

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D295/12

[12] 发明专利说明书

C07D211/26 C07D213/36

C07D215/12 C07D209/08

C07D207/09 C07D333/20

C07D401/12 C07D409/12

A61K 31/445 A61K 31/495



[21] ZL 专利号 98117990.8

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1107061C

[22] 申请日 1998.8.18 [21] 申请号 98117990.8

[30] 优先权

[32] 1997.8.18 [33] US [31] 056001

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 龚乐义 丹尼斯·J·克泰兹

戴维·B·史密斯

弗朗西斯科·X·塔拉马斯

罗伯特·S·威廉

[56] 参考文献

EP-A-311517 1989.04.12

EP-A-395313 1990.10.31

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

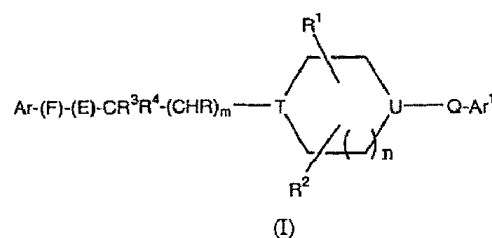
代理人 黄益芬

权利要求书 12 页 说明书 77 页

[54] 发明名称 趋化细胞因子受体-3 拮抗剂

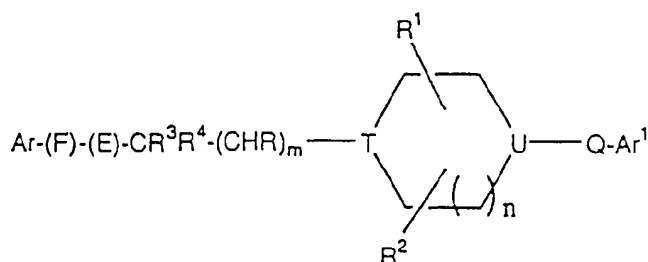
[57] 摘要

本发明涉及作为 CCR-3 受体拮抗剂的某些式 (I) 环胺衍生物、含有它们的药物组合物、它们的应用方法和制备这些化合物的方法。



1. 选自式(I)的化合物和其前药、单一的异构体、异构体混合物和其药用盐：

5



10

(I)

其中：

T和U均为氮；或T和U之一为氮而另一个为碳；

R¹和R²各自独立地是氢或烷基；

n是0-2的整数，条件是当n是0时，T或U之一为碳；

15

m是0-3的整数；

Ar和Ar¹各自独立地是任选取代的芳基或杂芳基；

F是亚烷基、亚烯基或键，条件是当T和U是氮和F是亚烷基时，R⁴不是芳基；

每个R独立地是氢或烷基，或R与R³或R⁴和连接它们的原子共同形成碳环或杂环；

20

R³和R⁴各自独立地选自：

(i)氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂烷基、氰基或-(亚烷基)-C(O)-Z，其中Z是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、一或二取代氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳氧基或杂芳烷基氧基，条件是R³和R⁴不能同时为氢；或

25

(ii)R³和R⁴与连接它们的碳原子共同形成碳环或杂环；

E是-C(O)N(R⁵)-、-SO₂N(R⁵)-、-N(R⁶)C(O)N(R⁵)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁵)-、-N(R⁶)C(S)N(R⁵)-、-N(R⁶)C(O)-、-N(R⁶)C(O)O-、-OC(O)N(R⁶)-或-N(R⁶)SO₂-，

30

其中：

R⁵是：

(i) 氢、烷基、酰基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂烷基、或-(亚烷基)-C(O)-Z, 其中的Z是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、一或二取代氨基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳氧基或杂芳烷基氧基; 或

(ii) R^5 与 R^3 或 R^4 和连接它们的原子共同形成杂环氨基基团; 和 R^6 是氢、烷基、酰基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂烷基、或-(亚烷基)-C(O)-Z, 其中的Z是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、一或二取代氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳氧基或杂芳烷基氧基,

条件是当T是氮和E是-C(O)N(R^5)-、-SO₂N(R^5)-、-N(R^6)C(O)N(R^5)-、-N(R^6)SO₂N(R^5)-或-N(R^6)C(S)N(R^5)-时, $m > 0$;

Q是- R^7 -W- R^8 -, 其中:

R^7 是包括1和6个碳原子在内的1-6个碳原子的亚烷基链;

R^8 是键或包括0和4个碳原子在内的0-4个碳原子的亚烷基链;

W是键或选自-C(O)-、-NR⁹-、-O-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)N(R^9)-、-N(R^9)C(O)-、-N(R^9)SO₂-、-SO₂N(R^9)-、-N(R^9)C(O)N(R^9)-、-N(R^9)SO₂N(R^9)-或-N(R^9)C(S)N(R^9)-的基团, 其中:

R^9 是氢、烷基、酰基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、杂烷基、或-(亚烷基)-C(O)-Z, 其中的Z是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、一或二取代的氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳氧基或杂芳烷基氧基, 条件是当T是氮和U是碳原子时, W不是-C(O)N(R^9)-;

条件是排除4-(3,4-亚甲基二氧基苄基)-1-[1-(苯乙氨基羰基)-1-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-甲基]-哌嗪; 3-乙基-2-氧代-2,3-二氢化-苯并咪唑-1-甲酰胺-N-{1-[(2-苄氧基-羰基氨基)-丙基]-哌啶-4-基-甲基}; 3-乙基-2-氧代-2,3-二氢化-苯并咪唑-1-甲酰胺-N-{1-[2-(3-苄基-脲基)-4-甲基硫代丁基]-哌啶-4-基-甲基}; 2-氧代-2,3-二氢化-苯并咪唑-1-甲酰胺-N-{1-[2-(3-苄基-脲基)-4-甲基硫代丁基]-哌啶-4-基-甲基}; 3-乙基-2-氧代-2,3-二氢化-苯并咪唑-1-甲酰胺-N-{1-[3-苄氧基-2-(3-苄基-脲基)-丙基]-哌啶-4-基-甲基}; 3-乙基-2-氧代-2,3-二

氢化-苯并咪唑-1-甲酰胺-N-{1-[2-(3-苯基-脲基)-3-氨基甲酰基-丙基]-哌啶-4-基-甲基}; 3-乙基-2-氧代-2,3-二氢化-苯并咪唑-1-甲酰胺-N-{1-[2-(3-苯基-脲基)-3-羟基丙基]-哌啶-4-基-甲基}; 和 3-乙基-2-氧代-2,3-二氢化-苯并咪唑-1-甲酰胺-N-[1-(2-苄氧基羰基氨基-3-羟基-丙基)-哌啶-4-基-甲基]。

5 2. 权利要求 1 的化合物, 其中

n 和 m 是 1;

F 是键;

Q 是包括 1-6 个碳原子在内的亚烷基链; 和

E 是 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-SO_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ 或 $-N(R^6)C(O)$

10 -。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中:

R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢; 和 E 是 $-C(O)N(R^5)$ 。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 T 和 U 都是氮。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^4 是烷基或杂烷基和 R^5 是氢。

15 6. 权利要求 5 的化合物, 其中 Ar 和 Ar^1 是芳基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中: R^4 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中:

20 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢和烷基)或 $-COOH$; 和

Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、一或二取代氨基。

25 9. 权利要求的 8 化合物, 其中

30 Ar 是苯、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羰基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基或 4-氨基苯基; 和

Ar¹ 是 4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或 3,4-二氯苯基。

10. 权利要求 9 的化合物，其中：

5 R⁴ 是 1-甲基乙基；

Ar 是 4-甲基苯基；

Ar¹ 是 3,4-二氯苯基；和

Q 是亚甲基；

10 即 N- {1(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺二盐酸盐。

11. 权利要求 9 化合物，其中

R⁴ 是 1,1-二甲基乙基；

Ar 是 4-甲基苯基；

Ar¹ 是 3,4-二氯苯基；和

15 Q 是亚甲基，

即 N- {1(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2,2-二甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺二盐酸盐。

12. 权利要求 5 的化合物，其中：

Ar 是芳环；和

20 Ar¹ 是杂芳环。

13. 权利要求 12 的化合物，R⁴ 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

14. 权利要求 13 的化合物，其中：

25 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、-S(O₂)R(其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、-CONR'R"(其中 R' 和 R"是氢和烷基)或 -COOH；和

Ar¹ 是 1-乙酰基吲哚-3-基、3-甲基苯并噻吩-2-基或 5-硝基噻吩-3-基。

30 15. 权利要求 5 化合物，其中：

Ar 是杂芳环；和

Ar¹ 是芳环。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R⁴ 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中:

5 Ar 是吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或 5-甲基噻吩-2-基; 和

Ar¹ 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

18. 权利要求 17 的化合物, 其中:

10 Ar¹ 是 4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或 3,4-二氯苯基。

19. 权利要求 3 的化合物, 其中 T 是氮和 U 是碳。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中 R⁴ 是烷基或杂烷基和 R⁵ 是氢。

15 21. 权利要求 20 的化合物, 其中 Ar 和 Ar¹ 是烷基。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中 R⁴ 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

23. 权利要求 22 的化合物, 其中:

20 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、-S(O)₂R(其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、-CONR'R"(其中 R' 和 R" 是氢和烷基)或 -COOH; 和

Ar¹ 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

25 24. 权利要求 23 的化合物, 其中:

Ar 是苯基 4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羰基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基

30

苯基、3,4-二甲氧基苯基或4-氨基苯基；和

Ar¹是4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基。

5 25. 权利要求24的化合物，其中：

R⁴是1-甲基乙基；

Ar是4-甲基苯基；

Ar¹是3,4-二氯苯基；和

10 Q是亚甲基；被命名为：N-{1(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺二盐酸盐。

26. 权利要求24的化合物，其中：

R⁴是1-甲基乙基；

Ar是4-(2-氨基乙基)苯基；

Ar¹是3,4-二氯苯基；和

15 Q是亚甲基；

被命名为：N-{1(R)-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-(2-氨基乙基)苯甲酰胺二盐酸盐。

27. 权利要求20的化合物，其中：

Ar是杂芳环；和

20 Ar¹是芳基。

28. 权利要求27的化合物，其中：R⁴是1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或2-羟基乙基。

29. 权利要求28的化合物，其中：

25 Ar是吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或5-甲基噻吩-2-基；和

Ar¹是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

30. 权利要求29的化合物，其中：

30 Ar¹是4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基。

基。

31. 权利要求 30 的化合物，其中：

R^4 是 1-甲基乙基；

Ar 是 5-甲基噻吩-2-基；

5 Ar¹ 是 3,4-二氯苯基；和

Q 是亚甲基；

被命名为：N- {1(R)-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基甲基]-2-甲基丙基} -5-甲基噻吩-2-甲酰胺盐酸盐。

32. 权利要求 3 的化合物，其中 T 是碳和 U 是氮。

10 33. 权利要求 32 的化合物，其中 R^4 是烷基或杂烷基；和 R^5 是氢。

34. 权利要求 33 的化合物，其中：

Ar 是芳基或杂芳基环；和

Ar¹ 是芳环。

15 35. 权利要求 34 的化合物，其中： R^4 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

36. 权利要求 35 的化合物，其中：

20 Ar 是吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或 5-甲基噻吩-2-基环，或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、-S(O)₂R(其中 R 是烷基、氨基、或一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、-CONR'R''(其中 R'和 R''是氢和烷基)或 -COOH；和

Ar¹ 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

37. 权利要求 2 的化合物，其中：

25 R、R¹、R²和 R³ 是氢；和

E 是 -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-。

38. 权利要求 37 的化合物，其中：T 和 U 都是氮。

39. 权利要求 38 的化合物，其中： R^4 是烷基或杂烷基和 R^5 和 R^6 是氢。

40. 权利要求 39 的化合物，其中：

30 Ar 和 Ar¹ 是芳基。

41. 权利要求 40 的化合物，其中： R^4 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙

基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或2-羟基乙基。

42. 权利要求41的化合物，其中：

Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或一或二取代氨基)、

5 亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢和烷基)或 $-COOH$ ；和

Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

43. 权利要求42的化合物，其中

10 Ar 是苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羰基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基
15 苯基、3,4-二甲氧基苯基或4-氨基苯基；和

Ar^1 是4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基。

44. 权利要求43的化合物，其中：

20 R^4 是1-甲基乙基；

Ar 是3-甲氧基苯基，

Ar^1 是3,4-二氯苯基；和

Q 是亚甲基；

25 即 1- {1-(R)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基} -3-(3-甲氧基苯基)脲。

45. 权利要求37的化合物，其中：T 是氮和 U 是碳。

46. 权利要求45的化合物，其中： R^4 是烷基或杂烷基；和 R^5 和 R^6 是氢。

47. 权利要求46的化合物，其中：Ar 和 Ar^1 是芳基。

30 48. 权利要求47的化合物，其中： R^4 是1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或2-羟基乙基。

49. 权利要求48的化合物，其中：

Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢和烷基) 或 $-COOH$ ；和

- 5 Ar¹ 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

50. 权利要求 49 的化合物，其中

- Ar 是苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、
10 4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羰基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基或 4-氨基苯基；和

- Ar¹ 是 4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、
15 2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或 3,4-二氯苯基。

51. 权利要求 50 的化合物，其中：

R⁴ 是 1-甲基乙基；

Ar 是 3-甲氧基苯基；

- 20 Ar¹ 是 3,4-二氯苯基；和

Q 是亚甲基；

即 1-{1-(R)-[4-(3,4-二氯苯基)哌啶-1-基甲基]-2-甲基丙基}-3-(3-甲氧基苯基)脲。

52. 权利要求 37 的化合物，其中：T 是碳和 U 是氮。

- 25 53. 权利要求 52 的化合物，其中：R⁴ 是烷基或杂烷基和 R⁵ 和 R⁶ 是氢。

54. 权利要求 53 的化合物，其中：Ar 和 Ar¹ 是芳基。

55. 权利要求 54 的化合物，其中：R⁴ 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

56. 权利要求 55 的化合物，其中：

- 30 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、

亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ (其中 R' 和 R'' 是氢和烷基)或 $-\text{COOH}$; 和

Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

5 57. 权利要求 1 的化合物, 其中:

T 是碳和 U 是氮;

n 是 1;

m 是 0;

F 是键;

10 Q 是亚烷基链; 和

E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 。

58. 权利要求 57 的化合物, 其中:

R、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢; 和

15 E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)$ 。

59. 权利要求 58 的化合物, 其中 R^4 是烷基或杂烷基; 和 R 是氢。

60. 权利要求 59 的化合物, 其中:

Ar 是芳基或杂芳基环; 和

Ar^1 是芳环。

20 61. 权利要求 60 的化合物, 其中: R^4 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

62. 权利要求 61 的化合物, 其中:

Ar 是吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或 5-甲基噻吩-2-基或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ (其中 R 是烷基、氨基或一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ (其中 R' 和 R'' 是氢和烷基)或 $-\text{COOH}$; 和

25 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

30 63. 权利要求 57 的化合物, 其中:

R、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢; 和

E 是 $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ 。

64. 权利要求 63 的化合物, 其中: R^4 是烷基或杂烷基; 和 R^3 和 R^6 是氢。

5 65. 权利要求 64 的化合物, 其中: Ar 是芳基或杂芳基环; 和 Ar^1 是芳环。

66. 权利要求 65 的化合物, 其中: R^4 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基。

67. 权利要求 66 的化合物, 其中: Ar 是吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或 5-甲基噻吩-2-基或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢和烷基) 或 $-COOH$; 和

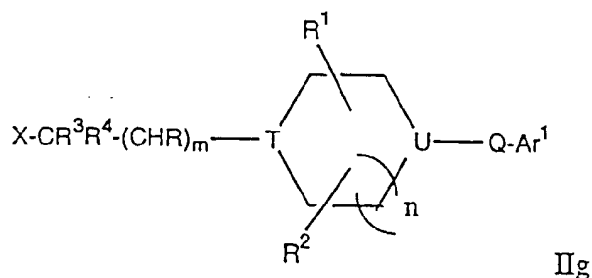
Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、或一或二取代氨基。

15 68. 权利要求 1 的化合物, 其是(R)或(S)形式的 1-{1-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基甲基]-2-甲基丙基}-3-(3,4,5)三甲氧基苯基)脲, 和其药用盐。

69. 权利要求 68 的化合物是(R)形式。

70. 药物组合物, 该组合物包括治疗有效量的权利要求 1-69 中任何一项的化合物和药用赋形剂。

20 71. 下列通式化合物:



25

其中: n 、 m 、 R 、 R^1-R^4 、 T 、 U 和 Q 如权利要求 1 所述, Ar^1 是被一个、两个或三个卤素取代基取代的苯基, 和 X 是 $HN(R^5)$ 、 $HN(R^6)-$ 或羧基; 以及 R^5 和 R^6 如权利要求 1 所述。

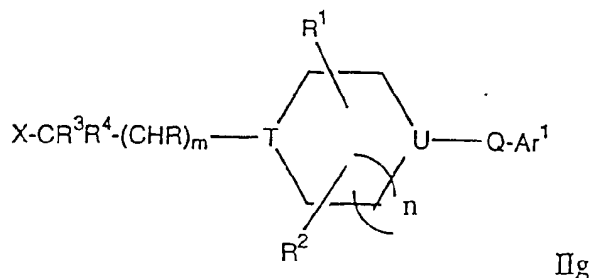
30 72. 权利要求 71 的化合物, 其是(R)或(S)形式的 1-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基甲基]-2-甲基丙基胺。

73. 权利要求 72 的化合物是(R)形式。

74. 制备权利要求 1 - 69 中任何一项所述的化合物的方法,该方法包括:

(a) 将下列通式化合物

5



其中 n 、 m 、 R 、 R^1 - R^4 、 T 、 U 、 Q 和 Ar^1 如权利要求 1 所述和 X 是基团 $HN(R^5)$ 、
 10 $HN(R^6)$ - 或羧基; 以及 R^5 和 R^6 如权利要求 1 所述, 将其中的基团 X 转化为
 基团 $Ar-(F)-(E)-$, 其中 Ar 、 F 和 E 如权利要求 1 所述, 或

(b) 对于具有酸性和/或碱性取代基的式 I 化合物的药用盐的制备, 将这样的式 I 化合物转化为相应的盐。

75. 权利要求 1 - 69 中任何一项所述的化合物在制备用于治疗呼吸道疾
 15 病的药物组合物中的应用。

76. 权利要求 75 的应用, 其中所述呼吸道疾病是哮喘。

77. 权利要求 1 - 69 中任何一项所述的化合物在制备用于控制或预防嗜
 伊红粒细胞诱导的疾病的药物制剂中的应用。

78. 权利要求 77 的应用, 其中的疾病是哮喘。

趋化细胞因子受体 - 3 拮抗剂

5 本发明涉及 CCR - 3 (趋化细胞因子受体 - 3) 受体拮抗剂的某些环胺衍生物、含有它们的药物组合物、它们的应用方法和制备这些化合物的方法。

组织的嗜伊红性粒细胞增多是许多疾病的病理特征。这些疾病包括哮喘、鼻炎、湿疹、炎性肠疾病和寄生虫感染((见 Bousquet,J.等 N.Eng.J.Med. (新
10 英格兰医学杂志) 323 : 1033 - 1039(1990)以及 Kay,A.B.和 Corrigan.C.J.,
Br.Med.Bull. (英国医学通报) 48: 51 - 64(1992))。在哮喘中,嗜伊红性粒细胞的积累和活化与支气管上皮组织损伤和收缩肌介质超反应性有关。已经确认趋化因子如 RANTES、eotaxin、MCP - 2、MCP - 3 和 MCP - 4
活化嗜伊红粒细胞((见 Baggiolini,M.和 Dahinden,C.A., Immunol.Today. (今日
15 免疫) 15 : 127 - 133(1994), Rot A.M.等 J.Exp.Med. (实验医学杂志) 176,1489 - 1495(1992)及 Ponath.p.D.等 J.Clin.Invest. (临床检查杂志) Vol.97,
3,604 - 612(1996))。然而,与还诱导其它类型白细胞迁移的 RANTES 和 MCP - 3 不同, eotaxin 对于嗜伊红性粒细胞是选择性趋化((见 Griffith -
Johnson,D.A 等 Biochem.Biophy.Res.Comm. (生物化学与生物物理通讯)
20 197 : 1167(1993) 和 Jose,P.J. 等 Biochem.Biophy.Res.Comm. 207,788(1994))。无论是通过皮内或腹膜内注射还是气雾剂吸入法给药,施用 eotaxin 的位点处均可观察到嗜伊红粒细胞的特异性积累(见 Griffith -
Johnson,D.A 等 Biochem.Biophy.Res.Comm. 197 : 1167(1993); Jose,P.J. 等
等 J.Exp.Med. 179 , 881 - 887(1994) ; Rothenberg,M.E.
25 等 J.Exp.Med. 181,1211(1995)以及 Ponath.P.D.等 J.Clin.Invest., Vol.97, # 3,604 - 612(1996))。

CCR - 3 受体已被鉴定是主要的趋化因子受体,嗜伊红粒细胞利用该受体对于 eotaxin、RANTES 和 MCP - 3 进行应答,它主要表达于嗜伊红粒细胞的表面并对 eotaxin 具高度的选择性。当 CCR - 3 受体转染到鼠的前β
30 淋巴腺时,便会结合 eotaxin、RANTES 和 MCP - 3,并在这些细胞上产生趋化反应而成为趋化因子((见 Ponath.P.D.等 J.Exp.Med. 183,2437 -

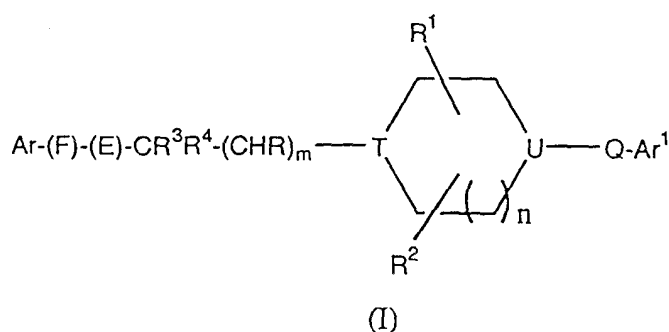
2448(1996)).

目前的研究显示用抗 CCR - 3 mAb 预处理嗜伊红粒细胞能够完全抑制 eotaxin、RANTES 和 MCP - 3 对于嗜伊红粒细胞的趋化作用((见 Heath H. 等 J.Clin.Invest., Vol.99, # 2, 178 - 184(1997)), 表明 CCR - 3 拮抗剂可用于治疗嗜伊红粒细胞介导的炎性疾病。

糖皮质激素如地塞米松、甲基氢化泼尼松和氢化可的松已被用于治疗包括支气管哮喘的许多与嗜伊红粒细胞有关的疾病, ((R.P.Schleimer 等, Am.Rev.Respir.Dis., 141, 559(1990)). 在这些疾病中糖皮质激素可认为是能抑制 IL - 5 和 IL - 3 介导的嗜伊红粒细胞的存活。然而, 长期使用糖皮质激素使患者产生副作用如青光眼、骨质疏松和生长阻滞((见 Hanania N.A. 等, J.Allergy and Clin.Immunol., Vol.96, 571 - 579(1995)及 Saha M.T. 等, Acta Paediatrica, Vol.86, # 2, 138 - 142(1997)). 因此, 希望有一种能治疗与嗜伊红粒细胞相关疾病而不产生不良副作用的代替方法。

本发明提供了治疗嗜伊红粒细胞诱导的疾病如哮喘的方法。

第一方面, 本发明提供了选自式(I)表示的化合物和其前药、单一的异构体、异构体混合物和其药用盐:



其中:

T 和 U 均为氮; 或 T 和 U 之一为氮而另一个为碳;

R¹ 和 R² 各自独立地是氢或烷基;

n 是 0 - 2 的整数, 条件是当 n 是 0 时, T 或 U 之一为碳;

m 是 0 - 3 的整数;

Ar 和 Ar¹ 各自独立地是芳基或杂芳基;

F 是亚烷基、亚烯基或键, 条件是当 T 和 U 是氮和 F 是亚烷基时, R⁴

不是芳基;

每个 R 独立地是氢或烷基, 或 R 与 R³ 或 R⁴ 和连接它们的原子共同形成

碳环或杂环;

R^3 和 R^4 各自独立地选自:

(i) 氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂烷基、氰基或 $-(\text{亚烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, 其中的 Z 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、一或二取代氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或杂芳烷基氧基, 条件是 R^3 和 R^4 不能同时为氢; 或

(ii) R^3 和 R^4 与连接它们的碳原子共同形成碳环或杂环;

E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, 其中:

R^5 是:

(i) 氢、烷基、酰基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂烷基、或 $-(\text{亚烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, 其中的 Z 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、一或二取代氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或杂芳烷基氧基; 或

(ii) R^5 与 R^3 或 R^4 和连接它们的原子共同形成杂环氨基基团; 和

R^6 是氢、烷基、酰基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂烷基、或 $-(\text{亚烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, 其中的 Z 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、一或二取代氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或杂芳烷基氧基,

条件是当 T 是氮和 E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)-$ 时, $m > 0$;

Q 是 $-\text{R}^7-\text{W}-\text{R}^8-$, 其中:

R^7 是包括 1 - 6 个碳原子在内的亚烷基链;

R^8 是键或包括 0 - 4 个碳原子在内的亚烷基链;

W 是键或选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^9)-$ 的基

团, 其中:

R^9 是氢、烷基、酰基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基烷基、杂烷基、或 $-(\text{亚烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, 其中的 Z 是烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、氨基、一或二取代氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基、杂芳基氧基或杂芳烷基氧基,

条件是当 T 是氮和 U 是碳原子时 W 不是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$ 。

第二方面, 本发明提供了含有治疗有效量的式(I)化合物或其药用盐和药用赋形剂的药物组合物。

第三方面, 本发明提供了用 $\text{CCR} - 3$ 受体拮抗剂治疗哺乳动物疾病的方法, 该方法包括施用治疗有效量的式(I)化合物或其药用盐。疾病病症包括如哮喘等的呼吸性疾病。

除非另作说明, 用于说明书和权利要求书的下列术语具有下列给定的意义:

“烷基”是指 1 - 6 个碳原子的直链饱和一价烃基或 3 - 6 个碳原子的支链饱和一价烃基, 例如甲基、乙基、丙基、2 - 丙基、戊基等。

“链烯基”是指至少含有一个双键的 2 - 6 个碳原子的直链一价烃基或 3 - 6 个碳原子的支链一价烃基, 例如乙烯基、丙烯基等。

“亚烷基”是指 1 - 6 个碳原子的直链饱和二价烃基或 3 - 6 个碳原子的支链饱和二价烃基, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2 - 甲基亚丙基、亚戊基等类似基团。

“亚烯基”是指至少含有一个双键的 2 - 6 个碳原子的直链二价烃基或 3 - 6 个碳原子的支链二价烃基, 例如亚乙烯基、2, 4 - 亚戊二烯基等类似基团。

“酰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 基团, 其中 R 是氢、烷基、烯基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基, 例如乙酰基、苯甲酰基、噻吩甲酰基等类似基团。

“酰氧基”是指 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 基团, 其中 R 是氢、烷基、烯基、环烷基、杂烷基、卤代烷基或任选取代的苯基, 例如乙酰氧基、苯甲酰氧基等类似基团。

“酰氨基”是指 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ 基团, 其中 R 是氢或烷基, R' 是氢、烷基、

烯基、环烷基、杂烷基、卤代烷基或任选取代的苯基，例如乙酰氨基、三氟乙酰氨基、苯甲酰氨基、甲基乙酰氨基等类似基团。

“卤代”是指氟、氯、溴或碘代，优选氟和氯代。

“卤代烷基”是指被一个或多个相同或不同的卤原子取代的烷基，例如
5 - CH_2Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等类似基团。

“环烷基”是指 3 - 6 个环碳原子的饱和一价环烷基，例如环丙基、环己基等类似基团。

“碳环”是指所有环原子均为碳的 3 - 6 个环原子的饱和环基，例如环戊基、环己基等类似基团。

10 “一取代氨基”是指 $-\text{NHR}$ 基团，其中 R 是烷基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基或任选取代的苯基，例如甲氨基、(1 - 甲基乙基)氨基、苯氨基等类似基团。

“二取代氨基”是指 $-\text{NRR}'$ 基团，其中 R 和 R' 独立地是烷基、烯基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基或任选取代的苯基，代表性实例包
15 括，但不局限于二甲基氨基、甲基乙基氨基、二(1 - 甲基乙基)氨基、甲基苄基氨基等类似基团。

“芳基”是指 6 - 10 个环原子的单环或双环芳香族一价烷基，并任选被一个或多个取代基各自取代，优选有一个、二个或三个取代基，所述取代基选自烷基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素、氰基、硝基、
20 酰氧基、任选取代的苯基、杂芳基、杂芳烷基、氨基、一取代氨基、二取代氨基、酰基氨基、羟基氨基、脒基、胍基、氰基胍基、胍基、酰胍基、 $-\text{OR}$ [其中 R 是氢、烷基、卤代烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的苯基、杂芳基或杂芳烷基]、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ [其中 n 是 0 - 2 的整数和 R 是氢、烷基、卤代烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的苯基、杂芳基、杂芳烷基、
25 氨基、一或二取代氨基]、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ (其中 R 是氢或烷基，以及 R' 是烷基、氨基、一或二取代的氨基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ (其中 R 是氢、烷基、烯基、环烷基、杂烷基、卤代烷基或任选取代的苯基)、 $-\text{COOR}$ (其中 R 是氢、烷基、任选取代的苯基、杂芳基或杂芳烷基)、 $-(\text{亚烷基})-\text{COOR}$ (其中 R 是氢、烷基、任选取代的苯基、杂芳基或杂芳烷基)、亚甲基二氧基、1, 2 - 亚乙基二氧
30 基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 或 $-(\text{亚烷基})\text{CONR}'\text{R}''$ (其中 R' 和 R'' 独立地选自氢、烷基、环烷基、卤代烷基、环烷基烷基、任选取代的苯基、杂芳基或杂芳烷基)，更

芳烷基)、或 - CONR'R"(其中 R'和 R"独立地选自氢或烷基)。有代表性的实例包括,但不局限于吡咯烷基、哌啶子基、4-苯甲酰基哌啶子基、吗啉代、哌嗪基、4-(4-苄氧基苯基)哌嗪基、二氢吲哚基和类似基团。

“杂环”或“杂环基”是指3-8个环原子的饱和或不饱和环基,其中一个或两个环原子是选自N、O或S(O)_n(其中n是0-2的整数)的杂原子。该杂环可以任选被一个、二个或三个取代基分别取代,所述取代基选自烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、卤素、氰基、酰基、酰基氨基、氨基、一取代氨基、二取代氨基、-COOR(其中R是氢或烷基)、-XR(其中X是O或S(O)_n,其中n是0-2的整数,和R是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基或杂芳烷基)或-CONR'R"(其中R'和R"独立地选自氢或烷基)。代表性实例包括,但不局限四氢吡喃基、哌啶子基、1-(4-氯苯基)哌啶子基和类似基团。

“杂烷基”是指带有含杂原子的取代基的上文定义的烷基、环烷基或环烷基烷基基团,所述杂原子选自N、O或S(O)_n(其中n是0-2整数)。代表性取代基包括-NR^aR^b、-OR^a或-S(O)_nR^c,其中n是0-2整数,R^a是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的苯基或-COR(其中R是烷基),R^b是氢、烷基、S(O)₂R(其中R是烷基或羟基烷基)、S(O)₂NRR'(其中R和R'各自独立地是氢或烷基)、-CONR'R"(其中R'和R"各自独立地是氢或烷基),和R^c是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的苯基、氨基、一取代氨基或二取代氨基。代表性实例包括,但不局限于2-甲氧基乙基、苄氧基甲基、噻吩-2-基硫基甲基和类似基团。

“羟基烷基”是指被一个或二个羟基取代的2-6个碳原子的直链一价烃基或3-6个碳原子的支链一价烃基,条件是如果存在二个羟基,它们不在同一个碳原子上。代表性实例包括,但不局限于2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基,优选2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基和1-(羟基甲基)-2-羟基乙基。

“环烷基烷基”是指-R^aR^b基团,其中R^a是亚烷基和R^b是如上定义的环境烷基,例如环丙基甲基、环己基丙基、3-环己基-2-甲基丙基和类似

基团。

“芳烷基”是指 - R^aR^b 基团，其中 R^a 是亚烷基和 R^b 是如上定义的芳基，例如苄基、苯乙基、3 - (3 - 氯苯基) - 2 - 甲基戊基和类似基团。

“杂芳烷基”是指 - R^aR^b 基团，其中 R^a 是亚烷基和 R^b 是如上定义的杂芳基，例如吡啶 - 3 - 基甲基、3 - (苯并呋喃 - 2 - 基)丙基和类似基团。

“杂环烷基”是指 - R^aR^b 基团，其中 R^a 是亚烷基和 R^b 是如上定义的杂环基，例如四氢吡喃 - 2 - 基甲基、4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基乙基和类似基团。

“烷氧基”、“卤代烷氧基”、“芳氧基”、“杂芳氧基”、“芳烷基氧基”或“杂芳烷基氧基”是指 - OR 基团，其中 R 分别是如上定义的烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，例如甲氧基、苯氧基、吡啶 - 2 - 基氧基、苄氧基和类似基团。

“任选”或“任选地”是指随后描述的事情或情形可以不一定发生，以及此描述包括其中事情或情形发生的实例和其中事情或情形没发生的实例。例如“任选被烷基一取代或二取代的杂环基”是指烷基不一定存在，以及该描述包括其中杂环基被烷基一取代或二取代的情形和其中杂环基没被烷基取代的情形。

“氨基 - 保护基团”指合成过程中用来保护氮原子以防止发生不需要的反应的那些有机基团，例如苄基、苄氧羰基(CBZ)、叔丁氧基羰基(BOC)、三氟乙酰基和类似基团。

具有相同分子式但性质或它们的原子结合顺序或它们的原子空间排序不同的化合物被称为“异构体”。其原子空间排序不同的异构体被称为“立体异构体”；彼此非镜像的立体异构体被称为“非对映体”；以及彼此非叠加镜像的立体异构体被称为“对映体”。当化合物具有非对称中心时，例如结合到四个不同基团时，可能会有一对对映体。对映异构体的特征在于其不对称中心的绝对构型，可用 Cahn 和 Prelog 的 R - 和 S - 排序规则描述，或通过分子旋转偏振光平面而被称为右旋或左旋(即分别为(+)或(-)异构体)的形式表达。手性化合物可以单个对映异构体或其混合物的形式存在，含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

本发明化合物可以具有一个或多个不对称中心，因此所述化合物能够产生单个的(R) - 或(S) - 立体异构体或其混合物的形式。例如，如果式(I)化合物中的 R^3 和 R^4 取代基不同，则它们所连接的碳是不对称中心且式(I)化合物

能够以(R)-或(S)-立体异构体的形式存在。除非另有说明,说明书和权利要求书中化合物的描述或命名包括它们的两种单个的对映异构体和其混合物、外消旋体,或反之亦然。在本领域中,立体化学测定的方法和立体异构体分离的方法是众所周知的(见“Advanced Organic Chemistry”第4章的论述,第4版, J.March 编辑, John Wiley 和 Sons, New York, 1992)。

“药用赋形剂”是指用于制备药物组合物的赋形剂,通常是安全、无毒,在生物学和其它方面都无不良作用。并包括对于兽医使用和人类药物使用可接受的赋形剂。用于本说明书和权利要求书的“药用赋形剂”包括一种,也包括一种以上所述赋形剂。

10 化合物“药用盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物理想药理活性的盐。所述盐包括:

(1) 与下列酸形成的酸加成盐: 无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 或有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3- (4 - 羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2 - 乙二磺酸、2 - 羟基乙磺酸、苯磺酸、4 - 氯苯磺酸、2 - 萘磺酸、4 - 甲基苯磺酸、樟脑磺酸、4 - 甲基双环[2.2.2]辛 - 2 - 烯基 - 1 - 羧酸、葡萄糖庚酸、4, 4' - 亚甲基双 - (3 - 羟基 - 2 - 烯基 - 1 - 羧酸)、3 - 苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸等; 或

(2) 母体化合物中存在的酸性质子被金属离子如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子置换所形成的盐; 或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨三丁醇、N - 甲基还原葡萄糖胺等配位形成的盐。

“离去基”在合成有机化学中按常规具有与能够由亲核试剂置换的原子或基团相关的含义并包括卤素、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、酯或氨基, 如氯、溴、碘、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、甲氧基、N,O - 二甲基羟氨基等。

“前药”是指当该前药被给入哺乳动物体时, 在体内释放出式(I)活性母体药物的任何化合物, 式(I)化合物的前药可以通过修饰存在于式(I)化合物中的官能团制备, 在该方法中, 所修饰的基团可在体内裂解而释放母体化合物。前药包括这样的式(I)化合物: 其中化合物(I)中的羟基、巯基或氨基被结

合到在体内可以裂解而分别再产生游离羟基、氨基或巯基团的任何基团上。前药的实例包括,但不局限于式(I)化合物中羟基官能团的酯(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯(例如N,N-二甲基氨基羰基)等。

疾病的“处理”和“治疗”包括:

- 5 (1) 预防疾病,即在哺乳动物中引起但没有发展为疾病的临床症状时,即哺乳动物可以感染或招致疾病,但是还没有患有或表现出疾病的症状;
- (2) 抑制疾病,即停止或缓解疾病或其临床症状的发展,或
- (3) 解除疾病,即使疾病或其临床症状消失。

“治疗有效量”是指化合物的量,当将该量化合物给哺乳动物施用以治疗疾病时,所述量足以有效地治疗疾病。该“治疗有效量”依据化合物、疾病及其严重程度和所治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

本申请中所用的命名通常依据 IUPAC 规则,例如:

式(I)化合物,其中T和U是氮, n和m是1,R、R¹、R²和R³是氢, R⁴是1-甲基乙基, E是-C(O)NH-, F是键, Q是-CH₂-, Ar是苯基, Ar¹是3,4-二氯苯基,和R³和R⁴连接到碳上的立体化学是RS时命名为: N-{1(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}苯甲酰胺。

式(I)化合物,其中T和U是氮, n和m是1,R、R¹、R²和R³是氢, R⁴是1, 1-二甲基乙基, E是-NHC(O)NH-, F是键, Q是-CH₂-, Ar是苯基, Ar¹是3,4-二氯苯基,和R³和R⁴连接到碳上的立体化学是RS时命名为: 1-{1(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2, 2-二甲基丙基}-3-苯基脲。

式(I)化合物,其中T和U是氮, n和m是1,R、R¹、R²和R³是氢, R⁴是1-甲基乙基, E是-C(O)NR⁵-, R⁴和R⁵共同形成3-吡咯烷环, F是键, Q是-CH₂-, Ar是4-甲基苯基, Ar¹是3,4-二氯苯基,和R³和R⁴连接到碳上的立体化学是RS时命名为: {2-(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-1-(4-甲基苯甲酰基)}-3-吡咯啉。

式(I)化合物,其中T是氮, U是碳, n和m是1,R、R¹、R²和R³是氢, R⁴是1-甲基乙基, E是-C(O)NH-, F是键, Q是-CH₂-, Ar是4-甲基苯基, Ar¹是3,4-二氯苯基,和R³和R⁴连接到碳上的立体化学是S时命名为: N-{1(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺。

本发明代表性化合物如下:

I. 式(I)的有代表性化合物, 其中T和U = 氮; m和n = 1; R = R¹ = R² = R³ = 氢; Q = -CH₂ = -; E = -C(O)NH-和其它基团为如下定义:



CPD #	立体化学	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	M.pt. °C	质谱 m/e
1	(R)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	232 - 232.4	
2	(S)	4 - 甲基苯基	键	1,1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	238 - 242	
3	(S)	4 - 甲氧基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	222.5 - 223	
4	(RS)	3,4 - 亚甲基二氧基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		477
5	(RS)	3,4 - 二氟苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		469
6	(RS)	噻吩 - 2 - 基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		439
7	(RS)	2 - 吡啶基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	226.2 - 229.9	

8	(S)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	229 - 229.9	
9	(RS)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 硝基苯基		424
10	(R)	3 - 氯基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		458
11	(RS)	4 - 甲硫基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		
12	(RS)	4 - 乙酰基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		475
13	(RS)	2 - 苯并呋喃基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		473
14	(RS)	4 - N, N - 二甲氨基 苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		476
15	(RS)	2 - 吡啶基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		472
16	(RS)	4 - 联苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		509
17	(RS)	4 - 甲基磺酰基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		511
18	(RS)	4 - 氯基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		448
19	(S)	2 - 萘基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		483
20	(RS)	4 - 吡啶基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	150 - 153	
21	(RS)	4 - 亚乙基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		459
22	(S)	4 - 甲基苯基	键	环己基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	145.9 - 148.2	

23	(RS)	4 - 甲基苯基	键	正丙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	199.5 - 203.5	
24	(RS)	2 - 喹啉基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		484
25	(RS)	噻吩 - 2 - 基	- CH ₂ -	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		453
26	(RS)	4 - 氯基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基		424
27	(S)	4 氯基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基	键	1,1 - 二甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	194.8 - 196.1	
28	(RS)	4 - (吡咯 - 1 - 基) - 苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		498
29	(RS)	5 - 硝基呋喃 - 2 - 基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		468
30	(RS)	5 - 甲氧基呋喃 - 2 - 基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		502
31	(RS)	3,4 - 亚甲基二氧基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基		443
32	(RS)	苯基	-(CH ₂) ₂ -	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		461
33	(S)	4 - 氯苯基	键	甲基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	244 - 246.5	
34	(RS)	4 - 氯苯基	键	苯基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	117 - 183	
35	(R)	4 - 氯苯基	键	环己基	3,4 - 二氯苯基	149 - 155	
36	(RS)	5 - 氯呋喃 - 2 - 基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		506
37	(RS)	4 - 联苯基		2 - 甲基丙基	3,4 - 二氯苯基		523

38	(RS)	3 - 氯 - 2 - 硝基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		512
39	(RS)	2,3,6 - 三甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		475
40	(RS)	4 - 氯苯基	键	苄基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	137 - 142	
41	(RS)	葱啉 - 2 - 基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		563
42	(RS)	苯并噻吩 - 2 - 基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基		455
43	(RS)	2 - 苯氧基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		525
44	(RS)	4 - 甲基苯基	亚乙基	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		473
45	(RS)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基		
46	(RS)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 硝基苯基		
47	(RS)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		
48	(RS)	4 - 甲基苯基	键	1,1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		
49	(RS)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	2,3 - 二氯苯基		
50	(RS)	4 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	3 - 甲基 - 4 - 硝基苯基		
51	(RS)	4 - 甲基苯基		1 - 甲基乙基	3 - 氯 - 4 - 氟苯基		
52	(R)	4 - 甲基苯基	键	1,1 - 二甲基乙基	3 - 氯 - 4 - 氟苯基		
53	(R)	4 - 甲基苯基	键	1,1 - 二甲基乙基	3 - 甲基苯并噻吩 - 2 - 基		

54	(R)	4 - 甲基苯基	键	1,1 - 二甲基乙基	1 - 乙酰基吡啶 - 3 - 基	
55	(R)	4 - 甲基苯基	键	1,1 - 二甲基乙基	5 - 硝基噻吩 - 3 - 基	
56	(R)	喹啉 - 3 - 基	键	1,1 - 二甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	

和命名为:

2. N - { 1(S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2,2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐。
3. N - { 1(S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲氧基苯甲酰胺二盐酸盐。
4. N - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3,4 - 亚甲基二氧基苯甲酰胺。
7. N - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} 吡啶甲酰胺二盐酸盐。
8. N - { 1(S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐。
19. N - { 1(S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 2 - 萘甲酰胺。
25. N - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 2 - (噻吩 - 2 - 基)乙酰胺。
35. N - { 1(R) - 环己基 - 2 - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基]乙基} - 4 - 氯苯甲酰胺。
37. N - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 3 - 甲基丁基} - 40- 苄基苯甲酰胺。
44. N - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (4 - 甲基苯基)丙烯酰胺。

II. 有代表性式(I)化合物, 其中 T = 氮; U = 碳; m 和 n = 1; R = R¹ = R² = R³ = 氢; F = 键; E = - C(O)NH - 和其它基团如下定义:



CPD #	立体 化学	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	M.pt. °C	质谱 m/e
57	(S)	4 - 甲基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	87 - 90	
58	(S)	4 - 甲基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	153.1 - 154.2	
59	(RS)	4 - 甲基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ NHC(O) -	4 - 氯基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基		515.6
60	(RS)	4 - 氯苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基		467.86
61	(S)	4 - 氯苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基	63 - 68	
62	(RS)	4 - 甲基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	4 - 氯苯基 .HCl	123 - 128	
63	(R)	4 - (2 - 乙酰胺基乙基)苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl	113.3 - 113.9	

64	(R)	4[2 - (R) - 氨基 - 3 - 甲基丁酰氨基) 乙基] 苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	191 - 199	
65	(R)	4 - (2 - 氨基乙基) - 苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .2CHI	192 - 198	
66	(R)	4 - 氨基基 - 苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .2HCl		476
67	(R)	喹啉 - 3 - 基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl		534
68	(R)	4 - 甲基苯基	1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	4 - 硝基苯基		
69	(R)	吡啶 - 2 - 基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	4 - 硝基苯基 .HCl		425
70	(R)	吡啶 - 2 - 基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	4 - 硝基苯基		
71	(R)	5 - 甲基噻吩 - 2 - 基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl	45 - 47.5	
72	(R)	4 - (2 - 氨基乙基) - 苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .2HCl		476
73	(R)	4 - 甲基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl	153.1 - 154.2	
74	(R)	4 - 甲磺酰基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基	205 - 214	

75	(R)	5 - 甲基噻吩 - 2 - 基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl	161 - 162.5	
76	(R)	4 - 羟基甲基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基		463

和命名为:

57. N - { 1(S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺盐酸盐。
59. N - { 1(RS) - [4 - (4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基羰基氨基甲基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺。

III. 代表性的式(I)化合物, 其中 T 和 U = 氮; m 和 n = 1; R = R¹ = R² = R³ = 氢; Q = - CH₂ - 和 F = 键; E = - C(O)NR⁵ -; R⁵ 与 R⁴ 和连接它们的原子共同 = 杂环氨基基团和其它基团如下定义:



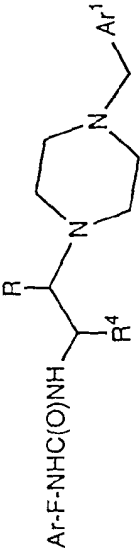
CPD #	立体化学	Ar	P22 表中图 2	Ar ¹	M.pt. °C
77	(RS)	4 - 甲基苯基	哌啶子基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	259.6 - 260
78	(R)	4 - 甲基苯基	吡咯烷基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	249.6 - 250.1

79	(RS)	4 - 氯苯基	哌啶子基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	239.6 - 240.5
80	(RS)	4 - 甲基苯基	3 - 吡咯啉基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	242 - 243

和命名名为:

77. { 1 - (4 - 甲基苯甲酰基) - 2(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] } 哌啶二盐酸盐。

IV. 代表性式(I)化合物, 其中 T 和 U = 氮; m 和 n = 1; R¹ = R² = R³ = 氢; Q = - CH₂ -; E = - NHC(O)NH -; 和其它基团如下定义:



CPD #	立体化学	Ar	F	R + R ⁴	R	R ⁴	Ar ¹	M.pt. °C	质谱 m/e
81	(R)	3 - 甲氧基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		478
82	(RS)	2,5 - 二甲氧基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		508
83	(RS)	2 - 乙基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		477
84	(RS)	3 - 甲氧基苯基	键	环己基		3,4 - 二氯苯基			491.46
85	(RS)	3 - 乙基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		476
86	(RS)	2 - 乙氧基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		492
87	(RS)	2,3 - 二氯苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		516

88	(RS)	3 - 溴苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		526
89	(RS)	苯基	键		H	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基		414
90	(RS)	3 - 氯 - 2 - 甲基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		496
91	(RS)	3 - 乙酰基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		490
92	(RS)	苯基	- CH ₂ -		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		462
93	(R)	2,4,6 - 三甲基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	271.1 - 275.5	
94	(RS)	4 - 甲硫基苯基	键		H	2 - 甲基丙基	3,4 - 二氯苯基		508
95	(RS)	4 - (2,2,2 - 三氟乙基)苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基		532
96	(RS)	3 - 氯苯基	键		H	2 - 甲基丙基	3,4 - 二氯苯基		487
97	(RS)	3 - 氨基羰基苯基	键		H	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基 .2HCl		492

和命名者为:

82.1 - { 1(R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基 } - 3 - (3 - 甲氧基苄基)脲。

84.1 - { 2(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基]环己基 } - 3 - (3 - 甲氧基苄基)脲。

92.1 - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基 } - 3 - 苄基脲。

V. 式(I)代表性化合物, 其中 T = 氮; U = 碳; m 和 n = 1; R = R¹ = R² = R³ = 氢; F = 键; 和 E = - NHC(O)NH - ; 和如下定义的其它基团是:



CPD #	立体化学	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	M.pt.°C	质谱 m/e
98	(S)	3 - 甲氧基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl	97.5 - 99.5	
99	(S)	3 - 甲氧基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基	75.1 - 80.3	
100	(S)	4 - 甲氧基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl	109.5 - 111	
101	(S)	3 - 羧基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基		506
102	(S)	3 - 氧基羧基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基		505
103	(S)	3,5 - 二甲氧基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .HCl		508
104	(RS)	3,4 - 二甲氧基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基		508
105	(R)	3 - 甲氧基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基		478
106	(S)	3 - 甲氧基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基 .TFA 盐		492

106B	(R)	3,4,5 - 二甲氧基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基	
106C	(R)	3,4,5 - 二甲氧基苯基	1,1 - 二甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基	
106D	(R)	3 - 甲磺酰氨基苯基	1 - 甲基乙基	- CH ₂ -	3,4 - 二氯苯基	

和命名为:

98.1 - { 1(S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲氧基苯基)脲。

VI. 代表性的式(I)化合物, 其中T和U = 氮; m和n = 1; R = R¹ = R² = R³ = 氢; Q = - CH₂ -; E = - NHC(S)NH -; 和其它基团如下定义:



CPD #	立体化学	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	质谱 m/e
107	(RS)	3 - 甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	444
108	(RS)	2 - 氟苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	482
109	(RS)	1 - 萘基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	480
110	(RS)	2 - 甲氧基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	494
111	(RS)	3 - 甲硫基苯基	键	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	510
112	(RS)	2,4 - 二氯苯基	键	2 - 甲基丙基	3,4 - 二氯苯基	514
113	(RS)	4 - N,N - 二甲氨基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	473
114	(RS)	4 - 甲氧基苯基	- CH ₂ -	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	508

115	(RS)	4 - 三氟甲基苯基	键	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	498
116	(RS)	3 - 氯苯基	键	2 - 甲基丙基	3,4 - 二氯苯基	512

和命名为:

107.1 - { 1(RS) - [4 - (4 - 氯苄基)哌嗪 - 1 - 基] - 2 - 甲基丙基 } - 3 - (3 - 甲基苯基) - 2 - 硫脲。

111.1 - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 二苄基)哌嗪 - 1 - 基] - 3 - 甲基丁基 } - 3 - (2,4 - 二氯苯基) - 2 硫脲。

VII. 代表性的式(I)化合物, 其中 T 和 U = 氮; m 和 n = 1; R = R¹ = R² = R³ = 氢; F = 键; Q = - CH₂ -; E = - SO₂NH -; 和其它基团如下定义:



CPD #	立体化学	Ar	R ⁴	Ar ¹	质谱 m/e
117	(R)	4 - 氟苯基	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	487
118	(RS)	4 - 氯苯基	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	469
119	(R)	4 - 硝基苯基	1 - 甲基乙基	3,4 - 二氯苯基	514
120	(R)	噻吩 - 2 - 基	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	441
121	(RS)	4 - 三氟苯基	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	503
122	(RS)	2,4 - 二氯苯基	2 - 甲基丙基	3,4 - 二氯苯基	511
123	(RS)	3 - 溴苯基	2 - 甲基丙基	3,4 - 二氯苯基	561
124	(R)	4 - 甲基苯基	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	449

125	(R)	2 - 氯 - 4 - 氟苯基	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	487
126	(R)	2 - 硝基 - 4 - 三氟甲基苯基	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	480(M + -CF ₃)
127	(RS)	3,4 - 二甲氧基苯基	1 - 甲基乙基	4 - 氯苯基	495

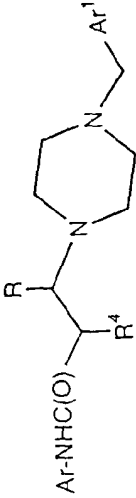
和命名为:

117. N - { 1(R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基 } - 4 - 氟苯磺酰胺。

120. N - { 1(RS) - [4 - (3,4 - 氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 3 - 甲基丁基 } - 2,4 - 二氯苯磺酰胺。

VIII. 代表性的式(I)化合物, 其中T和U = 氮; m和n = 1; R¹ = R² = R³ = 氢; F = 键; Q = - CH₂ -; E = - NHC(O)

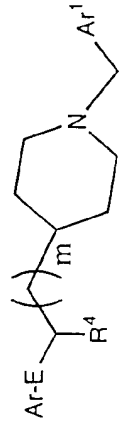
-; 和其它基团如下定义:



CPD #	立体化学	Ar	R + R ⁴	R ⁴	R	Ar ¹	M.pt.	质谱 m/e
128	(RS)	4 - 甲基苯基		甲基	H	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	256. - 2 - 256.7	
129	(RS)	苯基		甲基	H	3,4 - 二氯苯基 .2HCl	262.5 - 262.9	
130	1(R),2(R)	4 - 甲基苯基	环戊基			3,4 - 二氯苯基 .2HCl		446
131	1(R),2(S)	4 - 甲基苯基	环戊基			3,4 - 二氯苯基		

和命名 为:

128. 2(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基甲基]-N-(4-甲基苄基)丙酰胺二盐酸盐。
130. 2(R)-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基甲基]-N-(4-甲基苄基)环戊烷-1-(R)甲酰胺二盐酸盐。
- IX. 式(I)代表性化合物, 其中 T = 碳; U = 氮; n = 1; R = R¹ = R² = R³ = 氢; F = 键; Q = -CH₂-; E = -C(O)NH-; 和其它基团如下定义:

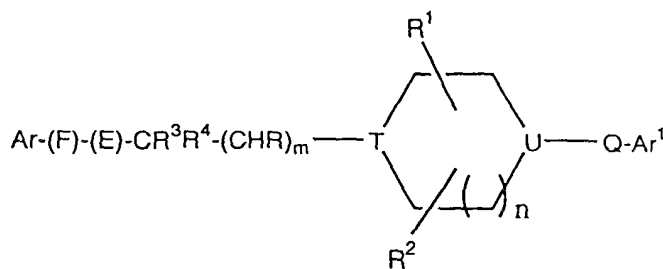


CPD #	立体化学	Ar	E	R ⁴	m	R	Ar ¹	M.pt.
132	(RS)	4-甲氧基苄基	-NHC(O)NH-	1-甲基乙基	0	H	3,4-二氯苄基	161.4 - 161.87
133	(RS)	4-甲基苄基	-C(O)NH-	1-甲基乙基	1	H	3,4-二氯苄基	233.9 - 235.5

和命名 为:

133. N-{1-[1(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-4-基甲基]-2-甲基丙基]}-40-甲基苯甲酰胺。

优选的某些式(I)化合物是:



(I)

化合物的优选基团是其中:

n 是 1;

10 m 是 0 或 1;

F 是键;

Q 是包括 1 - 6 个碳原子在内的亚烷基链, 更优选亚甲基; 和

E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})$

-。

15 在上述优选的基团中, 更优选化合物的基团是其中:

R、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢; 和

E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)$, 优选 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。

另一个更优选的化合物基团是其中:

R、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢; 和

20 E 是 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)$, 优选 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 。

在这些优选和更优选化合物的基团中, 特别优选的基团是其中 T 和 U 是氮。

化合物的一个特别优选基团是其中 T 是氮和 U 是碳。

化合物特别优选的另一个基团是其中 T 是碳和 U 是氮。

25 在上述优选、更优选和特别优选的其中 T 和 U 都是氮化合物或 T 是氮和 U 是碳的基团中, 最优选的化合物是下列化合物, 其中:

R^4 是烷基或杂烷基, 优选 1 - 甲基乙基、1, 1 - 二甲基乙基、2 - 甲基丙基、3 - 羟基丙基、1 - 羟基乙基或 2 - 羟基乙基, 更优选 1 - 甲基乙基或 1, 1 - 二甲基乙基;

30 Ar 是杂芳基或芳基环, 优选吡啶 - 2 - 基、吡啶 - 3 - 基、喹啉 - 3 - 基或 5 - 甲基硫基苯 - 2 - 基环或任选被一个、两个或三个选自下列取代

基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R'和 R''独立地选自氢和烷基)或 $-COOH$, 更优选任选被一个或两个选自下列取代基取代的苯环: 甲基、甲氧基、氟、氯、二甲基氨基、乙酰基、羟基、氨基、亚甲基二氧基、 $-SO_2Me$ 、2-乙酰基氨基乙基、2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基、2-氨基乙基、氨基甲基、羟基甲基、氨基羰基、 $-COOH$, 最优选苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羰基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基或4-氨基苯基; 和

Ar^1 是杂芳基或芳基环, 优选1-乙酰基吡啶-3-基、3-甲基苯并噻吩-2-基或5-硝基噻吩-3-基, 或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基, 更优选任选被一个或两个选自下列取代基取代的苯环: 甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基或硝基, 最优选4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基。

在上述优选、更优选和特别优选的其中 T 是碳和 U 是氮的基团中, 最优选化合物是下列基团的化合物, 其中:

R^4 是烷基或杂烷基, 优选甲基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或2-羟基乙基。

Ar 是杂芳基或芳基环, 优选吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或5-甲硫基噻吩-2-基环或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R'和 R''是氢或烷基)或 $-COOH$, 更优选任选被一个或两个选自下列取代基取代的苯环: 甲基、甲氧基、氟、氯、二甲基氨基、乙酰基、羟基、氨基、亚甲基二氧基、 $-SO_2Me$ 、2-乙酰基氨基乙基、2

- [(R)-氨基-3-甲基丁酰基氨基]乙基、2-氨基乙基、氨基甲基、羟基甲基、氨基羧基或-COOH, 最优选苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰基氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羧基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基或4-氨基苯基; 和

Ar¹ 是杂芳基或芳基环, 优选1-乙酰基吡啶-3-基、3-甲基苯并噻吩-2-基、5-硝基噻吩-3-基, 或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基, 更优选任选被一个或两个选自下列取代基取代的苯环: 甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基或硝基, 最优选4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基。

在上述优选的基团中, 特别优选的化合物是下列基团的式(I)化合物, 其中 n 和 m 是 1; F 是键; Q 是 1-6 个碳原子包括 6 个碳原子在内的亚烷基链; 和 E 是 -C(O)N(R⁵)-、SO₂N(R⁵)-、-N(R⁶)C(O)N(R⁵)- 或 -N(R⁶)C(O)-; 特别是其中: R、R¹、R² 和 R³ 是氢; 和 E 是 -C(O)N(R⁵); 特别是其中 T 和 U 都是氮的基团; 特别是其中 R⁴ 是烷基或杂烷基; 和 R⁵ 是氢; 特别是其中 Ar 和 Ar¹ 是芳基; 特别是 R⁴ 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基; 特别是其中 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、-S(O)₂R(其中 R 是烷基、氨基、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、-CONR'R"(其中 R' 和 R" 是氢或烷基)或 -COOH; 和 Ar¹ 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基; 特别是其中 Ar 是苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰基氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)

苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羰基苯基、3-羰基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基或4-氨基苯基;和 Ar^1 是4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基;特别是其中 R^4 是1-甲基乙基;Ar是4-甲基苯基; Ar^1 是3,4-二氯苯基;和Q是亚甲基;即N-{1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺二盐酸盐;或其中 R^4 是1,1-二甲基乙基;Ar是4-甲基苯基; Ar^1 是3,4-二氯苯基;和Q是亚甲基;即N-{1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2,2-二甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺二盐酸盐。

在那些优选的式(I)化合物中,其中n和m是1;F是键;Q是1-6个碳原子包括6个碳原子在内的亚烷基链; R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢;E是 $-C(O)N(R^5)$;T和U都是氮; R^4 是烷基或杂烷基和 R^5 是氢。其中优选的是这样的化合物:其中Ar芳环;和 Ar^1 是杂芳环;特别是其中 R^4 是1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或2-羟基乙基;特别是其中Ar是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环:烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中R是烷基、氨基或一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢或烷基)或 $-COOH$;和 Ar^1 是1-乙酰基吡啶-3-基、3-甲基苯并噻吩-2-基或5-硝基噻吩-3-基。

在那些其中n和m是1,F是键,Q是1-6个碳原子包括6个碳原子在内的亚烷基链, R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢,E是 $-C(O)N(R^5)$,T和U都是氮, R^4 是烷基或杂烷基和 R^5 是氢的优选的式(I)化合物中,优选这样的化合物:其中Ar杂芳环;和 Ar^1 是芳环;特别是其中 R^4 是1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或2-羟基乙基;特别是其中Ar是吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或5-甲基噻吩-2-基环;和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环:烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基;特别是其中 Ar^1 是4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基。

在那些其中 n 和 m 是 1, F 是键, Q 是 1 - 6 个碳原子包括 6 个碳原子在内的亚烷基链, R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢, 和 E 是 $-C(O)N(R^5)$ 的式(I)化合物中, 优选这样的化合物: 其中 T 是氮; 和 U 是碳; 特别是其中 R^4 是烷基或杂烷基和 R^5 是氢; 特别是其中 Ar 和 Ar^1 是芳环; 特别是其中 R^4 是 1 - 甲基乙基、1,1 - 二甲基乙基、2 - 甲基丙基、3 - 羟基丙基、1 - 羟基乙基或 2 - 羟基乙基; 特别是其中 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢或烷基) 或 $-COOH$; 和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基; 特别是其中 Ar 是苯基、4 - 氯苯基、3,4 - 二氟苯基、4 - 甲基苯基、3 - 甲氧基苯基、4 - 甲氧基苯基、4 - 羟基苯基、3,4 - 亚甲基二氧基苯基、4 - 甲磺酰基苯基、4 - [(2 - 乙酰基 - 氨基)乙基]苯基、4 - {2 - [(R) - 氨基 - 3 - 甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4 - (2 - 氨基乙基)苯基、4 - (氨基甲基)苯基、4 - (羟甲基)苯基、3 - 氨基羰基苯基、3 - 羧基苯基、2,5 - 二甲氧基苯基、3,5 - 二甲氧基苯基、3,4 - 二甲氧基苯基或 4 - 氨基苯基; 和 Ar^1 是 4 - 硝基苯基、4 - 三氟甲基苯基、4 - 氯苯基、3,4 - 二氟苯基、2,3 - 二氯苯基、3 - 甲基 - 4 - 硝基苯基、3 - 氯 - 4 - 氟苯基或 3,4 - 二氯苯基; 特别是其中 R^4 是 1 - 甲基乙基; Ar 是 4 - 甲基苯基; Ar^1 是 3,4 - 二氯苯基; 和 Q 是亚甲基; 命名为 $N - \{1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基\} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐$; 或其中 R^4 是 1 - 甲基乙基; Ar 是 4 - (2 - 氨基乙基)苯基; Ar^1 是 3,4 - 二氯苯基和 Q 是亚甲基; 命名为: $N - \{1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基\} - 4 - (2 - 氨基乙基)苯甲酰胺二盐酸盐$ 。

在那些其中 n 和 m 是 1, F 是键, Q 是包括 1 - 6 个碳原子在内的亚烷基链, R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢, 和 E 是 $-C(O)N(R^5)$, T 是氮和 U 是碳, R^4 是烷基或杂烷基和 R^5 是氢的式(I)化合物中, 优选这样的化合物: 其中 Ar 是杂芳基环; 和 Ar^1 是芳环; 特别是其中 R^4 是 1 - 甲基乙基、1,1 - 二甲基乙基、2 - 甲基丙基、3 - 羟基丙基、1 - 羟基乙基或 2 - 羟基乙基; 特别是其中 Ar 是吡啶 - 2 - 基、吡啶 - 3 - 基、喹啉 - 3 - 基或 5 - 甲基噻吩

- 2 - 基; 和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基; 特别是其中 Ar^1 是 4 - 硝基苯基、4 - 三氟甲基苯基、4 - 氯苯基、3, 4 - 二氟苯基、2, 3 - 二氯苯基、3 - 甲基 - 4 - 硝基苯基、3 - 氯 - 4 - 氟苯基或 3, 4 - 二氯苯基; 特别是其中 R^4 是 1 - 甲基乙基; Ar 是 5 - 甲基噻吩 - 2 - 基; Ar^1 是 3, 4 - 二氯苯基; 和 Q 是亚甲基; 并命名为 $\text{N} - \{ 1 - (\text{R}) - [4 - (3, 4 - \text{二氯苄基})\text{吡啶} - 1 - \text{基甲基}] - 2 - \text{甲基丙基} \} - 5 - \text{甲基噻吩} - 2 - \text{基甲酰胺盐酸盐}$ 。

在那些其中 n 和 m 是 1, F 是键, Q 是包括 1 - 6 个碳原子在内的亚烷基链, R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢, 和 E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 的优选式(I)化合物中, 优选这样的化合物: 其中 T 是碳和 U 是氮; 特别是其中 R^4 是烷基或杂烷基和 R^5 是氢; 特别是其中 Ar 是芳基或杂芳基环; 和 Ar^1 是芳环; 特别是其中 R^4 是 1 - 甲基乙基、1, 1 - 二甲基乙基、2 - 甲基丙基、3 - 羟基丙基、1 - 羟基乙基或 2 - 羟基乙基; 特别是其中 Ar 是吡啶 - 2 - 基、吡啶 - 3 - 基、喹啉 - 3 - 基或 5 - 甲基噻吩 - 2 - 基环; 或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ (其中 R' 和 R'' 是氢或烷基) 或 $-\text{COOH}$; 和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基。

在那些其中 n 和 m 是 1; F 是键; Q 是包括 1 - 6 个碳原子在内的亚烷基链; E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 的优选式(I)化合物中, 优选这样的化合物: 其中 R 、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢; 和 E 是 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$; 特别是其中 T 和 U 都是氮; 特别是其中 R^4 是烷基或杂烷基; 和 R^5 和 R^6 是氢; 特别是其中 Ar 和 Ar^1 是芳基; 特别是 R^4 是 1 - 甲基乙基、1, 1 - 二甲基乙基、2 - 甲基丙基、3 - 羟基丙基、1 - 羟基乙基或 2 - 羟基乙基; 特别是其中 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ (其中 R' 和 R'' 是氢或烷基) 或 $-\text{COOH}$; 和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷

- 基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基；特别是其中 Ar 是苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羧基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基或4-氨基苯基；和 Ar¹是4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基；
- 10 特别是其中 R⁴是1-甲基乙基；Ar是3-甲氧基苯基；Ar¹是3,4-二氯苯基；和Q是亚甲基；即1-{1-(R)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}-3-(3-甲氧基苯基)脲。

- 在那些其中 n 和 m 是 1；F 是键；Q 是包括 1-6 个碳原子在内的亚烷基链；R、R¹、R²和 R³是氢和 E 是 -N(R⁶)C(O)N(R⁵)- 的优选式(I)化合物中，优选这样的化合物：其中 T 是氮和 U 是碳；特别是其中 R⁴是烷基或杂烷基；和 R⁵和 R⁶是氢；特别是其中 Ar 和 Ar¹是芳基；特别是 R⁴是1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或2-羟基乙基；特别是其中 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、-S(O)₂R(其中 R 是烷基、氨基或一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、-CONR'R''(其中 R'和 R''是氢或烷基)或-COOH；和 Ar¹是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环：烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基；特别是其中 Ar 是苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-[(2-乙酰基-氨基)乙基]苯基、4-{2-[(R)-氨基-3-甲基丁酰氨基]乙基}苯基、4-(2-氨基乙基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氨基羧基苯基、3-羧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基或4-氨基苯基；和 Ar¹是4-硝基苯基、
- 20 4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基；特别是其
- 25 4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基；特别是其
- 30 4-三氟甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、3-甲基-4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氯苯基；特别是其

中 R^4 是 1 - 甲基乙基; Ar 是 3 - 甲氧基苯基; Ar^1 是 3, 4 - 二氯苯基和 Q 是亚甲基; 即 1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基 } - 3 - (3 - 甲氧基苯基)脲。

在那些其中 n 和 m 是 1; F 是键; Q 是包括 1 - 6 个碳原子在内的亚烷基链; R、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢和 E 是 $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ 的优选式(I)化合物中, 优选这样的化合物: 其中 T 是碳和 U 是氮; 特别是其中 R^4 是烷基或杂烷基; 和 R^5 和 R^6 是氢; 特别是其中 Ar 和 Ar^1 是芳基; 特别是 R^4 是 1 - 甲基乙基、1,1 - 二甲基乙基、2 - 甲基丙基、3 - 羟基丙基、1 - 羟基乙基或 2 - 羟基乙基; 特别是其中 Ar 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢或烷基)或 $-COOH$; 和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基。

最后, 优选这样的化合物: 其中 T 是碳和 U 是氮; n 是 1; m 是 0; F 是键; Q 是亚烷基链; 和 E 是 $-C(O)N(R^5)$ 、 $-SO_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ 或 $-N(R^6)C(O)-$; 特别是其中 R、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢; 和 E 是 $-C(O)N(R^5)$; 特别是其中 R^4 是烷基或杂烷基; 和 R^5 是氢; 特别是其中 Ar 是芳基或杂芳基环; 和 Ar^1 是芳环; 特别是其中 R^4 是 1 - 甲基乙基、1,1 - 二甲基乙基、2 - 甲基丙基、3 - 羟基丙基、1 - 羟基乙基或 2 - 羟基乙基; 特别是其中 Ar 是吡啶 - 2 - 基、吡啶 - 3 - 基、喹啉 - 3 - 基或 5 - 甲基噻吩 - 2 - 基或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢或烷基)或 $-COOH$; 和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基。

还有, 在那些其中 T 是碳和 U 是氮; n 是 1; m 是 0; F 是键; Q 是亚烷基链; n 和 m 是 1; F 是键; Q 是亚烷基链; E 是 $-C(O)N(R^5)$ 、 $-SO_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ 或 $-N(R^6)C(O)-$ 的优选式(I)化合物中, 优选这样的化合物: 其中 R、 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢和 E 是 $-N(R^6)C(O)N(R^5)$

- ; 特别是其中 R^4 是烷基或杂烷基; R^5 和 R^6 是氢; 特别是其中 Ar 是芳基或杂芳基环; 和 Ar^1 是芳环; 特别是其中 R^4 是 1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2-甲基丙基、3-羟基丙基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基; 特别是其中 Ar 是吡啶-2-基、吡啶-3-基、喹啉-3-基或 5-甲基噻吩-2-基或任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、酰基、 $-S(O)_2R$ (其中 R 是烷基、氨基或、一或二取代氨基)、亚甲基二氧基、羟基、卤素、氨基、一或二取代氨基、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 是氢或烷基) 或 $-COOH$; 和 Ar^1 是任选被一个、两个或三个选自下列取代基取代的苯环: 烷基、杂烷基、烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基或一或二取代氨基。

特别优选的本发明化合物实例是:

- N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐;
- N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐;
- 1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲氧基苄基) 脲;
- N - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3,4 - 亚甲基二氧基苯甲酰胺;
- 20 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲磺酰基苯甲酰胺二盐酸盐;
- N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 乙酰基苯甲酰胺二盐酸盐;
- N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 二甲基氨基苯甲酰胺二盐酸盐;
- 25 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 5 - 甲基噻吩 - 2 - 甲酰胺二盐酸盐;
- N - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲氧基苯甲酰胺;
- 30 N - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基) 哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 3 - 氟基苯甲酰胺;

N - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3, 4 - 二氯苯甲酰胺;

N - { 1 - (RS) - [3 - 甲基 - 4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐;

5 N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 1 - [4 - (2 - 乙酰基氨基乙基)]苯甲酰胺二盐酸盐;

4 - [2 - (2 - (R) - 氨基 - 3 - 甲基丁酰氨基)乙基] - N - { 1 - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} 苯甲酰胺二盐酸盐;

10 N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - [4 - (2 - 氨基乙基)]苯甲酰胺二盐酸盐;

N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - [4 - 氨基甲基]苯甲酰胺二盐酸盐;

1 - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 氨基羰基苯基)脲;

15 N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - 喹啉 - 3 - 甲酰胺盐酸盐;

1 - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 3 - (3 - 羧基苯基)脲;

20 1 - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 3 - (3 - 氨基羰基苯基)脲;

1 - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3, 5 - 二甲氧基苯基)脲盐酸盐;

1 - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)脲;

25 N - { 1 - (RS) - [4 - (4 - 氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 1 - (RS) - [4 - (4 - 硝基苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

30 N - { 1 - (RS) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 1 - (RS) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2

- 二甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 1 - (RS) - [4 - (2, 3 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

5 N - { 1 - (RS) - [4 - (3 - 甲基 - 4 - 硝基苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 1 - (RS) - [4 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 1 - (R) - [4 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

10 N - { 1 - (R) - [4 - (3 - 甲基苯并噻吩 - 2 - 基甲基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 1 - (R) - [4 - (1 - 乙酰基吡啶 - 3 - 基甲基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

15 N - { 1 - (R) - [4 - (5 - 硝基噻吩 - 3 - 基甲基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 1 - (R) - [4 - (4 - 硝基苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺;

N - { 4 - (R) - [4 - (4 - 硝基苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - 吡啶 - 2 - 甲酰胺盐酸盐;

20 N - { 4 - (R) - [4 - (4 - 硝基苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - 吡啶 - 2 - 甲酰胺;

N - { 4 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - 喹啉 - 3 - 甲酰胺;

25 1 - { 1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲氧基苯基)脲;

N - { 4 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 1 - (3 - 甲基)噻吩 - 2 - 甲酰胺盐酸盐;

N - { 4 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 1 - [4 - (2 - 氨基乙基)苯甲酰胺二盐酸盐];

30 N - { 4 - (RS) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 1 - (4 - 甲基)苯甲酰胺;

N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - (4 - 甲基)苯甲酰胺盐酸盐;

N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - (4 - 甲磺酰基)苯甲酰胺;

5 N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - (5 - 甲基噻吩) - 2 - 甲酰胺盐酸盐;

N - { 4 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 1 - (4 - 羟基甲基)苯甲酰胺;

10 1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 3 - (3 - 甲氧基苯基)脲三氟乙酸盐。

1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3,4,5)三甲氧基苯基)脲;

1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 3 - (3,4,5)三甲氧基苯基)脲;

15 1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲磺酰氢氨基苯基)脲;

1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 乙酰氢氨基苯基)脲;

20 1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - N - 甲磺酰基 - N - 甲氢氨基苯基)脲;

1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲基氨基磺酰基氨基苯基)脲;

本发明这些化合物能够用一些本领域技术人员熟知的方法制备, 优选的方法包括, 但不局限于下述的一般合成方法:

25 制备这些化合物所用的起始原料和试剂可从厂商[如 Aldrich Chemical Co.,(Milwaukee, 威斯康星, USA), Bachem (Torrance, 加利福尼亚, USA), Emka - Chemie, 或 Sigma(St.Louis, Missouri(密苏里州), USA)]处购得或用一些本领域技术人员熟知的在下列参考文献中阐述的方法制备: 如 Fieser and Fieser's Reagents' for Organic Synthesis, Volumes 1 - 17(John Wiley and Sons, 30 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1 - 5 和增补卷 (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1 - 40(John

Wiley and Sons, 1991), March's Advanced organic Chemistry, (John Wiley and sons, 1992), 和 Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.1989)。这些方案仅解释了能够合成本发明化合物的一些方法, 可以对这些方案进行各种改进并建议本领域的熟练技术人员参考这些公开文献。

如果需要, 可用常规技术, 包括, 但不局限于过滤、蒸馏、结晶、层析等方法, 分离和纯化反应的起始原料和中间体。所述原料可以用常规方法, 包括物理常数和光谱数据定性。

式(I)化合物的合成

其中 n 、 m 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Q 和 Ar^1 是如上定义的式(I)化合物通常如下图 1 所示由式(II)(a - c)的氨基烷基衍生物和式(II)(d - f)的羧基烷基衍生物制得。

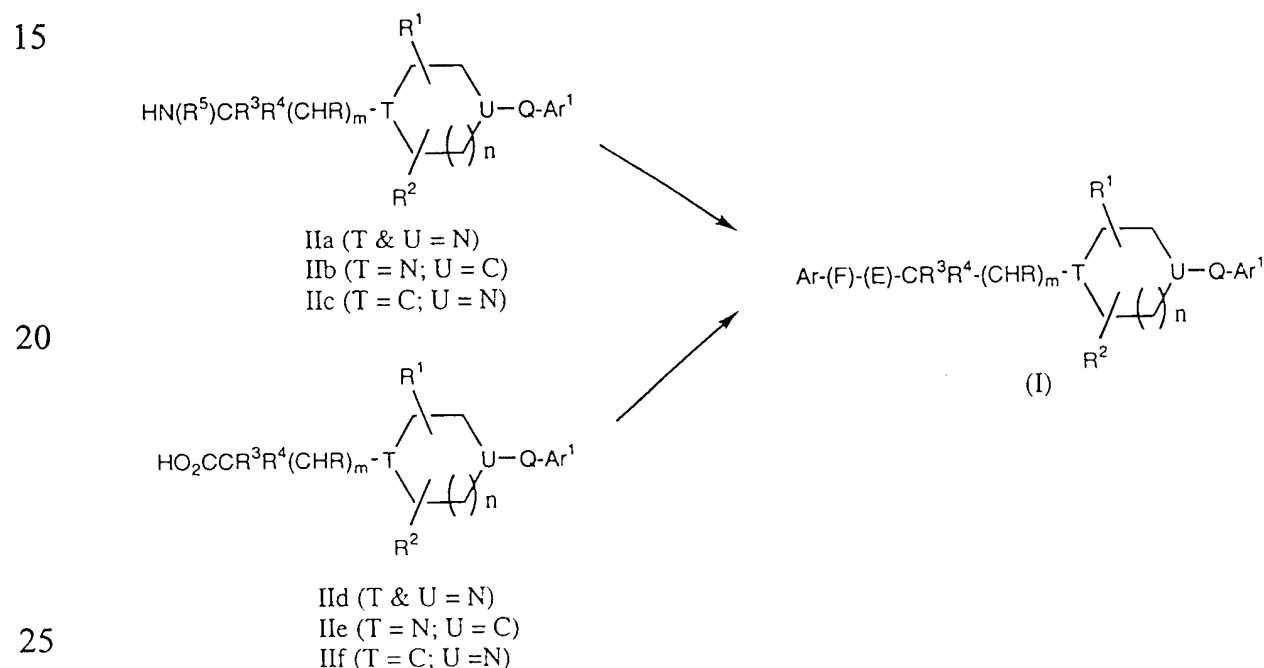


图 1

式(II)(a - f)化合物的合成和它们向式(I)化合物的转化分别于流程 A - E 和 F - J 中详述。

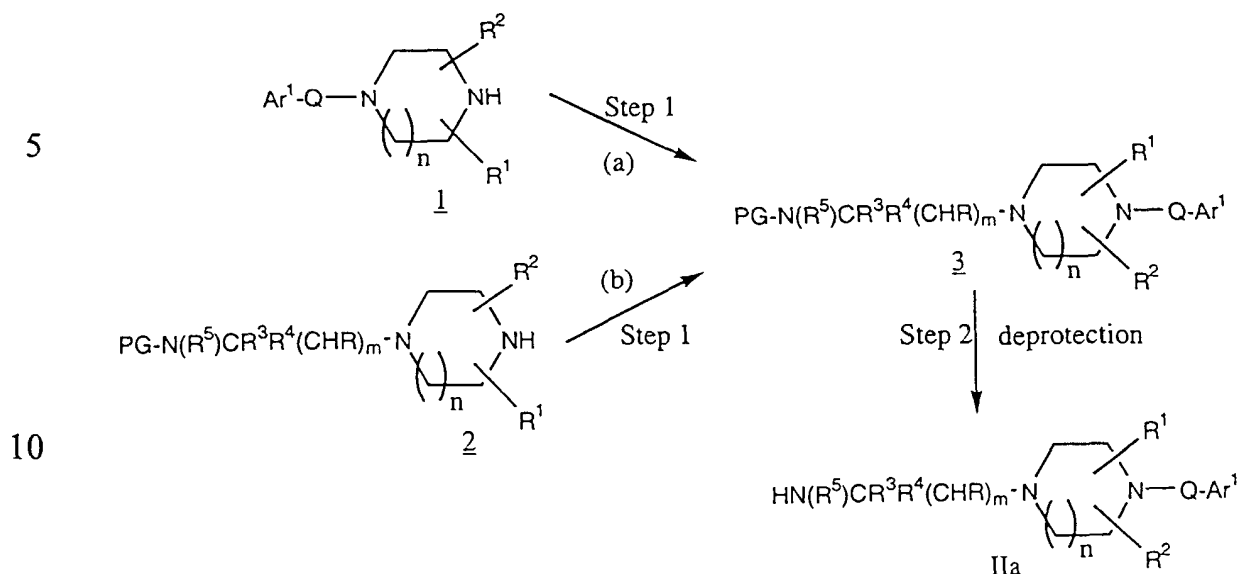
式 II(a - f)化合物的合成

式 IIa 化合物的制备

其中 n 是 1 或 2, m 至少为 1 和 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Q 和

Ar¹ 如上文定义的式 IIa 化合物按照下述流程 A 所述制备。

流程 A



一般来说, 式 IIa 化合物经过两个步骤制备: 第一步通过方法(a)或(b)分别将化合物 1 或 2 转化成式 3 的 N - 保护的氨基烷基衍生物, 接着如下文详细描述

15 详细描述的去化合物 3 上的氨基保护基团。

化合物 3 的制备

方法(a)

在方法(a)中, 其中 PG 是氨基保护基团(例如叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBZ)、苄基等)的式 3 的 N - 保护的氨基烷基衍生物通过使化合物 1 和

20 下述化合物 4 进行反应来制备:



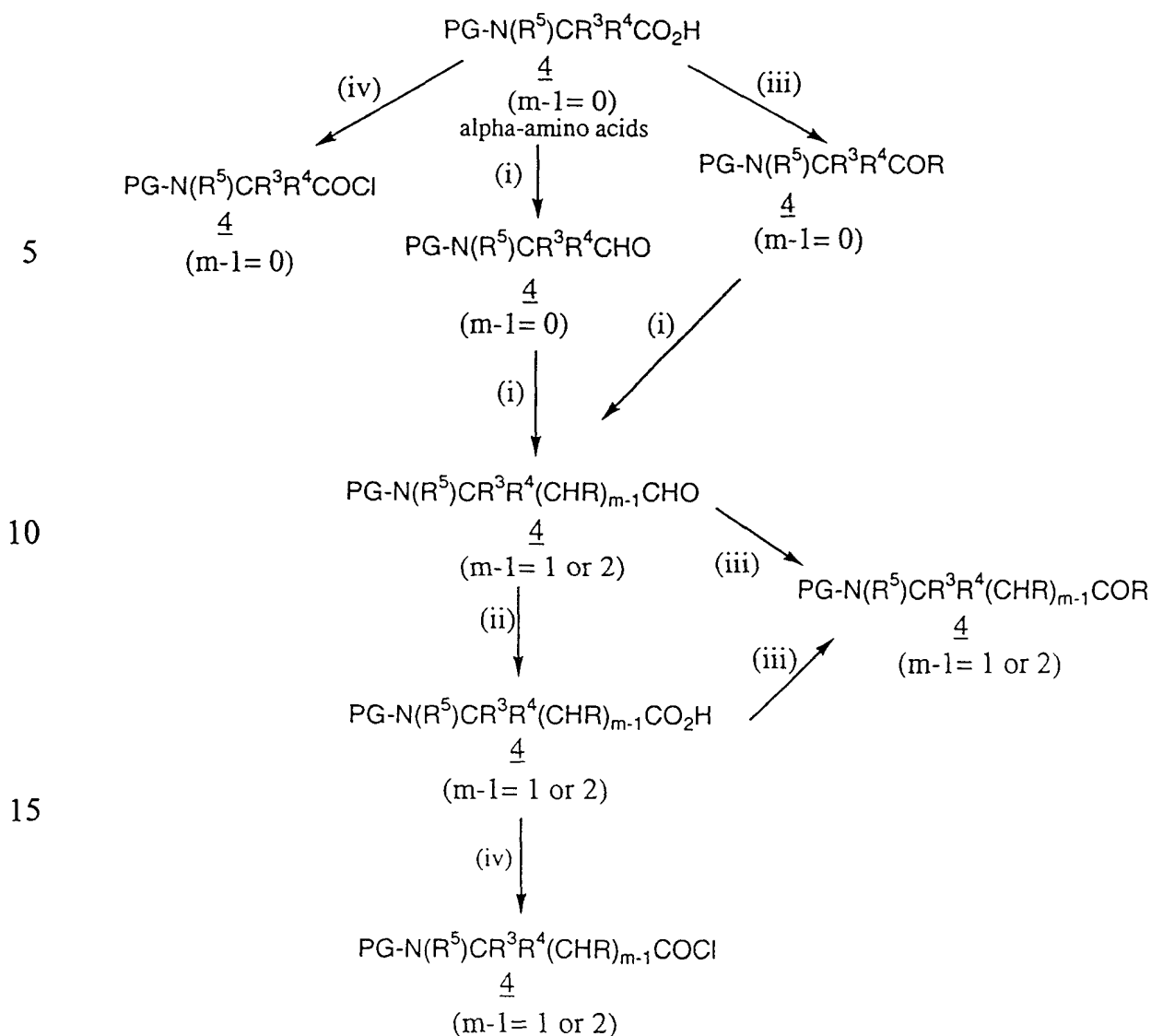
式 4 中 X 是醛基(-CHO), 酮基(-C(O)R, 其中 R 为烷基), 羧基(-COOH)或活性羧基衍生物如酰卤。所用的反应条件取决于 X 基团的性质。如果 X 是醛或酮基反应在还原氧化反应的条件下进行, 即是在适当的还原剂(如氰基硼

25 氢化钠, 三乙酰氧基硼氢化钠, 等)和有机酸(如冰乙酸, 三氟乙酸, 等)存在下, 于室温可直接得到化合物 3。适当的反应溶剂是卤代烃(如 1,2 - 二氯乙烷, 氯仿, 等)。如果 X 是羧基, 反应可于适当的有机溶剂(如二氯甲烷, 四氢呋喃, 等)中, 在适当的偶合剂(如 N,N - 二环己基碳化二亚胺, 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺, 等)存在下, 得到氯化物中间体。在

30 醚类有机溶剂如乙醚或四氢呋喃中用适当的还原剂(如二硼烷, 氢化铝锂, 等)还原氯化物中间体, 从而得到化合物 3。如果 X 是酸衍生物如酰氯, 反应可

在适当的碱如三乙胺、吡啶存在下于有机溶剂(二氯甲烷, 二氯乙烷, N,N-二甲基甲酰胺, 等)中进行, 得到氯化物中间体, 使其如上所述还原得到相应的化合物 3。

一般来说, 化合物 4 可以购得, 或者可通过有机化学领域已知的方法制备。这些方法的某些实例在下文举例说明和详细描述。



- 20 (i) 其中 $m-1=0$ 的醛 4(X 是 $-\text{CHO}$) 可由相应的其中 $m-1=0$ 和 X 是羧基的天然或非天然式 4 α -氨基酸, 通过用适当的还原剂如 DIBAL- $\text{H}^\oplus$ 将羧基还原成为醛基而方便地制备。如果需要, 其中 $m-1=1$ 或 2 的式 4 的醛可由其中 $m-1=0$ 的式 4 的醛或酮(X = $-\text{C(O)R}$, 其中 R 为烷基)在维梯希反应条件下制备。例如, 其中 $m-1=1$ 和 R 是氢或烷基的
- 25 醛 4 可由下述方法制备: 将相应的其中 $m-1=0$ 的式 4 的醛或酮与用氯甲基甲基醚衍生得到的维梯希试剂缩合, 接着使得到的烯醇醚中间体进行酸性水解。其中 $m-1=2$ 和 R 是氢或烷基的醛 4 可由下述方法制备: 将相应的其中 $m-1=0$ 的醛或酮 4 与用溴乙酸酯或 2-溴丙酸酯分别衍生得到的维梯希试剂缩合, 接着将得到的 α, β -不饱和酯中间体上的双键和酯基依次
- 30 进行还原。双键的还原在氢化反应条件下进行, 用适当的还原剂如 DIBAL- $\text{H}^\oplus$ 将酯基还原成为醛基。其中 $m-1=0$ 的式 4 的酮可由式 4 的 α -氨

基酸用下述方法制备：将 α -氨基酸4转化成 Weinreb 氯化物，接着用有机金属试剂如分别用式 RMgBr 或 RLi (其中 R 是烷基基团) 表示的格利雅试剂或有机锂试剂进行处理。

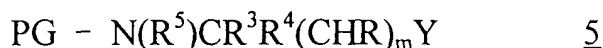
通常，天然或非天然氨基酸均可以由供货者如 Aldrich 和 Bachem 那里
5 购买得到。非天然氨基酸的实例包括高丝氨酸、高半胱氨酸、N- α -甲基精氨酸、正亮氨酸、N-甲基异亮氨酸、苯基甘氨酸、羟基脯氨酸、焦谷氨酸酰胺、鸟氨酸、2-氨基异丁酸、2-氨基丁酸、 β -环己基丙氨酸、3-(1-萘基)丙氨酸、3-(2-萘基)丙氨酸、瓜氨酸、2-哌啶酸、哌嗪酸 (piperazic acid)、4-氯苯基丙氨酸、4-氟苯基丙氨酸和肌氨酸。其中 R^3
10 和 R^5 一起形成吗啉环和硫吗啉环，和 R^4 是氢的 α -氨基酸4的合成描述于 kogami, Y., Okawa, K., Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 2963 (1987)。

(ii) 其中 X 是羧基和 $m - 1 > 0$ 的式 4 化合物可由相应的式 4 的醛 (X 是 $-\text{CHO}$) 制备，制备可按照上述 (i) 所述进行，用适当的氧化剂 (如高锰酸钾等) 氧化醛基。另外，它们可以由维梯希反应中形成的 α, β -不饱和酯 (参见上述 (i)) 通过还原双键，接着再用本领域已知的方法进行酯基的水解来制备。
15

(iii) 其中 X 是 $-\text{C(O)R}$ (其中 R 为烷基) 和 $m - 1 = 0$ 的式 4 化合物可由下述方法制备：将相应的式 4 的醛 (X 是 $-\text{CHO}$) 用格利雅试剂烷基化，接着将得到的醇用适当的氧化剂如重铬酸吡啶鎓盐等进行氧化。或者它们也可以由相应的式 4 的酸如 (i) 中所述制备。
20

(iv) 其中 X 是酸衍生物如酰氯的式 4 化合物可由相应的式 4 的酸 (X 是 $-\text{COOH}$) 如 (iii) 中所述制备，在适当的有机溶剂如二氯甲烷等之中，用适当的氯化剂 (例如草酰氯，硫酰氯等) 将羧基氯化。

或者，式 3 化合物可由式 1 化合物与下式 5 的烷基化试剂反应而直接获得：
25



在烷基化条件下其中 Y 是离去基团如卤素 (例如氯、溴或碘) 或磺酰氧基 (例如甲磺酰氧基或 4-甲基苯基磺酰氧基或三氟甲基磺酰氧基等)。反应在有碱如碳酸钠、氯化钠、三乙胺等存在下进行。适当的溶剂是质子惰性有机溶剂如
30 四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等。

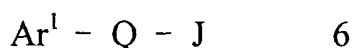
通常，其中 Y 是卤素或磺酰氧基的式 5 化合物可由式 4 化合物，通过把

醛、酮或羧基还原成醇，接着再分别用适当的卤化剂(例如在三苯膦存在下的硫酰氯、硫酰溴、四溴化碳等)或磺酰化试剂(例如甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、和三氟甲磺酸酐等)处理。适当的醛、酮或羧基的还原剂包括氢化铝锂，硼烷等。

- 5 在一些实例中，式 IIa 化合物可通过使式 1 化合物与共轭的硝基-烯烃在迈克尔加成反应条件下进行反应，接着在标准的氢化反应条件下还原硝基。共轭的硝基-烯烃可以买到或用已有文献中描述的方法制备，例如参见 Corey,E.j.等人，J.Am.Chem.Soc., 100(19), 8294 - 5(1978)。通过实施例 2 给出的方法对式 IIa 的 N-烷基氨基哌嗪的合成进行详细说明。

10 方法(b)

在方法(b)中，式 3 的 N-保护的氨基烷基衍生物由式 2 化合物与下式 6 化合物反应制备：



(其中 J 是上述 X 或 Y 基团)，反应在上述方法(a)所述条件下进行。方法(b)

- 15 特别适于制备其中 Q 含有氨基或羧基的式 IIa 化合物。

通常，式 6 化合物可以买到或可以用本领域已知的方法制备。例如，可以买到芳烷基卤化物和芳烷基酸如苄基溴、3,4-二氯苄基溴、苯乙酸和 2-苯基丙酸。其它的可以由适当的起始原料如苯乙酸、苯丙醇、2-吡啶乙醇、烟酸等，按照上述方法(a)式 4 和 5 化合物的合成中所描述的方法制备。

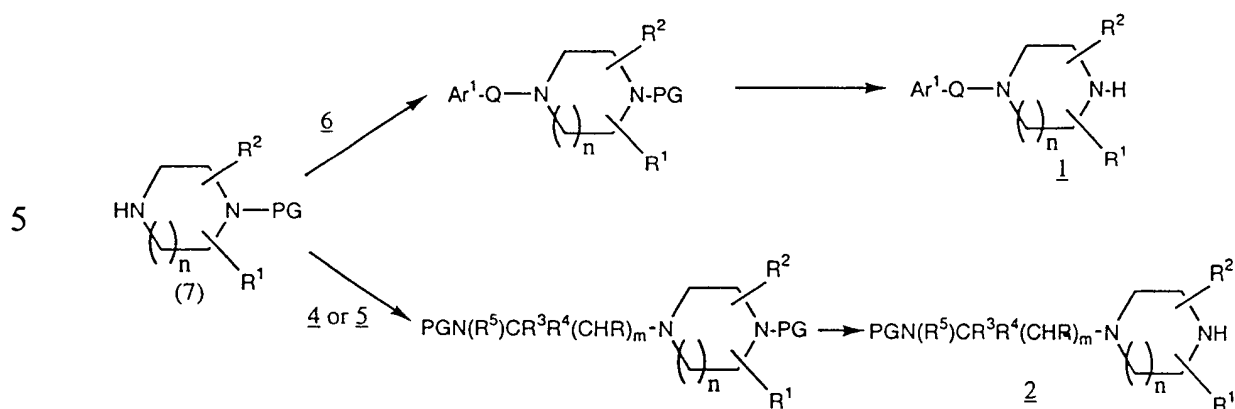
- 20 其中 Q 是被酰氨基基团间隔的亚烷基链和 J 是卤素或磺酰氧基基团的式 6 化合物可按照 U.S.P.4,880,808 中所述的方法制备。

式 3 化合物转化成式 IIa 化合物

- 在步骤 2 中，通过除去氨基保护基团可将步骤 1 中通过方法(a)或(b)形成的 N-保护的氨基烷基衍生物 3 转化成式 IIa 化合物。所用的反应条件取决于保护基团的性质。例如，如果保护基团是叔丁氧羰基，可在酸性水解反应条件下除去；但是如果保护基团是苄基，就要在催化氢化反应条件下除去。

如果需要，其中 R^5 不是氢的式 IIa 化合物可按下面的方法制备：在流程 A 方法(a)所述的反应条件下，将 R^5 是氢的相应式 IIa 化合物用烷基化试剂 R^5Y 进行烷基化，其中 Y 在烷基化条件下是离去基团。

- 30 式 1 和 2 化合物按照下述方法制备：在上述方法(a)的反应条件下，使式 7 的哌嗪或高哌嗪分别与式 6 或 4 或 5 反应，接着除去氨基保护基团。



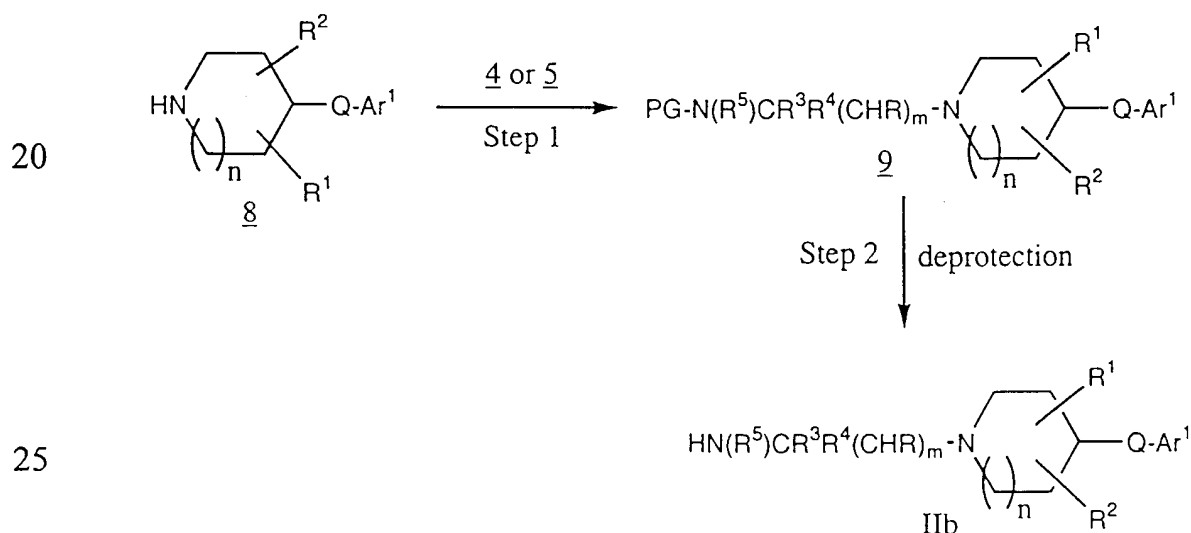
诸如哌嗪、2或3甲基哌嗪、高哌嗪的式7的哌嗪和高哌嗪可以买到。

10 式7的哌嗪也可以按照欧洲专利公开号 0,068,544 和 U.S.P.3,267,104 中所述的方法制备。实施例1、5和7详细描述了用此方法合成其中 $n = 1$ 的式1化合物。

式IIb化合物的制备

15 其中 m 至少为1和 n 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Q 和 Ar^1 如在发明概述中定义的式IIb化合物可以其中 n 各自是0、1或2的式8化合物为原料按照下述流程B所述制备：

流程B



一般来说，式IIb的氨基烷基衍生物可按下述方法制备：使式8化合物与式4或5化合物(参见流程A)反应得到式9的N-保护氨基烷基衍生物，接着除去氨基保护基团。将式8化合物转化成IIb式化合物的反应在上述流程A方法(a)所述的反应条件下进行。

其中 n 是0、1或2的式8化合物可用已知方法分别由适当的N-保护

吡咯烷酮、哌啶酮或 4 - 酮基 - 八氢吡庚因制备。该方法一些实例描述如下:

- (i) 其中 n 是 0 或 1 和 Q 是亚烷基链的式 8 化合物通过下述方法制备:
使适当的 N - 保护 - 3 - 吡咯烷酮或 N - 保护 - 4 - 哌啶酮分别与维梯希试剂 $\text{Br}^-(\text{Ph})_3\text{P}^+ - \text{亚烷基} - \text{Ar}^1$ 反应得到烯烃中间体, 还原烯键, 接着除去 N - 保护基团得到式 8 化合物。

4 - 羟基哌啶、3 - 吡咯烷醇、3 - 吡咯烷酮和 4 - 哌啶酮可以买到。
4 - 酮基 - 八氢吡庚因可以 2,4 - 二酮 - N - 苄基六氢吡庚因(参见 Hong Hu G.和 Erik Jagdmann Jr., Tet. Lett., 36(2), 3659 - 62(1995))为原料用已知方法制备。

- 10 实施例 3 和 4 详细描述了用此方法合成式 IIb 化合物。

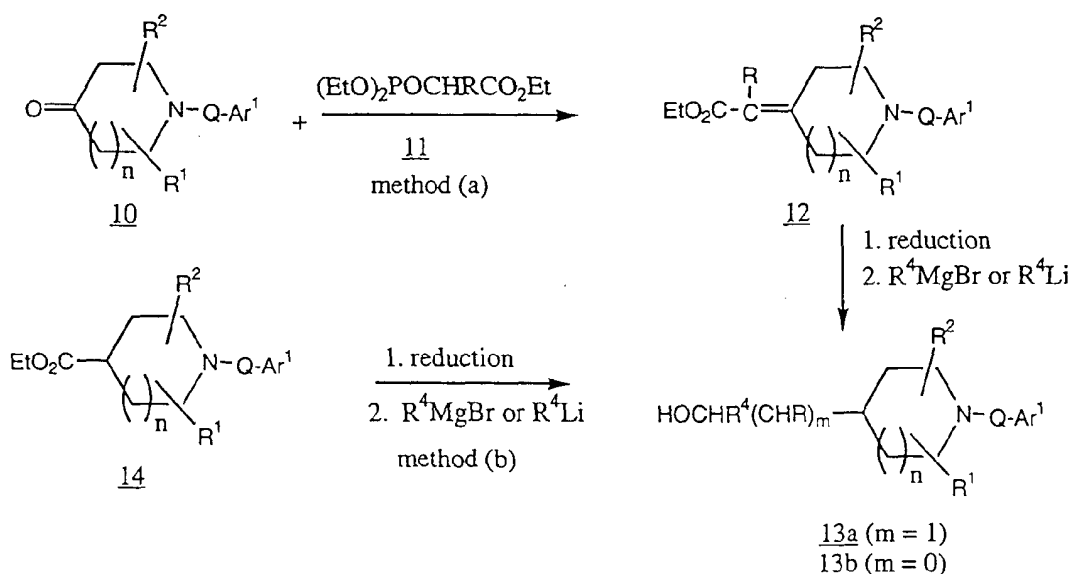
式 IIc 化合物的制备

其中 m 是 0 或 1, R^3 是氢和 n 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 Q 和 Ar^1 如在发明概述中定义的式 IIc 化合物可分别以式 14 或 10 化合物为原料, 按照下述流程 C 所述制备:

15

流程 C

20



25

30

m 是 1 的式 IIc 化合物可如方法(a)所述制备: 使式 10 化合物与式 11 的
 膦酸酯叶立德在维梯希反应条件下反应, 即在有强非亲核碱(如氢氧化钠, 氯化
 钠, 等)和适当的质子惰性有机溶剂(如四氢呋喃等)存在下进行反应得到式 12
 5 的 α , β - 不饱和酯; 通过先将 12 转化成醛, 接着再用有机金属试剂如各
 自为式 $R^4 \text{MgBr}$ 或 $R^4 \text{Li}$ 的格利雅试剂或有机锂试剂进行处理而将式 12 的
 α , β - 不饱和酯转化相应的醇衍生物 13a($m = 1$)。在氢化反应条件下还原
 双键, 以及用适当的还原剂如 $\text{DIBAL} - \text{H}^\circ$ 将酯基还原为醛基。然后通过将
 醇基氧化成酮基, 再在还原氨化的反应条件下用式 $\text{NH}(R^5)$ 的胺进行处理, 从
 10 而将醇 13a 转化成 IIc 式化合物。氧化反应在适当的质子惰性溶剂如二甲基
 甲酰胺等之中, 用适当的氧化剂如重铬酸吡啶鎓盐来完成。

m 是 0 的式 IIc 化合物可以式 14 化合物为原料按方法(b)所述制备: 通
 过把酯基还原成醛接着用适当的有机金属试剂进行处理使式 14 化合物转化
 成相应的醇衍生物 13b($m = 0$); 然后应用上述反应条件, 经过氧化和还原氨
 15 化步骤将化合物 13b 转化成 m 为 0 的化合物 IIc。m 是 0 的式 IIc 化合物还
 可以按照 PCT 申请公开 WO 92/12128 所述的方法制备。

其中 n 是 0、1 或 2 的式 10 化合物可在流程 A 方法(a)(2)所述的烷基化
 条件下, 用式 $\text{Ar}^1 - \text{Q} - \text{Y}$ (其中 Y 是离去基团) 的化合物将 3 - 吡咯烷酮、
 4 - 哌啶酮或 4 - 酮基 - 八氢吡啶因各自 N - 烷基化来制备。

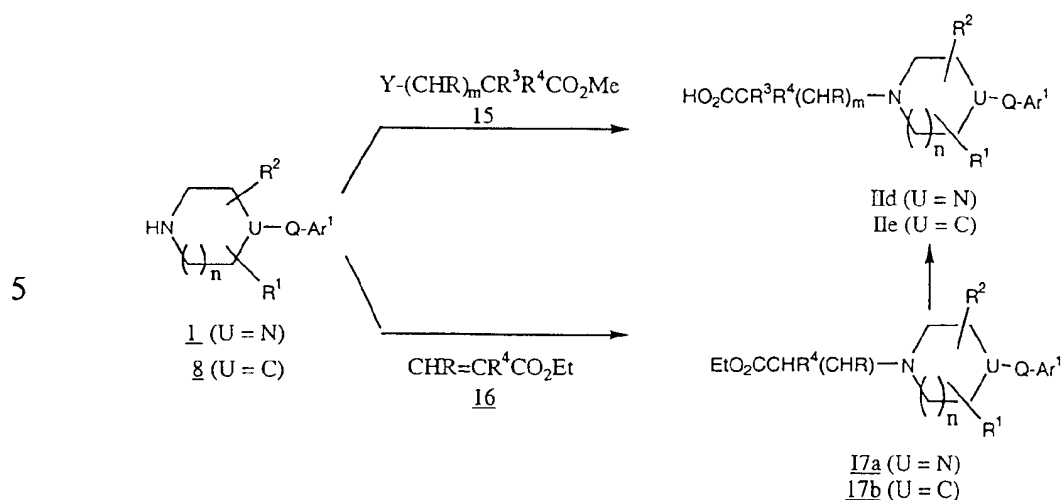
20 式 14 化合物($n = 1$)可在流程 A 方法(a)所述的烷基化条件下, 用式 Ar^1
 $- \text{Q} - \text{Y}$ (其中 Y 是离去基团) 的化合物将异(3 - 哌啶甲酸)乙酯(ethyl
 isonipecotate)烷基化来制备。

实施例 9 和 10 分别详细描述了 m 是 0 或 1 的式 IIc 化合物的合成。

式 II d 和 II e 化合物的制备

25 其中 m、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Q 和 Ar^1 如在发明概述中定义的式
 II d(U = N)和 II e(U = C)的羧基烷基衍生物可分别以式 1 或 8 化合物为原料,
 按照下述流程 D 所述制备:

流程 D



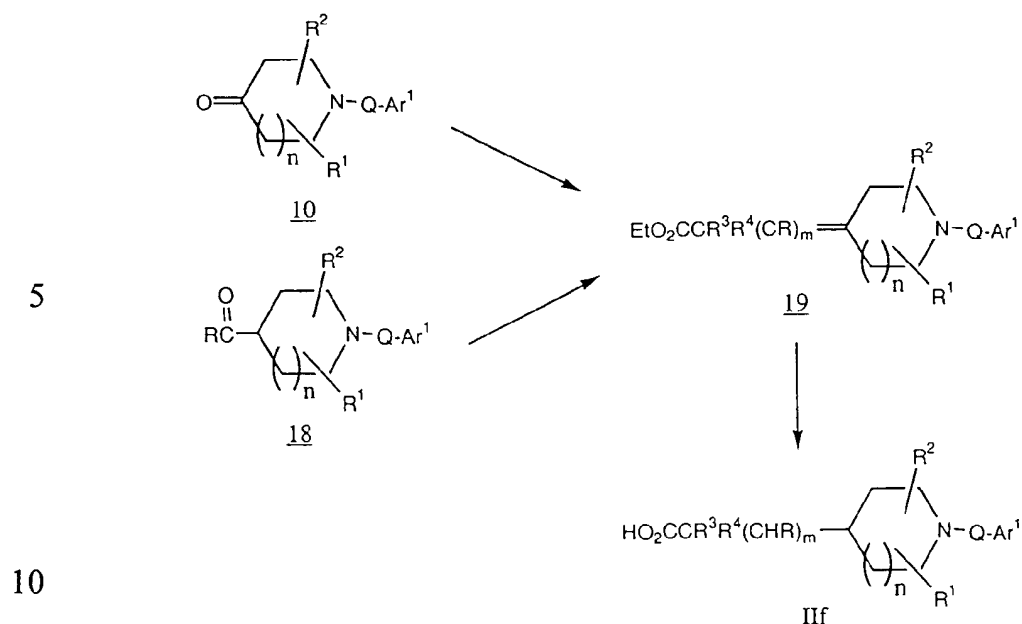
- 如上所示，式 IIId 和 IIe 的羧基衍生物可按下述方法制备：使式 1 或 8 化合物与其中 Y 为卤素或磺酰氧基的式 15 烷基化试剂反应，接着水解酯基。烷基化反应在上文所述的反应条件下(参见流程 A，方法(a))进行。酯基的水解在含水碱(如氢氧化钠，氢氧化锂，等)存在下，于醇类有机溶剂如甲醇、乙醇等之中进行。反应在室温或在加热的情况下进行。另外，其中 R³ 是氢的式 IIId 和 IIe 的羧基乙基衍生物可按下述方法制备：使式 1 或 8 化合物与式 16 的 α，β - 不饱和酯在迈克尔加成反应反应条件下反应，分别得到式 17a 或 17b 的 3 - 丙酸酯衍生物，所述迈克尔加成反应反应条件即是在适当的碱如甲醇盐存在下，于质子有机溶剂(例如甲醇，乙醇，等)中进行。然后分别将 17a 或 17b 的酯基水解，分别得到 R³ 是氢的式 IIId 和 IIe 的羧基乙基衍生物。

- 式 1 或 8 化合物可分别按前文流程 A 和 B 所述制备。式 15 和 16 化合物或者可以购买，或者可按本领域已知的方法制备。例如，卤代酸和 α，β - 不饱和酯如 2 - 溴 - 2 - 甲基丙酸甲酯、2 - 溴丙酸甲酯、3 - 溴 - 2 - 甲基丙酸甲酯、α - 溴苯基乙酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯可以买到。实施例 6 详细描述了按此方法进行的式 IIId 的羧乙基哌嗪的合成。

式 IIIf 化合物的制备

- 其中 n、m、R¹、R²、R³、R⁴、Q 和 Ar¹ 如在发明概述中定义的式 IIIf 的羧基烷基衍生物可分别以式 10 或 18 化合物为原料，按照下述流程 E 所述制备：

流程 E



式 II f 的羧基烷基衍生物可按下述方法制备: 使式 10 或 18 化合物与式 $\text{Br} - (\text{Ph}_3\text{P})(\text{CHR})_m\text{CR}^3\text{R}^4\text{CO}_2\text{Et}$ 的维梯希试剂反应, 接着如前所述, 还原双键和把得到的不饱和酯 19 的酯基水解成为酸。另外, 式 II f 化合物也可以由化合物 18 (其中 R 是氢或烷基), 按照流程 A, 方法(a)中合成 X 是羧基的化合物 4 所述的反应步骤制备。

式 18 化合物可以由化合物 14 按照本领域已知的方法制备。

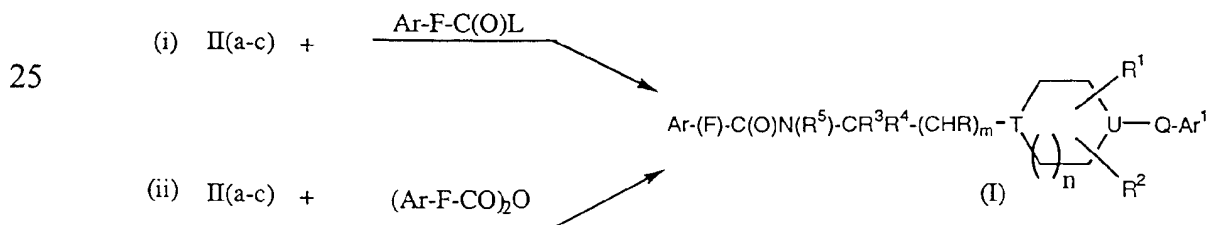
式 II(d - f)化合物用于合成其中 E 是反向的酰胺, 即 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 的式(I)化合物。

由式 II(a - f)化合物合成式(I)化合物

20 式(I)化合物可以式 II(a - f)化合物为原料, 按照下述流程 F - J 所述制备。

其中 E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 的式(I)化合物以下列流程所述制备:

流程 F



其中 E 是酰胺基团的式(I)化合物可按下述方法之一制备:

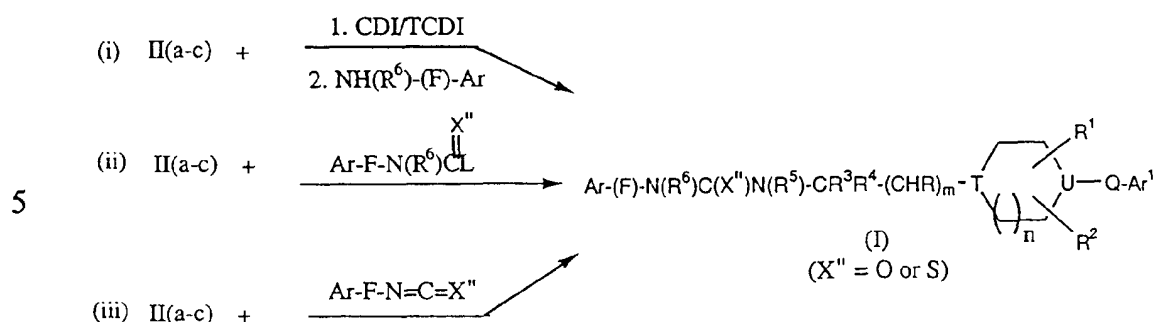
30 (i) 使式 II(a - c)化合物与酰化试剂 $\text{Ar} - \text{F} - \text{C}(\text{O})\text{L}$ 在酰化条件下反应, 所述酰化剂中的 L 是离去基团, 如卤素(特别是氯或溴)或咪唑烷

(imidazolid), 适当的反应溶剂包括质子惰性极性溶剂(如二氯甲烷, THF, 二噁烷, 等)。当使用酰基卤为酰化剂时, 反应在非亲核有机碱(如三乙胺或吡啶, 优选吡啶)存在下进行; 或

5 (ii) 使式 II(a - c)化合物与酸酐反应。适当的反应溶剂是四氢呋喃, 二噁烷等。实施例 1、3、4、5 和 10 详细地描述了式 IIa 和 IIb 化合物转化成其中的 n 是 1 和 E 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 的式(I)的反应。

其中 E 是 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)-$ 的式(I)化合物按照下述流程 G 所述制备:

流程 G



其中 E 是脲或硫脲基团的式(I)化合物可按下述方法之一制备:

10 (i) 使式 II(a - c) 化合物与活化试剂如羰基二咪唑/硫代羰基二咪唑反应, 然后用一级或二级胺将咪唑基团进行亲核取代, 反应在室温下进行。适当的反应溶剂包括极性有机溶剂(例如四氢呋喃, 二噁烷等);

(ii) 使式 II(a - c) 化合物与氨基甲酰基/硫代氨基甲酰基卤化物反应, 反应在非亲核有机碱存在下进行。适当的反应溶剂包括二氯甲烷、1,2 - 二氯乙烷、四氢呋喃或吡啶; 或

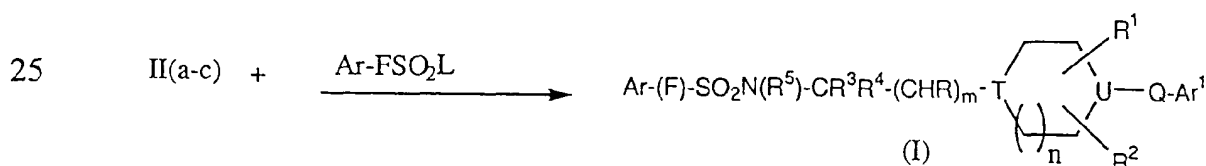
15 (iii) 使式 II(a - c) 化合物与异氰酸酯/硫代异氰酸酯在质子惰性有机溶剂(苯、四氢呋喃、二甲基甲酰胺等)中反应。

实施例 2 和 8 详细地描述了式 IIa 化合物转化成其中的 n 是 1 和 E 是 -NHC(O)NH - 或 -N(R⁶)C(S)N(R⁵)- 的式(I)化合物的反应。实施例 9 详细地

20 描述了 m 是 0 的式 IIc 化合物转化成其中 E 是 -NHC(O)NH - 的式(I)化合物的反应。

其中 E 是 -SO₂N(R⁵)- 的式(I)化合物按照下述流程 H 所述制备:

流程 H



其中 E 是磺酰氨基基团的式(I)化合物可按下述方法制备: 使式 II(a - c) 化合物与磺酰卤反应, 使用流程 F 方法(i)所述的反应条件。磺酰卤可以买到,

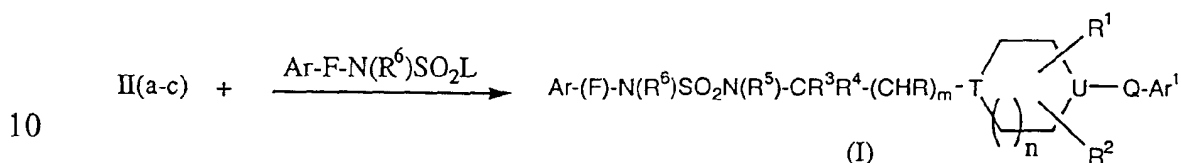
30 或者也可以按照例如下述文献所述的方法制备: (1)Langer, R.F.; Can.J.Chem., 61, 1583 - 1592(1983); (1)Aveta,R.等人; Gazetta Chimica Italiana., 116 - ,

649 - 652(1986); (3) King, J.F.和 Hillhouse, J.H.; Can.J.Chem., 54 , 498(1976); 和(4)Szymonifka, M.J.和 Heck, J.V.; Tet.Lett.; 30, 2869 - 2872(1989)。

实施例 7 详细地描述了式 IIa 化合物转化成其中的 n 是 1 和 E 是 - N(R⁶)SO₂ - 的式(I)化合物的反应。

其中 E 是 - N(R⁶)SO₂N(R⁵) - 的式(I)化合物按照下述流程 I 所述制备:

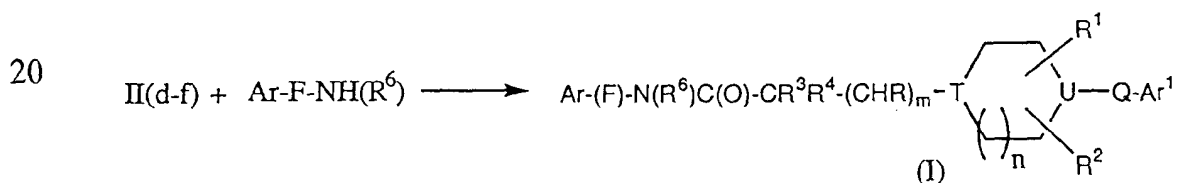
流程 I



其中 E 是氨基磺酰基基团的式(I)化合物可按下述方法制备: 使式 II(a - c) 化合物与氨基磺酰卤化物反应, 使用流程 E 方法(i)所述的反应条件。氨基磺酰卤化物可以买到, 或者也可以按照例如下述文献描述的方法制备: Graf, R; 德国专利 931225(1952)和 Catt,J.D.和 Matler, W.L.; J.Org.Chem., 39, 566 - 568(1974)。

其中 E 是 - N(R⁶)C(O) - 的式(I)化合物按照下述流程 J 所述制备:

流程 J



其中 E 是反转的磺胺基团的式(I)化合物可按下述方法制备: 使式 II(d - f)化合物与胺在适当的偶合剂(例如 N,N - 二环己基碳化二亚胺, 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺, 等)存在下, 于适当的有机溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺等之中进行反应。实施例 6 详细地描述了将式 II d 化合物转化成其中的 n 是 1 和 E 是或 - NHC(O) - 的式(I)化合物的反应。

本发明化合物是 CCR - 3 受体拮抗剂, 能够抑制由 CCR - 3 趋化因子如 RANTES、eotaxin、MCP - 2、MCP - 3 和 MCP - 4 引起的嗜伊红粒细胞的集聚。本发明化合物和含有该化合物的组合物用于治疗嗜伊红粒细

胞诱导的疾病,例如炎症或过敏性疾病,包括呼吸道过敏性疾病如哮喘、过敏性鼻炎、过敏性肺疾病、过敏性肺炎、嗜伊红肺炎(如慢性嗜伊红肺炎);炎性肠疾病(如 Crohn 症和溃疡性结肠炎);以及牛皮癣和炎性皮肤病如皮炎和湿疹。

- 5 本发明化合物的 CCR - 3 拮抗活性通过体外试验例如实施例 15、16 和 17 中详细描述的结合和趋化性试验来测定。实施例 18 中详细描述了 Balb/c 小鼠模型中卵清蛋白诱导的哮喘的体内试验。

一般来说,本发明化合物可以是具有类似作用的药剂的任何可接受的给药形式,以治疗有效量给药。本发明化合物即活性成分的实际用量,取决于
10 多种因素,例如所治疗疾病的严重程度、患者的年龄和健康情况、所用化合物的效力、给药的途径和形式,以及其它因素。

式(I)化合物治疗有效量的范围是对每公斤体重,每天接受大约 0.05 - 20mg/kg/天;优选大约 0.1 - 10mg/kg/天。所以,对一个 70 公斤的人给药,最优选的剂量范围是大约为每天 7mg 至 0.7g。

- 15 通常,本发明化合物以药物组合物的形式通过下述途径之一给药:口服、吸入(例如鼻内吸入或口内吸入)或肠胃外给药(例如肌内、静脉内或皮下)。优选的用药方式是以常规的日剂量口服,可以根据疾病痛苦的程度进行调节。组合物的形式可以是片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉剂、缓释剂、溶液、悬浮剂、酏剂或任何其它合适形式的组合物。本发明化合物另一个优选
20 的用药方式是吸入。这是治疗吸呼吸道疾病如哮喘和其它类似的或有关的吸呼吸道疾病时给吸呼吸道直接释放治疗剂的有效形式(参见 USP 5,607,915)。

制剂形式的选择取决于多种因素,例如给药的模式和药用物质的生物利用率。化合物通过吸入释放时可以制成液体的溶液或悬浮液,气雾剂推进剂或干粉,并装入适当的分液器给药。有三种形式的吸入药物装置:雾化吸入
25 器、计量吸入器(MDI)和干粉吸入器(DPI)。雾化吸入器能产生高速的气流,从而将治疗剂(已被制成液体形式)象雾一样喷出,而进入患者的吸呼吸道。MDI 典型的是装有压缩空气的制剂。实际上,该装置用压缩空气释放出一定数量的治疗剂,因此而提供了一种能给出一定剂量药物的可靠方法。DPI 以
30 游离流动粉剂的形式给出治疗剂,在患者呼吸时,可通过该装置将上述游离流动粉剂分散于患者的吸呼吸道气流中。为了能形成游离流动粉剂,将治疗剂与赋形剂如乳糖一起配制。将一定剂量的治疗剂储存为胶囊形式,并以各自

的实际剂量给予患者。最近,对具有较低生物利用率的药物给药的形式有了很大的发展,这是基于通过增加表面积,即减小颗粒的大小可以提高生物利用率的原理。例如,USP 4,107,288 提到了颗粒大小范围为 10 - 1000nm 的药物制剂,该制剂是将活性物质负载于大分子的交联基质上。USP 5,145,684 描述了药物制剂的生产方法,该方法是在表面改进剂的存在下,将药物粉碎成 nm 级的颗粒(平均颗粒大小为 400nm),然后将分散于液体介质而得到具有显著提高的生物利用率的药物制剂。

通常,组合物中包括了与至少一种药学上可接受的赋形剂结合的式(I)化合物。可接受的赋形剂是无毒的,有利与给药的,并且对式(I)化合物的治疗作用没有相反作用的。这些赋形剂可以是任何固体、液体、半固体,或者,对本领域熟练技术人员而言,在气雾剂组合物的情况下可以使用气体赋形剂。

固体药用赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、谷物、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、干的脱脂奶,等等。液体和半固体的赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油,包括矿物油、动物油、植物油或合成的物质,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体,特别是用于注射溶液的液体载体包括水、盐水、含水的葡萄糖和二醇类。

在气雾剂形式中要分散本发明化合物可使用压缩气体。为此目的,适用的惰性气体是氮气、二氧化碳等。

在 Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W.Martin 编辑 (Mack Publishing Company 出版,第 18 版,1990)中描述了其它适当的药用赋形剂及其制剂。

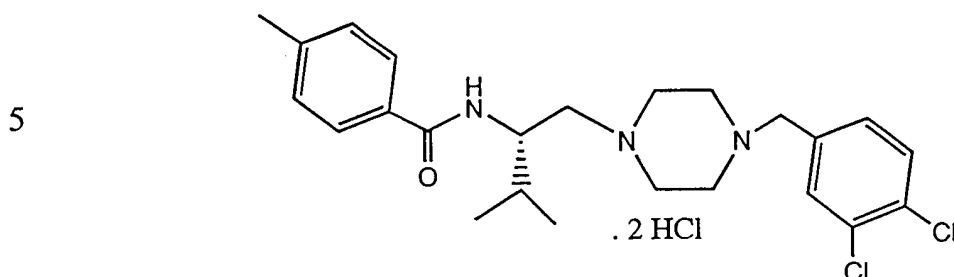
制剂中本发明化合物的量可在本领域熟练技术人员所知的范围内变化。具体地说,以重量百分数(wt %)计,制剂中可含有占总量大约 0.01 - 99.99 % 的式(I)化合物,以及与之相平衡的一种或多种药用赋形剂。优选的所含化合物的量大约为 1 - 80 %。含有式(I)化合物的有代表性的药物制剂如实施例 14 所述。

实施例

合成实施例

实施例 1

N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成



步骤 1

- 10 在 30 分钟内将 3,4 - 二氯苄基溴(35.20g, 150mmol)加入 N - (叔丁氧羰基)哌嗪(24.84g, 130mmol)和三乙胺(20.91ml, 150mmol)的氯仿(100ml)溶液中, 1 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 通过加入 1N 盐酸水溶液使产物以盐酸盐的形式沉淀出来。过滤出固体沉淀物, 用水洗涤并悬浮于乙酸乙酯之中。加入两份 1N 氢氧化钠水溶液, 将游离胺萃取到乙酸乙酯中。分
- 15 离有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩后得到 1 - (叔丁氧羰基) - 4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪(45g)。

步骤 2

- 将三氟乙酸(75ml, 974mmol)加入 1 - (叔丁氧羰基) - 4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪(45g, 130mmol)的氯仿(75ml)溶液中, 反应混合物于室温搅拌 1 小时
- 20 后, 用氢氧化钠溶液使其成为碱性。产品用乙酸乙酯萃取, 有机层用碳酸氢钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩后得到 1 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪(35.8g)固体。

步骤 3

- 将 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺(5.08g, 26.5mmol)加入
- 25 1 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪(5g, 20.4mmol)和 L - Boc - 缬氨酸(5.76g, 26.5mmol)的二氯甲烷溶液中。2 小时后, 产品用乙酸乙酯萃取, 有机层用碳酸氢钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和真空浓缩, 柱色谱纯化, 以己烷/乙酸乙酯(1: 1)为洗脱液, 得到 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基羰基] - N - (叔丁氧羰基) - 2 - 甲基丙基胺(5.46g)泡沫。

- 30 步骤 4

将 1N 乙醚化的盐酸溶液(80ml, 80mmol)加入 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二

氯苄基)哌嗪-1-基羰基]-N-(叔丁氧羰基)-2-甲基丙基胺(4.28g, 9.64mmol)的甲醇(50ml)溶液中,把反应混合物加热至 70 °C。2.5 小时后,浓缩反应混合物,将固体悬浮于乙醚中,过滤后得到 1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基羰基]-2-甲基丙基胺的二盐酸盐。将该产品溶于水,用三乙胺(4.0ml, 28.9mmol)处理,游离碱用乙酸乙酯萃取,乙酸乙酯层用硫酸镁干燥,过滤和浓缩,得到 1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基羰基]-2-甲基丙基胺(3.2g)游离碱。

步骤 5

将 1.0M 二硼烷的四氢呋喃溶液(65.2ml, 65.2mmol)加入 1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基羰基]-2-甲基丙基胺(3.2g, 9.3mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液。混合物在氮气气氛中回流加热 2 小时后真空浓缩。将残余物溶于甲醇,用 6N 盐酸溶液(50ml)酸化,然后再加热至 70 °C。加热 1 小时后,冷却反应混合物,用氢氧化钠溶液碱化,产物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用碳酸氢钠溶液洗涤,硫酸镁干燥,过滤和浓缩,得到 1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基胺(3.53g)的油。

步骤 6

在氮气气氛中将对甲基苯甲酰氯(0.48ml, 3.63mmol)加入 1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基胺(1g, 3.0mmol)和三乙胺(0.633g, 4.54mmol)的二氯甲烷溶液。1 小时后,产物用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠溶液洗涤,硫酸镁干燥,过滤和真空浓缩,柱色谱纯化,以己烷/乙酸乙酯(1:2)为洗脱液,得到 N-{1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺(1.2g)的油。将此游离碱溶于乙醚,加入 3.5 当量的 1N 乙醚化 HCl 溶液(10.7ml),过滤得到的固体给出 N-{1-(S)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺(1.2g)的二盐酸盐, mp227.8 - 228.9 °C。

1. 按照上述实施例 1, 步骤 1 - 4 所述进行,但是在步骤 3 中用 DL - Boc - 缬氨酸代替 L - Boc - 缬氨酸,得到 1-(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基羰基]-2-甲基丙基胺,将其还原(步骤 5)和与 3,4-亚甲基二氧基苯甲酰氯反应(步骤 6),得到 N-{1-(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙基}-3,4-亚甲基二氧基苯甲酰胺。

2. 按照上述实施例 1, 步骤 1 - 4 所述进行,但是在步骤 3 中用 L -

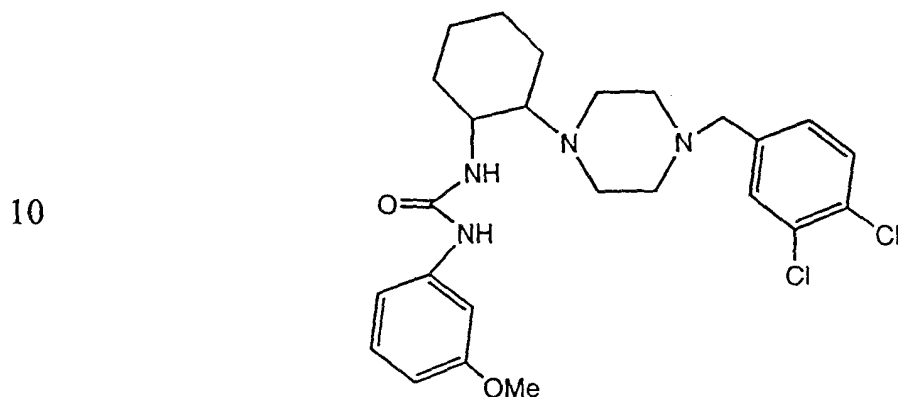
Boc - 叔亮氨酸(由 Fluka 购得)代替 L - Boc - 缬氨酸, 得到 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基羰基] - 2, 2 - 二甲基丙基胺, 将其还原, 得到 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2,2 - 二甲基丙基胺(步骤 5), 然后与下述化合物反应:

- 5 4 - 甲磺酰基苯甲酰氯;
 4 - 乙酰氧基苯甲酰氯;
 4 - N,N - 二甲氨基苯甲酰氯;
 5 - 甲基 - 2 - 噻吩甲酰氯; 和
 4 - 甲基苯甲酰氯; 按照上述步骤 5 和 6 所述方法得到
- 10 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2,2 - 二甲基丙基 } - 4 - 甲磺酰基甲酰胺二盐酸盐, mm 190 - 191 °C;
 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2,2 - 二甲基丙基 } - 4 - 乙氧基苯甲酰胺二盐酸盐, mp 241 - 242 °C
 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2,2 - 二甲基丙基 } - 4 - N,N - 二甲氨基苯甲酰胺二盐酸盐, mp 101.5 - 105 °C;
- 15 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2,2 - 二甲基丙基 } - 5 - 甲基 - 2 - 噻吩甲酰胺二盐酸盐, mp 249 - 253 °C; 和
 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基 } - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐。
- 20 3. 按照上述实施例 1, 步骤 1 - 4 所述进行, 但是在步骤 3 中用 DL - Boc - 叔亮氨酸代替 L - Boc - 缬氨酸, 得到 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基羰基] - 2, 2 - 二甲基丙基胺, 将其还原得到 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2,2 - 二甲基丙基胺(步骤 5), 然后与下述化合物反应:
- 25 3 - 氟基苯甲酰氯; 和
 3,4 - 二氟苯甲酰氯; 分别得到
 N - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基 } - 3 - 氟基苯甲酰胺; 和
 N - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基 } - 3, 4 - 二氟苯甲酰胺。
- 30 4. 按照上述实施例 1, 但在步骤 1 中用 3 - 甲基 - N - (叔丁氧羰基)

哌嗪代替 N-(叔丁氧羰基)哌嗪, 在步骤 3 中用 DL-Boc-缬氨酸代替 L-Boc-缬氨酸, 得到 N-{1-(RS)-(3-甲基-4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基)-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺二盐酸盐。

实施例 2

- 5 1-{2-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基]环己基}-3-(3-甲氧基苯基)脲的合成



步骤 1

- 15 在氮气氛围中将 1-硝基环己烷(311mg, 2.45mmol)、二氯苄基哌嗪[如实施例 1 所述制备](600mg, 2.45mmol)和三乙胺(512 μ l, 3.68mmol)在二氯甲烷(10ml)中的混合物于室温搅拌 17 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 和真空浓缩。残余物用色谱纯化, 以己烷/乙酸乙酯(2: 1)为洗脱液, 得到 1-(3,4-二氯苄基)-4-(2-硝基环己基)哌嗪(461mg)的油。
- 20

步骤 2

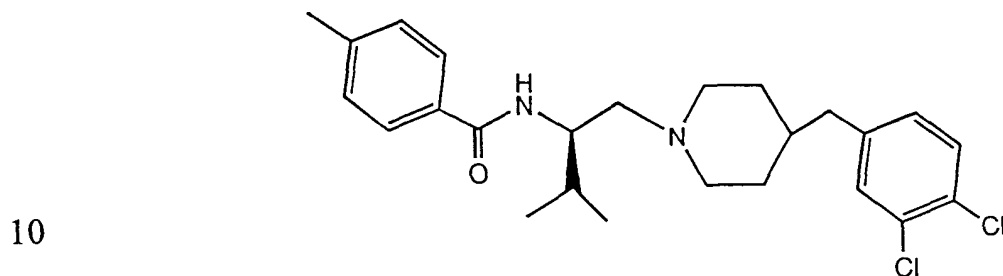
- 将氧化铂(IV)(150mg, 0.07mmol)加入 1-(3,4-二氯苄基)-4-(2-硝基环己基)哌嗪(187mg, 0.50mmol)的冰乙酸(5ml)溶液中, 反应混合物于氢气氛围中, 于室温搅拌 16 小时。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物, 用 15% 氢氧化钠溶液使过滤成为碱性, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机层用硫酸镁干燥、过滤和真空浓缩, 得到 1-(3,4-二氯苄基)-4-(2-氨基环己基)哌嗪(119mg)的油。
- 25

- 将 1-(3,4-二氯苄基)-4-(2-氨基环己基)哌嗪(100mg, 0.29mmol)和 3-甲氧基苯基异氰酸酯(38 μ l, 0.29mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液于室温下进行搅拌, 17 小时后, 产物用乙酸乙酯稀释, 碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 柱色谱纯化, 以二氯甲烷/甲醇(97: 3)为洗脱液, 得
- 30

到 1 - { 2 - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基]环己基} - 3 - (3 - 甲氧基苄基)脲(64mg)的油, 由反式非对映体组成。

实施例 3

N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺的合成



步骤 1

在氩气氛中将正丁基锂(43.2ml, 2M, 戊烷中, 108mmol)缓慢加入冰冷却的 3,4 - 二氯苄基溴化三苯膦(54g, 108mmol)[将当量的 3,4 - 二氯苄基溴和三苯膦在 65 °C, 于无水 THF 中搅拌过夜制备]于无水 THF(500ml)的悬浮液。15 分钟后, 使反应混合物温热至室温, 再搅拌 2 小时。向其中加入 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 哌啶酮(21.42g, 108mmol)并继续搅拌过夜。加入己烷(2L), 搅拌反应, 然后过滤。将滤液真空浓缩得到 41.8g 橙色胶体。用 0.5kg 闪蒸级(flash grade)硅胶进行柱色谱纯化, 以 70 % 二氯甲烷/己烷 - 100 % 二氯甲烷进行梯度洗脱, 接着再用 1 % 甲醇/二氯甲烷 - 5 % 甲醇/二氯甲烷进行梯度洗脱, 得到 1 - (叔丁氧羰基) - 4 - (3,4 - 二氯亚苄基)哌啶(29g), 为浅褐色油。

步骤 2

将氧化铂(0.3g)加入 1 - (叔丁氧羰基) - 4 - (3,4 - 二氯亚苄基)哌啶(29g, 84.7mmol)的二氯甲烷(500ml)溶液中, 混合物于氩气氛中搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物, 浓缩滤液得到 1 - (叔丁氧羰基) - 4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶(30g), 为褐色油。

步骤 3

将三氟乙酸(50ml)加入 1 - (叔丁氧羰基) - 4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶(24g, 69.7mmol)的二氯甲烷(150ml)溶液, 搅拌反应混合物 1 小时。减压除去溶剂, 接着加入乙酸乙酯(200ml), 得到的混合物用 1N 氢氧化钠溶液使其

成为碱性。分离有机层，硫酸镁干燥，和减压除去溶剂后得到 4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶(17.1g)，为浅棕色固体。

步骤 4

将 L - Boc - 缬氨酸(1.3g, 5.98mmol)和 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺(1.15g, 5.98mmol)加入 4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶(1.12g, 4.57mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中，反应混合物于氩气氛中在室温搅拌。3 小时后，减压除去溶剂，加水(10ml)和乙酸乙酯(25ml)。分离有机层，硫酸镁干燥，减压浓缩，柱色谱纯化，以 15 - 20 % 乙酸乙酯/己烷为洗脱液，得到 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基羰基] - N - (叔丁氧羰基) - 2 - 甲基丙基胺(1.89g)，为胶状泡沫。

步骤 5

室温下，在 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基羰基] - N - (叔丁氧羰基) - 2 - 甲基丙基胺(5.9g, 13.2mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入三氟乙酸(30ml)，4 小时后，浓缩反应混合物，残余物和乙酸乙酯(200ml)和水(100ml)一起搅拌，同时用 15 % 氢氧化钠水溶液将 pH 调节至 8。分离有机层，水层用乙酸乙酯萃取二次。合并的有机部分用硫酸镁干燥，过滤和真空浓缩，得到 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基羰基] - 2 - 甲基丙基胺(4.53g)，为无色胶体。

步骤 6

在 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基羰基] - 2 - 甲基丙基胺(4.53g, 13.3mmol)的无水四氢呋喃(100ml)溶液中加入二硼烷(92.4ml, 92.4mmol, 1M, THF 中)，反应混合物在氩气氛中于 65 °C 进行搅拌。3 小时后，在冰浴中冷却反应混合物，一边搅拌一边缓慢加入盐酸水溶液(60ml, 6N)。用旋转蒸发器(rotovap)浓缩反应混合物，于 100 °C 搅拌水溶液。1 小时后，将反应混合物冷却至 0 °C，缓慢加入氢氧化钾颗粒直到 pH8。溶液用乙酸乙酯(100ml)萃取二次，硫酸镁干燥和真空浓缩。将无色液体用快速色谱纯化，以含有 1 % NH₄OH 的 2.5 % - 10 % MeOH/CH₂Cl₂ 为洗脱液。将游离碱溶于无水乙醚，加入乙醚化的盐酸，得到 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基胺，为盐酸盐。

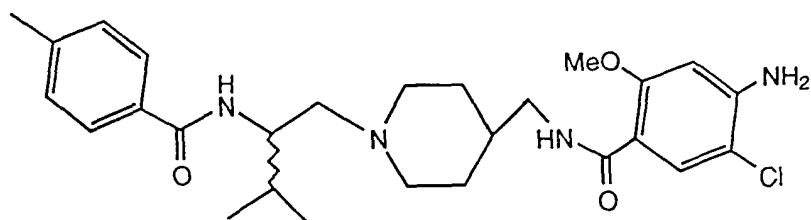
步骤 7

在氩气氛中，0 °C 下将对甲基苯甲酰氯(0.14ml, 1mmol)加入 1 - (S) - [4

- (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基胺(0.33g, 1mmol)无水吡啶(7ml)溶液, 在 0 °C 搅拌该溶液 30 分钟, 然后温热至室温。3 小时后, 减压浓缩反应混合物, 加水(10ml)。产物用乙酸乙酯萃取, 有机层用硫酸镁干燥, 真空浓缩。粗产物(0.5g)用色谱纯化, 以 1 % - 4 % 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 得到 N - { 1 - (S) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺(0.25g), 为部分固化的胶体。

实施例 4

N - { 1 - (RS) - [4 - (4 - 氨基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基羧基氨基甲基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺的合成



步骤 1

在 DL - 缬氨酸(valinol)(9.85g, 95mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入二异丙基乙胺(17.4ml, 134mmol), 把反应混合物冷却至 0 °C, 用对甲基苯甲酰氯(12.8ml, 91mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液进行处理, 使其温热至室温。搅拌 3 小时后, 加入过量的氢氧化钠水溶液, 并将反应物转移至分液漏斗中。分离出有机层, 用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥和真空浓缩, 色谱纯化, 先以含 25 % 乙酸乙酯的己烷, 再以含 50 % 乙酸乙酯的己烷为洗脱液, 得到 N - 对甲基苯甲酰基缬氨酸(18.04g)。

步骤 2

在惰性气氛中, 用注射器把二甲亚砜(2.2ml, 31mmol)缓慢地加入到搅拌着的 - 78 °C 草酰氯(15ml, 171mmol)的二氯甲烷(35ml)溶液中, 10 分钟后, 加入 N - 对苯甲酰基缬氨酸(6.0g, 29mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液, 继续搅拌 15 分钟。加入三乙胺(6ml, 389mmol), 使反应物温热至室温。1.5 小时后, 用含 50 % 乙酸乙酯的己烷稀释反应混合物, 并用水和盐水洗涤。通过硅胶塞过滤, 接着除去溶剂得到固体残余物。经色谱纯化, 先以含 20 % 乙酸乙酯的己烷, 再以含 33 % 乙酸乙酯的己烷为洗脱液, 得到 N - 对甲基苯甲酰基缬氨酸(3.6g)固体, 可在步骤 6 中使用。

步骤3

0℃下,把叔丁基羧基酸酐(6.69g, 30.6mmol)加入到4-(氨基甲基)哌啶(7g, 61.3mmol)的氯仿(40ml)溶液中,在3小时内使反应混合物温热至室温,然后再搅拌1.5小时。反应混合物用水洗涤,分离有机层,硫酸镁干燥,过滤和浓缩,得到N-叔丁氧基羧基-4-(氨基甲基)哌啶(6.55g),为淡黄色油。

步骤4

在4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸(2.0g, 9.91mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入1,1'-羧基二咪唑(1.61g, 9.91mmol),室温下搅拌5分钟后,加入N-叔丁氧基羧基-4-(氨基甲基)哌啶(1.77g, 8.26mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液,将反应混合物加热到55℃。23小时后,产物用乙酸乙酯萃取,有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤,硫酸镁干燥,过滤和浓缩,粗产物用快速色谱纯化,以2:1乙酸乙酯/己烷为洗脱液,得到N-叔丁氧基羧基-4-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基羧基-氨基甲基)哌啶(2.63g)的泡沫。

步骤5

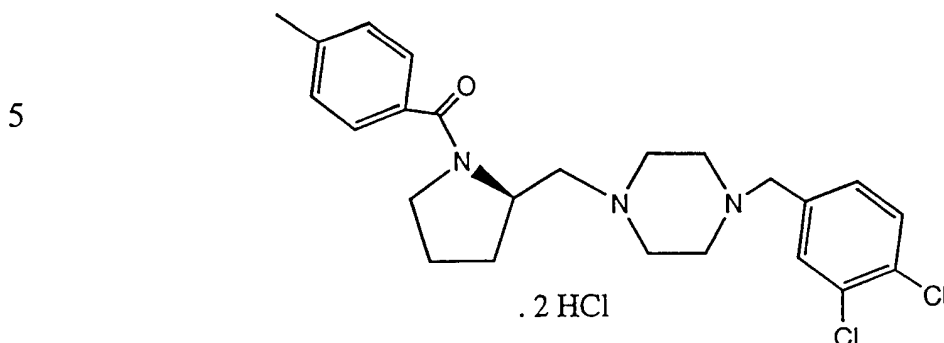
在N-叔丁氧基羧基-4-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基羧基氨基甲基)哌啶(500mg, 1.26mmol)的甲醇(30ml)溶液中加入醚化的1N盐酸溶液(12.6ml, 12.6mmol)。将该溶液在50℃加热,5分钟内反应混合物变成非均相,1.5小时后浓缩反应混合物得到白色固体,将该固体悬浮于乙醚,过滤后得到4-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基羧基-氨基甲基)哌啶的二盐酸盐(433mg)。

步骤6

室温下,在4-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基羧基氨基甲基)哌啶(304mg, 0.82mmol)和三乙胺(309 μl, 2.21mmol)于二氯甲烷(20ml)的非均相混合物中加入N-对甲基苯甲酰基缬氨酸(150mg, 0.68mmol)和三乙氧基硼氢化钠(216mg, 1.02mmol)。1小时后,反应混合物用乙酸乙酯稀释和用碳酸氢钠溶液洗涤,分离出有机层,硫酸镁干燥和真空浓缩。粗产物用快速色谱纯化,以97:3的二氯甲烷/甲醇洗脱液,得到N-{1-(RS)-[4-(4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯基羧基氨基甲基)哌啶-1-基甲基]-2-甲基丙基}-4-甲基苯甲酰胺(139mg)的泡沫。

实施例5

{ 1 - (4 - 甲基苯甲酰基) - 2(R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] } 吡咯烷二盐酸盐



10 步骤 1

在 N - BOC - D - 脯氨酸(1.51g, 7mmol)的二氯甲烷(12ml)溶液中加入 1 - 乙基 - 3 - (3' - 二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(1.03g, 7mmol), 于室温搅拌反应混合物。0.5 小时后, 加入 3,4 - 二氯苄基哌嗪(1.32g, 5.4mmol)[如实施例 1 所述制备], 继续搅拌 16 小时。然后加水使反应停止, 用碳酸氢钠溶液使之碱化并用乙酸乙酯萃取。分离出乙酸乙酯层, 用盐水洗涤, 硫酸镁干燥和浓缩, 快速色谱纯化, 以含 30 % 丙酮的二氯甲烷为洗脱液, 得到 2(R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基羰基] - N - (叔丁氧基羰基)吡咯烷(1.2g)的油。

步骤 2

20 在氮气气氛中, 把硼烷(15.8ml, 1.0M, THF 中)缓慢地滴加到 2(R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基羰基] - N - (叔丁氧基羰基)吡咯烷(1.0g, 2.26mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液中, 加热回流反应混合物。2 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并加入 6N 盐酸使反应停止。将反应混合物再加热回流 2 小时, 冷却至室温, 然后用 10 % 氢氧化钠水溶液碱化。产物用乙酸乙酯萃取, 分离出有机层, 用盐水洗涤, 硫酸镁干燥和浓缩, 柱色谱纯化, 以含 10 % 氢氧化铵的甲醇为洗脱液, 得到 2(R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基]吡咯烷(0.62g)的油。

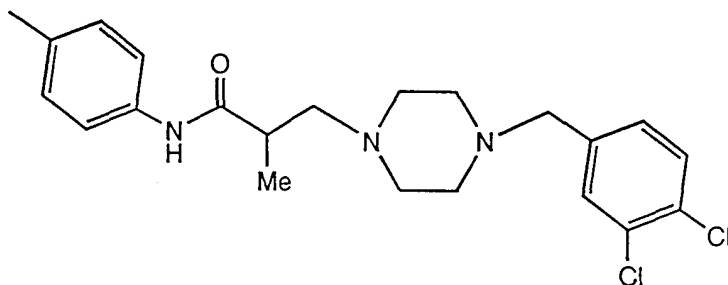
步骤 3

30 在 2(R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基]吡咯烷(0.25g, 0.76mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入三乙胺(0.19ml, 1.5mmol)和对甲基苯甲酰氯(0.11ml, 0.84mmol)。1 小时后, 加水使反应混合物停止反应, 产物

用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用盐水洗涤，硫酸镁干燥和浓缩。以含5%甲醇的二氯甲烷为洗脱液，TLC制备色谱得到0.245g {1-(4-甲基苯甲酰基)-2(R)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]}吡咯烷的油，将其转化成其盐酸盐，并在甲醇-乙酸乙酯混合物中重结晶得到 {1-(4-甲基苯甲酰基)-2(R)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]}吡咯烷二盐酸盐(0.18g)，为白色固体，m.p.249.6 - 250.1 °C。

实施例6

2(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-N-(4-甲基苯基)丙酰胺的合成



步骤1

将3,4-二氯苄基哌嗪(2.47g, 10.0mmol)、甲基丙烯酸甲酯(2.2ml, 21mmol)在和甲醇钠(49mg, 0.91mmol)于甲醇(20ml)中的混合物加热回流，27小时后，减压浓缩反应混合物得到淡黄色油(3.02g)。硅胶柱色谱纯化，以乙酸乙酯/己烷为洗脱液，得到2(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]丙酸甲酯(1.52g)，为淡黄色油。

步骤2

将2-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]丙酸甲酯(470mg, 1.36mmol)和氢氧化锂一水合物(185mg, 4.41mmol)溶于水(5ml)和甲醇(15ml)，在室温下搅拌。21小时后，减压除去溶剂，把得到的残余物溶于二氯甲烷和水的混合物，用1M HCl使水层成酸性(~ pH4)，分层，水相用几等份二氯甲烷萃取，合并的有机层用硫酸钠干燥和减压浓缩得到2(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]丙酸(444mg)，为淡黄色泡沫。

步骤3

在2-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]丙酸(609mg, 1.84mmol)对甲苯胺(219mg, 2.04mmol)和二甲氨基吡啶(22mg, 0.18mmol)的二氯甲烷

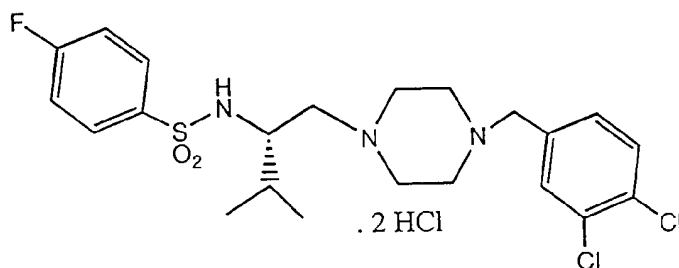
(20ml)溶液中加入 1 - 乙基 - 3 - (3' - 二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (388mg, 2.02mmol)。4 小时后, 混合物用二氯甲烷稀释和用水洗涤, 分离出有机层, 用硫酸钠干燥和减压除去溶剂得到橙色泡沫(839mg)。硅胶柱色谱纯化, 以乙酸乙酯为洗脱液, 得到 2 - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - N - (4 - 甲基苄基)丙酰胺(636mg, 82 %), 为白色泡沫。在此产品(593mg, 1.41mmol)的甲醇溶液中加入 1M 盐酸的乙醚溶液(4.2ml), 减压除去溶剂, 把得到的粘稠的油用乙醚/己烷研磨, 得到 2 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - N - (4 - 甲基苄基)丙酰胺的盐酸盐(245mg), m.p.256.2 - 256.7 °C。

10

实施例 7

N - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 氟苯磺酰胺二盐酸盐的合成

15



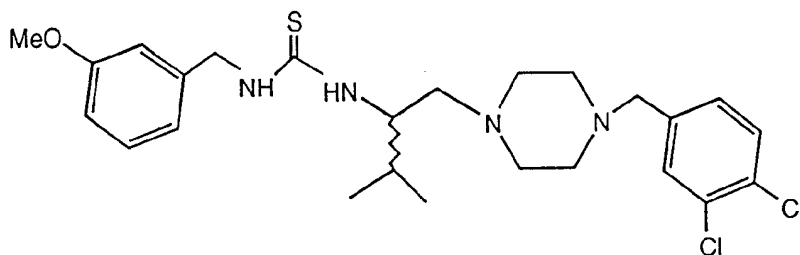
将三乙胺(21ml, 0.15mmol)和 4 - 氟苯磺酰氯(29mg, 0.15mmol)加入 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基胺(50mg, 0.15mmol)[按上述实施例 1 制备]的二氯甲烷(1.5ml)溶液中, 搅拌该反应混合物 2 小时, 然后浓缩。快速色谱纯化, 以 20: 1 二氯甲烷: 甲醇为洗脱液, 得到 N - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 氟苯磺酰胺二盐酸盐(49mg)固体。

25

实施例 8

1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - 甲氧基苄基 - 2 - 硫脲

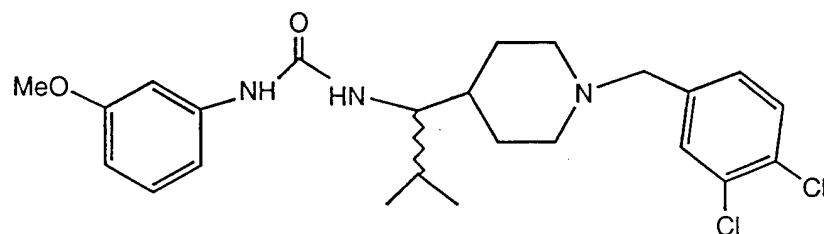
30



将 3 - 甲氧基苄基异氰酸酯(22mg, 0.12mmol)加入 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基胺(40mg, 0.12mmol)[按上述实施例 1, 用 DL - N - BOC - 缬氨酸代替 L - N - BOC 缬氨酸来制备]的二氯甲烷(1.5ml)溶液, 搅拌该反应混合物 2 小时, 然后浓缩。快速色谱纯化, 以 20: 1 二氯甲烷: 甲醇为洗脱液, 得到 1 - { 1 - (RS) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - 甲氧基苄基 - 2 - 硫脲(18mg)固体。

实施例 9

1 - { 1(RS) - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲氧基苄基)脲



步骤 1

室温下, 将 3,4 - 二氯苄基溴(1.83g, 7.63mmol)加入异 3 - 哌啶甲酸乙酯(1g, 6.36mmol)和三乙胺(1.33ml, 9.54mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中, 17 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释和碳酸氢钠水溶液(10ml)洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。快速色谱纯化, 以 9: 1 己烷/乙酸乙酯为洗脱液, 得到 1 - (3,4 - 二氯苄基)异 - 3 - 哌啶甲酸乙酯(1.78mg), 为淡黄色油。

步骤 2

在 - 78 °C, 用 10 分钟时间向 1 - (3,4 - 二氯苄基)异 - 3 - 哌啶甲酸乙酯(500mg, 1.58mmol)的甲苯(5ml)溶液中滴加 1.5M DIBAL - HTM(1.27ml, 1.90mmol)的甲苯溶液, 40 分钟后, 加入碳酸氢钠水溶液, 将反应混合物温热至室温。产物用乙酸乙酯萃取, 有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 1 - (3,4 - 二氯苄基) - 4 - 甲酰基吡啶(430mg)的油。

步骤 3

0 °C 下, 把异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(3.7ml, 7.35mmol, 2.0M)加入到 1 - (3,4 - 二氯苄基) - 4 - 甲酰基吡啶(1g, 3.67mmol)的四氢呋喃(10ml)

溶液中, 40 分钟后, 将反应混合物温热至室温并再搅拌 30 分钟。然后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释和碳酸氢钠溶液(10ml)洗涤, 分离有机层, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩, 残余物用快速色谱纯化(1: 1, 己烷/乙酸乙酯)得到醇 1(RS)-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙醇(617mg)的油。

5 步骤 4

0 °C 下, 将重铬酸吡啶鎓(6g, 15.9mmol)加入 1(RS)-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙醇(617mg, 1.95mmol)的二甲基甲酰胺(35ml)溶液, 4.5 小时之后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释和碳酸氢钠溶液(30ml)洗涤, 分离有机层, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩, 残余物用快速色谱纯化(1.5: 1, 己烷/乙酸乙酯)得到 1-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙酮(432mg)的油。

10 步骤 5

室温下, 在 1-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙酮(583mg, 1.86mmol)的甲醇(10ml)溶液中先加入乙酸铵(1.43g, 18.33mmol), 再加入氰基硼氢化钠(130mg, 1.86mmol)。50 小时后, 再加入另外份量的乙酸铵(1.43g, 18.33mmol)和氰基硼氢化钠(130mg, 1.86mmol)。17 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释和碳酸氢钠溶液(10ml)洗涤, 分离有机层, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯, 产物用 1N HCl 溶液萃取。有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩, 残余物用快速色谱纯化(先用 90: 10, 二氯甲烷/甲醇, 再用 80: 20)得到 1(RS)-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙胺(390mg)的油。

20 步骤 6

室温下, 在 1(RS)-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙胺(88mg, 0.28mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中加入 3-甲氧基苯基异氰酸酯(37 μl, 0.28mmol)。1 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释和用碳酸氢钠溶液(5ml)洗涤, 分离出有机层, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩, 得到 1-{1-(RS)-[1-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙基]}-3-(甲氧基苯基)脲(104mg), 为白色固体。m.p.161.4 - 161.8 °C。

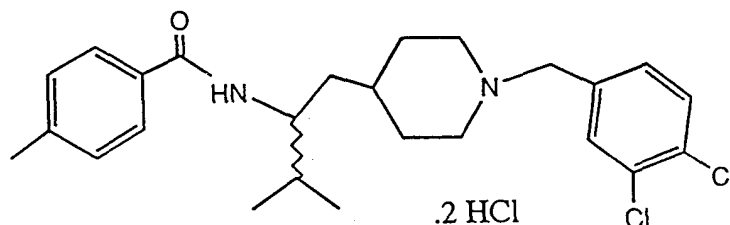
按上文实施例 9, 步骤 6 所述进行反应, 但是以 1(RS)-[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基甲基]-2-甲基丙胺(按实施例 1 所述制备)代替 1(RS)-[(3,4-二氯苄基)吡啶-4-基]-2-甲基丙胺, 得到 1-{1-(R)-[1

- (3,4 - 二氯苄基)哌嗪 - 1 - 基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (甲氧基苄基)脲。

实施例 10

N - { 1 - 1(RS) - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺二盐酸盐

5



10 步骤 1

在 4 - 哌啶酮盐酸盐(3.52g, 22.9mmol)于乙醇(40ml)的悬浮液中先加入三乙胺(10.8ml, 91.6mmol), 接着再加入 3,4 - 二氯苄基溴(5.0g, 20.8mmol), 反应混合物于室温搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 残余物在水和乙酸乙酯之间分配, 分离乙酸乙酯层, 用盐水洗涤, 硫酸镁干燥和真空浓缩, 柱色谱
15 纯化, 以含 25 % 乙酸乙酯和 25 % 二氯甲烷的己烷为洗脱液, 得到 1 - (3,4 - 二氯苄基) - 4 - 哌啶酮(4.4g), 为无色油。

步骤 2

在氢化钠(0.33g, 13.2mmol)的无水甲苯(15ml)悬浮液中加入膦酰基乙酸三乙酯(2.6ml, 13.2mmol), 反应速度是使反应的内温保持在 25 °C 以下。在室
20 温搅拌 0.5 小时之后, 再把反应混合物冷却至 25 °C 以下, 向其中滴加 1 - (3,4 - 二氯苄基) - 4 - 哌啶酮(3.10g, 12mmol)的甲苯(6ml)溶液。加完后, 形成胶状沉淀。混合物在 60 - 65 °C 加热 10 分钟, 然后冷却至室温。离心母液, 残余物用更多的甲苯洗涤。通过硅藻土塞过滤合并的甲苯层, 真空浓缩后得到
25 纯化直接用于下一步骤。

步骤 3

将溶于四氢呋喃(25ml)和乙醇(25ml)的[1 - (3,4 - 二氯苄基) - 4 - 哌啶 - 4 - 基亚基]乙酸乙酯(3.9g, 11.9mmol)在常温常压下用氧化铂(0.1g)氢化。反应混合物通过硅藻土塞过滤并真空浓缩, 得到[1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 -
30 4 - 基]乙酸乙酯(3.91g), 为半固体。

步骤 4

在 - 60 °C, 氮气气氛中, 将 DIBAL - H(6.9ml, 10.55mmol, 1.5M, 于甲苯中)加入[1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基]乙酸乙酯(1.9g, 5.8mmol)的无水甲苯(60ml)溶液, 在干冰浴温度下搅拌反应混合物 0.5 小时, 加入饱和亚硫酸氢钠使反应停止, 然后使其温热至室温。分离出水层, 用 2N 氢氧化钠碱化至 pH8 - 9, 产物用乙醚萃取。合并的乙醚层用盐水洗涤和硫酸钠干燥。浓缩后将残余物溶于无水四氢呋喃(30ml), 并冷却至 0 °C。向其中滴加异丙基氯化镁(2.0M, 5.8ml), 把得到的反应混合物温热至室温。0.5 小时后, 加水使反应停止, 用乙醚萃取。乙醚层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥和真空浓缩。残余物用硅胶柱纯化, 以含 25 % 丙酮和 25 % 二氯甲烷的己烷为洗脱液, 得到 1(RS) - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基] - 2 - 甲基丙醇(0.75g)的油。

步骤 5

0 °C 下, 将重铬酸吡啶翁(4.0g, 10.63mmol)加入 1(RS) - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基] - 2 - 甲基丙醇(0.5g, 1.5mmol)的二甲基甲酰胺(25ml)溶液, 在 0 °C 下搅拌得到的溶液直到原料被消耗掉, 然后加水使反应停止, 用 2N 氢氧化钠碱化, 乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 残余物用硅胶柱纯化, 以含 25 % 丙酮和 25 % 二氯甲烷的己烷为洗脱液, 得到 1 - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基] - 3 - 甲基 - 2 - 丁酮(0.32g)的油。

步骤 6

在 1 - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基] - 3 - 甲基 - 2 - 丁酮(0.16g, 0.49mmol)的甲醇(1.5ml)溶液中先加入乙酸铵(0.38g, 4.93mmol), 再加入氰基硼氢化钠(31mg, 0.5mmol), 于室温搅拌得到的溶液。48 小时后, 加入浓盐酸直到 pH2, 减压除去挥发物。将残余物溶于水, 并用乙酸乙酯洗涤。将水层碱化至 pH 大于 10, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥和浓缩, 得到 1(RS) - [(3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基] - 2 - 甲基丙胺(0.16g)的油, 该油可不经纯化直接用于下一步骤。

步骤 7

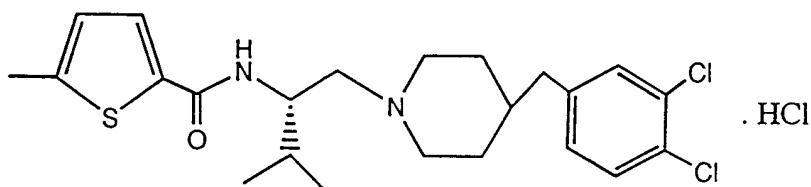
在 1(RS) - [(3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基] - 2 - 甲基丙胺(0.16g, 0.49mmol)于二氯甲烷(2ml)和三乙胺(0.12ml, 1.63mmol)的溶液中加入对甲基苯甲酰氯(0.077ml, 0.58mmol)。反应混合物于室温搅拌 1.5 小时, 加水使反

应停止。产物用乙酸乙酯萃取，有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥。残余物用制备 TLC 纯化，以含 25 % 丙酮和 25 % 二氯甲烷的己烷为洗脱液，得到 N - { 1 - [1(RS) - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基]] - 2 - 甲基丙基} - 4 - 甲基苯甲酰胺的油，然后再将其转化成二盐酸盐(0.15g)， m.p.233.9 - 235.5 °C。

实施例 11

N - { 1 - (R) - [4 - (二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基]] - 2 - 甲基丙基} - 5 - 甲基噻吩 - 2 - 甲酰胺盐酸

10

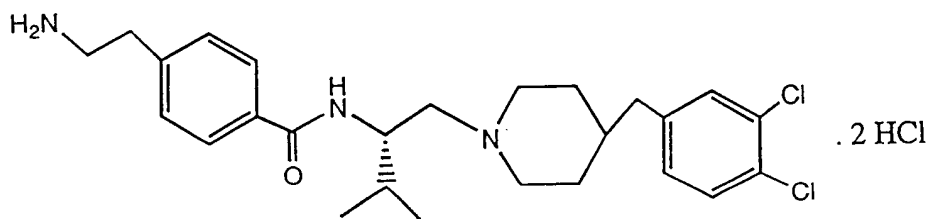


在 1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙胺 (0.52g, 1.58mmol)[按实施例 3，步骤 5 制备]于二氯甲烷(15ml)溶液中加入 5 - 甲基 - 2 - 噻吩羧酸(0.29g, 2.05mmol)，接着再加入 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺(0.39g, 2.05mmol)，将该溶液于室温，氩气氛中搅拌过夜。浓缩反应混合物，然后加入水(10ml)和乙酸乙酯(25ml)，搅拌反应混合物同时，用稀的碳酸钾水溶液调节 pH 至 8。分离有机层，水层用乙酸乙酯(25ml)萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤和真空浓缩。粗产物(0.86g)用硅胶快速色谱纯化，以 2 % 甲醇/二氯甲烷(含 1 % 氢氧化铵)为洗脱液，得到 0.64g 胶体产物。在产物的乙醚溶液中加入无水 HCl/乙醚(5ml)，得到胶状沉淀，将其再溶解于甲醇(10ml)并洗提，得到 N - { 1 - (R) - [4 - (二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 5 - 甲基噻吩 - 2 - 甲酰胺盐酸盐(0.72g)，为淡黄色泡沫。

实施例 12

N - { 1 - (R) - [4 - (二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - (2 - 氨基乙基)苯甲酰胺二盐酸盐

30



5 步骤 1

将 4 - 溴苯乙胺(10g, 50mmol)、二碳酸二叔丁基酯(21.82g, 100mmol)、三乙胺(13.9ml, 100mmol)和无水甲醇(350ml)的溶液回流 2 小时。真空浓缩反应混合物，残余物与水一起搅拌，过滤，用水洗涤，和空气干燥，得到 N - (叔丁氧羰基) - 4 - 溴苯乙胺(15g)。

10 步骤 2

在氩气中，于 0 °C 的 N - (叔丁氧羰基) - 4 - 溴苯乙胺(12.82g, 42.6mmol) 的无水乙醚(200ml)溶液中滴加正丁基锂(34ml, 85.2mmol, 2.5M, 己烷中)略带黄色的溶液变成奶白色，于 0 °C 搅拌 15 分钟，再在室温搅拌 1 小时。在干冰 - 丙酮浴中将得到的混合物冷却至 - 78 °C。在搅拌的反应混合物中用干燥的二氧化碳鼓泡 30 分钟，然后在 30 分钟内使反应混合物缓慢地温热至室温。加水(100ml)，用稀的碳酸钾水溶液调节 pH 至 8。分离水层，并用乙酸乙酯萃取。将水层冷却至 0 °C，用 3N 盐酸水溶液调节 pH 至 3。将得到的白色沉淀过滤、洗涤和空气干燥得到 4 - [2 - (N - 叔丁氧羰基氨基)乙基]苯甲酸(7.8g)。

20 步骤 3

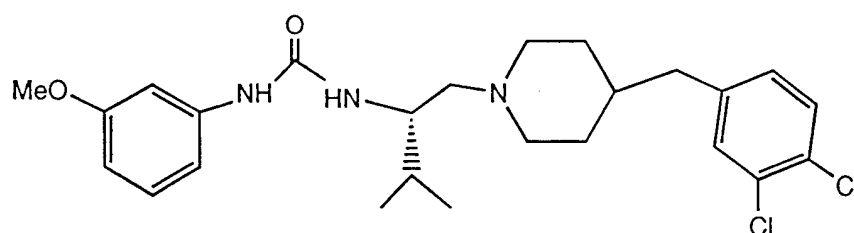
室温下，在 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙胺(1g, 3.04mmol)[按实施例 3，步骤 5 制备]的二氯甲烷(30ml)溶液中加入 4 - [2 - (N - 叔丁氧羰基氨基)乙基]苯甲酸(1g, 3.8mmol)，接着再加入 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺(0.73g, 3.8mmol)，将该溶液于室温，氩气氛中搅拌过夜。浓缩反应混合物，然后加入水(25ml)和乙酸乙酯(60ml)，搅拌反应混合物，同时用稀的碳酸钾水溶液调节 pH 至 8。分离有机层，水层用乙酸乙酯(50ml)萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥和浓缩。得到的粗产物用硅胶快速色谱纯化，以含 1 % 氢氧化铵的 2 - 4 % 甲醇/二氯甲烷为洗脱液，得到 N - { 1 - [1(R) - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基] - 4 - [2 - (N - 叔丁氧羰基氨基)乙基]苯甲酰胺，为白色泡沫。

步骤 4

室温下, 在 N - { 1 - [1(R) - [1 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 4 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - [2 - (N - 叔丁氧羰基氨基)乙基]苯甲酰胺 (1.34g, 2.32mmol) 的二氯甲烷(30ml)溶液中加入三氟乙酸(30ml), 3 小时后真空浓缩反应混合物, 残余物与乙酸乙酯(100ml)和水(50ml)一起搅拌, 同时用 15 % 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 8。分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取二次。合并的有机层用硫酸镁干燥和浓缩。粗产物用硅胶快速色谱纯化, 以 3 % 甲醇/二氯甲烷(含 1 % 氢氧化铵)为洗脱液。将得到的游离碱产物溶于无水乙醚, 加入 1N 无水 HCl/乙醚, 得到 N - { 1 - (R) - [4 - (二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 4 - (2 - 氨基乙基)苯甲酰胺二盐酸盐, mp 190.5 - 261.6 °C。

实施例 13

1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲氧基苯基)脲



室温下, 在 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙胺(0.349g, 1.06mmol)[按实施例 3, 步骤 4 和 5 制备, 但以 D - BOC - 缬氨酸代替 L - BOC - 缬氨酸]的二氯甲烷(50ml)溶液中加入 3 - 甲氧基苯基异氰酸(0.17ml, 1.27mmol), 反应混合物于室温, 氩气氛中搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物, 粗产物用硅胶快速色谱纯化, 以 1 - 3 % 甲醇/二氯甲烷(含 1 % 氢氧化铵)为洗脱液, 得到沉淀物 1 - { 1 - (R) - [4 - (3,4 - 二氯苄基)哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲氧基苯基)脲, 为盐酸盐(0.29g), mp 107 - 112 °C。

按上面实施例 13 所述进行反应, 但是用 3, 4, 5 - 三甲氧基苯基异氰酸酯代替 3 - 甲氧基苯基 - 异氰酸酯, 得到 1 - {1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基)脲。

按上面实施例 13 所述进行反应, 但是用 3, 4, 5 - 三甲氧基苯基异氰酸

酯代替 3 - 甲氧基苯基 - 异氰酸酯和用 1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基胺代替 1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基胺, 得到 1 - {1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基甲基] - 2, 2 - 二甲基丙基} - 3 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基)脲。

按上面实施例 13 所述进行反应, 但是用 3 - 硝基苯基异氰酸酯代替 3 - 甲氧基苯基异氰酸酯, 在用 PtO_2 催化剂的催化加氢条件下, 得到 1 - {1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 硝基苯基)脲, 然后将其转化为相应的 1 - {1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 氨基苯基)脲, 接着通过与甲基磺酰氯反应得到 1 - {1 - (R) - [4 - (3, 4 - 二氯苄基) - 哌啶 - 1 - 基甲基] - 2 - 甲基丙基} - 3 - (3 - 甲基磺酰氨基苯基)脲。

实施例 14

制剂实施例

下面是有代表性的, 含有式(I)化合物的药物制剂。

片剂

将下述组分充分混合，并压制成有单划痕的片剂。

组分	每片中的含量, mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

胶囊剂

将下述组分充分混合，并装入硬壳明胶胶囊。

组分	每个胶囊中的含量, mg
本发明的化合物	200
乳糖，喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2

5

悬浮液制剂

将下述组分混合以形成口服施用的悬浮液。

组分	量
本发明的化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
羟苯甲酸甲酯	0.15g
羟苯甲酸丙酯	0.05g
磨碎的蔗糖	25.5g
山梨醇(70 % 溶液)	12.85g
Veegum K(Vanderbilt CO.)	1.0g
香味剂	0.035ml
着色剂	0.5mg
蒸馏水	适量，加至 100ml

注射制剂

将下述组分混合以制成适于注射的制剂。

组分	量
本发明的化合物	0.2g
乙酸钠缓冲溶液, 0.4M	2.0ml
HCl(1N)或 NaOH(1N)	适量, 加至适当的 pH
水(蒸馏水, 无菌水)	适量, 加至 20ml

实施例 15CCR - 3 受体结合试验 - 体外试验

- 5 本发明化合物的 CCR - 3 拮抗活性可由其抑制 ^{125}I eotaxin 与 CCR - 3 L1.2 转染子细胞结合的能力测定(参见 Ponath,P.D.等人, J. Exp.Med., Vol.183, 2437 - 2448(1996))。

10 试验在 Costar 96 孔聚丙烯圆底板上进行。将试验化合物溶解于 DMSO, 用结合缓冲溶液(50mM HEPES, 1mM CaCl_2 , 5mM MgCl_2 , 0.5 % 牛血清蛋白(BSA), 0.02 % 叠氮化钠, pH 7.24)稀释, 如此达到最后的 DMSO 浓度为 2 %。在每孔中加入 25 μl 试验溶液, 或者只加入缓冲溶液和 DMSO(对照样品), 接着加入 25 μl ^{125}I eotaxin(100pmol)(NEX314, New England Nuclear, Boston, MA)和在 25 μl 结合缓冲溶液中的 1.5×10^5 CCR - 3 L1.2 转染子细胞。

- 15 在室温孵化反应混合物 1 小时之后, 通过聚乙烯亚胺处理过的 Packard Unifilter GF/C 过滤板(Packard, Chicago, IL.)过滤反应混合物使反应终止。滤液用冰冷却的缓冲溶液洗涤 4 次, 并在 65 $^{\circ}\text{C}$ 干燥大约 10 分钟, 所述缓冲溶液含有 10mM HEPES 和 0.5M 氯化钠(pH7.2)。每孔加入 25 μl Microscint - 20TM 闪烁液(Packard), 使用 Packard TopCountTM 测定保留在滤液中的放射性。
- 20 性。

在此试验中本发明化合物具有活性。

某些本发明化合物的 IC_{50} 值(^{125}I eotaxin 与 CCR - 3 L1.2 转染子细胞的结合减少 50 % 时所需要的试验化合物浓度)为:

Cpd #	IC ₅₀ , μ M	Cpd #	IC ₅₀ , μ M
7	0.415	88	1.47
8	0.24	89	1.68
19	0.945	91	1.89
20	0.952	93	3.37
23	1.33	99	2.36
24	1.37	100	2.47
25	1.46	107	1.14
59	0.95	109	2.84
61	1.76	110	3.05
78	5.03	117	1.33
84	0.69	118	1.5
86	1.16	121	3.52

实施例 16

对 Eotaxin 介导的 CCR - 3 L1.2 转染子细胞的趋化性的抑制作用 - 体外试验

本发明化合物的 CCR - 3 拮抗活性可由其对 eotaxin 介导的 CCR - 3 L1.2 转染子细胞的趋化性的抑制作用测定, 使用对 Ponath, P.D.等人在 J.Clin.Invest., 97: 604 - 612(1996)中所述方法稍做改进的方法。试验在 24 孔趋化性试验板(Costar Corp., Cambridge MA)上进行。CCR - 3 转染子细胞在含有 RPMI 1640、10 % Hyclone™胎牛血清、55mM 2 - 巯基乙醇和遗传霉素(Geneticin 418)(0.8mg/ml)的培养介质中生长。在试验前 18 - 24 小时, 转染细胞用正丁酸处理, 最后浓度为 5mM/ 1×10^6 /ml, 分离和以 1×10^7 细胞/ml 的浓度再悬浮于试验介质, 试验介质含有等份的 RPMI 1640 和 Medium 199(M199)与 0.5 % 的胎牛血清。

悬浮于磷酸盐缓冲盐水的人 eotaxin 以 1mg/ml 加入到底室中, 最后浓度为 100nm。具有 3 微米大小的孔的转孔培养插入器(Costar Corp., Cambridge MA)插入每孔中, 并在顶室中加入 L 1.2 细胞(1×10^6), 最后体积 100 μ l。在底室和顶室中都加入溶于 DMSO 的试验化合物, DMSO 的最后体积为 0.5 %。试验对两个对照组进行。阳性对照组是在顶室中含有细胞, 不含有试验

化合物，而在较低的室中只含有 eotaxin。阴性对照组是在顶室中含有细胞，不含有试验化合物，而在较低的室中既不含有 eotaxin，也不含有试验化合物。将板在 37 °C 孵化。4 小时后，由各室中移出插入器，对已经移至底室的细胞计数，计数方法是由较低的室中用移液管取出 500 μ l 细胞悬浮液加至 1.2ml Cluster 管(Costar)，并用 FACS 对其计数 30 秒。

在此试验中本发明化合物具有活性。

某些本发明化合物 IC₅₀ 值(Eotaxin 介导的 CCR - 3 转染子细胞的趋化性减少 50 % 时所需要的试验化合物浓度)为:

CPD #	IC ₅₀ μ M	CPD #	IC ₅₀ μ M
57	0.24	84	0.46
59	0.21	93	0.06

实施例 17

10 对 Eotaxin 介导的人体嗜伊红粒细胞的趋化性的抑制作用 - 体外试验

本发明化合物抑制 Eotaxin 介导的人体嗜伊红粒细胞的趋化性的能力用稍作改进的 Carr, M.W. 等人于 Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 91 : 3652 - 3656(1994)所述方法进行评价。试验在 24 孔趋化性试验板(Costar Corp., Cambridge MA)上进行。用 PCT 申请公开 WO 96/22371 所述的方法由血中分离出嗜伊红粒细胞。所用的内皮细胞是由 European Collection of Animal Cell Cultures(Porton Down, Salisbury, U.K.)得到的嗜伊红粒细胞系 ECV 304。嗜伊红粒细胞在 6.5mm 直径的，有 3.0 μ M 大小的孔的 Biocoat[®] Transwell 组织培养插入器(Costar Corp., Cambridge MA)中培养。ECV 304 细胞的培养介质由 M199，10 % 胎牛血清、L - 谷氨酰胺和抗菌素。试验介质由等份的 RPMI 1640、M199 和 0.5 % BSA 组成。在试验前 24 小时，在 24 穴趋化性试验板的每个插入器中放入 2×10^5 ECV 304 细胞，在 37 °C 孵化。在底室中加入 20mM 用试验介质稀释的 eotaxin，底室的最后体积为 600 μ l。将涂嗜伊红粒细胞的组织培养器放入每一穴。在顶室中加入悬浮于 100 μ l 试验缓冲溶液的 10^6 嗜伊红粒细胞。在底室和顶室中都加入溶于 DMSO 的试验化合物，每穴中 DMSO 的最后体积为 0.5 %。试验对两个对照组进行。阳性对照组是在顶室中含有细胞，而在较低的室中含有 eotaxin。阴性对照组是在顶室中含有细胞，而在较低的室中仅含有试验缓冲溶液。该板在 37 °C 于 5 % CO₂/95 % 空气中孵化 1 - 1.5 小时。

用流入细胞仪对已经移至底室的细胞计数，由较低的室中取出 500 μ l 细胞悬浮液放入管中，由 30 秒的一段时间内得到的数据获得相对细胞计数。在此试验中本发明化合物具有活性。

实施例 18

5 CCR-3 拮抗剂对嗜伊红粒细胞浸润卵清蛋白敏化的 balb/e 小鼠肺部的抑制作用 - 体内试验

本发明化合物抑制白细胞渗入肺部的能力是在用气雾剂攻击抗原之后，通过测量卵清蛋白(OA)-敏化 balb/c 小鼠的支气管灌洗(BAL)液中嗜伊红粒细胞的聚集来测定。主要是，在 1 和 14 天，将体重为 20 - 25g 的 balb/c 小鼠腹膜内给药 OA(在 0.2ml 氢氧化铝溶液中含 10 μ g)进行敏化。1 周后，将小鼠分成 10 组。以试验化合物给药，或只给载体(对照组)，或给于抗 eotaxin 的抗体(阳性对照组)，1 小时后，将小鼠放在有机玻璃盒子中，OA 接触气雾剂 20 分钟，该气雾剂是用 PARIATAR™ 雾化器(PARI, Richmond, VA)产生的。没有被敏化或攻击的小鼠作为阴性对照组。24 或 72 小时后，把小鼠麻醉(尿烷，大约 1g/kg，i.p.)，插入气管插管(PE60 插管)，用 0.3ml PBS 灌洗肺 4 次。将 BAL 液体转移至塑料管中，放置于冰中。用 Coulter Counter™(Coulter, Miami, FI)测量 20 μ l 等份的 BAL 液体中的白细胞总数。在标准的形态学条件下，用光学显微镜测出在 Cytospin™ 制剂中不同的白细胞数，其中该制剂已被改性的 Wright 染色剂(Diff - Quick™)染色。

20 在此试验中本发明化合物具有活性。

为了清楚和容易理解，前面通过说明和实施例的方式较为详细地描述了本发明。显然，本领域熟练技术人员在所附的权利要求书的范围之内可以进行变化和改进。因此，应当理解的是，上述说明书只是说明，而不是限制。本发明的范围不是以上述说明书为基础确定，而是应该以权利要求书为基础确定，同时，要求保护等同于此权利要求书的所有范围。

25 本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物均为各种不同目的在相同的程度上全文引用来作为参考。这种引用就象每个专利、专利申请和出版物单独所起的作用一样。