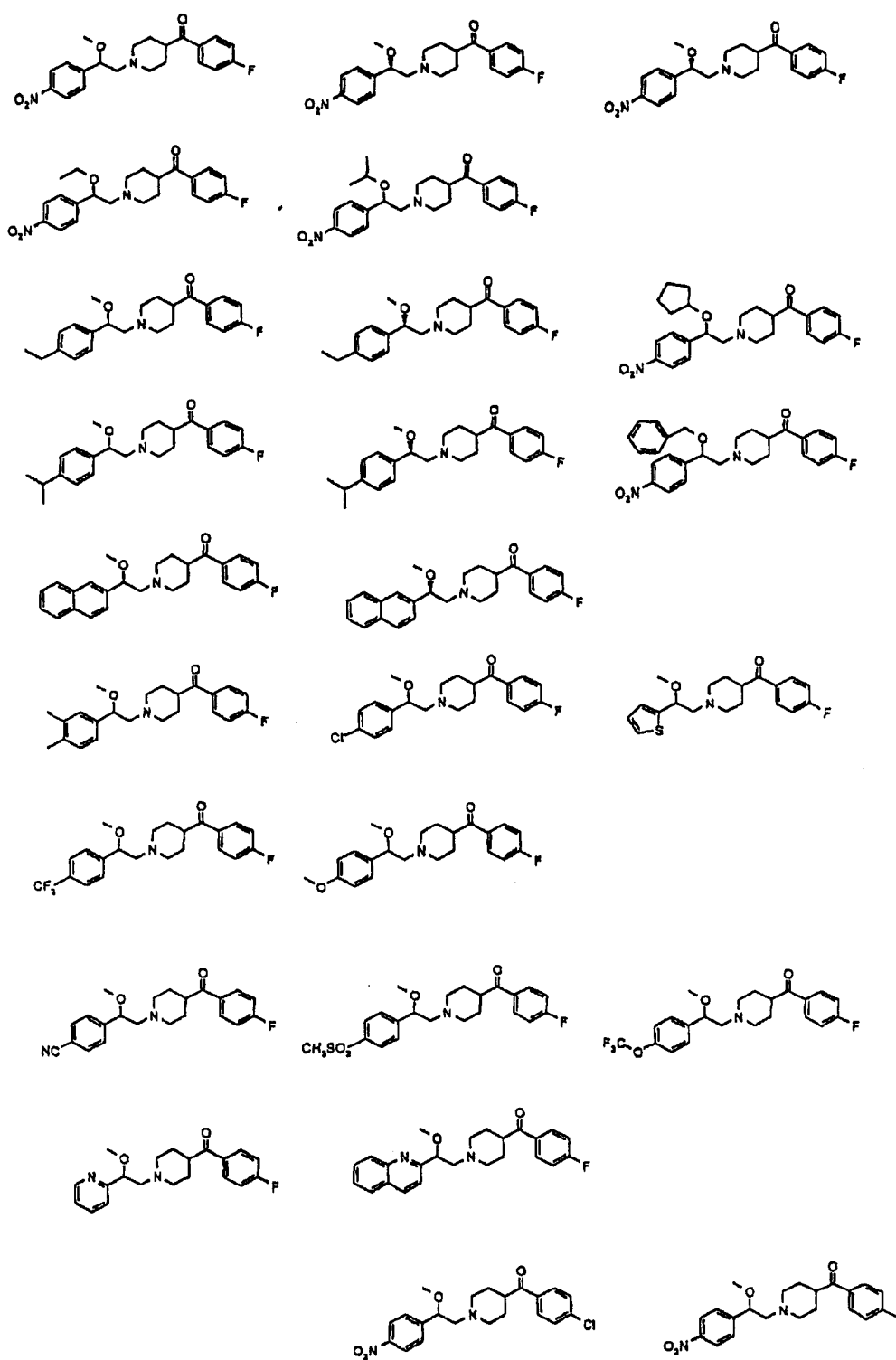


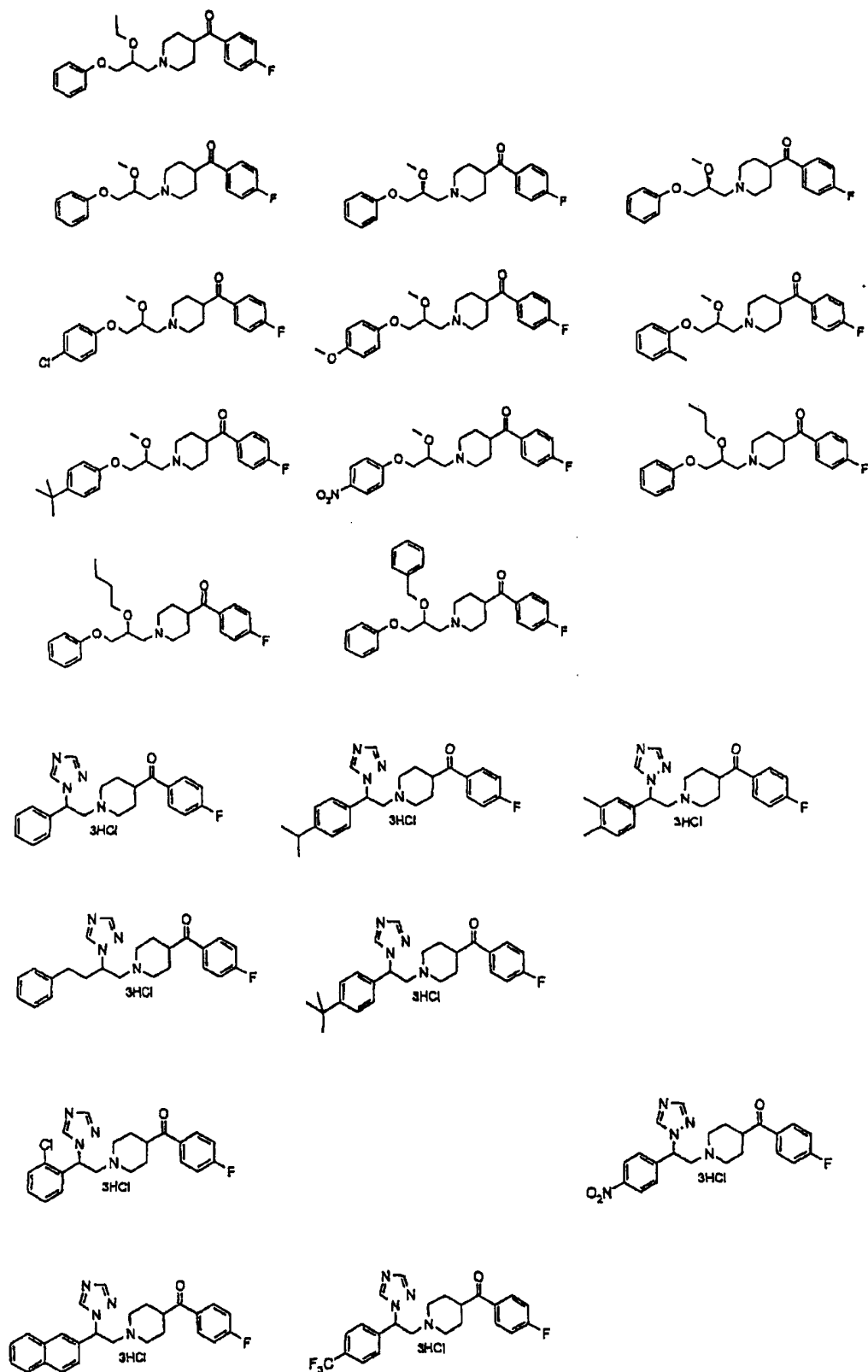
反应流程 IV 中描述的反应条件详述如下。对于从化合物 (II) 转化为化合物 (XVI)，原料 (II) 的浓度约为 0.005-0.1mol，还有约为 2.0-3.0 当量的 1,1'-羰基二咪唑。较佳地，该反应在 10-30℃ 的温度下进行。不进行提纯，在 10-30℃ 用 1-1,000 当量由通式 (XVII) 表示的醇处理所得的中间体，得到通式 (XVI) 的化合物。对于该羰基化作用，可使用醚溶剂如二乙醚和四氢呋喃，卤代烃溶剂如二氯甲烷和氯仿，或者它们的混合物。

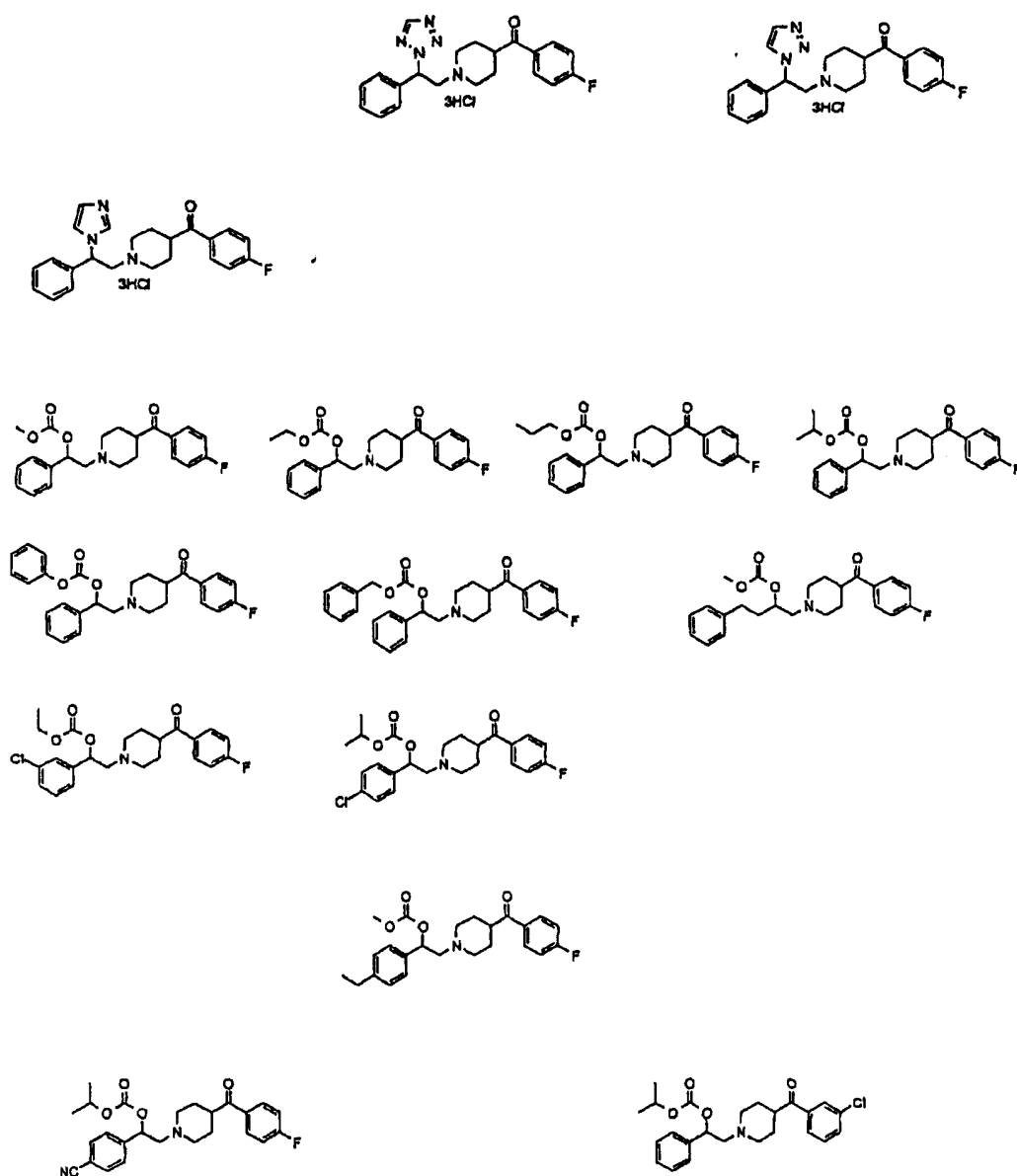
在反应流程 IV 中，HX 表示能与碱性氮原子形成药学可用的盐的酸。

流程 I、II、III 和 IV 中的化合物 (I)、(V)、(VIII)、(XIV) 和 (XVI) 的有代表性的例子包括以下结构：









本发明包括治疗哺乳动物的精神病和认知障碍的方法，它包括向需要精神病和认知治疗的哺乳动物施用具有由结构式 (I)、(V)、(VIII)、(XIV) 和 (XVI) 表示的化合物的组合物。

这一活性通过防攀登行为试验，即，用于抑制由小鼠中的阿朴吗啡引起的攀登行为的试验来测定。将指定量的试验化合物通过腹膜或口服注入到几组 ICR CD 疲劳的雄性小鼠（体重：20-25g；一组：6 只小鼠）中，并将每只小鼠装入直径为 12cm、高为 14cm、具有沿四周垂直安装及排列的间隔 1cm 的金属小柱（各柱的直径为 2mm）的单独的柱形笼中。

在需要筛选剂量为 0.1-60mg/kg 的阿朴吗啡之前，将要用于测试抗精神病活性的化合物以不同的时间间隔（例如，30 分钟、60 分钟等）通过腹膜或口服注入。

对于攀登的评价，根据以下攀登等级，在施用阿朴吗啡之后于 10、20 和 30 分钟取三个读数：

记分	评价
0	所有的爪子都在地上
1	一个爪子抓住笼子的小柱
2	两个爪子抓住笼子的小柱
3	三个爪子抓住笼子的小柱
4	所有四个爪子都抓住笼子的小柱

丢弃在注入阿朴吗啡之前持续攀登的小鼠。

在阿朴吗啡充分释放所引起的攀登的情况下，这些小鼠在较长的一段时间内附着在笼壁上，多少有些静止。相比之下，仅受马达刺激而引起的攀登通常仅持续几秒钟。

单独统计小鼠的攀登记分（最高分：3 个读数，12/只小鼠），对照组（腹膜注射载体-皮下注射阿朴吗啡）的总分设为 100%。表 1 列出了通过线性回归分析本发明的一些化合物以及标准抗精神病试剂计算得到的具有 95%置信界限的 ED50 值。

表 1

攀登小鼠试验		
化合物	ED ₅₀ mg/kg	
	i.p.	p.o.
氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯	4.8	9.7
(S)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯	0.96	4.3
(R)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯	17.8	46.2
氨基甲酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯	0.56	0.94
氨基甲酸 1-(3,4-二氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯	0.32	0.48
苄基-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯	2.2	7.1
氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(3-硝基-苯基)-乙酯	2.6	-
氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯	1.8	-
氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯	2.0	8.5
氨基甲酸 Azepane-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯	1.5	-
(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮	5.9	51.2
(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮	4.5	16.9
(R)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮	24.2	-
(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮	0.17	0.41
(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮	0.13	0.09
{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮	0.87	1.3
(S)-{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮	0.31	1.2
{1-[2-乙氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮	4.16	-
(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮	3.1	4.7
{1-[2-(3,4-二甲基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮	4.5	16.6
氨基甲酸 1-(4-乙基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯甲酯	2.4	7.6
氨基甲酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-异丙酯异丙酯	6.2	-
利培酮 (Risperidone, 标准)	0.11	0.29
氯氮平 (Clozapine, 标准)	6.3	13.5

在用作各种 CNS 疾病如精神病和认知障碍的治疗剂时，本发明的化合物（单独地或者与其药学可接受的盐结合）以 0.7-7,000mg/天的剂量施用于病人。对于一个体重接近 70kg 的标准成年人而言，给药量转化为：0.01-100mg/kg 体重的一日剂量。但是，施用的具体剂量可根据病人的需要、病情的严重程度、以及化合物的活性来改变。对于具体情形，最佳剂量的确定必须由相关领域的技术人员在临床上进行。

在将本发明的化合物用于中枢神经系统时，优选的是口服所述化合物。由于所述化合物口服吸收良好，通常无需求助于肠胃外注射。对于口服而言，具有通式 I 的化合物宜与药学载体结合。所述载体与结构式 I 的化合物的比例对于药物对中枢神经系统的作用不是关键的，它们可根据组合物是否填入胶囊中或者形成片剂而发生很大的变化。在制成片剂时，可使用各种可食用的药学载体或者它们的混合物。适宜的载体是，例如乳糖、磷酸氢钙和/或玉米淀粉的混合物。可进一步添加其它药学可接受的成分，包括润滑剂如硬脂酸镁。

参照以下要说明的实施例可更好地理解本发明，但是它们并不构成对本发明的限制。

实施例 1

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯；盐酸盐

在 30ml 的异丙醇中回流 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶 (5mmol) 和氧化苯乙烯 (5mmol) 的混合物 4 小时。然后，在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。接着用盐水洗涤该混合物，干燥所得的有机层并在真空中浓缩。将粗产物溶解在 THF (50ml) 中，并在 0℃ 添加 1,1'-羰基二咪唑 (2mmol)。在室温下搅拌反应混合物 4 小时，接着在 0℃ 添加过量的氢氧化铵 (10ml)。在室温下搅拌 5 小时后，添加水以使反应终止。用二氯甲烷萃取有机层 3 次，干燥并在真空中浓缩。用柱色谱法（乙酸乙酯:己烷=1:2）提纯残余物。将所得的氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯溶解在 THF 中，并用乙醚中 HCl 溶液处理该溶液。过滤所得的沉淀物以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.9(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 2

(S)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯; 盐酸盐

使用(S)-氧化苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物,进行实施例 1 中给出的步骤,以得到(S)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯; 盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.9(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 3

(R)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯; 盐酸盐

使用(R)-氧化苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物,进行实施例 1 中给出的步骤,以得到(R)-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯; 盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.9(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 4

氨基甲酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯; 盐酸盐

使用氧化 3-氯苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物,进行实施例 1 中给出的步骤,以得到氨基甲酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯; 盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.6(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.85(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 5

氨基甲酸 1-(3,4-二氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯; 盐酸盐

使用氧化 3,4-二氯苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物,进行实施例 1 中给出的步骤,以得到氨基甲酸 1-(3,4-二氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯; 盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.7(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.4(m, 3H), 6.9(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 6

苄基-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯; 盐酸盐

使用苄胺代替氢氧化铵作为反应物,进行实施例 1 中给出的步骤,以得到苄

基-氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.5(br, 1H), 8.1(m, 3H), 7.3(m, 12H), 6.0(d, 1H), 3.6(m, 9H), 2.0(m, 4H)

实施例 7

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(3-硝基-苯基)-乙酯；盐酸盐

使用氧化 3-硝基苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(3-硝基-苯基)-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.2(m, 4H), 7.8(m, 2H), 7.4(m, 2H), 6.95(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.6(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 8

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯；盐酸盐

使用氧化 4-三氟甲基苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.15(m, 2H), 7.8(d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.4(m, 2H), 6.9(br, 2H), 6.15(d, 1H), 3.5(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 9

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟代-苯基)-乙酯；盐酸盐

使用氧化 4-氟苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-氟代-苯基)-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.45(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.35(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 10

氨基甲酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐

使用氧化 4-氯苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐

酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 11

(S)-氨基甲酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐

使用(S)-氧化 4-氯苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到(S)-氨基甲酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 12

(R)-氨基甲酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐

使用(R)-氧化 4-氯苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到(R)-氨基甲酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 13

氨基甲酸 1-(2-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐

使用氧化 2-氯苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 1-(2-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.9(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.5(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 14

氨基甲酸 1-(2,4-二氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐

使用氧化 2,4-二氯苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 1-(2,4-二氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 11.2(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.3(m, 3H), 7.1(s, 2H), 6.5(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 15

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-邻甲基-乙酯

使用氧化 2-甲基苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-邻甲基-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.15(m, 5H), 6.1(d, 1H), 4.85(br, 2H), 3.0(m, 4H), 2.5(dd, 1H), 2.4(s, 3H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 16

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-对甲基-乙酯

使用氧化 4-甲基苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-对甲基-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(m, 2H), 7.2(m, 6H), 5.85(dd, 1H), 4.7(br, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.35(s, 3H), 2.25(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 17

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-硝基-苯基)-乙酯

使用氧化 4-硝基苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(4-硝基-苯基)-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(d, 2H), 7.95(m, 2H), 7.5(d, 2H), 7.1(m, 2H), 5.85(dd, 1H), 4.75(br, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 18

氨基甲酸 1-(4-叔丁基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯

使用氧化 4-叔丁基苯乙烯代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 1-(4-叔丁基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(d, 2H), 7.35(m, 4H), 7.15(m, 2H), 5.85(dd, 1H), 4.95(s, 2H), 3.1(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.85(m, 4H)

实施例 19

氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-萘-2-基-乙酯

使用 2-氧化萘代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-萘-2-基-乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 11.2(br, 1H), 7.95(m, 6H), 7.5(m, 3H), 7.3(m, 2H), 6.6(br, 2H), 5.85(d, 1H), 2.95(m, 2H), 2.8(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 2.5(s, 1H), 2.35(m, 2H), 1.6(m, 4H)

实施例 20

氨基甲酸 2-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-1-(2-氯代-苯基)乙酯；盐酸盐

使用氧化 2-氯苯乙烯和 4-苯甲酰基哌啶代替氧化苯乙烯和 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-1-(2-氯代-苯基)乙酯；盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 11.05(br, 1H), 7.90(m, 2H), 7.45(m, 4H), 7.3(m, 2H), 6.5(br, 2H), 6.25(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 21

氨基甲酸 1-(2-氯代-苯基)-2-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐

使用氧化 2-氯苯乙烯和 4-(4-甲氧基苯甲酰基)哌啶代替氧化苯乙烯和 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 1-(2-氯代-苯基)-2-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯；盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.4(m, 4H), 7.0(m, 2H), 6.85(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.8(s, 3H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 22

氨基甲酸 2-[4-(4-叔丁基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(2-氯代-苯基)-乙酯

使用氧化 2-氯苯乙烯和 4-(4-叔丁基苯甲酰基)哌啶代替氧化苯乙烯和 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-叔丁基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(2-氯代-苯基)-乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz) δ 7.9(d, 2H), 7.45(m, 3H), 7.3(m, 3H), 6.25(dd, 1H), 5.0(s, 2H), 3.2(m, 2H), 2.95(dd, 1H), 2.8(dd, 1H), 2.65(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.35(s, 9H)

实施例 23

氨基甲酸 2-[4-(4-氯代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(2-氯代-苯基)-乙酯；盐酸盐

使用氧化 2-氯苯乙烯和 4-(4-氯苯甲酰基)哌啶代替氧化苯乙烯和 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 2-[4-(4-氯代

-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-(2-氯代-苯基)-乙酯；盐酸盐。

¹H-NMR (CD₃OD, 200MHz) δ 8.0(d, 2H), 7.45(m, 6H), 6.4(d, 1H), 5.9(br, 2H), 3.6(m, 7H), 2.15(m, 4H)

实施例 24

Azepane-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯

使用六亚甲基亚胺代替氢氧化铵作为反应物，进行实施例 24 中给出的步骤，以得到 Azepane-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.97(dd, 2H), 7.18(m, 4H), 6.86(dd, 2H), 5.2(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.4(m, 4H), 3.2(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.7(d, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.6(m, 8H)

实施例 25

氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-3-苯基-丙酯

使用 2-苯乙基-环氧乙烷代替氧化苯乙烯作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-3-苯基-丙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.15(m, 7H), 5.17(s, 2H), 4.95(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.55(dd, 1H), 2.4(dd, 1H), 2.16(m, 2H), 1.85(m, 6H)

实施例 26

哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-3-苯基-丙酯

使用 2-苯乙基-环氧乙烷和哌啶代替氧化苯乙烯和氢氧化铵作为反应物，进行实施例 1 中给出的步骤，以得到哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-3-苯基-丙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.15(m, 7H), 4.95(m, 1H), 3.4(s, 4H), 3.15(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.55(dd, 1H), 2.45(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.57(m, 6H)

实施例 27

氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯；盐酸盐

在 30ml 的异丙醇中回流 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶 (5mmol) 和 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷 (5mmol) 的混合物 4 小时。然后，在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。接着用盐水洗涤该混合物，干燥所得的有机层并在真空中浓缩以得到固体。这是通过在正己烷和乙酸乙酯的混合物溶液中再结晶来得到白色固体。将白色固体

溶解在 THF (50ml) 中, 并在 0℃添加 1,1'-羰基二咪唑 (10mmol)。在室温下搅拌反应混合物 4 小时, 接着在 0℃添加过量的氢氧化铵 (10ml)。在室温下搅拌 5 小时后, 添加水以使反应终止。用二氯甲烷萃取有机层 3 次, 干燥并在真空中浓缩。用柱色谱法 (乙酸乙酯:己烷=1:2) 提纯残余物。将所得的氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯溶解在 THF 中, 并用乙醚中 HCl 溶液处理该溶液。过滤所得的沉淀物以得到氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯; 盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.3(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.35(m, 4H), 6.95(m, 3H), 6.85(br, 2H), 5.35(m, 1H), 4.15(m, 2H), 3.5(m, 7H), 2.0(m, 4H)

实施例 28

氨基甲酸 2-(4-氯代-苯氧基)-1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-乙酯

使用 4-氯苯基缩水甘油醚代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷作为反应物, 进行实施例 27 中给出的步骤, 以得到氨基甲酸 2-(4-氯代-苯氧基)-1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.9(dd, 2H), 7.15(m, 4H), 6.8(d, 2H), 5.9(br, 2H), 5.1(m, 1H), 4.1(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.7(d, 2H), 2.3(m, 2H), 1.75(m, 4H)

实施例 29

氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙酯

使用缩水甘油基 4-甲氧基苯基醚代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷作为反应物, 进行实施例 27 中给出的步骤, 以得到氨基甲酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.15(m, 2H), 6.85(m, 4H), 5.15(m, 1H), 5.1(br, 2H), 4.1(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.2(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.75(d, 2H), 2.35(m, 2H), 1.85(m, 4H)

实施例 30

氨基甲酸 2-(4-叔丁基-苯氧基)-1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-乙酯

使用 4-叔丁基-苯基缩水甘油醚代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷作为反应物, 进行实施例 27 中给出的步骤, 以得到氨基甲酸 2-(4-叔丁基-苯氧基)-1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.3(d, 2H), 7.15(t, 2H), 6.9(d, 2H), 5.25(br, 2H), 5.2(m, 1H), 4.15(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.7(d, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(s, 9H)

实施例 31

吡咯烷-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯

使用吡咯烷代替氢氧化铵作为反应物，进行实施例 27 中给出的步骤，以得到吡咯烷-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.99(dd, 2H), 7.17(m, 4H), 6.86(d, 2H), 5.23(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.35(m, 5H), 3.1(m, 2H), 2.82(d, 2H), 2.45(m, 2H), 1.9(m, 8H)

实施例 32

哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯

使用哌啶代替氢氧化铵作为反应物，进行实施例 27 中给出的步骤，以得到哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.99(dd, 2H), 7.18(m, 4H), 6.86(dd, 2H), 5.18(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.4(m, 4H), 3.2(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.7(d, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.55(m, 6H)

实施例 33

吗啉-4-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯

使用吗啉代替氢氧化铵作为反应物，进行实施例 27 中给出的步骤，以得到吗啉-4-羧酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-2-苯氧基-乙酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.98(dd, 2H), 7.2(m, 4H), 6.86(m, 2H), 5.2(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.65(m, 4H), 3.5(m, 4H), 3.2(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.73(d, 2H), 2.36(m, 2H), 1.85(m, 4H)

实施例 34

(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮；盐酸盐

在 30ml 的异丙醇中回流 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶 (5mmol) 和 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷 (5mmol) 的混合物 4 小时。然后，在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。接着用盐水洗涤该混合物，干燥所得的有机层并在真空中浓缩。将粗产物溶解在二氯甲烷 (50ml) 中，并在 0℃ 添加甲磺酰氯 (2 当量) 和三乙胺 (3 当量)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。然后，在旋转蒸发器上浓缩该溶液并将其溶解在 THF (50ml) 中，添加三乙胺 (3 当量)，接着添加过量的甲醇 (>10 当量)。在 80℃ 搅拌 12 小时后，在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。用

二氯甲烷萃取有机层 3 次，干燥并在真空中浓缩。用柱色谱法（乙酸乙酯:己烷=1:1）提纯残余物。将所得的(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮溶解在二氯甲烷中，并用乙醚中 HCl 溶液处理该溶液。过滤所得的沉淀物以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮；盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 11.1(br, 1H), 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 35

(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用(S)-氧化 4-硝基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物，进行实施例 34 中给出的步骤，以得到(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.3(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.5(s, 3H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 36

(R)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用(R)-氧化 4-硝基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物，进行实施例 34 中给出的步骤，以得到(R)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.1(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.3(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.3(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 37

{1-[2-乙氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用乙醇代替甲醇作为反应物，进行实施例 34 中给出的步骤，以得到{1-[2-乙氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.3(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(q, 2H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(t, 3H)

实施例 38

(4-氟代-苯基)-{1-[2-异丙氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用异丙醇代替甲醇作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-异丙氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.7(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.1(dd, 6H)

实施例 39

{1-[2-环戊氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用环戊醇代替甲醇作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到{1-[2-环戊氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.6(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.7(br, 14H)

实施例 40

{1-[2-苄氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用苄醇代替甲醇作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到{1-[2-苄氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.3(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 4.7(m, 2H), 4.4(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.4(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 41

{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用氧化 4-乙基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 3H), 2.8(m, 1H), 2.7(q, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(t, 3H).

实施例 42

(S)-{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用(S)-氧化 4-乙基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(S)-{1-[2-(4-乙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 3H), 2.8(m, 1H), 2.7(q, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(t, 3H).

实施例 43

(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用氧化 4-异丙基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.2(m, 3H), 2.9(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 44

(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用(S)-氧化 4-异丙基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(S)-(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.2(m, 3H), 2.9(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 45

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-萘-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐

使用 2-氧化萘代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-萘-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.9(m, 4H), 7.5(m, 3H), 7.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 4H), 2.9(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.3(m, 1H), 1.8(m, 4H)

实施例 46

(S)-(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-萘-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐

使用(S)-2-氧化萘代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(S)-(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-萘-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.9(m, 4H), 7.5(m, 3H), 7.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.1(m, 4H), 2.9(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.4(m, 1H), 1.8(m, 4H)

实施例 47

{1-[2-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用氧化 3,4-二甲基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到{1-[2-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.1(m, 5H), 4.3(m, 1H), 3.2(m, 6H), 2.9(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.2(m, 8H), 1.8(m, 4H)

实施例 48

{1-[2-(4-氯代-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用氧化 4-氯苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到{1-[2-(4-氯代-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.3(m, 1H), 3.3(m, 5H), 2.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.9(m, 4H)

实施例 49

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-噻吩-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 2-噻吩-2-基-环氧乙烷代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-噻吩-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.1(m, 5H), 4.6(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.0(m, 6H), 2.4(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 50

(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用氧化 4-三氟甲基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.0(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 51

(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用氧化 4-甲氧基苯乙烯代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.8(m, 2H), 4.3(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.2(s, 3H), 3.1(m, 3H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 52

4-{2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-甲氧基-乙基}-苄腈

使用 4-环氧乙基-苄腈代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到 4-{2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-甲氧基-乙基}-苄腈。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.0(m, 2H), 4.4(m, 1H), 3.0(br, 8H), 2.4(br, 4H), 1.8(m, 3H)

实施例 53

(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用 2-(4-甲磺酰基-苯基)-环氧乙烷代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲氧基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 4H), 7.5(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.0(s, 3H), 2.8(m, 3H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 54

(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用 2-(4-三氟甲氧基-苯基)-环氧乙烷代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.2(m, 7H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 55

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 2-环氧乙基-吡啶代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-吡啶-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.4(m, 1H), 7.9(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.0(m, 3H), 4.5(m, 1H), 3.0(m, 7H), 2.8(m, 2H), 2.1(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 56

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-喹啉-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 2-环氧乙基-喹啉代替 2-(4-硝基-苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-2-喹啉-2-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.8(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.7(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 3H), 2.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.9(m, 4H)

实施例 57

(4-氯代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用 4-(4-氯苯甲酰基)哌啶代替 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到(4-氯代-苯基)-{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 7.8(m, 2H), 7.2(m, 4H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 58

{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-对甲苯基-甲酮

使用 4-(4-甲基苯甲酰基)哌啶代替 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶作为反应物, 进行实施例 34 中给出的步骤, 以得到{1-[2-甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-对甲苯基-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 7.8(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 59

(4-氟代-苯基)-[1-(2-乙氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮;盐酸盐

在 30ml 的异丙醇中回流 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶 (5mmol) 和 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷 (5mmol) 的混合物 4 小时。然后, 在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。接着用盐水洗涤该混合物, 干燥所得的有机层并在真空中浓缩。将粗产物溶解在 THF (50ml) 中, 并在 0℃ 添加氢化钠 (2 当量)。在室温下搅拌反应混合物 10 分钟。然后, 向该溶液中添加过量的碘乙烷 (>3 当量)。在 25℃ 搅拌了 1 小时后, 在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。用二氯甲烷萃取有机层 3 次, 干燥并在真空中浓缩。用柱色谱法 (乙酸乙酯:己烷=1:1) 提纯残余物。将所得的 (4-氟代-苯基)-[1-(2-乙氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮溶解在二氯甲烷中, 并用乙醚中 HCl 溶液处理该溶液。过滤所得的沉淀物以得到 (4-氟代-苯基)-[1-(2-乙氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮;盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 12.0(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.8(m, 3H), 4.7(m, 2H), 4.2(m, 2H), 3.8(m, 4H), 3.3(m, 6H), 2.6(m, 3H), 2.2(m, 2H)

实施例 60

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用碘甲烷代替碘乙烷作为反应物, 进行实施例 59 中给出的步骤, 以得到 (4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.1(m, 2H), 6.9(m, 3H), 4.2(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 61

(S)-(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 (S)-1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘甲烷代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘乙烷作为反应物, 进行实施例 59 中给出的步骤, 以得到 (S)-(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.1(m, 2H), 6.9(m, 3H), 4.2(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 62

(R)-(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用(R)-1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘甲烷代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘乙烷作为反应物, 进行实施例 59 中给出的步骤, 以得到(R)-(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.1(m, 2H), 6.9(m, 3H), 4.2(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 63

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-氯代-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 4-氯苯基缩水甘油醚和碘甲烷代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘乙烷作为反应物, 进行实施例 59 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-氯代-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 64

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用缩水甘油基 4-甲氧基苯醚和碘甲烷代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘乙烷作为反应物, 进行实施例 59 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 2H), 6.8(m, 4H), 4.0(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.7(m, 1H), 3.6(s, 3H), 3.0(m, 2H), 2.8(m, 3H), 2.2(m, 3H), 1.8(m, 4H)

实施例 65

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(2-甲基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用缩水甘油基 2-甲基苯醚和碘甲烷代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘乙烷作为反应物, 进行实施例 59 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(2-甲基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.9(m, 2H), 4.1(m, 3H), 3.8(m, 2H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 4H), 2.2(m, 1H), 1.8(m, 4H)

实施例 66

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-叔丁基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 4-叔丁基苯基缩水甘油醚和碘甲烷代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘乙烷作为反应物,进行实施例 59 中给出的步骤,以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-叔丁基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.2(m, 2H), 6.9(m, 2H), 4.1(m, 3H), 3.8(m, 1H), 3.5(s, 3H), 3.1(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 9H)

实施例 67

(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-硝基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 4-硝基苯基缩水甘油醚和碘甲烷代替 1,2-环氧-3-苯氧基丙烷和碘乙烷作为反应物,进行实施例 59 中给出的步骤,以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-甲氧基-3-(4-硝基-苯氧基)-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 4.2(m, 2H), 3.8(m, 1H), 3.5(s, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 68

(4-氟代-苯基)-[1-(2-丙氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐

使用碘丙烷代替碘乙烷作为反应物,进行实施例 59 中给出的步骤,以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-丙氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 12.4(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.3(m, 4H), 6.9(m, 3H), 4.7(m, 1H), 4.1(m, 3H), 3.7(m, 4H), 3.3(m, 4H), 2.8(m, 2H), 2.1(m, 4H), 1.0(m, 3H)

实施例 69

(4-氟代-苯基)-[1-(2-丁氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐

使用碘丁烷代替碘乙烷作为反应物,进行实施例 59 中给出的步骤,以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-丁氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 12.0(br, 1H) 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.9(m, 3H), 4.4(m, 1H), 4.0(m, 3H), 3.8(m, 4H), 3.3(m, 5H), 2.7(m, 2H), 2.1(m, 2H), 1.4(m, 3H), 0.9(m, 3H)

实施例 70

(4-氟代-苯基)-[1-(2-苄氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐

使用苄基溴代替碘乙烷作为反应物,进行实施例 59 中给出的步骤,以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-苄氧基-3-苯氧基-丙基)-哌啶-4-基]-甲酮; 盐酸盐。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 12.0(br, 1H) 8.0(m, 2H), 7.2(m, 8H), 6.9(m, 4H), 4.9(m, 3H), 4.5(m, 1H), 4.1(m, 3H), 3.3(m, 5H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H)

实施例 71

(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮三盐 酸盐

在 30ml 的异丙醇中回流 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶 (5mmol) 和 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷 (5mmol) 的混合物 4 小时。然后, 在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。接着用盐水洗涤该混合物, 干燥所得的有机层并在真空中浓缩。将粗产物溶解在二氯甲烷 (50ml) 中, 并在 0℃ 添加甲磺酰氯 (2 当量) 和三乙胺 (3 当量)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。然后, 向该溶液中添加三乙胺 (3 当量), 接着添加过量的 1,2,4-三唑 (>3 当量)。在室温下搅拌了 4 小时后, 在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤有机层 2 次, 干燥并在真空中浓缩。用柱色谱法 (乙酸乙酯: 己烷 = 1:1) 提纯残余物。将所得的 (4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮溶解在二氯甲烷中, 并用乙醚中 HCl 溶液处理该溶液。过滤所得的沉淀物以得到 (4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮三盐酸盐。

¹H-NMR(DMSO-D₆, 200MHz), δ 1.14(d,6H), 1.93(m,4H), 2.89(m,1H), 3.16(m,2H), 3.71(m,4H), 4.39(m,1H), 5.82(br,2H), 6.59(d,1H), 7.32(m,6H), 8.09(t,2H), 8.25(s,1H), 9.08(s,1H), 11.17(br,1H)

实施例 72

(4-氟代-苯基)-[1-(2-苯基-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用氧化苯乙烯代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 71 中给出的步骤, 以得到 (4-氟代-苯基)-[1-(2-苯基-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.72(m,4H), 2.28(m,2H), 2.79(d,1H), 2.95(d,1H), 3.01(d,1H), 3.16(m,1H), 3.41(q,1H), 5.52(q,1H), 7.09(t,2H), 7.29(m,5H), 7.91(t,2H), 7.96(s,1H), 8.25(s,1H)

实施例 73

{1-[2-(3,4-二甲基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用氧化 3,4-二甲基苯乙烯代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行

实施例 71 中给出的步骤, 以得到{1-[2-(3,4-二甲基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.76(m,4H), 2.25(s,6H), 2.33(m,2H), 2.80(d,1H), 2.97(m,2H), 3.17(m,1H), 3.39(q,1H), 5.48(q,1H), 7.11(m,5H), 7.92(m,3H), 8.22(s,1H)

实施例 74

(4-氟代-苯基)-[1-(4-苯基-2-[1,2,4]三唑-1-基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 2-苯乙基-环氧乙烷代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 71 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(4-苯基-2-[1,2,4]三唑-1-基-丁基)-哌啶-4-基]-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.74(m,4H), 2.18(m,2H), 2.32(m,2H), 2.54(m,2H), 2.71(t,1H), 2.87(m,1H), 3.12(m,1H), 3.57(m,2H), 4.27(m,1H), 7.21(m,7H), 7.92(m,4H),

实施例 75

{1-[2-(4-叔丁基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用氧化 4-叔丁基苯乙烯代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 71 中给出的步骤, 以得到{1-[2-(4-叔丁基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.27(s,9H), 2.73(m,4H), 2.25(m,2H), 2.77(d,1H), 2.97(m,2H), 3.14(m,1H), 3.39(q,1H), 5.49(q,1H), 7.09(t,2H), 7.29(q,4H), 7.94(m,3H), 8.21(s,1H)

实施例 76

{1-[2-(2-氯代-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮

使用氧化 2-氯苯乙烯代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 71 中给出的步骤, 以得到{1-[2-(2-氯代-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-(4-氟代-苯基)-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.73(m,4H), 2.31(m,2H), 2.80(d,1H), 2.95(q,1H), 3.09(m,2H), 3.39(q,1H), 6.05(q,1H), 7.09(t,2H), 7.26(m,2H), 7.37(m,2H), 7.89(q,2H), 7.95(s,1H), 8.27(s,1H)

实施例 77

(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-硝基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用氧化 4-硝基苯乙烯代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 71 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-(4-硝基-苯基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-

乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.74(m,4H), 2.31(q,2H), 2.81(d,1H), 2.93(m,1H), 3.11(m,2H), 3.36(q,1H), 5.59(m,1H), 7.12(t,2H), 7.49(d,2H), 7.92(m,3H), 8.19(m,2H), 8.29(s,1H)

实施例 78

(4-氟代-苯基)-[1-(2-萘-2-基-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用 2-氧化萘代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物，进行实施例 71 中给出的步骤，以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-萘-2-基-2-[1,2,4]三唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.79(m,4H), 2.33(m,2H), 2.85(d,1H), 3.10(m,3H), 3.57(m,1H), 5.73(m,1H), 7.12(t,2H), 7.49(m,3H), 7.85(m,7H), 8.29(s,1H)

实施例 79

(4-氟代-苯基)-{1-[2-[1,2,4]三唑-1-基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮

使用氧化 4-三氟甲基苯乙烯代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷作为反应物，进行实施例 71 中给出的步骤，以得到(4-氟代-苯基)-{1-[2-[1,2,4]三唑-1-基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌啶-4-基}-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.76(m,4H), 2.37(m,2H), 2.81(d,1H), 3.01(m,2H), 3.19(m,1H), 3.39(m,1H), 5.59(m,1H), 7.13(t,2H), 7.43(d,2H), 7.63(d,2H), 7.91(m,3H), 8.29(s,1H)

实施例 80

(4-氟代-苯基)-[1-(2-苯基-2-四唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用氧化苯乙烯和四唑代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷和 1,2,4-三唑作为反应物，进行实施例 71 中给出的步骤，以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-苯基-2-四唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \delta$ 1.75(m,4H), 2.31(m,2H), 2.79(d,1H), 3.03(m,2H), 3.18(m,1H), 3.42(q,1H), 5.79(q,1H), 7.07(t,2H), 7.38(m,5H), 7.92(t,2H), 8.79(s,1H)

实施例 81

(4-氟代-苯基)-[1-(2-苯基-2-[1,2,3]三唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用氧化苯乙烯和 1,2,3-三唑代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷和 1,2,4-三唑作为反应物，进行实施例 71 中给出的步骤，以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-苯基-2-[1,2,3]三唑-1-基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.69(m,4H), 2.27(m,2H), 2.91(q,2H), 3.13(m,2H), 3.47(m,1H), 5.79(q,1H), 7.07(t,2H), 7.25(m,5H), 7.63(d,2H), 7.91(t,2H)

实施例 82

(4-氟代-苯基)-[1-(2-咪唑-1-基-2-苯基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮

使用氧化苯乙烯和咪唑代替 2-(4-异丙基苯基)环氧乙烷和 1,2,4-三唑作为反应物, 进行实施例 71 中给出的步骤, 以得到(4-氟代-苯基)-[1-(2-咪唑-1-基-2-苯基-乙基)-哌啶-4-基]-甲酮。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.79(m,4H), 2.22(m,2H), 2.79(d,1H), 2.99(m,2H), 3.11(m,2H), 5.29(m,1H), 7.05(m,6H), 7.29(m,3H), 7.63(s,1H), 7.93(m,2H)

实施例 83

碳酸 1-(4-乙基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯甲酯

在 30ml 的异丙醇中回流 4-(4-氟苯甲酰基)哌啶 (5mmol) 和 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷 (5mmol) 的混合物 4 小时。然后, 在旋转蒸发器上浓缩该溶液并用乙酸乙酯稀释。接着用盐水洗涤该混合物, 干燥所得的有机层并在真空中浓缩。将粗产物溶解在 THF (50ml) 中, 并在 0℃添加 1,1'-羰基二咪唑 (2mmol)。在室温下搅拌反应混合物 4 小时, 接着在 0℃添加过量的甲醇 (10ml)。在室温下搅拌了 5 小时后, 加入水使反应终止。用二氯甲烷萃取有机层 3 次, 干燥并在真空中浓缩。用柱色谱法得到最终的碳酸 1-(4-乙基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯甲酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.9(m, 2H), 7.2(m, 6H), 5.8(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.0(m, 4H), 2.6(m, 3H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(m, 3H)

实施例 84

碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯甲酯

使用氧化苯乙烯代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷作为反应物, 进行实施例 83 中给出的步骤, 以得到碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯甲酯。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.9(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 85

碳酸乙酯 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯

使用氧化苯乙烯和乙醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物, 进行实施例 83 中给出的步骤, 以得到碳酸乙酯 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.9(m, 1H), 4.2(m, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 3H)

实施例 86

碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯丙酯

使用氧化苯乙烯和丙醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物, 进行实施例 83 中给出的步骤, 以得到碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯丙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.9(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.1(m, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 6H), 1.0(m, 3H)

实施例 87

碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯异丙酯

使用氧化苯乙烯和异丙醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物, 进行实施例 83 中给出的步骤, 以得到碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯异丙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.8(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

实施例 88

碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯苯酯

使用氧化苯乙烯和苯酚代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物, 进行实施例 83 中给出的步骤, 以得到碳酸 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯苯酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.4(m, 7H), 7.2(m, 5H), 5.9(m, 1H), 3.1(m, 4H), 2.7(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 89

碳酸苄酯 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯

使用氧化苯乙烯和苄醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物, 进行

实施例 83 中给出的步骤，以得到碳酸苄酯 2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯基-乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.4(m, 10H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 5.2(m, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 90

碳酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-3-苯基-丙酯甲酯

使用 2-苯乙基-环氧乙烷代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷作为反应物，进行实施例 83 中给出的步骤，以得到碳酸 1-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基甲基]-3-苯基-丙酯甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 7H), 4.9(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.0(m, 3H), 2.6(m, 4H), 2.2(m, 2H), 2.0(m, 2H), 1.8(m, 4H)

实施例 91

碳酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯异丙酯

使用氧化 3-氯苯乙烯和异丙醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物，进行实施例 83 中给出的步骤，以得到碳酸 1-(3-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯异丙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 4H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.9(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

实施例 92

碳酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯异丙酯

使用氧化 4-氯苯乙烯和异丙醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物，进行实施例 83 中给出的步骤，以得到碳酸 1-(4-氯代-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯异丙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.9(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

实施例 93

碳酸 1-(4-氰基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酯异丙酯

使用 4-环氧乙基-苄腈和异丙醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物，进行实施例 83 中给出的步骤，以得到碳酸 1-(4-氰基-苯基)-2-[4-(4-氟代-苯甲

酰基)-哌啶-1-基]-乙酯异丙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.7(d, 2H), 7.5(d, 2H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.9(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

实施例 94

碳酸 2-[4-(3-氯代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯氧基甲基-乙酯异丙酯

使用氧化苯乙烯和异丙醇代替 2-(4-乙基苯基)-环氧乙烷和甲醇作为反应物, 进行实施例 83 中给出的步骤, 以得到碳酸 2-[4-(3-氯代-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-1-苯氧基甲基-乙酯异丙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.8(m, 2H), 7.3(m, 4H), 6.9(m, 3H), 5.1(m, 1H), 4.9(m, 1H), 4.1(m, 2H), 3.1(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.7(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)