

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94117822.6

C07D241/04
C07D401/04
C07D401/06 C07D403/06
C07D405/06 C07D417/06
A61K 31/495

[45]授权公告日 1999年2月3日

[11]授权公告号 CN 1041923C

[22]申请日 94.11.28 [24]颁证日 98.10.24

[21]申请号 94117822.6

[30]优先权

[32]93.11.29 [33]GB [31]9324479.6

[32]94.2.2 [33]GB [31]9402010.4

[32]94.6.24 [33]GB [31]9412708.1

[73]专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 松尾昌昭 荻原大二郎 真锅孝司

小西信清 重永信次 村埜贤司 松田博

三宅宏

[56]参考文献

EPA0411150 1991. 2. 8 C07D403/04

审查员 00 00

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

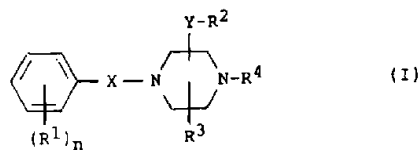
代理人 杨九昌 孟八一

权利要求书 25 页 说明书 223 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 哌嗪衍生物及其制备方法及应用

[57]摘要

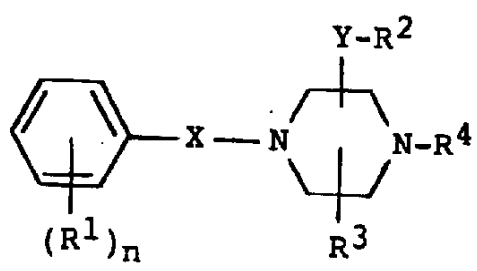
本发明涉及下式的具有药理学活性的新的哌嗪衍生物(其中字母的意义见说明书所述)及其药学上可接受的盐,还涉及其制备方法,包含它们的药用组合物以及它们作为药物的应用。





权 利 要 求 书

1. 下面通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

X 是羰基或磺酰基;

Y 是 $C_1 - C_4$ 亚烷基;

R^1 是卤素、 $C_1 - C_4$ 烷基、卤代 ($C_1 - C_4$) 烷基、 $C_6 - C_{10}$ 芳氧基、硝基、氨基、 $C_1 - C_4$ 烷氨基、二 $C_1 - C_4$ 烷氨基、 $C_1 - C_4$ 烷酰基氨基、 $N - (C_1 - C_4)$ 烷基 - $N - (C_1 - C_4)$ 烷酰基氨基或 $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基氨基;

R^2 是 $C_6 - C_{10}$ 芳基、二 ($C_1 - C_4$) 烷基 ($C_6 - C_{10}$) 芳基。二卤代 ($C_6 - C_{10}$) 芳基或含有可被一个 $C_1 - C_4$ 烷基或二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基 ($C_1 - C_4$) 烷基取代的硫原子或氮原子的芳香杂二环基团;

R^3 是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基;

R^4 是 (i) 式 $-SO_2-R^5$ 基团,

其中 R^5 是 $C_1 - C_4$ 烷基,

(ii) 式 $-C-CH_2-R^6$ 基团

NH



其中 R^6 是 $C_1 - C_4$ 烷氧基 ($C_6 - C_{10}$) 芳基, 或

(iii) 式 $-A-(Z)_p$ 基团

其中 A 是键、 $C_1 - C_6$ 亚烷基或 $C_2 - C_6$ 亚链烯基

Z 是氢; 氟基;

氨基;

环 ($C_3 - C_6$) 烷基;

$C_6 - C_{10}$ 芳基, 该芳基可被从卤素, 卤代 ($C_1 - C_4$) 烷基, $C_1 - C_4$ 烷磺酰基氨基, 硝基, $C_1 - C_4$ 烷酰基氨基, 氨基, 羧基, $C_1 - C_4$ 烷氧羰基, 氨基甲酰基和二 ($C_1 - C_4$) 烷基氨基甲酰基中选出的一个或两个适当的基团所取代;

$C_6 - C_{10}$ 芳氧基;

羧基;

$C_1 - C_4$ 烷氧羰基, 该基团可被 $C_6 - C_{10}$ 芳基取代;

$C_1 - C_4$ 烷酰基该基团可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基, 卤代 ($C_6 - C_{10}$) 芳基, $C_6 - C_{10}$ 芳氧基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 卤素, 氨基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷基氨基, $N - (C_1 - C_4)$ 烷基 - $N - (C_6 - C_{10})$ 芳基 - ($C_1 - C_4$) 烷基氨基, ($C_6 - C_{10}$) 芳酰氨基, 含有被 $C_6 - C_{10}$ 芳基或 $C_1 - C_4$ 烷酰基氨基取代的含一个氮原子的饱和杂环基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基, 和含有一个氮原子的芳杂 (单或双) 环基中选出的一个基团所取代;

卤代 ($C_1 - C_4$) 烷羰基;

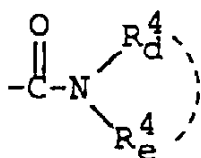
环 ($C_3 - C_6$) 烷羰基;

$C_2 - C_4$ 烷酰基该基团可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基, 被从氨基, 卤素, 羟基, 硝基, 卤代 ($C_1 - C_4$) 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷酰氨基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷基氨基和 $C_6 - C_{10}$ 芳基中选出的一个基团所取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基, 二卤代 ($C_6 - C_{10}$) 芳基, $C_6 - C_{10}$ 芳酰基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基, 含有一个氮原子的芳香杂 (单或双) 环基团, 含有一个

氧或硫原子的杂单环基团以及 $C_1 - C_4$ 烷酰氨基噻唑基中选出的一个基团所取代;

$C_6 - C_{10}$ 芳基 ($C_2 - C_4$) 烷酰基;

由下式表示的氨基甲酰基:



式中 R_d^4 和 R_e^4 各自独立地是氢; $C_1 - C_6$ 烷基, 该烷基可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基, 卤代 ($C_6 - C_{10}$) 芳基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 羟基, 氨基甲酰基, $C_6 - C_{10}$ 芳基 ($C_1 - C_4$) 烷氧基羰基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基, 含有一个氮原子的饱和杂环基, 羧基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基和含有一个氮原子的芳香杂单环基团; $C_6 - C_{10}$ 芳基 ($C_1 - C_4$) 烷氧基; $C_1 - C_4$ 烷氧基; 氨基; 二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基; 脲基; 被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的含有两个氮原子的饱和杂环基; 环 ($C_3 - C_6$) 烷基; 或含有一个氮原子的芳香杂单环基中选出的一个基团所取代, 或者

R_d^4 和 R_e^4 与氮原子一起形成可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基, $C_1 - C_4$ 烷基, 羟基 ($C_1 - C_4$) 烷基, ($C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_4$) 烷基, 氨基甲酰基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基, 羧基, $C_1 - C_4$ 烷酰基, $C_1 - C_4$ 烷酰氨基, 氧基, $C_1 - C_4$ 烷氧羰基, 含有一个氮原子的饱和杂环基, 含有一个氮原子的芳香杂单环基和三苯甲基中选出的一个或两个相同或不不同的基团所取代的含一个或两个氮原子的饱和杂环基团或吗啉代基;

$C_6 - C_{10}$ 芳酰基, 该基团可被选自羧基, 氰基, 卤素, 羟基, $C_1 - C_4$ 烷酰基, $C_1 - C_4$ 烷酰氧基, 氨基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基, $C_1 - C_4$



烷酰氨基, $C_1 - C_4$ 烷磺酰氨基, 硝基和 $C_1 - C_4$ 烷氧羰基的一个或两个相同或不不同的基团所取代;

含有一个或两个氮原子的芳香杂单环羰基;

含有一个氮原子或氧原子的芳香杂双环羰基;

被从羟基, $C_1 - C_4$ 烷氧羰基和被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的含有一个氮原子的芳香杂双环羰基中选出的一个或两个相同或不同的基团所取代的含有一个氮原子的饱和杂环羰基;

$C_1 - C_4$ 烷酰氨基;

$C_1 - C_4$ 烷氧羰氨基;

$C_1 - C_4$ 烷氧羰基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷基脲基;

$C_6 - C_{10}$ 芳基脲基;

卤代 ($C_6 - C_{10}$) 芳基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷酰基 ($C_6 - C_{10}$) 芳羰基氨基;

氰基 ($C_6 - C_{10}$) 芳羰基氨基;

硝基 ($C_6 - C_{10}$) 芳羰基氨基;

吡啶基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷基吡啶基羰基氨基;

$C_6 - C_{10}$ 芳基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷磺酰基氨基;

$C_6 - C_{10}$ 芳磺酰基氨基;

含有一个氮原子的杂 (单或双) 环基;

被从氨基和 $C_1 - C_4$ 烷酰基氨基中选出的一个基团所取代的噻唑基; 或

四唑基; 以及

p 是 1 或 2; 以及

n 是 0, 1 或 2;

其前提条件是当 n 或 p 大于 1 时, 这些 R¹ 和 2 自可以分别是相同或不同的基团。

2. 权利要求 1 的化合物,

其中:

R¹ 是卤素, C₁-C₄ 烷基, 卤代 (C₁-C₄) 烷基, 苯氧基, 硝基, 氨基, C₁-C₄ 烷氨基, 二 (C₁-C₄) 烷氨基, C₁-C₄ 烷酰氨基, N- (C₁-C₄) 烷基-N- (C₁-C₄) 烷酰基氨基或 C₁-C₄ 烷磺酰基氨基;

R² 是苯基, 萘基, 二 (C₁-C₄) 烷基苯基, 二卤代苯基, 苯并噻吩基或被选自 C₁-C₄ 烷基和二 (C₁-C₄) 烷氨基 (C₁-C₄) 烷基的一个基团所取代的吡啶基;

R⁴ 是 (i) 式 -SO₂-R⁵ 基团, 其中 R⁵ 是 C₁-C₄ 烷基,

(ii) 式 -C-CH₂-R⁶ 的基团, 其中 R⁶ 是 C₁-C₄ 烷氧基苯基, 或
NH

(iii) 式 -A- (Z) P 基团, 其中:

A 是键, C₁-C₆ 亚烷基或 C₂-C₆ 亚链烯基,

Z 是氢;

氰基;

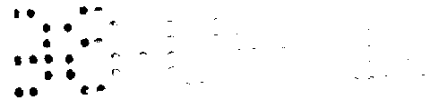
氨基;

环 (C₃-C₆) 环基;

苯基, 该苯基可被从卤素, 卤代 (C₁-C₄) 烷基, C₁-C₄ 烷磺酰氨基, 硝基, C₁-C₄ 烷酰氨基, 氨基, 羧基, C₁-C₄ 烷氧羰基、氨基甲酰基和二 (C₁-C₄) 烷基氨基甲酰基中选出的一个或二个适合的基团取代;

苯氧基;

羧基;



被苯基取代的 $C_1 - C_4$ 烷氧羰基;

$C_1 - C_4$ 烷基, 该基团可被从苯基, 卤代苯基, 苯氧基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 卤素, 氨基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷基, N- ($C_1 - C_4$) 烷基 - N- 苯基 ($C_1 - C_4$) 烷基。苯酰基氨基。被苯基和 $C_1 - C_4$ 烷氧基取代的吡啶基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基, 吡啶基, 苯二甲酰亚氨基和吡啶基中选出的一个基团取代;

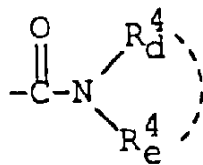
卤代 ($C_1 - C_4$) 烷基羰基;

环 ($C_3 - C_6$) 烷基羰基;

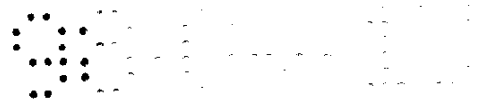
$C_2 - C_4$ 链烯酰基, 该基团可被从苯基, 被从氨基, 卤素, 羟基, 硝基, 卤代 ($C_1 - C_4$) 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷基氨基和苯基中选出的一个基团取代的苯基, 二卤代苯基, 苯甲酰基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基, 吡啶基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基和 $C_1 - C_4$ 烷氧基噻唑基中选出的一个基团所取代;

苯基 ($C_2 - C_4$) 烷酰基;

由下式表示的氨基甲酰基:



式中 R_d^4 和 R_e^4 各自独立地是氢; $C_1 - C_6$ 烷基, 该烷基可被从苯基, 卤代苯基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 羟基, 氨基甲酰基, 苯基 ($C_1 - C_4$) 烷氧羰基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷基氨基, 吡咯烷基, 吡啶基, 羰基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基和吡啶中选出的一个基团所取代; 苯基 ($C_1 - C_4$) 烷氧基; $C_1 - C_4$ 烷氧基; 氨基; 二 ($C_1 - C_4$) 烷基氨基; 脲基; $C_1 - C_4$ 烷基吡啶基; 环 ($C_3 - C_6$) 烷基;



或吡咯基, 或者

R_3' 和 R_4' 与氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基, 哌嗪基或高哌嗪基, 上述各个杂环基可被从苯基, C_1-C_4 烷基, 羟基(C_1-C_4)烷基, 苯基(C_1-C_4)烷基, 氨基甲酰基, 环(C_3-C_6)烷基, 羧基, C_1-C_4 烷酰基, C_1-C_4 烷酰氨基, 氧基, C_1-C_4 烷氧羰基, 哌啶基, 吡啶基和三苯甲基中选出的一个或两个相同或不同的基团取代; 或吗啉代基;

苯甲酰基, 该基团可被从羧基, 氰基, 卤素, 羟基, C_1-C_4 烷酰基, C_1-C_4 烷酰氧基, 氨基, 二(C_1-C_4)烷氨基, C_1-C_4 烷酰氨基, C_1-C_4 烷磺酰基氨基, 硝基和 C_1-C_4 烷氧基羰基中选出的一个或两个相同或不同的基团所取代;

萘酰基;

吡啶羰基;

哌嗪羰基;

吲哚羰基;

苯并呋喃羰基;

吡咯烷羰基, 该基团可被从羟基, C_1-C_4 烷氧羰基和 C_1-C_4 烷基吲哚基羰基中选出的一个或两个相同或不同的基团所取代;

C_1-C_4 烷酰氨基;

C_1-C_4 烷氧羰基氨基;

C_1-C_4 烷氧羰基羰基氨基;

C_1-C_4 烷基脲基;

苯脲基;

卤代苯基羰基氨基;

C_1-C_4 烷酰苯基羰基氨基;



氰基苯基羰基氨基;

硝基苯基羰基氨基;

吡啶基羰基氨基;

C₁-C₄烷基吡啶基羰基氨基;

苯基羰基氨基;

C₁-C₄烷磺酰基氨基;

苯基磺酰基氨基;

吡啶基;

吡啶基;

苯二甲酰亚氨基;

噻唑基, 该基团可被从氨基和 C₁-C₄ 烷酰氨基中选出的一个基团所取代; 或

四唑基; 以及

P 是 1 或 2.

3. 权利要求 1 的化合物,

其中:

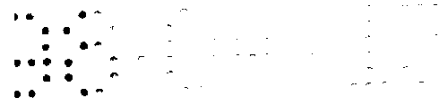
R¹ 是卤素, C₁-C₄ 烷基, 卤代 (C₁-C₄) 烷基, 苯氧基, 硝基, 氨基, C₁-C₄ 烷氨基, 二 (C₁-C₄) 烷氨基, C₁-C₄ 烷酰氨基, N- (C₁-C₄) 烷基-N- (C₁-C₄) 烷酰基氨基或 C₁-C₄ 烷磺酰基氨基;

R² 是苯基, 萘基, 二 (C₁-C₄) 烷基苯基, 二卤代苯基, 苯并噻吩基或吡啶基, 该基团可被一个 C₁-C₄ 烷基或二 (C₁-C₄) 烷基氨基 (C₁-C₄) 烷基取代;

R⁴ 是 (i) 式 -SO₂-R⁵ 基团, 其中 R⁵ 是 C₁-C₄ 烷基,

(ii) 式 -C(=NH)-CH₂-R⁶ 的基团, 其中 R⁶ 是 C₁-C₄ 烷氧基苯基, 或

(iii) 式 -A-(Z)P 基团, 其中:



A 是键, C_1-C_6 亚烷基或 C_2-C_6 亚链烯基,

Z 是氢;

氰基;

氨基;

环 (C_3-C_6) 环基;

苯基, 该苯基可被从卤素, 卤代 (C_1-C_4) 烷基, C_1-C_4 烷磺酰氨基, 硝基, C_1-C_4 烷酰氨基, 氨基, 羧基, C_1-C_4 烷氧羰基、氨基甲酰基和二 (C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基中选出的一个或二个适合的基团取代;

苯氧基;

羧基;

被苯基取代的 C_1-C_4 烷氧羰基;

C_1-C_4 烷酰基, 该基团可被从苯基, 卤代苯基, 苯氧基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, 氨基, 二 (C_1-C_4) 烷基, $N-(C_1-C_4)$ 烷基- N -苯基 (C_1-C_4) 烷基。苯酰基氨基。被苯基和 C_1-C_4 烷酰氨基取代的哌啶基, 环 (C_3-C_6) 烷基, 吡啶基, 苯二甲酰亚氨基和吡啶基中选出的一个基团取代;

卤代 (C_1-C_4) 烷基羰基;

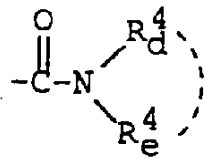
环 (C_3-C_6) 烷基羰基;

C_2-C_4 链烯酰基, 该基团可被从苯基, 被从氨基, 卤素, 羟基, 硝基, 卤代 (C_1-C_4) 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷酰氨基, 二 (C_1-C_4) 烷酰氨基和苯基中选出的一个基团取代的苯基, 二卤代苯基, 苯甲酰基, 环 (C_3-C_6) 烷基, 吡啶基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基和 C_1-C_4 烷酰氨基噻唑基中选出的一个基团所取代;

苯基 (C_2-C_4) 烷酰基;



由下式表示的氨基甲酰基:



式中 R_d^4 是氢或 C_1-C_4 烷基而 R_e^4 是氢; C_1-C_6 烷基, 该烷基可被从苯基, 卤代苯基, C_1-C_4 烷氧基, 羟基, 氨基甲酰基, 苯基 (C_1-C_4) 烷氧羰基, 二 (C_1-C_4) 烷氨基, 吡咯烷基, 哌啶基, 羰基, 环 (C_3-C_6) 烷基和哌啶中选出的一个基团所取代; 苯基 (C_1-C_4) 烷氧基; C_1-C_4 烷氧基; 氨基; 二 (C_1-C_4) 烷氨基; 脲基; C_1-C_4 烷基哌嗪基; 环 (C_3-C_6) 烷基; 或吡咯基, 或者

R_d^4 和 R_e^4 与氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基, 哌嗪基或高哌嗪基, 上述各个杂环基可被从苯基, C_1-C_4 烷基, 羟基 (C_1-C_4) 烷基, 苯基 (C_1-C_4) 烷基, 氨基甲酰基, 环 (C_3-C_6) 烷基, 羰基, C_1-C_4 烷酰基, C_1-C_4 烷酰氨基, 氧基, C_1-C_4 烷氧羰基, 哌啶基, 吡啶基和三苯甲基中选出的一个或两个相同或不同的基团取代; 或吗啉代基;

苯甲酰基, 该基团可被从羰基, 氰基, 卤素, 羟基, C_1-C_4 烷酰基, C_1-C_4 烷酰氧基, 氨基, 二 (C_1-C_4) 烷氨基, C_1-C_4 烷酰氨基, C_1-C_4 烷磺酰基氨基, 硝基和 C_1-C_4 烷氧基羰基中选出的一个或两个相同或不同的基团所取代;

萘酰基;

吡啶羰基;

哌嗪羰基;

吲哚羰基;



苯并咪喃羰基;

吡咯烷羰基, 该基团可被从羟基, $C_1 - C_4$ 烷氧羰基和 $C_1 - C_4$ 烷基吡啶基羰基中选出的一个或两个相同或不同的基团所取代;

$C_1 - C_4$ 烷酰氨基;

$C_1 - C_4$ 烷氧羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷氧羰基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷基脲基;

苯脲基;

卤代苯基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷酰苯基羰基氨基;

氰基苯基羰基氨基;

硝基苯基羰基氨基;

吡啶基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷基吡啶基羰基氨基;

苯基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷磺酰基氨基;

苯基磺酰基氨基;

吡啶基;

吡啶基;

苯二甲酰亚氨基;

噻唑基, 该基团可被从氨基和 $C_1 - C_4$ 烷酰氨基中选出的一个基团所取代; 或

四唑基; 以及

P 是 1 或 2.

4. 权利要求 3 的化合物,



其中:

X 是羰基,

Y 是 $C_1 - C_4$ 亚烷基,

R^1 是卤代 ($C_1 - C_4$) 烷基,

R^2 是吡啶基,

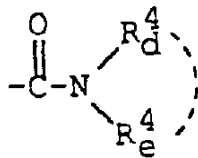
R^3 是氢,

R^4 是式 - A - (Z)_p 基团, 其中:

A 是键或 $C_1 - C_6$ 亚烷基,

Z 是被 $C_1 - C_4$ 烷酰基或 $C_1 - C_4$ 烷磺酰氨基取代的苯甲酰基;

或以下式表示的氨基甲酰基:



式中: R_d^4 是氢而 R_e^4 是氢或被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的 1-哌嗪基;
或者 R_d^4 和 R_e^4 与氮原子一起形成被环 ($C_3 - C_6$) 烷基取代的 1-哌嗪基, 被 1-哌啶基取代的 1-哌啶基, 或被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的 1-高哌嗪基, 以及

P 是 1, 和

N 是 2。

5、权利要求 4 的化合物,

其中:

X 是羰基,

Y 是 $C_1 - C_4$ 亚烷基;

R^1 是三氟甲基,

R^2 是吡啶基,

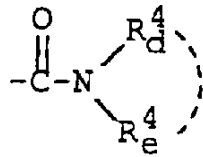


R^3 是氢;

R^4 是式 -A- (Z)_p 基团, 其中:

A 是键或 $C_1 - C_6$ 亚烷基,

Z 是被 $C_1 - C_4$ 烷基或 $C_1 - C_4$ 烷磺酰氨基取代的苯甲酰基;
或以下式表示的氨基甲酰基:



式中: R_d^4 是氢而 R_e^4 是氢或被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的 1-哌嗪基;
或者 R_d^4 和 R_e^4 与氮原子一起形成被环 ($C_3 - C_6$) 烷基取代的 1-哌嗪基, 被 1-哌啶基取代的 1-哌啶基, 或被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的 1-高哌嗪基, 以及

P 是 1, 和

N 是 2.

6、权利要求 5 的化合物, 该化合物选自下列化合物:

(1) (2R) - 1 - [3, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (氨基甲酰甲基) 哌嗪,

(2) (2R) - 1 - [3, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [(4 - 环己基 - 1 - 哌嗪基) - 羰基甲基] 哌嗪,

(3) (2R) - 1 - [3, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [(4, 1' - 双哌啶 - 1 - 基) 羰基甲基] 哌嗪,

(4) (2R) - 1 - [3, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [3 - (4 - 甲基 - 1 - 高哌嗪基) 羰基] 丙

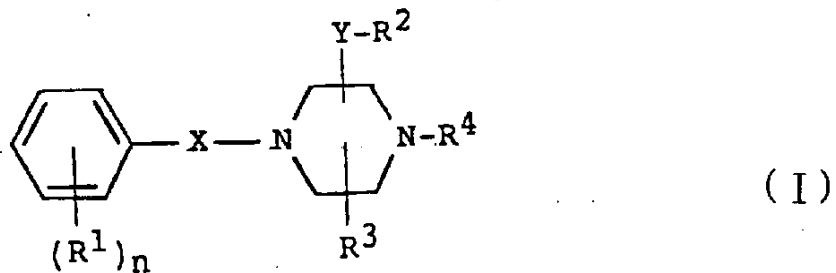
基]哌嗪,

(5) (2R) - 1 - [3, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - (4 - 乙酰苯甲酰基) 哌嗪, 和

(6) (2R) - 1 - [3, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [4 - (甲磺酰基氨基) 苯甲酰基] 哌嗪,
或它们的药理学上可接受的盐。

7、权利要求 5 的化合物, 该化合物是 (2R) - 1 - [3, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [N - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪; 或它的在药理学上可接受的盐。

8、以下所示的通式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐的制备方法:



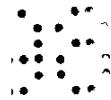
式中:

X 是羰基或磺酰基;

Y 是 C₁ - C₄ 亚烷基;

R¹ 是卤素、C₁ - C₄ 烷基、卤代 (C₁ - C₄) 烷基、C₆ - C₁₀ 芳氧基、硝基、氨基、C₁ - C₄ 烷氨基、二 C₁ - C₄ 烷氨基、C₁ - C₄ 烷酰基氨基、N - (C₁ - C₄) 烷基 - N - (C₁ - C₄) 烷酰基氨基或 C₁ - C₄ 烷基磺酰基氨基;

R² 是 C₆ - C₁₀ 芳基, 二 (C₁ - C₄) 烷基 (C₆ - C₁₀) 芳基。二卤代 (C₆



子的芳杂（单或双）环基中选出的一个基团所取代；

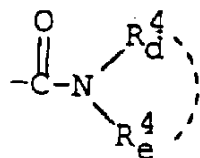
卤代（ $C_1 - C_4$ ）烷基；

环（ $C_3 - C_6$ ）烷基；

$C_2 - C_4$ 烷基该基团可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基，被从氨基，卤素，羟基，硝基，卤代（ $C_1 - C_4$ ）烷基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_1 - C_4$ 烷基， $C_1 - C_4$ 烷酰氨基，二（ $C_1 - C_4$ ）烷基氨基和 $C_6 - C_{10}$ 芳基中选出的一个基团所取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基，二卤代（ $C_6 - C_{10}$ ）芳基， $C_6 - C_{10}$ 芳酰基，环（ $C_3 - C_6$ ）烷基，含有一个氮原子的芳香杂（单或双）环基团，含有一个氧或硫原子的杂单环基团以及 $C_1 - C_4$ 烷酰氨基噻唑基中选出的一个基团所取代；

$C_6 - C_{10}$ 芳基（ $C_2 - C_4$ ）烷酰基；

由下式表示的氨基甲酰基：



式中 R_d^4 和 R_e^4 各自独立地是氢； $C_1 - C_6$ 烷基，该烷基可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基，卤代（ $C_6 - C_{10}$ ）芳基， $C_1 - C_4$ 烷氧基，羟基，氨基甲酰基， $C_6 - C_{10}$ 芳基（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基羰基，二（ $C_1 - C_4$ ）烷基氨基，含有一个氮原子的饱和杂环基，羧基，环（ $C_3 - C_6$ ）烷基和含有一个氮原子的芳香杂单环基团； $C_6 - C_{10}$ 芳基（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基； $C_1 - C_4$ 烷氧基；氨基；二（ $C_1 - C_4$ ）烷基氨基；脲基；被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的含有两个氮原子的饱和杂环基；环（ $C_3 - C_6$ ）烷基；或含有一个氮原子的芳香杂单环基团中选出的一个基团所取代，或者



R_2^+ 和 R_3^+ 与氮原子一起形成可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基, $C_1 - C_4$ 烷基, 羧基 ($C_1 - C_4$) 烷基, ($C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_4$) 烷基, 氨基甲酰基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基, 羧基, $C_1 - C_4$ 烷酰基, $C_1 - C_4$ 烷酰氨基, 氧基, $C_1 - C_4$ 烷氧羰基, 含有一个氮原子的饱和杂环基, 含有一个氮原子的芳香杂单环基和三苯甲基中选出的一个或两个相同或不不同的基团所取代的含一个或两个氮原子的饱和杂环基团或吗啉代基;

$C_6 - C_{10}$ 芳酰基, 该基团可被选自羧基, 氰基, 卤素, 羧基, $C_1 - C_4$ 烷酰基, $C_1 - C_4$ 烷酰氧基, 氨基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基, $C_1 - C_4$ 烷酰氨基, $C_1 - C_4$ 烷磺酰氨基, 硝基和 $C_1 - C_4$ 烷氧羰基的一个或两个相同或不不同的基团所取代;

含有一个或两个氮原子的芳香杂单环羰基;

含有一个氮原子或氧原子的芳香杂双环羰基;

被从羧基, $C_1 - C_4$ 烷氧羰基和被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的含有一个氮原子的芳香杂双环羰基中选出的一个或两个相同或不同的基团所取代的含有一个氮原子的饱和杂环羰基;

$C_1 - C_4$ 烷酰氨基;

$C_1 - C_4$ 烷氧羰氨基;

$C_1 - C_4$ 烷氧羰基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷基脲基;

$C_6 - C_{10}$ 芳基脲基;

卤代 ($C_6 - C_{10}$) 芳基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷酰基 ($C_6 - C_{10}$) 芳羰基氨基;

氰基 ($C_6 - C_{10}$) 芳羰基氨基;

硝基 ($C_6 - C_{10}$) 芳羰基氨基;

吡啶基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷基吡啶基羰基氨基;



$C_6 - C_{10}$ 芳基羰基氨基;

$C_1 - C_4$ 烷磺酰基氨基;

$C_6 - C_{10}$ 芳磺酰基氨基;

含有一个氮原子的杂(单或双)环基;

被从氨基和 $C_1 - C_4$ 烷酰基氨基中选出的一个基团所取代的噻唑基; 或

四唑基; 以及

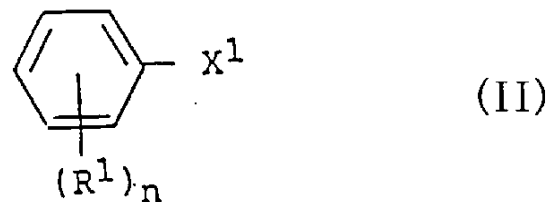
p 是 1 或 2; 以及

n 是 0, 1 或 2;

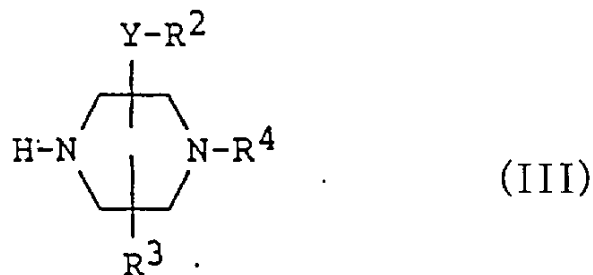
其前提条件是当 n 或 p 大于 1 时, 这些 R^1 和 2 自可以分别是相同或不同的基团。

该方法包括:

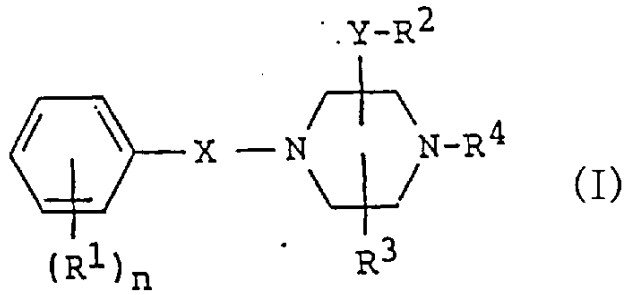
(1) 使下式化合物或其盐



与下式化合物

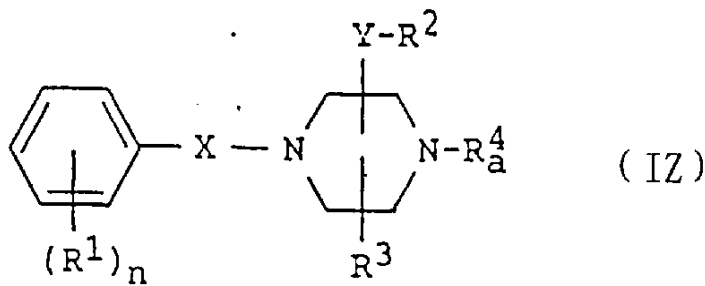


或该化合物在亚氨基上的活性衍生物或其盐反应以得到下式化合物

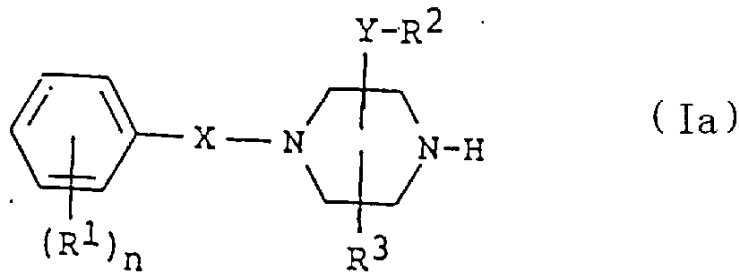


或其盐，上式中：X、Y、R¹、R²、R³、R⁴和n各自定义如上，而X¹是羧基或其活性衍生物，或磺基或其活性衍生物，或

(2) 使下式化合物：

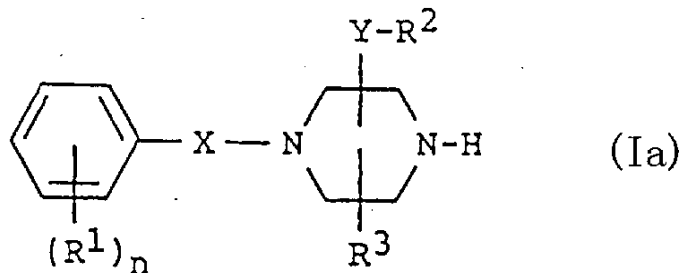


或其盐进行亚氨基保护基团的消去反应，得到下式化合物：



或其盐，在上式中：X、Y、R¹、R²、R³和n各自定义如上，R₀⁴是亚氨基保护基团，或

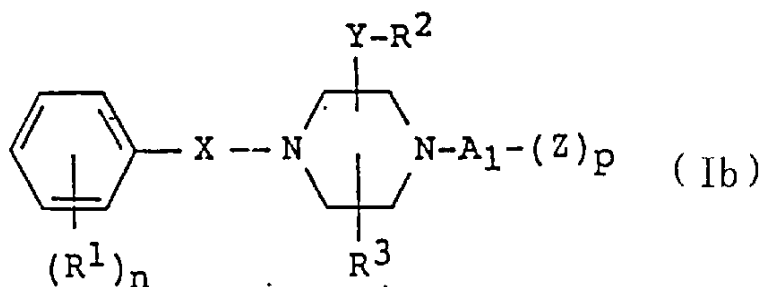
(3) 使下式化合物



或其亚氨基上的活性衍生物或其盐与下式的化合物

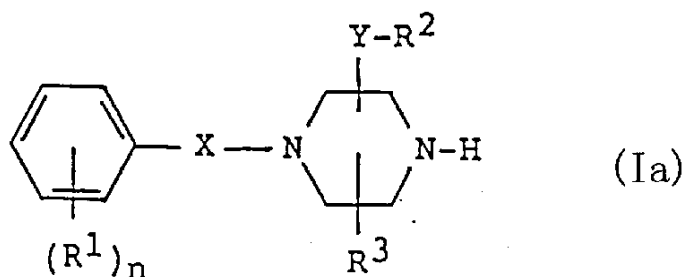


反应, 得到下式的化合物



或其盐, 在上式中: X、Y、Z、R¹、R²、R³、n 和 P 各自定义如上, A₁ 是 C₁-C₆ 亚烷基或 C₂-C₆ 亚链烯基, W 是离去基团, 或

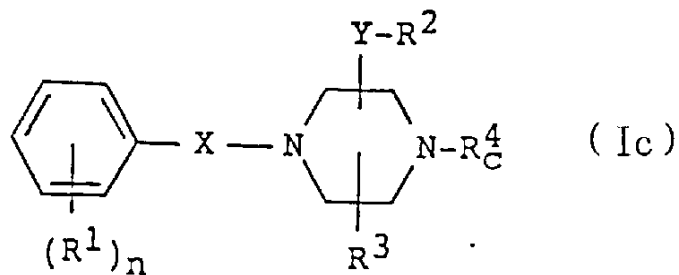
(4) 使下式的化合物



或其在亚氨基上的活性衍生物或其盐与下式的化合物



反应, 得到下式的化合物:



或其盐，在上式中：X、Y、R¹、R²、R³和n各自定义如上，
X²是离去基团，

R⁴是(i)式-SO₂-R⁵基团

其中R⁵是C₁-C₅烷基，

(ii)式 $\begin{array}{c} -C-CH_2-R^6 \\ \parallel \\ NH \end{array}$ 基团

式中R⁶是C₁-C₄烷氧基(C₆-C₁₀)芳基：

(iii)羧基；

C₁-C₄烷氧羰基，该基团可被C₆-C₁₀芳基取代；

C₁-C₄烷酰基该基团可被从C₆-C₁₀芳基，卤代(C₆-C₁₀)芳基，C₆-C₁₀芳氧基，C₁-C₄烷氧基，卤素，氨基，二(C₁-C₄)烷氨基，N-(C₁-C₄)烷基-N-(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₄)烷基氨基，(C₆-C₁₀)芳酰氨基，含有被C₆-C₁₀芳基或C₁-C₄烷酰基氨基取代的含一个氮原子的饱和杂环基，环(C₃-C₆)烷基，和含有一个氮原子的芳杂(单或双)环基中选出的一个基团所取代；

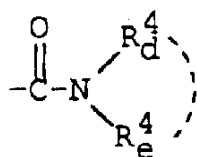
卤代(C₁-C₄)烷羰基；

环(C₃-C₆)烷羰基；

C₂-C₄烷酰基该基团可被从C₆-C₁₀芳基，被从氨基，卤素，羟基，硝基，卤代(C₁-C₄)烷基，C₁-C₄烷氧基，C₁-C₄烷基，C₁-C₄烷酰氨基，二(C₁-C₄)烷氨基和C₆-C₁₀芳基中选出的一个基团所取代的C₆-C₁₀芳基，二卤代(C₆-C₁₀)芳基，C₆-C₁₀芳酰基，环(C₃-C₆)烷基，含有一个氮原子的芳香杂(单或双)环基团，含有一个氧或硫原子的杂单环基团以及C₁-C₄烷酰氨基噻唑基中选出的一个基团所取代；

C₆-C₁₀芳基(C₂-C₄)烷酰基；

由下式表示的氨基甲酰基：



式中 R_d^4 和 R_e^4 各自独立地是氢; $C_1 - C_6$ 烷基, 该烷基可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基, 卤代 ($C_6 - C_{10}$) 芳基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 羟基, 氨基甲酰基, $C_6 - C_{10}$ 芳基 ($C_1 - C_4$) 烷氧基羰基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基, 含有一个氮原子的饱和杂环基, 羧基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基和含有一个氮原子的芳香杂单环基团; $C_6 - C_{10}$ 芳基 ($C_1 - C_4$) 烷氧基; $C_1 - C_4$ 烷氧基; 氨基; 二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基; 脲基; 被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的含有两个氮原子的饱和杂环基; 环 ($C_3 - C_6$) 烷基; 或含有一个氮原子的芳香杂单环基中选出的一个基团所取代, 或者

R_d^4 和 R_e^4 与氮原子一起形成可被从 $C_6 - C_{10}$ 芳基, $C_1 - C_4$ 烷基, 羟基 ($C_1 - C_4$) 烷基, ($C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_4$) 烷基, 氨基甲酰基, 环 ($C_3 - C_6$) 烷基, 羧基, $C_1 - C_4$ 烷酰基, $C_1 - C_4$ 烷酰氨基, 氧基, $C_1 - C_4$ 烷氧羰基, 含有一个氮原子的饱和杂环基, 含有一个氮原子的芳香杂单环基和三苯甲基中选出的一个或两个相同或不不同的基团所取代的含一个或两个氮原子的饱和杂环基团或吗啉代基;

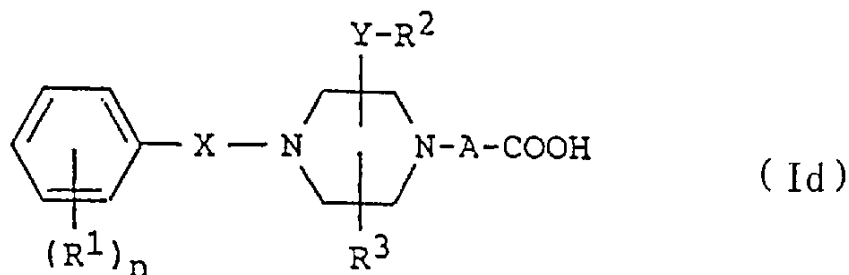
$C_6 - C_{10}$ 芳酰基, 该基团可被选自羧基, 氰基, 卤素, 羟基, $C_1 - C_4$ 烷酰基, $C_1 - C_4$ 烷酰氧基, 氨基, 二 ($C_1 - C_4$) 烷氨基, $C_1 - C_4$ 烷酰氨基, $C_1 - C_4$ 烷磺酰氨基, 硝基和 $C_1 - C_4$ 烷氧羰基的一个或两个相同或不不同的基团所取代;

含有一个或两个氮原子的芳香杂单环羰基;

含有一个氮原子或氧原子的芳香杂双环羰基;

被从羟基, C₁-C₄ 烷氧羰基和被 C₁-C₄ 烷基取代的含有一个氮原子的芳香杂双环羰基中选出的一个或两个相同或不同的基团所取代的含有一个氮原子的饱和杂环羰基; 或者

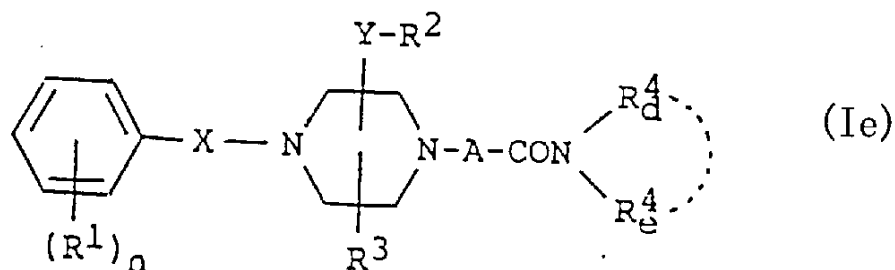
(5) 使下式的化合物:



或其在羧基上的活性衍生物或其盐与下式的化合物:

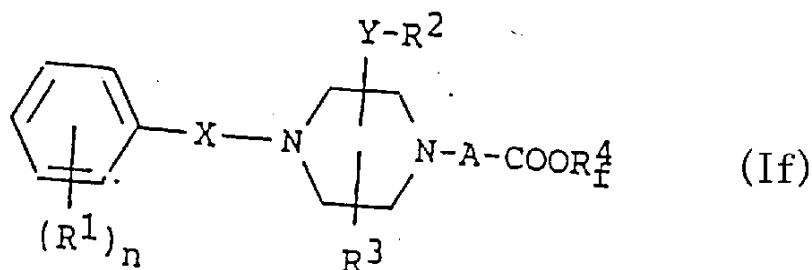


或其盐反应以得到下式的化合物:

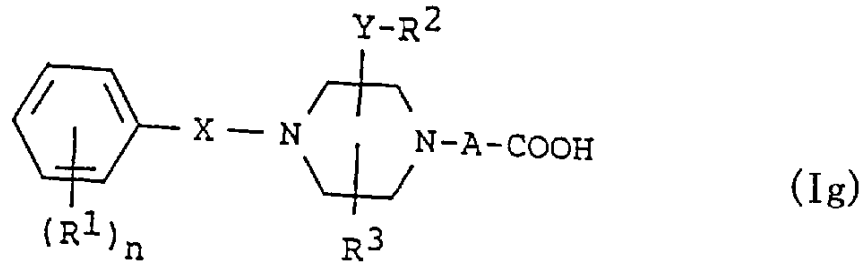


或其盐, 在上式中: X、Y、R¹、R²、R³、n、A、R_d⁴和R_e⁴各自定义如上, 或

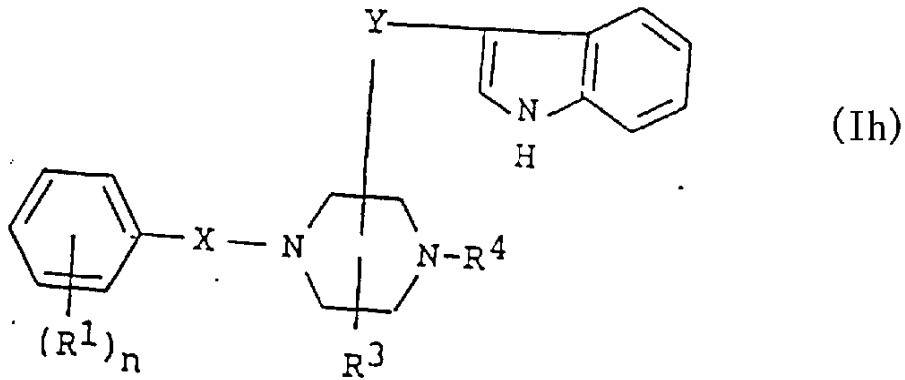
(6) 使下式化合物:



或其盐进行脱酯化反应得到下式化合物:



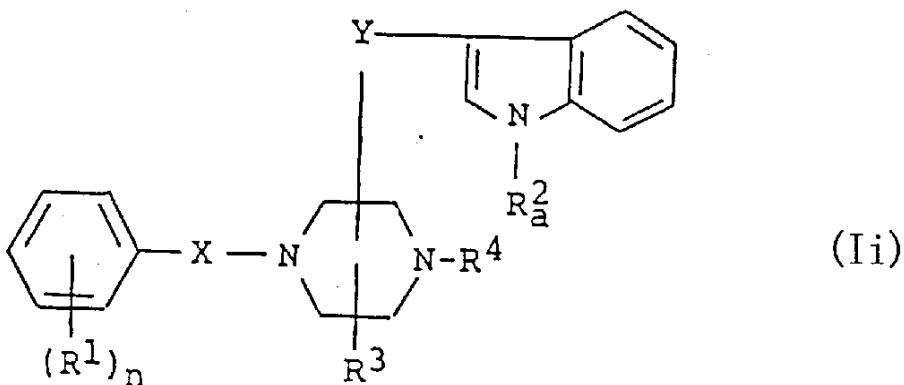
或其盐, 在上式中 X、Y、R¹、R²、R³、n 和 A 各自定义如上, R_f⁴ 是 C₁-C₄ 烷基或 C₆-C₁₀ 芳 (C₁-C₄) 烷基, 或
(7) 使下式化合物:



或其盐与下式化合物



反应, 得到下式化合物



或其盐，在上式中：X、Y、W、R¹、R³、R⁴和n各自定义如上，R²是C₁-C₄烷基。

9、一种药用组合物，该组合物包括作为活性成分的权利要求1的化合物，以及药学上可接受的无毒的载体或稀释剂。

10、权利要求1的化合物用作治疗或预防速激肽传递的疾病

说明书

哌嗪衍生物及其制备方法及应用

本发明涉及新的哌嗪衍生物及其药学上可接受的盐。

更具体地说，本发明涉及具有药理学活性，例如速激肽拮抗作用，尤其是 P 物质 (substance P) 拮抗作用、神经激肽 A 拮抗作用、神经激肽 B 拮抗作用等的新的哌嗪衍生物及其药学上可接受的盐，涉及其制备方法，涉及包含它们的药用组合物以及作为药物的应用。

相应地，本发明的一个目的是提供具有药理学活性例如速激肽拮抗作用，尤其是 P 物质拮抗作用、神经激肽 A 拮抗作用、神经激肽 B 拮抗作用等的新的有用的哌嗪衍生物以及其药学上可接受的盐。

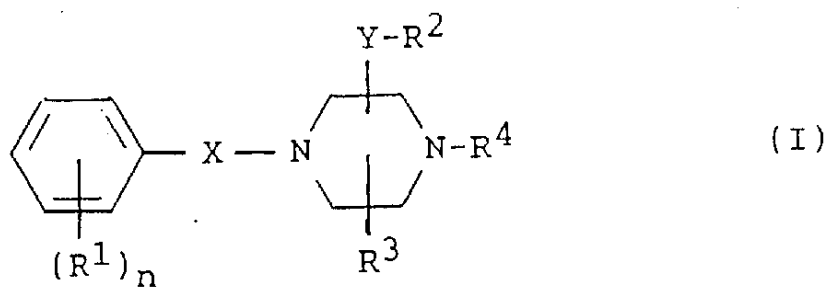
本发明的另一个目的是提供所述哌嗪衍生物及其盐的制备方法。

本发明进一步的目的是提供包含作为活性成分的所述哌嗪衍生物及其药学上可接受的盐的药用组合物。

本发明更进一步的目的是提供所述哌嗪衍生物或其药学上可接受的盐作为速激肽拮抗剂，尤其是 P 物质拮抗剂、神经激肽 A 拮抗剂或神经激肽 B 拮抗剂的应用，上述拮抗剂用于治疗或预防人或动物的速激肽传递的疾病，例如呼吸系统的疾病如气喘、支气管炎、鼻炎、咳嗽、痰多等；眼部疾病例如结膜炎、春季结膜炎等；皮肤疾病例如接触性皮炎、特应性皮炎、荨麻疹和其它湿疹样皮炎等；发炎性疾病例如风湿性关节炎、骨关节炎等；疼痛（例如偏头痛、头痛、牙痛、癌痛、背痛等）等。

在专利公开号为 2271774 的英国专利文件中，公开了速激肽拮抗作用，尤其是包括 1,4-哌嗪酮部分的药物的速激肽拮抗作用。然而，这些化合物与本发明的化合物都相差很远。

本发明的目标化合物可由下面通式 (I) 或其药学上可接受的盐表示：



其中：

X是羰基或磺酰基；

Y是键或低级亚烷基；

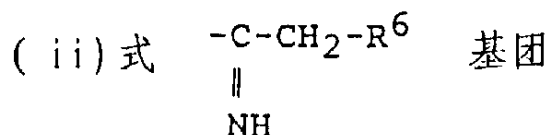
R¹是卤素、低级烷基、卤代(低级)烷基、芳氧基、硝基或可以有1或2个选自低级烷基、酰基和低级烷磺酰基的相同或不同的取代基的氨基；

R²是芳基或芳杂(一或二)环基，其中每一个均可以有1、2或3个适当的取代基；

R³是氢或低级烷基；

R⁴是(i)式-SO₂-R⁵基团，

其中R⁵是低级烷基或可任选地被低级烷基或低级烷氧基取代的芳基，



其中R⁶是可任选地用低级烷基或低级烷氧基取代的芳基，

(iii)式-A-(Z)_f基团

其中A是键、低级亚烷基、低级亚烯基或低级亚炔基，

Z是氢、卤素、羟基、氰基、氨基、环(低级)烷基、芳基、芳氧基、酰基、酰氨基、低级烷磺酰氨基、芳基磺酰氨基或芳杂(一或二)环基, 每一个环基可具有1、2或3个适合的取代基,

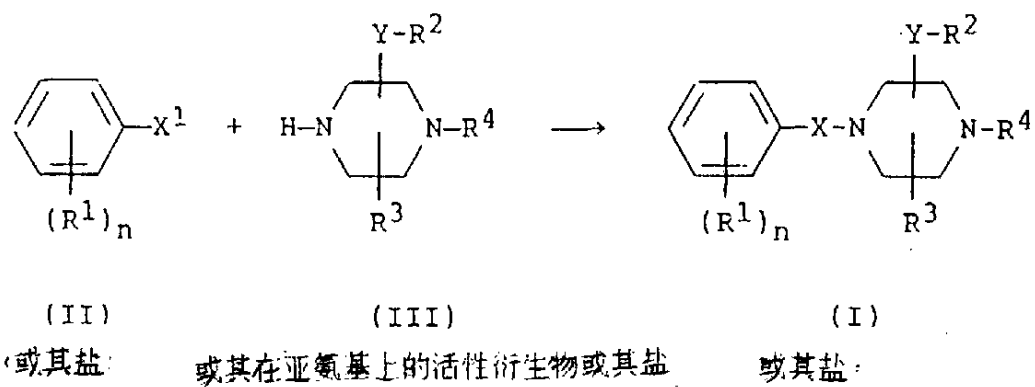
P是1、2或3;

n是0、1或2;

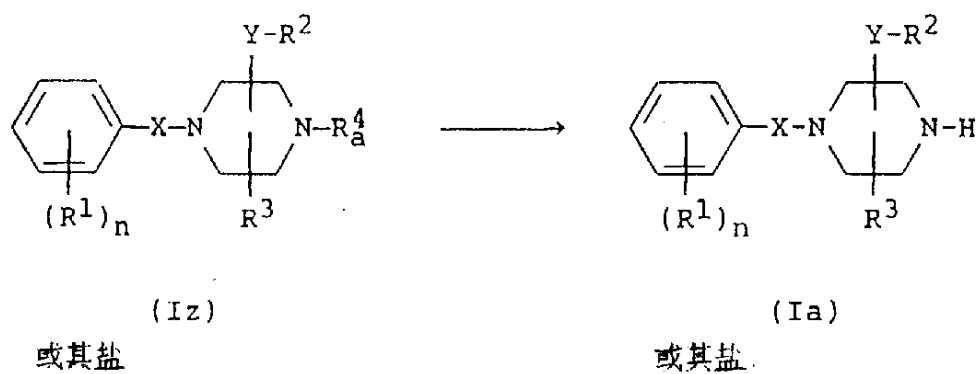
前提条件是当n或P大于1时, 这些R¹和Z各自可以是相同或不同的基团。

按照本发明, 目标化合物(I)或其盐可按下面反应路线所示方法制备。

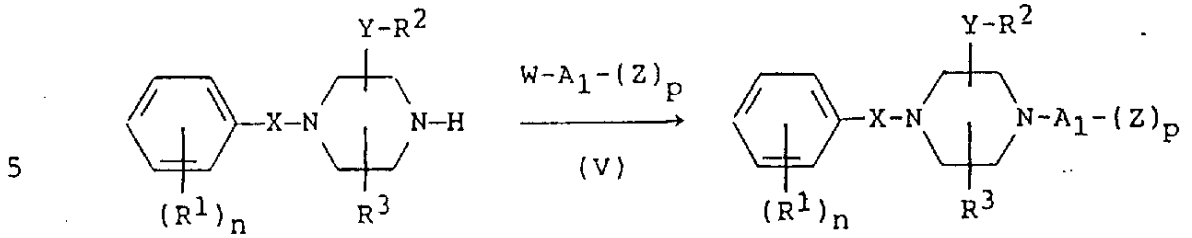
方法 1



方法 2



方法 3



(Ia)

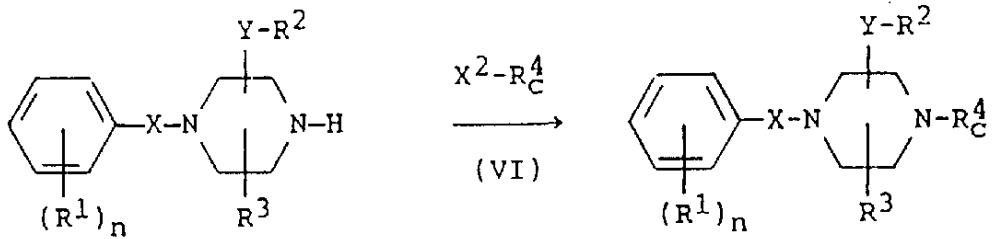
(Ib)

或其亚氨基上的活性衍生物或其盐:

或其盐

10

方法 4



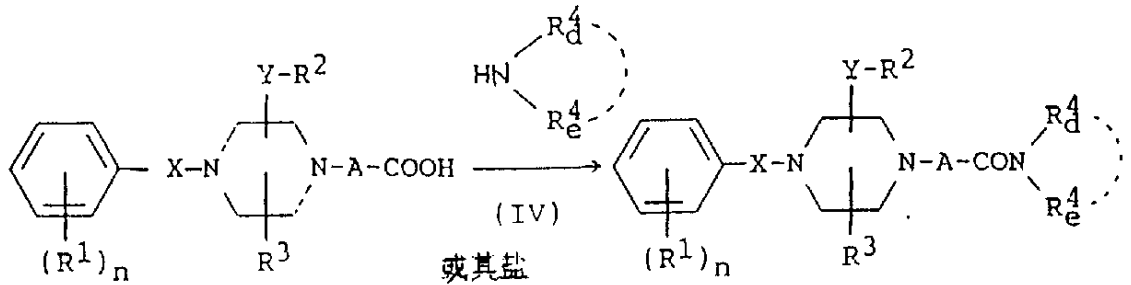
(Ia)

(Ic)

或其亚氨基上的活性衍生物或其盐

或其盐

方法 5



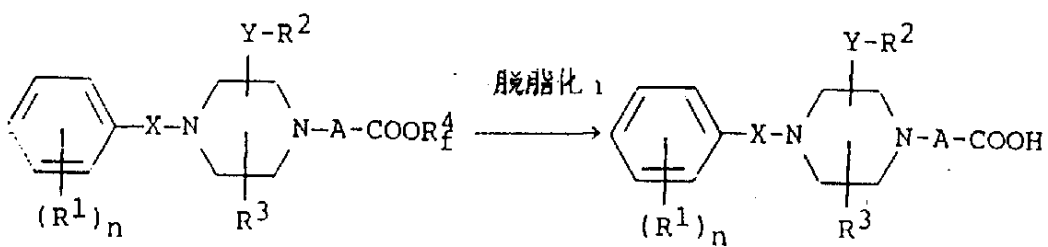
(Id)

(Ie)

或其羧基上的活性衍生物或其盐

或其盐

方法 6



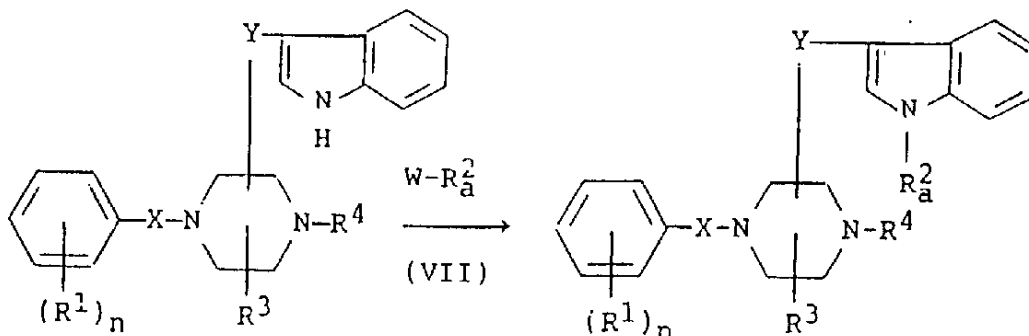
(If)

(Ig)

或其盐

或其盐

方法 7



(Ih)

(Ii)

或其盐

或其盐

其中

X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、n和P各自定义如上；

X¹是羧基或其活性衍生物，或磺基(sulfo)或其活性衍生物；

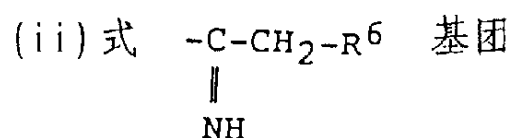
X²是离去基团；

R_a²是低级烷基；

R_a⁴是亚氨基保护基团；

R_c⁴是(i)式-SO₂-R⁵基团

其中R⁵是低级烷基或可任选地用低级烷基或低级烷氧基取代的芳基，



其中R⁶是可任选地用低级烷基或低级烷氧基取代的芳基，或

(iii) 酰基

R_a⁴和R_e⁴独立地为氢或有机基团，或者R_a⁴和R_e⁴与氮原子一起形成可被1至3个相同或不同的适合的取代基取代的含氮饱和杂环基；

R_p⁴是低级烷基或芳(低级)烷基；

A_i是低级亚烷基、低级亚烯基或低级亚炔基；

W是离去基团。

至于起始化合物(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII) - 其中一些是新的 - 可按照后述的制备例和实施例所述方法或常规方法制备。

在整个本发明的说明书，氨基酸、肽、保护基团、缩合剂等是根据本领域通用的IUPAC-IUB(生物命名原则委员会)的缩写符号表示的。

起始化合物和目标化合物的合适的盐和药学上可接受的盐是常用的无毒盐，包括酸加成盐例如有机酸盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐等)、无机酸盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等)、或氨基酸(例如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)盐或金属盐例如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)和碱土金属盐(例如钙盐、镁盐等)、铵盐、有机碱盐(例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基亚乙基二胺盐等)等。

在本发明上文和随后的说明中，包括在本发明范围内的各种定义的合适的实例和说明在下面进行详细解释。

术语“低级”除非另有说明，意指1-6个，优选1-4个碳原子。

适合的“低级亚烷基”是指具有1-6个碳原子的直链或支链亚烷基，并可包括：亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、1,4-亚丁基、甲基亚甲基、甲基1,3-亚丙基、1,6-亚己基等，其中优选亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基或甲基亚甲基。

术语“低级亚烯基”指在上述定义的低级亚烷基的直链或支链中具有一或二个双键的基团。

适合的“低级亚烯基”可包括具有2-6个碳原子的亚烯基，例如亚乙烯基、1-亚丙烯基、2-亚丙烯基、1,3-亚丁二烯基、1-甲基亚乙烯基等。

适合的“低级亚炔基”可包括具有2-6个碳原子的亚炔基，例如亚乙炔基、亚丙炔基、亚(2-戊-4-炔基)等。

术语“卤素”是氟、氯、溴和碘。

适合的“低级烷基”是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基，可包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。

适合的“卤代(低级)烷基”可包括氟甲基、溴甲基、氟甲基、碘甲基、三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基、1-氟乙基、2-氯乙基等，其中优选三氟甲基。

适合的“环(低级)烷基”可包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

适合的“芳基”可包括苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基、蒽基、联苯基、萘基等，其中优选 C_6-C_{10} 芳基，最优选苯基。

适合的“芳氧基”可包括苯氧基、甲苯氧基、萘氧基等。

适合的“芳杂(一或二)环基”可包括包含至少一个诸如氮、氧和硫原子之类的杂原子的不饱和一环或二环杂环基。

优选的“芳杂(一)环基”可包括含有1-4个选自氮、氧和硫原子的杂原子的5-或6-元芳杂(一)环基，例如吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基等。

优选的“芳杂(二)环基”可包括含有1、2或3个选自氮、氧和硫原子的杂原子的稠合的芳杂环基，例如苯并噻吩基、邻苯二甲酰亚氨基、苯并呋喃基、吲哚基、中氮茛基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、1,2-二氮杂萘基、苯并异恶唑基等。

在 R^2 或 Z 的定义中“芳杂(一或二)环基”可以与式(1)中的相邻的“Y”或“A”在杂环的碳原子或杂原子处相键连。

在 R^2 的定义中“芳基”或“芳杂(一或二)环基”可以被1-3个相同或不同的适合的取代基取代。

R^2 的“芳基或芳杂(一或二)环基”的适合的取代基可包括低级

烷基、卤素、卤代(低级)烷基、氧代(oxo)、氨基、低级烷酰氨基(例如甲酰氨基、乙酰氨基等)、(一或二)低级烷氨基(低级)烷基(例如2-二甲氨基乙基等)等。

更优选的可以具有1、2或3个适合的取代基的“芳杂(一或二)环基”可以包括1H-1-(低级烷基)吡啶-3-基等。

适合的“低级烷氧基”可包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丁氧基等。

在 R^5 和 R^6 的定义中的“芳基”可以被1-3个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自如上定义的低级烷基和低级烷氧基。

适合的“低级烷磺酰氨基”可包括甲磺酰氨基、乙磺酰氨基等。

适合的“芳基磺酰氨基”可包括苯基磺酰氨基、萘基磺酰氨基等。

在 R^1 的定义中“氨基”可具有1或2个选自如上定义的低级烷基、低级烷磺酰基(例如甲磺酰基、乙磺酰基等)和下面定义的酰基(例如低级烷酰基等)的相同或不同取代基。

优选的“可具有1或2个相同或不同取代基的氨基”可以是例如甲氨基、二甲氨基、甲酰氨基、乙酰氨基、N-甲酰-N-甲氨基、甲磺酰氨基等。

在“Z”的定义中,“环基”例如“环(低级)烷基、芳基、芳氧基、芳基磺酰氨基或芳杂(一或二)环基可具有1、2或3个相同或不同的适合的取代基。

在“Z”的定义中的“环基”的优选的取代基可包括卤素、低级烷基、卤代(低级)烷基、低级烷氧基、低级烷磺酰基、低级烷磺酰氨基和芳基磺酰氨基(其各自定义如上),羟基、硝基、低级烷酰氨基、氰基、氨基、如下定义的酰基(例如羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、(一或二)低级烷基氨基甲酰基、低级烷酰基等)、如下定

义的酰氨基(例如低级烷酰氨基如乙酰氨基等)、(一或二)低级烷氨基(如下所述)等。

在“Z”的定义中的适合的“酰基和酰氨基”的“酰基部分”可包括脂族酰基、芳族酰基和饱和杂环羰基,其各自可被1-3个相同或不同的适合的取代基取代。

所述酰基部分的适合的实例可包括:

(a) 脂族酰基

(a-1) 可任选地被取代的羧基或酯化的羧基,

— 在术语“酯化的羧基”中的“酯基部分”包括例如低级烷基酯(例如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯等)、低级烯基酯(例如乙烯酯、烯丙酯等)、低级炔基酯(例如乙炔酯、丙炔酯等)等,它们各自可被芳基取代,而芳基可进一步被1-3个选自下述的“取代基M列”的相同或不同取代基取代。

(a-2) 可任选地被取代的低级烷酰基

优选的低级烷酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基等,它们各自可具有1-3个选自下述的“取代基Q列”的相同或不同的取代基。

(a-3) 可任选地被取代的环(低级)烷基羰基

— 优选的环(低级)烷基羰基包括环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基等,它们各自可具有1-3个选自下述的“取代基M列”的相同或不同的取代基。

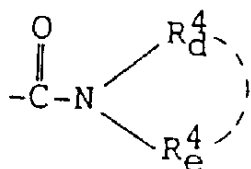
(a-4) 可选地被取代的低级烯酰基(alkenoyl)

— 优选的低级烯酰基包括丙烯酰基、甲基丙烯酰基、丁烯酰基、异丁烯酰基等,其各自可具有1-3个选自下述的“取代基Q列”的相同或不同的取代基。

(a-5) 可选地被取代的低级炔酰基

— 优选的低级炔酰基包括乙炔基羰基、丙炔基羰基等，它们各自可具有1—3个选自下述的“取代基Q列”的相同或不同的取代基。

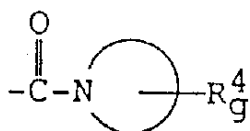
(a-6) 由下式表示的氨基甲酰基衍生物:



(其中 R_d^4 和 R_e^4 独立地为氢或有机基团，或者 R_d^4 和 R_e^4 与N原子共同形成含N饱和杂环基”，它可被1—3个选自下述“取代基Q列”的相同或不同的取代基取代。)

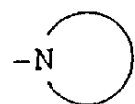
R_d^4 和 R_e^4 优选的“有机基团”是可被选自下述“取代基Q列”的基团所取代的低级烷基或是选自下述“取代基Q列”的基团。

优选的“氨基甲酰基衍生物”包括：氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基(例如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等)、二(低级烷基) 氨基甲酰基(例如二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基等) 和下式的基团:



(其中 $-N$ 是含N饱和杂环基， R_g^4 是氢或有机基团) 。

R_y^4 优选的“有机基团”是选自下面定义的“取代基M列”的基团。

 更优选的“含氮饱和杂环基团”可以包括含有至少

一个作为杂原子的氮原子的5-、6-、7元杂环。最优选的是1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉代、1-哌嗪基、1-高哌嗪基(homopiperaziny1)等，而且杂环基可选自下面定义的“取代基M列”。

(b) 芳族酰基

(b-1) 可任选地被取代的芳酰基

— 优选的“芳酰基”包括苯甲酰基、甲苯甲酰基、萘甲酰基等。

芳酰基可被1-3个选自下述“取代基M列”的相同或不同的取代基取代。

(b-2) 可任选地被取代的芳杂(一或二)环羰基

— 在“芳杂(一或二)环羰基”中的“芳杂(一或二)环基部分”优选是前面举例的那些。

“芳杂(一或二)环羰基”可以被1-3个选自下述“取代基M列”的相同或不同的取代基取代。

(c) 可任选地被取代的饱和杂环羰基

— 在“饱和杂环羰基”中的“饱和杂环基部分”优选包括含有至少一个作为杂原子的氮原子的5-或6-元杂环。最优选的是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等，而且杂环基可被1-3个选自下述“取代基M列”的相同或不同取代基所取代。

取代基M列:

芳基、芳酰基、芳氧基、可任选地被羟基取代的低级烷基、芳(低级)烷基、氨基甲酰基、环(低级)烷基、羧基、氰基、卤素、羟

基、低级烷酰基、低级烷酰氧基、低级烷氧基、可任选地被1或2个选自低级烷基、芳基、低级烷酰基、低级烷磺酰基和芳酰基的相同或不同取代基取代的氨基、氧代、硝基、低级烷氧羰基、含氮饱和杂环基或芳杂(一或二)环基。

取代基Q列:

可任选地被1或2个氨基、卤素、羟基、硝基、卤代(低级)烷基、低级烷氧基、低级烷基、低级烷酰基氨基或(一或二)低级烷氨基取代的芳基、芳氧基、芳酰基、低级烷氧基、卤素、羟基、氨基甲酰基、可被芳基取代的低级烷氧羰基、可被1或2个选自低级烷基、芳基、低级烷酰基、低级烷基磺酰基和芳酰基的相同或不同的取代基取代的氨基、脲基、可任选地被低级烷基、芳基或低级烷酰基氨基取代的含氮饱和杂环基、羧基、环(低级)烷基或可任选地被氨基、低级烷基或低级烷酰氨基取代的芳杂(一或二)环基。

在对上述取代基列的解释中,各定义的适合的实例和说明与前面提到的相同或等价,或为如下所述:

— “一或二”低级烷氨基可包括低级烷氨基和二(低级烷基)氨基。

— 适合的“低级烷氨基”可包括直链或支链低级烷氨基,例如甲氨基、乙氨基、异丙氨基等,而低级烷基部分可被1-3个选自“取代基Q列”的相同或不同的取代基取代,其中更优选的低级烷氨基是甲氨基和苄氨基。

— 适合的“二(低级烷基)氨基”可包括直链或支链二(低级烷基)氨基例如二甲氨基、二乙氨基、甲基乙基氨基等,而低级烷基部分可被1-3个选自“取代基Q列”的相同的或不同的取代基取代,其中更优选的二(低级烷基)氨基是二甲氨基和N-甲基-N-苄基氨基等。

— 适合的“低级烷氧基羰基”可包括甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基等。

本发明更优选的化合物可包括在通式(I) 中具有下列定义的化合物或其药学上可接受的盐:

X是羰基;

Y是低级亚烷基;

R¹ 是卤代(低级) 烷基、卤素或氨基;

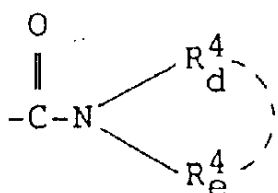
R² 是芳杂(二) 环基;

R³ 是氢;

R⁴ 是式— A— Z基团, 其中A是低级亚烷基, Z是酰基,

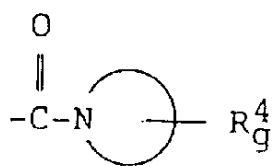
n 是1 或2。

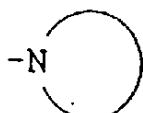
在上述定义中, 各定义与上面的定义相同, “Z” 的酰基部分可包括下式的氨基甲酰基衍生物:



其中R_d⁴ 和R_e⁴ 定义如上。

在“Z” 的定义中最优选的“酰基部分” 是下式的基团:



其中  和R_g⁴ 定义如上。

适合的“离去基团”可包括羟基、衍生自羟基的活性基团等。

适合的“衍生自羟基的活性基团”可包括酸残基等。

适合的“酸残基”可包括卤素(例如氟、氯、溴、碘)、酰氧基(例如乙酰氧基、甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基等)等。

适合的“亚氨基保护基团”可包括芳(低级)烷基例如苄基、二苯甲基、苯乙基等。

下面详细说明制备本发明目标化合物的方法1-7。

方法1

目标化合物(I)或其盐可通过使化合物(II)或其盐与化合物(III)或其在亚氨基上的活性衍生物或其盐反应制备。

化合物(III)在亚氨基上的适合的活性衍生物可包括由化合物(III)与诸如醛、酮等羰基化合物反应形成的Schiff碱型亚氨基或其互变的烯胺型异构体;由化合物(III)与诸如二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、一(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、二(三甲基甲硅烷基)脲等甲硅烷基化合物反应形成的甲硅烷基衍生物、由化合物(III)与三氯化磷或光气等反应形成的衍生物。

在化合物(II)的羧基和磺基上的适合的活性衍生物可包括酰基卤、酸酐、活化的酰胺、活化的酯、低级烷基酯等。活性衍生物的适合实例可以是酰氯、酰基叠氮、下列酸的混合酸酐:例如取代的磷酸(例如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代的磷酸等)、二烷基磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、硫酸、磺酸(例如甲磺酸等)、脂族羧酸(例如乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、新戊酸、戊酸、异戊酸、2-乙基丁酸、三氯乙酸等)或芳族羧酸(例如苯甲酸等);对称酸酐、用咪唑、4位取代的咪唑、二甲基吡唑、三唑或四唑活

化的酰胺、或活化酯(例如氰基甲酯、甲氧基甲酯、二甲基亚氨基甲基[$(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$]酯、乙烯酯、炔丙酯、对硝基苯酯、2,4-二硝基苯酯、三氯苯酯、五氯苯酯、甲磺酰基苯酯、苯偶氮苯酯、苯硫酯、对硝基苯硫酯、对甲苯(cresyl)硫酯、羧甲基硫酯、吡喃酯、吡啶酯、哌啶酯、8-喹啉基硫酯等)或与N-羟基化合物(例如N,N-二甲基羟胺、1-羟基-2-(1H)-吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、1-羟基-1H-苯并三唑等]形成的酯等。这些活性衍生物可按照欲使用的化合物(II)的种类任意地选自上述物质。

反应通常在常规溶剂中进行,所述溶剂例如是水、醇(例如甲醇、乙醇等)、丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、氯化乙烯、四氢呋喃、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、吡啶或不会对反应产生副作用的任何其它有机溶剂。这些常规溶剂也可作为与水的混合物使用。

在该反应中,当化合物(II)以游离酸或其盐的形式使用时,反应优选在常规缩合剂存在下进行,所述缩合剂例如为N,N'-二环己基碳化二亚胺、N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺、N-环己基-N'-(4-二乙基氨基环己基)碳化二亚胺、N,N'-二乙基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳化二亚胺、N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺、亚戊基乙烯酮-N-环己基亚胺、二苯基乙烯酮-N-环己基亚胺、乙氧基乙炔、1-烷氧基-1-氯乙烯、亚磷酸三烷基酯、多磷酸乙酯、多磷酸异丙酯、磷酰氯、三氯化磷、二苯基磷酰叠氮、亚硫酰氯、草酰氯、卤代甲酸低级烷基酯(例如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯等)、三苯基膦、2-乙基-7-羟基苯并异恶唑翁盐、氢氧化2-乙基-5-(间磺苯基)异恶唑翁分子内盐、1-(对氯苯磺酰氧基)-6-氯-1H-苯并三唑、碘化2-氯-1-甲基吡啶翁、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐、通过N,N-二甲基

甲酰胺与亚硫酰氯、光气、氯甲酸三氯甲酯、磷酰氯等反应制得的所谓Vilsmeier试剂等。

反应也可在诸如碱金属碳酸氢盐、三(低级)烷基胺、吡啶、N-(低级)烷基吗啉、N,N-二(低级)烷基苄基胺等无机或有机碱存在下进行。

反应温度并不重要，反应通常在冷却至温热条件下进行。

方法2

可通过化合物(1z)或其盐的亚氨基保护基团的消去反应制备目标化合物(1a)或其盐。

在本发明的消去反应中，可使用亚氨基保护基团的消去反应所使用的所有常规方法，例如水解、还原、用碱或酸消去等。

适合的碱可包括例如无机碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾等)、碱土金属氢氧化物(例如氢氧化镁、氢氧化钙等)、碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)、碱土金属碳酸盐(例如碳酸镁、碳酸钙等)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属乙酸盐(例如乙酸钠、乙酸钾等)、碱土金属磷酸盐(例如磷酸镁、磷酸钙等)、碱金属磷酸氢盐(例如磷酸氢二钠、磷酸氢二钾等)等，以及有机碱如三烷基胺(例如三甲胺、三乙胺等)、甲基吡啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-酮、1,4-二氮杂二环[2.2.0]辛烷、1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯-5等。使用碱的水解通常在水或亲水性有机溶剂或其混合溶剂中进行。

适合的酸可包括有机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸等)和无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸等)。

本发明的水解通常在有机溶剂、水或其混合溶剂中进行。

反应温度并不重要，它可根据亚氨基保护基团的种类和消去方法适当选择。

用Lewis酸的消去反应优选消去取代的或未取代的芳(低级)烷基酯，并通过化合物(1z)或其盐与Lewis酸反应来进行，所述Lewis酸例如为三卤化硼(例如三氯化硼、三氟化硼等)、四卤化钛(例如四氯化钛、四溴化钛等)、四卤化锡(例如四氯化锡、四溴化锡等)、卤化铝(例如氯化铝、溴化铝等)、三卤代乙酸(例如三氯乙酸、三氟乙酸等)等。该消去反应优选在阳离子捕获剂(cation trapping agent)(例如茴香醚、苯酚等)存在下进行，并通常在诸如硝基烷(例如硝基甲烷、硝基乙烷等)、卤化烯(例如二氯甲烷、氯化乙烯等)、乙醚、二硫化碳或其它任何不对反应产生副作用的溶剂中进行。这些溶剂可以其混合物形式使用。

对于诸如卤代(低级)烷基(例如2-碘乙基、2,2,2-三氯乙基等)酯、芳(低级)烷基(例如苄基等)酯等的保护基团的消去优选使用还原消去反应。

消去反应可使用的还原法可包括，例如结合使用金属(例如锌、锌汞齐等)或铬化合物的盐(例如氯化铬、乙酸铬等)和有机或无机酸(例如乙酸、丙酸、盐酸等)，以及在常规金属催化剂(例如钯炭、阮内镍等)存在下的常规催化剂还原。

反应温度并不重要，反应通常在冷却、环境温度或温热条件下进行。

方法3

可通过使化合物(1a)或其亚氨基上的活性衍生物或其盐与化合物(V)或其盐反应制备目标化合物(1b)或其盐。

在化合物(1a)的亚氨基上的活性衍生物的适合的实例是在方法

1的化合物(III)的举例中所提到的那些。

反应通常在溶剂例如醇(例如甲醇、乙醇等)、二氯甲烷、苯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醚或其它任何对反应无副作用的溶剂中进行。

反应可在无机或有机碱存在下进行:例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾等)、碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢化物(例如氢化钠、氢化钾等)、三(低级)烷基胺(例如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙基胺等)、吡啶或其衍生物(例如甲基吡啶、二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶等)等。对于欲使用的碱是液体的情况,它也可用作溶剂。

反应温度并不重要,反应通常在冷却、室温或温热或加热条件下进行。

方法4

可通过使化合物(Ia)或其亚氨基上的活性衍生物或其盐与化合物(VI)或其盐反应制备目标化合物(Ic)或其盐。

在化合物(Ia)的亚氨基上的活性衍生物的适合的实例是在方法1的举例中所提到的那些。

该反应基本上按照与方法1相同的方法进行,因而该反应的反应模式和反应条件(例如溶剂、反应温度等)参考方法1中就这些问题所作的解释。

方法5

可通过使化合物(Id)或其羧基上的活性衍生物或其盐与化合物(IV)或其盐反应制备化合物(Ie)或其盐。

在化合物(1d)的羧基上的活性衍生物的适合的实例是在方法1的化合物(11)的举例中所提到的那些。

该反应基本上按照与方法1相同的方法进行，因而该反应的反应模式和反应条件(例如溶剂、反应温度等)参考方法1中就这些问题所作的解释。

方法6

可通过使化合物(1f)或其盐进行脱酯化反应来制备化合物(1g)或其盐。

按照常规方法例如水解、还原等进行反应。

水解优选在碱或包括Lewis酸在内的酸存在下进行。适合的碱可包括无机碱和有机碱、例如碱金属(例如钠、钾等)和碱土金属(例如镁、钙等)，它们的氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐，三烷基胺(例如三甲胺、三乙胺等)、甲基吡啶、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯等。适合的酸可包括有机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等)、无机酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸等)和Lewis酸(例如三溴化硼等)。

反应通常在溶剂例如水、醇(例如甲醇、乙醇等)、二氯甲烷、四氢呋喃，其混合物或其它任何对反应无副作用的溶剂中进行。液体碱或酸也可用作溶剂。反应温度并不重要，反应通常在冷却、环境温度或者温热条件下进行。

优选使用还原法进行酯基的消去反应，所述酯基部分例如为4-硝基苄基、2-碘乙基、2,2,2-三氯乙基等。可用于消去反应的还原法可包括化学还原法和催化还原法。

用在化学还原法中的适合的还剂是金属(例如锡、锌、铁等)或金属化合物(例如氯化铬、乙酸铬等)和有机或无机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等)的混合物。

用在催化还原法中的适合的催化剂是常规的催化剂,例如铂催化剂(例如铂板、海绵铂、铂黑、胶态铂、氧化铂、铂丝等)、钯催化剂(例如海绵钯、钯黑、氧化钯、钯炭、胶态钯、载于硫酸钡上的钯、载于碳酸钡上的钯等)、镍催化剂(例如还原镍、氧化镍、阮内镍等)、钴催化剂(例如还原钴、阮内钴等)、铁催化剂(例如还原铁、阮内铁等)、铜催化剂(例如还原铜、阮内铜Ullman铜等)等。

还原通常在对反应无副作用的常规溶剂例如水、醇(例如甲醇、乙醇、丙醇等)、N,N-二甲基甲酰胺或其混合物中进行。另外,当用于化学还原的上述酸是液体时,它们也可用作溶剂。此外,用在催化还原中的适合的溶剂可以是上述溶剂和其它常规溶剂,例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃等或其混合物。

该还原反应温度并不重要,反应通常在冷却、环境温度或温热条件下进行。

方法1

可通过使化合物(Ih)或其盐与化合物(VII)或其盐反应制备目标化合物(Ii)或其盐。

该反应基本上按照与方法3相同的方法进行,因而该反应的反应模式和反应条件(例如溶剂、反应温度等)参考方法3中就这些问题所作的解释。

我们注意到,由于不对称碳原子的存在,化合物(I)和其它化合物可包括一个或多个立体异构体,而所有这些异构体及其混合物均包括在本发明范围内。

目标化合物(I) 及其药学上可接受的盐具有药理学活性, 例如速激肽拮抗作用, 尤其是P物质拮抗作用、神经激肽A拮抗作用、神经激肽B拮抗作用, 因而用于治疗或预防人或动物的速激肽传递的疾病, 特别是P物质传递的疾病, 例如呼吸系统的疾病如气喘、支气管炎(例如慢性支气管炎、急性支气管炎和diffuse panbronchiolitis等)、鼻炎、咳嗽、痰多等; 眼部疾病例如春结膜炎、春季结膜炎等; 皮肤疾病例如接触性皮炎、特应性皮炎、荨麻疹和其它湿疹样皮炎等; 发炎性疾病例如风湿性关节炎、骨关节炎等; 疼痛(例如偏头痛、头痛、偏头神经痛、牙痛、癌痛、背痛等) 等。

另外, 本发明的目标化合物(I) 或其药学上可接受的盐可用于治疗或预防下列疾病: 眼部疾病例如青光眼、眼色素层炎等; 胃肠疾病例如溃疡、溃疡性结肠炎、过敏性肠综合症、食物过敏等; 发炎性疾病例如肾炎等; 循环系统疾病例如高血压、心绞痛、心力衰竭、血栓形成、Raynaud病等; 癫痫、痉挛性麻痹、频尿、膀胱炎、膀胱逼肌反射抗进、尿间断、痴呆与艾滋病有关的痴呆、阿耳茨海默氏症、Down氏综合症、杭廷顿氏舞蹈病、类癌瘤综合症、与免疫增强或抑制有关的紊乱等。

本发明的目标化合物(I) 或其药学上可接受的盐还可望用于治疗或预防下列疾病: 慢性肺梗阻、特别是慢性肺气肿、虹膜炎、增生性玻璃体视网膜炎、牛皮癣、发炎性肠部疾病尤其是克罗恩氏病、肝炎、冻伤表面痛、烧伤、带状疱疹或糖尿病性神经病、高脂血症伴随的腱痛、术后神经瘤特别是乳房切除术后的神经瘤、外阴前庭炎、与血液透析有关的瘙痒、扁平苔癣、咽喉炎、支气管扩张、粉尘病、百日咳、肺结核、囊纤维化、呕吐、精神病尤其是焦虑症、抑郁症、心境紊乱和精神分裂症、脱髓鞘症例如多发性硬化和肌萎缩性侧索硬化、减弱吗啡戒断症状、水肿例如热损伤引起的水肿、小细胞癌, 尤其是

小细胞肺癌(SCLC)、过敏性紊乱例如毒葛,纤维和胶原症例如硬皮病和嗜酸性片吸虫病、反射交感性营养不良例如肩手综合症、成瘾症例如酒精中毒、与紧张有关的躯体紊乱、风湿症例如肌风湿病等。

为治疗目的,本发明化合物(1)以及其药学上可接受的盐可以包含一种所述化合物作为活性成分,并与药学上可接受上的载体混合的药物制剂的形式使用,所述载体例如为适于经口、肠胃外、体外包括局部、肠内、静脉内、肌内、吸入剂、鼻、关节内、脊柱内、经气管或经眼给药的有机或无机固体或液体赋形剂。所述药物制剂可以是固体、半固体或溶液,例如胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、粒剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、吸入剂、注射剂、泥敷剂、凝胶剂、带剂、滴眼剂、溶液、糖浆、气雾剂、混悬剂、乳液剂等。如果需要的话,这些制剂中可包括辅助物质、稳定剂、润湿剂或乳化剂、缓冲剂和其它常用的添加剂。

化合物(1)的剂量取决于病人的年龄和状况,平均单次剂量约0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg和1000mg的化合物(1)对于治疗速激肽传递的疾病例如气喘等是有效的。一般来讲,每天给药量约在0.1mg/人至约1000mg/人之间。

为说明目标化合物(1)及其药学上可接受的盐的用途,下面给出本发明一些有代表性的化合物的药理试验数据。

所有下面的测试化合物在浓度为 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 时显示出对 ^3H -P物质结合豚鼠肺膜大于90%的抑制率。

测试化合物: 实施例7-7, 17-1, 17-2, 17-4, 17-5, 17-10, 17-11, 17-24, 19-1, 19-4, 19-10, 24-4和24-8的目标化合物。

^3H -P物质与豚鼠肺膜的结合

测试方法： ^3H -P物质与豚鼠肺膜的结合

(a) 粗肺膜的制备

将雄性Hartly特种豚鼠打昏并放血。取出气管和肺并用Polytoron(Kinematia) 将其在冰冷却的缓冲液(0.25M蔗糖, 50mM Tris-HCl, pH7.5, 0.1mM EDTA) 中匀化。将匀浆离心(1000xg, 10分钟) 以除去组织凝块, 并将上层清液离心(35000xg, 20分钟) 得到小丸。将小丸再悬浮在缓冲液(5mM Tris-HCl pH7.5) 中, 用聚四氟乙烯均化器匀化并离心(35000xg, 20分钟) 得到小丸, 将其称为粗膜部分。将所得到的的小丸再悬浮在缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.5) 中, 并在 -70°C 储存直至使用。

(b) ^3H -P物质对制备膜的结合

将冷冻的粗膜部分解冻并再悬浮在培养基I(50mM Tris-HCl, pH7.5, 1mM MnCl_2 , 0.02% BSA, $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 抑凝乳蛋白酶素, $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 亮肽素, $40\mu\text{g}/\text{ml}$ 杆菌肽, $10\mu\text{M}$ phosphoramidon) 中。在测试化合物存在或不存在下, 将 ^3H -P物质(1nM) 与 $100\mu\text{l}$ 膜制剂一起在培养基I(使最终体积为 $500\mu\text{l}$) 中在 25°C 下培养30分钟。在培养期结束时, 向各试管中加入5ml 冰冷却的50mM Tris-HCl 缓冲液, 并快速将其内容物抽滤过whatman GF/B玻璃滤器(在使用之前3小时用0.1% 聚乙烯亚胺预处理)。尔后用5ml 冰冷却的缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.5) 将各过滤器洗涤4次。在Packerd闪烁计数器(Packerd TRI-CARB 4530) 中, 在5ml Aquazol-2中计数放射活性。给出的所有数据是定义为可被 $5\mu\text{M}$ 未标记的P物质置换的特异性结合。

下面所有测试化合物在浓度为 $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 时表现出对 ^{125}I -BH-P物质对b-NK₁受体的结合大于90%的抑制率。

测试化合物： 实施例17-50, 17-56, 17-57, 17-60, 19
-13, 21-3, 25-2和26的目标化合物。

^{125}I -BH-P物质对h-NK₁受体的结合

测试方法： ^{125}I -BH-P物质对h-NK₁受体的结合

(a) 粗CHO细胞膜的制备

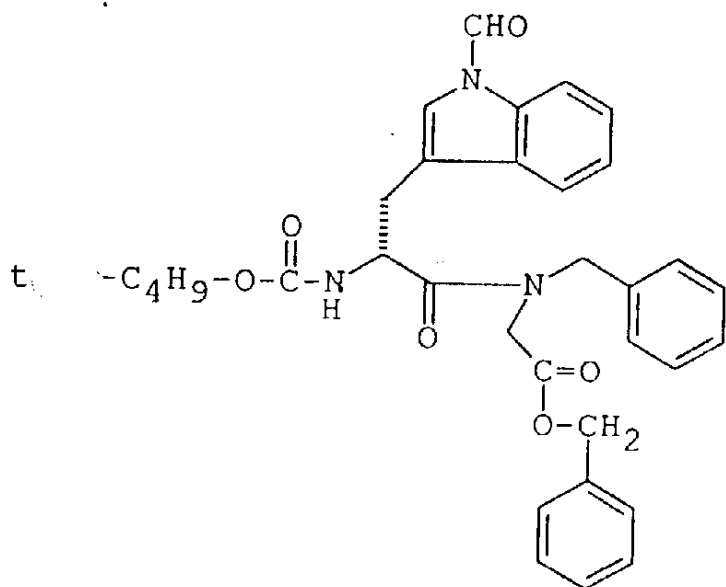
收集永久表达h-NK₁受体的细胞并用Dounce均化器在4℃于缓冲液(0.25M蔗糖, 25mM Tris-HCl, pH7.4, 10mM MgCl₂, 1mM EDTA, 5μg/ml P-APMSF)中匀化。将均化液离心(500xg, 10分钟), 并将小丸再悬浮在相同的缓冲液中, 匀化并离心。将两批上层清液合并离心(100000xg, 1小时)。将这样分离出的粗细胞膜再悬浮在缓冲液(25mM Tris-HCl, pH7.4, 10mM MgCl₂, 1mM EDTA, 5μg/ml P-APMSF)中并在-80℃储存直至使用。

(b) ^{125}I -BH-P物质对制备膜的结合

在测试化合物存在或不存在下, 将细胞膜(6μg/ml)与 ^{125}I -BH-P物质(0.1nM)一起在22℃于0.25ml培养基2(50mM Tris-HCl pH7.4, 5mM MnCl₂, 20μg/ml 抑凝乳蛋白酶素, 40μg/ml 杆菌肽, 4μg/ml 亮肽素, 5μg/ml p-APMSF, 200μg/ml BSA)中培养90分钟。培养期结束时, 将内容物快速抽滤过Whatman GF/C玻璃滤器(在使用之前3小时用0.1%聚乙烯亚胺预处理)。尔后用5ml缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.4, 5mM MnCl₂)将各过滤器洗涤4次。用自动γ计数器(Packard RI-STAR 5420A)计数放射活性。给出的所有数据是定义为可被3μM未标记的P物质置换的特异性结合。

下面给出一些制备例和实施例来说明本发明。

制备例1



在氮气气氛下，将三乙胺(5.85 ml)加入到 N^2 -(叔丁氧羰基)- N^1 -甲酰基-D-色氨酸(3.99 g)和N-苄基甘氨酸苄酯盐酸盐(3.50 g)在二氯甲烷(70 ml)中的混合物中。在室温下向混合物中加入碘化2-氯-1-甲基吡啶鎓(3.67 g)，并将所得混合物搅拌2小时。反应完全后，加入二氯甲烷(30 ml)和水(30 ml)。分离有机层，顺次用0.5 N盐酸(10 ml)、水(10 ml)、碳酸氢钠水溶液(10 ml)和盐水(20 ml)洗涤，并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后，将残余物用硅胶柱(140 g)(以甲苯和乙酸乙酯(4:1)混合物洗脱)纯化，得到(2R)-N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(N-甲酰基-1H-吲哚-3-基)丙酰胺(6.41 g)，为油状物。

IR (CHCl_3) : 3300, 2970, 1740, 1700, 1644,
1604 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.89, 1.22 和 1.29 (9H, 3 s);
2.80-3.10 (2H, m); 3.95-4.25 (2H, m); 4.40-
4.90 (3H, m); 4.95-5.20 (2H, m); 7.05-7.75
(15H, m); 7.98 and 8.22 (1H, 2 br s); 9.22 和
9.61 (1H, 2 br s)

质谱 : 570 (M+1)

制备例2

按照类似于制备例1的方法得到下列化合物:

1) (2R) - N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(3,4-二甲苯基)丙酰胺

IR (Neat) : 3300, 1740, 1700, 1645, 1500,
1360 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.40 (9H, s); 2.2-2.3 (6H, m); 2.8-
3.2 (2H, m); 3.7-4.2 (2H, m); 4.5-5.0 (3H, m);
5.1-5.2 (2H, m); 5.2-5.3 (1H, m); 6.9-7.1 (5H,
m); 7.2-7.5 (8H, m)

质谱 : 531 (M+1), 475, 431

2) (2S) - N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(N-甲酰基-1H-吡啶-3-基)丙酰胺

IR (Neat) : 3300, 1700, 1650, 1460 cm⁻¹

质谱 : 570 (M+1), 514, 470

3) (2R) - N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-苯基丙酰胺

IR (Neat) : 3300, 1750-1630, 1150, 1013, 725 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.38 和 1.62 (9H, 2 br s);
2.87-3.16 (2H, m); 3.74-4.73 (5H, m); 4.94-
5.28 (3H, m); 7.02-7.37 (15H, m)

4) (2R) - N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(3,4-二氯苯基)丙酰胺

mp : 171-172°C

IR (Nujol) : 3250, 1730, 1680, 1645, 1520,
1360 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.2-1.4 (9H, m); 2.7-3.0 (2H,
m); 3.9-4.3 (2H, m); 4.4-4.8 (3H, m); 5.12
(2H, s); 7.0-7.5 (14H, m)

质谱 : 571 (M+1), 515, 471, 363

5) (2R) - N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(苯并[b]苯硫-3-基)丙酰胺

IR (Neat) : 3400, 3300, 1725, 1700, 1640, 1490,
1440, 1380, 1360 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.1-1.4 (9H, m); 3.2-3.5 (2H, m);
3.6-4.8 (4H, m); 4.8-5.4 (4H, m); 6.8-7.1 (2H,
m); 7.1-7.4 (11H, m); 7.7-8.0 (2H, m)

质谱 : 559 (M+1), 503, 459, 351

6) (2S) - N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(3,4-二甲苯基)丙酰胺

IR (Neat) : 3300, 2960, 2920, 1742, 1700,
1646 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.40 (9H, s); 2.18, 2.21 和 2.22
(6H, 3 s); 2.78-3.14 (2H, m); 3.73-4.15 (2H,
m); 4.44-5.35 (5H, m); 6.85-7.40 (14H, m)

质谱 : 531 (M+1)

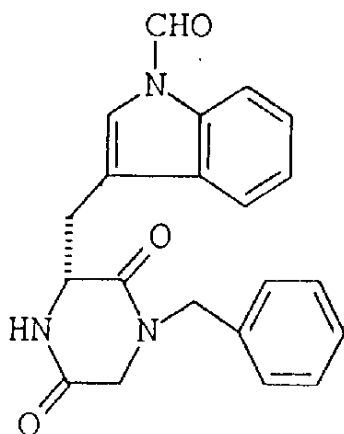
7) (2R,3R) - N-苄基-N-苄氧基羰基甲基-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(N-甲基-1H-吡啶-3-基)丁酰胺

IR (Neat) : 3400, 3300, 1740, 1700, 1640, 1480,
1450, 1360 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.3-1.5 (9H, m); 3.6-5.4 (15H,
m); 7.0-7.8 (15H, m)

质谱 : 570 (M+1), 538, 514, 471

制备例3



向制备例1的目标化合物(6.39g)在二氯甲烷(50ml)中的冰冷却的溶液中加入4N的氯化氢的二恶烷溶液(50ml)。将混合物在同样温度下搅拌30分钟并在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂后,将残余物在二氯甲烷(50ml)和碳酸氢钠水溶液(30ml)之间分配。分离有机层,用硫酸镁干燥并过滤。在室温下向滤液中加入三乙胺(1.67ml),并将混合物搅拌1.5小时。蒸发之后,将残余物与异丙醚一起研制,过滤收集并干燥,得到(3R)-1-苄基-3-(N-甲酰基-1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪-2,5-二酮(3.93g)。

mp : 176-178°C

IR (Nujol) : 3250, 1709, 1648, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.95-3.30 and 3.35-3.70 (4H, 2 m); 4.22 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$); 4.30-4.40 (1H, m); 4.54 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$); 6.80-7.75 (9H, m); 7.95-8.50 (2H, m); 9.20 和 9.65 (1H, 2 br s)

质谱 : 362 (M+1)

制备例4

按照类似于制备例3的方法得到下列化合物:

1) (3R)-1-苄基-3-(3,4-二甲基苄基)哌嗪-2,5-二酮

mp : 191-192°C

$[\alpha]_D^{25}$: -23.3° (C=1, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3180, 1640, 1500, 1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.11 和 2.16 (3H, 2 s);

2.82 (1H, dd, J=4.8 和 13.5Hz); 3.13 (1H, dd,
J=4.2 和 13.5Hz); 2.76 (1H, d, J=17.1Hz);

3.46 (1H, d, J=17.1Hz); 4.22 (1H, d,

J=14.5Hz); 4.55 (1H, d, J=14.5Hz); 4.2-4.3

(1H, m); 6.7-6.9 (3H, m); 7.0-7.1 (2H, m);

7.2-7.3 (3H, m); 8.31 (1H, s)

质谱 : 323 (M+1)

2) (3S) -1-苄基-3-(N-甲酰基-1H-吲哚-3-基-甲基) 哌嗪-2,5-二酮

mp : 183-184°C

IR (Nujol) : 3250, 1710, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.0-4.5 (7H, m); 6.9-8.5 (10H,

m); 8.4 (1H, s); 9.2 (1H, s); 10.9 (1H, s)

质谱 : 362 (M+1)

3) (3R) -1-苄基-3-苄基哌嗪-2,5-二酮

mp : 180-181°C

IR (Nujol) : 3240, 1675-1630, 1315, 1205, 1183,

1101, 1058, 740, 700 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 2.92-3.56 (4H, m); 4.34-4.40 (1H,

m); 4.48 (2H, s); 6.66 (1H, s); 7.13-7.36

(10H, m)

4) (3R) - 1-苄基-3-(3,4-二氯苄基) 哌嗪-2,5-二酮

mp : 167-168°C

$[\alpha]_D^{25}$: -12.8° (C=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3250, 1670, 1645, 1440, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.94 (1H, dd, J=4.8 and 13.4Hz); 3.18 (1H, dd, J=4.8 and 13.4Hz); 3.19 (1H, d, J=17.4Hz); 3.67 (1H, d, J=17.4Hz); 4.19 (1H, d, J=14.6Hz); 4.3-4.4 (1H, m); 4.72 (1H, d, J=14.6Hz); 7.0-7.2 (3H, m); 7.3-7.4 (3H, m); 7.4-7.5 (2H, m); 8.35-8.45 (1H, m)

质谱 : 363 (M+1)

5) (3R) - 1-苄基-3-(苯并[b]苯硫-3-基-甲基) 哌嗪-2,5-二酮

mp : 213-215°C

$[\alpha]_D^{25}$: +73.5° (C=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3250, 1675, 1645, 1430, 1340, 1315 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.94 (1H, d, J=17.3Hz); 3.21 (1H, dd, J=4.5 and 14.5Hz); 3.43 (1H, dd, J=4.5 and 14.5Hz); 3.46 (1H, d, J=17.3Hz); 4.23 (1H, d, J=14.5Hz); 4.38 (1H, d, J=14.5Hz); 4.3-4.4 (1H, m); 6.9-7.1 (2H, m); 7.2-7.5 (6H, m); 7.8-8.1 (2H, m); 8.41 (1H, s)

质谱 : 351 (M+1)

6) (3S) - 1-苄基-3-(3,4-二甲基苄基)哌嗪-2,5-二酮

mp : 188-189°C

$[\alpha]_D^{21}$: +22.7° (C=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3200, 1653 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.11 (3H, s); 2.16 (3H, s);
2.77 (1H, d, J=17.0Hz); 2.83 (1H, dd, J=13.5,
4.8Hz); 3.07 (1H, dd, J=13.5, 4.2Hz); 3.45
(1H, d, J=17.2Hz); 4.22 (1H, m); 4.23 (1H, d,
J=14.4Hz); 4.55 (1H, d, J=14.6Hz); 6.74-6.95
(3H, m); 7.04-7.38 (5H, m); 8.30 (1H, s)

质谱 : 323 (M+1)

7) (3R) - 1-苄基-3-[(1R) - 1-(N-甲基-1H-吡啶
-3-基)乙基]哌嗪-2,5-二酮

mp : >240°C

$[\alpha]_D^{25}$: +4.6° (C=1.0, 二甲基甲酰胺)

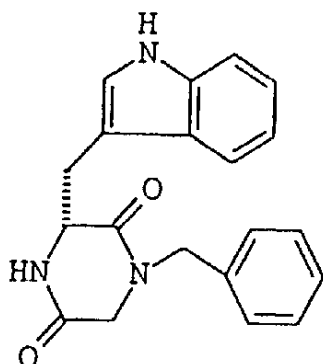
IR (Nujol) : 3250, 1670, 1650, 1330, 1310 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.39 (3H, d, J=7.4Hz); 2.22
(1H, d, J=17.2Hz); 3.09 (1H, d, J=17.2Hz);
3.67 (3H, s); 3.7-3.8 (1H, m); 3.78 (1H, d,
J=14.8Hz); 4.0-4.1 (1H, m); 4.28 (1H, d,
J=14.8Hz); 6.7-6.9 (2H, m); 7.0-7.2 (6H, m);

7.40 (1H, d, J=8.1Hz); 7.52 (1H, d, J=7.9Hz);
8.60 (1H, d, J=1.0Hz)

质谱: 362 (M+1), 339

制备例5



向制备例3的目标化合物(3.89g)在甲醇(175ml)和四氢呋喃(50ml)的混合物中的冰冷却的溶液中加入0.1N氢氧化钠溶液(108ml)。将混合物在同样温度下搅拌30分钟并在室温下搅拌1.5小时。蒸发溶剂后,将残余物用二氯甲烷萃取。用水和氯化钠水溶液洗涤有机层,并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后得到(3R)-1-苄基-3-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪-2,5-二酮(3.68g)。

mp: 207-208°C

IR (Nujol): 3402, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.68 (1H, d, J=17.2Hz); 3.04 (1H, dd, J=14.4 and 4.4Hz); 3.20-3.40 (2H, m); 4.24 (1H, s); 4.10-4.40 (2H, m); 6.75-7.60 (10H, m); 8.35 (1H, s); 10.94 (1H, s)

质谱: 334 (M+1)

制备例6

按照类似于制备例5的方法得到下列化合物:

1) (3S) - 1-苄基-3-(1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪-2, 5-二酮

mp : 210-211°C

$[\alpha]_D^{25}$: +48.1° (C=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3400, 3225, 1650, 1455 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.0-3.4 (3H, m); 4.2 (4H, s);
6.8-7.6 (10H, m); 8.4 (1H, s)

质谱 : 334 (M+1)

2) (3R,6R) - 1-苄基-3-(1H-吡啶)-3-基-甲基)-6-甲基哌嗪-2, 5-二酮

$[\alpha]_D^{19}$: +5.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1675, 1635, 1450, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.35 (3H, d, J=7Hz); 3.00-4.86
(6H, m); 6.95-8.32 (11H, m); 10.94 (1H, s)

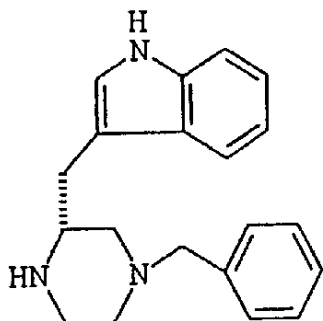
质谱 : 348 (M+1)

3) (3R,6S) - 1-苄基-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-6-甲基哌嗪-2, 5-二酮

IR (Neat) : 3260, 1670, 1450, 1320 cm^{-1}

质谱 : 348 (M+1)

制备例7



在0℃和氮气气氛下，将制备例5的目标化合物(3.40g)在四氢呋喃(40ml)中的溶液滴加到氢化铝锂(0.77g)在四氢呋喃(40ml)中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌50分钟，并在回流温度下搅拌1小时。将所得混合物用四氢呋喃(60ml)稀释并冷却到0℃。缓慢加入水(3.0ml)和15%氢氧化钠水溶液(0.8ml)。过滤除去所得到的不溶无机物，并用四氢呋喃洗涤。将滤液与洗涤液合并，并在减压下蒸发，得到(3R)-1-苄基-3-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(3.68g)，为油状物。

IR (CHCl₃) : 3240, 3040, 2900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.70-2.00 和 2.30-2.45 (2H, 2 m); 2.50-3.00 (7H, m); 3.25-3.60 (3H, m); 6.80-7.60 (10H, m); 10.80 (1H, s)

质谱 : 306 (M+1)

制备例8

按照类似于制备例7的方法得到下列化合物:

1) (3R) - 1-苄基-3-(3,4-二甲基苄基) 哌嗪

IR (Neat) : 3000-2750, 1670, 1500, 1450, 1360,
1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.26 (6H, m); 1.8-3.0 (9H, m);
3.4-3.6 (2H, m); 6.9-7.1 (3H, m); 7.2-7.5 (5H,
m)

质谱 : 295 (M+1)

2) (3R) - 1,3-二苄基哌嗪

IR (Neat) : 3020, 2850, 2800, 1600, 1493, 1453,
1322, 1134, 1027, 735, 697 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.68-2.15 (4H, m); 2.48-3.00 (6H,
m), 3.43-3.58 (2H, m); 7.18-7.33 (10H, m)

3) (3S) - 1-苄基-3-(1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +13.0° (C=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Neat) : 3400, 3150, 3025, 1450 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.7-3.4 (9H, m); 6.9-7.5 (10H,
m); 10.8 (1H, s)

质谱 : 306 (M+1)

4) (3R) - 1-苄基-3-(3,4-二氯苄基) 哌嗪

IR (Neat) : 3200 (br), 3100-2700, 1660, 1590,
1550, 1490, 1460, 1450, 1400, 1320 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 1.8-2.2 (3H, m); 2.4-3.0 (7H,
m); 3.4-3.6 (2H, m); 7.02 (1H, dd, $J=2.0$ and
8.2Hz); 7.2-7.4 (7H, m)
质谱 : 335 (M+1)

5) (3R) - 1-苄基-3-(苯并[b]苯硫-3-基-甲基) 哌
嗪

IR (Neat) : 2600-3100, 1660, 1490, 1450, 1425 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 1.8-2.2 (4H, m); 2.7-3.3 (6H, m);
3.4-3.6 (2H, m); 7.1-7.5 (8H, m); 7.7-8.0 (2H,
m)
质谱 : 323 (M+1)

6) (3S) - 1-苄基-3-(3,4-二甲基苄基) 哌嗪

IR (Neat) : 3310-3250, 3020, 2930, 2800, 1668 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 1.70 (1H, br s); 1.80-3.60 (11H,
m); 2.23 (6H, s); 6.83-7.40 (8H, m)
质谱 : 295 (M+1)

7) (3R) - 1-苄基-3-[(1R) - 1-(N-甲基-1H-吡啶

-3-基) 乙基] 哌嗪

8) (3S, 6R) -1-苄基-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-6-甲基哌嗪

$[\alpha]_D^{19}$: -21.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3400, 3200, 1650, 1450 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.02 (3H, d, J=7Hz); 2.25-4.10 (10H, m), 6.91-7.51 (11H, m); 10.74 (1H, d, J=14Hz)

质谱 : 320 (M+1)

9) (3R, 6S) -1-苄基-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)-6-甲基哌嗪

$[\alpha]_D^{19}$: +30.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3400, 3125, 1450, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.02 (3H, d, J=7Hz); 2.10-4.10 (10H, m); 6.91-7.47 (10H, m); 10.76 (1H, s)

质谱 : 320 (M+1)

10) (2S) -1-苄基-2-(2-萘基甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{19}$: +0.9° (C=1.0, CHCl_3)

IR (Neat) : 2600-3100, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.2-4.3 (10H, m); 3.48 (1H, d, J=13.5Hz); 4.16 (1H, d, J=13.5Hz); 7.0-7.9 (12H, m)

质谱 : 317 (M+1)

11) (3S) - 3-苄基-1-(3-苯基丙基)哌嗪

$[\alpha]_D^{20}$: +12.35° (C=1.075, 甲醇)

IR (Neat) : 3230, 3020, 2940, 2800 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.50-1.95 (4H, m); 2.19 (2H, t, J=7.2Hz); 2.55-3.45 (10H, m); 7.00-7.20 (10H, m)

质谱 : 295 (M+1)

制备例9

在冰浴温度下, 将N-(叔丁氧羰基)-D-丙氨酸(3g)在二甲基甲酰胺(5ml)中的溶液滴加到搅拌着的60%氢氧化钠(1.4g)在二甲基甲酰胺(5ml)中的溶液中。在同样温度下搅拌30分钟后, 加入苄基溴(4.14ml), 然后将混合物在同样温度下搅拌1小时, 然后在室温搅拌6小时。将反应混合物倾入到稀盐酸和冰水的混合物中, 并用异丙醚萃取。顺次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤萃取液, 并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱色谱(以正己烷和乙酸乙酯(2:1)的混合物洗脱)纯化, 得到油状产物, 将其溶于二氯甲烷(40ml)中。在冰浴温度下向溶液中加入4N的氯化氢的二恶烷溶液(7ml)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时, 然后减压浓缩得到(2R)-2-(N-苄基氨基)丙酸苄酯盐酸盐(2.2g)。

$[\alpha]_D^{19}$: +6.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 2700, 2600, 2500, 2375, 1740, 1460 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.55 (3H, d, J=7Hz); 4.1-4.28

(3H, m); 5.25 (2H, s); 7.4-7.56 (10H, m); 9.8
(1H, br s); 10.25 (1H, br s)

质谱: 270 (M+1) (自由基)

制备例10

按照类似于制备例9的方法得到下面化合物:

(2S) - (N-苄基氨基) 丙酸苄酯盐酸盐

IR (Neat) : 3300, 1730, 1450, 1175, 1150 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.33 (3H, d, J=7Hz); 3.43 (1H, q,
J=7Hz); 3.72 (2H, q, J=14Hz); 5.17 (2H, s);
7.2-7.36 (10H, m)

质谱: 270 (M+1) (自由基)

制备例11

在5℃, 将N,N-二异丙基乙胺(8.26ml)加入到搅拌着的N-(叔丁氧羰基)-L-苯基丙氨酸(10.0g)和苄基溴(4.52ml)在二甲基甲酰胺(100ml)中的混合物中。将混合物在室温下搅拌4.5小时, 然后倾入到冰水(500ml)中。用乙醚萃取目标产物, 将萃取液顺次用稀盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 将残余物与异丙醚一起研制, 得到(2S)-2-[N-(叔丁氧羰基)氨基]-3-(2-苯基)丙酸苄酯(13.4g)。

mp : 90-91°C

IR (Nujol) : 3380, 1735, 1690, 1520, 1320 cm^{-1}

2) 在冰浴温度下, 将(2S)-2-[N-(叔丁氧羰基)氨基]-3-(2-萘基)丙酸苄酯(5.0g)在二甲基甲酰胺(50ml)中的溶液滴加到搅拌着的60%氢化钠(0.6g)和二甲基甲酰胺(50ml)的混合物中。加入完毕后, 将反应混合物在同样温度下搅拌30分钟。加入苄基溴(1.76ml), 然后将整个混合物搅拌3.5小时。再加入苄基溴(0.4ml), 然后搅拌2.5小时。将反应混合物倾入到冰水中并用乙酸乙酯萃取。顺次用1N盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤萃取液并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶液后, 将残余物用硅胶柱色谱(以正己烷和乙酸乙酯的混合物(4:1)洗脱)纯化, 得到(2S)-2-[N-(叔丁氧羰基)-N-苄基氨基]-3-(2-萘基)丙酸苄酯(3.53g)。

IR (Neat) : 3100-2800, 1740, 1690, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.1-1.5 (9H, m); 3.2-4.6 (5H, m);

4.9-5.1 (2H, m); 6.9-7.9 (17H, m)

制备例12

在氮气气氛下, 将三乙胺(2.3ml)加入到 N^2 -(叔丁氧羰基)- N^1 -甲酰基-D-色氨酸(2.17g)和(2R)-2-(N-苄基氨基)丙酸苄酯盐酸盐(2.0g)在二氯甲烷(30ml)中的混合物中。在室温下, 向混合物中加入碘化2-氯-1-甲基吡啶翁(1.84g), 并将所得混合物搅拌2小时, 并放置过夜。将反应混合物顺次用稀盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 将残余物溶于二氯甲烷(30ml)中。在冰浴温度下, 向其中加入4N的氯化氢的二恶烷溶液(10ml), 然后将所得混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配

。分离有机层，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并过滤。向滤液中加入三乙胺(1ml)，并将所得混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物。将残余物用硅胶柱(60g)(以正己烷和乙酸乙酯的混合物(2:1)洗脱)纯化，得到(3R,6R)-1-苄基-3-(N-甲酰基-1H-吡啶-3-基-甲基)-6-甲基哌嗪-2,5-二酮(1.3g)。

IR (Neat) : 3200, 1700, 1675, 1650, 1460 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.64 (3H, d, J=7Hz); 3.09-4.83 (6H, m); 7.1-8.4 (10H, m)

质谱 : 376 (M+1)

制备例13

按照类似于制备例12的方法得到下面化合物:

(3R,6S)-1-苄基-3-(N-甲酰基-1H-吡啶-3-基-甲基)-6-甲基哌嗪-2,5-二酮

IR (Neat) : 3200, 1675, 1450, 1370, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.26 (3H, d, J=7Hz); 3.08-3.44 (3H, m); 3.94-4.04 (1H, m); 4.52-4.64 (1H, m); 4.97-5.10 (1H, m); 6.83-7.81 (10H, m); 8.37 (1H, s)

质谱 : 376 (M+1)

制备例14

将(2S)-2-[N-(叔丁氧羰基)-N-苄基氨基]-3-(2-萘基)丙酸苄酯(10.5g)溶于甲醇(100ml)中，并在冰浴温度下

加入1N氢氧化钠水溶液(20ml)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入到冰水中并用异丙醚萃取。通过加入稀盐酸将水层调至pH3,并用乙酸乙酯萃取。将萃取液用盐水洗涤并用硫酸镁干燥,蒸发溶剂得到N-苄基-N-(叔丁氧羰基)-3-(2-萘基)-L-丙氨酸(3.0g)。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.4-1.6 (9H, m); 3.2-4.6 (5H, m);
5.6-6.4 (1H, br s); 6.7-7.8 (12H, m)
质谱 : 404 (M-1)

制备例15

在冰浴温度下,将1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(1.43ml)滴加到搅拌着的N-苄基-N-(叔丁氧羰基)-3-(2-萘基)-L-丙氨酸(2.9g)、甘氨酸甲酯盐酸盐(0.9g)和水合1-羟基苯并三唑(1.06g)在二氯甲烷(50ml)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌2天,然后减压蒸发。将残余物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层,用稀盐酸洗涤并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到(2S)-2-[N-苄基-N-(叔丁氧羰基)氨基]-N-甲氧羰基甲基-3-(2-萘基)丙酰胺。

IR (Neat) : 3350, 3100-2800, 1750, 1680, 1660,
1600, 1530 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.3-1.5 (9H, m); 3.2-4.7 (8H, m);
3.69 (3H, s); 6.8-7.9 (12H, m)
质谱 : 477 (M+1), 421, 337

制备例16

在冰浴温度下，将4N的氯化氢的二恶烷溶液滴加到搅拌着的制备例15的目标化合物(3.1g)在二氯甲烷(30ml)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1小时，然后减压蒸发得到油状物，得其在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。将乙酸乙酯层用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂得到浆状物，将其溶于乙酸(25ml)和甲苯(25ml)的混合物中。将所得混合物在回流温度下加热3小时，并减压浓缩。将残余物与水和异丙醚的混合溶剂一起研制，得到(2S)-1-苄基-2-(2-萘基甲基)哌嗪-3,6-二酮(1.6g)。

mp : 160-161°C

$[\alpha]_D^{19}$: +0.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3250, 1670, 1650, 1430, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.5-2.6 (2H, m); 3.1-3.5 (2H, m); 4.03 (1H, t, J=4.8Hz); 4.11 (1H, d, J=15.1); 5.16 (1H, d, J=15.1Hz); 7.2-8.0 (12H, m); 8.09 (1H, br s)

质谱 : 345 (M+1)

制备例17

在冰浴温度下，将二碳酸二叔丁酯(218mg)的丙酮(2ml)溶液滴加到搅拌着的(3R)-1-苄基-3-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(305mg)和三乙胺(150mg)在丙酮(3ml)和水(3ml)的混合溶剂之中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌1小时，并减压蒸发。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层，顺次用稀盐酸、

碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后，将得到的残余物溶于乙醇(10ml)中，然后在90℃氮气气氛下，在10% Pd炭存在下，用甲酸铵(315mg)处理。搅拌30分钟后，将反应混合物过滤并减压浓缩，得到(2R)-1-(叔丁氧羰基)-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(310mg)。

IR (Neat) : 3300, 1660, 1410 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1 (9H, s); 2.4-4.4 (9H, m);
6.9-7.6 (5H, m); 10.8 (1H, s)

质谱 : 316 (M+1)

制备例18

在室温下，将反肉桂酰氯(150mg)加入到搅拌着的(2R)-1-(叔丁氧羰基)-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(250mg)和碳酸钾(165mg)在二甲基甲酰胺(1ml)中的混合物中。将所得混合物搅拌3小时，然后倾入到水中。用乙酸乙酯萃取后用硫酸镁干燥并真空蒸发，得到浆状物，将其溶于二氯甲烷(2ml)中。在冰浴温度下，将4N的氯化氢的二噁烷溶液(1ml)加入到该溶液中，并将所得混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层，用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂，得到(3R)-1-(反肉桂酰基)-3-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(166mg)。

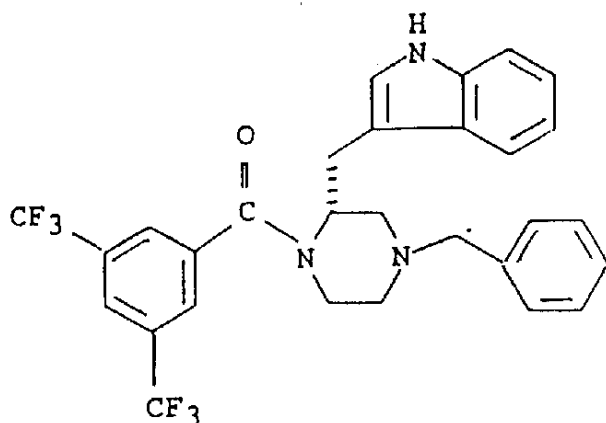
$[\alpha]_D^{26}$: -37.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1640, 1590, 1435 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.3-4.4 (9H, m); 6.9-7.7 (13H, m); 10.9 (1H, s)

质谱 : 346 (M+1)

实施例1



在室温和氮气氛下向3, 5-二(三氟甲基)苯甲酸(1.15g)和(2R)-1-苄基-3-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(1.61g)在二氯甲烷(80ml)中的混合物中加入三乙胺(1.55ml)。加入碘化2-氯-1-甲基吡啶鎓(1.37g), 并将混合物在室温下搅拌2.5小时。将所得到的混合物倾入到水(20ml)中。顺次用0.5N盐酸、水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发后, 将残余物用硅胶色谱(以甲苯-乙酸乙酯(4:1)为洗脱液)进行纯化, 得到(2R)-4-苄基-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(0.87g), 为浆状物。

IR (CHCl₃) : 3430, 3300, 3000, 2910, 2800,
1630-1610 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.90-2.40 (2H, m); 2.70-3.90 (8H,
m); 4.25-4.40 和 4.75-4.90 (1H, ~~m~~); 6.50-7.45
(10H, m); 7.50-8.25 (3H, m); 10.77 (1H, s)

质谱 : 546 (M+1)

实施例2

按类似于实施例1的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-2-(3,4-二甲苯基甲基)哌嗪

IR (Neat) : 3000-2700, 1640, 1500, 1430, 1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.1-2.3 (6H, m); 2.1-2.2 (2H, m);
2.6-3.7 (8H, m); 4.5-5.1 (1H, m); 6.5-6.7 (2H,
m); 6.9-7.6 (7H, m); 7.8-7.9 (2H, m)

质谱 : 535 (M+1)

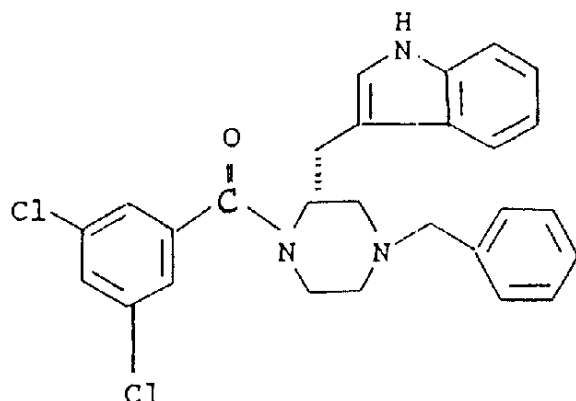
2) (2R) - 4-苄基-1-(3,5-二甲基苯甲酰基) -2-(1H
-吡啶-3-基-甲基)哌嗪

IR (Nujol) : 3200, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.95-4.40 (9H, m); 2.17 (6H, s);
6.6-7.7 (13H, m); 10.74 (1H, s)

质谱 : 438 (M+1)

实施例3



将3, 5-二氯苯甲酰氯(210mg) 加入到在二甲基甲酰胺(1ml) 中的(3R) -1-苄基-3-(1H-吲哚-3-基-甲基) 哌嗪(305mg) 和碳酸钾(207mg) 的冰冷却混合物中。将混合物在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯和水。顺次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后将残余物溶于乙醚中。过滤除去不溶物后减压浓缩滤液, 并将残余物与异丙醚一同研制, 过滤收集并干燥得到(2R) -4-苄基-1-(3, 5-二氯苯甲酰基) -2-(1H-吲哚-3-基-甲基) 哌嗪。

mp : 93-98°C

IR (Nujol) : 3225, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.9-4.8 (9H, m); 6.7-7.8 (13H, m); 10.79 (1H, s)

质谱: 478 (M+1)

实施例4

按照类似于实施例3的方法得到下列化合物:

1) (2R) -4-苄基-1-苯甲酰基-2-(1H-吲哚-3-基-

甲基) 哌嗪

mp : 165-167°C

IR (Nujol) : 3200, 1600, 1440, 1425 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.9-4.8 (9H, m); 6.5-7.7 (15H, m); 10.7 (1H, s)

质谱 : 410 (M+1)

2) (2R) - 4-苄基-1-苯磺酰基-2-(1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 120-123°C

IR (Nujol) : 3560, 3450, 3225, 1310, 1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.6-1.9 (2H, m); 2.5-2.8 (2H, m); 3.16-4.03 (5H, m); 6.72-7.83 (15H, m); 10.76 (1H, s)

质谱 : 446 (M+1)

3) (2R) - 2, 4-二苄基-1-[3, 5-二(三氟甲基) 苯甲酰基] 哌嗪

$[\alpha]_D^{28}$: -13.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3020, 2930, 2800, 1635, 1430, 1270, 1125, 900, 740 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.99-2.30 (2H, m); 2.60-3.70 (8H, m); 4.30-4.90 (1H, m); 6.80-8.17 (13H, m)

质谱 : 507 (M+1)

4) (2S) - 4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪

IR (Neat) : 3275, 1625, 1430 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.9-4.8 (11H, m); 6.6-8.4 (13H,
m); 10.8 (1H, m)

质谱 : 546 (M+1)

5) (2R) - 4-苄基-1-[2,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-2-[1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪

mp : 186-187°C

IR (Nujol) : 3200, 1625, 1330, 1310 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.8-4.9 (11H, m); 6.6-8.2 (13H,
m); 10.7-10.9 (1H, m)

质谱 : 546 (M+1)

6) (2R) - 4-苄基-1-[2,4-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪

IR (Neat) : 3250, 1620, 1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.6-4.9 (11H, m); 6.6-8.3 (13H,
m); 10.8-10.9 (1H, m)

质谱 : 546 (M+1)

7) (2R)-4-苄基-1-(3-苯氧基苯甲酰基)-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪

mp : 165-167°C

IR (Nujol) : 3200, 1600, 1450 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.9-4.8 (11H, m); 6.7-7.8 (19H, m); 10.7 (1H, s)

质谱 : 502 (M+1)

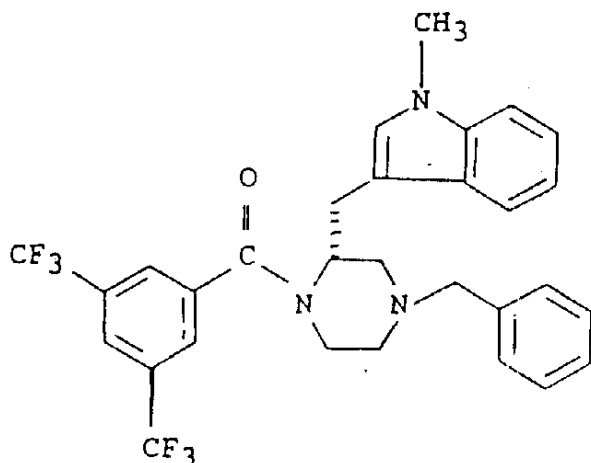
8) (2R)-4-苄基-1-[2,6-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪

IR (Neat) : 3300, 1640, 1590, 1430 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.7-3.6 (11H, m); 6.8-8.4 (13H, m); 10.8 (1H, s)

质谱 : 546 (M+1)

实施例5



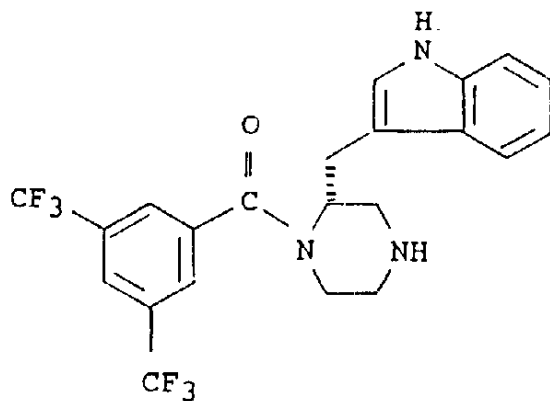
在氮气氛下，向冰冷却的(2R)-4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(1.15g)在二甲基甲酰胺(60ml)中的溶液中加入60%氢化钠(0.1g)，并将混合物搅拌5分钟。加入甲基碘(0.13ml)之后，将反应混合物搅拌40分钟。用0.5N盐酸(60ml)终止反应，并用二氯甲烷(80ml)稀释。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。除去溶剂后，残余物用硅胶柱(以甲苯和乙酸乙酯(10:1)混合物洗脱)纯化，得到(2R)-4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(N-甲基-1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(1.12g)，为浆状物。

IR (CHCl₃) : 3010, 2930, 2800, 2760, 1635 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.88-2.35 (2H, m); 2.59-3.15 (4H, m); 3.15-3.48 (2H, m); 3.58 和 3.64 (3H, 2 s); 3.48-3.80 (2H, m); 4.28-4.44 和 4.67-4.85 (1H, 2 m); 6.50-7.48 (10H, m); 7.20, 7.99, 8.06 和 8.20 (3H, 4 m)

质谱 : 560 (M+1)

实施例6



在氮气氛下，将(2R)-4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(5.20g)、甲酸铵(1.50g)和10%钨炭(0.52g)在乙醇(50ml)中的混合物回流7.5小时。将反应混合物冷却至室温并滤过硅藻土。减压浓缩滤液并将残余物用硅胶柱(以二氯甲烷和甲醇混合物(20:1)洗脱)纯化，得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(2.67g, 61.5%)，为浆状物。

IR (CHCl₃) : 3280, 2900, 1622 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.50-3.50 (9H, m); 3.6-4.8 (1H, m); 6.55-7.40 (5H, m); 7.50-8.22 (3H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 456 (M+1)

实施例7

按照类似于实施例6的方法得到下列化合物:

1) (2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)哌嗪

IR (Neat) : 3320, 3050-2750, 1630, 1500, 1430, 1350, 1320 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.24 (6H, s); 2.2-2.3 (2H, m); 2.6-3.8 (9H, m); 4.4-5.2 (1H, m); 6.6-7.9 (6H, m)

质谱 : 445 (M+1)

2) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (N - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

IR (CHCl₃) : 3320, 2940, 2830, 1628 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.50-3.59 (9H, m); 3.69, 3.70
(3H, s); 4.15-4.35, 4.65-4.84 (1H, m); 6.64-8.22
(8H, m)

质谱 : 470 (M+1)

3) (2R) - 1 - 苯甲酰基 - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 211-213°C

[α]_D²⁵ : +51.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3200, 1600, 1590 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.5-4.7 (9H, m); 6.6-7.9 (10H,
m); 10.8 (1H, s)

质谱 : 320 (M+1)

4) (2R) - 1 - 苯磺酰基 - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 152-154°C

[α]_D²⁵ : -1.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 1290, 1150 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.25-3.60 (8H, m); 3.95-4.0 (1H,
m); 6.96-7.84 (10H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 355 (M+1)

5) (2R) - 1 - (3, 5-二甲基苯甲酰基) - 2 - (1H-吲哚-3-基-甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +44.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3225, 1600, 1430, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.18 (6H, s); 2.5-4.8 (9H, m);
6.55-7.34 (8H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 348 (M+1)

6) (2R) - 1 - (3, 5-二氯苯甲酰基) - 2 - (1H-吲哚-3-基-甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +34.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3200, 1620, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.9-4.5 (9H, m); 6.7-7.5 (9H, m);
10.96 (1H, s)

质谱 : 388 (M+1), 354, 320

7) (2R) - 2 - 苄基 - 1 - [3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] 哌嗪

$[\alpha]_D^{28}$: -17.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3320, 2750, 1620, 1430, 1270, 1120,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.50-3.50 (9H, m); 4.19-4.90 (1H,
m); 6.80-7.00 (1H, m); 7.15-7.40 (5H, m); 7.63
(1H, s); 8.10 (1H, m)

质谱 : 417 (M+1)

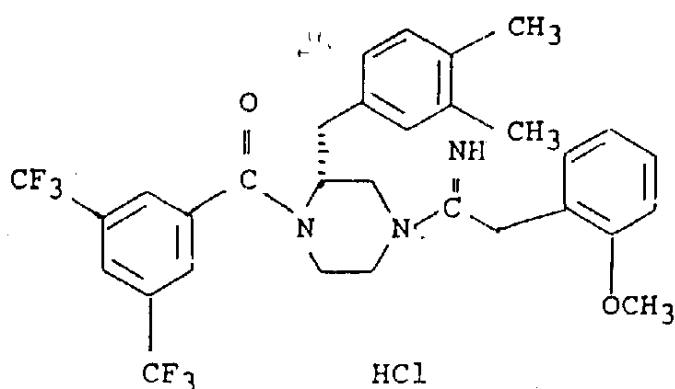
8) (2S) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

IR (Neat) : 3250, 1625, 1430 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.6-4.9 (9H, m); 6.6-8.2 (8H, m)
8.4 (1H, s); 10.9 (1H, s)

质谱 : 456 (M+1)

实施例8



在室温下, 向搅拌着的(2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪(0.1g) 和三乙胺(0.125 ml) 在二甲基甲酰胺(0.6ml) 中的混合物中加入2 - 甲氧基苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐(ethyl 2-methoxybenzene carboximidate hydrochloride) (62mg) 。将所得混合物在100℃加热1小时, 然后倾入冰水中。用乙酸乙酯萃取, 接着在硅胶柱(二氯甲烷/甲醇) 上纯化, 用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理, 得到(2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - [1 - 亚氨基 - 2 - (2 - 甲氧基苯基) 乙基] 哌嗪盐酸盐。

mp : 237-238°C

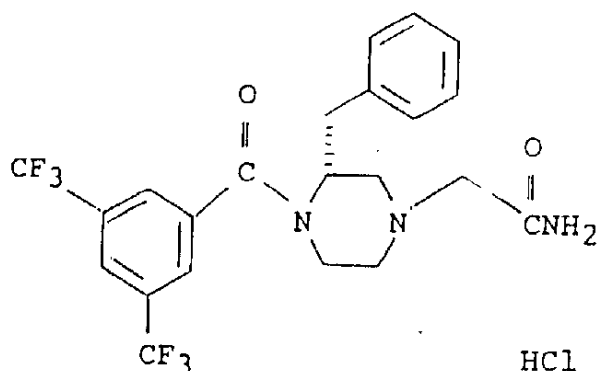
$[\alpha]_D^{25}$: -16.2° (C=0.88, 甲醇)

IR (Nujol) : 3400-3200, 1680, 1620, 1490, 1330,
1270 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.1-2.2 (6H, m); 2.6-4.5 (14H, m); 6.4-6.6 (1H, m); 6.9-7.5 (8H, m); 8.1-8.2 (1H, m); 9.3-9.6 (1H, m); 9.8-9.1 (1H, m)

质谱 : 592 (M+1) (自由基), 445

实施例9



将(2R)-2-苄基-1-[[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(甲氧羰基甲基)哌嗪(0.2g)用20%氨甲醇溶液(5ml)处理,并将所得混合物在冰箱中放置过夜。减压浓缩反应混合物,并将残余物用硅胶柱(7g)(以二氯甲烷和甲醇(10:1)的混合物洗脱)纯化,得到(2R)-2-苄基-1-[[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(氨基甲酰基甲基)哌嗪。将该化合物用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理,得到相应的盐酸盐(0.18g),为白色粉末。

mp : 166-169°C

$[\alpha]_D^{26}$: -6.4° (C=1.0, 甲醇)

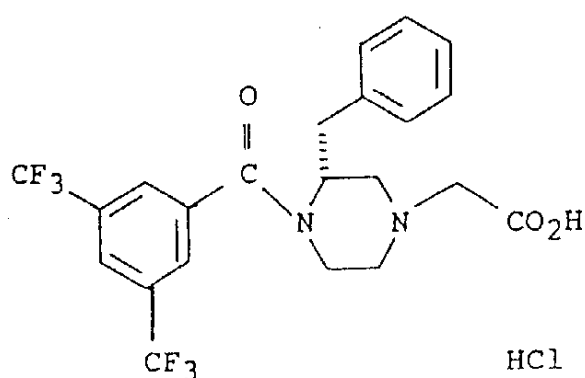
IR (Nujol) : 3600-3050, 2700-2000, 1685, 1635, 1275,

1128, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.70-5.15 (13H, m); 6.90-7.00 (1H, m); 7.10-7.50 (5H, m); 7.65-7.85 (1H, m); 8.10-8.25 (1H, m)

质谱 : 474 (M+1)(自由基), 417

实施例10



向(2R)-2-苄基-1-[[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(甲氧羰基甲基)哌嗪(0.18g)在甲醇(18ml)中的溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(4.3ml),并将混合物在室温搅拌50分钟。减压蒸发反应混合物并将残余物用水(4ml)稀释。在0℃向溶液中加入1N盐酸(4.3ml),过滤收集所得沉淀并用水洗涤。通过用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理的方法将所得羧酸转化为相应的盐酸盐,得到(2R)-2-苄基-1-[[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(羧甲基)哌嗪盐酸盐(0.12g)。

mp : 158-161°C

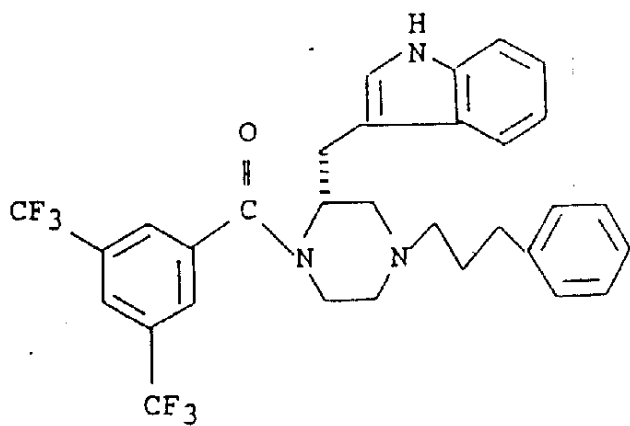
$[\alpha]_D^{25}$: -11.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2700-2100, 1730, 1630, 1276, 1130, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.70-5.15 (11H, m); 6.90-8.25
(8H, m)

质谱 : 475 (M+1) (free), 417

实施例11



在室温和氮气氛下, 将(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(0.17g)、1-溴-3-苯基丙烷(0.08g)和碳酸钾(0.15g)在无水二甲基甲酰胺(10ml)中的混合物搅拌。2小时后, 再加入1-溴-3-苯基丙烷(0.14ml)和碳酸钾(0.15g), 并将混合物搅拌过夜。向混合物中加入水(50ml)和二氯甲烷(50ml), 二氯甲烷层用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱(10g)(以甲苯和乙酸乙酯混合物(4:1)洗脱)纯化得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)-4-(3-苯基丙基)哌嗪(0.17g), 为浆状物。

IR (CHCl₃) : 3300, 2930, 1686, 1630 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.62-2.44 (6H, m); 2.67 (2H, t);
2.80-3.30 (5H, m); 3.75-4.40, 4.80-4.95 (2H, m);
6.53-7.35 (10H, m); 7.40-8.20 (3H, m);
10.85 (1H, s)
质谱 : 574 (M+1)

实施例12

按照类似于实施例11的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲苄基) - 4 - (3 - 苯丙基) 哌嗪

IR (Neat) : 3000-2750 (宽), 1630, 1500, 1440,
1350 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.82 (2H, sext, J=7.4Hz); 2.35 (2H,
t, J=7.4Hz); 2.71 (2H, t, J=7.4Hz); 2.1-2.2 (6H,
m); 2.1-2.5 (2H, m); 2.7-3.7 (6H, m); 4.5-5.2
(1H, m); 6.6-7.5 (10H, m); 7.28 (1H, s)
质谱 : 563 (M+1)

2) (2R) - 2 - 苄基 - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4 - (反肉桂酰) 哌嗪盐酸盐

mp : 187-190°C
[α]_D²⁷ : +0.4° (C=1.0, 甲醇)
IR (Nujol) : 3700-3100, 2700-2000, 1650, 1278, 1185,
1120, 900 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.25-5.20 (13H, m); 6.45-6.65
(1H, m); 6.80-7.05 (2H, m); 7.15-8.30 (10H, m)
质谱 : 533 (M+1) (自由基)

3) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(5-苯基戊基)哌嗪盐酸盐

mp : 80-88°C

$[\alpha]_D^{26}$: +0.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2100, 1635, 1275, 1170,
1125, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.30-1.40 (2H, m); 1.50-1.90 (4H,
m); 2.50-2.70 (2H, m); 2.80-4.10 (10H, m); 4.50-
5.20 (1H, m); 6.90-7.00 (1H, m); 7.10-7.50 (10H,
m); 7.70 (1H, s); 8.17-8.22 (1H, m); 10.80-11.20
(2H, m)

质谱 : 563 (M+1) (自由基)

4) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-苯基丁基)哌嗪盐酸盐

mp : 88-91°C

$[\alpha]_D^{26}$: +2.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1635, 1275, 1170,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.50-1.90 (4H, m); 2.50-2.70 (2H,
m); 2.70-4.10 (10H, m); 4.70-5.20 (1H, m); 6.90-
7.00 (1H, m); 7.20-7.50 (10H, m); 7.72 (1H, s);
8.15-8.22 (1H, m); 10.90-11.25 (1H, m)

质谱 : 549 (M+1) (自由基)

5) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-甲基哌嗪盐酸盐

$[\alpha]_D^{26}$: -2.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3370, 2750-2100, 1635, 1278, 1178,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.82 (3H, s); 2.80-4.10 (8H, m);
4.50-5.20 (1H, m); 6.95-6.98 (1H, m); 7.20-7.60
(5H, m); 7.66 (1H, s); 8.17-8.22 (1H, m); 11.00-
11.40 (1H, m)

质谱 : 431 (M+1) (自由基)

6) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-乙基哌嗪盐酸盐

mp : $>220^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{26}$: -1.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3400, 2600, 1615, 1273, 1185, 1140,
904 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.34 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$); 2.80-4.15
(11H, m); 4.50-5.20 (1H, m); 6.90-7.00 (1H, m);
7.20-7.45 (5H, m); 7.72 (1H, s); 8.17-8.23 (1H,
m); 10.90-11.40 (1H, m)

质谱 : 445 (M+1) (自由基)

7) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-异丙基哌嗪盐酸盐

mp : $218-221^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{26}$: $+1.1^\circ$ (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3530, 3390, 2700-2300, 1640, 1272,
1134, 904 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.26-1.40 (6H, m); 2.80-4.10 (9H,
m); 4.50-5.20 (1H, m); 6.90-7.00 (1H, m); 7.20-
7.60 (5H, m); 7.81 (1H, m); 8.17-8.23 (1H, m)

质谱 : 459 (M+1) (自由基)

8) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- (二苯甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 118-120°C

$[\alpha]_D^{26}$: +40.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500-3100, 2700-2100, 1640, 1277, 1175,
1133, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.69 (10H, m); 6.90-8.30
(18H, m); 12.10 (1H, br s)

质谱 : 583 (M+1) (自由基), 417, 167

9) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- [2- (1H- 吡啶-3- 基) 乙基] 哌嗪盐酸盐

mp : 155°C (分解)

$[\alpha]_D^{26}$: -3.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2800-2100, 1635, 1276, 1170,
1130 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.73-4.15 (12H, m); 4.75-5.25
(1H, m); 7.01-8.24 (13H, m); 11.00 (1H, s);
11.30 (1H, br s)

质谱 : 560 (M+1) (自由基), 417

10) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- (4- 苯氧基丁基) 哌嗪盐酸盐

mp : 153-156°C

$[\alpha]_D^{26}$: +0.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1640, 1280, 1122,
903 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.70-2.15 (4H, m); 2.80-4.15
(12H, m); 4.55-5.20 (1H, m); 6.94-8.23 (13H, m)

质谱 : 565 (M+1) (自由基)

11) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(3-苯氧基丙基)哌嗪盐酸盐

mp : 84-87°C

$[\alpha]_D^{26}$: -0.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1635, 1275, 1130,
900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20-2.40 (2H, m); 2.80-4.20
(12H, m); 4.50-5.20 (1H, m); 6.90-7.70 (12H, m);
8.17-8.23 (1H, m); 11.00-11.30 (1H, m)

质谱 : 551 (M+1) (自由基)

12) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(2-苯氧基乙基)哌嗪盐酸盐

mp : 145-148°C

$[\alpha]_D^{26}$: -6.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2750-2000, 1635, 1275, 1125,
900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.85-5.20 (13H, m); 6.97-7.74
(12H, m); 8.18-8.23 (1H, m)

质谱 : 537 (M+1) (自由基)

13) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]

- 4 - [3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) 丙基] 哌嗪盐酸盐

mp : 163°C (分解)

$[\alpha]_D^{27}$: +1.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1634, 1275, 1130,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10-2.35 (2H, m); 2.70-5.20
(13H, m); 6.90-7.80 (12H, m); 8.15-8.22 (1H, m);
10.80-11.30 (2H, m)

质谱 : 574 (M+1)(自由基), 417

14) (2R) - 2 - 苄基 - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4 - [(4 - 氟 - 2 - 甲氧基苯甲酰基) 甲基] 哌嗪盐酸盐

mp : 176-180°C

$[\alpha]_D^{24}$: +5.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2800-2100, 1650, 1605, 1280,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.73-5.20 (14H, m); 6.94-8.30
(11H, m)

质谱 : 583 (M+1)(自由基), 417

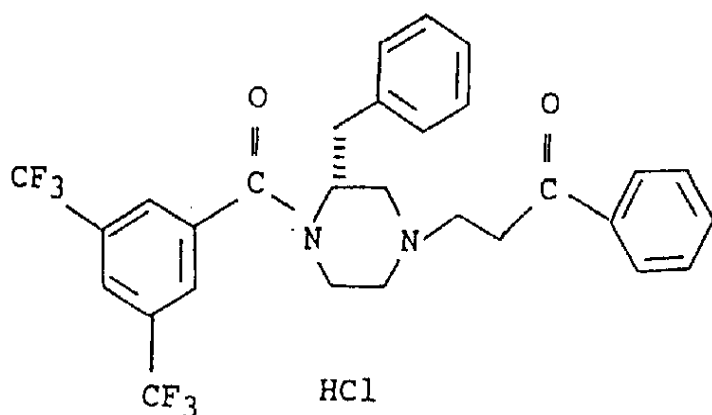
15) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - 甲基
- 2 - (N - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

IR (CHCl₃) : 2930, 2830, 2780, 1683 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.78-2.44 (2H, m); 2.24 (3H, s);
2.64-3.97 (6H, m); 3.69 和 3.72 (3H, 2 s);
4.17-4.96 (1H, m); 6.64-8.30 (8H, m)

质谱 : 484 (M+1)

实施例13



在氮气气氛下，向冰冷却的(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]哌嗪(0.3g)和碳酸钾(0.20g)在二甲基甲酰胺(3ml)中的混合物中加入3-氯-1-苯基-1-丙酮(0.18g)的二甲基甲酰胺(1ml)溶液。先将所得混合物在同样温度下搅拌1.5小时，然后在室温下搅拌30分钟。将混合物倾入到水和乙酸乙酯的混合物中。分离有机层，用盐水洗涤并蒸发。将残余物用硅胶色谱(甲苯:乙酸乙酯=30:1)纯化，得到目标化合物，通过用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理，将其转化成相应的盐酸盐，(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(2-苯甲酰基乙基)哌嗪盐酸盐。

mp : 218-220°C

$[\alpha]_D^{25}$: +7.2° (c=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 2400, 1680, 1640, 1277, 1122, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-4.20 (12H, m); 4.50-5.20

(1H, m); 6.90-7.00 (1H, m); 7.10-7.45 (5H, m);

7.50-7.80 (4H, m); 8.00-8.10 (2H, m); 8.10-8.25

(1H, m); 10.55-11.10 (1H, m)

质谱. : 549 (M+1)(自由基), 417

实施例14

向冰冷却的(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]哌嗪(0.3g)和三乙胺(0.39ml)在二甲基甲酰胺(8ml)中的混合物中加入3-(氯甲基)吡啶盐酸盐(0.12g)。将反应混合物在同样温度下搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。再加入三乙胺(0.39ml)和3-(氯甲基)吡啶盐酸盐(0.12g),将所得到的混合物搅拌过夜。将反应混合物过滤,浓缩滤液并用硅胶色谱(以甲苯和乙酸乙酯(5:1)洗脱)纯化。用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理洗脱液,得到(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(吡啶-3-基-甲基)哌嗪二盐酸盐。

mp : 164-168°C

$[\alpha]_D^{25}$: +9.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2700-2000, 1630, 1270, 1120,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.40 (11H, m); 6.85-6.90
(1H, m); 7.10-7.40 (4H, m); 7.46 (1H, s); 7.75
(1H, s); 7.90-8.00 (1H, m); 8.19-8.23 (1H, m);
8.66-8.70 (1H, m); 8.88-8.91 (1H, m); 9.09 (1H,
s)

质谱 : 508 (M+1) (自由基)

实施例15

按照类似于实施例14的方法得到下列化合物:

1) (2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]

- 4 - (甲氧羰基甲基) 哌嗪

IR (Neat) : 3700-3300, 2940, 1740, 1637, 1430, 1270,
1120, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.30-5.00 (14H, m); 6.90-7.00
(1H, m); 7.10-7.70 (6H, m); 8.10-8.20 (1H, m)

质谱 : 489 (M+1), 417

2) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (甲氧羰基甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: -8.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3300, 1737, 1628, 1276, 1130, 900,
737 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.30-5.00 (14H, m); 6.60-8.20
(8H, m); 10.87 (1H, s)

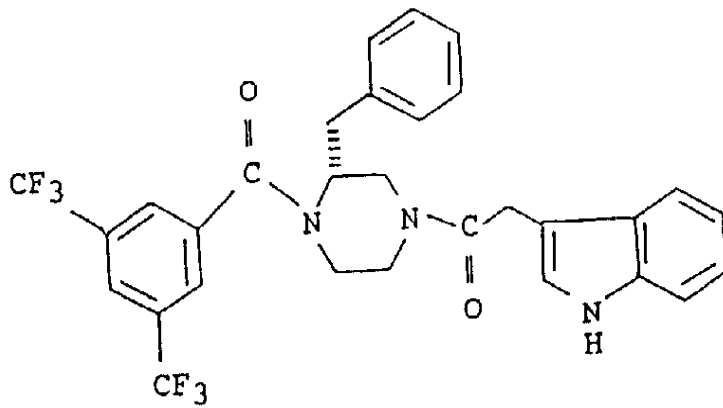
质谱 : 528 (M+1)

3) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3,
4 - 二甲基苄基) - 4 - (甲氧羰基甲基) 哌嗪

IR (Neat) : 3000-2700, 1745, 1645, 1500, 1430, 1380,
1350, 1330 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.1-2.3 (6H, m), 2.4-3.8 (10H, m);
3.74 (3H, s); 4.5-5.2 (1H, m); 6.6-7.5 (5H, m);
7.8-7.9 (1H, m)

质谱 : 517 (M+1), 445



在室温和氮气氛下，将碘化2-氯-1-甲基吡啶鎓(0.22g)加入到搅拌着的含有三乙胺(0.25ml)的(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]哌嗪(0.3g)和2-(1H-吲哚-3-基)乙酸(0.13g)在二氯甲烷(8ml)中的混合物中。在搅拌5小时后，将反应混合物用二氯甲烷稀释并用0.1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。除去溶剂后，将残余物用硅胶柱色谱(以氯仿-甲醇(50:1)洗脱)纯化，得到(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[2-(1H-吲哚-3-基)乙酰基]哌嗪(0.34g)，为白色粉末。

mp : 201-210°C

$[\alpha]_D^{27}$: +27.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3270, 1630, 1276, 1115, 900, 737 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.00 (11H, m); 6.70-7.70

(12H, m); 8.10-8.20 (1H, m); 10.85-11.10 (1H, m)

质谱 : 574 (M+1), 417

实施例17

按照类似于实施例16的方法，得到下列化合物：

1) (2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H

— 吡啶—3—基—甲基)—4—(反肉桂酰) 哌嗪

mp : 118-119°C

$[\alpha]_D^{25}$: -34.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3550-3100, 1635, 1275, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.20 (11H, m); 6.50-8.20
(14H m)

质谱 : 586 (M+1), 452

2) (2R) —1—[3, 5—二(三氟甲基) 苯甲酰基] —2—(1H
—吡啶—3—基—甲基)—4—(4—氟—反肉桂酰) 哌嗪

mp : 116-120°C

$[\alpha]_D^{26}$: -31.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500-3100, 1635, 1595, 1277, 1130,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.15 (11H, m); 6.50-8.30
(12H, m); 10.80-10.95 (1H, m)

质谱 : 604 (M+1)

3) (2R) —1—[3, 5—二(三氟甲基) 苯甲酰基] —2—(1H
—吡啶—3—基—甲基)—4—[2—(N,N—二甲氨基) 乙酰基] 哌嗪

IR (Nujol) : 3200, 1655, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10-2.50 (6H, m); 2.74-4.65 和
4.80-5.15 (11H, 2 m), 6.54-7.55 (5H, m); 7.60-
8.30 (3H, m); 10.92 (1H, s)

质谱 : 541 (M+1)

4) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(3-苯基丙酰基)哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +14.1° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3700-3300, 3000, 2800, 1630, 1420, 1270,
1120, 900, 695 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.50-5.10 (13H, m); 6.85-6.95
(1H, m); 7.10-7.45 (10H, m); 7.59-7.68 (1H, m);
8.12-8.18 (1H, m)
质谱 : 549 (M+1), 417

5) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-苯基丁酰基)哌嗪

$[\alpha]_D^{27}$: +13.3° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3700-3300, 3010, 2920, 1640, 1420, 1270,
1122, 900, 695 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.80-1.95 (2H, m); 2.60-4.50
(13H, m); 6.90-7.80 (12H, m); 8.10-8.20 (1H, m)
质谱 : 563 (M+1), 417

6) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(5-苯基戊酰基)哌嗪

$[\alpha]_D^{27}$: +13.1° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3700-3300, 3010, 2820, 1635, 1425, 1275,
1125, 900, 695 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.50-1.70 (4H, m); 2.60-4.50
(13H, m); 6.90-7.80 (12H, m); 8.10-8.20 (1H, m)
质谱 : 577 (M+1), 417

7) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(反肉桂酰)哌嗪

mp : 144-145°C

$[\alpha]_D^{28}$: +13.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3700-3100, 1634, 1607, 1281, 1184,
1128, 905 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (11H, m); 6.80-7.80
(12H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 547 (M+1), 417

8) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[2-(4-氟苯基)乙酰基]哌嗪

$[\alpha]_D^{27}$: +14.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3700-3300, 3020, 2900, 1630, 1508, 1425,
1270, 1125, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (11H, m); 6.85-7.00
(1H, m); 7.10-7.75 (10H, m); 8.10-8.22 (1H, m)

质谱 : 553 (M+1), 417

9) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[(1H-吡啶-3-基)羰基]哌嗪

mp : 130-131°C

$[\alpha]_D^{28}$: +31.8°C (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3550-3000, 1670-1570, 1275, 1130, 995,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.90-5.00 (9H, m); 6.80-8.30
(13H, m); 11.66 (1H, br s)

质谱 : 560 (M+1), 417

10) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙酰基]哌嗪

mp : 93-95°C

$[\alpha]_D^{28}$: -30.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3450-3100, 1630, 1275, 1130, 900,
739 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.00 (13H, m); 6.80-7.70
(12H, m); 8.12-8.18 (1H, m); 10.82 (1H, s)

质谱 : 588 (M+1), 417

11) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁酰基]哌嗪

mp : 88-90°C

$[\alpha]_D^{28}$: +11.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3400-3100, 1630, 1275, 1130, 900,
737 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.85-2.10 (2H, m); 2.30-5.10
(13H, m); 6.90-7.75 (12H, m); 8.10-8.20 (1H, m);
10.77 (1H, s)

质谱 : 602 (M+1), 417

12) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[(3-苯基)丙炔酰]哌嗪

mp : 177-179°C

$[\alpha]_D^{25}$: +10.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 2200, 1630, 1610, 1284, 1129, 906 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (9H, m); 6.95-7.80
(12H, m); 8.10-8.25 (1H, m)

质谱 : 545 (M+1), 417

13) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(3-环己基丙酰基)哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +12.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3700-3300, 1635, 1272, 1126, 1005, 900,
700 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.80-1.05 (2H, m);
1.05-1.38 (4H, m); 1.38-1.60 (2H, m);
1.60-1.85 (5H, m); 2.20-5.05 (11H, m);
6.90-7.05 (1H, m); 7.10-7.80 (6H, m);
8.10-8.20 (1H, m)

质谱 : 555 (M+1), 417

14) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[2(E)-亚苄基丙酰基]哌嗪

mp : 69-73°C

$[\alpha]_D^{25}$: +9.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3700-3300, 1620, 1274, 1125, 1008, 903,
697 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.06 (3H, s); 2.60-5.10 (9H, m);
6.62 (1H, s); 6.95-7.05 (1H, m); 7.15-7.80 (11H,
m); 8.10-8.20 (1H, m)

质谱 : 561 (M+1), 417

15) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[3-(1H-吡啶-3-基)-反丙烯酰]哌嗪

mp : 125°C (分解)

$[\alpha]_D^{24}$: +19.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500-3000, 1642, 1575, 1277, 1133,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.90-8.30
(15H, m); 11.66 (1H, s)

质谱 : 586 (M+1), 417

16) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-甲基-反肉桂酰)哌嗪

mp : 152-153°C

$[\alpha]_D^{24}$: +12.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1634, 1604, 1510, 1286, 1185, 1128,
904 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.34 (3H, s); 2.60-5.10 (9H, m);
6.80-7.80 (13H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 561 (M+1), 417

17) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-甲氧基-反肉桂酰)哌嗪

mp : 133-134°C

$[\alpha]_D^{24}$: +12.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1634, 1600, 1510, 1284, 1186, 1128,
903 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60-5.10 (12H, m); 6.96-7.80
(13H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 577 (M+1), 417

18) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-氯-反肉桂酰)哌嗪

mp : 135-136°C

$[\alpha]_D^{24}$: +11.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1633, 1601, 1490, 1275, 1175, 1035,
898 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.80-7.85
(13H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 581 (M+1), 417

19) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- (4- N, N- 二甲氨基- 反肉桂酰) 哌嗪

mp : 114-118°C

[α]_D²⁴ : +12.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1634, 1605, 1521, 1280, 1170, 1127 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60-5.10 (15H, m); 6.70-6.74
(2H, m); 6.95-7.73 (11H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 590 (M+1), 417

20) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- (4- 苯基- 反肉桂酰) 哌嗪

mp : 159-160°C

[α]_D²⁴ : +9.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1640, 1601, 1282, 1180, 1130, 906 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.85-7.95
(18H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 623 (M+1)

21) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- (4- 氟- 反肉桂酰) 哌嗪

mp : 114-116°C

[α]_D²⁴ : +13.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1630, 1608, 1508, 1283, 1190, 1127,
905 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.80-7.90
(13H, m); 8.14-8.19 (1H, m)

质谱 : 565 (M+1), 417

22) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-三氟甲基-反肉桂酰)哌嗪

mp : 124-126°C

$[\alpha]_D^{24}$: +12.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1628, 1610, 1274, 1200, 1125, 905 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.85-8.10
(10H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 615 (M+1), 417

23) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[1-氧代-5-苯基-2(E),4(E)-戊二烯基]哌嗪

mp : 103-105°C

$[\alpha]_D^{24}$: +17.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1631, 1600, 1285, 1184, 1130, 996,
902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (9H, m); 6.70-7.80
(16H, m); 8.13-8.19 (1H, m)

质谱 : 573 (M+1), 417

24) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-硝基-反肉桂酰)哌嗪

mp : 141-144°C

$[\alpha]_D^{25}$: +14.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1645, 1610, 1510, 1350, 1327, 1280,
1177, 1128, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.80-8.30
(14H, m)

质谱 : 592 (M+1), 417

25) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[3-(3-吡啶基)反丙烯酰]哌嗪

mp : 139-141°C

$[\alpha]_D^{25}$: +14.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1632, 1608, 1280, 1190, 1125, 905 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.80-7.80
(10H, m); 8.14-8.19 (2H, m); 8.56 (1H, s); 8.90
(1H, s)

质谱 : 548 (M+1), 417

26) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[3-(3-咪唑基)反丙烯酰]哌嗪

mp : 83-85°C

$[\alpha]_D^{25}$: +11.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1605, 1278, 1179, 1134, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.90-8.20
(13H, m)

质谱 : 537 (M+1), 417

27) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(3
,4-二甲基苄基) - 4-(3-苯基丙酰基)哌嗪

$[\alpha]_D^{26}$: -4.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3450, 3050-2800, 1630, 1500, 1430, 1350,
1340 cm^{-1}

NMR (CDCl $_3$, δ) : 2.1-2.3 (6H, m); 2.4-3.5 (11H, m);
3.6-4.1 (1H, m); 4.4-5.3 (1H, m); 6.5-7.5 (10H,
m); 7.8-7.9 (1H, m)

质谱 : 577 (M+1), 445

28) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(3-苯甲酰基-反丙烯酰)哌嗪

mp : 110-118°C

$[\alpha]_D^{25}$: +19.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1636, 1280, 1181, 1130, 904 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.80-8.25
(15H, m)

质谱 : 575 (M+1), 417

29) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[4-苯基-3(E)-丁烯酰]哌嗪

mp : 85-87°C

$[\alpha]_D^{25}$: +19.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1285, 1189, 1126, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (11H, m); 6.30-6.60
(2H, m); 6.90-7.65 (12H, m); 8.13-8.20 (1H, m)

质谱 : 561 (M+1), 417

30) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[3-(2-噻吩基)-反丙烯酰]哌嗪

mp : 118-122°C

$[\alpha]_D^{25}$: +16.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1633, 1499, 1281, 1183, 1127, 905 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (9H, m); 6.80-7.15 (2H,
m); 7.15-7.85 (10H, m); 8.14-8.20 (1H, m)

质谱 : 553 (M+1), 417

31) (2R) - 4-[3-[2-(N-乙酰氨基)噻唑-4-基]-
反丙烯酰]-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]哌嗪

mp : 90-94°C

$[\alpha]_D^{22}$: +11.3° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1540, 1278, 1175, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.16 (3H, s); 2.60-4.60 (9H, m);
6.15-6.39 (1H, m); 6.98-7.80 (9H, m); 8.14-8.20
(1H, m); 12.28 (1H, br s)

质谱 : 611 (M+1), 391

32) (2R) - 2-苄基-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(4-羟基-反肉桂酰)哌嗪

mp : 103-105°C

$[\alpha]_D^{26}$: +12.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3550-3000, 1636, 1600, 1511, 1277,
1130, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (9H, m); 6.16-6.39 (1H,
m); 6.78-7.80 (12H, m); 8.14-8.20 (1H, m); 9.88
(1H, s)

质谱 : 563 (M+1), 417

33) (2R) - 2-苄基-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(2-萘甲酰基)哌嗪

mp : 87-90°C

$[\alpha]_D^{22}$: +21.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1276, 1175, 1129, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-4.70 (9H, m); 6.70-8.25
(15H, m)

质谱 : 571 (M+1), 417

34) (2R) - 2-苄基-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]

- 4 - (2 - 甲氧基 - 反肉桂酰) 哌嗪

mp : 104-106°C

$[\alpha]_D^{25}$: +12.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1634, 1610, 1287, 1184, 1128, 905 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (12H, m); 6.85-7.95
(13H, m); 8.14-8.20 (1H, m) |

质谱 : 577 (M+1), 417

35) (2R) - 1 - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (4 - 硝基 - 反肉桂酰) 哌嗪

mp : 128-131°C

$[\alpha]_D^{25}$: -32.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3260, 1637, 1608, 1516, 1277, 1175,
1140, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.20 (9H, m); 6.50-8.35
(14H, m); 10.87 (1H, br s)

质谱 : 631 (M+1)

36) (2R) - 1 - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (3 - 环己基丙酰基) 哌嗪

mp : 190-192°C

$[\alpha]_D^{25}$: -4.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3280, 1649, 1627, 1276, 1170, 1130,
898 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.60-1.80 (11H, m); 2.20-5.20
(13H, m); 6.60-8.30 (8H, m); 10.88 (1H, s)

质谱 : 594 (M+1)

37) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(2-甲氧基乙酰基)哌嗪

$[\alpha]_D^{24}$: +13.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3650-3200, 1635, 1275, 1125, 903,
700 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (14H, m); 6.90-7.75
(7H, m); 8.10-8.20 (1H, m)

质谱 : 489 (M+1), 417

38) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(3,
4-二甲基苄基) - 4-[3-(3-吡啶基) - 反丙烯酰] 哌嗪

mp : 81-85°C

$[\alpha]_D^{21}$: -2.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1610, 1450, 1350, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.17 and 2.22 (6H, 2 s); 2.6-5.3
(9H, m); 6.4-8.0 (10H, m); 8.60 (1H, d,
J=4.2Hz); 8.7-8.9 (1H, m)

39) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 4-(4
-氯-反肉桂酰) - 2-(3,4-二甲基苄基) 哌嗪

mp : 68-70°C

$[\alpha]_D^{23}$: -3.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1645, 1605, 1490, 1450, 1370, 1350,
1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.0-2.3 (6H, m); 2.6-3.5 (5H, m);
3.6-4.3 (2H, m); 4.6-5.3 (2H, m); 6.5-8.0 (12H, m)

质谱 : 609 (M+1)

40) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(3,
4-二甲基苄基) - 4-(4-氯-反肉桂酰) 哌嗪

mp : 78-80°C

$[\alpha]_D^{23}$: -3.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1645, 1600, 1350, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.0-2.3 (6H, m); 2.6-3.5 (5H, m);
3.6-4.3 (2H, m); 4.6-5.3 (2H, m); 6.5-8.0 (12H, m)

质谱 : 593 (M+1), 445

41) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -2-(3,4-二甲基苄基) -4-(4-硝基-反肉桂酰) 哌嗪

mp : 101-105°C

$[\alpha]_D^{23}$: -3.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1645, 1610, 1515, 1340, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.0-2.3 (6H, m); 2.6-3.5 (5H, m);
3.6-4.5 (2H, m); 4.6-5.4 (2H, m); 6.6-8.0 (9H, m); 8.2-8.4 (3H, m)

质谱 : 620 (M+1)

42) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -4-(3-环己基丙酰基) -2-(3,4-二甲基苄基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{24}$: -5.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 1635, 1500, 1430, 1380, 1350, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.9 (13H, m); 2.1-3.1 (13H, m);
3.2-3.5 (2H, m); 3.7-4.2 (1H, m); 4.4-5.3 (1H, m); 6.5-7.5 (5H, m); 7.8-7.9 (1H, m)

质谱 : 583 (M+1)

43) (2R) -2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -4-[2-(3-吡啶基)乙酰基] 哌嗪盐酸盐

$[\alpha]_D^{22}$: +22.2° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3700-3100, 2700-2100, 1620, 1270, 1120,
901 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.20 (11H, m); 6.90-8.88
(12H, m)
质谱 : 536 (M+1)(自由基), 417

44) (2R) - 4 - (苯并咪喃-2-基-羰基) - 2-苄基-1-[
3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] 哌嗪

mp : 143-145°C
 $[\alpha]_D^{22}$: +7.3° (C=1.0, 甲醇)
IR (Nujol) : 1634, 1565, 1274, 1170, 1127, 894 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (9H, m); 6.90-7.80
(12H, m); 8.15-8.21 (1H, m)
质谱 : 561 (M+1)

45) (2R) - 2-苄基-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
- 4 - [(3-吡啶基) 羰基] 哌嗪盐酸盐

$[\alpha]_D^{22}$: +17.8° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3700-3150, 2800-2100, 1630, 1275, 1125,
902 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.20 (9H, m); 6.80-7.50 (6H,
m); 7.60-8.00 (2H, m); 8.10-8.55 (2H, m); 8.85-
9.15 (2H, m)
质谱 : 522 (M+1)(自由基), 417

46) (2R) - 1 - [3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 4 - (4
- 氯-反肉桂酰) - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 125-138°C

$[\alpha]_D^{24}$: -34.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3450-3100, 1638, 1605, 1277, 1175,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (9H, m); 6.60-8.25
(14H, m); 10.80-11.00 (1H, m)

质谱 : 620 (M+1)

47) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - (3
- 氟 - 反肉桂酰) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 120-130°C

$[\alpha]_D^{24}$: -32.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500-3100, 1635, 1605, 1275, 1175,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.20 (9H, m); 6.50-8.20
(14H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 604 (M+1)

48) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - (2
- 氟 - 反肉桂酰) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 110-114°C

$[\alpha]_D^{24}$: -29.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500-3100, 1637, 1608, 1276, 1175,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.20 (9H, m); 6.50-8.25
(14H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 604 (M+1)

49) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - (3
- 环戊基丙酰基) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 180-183°C

$[\alpha]_D^{20}$: -2.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3280, 1650, 1628, 1277, 1212, 1170,
1131, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.85-1.35 (2H, m); 1.40-2.00 (9H,
m); 2.20-5.15 (11H, m); 6.60-8.25 (8H, m); 10.88
(1H, s)

质谱 : 580 (M+1)

50) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[(3-环己基)-反丙烯酰]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪

mp : 198-200°C

$[\alpha]_D^{24}$: -19.0° (C=0.1, 甲醇)

IR (Nujol) : 3280, 1655, 1628, 1275, 1170, 1132,
900, 750 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.65-1.25 (5H, m); 1.35-2.15 (6H,
m); 2.55-5.00 (9H, m); 5.85-8.10 (10H, m);
10.60-10.80 (1H, m)

质谱 : 592 (M+1)

51) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(4-氟苯甲酰基)-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪

mp : 164-165°C

IR (Nujol) : 3280, 1626, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.55-5.05 (9H, m); 6.45-8.25 (12H,
m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 578 (M+1)

52) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H

- 吡啶-3-基-甲基)-4-(3-硝基-反肉桂酰)哌嗪

mp : 127-133°C

$[\alpha]_D^{24}$: -19.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3450-3100, 1635, 1608, 1527, 1276,
1175, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.20 (9H, m); 6.55-8.80
(14H, m); 10.80-11.00 (1H, m)

质谱 : 631 (M+1)

53) (2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-(2-硝基-反肉桂酰)哌嗪

mp : 125-133°C

$[\alpha]_D^{24}$: -18.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3450-3100, 1637, 1607, 1520, 1278,
1175, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.20 (9H, m); 6.55-8.30
(14H, m); 10.80-10.95 (1H, m)

质谱 : 631 (M+1), 456

54) (2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-[(3-吡啶基)羰基]哌嗪盐酸盐

mp : 150-160°C

$[\alpha]_D^{24}$: +1.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2800-2000, 1625, 1280, 1180,
1127, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.20 (9H, m);
6.40-9.20 (12H, m)

质谱 : 561 (M+1) (自由基)

55) (2R) - 4 - [2 - (苯甲酰氨基) 乙酰基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) 哌嗪

mp : 123-135°C

$[\alpha]_D^{24}$: -6.6° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1636, 1278, 1175, 1133, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.20 (11H, m); 6.55-8.21 (13H, m); 8.65-8.75 (1H, m); 10.80-11.00 (1H, m)

质谱 : 617 (M+1), 456

56) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - (环丙基羰基) - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) 哌嗪

mp : 109-114°C

$[\alpha]_D^{20}$: -8.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500-3100, 1630, 1276, 1175, 1130, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.78 (4H, br s), 2.60-5.20 (10H, m); 6.60-8.25 (8H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 524 (M+1)

57) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶- 3- 基- 甲基) - 4 - [3 - (3- 吡啶基) - 反丙烯酰] 哌嗪

mp : 86.5-89.5°C

$[\alpha]_D^{24}$: -25.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1637, 1278, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.20 (9H, m); 6.15-8.35 (12H, m); 8.50-8.62 (1H, m); 8.75-9.05 (1H, m); 10.85-10.90 (1H, m)

质谱 : 587 (M+1), 457

58) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - [4 - 三氟甲基 - 反肉桂酰] 哌嗪

mp : 74-76°C

$[\alpha]_D^{21}$: -2.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1640, 1610, 1500, 1440, 1350, 1330 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.12 and 2.22 (6H, 2 s); 2.7-5.3 (9H, m); 6.6-8.0 (12H, m)

质谱 : 643 (M+1), 473, 455

59) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - (苯基丙炔酰) 哌嗪

mp : 72-74°C

$[\alpha]_D^{21}$: +1.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 2200, 1625, 1490, 1450, 1350, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.1-2.3 (6H, m); 2.6-5.4 (9H, m); 6.6-7.9 (11H, m)

质谱 : 573 (M+1), 445

60) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - (3 - 环己基 - 反丙烯酰) 哌嗪

mp : 78-83°C

$[\alpha]_D^{21}$: -5.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1640, 1620, 1500, 1430, 1340, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.0-1.5 (5H, m); 1.6-1.9 (5H, m); 2.0-2.3 (7H, m); 2.5-5.3 (9H, m); 6.0-7.6 (7H, m); 7.87 (1H, br s)

质谱 : 581 (M+1)

61) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - (3 - 吡啶基羰基) 哌嗪盐酸盐

mp : 98-100°C

$[\alpha]_D^{24}$: +2.3° (C=1.0, 甲醇)

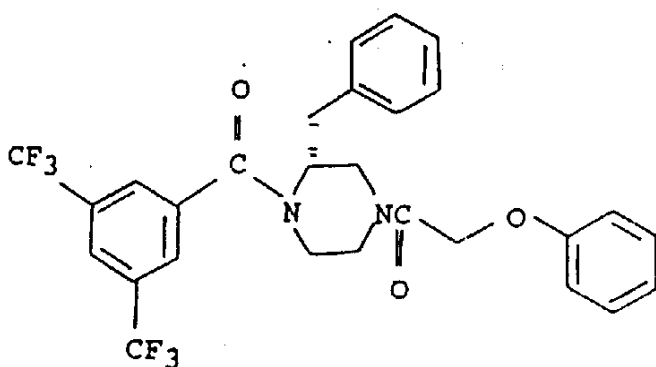
IR (Neat) : 2700-2300, 1635, 1500, 1430, 1370, 1350, 1340, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.3 (6H, m); 2.8-5.2 (9H, m); 6.4-9.1 (11H, m)

质谱 : 550 (M+1) (自由基)

(133)

实施例18



在0°C下, 将2-苯氧基乙酰氯(0.12g)的无水二甲基甲酰胺(1ml)溶液加入到搅拌着的(2R) - 2 - 苄基 - 1 - [3, 5 - 二(三氟

甲基) 苯甲酰基] 哌嗪(0.3g) 的无水二甲基甲酰胺(3ml) 溶液中, 该3ml 二甲基甲酰胺中含有无水吡啶(0.06ml) , 并将混合物在同样温度下搅拌30分钟, 接着在室温搅拌30分钟。再向反应混合物中加入吡啶(0.02ml) 以及2-苯氧基乙酰氯(0.025g) 的无水二甲基甲酰胺(0.3ml) 溶液。在搅拌30分钟后, 将混合物倾入水(43ml) 中, 并用乙酸乙酯萃取。将萃取液用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱色谱纯化。用甲苯-乙酸乙酯洗脱, 得到白色粉末状(2R) -2-苄基-1-[3, 5-二(三氟甲基) 苯甲酰基] -4-(2-苯氧基乙酰基) 哌嗪(0.34g) 。

$[\alpha]_D^{25}$: +28.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3700-3100, 1635, 1274, 1170, 1126, 900, 748 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.20 (11H, m); 6.90-7.70 (12H, m); 8.12-8.22 (1H, m)

质谱 : 551 (M+1), 417

实施例19

按照类似于实施例18的方法得到下列化合物:

1) (2R) -1-[3, 5-二(三氟甲基) 苯甲酰基] -2-(1H-吡啶-3-基-甲基) -4-(N,N-二甲氨基羰基) 哌嗪

IR (Nujol) : 3230, 1621 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.73 (1H, s); 2.82 (6H, s); 2.89 (1H, s); 2.70-4.98 (7H, m); 6.55-7.40 (5H, m); 7.40-8.24 (3H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 527 (M+1)

2) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- 甲磺酰基哌嗪

mp : 165-166°C

$[\alpha]_D^{26}$: +7.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1652, 1325, 1282, 1165, 1128, 904,
790 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (12H, m); 6.95-7.05
(1H, m); 7.10-7.80 (6H, m); 8.15-8.25 (1H, m)

质谱 : 495 (M+1), 417

3) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- (2- 苯基乙酰基) 哌嗪

mp : 60-65°C

$[\alpha]_D^{26}$: +14.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3700-3200, 1635, 1275, 1175, 1125, 900,
700 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.10 (11H, m); 6.80-7.00
(1H, m); 7.10-7.70 (11H, m); 8.10-8.20 (1H, m)

质谱 : 535 (M+1), 417

4) (2R) - 2- 苄基-1-[3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基]
- 4- (N, N- 二甲基氨基甲酰基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{27}$: -22.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3700-3300, 2900, 1630, 1490, 1430, 1275,
1125, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (15H, m); 6.90-7.00
(1H, m); 7.10-7.75 (6H, m); 7.90-8.20 (1H, m)
质谱 : 488 (M+1), 445

5) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-乙酰基哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +10.0° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3700-3150, 1635, 1275, 1125, 900,
700 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.03-2.16 (3H, m); 2.60-5.10 (9H,
m); 6.90-8.25 (8H, m)
质谱 : 459 (M+1), 417

6) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-(三氟甲基羰基)哌嗪

mp : 57-62°C
 $[\alpha]_D^{26}$: +10.3° (C=1.0, 甲醇)
IR (Nujol) : 1690, 1636, 1277, 1130, 900 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.20 (9H, m);
6.90-8.30 (8H, m)
质谱 : 513 (M+1), 417

7) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-丙酰哌嗪

mp : 52-56°C

$[\alpha]_D^{26}$: +11.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3700-3400, 1630, 1275, 1125, 1053, 1000,
903, 700 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.99-1.10 (3H, m); 2.30-5.10
(11H, m); 6.90-7.05 (1H, m); 7.10-7.75 (6H, m);
8.10-8.25 (1H, m)

质谱 : 473 (M+1), 417

8) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-[2(E)-丁烯酰]哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +11.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3600-3300, 1680-1580, 1274, 1124, 900,
700 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.86 (3H, d, J=6.0Hz); 2.52-5.05
(9H, m); 6.40-8.00 (9H, m); 8.10-8.20 (1H, m)

质谱 : 485 (M+1), 417

9) (2R) - 2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-4-丁酰哌嗪

$[\alpha]_D^{24}$: +15.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3650-3300, 1635, 1274, 1125, 1005, 900,
698 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86-0.97 (3H, m); 1.55 (2H, q,
J=7.2Hz); 2.29-5.10 (11H, m); 6.90-7.00 (1H, m);
7.15-7.80 (6H, m); 8.12-8.18 (1H, m)

质谱 : 487 (M+1), 417

10) (2R) - 4-乙酰基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
]-2-[3,4-二甲基苄基]哌嗪

$[\alpha]_D^{24}$: -12.1° (C=0.9, 甲醇)

IR (Neat) : 1650, 1630, 1450, 1350, 1320, 1270 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.12 (3H, s); 2.25 (6H, s); 2.2-2.4
(2H, m); 2.6-3.5 (5H, m); 3.6-3.8 (1H, m); 4.6-
4.8 (1H, m); 6.6-7.4 (4H, m); 7.8-8.0 (2H, m)

质谱 : 487 (M+1), 445

11) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-[
3,4-二甲基苄基]-4-(反肉桂酰)哌嗪

mp : 87-91°C

$[\alpha]_D^{24}$: -3.0° (C=0.8, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1605, 1430 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.0-2.3 (6H, m); 2.6-3.5 (5H, m);
3.6-4.5 (2H, m); 4.6-5.4 (2H, m); 6.6-7.7 (11H,
m); 7.78 (1H, d, J=15.2Hz); 7.90 (1H, br s)

质谱 : 575 (M+1), 445

12) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H
-吡啶-3-基-甲基)-4-丙酰哌嗪

mp : 177-178°C

$[\alpha]_D^{22}$: -8.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3300, 1635, 1282, 1224, 1124, 905,
748 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 0.90-1.15 (3H, m); 2.20-5.15
(11H, m); 6.75-8.25 (8H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 512 (M+1)

13) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吲哚 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - 甲磺酰基哌嗪

mp : >225°C

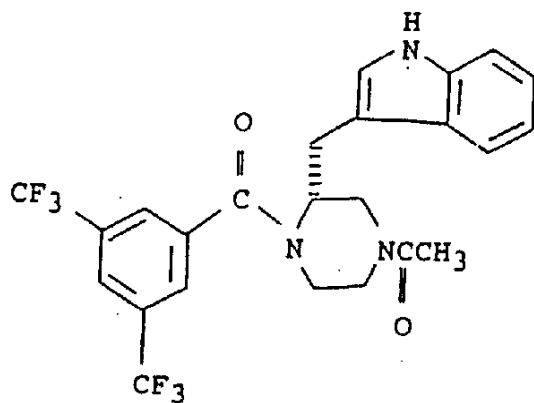
$[\alpha]_D^{21}$: +20.6° (c=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3390, 1634, 1318, 1280, 1139, 964, 898, 747 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.10 (12H, m); 6.55-8.25 (8H, m); 10.91 (1H, s)

质谱) : 534 (M+1), 456

实施例20



在室温下, 将乙酰氯(0.04ml) 加入到搅拌着的在二甲基甲酰胺 (10ml) 中的(2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 -

(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(0.15g)和碳酸钾(0.14g)的混合物中。搅拌3小时后,用水(50ml)终止反应,并用二氯甲烷(50ml)萃取。用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层,并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后,残余物用硅胶柱(10g)(以二氯甲烷和甲醇混合物(20:1)洗脱)纯化。收集含有目标化合物的馏分,并在减压下蒸发。向所得到的油状产物中加入乙醚和异丙醚的混合溶剂,减压浓缩混合物。过滤收集所得到的粉末,并真空干燥,得到粉末状(2R)-4-乙酰基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(0.09g)。

IR (CHCl₃) : 3270, 2990, 2900, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.9-2.2 (3H, m); 2.73 (1H, s);
2.89 (1H, s); 2.65-3.12 (3H, m); 3.15-3.48 (1H, m),
3.65-4.10 (2H, m); 4.20-4.68 (1H, m); 6.58-7.48 (5H, m);
7.60-8.26 (3H, m); 10.88 (1H, s)

质谱 : 498 (M+1)

实施例21

按照类似于实施例20的方法得到下列化合物:

1) (2R)-4-乙酰基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(N-甲基-1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪

IR (CHCl₃) : 3460, 3000, 2920, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.9-2.2 (3H, m); 2.73 (1H, s);
2.89 (1H, s); 2.68-3.14 (2H, m); 2.68-3.56 (2H, m);
3.71-3.75 (3H, s); 3.60-4.10 (2H, m); 4.10-4.65 (1H, m);
6.60-8.28 (8H, m)

质谱 : 512 (M+1)

2) (2R)-4-[3-[2-(乙酰氨基)噻唑-4-基]-反丙

烯酰] -1-[3, 5-二(三氟乙酰)苯甲酰基] -2-(3, 4-二甲
基苄基) 哌嗪

mp : 145-149°C

$[\alpha]_D^{21}$: -0.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3200, 1690, 1635, 1605, 1545, 1500,
1350, 1340, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.14 and 2.20 (6H, 2 s); 2.28 (3H,
s); 2.6-5.3 (9H, m); 6.5-7.4 (6H, m); 7.10 (1H,
m); 7.66 (1H, d, J=14.8Hz); 7.86 (1H, br s);
9.2-9.7 (1H, m)

质谱 : 639 (M+1), 445

3) (2R) -4-[3-[2-(乙酰氨基)噻唑-4-基] -反丙
烯酰] -1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -2-(1H-吡啶-
3-基-甲基) 哌嗪

mp : 167-172°C

$[\alpha]_D^{20}$: -45.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3550-3100, 1685, 1635, 1545, 1276,
1175, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.16 (3H, s); 2.75-5.15 (9H, m);
6.60-8.25 (11H, m); 10.88 (1H, s); 12.20-12.45
(1H, m)

质谱 : 650 (M+1)

实施例22

在室温下, 将37%福尔马林(0.05ml)加入到(2R) -2-苄基
-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] 哌嗪(0.3g)和乙酸(1.2

ml) 在二恶烷(1.2 ml) 中的混合物中。将所得到的混合物冷却至0℃，然后加入吲哚(0.08 g) 的二恶烷(1.2 ml) 溶液。将混合物在室温搅拌30分钟后用水(6 ml) 终止反应。通过加入碳酸氢钠水溶液将所得混合物的pH调至pH8.0。用乙酸乙酯萃取混合物，将萃取液用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后，将残余物用硅胶柱(15 g) (以甲苯和乙酸乙酯(5:1) 混合物洗脱) 纯化。将洗脱液浓缩并用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理，得到(2R) - 2- 苄基- 1- [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4- (1H- 吲哚- 3- 基- 甲基) 哌嗪盐酸盐(0.31 g) ，为泡沫状粉末。

mp : 168-170°C

$[\alpha]_D^{28}$: +0.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3200, 2520, 1639, 1275, 1126, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.10 (11H, m); 6.84-6.87 (1H, m); 7.05-7.90 (11H, m); 8.16-8.20 (1H, m); 11.00-11.40 (1H, m); 11.57 (1H, s)

质谱 : 546 (M+1)(自由基), 417, 130

实施例23

在0℃，将4N的氯化氢的二恶烷溶液(0.05 ml) 加入到(2R) - 1- [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2- (1H- 吲哚- 3- 基- 甲基) 哌嗪(0.1 g) 的二氯甲烷(10 ml) 溶液中。将所得混合物在同样温度下搅拌50分钟，接着减压浓缩。过滤收集所得到的粉末，并用乙醚洗涤，得到(2R) - 1- [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2- (1H- 吲哚- 3- 基- 甲基) 哌嗪盐酸盐(0.1 g) 。

IR (Nujol) : 3340, 1648 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.9-3.9 (8H, m); 3.9-5.2 (1H, m);
6.57-7.50 (5H, m); 7.50-8.30 (3H, m); 9.40-10.00
(2H, m); 10.96 (1H, s)

质谱 : 456 (M+1) (自由基)

实施例24

按照类似于实施例23的方法得到下列化合物:

1) (2R)-4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪盐酸盐

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-4.30 (9H, m); 4.40-4.75 和
4.95-5.15 (2H, 2 m); 6.45-8.30 (13H, m); 10.85
(1H, s); 11.10-11.65 (1H, m)

2) (2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-(3-苯基丙基)哌嗪盐酸盐

IR (Nujol) : 3200, 1636 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.00-2.25 (2H, m); 2.55-2.77 (2H,
m); 2.90-4.16 (11H, m); 6.80-7.48 (10H, m);
7.55-8.28 (3H, m); 10.94 (1H, s); 11.26, 11.40
(1H, br s)

质谱 : 574 (M+1) (自由基)

3) (2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(N-甲基-1H-吡啶-3-基-甲基)-4-甲基哌嗪盐酸盐

mp : 221-226°C

IR (Nujol) : 3340, 2700, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.78 和 2.82 (3H, 2 s); 2.97-
3.83 和 4.00-4.18 (8H, 2 s); 3.71, 3.76 (3H, 1

s); 4.48-4.69 and 4.98-5.16 (1H, 2 m); 6.62-8.29 (8H, m); 11.36, 11.49 (1H, br s)

质谱: 484 (M+1) (自由基)

4) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -2-(1H-吡啶-3-基-甲基) -4-[2-(N,N-二甲氨基)乙酰基] 哌嗪盐酸盐

IR (Nujol): 3300-3200, 2700, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.5-2.8 (6H, m); 2.84-4.46 (11H, m); 6.50-8.29 (8H, m); 8.41 和 8.80 (1H, 2 br s); 11.00 (1H, s)

质谱: 541 (M+1) (自由基)

5) (2R) -4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -2-(N-甲基-1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪盐酸盐

$[\alpha]_D^{28}$: +13.1° (C=1.0, CHCl_3)

IR (Nujol): 3360, 2550, 1636 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.90-3.52 (4H, m); 3.59 和 3.64 (3H, 2 s); 3.52-4.29 (5H, m); 4.47-4.74 和 4.90-5.10 (2H, 2 m); 6.50-8.30 (13H, m)

质谱: 560 (M+1) (自由基)

6) (2R) -2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -4-(甲氧羰基甲基) 哌嗪盐酸盐

mp: 126-129°C

$[\alpha]_D^{25}$: -12.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol): 3650, 3100, 2700-2100, 1745, 1635, 1277, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.80-5.20 (14H, m); 6.91-7.80
(7H, m); 8.19-8.23 (1H, m)

质谱 : 489 (M+1) (自由基), 417

7) (2R) - 4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]
-2-(3,4-二甲基苄基)哌嗪盐酸盐

mp : 146-150°C

[α]_D²⁸ : -17.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2300 (宽), 1640 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.0-2.2 (6H, m); 2.8-4.3 (9H, m);
4.4-5.0 (2H, m); 6.5-7.1 (3H, m); 7.4-7.8 (7H,
m); 8.1-8.2 (1H, m)

质谱 : 535 (M+1) (自由基)

8) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(3,
4-二甲基苄基)哌嗪盐酸盐

mp : 125-130°C

[α]_D²⁸ : -30.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2500 (宽), 1640, 1500,
1360, 1330 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.0-2.2 (6H, m); 2.6-5.0 (9H, m);
6.6-7.7 (5H, m); 8.1-8.2 (1H, m); 9.2-9.6 (1H,
br m)

质谱 : 445 (M+1) (自由基)

9) (2R) - 1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(3,
4-二甲基苄基) - 4-(3-苄基丙基)哌嗪盐酸盐

mp : 211-212°C

$[\alpha]_D^{27}$: -16.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2400 (broad), 1630, 1500,
1360 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.3 (8H, m); 2.6-4.0 (12H,
m); 4.5-5.2 (1H, m); 6.7-7.7 (10H, m); 8.1-8.2
(1H, m); 11.0-11.4 (1H, m)

质谱 : 563 (M+1) (自由基)

10) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (甲氧羰基甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 167-169°C

$[\alpha]_D^{25}$: -30.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2750-2000, 1749, 1638,
1278, 1175, 1130, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (14H, m); 6.60-8.30
(8H, m); 10.97 (1H, s)

质谱 : 528 (M+1) (自由基)

11) (2R) - 2, 4 - 二苄基 - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲
酰基] 哌嗪盐酸盐

mp : 213-217°C

$[\alpha]_D^{28}$: -3.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 2700-2000, 1640, 1272, 1135 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.90-4.30 (8H, m); 4.40-5.10 (3H,
m); 6.80-7.60 (9H, m); 7.70-8.30 (4H, m); 11.30-
11.80 (1H, m)

质谱 : 507 (M+1) (自由基), 417

12) (2R) - 2 - 苄基 - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基]

哌嗪盐酸盐

mp : 222-224°C

$[\alpha]_D^{28}$: -7.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3520, 2800-2300, 1640, 1272, 1980,
1130 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.20 (10H, m); 6.80-7.80
(7H, m); 8.15 (1H, s); 9.66 (1H, br s)

质谱 : 417 (M+1) (自由基)

13) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)-4[3-(3-吡啶基)反丙烯酰]哌嗪盐酸盐

mp : 100-110°C (分解)

$[\alpha]_D^{24}$: -2.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2500, 1640-1600, 1550, 1350,
1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.3 (8H, m); 2.5-3.9 (5H, m);
4.3-5.1 (2H, m); 5.0-6.0 (1H, br s); 6.2-7.2
(3H, m); 7.4-8.3 (6H, m); 8.8-9.0 (2H, m); 9.2-
9.4 (1H, m)

质谱 : 576 (M+1) (自由基)

14) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)-4(甲氧羰基甲基)哌嗪盐酸盐

mp : 137-138°C

$[\alpha]_D^{23}$: -27.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3340, 2700-2300, 1750, 1635, 1500,
1360 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.3 (6H, m); 2.7-5.1 (11H,

m); 3.74 (3H, m); 6.70 (1H, br s); 6.9-7.2 (2H, m); 7.44 (1H, br s); 7.18 (1H, br s); 8.19 (1H, br s)

质谱 : 517 (M+1) (甲醇:), 445

实施例25

按照类似于实施例9的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 4 - (氨基甲酰基甲基) - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪盐酸盐

mp : 185-186°C

$[\alpha]_D^{23}$: -22.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 3150, 1685, 1635, 1500, 1380, 1350, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.3 (6H, m); 2.6-4.2 (13H, m); 4.5-5.2 (1H, m); 6.6-8.3 (6H, m)

质谱 : 502 (M+1) (自由基), 445

2) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) - 4 - (氨基甲酰基甲基) 哌嗪

mp : 170-173°C

$[\alpha]_D^{20}$: -5.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3550-3000, 1691, 1600, 1276, 1222, 1190, 1130, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.00-4.95 (11H, m), 6.60-8.25 (10H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 513 (M+1), 456

实施例26

将(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-(甲氧羰基甲基)哌嗪(0.15g)和30%甲胺乙醇溶液(5ml)的混合物在一冰箱中在约4℃放置。24小时后,将混合物蒸发,并将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇混合物洗脱)纯化。收集洗脱液并将其蒸发。将产物溶于乙酸乙酯(2ml)中,然后用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理,得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-(N-甲基氨基甲酰基甲基)哌嗪盐酸盐(0.14g),为白色粉末。

mp : 175-180°C

$[\alpha]_D^{21}$: -26.0° (c=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2700-2000, 1673, 1635, 1276, 1173, 1131, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.69 (3H, s); 2.80-5.10 (11H, m); 6.60-8.80 (9H, m); 10.99 (1H, s)

质谱 : 527 (M+1) (自由基)

实施例27

在室温和氮气气氛下,将碘化2-氯-1-甲基吡啶鎓(110mg)加入到搅拌着的(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)-4-(羧甲基)哌嗪盐酸盐(210mg)、N-甲基苄基胺(52mg)和三乙胺(0.19ml)在二氯甲烷(5ml)中的混合物中。将混合物在同样温度下搅拌1小时。除去溶剂后,将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇混合物(10:1)洗脱)纯化。浓缩洗脱液并用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理,得到粉末状(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)-4-[(N-甲基-N-苄基氨基甲酰基)甲基]哌嗪盐酸盐(190mg)

)。

mp : 145-149°C (分解)

$[\alpha]_D^{21}$: -15.2° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 2700-3000, 1650, 1360, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 and 2.18 (6H, 2 s); 2.86 和
2.95 (3H, 2 s); 2.7-5.2 (13H, m); 6.6-6.8 (1H,
m); 6.9-7.5 (8H, m); 7.67 (1H, br s); 8.2-8.3
(1H, m); 10.0-10.4 (1H, m)

质谱 : 606 (M+1) (自由基), 445

实施例28

在室温下, 将(2R)-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3, 4-二甲基苄基)哌嗪(0.5g)、溴乙酸叔丁酯(0.2ml)和三乙胺(0.31ml)在四氢呋喃(10ml)中的混合物搅拌12小时。过滤后, 将滤液浓缩成浆状物, 将该浆状物用硅胶色谱(以甲苯和乙酸乙酯的混合物(20:1)洗脱)纯化, 得到(2R)-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3, 4-二甲基苄基)-4-(叔丁氧羰基甲基)哌嗪(0.52g)。将该化合物用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理, 得到(2R)-1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-羧甲基-2-(3, 4-二甲基苄基)哌嗪盐酸盐(0.33g), 为白色粉末。

mp : 195-197°C

$[\alpha]_D^{24}$: -28.3°C (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3100, 2700-2300, 1720, 1635, 1500,
1400 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 and 2.18 (6H, 2 s); 2.7-5.2
(13H, m); 6.6-7.2 (3H, m); 7.4-7.8 (2H, m); 8.20
(1H, br s)

质谱 : 503 (M+1) (自由基)

实施例29

按照类似于实施例6的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 1 - [3, 5 - 二甲基苯甲酰基) - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪

IR (Neat) : 3300, 3050-2700, 1620, 1500, 1420 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.1-2.4 (12H, m); 2.6-5.1 (10H, m);
6.5-6.8 (3H, m); 6.9-7.1 (3H, m)

质谱 : 337 (M+1)

2) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - [(1R) - 1 - (N-甲基-1H-吡啶-3-基) 乙基] 哌嗪

IR (Neat) : 3300, 1730, 1630, 1430 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.4-1.5 (3H, m); 2.5-3.6 (7H, m);
3.70 (3H, s); 3.9-4.1 (1H, m); 4.9-5.0 (1H, m);
6.6-7.4 (5H, m); 7.6-8.5 (3H, m)

质谱 : 484 (M+1)

实施例30

按照类似于实施例11的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 4 - (苄氧羰基甲基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪

IR (Neat) : 3000-2700 (br), 1740, 1635, 1500,
1430 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.1-2.3 (6H, m); 2.4-3.8 (10H, m);
4.6-5.1 (1H, m); 5.17 (2H, s); 6.65 (1H, br s);
6.9-7.5 (9H, m); 7.82 (1H, s)

质谱 : 593 (M+1), 445

2) (2R) - 1 - (3, 5 - 二甲基苯甲酰基) - 2 - (3, 4 - 二甲
基苄基) - 4 - (甲氧羰基甲基) 哌嗪

IR (Neat) : 3000-2700, 1745, 1630, 1600, 1500,
1420 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.1-2.4 (12H, m); 2.6-5.1 (11H, m);
3.72 (3H, s); 6.4-6.9 (3H, m); 7.0-7.3 (3H, m)

质谱 : 409 (M+1), 365

3) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [(4 - 三苯甲基 - 1 - 哌嗪基) 羰基甲
基] 哌嗪

mp : 160-166 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{21}$: -23.0 $^{\circ}$ (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1635, 1277, 1175, 1133,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.80-5.00 (19H, m); 6.60-8.20
(23H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 824 (M+1), 580

4) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3,
4 - 二甲基苄基) - 4 - (3 - 邻苯二甲酰亚氨基丙基) 哌嗪

mp : 146-147°C

$[\alpha]_D^{18}$: -25.8° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 1765, 1700, 1630, 1610, 1500, 1450,
1420, 1390, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.85 (2H, sext, J=9.0Hz); 2.15 和
2.21 (6H, 2 s); 2.44 (2H, t, J=9.0Hz); 3.84 (2H,
t, J=9.0Hz); 2.6-5.2 (9H, m); 6.5-7.5 (4H, m);
7.7-8.0 (6H, m)

质谱 : 632 (M+1)

5) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3,
4 - 二甲基苄基) - 4 - [(3 - 吡啶基) 羰基甲基] 哌嗪盐酸盐

mp : 145-155°C (分解)

$[\alpha]_D^{18}$: -18.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2300, 1715, 1640, 1500,
1450, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.1-2.4 (6H, m); 2.8-5.4 (12H,
m); 6.7-7.4 (3H, m); 7.47 (1H, br s); 7.7-8.6
(4H, m); 8.9-9.0 (1H, m); 9.24 (1H, br s)

质谱 : 564 (M+1)(自由基), 445

6) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3,
4 - 二甲基苄基) - 4 - (2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基) 哌嗪

mp : 161-162°C

$[\alpha]_D^{20}$: +1.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 1770, 1710, 1630, 1500, 1550, 1535,
1410, 1400, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.02 和 2.12 (6H, 2 s); 2.2-4.8
(13H, m); 6.3-7.3 (3H, m); 7.41 (1H, s); 7.66
(1H, s); 7.8-8.0 (4H, m); 8.11 (1H, br s)

质谱 : 618 (M+1)

7) (2R) - 4 - [4 - (乙氧羰基) 丁基] - 1 - [3, 5 - 二 (三
氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{20}$: -0.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Neat) : 3300, 1720, 1620, 1275, 1175, 1125,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$); 1.30-5.00
(19H, m); 6.60-8.20 (8H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 584 (M+1), 456

8) (2R) - 1 - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [3 - (甲氧羰基) 丙基] 哌嗪盐酸盐

mp : 133-134 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{18}$: $+0.8^\circ$ (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2800-2000, 1725, 1635, 1277,
1173, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.90-5.20 (18H, m); 6.60-8.20

(8H, m); 10.94 (1H, s); 11.10-11.50 (1H, m)

质谱 : 556 (M+1) (自由基)

9) (2R) - 4 - [3 - (苄氧羰基) 丙基] - 1 - [3, 5 - 二 (三
氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{21}$: -1.8° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Neat) : 3550-3100, 1727, 1625, 1274, 1130,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.70-2.40 (6H, m); 2.60-5.00 (9H, m); 5.12 (2H, s); 6.60-8.20 (13H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 632 (M+1)

10) (2R) - 4 - (苄氧羰基甲基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{21}$: -11.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3600-3100, 1735, 1626, 1275, 1129, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20-5.20 (13H, m); 6.60-8.20 (13H, m); 10.85 (1H, br. s)

质谱 : 604 (M+1), 454

11) (2R) - 4 - (苄氧羰基甲基) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 - (3, 5 - 二甲基苯甲酰基) 哌嗪

mp : 148-150°C

$[\alpha]_D^{21}$: +40.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3200, 1735, 1604, 1149, 734 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10-4.40 (17H, m); 5.13 (2H, s); 6.50-7.80 (13H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 496 (M+1)

12) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - [(4 - 氟苯基) 羰基甲基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 95-105°C

$[\alpha]_D^{17}$: -21.2° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3450-3100, 1628, 1595, 1277, 1130, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20-4.95 (11H, m); 6.50-8.20
(12H, m); 10.81 (1H, s)

质谱 : 592 (M+1)

13) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶-3-基-甲基) - 4 - [4 - (甲氧羰基) 苄基] 哌嗪

mp : 75-78°C

[α]_D²¹ : -40.8° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3450-3100, 1716, 1625, 1277, 1170,
1130, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.00-5.00 (14H, m); 6.60-8.20
(12H, m); 10.79 (1H, s)

质谱 : 604 (M+1)

14) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶-3-基-甲基) - 4 - (4 - 硝基苄基] 哌嗪

[α]_D²¹ : -55.0° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Neat) : 3300, 1625, 1516, 1340, 1275, 1170,
1128, 902 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.00-5.00 (11H, m); 6.55-8.30
(12H, m); 10.79 (1H, s)

质谱 : 591 (M+1), 456

15) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶-3-基-甲基) - 4 - [4 - (N, N - 二甲基氨基甲酰基) 苄基
] 哌嗪盐酸盐

mp : 143-155°C

[α]_D²¹ : -24.2°C (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2750-2000, 1610, 1277, 1170,
1128, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.80-5.20 (17H, m); 6.50-8.25
(12H, m); 10.81 (1H, s); 11.40-11.80 (1H, m)
· 质谱 : 617 (M+1) (自由基), 456

实施例31

按照类似于实施例16的方法得到下列化合物

1) (2R) - 4 - (4 - 氨基 - 反肉桂酰) - 1 - [3, 5 - 二 (三氟
甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 147-155°C
[α]_D²² : -24.8° (C=1.0, 甲醇)
IR (Nujol) : 3600-3100, 2630-2100, 1635, 1510, 1277,
1175, 1130, 902 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.75-5.20 (9H, m); 6.17-8.22
(16H, m); 10.90-11.10 (1H, m)
· 质谱 : 601 (M+1) (自由基)

2) (2R) - 1 - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3,
4 - 二甲基苄基) - 4 - (4 - 甲氧基 - 反肉桂酰) 哌嗪

mp : 67-76°C
[α]_D²¹ : -9.4° (C=1.0, 甲醇)
IR (Nujol) : 1645, 1600, 1575, 1510, 1540, 1350,
1320 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.14 and 2.22 (6H, 2 s); 2.6-5.3
(9H, m); 3.85 (3H, s); 6.5-7.7 (10H, m); 7.75
(1H, d, J=15.1Hz); 7.89 (1H, br s)
· 质谱 : 605 (M+1)

3) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - [3 - (2 - 噻吩基) - 反丙烯酰] 哌嗪

mp : 78-80°C

$[\alpha]_D^{21}$: +1.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1600, 1500, 1350, 1330 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.15 and 2.21 (6H, 2 s); 2.6-5.3 (9H, m); 6.4-7.7 (9H, m); 7.8-8.0 (2H, m)

质谱 : 581 (M+1), 445

4) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶-3-基-甲基) - 4 - [(2 - 吡嗪基) 羰基] 哌嗪二盐酸盐

mp : 92-95°C

$[\alpha]_D^{22}$: -2.6° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2750-2000, 1630, 1276, 1174, 1128, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.80-5.20 (9H, m); 6.15-9.05 (11H, m); 10.78-10.92 (1H, m)

质谱 : 562 (M+1) (自由基), 456

5) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶-3-基-甲基) - 4 - [4 - (二甲氨基) 苯甲酰基] 哌嗪

IR (CHCl_3) : 3250, 2990, 2900, 1602, 1522 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.97 (6H, s); 2.58-3.60 (6H, m); 3.82-4.96 (3H, m); 6.54-8.26 (12H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 603 (M+1)

6) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (4 - 羟基苯甲酰基) 哌嗪

mp : >145°C

IR (Nujol) : 3330, 1638, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-3.67 (6H, m); 3.82-4.99 (3H, m); 6.50-8.24 (12H, m); 9.90 (1H, s); 10.84 (1H, s)

质谱 : 576 (M+1)

7) (2R) - 4 - (4 - 乙酰氧基苯甲酰基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 196-197°C

IR (Nujol) : 3400, 1733, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.30 (3H, s); 3.00-5.05 (9H, m); 6.52-8.28 (12H, m); 10.83 (1H, s)

质谱 : 618 (M+1)

8) (2R) - 4 - (4 - 氟基苯甲酰基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 205-207°C

IR (Nujol) : 3260, 2220, 1626 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.76-5.10 (9H, m); 6.44-8.25 (12H, m); 10.80 和 10.88 (1H, 2 s)

质谱 : 585 (M+1)

9) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (4 - 乙酰基苯甲酰基) 哌嗪

mp : 245-248°C

IR (Nujol) : 3270, 1683, 1638, 1626, 1609 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.62 (3H, s); 2.80-5.08 (9H, m);
6.40-8.26 (12H, m); 10.76 和 10.89 (1H, 2 s)

质谱 : 602 (M+1)

10) (2R) -1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -2-(3,4-二甲基苄基) -4-[3-(3-吡啶基)丙酰] 哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: -3.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 1635, 1570, 1500, 1460, 1430 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.13 和 2.21 (6H, 2 s); 2.5-3.5
(10H, m); 3.7-5.3 (3H, m); 6.5-7.5 (6H, m); 7.5
7.7 (1H, m); 7.8-7.9 (1H, m); 8.4-8.6 (2H, m)

质谱 : 578 (M+1)

11) (2R) -1-(3,5-二甲基苯甲酰基) -2-(3,4-二甲基苄基) -4-[3-(3-吡啶基) -反丙烯酰] 哌嗪

$[\alpha]_D^{25}$: +4.9° (C=0.5, 甲醇)

IR (Neat) : 3100-2800 (br), 1620, 1500, 1460, 1420,
1360, 1280 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.0-2.4 (12H, m); 2.7-5.2 (9H, m);
6.5-7.1 (7H, m); 7.2-7.4 (1H, m); 7.6-7.9 (2H,
m); 8.6-8.9 (2H, m)

质谱 : 468 (M+1)

12) (2R) -4-苯甲酰基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基] -2-(1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

IR (Nujol) : 3250, 1622 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.80-5.05 (9H, m); 6.50-8.25
(13H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 560 (M+1)

13) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (4 - 硝基苯甲酰基) 哌嗪

mp : 151-153°C

IR (Nujol) : 3330, 1653, 1626, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.20-5.10 (9H, m); 6.40-8.40
(12H, m); 10.77 和 10.91 (1H, 2 s)

质谱 : 605 (M+1)

14) (2R) - 4 - (2 - 氯乙酰基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)
) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪

ν (Neat) : 1645, 1500, 1430, 1370, 1355, 1340,
1320 cm^{-1}

15) (2R) - 4 - (反肉桂酰) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯
甲酰基] - 2 - [(1R) - 1 - (N - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基]
哌嗪

mp : 90-91°C

$[\alpha]_D^{24}$: +0.6° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 1640, 1600, 1450, 1380, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl $_3$, δ) : 1.4-1.7 (3H, m); 2.5-5.3 (8H, m);
3.69 (3H, s); 6.6-7.9 (15H, m)

质谱 : 614 (M+1)

16) (2R) - 4 - (反肉桂酰) - 2 - (3, 4 - 二氯苄基) - 1 -
[3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] 哌嗪

mp : 83-86°C

$[\alpha]_D^{24}$: +8.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1640, 1605, 1430, 1350, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.8-3.2 (4H, m); 3.3-3.6 (3H, m);
3.8-5.2 (2H, m); 6.6-7.7 (11H, m); 7.79 (1H, d,
J=15.3Hz); 7.95 (1H, br s)

质谱 : 615 (M+1)

17) (2R) - 4 - (2, 2, 2 - 三氟乙酰基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 197.6-198.8°C

IR (Nujol) : 3300, 1690, 1628, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.60-5.20 (9H, m); 6.50-8.25 (8H,
m); 10.88 (1H, s)

质谱 : 552 (M+1)

18) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 4 - 环己基羰基 - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 200-201°C

$[\alpha]_D^{22}$: -3.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3340, 1630, 1617, 1272, 1184, 1136,
902 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.00-1.95 (10H, m); 2.40-5.20
(10H, m); 6.55-8.25 (8H, m); 10.80-11.00 (1H, m)

质谱 : 566 (M+1)

19) (2R) - 4 - (2-氯乙酰基) - 1 - [3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 185-187°C

$[\alpha]_D^{22}$: -0.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3280, 1660, 1630, 1279, 1225, 1190,
1125, 905, 750 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.10 (11H, m); 6.55-8.20
(8H, m); 10.90 (1H, s)

质谱 : 532 (M+1), 456

20) (2R) - 4 - (3, 4-二氟-反肉桂酰) - 1 - [3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 214-217°C

$[\alpha]_D^{21}$: -30.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3270, 1625, 1607, 1511, 1276, 1131,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.20 (9H, m); 6.60-8.25
(13H, m); 10.85 (1H, br s)

质谱 : 622 (M+1)

21) (2R) - 4 - (4-乙酰基氨基-反肉桂酰) - 1 - [3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 148-154°C

IR (Nujol) : 3600-3100, 1637, 1590, 1278, 1175,
1133, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.06 (3H, s); 2.75-5.20 (9H, m);
6.60-8.25 (12H, m); 10.10 (1H, s); 10.87 (1H, br
s)

质谱 : 643 (M+1)

实施例32

按照类似于实施例27的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [N - (1 - 吡咯基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪二盐酸盐

mp : 190-195°C

$[\alpha]_D^{21}$: -18.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3630-3060, 2750-2100, 1700, 1635, 1278, 1175, 1131, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.20 (11H, m); 6.00-8.30 (13H, m); 10.95 (1H, s); 11.00-12.10 (2H, m)

质谱 : 578 (M+1) (自由基), 456

2) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [N - 甲基 - N - (2 - 二甲氨基乙基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪二盐酸盐

mp : 200-205°C

$[\alpha]_D^{21}$: -20.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3340, 3180, 2670, 1655, 1275, 1195, 1129, 908 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.10 (24H, m); 6.60-8.30 (8H, m); 10.00-10.90 (2H, m); 11.00 (1H, s)

质谱 : 598 (M+1) (自由基)

3) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H

— 吡啶—3—基—甲基) —4— [N—(2—哌啶子基乙基) 氨基甲酰基
甲基] 哌嗪二盐酸盐

mp : 194-201°C

$[\alpha]_D^{22}$: -9.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3680-3100, 2750-1970, 1680, 1635, 1274,
1170, 1125, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.80-5.15 (25H, m); 6.80-8.25
(9H, m); 8.95-9.25 (1H, m); 10.40-10.60 (1H, br
s); 11.00 (1H, s)

质谱 : 624 (M+1) (自由基)

4) (2R) —1— [3, 5—二(三氟甲基) 苯甲酰基] —2— (1H
—吡啶—3—基—甲基) —4— [N— [2—(1—吡咯烷子基) 乙基]
氨基甲酰基甲基] 哌嗪二盐酸盐

mp : 183-190°C

$[\alpha]_D^{22}$: -9.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2750-1955, 1683, 1635, 1273,
1170, 1123, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.00-5.10 (23H, m); 6.60-8.30
(9H, m); 8.90-9.15 (1H, m); 10.75-10.95 (1H, m);
10.98 (1H, s)

质谱 : 610 (M+1)(自由基), 456

5) (2R) —4— [N—(苄氧基) 氨基甲酰基甲基] —1— [3, 5
—二(三氟甲基) 苯甲酰基] —2— (1H—吡啶—3—基—甲基) 哌嗪
盐酸盐

mp : 161-167°C

$[\alpha]_D^{24}$: -16.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3000, 2750-2000, 1685, 1635, 1277,
1173, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.00-5.20 (13H, m); 6.60-8.30
(14H, m); 11.01 (1H, s); 11.60-12.05 (1H, m)

质谱 : 619 (M+1)(自由基), 456

6) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - [N - (3 - 吡啶基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪二盐酸盐

mp : 115-122°C (分解)

[α]_D¹⁸ : -34.1° (C=0.5, 甲醇)

IR (Neat) : 3300, 3000-2400, 1635, 1560, 1430 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.11 and 2.18 (6H, 2 s); 2.7-5.8
(13H, m); 6.5-7.8 (5H, m); 7.94 (1H, dd, J=8.3Hz
and 5.2Hz); 8.18 (1H, br s); 8.52 (1H, d,
J=8.3Hz); 8.61 (1H, d, J=5.2Hz); 9.16 (1H, d,
J=2.0Hz); 12.1-12.4 (1H, m)

质谱 : 579 (M+1) (自由基)

7) (2R) - 4 - (胍基羰基甲基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪二盐酸盐

mp : 204-209°C

[α]_D²⁴ : -19.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

8) (2R) - 4 - [N - [3 - (二乙氨基) 丙基] 氨基甲酰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪二盐酸盐

mp : 159-170°C

$[\alpha]_D^{26}$: -6.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2750-1950, 1635, 1276, 1171,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.30 (8H, m); 3.00-5.15
(19H, m); 6.60-8.30 (9H, m); 8.90-9.15 (1H, m);
10.40-10.70 (1H, m); 11.00-11.10 (1H, m)

质谱 : 626 (M+1) (自由基)

9) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (N, N - 二甲基氨基甲酰基甲基) 哌嗪
盐酸盐

mp : 165-168°C

$[\alpha]_D^{22}$: -29.0° (C = 0.5, 1 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2100, 1650, 1278, 1174,
1130, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.15 (17H, m); 6.80-8.25
(8H, m); 10.10-10.40 (1H, m); 11.01 (1H, s)

质谱 : 541 (M+1) (自由基)

10) (2R) - 4 - [2 - (N - 苄基 - N - 甲氨基) 乙酰基] - 1 -
[3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基
) 哌嗪盐酸盐

mp : 157-165°C

$[\alpha]_D^{22}$: -8.3° (C=1.0, 1 甲醇)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2750-2000, 1635, 1277, 1175,
1130, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.20 (16H, m); 6.60-8.25
(13H, m); 10.00-10.25 (1H, m); 10.97 (1H, br s)

质谱 : 617 (M+1) (自由基), 456

11) (2R) - 4 - (氨基甲酰基甲基) - 1 - (3, 5 - 二甲基苯甲酰基) - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪盐酸盐

mp : 152-160°C (分解)

$[\alpha]_D^{18}$: +3.1° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3300 (br), 3150, 1685, 1625, 1595, 1500, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.1-2.4 (12H, m); 2.7-5.2 (12H, m); 6.4-8.2 (8H, m)

质谱 : 394 (M+1) (自由基), 337

12) (2R) - 4 - (3 - 氨基甲酰基丙基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 165-170°C

IR (Nujol) : 3670-3050, 2750-2000, 1635, 1275, 1171, 1128, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.80-5.20 (15H, m); 6.60-8.30 (10H, m); 10.95 (1H, s); 11.22 (1H, br s)

质谱 : 541 (M+1) (自由基), 457

13) (2R) - 4 - (氨基甲酰基甲基) - 1 - (3, 5 - 二甲基苯甲酰基) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : >225°C

$[\alpha]_D^{21}$: +41.0° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3410, 3200, 1674, 1610, 1220, 750 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.16 (6H, s); 2.50 (2H, s); 2.60-5.00 (9H, m); 6.50-7.85 (10H, m); 10.81 (1H, s)

质谱 : 405 (M+1)

14) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H

- 吡啶-3-基-甲基) - 4-[N-(4-甲基-1-哌嗪基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪二盐酸盐五水合物

mp : 212-216°C

$[\alpha]_D^{24}$: -13.0° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2750-2000, 1685, 1632, 1276, 1176, 1131, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.40-5.10 (22H, m); 6.60-8.30 (9H, m); 9.62 (1H, s); 10.20-10.60 (1H, m); 11.01 (1H, s); 11.00-11.30 (1H, m)

质谱 : 611 (M+1) (自由基)

15) (2R) - 4-[N-(2-二乙氨基乙基) 氨基甲酰基甲基] - 1-[3, 5-二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2-(1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪二盐酸盐

mp : 176-179°C

$[\alpha]_D^{19}$: -8.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2750-2000, 1681, 1635, 1275, 1173, 1130, 901 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-1.30 (6H, m); 2.70-5.20 (19H, m); 6.60-8.30 (9H, m); 9.09 (1H, br s); 10.60 (1H, br s); 10.99 (1H, s)

质谱 : 612 (M+1) (自由基)

16) (2R) - 1-[3, 5-二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2-(1H-吡啶-3-基-甲基) - 4-[N-(异丙基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪

mp : 130-134°C

$[\alpha]_D^{18}$: -12.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3500-3100, 1678, 1626, 1277, 1168, 1126, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.09 (6H, d, J=6.5Hz); 2.10-5.00
(12H, m); 6.60-8.20 (9H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 555 (M+1)

17) (2R) - 4 - [N - (苄氧羰基甲基) 氨基甲酰基甲基] - 1
- [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲
基) 哌嗪

mp : 90-93°C

[α]_D²⁰ : -13.6° (C=0.5, 1甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1739, 1662, 1628, 1510,
1277, 1130, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20-5.20 (15H, m); 6.60-8.35
(14H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 661 (M+1)

18) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [N - (2 - 二甲氨基乙基) 氨基甲酰基
甲基] 哌嗪

mp : 123-125°C

[α]_D¹⁹ : -12.6° (C=0.5, 1甲醇)

IR (Nujol) : 3400-3100, 1659, 1630, 1510, 1279,
1126, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.16 (6H, s); 2.30-5.00 (15H, m);
6.60-8.20 (9H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 584 (M+1)

19) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [N - (3 - 吡啶基甲基) 氨基甲酰基甲

基] 哌嗪

mp : 105-109°C

$[\alpha]_D^{19}$: -26.5° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1628, 1510, 1275, 1130,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10-5.00 (13H, m); 6.60-8.60
(13H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 604 (M+1)

20) (2R) - 4 - [N - (4 - 氟苄基) 氨基甲酰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 94-97°C

$[\alpha]_D^{20}$: -34.4° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1628, 1509, 1276, 1130,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.15-5.20 (13H, m); 6.60-8.50
(13H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 621 (M+1), 456

21) (2R) - 4 - [N - (环己基甲基) 氨基甲酰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

mp : 100-103°C

$[\alpha]_D^{21}$: -17.6° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500-3100, 1630, 1522, 1276, 1170,
1130, 898 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.80-2.40 (13H, m); 2.60-5.20
(11H, m); 6.60-8.20 (9H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 609 (M+1), 456

22) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [N - (2 - 甲氧基乙基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪盐酸盐

$[\alpha]_D^{21}$: -7.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2700-2000, 1720-1590, 1271, 1120, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.10 (18H, m); 6.60-8.90 (2H, m); 10.98 (1H, s)

质谱 : 571 (M+1) (自由基)

23) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - [N - (2 - 羟乙基) 氨基甲酰基甲基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 150-160°C

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2100, 1670, 1635, 1276, 1173, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.10 (16H, m); 6.60-8.80 (9H, m); 10.97 (1H, s)

质谱 : 557 (M+1) (自由基), 456

24) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [N - (二甲氨基) 氨基甲酰基甲基] 哌嗪

mp : 115-125°C

$[\alpha]_D^{17}$: -5.0° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1670, 1625, 1277, 1170, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10-5.00 (17H, m); 6.60-8.75
(9H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 556 (M+1)

25) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 4 - [[4 - (2-羟乙基) - 1 - 哌嗪基] 羧基甲基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪二盐酸盐

mp : 199-208°C

[α]_D¹⁹ : -25.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3050, 2750-2000, 1645, 1275, 1173,
1128, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.90-5.20 (24H, m); 6.60-8.30
(8H, m); 10.30-10.80 (1H, m); 11.00 (1H, s);
11.00-11.35 (1H, br s)

质谱 : 626 (M+1) (自由基)

26) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - [1H
- 吡啶-3-基-甲基] - 4 - [[4 - (2-吡啶基) - 1 - 哌嗪基] 羧基
甲基] 哌嗪三盐酸盐

mp : 190-200°C

IR (Nujol) : 3650-3050, 2750-1980, 1635, 1272, 1170,
1122, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.00-5.20 (19H, m); 6.20-8.30
(12H, m); 11.02 (1H, s)

质谱 : 659 (M+1) (自由基), 456

27) (2R) - 4 - [(4-乙酰基-1-哌嗪基) 羧基甲基] - 1 -

[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(1H-吡啶-3-基-甲基)
) 哌嗪盐酸盐

mp : 180-190°C

$[\alpha]_D^{19}$: -31.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2750-2000, 1635, 1278, 1172,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.05 (3H, s); 3.00-5.20 (19H, m);
6.60-8.30 (8H, m); 10.20-10.60 (1H, m); 11.01
(1H, s)

质谱 : 624 (M+1) (自由基)

28) (2R) - 1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(1H
-吡啶-3-基-甲基) - 4-[(4-苯基-1-哌嗪基) 羰基甲基]
哌嗪二盐酸盐

mp : 190-200°C

$[\alpha]_D^{22}$: -30.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2750-2000, 1640, 1279, 1172,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.30 (19H, m); 6.60-8.30
(13H, m); 10.50-10.70 (1H, m); 11.03 (1H, s)

质谱 : 658 (M+1) (自由基)

29) (2R) - 1-[3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2-(1H
-吡啶-3-基-甲基) - 4-[(4, 1'-联哌啶-1-基) 羰基甲基]
] 哌嗪二盐酸盐

mp : 209-220°C

$[\alpha]_D^{24}$: -31.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3680-3050, 2750-1990, 1640, 1274,
1170, 1127, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.20-5.20 (30H, m); 6.60-8.25
(8H, m); 10.20-10.50 (1H, m); 11.02 (2H, br, s)

质谱 : 664 (M+1) (自由基)

30) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶-3-基-甲基) - 4 - [(4 - 环己基-1-哌嗪基) 羰基甲基
] 哌嗪二盐酸盐

mp : 207-220°C

[α]_D²² : -24.0° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3050, 2750-2000, 1650, 1278, 1172,
1131, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.00-5.10 (30H, m); 6.60-8.25
(8H, m); 10.40-10.80 (1H, m); 10.99 (1H, s);
11.62 (1H, br s)

质谱 : 664 (M+1) (自由基), 456

31) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶-3-基-甲基) - 4 - [(4 - 丙基-1-哌嗪基) 羰基甲基
] 哌嗪二盐酸盐

mp : 206-214°C

[α]_D²² : -25.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2750-1980, 1640, 1278, 1173,
1130, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.2Hz); 1.65-5.20
(23H, m); 6.60-8.25 (8H, m); 10.99 (1H, s);
11.45-11.70 (1H, m)

质谱 : 624 (M+1) (自由基)

32) (2R) - 4 - [((2S) - 2-氨基甲酰基-1-吡咯烷子基

) 羰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 196-203°C

$[\alpha]_D^{24}$: -50.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3050, 2750-2000, 1650, 1277, 1171, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.80-5.20 (18H, m); 6.60-8.30 (10H, m); 10.20-11.00 (1H, m); 11.02 (1H, s)

质谱 : 610 (M+1) (自由基)

33) (2R) - 4 - [(4 - 乙酰基氨基 - 4 - 苯基哌啶子基) 羰基甲基] - 1 - (3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 210-219°C

$[\alpha]_D^{24}$: -25.0° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1645, 1278, 1173, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.60-5.15 (22H, m); 6.60-8.25 (14H, m); 10.00-10.30 (1H, m); 11.01 (1H, s)

质谱 : 714 (M+1) (自由基)

34) (2R) - 4 - [(4 - 乙氧基羰基哌啶子基) 羰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

$[\alpha]_D^{23}$: -11.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Neat) : 3260, 1724, 1630, 1276, 1174, 1128, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.18 (3H, t, J=7.1Hz); 1.20-5.00 (22H, m); 6.60-8.20 (8H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 653 (M+1)

35) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [(4 - 哌啶酮 - 1 - 基) 羰基甲基] 哌嗪盐酸盐

mp : 160-170°C

$[\alpha]_D^{26}$: -28.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2750-2000, 1710, 1650, 1278, 1175, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.30-5.20 (19H, m); 6.60-8.30 (8H, m); 10.20-10.60 (1H, m); 11.02 (1H, s)

质谱 : 595 (M+1) (自由基)

36) (2R) - 4 - [(3 - 氨基甲酰基哌啶子基) 羰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 189-196°C

IR (Nujol) : 3600-3100, 2750-2000, 1640, 1277, 1170, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-5.15 (20H, m); 6.60-8.30 (10H, m); 10.00-10.30 (1H, br s); 11.00 (1H, s)

质谱-: 624 (M+1) (自由基)

37) (2R) - 4 - [(4 - 乙酰氨基 - 4 - 苯基哌啶子基) 羰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲苯基) 哌嗪

mp : 158-165°C (分解)
[α]_D¹⁸ : -14.6° (C=0.5, 甲醇)
IR (Nujol) : 3300, 1630, 1540, 1360 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.02 (3H, s); 1.8-2.5 (11H, m);
2.6-5.2 (14H, m); 5.66 (1H, br s); 6.5-6.7 (1H,
m); 6.9-7.5 (9H, m); 7.82 (1H, br s)
FAB 质谱 : 703 (M+1), 644, 457, 414

38) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲苄基) - 4 - (吗啉代羰基甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 100-125°C (分解)
[α]_D¹⁸ : -20.8° (C=0.5, 甲醇)
IR (Nujol) : 3300 (br), 2700-2500, 1650, 1450,
1360 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.11 and 2.18 (6H, 2 s); 2.7-5.2
(19H, m); 6.6-7.3 (3H, m); 7.3-7.8 (2H, m); 8.1-
8.3 (1H, m); 10.0-10.4 (1H, br m)
质谱 : 572 (M+1) (自由基), 445

39) (2R) - 4 - [2 - (4 - 乙酰基氨基 - 4 - 苯基哌啶子基) 乙酰基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪

mp : 120-130°C (分解)
[α]_D¹⁸ : -7.4° (C=0.1, 甲醇)
IR (Nujol) : 3300, 1630, 1540, 1380, 1320, 1280 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 2.01 (3H, s); 2.17 和 2.21 (6H, 2
s); 2.0-5.3 (19H, m); 5.53 (1H, d, J=6.2Hz);
6.6-7.5 (10H, m); 7.84 (1H, s)
FAB 质谱 : 703 (M+1), 642, 514, 414

40) (2R) - 4 - [(4 - 氨基甲酰基哌啶子基) 羰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 197-208°C

$[\alpha]_D^{20}$: -29.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3050, 2750-2000, 1640, 1275, 1173, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-5.10 (20H, m); 6.60-8.25 (10H, m); 9.80-10.20 (1H, m); 10.97 (1H, s)

质谱 : 624 (M+1) (自由基)

41) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [(4 - 甲基 - 1 - 高哌嗪基) 羰基甲基] 哌嗪二盐酸盐

mp : 220-225°C (分解)

$[\alpha]_D^{21}$: -24.8° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3700-3100, 2750-1980, 1640, 1275, 1172, 1126, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.75-1.30 (2H, m); 2.00-5.20 (22H, m); 6.60-8.30 (8H, m); 10.50 (1H, br s); 11.01 (1H, s); 11.45 (1H, br s)

质谱 : 610 (M+1) (自由基)

42) (2R) - 4 - [(4 - 乙基 - 1 - 哌嗪基) 羰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪二盐酸盐

mp : 205-211°C
[α]_D¹⁹ : -27.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)
IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1650, 1276, 1172,
1130, 900 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.29 (3H, t, J=7.2Hz); 2.80-5.20
(21H, m); 6.60-8.30 (8H, m); 11.00 (1H, s);
11.60-11.80 (1H, m)
质谱 : 610 (M+1) (自由基)

43) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (哌啶子基羰基甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 180-190°C
[α]_D¹⁹ : -26.8° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)
IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2100, 1647, 1278, 1173,
1131, 900 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.40-1.70 (6H, m); 3.10-5.20
(15H, m); 6.60-8.30 (8H, m); 10.00-10.40 (1H,
m); 11.00 (1H, s)
质谱 : 581 (M+1) (自由基)

44) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [(4 - 苯基哌啶子基) 羰基甲基] 哌
嗪盐酸盐

mp : 167-173°C
[α]_D¹⁹ : -30.8° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)
IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1640, 1276, 1172,
1130, 900 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.20-5.20 (20H, m); 6.60-8.30
(13H, m); 10.00-10.40 (1H, m); 11.00 (1H, s)
质谱 : 657 (M+1) (自由基)

45) (2R) - 4 - [(4 - 苄基哌啶子基) 羰基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 158-160°C

$[\alpha]_D^{19}$: -27.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1640, 1276, 1174, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.00-5.20 (22H, m); 6.60-8.30 (13H, m); 9.90-10.40 (1H, m); 10.99 (1H, s)

质谱 : 671 (M+1) (自由基)

46) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (吡咯烷子基羰基甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 161-166°C

IR (Nujol) : 3700-3100, 2700-2000, 1640, 1278, 1131, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.80-2.00 (4H, m); 3.00-5.20 (15H, m); 6.60-8.30 (8H, m); 11.00 (1H, s)

质谱 : 567 (M+1) (自由基)

47) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [(4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基) 羰基甲基] 哌嗪

mp : 105-108°C

$[\alpha]_D^{18}$: -12.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1630, 1275, 1165, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10-5.00 (22H, m); 6.60-8.20
(8H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 596 (M+1)

48) (2R) - 4 - (4-氨基甲酰基苄基) - 1 - [3, 5-二(三
氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪

mp : 120-126°C

[α]_D²¹ : -37.6°C (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1660, 1610, 1276, 1170,
1130, 900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.00-5.00 (11H, m); 6.50-8.30
(14H, m); 10.80 (1H, s)

质谱 : 589 (M+1)

49) (2R) - 4 - [N-(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基甲基] -
1 - [3, 5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-
甲基) 哌嗪

mp : 135-145°C

[α]_D²¹ : -15.0° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1730-1560, 1277, 1170, 1130,
900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.80-5.00 (13H, m); 6.60-8.20
(11H, m)

质谱 : 570 (M+1), 456

50) (2R) - 4 - (4-氨基甲酰基丁基) - 1 - [3, 5-二(三
氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吡啶-3-基-甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 146-156°C
[α]_D²¹ : +0.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)
IR (Nujol) : 3650-3050, 2750-1900, 1635, 1275, 1175,
1125, 900 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.40-5.20 (17H, m); 6.60-8.30
(10H, m); 10.95 (1H, s); 11.05-11.40 (1H, m)
质谱 : 555 (M+1) (自由基)

51) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [3 - [(4 - 甲基 - 1 - 高哌嗪基) 羧
基] 丙基] 哌嗪

[α]_D²⁰ : -13.5° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3225, 1630, 1430, 1275 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.63-4.95 (28H, m); 6.60-8.19
(8H, m); 10.89 (1H, s)
质谱 : 638 (M+1)

52) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [3 - [N - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基) 氨
基甲酰基] 丙基] 哌嗪

[α]_D¹⁹ : -14.1° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3225, 1630, 1450, 1350, 1275 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.68-4.85 (23H, m); 2.15 (3H, s);
6.64-8.76 (9H, m); 10.85 (1H, s)
质谱 : 639 (M+1)

实施例33

按照类似于实施例10的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 4 - (4 - 羧基丁基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 97-100°C

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1710, 1625, 1276, 1170, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.35-5.00 (17H, m); 6.60-8.20 (8H, m); 10.85 (1H, s); 12.01 (1H, s)

质谱 : 556 (M+1) (自由基)

2) (2R) - 4 - (4 - 羧基苄基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : >210°C

$[\alpha]_D^{21}$: -36.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.70-5.20 (11H, m); 6.50-8.25 (12H, m); 10.86 (1H, s); 11.30-13.40 (2H, m)

质谱 : 590 (M+1) (自由基)

3) (2R) - 4 - [(4 - 羧基哌啶子基) 羧基甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 143-150°C

IR (Nujol) : 3600-3100, 2750-2000, 1710, 1630, 1277, 1170, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.30-5.00 (20H, m); 6.60-8.20 (8H, m); 10.89 (1H, s); 12.32 (1H, s)

质谱 : 625 (M+1) (自由基)

实施例34

在氢气氛(1atm)下,将(2R)-4-[3-(羧氧羰基)丙基]-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(0.15g)、10%钨炭(15mg)和甲醇(4.5ml)的混合物搅拌3小时。过滤除去催化剂,浓缩滤液。将残余物用硅胶柱色谱(以氯仿-甲醇(5:1)为洗脱剂)纯化,得到粉末状(2R)-4-(3-羧基丙基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(0.067g)。

mp : 112-120°C

$[\alpha]_D^{17}$: +3.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1700, 1625, 1276, 1175,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.60-5.00 (15H, m); 6.60-8.20
(8H, m); 10.85 (1H, s)

·质谱 : 542 (M+1)

实施例35

按照类似于实施例34的方法得到下列化合物:

1) (2R)-4-(羧基甲基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪

mp : 152-156°C

$[\alpha]_D^{19}$: -3.0° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1654, 1630, 1277, 1196,
1130 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20-5.20 (11H, m); 6.60-8.20
(8H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 514 (M+1)

2) (2R) - 4 - (羧基甲基) - 2 - (1H-吲哚-3-基-甲基)
- 1 - (3, 5-二甲基苯甲酰基) 哌嗪

mp : 153-157°C

[α]_D²¹ : +47.0° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3150, 1632, 734 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.05-5.00 (17H, m); 6.50-7.80
(8H, m); 10.83 (1H, s)

质谱 : 406 (M+1)

3) (2R) - 4 - (羧基甲基) - 1 - [3, 5-二(三氟甲基)苯
甲酰基] - 2 - (3, 4-二甲苄基) 哌嗪

mp : 120-135°C

4) (2R) - 4 - [N-(羧基甲基)氨基甲酰基甲基] - 1 - [3,
5-二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H-吲哚-3-基-甲基) 哌

嗪

mp : 172-175°C

IR (Nujol) : 3700-3100, 1700-1550, 1277, 1171, 1131,
900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60-5.00 (13H, m); 6.60-8.20
(9H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 571 (M+1), 456

实施例36

在室温下, 将2-二甲氨基乙基氯酸盐(50mg)加入到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)-4-(4-硝基-反肉桂酰)哌嗪(100mg)、粉末状氢氧化钠(30mg)和溴化鲸蜡基三甲铵(10mg)在二氯甲烷(2ml)中的混合物中。将所得混合物在同样温度下搅拌14小时。加入二氯甲烷(10ml)后, 将反应混合物滤过硅藻土垫, 并真空浓缩滤液。将所得的残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇混合物(30:1)洗脱)纯化, 然后用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理, 得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-[1-(2-二甲氨基乙基)-1H-吲哚-3-基-甲基]-4-(4-硝基-反肉桂酰)哌嗪盐酸盐(34mg)。

mp : 171-175°C

$[\alpha]_D^{24}$: -7.8° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3650-3120, 2800-2000, 1635, 1510, 1278,
1171, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.20 (19H, m); 6.50-8.35
(14H, m); 10.51 (1H, br s)

FAB质谱 : 702 (M+1)(自由基), 454

实施例37

按照类似于实施例23的方法得到下列化合物:

1) (2R)-4-(苄氧羰基甲基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)哌嗪盐酸盐

mp : 115-120°C

$[\alpha]_D^{18}$: -25.3° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350 (br), 2700-2300, 1745, 1640,
1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 and 2.18 (6H, 2 s); 3.7-5.2
(11H, m); 5.24 (2H, s); 6.6-7.7 (10H, m); 8.18
(1H, br s)

质谱 : 593 (M+1) (自由基), 445

2) (2R) - 4 - (甲氧羰基甲基) - 1 - (3, 5 - 二甲基苯甲酰基) - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪盐酸盐

mp : 90-120°C (分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{18}$: -3.9° (C=0.5, 1 甲醇)

IR (Nujol) : 3300 (br), 1745, 1630, 1590, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.1-2.4 (12H, m); 2.9-5.2 (12H,
m); 3.74 (3H, s); 6.5-7.3 (6H, m)

质谱 : 409 (M+1) (自由基)

3) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [4 - (二甲氨基) 苯甲酰基] 哌嗪盐酸盐

IR (Nujol) : 3350-3220, 2600-2550, 2430-2340,
1622 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.06 (9H, m); 4.68 (6H, s);
6.50-8.30 (13H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 603 (M+1) (自由基)

4) (2R) - 4 - (4 - 氨基苯甲酰基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

IR (Nujol) : 3260, 2570, 1600-1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.66-3.64 (6H, m); 3.82-5.00 (3H,
m); 6.50-8.26 (14H, m); 10.88 (1H, s)

质谱 : 575 (M+1) (自由基)

5) (2R) - 4 - (氨基甲酰基甲基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : >230°C

$[\alpha]_D^{21}$: -21.2° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3345, 3140, 2800-2400, 1679, 1655,
1276, 1130, 908 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.00-5.20 (11H, m); 6.60-8.30
(10H, m); 10.99 (1H, s)

质谱 : 513 (M+1) (自由基), 456

实施例38

在室温下, 将碘化2-氯-1-甲基吡啶鎓(78mg) 加入到搅拌着的(2R) - 4 - (3-氨基丙基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪二盐酸盐(160mg)、烟酸(33mg) 和三乙胺(0.17ml) 在二氯甲烷(2ml) 中的混合物中。搅拌1.5小时后, 减压下蒸发反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(30ml) 和水(10ml) 之间分配。分离有机层并将其用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷-甲醇(40:1) 为洗脱剂) 纯化, 得到(2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - [3 - (烟酰氨基) 丙基] 哌嗪(70mg)。

$[\alpha]_D^{20}$: -21.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3350, 3000-2700, 1630, 1530, 1430,
1380 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.7-2.0 (2H, m); 2.18 和 2.21 (6H,
2 s); 2.4-2.6 (2H, m); 2.6-5.2 (11H, m); 6.5-7.5
(7H, m); 7.82 (1H, br s); 8.12 (1H, d, J=8.0Hz);
8.71 (1H, d, J=3.7Hz); 8.97 (1H, br s)

质谱 : 607 (M+1), 544, 502, 445

实施例39

按照类似于实施例38的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲苄基) - 4 - [2 - (烟酰氨基)乙基] 哌嗪

$[\alpha]_D^{20}$: -17.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3300, 3050-2700, 1630, 1530, 1430, 1380, 1275 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.16 和 2.21 (6H, 2 s); 2.6-2.8 (2H, m); 3.6-3.8 (2H, m); 6.5-7.6 (16H, m); 7.84 (1H, br s); 8.14 (1H, d, J=7.8Hz); 8.72 (1H, br s); 9.01 (1H, br s)

-质谱 : 593 (M+1), 530, 473

2) (2R) - 4 - [[2 - (N-乙酰氨基)噻唑-4-基] 甲基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪

mp : 105-110°C (分解)

$[\alpha]_D^{22}$: -27.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3250, 3180, 3050, 1685, 1635, 1545, 1500, 1350, 1320 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.1-2.3 (6H, m); 2.26 (3H, s); 2.6-5.2 (11H, m); 6.4-6.6 (1H, m); 6.79 (1H, s); 6.8-7.1 (2H, m); 7.2-7.5 (2H, m); 7.81 (1H, br s); 9.29 (1H, br s)

-质谱 : 599 (M+1), 445

3) (2R) - 4 - [2 - (乙酰氨基) 乙基] - 1 - [3, 5 - 二(三
氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪盐酸盐

mp : 90-105°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -23.6° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3250 (br), 2700-2300, 1630, 1530, 1450,
1360, 1270 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.87 (3H, s); 2.10 和 2.18 (6H,
2 s); 2.6-5.2 (13H, m); 6.6-7.7 (5H, m); 8.1-8.5
(2H, m); 10.9-11.2 (1H, br s)

质谱 : 529 (M+1) (自由基), 445

4) (2R) - 4 - [3 - (乙酰氨基) 丙基] - 1 - [3, 5 - 二(三
氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪盐酸盐

mp : 85-100°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -17.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3300 (br), 2700-2300, 1630, 1450, 1360,
1270 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.83 (3H, s); 1.8-2.0 (2H, m);
2.09 and 2.18 (6H, 2 s); 2.6-5.2 (15H, m); 7.6-
7.3 (3H, m); 7.4-8.3 (3H, m); 11.0-11.4 (1H, m)

质谱 : 544 (M+1) (自由基), 502, 445

5) (2R) - 4 - [4 - (乙酰氨基) 苄基] - 1 - [3, 5 - 二(三
氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H- 吡啶- 3 - 基- 甲基) 哌嗪盐酸盐

mp : 196-200°C

$[\alpha]_D^{21}$: -31.4° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2700-2000, 1640, 1530, 1276,
1175, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.80-5.20 (14H, m); 6.50-8.25
(13H, m); 10.16 (1H, s); 10.86 (1H, s)

质谱 : 603 (M+1) (自由基)

6) (2R) - 4 - [4 - (乙酰氨基) 苯甲酰基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪

IR (Nujol) : 3250, 1628, 1525 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.08 (3H, s); 2.90-5.02 (9H, m);
6.54-8.40 (12H, m); 10.14 (1H, s); 10.83 (1H, s)
质谱 : 617 (M+1)

7) (2R) - 4 - [3 - (乙酰氨基) 丙基] - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) 哌嗪盐酸盐

IR (Nujol) : 3210, 1630, 1544 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.81 和 1.84 (3H, 2 s); 1.60-
2.05 (2H, m); 2.94-5.18 (13H, m); 6.57-8.29 (9H,
m); 10.97 (1H, s); 11.28 和 11.36 (1H, 2 br s)
质谱 : 555 (M+1) (自由基)

实施例40

在0℃下, 将甲磺酰氯(0.1ml)加入到搅拌着的(2R) - 4 - (2 - 氨基乙基) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) 哌嗪二盐酸盐(110mg)、三乙胺(0.2ml)在二氯甲烷(10ml)中的混合物中。搅拌1小时后, 将反应混合物倾入冰水中并用乙酸乙酯萃取。将萃取液顺次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤并干燥。真空蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合物(40:1)洗脱)纯化, 并用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理, 得到(2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (3, 4 - 二甲基苄基) - 4 - [2 - (甲磺酰氨基) 乙基] 哌嗪盐酸盐(50mg)

)。

mp : >220°C

$[\alpha]_D^{22}$: +0.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2400, 1645, 1500, 1450,
1380 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 and 2.18 (6H, 2 s); 2.7-5.2
(17H, m); 6.6-7.7 (5H, m); 8.1-8.2 (1H, m);
11.05-11.4 (1H, m)

质谱 : 566 (M+1) (自由基)

实施例41

按照类似于实施例40的方法得到下列化合物:

1) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (1H
- 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [4 - (甲磺酰氨基) 苄基] 哌嗪盐酸
盐

mp : 152-165°C

$[\alpha]_D^{23}$: -32.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2750-2000, 1635, 1278, 1172,
1140, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.00-5.10 (14H, m); 6.50-8.25
(13H, m); 10.03 (1H, s); 10.85 (1H, s)

质谱 : 639 (M+1) (自由基), 456

2) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯甲酰基] - 2 - (3,
4 - 二甲基苄基) - 4 - [3 - (甲磺酰氨基) 丙基] 哌嗪盐酸盐

mp : 165-180°C

$[\alpha]_D^{22}$: -0.7° (C=1.0, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2400, 1645, 1500, 1450,
1380 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.8-2.1 (2H, m); 2.09 和 2.18
(6H, 2 s); 2.6-5.2 (17H, m); 6.68 (1H, br s);
7.0-7.4 (2H, m); 7.42 and 7.69 (2H, 2 s); 8.1-
8.2 (1H, m); 11.0-11.4 (1H, m)

质谱 : 580 (M+1) (自由基), 445

3) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H -
吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - [4 - (甲磺酰氨基) 苯甲酰基] 哌嗪

IR (Nujol) : 3260-3170, 1627 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.06 (3H, s); 2.60-3.66 (6H, m);
3.84-5.02 (3H, m); 6.52-8.44 (12H, m); 10.05
(1H, s); 10.83 (1H, s)

质谱 : 653 (M+1)

4) (2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H -
吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (苯基磺酰基) 哌嗪

[α]_D²¹ : +46.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3500-3100, 1635, 1276, 1165, 1130,
900 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20-5.00 (9H, m); 6.40-8.20
(13H, m); 10.90 (1H, br s)

质谱 : 596 (M+1)

实施例42

将(2R) - 1 - [3, 5 - 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H -
吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (邻苯二甲酰亚氨基甲基羰基) 哌嗪(

250 mg)、水合肼(50 mg)在乙醇(5 ml)中的混合物加热回流2小时。过滤除去所得到的沉淀,并在减压下蒸发滤液。将残余物用1N氢氧化钠水溶液洗涤,然后用硅胶柱色谱(以乙酸乙酯和甲醇的混合物(4:1)洗脱)纯化,得到(2R)-4-(2-氨基乙酰基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(110 mg)。

mp : 110-120°C

$[\alpha]_D^{21}$: -4.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1634, 1277, 1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-5.20 (13H, m); 6.55-8.30 (8H, m); 10.87 (1H, br s)

质谱 : 513 (M+1), 456

实施例43

按照类似于实施例42的方法得到下列化合物:

1) (2R)-4-(3-氨基丙基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)哌嗪二盐酸盐

mp : 98-105°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -18.8° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3300 (br), 2900-2500, 1630, 1500, 1430, 1380, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.09 和 2.18 (6H, 2 s); 1.6-5.0 (15H, m); 6.6-7.7 (6H, m); 7.9-8.3 (4H, m)

质谱 : 502 (M+1) (自由基), 445

2) (2R)-4-(2-氨基乙基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲基苄基)哌嗪二盐酸盐

mp : 160-170°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -0.8° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3300 (br), 2700-2500, 1630, 1500, 1430,
1360 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10 and 2.19 (6H, 2 s); 2.6-5.2
(13H, m); 6.6-7.7 (5H, m); 8.2-8.3 (1H, m); 8.1-
8.8 (4H, br m)

质谱 : 488 (M+1) (自由基), 445

实施例44

将(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)-4-(4-硝基苄基)哌嗪(360mg)、铁粉(360mg)、氯化铵(36mg)和水(1.5ml)在乙醇(6ml)中的混合物加热回流40分钟。冷却后,将反应混合物过滤并在减压下蒸发滤液。将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合物(10:1)洗脱)纯化,得到(2R)-4-(4-氨基苄基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(0.34g)。

$[\alpha]_D^{18}$: -35.8° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Neat) : 3500-3100, 1623, 1514, 1274, 1170, 1130,
900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.90-4.90 (11H, m); 4.97 (2H, s);
6.50-8.20 (12H, m); 10.80 (1H, s)

质谱 : 561 (M+1), 456

实施例45

按照类似于实施例44的方法得到下面化合物:

(2R)-4-(4-氨基苄基)-1-[3,5-二(三氟甲基)

) 苯甲酰基] - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) 哌嗪

IR (Neat) : 3330, 3000, 2910, 1625-1600,
1515 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.60-3.64 (5H, m); 3.80-4.40 (4H,
m); 4.79-5.70 (2H, m); 6.43-8.40 (12H, m); 10.85
(1H, s)

质谱 : 575 (M+1)

实施例46

在0℃下, 将4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液(1.5ml) 滴加到(2R)
- 1 - [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基
- 甲基) - 4 - [(4- 三苯甲基- 1- 哌嗪基) 羰基甲基] 哌嗪(480
mg) 在乙酸乙酯(5ml) 中的溶液中。将所得混合物在同样温度下搅
拌1小时, 然后放置过夜。将饱和碳酸氢钠水溶液(20ml) 加入到反
应混合物中, 并用乙酸乙酯萃取产物。将有机层用盐水洗涤并干燥。
真空蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合
物(5:1) 洗脱) 纯化, 并用4N的氯化氢的二恶烷溶液处理得到(2R
) - 1 - [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H- 吡啶- 3-
基- 甲基) - 4 - [(1- 哌嗪基) 羰基甲基] 哌嗪二盐酸盐(250mg
) 。

mp : 210-218°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -25.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3650-3100, 2700-2000, 1645, 1275, 1174,
1130, 902 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.00-5.20 (20H, m); 6.60-8.30

(8H, m); 9.73 (2H, br s); 10.99 (1H, s)

质谱 : 582 (M+1) (自由基)

实施例47

将(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(2-氯乙酰基)-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(730mg)、邻苯二甲酰亚胺钾(260mg)在二甲基甲酰胺(10ml)中的混合物在室温下搅拌7小时,然后倾入氯化钠水溶液(100ml)中。过滤收集所得到的沉淀,用水洗涤并干燥。将粗产物溶于甲苯(7ml)中并过滤。向滤液中加入正己烷(35ml),并将该体系搅拌10分钟。过滤收集所得到的粉末,用乙醚洗涤并干燥,得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-(邻苯二甲酰亚氨基甲基羰基)哌嗪(500mg)。

mp : >220°C

$[\alpha]_D^{25}$: -1.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3500-3200, 1772, 1708, 1647, 1275, 1183, 1131, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.50-5.20 (11H, m); 6.60-8.30 (12H, m); 10.83-10.94 (1H, m)

质谱 : 643 (M+1)

实施例48

将(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(150mg)、丙烯酰胺(24mg)在甲苯(1.5ml)中的混合物在室温下搅拌1小时,然后回流5小时。再加入丙烯酰胺(24mg)之后,将全部混合物回流3小时并减压蒸发。所得到的残余物用硅胶柱色谱(以乙酸乙酯和甲醇的混合物(10:1)洗脱)纯化,得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(2

- 氨基甲酰基乙基) - 2- (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) 哌嗪(89 mg) 。

mp : 80-100°C

$[\alpha]_D^{17}$: +3.6° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3600-3100, 1673, 1636, 1276, 1170,
1130, 900 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.00-4.90 (13H, m); 6.60-8.20
(10H, m); 10.84 (1H, s)

质谱. : 527 (M+1), 456

实施例49

在室温下, 将N- 甲基苄基胺(140 mg) 加入到搅拌着的(2R) - 1- [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2- (3, 4- 二甲基苄基) - 4- (2- 氯乙酰基) 哌嗪(300 mg) 在四氢呋喃(5 ml) 中的溶液中。搅拌2 小时后, 再加入N- 甲基苄基胺(70 mg) , 然后将整个体系在45 °C 加热6 小时。真空浓缩混合物, 并将残余物在乙酸乙酯(20 ml) 和碳酸氢钠水溶液(10 ml) 之间分配。分离有机层并将其用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合物(50:1) 洗脱) 纯化, 将残余物用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理, 得到(2R) - 1- [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4- [2- (N- 苄基- N- 甲基氨基) 乙酰基] - 2- (3, 4- 二甲苄基) 哌嗪盐酸盐(0.35 g) 。

mp : 207-208°C

$[\alpha]_D^{24}$: -1.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350 (br), 2700-2600, 1635, 1450, 1370,
1350, 1330 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.10 和 2.18 (6H, 2 s); 2.7-5.1
(16H, m); 6.5-6.8 (1H, m); 6.9-7.3 (2H, m); 7.4-
7.7 (7H, m); 8.1-8.3 (1H, m); 10.0-10.4 (1H, m)
质谱 : 606 (M+1)(自由基), 445

实施例50

按照与“方法”栏(表1)中所限定的各实施例号所类似的方法
制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

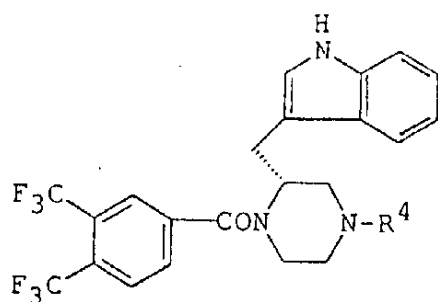


表 1

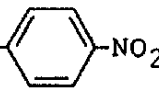
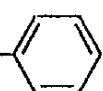

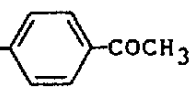
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-1)	$-(CH_2)_4NHSO_2CH_3$	HCl	实施例 50-21)	实施例 40
50-2)	$-(CH_2)_3NHCO-$ 	HCl	实施例 50-20)	实施例 40
50-3)	$-(CH_2)_3NHCOOC_2H_5$	HCl	实施例 50-20)	实施例 40
50-4)	$-(CH_2)_3NHCO-$ 	HCl	实施例 50-20)	实施例 40
50-5)	$-(CH_2)_3NHCOCOOC_2H_5$	HCl	实施例 50-20)	实施例 40
50-6)	$-(CH_2)_3NHSO_2-$ 	HCl	实施例 50-20)	实施例 40
50-7)	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_3$	HCl	实施例 50-20)	实施例 40
50-8)	$-(CH_2)_3NHCO-$ 	HCl	实施例 50-20)	实施例 38

表1 (续)

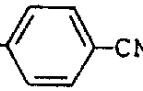

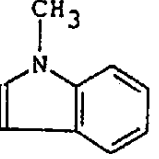
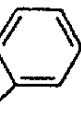
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-9)	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}-$ 	HCl	实施例 50-20)	实施例 38
50-10)	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}-$ 	HCl	实施例 50-20)	实施例 38
50-11)	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}-$ 	HCl	实施例 50-20)	实施例 38
50-12)	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	HCl	实施例 65	实施例 40
50-13)	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}=\text{CH}-$ 	-	实施例 6	实施例 14
50-14)	$-\text{CH}_2\text{CN}$	-	实施例 6	实施例 11

表1 (续)

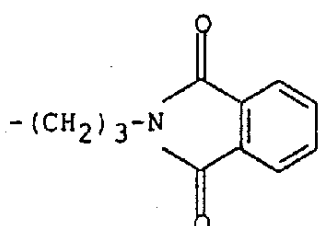
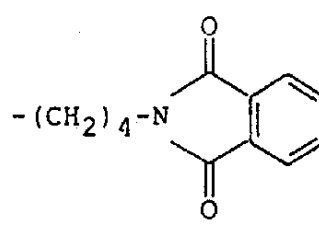
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-15)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$	-	实施例 6	实施例 11
50-16)	 $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}$	-	实施例 6	实施例 11
50-17)	 $-(\text{CH}_2)_4\text{-N}$	-	实施例 6	实施例 11
50-18)	$-\text{CH}_2\text{CN}$	HCl	实施例 50-14)	实施例 23
50-19)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$	HCl	实施例 50-15)	实施例 23
50-20)	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	2HCl	实施例 50-16)	实施例 42

表1 (续)

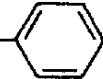
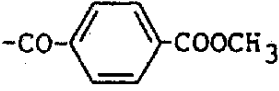
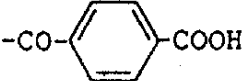
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-21)	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	2HCl	实施例 50-17)	实施例 42
50-22)	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}$ - 	HCl	实施例 50-20)	实施例 62
50-23)		-	实施例 6	实施例 16
50-24)		-	实施例 50-23)	实施例 10
50-25)	$-\text{CH}_2\text{CONHNHCONH}_2$	-	实施例 35-1)	实施例 27
50-26)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CON}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	-	实施例 6	实施例 63
50-27)	$-\text{CH}_2\text{CON} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{cases}$	-	实施例 35-1)	实施例 27

表1 (续)





实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-28)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONHOCH}_3$	HCl	实施例 34	实施例 27
50-29)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}$  N-CH_3	-	实施例 34	实施例 27
50-30)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}_3^-$	-	实施例 34	实施例 27
50-31)	$-\text{CH}_2\text{CONHOCH}_3$	-	实施例 (35-1)	实施例 27
50-32)	$-\text{CH}_2\text{CO}$  $-\text{NO}_2$	-	实施例 6	实施例 11
50-33)	$-\text{CH}_2\text{CO}$  $-\text{NH}_2$	-	实施例 50-32)	实施例 44
50-34)	$-\text{CH}_2\text{CO}$  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-	实施例 50-33)	实施例 40

表1 (续)

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-35)	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	HCl	实施例 61	实施例 23
50-36)	$\begin{array}{c} -\text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	实施例 6	实施例 11
50-37)	$\begin{array}{c} -\text{CHCOOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	实施例 50-36)	实施例 10
50-38)	$\begin{array}{c} -\text{CHCONHOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	实施例 50-37)	实施例 27
50-39)	$\begin{array}{c} -\text{CHCONH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	实施例 50-37)	实施例 27
50-40)	$\begin{array}{c} -\text{CHCON} \text{ (piperidine ring) } \text{N-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	HCl	实施例 50-37)	实施例 27

表 1 (续)

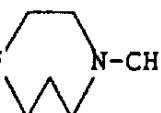
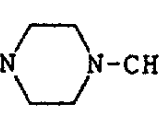
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-41)	$\begin{array}{c} \text{*} \\ \\ \text{-CHCOOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ R 和 S 异构体	-	实施例 6	实施例 11
50-42)	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{CON} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$  N-CH ₃	柠檬酸	实施例 32-41)	实施例 23
50-43)	$\begin{array}{c} \text{-CHCOOH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-	实施例 50-41)	实施例 10
50-44)	$\begin{array}{c} \text{*} \\ \\ \text{-CHCONHN} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$  N-CH ₃ R 和 S 异构体	-	实施例 50-41)	实施例 27

表 1 (续)

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-45)	$\begin{array}{c} \text{---CHCOOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$ <p>R 和 S 异构体</p>	-	实施例 6	实施例 11
50-46)	$\begin{array}{c} \text{---CHCOOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>R 或 S 异构体</p>	-	实施例 (50-45)	实施例 44
50-47)	$\begin{array}{c} \text{---CHCOOCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$ <p>R 或 S 异构体</p>	-	实施例 (50-46)	实施例 40

表 1 (续)

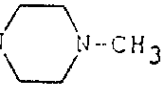








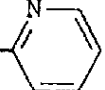
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-48)	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CONHN}$  -CH_3	H_2SO_4	实施例 32-52)	实施例 23
50-49)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}$  $\text{-CH}_2\text{-}$ 	HCl	实施例 34	实施例 72
50-50)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}$  -N 	2HCl	实施例 34	实施例 72
50-51)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}$  -N 	2HCl	实施例 34	实施例 72
50-52)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2HCl	实施例 34	实施例 72
50-53)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}$ 	HCl	实施例 34	实施例 72
50-54)	$-(\text{CH}_2)_3\text{CON}$  -N 	3HCl	实施例 34	实施例 72

表 1 (续)

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
50-55)		HCl	实施例 34	实施例 72
50-56)		-	实施例 34	实施例 72
50-57)		2HCl	实施例 . 50-56)	实施例 46
50-58)		H ₂ SO ₄	实施例 . 34	实施例 72

实施例50的化合物的物理性质如下:

实施例 50-1)

IR (Nujol) : 3260-3170, 1635·cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.40-1.94 (4H, m); 2.80-5.20 (13H, m);

2.90, 2.92 (3H, 2 s); 6.60-8.30 (9H, m); 10.95 (1H,

s); 10.86-11.32 (1H, m)

质谱 : 605 (M+1) (自由基)

实施例 50-2)

IR (Nujol) : 3230, 2570, 1638, 1596 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.90-2.20 (2H, m); 3.00-5.20 (13H, m);
6.59-8.40 (12H, m); 8.90-9.13 (1H, m); 10.96 (1H, s);
10.95-11.34 (1H, m)
质谱 : 662 (M+1) (自由基)

实施例 50-3)

IR (Nujol) : 3260, 2560, 1697, 1635 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.07-1.23 (3H, m); 1.70-2.05 (2H, m);
2.95-5.18 (15H, m); 6.60-8.30 (9H, m); 10.96 (1H, s);
11.00-11.38 (1H, m)
质谱 : 585 (M+1) (自由基)

实施例 50-4)

IR (Nujol) : 3230, 2560, 1635, 1574, 1531 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.82-2.18 (2H, m); 2.94-5.24 (13H, m);
6.57-8.29 (13H, m); 8.63-8.80 (1H, m); 10.96 (1H, s);
10.86-11.27 (1H, m)
质谱 : 617 (M+1) (自由基)

实施例 50-5)

IR (Nujol) : 3240, 2560, 1734, 1685, 1635, 1523 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.28 (3H, t, J=7.06Hz); 1.75-2.14 (2H,
m); 2.88-4.16, 4.49-4.67, 5.02-5.21 (13H, m); 4.24 (2H,
q, t=7.06Hz); 6.57-8.29 (8H, m); 9.11 (1H, m); 10.96
(1H, s); 11.03-11.35 (1H, m)
质谱 : 613 (M+1) (自由基)

实施例 50-6)

IR (Nujol) : 3350-3200, 1636 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.89-2.08 (2H, m); 2.70-2.94 (2H, m);
2.94-4.15, 4.50-4.68, 5.00-5.20 (11H, m); 6.57-8.31
(14H, m); 10.96 (1H, s); 11.05-11.40 (1H, m)
质谱 : 653 (M+1) (自由基)

实施例 50-7)

IR (Nujol) : 3150, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.82-2.14 (2H, m); 2.92, 2.94 (3H, s);
2.96-4.17, 4.50-4.70, 5.04-5.20 (13H, m); 6.60-8.28
(9H, m); 10.94 (1H, s); 11.25, 11.40 (1H, br s)

质谱 : 591 (M+1) (自由基)

实施例 50-8)

IR (Nujol) : 3240, 1677, 1635, 1538 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.85-2.20 (2H, m); 2.62 (3H, s); 3.00-
4.23, 4.49-4.67, 5.05-5.21 (13H, m); 6.12-8.27 (12H,
m); 8.91 (1H, m); 10.94 (1H, s); 11.04-11.37 (1H, m)

质谱 : 659 (M+1) (自由基)

实施例 50-9)

IR (Nujol) : 3250, 1638 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.82-2.24 (2H, m); 2.90-5.20 (13H, m);
6.55-8.28 (12H, m); 8.90-9.10 (1H, m); 10.96 (1H, s);
10.84-11.34 (1H, m)

质谱 : 642 (M+1) (自由基)

实施例 50-10)

IR (Nujol) : 3230, 1634 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.87-2.20 (2H, m); 2.94-5.24 (13H, m);
6.56-8.29 (12H, m); 8.66-8.88 (1H, m); 10.96 (1H, s);
10.90-11.33 (1H, m)

质谱 : 635 (M+1) (自由基)

实施例 50-11)

IR (Nujol) : 3240, 2710-2570, 1630, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.89-2.20 (2H, m); 3.00-5.20 (13H, m);
3.83 (3H, s); 6.59-8.26 (14H, m); 10.95 (1H, s);
10.84-11.28 (1H, m)

质谱 : 670 (M+1) (自由基)

一. 实施例 50-12)

IR (Nujol) : 3250, 1634 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.98, 3.01 (3H, 2 s); 2.60-5.18 (13H, m); 6.54-8.25 (9H, m); 10.95 (1H, s); 11.12-11.52 (1H, m)

质谱 : 577 (M+1) (自由基)

实施例 50-13)

IR (Neat) : 3240, 3040, 2910, 1653-1612 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.20-4.10 (13H, m); 6.77-8.44 (15H, m)

质谱 : 603 (M+1)

实施例 50-14)

IR (CHCl_3) : 3270, 2990, 2920, 2220, 1714, 1661-1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.20-3.45, 3.70-4.00, 4.26-4.44, 4.85-5.05 (11H, m); 6.55-8.24 (8H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 495 (M+1)

实施例 50-15)

IR (Neat) : 3280, 2230, 1664, 1626 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.64-2.44 (4H, m); 2.54-4.97 (11H, m); 6.56-8.25 (8H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 523 (M+1)

实施例 50-16)

IR (Neat) : 3270, 2920, 1766, 1703, 1667, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.70-2.45 (4H, m); 2.78-4.92 (11H, m); 6.54-8.22 (12H, m); 10.83 (1H, s)

质谱 : 643 (M+1)

实施例 50-17)

IR (CHCl_3) : 3300, 2920, 1766, 1706, 1627 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.35-1.82 (4H, m); 1.85-2.44 (2H, m); 2.70-4.35, 4.76-4.94 (11H, m); 6.56-8.22 (12H, m);

10.84 (1H, s)

质谱: 657 (M+1)

实施例 50-18)

IR (Neat) : 3280, 2910, 2210, 1740, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.20-5.06 (11H, m); 6.54-8.24 (8H, m); 10.89 (1H, s); 10.75-11.03 (1H, m)

质谱: 495 (M+1) (自由基)

实施例 50-19)

IR (Nujol) : 3360-3230, 2710-2230, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.00-2.27 (2H, m); 2.58-2.80 (2H, m); 2.96-5.19 (11H, m); 6.56-8.28 (8H, m); 10.94 (1H, s); 11.36-11.73 (1H, m)

质谱: 523 (M+1) (自由基)

实施例 50-20)

IR (Nujol) : 3450, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.96-2.28 (2H, m); 2.75-5.22 (13H, m); 6.56-8.30 (11H, m); 10.96 (1H, s); 11.54-11.88 (1H, m)

质谱: 513 (M+1) (自由基)

实施例 50-21)

IR (Nujol) : 3340, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.50-2.00 (4H, m); 2.68-5.20 (13H, m); 6.56-8.28 (11H, m); 10.96 (1H, s); 11.54 (1H, br s)

质谱: 527 (M+1) (自由基)

实施例 50-22)

IR (Nujol) : 3270, 1637, 1595 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.68-2.10 (2H, m); 3.00-3.74, 4.02-4.19, 4.49-4.68, 5.05-5.20 (13H, m); 6.43-8.28 (14H, m); 8.75, 8.81 (1H, s); 10.95 (1H, s); 10.72-11.00 (1H, m)

质谱 : 632 (M+1) (自由基)

实施例-50-23)

IR (Neat) : 3250, 2980, 2900, 1714, 1625, 1575 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.87-5.03 (9H, m); 3.89 (3H, s);

6.45-8.26 (12H, m); 10.78, 10.89 (1H, 2.br s)

质谱 : 618 (M+1)

实施例 50-24)

IR (Neat) : 3330-3220, 2960, 1612, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.83-4.43 (10H, m); 6.54-8.22 (12H, m); 10.88 (1H, s)

质谱 : 604 (M+1)

实施例-50-25)

mp : $>220^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{24}$: -11.2° (C=0.5, 二甲基甲酰胺)

IR (Nujol) : 3360, 3180, 1715, 1656, 1630, 1273, 1190, 1120, 903 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.05-5.00 (11H, m); 5.94 (2H, s);

6.60-8.20 (9H, m); 9.50 (1H, s); 10.83 (1H, s)

质谱 : 571 (M+1)

实施例 50-26)

IR (Neat) : 3260, 2920, 2850, 1626 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$); 1.10-1.63

(4H, m); 2.85 (3H, s), 2.69-5.05 (11H, m); 6.57-8.30

(8H, m); 10.88 (1H, s)

质谱 : 569 (M+1)

实施例 50-27)

$[\alpha]_D^{21}$: -4.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3300, 1630, 1430, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.20-4.90 (11H, m); 3.13 (3H, s);

3.71 (3H, s); 6.60-8.20 (8H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 557 (M+1)

实施例 50-28)

$[\alpha]_D^{21}$: -7.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3150, 2550, 2440, 2325, 1640, 1430, 1355,
1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-5.20 (15H, m); 3.60 (3H, s);
6.17-8.23 (8H, m); 10.97 (1H, s); 11.3 (1H, br s)

质谱 : 571 (M+1) (自由基)

实施例 50-29)

$[\alpha]_D^{20}$: -14.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3260, 1625, 1430, 1350, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.60-4.95 (23H, m); 2.16 (3H, s);
6.6-8.19 (8H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 624 (M+1)

实施例 50-30)

$[\alpha]_D^{20}$: -10.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3260, 1650, 1630, 1570, 1430, 1350,
1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.63-4.90 (15H, m); 2.59 (2H, d);
6.15-8.20 (9H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 555 (M+1)

实施例 50-31)

$[\alpha]_D^{20}$: -6.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1670, 1625, 1430, 1350, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-4.85 (9H, m); 2.97 (2H, s); 3.63 (3H,
s); 6.63-8.18 (8H, m); 10.86 (1H, s); 11.15 (1H, s)

质谱 : 543 (M+1)

实施例 50-32)

$[\alpha]_D^{21}$: -18.9° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3300, 1690, 1625, 1525, 1430, 1345,
1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.2-4.93 (11H, m); 6.54-8.48 (13H,
m); 10.83 (1H, s)

质谱 : 619 (M+1)

实施例 50-33)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$: -34.8° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3350, 1620, 1590, 1440, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.1-4.96 (11H, m); 5.94-8.26 (13H,
m); 10.82 (1H, s)

质谱 : 589 (M+1)

实施例 50-34)

$[\alpha]_{\text{D}}^{30}$: -18.9° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3400, 1685, 1625, 1365, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.99 (3H, s); 2.10-4.93 (11H, m);
6.53-8.28 (12H, m); 10.81 (1H, s)

质谱 : 667 (M+1)

实施例 50-35)

IR (Nujol) : 3350-3200, 2710, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.77-2.10 (2H, m); 2.28-5.18 (13H,
m); 2.74, 2.76 (6H, 2 s); 6.55-8.24 (8H, m); 10.51°
(1H, br s); 10.93 (1H, s)

质谱 : 569 (M+1) (·自由基)

实施例 50-36)

IR (Neat) : 3300, 1720, 1630, 1430, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1-1.32 (6H, m); 2.2-4.93 (13H, m);
6.57-8.21 (8H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 556 (M+1)

实施例 50-37)

$[\alpha]_D^{20}$: -23.3° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3300, 1730, 1640, 1460, 1375, 1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.4-1.6 (3H, m); 2.8-5.1 (10H, m);
6.6-8.26 (8H, m); 10.93 (1H, s)

质谱 : 528 (M+1)

实施例 50-38)

IR (Neat) : 3250, 1670, 1625, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.04-1.25 (3H, m); 2.16-4.90 (10H,
m); 3.61 (3H, s); 6.60-8.27 (8H, m); 10.84 (1H, s);
11.09 (1H, s)

质谱 : 557 (M+1)

实施例 50-39)

$[\alpha]_D^{19}$: -8.8° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3300, 1680, 1630, 1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.0-1.2 (3H, m); 2.10-4.93 (10H, m);
6.6-8.24 (8H, m); 10.83 (1H, s)

质谱 : 527 (M+1)

实施例 50-40)

$[\alpha]_D^{19}$: -16.5° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3300, 1630, 1460, 1370, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.94-1.15 (3H, m); 2.15-5.0 (18H,
m); 6.6-8.2 (8H, m); 10.88 (1H, s); 11.30 (1H, br s)

质谱 : 610 (M+1) (: 自由基)

实施例 50-41)

一种异构体

$[\alpha]_D^{19}$: $+18.8^\circ$ (C=1.0, -甲醇)

IR (Nujol) : 3240, 1745, 1630, 1450, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-4.9 (10H, m); 3.62 (3H, s);
6.52-8.2 (13H, m); 10.8 (1H, s)

质谱 : 604 (M+1)

其它异构体

$[\alpha]_D^{19}$: -44.9° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3300, 1730, 1625, 1275 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10-4.88 (10H, m); 3.65 (3H, s);
6.57-8.25 (13H, m); 10.77 (1H, s)
质谱: 604 (M+1)

实施例 50-42)

mp : 194-198 $^\circ\text{C}$ (分解)
 $[\alpha]_D^{29}$: -11.2° (C=0.5, DMF)
IR (Nujol) : 3700-3150, 3000-2100, 1726, 1637, 1274,
1131, 896 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.80-4.40 (24H, m); 6.50-8.20 (8H,
m); 10.85 (1H, s)
质谱 : 610 (M+1) (自由基)

实施例 50-43)

IR (Nujol) : 3300, 1710, 1680, 1455, 1280 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-4.9 (10H, m); 6.5-8.28 (13H, m);
10.8 (2H, d)

实施例 50-44)

一种异构体:

$[\alpha]_D^{21}$: -10.1° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3200, 1670, 1620, 1450, 1275 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.86-4.86 (18H, m); 2.15 (3H, s);
6.5-8.69 (13H, m); 9.24 (1H, s); 10.79 (1H, s)
质谱: 687 (M+1)

其它异构体:

$[\alpha]_D^{21}$: $+11.2^\circ$ (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3200, 1650, 1275 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.83-4.83 (18H, m); 2.16 (3H, s);
6.55-8.6 (13H, m); 9.2 (1H, s); 10.86 (1H, s)
质谱: 687 (M+1)

实施例 50-45)

一种异构体:

$[\alpha]_D^{20}$: +19.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3400, 1730, 1630, 1520, 1345, 1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.10-4.93 (10H, m); 3.66 (3H, s);
6.55-8.34 (12H, m); 10.84 (1H, s)

质谱 : 649 (M+1)

其它异构体:

IR (Neat) : 3400, 1730, 1630, 1520, 1345, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.05-4.93 (10H, m); 3.69 (3H, s);
6.52-8.31 (12H, m); 10.80 (1H, s)

质谱 : 649 (M+1)

实施例 50-46)

$[\alpha]_D^{20}$: -98.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3425, 3325, 1720, 1640, 1510, 1460,
1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.9-4.85 (10H, m); 3.63 (3H, s); 5.15
(2H, s); 6.52-8.18 (12H, m); 10.8 (1H, s)

质谱 : 619 (M+1)

实施例 50-47)

$[\alpha]_D^{20}$: -64.3° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3400, 3250, 1730, 1625, 1510, 1330,
1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.99 (3H, s); 2.0-5.20 (10H, m); 3.0 (3H,
s); 6.52-8.19 (12H, m); 9.85 (1H, s); 10.76 (1H, s)

质谱 : 697 (M+1)

实施例 50-48)

$[\alpha]_D^{20}$: -11.0° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 3150, 2650, 2450, 2300, 1635,
1270 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.60-4.93 (26H, m); 6.60-8.66 (8H, m); 9.18 (1H, s); 10.87 (1H, s)

质谱-: 639 (M+1)

实施例 50-49)

IR (Nujol) : 3200, 1626 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ) : 1.86-2.12 (7H, m); 2.34-2.59 (4H, m); 2.82-5.20 (15H, m); 6.60-8.28 (13H, m); 10.96 (1H, s); 10.87-11.35 (1H, m)

·质谱 : 699 (M+1) (自由基)

实施例 50-50)

IR (Nujol) : 3350-3210, 2550-2500, 1635 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.76-2.20 (2H, m); 2.37-2.66 (2H, m); 2.80-5.20 (19H, m); 6.59-8.30 (13H, m); 10.97 (1H, s); 10.87-11.55 (2H, m)

·质谱 : 686 (M+1) (自由基)

实施例 50-51)

IR (Nujol) : 3350-3250, 2580, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.95-2.20 (12H, m); 2.76-5.20 (22H, m); 6.54-8.30 (8H, m); 10.96 (1H, s); 10.79-11.17 (1H, m); 11.42 (1H, br s)

质谱-: 692 (M+1) (自由基)

实施例 50-52)

IR (Neat) : 3330, 2680, 1630, 1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.75-2.37 (4H, m); 2.76, 2.78 (6H, 2 s); 2.92-5.20 (15H, m); 6.55-8.47 (9H, m); 10.37 (1H, br s); 10.97 (1H, s); 11.15-11.57 (1H, br s)

·质谱 : 612 (M+1) (自由基)

实施例 50-53)

IR (Nujol) : 3200, 1626 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.20-1.67 (6H, m); 1.72-2.12 (2H, m); 2.23-2.52 (2H, m); 2.75-5.18 (15H, m); 6.57-8.27 (8H, m); 10.95 (1H, s); 10.80-11.36 (1H, m)

质谱 : 609 (M+1) (自由基)

实施例 50-54)

IR (Nujol) : 3350-3230, 1640 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.92-2.14 (2H, m); 2.44-2.66 (2H, m); 2.96-5.20 (19H, m); 6.57-8.26 (12H, m); 10.97 (1H, s); 10.88-11.04 (2H, m); 11.36-11.65 (1H, m)

质谱 : 687 (M+1) (自由基)

实施例 50-55)

IR (Nujol) : 3400-3220, 2550, 1625 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.29-2.26 (6H, m); 2.38-5.22 (18H, m); 6.58-8.30 (13H, m); 10.96 (1H, s); 10.79-11.30 (1H, m)

质谱 : 685 (M+1) (自由基)

实施例 50-56)

IR (Neat) : 3260, 2990, 2810, 1625 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.47-2.22 (9H, m); 2.58-4.96 (14H, m); 6.56-8.26 (23H, m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 852 (M+1)

实施例 50-57)

IR (Nujol) : 3330, 2700, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.80-2.23 (2H, m); 2.33-2.66 (2H, m); 2.90-5.20 (19H, m); 6.55-8.28 (8H, m); 9.20-9.80 (2H, m); 10.97 (1H, s); 10.86-11.63 (1H, m)

质谱 : 610 (M+1) (自由基)

实施例 50-58)

mp : 180-185°C

[α]_D³⁰ : -21.3° (C=1.0, 甲醇)

实施例51

按照与“方法”栏(表2)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

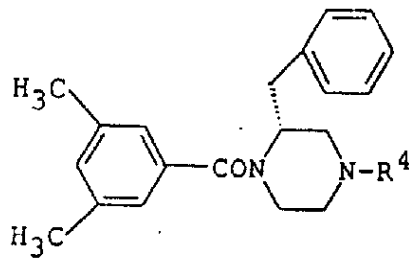


表 2

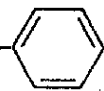
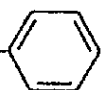
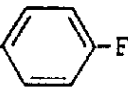
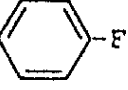
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
51-1)	-CH ₂ - 	-	制备例 8-2)	实施例 1
51-2)	-CH ₂ - 	HCl	实施例 51-1)	实施例 23
51-3)	-CH ₂ - 	-	实施例 51-6)	实施例 11
51-4)	-CH ₂ - 	HCl	实施例 51-3)	实施例 23

表 2 (续)



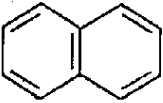
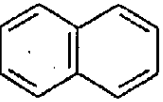
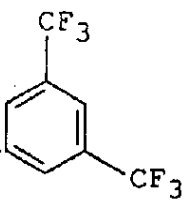
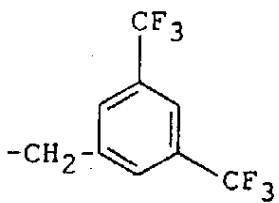
实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
51-5)	-CO(CH ₂) ₂ - 	-	实施例 51-6)	实施例 16
51-6)	-H	-	实施例 51-1)	实施例 6
51-7)	-(CH ₂) ₂ - 	HCl	实施例 68	实施例 23
51-8)	-CH ₂ - 	-	实施例 51-6)	实施例 11
51-9)	-CH ₂ - 	HCl	实施例 51-8)	实施例 23
51-10)	-CH ₂ - 	-	实施例 51-6)	实施例 11

表2 (续)

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
51-11)		HCl	实施例 51-10)	实施例 - 23

实施例51的化合物的物理性质如下:

实施例 51-1)

IR (Neat) : 3020, 2910, 2810, 1638-1628, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.87-4.78 (11H, m); 2.21 (6H, s);
6.36-7.46 (13H, m)

质谱 -: 399 (M+1)

实施例 51-2)

IR (Nujol) : 3370, 2600-2300, 1640-1628, 1598 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.23 (6H, s); 2.76-5.07 (11H, m);
6.42-7.76 (13H, m); 11.37 (1H, br s)

质谱 -: 399 (M+1) (自由基)

实施例 51-3)

IR (Neat) : 3430, 2920, 2800, 1624, 1600, 1507 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.22 (6H, s); 1.94-4.80 (11H, m);
6.36-7.45 (12H, m)

质谱 -: 417 (M+1)

实施例 51-4)

IR (Nujol) : 3360, 2560, 1626, 1598, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.23 (6H, s); 2.73-5.11 (11H, m);
6.40-7.90 (12H, m); 11.45 (1H, br s)
- 质谱 : 417 (M+1) (自由基)

实施例 51-5)

IR (Neat) : 3450, 3020, 2990, 2920, 2860, 1637-1620,
1598 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.21 (6H, m); 2.25-4.48 (13H, m);
6.11-7.45 (13H, m)

- 质谱 : 441 (M+1)

实施例 51-6)

IR (Neat) : 3310, 2850-2800, 1620, 1596 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.21 (6H, s); 2.50-4.90 (10H, m);
6.25-7.52 (8H, m)

- 质谱 : 309 (M+1)

实施例 51-7)

IR (Neat) : 3380, 2930, 2410, 1633, 1599 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.21 (6H, s); 2.94-5.22 (13H, m);
6.32-7.52 (13H, m); 11.34 (1H, br s)

- 质谱 : 413 (M+1) (自由基)

实施例 51-8)

IR (Neat) : 2920, 2810, 1629, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.21 (6H, s); 1.90-4.82 (9H, m);
3.48 (1H, d, J=13.3Hz); 3.78 (1H, d, J=13.0Hz); 6.35-
8.02 (15H, m)

- 质谱 : 449 (M+1)

实施例 51-9)

IR (Nujol) : 3370, 2560, 1625 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.22 (6H, s); 2.79-5.05 (11H, m);
6.41-8.24 (15H, m); 11.47 (1H, br s)

- 质谱 : 449 (M+1) (自由基)

实施例 51-101

IR (Neat) : 3420, 2920, 2810, 1626, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.21 (6H, s); 1.94-4.85 (11H, m);
6.32-7.20 (8H, m); 8.06 (3H, s)

质谱 : 535 (M+1)

实施例 51-111

IR (Neat) : 3400, 2940, 2400, 1632, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.24 (6H, s); 2.78-5.11 (11H, m);
6.46-7.34 (8H, m); 8.24 (1H, s); 8.50 (2H, s);
11.89 (1H, br s)

质谱 : 535 (M+1) (自由基)

实施例52

按照与“方法”栏(表3)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

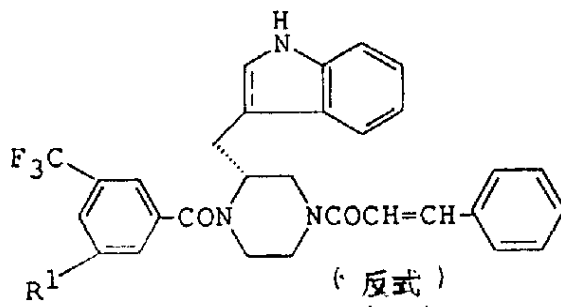


表 3

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ¹	盐		
52-1)	-NO ₂	-	制备例 17	实施例 1
52-2)	-NHCHO	-	制备例 17	实施例 1
52-3)	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{N} \\ \diagup \text{CHO} \end{array}$	-	制备例 17	实施例 1
52-4)	-N(CH ₃) ₂	-	制备例 17	实施例 1
52-5)	-NHSO ₂ CH ₃	-	实施例 52-6)	实施例 40
52-6)	-NHCOCH ₃	-	实施例 64	实施例 40
52-7)	-NHCH ₃	-	实施例 52-3)	实施例 64

1 实施例52的化合物的物性质如下:

实施例 52-1)

$[\alpha]_D^{18}$: +8.7° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3260, 1635, 1540, 1420, 1310 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.74-5.07 (11H, m); 6.57-8.59 (13H, m); 10.91 (1H, s)

· 质谱 : 563 (M+1)

实施例 52-2)

$[\alpha]_D^{19}$: -25.1° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1690, 1640, 1600, 1430, 1340-1270 cm⁻¹

NMR D(DMSO-d₆, δ) : 2.85-5.13 (11H, m); 6.57-8.44 (9H, m); 10.33-10.96 (2H, m)

质谱 - : 561 (M+1)

实施例 52-3)

$[\alpha]_D^{18}$: -33.4° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1675, 1635, 1600, 1430 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.89-5.13 (14H, m); 6.6-8.69 (14H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 575 (M+1)

实施例 52-4)

$[\alpha]_D^{18}$: +10.1° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1640, 1600, 1490, 1425 cm⁻¹

· NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.83-5.14 (11H, m); 2.94 (6H, s); 6.52-7.84 (13H, m); 10.85 (1H, s)

实施例 52-5)

$[\alpha]_D^{18}$: -43.7° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3400, 3250, 1640, 1600, 1430, 1330 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.86-5.10 (11H, m); 3.0 (3H, s); 6.64-7.88 (12H, m); 10.2-10.4 (1H, m); 10.85 (1H, s)

· 质谱 : 611 (M+1)

实施例 52-6)

$[\alpha]_D^{18}$: -27.2° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3275, 1680, 1640, 1600, 1560, 1425 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.08 (3H, s); 2.8-5.09 (11H, m);
6.6-8.11 (14H, m); 10.83 (1H, s)

质谱 : 575 (M+1)

实施例 52-7)

IR (Neat) : 3300, 1640, 1600, 1460, 1420 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.64-5.1 (14H, m); 6.55-7.83 (14H,
m); 10.85 (1H, s)

质谱 : 547 (M+1)

实施例53

按照与“方法”栏(表4)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

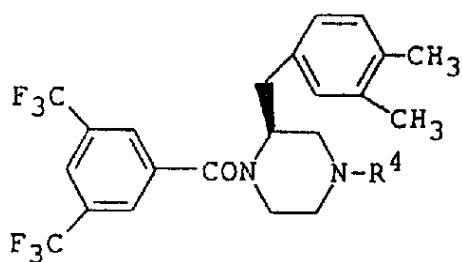
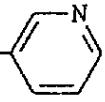



表4

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
53-1)	-COCH=CH- (反式)	—	实施例 53-4)	实施例 16

表4 (续)

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
53-2)	$-\text{COCH}=\text{CH}-$  (反式)	HCl	实施例 73	实施例 -23
53-3)	$-\text{CH}_2-$ 	-	制备例 -8-6)	实施例 1
53-4)	-H	-	实施例 53-3)	实施例 6
53-5)	-H	HCl	实施例 -53-4)	实施例 23

实施例53的化合物的物理性质如下:

实施例 53-1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +2.57° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1639, 1596, 1505 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.13 (3H, s); 2.22 (3H, s); 2.55-5.39
(9H, m); 6.46-7.98 (12H, m)

质谱 : 593 (M+1)

实施例 53-2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{17}$: +1.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3380, 1635, 1607 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.03, 2.08, 2.17 (6H, 3 s); 2.50-5.05

(9H, m); 5.53 (1H, br s); 6.49-9.34 (12H, m)
质谱: 576 (M+1) (自由基)

实施例 53-3)

IR (Neat) : 3020, 2920, 2800, 2760, 1636 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.20 (6H, s); 1.94-5.09 (11H, m);
6.45-7.90 (11H, m)

质谱: 535 (M+1)

实施例 53-4)

IR (Neat) : 3310, 2920, 1635-1627 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.63 (1H, s); 2.22 (6H, s); 2.04-5.17
(9H, m); 6.54-7.88 (6H, m)

质谱: 445 (M+1)

实施例 53-5)

mp : $>130^\circ\text{C}$ (C=1.0, 甲苯)

$[\alpha]_D^{20}$: $+31.27^\circ$ (C=1.0, MeOH)

IR (Nujol) : 3390, 1636 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.11, 2.18 (6H, 2 s); 2.62-4.66 (9H,
m); 6.56-8.23 (6H, m); 9.61 (2H, m)

质谱: 445 (M+1) (自由基)

实施例54

按照与“方法”栏(表5)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

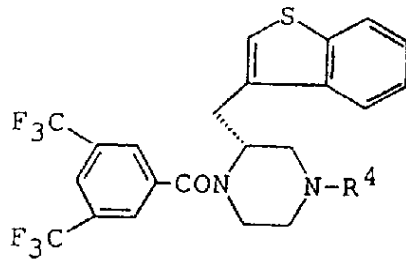


表 5





实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
54-1)	-CH ₂ - 	-	制备例 (.8-5)	实施例 1
54-2)	-CH ₂ - 	HCl	实施例 (.54-1)	实施例 23
54-3)	-H	-	实施例 (.54-1)	实施例 6

表5 (续)

实施例号	目标化合物:		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
54-4)	$-\text{COCH}=\text{CH}-$  (反式)	-	实施例 69	实施例 16
54-5)	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	HCl	实施例 54-3)	实施例 11

实施例4的化合物的物理性质如下:

实施例 54-1)

IR (Neat) : 3100-2700, 1635, 1490, 1430, 1380,
1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.0-2.4 (2H, m); 2.8-3.8 (8H, m);
4.0-5.2 (1H, m); 6.8-8.2 (13H, m)

质谱 : 563 (M+1)

实施例 54-2)

mp : 150-165°C

IR (Nujol) : 3400, 2200-2700, 1635, 1440, 1360 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 3.0-4.3 (9H, m); 4.5-5.2 (2H, m);
6.9-7.3 (2H, m); 7.4-8.3 (10H, m)

质谱: 563 (M+1) (自由基)

实施例 54-3)

IR (Neat) : 3300, 2700-3100, 1630, 1430, 1370,
1350 cm^{-1}

质谱 : 473 (M+1)

实施例-54-4)

mp : 60-63°C

$[\alpha]_D^{23}$: -25.2° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 1635, 1605, 1450, 1350, 1315 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.8-5.4 (9H, m); 6.8-8.3 (15H, m)

质谱 : 603 (M+1), 575, 473

实施例 54-5)

mp : 124-130°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: +4.0° (C=0.05, 甲醇)

IR (Nujol) : 3300, 2300-2600, 1635, 1430, 1360 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.0-2.3 (2H, m); 2.6-2.8 (2H, m);
3.0-4.0 (11H, m); 4.2-5.3 (1H, m); 7.0-7.6 (9H, m);
7.8-8.4 (4H, m); 11.0-11.6 (1H, m)

质谱 : 591 (M+1), 563

实施例55

按照与“方法”栏(表6)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

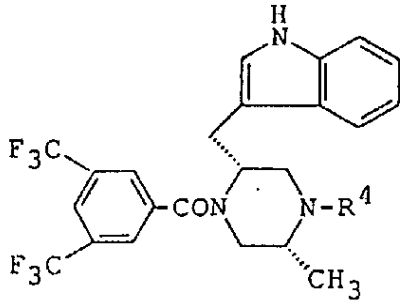


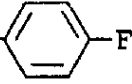
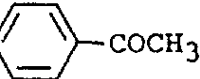


表6

实施例号	目标化合物:		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
55-1)	-CH ₂ - 	-	制备例 8-8)	实施例 1
55-2)	-H	-	实施例 55-1)	实施例 6
55-3)	-COCH=CH-  (反式)	-	实施例 55-2)	实施例 16
55-4)	-COCH=CH-  (反式)	-	实施例 55-2)	实施例 16
55-5)	-CO-  -COCH ₃	-	实施例 55-2)	实施例 16

实施例55的化合物的物理性质如下:

实施例 55-1)

$[\alpha]_D^{19}$: -43.2° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3400, 3300, 1630, 1440, 1275 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.09-1.32 (3H, m); 2.35-4.8 (10H, m); 6.53-8.45 (10H, m); 10.69 (1H, s)
质谱 : 560 (M+1)

实施例 55-2)

mp : 157-159°C
IR (Nujol) : 3260, 1625, 1600, 1460, 1280 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 9.3-1.18 (3H, m); 2.6-4.85 (8H, m); 6.65-8.4 (9H, m); 10.86 (1H, s)
质谱 : 470 (M+1)

实施例 55-3)

$[\alpha]_D^{19}$: -107.3° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3250, 1630, 1610, 1430, 1340, 1280 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.86-1.4 (3H, m); 2.88-5.16 (10H, m); 6.6-8.86 (12H, m); 10.92 (1H, d, J=14Hz)
质谱 : 601 (M+1)

实施例 55-4)

$[\alpha]_D^{18}$: -127.1° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3260, 1630, 1595, 1510, 1420, 1340, 1275 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.9-1.4 (3H, m); 2.72-4.72 (10H, m); 6.86-8.27 (12H, m); 10.94 (1H, br s)
质谱 : 618 (M+1)

实施例 55-5)

$[\alpha]_D^{20}$: -107.5° (C=1.0, 甲醇)
IR (Neat) : 3260, 1680, 1625, 1425, 1350, 1275 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.9-1.2 (3H, m); 2.56 (3H, s); 2.7-4.9 (8H, m); 6.86-8.2 (12H, m); 10.8 (1H, s)
质谱 : 616 (M+1)

实施例56

按照与“方法”栏(表7)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

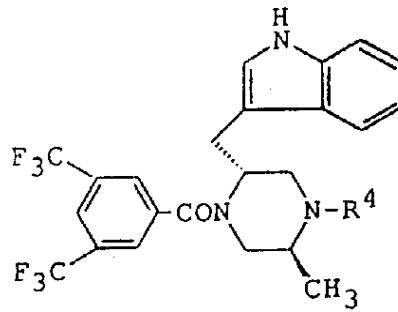




表7

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
56-1)	-CH ₂ - 	-	制备例 (-8-9)	实施例 -1
56-2)	-H	-	实施例 (-56-1)	实施例 -6
56-3)	-COCH=CH-  (反式)	-	实施例 (-56-2)	实施例 -16
56-4)	-CH ₂ COOCH ₃	-	实施例 (-56-2)	实施例 -11
56-5)	-CH ₂ CONH ₂	-	实施例 (-56-4)	实施例 -9

实施例56的化合物的物理性质如下:

实施例 56-1)

$[\alpha]_D^{19}$: -9.6° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1655, 1625, 1430, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.12 (3H, d, J=7Hz); 2.35-4.82 (10H, m); 6.57-8.40 (10H, m); 10.74 (1H, s)

质谱: 560 (M+1)

实施例 56-2)

IR (Neat) : 3250, 1620, 1430, 1350, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.13 (3H, s); 1.68-3.55 (8H, m);

4.46 (1H, br s); 6.72-8.48 (8H, m); 10.86 (1H, s)

质谱: 470 (M+1)

实施例 56-3):

$[\alpha]_D^{19}$: +27.0° (C=1.0, -甲醇)

IR (Neat) : 3250, 1640, 1430, 1280 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.1-1.4 (3H, m); 2.8-5.1 (10H, m);

6.6-8.94 (12H, m); 10.90 (1H, d, J=14Hz)

质谱: 601 (M+1)

实施例 56-4)

IR (Neat) : 3300, 1740, 1670, 1625, 1435, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.8-1.1 (3H, m); 2.6-4.8 (8H, m);

2.89 (3H, s); 3.70 (2H, s); 6.44-8.56 (8H, m);

10.84 (1H, s)

质谱: 542 (M+1)

实施例 56-5)

mp : 245-247°C

$[\alpha]_D^{18}$: +3.1° (C=1.0, -甲醇)

IR (Nujol) : 3425, 3300, 3150, 1675, 1625, 1460,
1270 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.8-1.1 (3H, m); 2.41-4.86 (10H, m);

5.57-8.22 (8H, m); 10.84 (1H, s)

质谱: : 527 (M+1)

实施例57

按照与“方法”栏(表8)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

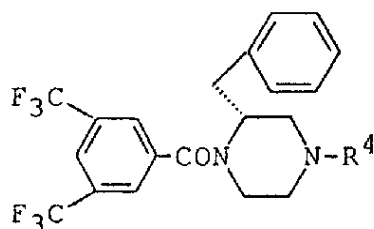


表8

实施例号	目标化合物:		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
57-1)		-	实施例 . 7-7)	实施例 61
57-2)		HCl	实施例 . 7-7)	实施例 14

1 实施例57的化合物的物理性质如下:

实施例 57-1)

IR (Neat) : 3380, 2960, 2920, 1678, 1634 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.38, 1.42, 1.47 (9H, 3 s); 1.76 -
2.34 (2H, m); 2.55-5.20 (14H, m); 6.86-8.31 (8H, m)

质谱 : 630 (M+1)

实施例-57-2)

mp : 206-208°C

$[\alpha]_D^{22}$: -0.5° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3600-3100, 2750-2100, 1641, 1274, 1134,
907 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.80-1.00 (2H, m); 1.05-1.40 (6H, m);
1.60-1.95 (7H, m); 2.80-5.20 (11H, m); 6.90-7.70
(7H, m); 8.17-8.22 (1H, m)

质谱 : 541 (M+1)

实施例58

按照与“方法”栏(表9)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

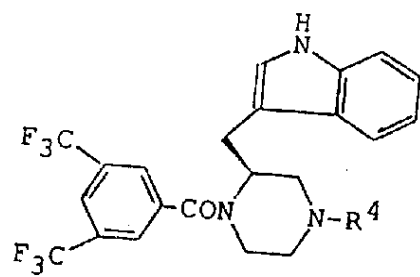



表9

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
58-1)	-COCH=CH-  (及式)	-	实施例 7-8)	实施例 20
58-2)	-CH ₂ CONH ₂	-	实施例 58-3)	实施例 9
58-3)	-CH ₂ COOCH ₃	-	实施例 7-8)	实施例 11

实施例58的化合物的物理性质如下：

实施例 58-1)

[α]_D²⁶ : +32.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Film) : 3275, 1635, 1430 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.8-5.1 (9H, m); 6.6-8.2 (15H, m);
10.9 (1H, s)

质谱 : 586 (M+1)

实施例 58-2)

mp : >240°C

[α]_D¹⁸ : +5.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3440, 3300, 3150, 1675, 1625, 1460,
1270 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.09-4.93 (11H, m); 6.67-8.24 (8H,
m); 10.83 (1H, s)

· 质谱 : 513 (M+1)

实施例 58-3)

IR (Neat) : 3300, 1740, 1625, 1435, 1275 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.28-4.91 (9H, m); 2.51 (3H, s);
3.64 (2H, s); 6.6-8.2 (8H, m); 10.85 (1H, s)

· 质谱 ; 528(M+1)

实施例59

按照与“方法”栏(10)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

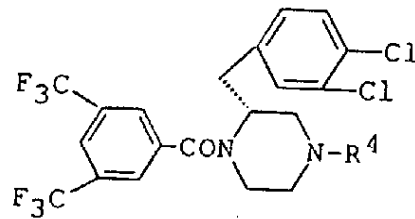


表 10



实施例号	目标化合物:		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
59-1)	-CH ₂ - 	-	制备例 8-4)	实施例 1
59-2)	-CH ₂ - 	HCl	实施例 59-1)	实施例 23

表 10 (续)

实施例号	目标化合物		起始化合物	方法
	R ⁴	盐		
59-3)	-H	HCl	实施例 59-1)	实施例 69

实施例59的化合物的物理性质如下:

实施例 59-1)

IR (Neat) : 3100-2700, 1635, 1470, 1430 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.0-2.3 (2H, m); 2.6-3.8 (8H, m);
4.5-5.0 (1H, m); 6.5-8.0 (11H, m)

质谱: 575 (M), 541

实施例 59-2)

mp : 209-211°C

[α]_D²⁷ : +0.4° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3400, 2600-2300, 1640, 1620, 1270 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.8-5.1 (11H, m); 6.8-7.7 (9H, m);
7.8-7.9 (1H, m); 8.2-8.3 (1H, m); 11.4-11.8 (1H, m)

质谱: 575 (M) (自由基)

实施例 59-3)

mp : 245-247°C

[α]_D²⁴ : -9.6° (C=1.0, 甲醇)

IR (Nujol) : 3500, 2800-2500, 1650, 1610, 1590, 1450,
1360, 1330, 1310 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.6-5.2 (9H, m); 6.8-7.9 (5H, m);
8.21 (1H, s); 9.4-10.2 (2H, m)

质谱: 485 (M) (自由基)

实施例60

按照与“方法”栏(表11)中所限定的各实施例号所类似的方法制备下列哌嗪衍生物。在表后面示出了目标化合物的物理性质。

表11

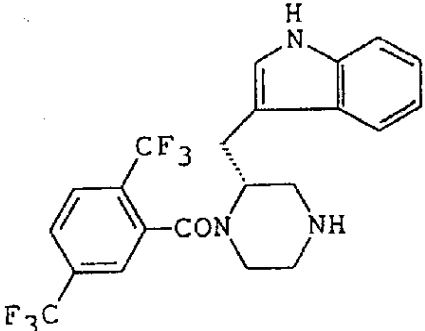
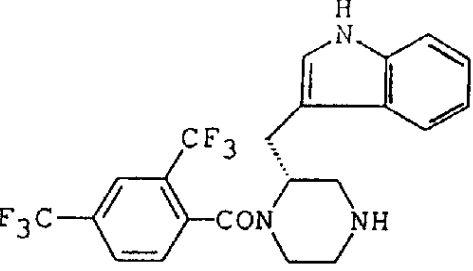
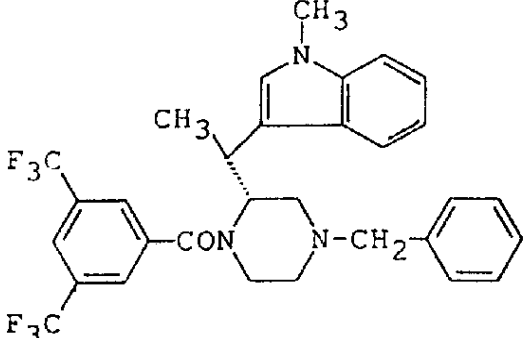
实施例号	目标化合物	组	起始化合物	方法
60-1)		-	实施例 4-5)	实施例 6
60-2)		-	实施例 4-6)	实施例 6
60-3)		-	制备例 8-7)	实施例 1

表 11 (续)

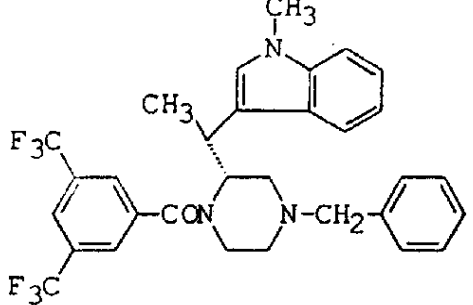
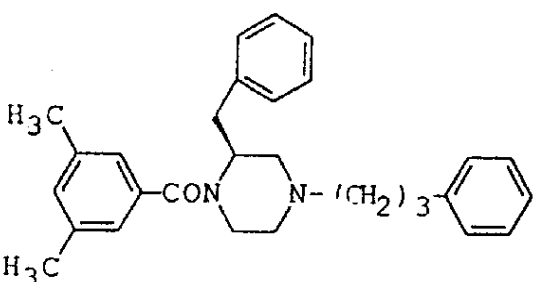
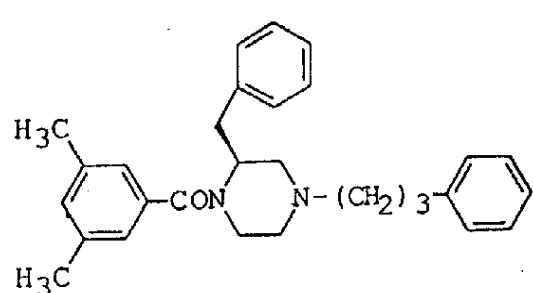
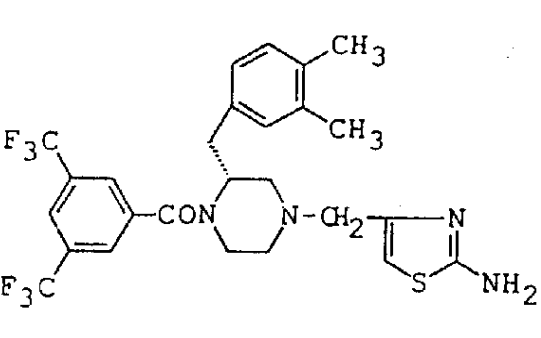
实施例号	目标化合物	盐	起始化合物	方法
60-4)		HCl	实施例 60-3)	实施例 23
60-5)		-	制备例 8-11)	实施例 1
60-6)		HCl	实施例 60-5)	实施例 23
60-7)		2HCl	实施例 7-1)	实施例 14

表 11 (续)

实施例号	目标化合物	盐	起始化合物	方法
60-8)		-	制备例 8-10)	实施例 61

实施例60的化合物的物理性质如下:

实施例 60-1)

IR (Nujol) : 3200, 1620, 1610, 1320 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.4-4.9 (9H, m); 6.7-8.1 (8H, m);
10.8 (1H, s); 10.87 (1H, s)

- 质谱 : 456 (M+1)

实施例 60-2)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +54.1° (C=1.0, 甲醇)

IR (Film): 3250, 1620, 1430, 1340 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.1-4.8 (9H, m); 6.3-8.3 (8H, m);
10.88 (1H, s); 10.93 (1H, s)

质谱 : 456 (M+1)

实施例 60-3)

IR (Neat) : 3100-2700 (m), 1640, 1440, 1380, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.1-1.4 (3H, m); 1.6-1.8 (1H, m);
1.8-2.0 (1H, m); 2.2-2.4 (1H, m); 2.7-3.0 (1H, m);
3.1-5.0 (6H, m); 3.61 (3H, s); 6.8-8.5 (13H, m)

·质谱- : 574 (M+1)

实施例 60-4)

mp : 130-131°C (分解)

$[\alpha]_D^{23}$: -0.4° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 3350, 2700-2400, 1640, 1450, 1350 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.0-1.4 (3H, m); 3.0-5.1 (10H, m);
3.65 (3H, s); 6.6-8.5 (13H, m); 11.2-11.6 (1H, m)

实施例 60-5)

IR (CHCl₃) : 3450, 3060, 3020, 2940, 2860, 2800,
2760, 1628, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.73 (2H, m); 1.85-2.05 (2H, m);
2.20 (6H, s); 2.15-2.45 (2H, m); 2.60-3.50 (8H, m);
3.60-3.80, 4.25-4.45, 4.70-4.90 (1H, m); 6.34,
6.71, 6.80-7.40 (13H, m)

·质谱- : 427 (M+1)

实施例 60-6)

$[\alpha]_D^{23}$: -26.82° (C=1.0, CHCl₃)

IR (Nujol) : 3370, 2380, 1625, 1598 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.19, 2.24 (6H, s); 1.95-2.35 (2H,
m); 2.55-2.75 (2H, m); 2.85-3.75, 3.85-4.05, 4.45-
4.65, 4.95-5.15 (11H, m); 6.38, 6.71, 6.80-7.45
(13H, m); 11.18 (1H, br s)

·质谱- : 427 (M+1) (自由基)

实施例 60-7)

mp : 190-210°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -14.6° (C=0.5, 甲醇)

IR (Nujol) : 2700-2200, 1630, 1500, 1350 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.07, 2.17 (6H, 2 s); 2.8-5.4 (15H,
m); 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-7.2 (2H, m); 7.14 (1H, s);
7.54 (1H, s); 7.76 (1H, s); 8.20 (1H, s)

·质谱 : 557 (M+1) (自由基), 445

实施例 60-8)

mp : 108-109°C

IR (Nujol) : 1625, 1600, 1450, 1370, 1300 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-3.6 (10H, m); 3.8-4.0 (1H, m);
6.8-7.8 (15H, m)

质谱 : 449 (M+1)

实施例61

在冰冷却下, 将1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(80mg) 加入到搅拌着的4-(二甲氨基)丁酸盐酸盐(70mg) 和水合1-羟基苯并三唑(160mg) 在二氯甲烷(10ml) 中的混合物中。搅拌30分钟后, 在同样温度下加入(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(200mg) 的二氯甲烷(5ml) 溶液。在室温下将所得混合物搅拌2.5小时。向反应混合物中加入二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液, 接着分离有机层并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[4-(二甲氨基)丁酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(0.25g)。

IR (Neat) : 3270, 2920, 2860, 2820, 2770, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.52-1.83 (2H, m); 2.09, 2.10,
2.13 (6H, 3 s); 2.00-5.10 (13H, m); 6.53-8.25 (8H,
m); 10.89 (1H, s)

质谱 : 569 (M+1)

实施例62

在室温下，将环己基异氰酸酯(0.06 ml)加入到搅拌着的(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(0.2 g)的二氯甲烷(10 ml)溶液中。搅拌4小时后，加入二氯甲烷(10 ml)和水(5 ml)。分离有机层，用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后，将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合物(98:2)洗脱)纯化，得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-环己基氨基甲酰基-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(0.18 g)

IR (Neat) : 3280, 2920, 2840, 1622, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.00-1.90 (10H, m); 2.76-4.90 (10H, m); 6.13-8.23 (9H, m); 10.87 (1H, s)

质谱 : 581 (M+1)

实施例63

在室温下，将1,1'-羰基二咪唑(140 mg)加入到搅拌着的(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(400 mg)的二氯甲烷(5 ml)溶液中。将所得混合物搅拌过夜。再向混合物中加入1,1'-羰基二咪唑(70 mg)，并搅拌1小时。减压除去二氯甲烷之后，加入N-甲基丙胺(1 g)。将混合物在室温下搅拌2小时，然后回流12小时。冷却后，向反应混合物中加入二氯甲烷和水。分离有机层，用0.5N盐酸水溶液和盐水洗涤。蒸发溶剂后，将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合物(99:1)洗脱)，纯化，得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰

基] - 2 - (1H- 吲哚 - 3 - 基 - 甲基) - 4 - (N - 甲基 - N - 丙基氨基甲酰基) 哌嗪 (0.18g) 。

IR (Neat) : 3260, 2950, 2910, 2850, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.83 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$); 1.38-1.67 (2H, m); 2.85 (3H, s); 2.69-5.04 (11H, m); 6.58-8.29 (8H, m); 10.86 (1H, s)

质谱 : 555 (M+1)

实施例64

将(2R)-4-(反肉桂酰基)-1-[3-甲酰基氨基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪(280mg)和在甲醇(10ml)中的1ml 10%盐酸水溶液的混合物在室温下搅拌6小时。减压蒸发混合物。过滤收集所得粉末并干燥,得到(2R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(反肉桂酰)-2-(1H-吲哚-3-基-甲基)哌嗪盐酸盐(280mg)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{18}$: -22.8° (C=1.0, 甲醇)

IR (Neat) : 3250, 2850, 2050, 1635, 1600, 1430, 1335 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.78-5.54 (14H, m); 6.67-7.85 (13H, m); 10.89 (1H, s)

质谱 : 533 (M+1) (自由基)

实施例65

在室温下,将盐酸(0.22ml)加入到搅拌着的(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[N-(2-羟基亚苄基)-2-

氨基乙基] - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) 哌嗪(0. 80g) 、 乙酸乙酯(12ml) 和 甲醇(6ml) 的混合物中。 将混合物在 50℃ 搅拌 4. 5 小时, 然后真空浓缩得到油状物。 用 4N 的氯化氢的二噁烷溶液(0. 33ml) 处理该油状物, 得到(2R) - 4 - (2- 氨基乙基) - 1 - [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) 哌嗪二盐酸盐(0. 57g) 。

IR (Neat) : 3340, 2930, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.92-5.20 (13H, m); 6.48-8.85 (11H, m); 10.98 (1H, s); 11.52-11.90 (1H, m)

质谱 : 499 (M+1) (自由基)

实施例 66

将叠氮化钠(0. 21g) 加入到搅拌着的(2R) - 1 - [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 4 - (氨基甲基) - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) 哌嗪(0. 32g) 和氯化铵(0. 17g) 在二甲基甲酰胺(5ml) 中的混合物中。 将混合物在 115℃ 搅拌 16 小时。 再向反应混合物中加入叠氮化钠和氯化铵, 直到原料耗尽。 冷却后, 将混合物倾入到冰冷冷却的水中。 过滤收集所得沉淀, 用水洗涤并干燥。 用 4N 的氯化氢的二噁烷溶液处理沉淀, 得到(2R) - 1 - [3, 5- 二(三氟甲基) 苯甲酰基] - 2 - (1H- 吡啶- 3- 基- 甲基) - 4 - (1H- 四唑- 5- 基- 甲基) 哌嗪盐酸盐(0. 19g)

IR (Nujol) : 3280, 2700-2300, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.75-5.12 (11H, m); 6.54-8.30 (8H, m); 10.94 (1H, s)

质谱 : 538 (M+1) (自由基)

实施例67

在冰冷却下，将氯甲酸4-硝基苯酯加入到搅拌着的(2R)-4-(3-氨基丙基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(0.20g)和三乙胺(0.06ml)在四氢呋喃(10ml)中的混合物中。35分钟后，滤除所得沉淀。在室温下，向滤液中加入三乙胺(0.06ml)和30%的甲胺的乙醇液(0.05ml)。搅拌1小时40分钟后，再向反应混合物中加入30%的甲胺的乙醇液(0.05ml)，尔后搅拌45分钟。真空浓缩反应混合物，并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后，将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(100:3)洗脱)纯化。将洗脱液用4N的氯化氢的二噁烷溶液处理，得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-[3-(3-甲脒基)丙基]哌嗪盐酸盐(0.08g)。

IR (Nujol) : 3240, 2580, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.72-2.03 (2H, m); 2.55, 2.56

(3H, 2 s); 2.92-5.21 (15H, m); 6.60-8.29 (8H, m);

10.97 (1H, s); 11.12-11.45 (1H, m)

质谱: 570 (M+1) (自由基)

实施例68

在室温下，将苯乙醛(80mg)加入到(2R)-2-苄基-1-(3,5-二甲基苯甲酰基)哌嗪(200mg)的甲醇(10ml)溶液中，并搅拌4小时。在冰冷却下，向反应混合物中加入硼氢化钠(20mg)。将

混合物在室温下搅拌5小时并真空浓缩。将残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层，用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后，将残余物用硅胶柱色谱(以甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱)纯化，得到(2R)-2-苄基-1-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(2-苯乙基)哌嗪(70mg)。

IR (Neat) : 3400, 3020, 2910, 2860, 2800,
1627-1592 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.21 (6H, s); 1.84-4.88 (13H, m);
6.30-7.49 (13H, m)

质谱 : 413 (M+1)

实施例69

在冰浴温度下，将氯甲酸1-氯乙酯(0.19ml)滴加到搅拌着的(2R)-2-(苯并[b]苯硫-3-基-甲基)-4-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]哌嗪(0.75g)的二氯甲烷(8ml)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1小时，然后在回流温度搅拌5小时。减压蒸发反应混合物。将甲醇(5ml)加入到残余物中，并将整个混合物在回流状态下加热1小时，真空浓缩混合物，并使残余物在碳酸氢钠水溶液(10ml)和乙酸乙酯(20ml)之间分配。分离有机层，用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后，用4N的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理残余物，得到(2R)-2-(苯并[b]苯硫-3-基-甲基)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]哌嗪盐酸盐(0.69g)。

mp : 145-155°C

$[\alpha]_D^{24}$: +5.38° (C=0.13, 1-甲基)

IR (Nujol) : 3300, 2900-2400, 1625, 1430, 1350 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.0-4.0 (9H, m); 4.2-4.3 (1H, m);
7.0-8.4 (8H, m); 9.5-10.2 (1H, m)

质谱 : 473 (M+1) (自由基)

实施例70

在0°C下, 将4N的氯化氢的二恶烷溶液(10ml)加入到(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[(4R)-4-羟基-1-叔丁氧羰基-L-脯氨酸]哌嗪(0.68g)的二氯甲烷(10ml)溶液中。将所得混合物在同样温度下搅拌1小时, 然后减压浓缩。将残余物与乙醚一同研制, 过滤收集并用乙醚洗涤, 得到(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[(4R)-4-羟基-L-脯氨酸]哌嗪盐酸盐(0.57g)。

mp : 234-236°C

IR (Nujol) : 3300, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.83-2.73 (2H, m); 2.79-5.23
(13H, m); 5.52, 5.65 (1H, 2 br s); 6.84-8.25 (8H,
m); 8.80 (1H, br s); 10.00 (1H, br s)

质谱- : 530 (M+1) (自由基)

实施例71

按照类似于实施例61的方法, 由(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[(4R)-4-羟基-L-脯氨酸]哌嗪盐酸盐(300mg)和1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(90mg)得到(2R)-2-苄基-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[(4R)-4-羟基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)羰基]-L-脯氨酸]哌嗪(0.21g)。

mp : >150°C

IR (Nujol) : 3330, 1633, 1527 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.85-2.28 (2H, m); 2.52-5.46
(14H, m); 3.86 (3H, s); 6.88-8.32 (13H, m)

质谱 : 687 (M+1)

实施例72

在冰浴温度下, 将1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(64mg)加入到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-(3-羧基丙基)-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪(180mg)、4-哌啶子基哌啶(56mg)和水合1-羟基苯并三唑(45mg)在二氯甲烷(4ml)中的混合物中。搅拌30分钟后, 将反应混合物升温至室温, 并搅拌2小时40分钟。减压浓缩反应混合物并将所得残余物在乙酸乙酯和水之间分配。顺次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层, 并用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后, 将残余物用硅胶柱色谱(以二氯甲烷和甲醇的混合物(10:1)洗脱)纯化, 得到(2R)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-4-[3-(4,1'-联哌啶-1-基-羧基)丙基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)哌嗪, 通过用4N的氯化氢的二恶烷溶液处理将其转化成相应的二盐酸盐(0.18g)。

IR (Nujol) : 3350, 2630, 1626 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.17-2.24 (12H, m); 2.34-5.22
(22H, m); 6.57-8.29 (8H, m); 10.22-10.60 (1H, m);
10.97 (1H, s); 10.83-11.57 (1H, m)

质谱 : 692 (M+1) (:自由基)

实施例73

在 -15°C 下，将1-萘酰氯(0.1ml)加入到搅拌着的反-3-(3-吡啶基)丙烯酸(100mg)和三乙胺(0.19ml)在二氯甲烷(10ml)中的混合物中，搅拌30分钟后，在 -15°C 下加入(2S)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲苄基)哌嗪(300mg)的二氯甲烷(10ml)溶液并将所得混合物在同样温度下搅拌30分钟，接着在室温搅拌1小时。将二氯甲烷和水加入到反应混合物中，分离有机层，顺次用饱和碳酸氢钠水溶液、水、0.5N盐酸和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后，将残余物用硅胶柱(20g)(以二氯甲烷和甲醇的混合物(100:2)洗脱)纯化，得到(2S)-1-[3,5-二(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(3,4-二甲苄基)-4-[3-(3-吡啶基)-反丙烯酰]哌嗪(0.34g)。

IR (Nujol) : 3430, 1637, 1607 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.13, 2.22 (6H, 2 s); 2.60-5.38 (9H, m); 6.45-8.91 (12H, m)

质谱 : 576 (M+1)