



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1747929 B

(45) 授权公告日 2010.04.28

(21) 申请号 200380109764.4

C07D 211/26 (2006.01)

(22) 申请日 2003.12.22

C07D 207/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 241/04 (2006.01)

60/434,912 2002.12.20 US

C07D 211/42 (2006.01)

60/516,151 2003.10.30 US

C07D 211/56 (2006.01)

C07D 295/04 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 405/12 (2006.01)

2005.08.16

C07D 405/06 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 401/06 (2006.01)

PCT/US2003/041024 2003.12.22

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02004/058705 EN 2004.07.15

(56) 对比文件

(73) 专利权人 坎莫森特里克斯公司

W0 0198272 A, 2001.12.27, 全文.

地址 美国加利福尼亚州

W0 0224649 A, 2002.03.28, 实施例 17、权利要求 7.

(72) 发明人 A·梅利基安 J·博恩斯

W0 0155107 A, 2001.08.02, 化合物 1:13、权利要求 11.

B·E·麦克马斯特 T·沙尔

J·J·赖特

审查员 胡振

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 207/09 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

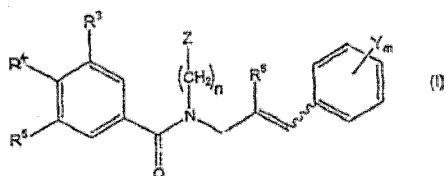
权利要求书 8 页 说明书 72 页

(54) 发明名称

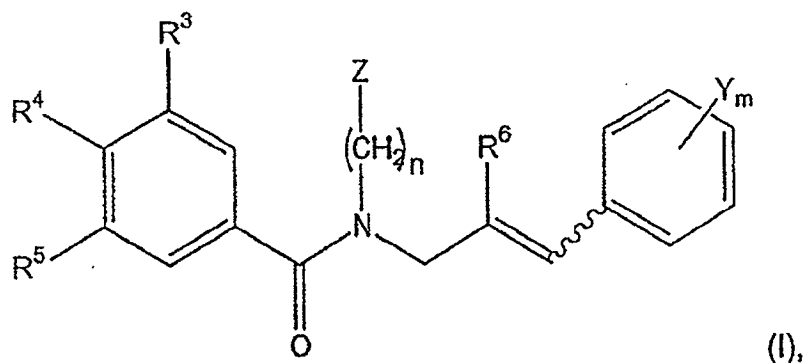
趋化因子 I-TAC 或 SDF-1 结合于 CCXCR2 受体的抑制剂

(57) 摘要

药用组合物包含用作 SDF-1 或 I-TAC 趋化因子调节剂的式 (I) 的有机化合物或其盐被公开。化合物和组合物用于治疗癌症,尤其是用于抑制癌症增殖、生长和转移。干扰 SDF-1 和 / 或 I-TAC 与 CCXCR2 受体结合和使用本发明的化合物和药用组合物治疗癌症的方法也被公开。



1. 一种以下结构 (I) 的调节剂或其药学上可接受的盐：



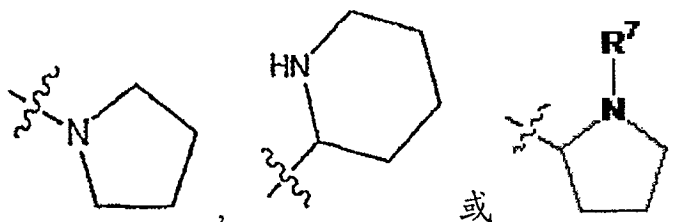
其中 m 为 1 或 2；

连接烯烃与取代的苯环的波状键表示环相对于 R⁶ 是顺式或反式；

每一个 Y 独立选自氢和卤素；

n 为 1、2 或 3；

Z 为



其中 R⁷ 选自氢、未取代或取代的 C₁₋₁₀ 烷基、未取代或取代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基和 C₆₋₁₀ 芳氧基；

R⁶ 为 C₁₋₈ 烷基、氢或卤素；和

R³ 和 R⁵ 每一个独立选自氢、卤素和 -OR'，其中 R' 独立为未取代或取代的 C₁₋₈ 烷基，和 R⁴ 独立选自卤素和 -OR'，其中 R' 独立为未取代或取代的 C₁₋₈ 烷基；

其中取代的烷基、取代的烷氧基和取代的环烷基各自独立地被卤素、-OR'、或 -NO₂ 取代 1-3 次，其中 R' 每一个独立为氢或未取代的 C₁₋₈ 烷基；

其中取代的 C₆₋₁₀ 芳基和 C₆₋₁₀ 芳氧基各自独立地被卤素、C₁₋₈ 烷基、-CN 或 -NO₂ 取代 1-3 次。

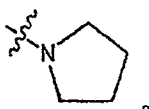
2. 权利要求 1 的调节剂，其中 R⁶ 为氢。

3. 权利要求 1 的调节剂，其中 R⁶ 为 C₁₋₈ 烷基。

4. 权利要求 1 的调节剂，其中 R⁶ 为卤素。

5. 权利要求 1 的调节剂，其中 R³ 和 R⁵ 每一个独立选自 -OR' 和氢，且 R⁴ 为 -OR'。

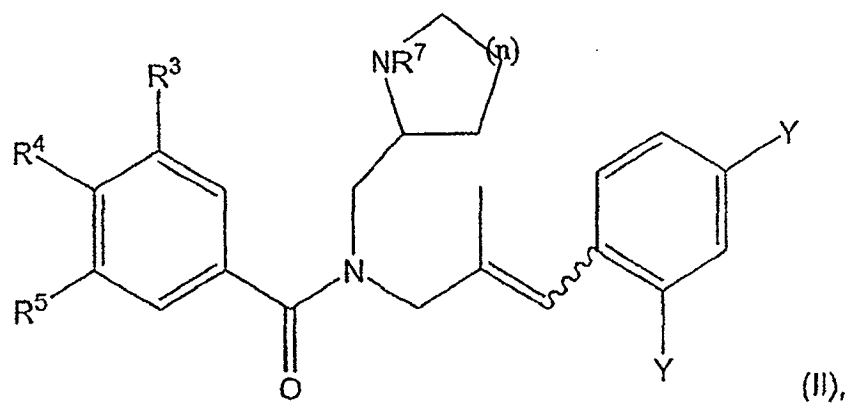
6. 权利要求 1 的调节剂，其中 Z 为下式的基团：



7. 权利要求 1 的调节剂，其中 R⁷ 为取代或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳氧基或者取代或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基。

8. 权利要求 1 的调节剂，其中 m 为 1 或 2 并且每一个 Y 为卤素。

9. 权利要求 1 的调节剂，具有以下结构 (II)：



其中 $n = 1$;

其中每一个 Y 独立为氢或卤素 ;

R^3 和 R^5 每一个独立选自氢、卤素和 $-OR'$, 其中 R' 独立为未取代或取代的 C_{1-8} 烷基 ;

及 R^4 独立选自卤素和 $-OR'$, 其中 R' 独立为未取代或取代的 C_{1-8} 烷基 ; 和

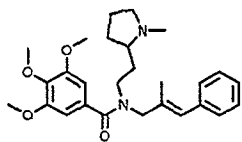
R^7 选自氢、未取代或取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基烷氧基、未取代或取代的 C_{3-8} 环烷基和未取代或取代的 C_{6-10} 芳基, 并且

所述被取代基团的取代基如权利要求 1 所定义。

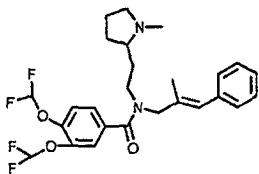
10. 权利要求 9 的调节剂, 其中 R^7 为 C_{1-8} 烷氧基烷氧基。

11. 一种包含以下结构式之一的调节剂 :

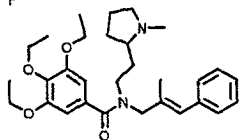
1



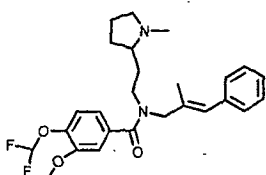
2



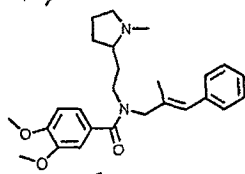
3



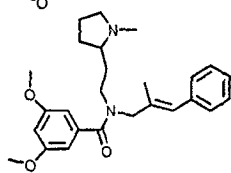
4



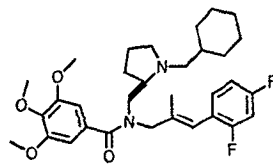
5



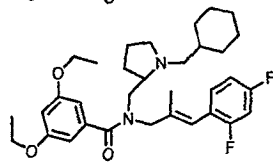
6



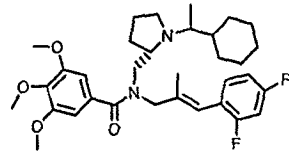
51



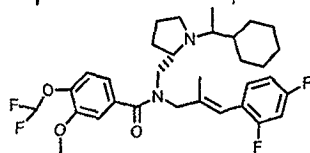
52



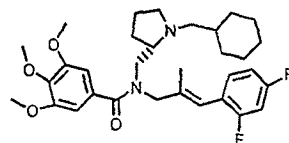
53



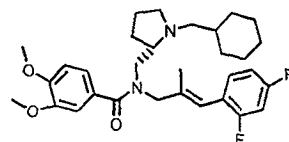
54

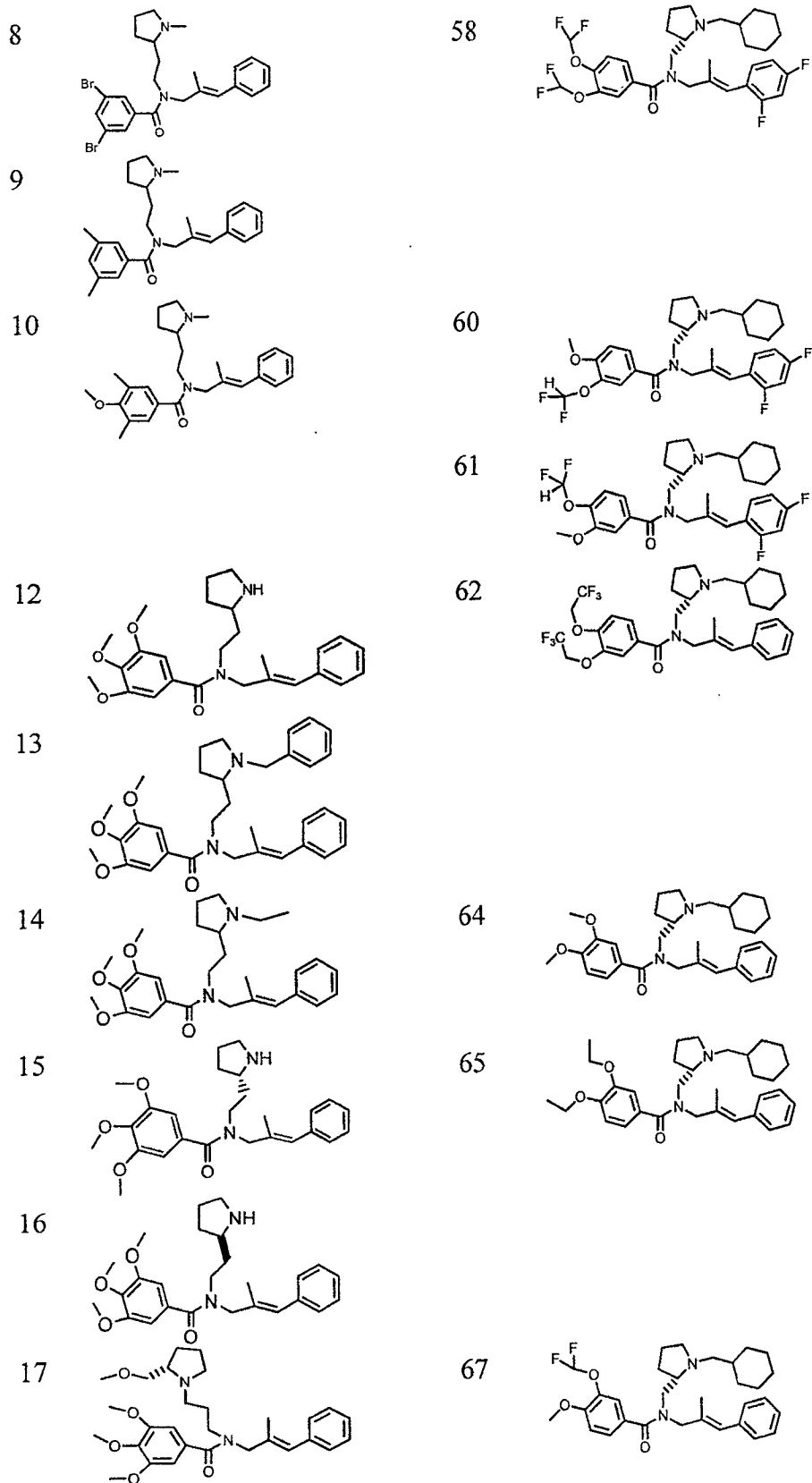


56

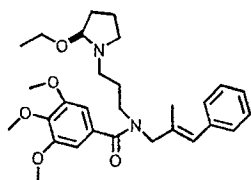


57

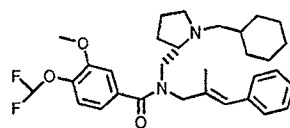




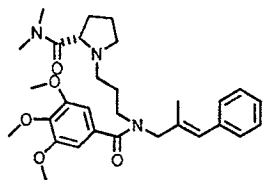
18



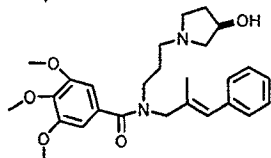
68



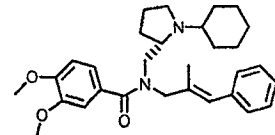
20



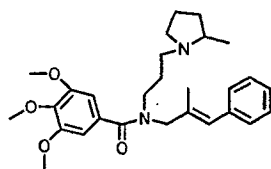
21



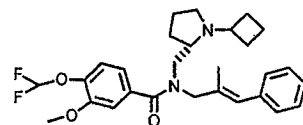
71



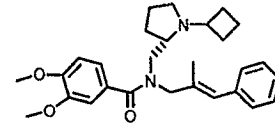
23



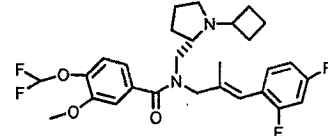
73



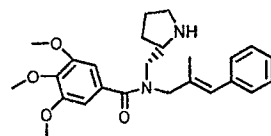
74



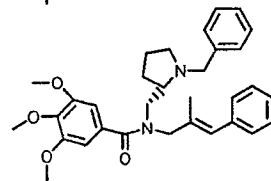
75



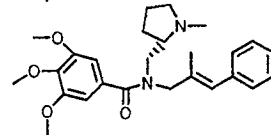
27



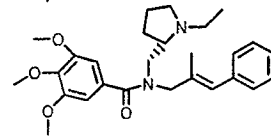
28



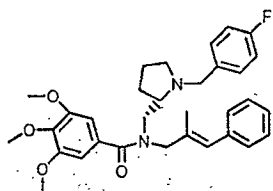
29



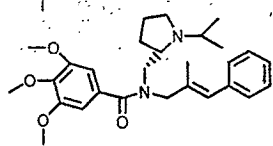
30



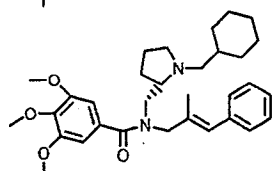
31



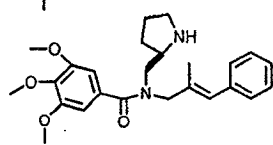
32



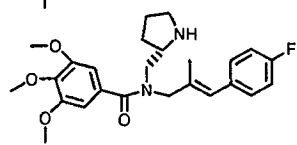
33



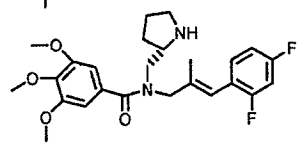
34



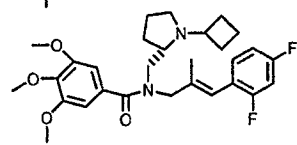
35



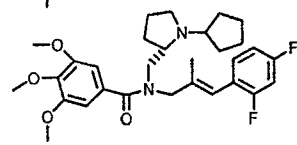
36



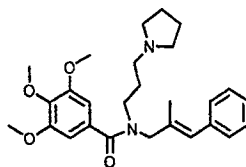
37



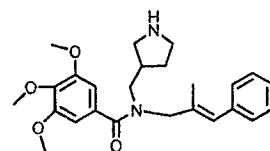
38



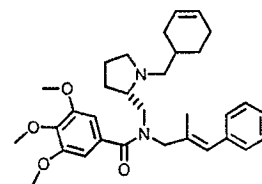
83



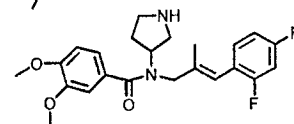
89



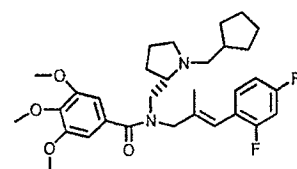
91



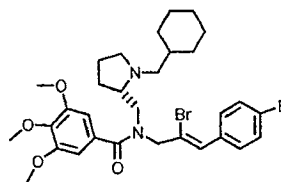
92



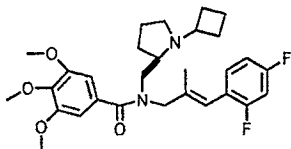
42



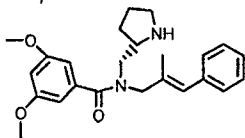
93



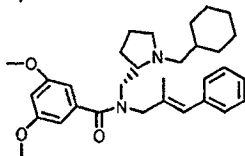
45



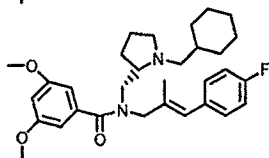
46



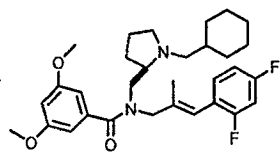
47



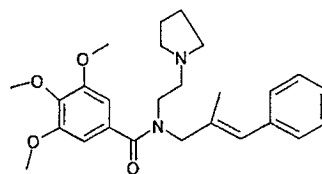
48



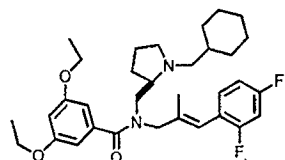
49



99



50



12. 一种药用组合物,它包含权利要求 1 的调节剂和药学上可接受的载体。
13. 一种药用组合物,它包含权利要求 9 的调节剂和药学上可接受的载体。
14. 一种药用组合物,它包含权利要求 10-11 中任一项的调节剂和药学上可接受的载体。
15. 权利要求 13 或 14 的组合物在制备用于抑制趋化因子 I-TAC 和 / 或 SDF-1 与 CCXCKR2 受体结合的药物中的用途。
16. 权利要求 1 的调节剂在制备用于抑制趋化因子 I-TAC 和 / 或 SDF-1 与 CCXCKR2 受体结合的药物中的用途。

17. 权利要求 13 或 14 的组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。
18. 权利要求 1 的调节剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

趋化因子 I-TAC 或 SDF-1 结合于 CCXCKR2 受体的抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2002 年 12 月 20 日递交的美国临时申请顺序号 60/434912 号和 2003 年 10 月 30 日递交的美国临时申请顺序号 60/516151 号的优先权。该优先申请的公开内容通过引用全文结合到本文中。

[0003] 背景

[0004] 本发明涉及抑制 SDF-1 趋化因子（也称作 CXCL12 趋化因子）或者 I-TAC（也称作 CXCL11）结合于趋化因子受体 CCXCKR2 的新化合物和药用组合物。这些化合物用于预防肿瘤细胞增殖、肿瘤形成和肿瘤转移。

[0005] 趋化因子属于小的细胞因子样蛋白超家族，其诱导细胞骨架重排牢固地贴附于上皮细胞和定向迁移，并且也影响细胞激活和增殖。趋化因子以与细胞表面蛋白特异性寻靶引导细胞的各种亚单位至特异性解剖位点一致的方式起作用。

[0006] 多个小组的早期研究努力已指明趋化因子受体 CXCR4 在肿瘤转移和肿瘤生长中的作用。Muller 等“*Involvement of Chemokine Receptors in Breast Cancer Metastasis*”，*Nature*, 410 :50-56 (2001) 证实乳腺癌细胞采用趋化因子介导的机制，例如那些肿瘤转移过程中调节白细胞运输的机制。肿瘤细胞表达独特的、非随机的功能活性趋化因子受体模式。通过 CXCR4 的信号传导介导乳腺癌细胞中的肌动蛋白聚合作用和苔癣形成，并且诱导趋化反应和侵袭反应。另外，表示乳腺癌转移的主要位点的器官（例如淋巴结、骨髓和肺）为 CXCR4 受体的配体的主要丰富来源。

[0007] 采用免疫缺陷小鼠，Muller 及同事通过用已知结合于 CXCR4 的抗体处理，成功减少注射人乳腺癌细胞的转移。他们的发现提示通过用 CXCR4 拮抗剂治疗患者可减少乳腺癌转移。

[0008] Bertolini 等，“*CXCR4 Neutralization, a Novel Therapeutic Approach for Non-Hodgkin's Lymphoma*”，*Cancer Research*, 62 :3106-3112 (2002) 证实注射抗 -CXCR4 抗体处理的人淋巴细胞减少肿瘤体积以及延长免疫缺陷小鼠的生存期。他们解释他们的发现意味着通过用 CXCR4 拮抗剂治疗患者可减少肿瘤体积。

[0009] 最近的研究提示另一种趋化因子受体 CCXCKR2 在治疗癌症中也可作为潜在的候选者。CCXCKR2 优先表达在转化细胞中而不是正常细胞，在多种人癌症中可检测出表达。体外研究指明通过 CCXCKR2 拮抗剂可抑制 CCXCKR2 表达的细胞的增殖。小鼠体内研究指明 CCXCKR2 拮抗剂可抑制肿瘤形成和肿瘤生长。

[0010] 通过 Bertolini 及同事观察到的肿瘤体积减少的另一种解释阐明了 CCXCKR2 的潜在重要性。这种减少明显是抗体介导的清除的结果，并且不是如早先相信的抗 -CXCR4 抗体的结果。在抗体介导的清除中，识别淋巴细胞的细胞表面蛋白的任何抗体应具有如抗 -CXCR4 抗体贡献的那样相同的作用。不幸地，Bertolini 及同事的研究不确定所观察到的肿瘤应答是由于抗体介导的清除还是与 CXCR4 的相互作用。

[0011] 然而，目前已知 Bertolini 及同事使用的淋巴癌细胞表达 CXCR4 和 CCXCKR2 两者。SDF-1 为 CXCR4 的唯一配体。SDF-1 和 I-TAC 两者结合 CCXCKR2。采用抗 -SDF-1 抗体，目

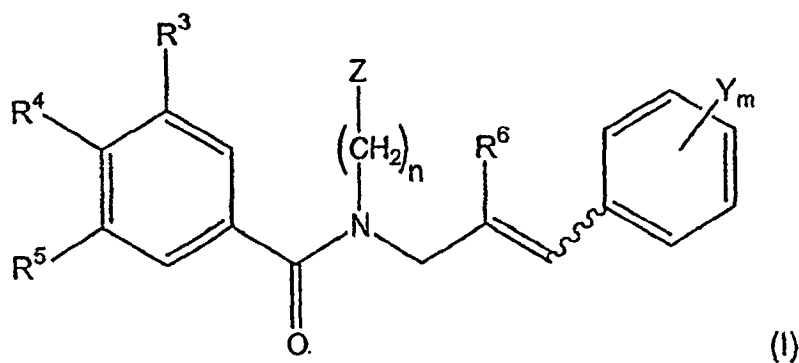
前已显示 CCXCKR2 拮抗剂担负着肿瘤载荷的减少和增加存活率。由于 SDF-1 为 CXCR4 的唯一配体,人们应期待 SDF-1 与抗-SDF-1 抗体的中和等价于 CXCR4 与抗-CXCR4 抗体的中和。然而,采用抗-SDF-1 抗体的实验证实仅部分减少肿瘤载荷和增加存活率。这导致人们相信 CCXCKR2 是实际的靶标,因为持续的活性可能是由于第二种配体 I-TAC 与 CCXCKR2 相互作用的结果。

[0012] 直到最近,肿瘤细胞增殖、肿瘤生长和肿瘤转移中 CCXCKR2 的可能重要性是未知的。目前,借助于指明某些 CCXCKR2 拮抗剂预防癌症的生长和扩散的能力的最近事实和指明 CCXCKR2 受体的有限的组织分布的表达模式,对提供能够特异性结合于肿瘤细胞上 CCXCKR2 受体而只有潜在的极少的副作用的化合物是有益的。

[0013] 概述

[0014] 本发明涉及新的化合物和含有结合于 CCXCKR2 受体的小分子调节剂的组合物。通常新化合物具有以下结构 (I) :

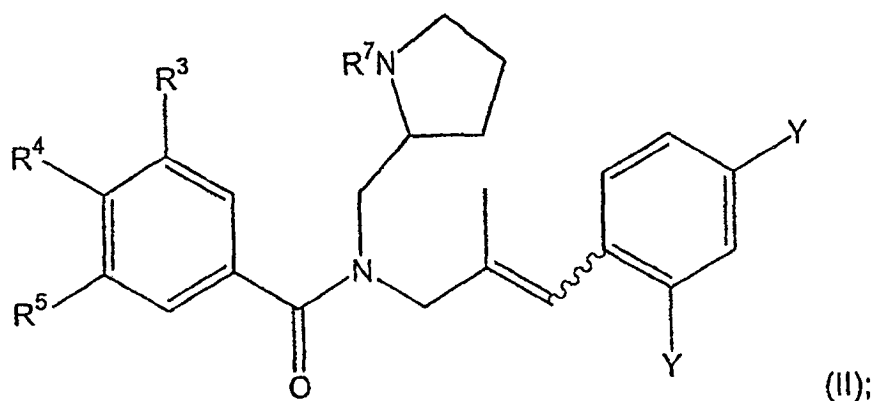
[0015]



[0016] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 、 Y 、 Z 、 m 和 n 如下定义。

[0017] 在一个实施方案中,新化合物具有以下结构 (II) :

[0018]



[0019] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^7 以及 Y 如下定义。

[0020] 在另一个实施方案中,组合物包含本发明的调节剂和药学上可接受的载体。

[0021] 在另一个实施方案中,抑制 SDF-1、I-TAC 或两者结合于 CCXCKR2 受体的方法被公开。

[0022] 在另一个实施方案中,抑制癌症的方法被公开。

[0023] 以下将更详细地讨论这些和其它的实施方案。

[0024] 详细描述

[0025] 本发明提供包含药学上可接受的载体和调节 SDF-1 和 / 或 I-TAC 趋化因子结合于癌症细胞表达的 CCXCKR2 受体的活性化合物的组合物。优选地,这些活性化合物结合于肿瘤细胞上的 CCXCKR2 受体,但是明显不与淋巴衍生的细胞或骨髓细胞结合。本发明的化合物和组合物用于治疗癌症,尤其用于减少乳腺癌转移的发生率。

[0026] 定义

[0027] 当描述本发明的化合物、组合物、方法和过程时,除非另外指明,如下定义以下术语。

[0028] “烷氧基”指 -OR' 基团。代表性的烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基和二氟甲氧基。

[0029] “烷基”独自或者作为另外取代基的部分指其可为线形、环状或分支的烃基团或者具有指定数目碳原子的它们的集合(例如 C₁₋₈ 意指 1-8 个碳原子)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、环戊基、(环己基)甲基、环丙基甲基等。取代烷基的实例包括卤代烷基、硫代烷基、氨基烷基等。

[0030] “亚烷基”独自或者作为另外取代基的部分意指衍生于链烷的二价基团,如通过 -CH₂CH₂CH₂CH₂- 举例说明的那样。一般地,具有 8 个或更少碳原子的烷基(或亚烷基)在本发明中为优选。代表性的亚烷基包括例如亚甲基、乙 -1,2- 二基(“亚乙基”)、丙 -1,2- 二基、丙 -1,3- 二基、丁 -1,4- 二基、戊 -1,5- 二基等。

[0031] “链烯基”指可为线形、环状或分支的不饱和烃基团或者它们的集合。具有 2-10 个碳原子的链烯基为优选。链烯基可包含 1,2 或 3 个碳-碳双键。链烯基的实例包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁 -2- 烯基、正己 -3- 烯基等。

[0032] “链炔基”指可为线形、环状或分支的并且具有至少 1 个,一般为 1,2 或 3 个碳-碳叁键的一价不饱和烃基团。除非另外指明,这样的链炔基一般含有 2-10 个碳原子。代表性的链炔基包括例如乙炔基、正丙炔基、正丁 -2- 炔基、正己 -3- 炔基等。

[0033] “芳基”指具有单环(例如苯基)或其稠合在一起(例如萘)或者共价连接在一起的多环的多不饱和芳族烃基团。除非另外指明,这样的芳基一般含有 6-10 个碳环原子。代表性的芳基包括例如苯基和萘 -1- 基、萘 -2- 基、联苯基等。

[0034] “亚芳基”指具有单环(例如亚苯基)或稠合环(例如萘二基)的二价芳族烃。除非另外指明,这样的亚芳基一般含有 6-10 个碳环原子。代表性的亚芳基包括例如 1,2- 亚苯基、1,3- 亚苯基、1,4- 亚苯基、萘 -1,5- 二基、萘 -2,7- 二基等。

[0035] “芳烷基”指芳基取代的烷基。代表性的芳烷基包括苄基。

[0036] “化合物”指一种具体分子并且包括它的对映体、非对映体、多晶型物及其盐。

[0037] “稠合”指其中两种或更多种分子共价连接的反应。同样,稠合产物为通过稠合反应形成的产物。

[0038] “环烷基”指具有单环或稠合环的一价饱和碳环烃基团。除非另外指明,这样的环烷基一般含有 3-10 个碳原子。代表性的环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0039] “卤代”或“卤素”指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)和碘(-I)。

[0040] “杂原子”指氮、氧、硅或硫。

[0041] “杂环基”指含有至少一个杂原子的饱和或不饱和非芳族基团。“杂芳基”指含有

至少一个杂原子的芳族基团。每一个杂环基和杂芳基可被连接在任何可利用的环碳或杂原子上。每一个杂环基和杂芳基可具有一个或更多个环。当存在多环时,它们可稠合在一起或共价连接。每一个杂环基和杂芳基必须含有至少一个选自氮、氧或硫的杂原子(一般1-5个杂原子)。优选地,这些基团含有0-3个氮原子、0-1个硫原子和0-1个氧原子。饱和和不饱和杂环基的实例包括吡咯烷、咪唑烷、吡啶烷、哌啶、1,4-二氧六环、吗啉、硫代吗啉、噻吩、3-吡咯啉等。不饱和和芳族杂环基的实例包括吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、呋喃、噻吩、三唑、四唑、噁二唑、吡唑、异噁唑、异噻唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、三嗪、吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并吡唑、苯并噻唑、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉等。杂环基和杂芳基可为未取代的或取代的。对于取代的基团,取代可发生在碳或杂原子上。例如,当取代为=O时,生成的基团可具有羰基(-C(O)-)或N-氧化物(-N(O)-)。

[0042] 对于取代的烷基、取代的链烯基、取代的链炔基和取代的环烷基的合适的取代基包括-卤素、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)₂R'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-CN、氧代(=O或-O-)和-NO₂,取代基数目在0-(2m'+1)之间,其中m'为在这样基团中的碳原子的总数。

[0043] 对于取代的芳基和取代的杂芳基的合适的取代基包括-卤素、未取代或取代的烷基、未取代或取代的链烯基、未取代或取代的链炔基、未取代或取代的环烷基、-OR'、氧代(=O或-O-)、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)₂R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''和-N₃,取代基数目在0-芳族环系统上的开放(open)化合价的总数之间。

[0044] 对于取代的杂环基的合适的取代基包括卤素、未取代或取代的烷基、未取代或取代的链烯基、未取代或取代的链炔基、未取代或取代的环烷基、-OR'、氧代(=O或-O-)、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)₂R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''和-N₃,取代基数目在0至芳族环系统上的开放化合价的总数之间。

[0045] 如以上使用的,R'、R''和R'''每一个独立指包括氢、卤素、未取代或取代的C₁₋₈烷基、未取代或取代的C₃₋₆环烷基、未取代或取代的C₂₋₈链烯基、未取代或取代的C₂₋₈链炔基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环基的多种基团。优选地,R'、R''和R'''独立指选自氢、未取代的C₁₋₈烷基、未取代的杂烷基、未取代的芳基、由1-3个卤素取代的芳基、未取代的C₁₋₈烷基、未取代的C₁₋₈烷氧基、未取代的C₁₋₈硫代烷氧基或未取代的芳基-C₁₋₄烷基的多种基团。当R'和R''连接于相同的氮原子时,它们可与氮原子结合一起形成3-、4-、5-、6-或7-元环(例如,-NR'R''包括1-吡咯烷基和4-吗啉基)。

[0046] 或者,芳基、杂芳基或杂环基环的相邻原子上的两个取代基可任选由式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-的取代基替代,其中T和U独立为-NR'、-O-、-CH₂-或单键,并且q为0-2的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选由式-A-(CH₂)_r-B-的取代基替代,其中A和B独立为-CH₂-、-O-、-NR'、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并且r为1-3的整数。因此形成的新环的单键之一可任选由双键替代。或者,

芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选用式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 的取代基替代,其中 s 和 t 独立为 0-3 的整数和 X 为 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'$ 。在 $-NR'-$ 和 $-S(O)_2NR'-$ 中的取代基 R' 选自氢或未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0047] “药学上可接受的”载体、稀释剂或赋形剂为与制剂的其它成分可适配并且对其接受者无害的载体、稀释剂或赋形剂。

[0048] “药学上可接受的盐”指对给予的患者例如哺乳动物是可接受的盐(例如对给定的剂量方案具有可接受的哺乳动物安全性的盐)。这样的盐可衍生于药学上可接受的无机或有机碱和衍生于药学上可接受的无机或有机酸,依照在此描述的化合物发现的具体取代基而定。当本发明化合物包含相对酸性的官能团时,通过使这样化合物的中性形式在无溶剂时或在合适的惰性溶剂中与足够量所需的碱接触,可得到碱加成盐。衍生于药学上可接受的无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、三价铁、二价铁、锂、镁、六价锰(manganic)、二价锰(manganous)、钾、钠、锌等的盐。衍生于药学上可接受的有机碱的盐包括伯、仲、叔和季胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、 N,N' -二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、 N -乙基吗啉、 N -乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组胺酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明化合物包含相对碱性的官能团时,通过使这样化合物的中性形式在无溶剂时或在合适的惰性溶剂中与足够量所需的酸接触,可得到酸加成盐。衍生于药学上可接受的酸的盐包括乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、枸橼酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、烟酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸盐等。

[0049] “其盐”指当酸的氢被阳离子例如金属阳离子或有机阳离子替代时形成的化合物。优选地,所述盐为药学上可接受的盐,尽管这一点对于中间体化合物的盐不被要求,后者不打算给予患者。

[0050] “取代的”指结合于母体分子或基团的基团。因此,具有甲基取代基的苯环为甲基取代的苯。类似地,当结合于母体分子时,具有 5 个氢取代基的苯环为未取代的苯基。

[0051] “治疗有效量”指当给予需要治疗的患者时,治疗癌症的化合物、物质或包含本发明化合物的组合物有效产生所需治疗作用的量。

[0052] “治疗的”或者“治疗”指给予患有疾病或医学病症(例如癌症)的患者例如哺乳动物(特别是人或伴侣动物)组合物,包括:(a) 缓解疾病或医疗状况,即通过预防癌前期癌细胞转化为其浸润配对物(counterparts)消除或引起患者疾病或医学病症的退化;(b) 抑制疾病或医学病症,即减慢或抑制患者癌症的扩散;或者(c) 减轻患者疾病或医学病症的症状。

[0053] “构效关系”(SAR)指其中改变化合物的分子结构来改变其与受体的相互作用的方法。

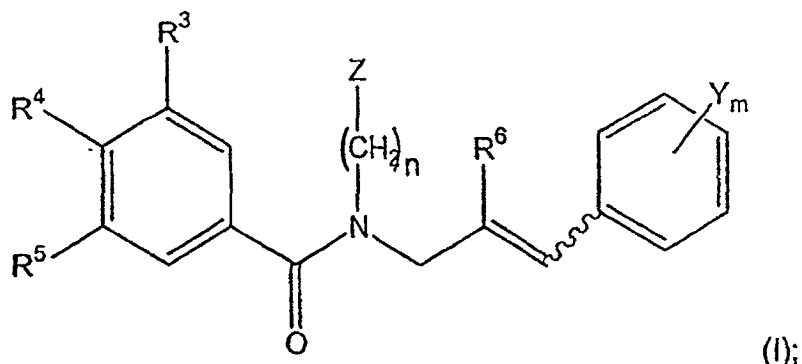
[0054] 调节剂

[0055] 本发明提供用于治疗癌症的调节剂。通过与 CCXCKR2 受体结合,这些化合物可用作 SDF-1 和 I-TAC 的调节剂。调节剂(I)也可用作对抗其它趋化因子受体的调节剂。在序列同源性基础上和在保守的半胱氨酸序列变化存在下定义肽的趋化因子家族。Scha11(1996)

Cytokine 3:165-183 和 Oppenheim 等 (1991) Annu. Rev. Immunol. 9:617-648。趋化因子呈现在一定范围的细胞类型上的促炎活性至增殖调节活性范围内的体外和体内功能。迄今为止,几种趋化因子受体已经得到描述。参见例如 Neote 等 (1993) Cell 72:415-425; Ponath 等 (1996) J. Exp. Med. 183:2437-2448 和 Power 等 (1995) J. Biol. Chem. 270:19495-19500。

[0056] 在一个实施方案中,本发明的调节剂具有以下通式结构 (I):

[0057]



[0058] 其中 m 为 1-5 的整数;

[0059] 每一个 Y 独立选自氢、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR'、-C(O)R'、-CO₂R'、-O(CO)R'、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)₂R''、-NR'SO₂R''、-NR'(CO)NR''R'''、未取代或取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或取代的 C₂₋₈ 链烯基、未取代或取代的 C₂₋₈ 链炔基、未取代或取代的 C₃₋₈ 环烷基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、未取代或取代的 5- 至 10- 元杂芳基和未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基;

[0060] 其中每一个 R'、R'' 和 R''' 独立为氢、卤素、未取代或取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、未取代或取代的 5- 至 10- 元杂芳基和未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基;

[0061] n 为 0、1、2 或 3;

[0062] Z 为 -CHR¹R²、-OR¹ 或 -NR¹R²;

[0063] R¹ 和 R² 每一个独立为烷基或氢,或者 Z 与 R¹ 和 R² 结合形成包含至少一个氮和 0-3 个另外的杂原子的取代或未取代的 5- 至 8- 元环;

[0064] R⁶ 为烷基、氢或卤素;和

[0065] R³、R⁴ 和 R⁵ 每一个独立选自氢、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR'、-C(O)R'、-CO₂R'、-O(CO)R'、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-SR'、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'R''、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)₂R''、-NR'SO₂R''、-NR'C(O)NR''R'''、未取代或取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或取代的 C₂₋₈ 链烯基、未取代或取代的 C₂₋₈ 链炔基、未取代或取代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基;

[0066] 或者 R³、R⁴ 和 R⁵ 中任何两个与它们取代的原子一起形成未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基。

[0067] 本发明的调节剂在 1.1 微摩尔 (μM) 或低于 1.1 微摩尔 (μM) 和更优选于在 300 纳摩尔 (nM) 或低于 300 纳摩尔 (nM) 的浓度下能够替代至少 50% 趋化因子 SDF-1 或 I-TAC 与 CCXCR2 受体的结合。目前,尤其优选的化合物在 200 纳摩尔或低于 200 纳摩尔的浓度下能够替代至少 50% 的 SDF-1 或 I-TAC 与 CCXCR2 受体的结合。

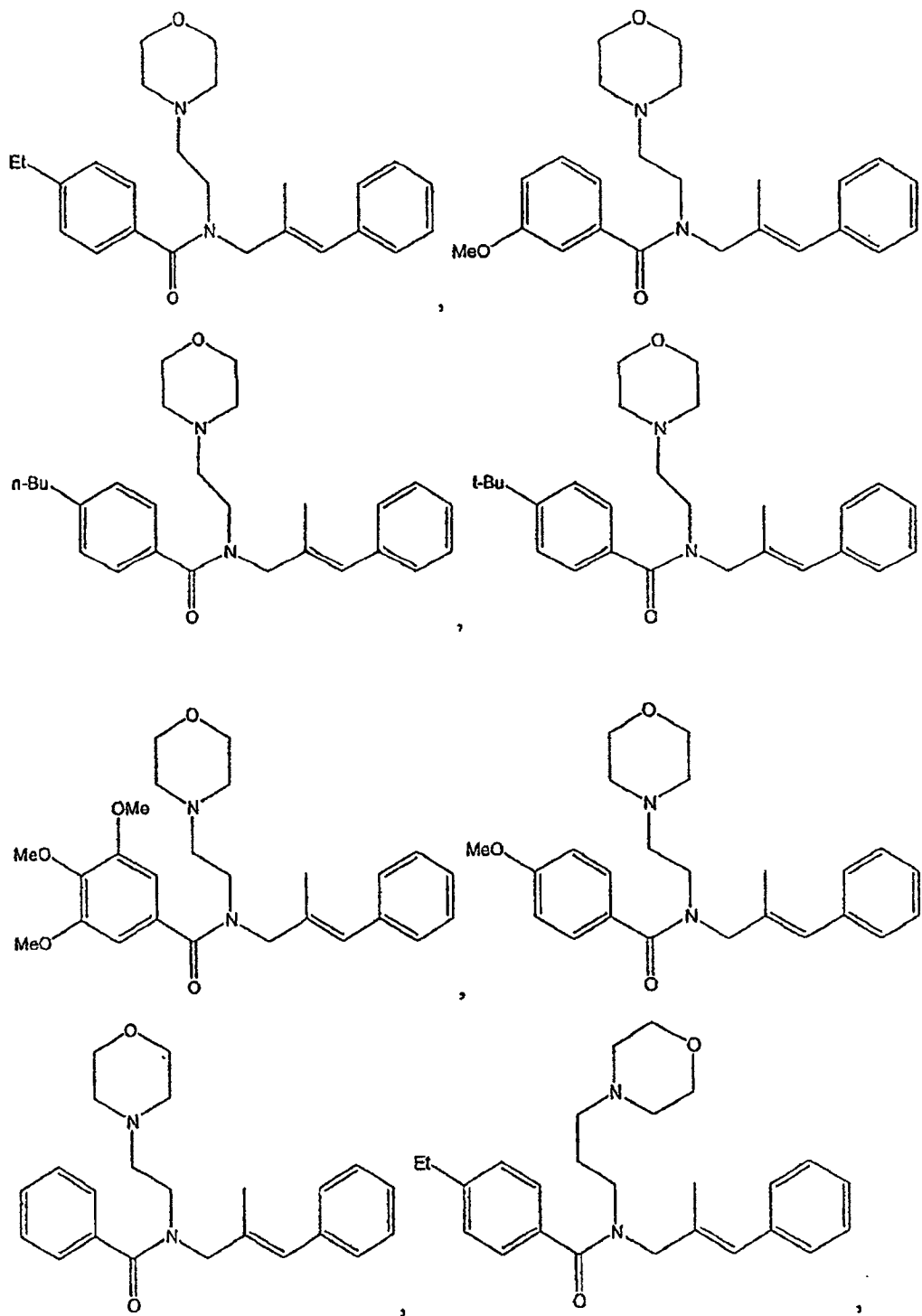
[0068] 连接烯烃与取代的苯环的波状键表示环相对于 R⁶ 可以为顺式或反式。在一个优

选的实施方案中, n 为 1、2 或 3。在另一个优选的实施方案中, n 为 2 或 3。在另一个优选的实施方案中, n 为 3。

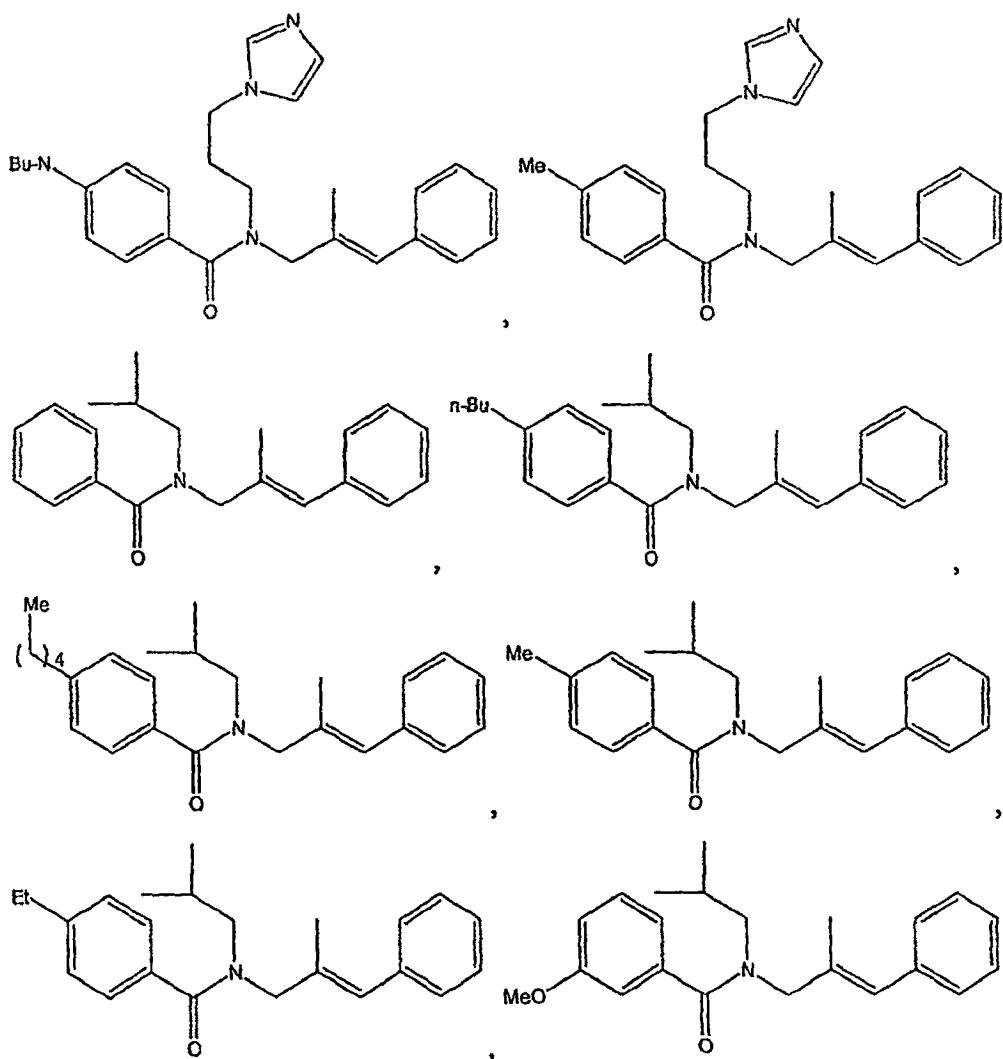
[0069] 已知化合物

[0070] 以下化合物为已知的, 但不为 CCXCKR2 调节剂:

[0071]



[0072]



[0073] 这些化合物被从本发明的调节剂 (I) 中排除。

[0074] 或者, 本发明的调节剂 (I) 可具有一个或更多个以下的限制性条件:

[0075] • 如果 Z 为 $-NR^1R^2$ 且 R^1 和 R^2 与 Z 一起形成吗啉基, 那么 n 为 3 并且 R^3 、 R^4 和 R^5 中至少一个为羟基、烷氧基或芳氧基; 或者

[0076] • 如果 n 为 1 和 Z 为 $-CHR^1R^2$, 那么 R^1 和 R^2 的结合不为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$; 或者

[0077] • 如果 n 为 3 和 Z 为 $-NR^1R^2$, 那么 R^1 和 R^2 的结合不为 $-\text{CHNCHCH}-$; 或者

[0078] • 如果 R^1 和 R^2 一起为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4-$, 那么 Z 为 $-\text{CH}-$; 或者

[0079] • 如果 R^5 为叔丁基, 那么 R^3 为氢; 或者

[0080] • 如果 R^4 和 R^5 一起形成 5-元环, 那么至少一个键合于苯环的原子为碳。

[0081] • 如果 n = 1 和 Z 为烷基 $-\text{CHR}^1R^2$, 其中 R^1 和 R^2 每一个为甲基, 那么 R^3 或 R^5 都不能为烷基; 或者 R^3 、 R^4 或 R^5 每一个不能同时为氢; 或者 R^4 不能为甲基。

[0082] 优选的取代基

[0083] R^6 优选为氢、卤素或者 C_{1-8} 烷基, 更优选为甲基。

[0084] R^3 、 R^4 和 R^5 优选每一个独立选自氢、 $-\text{OR}'$ 和取代或未取代的 C_{1-8} 烷基。更优选地 R^3 、 R^4 和 R^5 每一个独立选自氢和 $-\text{OR}'$, 其中 R' 为取代的 C_{1-8} 烷基。

[0085] 在另一个优选的实施方案中, R^4 和 R^5 与它们取代的原子一起可形成选自取代或未取代的 3-至 10-元杂环基的环。更优选地, R^4 和 R^5 与它们取代的原子一起形成取代或未

取代的包含 1-2 个氧原子的 5- 至 6- 元杂环基。

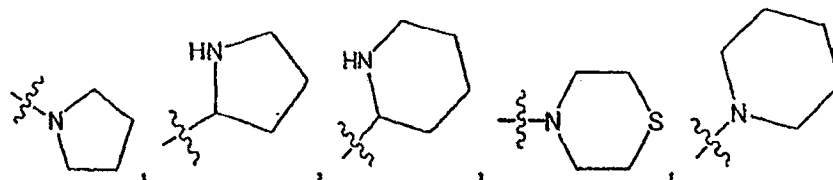
[0086] Z 优选为 $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 。

[0087] 在一个优选的实施方案中, Z 为 $-\text{CHR}^1\text{R}^2$, 其中 R^1 和 R^2 与 Z 一起形成具有 0-3 个选自以下的取代基的 C_{3-10} 环烷基: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、未取代或取代的 C_{1-8} 烷基、未取代或取代的 C_{2-8} 链烯基、未取代或取代的 C_{2-8} 链炔基、未取代或取代的 C_{3-8} 环烷基、未取代或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代或取代的 5- 至 10- 元杂芳基和未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基。

[0088] 在另一个优选的实施方案中, R^1 和 R^2 与 Z 一起形成具有 0-3 个选自以下的取代基的 3- 至 10- 元杂环基: 卤素、 $-\text{OR}$ 、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{1-8} 链烯基、取代或未取代的 C_{1-8} 链炔基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3- 至 10- 元杂环基。更优选地, Z 与 R^1 和 R^2 结合选自取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的哌啶基和取代或未取代的哌嗪基。

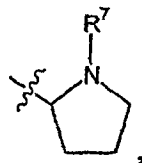
[0089] 在另一个优选的实施方案中, Z 为下式的取代或未取代的基团:

[0090]



[0091] 更优选地, Z 为下式的取代或未取代的基团:

[0092]



[0093] 其中 R^7 选自氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、未取代或取代的 C_{1-10} 烷基、未取代或取代的 C_{1-8} 烷氧基 (包括例如 C_{1-10} 烷氧基烷氧基, 如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$)、未取代或取代的 C_{2-10} 链烯基、未取代或取代的 C_{2-10} 链炔基、未取代或取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代或取代的 5- 至 10- 元杂芳基和未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基。

[0094] R^7 最优选为取代或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的 C_{1-10} 烷氧基或者取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基。

[0095] n 优选为 1、2 或 3。

[0096] m 优选为 0、1 或 2。

[0097] 当存在时, Y 优选为卤素。

[0098] 一种具有结构 (II) 的调节剂或者它的非对映体、对映体或药学上可接受的盐:

[0099] 其中每一个 Y 独立为氢或卤素;

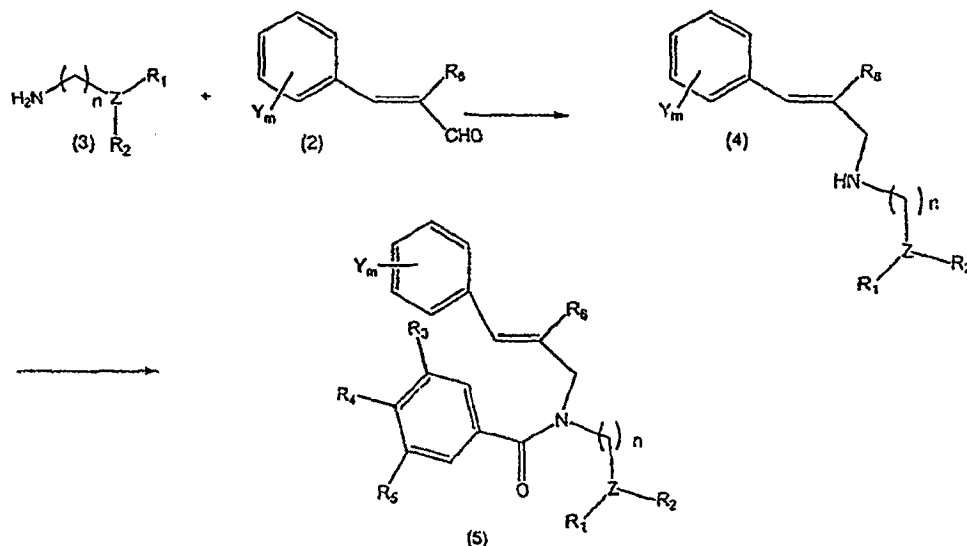
[0100] R^3 、 R^4 和 R^5 每一个独立选自氢、卤素和 $-\text{OR}'$; 或者 R^3 、 R^4 和 R^5 中任何两个与它们取代的原子一起形成未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基; 和 R^7 选自氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、未取代或取代的 C_{1-10} 烷基、未取代或取代的 C_{1-8} 烷氧基烷氧基 (包括例如

C₁₋₁₀ 烷氧基烷氧基, 如 -CH₂-OCH₂OCH₃)、未取代或取代的 C₂₋₁₀ 链烯基、未取代或取代的 C₂₋₁₀ 链炔基、未取代或取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、未取代或取代的 5- 至 10- 元杂芳基和未取代或取代的 3- 至 10- 元杂环基。

[0101] 合成方法

[0102] 虽然本领域的普通技术人员已知的多种合成途径可用于合成本发明的活性化合物时,但在以下流程 I 中给出通用合成方法。

[0103]



[0104] 流程 1

[0105] 在流程 I 中,通过还原性氨基化,醛 (2) 与伯胺 (3) 经历缩合反应。合适的伯胺例如可从 Aldrich, Milwaukee, WI 市售得到,或者可通过本领域普通技术人员已知的化学途径合成。

[0106] 在任何合适的溶剂中,包括 (但不限于) 四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷或甲醇,用还原剂可实施氨基化反应,形成中间体 (4)。用于缩合反应的合适的还原剂包括 (但不限于) 氰基硼氢化钠 (如在 Mattson 等, J. Org. Chem. 1990, 55, 2552 和 Barney 等, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5547 中描述)、三乙酰氧基硼氢化钠 (如在 Abdel-Magid 等, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5595 中描述)、硼氢化钠 (如在 Gribble; Nutaitis Synthesis. 1987, 709 中描述)、五羰基铁和 KOH 醇溶液 (如在 Watabane 等, Tetrahedron Lett. 1974, 1879 中描述) 和 BH_3 -吡啶 (如在 Pelter 等, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1984, 717 中描述)。

[0107] 在碱存在下,在任何合适的溶剂例如四氢呋喃或二氯甲烷中,用适当取代的酰氯可实施中间体 (4) 转化为化合物 (5)。叔胺碱为优选。尤其优选的碱包括三乙胺和 Hunnings 碱。

[0108] 或者,在催化剂例如 4-N, N'-二甲基氨基吡啶存在下,或者在羟基苯并三唑存在下 (如在 K. Horiki, Synth. Commun., 7, 251 中描述),用合适的偶合试剂例如丙烷膦酸酐 (propane phosphonic acid cyclic anhydride)、O-(苯并三唑-1-基)-N, N', N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、1-乙基-3-(3-二甲基丁基丙基)碳二亚胺或二环己基-碳二亚胺 (如在 B. Neises 和 W. Steglich, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 17, 522, 1978 中描述) 也可得到中间体 (4) 转化为化合物 (5)。

[0109] 药用组合物

[0110] 用于给予要求保护的活性化合物（或其盐）的药用组合物可以以单位剂型呈现并且可通过药学领域已知的任何方法制备。优选的方法包括把活性化合物、化合物或其盐与包括一种或更多种辅助成分的一种或更多种载体混合的步骤。

[0111] 在一个实施方案中，通过把活性化合物或其盐与相关的液体载体、细分的固体载体或两者混合制备药用组合物。如果需要，然后可把组合物成型为所需的制剂产品。在药用组合物中，包括以治疗有效量存在的活性化合物。

[0112] 包括（但不限于）药学上可接受的盐，包含活性化合物的药用组合物可以以适合于口服用途的形式存在，例如作为片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬剂、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂、糖浆剂或酏剂的形式存在。按照本领域已知用于制备药用组合物的任何方法可制备打算用于口服用途的组合物并且这样的组合物可包含一种或更多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂以提供药学上精致和适口的制剂。

[0113] 片剂包含与适用于制备片剂的非毒性的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分，这些赋形剂可包括例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠，制粒和崩解剂如玉米淀粉或藻酸，粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯胶和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可为未包衣或通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中崩解和吸收，并且因此提供在更长时间内的持续作用。例如，时间延迟物料如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯可被使用。也可通过在美国专利第 4256108、4166452 和 4265874 号中描述的技术包衣片剂以形成用于控制释放的渗透治疗片剂。

[0114] 用于口服使用的制剂也可作为硬明胶胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙、高岭土混合，或者为软明胶胶囊，其中活性成分与水或油媒介物例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0115] 水混悬剂也可包含与适用于制备水混悬剂的赋形剂混合的活性组合物。这样的赋形剂通常称作悬浮剂、分散剂或润湿剂。优选的悬浮剂包括例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶。

[0116] 优选的分散剂或润湿剂可为天然存在的磷脂例如卵磷脂；环氧烷与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯；环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七碳乙氧基十六烷醇（heptadecaethyleneoxycetanol）；环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯或者环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇脱水物的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。水混悬剂也可包含一种或更多种防腐剂例如乙基或正丙基对-羟基苯甲酸酯；一种或更多种着色剂、一种或更多种矫味剂和一种或更多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

[0117] 通过把活性成分悬浮于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或者悬浮于矿物油例如液体石蜡中可配制油状混悬剂。油状混悬剂可包含增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或十六烷醇。可加入甜味剂，例如以上阐述的那些，和矫味剂以提供适口的口服制剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸可把这些组合物防腐。

[0118] 适用于通过加入水制备水混悬剂的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或更多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散或润湿剂和悬浮剂通过以上已经提及的那些例子来说明。也可存在另外的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0119] 本发明的药用组合物也可以水包油乳剂的形式存在。油相可为植物油例如橄榄油

或花生油,或者矿物油例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可为天然存在的树胶例如阿拉伯胶或黄蓍胶,天然存在的磷脂例如大豆、卵磷脂、酯类和衍生于脂肪酸的偏酯,己糖醇脱水物例如失水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可包含甜味剂和矫味剂。

[0120] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂也可包含润滑剂、防腐剂、矫味剂和着色剂。

[0121] 本发明的药用组合物也可与调节趋化因子受体活性的疗法联合使用,因此预防和治疗炎症和免疫调节性紊乱和疾病,包括哮喘和变应性疾病以及自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、AIDS 和动脉粥样硬化等。例如在治疗或预防炎症中,本发明化合物可与抗炎或止痛药例如阿片激动剂、脂氧化酶抑制剂如 5-脂氧化酶抑制剂、环加氧酶抑制剂如环加氧酶-2 抑制剂、白介素抑制剂如白介素-1 抑制剂、NMDA 拮抗剂、一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂、甾体抗炎药或细胞因子抑制抗炎药如以下的化合物联合使用,包括例如:对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、吗啡、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、甾体止痛药、舒芬太尼、舒林酸、替尼达普等。类似地,本发明的化合物可与疼痛缓解剂。增效剂例如咖啡因、H₂-拮抗剂、西甲硅油、氢氧化铝或氢氧化镁,减充血药例如去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、ephinephrine、萘甲唑啉、赛洛唑啉、丙己君或左-脱氧-麻黄碱,止咳药如可待因、氢可酮、卡拉美芬、喷托维林或右美沙芬,利尿药和镇静或非镇静抗组胺药一起给药。

[0122] 本发明的化合物可与用于治疗/预防/抑制或缓解本发明的化合物对其是有用的疾病或病症的其它药物联合使用。可以通过途径和以通常使用的量,与本发明化合物同时或分开给予这样的其它药物。当本发明的化合物与一种或更多种其它药物同时使用时,除本发明化合物外,还包含这样其它药物的药用组合物为优选。因此,除本发明化合物外,本发明的药用组合物包括还包含一种或更多种其它活性成分的那些药用组合物。

[0123] 药用组合物可以以可注射水或油混悬剂的形式存在。按照已知技术,使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂,包括以上提及的那些,可配制这种混悬剂。可注射制剂也可在在非毒性的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的灭菌可注射溶液剂或混悬剂,例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,灭菌的、固定油常规用作溶剂或悬浮媒介物。为了这个目的,可使用任何温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,发现脂肪酸例如油酸在制备注射剂中具有用途。本发明的组合物可直接注射入实体肿瘤、实体肿瘤周围的组织或使实体肿瘤血管化的血管中。

[0124] 本发明的化合物也可以以直肠给药的栓剂的形式给药。通过把药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并因此在直肠融化以释放药物的合适的非刺激性赋形剂混合,可制备这些组合物。

[0125] 对于局部用途,可使用包含一种或更多种本发明化合物的贴剂、霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、混悬剂和分散剂。局部使用也包括漱口水和漱口剂。本发明的药用组合物和方法可另外包括用于治疗癌症的其它治疗活性化合物。

[0126] 在用本发明调节剂治疗癌症中,拮抗剂的合适的剂量水平通常在每天每 kg 患者体重约 0.01-500mg,其可以单或多剂量给药。优选地,剂量水平为约 0.1-250mg/kg 每天,更优选为约 0.5-100mg/kg 每天。合适的剂量水平可为约 0.01-250mg/kg 每天,约 0.05-100mg/

kg 每天,或约 0.1-50mg/kg 每天。在这个范围内剂量可为 0.05-0.5、0.5-5 或 5-50mg/kg 每天。

[0127] 对于口服给药,组合物优选以包含 1.0-1000mg 的活性成分,具体为 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0mg 的活性成分的调节全身症状的剂量的片剂的形式提供给待治疗的患者。化合物可以以包括每天 1-4 次剂量,优选为每天 1 或 2 次的方案给药。

[0128] 然而,应理解对任何具体患者的特定剂量水平和给药次数将依多种因素而定变化。这些因素包括所使用的具体化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用的时间长度、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药方式和次数、排泄速率、联合用药情况、具体病症的严重性和经历疗法的宿主。

[0129] 阻断 CCXCKR2 受体的方法

[0130] 尽管不希望受到任何具体理论的束缚,本发明的组合物被认为提供抑制 SDF-1 和 / 或 I-TAC 与 CCXCKR2 受体结合的方法。已知 SDF-1 提供干扰哺乳动物例如人的癌细胞发展或者扩散的靶标。如以下在实施例 24-26 中显示的,抑制 I-TAC 与 CCXCKR2 受体结合可防止血管化的肿瘤形成。通过使上面描述的组合物接触表达 CCXCKR2 受体的癌细胞,癌细胞中的另外引发的侵袭反应可被减少。因此,本发明也涉及用于预防和 / 或治疗癌症的方法,特别是实体瘤癌症,更具体是乳腺癌。

[0131] 如放射标记 SDF-1 结合和 I-TAC 置换法测定的那样,CCXCKR2 优先在人转化细胞中表达。表 2 包括其中 CCXCKR2 被表达 (CCXCKR2⁺) 的那些组织类型以及其中 CCXCKR2 不被表达 (CCXCKR2⁻) 的那些组织类型。

[0132] 表 2

[0133]

CCXCKR2 ⁺	CCXCKR2 ⁻
人颈腺癌	正常小鼠成年先祖 (c-kit+&CD34+BM 衍化)
人腺癌,乳腺	人急性淋巴母细胞白血病, T 细胞
人伯基特氏淋巴瘤, B 淋巴细胞	正常小鼠骨髓
人多形性成胶质细胞瘤, 脑	正常小鼠胸腺
人癌, 前列腺	正常小鼠肺
小鼠淋巴母细胞白血病, B 淋巴细胞	正常小鼠脾脏

CCXCKR2 ⁺	CCXCKR2 ⁻
小鼠乳腺肿瘤	正常小鼠肝脏
正常小鼠胎儿肝脏	正常小鼠 PBL
正常小鼠脑	正常人 PBL
正常小鼠肾	正常小鼠心脏
	正常小鼠胰腺

[0134] 在一个实施方案中,抑制趋化因子 SDF-1 和 / 或 I-TAC 与 CCXCKR2 受体结合的优选方法包括使一种或者更多种先前提及的化合物与表达 CCXCKR2 受体的细胞接触足够的时间,以抑制这些趋化因子与 CCXCKR2 受体的结合。

[0135] 治疗癌症的方法

[0136] 本发明也提供治疗癌症的方法。治疗癌症的优选方法包括在足以治疗癌症的时间内给予癌症患者治疗有效量的一种或者更多种先前提及的化合物(或者它们的盐)。

[0137] 为了治疗,本发明的组合物可以口服、非肠道(例如肌内、腹腔内、静脉、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或者植入)、通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或者局部给药途径给予,并且可以单独或者以包含适合每一给予途径的常规非毒性的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的合适的剂量单位配制。

[0138] 除灵长类例如人以外,按照本发明的方法可治疗各种其他的哺乳动物。例如,可治疗哺乳动物包括(但不限于)牛、羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或者其它的牛、绵羊、马、犬科、猫科、啮齿或者鼠科动物。然而,也可在其它的种类例如鸟类(如小鸡)体内实施该方法。

[0139] 证实本发明的组合物用于治疗癌症的标准体内试验包括在下面文献中描述的那些, Bertolini, F. 等, 内皮素, 一种抗血管生成药, 在人高等级非何杰金氏淋巴瘤的 NOD/SCID 小鼠模型中化疗或者抗 CD20 疗法后诱导肿瘤稳定性 (Endostatin, an antiangiogenic drug, induces tumor stabilization after chemotherapy or anti-CD20 therapy in aNOD/SCID mouse model of human high-grade non-Hodgkin lymphoma). Blood, 第 1 期, 96 卷, 282-87 页 (2000 年 7 月 1 日), Pengnian, L., 靶向于内皮特异性受体酪氨酸激酶 Tie2 的抗血管生成基因疗法 (Antiangiogenic gene therapy targeting the Endothelium-specific receptortyrosine kinase Tie2). Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第 95 卷, 8829-34 页 (1998 年 7 月) 和 Pulaski, B. 金黄葡萄球菌肠毒素 B 超级抗原、II 类主要组织相容性复合物和 CD80 用于临床有关的术后小鼠乳腺癌模型上的发展自发癌转移的免疫疗法的协同效应 (Cooperativity of Staphylococcal aureus Enterotoxin B Superantigen, Major Histocompatibility Complex Class II, and CD80 for immunotherapy of advanced Spontaneous Metastases in a Clinically Relevant Postoperative Mouse Breast Cancer Model). Cancer Research, 60, 2710-15 (2000 年 5 月

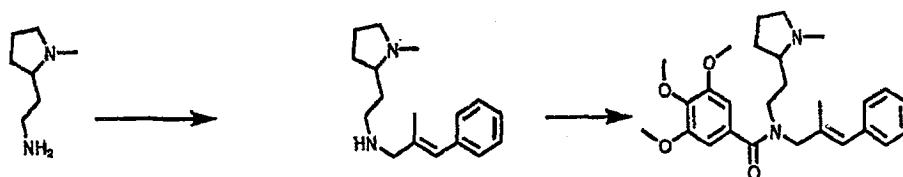
15 日)。

[0140] 先前的描述不限制本发明所描述实施方案的范围,而是使有机化学和药理学领域普通技术人员能够制备和使用本发明。类似地,下面的实施例不构成对所附的权利要求书的范围或者它们的等价物的限制,并且提供仅仅用于说明的实施例。应理解可以对下面的组合物和方法进行各种修改,它们处于所附的权利要求书和它们的等价物的范围内。

实施例

[0141] 实施例 1:(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺的合成:

[0142]



[0143] 将 0.5g 的 2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙胺 (3.89mmol) 和 0.56g 的 2-甲基-3-苯基-丙烯醛在 20ml 无水二氯甲烷中合并。在氮气下,于 5g 硫酸镁上搅拌混合物。两天后,使用 9:1:0.1 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱剂的薄层层析法 (TLC) 显示不存在起始原料。过滤反应混合物,用二氯甲烷洗涤收集的固体。然后真空浓缩生成的有机层。在氮气下,向残余的混合物中加入 10ml 干燥甲醇并把溶液冷却至 0℃。向这个混合物中加入 0.14g 硼氢化钠。TLC 显示在约 15 分钟后不存在起始原料。然后用丙酮 (1ml) 猝灭反应物,经蒸馏除去溶剂。在 5ml 水-氯仿之间分配混合物并分离各层。然后用 30ml 氯仿把水层提取 3 次。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩,得到 0.78g 淡黄色固体。收率:77%。

[0144] LC-MSD, m/z 对 $C_{17}H_{26}N_2$ $[M+H]^+$:259, $[M+2H]^+$:260

[0145] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.4-1.6 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 3H), 2.02-2.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.58-2.79 (m, 2, H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 7.16-7.39 (m, 5H)。

[0146] 实施例 2:3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯甲酰胺。

[0147] 将 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.48g (2.4mmol) 加入到 20ml 无水四氢呋喃中。向这个搅拌着的溶液中加入无水三乙胺 0.23ml (2.4mmol)。约 15 分钟后,加入 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.52g (2.4mmol)。在氮气下,于室温下搅拌反应混合物 1 小时。然后加入 1-羟基苯并三唑 0.24g (1.76mmol) 并于另外 30 分钟后加入 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.42g (1.6mmol)。在室温下搅拌过夜后,用 5ml 水猝灭反应物并用 20ml 乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸镁干燥,真空浓缩。经从硅胶上用 9:1 二氯甲烷/甲醇洗脱纯化混合物,得到 0.38g 的无色油。收率:53%。

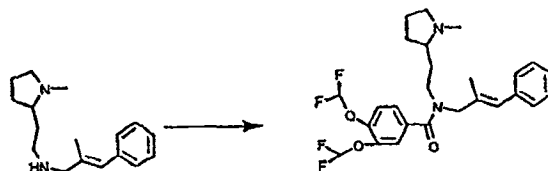
[0148] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_4$ $[M+H]^+$:453.2, $[M+2H]^+$:454.2。

[0149] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.44-2.22 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 2.92-3.18 (m,

2H), 3.2-3.4(m, 2H), 3.60-3.66(m, 1H), 3.8-4.02(m, 9H), 4.2-4.4(m, 2H), 6.45(s, 1H), 6.63-6.71(m, 2H), 7.21-7.35(m, 5H).

[0150] 实施例3: 3,4-双-二氟甲氧基-3-甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯甲酰胺

[0151]



[0152] 将(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺0.1g(0.4mmol)和3,4-双-二氟甲氧基-苯甲酸0.11g(0.44mmol)的混合物溶于乙酸乙酯20ml中。向混合物中加入三乙胺0.16ml并在室温下搅拌20分钟。然后向混合物中加入1-丙烷膦酸环酐(50%在乙酸乙酯中)0.25ml(0.44mmol),并在室温下搅拌过夜。向混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液5ml并搅拌5分钟。分离各层。用乙酸乙酯提取水层并与有机层合并。然后干燥有机层,浓缩并经硅胶柱层析,用二氯甲烷9.5:甲醇0.5洗脱,得到游离的胺。

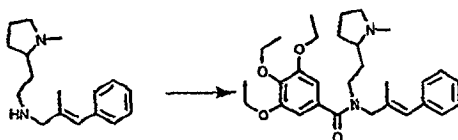
[0153] 在氮气氛下把化合物溶于二氯甲烷中并冷却至0℃,用HCl-乙醚溶液转化为HCl盐,得到34mg白色、吸湿的化合物。收率:7%。

[0154] LC-MSD, m/z 对 $C_{26}H_{30}F_4N_2O_3$ [M+H]⁺: 495.1

[0155] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.7(s, 3H), 1.9-2.5(m, 5H), 2.7-3.0(m, 3H), 3.1-3.5(m, 1H), 3.3-3.5(m, 1H), 3.6-4.0(m, 6H), 6.2-6.4(m, 1H), 6.5-6.8(m, 2H), 7.1-7.5(m, 8H).

[0156] 实施例4: 3,4,5-三乙氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯甲酰胺。

[0157]

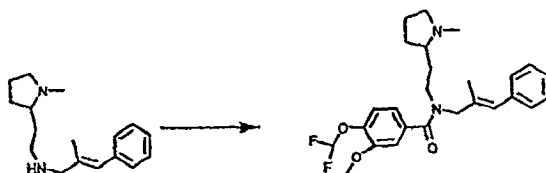


[0158] 采用与在实施例2中讨论的类似方法,使用3,4,5-三乙氧基羧酸0.22g(0.8mmol)和(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺0.1g(0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐0.11g(0.57mmol)、1-羟基苯并三唑0.05g(0.418mmol)和三乙胺0.08ml。经制备型高效液相层析法纯化生成的产物,流动相梯度包括20%-80%乙腈和0.1%三氟乙酸的水溶液。得到84.3mg(0.13mmol)为TFA盐的白色粉末。收率:30%。

[0159] LC-MSD, m/z 对 $C_{30}H_{42}N_2O_4$ [M+H]⁺: 495.3, [M+2H]⁺: 496.3。

[0160] 实施例5: 4-二氟甲氧基-3-甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯甲酰胺

[0161]



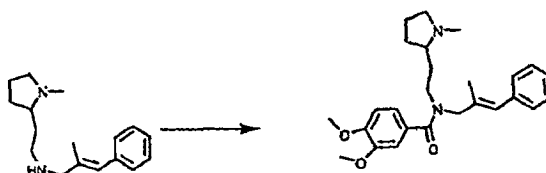
[0162] 采用与实施例 3 类似的实验条件,使用 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.1g (0.4mmol)、4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯甲酸 0.93g (0.44mmol)、1-丙烷膦酸环酐 (50% 乙酸乙酯) 0.25ml (0.4mmol) 和三乙胺 0.16ml。将生成的游离胺转化为 38mg 为 HCl 盐的白色、吸湿固体。收率:8%。

[0163] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C¹⁸ HPLC,在 14.504 分钟时洗脱出化合物。

[0164] LC-MSD, m/z 对 C₂₆H₃₂N₂O₃F₂ [M+H]⁺:459.1, [M+2H]⁺:460.1, [M+3H]⁺:461.2

[0165] 实施例 6:3,4-二甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)乙基]-苯甲酰胺

[0166]

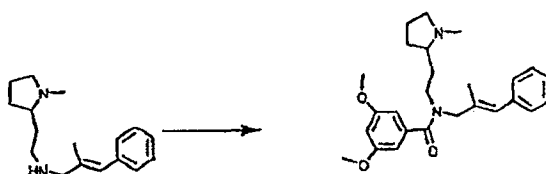


[0167] 采用与在实施例 2 中讨论的类似方法,使用 3,4-二甲氧基羧酸 0.1g (0.38mmol) 和 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.1g (0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.11g (0.57mmol)、1-羟基苯并三唑 0.05g (0.41mmol) 和三乙胺 0.08ml,得到 179mg 浅黄色油。收率:41%。

[0168] LC-MSD, m/z 对 C₂₈H₃₂N₂O [M+H]⁺:423.2.2, [M+2H]⁺:424.2。

[0169] 实施例 7:3,5-二甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)乙基]-苯甲酰胺

[0170]



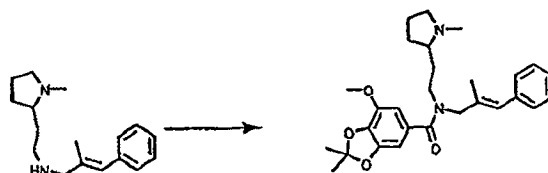
[0171] 采用与在实施例 2 中讨论的类似方法,使用 3,5-二甲氧基羧酸 0.1g (0.38mmol) 和 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.1g (0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.11g (0.57mmol)、1-羟基苯并三唑 0.05g (0.41mmol) 和三乙胺 0.08ml,得到 140mg 浅黄色油。收率:33%。

[0172] LC-MSD, m/z 对 C₂₆H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺:423.2.2, [M+2H]⁺:424.2。

[0173] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.44-2.00 (m, 14H), 2.25 (s, 3H), 2.92-3.08 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 6.3-6.5 (m, 3H), 7.1-7.4 (m, 5H)

[0174] 实施例 8:7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-酰胺

[0175]



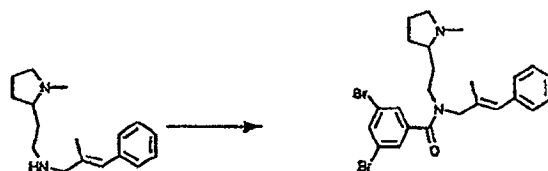
[0176] 采用与在实施例 2 中讨论的类似方法,使用 7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 0.07g (0.3mmol) 和 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.05g (0.2mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.56g (0.28mmol)、1-羟基苯并三唑 0.05g (0.2mmol) 和三乙胺 0.04ml。经制备型高效液相层析法纯化生成的产物,流动相梯度包括 20% -70% 乙腈和 0.1% 三氟乙酸的水溶液中。得到 16.3mg (0.13mmol) 为 HCl 盐的白色粉末。收率:4%。

[0177] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC, 在 15.196 分钟时洗脱出化合物。

[0178] LC-MSD, m/z 对 $C_{28}H_{36}N_2O_4$ [M+H]⁺:465.2, [M+2H]⁺:466.2。

[0179] 实施例 9:3,5-二溴-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯甲酰胺

[0180]

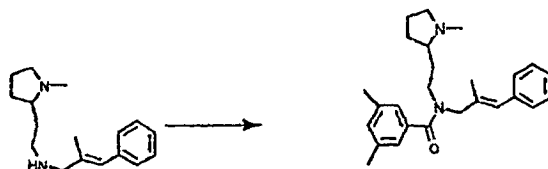


[0181] 采用与实施例 2 类似的方法,使用 3,5-二溴-苯甲酸 0.16g (0.38mmol) 和 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.1g (0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.11g (0.57mmol)、1-羟基苯并三唑 0.05g (0.41mmol) 和三乙胺 0.08ml。经梯度为 20% -80% 乙腈相进行反相制备型 HPLC, 得到 153mg 的 TFA 盐。收率:63%。

[0182] LC-MSD, m/z 对 $C_{24}H_{28}N_2OBr_2$ [M+H]⁺:519.3, [M+2H]⁺:520.3, [M+3H]⁺:521.3, [M+4H]⁺:522.3, [M+5H]⁺:523.3, [M+6H]⁺:524.3。

[0183] 实施例 10:3,5-二甲基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯甲酰胺

[0184]

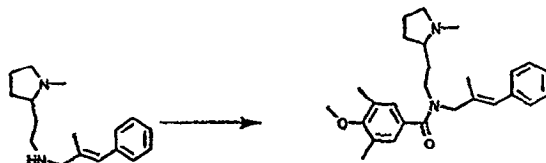


[0185] 采用与实施例 2 类似的方法,使用 3,5-二甲基-苯甲酸 0.16g (0.38mmol) 和 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.1g (0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.11g (0.57mmol)、1-羟基苯并三唑 0.05g (0.41mmol) 和三乙胺 0.08ml。经含有 0.1% 三氟乙酸的梯度为 20-80% 乙腈相进行反相制备型 HPLC, 得到 60mg 的 TFA 盐。收率:32%。

[0186] LC-MSD, m/z 对 $C_{26}H_{34}N_2O$ [M+H]⁺:391.5, [M+2H]⁺:392.4。

[0187] 实施例 11 : 4-甲氧基-3,5-二甲基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯甲酰胺

[0188]

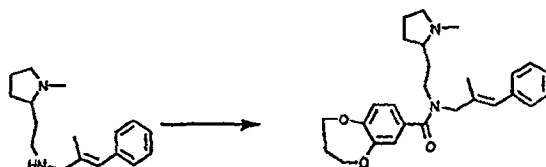


[0189] 采用与实施例 2 类似的方法, 使用 4-甲氧基-3,5-二甲基-苯甲酸 0.108g (0.58mmol) 和 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.1g (0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.11g (0.57mmol)、1-羟基苯并三唑 0.05g (0.41mmol) 和三乙胺 0.08ml。经含有 0.1% 三氟乙酸的梯度为 20% -80% 乙腈相进行反相制备型 HPLC, 得到 45.4mg 的 TFA 盐。收率: 22%。

[0190] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_2$ [M+H]⁺: 421.2, [M+2H]⁺: 422.2。

[0191] 实施例 12 : 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚英(dioxepine)-7-羧酸(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-2[-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-酰胺

[0192]

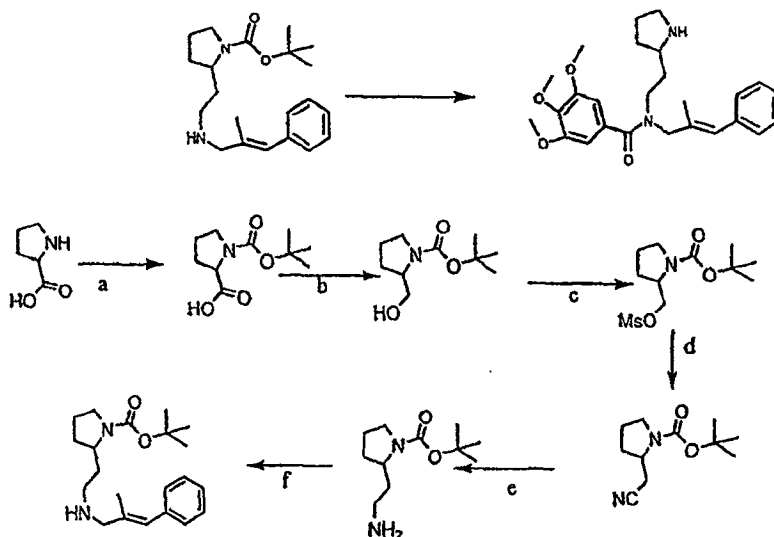


[0193] 在氮气下, 于 0℃ 下, 在 5ml 无水二氯甲烷中搅拌 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-胺 0.1g (0.38mmol) 和 0.08ml (0.58mmol) 三乙胺的混合物。向这个混合物中加入 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂庚英-7-甲酰氯 0.098g (0.456mmol)。向反应混合物中加入 25ml 乙酸乙酯和 5ml 水。把有机层与水分离, 然后经硫酸钠干燥。过滤有机层, 真空蒸发。使用快速层析法纯化, 用乙酸乙酯 9.5、甲醇 0.5 和氢氧化铵 0.05 洗脱, 得到棕色的油。

[0194] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{34}N_2O_3$ [M+H]⁺: 435.2, [M+2H]⁺: 436.2。

[0195] 实施例 13 : 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(2-吡咯烷-2-基-乙基)-苯甲酰胺

[0196]



[0197] a : BOC- 酐, NaOH, 乙腈, 3 小时, 室温

[0198] b : 硼烷二甲硫, 四氢呋喃, 14 小时, 室温

[0199] c : 甲磺酰氯, 三乙胺, 二氯甲烷, 4 小时, 室温

[0200] d : 氰化钠, 二甲基甲酰胺, 5 小时, 室温

[0201] e : 兰尼镍, 氨气在甲醇中, H_2 2.5kg 压力, 14 小时

[0202] f : 1/1- 甲基肉桂醛, 二氯甲烷, 16 小时, 室温, N_2

[0203] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 在 $0^\circ C$ 下 30 分钟

[0204] 流程 1 : 2-[2-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基氨基) - 乙基 - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯的制备

[0205] 向化合物 2-[2-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基氨基) - 乙基 - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯 (按照流程 1 从外消旋脯氨酸制备) 0.6g (2mmol) 和 3,4,5- 三甲氧基苯甲酸 0.513g (2.4mmol) 在干燥二氯甲烷 10ml 中的溶液中加入三乙胺 0.2ml 并在室温下搅拌 20 分钟。然后在 $0^\circ C$ 下加入 O-(苯并三唑 -1- 基) -N, N, N', N' - 四甲基脲鎓四氟硼酸盐 1.3g (4mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。用 DCM 稀释反应混合物并先后用 10% $NaHCO_3$ 溶液、水和盐水洗涤, 干燥, 浓缩并经硅胶柱层析, 使用 $CHCl_3/MeOH$ 作为洗脱剂, 得到 1g 的 2-{2-[2-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) -3,4,5- 三甲氧基 - 苯甲酰基] - 氨基} - 乙基 - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯。

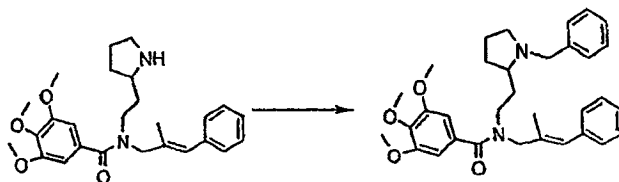
[0206] 将这个化合物溶于 10ml 二噁烷中并向其中加入 6N HCl 10ml。在室温下搅拌反应混合物 14 小时, 用 10% NaOH 溶液碱化, 用乙酸乙酯 (15ml) 提取两次。用水、盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩并经硅胶柱层析纯化, 得到游离胺 0.35g。使用在乙醚中的干燥 HCl 把游离胺 100mg 转化为其盐酸盐, 得到 88mg 白色固体。收率 : 39%。

[0207] LC-MSD, m/z 对 $C_{26}H_{34}N_2O_4 [M+H]^+$: 439.3

[0208] 1H NMR (300MHz, MeOD/ D_2O) : δ 1.6-1.8 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.5-3.8 (m, 12H), 4.1 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H)

[0209] 实施例 14 : N-[2-(1- 苄基 - 吡咯烷 -2- 基) - 乙基] -3,4,5- 三甲氧基 -N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - 苯甲酰胺

[0210]



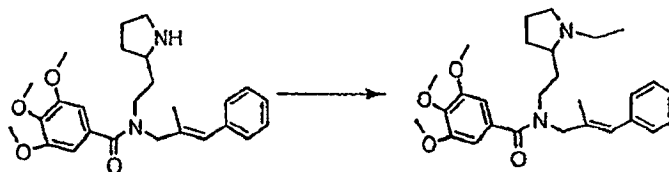
[0211] 将 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(2-吡咯烷-2-基-乙基)-苯甲酰胺 0.11g (2.5mmol) 和新鲜蒸馏的苯甲醛 0.026g (2.5mmol) 在 10ml 干燥甲醇中处理。在 0℃ 下加入乙酸 0.022ml (3.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟并在 0℃ 下加入氰基硼氢化钠 0.023g (3.7mmol)。把反应混合物逐渐温热至室温并搅拌 14 小时。浓缩反应混合物,用水稀释残余物并用氯仿 (3×20ml) 提取。先后用 10% NaHCO₃ 溶液、水和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,浓缩并经硅胶柱层析纯化残余物,得到纯的所需化合物。使用在乙醚中的干燥 HCl 把它转化为其盐酸盐,得到 90mg 产物。收率:63%。

[0212] LC-MSD, m/z 对 C₃₃H₄₀N₂O₄ [M+H]⁺:529.3

[0213] ¹H NMR (300MHz, MeOD/D₂O): δ 1.8-2.2 (m, 10H), 2.5 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 9H), 4.0 (s, 3H), 4.2-4.5 (m, 2H), 4.7 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.2-7.6 (m, 10H).

[0214] 实施例 15 :N-[2-(1-乙基-吡咯烷-2-基)-乙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0215]



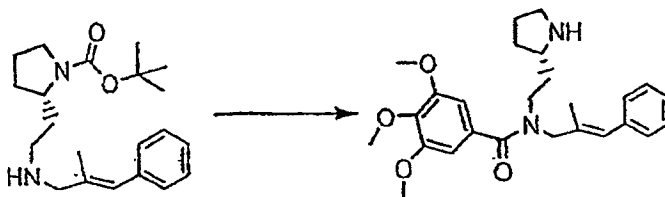
[0216] 在 0℃ 下,向 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(2-吡咯烷-2-基-乙基)-苯甲酰胺 0.1g (2.28mmol) 在干燥二氯甲烷 5ml 中的溶液中先后加入碳酸氢钠 0.01g (2.7mmol) 和溴乙烷 0.037g (3.4mmol)。在室温下搅拌反应混合物 14 小时。滤除无机物并浓缩滤液。使粗品物料受到硅胶上的柱层析法,用氯仿-甲醇洗脱,得到为游离胺的所需化合物。把它转化为呈黄色半固体的盐酸盐 42mg。

[0217] LC-MSD, m/z 对 C₂₈H₃₈N₂O₄ [M+H]⁺:467.4

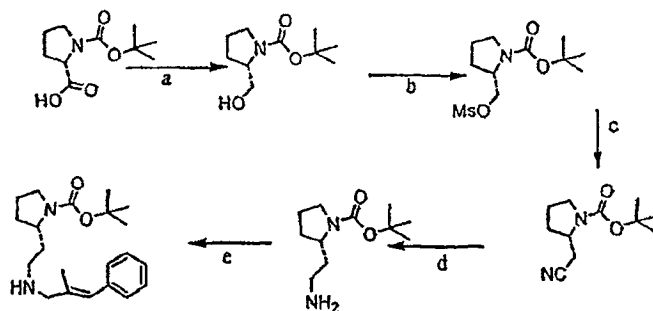
[0218] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.1-2.4 (m, 4H), 2.7 (s, 3H), 1.7-2.1 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.6-3.9 (m, 10H), 4.1-4.2 (m, 2H), 6.4-7.5 (m, 8H).

[0219] 实施例 16 :3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(2-(S)-吡咯烷-2-基-乙基)-苯甲酰胺

[0220]



[0221]



[0222] a: 硼烷二甲硫, 四氢呋喃, 14 小时, 室温

[0223] b: 甲磺酰氯, 三乙胺, 二氯甲烷, 4 小时, 室温

[0224] c: 氰化钠, 二甲基甲酰胺, 5 小时, 室温

[0225] d: 兰尼镍, 氨气在甲醇中, H_2 2.5kg 压力, 14 小时

[0226] e: 1/1- 甲基肉桂醛, 二氯甲烷, 16 小时, 室温, N_2

[0227] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 在 $0^\circ C$ 下 30 分钟

[0228] 流程 2: 2-[2-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基氨基) - 乙基 - (S) - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯] 的制备

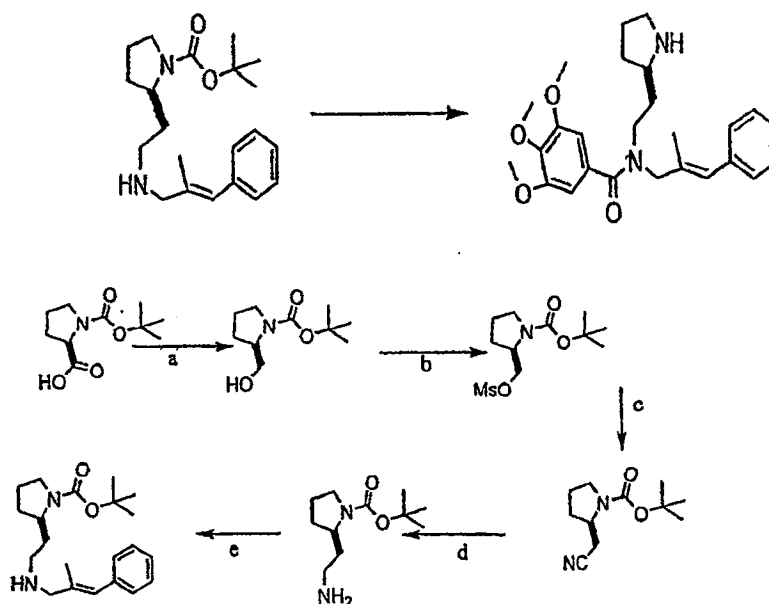
[0229] 向在干燥二氯甲烷 10ml 中的化合物 2-[2-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基氨基) - 乙基 - (S) - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯 (按照流程 2 从 (S) - 吡咯烷 -1, 2- 二羧酸 -1- 叔丁基酯制备) 0.47g (1.3mmol) 和 3,4,5- 三甲氧基苯甲酸 0.3g (1.6mmol) 中加入三乙胺 0.1ml 并在室温下搅拌 20 分钟。然后在 $0^\circ C$ 下加入 1- 二甲基氨基丙基 -3- 乙基碳二亚胺 0.3g (2mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 0.018g (0.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。用二氯甲烷稀释反应混合物并先后用 10% $NaHCO_3$ 溶液、水和盐水洗涤, 干燥, 浓缩并经柱层析 (硅胶, 正己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂), 得到 0.57g 的 2-[2-[(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) -3,4,5- 三甲氧基 - 苯甲酰基] - 氨基] - 乙基 - (S) - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯 (收率: 76%)。将化合物 0.22g (0.4mmol) 溶于 5ml 干燥乙醚中并在 $0^\circ C$ 下加入用 HCl 饱和的 5ml 干燥乙醚。在室温下搅拌反应混合物 10 小时。浓缩乙醚并把残余物用干燥乙醚洗涤 3-4 次, 得到 0.12g 白色固体。收率: 30%。

[0230] LC-MSD, m/z 对 $C_{26}H_{34}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 439.3

[0231] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.6-1.8 (m, 4H), 2.0-2.25 (m, 6H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 12H), 4.1 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0232] 实施例 17: 3,4,5- 三甲氧基 -N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) -N-(2-(R) - 吡咯烷 -2- 基 - 乙基) - 苯甲酰胺

[0233]



[0234] a: 硼烷二甲硫, 四氢呋喃, 14 小时, 室温

[0235] b: 甲磺酰氯, 三乙胺, 二氯甲烷, 4 小时, 室温

[0236] c: 氰化钠, 二甲基甲酰胺, 5 小时, 室温

[0237] d: 兰尼镍, 氨气在甲醇中, H_2 2.5kg 压力, 14 小时

[0238] e: 1/1- 甲基肉桂醛, 二氯甲烷, 16 小时, 室温, N_2

[0239] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 在 $0^\circ C$ 下 30 分钟

[0240] 流程 3: 2-[2-(2- 甲基-3- 苯基- 烯丙基氨基)- 乙基-(R)- 吡咯烷-1- 羧酸叔丁基酯]的制备

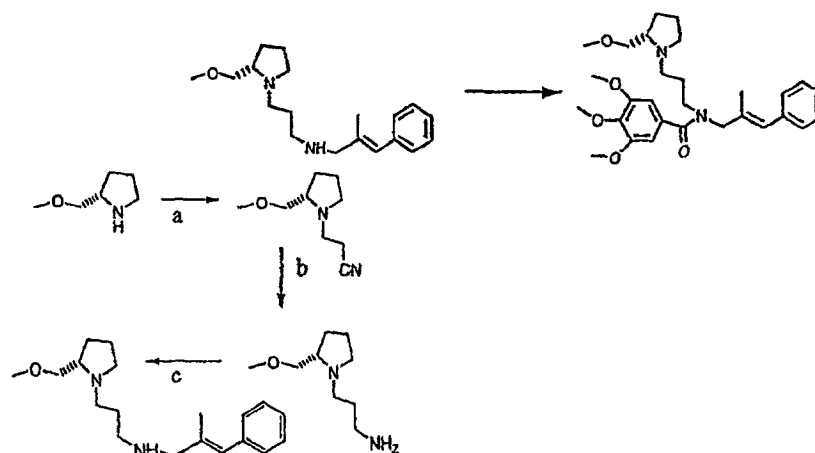
[0241] 采用与实施例 13 类似的实验条件, 使用 2-[2-(2- 甲基-3- 苯基- 烯丙基氨基)- 乙基-(R)- 吡咯烷-1- 羧酸叔丁基酯] (按照流程 3 从 (R)- 吡咯烷-1,2- 二羧酸-1- 叔丁基酯制备) 0.6g (2mmol)、3,4,5- 三甲氧基苯甲酸 0.51g (2.4mmol)、0-(苯并三唑-1- 基)-N,N',N'- 四甲基脲鎓四氟硼酸盐 1.3g (4mmol) 和三乙胺 0.2ml。把中间体 2-[2-(2- 甲基-3- 苯基- 烯丙基)-(3,4,5- 三甲氧基- 苯甲酰基)- 氨基]- 乙基- 吡咯烷-1- 羧酸叔丁基酯溶于 10ml 二噁烷和 5ml 6N HCl 中, 碱处理并纯化后得到 0.35g 的化合物。收率: 39%。

[0242] LC-MSD, m/z 对 $C_{26}H_{34}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 439.3

[0243] 1H NMR (300MHz, MeOD/ D_2O): δ 1.8 (s, 4H), 1.9-2.25 (m, 6H), 3.2 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 12H), 4.1 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0244] 实施例 18: 3,4,5- 三甲氧基-N[2-(S)- 甲氧基甲基- 吡咯烷-1- 基)- 丙基]-N-(2- 甲基-3- 苯基- 烯丙基)- 苯甲酰胺

[0245]



[0246] a : 丙烯腈, 70℃, 14 小时

[0247] b : 兰尼镍, 氨气, 甲醇, H₂3kg 压力

[0248] c : 1/ α - 甲基肉桂醛, 二氯甲烷, N₂, 18 小时, 室温

[0249] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 0℃, 15 分钟

[0250] 流程 4 : [2-(2-(S)- 甲氧基甲基 - 吡咯烷 -1- 基) - 丙基] - (2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - 胺的制备

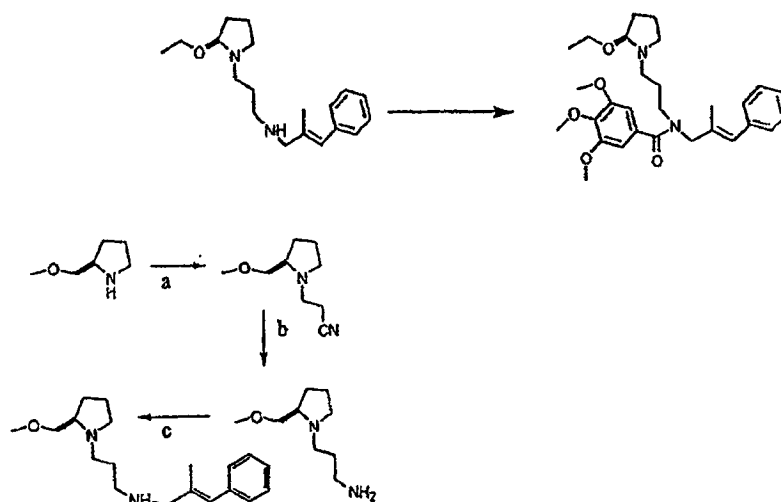
[0251] 将 3,4,5- 三甲氧基苯甲酸 0.335g (1.58mmol) 和亚硫酰氯 0.35ml (2.64mmol) 在 80℃ 下回流 3 小时。浓缩反应混合物, 得到相应的酰氯。用干燥二氯甲烷 20ml 处理 [2-(2-(S)- 甲氧基甲基 - 吡咯烷 -1- 基) - 丙基] - (2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - 胺 (按照流程 4 从 3-(S)-2- 甲氧基 - 乙基吡咯烷制备) 0.4g (1.32mmol)。在室温下向其中加入三乙胺 0.1ml, 随后在 0℃ 下加入 3,4,5- 三甲氧基苯甲酰氯在干燥二氯甲烷 15ml 中的溶液。反应混合物逐渐温热至室温, 搅拌 2 小时并用二氯甲烷处理。经硅胶上的柱层析法纯化得到纯的产物, 使用在乙醚中的 HCl 将其转化为相应的盐酸盐, 得到为白色固体的所需化合物 90mg。收率 : 13%。

[0252] LC-MSD, m/z 对 C₂₉H₄₀N₂O₅ [M+H]⁺ : 497.3

[0253] ¹H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.75 (m, 4H), 2.01.9-2.25 (m, 5H), 3.0 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.6-4 (m, 17H), 4.1 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0254] 实施例 19 : N-[3-(R)-(2- 乙氧基 - 吡咯烷 -1- 基) - 丙基] - 3,4,5- 三甲氧基 - N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - 苯甲酰胺

[0255]



[0256] a: 丙烯腈, 70℃, 14 小时

[0257] b: 兰尼镍, 氨气, 甲醇, H₂3kg 压力

[0258] c: 1/α-甲基肉桂醛, 二氯甲烷, N₂, 18 小时, 室温

[0259] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 0℃, 15 分钟

[0260] 流程 5: [2-(2-(R)-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-丙基]-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺的制备

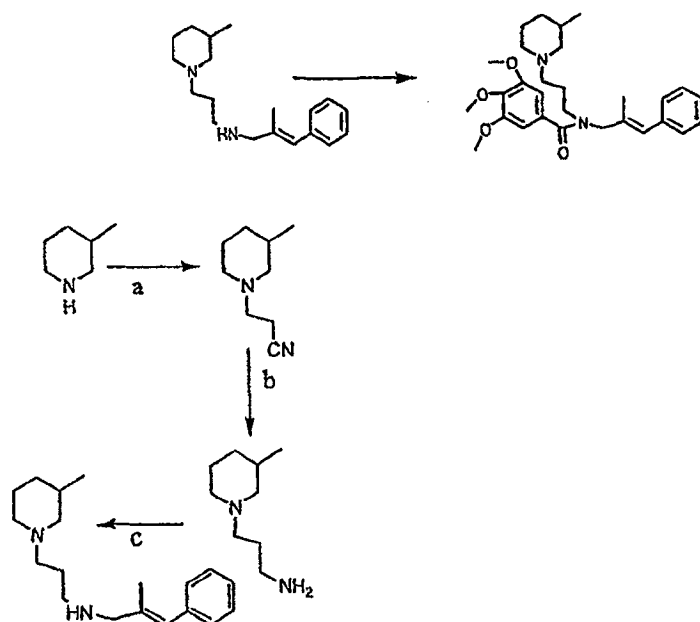
[0261] 采用与实施例 13 类似的实验条件, 使用 [3-(R)-(乙氧基-吡咯烷-1-基)-丙基]-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 (如在流程 5 中描述的那样制备 (R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷) 0.7g (2.3mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.611g (2.89mmol)、三乙胺 0.5ml 和 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 0.893g (2.78mmol)。反应得到游离胺, 使用在乙醚中的干燥 HCl 将其转化为盐酸盐, 得到固体化合物 50mg。收率: 4%。

[0262] LC-MSD, m/z 对 C₂₉H₄₀N₂O₅ [M+H]⁺: 497.3

[0263] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.75 (m, 4H), 2.01-2.25 (m, 5H), 3.0 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.6-4 (m, 17H), 4.1 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0264] 实施例 20: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N[3-(3-甲基-哌啶-1-基)-丙基]-苯甲酰胺

[0265]



[0266] a: 丙烯腈, 70°C, 14 小时

[0267] b: 兰尼镍, 氨气, 甲醇, H₂3kg 压力

[0268] c: 1/ α - 甲基肉桂醛, 二氯甲烷, N₂, 18 小时, 室温

[0269] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 0°C, 15 分钟

[0270] 流程 6: (2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - [3- (3- 甲基 - 哌啶 -1- 基) - 丙基] - 胺的制备

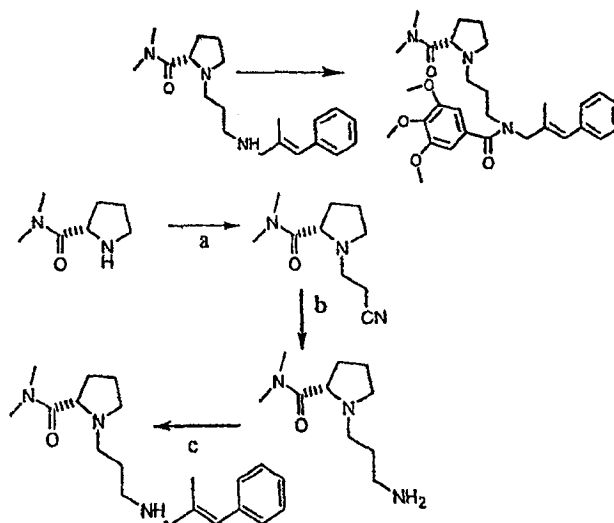
[0271] 采用与实施例 13 类似的实验条件, 使用 (2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - [3- (3- 甲基 - 哌啶 -1- 基) - 丙基] - 胺 (如在流程 6 中描述的那样从 3- 甲基 - 哌啶制备) 1g (3.5mmol)、3,4,5- 三甲氧基苯甲酸 0.89g (4.2mmol)、三乙胺 0.5ml 和 O-(苯并三唑 -1- 基) - N, N, N', N' - 四甲基脲鎓四氟硼酸盐 1.68g (5.7mmol)。反应得到游离胺, 将其转化为呈白色固体的盐酸盐 0.9g (使用在乙醚中的干燥 HCl)。收率: 49%。

[0272] LC-MSD, m/z 对 C₂₉H₄₀N₂O₄ [M+H]⁺: 481.2, [M+2H]⁺: 482.2。

[0273] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 0.8-1.1 (m, 4H), 1.1-1.3 (m, 1H), 1.3-1.4 (s, 1H), 1.6-2.0 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 10H), 4.0-4.4 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.7-7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H)。

[0274] 实施例 21: 1- {3- [(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - (3,4,5- 三甲氧基 - 苯甲酰基) - 氨基] - 丙基} - 吡咯烷 -2(S)- 羧酸二甲基酰胺

[0275]



[0276] a: 丙烯腈, 70°C, 14 小时

[0277] b: 兰尼镍, 氨气, 甲醇, H₂3kg 压力

[0278] c: 1/α-甲基肉桂醛, 二氯甲烷, N₂, 18 小时, 室温

[0279] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 0°C, 15 分钟

[0280] 流程 7: 1-[3-(S)-2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基]-丙基]-吡咯烷-2-羧酸二甲基酰胺的制备

[0281] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用 1-[3-(S)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-丙基]-吡咯烷-2-羧酸二甲基酰胺 (如在流程 7 中描述的那样从 (S)-吡咯烷-2-羧酸二甲基酰胺制备) 0.15g (0.455mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.125g (0.58mmol)、三乙胺 0.3ml 和 1-丙烷膦酸环酐溶液 (50% 在乙酸乙酯中)。反应得到 55mg 游离胺。

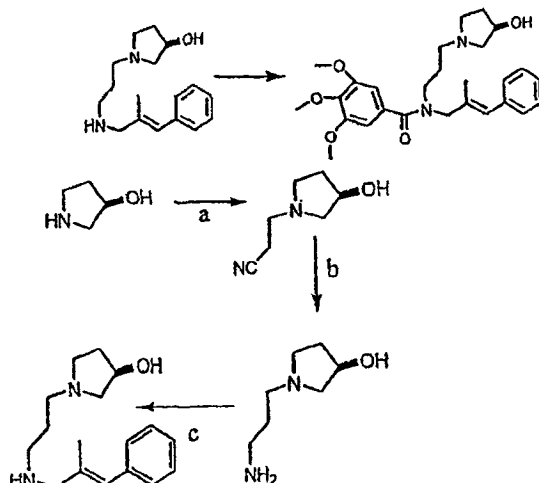
[0282] 把化合物在氮气氛下溶于干燥乙醚中并冷却至 0°C, 得到为白色沉淀的 HCl 盐。倾析乙醚层并真空干燥, 得到 55mg 为白色泡沫的 HCl 盐。

[0283] LC-MSD, m/z 对 C₃₀H₄₁N₃O₅[M+H]⁺: 524.3

[0284] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.1-1.3 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.75-2.2 (m, 6H), 2.5-2.75 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 7H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 9H), 4.0-4.1 (m, 3H), 4.6-4.89 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H).

[0285] 实施例 22: N-[3-(R)-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0286]



[0287] a: 丙烯腈, 70°C, 14 小时

[0288] b: 兰尼镍, 氨气, 甲醇, H₂3kg 压力

[0289] c: 1/ α - 甲基肉桂醛, 二氯甲烷, N₂, 18 小时, 室温

[0290] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 0°C, 15 分钟

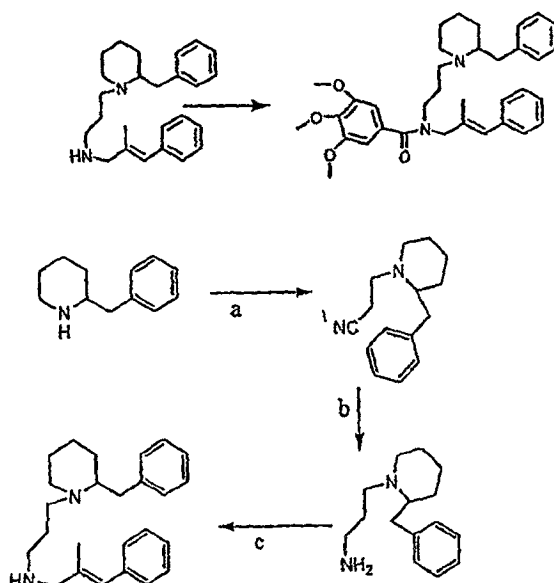
[0291] 流程 8: 1-(R)-[3-(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-丙基]-吡咯烷-3-醇的制备

[0292] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用在 20ml 乙酸乙酯中的 1-(R)-[3-(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-丙基]-吡咯烷-3-醇 (如在流程 8 中描述的那样从 (R)-吡咯烷-3-醇制备) 0.5g (1.845mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.46g (2.1mmol)、三乙胺 0.3ml 和 1-丙烷膦酸环酐溶液 (50% 在乙酸乙酯中) 0.34g。反应得到 28mg 游离胺。把化合物溶于干燥乙醚中并转化为 HCl 盐, 得到 30mg 白色固体。收率: 3%。

[0293] LC-MSD, m/z 对 C₂₇H₃₆N₂O₅ [M+H]⁺: 469.4

[0294] 实施例 23: N-[3-(2-苄基-哌啶-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0295]



[0296] a: 丙烯腈, 70°C, 14 小时

[0297] b: 兰尼镍, 氨气, 甲醇, H_2 3kg 压力

[0298] c: 1/ α -甲基肉桂醛, 二氯甲烷, N_2 , 18 小时, 室温

[0299] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 0°C , 15 分钟

[0300] 流程 9: [3-(2-苄基-哌啶-1-基)-丙基]-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺的制备

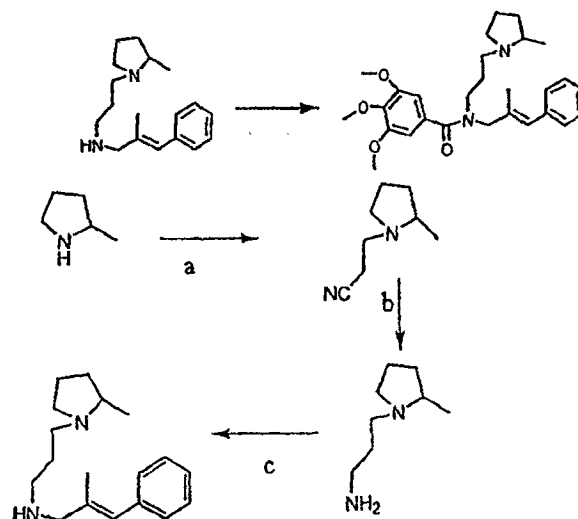
[0301] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用在 20ml 乙酸乙酯中的 [3-(2-苄基-哌啶-1-基)-丙基]-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 (如在流程 9 中描述的那样从 2-苄基哌啶制备) 0.2g (0.5mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.139g (0.65mmol)、三乙胺 0.6ml 和 1-丙烷膦酸环酞溶液 (50% 在乙酸乙酯中) 0.5g。把游离胺转化为在乙醚中的 HCl 盐, 得到 90mg 灰白色固体。收率: 30%。

[0302] LC-MSD, m/z 对 $C_{35}H_{44}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 557.5

[0303] ^1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.05 (t, 1H), 1.3-1.8 (m, 10H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.8-3.9 (m, 20H), 4.4.2 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H).

[0304] 实施例 24: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[3-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-丙基]-苯甲酰胺

[0305]



[0306] a: 丙烯腈, 70°C , 14 小时

[0307] b: 兰尼镍, 氨气, 甲醇, H_2 3kg 压力

[0308] c: 1/ α -甲基肉桂醛, 二氯甲烷, N_2 , 18 小时, 室温

[0309] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 0°C , 15 分钟

[0310] 流程 10: (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[3-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-丙基]-胺的制备

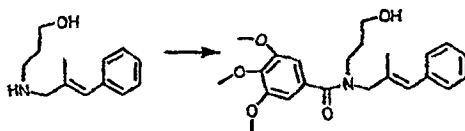
[0311] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用在 10ml 乙酸乙酯中的 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[3-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-丙基]-胺 (如在流程 10 中描述的那样从 2-甲基-吡咯烷制备) 0.14g (0.5mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.130g (0.65mmol)、三乙胺 0.1ml 和 丙烷膦酸环酞溶液 (50% 在乙酸乙酯中) 0.7g。把游离胺转化为在乙醚中的 HCl 盐, 得到 40mg 棕色半固体。收率: 15%。

[0312] LC-MSD, m/z 对 $C_{28}H_{38}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 467.2

[0313] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.0 (m, 1H) 1.2 (t, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 4H), 2.1-2.5 (m, 5H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.6-3.9 (m, 9H), 4.2 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0314] 实施例 25 :N-(3-羟基-丙基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0315]

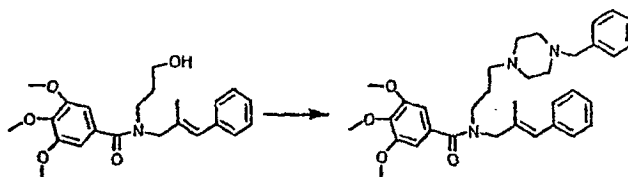


[0316] 在氮气下,将 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 6.1g (28mmol) 和亚硫酸氯 5.22g 一起回流 4.5 小时。然后真空蒸发过量的亚硫酸氯并在高真空泵下干燥。然后把该干燥的酰氯溶于无水 THF 5ml 中并伴随搅拌下加入到冰冷的 10% 的 3-(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-丙-1-醇的 NaOH 溶液中。然后使反应混合物逐渐恢复到室温。2 小时后,反应完成。然后用二氯甲烷提取混合物并蒸发溶剂,随后用硫酸钠干燥。然后经硅胶上的柱层析法 (9/1 :CHCl₃/MeOH) 纯化粗品醇,得到为白色固体的纯的醇 8g。收率 :71%。

[0317] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.8-2.0 (m, 5H), 3.5-4.0 (m, 16H), 6.5 (s, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0318] 实施例 26 :N-[3-(4-苄基-哌嗪-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0319]



[0320] 在氮气下,将 N-(3-羟基-丙基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺 1g (2.5mmol) 溶于 20ml 干燥乙醚中。然后把溶液冷却至 0℃,伴随搅拌下分批加入三溴化磷 0.34g。使混合物逐渐温热至室温并在室温下搅拌 1 小时。然后向反应混合物中加入碎冰。用 10% 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机层并浓缩,得到中间体 N-(3-羟基-丙基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺。向 1-苄基哌嗪 0.26g (1.4mmol) 和 0.3g (1.5mmol) 碳酸钾在 5ml DMF 中的混合物中加入在 5ml 二甲基甲酰胺中的该溴代中间体 0.6g (1.3mmol)。在室温下温热反应混合物并搅拌 17 小时。向这个混合物中加入 30ml 水并用氯仿 (3×30ml) 提取。经硫酸钠干燥有机层并蒸发,得到化合物的混合物。使用硅胶柱纯化,用在氯仿中的 5% 甲醇洗脱,得到 80mg 游离胺。收率 :11%。然后把游离胺转化为 HCl 盐,得到白色粉末 40mg。

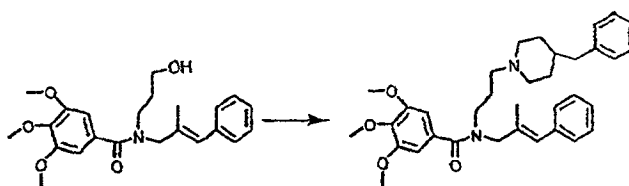
[0321] LC-MSD, m/z 对 C₃₄H₄₃N₃O₄ [M+H]⁺ :558.3

[0322] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.0 (m, 1H), 1.2 (t, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.1-2.5 (m, 2H), 3.2 (s, 4H), 3.4-3.5 (m, 3H), 3.6-4.0 (m, 9H), 4.1 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2-7.6 (m, 10H).

[0323] 实施例 27 :N-[3-(4-苄基-哌啶-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲

基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0324]

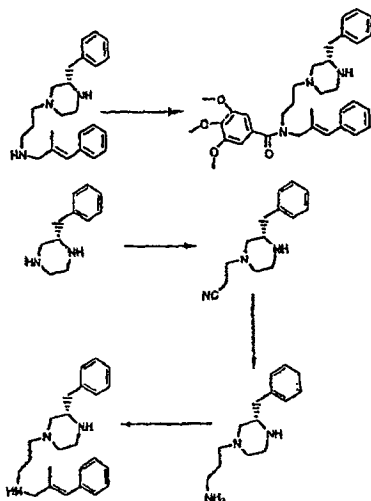


[0325] 采用与实施例 26 类似的实验条件,使用 N-(3-羟基-丙基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺中间体(从 N-(3-羟基-丙基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺制备)0.4g(0.8mmol)、4-苄基哌啶 0.13g(0.74mmol) 和 0.4g 碳酸钾,得到 80mg 游离胺。把这个化合物转化为 HCl 盐,得到 87mg 棕色固体。收率:19%。

[0326] LC-MSD, m/z 对 $C_{35}H_{44}N_2O_4$ [M+H]⁺:557.3

[0327] 实施例 28:N-[3-(S)-(3-苄基-哌嗪-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0328]



[0329] a:丙烯腈,70℃,14 小时

[0330] b:兰尼镍,氨气,甲醇,H₂3kg 压力

[0331] c:1/α-甲基肉桂醛,二氯甲烷,N₂,18 小时,室温

[0332] 2/硼氢化钠,甲醇,0℃,15 分钟

[0333] 流程 11:[3-(S)-(3-苄基-哌嗪-1-基)-丙基]-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺的制备

[0334] 采用与实施例 18 类似的实验条件,使用 [3-(S)-(3-苄基-哌嗪-1-基)-丙基]-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺(如在流程 11 中描述的那样从 (S)-2-苄基哌嗪制备)0.08g(0.24mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.05g(0.24mmol)、亚硫酰氯 0.02ml(0.46mmol) 和三乙胺。纯化后把游离胺转化为 HCl 盐,得到 45mg 棕色半固体盐。收率:7%。

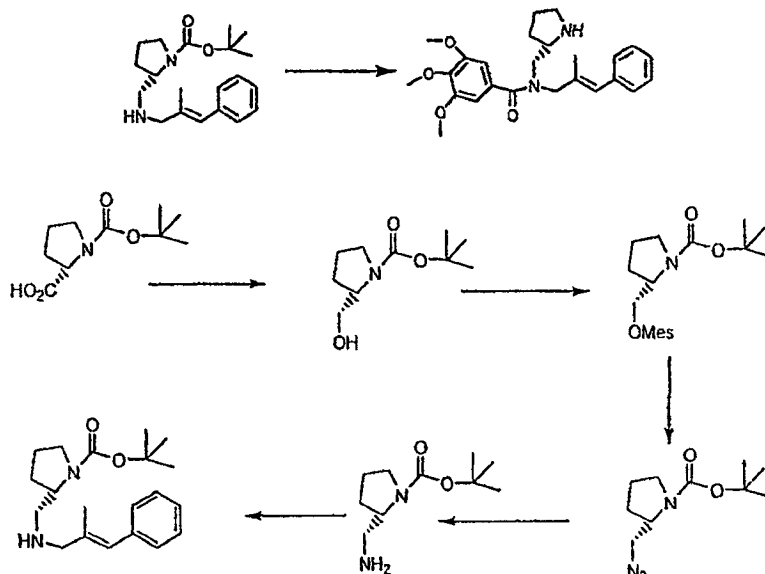
[0335] LC-MSD, m/z 对 $C_{34}H_{43}N_3O_4$ [M+H]⁺:558.3

[0336] ¹H NMR(300MHz, MeOD) :δ 1.2(t, 2H), 1.7-1.9(m, 3H), 2.3-1.4(m, 1H), 3.0-4.2(m,

24H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H).

[0337] 实施例 29 : 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(S)-吡咯烷-2-基-甲基-苯甲酰胺

[0338]



[0339] 流程 12 : 2-(S)-[(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯的制备

[0340] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用在 20ml 乙酸乙酯中的 2-[(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (按照流程 12 从 2-(S)-氨基甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯制备) 0.6g (1.8mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.46g (2.1mmol)、三乙胺 0.1ml 和丙烷膦酸酐溶液 (50% 在乙酸乙酯中) 1.15g (3.63mmol)。反应得到 0.13g 的化合物。

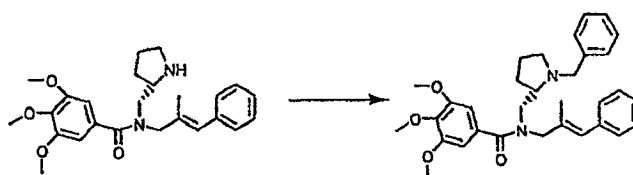
[0341] 将 2-(S)-[(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基)-氨基]-甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 0.1g (0.24mmol) 溶于 5ml 的二噁烷中。向这个混合物中加入 4ml 的 6N HCl。在室温下搅拌混合物过夜。向这个混合物中加入 10% 氢氧化钠溶液。用氯仿提取混合物, 用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 之后浓缩。把游离胺转化为盐酸盐, 得到 80mg (0.18mmol) 的白色粉末。

[0342] LC-MSD, m/z 对 $C_{25}H_{32}N_2O_4$ [M+H]⁺: 425.3

[0343] ¹H NMR (300MHz, MeOD/D₂O): δ 1.2 (s, 1H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 10H), 4.1 (s, 1H), (6.5 (s, 1H), 7.0 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

[0344] 实施例 30 : (S)-N-(1-苄基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺。

[0345]



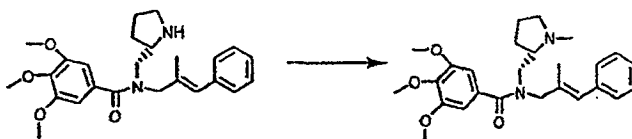
[0346] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基-(S)-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺 0.2g (0.4mmol)、苯甲醛 0.14ml (1.4mmol) 和乙酸 0.04ml (0.7mmol) 以及氰基硼氢化钠 0.04g (0.7mmol),得到 120mg 白色粉末。收率: 50%。

[0347] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{38}N_2O_4$ [M+H]⁺: 515.5

[0348] 1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.1 (t, 1H), 1.5-1.7 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 3H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 2H), 3.8 (s, 10H), 4.0-4.1 (m, 3H), 4.4 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.5 (s, 3H), 7.7 (s, 2H)

[0349] 实施例 31 : 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(S)-(1-甲基-吡咯烷-2-基-甲基)-苯甲酰胺

[0350]



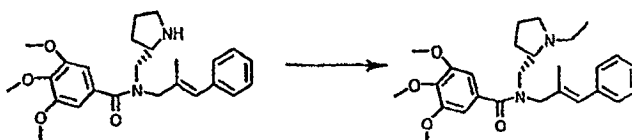
[0351] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基-(S)-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺 0.1g (0.23mmol)、低聚甲醛 0.035g (0.11mmol)、乙酸 0.021ml (0.35mmol) 和氰基硼氢化钠 0.02g (0.35mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 65mg 白色固体。收率: 54%。

[0352] LC-MSD, m/z 对 $C_{26}H_{34}N_2O_4$ [M+H]⁺: 439.4

[0353] 1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.7 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 3H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 11H), 3.8-4.1 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.6 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H).

[0354] 实施例 32 : N-(S)-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0355]



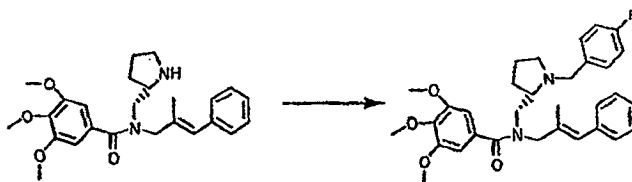
[0356] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基-(S)-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺 0.2g (0.23mmol)、乙醛 0.1g (2.3mmol)、乙酸 0.04ml (0.7mmol) 和氰基硼氢化钠 0.043g (0.7mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 40mg 白色固体。收率: 35%。

[0357] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_4$ [M+H]⁺: 453.4

[0358] 1H NMR (300MHz, MeOD/D₂O) : δ 1.3-1.5 (m, 3H), 1.5-1.7 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.1-3.4 (m, 3H), 3.5-3.6 (s, 1H), 3.7-3.8 (m, 9H), 3.7-4.0 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0359] 实施例 33 : N-(S)-[1-(4-氟-苄基)-吡咯烷-2-基甲基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0360]



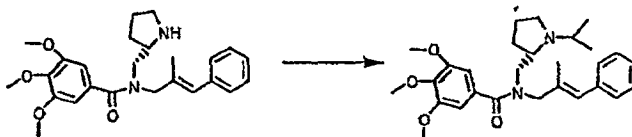
[0361] 采用与实施例 30 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基-(S)-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺 0.2g(0.47mmol)、4-氟苯甲醛 0.17g(1.41mmol)、乙酸 0.04ml(0.7mmol)和氰基硼氢化钠 0.044g(0.7mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 80mg 白色固体。收率:35%。

[0362] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{37}N_2O_4F$ [M+H]⁺:533.3

[0363] ¹H NMR(300MHz, MeOD/D₂O): δ 1.6-1.8(s, 3H), 2.0-2.3(m, 3H), 2.4-2.6(m, 1H), 3.1-3.4(m, 3H), 3.4-3.5(m, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.7(s, 9H), 4.0-4.2(m, 4H), 4.5(dd, 3H), 6.5(s, 1H), 6.9(s, 2H), 7.1-7.5(m, 7H), 7.7(s, 2H)。

[0364] 实施例 34 :N-(S)-(1-异丙基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0365]



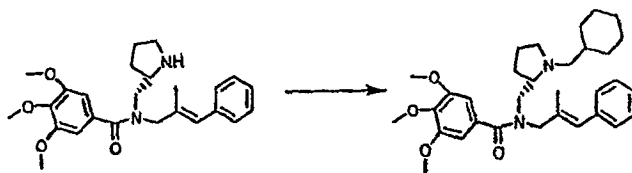
[0366] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基-(S)-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺 0.15g(0.3mmol)、干燥丙酮 0.07g(1mmol)、乙酸 0.03ml(0.5mmol)和氰基硼氢化钠 0.033g(0.5mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 90mg 灰白色固体。收率:58%。

[0367] LC-MSD, m/z 对 $C_{28}H_{38}N_2O_4$ [M+H]⁺:467.4

[0368] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.4-1.6(m, 5H), 1.9(s, 3H), 2.0-2.2(m, 3H), 2.4-2.5(m, 1H), 3.3-3.5(m, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 3.7-3.9(m, 12H), 4.0-4.2(m, 2H), 4.4(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.0(s, 2H), 7.2-7.5(m, 5H)。

[0369] 实施例 34 :N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0370]



[0371] 采用与实施例 30 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基-(S)-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺 0.1g(0.23mmol)、环己烷甲醛 0.037g(0.28mmol)、乙酸 0.02ml(0.35mmol)和氰基硼氢化钠 0.022g(0.35mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 60mg 淡黄色固体。收率:46%。

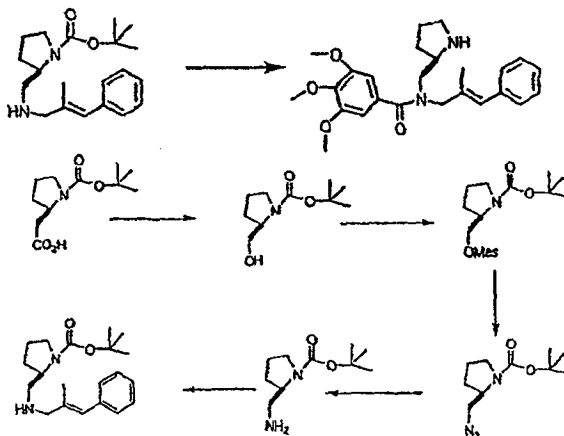
[0372] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{44}N_2O_4$ [M+H]⁺:521.5

[0373] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.0-1.5(m, 6H), 1.6-1.9(m, 8H), 2.0-2.1(m, 2H),

2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.0-3.1-3.6 (m, 1H), 3.6-3.9 (m, 12H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.1-4.4 (q, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.0 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0374] 实施例 35 : 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(R)-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺

[0375]



[0376] 流程 13 : 2-(R)-[(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯的制备

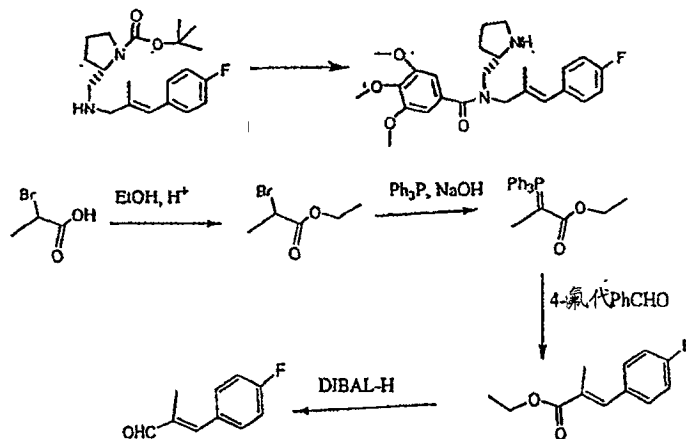
[0377] 采用与实施例 22 类似的实验条件, 使用在 10ml DCM 中的 2-(R)-[(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (按照流程 13 制备) 和使用于 2-(R)-羧基甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 0.5g (1.51mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.38g (1.8mmol)、三乙胺 0.1ml、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 0.43g (2.2mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.2g (1.5mmol)。反应得到 0.46g 的 2-(R)-{[2-甲基-3-苯基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基}-氨基}-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯。类似于实施例 13 进行 BOC 脱保护后, 把化合物转化为 HCl 盐, 得到 0.35g 白色固体。收率: 50%。

[0378] LC-MSD, m/z 对 $C_{25}H_{32}N_2O_4$ [M+H]⁺: 425.4

[0379] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.1-1.4 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.7-3.10 (m, 10H), 4.1 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0380] 实施例 36 : N-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺

[0381]



[0382] 流程 14 :3-(4-氟-苯基)-2-甲基-丙烯醛的制备

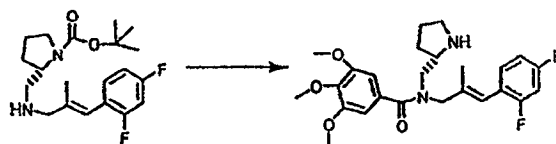
[0383] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用在 10ml DCM 中的 2-(S)-{[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯和使用 2-(S)-羧基甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯和 3-(4-氟-苯基)-2-甲基-丙烯醛如在流程 14 中描述的)0.36g(1.03mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.26g(1.2mmol)、三乙胺 0.2ml、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 0.29g(1.55mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.014g(0.1mmol)。反应得到 0.32g 的 2-(S)-{[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯。类似于实施例 13 进行 BOC 脱保护,把化合物转化为 HCl 盐,得到 69mg 白色固体。收率:14%。

[0384] LC-MSD, m/z 对 $C_{25}H_{31}FN_2O_4$ [M+H]⁺:443.4

[0385] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.6-2.0 (m, 5H), 2.0-2.3 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.2-3.6 (m, 2H), 3.6-4.0 (m, 10H), 4.1-4.3 (m, 4H), 6.5 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 4H).

[0386] 实施例 38 :N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺

[0387]



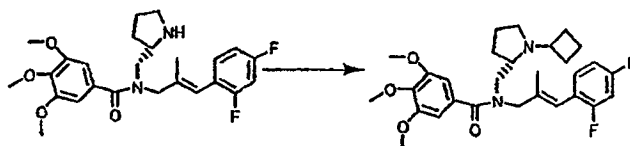
[0388] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用在 10ml DCM 中的 2-(S)-{[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯用于 2-(S)-羧基甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯和 3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-丙烯醛如在流程 15 中描述的)0.4g(1mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.27g(1.3mmol)、三乙胺 0.1ml、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 0.31g(1.63mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.014g(0.1mmol)。反应得到 0.49g 的 2-(S)-{[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯。把化合物转化为 HCl 盐,得到 45mg 白色固体。收率:14%。

[0389] LC-MSD, m/z 对 $C_{25}H_{30}F_2N_2O_4$ [M+H]⁺:443.4

[0390] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.6 (s, 2H), 1.7-2.0 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.2-2.5 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 10H), 4.1-4.3 (m, 4H) 6.4 (s, 1H), 6.9-7.5 (m, 5H).

[0391] 实施例 39 :N-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0392]

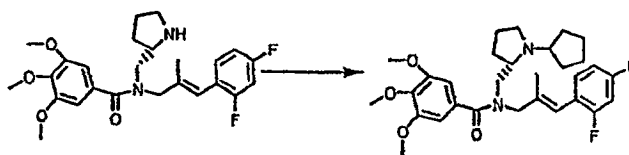


[0393] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 N-(S)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.15g(0.32mmol)、环丁酮 0.027g(0.39mmol)、乙酸 0.027ml(0.48mmol) 和氰基硼氢化钠 0.024g(0.48mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 90mg 白色固体。收率:46%。

[0394] LC-MSD, m/z 对 $C_{29}H_{36}F_2N_2O_4 [M+H]^+$; 515.5

[0395] 实施例 40 :N-(S)-(1-环戊基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0396]



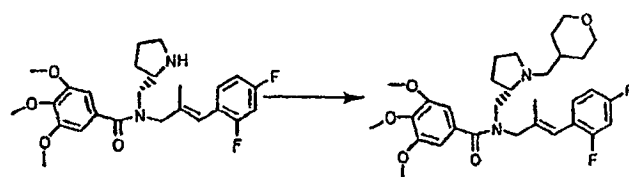
[0397] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 N-(S)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.12g (0.26mmol)、环戊酮 0.026g (0.313mmol)、乙酸 0.023ml (0.39mmol) 和氰基硼氢化钠 0.025g (0.391mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 90mg 无色半固体。收率:61%。

[0398] LC-MSD, m/z 对 $C_{30}H_{38}F_2N_2O_4 [M+H]^+$; 529.5

[0399] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.5-2.0 (m, 9H), 2.0-2.5 (m, 6H), 3.2-3.5 (m, 1H), 3.7-4.0 (m, 13H), 4.1-4.4 (m, 3H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.4 (m, 5H).

[0400] 实施例 41 :N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(S)-[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-苯甲酰胺

[0401]



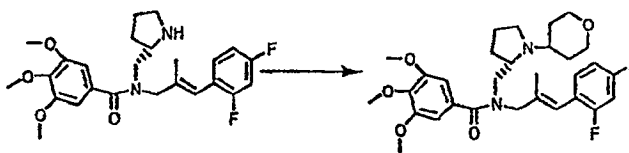
[0402] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 N-(S)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.1g (0.2mmol)、吡喃-4-甲醛 0.029g (0.26mmol)、乙酸 0.018ml (0.32mmol) 和氰基硼氢化钠 0.029g (0.32mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐,得到 40mg 淡黄色固体。收率:33%。

[0403] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{40}F_2N_2O_5 [M+H]^+$; 559.5

[0404] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.3-1.5 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 4H), 2.0-2.5 (m, 7H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.64.0 (m, 16H), 4.0-4.4 (q, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.4 (m, 5H).

[0405] 实施例 42 :N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(S)-[1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-基甲基]-苯甲酰胺

[0406]



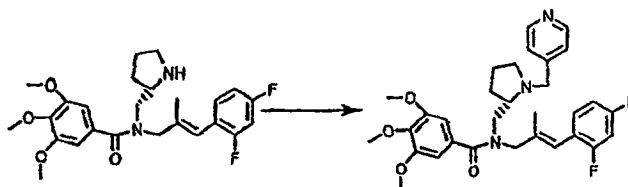
[0407] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 N-(S)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.13g (0.28mmol)、四氢-4H-吡喃-4-酮 0.034g (0.33mmol)、乙酸 0.026ml (0.42mmol) 和氰基硼氢化钠 0.027g (0.43mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐,得到 70mg 无色半固体。收率:43%。

[0408] LC-MSD, m/z 对 $C_{30}H_{38}F_2N_2O_5 [M+H]^+$; 545.6

[0409] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.5-1.8 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.5 (m, 6H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 13H), 4.0-4.2 (m, 3H), 4.2-4.4 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.4 (m, 5H).

[0410] 实施例 43 : N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(S)-1-吡啶-4-基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺

[0411]

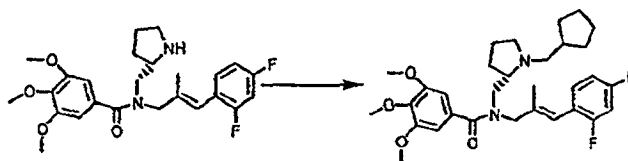


[0412] 采用与实施例 14 类似的实验条件, 使用 N-(S)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.15g (0.32mmol)、吡啶-4-甲醛 0.041g (0.39mmol)、乙酸 0.029ml (0.48mmol) 和氰基硼氢化钠 0.03g (0.48mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐, 得到 90mg 白色固体。收率: 47%。

[0413] LC-MSD, m/z 对 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ [M+H] $^+$: 552.4

[0414] 实施例 44 : N-(S)-(1-环戊基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0415]



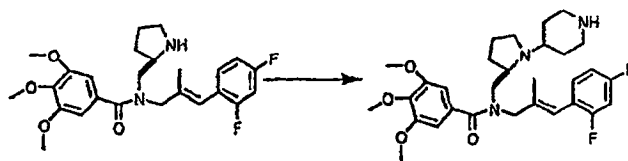
[0416] 在室温, 氮气氛围下, 向 N-(S)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.09g (0.19mmol)、干燥乙腈 10ml 的溶液中加入无水碳酸钾 0.07g (0.5mmol)、碘化钾 0.0032g (0.019mmol) 和甲磺酸环戊基甲基酯 0.1g (0.56mmol)。在 70℃ 下加热反应混合物 40 小时, 然后倾入到冰冷的水 20ml 中并用氯仿 (2×15ml) 提取。用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。把粗品物料经硅胶柱 (60-120, 氯仿: 甲醇洗脱) 纯化, 得到游离胺。把它转化为其盐酸盐, 得到 15mg 黄色固体。

[0417] LC-MSD, m/z 对 $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$: 543.60

[0418] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.2-1.5 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 8H), 1.8-2.0 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.1-3.4 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 11H), 4.0-4.4 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.4 (m, 5H).

[0419] 实施例 45 : N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(R)-(1-哌啶-4-基甲基)-苯甲酰胺

[0420]



[0421] 采用与实施例 14 类似的实验条件, 使用 N-(R)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲

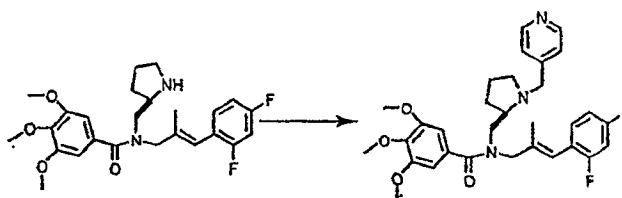
基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.1g(0.21mmol)、4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 0.051g(0.26mmol)、乙酸 0.018ml(0.32mmol)和氰基硼氢化钠 0.016g(0.32mmol)。反应得到 120mg 4-(2-(R)-{[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基)-氨基}-甲基)-吡咯烷-1-基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯。把化合物溶于 5ml 干燥乙醚中并在 0℃ 下加入 5ml 用 HCl 饱和的干燥乙醚。在室温下搅拌反应混合物 10 小时。浓缩乙醚并把残余物用干燥乙醚洗涤 3-4 次,得到 80mg 黄色固体。

[0422] LC-MSD, m/z 对 $C_{30}H_{39}F_2N_2O_5$ [M+H]⁺: 544.6

[0423] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.1(t, 1H), 1.6(s, 1H), 1.7(s, 2H), 2.0-2.4(m, 4H), 2.4-2.5(m, 2H), 2.5-2.6(m, 1H), 3.0-3.1(m, 1H), 3.2(s, 2H), 3.4-3.7(m, 6H), 3.7-3.8(3s, 9H), 3.9-4.4(m, 4H), 6.4(s, 1H), 6.8-7.4(m, 5H).

[0424] 实施例 46: N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(R)-(1-吡啶-4-基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺

[0425]



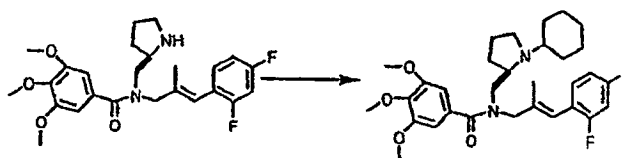
[0426] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 N-(R)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.1g(0.21mmol)、吡啶-4-甲醛 0.027g(0.26mmol)、乙酸 0.018ml(0.32mmol)和氰基硼氢化钠 0.016g(0.32mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐,得到 80mg 白色固体。收率:47%。

[0427] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{35}F_2N_3O_5$ [M+H]⁺: 552.4

[0428] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.6(s, 3H), 2.1-2.4(s, 3H), 2.5-2.6(s, 1H), 3.2-3.5(m, 1H), 3.6-3.9(m, 10H), 4.1-4.4(m, 5H), 5.4(d, 1H), 6.4(s, 1H), 7.0(s, 5H), 7.4(m, 1H), 8.5(s, 2H), 9.0(s, 2H).

[0429] 实施例 47: N-(R)-(1-环己基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0430]



[0431] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 N-(R)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.1g(0.21mmol)、环己酮 0.026g(0.26mmol)、乙酸 0.018ml(0.32mmol)和氰基硼氢化钠 0.016g(0.32mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐,得到 100mg 白色固体。收率:47%。

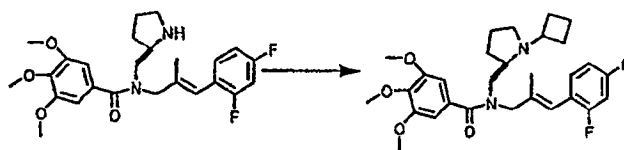
[0432] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{40}F_2N_2O_4$ [M+H]⁺: 543.5

[0433] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.2-2.4(m, 18H), 3.2-3.5(m, 2H), 3.5-3.6(m, 1H),

3.6-3.9(m, 10H), 4.1-4.4(m, 3H), 6.4(s, 1H), 6.9(s, 2H), 6.9-7.1(m, 2H), 7.4-7.5(m, 1H).

[0434] 实施例 48 :N-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0435]



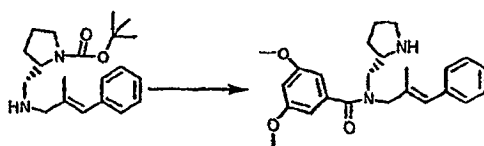
[0436] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 N-(R)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.1g(0.21mmol)、环丁酮 0.019g(0.26mmol)、乙酸 0.018ml(0.32mmol) 和氰基硼氢化钠 0.016g(0.32mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐,得到 110mg 白色固体。收率:47%。

[0437] LC-MSD, m/z 对 $C_{29}H_{36}F_2N_2O_4$ [M+H]⁺:515.5

[0438] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.5(s, 3H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.1-2.4(m, 4H), 2.4-2.5(m, 5H), 3.1-3.6(m, 2H), 3.6-4.1(m, 11H), 4.3(s, 3H), 6.4(s, 1H), 6.9(s, 2H), 6.9-7.1(m, 2H), 7.4-7.5(m, 1H).

[0439] 实施例 49 :3,5-二甲氧基-N-(S)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺

[0440]



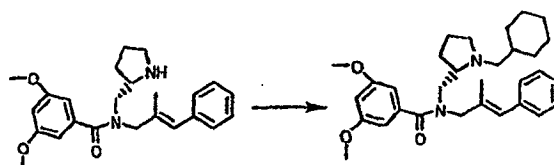
[0441] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用在 3ml 四氢呋喃中的 2-[(2-甲基-3-苯基-烯丙基氨基)-甲基]-(S)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 0.09g(0.27mmol)、3,5-二甲氧基苯甲酸 0.075g(0.4mmol)、1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.078g(0.4mmol)、1-羟基苯并三唑 0.04g(0.4mmol) 和三乙胺 0.05ml。反应得到 88mg 黄色的油。把该油溶于 1ml 二氯甲烷和 0.14ml 三氟乙酸中。使用反相 HPLC 纯化混合物,在 40 分钟内使用乙腈 20-80% 的梯度洗脱。把化合物转化为 HCl 盐,得到 48mg 浅黄色油。

[0442] LC-MSD, m/z 对 $C_{24}H_{30}N_2O_3$ [M+H]⁺:395.2

[0443] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.6-1.8(m, 3H), 2.0-2.6(m, 7H), 3.2-3.4(m, 3H), 3.8(s, 6H), 4.0-4.4(s, 4H), 6.18(s, 1H), 6.25(s, 1H), 6.6-6.7(m, 2H), 7.0-7.2(m, 5H).

[0444] 实施例 50 :N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,5-二甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0445]



[0446] 在氮气下,于室温下搅拌 3,5-二甲氧基-N-(S)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.04g(0.1mmol)、环己烷甲醛 0.012g(0.11mmol) 和

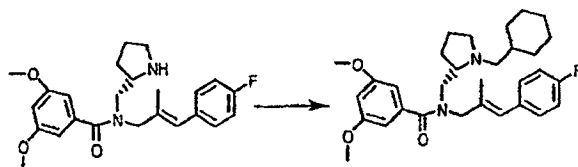
三乙酰氧基硼氢化钠 0.04mg (0.2mmol) 在 1ml 二氯甲烷中的混合物。使用与实施例 14 类似的处理条件。

[0447] 使用反相 HPLC 纯化混合物, 在 40 分钟内使用乙腈 20-80% 的梯度洗脱。把化合物转化为 HCl 盐, 得到 22mg 白色粉末。

[0448] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{42}N_2O_3$ [M+H]⁺: 491.3, [M+2H]⁺: 492.3, [M+3H]⁺: 493.3

[0449] 实施例 51: N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺

[0450]



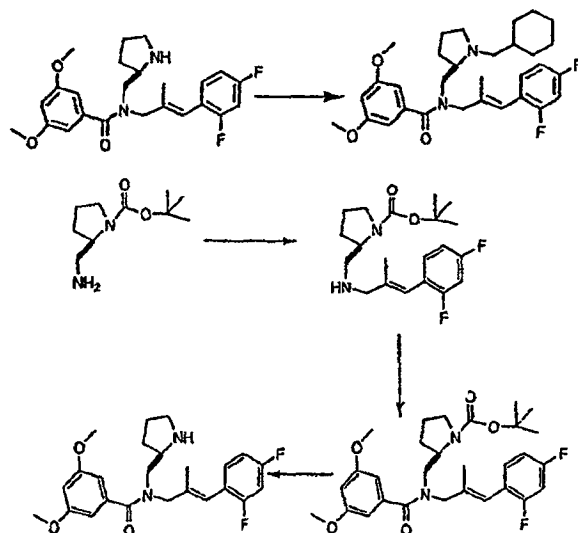
[0451] 采用与实施例 51 类似的实验条件, 使用 N-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二甲氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.032g (0.07mmol)、环己烷甲醛 0.008g (0.077mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 0.033mg (0.14mmol)。反应得到 25.5mg 为 TFA 盐的吸湿白色化合物。收率: 58%。

[0452] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{41}N_2O_3F$ [M+H]⁺: 509.2, [M+2H]⁺: 510.2, [M+3H]⁺: 511.2

[0453] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.0-1.4 (m, 5H), 1.6-1.8 (m, 5H), 1.9-2.6 (m, 8H), 2.8-3.3 (m, 5H), 3.8 (s, 6H), 3.9-4.2 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 6.4-6.6 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H).

[0454] 实施例 52: N-(R)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺

[0455]



[0456] 流程 15: N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二甲氧基-N-(R)-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺的制备

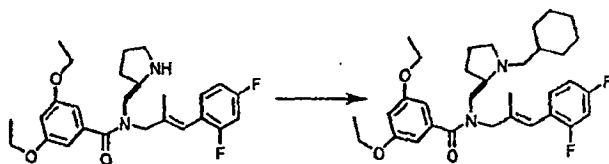
[0457] 采用与实施例 51 类似的实验条件, 使用 N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二甲氧基-N-(R)-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 (按照流程 15 制备) 0.13g (0.32mmol)、环己烷甲醛 0.039g (0.35mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠

0.1g (0.48mmol)。使用反相 HPLC 纯化化合物,用 20-80% 乙腈的梯度洗脱。把纯化的化合物转化为 HCl 盐,得到 80mg 白色粉末。收率:44%。

[0458] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{40}N_2O_3F_2$ [M+H]⁺:527.2, [M+2H]⁺:528.2, [M+3H]⁺:529.2

[0459] 实施例 53 :N-(R)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二乙氧基苯甲酰胺

[0460]

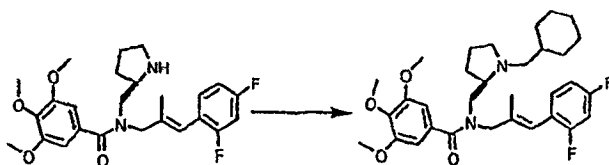


[0461] 采用与实施例 51 类似的实验条件,使用 N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二乙氧基-N-(R)-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.13g (0.29mmol)、环己烷甲醛 0.037g (0.31mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 0.09g (0.43mmol)。使用反相 HPLC 纯化化合物,用 20-80% 乙腈的梯度洗脱。把纯化的化合物转化为 HCl 盐,得到 30mg 白色粉末。收率:16%。

[0462] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{44}N_2O_3F_2$ [M+H]⁺:555.2, [M+2H]⁺:556.3.2, [M+3H]⁺:557.2

[0463] 实施例 54 :N-(R)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

[0464]



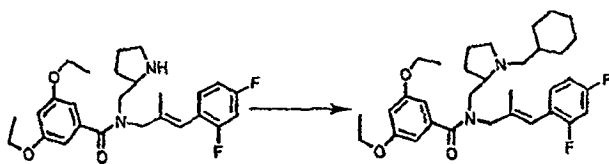
[0465] 采用与实施例 51 类似的实验条件,使用 N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(R)-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.16g (0.35mmol)、环己烷甲醛 0.041g (0.38mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 0.11g (0.52mmol)。使用反相 HPLC 纯化化合物,用 20-80% 乙腈的梯度洗脱。把纯化的化合物转化为 HCl 盐,得到 100mg 白色粉末。收率:48%。

[0466] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{42}N_2O_4F_2$ [M+H]⁺:557.2, [M+2H]⁺:558.2, [M+3H]⁺:559.2

[0467] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.0-1.4 (m, 7H), 1.5-2.0 (m, 7H), 2.0-2.6 (m, 8H), 3.6-3.9 (s, 9H), 4.0-4.5 (m, 4H), 6.22-6.7 (m, 6H)

[0468] 实施例 55 :N-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二乙氧基苯甲酰胺

[0469]



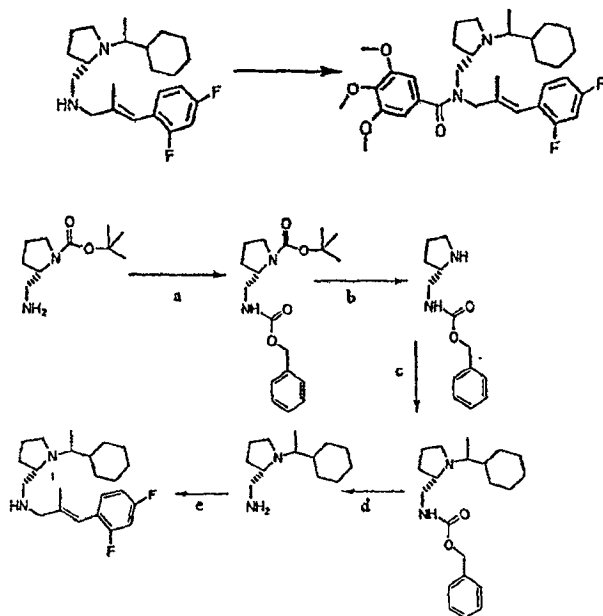
[0470] 采用与实施例 51 类似的实验条件,使用 N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,5-二乙氧基-N-吡咯烷-2-基甲基-苯甲酰胺 0.15g (0.35mmol)、环己烷甲醛 0.043g (0.38mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 0.11g (0.52mmol)。使用反相 HPLC 纯化化合物,

用 20-80% 乙腈的梯度洗脱。把纯化的化合物转化为 HCl 盐, 得到 50mg 白色粉末。收率: 24%。

[0471] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{44}N_2O_3F_2 [M+H]^+$: 555. 2, $[M+2H]^+$: 556. 2, $[M+3H]^+$: 557. 2

[0472] 实施例 57 : N-[1-(S)-(1-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0473]



[0474] a : 氯代甲酸苄基酯, 碳酸钠, 四氢呋喃, 3 小时, 室温

[0475] b : 6N HCl, 二噁烷, 14 小时, 室温

[0476] c : 环己基甲基酮, 甲醇, 乙酸, 氰基硼氢化钠, 0°C - 室温

[0477] d : 10% Pd/ 炭, 甲醇, H_2 2.5kg 压力 5 小时

[0478] e : 1/3-(3,5-二甲基-苯基)-丙烯醛

[0479] 2/ 硼氢化钠甲醇, 在 0°C 下 15 分钟

[0480] 流程 16 : [1-(S)-(1-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺的制备

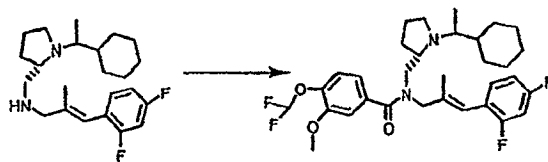
[0481] 采用与实施例 18 类似的实验条件, 使用 [1-(S)-(1-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 (按照流程 16 制备) 0.25g (0.66mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.16g (0.79mmol)、亚硫酰氯 0.1ml (1.3mmol) 和三乙胺 0.1ml。纯化反应物后得到游离碱, 然后把它转化为 22mg 呈白色半固体的 HCl 盐。

[0482] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{44}N_2O_4F_2 [M+H]^+$: 571. 5

[0483] 1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.33 (s, 9H), 1.39-1.46 (m, 4H), 1.76-1.88 (m, 8H), 2.19 (s, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 9H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.277 (m, 2H) 6.2 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 1H).

[0484] 实施例 57 : N-[1-(S)-(1-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-4-二氟甲氧基-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺

[0485]



[0486] 采用与实施例 3 类似的实验条件,使用 [1-(S)-(1-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 0.13g (0.37mmol)、4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯甲酸 0.10g (0.40mmol)、三乙胺 0.07ml 和 1-丙烷膦酸环酐 (50%在乙酸乙酯中) 0.49ml。纯化后,反应得到游离胺,然后把它转化为 21mg 呈白色固体的 HCl 盐。收率:10%。

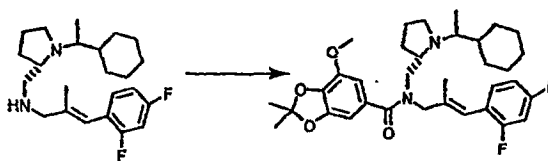
[0487] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 18.00 分钟时洗脱出化合物。

[0488] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{40}N_2O_3F_4$ $[M+H]^+$:577.2, $[M+2H]^+$:578.2, $[M+3H]^+$:579.2

[0489] 1H NMR (400MHz, MeOD): δ 0.8-0.9 (m, 1H), 1.0-1.4 (m, 8H), 1.5-2.4 (m, 11H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.6-4.0 (m, 5H), 4.0-4.4 (m, 3H), 6.4 (s, 1H), 6.6-7.4 (m, 7H)

[0490] 实施例 58:7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 [1-(1-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-2,4-二氟-苯基]-2-甲基-烯丙基]-酰胺

[0491]



[0492] 采用与实施例 3 类似的实验条件,使用 [1-(S)-(1-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 0.13g (0.37mmol)、7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 0.10g (0.40mmol)、三乙胺 0.07ml 和 1-丙烷膦酸环酐 (50%在乙酸乙酯中) 0.49ml。纯化后,反应得到游离胺,然后把它转化为 92mg 呈白色固体的 HCl 盐。收率:40%。

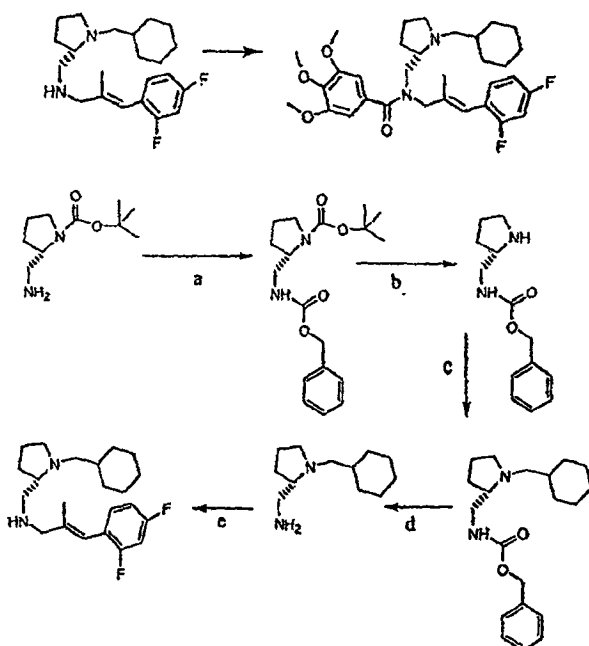
[0493] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 18.92 分钟时洗脱。

[0494] LC-MSD, m/z 对 $C_{34}H_{44}N_2O_4F_4$ $[M+H]^+$:583.2, $[M+2H]^+$:584.2, $[M+3H]^+$:585.2

[0495] 1H NMR (400MHz, MeOD): δ 1.05-1.45 (m, 7H), 1.6-2.4 (m, 15H), 3.2-3.5 (m, 8H), 3.6-4.0 (m, 4H), 4.2-4.4 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.7-7.4 (m, 7H), 6.8 (d, 2H), 6.9-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H).

[0496] 实施例 59:N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0497]



[0498] a : 氯代甲酸苄基酯, 碳酸钠, 四氢呋喃, 3 小时, 室温

[0499] b : 6N HCl, 二噁烷, 14 小时, 室温

[0500] c : 环己基甲醛, 甲醇, 乙酸, 氰基硼氢化钠, 0°C - 室温

[0501] d : 10% Pd/ 炭, 甲醇, H₂ 2.5kg 压力 5 小时

[0502] e : 1/3-(3,5-二甲基-苯基)-丙烯醛

[0503] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 在 0°C 下 15 分钟

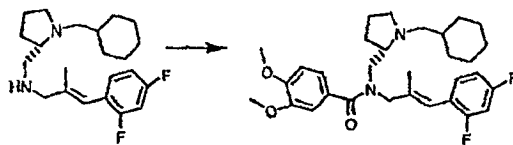
[0504] 流程 17 : [1-(S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺的制备

[0505] 采用与实施例 12 类似的实验条件, 使用 [1-(S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 (按照流程 17 制备) 0.18g (0.52mmol)、3,4,5-三甲氧基-苯甲酰氯 0.14g (0.8mmol)、三乙胺 0.13ml。纯化后, 反应得到游离胺, 然后把它转化为 110mg 为白色半固体的 HCl 盐。收率 : 36%。

[0506] LC-MSD, m/z 对 C₃₂H₄₂N₂O₄F₂ [M+H]⁺ : 557.2, [M+2H]⁺ : 558.2, [M+3H]⁺ : 559.2

[0507] 实施例 60 : N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺

[0508]



[0509] 采用与实施例 2 类似的实验条件, 使用 [1-(S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 0.05g (0.14mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.037g (0.21mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.039g (0.21mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到 40mg 无色油, 然后把它转化为 HCl 盐, 得到 22.8mg 白色粉末。收率 : 27%。

[0510] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C¹⁸ HPLC, 在 17.535 分钟时洗脱出化

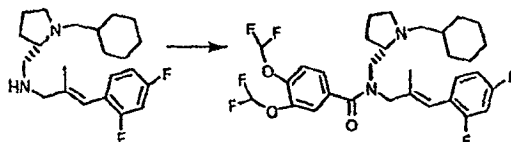
合物。

[0511] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{42}N_2O_4F_2$ $[M+H]^+$:527. 2, $[M+2H]^+$:528. 2, $[M+3H]^+$:529. 2

[0512] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 0.5-2.1 (m, 20H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.7-3.7 (m, 4H), 3.8-4.5 (m, 4H), 6.2-6.5 (m, 1H), 6.4-6.9 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 4H).

[0513] 实施例 61 :N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4-双-二氟甲氧基-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-苯甲酰胺

[0514]



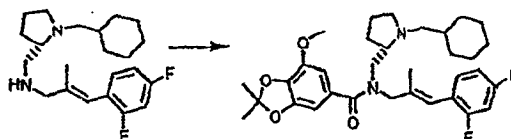
[0515] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 [1-(S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 0.05g (0.14mmol) 和 3,4-双-二氟甲氧基-苯甲酸 0.053g (0.21mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.039g (0.21mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到 8.3mg 无色油,然后把它转化为 HCl 盐,得到 4.8mg 白色粉末。收率 :5%。

[0516] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 16.969 分钟时洗脱出化合物。

[0517] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{36}N_2O_3F_6$ $[M+H]^+$:599. 2, $[M+2H]^+$:600. 2, $[M+3H]^+$:601. 2

[0518] 实施例 62 :7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-酰胺

[0519]



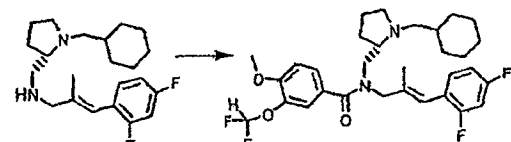
[0520] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 [1-(S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 0.05g (0.14mmol) 和 7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 0.049g (0.21mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.039g (0.21mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。把产物转化为 HCl 盐,得到 27.4mg 白色粉末。收率 :32%。

[0521] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 18.69 分钟时洗脱出化合物。

[0522] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{42}N_2O_4F_2$ $[M+H]^+$:569. 2, $[M+2H]^+$:570. 2, $[M+3H]^+$:571. 2

[0523] 实施例 63 :N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3-二氟甲氧基-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0524]



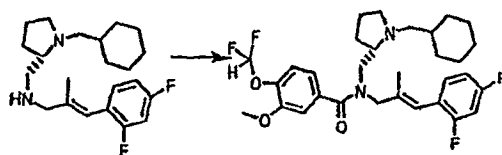
[0525] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 [1-(S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 0.055g(0.15mmol)、3-二氟甲氧基-4-甲氧基-苯甲酸 0.05g(0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g(0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g(0.16mmol)。把生成的游离胺转化为 HCl 盐,得到 21mg 非常吸湿的白色粉末。收率:41%。

[0526] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 17.99 分钟时洗脱出化合物。

[0527] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{38}N_2O_3F_4$ [M+H]⁺:563.2, [M+2H]⁺:564.2, [M+3H]⁺:565.2

[0528] 实施例 64 :N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-4-二氟甲氧基-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0529]



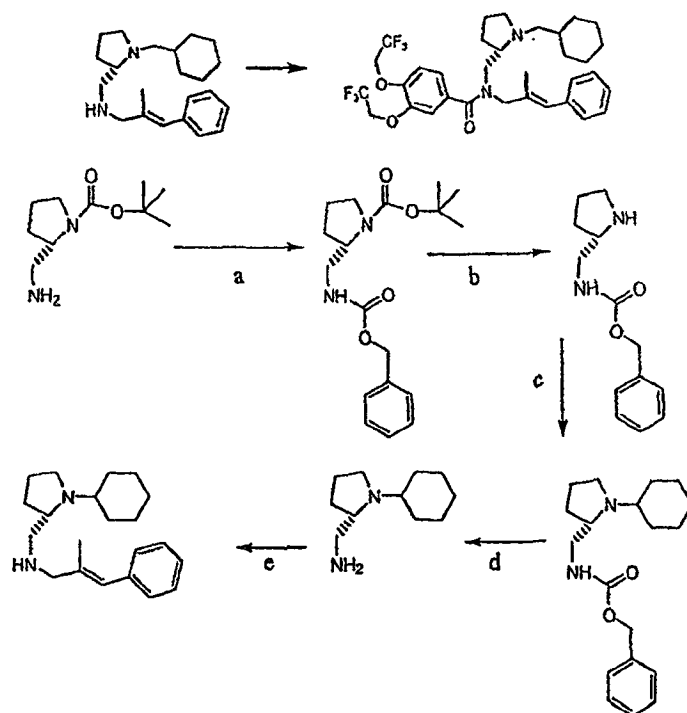
[0530] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 [1-(S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基]-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-胺 0.055g(0.15mmol)、4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯甲酸 0.05g(0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g(0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g(0.16mmol)。把游离胺转化为 HCl 盐,得到 21mg 非常吸湿的白色粉末。收率:41%。

[0531] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 17.81 分钟时洗脱出化合物。

[0532] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{38}N_2O_3F_4$ [M+H]⁺:563.2, [M+2H]⁺:564.2, [M+3H]⁺:565.2

[0533] 实施例 65 :N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-3,4-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲酰胺

[0534]



[0535] a : 氯代甲酸苄基酯, 碳酸钠, 四氢呋喃, 3 小时, 室温

[0536] b : 6N HCl, 二噁烷, 14 小时, 室温

[0537] c : 环己酮, 甲醇, 乙酸, 氰基硼氢化钠, 0°C - 室温

[0538] d : 10% Pd/ 炭, 甲醇, H₂ 2.5kg 压力 5 小时

[0539] e : 1/ α - 肉桂醛, DCM

[0540] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 在 0°C 下 15 分钟

[0541] 流程 18 : (S)-(1-环己基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺的制备

[0542] 采用与实施例 2 类似的实验条件, 使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 (按照流程 18 制备) 0.050g (0.15mmol)、3,4-双-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲酸 0.073g (0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g (0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到 50mg 无色游离胺, 把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐。收率 : 50%。

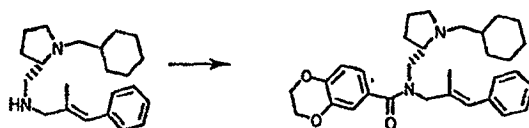
[0543] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C¹⁸ HPLC, 在 18.06 分钟时洗脱出化合物。

[0544] LC-MSD, m/z 对 C₃₃H₄₀N₂O₃F₆ [M+H]⁺ : 627. 2, [M+2H]⁺ : 628. 2, [M+3H]⁺ : 629. 2

[0545] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 0.8-2.0 (m, 16H), 2.0-2.4 (m, 4H), 2.6-3.0 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.8-4.5 (m, 8H), 6.4 (s, 1H), 6.9-7.4 (m, 8H)

[0546] 实施例 67 : 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷-6-羧酸 (S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-酰胺

[0547]



[0548] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.050g(0.15mmol)、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷-6-羧酸 0.073g(0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g(0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g(0.16mmol)。反应得到 45mg 无色游离胺,把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐。收率:60%。

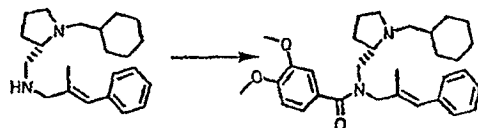
[0549] 于 20 分钟内使用 20-95%乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 16.71 分钟时洗脱出化合物。

[0550] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{40}N_2O_3$ [M+H]⁺:489.2, [M+2H]⁺:490.2, [M+3H]⁺:491.2

[0551] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 0.8-2.0(m, 17H), 2.1-2.4(m, 3H), 2.6-3.0(m, 2H), 3.5(s, 1H), 3.8-4.5(m, 8H), 6.4(s, 1H), 6.8-7.0(m, 2H), 7.0-7.4(m, 5H).

[0552] 实施例 68:N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4-二甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0553]



[0554] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.050g(0.15mmol)、3,4-二甲氧基苯甲酸 0.042g(0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g(0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g(0.16mmol)。反应得到 34.7mg 为无色油的游离胺,把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐。收率:47%。

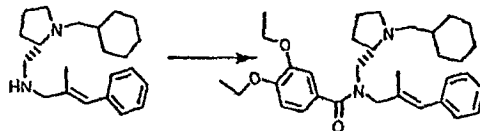
[0555] 于 20 分钟内使用 20-95%乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 16.33 分钟时洗脱出化合物。

[0556] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{42}N_2O_3$ [M+H]⁺:491.2, [M+2H]⁺:492.2, [M+3H]⁺:493.2

[0557] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 0.8-2.0(m, 21H), 2.7-3.0(m, 2H), 3.2-3.4(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 4.0-4.5(m, 3H), 6.4(s, 1H), 6.9-7.4(m, 8H).

[0558] 实施例 69:N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4-二乙氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0559]



[0560] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.050g(0.15mmol)、3,4-二乙氧基苯甲酸 0.048g(0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g(0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g(0.16mmol)。反应得到 40mg 为无色油的游离胺,把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐。收率:51%。

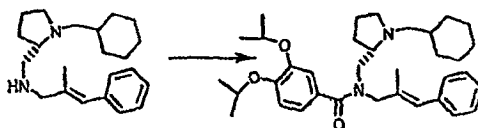
[0561] 于 20 分钟内使用 20-95%乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 17.91 分钟时洗脱出化合物。

[0562] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{46}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 519.3, $[M+2H]^+$: 520.3, $[M+3H]^+$: 521.3

[0563] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.8-2.0 (m, 22H), 2.0-2.4 (m, 4H), 2.7-3.0 (m, 2H), 3.3 (s, 1H), 3.8-4.3 (m, 7H), 4.2 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.4 (m, 8H).

[0564] 实施例 70: N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4-二异丙氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0565]



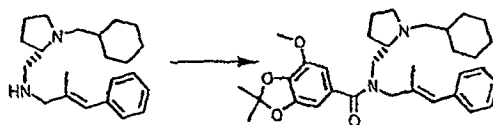
[0566] 采用与实施例 2 类似的实验条件, 使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.050g (0.15mmol)、3,4-二异丙氧基苯甲酸 0.055g (0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g (0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到为无色油的游离胺, 把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐 22.3mg。收率: 25%。

[0567] LC-MSD, m/z 对 $C_{35}H_{50}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 547.3, $[M+2H]^+$: 548.3, $[M+3H]^+$: 549.3

[0568] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.0-1.4 (m, 12H), 1.4-2.4 (m, 19H), 2.7-3.4 (m, 4H), 3.9-4.6 (m, 6H), 3.8-4.3 (m, 7H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.1 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H).

[0569] 实施例 71: 7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-酰胺

[0570]



[0571] 采用与实施例 2 类似的实验条件, 使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.050g (0.15mmol)、7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 0.055g (0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g (0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到 50mg 为无色油的游离胺, 把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐。收率: 62%。

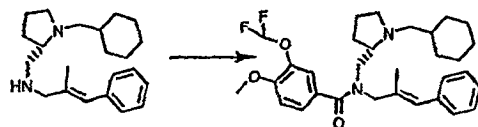
[0572] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC, 在 20.89 分钟时洗脱出化合物。

[0573] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{44}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 533.3, $[M+2H]^+$: 534.3, $[M+3H]^+$: 535.3

[0574] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.9-1.4 (m, 6H), 1.4-1.9 (m, 15H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.6-3.0 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.5-6.7 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H).

[0575] 实施例 72: N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3-二氟甲氧基-4-甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0576]



[0577] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.05g (0.15mmol)、3-二氟甲氧基-4-甲氧基-苯甲酸 0.05g (0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g (0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到游离胺,把它转化为呈黄色粉末的 HCl 盐 20.7mg。收率:25%。

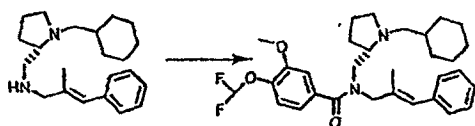
[0578] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 17.62 分钟时洗脱出化合物。

[0579] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{40}N_2O_3F_2$ [M+H]⁺:527.2, [M+2H]⁺:528.2, [M+3H]⁺:529.2

[0580] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.5-2.2 (m, 19H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.8-3.2 (m, 2H), 3.3-3.7 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.4-4.5 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.4-7.4 (m, 8H)。

[0581] 实施例 73 :N-(S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-4-二氟甲氧基-甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0582]



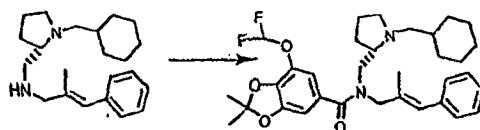
[0583] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.05g (0.15mmol)、3-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 0.05g (0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g (0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到游离胺,把它转化为呈白色固体的 HCl 盐 20.7mg。收率:25%。

[0584] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 17.42 分钟时洗脱出化合物。

[0585] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{40}N_2O_3F_2$ [M+H]⁺:527.2, [M+2H]⁺:528.2, [M+3H]⁺:529.2

[0586] 实施例 74 :7-二氟甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 (S)-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-酰胺

[0587]



[0588] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 (S)-(1-环己基甲基)-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.05g (0.15mmol)、7-二氟甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 0.06g (0.22mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.044g (0.22mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.16mmol)。反应得到游离胺,把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐 25mg。收率:27%。

[0589] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC,在 18.62 分钟时洗脱出化合物。

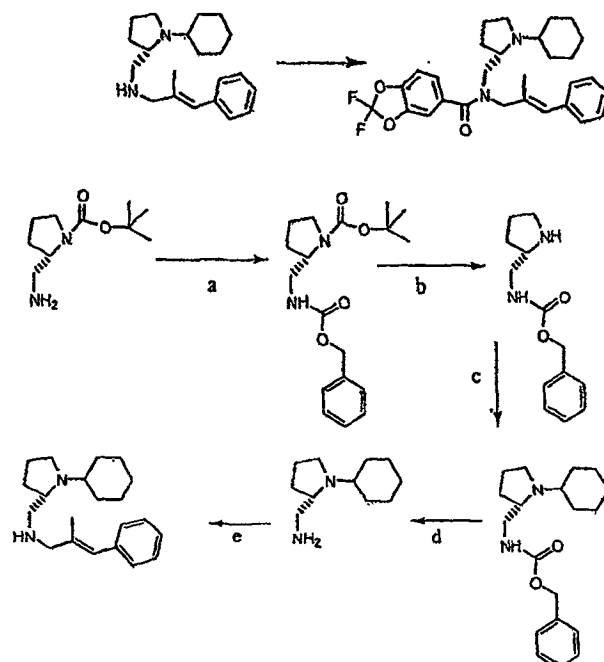
[0590] LC-MSD, m/z 对 $C_{33}H_{42}N_2O_4F_2$ [M+H]⁺:569.2, [M+2H]⁺:570.2, [M+3H]⁺:571.2

[0591] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.9-1.4 (m, 6H), 1.8 (s, 6H), 1.5-1.9 (m, 4H),

1. 9-2. 4 (m, 3H), 2. 6-3. 3 (m, 6H), 3. 8-4. 4 (m, 5H), 6. 4 (s, 1H), 6. 6-7. 4 (m, 7H).

[0592] 实施例 75 : 2, 2- 二氟 - 苯并 [1, 3] 间二氧杂环戊烯 -5- 羧酸 (S)-(1- 环己基 - 吡咯烷 -2- 基甲基)-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基)- 酰胺

[0593]



[0594] a : 氯代甲酸苄基酯, 碳酸钠, 四氢呋喃, 3 小时, 室温

[0595] b : 6N HCl, 二噁烷, 14 小时, 室温

[0596] c : 环己酮, 甲醇, 乙酸, 氰基硼氢化钠, 0℃ - 室温

[0597] d : 10% Pd/ 炭, 甲醇, H₂ 2. 5Kg 压力 5 小时

[0598] e : 1/ α - 肉桂醛, DCM

[0599] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 在 0℃ 下 15 分钟

[0600] 流程 19 : (S)-(1- 环己基 - 吡咯烷 -2- 基甲基)-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基)- 胺的制备

[0601] 采用与实施例 2 类似的实验条件, 使用 (S)-(1- 环己基 - 吡咯烷 -2- 基甲基)-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基)- 胺 (按照流程 19 制备) 0. 050g (0. 16mmol)、2, 2- 二氟 - 苯并 [1, 3] 间二氧杂环戊烯 -5- 羧酸 0. 042g (0. 20mmol)、三乙胺 0. 03ml、1- 二甲基氨基丙基 -3- 乙基碳二亚胺 0. 037g (0. 24mmol) 和 1- 羟基苯并三唑 0. 02g (0. 19mmol) 以及 1ml THF。反应得到为无色油的游离胺, 把它转化为呈黄色粉末的 HCl 盐 32mg。收率 : 37%。

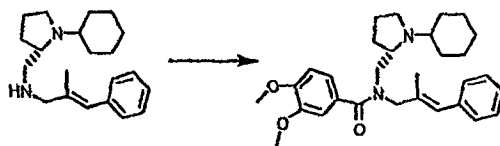
[0602] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C¹⁸ HPLC, 在 20. 25 分钟时洗脱出化合物。

[0603] LC-MSD, m/z 对 C₂₉H₃₄N₂O₃F₂ [M+H]⁺ : 497. 2, [M+2H]⁺ : 498. 2, [M+3H]⁺ : 499. 2

[0604] ¹H NMR (400MHz, MeOD) : δ 1. 0-2. 4 (m, 15H), 3. 2-3. 6 (m, 4H), 3. 9 (s, 1H), 4. 2 (m, 2H), 4. 9 (s, 4H), 6. 4 (s, 1H), 7. 0-7. 8 (m, 8H).

[0605] 实施例 76 : N-(S)-(1- 环己基 - 吡咯烷 -2- 基甲基)-3, 4- 二甲氧基 -N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基)- 苯甲酰胺

[0606]



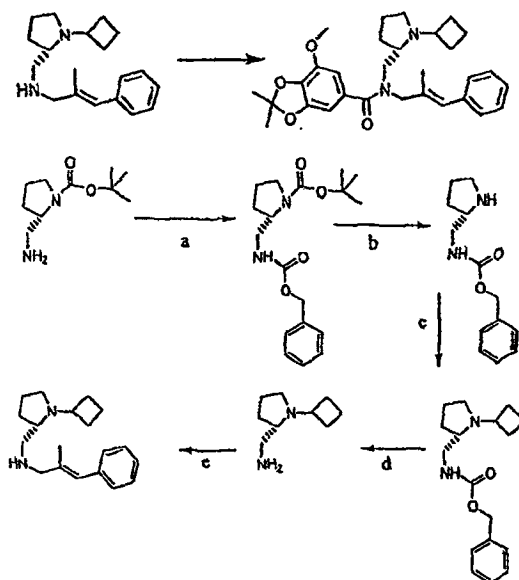
[0607] 采用与实施例 2 类似的实验条件, 使用 (S)-(1-环己基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.050g (0.16mmol)、3,4-二氯苯甲酸 0.037g (0.20mmol)、三乙胺 0.03ml、1-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺 0.037g (0.24mmol) 和 1-羟基苯并三唑 0.02g (0.19mmol)。反应得到为无色油的游离胺, 把它转化为呈白色粉末的 HCl 盐 20mg。收率: 38%。

[0608] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC, 在 17.76 分钟时洗脱出化合物。

[0609] LC-MSD, m/z 对 $C_{30}H_{40}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 477.2, $[M+2H]^+$: 478.2, $[M+3H]^+$: 479.2

[0610] 实施例 77: 7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 (S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-酰胺

[0611]



[0612] a: 氯代甲酸苄基酯, 碳酸钠, 四氢呋喃, 3 小时, 室温

[0613] b: 6N HCl, 二噁烷, 14 小时, 室温

[0614] c: 环丁酮, 甲醇, 乙酸, 氰基硼氢化钠, 0°C - 室温

[0615] d: 10% Pd/ 炭, 甲醇, H_2 2.5Kg 压力 5 小时

[0616] e: 1/ α -肉桂醛, DCM

[0617] 2/ 硼氢化钠, 甲醇, 在 0°C 下 15 分钟

[0618] 流程 20: (S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺的制备

[0619] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用 1-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 (按照流程 20 制备) 0.1g (0.37mmol)、7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸 0.08g (0.40mmol)、三乙胺 0.07ml 和 1-丙烷膦酸环酐 (50% 在乙酸乙酯中) 0.49ml, 纯化后得到游离胺, 然后把它转化为 28.2mg 呈白色固体的 HCl 盐。收率: 15%。

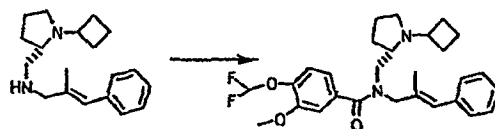
[0620] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC, 在 18.69 分钟时洗脱出化合物。

[0621] LC-MSD, m/z 对 $C_{30}H_{38}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 491.2, $[M+2H]^+$: 492.2, $[M+3H]^+$: 493.2

[0622] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.4-2.2 (m, 15H), 2.2-2.5 (m, 1H), 2.6-3.5 (m, 5H), 3.8 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H).

[0623] 实施例 77: N-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-4-二氟甲氧基-3-甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0624]



[0625] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用 1-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.1g (0.37mmol)、4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯甲酸 0.08g (0.40mmol)、三乙胺 0.07ml 和 1-丙烷膦酸环酐 (50% 在乙酸乙酯中) 0.49ml, 纯化后得到游离胺, 然后把它转化为 26.2mg 呈白色固体的 HCl 盐。收率: 13%。

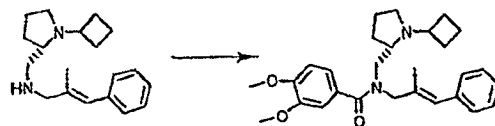
[0626] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC, 在 17.90 分钟时洗脱。

[0627] LC-MSD, m/z 对 $C_{28}H_{34}N_2O_3F_2$ $[M+H]^+$: 485.2, $[M+2H]^+$: 486.2, $[M+3H]^+$: 487.2

[0628] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.4-2.2 (m, 13H), 2.2-2.5 (m, 1H), 2.5-3.4 (m, 4H), 3.5 (s, 1H), 3.8 (m, 3H), 4.0-4.6 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.5-7.4 (m, 9H).

[0629] 实施例 78: N-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4-二甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0630]



[0631] 采用与实施例 12 类似的实验条件, 使用 1-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.1g (0.37mmol)、3,4-二甲氧基苯甲酰氯 0.089g (0.44mmol) 和三乙胺 0.07ml, 纯化后得到游离胺, 然后把它转化为 51mg 呈白色固体的 HCl 盐。收率: 28%。

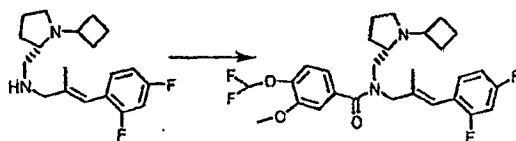
[0632] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC, 在 16.55 分钟时洗脱。

[0633] LC-MSD, m/z 对 $C_{28}H_{36}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 449.2, $[M+2H]^+$: 450.2, $[M+3H]^+$: 451.2

[0634] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.4-2.4 (m, 13H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.7-3.6 (m, 5H), 3.8-4.0 (m, 6H), 4.2 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.4 (m, 8H).

[0635] 实施例 79: N-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-4-二氟甲氧基-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺

[0636]



[0637] 采用与实施例 3 类似的实验条件, 使用在 5ml 二氯甲烷中的 1-(S)-(1-环丁基-吡咯烷-2-基甲基)-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-氨基甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.11g (0.37mmol)、4-二氟甲氧基-3-甲氧基-苯甲酸 0.08g (0.40mmol)、三乙胺 0.07ml 和 1-丙烷膦酸环酐 (50%在乙酸乙酯中) 0.49ml, 纯化后得到游离胺, 然后把它转化为 44mg 呈白色固体的 HCl 盐。收率: 13%。

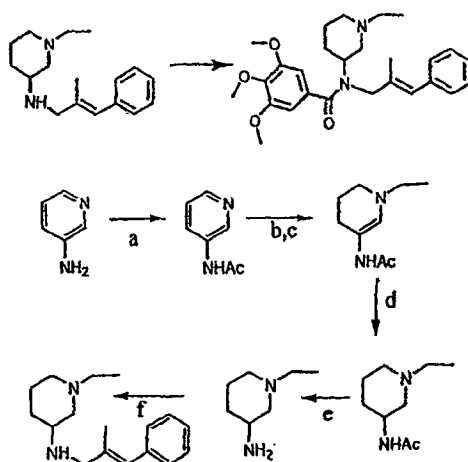
[0638] 于 20 分钟内使用 20-95% 乙腈梯度进行分析 C^{18} HPLC, 在 16.79 分钟时洗脱。

[0639] LC-MSD, m/z 对 $C_{28}H_{32}N_2O_3F_4$ [M+H]⁺: 527.2, [M+2H]⁺: 528.2, [M+3H]⁺: 529.2

[0640] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.8-1.0 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 3H), 2.0-2.4 (m, 7H), 3.5-4.0 (m, 8H), 4.2 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.6-6.4 (m, 7H).

[0641] 实施例 80 : N-(1-乙基-哌啶-3-基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0642]



[0643] a: 乙酸酐, 室温, 然后 50°C, 4 小时

[0644] b: 碘乙烷, 二甲基甲酰胺, 65°C, 3 小时

[0645] c: 硼氢化钠, 四氢呋喃, 0°C - 室温, 14 小时

[0646] d: 10% Pd/C, 甲醇, H_2 3Kg 压力, 14 小时

[0647] e: HCl, 100°C, 14 小时

[0648] f: 1/ α -甲基肉桂醛, 二氯甲烷

[0649] 2/ 硼氢化钠, 甲醇

[0650] 流程 21: (1-乙基-哌啶-3-基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺的制备

[0651] 采用与实施例 18 类似的实验条件, 使用在 10ml 二氯甲烷中的 (1-乙基-哌啶-3-基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.35g (1.3mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.18g (0.86mmol)、亚硫酸氯 0.39g 和三乙胺 0.19ml。反应得到 35mg 游离胺, 把它转化为呈灰白色固体的 HCl 盐。收率: 9%。

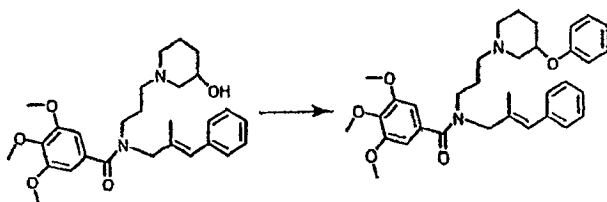
[0652] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_4$ [M+H]⁺: 453.3

[0653] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.2-1.5 (m, 3H), 1.7-2.4 (m, 7H), 3.0 (t, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.6 (d, 2H), 3.6-3.9 (m, 10H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0654] 实施例 81: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[3-(3-苯氧基-哌

啉-1-基)-丙基]-苯甲酰胺

[0655]



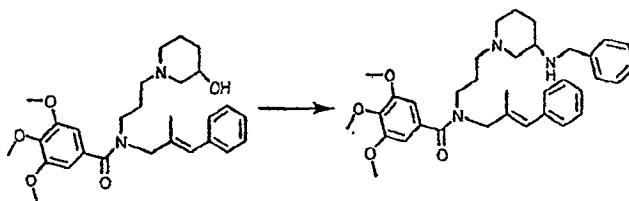
[0656] 在 0℃ 下,向 N-[3-(3-羟基-哌啶-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺 0.2g (0.41mmol) 和苯酚 0.058g (0.62mmol) 在 10ml 无水二氯甲烷中的溶液中先后加入三苯基膦 0.16g (0.6mmol) 和偶氮二羧酸二乙基酯 0.16g (0.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时,浓缩并经硅胶柱层析纯化,用氯仿和甲醇洗脱,得到游离胺,然后把它转化为 HCl 盐,得到 39mg 的棕色半固体。收率:17%。

[0657] LC-MSD, m/z 对 $C_{34}H_{42}N_2O_5$ [M+H]⁺:559.3

[0658] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.8-1.9 (m, 3H), 2.0-2.5 (m, 6H), 3.4 (m, 2H), 3.54.0 (m, 13H), 4.04.2 (m, 3H), 4.3-4.5 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 7H).

[0659] 实施例 82: N-[3-(3-苄基氨基-哌啶-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0660]



[0661] 将 20ml 无水二氯甲烷三乙胺 0.2ml 加入到 N-[3-(3-羟基-哌啶-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺 0.5g (1.0mmol) 的溶液中。之后,在 0℃ 下加入甲磺酰氯 0.14g (1.2mmol)。搅拌反应混合物 6 小时,用二氯甲烷稀释,用水和盐水洗涤,得到为棕色固体的中间体氯化物 0.4g (0.8mmol)。

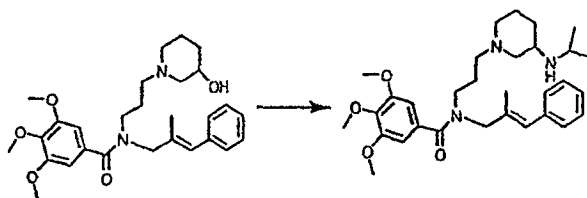
[0662] 向在乙腈中的这个中间体氯化物 0.15g (0.29mmol) 中加入碳酸钾 0.12g (0.8mmol) 并在室温下搅拌 40 分钟。向这个混合物中加入苄基胺 0.03g (0.29mmol) 并在 80℃ 下把混合物回流 14 小时。滤除碳酸钾并浓缩滤液。用氯仿稀释残余物并用 1.5N HCl 洗涤。经无水硫酸钠干燥有机层,过滤并真空浓缩。在硅胶上纯化,用氯仿 9 和甲醇 1 洗脱,得到游离胺,把它转化为呈黄色固体的 HCl 盐 36mg。收率:5.9%。

[0663] LC-MSD, m/z 对 $C_{35}H_{45}N_3O_4$ [M+H]⁺:572.4

[0664] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.5-1.7 (m, 3H), 2.0-2.5 (m, 6H), 3.2-3.7 (m, 5H), 3.5-4.0 (m, 12H), 4.0-4.2 (m, 4H), 4.3-4.5 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.2-7.6 (m, 10H).

[0665] 实施例 83: N-[3-(3-异丙基氨基-哌啶-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0666]



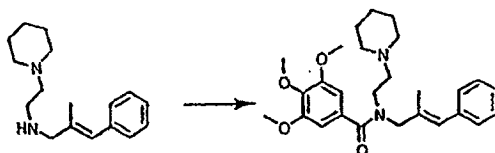
[06667] 采用与实施例 82 类似的实验条件,使用在无水乙腈中的氯化物中间体 0.1g(0.19mmol)、碳酸钾 0.1g(0.79mmol) 和异丙胺 0.23g(3.9mmol)。反应得到 45mg 为棕色固体的 HCl 盐。

[06668] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{45}N_3O_4$ [M+H]⁺: 524.5

[06669] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.3-1.5 (m, 7H), 1.7-2.0 (m, 4H), 2.0-2.5 (m, 6H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.7-4.0 (m, 12H), 4.0-4.3 (m, 4H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.2-7.6 (m, 5H).

[0670] 实施例 84: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯甲酰胺

[0671]



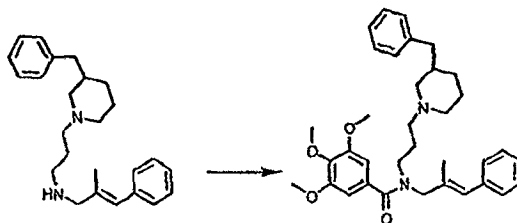
[0672] 采用与实施例 13 类似的实验条件,使用 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺 0.5g(1.9mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.49g(2.3mmol)、0.2ml 三乙胺、0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 1.2g(3.8mmol)。反应得到 102mg 为灰白色固体的 HCl 盐。收率: 12%。

[0673] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_4$ [M+H]⁺: 453.3

[0674] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.5-1.6 (m, 3H), 1.7-2.0 (m, 6H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.6-3.9 (m, 9H), 3.9-4.0 (m, 3H), 4.2 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H).

[0675] 实施例 85: N-[3-(3-苄基-哌啶-1-基)-丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0676]



[0677] 采用与实施例 18 类似的实验条件,使用在二氯甲烷中的 [3-(3-苄基-哌啶-1-基)-丙基]-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-胺 0.4g(1mmol)、1ml 三乙胺、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.25g(1.2mmol) (用亚硫酸氯 0.24g(2.2mmol) 转化为酰氯)。反应得到游离胺,把它转化为 HCl 盐,得到 0.3g 白色粉末。收率: 50%。

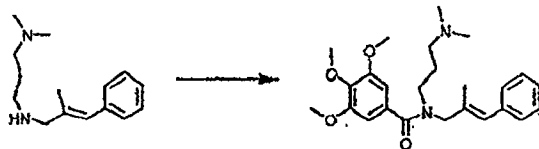
[0678] LC-MSD, m/z 对 $C_{35}H_{44}N_2O_4$ [M+H]⁺: 557.7

[0679] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.6-1.9 (m, 5H), 1.9-2.2 (m, 5H), 2.5-2.7 (m, 2H),

2.7-2.9 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 9H), 4.0-4.2 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H).

[0680] 实施例 86 : N-(3-二甲基氨基-丙基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0681]



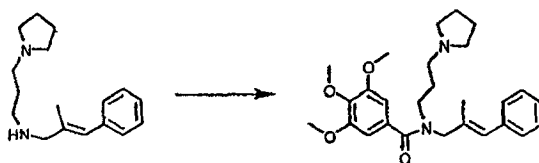
[0682] 采用与实施例 13 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.65g (3mmol) 和 N,N-二甲基-N'-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-丙烷-1,3-二胺 0.6g (2.5mmol) 以及 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐 1.5g (5mmol), 得到 130mg 为白色固体的 HCl 盐。收率:13%。

[0683] LC-MSD, m/z 对 $C_{25}H_{34}N_2O_4$ [M+H]⁺:427.2

[0684] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.6 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (s, 6H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 9H), 4.1 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H).

[0685] 实施例 87 : 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯甲酰胺

[0686]



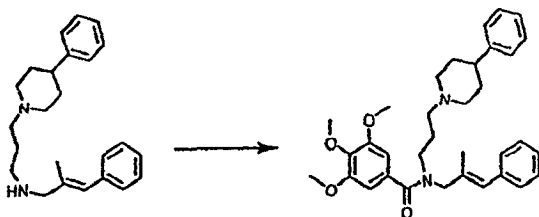
[0687] 采用与实施例 2 类似的实验条件,使用 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.4g (1.9mmol)、(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-胺 0.25g (1.9mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 0.44g (2.3mmol)、1-羟基苯并三唑 0.26g (0.19mmol) 和三乙胺 0.3ml。反应得到 187mg 为白色固体的 HCl 盐。收率:20%。

[0688] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_4$ [M+H]⁺:452.27

[0689] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.6-1.7 (s, 3H), 2.0-2.3 (m, 7H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 6H), 3.6-3.8 (m, 12H), 4.1-4.3 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H).

[0690] 实施例 88 : 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[3-(4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-苯甲酰胺

[0691]



[0692] 采用与实施例 18 类似的实验条件,使用 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-[3-(4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-胺 0.47g (1.5mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.31g (1.48mmol)、

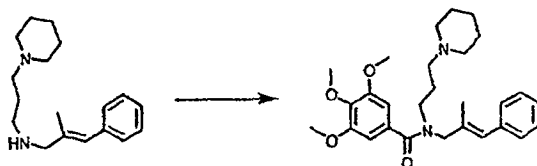
亚硫酰氯 0.32g (2.7mmol) 和三乙胺。反应得到游离胺, 把它转化为 HCl 盐, 得到 106mg 灰白色固体。收率: 12%。

[0693] LC-MSD, m/z 对 $C_{34}H_{42}NO_4$ [M+H]⁺: 542.31

[0694] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.6-1.7 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 7H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 6H), 3.6-3.8 (m, 10H), 4.1-4.3 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.1-7.5 (m, 10H).

[0695] 实施例 89: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(3-哌啶-1-基-丙基)-苯甲酰胺

[0696]

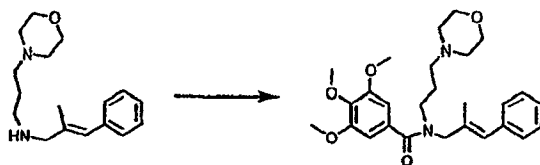


[0697] 采用与实施例 18 类似的实验条件, 使用 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-(3-哌啶-1-基-丙基)-胺 0.65g (2.3mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.6g (2.87mmol)、亚硫酰氯 0.5g (4.7mmol) 和三乙胺 0.93ml。反应得到游离胺, 把它转化为 HCl 盐, 得到 110mg 淡黄色吸湿固体。收率: 12%。

[0698] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.4-1.5 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 5H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 5H), 3.7-3.9 (m, 10H), 4.0-4.1 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H).

[0699] 实施例 90: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯甲酰胺

[0700]



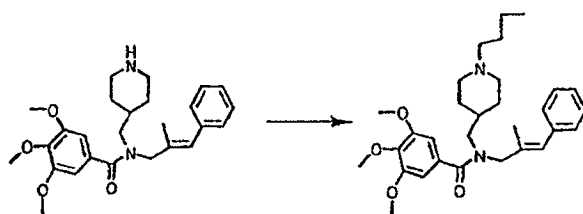
[0701] 采用与实施例 18 类似的实验条件, 使用 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-(3-吗啉-4-基-丙基)-胺 0.72g (2.6mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.6g (2.87mmol)、亚硫酰氯 0.6g (5.2mmol) 和三乙胺 0.93ml。反应得到游离胺, 把它转化为 HCl 盐, 得到 80mg 淡棕色吸湿固体。收率: 6.5%。

[0702] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_5$ [M+H]⁺: 469

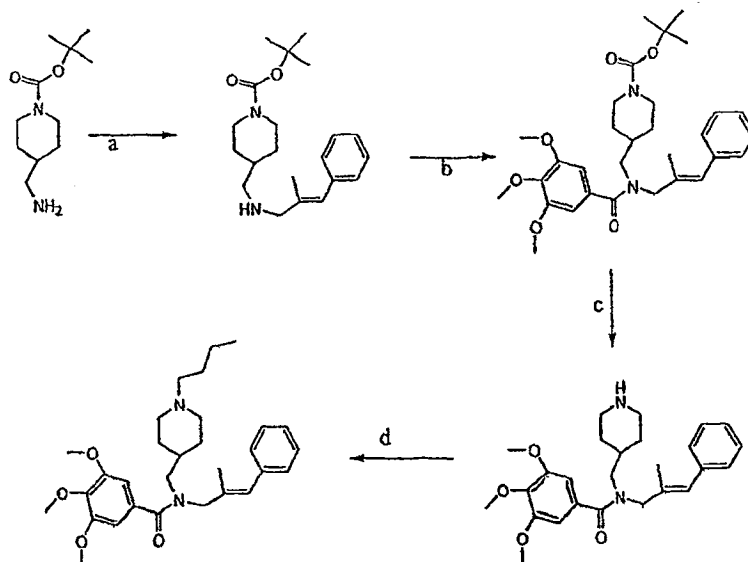
[0703] ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.7 (s, 3H), 2.1-2.4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 14H), 4.0-4.1 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

[0704] 实施例 91: N-(1-丁基-哌啶-4-基甲基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0705]



[0706]

[0707] a : 1/ α - 甲基肉桂醛, 二氯甲烷

[0708] 2/ 硼氢化钠, 甲醇

[0709] b : 3,4,5- 三甲氧基苯甲酸, TBTU

[0710] c : HCl/ 二噁烷

[0711] d : 溴丁烷, 碳酸钾, 二甲基甲酰胺

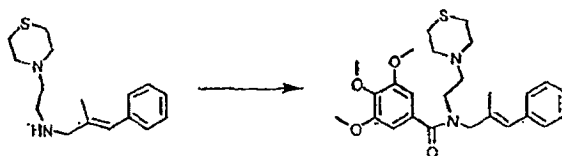
[0712] 流程 22 : N-(1- 丁基 - 哌啶 -4- 基甲基) -3,4,5- 三甲氧基 -N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - 苯甲酰胺的制备

[0713] 在 0°C 下, 将溴丁烷 0.15g (1.1mmol) 加入到 3,4,5- 三甲氧基 -N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) -N- 哌啶 -4- 基甲基 - 苯甲酰胺 (按照流程 22 制备) 0.25g (0.5mmol) 和碳酸钾 0.19g (1.4mmol) 在 5ml 二甲基甲酰胺中的混合物中。把反应物温热至室温并搅拌 3 小时。浓缩反应混合物并经快速层析法纯化, 用氯仿 : 甲醇 9 : 1 洗脱, 得到游离胺。把这个胺转化为 HCl 盐, 得到 72mg 灰白色固体。收率 : 13%。

[0714] LC-MSD, m/z 对 $C_{30}H_{42}N_2O_4$ [M+H]⁺ : 495.4

[0715] 实施例 92 : 3,4,5- 三甲氧基 -N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) -N-(2- 硫代吗啉 -4- 基 - 乙基) - 苯甲酰胺

[0716]



[0717] 采用与实施例 13 类似的实验条件, 使用 (2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - (2- 硫代吗啉 -4- 基 - 乙基) - 胺 0.5g (1.8mmol)、3,4,5- 三甲氧基苯甲酸 0.42g (1.7mmol)、0- (苯并

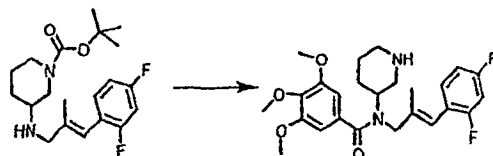
三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 1.16g (3.6mmol) 和三乙胺 0.2ml。反应得到游离胺, 把它转化为 HCl 盐, 得到 157mg 桃红色固体。收率: 19%。

[0718] LC-MSD, m/z 对 $C_{26}H_{34}N_2O_5S[M+H]^+$: 471.2

[0719] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.7 (m, 3H), 2.7-3.0 (m, 2H), 3.1-3.4 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 3H), 2.7-3.1 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 10H), 3.9-4.0 (m, 4H), 4.0-4.4 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

[0720] 实施例 93: N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-哌啶-3-基-苯甲酰胺

[0721]



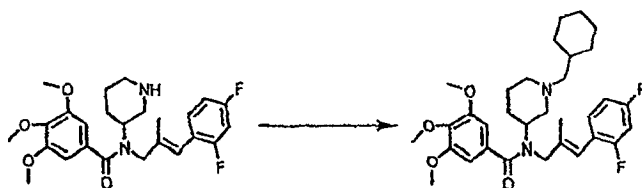
[0722] 采用与实施例 18 类似的实验条件, 使用 3-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 0.35g (0.94mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.24g (1.13mmol)、亚硫酰氯 0.15g (0.94mmol) 和三乙胺 0.1ml。反应得到 380mg BOC 保护的中间体。把这个中间体 0.36g (0.64mmol) 溶于 5ml 二噁烷中, 加入 6N HCl 并在室温下搅拌混合物 14 小时。碱处理得到 319mg 游离胺。把它转化为 HCl 盐, 得到 100mg 黄色固体。收率: 33%。

[0723] LC-MSD, m/z 对 $C_{25}H_{30}N_2O_4F_2[M+H]^+$: 461.4

[0724] 1H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.0-1.3 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 5H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.7-3.1 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 10H), 4.0-4.4 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 1H).

[0725] 实施例 94: N-(1-环己基甲基-哌啶-3-基)-N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺

[0726]



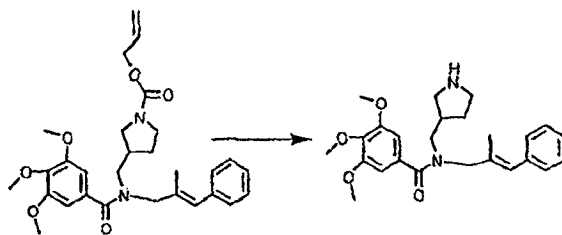
[0727] 采用与实施例 14 类似的实验条件, 使用 N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4,5-三甲氧基-N-哌啶-3-基-苯甲酰胺 0.15g (0.22mmol)、环己基甲醛 0.029g (0.26mmol)、乙酸 0.021ml (0.35mmol) 和氰基硼氢化钠 0.02g (0.35mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐, 得到 180mg 白色固体。收率: 99%。

[0728] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{42}N_2O_4F_2[M+H]^+$: 557.4

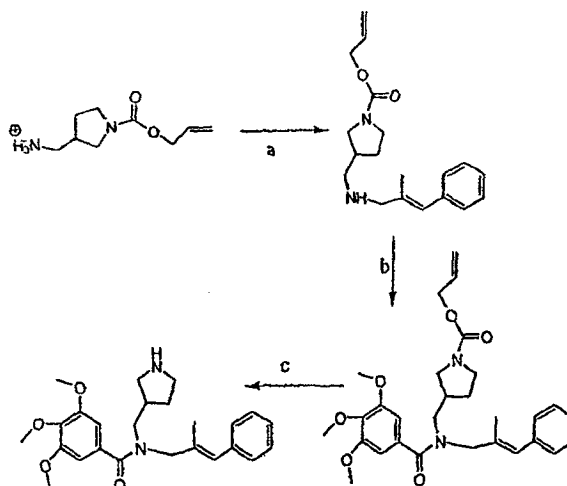
[0729] 1H NMR (300MHz, MeOD/D₂O): δ 1.0-1.4 (m, 5H), 1.5-1.9 (m, 10H), 2.0-2.3 (m, 3H), 2.9-3.0 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 10H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.9-4.6 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 1H).

[0730] 实施例 95: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-吡咯烷-3-基甲基-苯甲酰胺

[0731]



[0732]

[0733] a : 1/ α - 甲基肉桂醛, Et_3N , 二氯甲烷

[0734] 2/ 硼氢化钠, 甲醇

[0735] b : 3,4,5- 三甲氧基苯甲酸, Et_3N , EDC, HOBT[0736] c : 丙二酸二甲酯, 氢化钠, $(\text{Ph}_3)_4\text{Pd}$

[0737] 流程 23 : 3,4,5- 三甲氧基 -N-(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) -N- 吡咯烷 -3- 基甲基 - 苯甲酰胺的制备

[0738] 在氮气下, 将 3-[[(2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - (3,4,5- 三甲氧基 - 苯甲酰基) - 氨基] - 甲基] - 吡咯烷 -1- 羧酸烯丙基酯 (按照流程 23 制备) 0.12g (0.24mmol)、丙二酸二甲酯 0.09g (0.73mmol)、氢化钠 5mg 和四重三苯基膦钯 5mg 在 3ml 无水 THF 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。

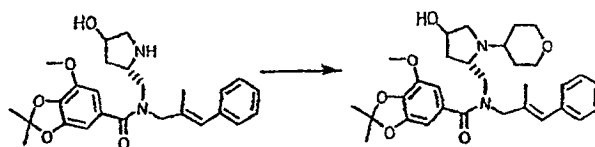
[0739] 浓缩反应混合物并经硅胶快速层析, 氯仿 9- 甲醇 1 作为洗脱剂, 得到游离胺。把游离胺转化为它的 HCl 盐, 得到 34mg 淡黄色固体。收率 : 30%。

[0740] LC-MSD, m/z 对 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.4

[0741] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ 1.7-2.0 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.7-4.0 (m, 11H), 4.0-4.4 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.7 (s, 2H), 7.1-7.5 (m, 5H).

[0742] 实施例 96 : 7- 甲氧基 -2,2- 二甲基 - 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 羧酸 [4- 羟基 -1- (四氢 - 吡喃 -4- 基) - 吡咯烷 -2- 基甲基] - (2- 甲基 -3- 苯基 - 烯丙基) - 酰胺

[0743]



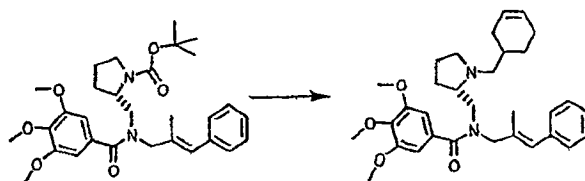
[0744] 采用与实施例 14 类似的实验条件,使用 7-甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸(4-羟基-吡咯烷-2-基甲基)-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-酰胺 0.16g(0.35mmol)、四氢-4H-吡喃-4-酮 0.042g(0.42mmol)、乙酸 0.03ml(0.53mmol)和氰基硼氢化钠 0.026g(0.42mmol)。把游离碱转化为 HCl 盐后,得到 130mg 白色固体。收率:65%。

[0745] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{40}N_2O_6$ [M+H]⁺:537.2, [M+2H]⁺:538.2

[0746] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.5-2.0(m, 12H), 2.0-2.4(m, 4H), 2.4-2.5(m, 1H), 3.2-3.5(m, 3H), 3.5-3.9(m, 4H), 3.9-4.1(m, 4H), 4.2(s, 2H), 4.4-4.5(s, 1H), 4.6(s, 1H) 6.5(s, 1H), 6.7(s, 1H), 6.9(s, 1H), 7.2-7.5(m, 5H).

[0747] 实施例 97:N-(1-环己-3-烯基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-苯甲酰胺

[0748]



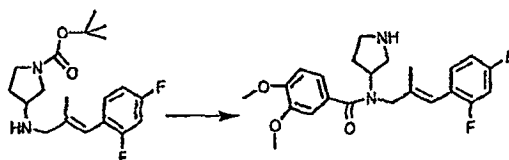
[0749] 在室温下,向二氯甲烷 70ml 和 30ml 三氟乙酸的溶液混合物中加入 2-[(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基)-氨基]-甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 1.2g(2.45mmol) 并搅拌混合物 1 小时。向这个混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液直到呈碱性 pH 并用二氯甲烷提取三次。然后经硫酸镁干燥有机层,过滤,真空浓缩。把中间体游离胺溶于 20ml 含有一刮勺分子筛的二氯甲烷中。向这个混合物中加入 1,2,3,6-四氢-苯甲醛 0.29g(2.7mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 0.77g(3.67mmol)。过滤分子筛并加入碳酸氢钠饱和溶液,水层用二氯甲烷提取三次。经硫酸镁干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩,得到游离胺,把它转化为 HCl 盐。得到 500mg 微桃红色粉末。收率:36%。

[0750] 于 20 分钟内使用 20-80% 乙腈梯度进行分析 C¹⁸ HPLC,在 18.11 分钟时洗脱出化合物。

[0751] LC-MSD, m/z 对 $C_{32}H_{42}N_2O_4$ [M+H]⁺:519.2, [M+2H]⁺:520.2, [M+3H]⁺:521.2

[0752] 实施例 98:N-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-3,4-二甲氧基-N-吡咯烷-3-基-苯甲酰胺

[0753]



[0754] 采用与实施例 18 类似的实验条件,使用 3,4-二甲氧基苯甲酸 0.12g(0.68mmol)、亚硫酰氯 2ml(1.68mmol)。得到的酰氯与 3-[3-(2,4-二氟-苯基)-2-甲基-烯丙基氨基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 0.2g(0.56mmol)、三乙胺 0.2ml 反应。反应得到游离胺,把它转化为呈灰白色固体的 HCl 盐 90mg:收率:35%。

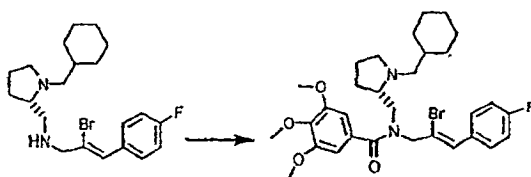
[0755] LC-MSD, m/z 对 $C_{23}H_{26}N_2O_3F_2$ [M+H]⁺:417.6

[0756] ¹H NMR(300MHz, MeOD): δ 1.7(s, 3H), 2.4-2.6(m, 2H), 3.2-3.6(m, 3H),

3.6-4.0 (m, 8H), 4.1 (s, 2H), 4.4-4.5 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.9-7.5 (m, 6H)

[0757] 实施例 99: N-[2-溴-3-(4-氟-苯基)-烯丙基]-N-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

[0758]



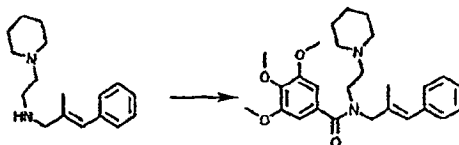
[0759] 采用与实施例 12 类似的实验条件, 使用 [2-溴-3-(4-氟-苯基)-烯丙基]-(1-环己基甲基-吡咯烷-2-基甲基)-胺 0.15g (0.36mmol)、3,4,5-三甲氧基-苯甲酰氯 0.1g (0.47mmol) 和三乙胺 0.08ml。用 20-80% 乙腈相梯度的反相高效液相色谱法得到 120mg 为 TFA 盐的白色粉末。

[0760] LC-MSD, m/z 对 $C_{31}H_{40}N_2O_4FBr [M+2H]^+$: 605.1

[0761] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1.0-2.2 (m, 14H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.8-3.1 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.6-4.0 (3s, 9H), 4.3-4.5 (m, 4H), 6.5 (s, 2H), 6.9-7.1 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 2H)

[0762] 实施例 102: 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯甲酰胺

[0763]



[0764] 在氮气下, 将 (2-甲基-3-苯基-烯丙基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺 0.5g (1.9mmol) 溶于 10ml 无水甲醇中。把溶液冷却至 0℃。向这个混合物中加入 3,4,5-三甲氧基苯甲酸 0.49g (2.3mmol)、0.2ml 三乙胺和 TBTU 1.2g (3.8mmol)。在室温下搅拌反应物 18 小时。然后用氯仿稀释反应混合物, 用 2×10ml 水、2×10ml 碳酸氢钠提取并用 2×10ml 盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层并浓缩。然后在硅胶上纯化化合物, 使用在氯仿中的 1.2% 甲醇洗脱, 得到 102mg 为灰白色 HCl 盐的产物。收率: 12%。

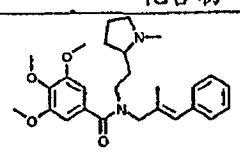
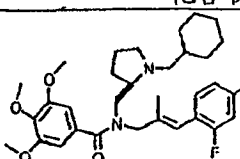
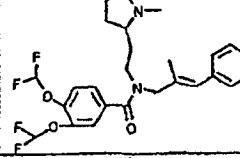
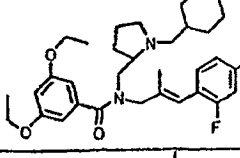
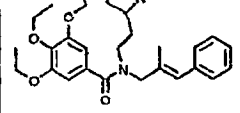
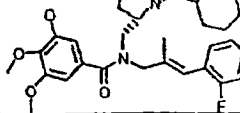
[0765] LC-MSD, m/z 对 $C_{27}H_{36}N_2O_4 [M+H]^+$: 453.3

[0766] 实验

[0767] 为证实以上描述的化合物为 SDF-1 和 I-TAC 趋化因子的有用的调节剂, 体外筛选化合物以测定它们在多种浓度下替代 SDF-1 和 / 或 I-TAC 与 CCXCR2 受体结合的能力。如在 Determination of IC_{50} values, Reagents and Cells 中详细描述 (参见以下), 在 ^{125}I -标记的趋化因子存在下, 化合物与乳腺细胞表达的 CCXCR2 受体结合。然后用筛选方法测定化合物在多种浓度下替代标记的趋化因子与 CCXCR2 受体位点结合的能力。

[0768] 被认为是有效的调节剂的化合物在或低于 1.1 微摩尔 (μM) 和更优选在或低于 300 纳摩尔 (nM) 的浓度下能够替代至少 50% 趋化因子 SDF-1 或 I-TAC 与 CCXCR2 受体的结合。目前, 尤其优选的化合物在或低于 200 纳摩尔的浓度下能够替代至少 50% 的 SDF-1 或 I-TAC 与 CCXCR2 受体的结合。满足这些标准的举例说明的化合物列于以下表 1 中。

[0769] 表 1

编号	化合物	编号	化合物
1		51	
2		52	
3		53	

[0770]

[0771]

编号	化合物	编号	化合物
4		54	
5		55	
6		56	
7		57	
8		58	
9		59	
10		60	
11		61	
12		62	
13		63	

[0772]

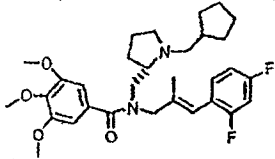
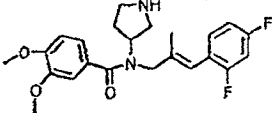
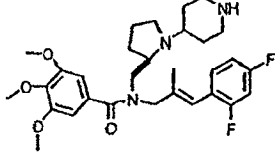
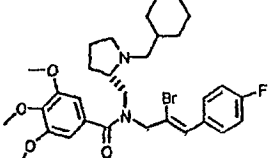
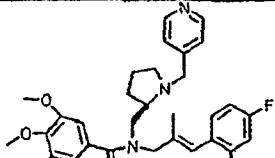
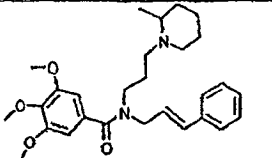
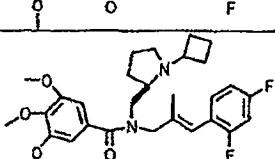
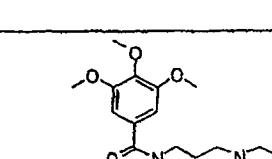
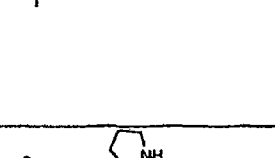
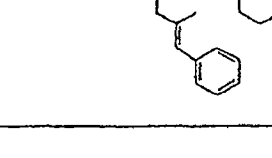
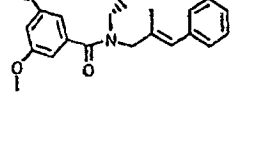
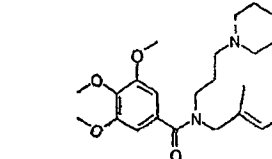
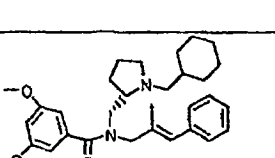
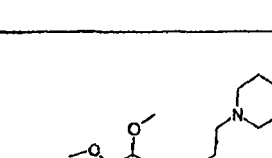
编号	化合物	编号	化合物
14		64	
15		65	
16		66	
17		67	
18		68	
19		69	
20		70	
21		71	
22		72	
23		73	

[0773]

编号	化合物	编号	化合物
24		74	
25		75	
26		76	
27		77	
28		78	
29		79	
30		80	
31		81	
32		82	

[0774]

编号	化合物	编号	化合物
33		83	
34		84	
35		85	
36		86	
37		87	
38		88	
39		89	
40		90	
41		91	

编号	化合物	编号	化合物
42		92	
43		93	
44		94	
45		95	
46		96	
47		97	
48		98	

[0775]

编号	化合物	编号	化合物
49		99	
50		100	
101		104	
102		105	
103		106	

[0776]

[0777] IC₅₀ 值的测定

[0778] 试剂和细胞。¹²⁵I-标记的 SDF-1 购自 Perkin-Elmer Life Sciences 公司 (Boston, MA)。MCF-7 (腺癌, 乳腺) 细胞系得自美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection) (Manassas, VA), 并于 37℃ 下, 在 5% CO₂/空气混合物的湿润温育器中, 在用 10% 小牛血清 (FBS) (HyClone Logan, UT) 和牛胰岛素 (0.01mg/mL) (Sigma, St. Louis, MO) 补充的 DMEM (Mediatech, Hemdon, VA) 中培养。

[0779] 结合分析。测试目标化合物以测定它们与 MCF-7 细胞上 CXCR2 位点的结合能力。采用如在 Dairaghi DJ 等, HHV8-encoded vMIP-I selectively engages chemokine

receptor CCR5. Agonist and antagonist profiles of viral chemokines., J. Biol. Chem. 1999 Jul 30 ;274(31) :21569-74 和 Gosling J 等, Cutting edge :identification of a novel chemokine receptor that binds dendritic cell- and T cell-active chemokines including ELC, SLC, and TECK., J. Immunol. 2000 Mar 15 ;164(6) :2851-6 中描述的过滤方法, 使用效力最大的放射配体结合。

[0780] 在这些试验中, MCF-7 细胞与目标化合物相互结合并且采用在 Dairaghi 和 Gosling 中描述的方法, 评价这些化合物置换放射性标记的 SDF-1 的能力。把目标化合物加入到板上以达到指定浓度, 然后在下面的结合培养基 (25mM HEPES, 140mM NaCl, 1mM CaCl_2 , 5mM MgCl_2 和 0.2% 牛血清白蛋白, 调至 pH 7.1) 中, 通过加入放射标记的趋化因子 (^{125}I SDF-1) 于 4°C 用细胞温育 3 小时。然后, 伴随温和的搅拌下, 于 4°C 将所有试验物温育 3 小时。所有结合试验物温育后, 采用细胞收获器 (Packard) 在 PEI 处理的 GF/B 玻璃滤膜上涡旋反应液并冲洗两次 (25mM HEPES, 500mM NaCl, 1mM CaCl_2 , 5mM MgCl_2 , 调至 pH 7.1)。混合闪烁剂 (MicroScint 10, Packard) 被加入到孔中, 并且在 Packard Topcount Scintillation counter 上对滤膜计数。分析数据并采用 Prism (Macintosh 的 GraphPad Prism 3.0a 版, GraphPad 软件, www.graphpad.com) 绘图。

[0781] 体外细胞增殖的抑制

[0782] 小分子量化合物对乳腺癌上表达的 CCXCKR2 的拮抗作用体外抑制细胞增殖。与未治疗对照组比较, 体外处理的细胞在一定时间内呈现减少的细胞生长。

[0783] 体外细胞粘附的抑制作用

[0784] 体外静止黏附试验被用于建立白细胞迁移活动的模型, 包括细胞粘附和随后浸润到给定的组织中。单层的血管内皮细胞在表面上生长, 并且用荧光染料标记表达 CCXCKR2 的细胞以便能够可视化。实验显示, 与其中没有表达 CCXCKR2 的对照组相比较, 粘附于内皮层的表达 CCXCKR2 的细胞的存在促进另外表达 CCXCKR2 的细胞的粘附。另外, 与媒介物处理的对照组相比较, 加入 CCXCKR2 调节剂抑制粘附。

[0785] 体内肿瘤形成的抑制作用

[0786] 用表达 CCXCKR2 的人 B 细胞淋巴瘤细胞注射给予免疫缺陷小鼠。用能抑制血管化肿瘤形成的 CCXCKR2 调节剂治疗那些小鼠。在一项研究中, 用 CCXCKR2 拮抗剂治疗的 17 只小鼠中只有 1 只发展成囊化的、血管化的肿瘤, 而媒介物空白对照组中的 17 只小鼠中 11 只发展成囊化的、血管化的肿瘤。

[0787] 体内肿瘤体积的减少

[0788] 用人乳腺癌注射给予免疫缺陷小鼠。每周测量肿瘤三次并测定肿瘤体积。与媒介物对照组治疗的小鼠比较, 用 CCXCKR2 调节剂治疗小鼠呈现减少的肿瘤体积。

[0789] 有机化学领域的任何普通技术人员应从所提供的说明书、图和实施例意识到对本发明的优选的实施方案可做出改进和变化而不违背通过下面的权利要求和它们的等价物定义的本发明的范围。