

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03811550.6

C07D413/12

C07D271/06

C07D307/34

C07D231/12

C07D257/04

C07D253/06

C07D333/38

[43] 公开日 2005 年 8 月 17 日

[11] 公开号 CN 1656092A

[22] 申请日 2003.3.27 [21] 申请号 03811550.6

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 28 [33] GB [31] 0207434. 2

[32] 2003. 1. 24 [33] GB [31] 0301608. 6

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003335 2003. 3. 27

[87] 国际公布 WO2003/082861 英 2003. 10. 9

[85] 进入国家阶段日期 2004. 11. 22

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 R·A·安克利夫 C·M·库克

C·D·埃尔德雷德 P·M·戈尔

L·A·哈里森 M·A·海斯

S·T·霍奇森 D·B·朱德

S·E·基林 X·Q·卢埃尔

G·米尔斯 G·M·罗伯逊

S·斯旺森 A·J·沃克

M·威尔金逊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

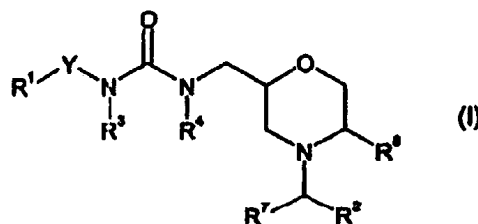
A61P 29/00

权利要求书 8 页 说明书 105 页

[54] 发明名称 用于治疗炎性疾病的吗啉基 - 脲衍生物

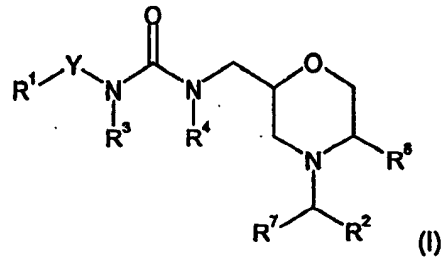
[57] 摘要

式(I)化合物及其盐和溶剂合物是CCR3拮抗剂,因此表明其具有治疗价值,其中R1代表取代或未取代的杂芳基;Y代表-(CR_{na}R_{nb})_n-;R_{na}和R_{nb}各自独立为氢或C1-6烷基;n为0-5的整数;R2代表未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基;R3和R4各自独立代表氢或C1-6烷基;R7代表氢或C1-6烷基;R8代表氢或C1-6烷基。



ISSN 1008-4274

1. 一种下式(I)化合物及其盐和溶剂合物,



5 其中:

R^1 代表取代或未取代的杂芳基;

Y 代表 $-(CR_{na}R_{nb})_n-$;

R_{na} 和 R_{nb} 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

n 为 0-5 的整数;

10 R^2 代表未取代或取代的芳基或者未取代的或取代的杂芳基;

R^3 和 R^4 各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基;

R^7 代表氢或 C_{1-6} 烷基;

R^8 代表氢或 C_{1-6} 烷基;

条件是将下列化合物排除在外:

- 15 1) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(吡啶-3-基甲基)脲};
- 2) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]脲};
- 3) 5-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基-氨基}甲基)烟酰胺;
- 20 4) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡咯-5-基甲基)脲};
- 5) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡咯-4-基甲基)脲};
- 6) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]脲};
- 7) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(噻吩-2-基甲基)脲};
- 25 8) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-噻吩-2-基乙基)脲};

- 9) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-({5-[(二甲氨基)甲基]-2-呋喃基}甲基)脲;
- 10) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-[(3-甲氧基异噻唑-5-基)甲基]脲;
- 5 11) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲;
- 12) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲;
- 13) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]脲;
- 10 14) 2-({{([4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基)氨基}羰基}-氨基)-甲基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;
- 15) N-[(5-氨基-1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基]-N'-{{4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基}甲基}脲;
- 16) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)脲;
- 15 17) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-({5-[(二甲氨基)-甲基]噻吩-2-基}甲基)脲;
- 18) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-(2-呋喃基甲基)脲;
- 19) N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲;
- 20 20) N-{{3-(4-氯苄基)异噻唑-5-基}甲基}-N'-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基]甲基}脲;
- 21) N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲;
- 25 22) N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲;
- 23) N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲; 和

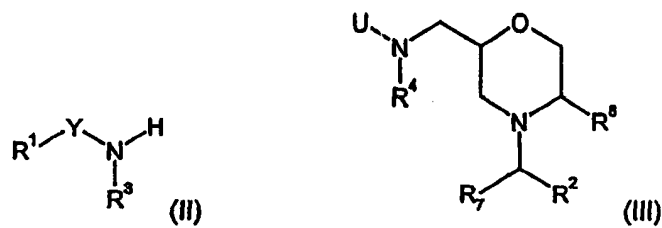
24) N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-{[3-(4-甲氧基苯基)-
异噁唑-5-基]甲基}脒。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 R¹ 为 3-甲酰胺基-1,2,4-三唑-
5-基、5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-
5 2-基、5-(N,N-二乙氨基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙氨基甲基-1,3,4-
噁二唑-2-基、咪唑-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)咪唑-2-基、4-(3-
甲基-1,2,4-三唑-5-基)咪唑-2-基、4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑-2-
基、咪唑-2-基、1-甲基咪唑-5-基、咪唑-4-基、3-(环丙基甲氨基羰基)
异噁唑-5-基、3-(N-吡咯烷羰基)异噁唑-5-基、4-甲氧基羰基噁唑-2-基、
10 4-乙氨基羰基噁唑-2-基、4-环丙基甲氨基羰基噁唑-2-基、4-甲氨基羰
基噁唑-2-基、4-(N-吡咯烷羰基)噁唑-2-基、4-异丙基氨基羰基噁唑-2-
基、1-甲基羰基吡唑-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氨基
羰基吡啶-3-基、4-氨基嘧啶-5-基、4-羟基-2-甲基嘧啶-5-基、1-甲基四
唑-5-基、2-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、
15 2-环丙基甲基四唑-5-基、1-环丙基甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、
1-乙基四唑-5-基、2-叔丁基四唑-5-基、5-三氟甲基四唑-2-基、2-氟基
甲基四唑-5-基、1-氟基甲基四唑-5-基、2-异丁基四唑-5-基、1-异丁基
四唑-5-基、4-(异丙基氨基羰基)噻吩-2-基、4-(甲氨基羰基)噻吩-2-基、
4-(乙氨基羰基)噻吩-2-基、2-(异丙基)四唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基、1-
20 甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-3-基、
5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-乙氧基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲氨基
羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙氨基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(5-甲基异
噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲氨基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、2-甲
基-1,3,4-噁二唑-5-基、吡嗪-2-基、3-甲基异噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-
25 基、1,2,4-噁二唑-5-基、3-(吡咯烷-N-羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(异丙
基氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(乙氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-3-基、
3-(环丙基氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(异丙基(甲基)氨基羰基)-
1,2,4-噁二唑-5-基、1-异丙基四唑-5-基、四唑-5-基、3-氨基-1,2,4-三唑

-5-基、5-甲基异噁唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、2-甲氨基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-乙氨基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(异丙基氨基羰基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-羧基咪喃-5-基、2-(乙氧基羰基)咪喃-5-基、2-(甲氨基羰基)咪喃-5-基、2-(乙氨基羰基)咪喃-5-基、2-(异丙基氨基羰基)咪喃-5-基、1-甲基吡唑-3-基、吡唑-3-基、3-甲基吡唑-5-基、3-(乙氧基羰基)异噁唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、3-(甲氨基羰基)咪喃-5-基、3-(乙氨基羰基)咪喃-5-基、3-(异丙基氨基羰基)咪喃-5-基、3-(甲氨基羰基)异噁唑-5-基、3-(乙氨基羰基)异噁唑-5-基、3-(二甲氨基羰基)异噁唑-5-基、3-(异丙基氨基羰基)异噁唑-5-基、4-(甲氨基羰基)噻唑-2-基、4-(乙氨基羰基)噻唑-2-基、4-(二甲氨基羰基)噻唑-2-基、4-(异丙基氨基羰基)噻唑-2-基、4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基、4-羧基噻唑-2-基、2-(甲氨基羰基)噻吩-5-基、2-(乙氨基羰基)噻吩-5-基、2-(异丙基氨基羰基)噻吩-5-基、2-(甲氨基羰基)噻吩-4-基、2-(乙氨基羰基)噻吩-4-基、2-(异丙基氨基羰基)噻吩-4-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-4-基、2-羧基噻吩-4-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-5-基、2-羧基噻吩-5-基、3-(乙氧基羰基)咪喃-5-基、3-羧基咪喃-5-基、苯并咪喃-3-基、苯并咪唑-2-基或3-(1,3,4-噁二唑-2-基)咪喃-5-基。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的式(I)化合物, 其中 R_{na} 和 R_{nb} 均为氢。
4. 前述权利要求中任一项的式(I)化合物, 其中 n 为 0、1 或 2。
5. 权利要求 4 的式(I)化合物, 其中 n 为 1 或 2。
6. 前述权利要求中任一项的式(I)化合物, 其中 R^3 和 R^4 均为氢。
7. 前述权利要求中任一项的式(I)化合物, 其中 R^2 为被氯或氟取代的苯基, 或 R^2 为被氯取代的噻吩基。
8. 权利要求 7 的式(I)化合物, 其中 R^2 为 3-氯-4-氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、2-氯噻吩-5-基或 4-氟苯基。
9. 前述权利要求中任一项的式(I)化合物, 其中 R^7 为氢或甲基。
10. 权利要求 9 的式(I)化合物, 其中 R^7 为氢。

11. 前述权利要求中任一项的式(I)化合物, 其中 R^8 为氢或甲基。
12. 权利要求 11 的式(I)化合物, 其中 R^8 为氢。
13. 权利要求 1 的式(I)化合物, 所述化合物选自实施例。
14. 权利要求 13 的式(I)化合物, 所述化合物选自实施例 1、2、3、
5 4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、
23、24、25、26、27、28、29、32、33、34、35、36、38、40、42、
43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、
58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、74、
75、76、77、78、79、93、95、97、98、99、101、104、106、108、
10 109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、139、
141、142、146、150、153、154、155、156、157、158、159、160、
161、162、163、164、169、170、171、181 和 182。
15. 权利要求 13 的式(I)化合物, 所述化合物选自实施例 1、2、7、
8、9、10、11、12、16、18、19、21、24、36、38、43、44、45、49、
15 50、55、56、57、58、59、60、61、62、63、66、67、74、75、76、
77、78、79、97、99、101、108、109、110、111、112、113、114、
115、116、117、118、153、154、155、157、159、160、161、163、
164、169、170、171 和 182。
16. 权利要求 13 的式(I)化合物, 所述化合物选自实施例 2、10、
20 12、16、19、21、24、38、50、55、56、57、60、61、62、63、74、
75、97、108、110、111、112、113、114、115、116、153、155、159、
164、169、170、171 和 182。
17. 权利要求 13 的式(I)化合物, 所述化合物选自实施例 2、12、
16、19、38、50、55、56、57、60、61、74、75、97、111、113、114、
25 115、116、159、170 和 182。
18. 一种制备权利要求 1 定义的式(I)化合物的方法, 所述方法包
括使下式(II)化合物与下式(III)化合物反应;



其中:

R^1 、 Y 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 和 R^2 与上述式(I)中的定义相同, U 为脲形成基团;

5 其后如果需要, 进行下列一个或多个任选步骤:

(i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;

(ii) 除去任何必需的保护基团;

(iii) 制备如此生成的化合物的盐或溶剂合物。

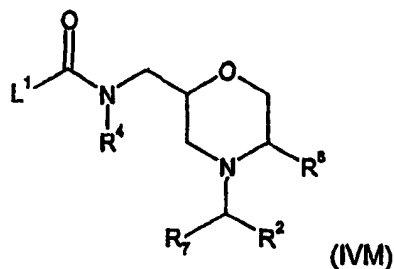
19. 一种制备权利要求 1 定义的其中 R^7 代表氢的式(I)化合物的方法, 所述方法包括使其中 R^7 为氢的式(IV)化合物与其中 R^1 和 Y 的定义同上文的式 $\text{R}^1\text{-Y-NCO}$ 化合物反应, 其后如果需要, 进行下列一个或多个任选步骤:

(i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;

(ii) 除去任何必需的保护基团;

15 (iii) 制备如此生成的化合物的盐或溶剂合物。

20. 一种制备权利要求 1 定义的式(I)化合物的方法, 所述方法包括使下式(IVM)化合物与式(II)化合物反应,



其中 R^2 、 R^4 、 R^7 和 R^8 的定义同上, L^1 为结合树脂的离去基团,

20 例如为结合聚苯乙烯树脂的 4-噻吩氧基、通常为结合 Merrifield 树脂的 4-噻吩氧基; 其后如果需要, 进行下列一个或多个任选步骤:

(i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;

(ii) 除去任何必需的保护基团;

(iii) 制备如此生成的化合物的盐或溶剂合物。

21. 权利要求 1 的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物, 它们作为活性治疗药物使用。

5 22. 权利要求 1 的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物, 它们用于治疗炎症例如哮喘或鼻炎。

23. 权利要求 1 的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗炎症例如哮喘或鼻炎的药物中的用途。

10 24. 一种治疗患有或易感炎症如哮喘或鼻炎的人或动物患者的方法, 所述方法包括给予有效量的权利要求 1 定义的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物。

25. 一种药用组合物, 所述组合物包含权利要求 1 定义的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物, 以及任选一种或多种生理上可接受的稀释剂或载体。

15 26. 一种化合物, 所述化合物选自:

[(2S)-4-(3-氟-4-氟-苄基)吗啉-2-基甲基]氨基甲酸叔丁酯;

C-[(2S)-4-(3-氟-4-氟-苄基)-吗啉-2-基]甲胺;

[(2S)-4-(3-氟-4-氟-苄基)吗啉-2-基甲基]氨基甲酸对硝基苯酯;

1- (5-氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氟苄基)吗啉-2-基甲基]脲;

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯;

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯异构体 I;

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯异构体 II;

C-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]吗啉-2-基}甲胺二盐酸盐;

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟-苄基)-乙基]-吗啉-2-基甲基}氨基甲酸叔丁酯;

N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氟-苄基)吗啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-3-羧基)

胍甲酸叔丁酯;

1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(4-胍基羧基-咪喃-2-基甲基)脲盐酸盐; 和

5 1-[4-(N'-乙酰基-胍基羧基)咪喃-2-基甲基]-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲。

27. 一种化合物, 所述化合物选自:

2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙胺盐酸盐;

5-氨基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-(N-甲基)甲酰胺盐酸盐;

2-氨基甲基噁唑-4-甲酸甲酯;

10 5-[(2,2,2-三氟-乙酰氨基)甲基]咪喃-3-(N-甲基)甲酰胺;

5-氨基甲基-咪喃-3-(N-甲基)甲酰胺

[3-(N'-乙酰基-胍基)-3-氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯;

[2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯;

5-氨基甲基噻吩-3-(N-甲基)甲酰胺;

15 5-[(2,2,2-三氟乙酰基氨基)甲基]噻吩-3-(N-甲基)甲酰胺; 和

(5-氨基氨基甲酰基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯。

用于治疗炎症疾病的吗啉基-豚衍生物

5 本发明涉及新的化合物、它们的制备方法、含有它们的药物制剂以及它们在治疗中的用途。

炎症是对组织损伤或微生物侵袭的初次应答，以白细胞粘附到内皮上、组织中的血细胞渗出和激活为特征。白细胞激活可以导致毒性氧粒子(例如超氧阴离子)的产生、颗粒体产物(例如过氧化物酶和蛋白水解酶)的释放。循环的白细胞包括嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞。不同的炎症形式涉及到不同类型的浸润白细胞、由粘附分子的分布所调节的特有的分布形式、细胞因子和趋化因子在所述组织中的表达。

15 白细胞的主要功能是保护宿主免受有机体(如细菌和寄生虫)的侵袭。一旦组织受到损伤或感染，就会发生一系列的事件，使白细胞从循环进入到受影响的组织，发生局部募集。控制白细胞的募集以便有序地破坏并吞噬异物或死亡细胞，随后是组织修复和分解炎症浸润物。然而，在慢性炎症情况下，募集常常是不适当的，分解没有得到充分的控制，所述炎症反应造成组织破坏。越来越多的证据表明，以哮喘为特征的支气管炎表现为特殊形式的细胞介导免疫，其中由 T-2 辅助淋巴细胞(Th2)释放的细胞因子产物如 IL-4 和 IL-5 协调粒细胞、特别是嗜酸性粒细胞和较少数量的嗜碱性粒细胞的蓄积和激活。通过细胞毒碱性蛋白、促炎介质和氧自由基的释放，嗜酸性粒细胞引起粘膜损伤并启动引起支气管反应过度的机制。因此，25 阻断 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞的募集和激活可能在哮喘中具有抗炎特性。另外，嗜酸性粒细胞也与其它类型疾病如鼻炎、湿疹、过敏性肠综合征和寄生虫感染有关。

趋化因子是一个大家族的小蛋白，它们与白细胞的运输和募集

有关(有关综述参见 Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998))。它们由多种细胞释放并起到吸引和激活各种细胞类型包括嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的作用。根据靠近所述趋化因子蛋白氨基末端的两个保守半胱氨酸残基的间隔分类, 有两种主要的趋化因子家族, 即 CXC-(α)和

5 CC-(β)趋化因子。趋化因子与属于 G 蛋白偶联的七跨膜域蛋白家族的特殊细胞表面受体结合(有关综述参见 Luster, 1998)。在其它应答中, 趋化因子受体的激活导致胞内钙的增加、细胞形状的改变、细胞粘着分子的表达增加、脱粒和细胞迁移的促进(趋化性)。

10 到目前为止, 已确定了多种 CC 趋化因子受体, 对本发明而言, 特别重要的是 CC-趋化因子受体-3 (CCR-3), CC-趋化因子受体-3 主要在嗜酸性粒细胞上表达, 也在嗜碱性粒细胞、肥大细胞和 Th2 细胞上表达。已知在 CCR-3 上起作用的趋化因子如 RANTES、MCP-3 和 MCP-4 可以募集和激活嗜酸性粒细胞。特别重要的是嗜伊红粒

15 细胞趋化蛋白和嗜伊红粒细胞趋化蛋白-2, 其与 CCR-3 特异性地结合。CCR-3 趋化因子的局部化和功能表明, 它们在变应性疾病如哮喘的发展中起着重要的作用。因此, CCR-3 在涉及炎性变应应答的所有主要细胞类型上特异性表达。在对炎性刺激的应答中产生作用于 CCR-3 上的趋化因子, 所产生的趋化因子募集这些细胞类型到炎症

20 部位, 在此引起它们的激活(例如 Griffiths 等, *J. Exp. Med.*, 179, 881-887 (1994); Lloyd 等, *J. Exp. Med.*, 191, 265-273 (2000))。另外, 抗 CCR-3 单克隆抗体完全抑制嗜伊红粒细胞趋化蛋白与嗜酸性粒细胞的相互作用(Heath, H.等, *J. Clin. Invest.* 99 (2), 178-184 (1997)), 同时 CCR-3 特异性趋化因子嗜伊红粒细胞趋化蛋白的抗体可以在动物哮喘

25 模型中既降低支气管反应过度又降低肺嗜酸性粒细胞增多(Gonzalo 等, *J. Exp. Med.*, 188, 157-167 (1998))。因此, 多方面的证据表明, CCR-3 受体的拮抗剂很可能具有治疗一系列炎性疾病的治疗作用。

除了在炎性疾病中起关键作用外, 趋化因子及其受体还在传染

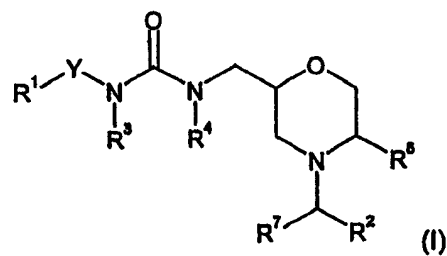
性疾病中起作用。哺乳动物的巨细胞病毒、疱疹病毒和痘病毒表达趋化因子受体同系物，其可以被趋化因子如 RANTES 和 MCP-3 受体激活(有关综述参见 Wells 和 Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748, 1997)。另外，人趋化因子受体如 CXCR-4、CCR-5 和 CCR-3 可以作为由微生物如人免疫缺陷病毒(HIV)感染哺乳动物细胞的共同受体。因此，趋化因子受体拮抗剂，包括 CCR-3 拮抗剂可用于阻断由 HIV 引起的 CCR-3 表达细胞的感染，或防止通过病毒如巨细胞病毒的免疫细胞应答的操作。

国际专利申请公布号 WO 01/24786 (Shionogi & Co. Ltd.)公开了用于治疗糖尿病的某些芳基及杂芳基衍生物。WO 00/69830 (Torrey Pines Institute for Molecular Studies)公开了用于生物筛选的某些二氮杂环化合物以及包括它们的文库。WO 00/18767 (Neurogen Corporation)公开了作为多巴胺 D4 受体拮抗剂的某些哌嗪衍生物。美国专利 6,031,097 和 WO 99/21848 (Neurogen Corporation)公开了作为多巴胺受体配体的某些氨基异喹啉衍生物。WO 99/06384 (Recordati Industria Chimica)公开了用于治疗下泌尿道神经肌肉功能障碍的哌嗪衍生物。WO 98/56771 (Schering Aktiengesellschaft)公开了作为抗炎药物的某些哌嗪衍生物。WO 97/47601 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.)公开了用作多巴胺 D-受体阻断剂的某些稠合杂环化合物。WO 96/39386 (Schering Corporation)公开了用作神经激肽拮抗剂的某些哌啶衍生物。WO 96/02534 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH)公开了用于控制螺杆菌的某些哌嗪硫代吡啶。WO 95/32196 (Merck Sharp & Dohme Limited)公开了用作 5-HT_{1D}- α 拮抗剂的某些哌嗪、哌啶及四氢吡啶衍生物。美国专利 5,389,635 (E.I. Du Pont de Nemours and Company)公开了用作血管紧张素-II 拮抗剂的某些取代的咪唑。欧洲专利申请公布号 0 306 440 (Schering Aktiengesellschaft)公开了用作心血管药物的某些咪唑衍生物。

现在，我们发现了一组新的 CCR-3 拮抗剂化合物。这些化合物

可以阻断嗜酸性粒细胞的迁移/趋化性，因而具有抗炎特性。因此，这些化合物具有潜在的治疗作用，特别是提供防止嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和 Th2-细胞在涉及这类细胞类型的疾病、特别是变应性疾病(包括但不限于支气管哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎)中所引起的组织损伤。

因此，按照本发明的一方面，提供下式(I)化合物及其盐和溶剂合物：



其中：

- 10 R^1 代表取代或未取代的杂芳基；
 Y 代表 $-(CR_{na}R_{nb})_n-$ ；
 R_{na} 和 R_{nb} 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基；
 n 为 0-5 的整数；
 R^2 代表未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基；
15 R^3 和 R^4 各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基；
 R^7 代表氢或 C_{1-6} 烷基；
 R^8 代表氢或 C_{1-6} 烷基；
条件是将下列化合物排除在外；
1) N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-(吡啶-3-基甲基)脲；
20 2) N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]脲；
3) 5-([[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]氨基]羰基]-氨基)甲基)烟酰胺；
4) N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-(1H-吡咯-5-基甲基)脲；
25 5) N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-(1H-吡咯-4-基甲基)脲；

- 6) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]脲;
- 7) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(噻吩-2-基甲基)脲;
- 8) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-噻吩-2-基乙基)脲;
- 5 9) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲氨基)甲基]-2-呋喃基}甲基)脲;
- 10) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(3-甲氧基异噁唑-5-基)甲基]脲;
- 11) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲;
- 10 12) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲;
- 13) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]脲;
- 14) 2-({{([4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基)氨基}羧基}-氨基)-甲基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯;
- 15 15) N-[(5-氨基-1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基]-N'-{{[4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基]甲基}脲;
- 16) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)脲;
- 20 17) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲氨基)-甲基]噻吩-2-基}甲基)脲;
- 18) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-呋喃基甲基)脲;
- 19) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲;
- 25 20) N-{{[3-(4-氯苄基)异噁唑-5-基]甲基}-N'-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基]甲基}脲;
- 21) N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲;

22) N-[[[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲;

23) N-[[[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲; 和

5 24) N-[[[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-{[3-(4-甲氧基苯基)-异噁唑-5-基]甲基}脲。

杂芳基 R^1 的实例包括苯并呋喃基、苯并咪唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡嗪基、四唑基、三唑基、噁二唑基、异噁唑基、噁唑基以及吡唑基。当 R^1 为取代的杂芳基时，合适取代基包括甲酰胺基；吗啉代 C_{1-6} 烷基； C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基； C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基氨基羰基；芳基； C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基；全卤代 C_{1-6} 烷基；氰基 C_{1-6} 烷基；羧基； $R^5R^6NC(O)-$ ，其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者 R^5 和 R^6 可代表 $-(CH_2)_p-$ 基团，其中 p 为 3-7 的整数，致使 R^5 和 R^6 可与连接它们的氮原子一起形成 4-8 元杂环，该杂环还可含有选自 N 和 O 的杂原子； C_{3-8} 环烷基氨基羰基；氨基； C_{1-6} 烷基磺酰基氨基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基羰基；未取代的杂芳基；被以下基团取代的杂芳基： C_{1-6} 烷基、卤基、 C_{1-6} 烷氧基或羟基；卤基； C_{1-6} 烷氧基；硝基； C_{1-6} 烷基磺酰基；羟基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷基硫基；(一和二 C_{1-6} 烷基)氨基 C_{0-6} 烷基以及 C_{1-6} 烷基羰基氨基。

当 R^1 被未取代或取代的杂芳基取代时，所述杂芳基的实例包括异噁唑基、三唑基以及噁二唑基。

R^1 适合为未取代的苯并咪唑基、未取代的苯并呋喃基、未取代或取代的咪唑基、未取代或取代的吡啶基、未取代或取代的嘧啶基、未取代或取代的异噁唑基、未取代或取代的吡嗪基、未取代或取代的四唑基、未取代或取代的三唑基、未取代或取代的吡唑基、未取代或取代的呋喃基、未取代或取代的噻唑基、未取代或取代的噻吩基、未取代或取代的噁二唑基或者未取代或取代的噁唑基。

当 R^1 为取代的咪唑基时, 合适取代基包括芳基和 C_{1-6} 烷基。

当 R^1 为取代的吡啶基时, 合适取代基包括氨基羰基。

当 R^1 为取代的嘧啶基时, 合适取代基包括氨基、羟基和 C_{1-6} 烷基。

- 5 当 R^1 为取代的异噁唑时, 合适取代基包括芳基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基和 $R^5R^6NC(O)-$, 其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基。

10 当 R^1 为取代的四唑基时, 合适取代基包括 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、全卤代 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基。

当 R^1 为取代的三唑基时, 合适取代基包括甲酰胺基、氨基和 C_{1-6} 烷基。

- 15 当 R^1 为取代的噁二唑时, 合适取代基包括全卤代 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基羰基; $R^5R^6NC(O)-$, 其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基, 或者 R^5 和 R^6 可代表 $-(CH_2)_p-$ 基团, 其中 p 为 3-7 的整数, 致使 R^5 和 R^6 与连接它们的氮原子一起形成 4-8 元杂环, 该杂环含一个氧原子; $R^5R^6NC(O)-$, 其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基, 或者 R^5 和 R^6 可代表 $-(CH_2)_p-$ 基团, 其中 p 为 3-7 的整数, 致使 R^5 和 R^6 与连接它们的氮原子一起形成 4-8 元杂环; C_{3-8} 环烷基氨基羰基以及被 C_{1-6} 烷基取代的异噁唑基。

20 当 R^1 为取代的吡唑基时, 合适取代基包括 C_{1-6} 烷基羰基和 C_{1-6} 烷基。

25 当 R^1 为取代的咪唑基时, 合适取代基包括未取代或取代的杂芳基; 羧基; C_{1-6} 烷氧基羰基; $R^5R^6NC(O)-$, 其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基。

当 R^1 为取代的噻唑基时, 合适取代基包括羧基; C_{1-6} 烷氧基羰基; $R^5R^6NC(O)-$, 其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基。

当 R^1 为取代的噻吩基时, 合适取代基包括羧基; C_{1-6} 烷氧基羰基

基和 $R^5R^6NC(O)-$ ，其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基。

R^1 更适合为以下基团：3-甲酰胺基-1,2,4-三唑-5-基、5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(N,N-二乙氨基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙氨基甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、
 5 咪唑-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)咪唑-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-三唑-5-基)咪唑-2-基、4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑-2-基、咪唑-2-基、1-甲基咪唑-5-基、咪唑-4-基、3-(环丙基甲氨基羰基)异噁唑-5-基、
 3-(N-吡咯烷羰基)异噁唑-5-基、4-甲氧基羰基噁唑-2-基、4-乙氨基羰基噁唑-2-基、4-环丙基甲氨基羰基噁唑-2-基、4-甲氨基羰基噁唑-2-基、
 10 4-(N-吡咯烷羰基)噁唑-2-基、4-异丙基氨基羰基噁唑-2-基、1-甲基羰基吡唑-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氨基羰基吡啶-3-基、4-氨基嘧啶-5-基、4-羟基-2-甲基嘧啶-5-基、1-甲基四唑-5-基、2-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、2-环丙基甲基四唑-5-基、1-环丙基甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、1-乙基四唑-5-基、2-叔丁基四唑-5-基、5-三氟甲基四唑-2-基、2-氟基甲基四唑-5-基、1-氟基甲基四唑-5-基、2-异丁基四唑-5-基、1-异丁基四唑-5-基、4-(异丙基氨基羰基)噁吩-2-基、4-(甲氨基羰基)噁吩-2-基、4-(乙氨基羰基)噁吩-2-基、2-(异丙基)四唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-乙氧基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲氨基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙氨基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(5-甲基异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲氨基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、吡嗪-2-基、3-甲基异噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、3-(吡咯烷-N-羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(异丙基氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(乙氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-3-基、3-(环丙基氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(异丙基(甲基)氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、1-异丙基四唑-5-基、四唑-5-基、3-氨基-1,2,4-三唑-5-基、5-甲基异噁唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、2-甲氨基

羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-乙氧基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(异丙基
 氨基羰基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-羧基咪喃-5-基、2-(乙氧基羰基)咪喃
 -5-基、2-(甲氧基羰基)咪喃-5-基、2-(乙氧基羰基)咪喃-5-基、2-(异丙
 基氨基羰基)咪喃-5-基、1-甲基吡唑-3-基、吡唑-3-基、3-甲基吡唑-5-
 5 基、3-(乙氧基羰基)异噁唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、3-(甲氧基羰基)
 咪喃-5-基、3-(乙氧基羰基)咪喃-5-基、3-(异丙基氨基羰基)咪喃-5-基、
 3-(甲氧基羰基)异噁唑-5-基、3-(乙氧基羰基)异噁唑-5-基、3-(二甲氨
 基羰基)异噁唑-5-基、3-(异丙基氨基羰基)异噁唑-5-基、4-(甲氧基羰
 基)噻唑-2-基、4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基、4-(二甲氨基羰基)噻唑-2-基、
 10 4-(异丙基氨基羰基)噻唑-2-基、4-(乙氧基羰基)噻唑-2-基、4-羧基噻
 唑-2-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-5-基、2-(乙氧基羰基)噻吩-5-基、2-(异
 丙基氨基羰基)噻吩-5-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-4-基、2-(乙氧基羰基)
 噻吩-4-基、2-(异丙基氨基羰基)噻吩-4-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-4-基、
 2-羧基噻吩-4-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-5-基、2-羧基噻吩-5-基、3-(乙
 15 氧基羰基)咪喃-5-基、3-羧基咪喃-5-基、苯并咪喃-3-基、苯并咪唑-2-
 基或 3-(1,3,4-噁二唑-2-基)咪喃-5-基。

R_{na} 和 R_{nb} 均适合为氢。

n 适合为 0、1 或 2。

优选 n 为 1 或 2。

20 R^3 和 R^4 均适合为氢。

当 R^2 为芳基时，其实例包括苯基。

当 R^2 为取代的芳基时，合适取代基包括氰基、全卤代 C_{1-6} 烷基、
 酰氨基、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、一和二(C_{1-6} 烷基)氨基羰
 基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、
 25 C_{1-6} 烷基、一和二(C_{1-6} 烷基)氨基以及 C_{1-6} 烷基羰基氨基。

当 R^2 为杂芳基时，其实例包括噻吩基。

当 R^2 为取代的杂芳基时，合适取代基包括氰基、全卤代 C_{1-6} 烷
 基、酰氨基、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、一和二(C_{1-6} 烷基)氨

基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、一和二(C_{1-6} 烷基)氨基以及 C_{1-6} 烷基羰基氨基。

R^2 适合为未取代或取代的苯基或者未取代或取代的噻吩基。

当 R^2 为取代的苯基时，合适取代基包括卤基，尤其是氯或氟。

5 当 R^2 为取代的噻吩基时，合适取代基包括卤基，尤其是氯。

R^2 更适合为被氯或氟取代的苯基，或者 R^2 为被氯取代的噻吩基。

优选 R^2 为 3-氯-4-氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、2-氯噻吩-5-基或 4-氟苯基。

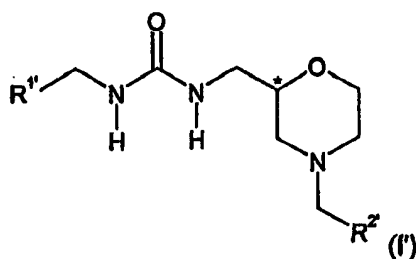
R^7 适合为氢或甲基。

10 R^7 更适合为氢。

R^8 适合为氢或甲基

R^8 更适合为氢。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(I')



15 其中：

R^1 为未取代或取代的杂芳基；

R^2 为被卤基取代的苯基。

R^1 适合为未取代或取代的咪唑基、未取代或取代的吡唑基、未取代或取代的四唑基、未取代或取代的三唑基、未取代或取代的噁二唑基、未取代或取代的吡嗪基、未取代或取代的噻唑基、未取代或取代的噻吩基或者未取代或取代的异噁唑基。

20 25 优选 R^1 为 1-甲基四唑-5-基、2-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、2-环丙基甲基四唑-5-基、1-环丙基甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、1-乙基四唑-5-基、2-叔丁基四唑-5-基、5-三氟甲基四唑-2-基、2-氟基甲基四唑-5-基、1-氟基甲基四唑-5-基、2-

异丁基四唑-5-基、1-异丁基四唑-5-基、4-(异丙基氨基羰基)噻吩-2-基、
 4-(甲氧基羰基)噻吩-2-基、4-(乙氧基羰基)噻吩-2-基、2-(异丙基)四唑
 -5-基、1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-
 5
 基、1-甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-乙氧基羰
 基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲氧基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙氧基羰
 基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(5-甲基异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-
 甲氧基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、吡嗪-2-基、
 3-甲基异噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、3-(吡咯
 烷-N-羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(异丙基氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-
 10
 基、5-(乙氧基羰基)-1,2,4-噁二唑-3-基、3-(环丙基氨基羰基)-1,2,4-噁
 二唑-5-基、3-(异丙基(甲基)氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、1-异丙基
 四唑-5-基、四唑-5-基、2-氨基-1,3,4-三唑-5-基、5-甲基异噁唑-3-基、
 1-甲基吡唑-4-基、2-甲氧基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-乙氧基羰基-
 1,3,4-噁二唑-5-基、2-(异丙基氨基羰基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-羧基呋
 15
 喃-5-基、2-(乙氧基羰基)呋喃-5-基、2-(甲氧基羰基)呋喃-5-基、2-(乙
 氧基羰基)呋喃-5-基、2-(异丙基氨基羰基)呋喃-5-基、1-甲基吡唑-3-
 基、吡唑-3-基、3-甲基吡唑-5-基、3-(乙氧基羰基)异噁唑-5-基、2-甲
 基四唑-5-基、3-(甲氧基羰基)呋喃-5-基、3-(乙氧基羰基)呋喃-5-基、
 3-(异丙基氨基羰基)呋喃-5-基、3-(甲氧基羰基)异噁唑-5-基、3-(乙氧
 20
 基羰基)异噁唑-5-基、3-(二甲氧基羰基)异噁唑-5-基、3-(异丙基氨基
 羰基)异噁唑-5-基、4-(甲氧基羰基)噻唑-2-基、4-(乙氧基羰基)噻唑-2-
 基、4-(二甲氧基羰基)噻唑-2-基、4-(异丙基氨基羰基)噻唑-2-基、4-(乙
 氧基羰基)噻唑-2-基、4-羧基噻唑-2-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-5-基、2-(乙
 氧基羰基)噻吩-5-基、2-(异丙基氨基羰基)噻吩-5-基、2-(甲氧基羰基)
 25
 噻吩-4-基、2-(乙氧基羰基)噻吩-4-基、2-(异丙基氨基羰基)噻吩-4-基、
 2-(甲氧基羰基)噻吩-4-基、2-羧基噻吩-4-基、2-(甲氧基羰基)噻吩-5-
 基、2-羧基噻吩-5-基、3-(乙氧基羰基)呋喃-5-基或3-羧基呋喃-5-基。

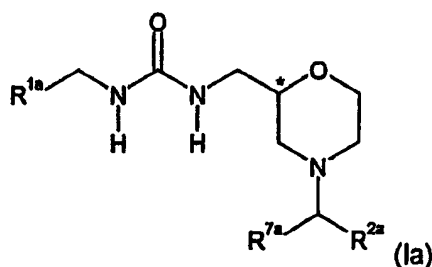
R^2 适合为被氯或氟取代的苯基，或被氯取代的噻吩基。

优选 R^2 为 2-氯噻吩-5-基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、4-氟苯基或 3-氯-4-氟苯基。

标有“*”位置的立体化学适合为(S)。

因此，提供式(I)化合物或其盐或溶剂合物。

5 优选的式(I)化合物的亚型为下式(Ia)



其中：

R^{1a} 为未取代或取代的 C 连接的四唑基；

R^{2a} 为取代的苯基；

10 R^{7a} 为氢或 C_{1-6} 烷基。

C 连接的四唑基的合适取代基为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基或氰基 C_{1-6} 烷基。

15 R^{1a} 适合为 2-异丙基四唑-5-基、1-异丙基四唑-5-基、四唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、1-甲基四唑-5-基、2-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、2-环丙基甲基四唑-5-基、1-环丙基甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、1-乙基四唑-5-基、2-叔丁基四唑-5-基、2-氰基甲基四唑-5-基、1-氰基甲基四唑-5-基、2-异丁基四唑-5-基或 1-异丁基四唑-5-基。

苯基的合适取代基为卤基，适合为氟和氯。

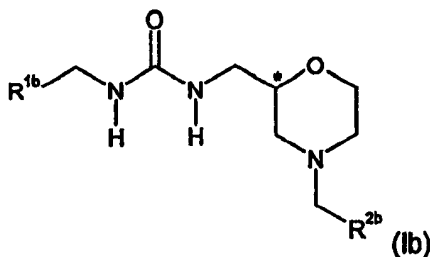
20 R^{2a} 适合为 3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基或 3,4-二氟苯基。

R^{7a} 适合为氢或甲基。

标有“*”位置的立体化学适合为 S 或 RS。

因此，提供式(Ia)化合物或其盐或溶剂合物。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(Ib)



其中:

R^{1b} 为未取代或取代的三唑基;

5 R^{2b} 为取代的苯基。

三唑基的合适取代基为 C_{1-6} 烷基、氨基和甲酰胺基。

R^{1b} 适合为 1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-3-基、3-氨基-1,2,4-三唑-5-基或 3-甲酰胺基-1,2,4-三唑-5-基。

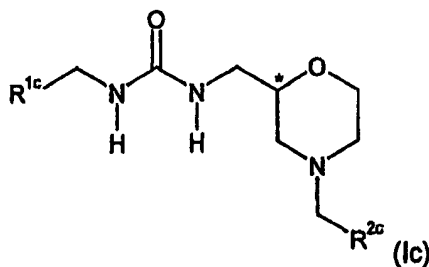
10 苯基的合适取代基为卤基, 适合为氯。

R^{2a} 适合为 3,4-二氯苯基。

标有“*”位置的立体化学适合为 S。

因此, 提供式(Ib)化合物或其盐或溶剂合物。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(Ic)



15

其中:

R^{1c} 为未取代或取代的噁二唑基;

R^{2c} 为取代的苯基。

20 噁二唑基的合适取代基为 C_{1-4} 烷基; C_{1-6} 烷氧基羰基; (一和二 C_{1-6} 烷基)氨基羰基; 取代的异噁唑基, 其中合适取代基为 C_{1-4} 烷基, 优选甲基; 杂环基羰基, 适合为吡咯烷基羰基; 杂环基 C_{1-6} 烷基, 适合

为吗啉-4-基甲基以及 C₃₋₈ 环烷基氨基羰基。

R^{1c} 适合为 5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-乙氧基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲氨基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙氨基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(5-甲基异噁唑基-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、

- 5 5-甲氨基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、5-乙氨基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、3-(吡咯烷基-1-基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-异丙基氨基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-环丙基氨基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(N-甲基-N-异丙基氨基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、2-乙氨基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-异丙基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-亚甲基、2-甲氨基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(N,N-二乙氨基甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基或 2-乙氨基甲基-1,3,4-噁二唑-5-基。

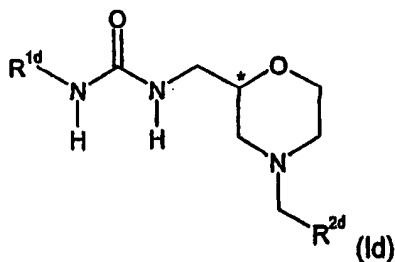
苯基的合适取代基为卤基，适合为氟和氯。

- 15 R^{2c} 适合为 3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、4-氟苯基或 3-氯-4-氟苯基。

标有“*”位置的立体化学适合为 S。

因此，提供式(Ic)化合物或其盐或溶剂合物。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(Id)



20

其中：

R^{1d} 为未取代的吡嗪基或者未取代或取代的吡唑基、未取代或取代的咪唑基、未取代或取代的吡啶基、取代的嘧啶基，其中所述吡嗪基、吡唑基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基可任选通过亚甲基或亚乙基与式(Id)化合物的残基连接；

25

R^{2d} 为取代的苯基。

吡唑基的合适取代基为 C_{1-6} 烷基。

- 5 R^{1d} 适合为吡嗪-2-基亚甲基、1-甲基吡唑-4-基亚甲基、1-甲基吡唑-3-基亚甲基、吡唑-3-基亚甲基、3-甲基吡唑-5-基亚甲基、咪唑-2-基亚甲基、1-甲基咪唑-5-基亚甲基、咪唑-4-亚乙基、1-甲基羰基吡唑-3-基亚甲基、吡啶-4-亚乙基、吡啶-2-亚乙基、吡啶-3-亚乙基、3-氨基羰基吡啶-5-基亚甲基、4-氨基嘧啶-5-基亚甲基、2-甲基-4-羟基嘧啶-5-基亚甲基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基亚甲基或吡啶-3-基亚甲基。

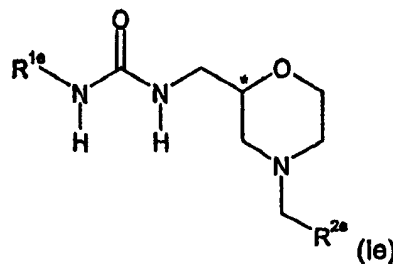
- 10 苯基的合适取代基为卤基，适合为氯。

R^{2d} 适合为 3,4-二氯苯基。

标有“*”位置的立体化学适合为 S 或 RS。

因此，提供式(I_d)化合物或其盐或溶剂合物。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(I_e)



15

其中：

R^{1e} 为取代的异噁唑基、或取代的噻唑基、或取代的咪唑基，其中所述异噁唑基、噻唑基和咪唑基可任选通过亚甲基与式(I_e)化合物的残基连接；

- 20 R^{2e} 为取代的苯基或取代的噻吩基。

异噁唑基的合适取代基为杂环基羰基、苯基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基和(一和二 C_{1-6} 烷基)氨基羰基。

噻唑基的合适取代基为羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基和(一和二 C_{1-6} 烷基)氨基羰基。

- 25 咪唑基的合适取代基为杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、(一和二

C₁₋₆烷基)氨基羰基和 C₃₋₈环烷基 C₁₋₆烷基氨基羰基。

R^{1o} 适合为 3-甲基异噁唑-5-基亚甲基、5-甲基异噁唑-3-基亚甲基、3-乙氧基羰基异噁唑-5-基亚甲基、3-甲氧基羰基异噁唑-5-基亚甲基、3-乙氨基羰基异噁唑-5-基亚甲基、3-(N,N-二甲氨基)羰基异噁唑-5-基亚甲基、3-异丙基氨基羰基异噁唑-5-基亚甲基、4-甲氧基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-乙氧基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-(N,N-二甲氨基)羰基噁唑-2-基亚甲基、4-异丙基氨基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-乙氧基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-羧基噁唑-2-基亚甲基、3-环丙基甲氨基羰基异噁唑-5-基亚甲基、3-(N-吡咯烷基羰基)异噁唑-5-基亚甲基、4-甲氧基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-乙氨基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-环丙基甲氨基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-甲氧基羰基噁唑-2-基亚甲基、4-(N-吡咯烷基羰基)噁唑-2-基亚甲基、4-异丙基氨基羰基噁唑-2-基亚甲基、3,5-二甲基异噁唑基-4-基或 5-甲基-3-苯基噁唑-4-基亚甲基。

苯基的合适取代基为氯和氟。

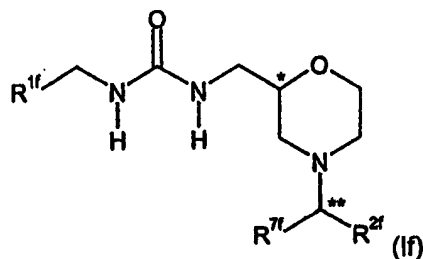
噻吩基的合适取代基为氯。

R^{2o} 适合为 3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基或 2-氯噻吩-5-基。

标有“*”位置的立体化学适合为 RS 或 S。

因此，提供式(Ie)化合物或其盐或溶剂合物。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(If)



其中：

R^{1f} 为未取代或取代的咪唑基、或取代的噻吩基；

R^{2f} 为取代的苯基；

R^{7f} 为氢或 C_{1-6} 烷基。

咪喃基的合适取代基为未取代的杂芳基，适合为咪二唑基；被 C_{1-6} 烷基取代的杂芳基，适合为被甲基取代的咪二唑基或三唑基；羧基； C_{1-6} 烷氧基羰基以及(一和二 C_{1-6} 烷基)氨基羰基。

- 5 噻吩基的合适取代基为(一和二 C_{1-6} 烷基)氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基和羧基。

- R^{1f} 适合为 3-(1,3,4-咪二唑-2-基)咪喃-5-基、咪喃-2-基亚甲基、4-(3-甲基-1,2,4-咪二唑-5-基)咪喃-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-三唑-5-基)咪喃-2-基、4-(2-甲基-1,3,4-咪二唑-5-基)咪喃-2-基、2-羧基咪喃-5-基、2-乙氧基羰基咪喃-5-基、2-甲氨基羰基咪喃-5-基、2-乙氨基羰基咪喃-5-基、2-异丙基氨基羰基咪喃-5-基、3-甲氨基羰基咪喃-5-基、3-乙氨基羰基咪喃-5-基、3-异丙基氨基羰基咪喃-5-基、2-甲氨基羰基噻吩-5-基、2-乙氨基羰基噻吩-5-基、2-异丙基氨基羰基噻吩-5-基、2-甲氨基羰基噻吩-4-基、2-乙氨基羰基噻吩-4-基、2-异丙基氨基羰基噻吩-4-基、2-甲氧基羰基噻吩-4-基、2-羧基噻吩-4-基、2-甲氧基羰基噻吩-5-基、2-羧基噻吩-5-基、3-乙氧基羰基咪喃-5-基、3-羧基咪喃-5-基、3-异丙基氨基羰基噻吩-5-基、3-乙氨基羰基噻吩-5-基或 3-甲氨基羰基噻吩-5-基。

苯基的合适取代基为氟和氯。

- 20 R^{2f} 适合为 3,4-二氟苯基或 3,4-二氯苯基。

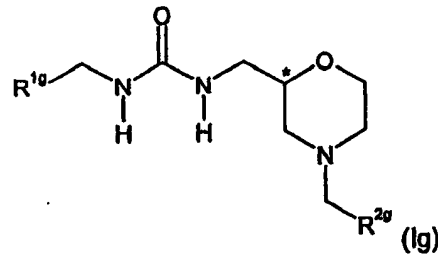
R^{7f} 适合为氢或甲基。

标有“*”位置的立体化学适合为 RS 或 S。

标有 “**” 位置的立体化学适合为 RS、R 或 S。

因此，提供式(If)化合物或其盐或溶剂合物。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(Ig)



其中:

5 R^{1g} 为未取代或取代的 N 连接的四唑基或者未取代或取代的 N 连接的咪唑基;

R^{2g} 为取代的苯基。

N 连接的四唑基的合适取代基为全卤代 C_{1-6} 烷基。

N 连接的咪唑基的合适取代基为苯基。

10 R^{1g} 适合为 5-三氟甲基四唑-2-基、2-苯基咪唑-1-基亚甲基或咪唑-1-基亚甲基。

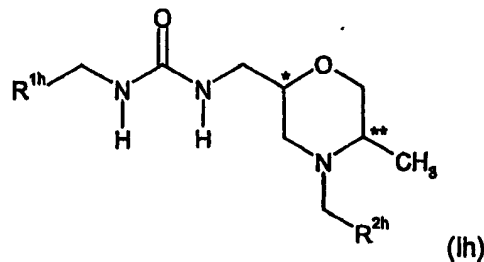
苯基的合适取代基为卤基, 适合为氟和氯。

R^{2g} 适合为 3,4-二氟苯基或 3,4-二氯苯基。

标有“*”位置的立体化学适合为 S 或 RS。

因此, 提供式(Ig)化合物或其盐和溶剂合物。

15 优选的式(I)化合物的亚型为下式(Ih)



其中:

R^{1h} 为取代的呋喃基;

R^{2h} 为取代的苯基。

20 呋喃基的合适取代基为 C_{1-6} 烷基氨基羰基。

R^{1h} 适合为 4-甲氨基羰基呋喃-2-基。

苯基的合适取代基为氯。

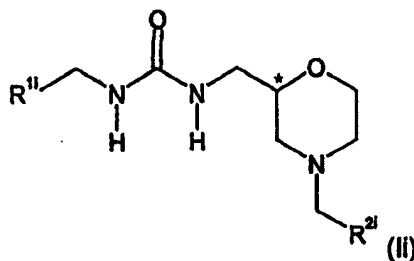
R^{2h} 适合为 3,4-二氯苯基。

标有“*”位置的立体化学适合为 S 或 R。

标有“**”位置的立体化学适合为 R。

5 因此，提供式(Ih)化合物或其盐或溶剂合物。

优选的式(I)化合物的亚型为下式(II)



其中：

R^{1i} 为未取代的苯并呋喃基或未取代的苯并咪唑基；

10 R^{2g} 为取代的苯基。

R^{1i} 适合为未取代的苯并呋喃基(benzofyranyl)或未取代的苯并咪唑基。

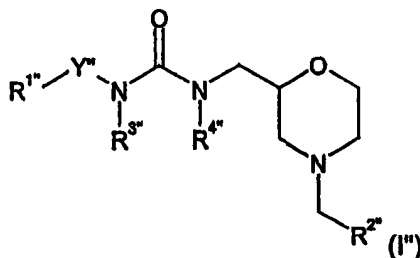
苯基的合适取代基为氯。

R^{2i} 适合为 3,4-二氯苯基。

15 标有“*”位置的立体化学适合为 RS。

因此，提供式(Ii)化合物或其盐或溶剂合物。

可能提及的一组式(I)化合物由下式(I'')化合物及其盐和溶剂合物组成：



20 其中：

$R^{1''}$ 代表取代或未取代的杂芳基；

Y"代表 $-(CR_{na}R_{nb})_n-$;

R_{na} 和 R_{nb} 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

n 为 1-5 的整数;

$R^{2''}$ 代表未取代或取代的芳基或者未取代或取代的杂芳基;

5 $R^{3''}$ 和 $R^{4''}$ 各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基;

条件是将下列化合物排除在外;

- 1) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(吡啶-3-基甲基)脲;
- 2) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]脲;
- 10 3) 5-(((4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基)甲基)氨基)羧基]-氨基}甲基)烟酰胺;
- 4) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-5-基甲基)脲;
- 5) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-4-基甲基)脲;
- 6) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(5-甲基异噁唑基-3-基)甲基]脲;
- 15 7) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(噁吩-2-基甲基)脲;
- 8) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-噁吩-2-基乙基)脲;
- 9) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲氨基)甲基]-2-咪喃基}甲基)脲;
- 20 10) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(3-甲氧基异噁唑-5-基)甲基]脲;
- 11) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基]脲;
- 12) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噁唑-2-基甲基)脲;
- 25 13) N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)甲基]脲;
- 14) 2-(((4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基)甲基)氨基)羧基]-氨基}-甲基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲酸甲酯;

- 15) N-[(5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基]甲基}脲;
- 16) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)脲;
- 5 17) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲氨基)-甲基]噻吩-2-基}甲基)脲;
- 18) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-呋喃基甲基)脲;
- 19) N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲;
- 10 20) N-{{[3-(4-氯苄基)异噁唑-5-基]甲基}-N'-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基]甲基}脲;
- 21) N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲;
- 22) N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲;
- 15 23) N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)-脲; 和
- 24) N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-{[3-(4-甲氧基苄基)-异噁唑基-5-基]甲基}脲。

20 本发明合适的化合物为实施例 1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、32、33、34、35、36、38、40、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、74、75、76、77、78、79、

25 93、95、97、98、99、101、104、106、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、139、141、142、146、150、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、169、170、171、181 和 182。

本发明优选的化合物为实施例 1、2、7、8、9、10、11、12、16、18、19、21、24、36、38、43、44、45、49、50、55、56、57、58、59、60、61、62、63、66、67、74、75、76、77、78、79、97、99、101、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、153、154、155、157、159、160、161、163、164、169、170、171 和 182。

本发明更优选的化合物为实施例 2、10、12、16、19、21、24、38、50、55、56、57、60、61、62、63、74、75、97、108、110、111、112、113、114、115、116、153、155、159、164、169、170、171 和 182。

本发明特别优选的化合物为实施例 2、12、16、19、38、50、55、56、57、60、61、74、75、97、111、113、114、115、116、159、170 和 182。

所述式(I)化合物合适的盐包括生理上可接受的盐，以及不是生理上可接受、但可用于制备式(I)化合物及其生理上可接受的盐的盐。如果合适，可以从无机酸或有机酸中衍生出酸加成盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、双羟基萘酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐或三氟乙酸盐。

合适盐的实例为生理上可接受的盐。

溶剂合物的实例包括水合物。

某些式(I)化合物可含有手性原子和/或多重键，因而存在一种或多种立体异构体。本发明涵盖式(I)化合物的所有的立体异构体，包括几何异构体和旋光异构体，无论其是单一的立体异构体、还是包括外消旋体在内的立体异构体的混合物。

通常，优选的式(I)化合物为单一对映体或非对映体。

某些式(I)化合物可以几种互变异构体中的一种存在。要清楚的是，本发明涵盖式(I)化合物所有的互变异构体，无论其为单一的互

变异构体还是互变异构体的混合物。

“芳基”指单环碳环芳环和双环碳环芳环，例如萘基和苯基，尤其是苯基。

5 任何芳基的合适取代基包括 1-5 个，适合为 1-3 个选自以下的取代基：氰基、全卤代烷基、酰氨基、卤基、烷基、烷氧基羰基、一和二(烷基)氨基羰基、烷氧基、硝基、烷基磺酰基、羟基、烷氧基烷基、烷硫基、一和二(烷基)氨基和烷基羰基氨基。

10 “杂芳基”指含有 1-4 个选自氮、氧、硫的杂原子的单杂芳环和双杂芳环。杂芳环的实例包括噁唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡嗪基、四唑基、三唑基、噁二唑基、异噁唑基和吡唑基。

15 任何杂芳基的合适取代基包括 1-5 个，适合为 1-3 个选自以下的取代基：氨基羰基；甲酰胺基；吗啉代烷基；环烷基烷基；环烷基烷基氨基羰基；芳基；烷氧基羰基烷基；全卤代烷基；氰基烷基；羧基； $R^5R^6NC(O)-$ ，其中 R^5 和 R^6 可各自独立代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者 R^5 和 R^6 可代表 $-(CH_2)_p-$ 基团，其中 p 为 3-7 的整数，致使 R^5 和 R^6 与连接它们的氮原子一起形成 4-8 元杂环，所述杂环还可含有选自 N 和 O 的杂原子；环烷基氨基羰基；氨基；烷基磺酰基氨基；烷基羰基；烷基；烷氧基羰基；未取代的杂芳基；被烷基、卤基、烷氧基
20 或羟基取代的杂芳基；卤基；烷氧基；硝基；烷基磺酰基；羟基；烷氧基烷基；烷硫基；(一和二烷基)氨基 C_{0-6} 烷基以及烷基羰基氨基。

“烷基”包括相应烷基的直链和支链脂族异构体，适合含有最多 6 个碳原子。

25 “环烷基”包括适合含有 3-8 个碳原子的饱和脂环。任何环烷基的合适取代基包括烷基、卤基和羟基。

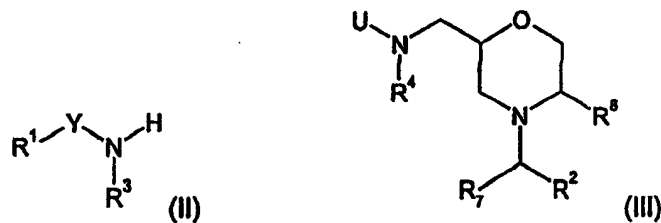
“杂环基”指含有 2-6 个，适合为 3-5 个碳原子以及 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的单杂脂环。杂环的实例包括哌啶基、吗啉基和吡咯烷基。任何杂环基的合适取代基包括环烷基羰基、氨基羰基、

烷基磺酰基氨基、烷基羰基、环烷基氨基羰基、烷基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、卤基、烷氧基、硝基、烷基磺酰基、羟基、烷氧基烷基、烷基、一和二(烷基)氨基和烷基羰基氨基。

“卤素”或“卤基”指碘、溴、氯或氟，特别指氟和氯。

- 5 式(I)化合物及其盐和溶剂合物可按下文介绍的方法制备，构成本发明的再一方面。

因此，提供制备式(I)化合物的方法，所述方法包括使下式(II)化合物与下式(III)化合物反应；



- 10 其中：

R^1 、 Y 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 和 R^2 与上述式(I)的定义相同， U 为脲形成基团；

其后如果需要，进行下列一个或多个任选步骤：

- (i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物；
 15 (ii) 除去任何必需的保护基团；
 (iii) 制备如此生成的化合物的盐或溶剂合物。

脲形成基团为从一试剂衍生的基团，该试剂将羰基和离去基团引入氨基化合物。脲形成基团的实例为咪唑基羰基和氯羰基，并且当 R^4 为氢时，则可使用 4-硝基苯氧基羰基。衍生这些脲形成基团的试剂
 20 分别为 1,1'-羰基二咪唑，光气和氯甲酸对硝基苯基。合适的脲形成基团为 4-硝基苯氧基羰基。

通常，在环境温度例如 18-25°C 下，将溶于合适的溶剂例如有机溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺中的式(II)化合物和式(III)化合物，用合适的碱如叔胺如 N,N -二异丙基乙胺处理。

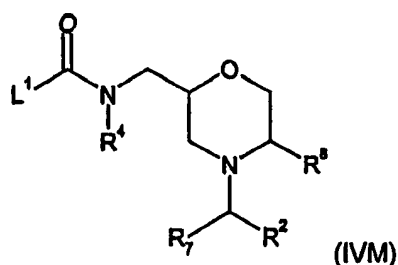
- 25 还提供制备式(I)化合物的方法，其中 R^7 代表氢，所述方法包括

使 R^7 为氢的式(IV)化合物与 R^1 和 Y 的定义同上文的式 R^1 - Y -NCO 化合物反应, 其后如果需要, 进行下列一个或多个任选步骤:

- (i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
- (ii) 除去任何必需的保护基团;
- 5 (iii) 制备如此生成的化合物的盐或溶剂合物。

通常, 在合适的温度例如环境温度下, 使 R^7 为氢的式(IV)化合物与式 R^1 - Y -NCO 化合物在合适的惰性溶剂例如二氯甲烷中反应。

还提供制备式(I)化合物的方法, 所述方法包括使下式(IVM)化合物与式(II)化合物反应,



10

其中 R^2 、 R^4 、 R^7 和 R^8 的定义同上, L^1 为结合树脂的离去基团, 例如结合聚苯乙烯树脂的、通常为结合 Merrifield 树脂的 4-噻吩氧基 (thiophenoxy group), 其后如果需要, 进行下列一个或多个任选步骤:

- (i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
- 15 (ii) 除去任何必需的保护基团;
- (iii) 制备如此生成的化合物的盐或溶剂合物。

通常, 使式(IVM)化合物与式(II)化合物在合适的溶剂例如 1-甲基-2-吡咯烷酮)中反应, 并在例如 600W 微波炉中加热适宜的一段时间例如 3-10 分钟。然后加入合适的溶剂例如二氯甲烷和甲酰聚苯乙烯树脂, 将该混合物在环境温度下振摇 12-18 小时。然后将所得悬浮液倒入酸性固相萃取柱例如 Isolute SCX 磺酸柱, 用甲醇洗涤, 用甲醇氨溶液洗脱。真空除去碱性流分中的溶剂, 得到产物。然后用常规方法例如柱色谱法纯化, 适合用硅胶固相萃取柱纯化。

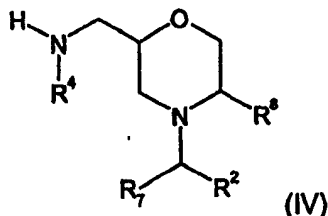
20

式(IVM)化合物可通过常规方法用合适的聚苯乙烯树脂制备, 例如使用在 Tetrahedron Lett. (1998), 39(22), 3631-3634 公开的那些方

25

法。

可通过以下反应制备式(III)化合物：使下式(IV)化合物

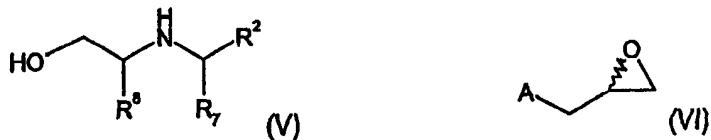


其中 R^4 、 R^7 、 R^8 和 R^2 的定义同上述式(I)；与式 U-L 化合物反应，其中 U 为定义同上的脲形成基团，L 为离去基团。合适的离去基团为卤基例如氯。

在合适的温度例如在 -5°C 至 $+5^{\circ}\text{C}$ 下，在合适的溶剂例如二氯甲烷中，在合适的碱如叔胺例如三乙胺存在下，使式(IV)化合物与化合物 U-L 反应合适的一段时间例如 3-5 小时。

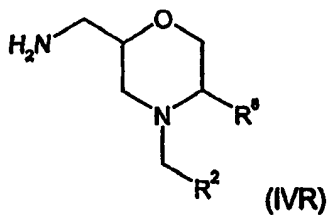
其中 R^4 和 R^7 均为氢的式(IV)化合物可通过反应(a)制备。其中 R^4 和 R^7 均为氢的式(IV)化合物也可通过反应(b)制备。其中 R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基且 R^7 为氢或 C_{1-6} 烷基的式(IV)化合物可通过反应(c)制备。式(IV)化合物的 S 构型对映体可通过反应(b)制备。

反应(a). 使下式(V)化合物与下式(VI)化合物反应，



15

其中 R^2 、 R^7 和 R^8 的定义同上述式(I)，A 为被保护的氨基，适合为苯二甲酰亚氨基，随后使氨基脱保护，生成其中 R^4 和 R^7 均为氢的式(IV)化合物，即下式(IVR)化合物



20

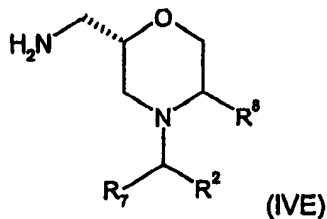
其中 R^2 、 R^7 和 R^8 的定义同上，任选拆分生成的式(IVR)化合物对映体；

或,

反应(b). 使定义同上的式(V)化合物与下式(VIA)化合物反应,

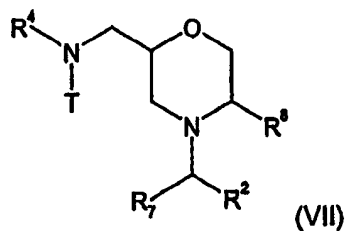


其中 A 的定义同上述式(VI), 随后使氨基脱保护, 生成式(IV)化合物的相应对映体, 其中 R⁴ 为氢, 即下式(IVE)化合物



其中 R²、R⁷ 和 R⁸ 的定义同上。

反应(c). 水解下式(VII)化合物;



10 其中 T 为三氟乙酰基, R⁴、R⁷、R⁸ 和 R² 的定义同上述式(I), 并任选拆分生成的式(IV)化合物的对映体。

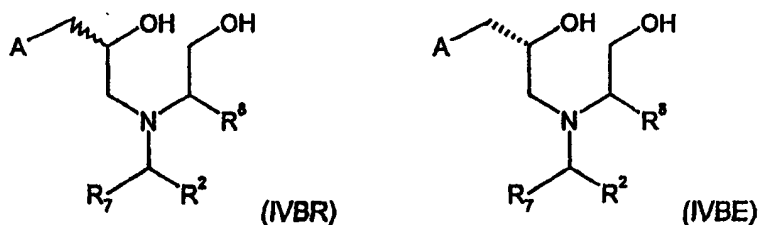
对于反应(a)和(b), 通常在 Mitsunobu 条件下, 在式(V)化合物和式(VI)或(VIA)化合物之间的反应中, 如下进行(IVBR)和(IVBE)二醇中间体的环化:

15 通常, 在惰性气氛、适合为氮气气氛下, 将溶于合适的溶剂例如四氢呋喃中的式(V)化合物和式(VI)或式(VIA)化合物的混合物在合适的温度, 适合为该溶剂的回流温度下适合搅拌 20-24 小时。然后再加入溶剂, 冷却该混合物, 适合冷却至 0-5℃。加入合适的磷例如三苯磷, 搅拌混合物直到所有的固体溶解。然后在一定时间, 适合为 10-
20 15 分钟, 加入合适的偶氮化合物例如偶氮二羧酸二异丙酯, 同时保持温度 < 7℃。让该混合物静置一段时间, 适合为 2-3 小时, 然后升温,

5 适合升至 20-25°C。再静置一段时间，适合为 4-6 小时，再加入磷和偶氮化合物。再静置一段时间，适合为 20-24 小时，将反应混合物浓缩至接近干燥。加入合适的醇，适合为 2-丙醇，重复浓缩步骤；然后再重复加入醇和浓缩步骤。然后再加入醇，将混合物加热至适合为 65-75°C 的温度。经过一段合适的时间，适合为 20-45 分钟之后，将所得浆液冷却，适合至 20-25°C，然后静置适合为 1.5-3 小时，然后过滤分离产物。滤饼用更多的醇洗涤，然后在 35-45°C 下真空干燥，分别得到式(IVR)或式(IVE)化合物的被护形式。

10 除去该产物的保护基团通常按以下方法进行。将溶于适宜的极性溶剂，适合为水的浆液中的式(IVR)化合物或式(IVE)化合物的被护形式加热至高温、适合加热至 70-75°C，然后滴加浓无机酸，适合为浓硫酸处理。然后将混合物在高温下、适合在溶剂的回流温度下，加热合适的一段时间，适合为 20-24 小时，之后将该反应混合物冷却至 20-25°C，然后用合适的非极性溶剂处理，适合用二氯甲烷处理。
15 然后滴加碱，适合为 0.880 氨溶液，保持温度在 20-25°C。然后再加入非极性溶剂，然后分离水相，再用非极性溶剂萃取。合并的有机相用水洗涤，然后蒸发至干。再加入非极性溶剂，再蒸发，得到式(IVR)或式(IVE)化合物。

20 上述式(IVR)或式(IVE)化合物的被护形式的制备方法也可分两阶段进行，其中分别将下式(IVBR)或下式(IVBE)的中间体化合物分离；



其中 A 的定义同上述式(VI)和(VIA)，而 R²、R⁷和 R⁸的定义同式(I)。

25 通常，在惰性气氛、适合为氮气气氛下，将溶于合适的溶剂例如四氢呋喃中的式(V)化合物和式(VI)或式(VIA)化合物的混合物在合适的温度、适合为溶剂的回流温度下，适合搅拌 20-24 小时。在惰性气

氛、适合为氮气氛下，再加入式(V)化合物，将所得混合物在合适的温度，适合为溶剂的回流温度下，加热合适的一段时间，适合为 3-6 小时。然后将反应混合冷却，适合冷却至 20-25℃，通过加入合适的助溶剂，适合为二异丙基醚，使该化合物沉淀。分别过滤分离式(IVBR)或式(IVBE)化合物，再用助溶剂洗涤，真空干燥。

然后在与上述式(V)和式(VI)或(VIA)化合物反应的类似条件下，可从式(IVBR)或式(IVBE)化合物制备式(IVR)或式(IVE)化合物的被护形式，但在加入膦和偶氮化合物前，省略回流阶段。

反应(c)通常通过搅拌溶于合适的溶剂例如甲醇和水的混合物的(VII)化合物溶液，并加入合适的碱例如碳酸钾进行。将该混合物在合适的温度例如 20-25℃下，搅拌合适的时间例如 16-20 小时，随后真空除去有机溶剂。然后加入水，混合物用合适的有机溶剂例如乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后经合适的干燥剂例如硫酸钠干燥，过滤，真空蒸发溶剂。所得的粗产物然后用快速色谱纯化。

式(IVE)化合物的立体异构体可用本领域技术人员众所周知的技术分离，例如非对映体可用常规技术如柱色谱、制备高效液相色谱(HPLC)或分级结晶法分离。对映体可用常规技术如手性柱色谱、手性 HPLC 或分级结晶法拆分非对映体。

式(VII)化合物可通过使下式(VIII)化合物与下式(IX)化合物反应制备

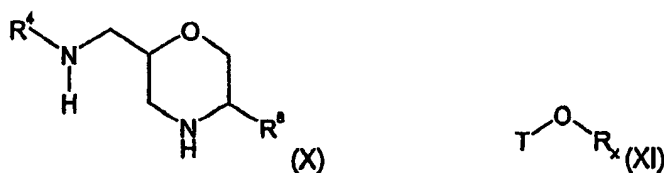


其中：

T、R⁴、R⁷、R⁸ 和 R² 的定义同式(VII)，L² 为离去基团。合适的离去基团 L² 为卤基如氯。式(VIII)化合物与式(IX)化合物之间的反应通常在惰性气氛例如氮气氛下，通过搅拌溶于合适溶剂例如 N,N-二甲基

甲酰胺的式(VIII)化合物溶液，同时加入合适的碱例如碳酸钾，以及合适的活化剂如碘化钠进行。将溶于合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺的式(IX)化合物溶液滴加到以上混合物中。然后在合适的温度例如 20-25℃ 下，将混合物搅拌合适的一段时间例如 16-20 小时，然后真空除去挥发性成分。使残余物在合适的有机溶剂例如二氯甲烷和饱和碱水溶液例如饱和碳酸钠水溶液之间分配。有机相然后再用饱和碱水溶液和水洗涤，然后经合适的干燥剂例如硫酸镁干燥，过滤，真空蒸发溶剂，得到粗产物。该粗产物用快速色谱纯化。

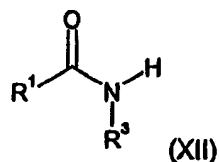
式(VIII)化合物可通过使下式(X)化合物与下式(XI)化合物反应制备；



其中 R^4 、 R^8 和 T 的定义同式(VII)， R_x 为烷基，适合为乙基。

式(X)化合物和式(XI)化合物之间的反应通常在惰性气氛例如氮气氛下，通过搅拌溶于合适的有机溶剂例如甲醇的式(X)化合物溶液，然后加入溶于合适的有机溶剂例如乙醚的式(XI)化合物溶液进行。然后在合适的温度例如 20-25℃ 下，将混合物搅拌合适的一段时间例如 20-40 分钟，真空除去挥发性成分。然后将残余物溶于合适的有机溶剂例如甲醇，真空除去挥发性成分。

其中 Y 为 $-CH_2-$ 的式(II)化合物可从市场上购得，或用合适的还原剂如碱金属氢硼化物，或乙硼烷-四氢吡喃的络合物还原下式(XII)化合物制备

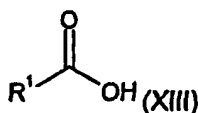


其中 R^1 和 R^3 的定义同上述式(I)。

式(XII)化合物的还原通常使用硼氢化锂，在合适的有机溶剂如

甲醇和二甘醇二甲醚的混合物中，在高温、方便在所选择溶剂的回流温度下，进行合适的一段时间例如 1.5-3 小时。

式(XII)化合物为已知市售化合物，或式(XII)化合物可通过活化式(XIII)化合物，随后使其氨基化制备；



5

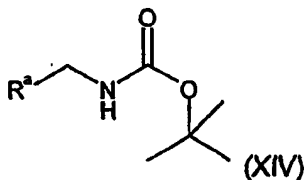
其中 R^1 的定义同式(I)。合适的活化剂为用羟基代替更易离去基团的活化剂。合适的活化剂为亚硫酸酐。合适的氨基化剂为 0.880 氨。

10

式(XIII)化合物的氨基化通常在惰性气氛例如在氮气气氛下，通过将式(XIII)化合物和亚硫酸酐一起加热，回流合适的一段时间例如 1-2 小时进行。通过蒸发除去过量的亚硫酸酐后，将残余物溶于合适的溶剂，例如极性有机溶剂例如四氢呋喃中，并在环境温度例如约 18-25°C 下，用 0.880 氨处理。

15

其中 R^1 为在 5 位取代的 1,2,4-噁二唑-3-基、在 3 位取代的 1,2,4-噁二唑-5-基或在 2 位取代的 1,3,4-噁二唑-5-基且 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 的式(II)化合物可通过使下式(XIV)化合物脱保护制备

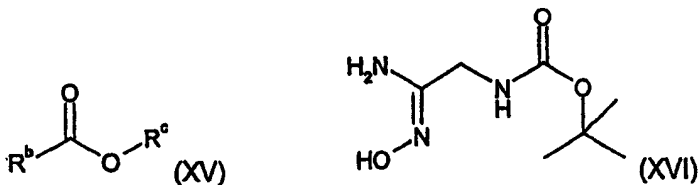


其中 R^a 为在 5 位取代的 1,2,4-噁二唑-3-基、在 3 位取代的 1,2,4-噁二唑-5-基或在 2 位取代的取代的 1,3,4-噁二唑-5-基。

20

通常，在环境温度例如约 18-25°C 下，在合适的一段时间如 1-2 小时内，将式(XIV)化合物溶液溶于在合适的溶剂例如 1,4-二氧六环的氯化氢溶液中。

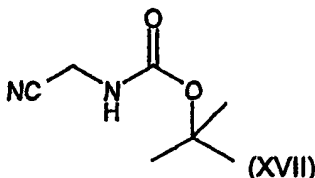
其中 R^a 为 1,2,4-噁二唑-3-基的式(XIV)化合物可通过使下式(XV)化合物与下式(XVI)化合物反应制备，



其中 R^b 为在 1,2,4-噁二唑-3-基的 5 位的需要的取代基, R^c 为 C_{1-6} 烷基。

通常, 将式(XV)化合物和式(XVI)化合物溶于合适的溶剂, 例如链烷醇例如乙醇中, 并加入碱金属醇盐例如乙醇钠。方便在所选溶剂的回流温度下, 将该反应混合物和分子筛一起加热适当的一段时间例如 2-3 小时。

式(XVI)化合物可通过使下式(XVII)化合物与羟胺反应制备。



通常, 式(XVII)化合物和羟胺之间的反应是在合适的极性溶剂例如链烷醇例如乙醇和水的混合物中, 在合适的碱例如碱金属碳酸盐例如碳酸钾的存在下, 在高温、方便在所选溶剂的回流温度下, 进行适当的一段时间例如约 2 天。

式(V)、(VI)、(VIII)、(IX)化合物、其中 R^8 为氢的式(X)化合物、(XI)、(XII)、(XIII)、(XV)、(XVII)以及某些式(II)和(VII)化合物为已知、市售化合物, 和/或可通过类似的已知方法制备, 例如在合成方法的标准参考书例如 *J. March, Advanced Organic Chemistry*, 第 3 版 (1985), Wiley Interscience 公开的那些方法。其中 R^8 不为氢的式(X)化合物可用在 WO 02/26722 和 WO 02/26723 公开的方法制备。

某些式(III)、(IVBR)、(IVBE)化合物可以认为是新的化合物。

因此, 提供选自以下的化合物:

[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)吗啉-2-基甲基]氨基甲酸叔丁酯;

C-[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)-吗啉-2-基]甲胺;

[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)吗啉-2-基甲基]氨基甲酸对硝基苯酯;

1-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基甲基]脲;

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯;

5 {(2S)-4-(1-(3,4-二氟苄基)乙基)吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯异构体 I;

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯异构体 II;

C-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]吗啉-2-基}甲胺二盐酸盐;

10 {(2S)-4-[1-(3,4-二氟-苄基)-乙基]-吗啉-2-基甲基}氨基甲酸叔丁酯;

N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-3-羰基)肼甲酸叔丁酯;

1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(4-肼基羰基-呋喃-2-基甲基)脲盐酸盐; 和

15 1-[4-(N'-乙酰基-肼基羰基)呋喃-2-基甲基]-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲。

以下化合物也认为是新的化合物, 因此构成本发明的再一方面:

2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙胺盐酸盐;

5-氨基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-(N-甲基)甲酰胺盐酸盐;

20 2-氨基甲基噁唑-4-甲酸甲酯;

5-[(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)甲基]呋喃-3-(N-甲基)甲酰胺;

5-氨基甲基-呋喃-3-(N-甲基)甲酰胺;

[3-(N'-乙酰基-肼基)-3-氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯;

[2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯;

25 5-氨基甲基噻吩-3-(N-甲基)甲酰胺;

5-[(2,2,2-三氟乙酰基氨基)甲基]噻吩-3-(N-甲基)甲酰胺; 和

(5-甲氨基甲酰基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯。

使上述一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物包括使用常规

方法可以实现的任何转化，但所述转化具体包括将一种 R^1 基团转化为另一种 R^1 基团。上述的转化可使用任何适宜的方法，在由所选择的具体基团决定的条件下进行。因此，将一种 R^1 基团转化为另一种 R^1 基团的适合方法包括：

- 5 (a) 将代表被烷氧基羰基取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表被羧基取代的杂芳基的 R^1 基团；这种转化可用合适的常规水解方法完成，例如用合适的碱水溶液处理被适当保护的式(I)化合物；
- (b) 将代表被羧基取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表被烷基氨基羰基取代的杂芳基的 R^1 基团；这种转化可用合适的常规氨基化方法完成，
10 例如用合适的胺，在合适的肽偶联剂、以及如果需要在合适的活化剂的存在下，处理被适当保护的式(I)化合物；
- (c) 将代表未取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表烷基化的杂芳基的 R^1 基团；这种转化可通过使用适合的常规烷基化方法完成，例如在合适的碱的存在下，用烷基卤处理被适当保护的式(I)化合物；
- 15 (d) 将代表被烷氧基羰基取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表被烷基氨基羰基或环烷基氨基羰基、或 N-杂环基羰基取代的杂芳基的 R^1 基团；这种转化可用适当的常规氨基化方法完成，例如用胺处理被适当保护的式(I)化合物。
- (e) 将代表四唑基的 R^1 基团转化为代表 2-一卤、二卤或三卤甲基-1,3,4-
20 噁二唑的 R^1 基团；这种转化可通过用一卤、二卤或三卤乙酸酐处理被适当保护的式(I)化合物完成。
- (f) 将代表四唑基的 R^1 基团转化为代表 2-(N,N-二烷基氨基)甲基 1,3,4-噁二唑的 R^1 基团；这种转化可通过用氯乙酸酐处理被适当保护的式(I)化合物，然后用仲胺处理所得氯甲基衍生物完成。
- 25 (g) 将代表 3-咪喃甲酸乙酯基的 R^1 基团转化为代表 3-咪喃-(3-甲基-1,2,4-噁二唑)的 R^1 基团；这种转化可通过用 N'-羟基乙脒 (acetamidoxime)，随后加入分子筛和用合适的碱例如碱金属醇盐如乙醇钠处理完成。

(h) 将代表被羧基取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表被噁二唑基取代杂芳基的 R^1 基团；这种转化分三步进行：第一步，使羧基与叔丁基卡巴肼在 1-羟基苯并三唑、合适的叔胺例如二异丙基乙胺、和合适的肽偶联剂如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺存在下反应。第二步，使第一步的产物与无机酸例如盐酸溶液在合适的溶剂例如二氧六环中反应。第三步，使第二步的产物在合适的碱如三乙胺和分子筛的存在下与原甲酸三乙酯反应。

或，将代表被羧基取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表被三唑基取代的杂芳基的 R^1 基团；这种转化也可分三步进行；第一步，在 1-羟基苯并三唑、合适的叔胺如二异丙基乙胺、和合适的肽偶联剂如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺存在下，使羧基与叔丁基卡巴肼反应。第二步，在合适的溶剂如二氧六环中，使第一步的产物与无机酸如盐酸溶液反应。第三步，向第二步的产物中加入合适的亚氨酸酯，如乙酰亚氨酸乙酯盐酸盐。向所述溶液中加入合适的叔碱如三乙胺和分子筛如活化 4A 分子筛粉末(0.360g)。将该悬浮液加热至回流达 18-24 小时。使混合物冷却，除去溶剂，得到粗产物。

(i) 将代表被羧基取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表被噁二唑基取代的杂芳基的 R^1 基团；在合适的活化剂如 1-羟基苯并三唑、在合适的叔碱如 N,N -二异丙基乙胺存在下，可通过用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐处理被适当保护的式(I)化合物，随后通过在微波炉中，将所得甲酰肼基羰基化合物与(甲氧基羰基氨基磺酰)三乙基氢氧化铵一起加热完成这种转化。

(j) 将代表吡唑基的 R^1 基团转化为代表 1-乙酰基吡唑基的 R^1 基团；这种转化可通过用合适的常规的酰化方法进行，例如在合适的碱的存在下，用羧酸酐处理被适当保护的式(I)化合物。

(k) 将代表未取代的双偶氮基的 R^1 基团转化为代表被 N -烷基取代的四唑基的 R^1 基团；这种转化可通过用合适的常规烷基化方法完成，例如使被适当保护的式(I)化合物与三氟乙酸、叔丁醇和浓硫酸反应。

将混合物在环境温度下搅拌 12-18 小时，再加入水，加入合适的碱如 2M 氢氧化钠溶液将混合物碱化。通过常规方法如固相萃取分离粗产物。

- 5 (1) 将代表被氨基取代的杂芳基的 R^1 基团转化为代表被甲酰胺基取代的杂芳基的 R^1 基团；这种转化可通过在高温下，在合适的溶剂如乙腈中使被适当保护的式(I)化合物与甲酸水溶液反应完成。

上述转化适宜时可在本文介绍的任何中间体化合物上进行。

- 10 在任何上述反应中合适的保护基团是在本领域通常使用的那些基团。这类保护基团的形成和除去方法为那些对被保护分子合适的常规方法，例如在合成方法的标准参考书如 *P J Kocienski, Protecting Group*, (1994), *Thieme* 中讨论的那些方法。

对于任何以上介绍的反应或方法，可使用常规的加热和冷却方法，例如分别用电加热套和冰/盐浴。按需要使用常规纯化方法，例如结晶和柱色谱法。

- 15 如合适，可将式(I)化合物的单个异构体用常规方法，如分级结晶非对映体衍生物或手性高效液相色谱(手性 HPLC)制成单个异构体。

化合物的绝对立体化学可用常规方法如 X 射线晶体学测定。

式(I)化合物的盐和溶剂合物可按常规方法制备和分离。

- 20 可以根据以下的测定方法，检测本发明化合物的体外生物活性。

(a) CCR-3 结合测定

- 25 使用 CCR-3 竞争性结合 SPA (闪烁亲近测定法)评价新的化合物对 CCR-3 的亲合力。将由稳定表达 CCR-3 的 K562 细胞所制备的膜(2.5 $\mu\text{g}/\text{孔}$)与 0.25 $\text{mg}/\text{孔}$ 麦胚凝集素 SPA 珠(Amersham)混合，并在结合缓冲液(HEPES 50 mM, CaCl_2 1mM, MgCl_2 5mM, 0.5% BSA)中于 4°C 保温 1.5 小时。保温后，加入 20 pM [^{125}I]嗜伊红粒细胞趋化蛋白(Amersham)和浓度递增的化合物(1 pM-30 μM)，并在 96 孔板中于 22

℃温育 2 小时，然后在 Microbeta 平板计数器上计数。总测定体积是 100μl。通过将所得数据与四参数逻辑斯谛方程拟合，分析竞争结合数据。从至少两个实验中，以平均 pIC₅₀ 值(50%抑制[¹²⁵I]嗜伊红粒细胞趋化蛋白结合的化合物浓度的负对数)表示数据。

5

(b) 嗜酸性粒细胞趋化性测定

评价化合物对嗜酸性粒细胞趋化性的抑制作用。使用 Miltenyi 细胞分离柱以及如以前所述(Motegi 和 Kita, 1998; J. Immunology. 161: 4340-6)的磁性 Super Macs 磁体，按照标准 CD16 细胞耗尽法，从人外周血中纯化嗜酸性粒细胞。将细胞重悬于 RPMI 1640/10% FCS 溶液中，并与钙荧光素-AM (Molecular Probes)一起于 37℃温育 30 分钟。温育后，将所述嗜酸性粒细胞以 400 g 离心 5 分钟，然后以 2.2x10⁶/ml 重悬于 RPMI/FCS 中。然后，将细胞在浓度递增的化合物(1 pM-30 μM)存在下于 37℃温育 30 分钟。将用于对照应答的细胞仅与 RPMI/FCS 一起温育。将激动剂嗜伊红粒细胞趋化蛋白(EC₈₀ 浓度)加入到 96 孔趋化性板的下室(5 μm 滤膜: Receptor Technologies)。将嗜酸性粒细胞(50 μl 的 2x10⁶/ml 细胞)加入到滤板的上室，并在 37℃下温育 45 分钟。取出留在趋化性滤板上室中的细胞，并通过读取荧光板读出器上的板将已迁移的嗜酸性粒细胞的数目定量。通过将所得数据与四参数逻辑斯谛方程拟合，分析化合物对嗜酸性粒细胞趋化性的抑制作用曲线。运用以下方程(Lazareno & Birdsall, 1995. Br. J. Pharmacol 109: 1110-9)，求出函数 pK_i 值(fpK_i)。

10

15

20

$$fpK_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[激动剂]}{EC_{50}}}$$

用 CCR-3 结合和/或嗜酸性粒细胞趋化性测定(试验(a)和(b))测试各实施例的化合物。在 CCR-3 结合测定中测试的各实施例化合物的 pIC₅₀

通常在 5.0-10.0 范围内。在 CCR-3 嗜酸性粒细胞趋化性测定中测试的实施例化合物的 fpKi 值如下表所示:

实施例编号	fpKi
8	8.8
11	9.0
19	7.8
97	9.2
116	9.8

5 其中本发明化合物具有潜在有益抗炎作用的疾病的实例包括呼吸道疾病如支气管炎(包括慢性支气管炎)、支气管扩张、哮喘(包括过敏原诱导的哮喘反应)、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊性纤维化、鼻窦炎和鼻炎。其它有关的疾病包括胃肠道疾病, 如肠炎性疾病包括

10 肠炎性疾病(如局限性回肠炎或溃疡性结肠炎)以及由放射线照射或过敏原接触继发性肠炎性疾病。

 另外, 本发明的化合物可用于治疗肾炎、皮肤病如银屑病、湿疹、变应性皮炎和超敏反应以及具有炎性成分的中枢神经系统疾病(例如阿尔茨海默病、脑膜炎、多发性硬化) HIV 和 AIDS 痴呆。本发明化合物也用于治疗鼻息肉、结膜炎或瘙痒症。

15 其中本发明化合物具有潜在有益作用的其它疾病的实例包括心血管疾病如动脉粥样硬化、周围血管病和特发性嗜酸性粒细胞增多综合征。本发明化合物可能有益的其它疾病是其它的嗜酸性粒细胞增多病如丘-施综合征(Churg-strauss syndrome)。此外, 由于常常在寄生虫疾病, 尤其是蠕虫感染中发现嗜酸性粒细胞增多, 因此本发明的

20 化合物可用于治疗诸如以下的嗜酸性粒细胞过度增多疾病引起的炎症: 棘球囊(棘球(Echinococcus sp.))、绦虫感染(绦虫(Taenia sp.))、血吸虫感染(血吸虫病)和线虫感染如钩虫感染(钩虫(Ancylostoma sp.))、蛔虫感染、类圆线虫感染、旋毛虫感染, 特别是淋巴丝虫病, 包括盘尾丝虫感染、布氏丝虫感染、吴策线虫感染(象皮病)。

本发明的化合物也可用作免疫抑制剂，由此可用于治疗自身免疫疾病如移植后同种异体组织排斥、类风湿性关节炎和糖尿病。

本发明的化合物也用于抑制转移。

5 主要目标疾病包括哮喘、COPD 和上呼吸道炎性疾病包括季节性和常年性鼻炎。优选的主要目标疾病包括哮喘和上呼吸道炎性疾病，包括季节性和常年性鼻炎。

优选的主要目标疾病包括哮喘和与季节性和常年性鼻炎有关的上呼吸道炎性疾病。

其它主要目标疾病还包括胃肠道炎性疾病如炎症肠疾病。

10 本领域技术人员将会认识到，除治疗所有确定的疾病外，还可将治疗扩展到预防。

如上所述，式(I)化合物可用作治疗药物。

因此，本发明的再一方面是提供式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物，它们作为活性治疗药物使用。

15 因此，还提供式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物，它们用于治疗炎性疾病例如哮喘或鼻炎。

按照本发明的另一方面，提供式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗炎性疾病如哮喘或鼻炎的药物中的用途。

20 在再一方面或可供选择的方面，本发明提供治疗患有或易感炎性疾病如哮喘或鼻炎的人或动物患者的方法，所述方法包括给予有效量的式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物。

可配制本发明化合物，以供以任何便利的方式给药。

25 因此还提供包含式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物、以及任选一种或多种生理上可接受的稀释剂或载体的药用组合物。

还提供制备这种药物制剂的方法，所述方法包括将式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂合物与一种或多种生理上可接受的稀

释剂或载体混合。

本发明化合物可以配制为例如口服、吸入、鼻腔、口腔、胃肠外或直肠给药用制剂，优选口服给药用制剂。

口服给药用片剂和胶囊剂可含有常规的赋形剂如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄芪胶、淀粉浆、纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂例如乳糖、微晶纤维素、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇；润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、聚乙二醇或二氧化硅；崩解剂例如马铃薯淀粉、交联羧甲基纤维素钠或淀粉羟乙酸钠；或润湿剂如十二烷基硫酸钠。片剂可按本领域熟知的方法包衣。

口服液体制剂可为例如水溶性或油溶性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酞剂剂型，或可制成干品，临用前将其与水或其它合适的溶媒混合。这种液体制剂可含有常规的添加剂如悬浮剂，例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/蔗糖糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪；乳化剂例如卵磷脂、司盘-80 或阿拉伯胶；非水溶性溶媒(可包括食用油)，例如杏仁油、分馏椰子油、油酯、丙二醇或乙醇；或防腐剂例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸。适当时，所述制剂还可含有缓冲盐、矫味剂、着色剂和/或甜味剂例如甘露醇。

对于口腔给药，所述组合物可采用用常规方法配制的片剂或锭剂剂型。

所述化合物也可配制成栓剂，例如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯的栓剂。

本发明化合物还可配制为通过大剂量注射或连续输注的胃肠外给药剂型，可制成单位剂型例如安瓿、小瓶、小容量输注或预灌装注射器，或制成加有防腐剂的多剂量容器。组合物可采用如在水溶性或非水溶性溶媒中的溶液剂、混悬剂或乳剂的剂型，可含有配方剂如抗氧化剂、缓冲剂、抗菌剂和/或张力调节剂。另外，活性成分

可为粉末，以便临用前与合适的溶媒如无菌无热原水混合。干燥固体剂型可通过在无菌条件下将无菌粉末装入单独的无菌容器或将无菌溶液装入每个容器并冷冻干燥制备。

5 本发明化合物和药用组合物也可与其它治疗药物联合使用，例如抗组胺药、抗胆碱能药、抗炎药如皮质类固醇例如丙酸氟替卡松、丙酸倍氯米松、糠酸莫米松、曲安奈德或布地奈德；或非甾体抗炎药(NSAID)例如色甘酸钠、奈多罗米钠；PDE-4 抑制剂；白三烯拮抗剂；iNOS 抑制剂；类胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂； β -2 整联蛋白拮抗剂和腺苷 2α 激动剂；或 β 肾上腺素能药物如沙美特罗、沙丁胺醇、
10 福莫特罗、非诺特罗或特布他林及其盐；或抗感染药物例如抗生素和抗病毒药。人们将会理解，当本发明化合物与通常通过吸入或鼻内途径给药的其它治疗药物联合用药时，则所得药用组合物可通过吸入或鼻内途径给药。

本发明化合物可方便地按 0.001-500mg/kg 体重，优选 0.01-
15 500mg/kg 体重，更优选 0.01-100mg/kg 体重的量，以任何合适的频率例如一天 1-4 次给药。准确的给药方案当然取决于各种因素，如患者的治疗适应征、年龄和状况以及选择的具体给药途径。

除上下文需要另有说明外，整个本发明说明书和所附权利要求书中，术语“包括”可理解为意味着包括所述的整数或步骤或整数群，但不排除任何其它的整数或步骤或者整体群或步骤群。
20

参照以下实施例阐述本发明，但所述实施例绝不是用来限制本发明的。

为避免歧义，表中所示的 R^1 基团上自由键表示 R^1 基团与分子中的剩余部分的连接点。

25 应该注意的是，为清楚起见，说明书和实施例中的化合物用数字代表，例如“说明 3”和“实施例 26”。这样表示的实施例化合物的结构在表 1-9 中列出。

通用实验细节

质谱检测自动化制备 HPLC 柱、条件和洗脱液

- 5 使用 LCABZ + 5 μ m (内径 5 cm x 10 mm) 柱, 采用梯度洗脱, 使用两种溶剂系统, 即(A) 0.1%甲酸水溶液, (B) 95%乙腈和 0.5%甲酸的水溶液, 流速 8ml/分钟, 进行质谱检测自动化制备型高效液相色谱。用 VG Platform Mass Spectrometer 质谱仪与 HP1100 二极管阵列检测器以及精确流量分流器进行质谱测量。

LC/MS 系统

- 10 使用以下液相色谱质谱(LC/MS)系统:

本系统使用 3 μ m ABZ + PLUS (内径 3.3 cm x 4.6 mm)柱, 用两种溶剂洗脱, 即溶剂 A: 0.1% v/v 甲酸+ 0.077% w/v 乙酸铵水溶液, 溶剂 B: 95:5 乙腈:水+ 0.05% v/v 甲酸, 流速 3 ml/分钟。使用以下梯度方案: 100% A 0.7 分钟; A+B 混合物, 梯度分布 0-100% B 3.5 分钟; 保持 100% B 1.1 分钟; 恢复到 100% A 0.2 分钟内。

15 该 LC/MS 系统使用微质量分光计, 电喷雾离子化模式, 正负离子转换, 质量范围 80-1000 a.m.u。

热喷雾质谱

- 20 在 HP 5989A 发动机用质谱仪上测定热喷雾质谱, 该仪具有+ ve 热喷射, 源温度 250 $^{\circ}$ C, 探头温度 120 $^{\circ}$ C(杆), 190 $^{\circ}$ C(尖), 检测质量范围 100-850 a.m.u。将 10 μ l 含有 65%甲醇和 35% 0.05M 乙酸铵水溶液的溶剂混合物的化合物以 0.7 ml/分钟的流速注射进样。

- 25 固相萃取(离子交换)

‘SCX’指 Isolute Flash SCX-2 磺酸固相萃取柱。

所有温度都用 $^{\circ}$ C表示

说明

说明 1: 2,2,2-三氟-N-(吗啉-2-基甲基)乙酰胺

在氮气下，向搅拌的吗啉-2-基甲胺(3.1g)的甲醇(70ml)溶液中加入 α,α,α -三氟乙酸乙酯的乙醚溶液(5ml，溶于 20ml 乙醚中)，后者已用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤并干燥。将该混合物于 22℃搅拌 30
5 分钟，之后真空除去所有的挥发物。将残余物溶于甲醇(10ml)，再次真空除去挥发物，得到白色易碎的泡沫状标题化合物(4.9g)。
热喷雾质谱 m/z 213 $[MH^+]$ 。

说明 2: N-[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-2,2,2-三氟乙酰胺

10 在氮气下，向搅拌的说明 1 (3.3g)的 N,N-二甲基甲酰胺(50ml)溶液中加入碳酸钾(2.46g)和碘化钠(2.12g)。向上述混合物中滴加 3,4-二氯苄基氯(2ml)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液。将混合物于 22℃搅拌 18 小时，之后真空除去挥发物。使所得残余物在二氯甲烷(100ml)和饱和碳酸钠水溶液(50ml)之间分配。随后有机相再用饱和碳酸钠水
15 溶液(2 x 50ml)和水(50ml)洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并真空蒸发溶剂，得到淡黄色油。该油用 Biotage 快速色谱法纯化(在 90g 硅胶柱体上，用 25%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱)，得到无色油状标题化合物(2.97g)。
LC/MS R_t 2.63 min，质谱 m/z 371 $[MH^+]$ 。

20

说明 3: [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲胺

向搅拌的说明 2 (2.97g)的甲醇(15ml)水(5ml)溶液中加入碳酸钾(5.53g)。将混合物于 22℃搅拌 18 小时，之后真空除去甲醇。加入水(25ml)，所得混合物用乙酸乙酯(3 x 30ml)萃取。合并的有机相用水(5ml)
25 和饱和氯化钠水溶液(10ml)洗涤，之后经硫酸钠干燥，过滤，真空蒸发溶剂，得到淡黄色油。该油用 Biotage 快速色谱法纯化(在 90g 硅胶柱体上，用 75:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液洗脱)。合并需要的流分，真空蒸发溶剂，得到无色油状标题化合物(1.85g)。

LC/MS R_t 1.77 min, 质谱 m/z 275 [MH⁺].

说明 4: [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲胺(备选合成方法)

在氮气下, 将 2-[(3,4-二氯苄基)氨基]乙醇(Chem Abs No. 40172-
5 06-3, 0.980g)和 2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(1.10g)
的混合物于 80°C 加热 3 小时。所得固体物质用浓硫酸(1.5ml)处理,
然后于 150°C 搅拌 24 小时。混合物用水(100ml)处理, 然后用乙酸乙
酯(2 x 100ml)洗涤。用 5M 氢氧化钠水溶液将黑色水相碱化至约 pH
12, 然后用乙酸乙酯(2 x 100ml)萃取。合并的有机萃取液用水和盐水
10 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 真空浓缩, 得到褐色油状标题化合物(1.02g)。
质谱 m/z 275 (MH⁺)。

说明 5: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲胺

通过制备手性 HPLC, 将说明 3 (外消旋混合物, 8g)分离成单一
15 对映体。该分离如下进行: 使用 2" x 22cm Chirapak AD 20µm 柱, Merck
自动填充 DAC 系统, 用庚烷:无水乙醇:二乙胺(95:5:0.1 (v/v)) (流速:
55ml/分钟, 在 40min 内, UV 检测波长 225nm)洗脱; 上样制备: 使
400mg 样品溶于 20ml 无水乙醇:系统洗脱液(3:2 (v/v))。
如下获得标题化合物(2.49g): 制备 HPLC 保留时间 23.0 min。

20

说明 5: (备选方法)

将说明 7 (1.00g)的水(8.5ml)浆液加热至 75°C, 然后滴加浓硫酸
(2.5ml)处理。然后在回流温度下加热混合物。23 小时后, 将反应混
合物冷却至 22°C, 然后用二氯甲烷(6ml)处理。然后在冷却条件下滴
25 加 880 氨溶液(7ml)。再加入二氯甲烷(10ml)。分离水相, 再用二氯甲
烷(10ml)萃取。合并的有机相用水(5ml)洗涤, 然后蒸发至干。将所得
残余物再溶于二氯甲烷, 再蒸发溶剂, 得到油状产物(662mg)。

说明 6: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲胺与 D-酒石酸盐 1:1

将说明 3 (0.613g)溶于甲醇(12.3ml)。加入 D-酒石酸(0.335g)，将所得浆液加热至回流达 50min。使混合物冷却至 0-5℃，过滤分离沉淀，得到白色固体标题化合物(0.4g)。

对映体过量: 76%对映体过量

- 5 手性分析 HPLC (Chiralpak AD 柱, 4.6x 250mm, 洗脱液 50:50:0.1 MeOH:EtOH:丁胺, 流速 0.5ml/分钟, UV 检测波长 220nm), Rt 8.9min。

说明 7: 2-[4-(3,4-二氯-苄基)-吗啉-2-基甲基]-异吲哚-1,3-二酮

- 10 将 2-[(3,4-二氯苄基)氨基]乙醇(2.038g)和(S)-2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(2.032g)混合物的四氢呋喃(3.3ml)溶液进行搅拌并在氮气下回流加热。21.5 小时后，再加入四氢呋喃(12.5ml)，将混合物冷却至 3℃。加入三苯膦(2.793g)，搅拌混合物直到所有固体溶解。然后在 12min 内加入偶氮二羧酸二异丙酯(2.1 ml)，保持温度 <7℃。2.25 小时后，使混合物升温至 22℃。5.3 小时后，再加入三
- 15 苯膦(121mg)和偶氮二羧酸二异丙酯(0.09ml)。22.5 小时后，将反应混合物浓缩至接近干燥。加入 2-丙醇(12ml)，再次浓缩，将以上过程重复一次。再加入 2-丙醇(12ml)，将混合物加热至 70℃。0.5 小时后，将所得浆液冷却至 22℃，然后再过 2 小时后，过滤收集产物。用 2-丙醇(2 x 4ml)洗涤滤饼，然后于 40℃真空干燥，得到产物(2.622g)。

20

说明 8: [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸对硝基苯酯

- 在氮气下，边搅拌边将三乙胺(0.09ml)于 20℃加入到说明 3 (0.150g, 0.545mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中。使溶液冷却至 0℃，滴加氯甲酸对硝基苯酯(0.121g)的二氯甲烷(1ml)溶液。将所得混合物
- 25 于 0℃搅拌 4 小时。使溶液升温至 20℃，用盐水(4ml)洗涤，干燥 (MgSO₄)，真空浓缩。用 Biotage 硅胶快速色谱纯化(用 35%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱)，得到标题化合物(0.2g)。

LC-MS: Rt 3.1 min。质谱 m/z 441 [MH⁺]。

说明 9: (2S)-4-(3,4-二氟苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸对硝基苯酯

说明 9 按类似说明 8 的方法, 以说明 5 (0.225g)和氯甲酸对硝基苯酯(0.182g)为原料制备, 得到标题化合物(0.2g)。

LC-MS Rt 3.1min。质谱 m/z 441 [MH⁺].

5

说明 10: [(2S)-4-(3,4-二氟苄基)吗啉-2-基]甲胺

说明 10 按类似说明 5 的方法制备。

制备 HPLC 保留时间 28.3min。

10

说明 11: [(2S)-4-(3,4-二氟苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸对硝基苯酯

说明 11 按类似说明 9 的方法, 以说明 10 和氯甲酸对硝基苯酯为原料制备。

LC-MS Rt 2.52min。质谱 m/z 408 [MH⁺].

15

说明 12: [(2S)-4-(3-氟苄基)吗啉-2-基]甲胺

说明 12 按类似说明 5 的方法制备。

手性制备 HPLC 的保留时间 26.1min

说明 13: {(2S)-4-[(5-氟噻吩-2-基)甲基]吗啉-2-基}甲胺

20

说明 13 按类似说明 5 的方法制备。

手性制备 HPLC 保留时间 25.2min

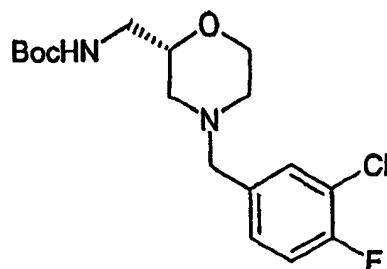
说明 14: [(2S)-4-[(5-氟噻吩-2-基)甲基]吗啉-2-基]甲基氨基甲酸对硝基苯酯

25

说明 14 按类似说明 9 的方法, 以说明 13 和氯甲酸对硝基苯酯为原料制备。

LC-MS Rt 2.58min。质谱 m/z 412 [MH⁺].

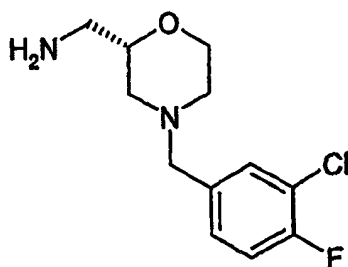
说明 16: [(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)吗啉-2-基甲基]氨基甲酸叔丁酯



5 用三乙胺(0.167ml)和 3-氯-4-氟苄基溴(0.27g)处理(R)-(2-吗啉基甲基)-氨基甲酸(1,1-二甲)酯[CAS186202-57-3] (0.26g)的二氯甲烷(5ml)溶液。搅拌 18 小时后, 将所得混合物直接加载到 SCX 离子交换柱体(10g)而进行纯化, 用甲醇、随后用 10% 0.880 氨/甲醇洗脱。真空蒸发碱性流分, 得到无色胶状标题化合物(0.37g)。

LC-MS: Rt= 2.46min。质谱 m/z 359 [MH⁺]

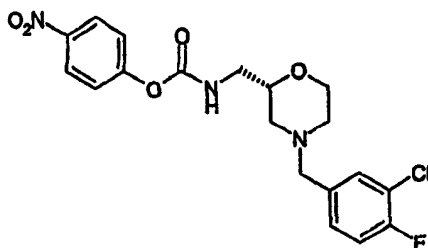
10 说明 17: C-[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)-吗啉-2-基]甲胺



15 说明 16 (0.36g)的二氯甲烷(1ml)溶液用三氟乙酸(1ml)处理, 静置 1 小时。真空浓缩混合物, 使残余物在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配; 分离各相, 干燥有机相(MgSO₄), 过滤, 真空蒸发溶剂, 得到无色胶状标题化合物(0.25g)。

LC-MS: Rt = 0.70min。质谱 m/z 259 [MH⁺]

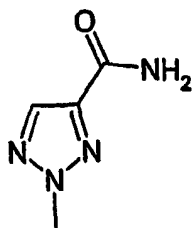
说明 18: [(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)吗啉-2-基甲基]氨基甲酸对硝基苯酯



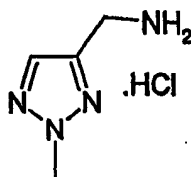
5 在 0℃下,用说明 17 (0.13g)和三乙胺(0.070ml)的无水二氯甲烷(2ml)溶液滴加处理氨基甲酸对硝基苯酯(0.102g)的无水二氯甲烷(5ml)溶液。在室温下搅拌 18 小时后,真空浓缩混合物。用硅胶色谱纯化(Varian Bond-Elut 柱体, 5g),用乙酸乙酯/环己烷梯度溶液洗脱,得到无色油状标题化合物(0.19g)。

LC-MS: $R_t = 2.66\text{min}$ 。质谱 m/z 424 $[\text{MH}^+]$

10 说明 19: 2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-甲酰胺

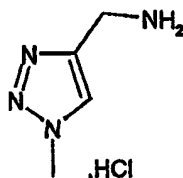


15 使 2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸(Bull. Soc. Chim. Fr. (1976), (11-12, Pt. 2), 1831-2) (0.127g)与亚硫酸氯(2ml)一起在氮气下回流加热并搅拌 1.75 小时。真空蒸发过量的亚硫酸氯,将所得残余物溶于四氢呋喃(8ml)。将 0.880 氨(1ml)在室温下加入到所述搅拌溶液中,将混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物真空蒸发至干,得到白色固体标题化合物(0.160g)。NMR ($\text{D}_4\text{-MeOH}$) δ 8.0 (1H, CH); 4.2 (3H, CH_3)。

说明 20: C-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)甲胺盐酸盐

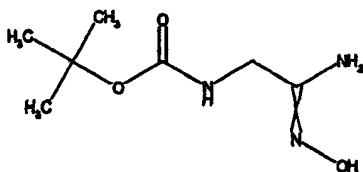
说明 19 (0.160g)的双(2-甲氧基乙基)醚(二甘醇二甲醚, 5ml)溶液用硼氢化锂(0.066g)处理, 加热至回流(油浴 155℃)。小心加入甲醇(0.45ml), 在氮气下, 将混合物回流加热并搅拌 2 小时。将饱和氯化铵水溶液(0.5ml)加入到所述已被冷却的混合物, 混合物用甲醇(10ml)稀释。将溶液直接加样到 Isolute SCX 离子交换柱体(10g) (用甲醇预洗脱)上, 用甲醇洗脱, 随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。将氨的甲醇流分蒸发至小体积(约 2ml), 用 5N 盐酸水溶液(1 ml)酸化, 真空蒸发至干, 得到白色固体标题化合物(0.026g)。

NMR (D_4 -MeOH) δ 7.7 (1H, CH); 4.2 (3H, CH_3); 4.24, (2H, CH_2)。

说明 21: C-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)甲胺盐酸盐

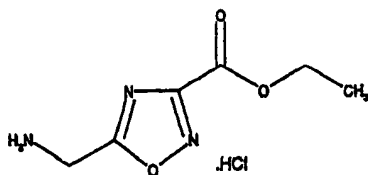
用硼氢化锂(0.0264g)处理 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(Bull. Chem. Soc. Jap. (1972), 45(8), 2577-9) (0.050g)的双(2-甲氧基乙基)醚(二甘醇二甲醚, 2ml)溶液, 加热至回流(油浴 155℃)。分两次在 5 分钟和 35 分钟后滴加甲醇(0.18ml), 将所得混合物在氮气下回流加热并搅拌 1.5 小时。向冷却的混合物中滴加饱和氯化铵水溶液(0.2ml), 用甲醇(2ml)稀释混合物。将溶液直接加样到 Isolute SCX 离子交换柱体(5g) (用甲醇预洗脱), 用甲醇洗脱, 随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。将氨的甲醇流分蒸发至小体积(约 1 ml), 用 4N 氯化氢的 1,4-二氧六环(1 ml)溶液酸化, 真空蒸发至干, 得到标题化合物(0.030g)。热喷雾质谱 m/z 113 [MH^+]。

说明 22: (N-羟基脒基甲基)氨基甲酸叔丁酯



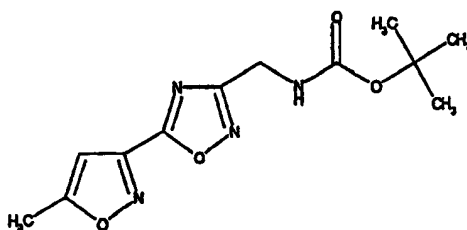
5 向 N-(叔丁氧基羰基)-2-氨基乙脒(20.0g)的无水乙醇(200ml)溶液中加入羟胺(9.0g)和碳酸钾(17.6g)的水(50ml)溶液。将所得溶液加热至回流达 2 天。真空除去无水乙醇, 将剩余水溶液用乙酸乙酯萃取。真空除去部分溶剂直到生成沉淀。冷却所得悬浮液, 过滤。残余物用乙酸乙酯洗涤, 得到白色固体标题化合物(12.84g)。热喷雾质谱 m/z 190 $[MH^+]$ 。

10 说明 23: 5-氨基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-甲酸乙酯盐酸盐



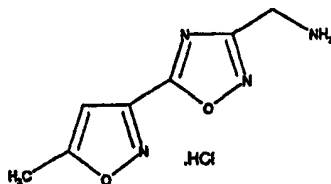
15 将 1,2,4-噁二唑-3-甲酸 5-[[[1,1,二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]乙酯(按 J. Org. Chem (1995), 60 (10), 3112-20 介绍的方法制备)(0.408g)溶于 4M 氯化氢的二氧六环(10ml)溶液, 将该溶液于 20℃ 搅拌 0.75 小时。真空除去溶剂, 得到浅褐色固体标题化合物(0.347g)。 1H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 1.32 (3H, t, $J=7Hz$, CH_3), 4.42 (2H, q, $J=7Hz$, CH_2), 4.58 (2H, s, CH_2)和 9.04 (3H, br s, NH_3^+)。

20 说明 24: [5-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]氨基甲酸叔丁酯



向说明 22 (0.373g)和 5-甲基异噁唑-3-甲酸乙酯(0.305g)的无水乙醇(6ml)溶液中, 加入乙醇钠(21%重量百分浓度的乙醇溶液, 0.186ml)。向所得溶液中加入预干燥的 4A 分子筛粉末(0.5g)。将所得悬浮液回流加热 2.5 小时。过滤所述悬浮液, 残余物用甲醇(50ml)洗涤。真空除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(75ml), 溶液用 2N 氢氧化钠水溶液(25ml)、2N 盐酸(25ml)和水(25ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 得到白色固体标题化合物(0.250g)。
LC/MS R_t 2.7 min *m/z* 298 [MNH₄⁺].

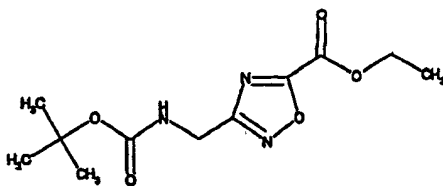
10 说明 25: C-[5-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲胺盐酸盐



将说明 24 溶于 4M 氯化氢的二氧六环(3ml)溶液, 将所得溶液于 20℃ 搅拌 1.25 小时。真空除去溶剂, 得到白色固体标题化合物(0.103g)。

15 热喷雾质谱 *m/z* 181 [MH⁺].

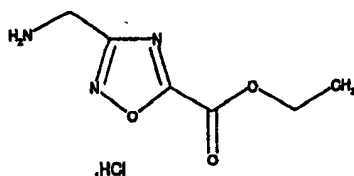
说明 26: 3-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-甲酸乙酯



向说明 22 (1.0g)的无水乙醇(9ml)和乙醇钠(21%重量百分浓度的乙醇溶液, 0.5ml)溶液中加入草酸二乙酯(2.8ml)。加入预干燥的 4A 分子筛粉末(2g), 将所得悬浮液回流加热 3.5 小时。过滤悬浮液, 残余物用无水乙醇(20ml)洗涤。真空除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(75ml), 溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(25ml)、2N 盐酸(25ml)和水(25ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 得到白色固体标题化合物(0.418g)。

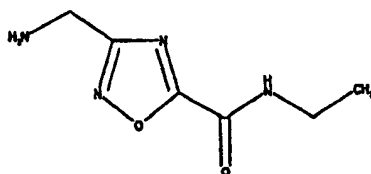
LC/MS R_t 2.65 min *m/z* 289 [MNH₄⁺].

说明 27: 3-氨基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲酸乙酯盐酸盐



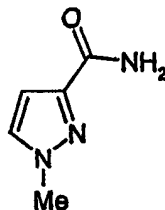
- 5 将说明 26 溶于 4M 氯化氢的二氧六环(6ml)溶液, 将该溶液于 20 °C 搅拌 1.25 小时。真空除去溶剂, 得到无色胶状标题化合物(0.251g)。¹H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 1.34 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 4.37 (2H, s, CH₂), 4.45 (2H, q, J=6Hz, CH₂)和 8.84 (3H, br s, NH₃⁺)。

10 说明 28: 3-氨基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-(N-乙基)甲酰胺



- 向说明 27 (0.051g)的无水乙醇(5ml)溶液中加入乙胺盐酸盐(0.2g)和 N,N-二异丙基乙胺(0.44ml)。在密闭瓶(Reactivial™)中将所得溶液在室温下振摇 3 小时。将溶液均匀地加样到磺酸离子交换柱体(2x10g Isolute SCX, 用甲醇预处理)上。柱体用甲醇洗脱, 随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱, 真空蒸发碱性流分, 得到标题化合物(0.037g)。¹H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 1.10 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 3.25 (2H 溶剂干扰, q, J=6Hz, CH₂), 3.87 (2H, s, CH₂)和 9.41 (3H, br s, NH₃⁺)。

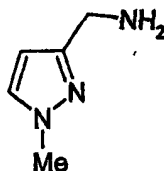
20 说明 29: (1-甲基-吡唑-3-甲酰胺) [CAS 号 89179-62-4]



用碳酸钾(0.12g)和甲基碘(0.062ml)处理 1-H-吡唑-3-甲酰胺[CAS号: 33064-36-7] (0.1g)的四氢呋喃(10ml)和 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液, 将所得混合物在室温下搅拌 3 天。混合物用水(50ml)稀释, 用乙酸乙酯(3 × 20ml)萃取。真空蒸发水层, 所得固体用乙酸乙酯研磨; 真空浓缩萃取物, 得到无色油状标题化合物(0.08g), 约含 10%未反应原料(1-H-吡唑-3-甲酰胺)。

LC-MS: Rt= 0.7min。质谱 m/z 126[MH⁺].

说明 30: (1-甲基-吡唑-3-甲胺)



10

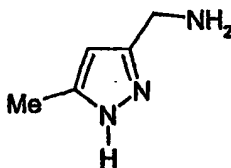
用 1M 硼烷/四氢呋喃络合物的四氢呋喃(3.5ml)溶液处理说明 29 (0.08g)的无水四氢呋喃(5ml)溶液, 将混合物于 65°C 加热 18 小时。在混合物冷却的同时, 小心滴加甲醇, 随后滴加 2N 盐酸猝灭该混合物。蒸发除去溶剂, 用三乙胺使残余物变为碱性, 真空浓缩。将所得混合物溶于少量体积的甲醇, 加样到磺酸 SCX 离子交换柱体(10g)上, 用甲醇洗脱, 随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空蒸发碱性流分, 得到无色油状标题化合物(0.054g), 其也含有~10% 1H-吡唑-3-甲胺[CAS 号 37599-58-9]。

15

¹H nmr (D₄ MeOH), δ 3.84 (2H, s, CH₂); 3.86(3H, s, Me); 6.28 (1H, m, Ar); 7.53 (1H, m, Ar)。

20

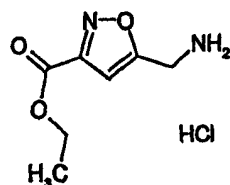
说明 31: (5-甲基-吡唑-3-甲胺)



说明 31 按类似说明 30 的方法, 以 5-甲基-吡唑-3-甲酰胺[CAS

号 4027-56-9] (0.09g) 为原料制备, 得到白色固体标题化合物(0.035g).
 ^1H nmr (D4 MeOH), δ : 2.08 (3H, s, Me); 3.70 (2H, s, CH_2); 5.9 (1H, m, Ar).

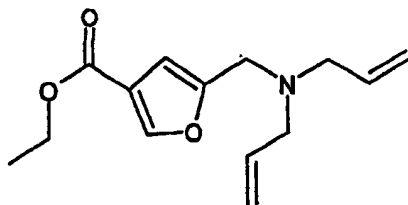
5 说明 32: 5-氨基-异噁唑-3-甲酸乙酯



10 向搅拌的 5-(叔丁氧基羰基氨基甲基)-异噁唑-3-甲酸乙酯(1.954g) (EP 0451790) 的乙醇(15ml)溶液中加入 4.0M 氯化氢的 1,4-二氧六环(23ml)溶液。将混合物于 20℃ 搅拌 22 小时, 真空蒸发溶剂, 得到浅褐色固体标题化合物(1.128g).

^1H nmr (400MHz, D6 DMSO) 8.86 δ (3H, br, s, NH_3^+) 7.05 δ (1H, s, CH) 4.41-4.33 δ (4H, q + br. q, 2 \times CH_2) 1.32 δ (3H, t, CH_3)

15 说明 33: 5-二烯丙基氨基甲基-咪唑-3-甲酸乙酯



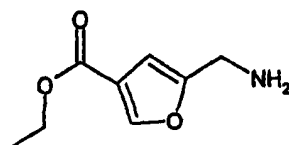
15 向 5-甲酰基-3-咪唑甲酸乙酯(按 Tetrahedron (1996), 52(12), 4245-56 介绍的方法制备) (1.61g) 的二氯甲烷(20ml)溶液中加入二烯丙胺(1.18ml)。所得溶液用冰乙酸(0.55ml)处理, 然后用三乙酰氧基硼氢化钠(4.2g)处理。将所得悬浮液在室温下搅拌 3.5 小时。悬浮液用乙醇(80ml)处理, 在室温下搅拌 25 分钟。真空除去溶剂。使所得残余物在乙酸乙酯(200ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)之间分配。分离各相, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)和盐水(50ml)洗涤。合并的水相用乙酸乙酯(50ml)萃取。干燥(MgSO_4)合并的有机萃取液, 过滤,

20

真空除去溶剂。将所得残余物溶于甲醇，均匀地加样到 SCX 磺酸离子交换柱体(10g × 4, 用甲醇预处理)上。柱体用甲醇洗脱、随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱；真空蒸发碱性流分，得到流性油状标题化合物(2.06g)。

5 LC/MS R_t 1.76min *m/z* 250 [MH⁺].

说明 34: 5-氨基甲基-咪喃-3-甲酸乙酯

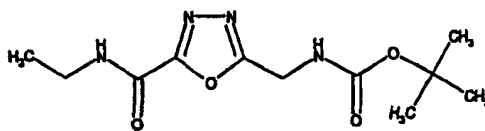


10 向说明 33 的二氯甲烷(15ml)溶液中加入 N,N-二甲基巴比土酸(4.49g)。向所得悬浮液中加入四(三苯基膦)合钨(0.130g)。将所得混合物在氮气下加热至 35℃ 达 4 小时。再加入四(三苯基膦)合钨(0.150g)，将混合物再加热 2 小时。将混合物均匀地加样到 SCX 磺酸离子交换柱体(10g × 6, 用甲醇预处理)上。该柱体用甲醇洗脱，随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱；真空蒸发碱性流分，得到橙色油。

15 该残余物用 Biotage 快速色谱法纯化(在 40g 硅胶柱体上，用 5% 甲醇的氯仿溶液洗脱)。得到黄色油状标题化合物(0.573g)。

热喷雾质谱 *m/z* 170 [MH⁺]

说明 35: (5-乙基氨甲酰基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

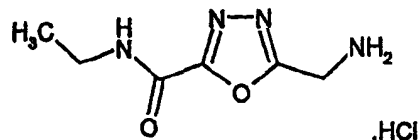


20 向 5-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯(按 JOC (1995), 60(10), 3112-20 介绍的方法制备) (0.150g) 的甲醇(5ml)溶液中加入 2.0M 乙胺的四氢咪喃(3ml)溶液。让所得溶液于 20℃ 静置 1.5 小时。用氮气流蒸发除去溶剂，得到黄色胶状标题化合物

25 (0.139g)。

LC/MS R_t 2.13 min *m/z* 288 [MNH₄⁺].

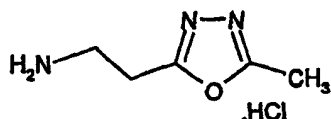
说明 36: 5-氨基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-(N-乙基)甲酰胺盐酸盐



- 5 将说明 35 (0.133g)溶于 4M 氯化氢的二氧六环(5ml)溶液。让溶液于 20℃静置 40 分钟。用氮气流蒸发除去溶剂，得到标题化合物(0.113g)。

热喷雾质谱 *m/z* 188 [MNH₄⁺]

10 说明 37: 2-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙胺盐酸盐

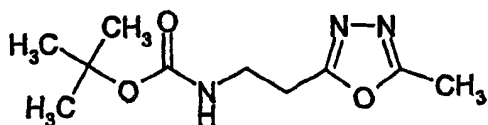


将说明 38 溶于 4M 氯化氢的二氧六环(5ml)溶液。将所得溶液于 20℃搅拌 1 小时。真空除去溶剂。得到褐色胶状标题化合物(0.348g)。

¹H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 2.60 (3H, s), 3.20 (4H, m), 8.33 (3H, br s)。

15

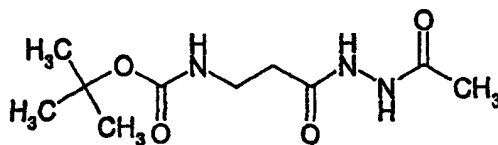
说明 38: [2-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯



- 20 在 0℃下，向说明 39 (0.8g)的吡啶(8ml)溶液中加入亚硫酸氯(0.36ml)。将所得悬浮液于 0℃搅拌 5 分钟，然后在 8 小时内升温至 20℃。将一部分混合物(6ml)加热至 120℃达 15-20 分钟。真空除去溶剂，所得残余物用硅胶 SPE (10g)纯化，用环己烷:乙酸乙酯(4:1-0:1)洗脱，得到褐色油状标题化合物(0.387g)。

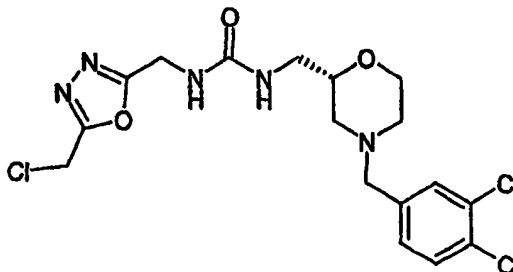
LC/MS: R_t 2.26min *m/z* 228 [MH⁺].

说明 39: [3-(N'-乙酰基-胍基)-3-氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯



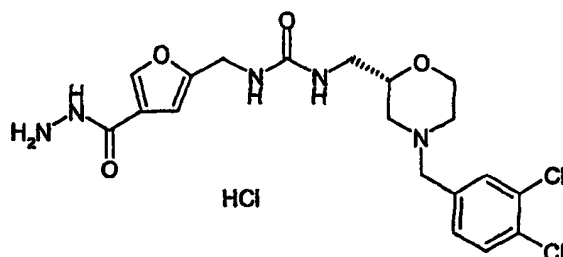
- 5 在 0℃下, 向 1,1-羧基二咪唑(2.825g)的无水四氢呋喃(20ml)悬浮液中, 在 5 分钟内分批加入 N-叔丁氧基羧基-β-丙氨酸(3.379g)。让该悬浮液升温至 20℃, 搅拌 15 分钟。向所得溶液中加入乙酰胍(1.32g)。将该混合物于 20℃搅拌 5 小时。真空除去溶剂, 残余物用 biotage (90g) 纯化, 用乙酸乙酯-5%甲醇的氯仿溶液洗脱, 得到白色固体标题化合物(1.435g)。
- 10 LC/MS: R_t 1.85 min m/z 246[MH⁺].

说明 40: 1-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基甲基]脲



- 15 在装有空气冷凝管的容器中, 将氯乙酸酐(0.488g)和实施例 31 (0.149g)的混合物于 85℃加热 5 小时, 然后于 20℃静置 18 小时。将所得褐色固体溶于乙酸乙酯, 用硅胶 SPE 柱体(20g)纯化, 依次用乙酸乙酯(200ml)、乙腈(200ml)和丙酮(400ml)洗脱。真空浓缩丙酮流分, 得到褐色胶状标题化合物(0.061g)。
- 20 LC/MS: R_t 2.27 min
质谱 m/z 448 [MH⁺].

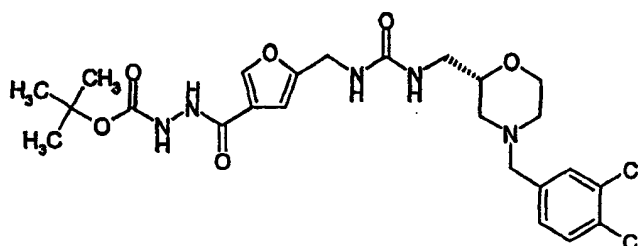
说明 41: 1-[4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(4-胍基羰基-呋喃-2-基甲基)脲盐酸盐



5 向说明 42 (0.789g)中加入 4.0M 盐酸的二氧六环(20ml)。向所得悬浮液加入甲醇(20ml)。将所得溶液于 20℃搅拌 3 小时。真空除去溶剂，得到白色固体标题化合物(0.97g)。

LC/MS R_t 2.20 min m/z 456 [MH⁺]

10 说明 42: N'-(5-{3-[4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲基甲基})呋喃-3-羰基)胍甲酸叔丁酯

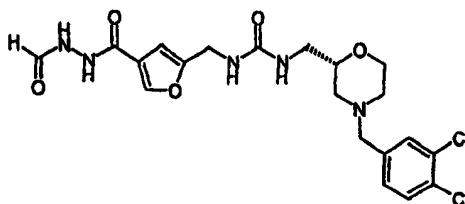


15 向实施例 85 (0.777g)的 N,N-二甲基甲酰胺(8ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑(0.237g)、二异丙基乙胺(0.255ml)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(0.422g)。将所得溶液于 20℃搅拌 5-10 分钟，然后用叔丁基卡巴胍(0.233g)处理。将该溶液于 20℃搅拌 24 小时。将该混合物均匀地加样到磺酸离子交换柱体(10g × 3 Isolute SCX, 用甲醇预处理)上。该柱体用甲醇洗脱，随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空除去碱性流分的溶剂。所得残余物再用硅胶 SPE (10g × 2)纯化，依次用环己烷:乙酸乙酯(2:1)、乙酸乙酯、氯仿:甲醇(20:1)洗脱，得到

20 白色固体标题化合物(0.789g)。

LC/MS R_t 2.54 min m/z 556 [MH⁺]

说明 43: 1-[4-(N'-甲酰基-胍基羰基)呋喃-2-基甲基]-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲

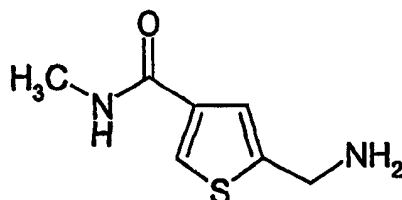


5 向实施例 85 (0.110g)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑(0.031g)、N,N-二异丙基乙胺(0.04ml)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.044g)。将所得溶液于 20℃搅拌 2-3 分钟,然后用甲酰胍(25mg)处理。将溶液在 20℃放置 7 天。将混合物加样到磺酸离子交换柱(10g, Isolute SCX, 用甲醇预处理)上,柱体用甲醇洗脱,随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空除去碱性流

10 分中的溶剂,得到标题化合物(0.123g)。

LC/MS: R_t 2.08 min *m/z* 484 [MH⁺].

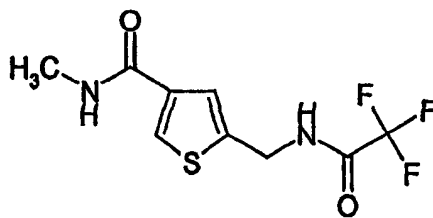
说明 44: 5-氨基甲基噻吩-3-(N-甲基)甲酰胺



15 向说明 45 (0.366g)的甲醇(8ml)溶液中加入 2M 氢氧化钠水溶液(4ml)。将所得溶液在 20℃放置 3 小时。用 2M 盐酸水溶液将该溶液中和至 pH 7。将该中和溶液加样到磺酸离子交换柱(10g × 3, isolute SCX, 用甲醇预处理)上,该柱体用甲醇洗脱,随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空除去碱性流分中的溶剂,得到标题化合物

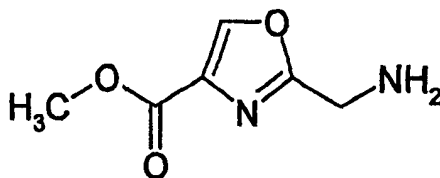
20 (0.232g)。

¹H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 2.75 (3H, d, J=4Hz), 3.85 (2H, s), 7.3 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.2 (1H, q, J=4Hz)。

说明 45: 5-[(2,2,2-三氟乙酰基氨基)甲基]-噻吩-3-(N-甲基)甲酰胺

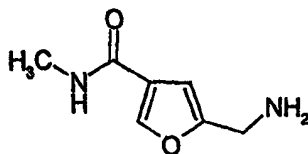
在 0-5℃下, 向 N-甲基-3-噻吩甲酰胺(1.12g) (按 J. Org. Chem. (1976), 41(23), 3668-74 介绍的方法制备)和浓硫酸水溶液(25ml)的悬
 5 浮液中加入 N-(羧甲基)三氟乙酰胺(1.134g)。让所得悬浮液升温至 20
 ℃, 搅拌 2 小时。将混合物倾入冰(150g)上, 用乙酸乙酯(200ml)稀释。
 所得两相混合物用饱和碳酸氢钠(200ml)稀释, 用碳酸氢钠(21g)处理。
 分离各相, 有机相用饱和碳酸氢钠(150ml × 2)洗涤。合并的水相用乙
 酸乙酯(100ml)萃取。真空浓缩合并的有机萃取液。所得残余物用硅
 10 胶预吸附, 用 biotage (90g)纯化, 用环己烷:乙酸乙酯(1:1-0:1)洗脱,
 得到白色固体标题化合物(0.712g)。

LC/MS: R_t 2.32 min, m/z 267 [MH⁺].

说明 46: 2-氨基甲基噁唑-4-甲酸甲酯

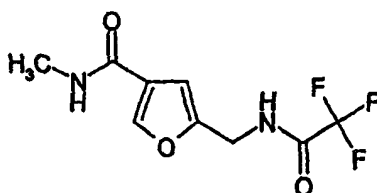
15 将 2-(苄氧基羰基氨基甲基)噁唑-4-甲酸甲酯(0.439g) (按 Journal of
 Peptide Science (1999), 5(9), 392-398 介绍的方法制备)溶于乙酸乙酯
 (13ml), 加入 10%披钨碳催化剂(0.20g), 在 20℃、1 个大气压下, 剧
 烈搅拌下氢化 4 小时。用硅藻土助滤剂过滤混合物, 真空蒸发滤液
 20 中的溶剂, 得到黄色固体标题化合物(0.197g)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.92 (3H, s),
 1.71 (2H br s)

说明 47: 5-氨基-呋喃-3-(N-甲基)甲酰胺

在 20℃下, 向说明 48 (0.22g)的甲醇(5ml)溶液中加入 2M 氢氧化钠水溶液(2.5ml)。将所得溶液在 20℃放置 2.5 小时。溶液用 2M 盐酸水溶液(约 2ml)酸化, 将混合物均匀地加样到磺酸离子交换柱体(10g × 2 Isolute SCX, 用甲醇预处理)上。柱体用甲醇洗脱, 随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱, 真空蒸发碱性流分, 得到黄色油状标题化合物(0.116g)。

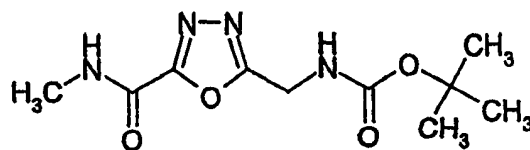
¹H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 2.70 (3H, d, J=5Hz), 3.65 (2H, s), 6.5 (1H, s), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, m)。

说明 48: 5-[(2,2,2-三氟-乙酰氨基)甲基]呋喃-3-(N-甲基)甲酰胺

在 0-5℃下, 向 N-甲基-3-呋喃甲酰胺(0.404g) (按 Synthetic Communications (1992), 22(16), 2381-92 介绍的方法制备)和浓硫酸水溶液(10ml)的悬浮液中加入 N-(羟甲基)三氟乙酰胺(0.483g)。让所得升温至 20℃, 搅拌 1 小时。将混合物倾入冰(100g)上, 用乙酸乙酯(150ml)稀释。分离各相, 有机相用饱和碳酸氢钠(50ml × 2)、盐水(30ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤。真空除去溶剂, 得到黄色固体。该残余物用硅胶 SPE (10g)纯化(用环己烷:乙酸乙酯(4:1-1:3)洗脱), 得到白色固体标题化合物(0.286g)。

LC/MS Rt 1.9 min *m/z* 251 [MH⁺]

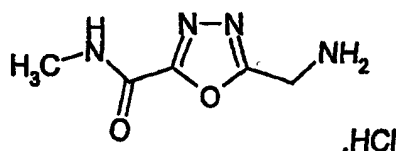
说明 49: (5-甲基氨甲酰基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯



按类似说明 35 的方法, 以 5-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯(按 JOC (1995), 60(10), 3112-20 介绍的方法制备) (0.150g) 为原料, 用 2.0M 甲胺的 THF 溶液制备。

LC/MS R_t 2.01 min m/z 257 $[MH_4]$ 。

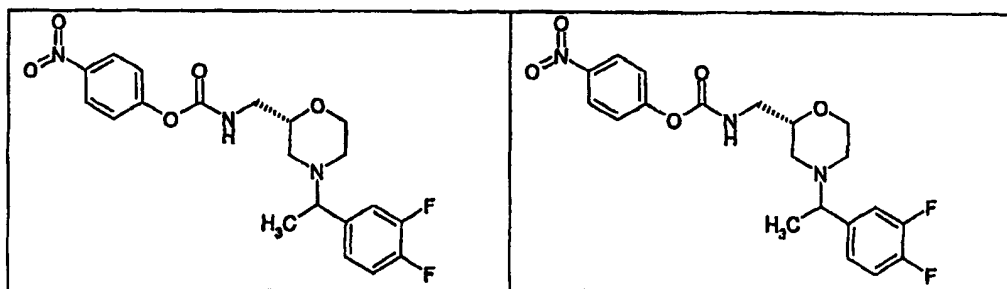
说明 50: 5-氨基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-(N-甲基)甲酰胺盐酸盐



按类似说明 36 的方法, 以说明 49 为原料制备。

1H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 9.37 (1H, s), 8.99 (3H, br s), 4.48 (2H, s), 2.81 (3H, d)

说明 51: {(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯异构体 I 和说明 52: {(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯异构体 II

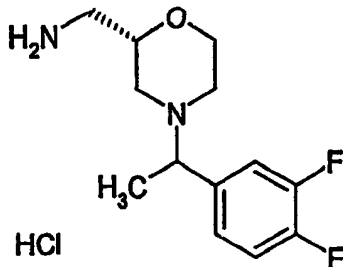


按类似{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基}甲基氨基甲酸对硝基苯酯异构体 I 和 II (如 WO 02/26723 介绍)的方法, 以说明 53 为原料制备。

说明 51: LC/MS R_t 2.56 min m/z 422 $[MH^+]$

说明 52: LC/MS R_t 2.55 min *m/z* 422 [MH⁺]

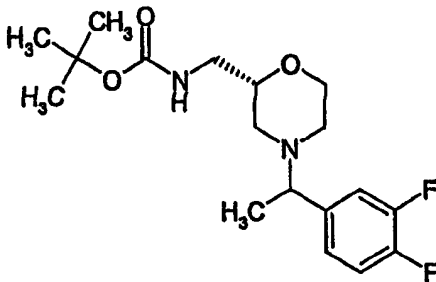
说明 53: C-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基}甲胺二盐酸盐



- 5 按类似 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基}甲胺二盐酸盐(如 WO 02/26723 介绍)的方法, 以说明 54为原料制备。
热喷雾 MS *m/z* 357 [MH⁺]

说明 54: {(2S)-4-[1-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-吗啉-2-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯

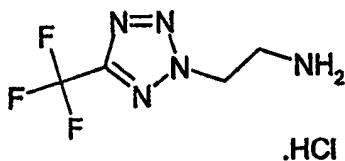
10



按类似{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基}甲基氨基甲酸叔丁酯(如 WO 02/026723 介绍)的方法, 以(±)-4-(1-溴乙基)-1,2-二氟苯为原料制备。

15 LC/MS R_t 2.41 min *m/z* 357 [MH⁺]

说明 55: 2-(5-三氟甲基-四唑-2-基)乙胺盐酸盐



将 2-溴乙基邻苯二甲酰亚胺(2.5g)和 5-(三氟甲基)四唑钠盐(1.6g)

(制备方法见 *Inorganic Chemistry*, (1989), 28(5), 893-7)的无水 DMF (35ml)溶液于 100℃搅拌 16 小时。将所得溶液倒入冰上, 过滤白色沉淀, 干燥, 在乙醇/水中重结晶, 得到 2-[2-(5-三氟甲基-四唑-2-基)-乙基]-异吲哚-1,3-二酮(1.9g)。

5 熔点 98-99.5℃

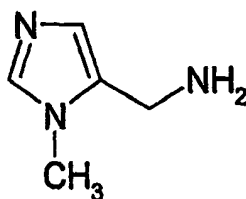
使 2-[2-(5-三氟甲基-四唑-2-基)-乙基]-异吲哚-1,3-二酮(1.9g)和水合肼(0.28ml)的乙醇(50ml)溶液回流 15 小时, 然后蒸发至干。将所得残余物在 2N HCl (50ml)中加热 1 小时, 冷却, 过滤, 蒸发滤液, 得到黄色固体, 使其在乙酸乙酯/乙醚中重结晶, 得到标题化合物 (0.90g)。

10

C:H:N 分析; 实测值; C 22.25, H 3.42, N 30.91; 理论值; C 22.08, H 3.24, N 32.19

熔点 145-149℃

15 说明 56: C-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)甲胺



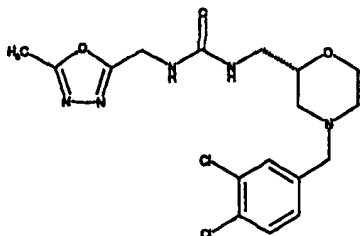
将 3-甲基-3H-咪唑-4-甲酰胺(17g) (制备方法见 JP 61178968, CAN 106: 33054)置于均压漏斗中, 在该漏斗底部加入棉绒塞, 用氢化铝锂 (8g)的四氢呋喃(500ml)悬浮液连续萃取 20 小时。将水(15ml)和四氢呋喃(50ml)的混合物小心加入漏斗。过滤所得沉淀, 真空浓缩滤液。蒸馏纯化所得残余油, 得到标题化合物(10.6g)。

20

沸点 118℃/0.3mbar。

实施例合成方法 A

实施例 16: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)脲



5

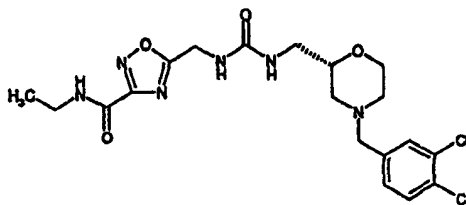
向 5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲胺(按专利 DE 3801404 制备) (0.050g) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(0.116ml)和说明 9 (0.147g)。将所得溶液在室温下搅拌 24 小时。将溶液加样到磺酸离子交换柱体(10g Isolute SCX, 用甲醇预处理)上。该柱体用甲醇洗脱, 随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱; 真空蒸发碱性流分, 得到油。该残余物用 Biotage 快速硅胶色谱纯化(用二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液(100:8:1)洗脱), 得到黄色油。将该残余物溶于乙酸乙酯(50ml), 所得溶液用 2N 氢氧化钠水溶液(3 × 20ml)洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 得到无色油状标题化合物(0.094g)。

10 LC/MS R_t 2.08 min *m/z* 414 [MH⁺].

15

合成方法 B (互变)

实施例 9: 5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲基甲基}-[1,2,4]噁二唑-3-(N-乙基)甲酰胺



20

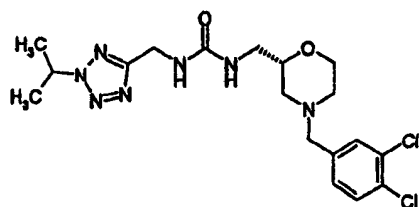
向 实施例 7 (0.040g) 的无水乙醇(0.7ml)溶液中加入乙胺盐酸盐(0.069g), 然后加入 N,N-二异丙基乙胺(0.147ml)。将所得悬浮液加入

封闭小瓶中，在室温下搅拌 18 小时。真空除去溶剂。将残余物溶于甲醇，再加样到磺酸离子交换柱体(5g Isolute SCX, 用甲醇预处理)上。柱体用甲醇洗脱，之后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱；真空蒸发碱性流分，得到白色固体标题化合物(0.038g)。

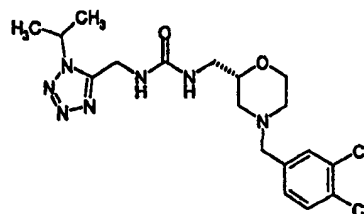
5 LC/MS R_t 2.29 min m/z 471 $[MH^+]$ 。

合成方法 C (互变)

10 实施例 1 [1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(2-异丙基-2H-四唑-5-基甲基)脲]和实施例 30 [1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(1-异丙基-1H-四唑-5-基甲基)脲]



实施例 1



实施例 30

15 向搅拌的实施例 31 (0.050g)的 N,N-二甲基甲酰胺(6ml)溶液中加入碳酸钾(0.040g)，随后加入 2-碘丙烷(0.0138ml)。将所得混合物于 22 °C 搅拌 18 小时，之后加样到 2g SCX 离子交换柱体(用甲醇预老化)上。柱体用甲醇洗脱，随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空蒸发第一份氨流分，残余物再用 Biotage™ 快速硅胶色谱纯化(用二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液(150:8:1)洗脱)。合并第一个洗脱产物的各流分，真空蒸发溶剂，得到无色玻璃状标题化合物 (实施例 1) (0.0307g)。

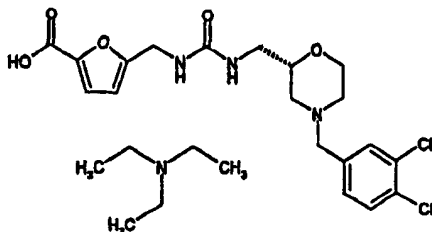
20 LC/MS: R_t = 2.33min, m/z 442,444 $[MH^+]$

合并第二个洗脱产物的各流分，真空蒸发溶剂，得到无色玻璃状标题化合物 (实施例 30) (0.0079g)。

LC/MS: R_t = 2.31 min, m/z 442,444 $[MH^+]$

合成方法 D

实施例 41: 5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-2-甲酸三乙胺盐(互变)

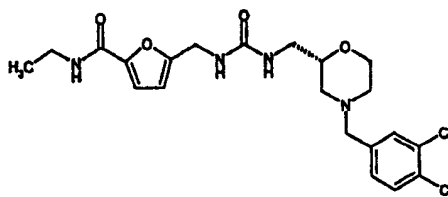


5 向实施例 42 (0.208g)的甲醇(5.5ml)溶液中加入 2N 氢氧化钠(1ml)。将所得溶液于 20℃搅拌 1.5 小时。再加入 2N 氢氧化钠(1 ml)，再将溶液于 20℃搅拌 2 小时。真空除去溶剂。将残余物溶于水(5ml)，用 2N 盐酸酸化至 pH 1。将所得悬浮液加样到磺酸离子交换柱体(10g Isolute SCX, 用水预处理)上。柱体用水洗脱，随后用 10%三乙胺的
10 甲醇溶液洗脱，真空蒸发碱性流分，得到无色玻璃状标题化合物(0.195g)。

LC/MS R_t 2.13min m/z 442 $[MH^+]$ 。

实施例 44: 5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-2-(N-乙基)甲酰胺

15

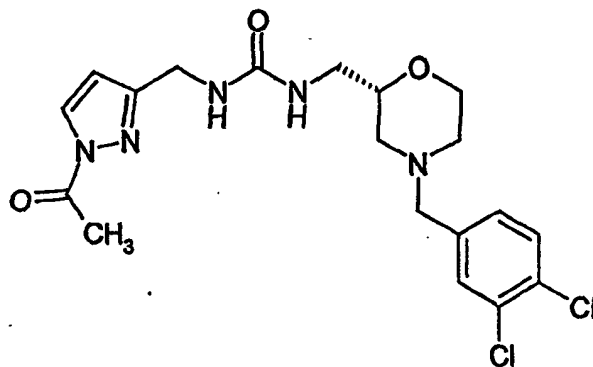


向实施例 41 的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑(0.015g)和乙胺盐酸盐(0.042g)。向所得悬浮液加入 N,N-二异丙基乙胺(0.09ml)，然后加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.02g)。在室温下搅拌 16 小时后，再加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.030g)、乙胺盐酸盐(0.02g)和 N,N-二异丙基乙胺(0.09ml)。将所得混合物在室温下再搅拌 3 小时。使混合物在乙酸乙酯(60ml)和 2N 氢氧化钠(20ml)之间分配。分离各相，有机相用 2N
20

氢氧化钠(20ml)和水(20ml)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤。真空除去溶剂。将所得残余物溶于甲醇,然后加样到磺酸离子交换柱体(1g Isolute SCX,用甲醇预处理)上。该柱体用甲醇洗脱,随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。在氮气流下蒸发碱性流分的溶剂。残余物用质谱检测制备 HPLC 纯化,得到无色胶状标题化合物(0.0064g)。
 5 LC/MS R_t 2.15 min *m/z* 469 [MH⁺].

合成方法 E (互变)

10 实施例 146: 1-(1-乙酰基-1H-吡唑-3-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲



向实施例 47 (10mg)的 4:1 乙腈:N,N-二甲基甲酰胺(0.3ml)溶液中,加入吡啶(0.1ml)和乙酸酐(0.024ml),在氮气流下,将所得混合物在室温下搅拌 18 小时。使混合物在 10%柠檬酸水溶液(5ml)和氯仿(5ml)之间分配,蒸发有机层,得到无色胶状物(4.6mg)。用质谱检测制备 HPLC 纯化,得到胶状标题化合物(2.29mg)。
 15 LC/MS R_t 2.24 min, *m/z* 440 [MH⁺]

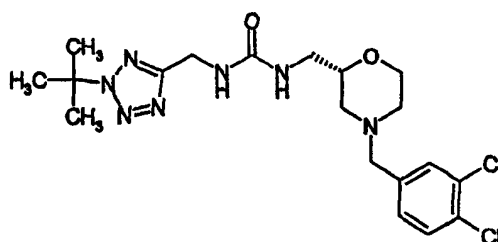
合成方法 F

20 实施例 165 1-[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(2-咪喃-2-基-乙基)脲
 将碳酸 4-[[聚苯乙烯树脂)甲基]硫代}苯基对硝基苯酯(按 Tetrahedron Lett. (1998), 39(22), 3631-3634, 1.5g @ 0.99mmol/g 的介绍制备)的 N,N-二甲基甲酰胺(15ml)悬浮液与说明 3 (0.80g)一起于 22°C

- 振摇 1 小时。过滤树脂，用 N,N-二甲基甲酰胺($\times 2$)、二氯甲烷($\times 3$)和 N,N-二甲基甲酰胺洗涤。再次将树脂与 N,N-二甲基甲酰胺(15ml)和说明 3 (0.80g)于 22 $^{\circ}$ C 振摇 1 小时，之后过滤，用 N,N-二甲基甲酰胺($\times 2$)、二氯甲烷($\times 3$)和乙醚($\times 2$)洗涤，真空干燥，得到(4-[(聚苯乙烯树脂)甲基]硫代}苯基)[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸酯橙色树脂珠中间体。将该树脂试样(50mg)加入试管，再加入 2-咪喃-2-基-乙胺(0.0112g)和 1 滴 1-甲基-2-吡咯烷酮，将所得混合物放入微波炉，打到满负荷(600W)加热 5 分钟。加入二氯甲烷(2ml)和甲酰基聚苯乙烯树脂，将该混合物于 22 $^{\circ}$ C 振动 18 小时。将所得悬浮液倾入到 1g 固相萃取(Isolute SCX 磺酸)柱上，然后用甲醇洗涤，之后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空蒸发碱性流分，得到奶油状固体，再经过 1g 硅胶固相萃取柱体(Varian Bondelut)，依次用二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、乙腈和甲醇洗脱，得到淡黄色玻璃状标题化合物(0.0052g)。
- 15 LC/MS R_t 2.42 min, 质谱 m/z 412 [MH⁺].

合成方法 G (互变)

实施例 101: 1-(2-叔丁基-2H-四唑-5-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基甲基]脲



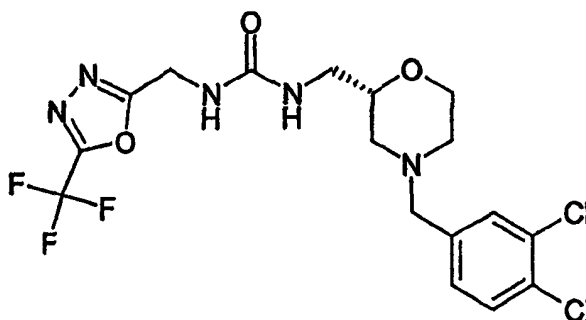
- 20 向搅拌的实施例 31 (0.05g)的三氟乙酸(1ml)溶液中加入叔丁醇(0.019g)和浓硫酸(0.05ml)。将所得混合物于 22 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时，之后加入水(1 ml)，加入 2M 氢氧化钠溶液将混合物碱化。加入二氯甲烷(5ml)，剧烈搅拌，用疏水多孔柱体分离混合物，之后将有机相加样
- 25 到 2g SCX 离子交换柱体(用甲醇预老化)上。柱体用甲醇洗脱，随后

用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空蒸发第一份氨流分，使所得残余物通过 SPE 柱体(2g, Si)进一步纯化，用一系列溶剂洗脱：二氯甲烷(2 体积)、氯仿(2 体积)、乙醚(2 体积)、乙酸乙酯(2 体积)、乙腈(2 体积)、丙酮(2 体积)和甲醇(2 体积)。合并丙酮流分，真空蒸发溶剂，得到无色玻璃状标题化合物(0.0164g)。

LC/MS: $R_t = 2.35\text{min}$, m/z 456 $[\text{MH}^+]$

合成方法 H(互变)

10 实施例 139: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(5-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)脲



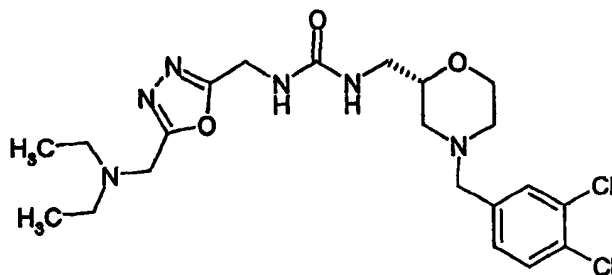
15 在氮气下，用三氟乙酸酐(0.044ml)处理实施例 31 (0.050g)的无水氯仿(0.5ml)悬浮液，将所得混合物于 20℃搅拌 3 小时。再加一份三氟乙酸酐(0.018ml)，于 20℃继续搅拌 50 分钟，此后，将溶液吹干，与甲醇共沸两次。所得产物用质谱检测自动化制备色谱(autoprep)纯化，得到澄清无色膜状标题化合物(0.010g)。

LC/MS: R_t 2.39 min

质谱 m/z 468 $[\text{MH}^+]$ 。

合成方法 I (互变)

实施例 141: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(5-二乙氨基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)脲



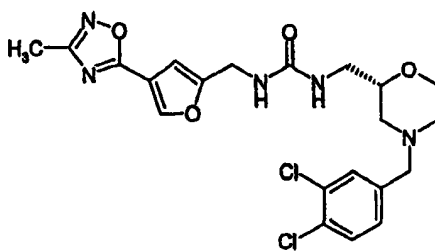
5 向盛有说明 40 (0.015g)小瓶中, 加入二乙胺(0.3ml 2M 溶于四氢呋喃的溶液)、无水四氢呋喃(0.5ml)和碳酸钾(0.006g)进行处理。将所得混合物于 20℃搅拌 5 天, 然后将混合物吹干, 溶于 5%甲醇/乙酸乙酯, 用硅胶 SPE 柱体(1g)纯化, 依次用 5%、10%、20%甲醇/乙酸乙酯洗脱, 得到澄清无色膜状标题化合物(0.007g)。

10 LC/M: R_t 1.88 min

质谱 m/z 485 $[MH^+]$ 。

合成方法 J (互变)

实施例 169: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-[4-(3-甲基-
15 [1,2,4]噁二唑-5-基)呋喃-2-基甲基]脲



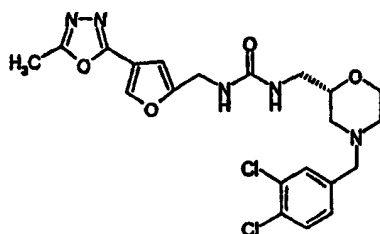
20 向实施例 84 (0.1g)的乙醇(2ml)溶液中加入 N'-羟基乙脒(按照 Journal of Medicinal Chemistry (1986), 29(11), 2174-83 方法制备) (0.082g)。将所得悬浮液用活化 4A 分子筛粉末(0.360g)处理, 搅拌 5min。在该悬浮液中加入 21%乙醇钠的乙醇(0.156ml)溶液, 加热至回流达 5 小时。混合物用疏水多孔玻璃过滤, 所得残余物用甲醇(2ml)

洗涤。使滤液在乙酸乙酯(50ml)和 2M 氢氧化钠水溶液(40ml)之间分配。分离各相,有机相用 2M 氢氧化钠水溶液(20ml)、盐水(20ml)洗涤,真空除去溶剂。残余物用质谱检测自动化制备色谱纯化,得到白色固体标题化合物(0.0175g)。

5 LC/MS R_t 2.46min m/z 480 [MH⁺]

合成方法 K (互变)

实施例 171: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-[4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)呋喃-2-基甲基]脲



10

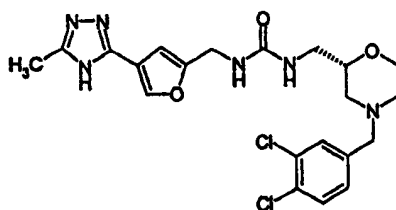
向溶于原甲酸三乙酯(2ml)和三乙胺(0.132ml)的混合物的说明 41 (0.1g)溶液中加入活化 4A 分子筛粉末(0.3g)。将所得悬浮液加热至回流达 19 小时。悬浮液用疏水多孔玻璃过滤。所得残余物用甲醇洗涤,将滤液加样到磺酸离子交换柱体(10g Isolute SCX, 用甲醇预处理)上。柱体用甲醇洗脱,之后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱,真空浓缩碱性流分。所得残余物再用硅胶 SPE (10g)进一步纯化,依次用乙酸乙酯、氯仿: 甲醇(20:1)和氯仿:甲醇(10:1)洗脱,得到白色固体标题化合物(0.0067g)。

15

LC/MS R_t 2.30 min m/z 480 [MH⁺]

20

实施例 170: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-[4-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)呋喃-2-基甲基]脲



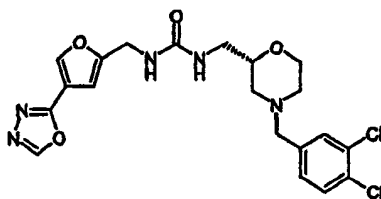
向说明 41 (0.1g)的乙醇(2ml)溶液中加入乙酰亚氨酸乙酯盐酸盐(0.112g)。向所得溶液中加入三乙胺(0.6ml)和活化 4A 分子筛粉末(0.360g)。将所得悬浮液加热至回流达 20 小时。将混合物均匀地加样到磺酸离子交换柱体(10g × 2 Isolute SCX, 用甲醇预处理)上。柱体用

5 甲醇洗脱, 然后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空除去碱性流分中的溶剂。残余物用质谱检测自动化制备色谱进一步纯化, 得到淡黄色固体标题化合物(0.0235g)。

LC/MS R_t 2.18 min m/z 479 [MH⁺]

10 合成方法 L (互变)

实施例 120: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(4-[1,3,4]噁二唑-2-基-咪喃-2-基甲基)脲



向说明 43 (0.120g)的四氢咪喃(3ml)悬浮液中, 加入(甲氧基羰基

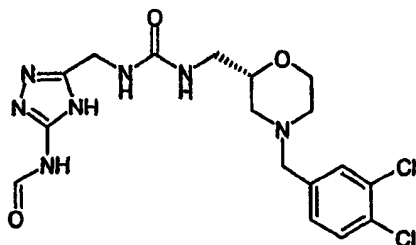
15 氨磺酰)三乙基氢氧化铵(0.140g)。用微波(100W)将悬浮液加热至 120 °C, 持续 5min。将该混合物加样到磺酸离子交换柱(10g, Isolute SCX, 用甲醇预处理)上, 柱体用甲醇洗脱, 之后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空除去碱性流分中的溶剂。所得残余物用质谱检测制备

20 色谱纯化, 得到澄清胶状标题化合物(0.007g)。

LC/MS: R_t 2.18 min m/z 466 [MH⁺].

合成方法 M(互变)

实施例 136: N-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)吗啉-2-基甲基]脲基甲基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)甲酰胺



- 5 将实施例 32 (19mg)在氮气流下溶于乙腈和含 0.05-0.1%甲酸的水的混合物的溶液一起加热，直到除去溶剂。残余物用质谱检测自动化制备色谱纯化，得到白色固体标题化合物(0.0004g)。

LC/MS R_t 2.06 min m/z 442 [MH⁺]

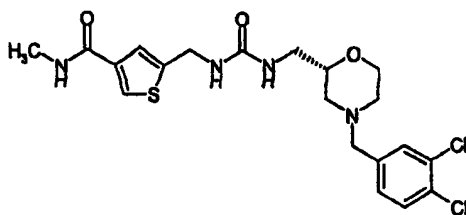
10 合成方法 N

实施例 187 1-[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基甲基]-3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)脲

- 向搅拌的说明 3 (0.025g)的二氯甲烷(1 ml)溶液中加入 4-异氰酸基-3,5-二甲基-异噁唑(0.0188g)。将所得混合物于 22℃搅拌 18 小时，
- 15 随后加入三(2-氨基乙基)胺聚苯乙烯(Argonaut Technologies, 0.04g @ 3.85mmol/g)。继续搅拌 72 小时，随后将混合物倾入到 1 g 固相萃取柱体(Isolute SCX 磺酸)上。柱体用甲醇洗脱，随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空蒸发碱性流分，得到淡黄色固体。该固体用 1g
- 20 硅胶固相萃取柱体(Varian Bondelut)纯化，依次用二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、乙腈和甲醇洗脱，得到白色固体标题化合物 (0.0337g)。

LC/MS: R_t 2.36min, m/z 413 [MH⁺].

实施例 116: 5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基甲基]脲基甲基}-噻吩-3-(N-甲基)甲酰胺



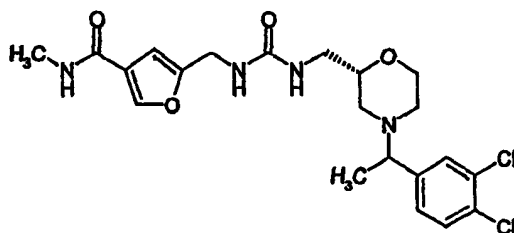
向说明 44 (0.232g)中加入说明 9 (0.662g)和 N,N-二异丙基乙胺 (0.27ml)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液。将所得溶液于 20℃搅拌 18 小时。使混合物在乙酸乙酯(100ml)和 2M 氢氧化钠水溶液(100ml)之间分配。分离各相,有机相用 2M 氢氧化钠水溶液(50ml × 2)和盐水 (50ml × 2)洗涤。有机相中形成凝胶。干燥(MgSO₄)有机相,过滤, MgSO₄ 用甲醇洗涤,以溶解所述凝胶。真空除去溶剂。将残余物加样到磺

10 酸离子交换柱(10g × 4, Isolute SCX, 用甲醇预处理)上,柱体用甲醇洗脱,随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空除去碱性流分中的溶剂。残余物用 biotage (40g)纯化(用氯仿:甲醇(20:1)洗脱),真空除去溶剂,得到标题化合物(0.274g)。

LC/MS R_t 2.31 min, m/z 471 [MH⁺].

15

实施例 117: 5-(3-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯-苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}脲基甲基)呋喃-3-(N-甲基)甲酰胺

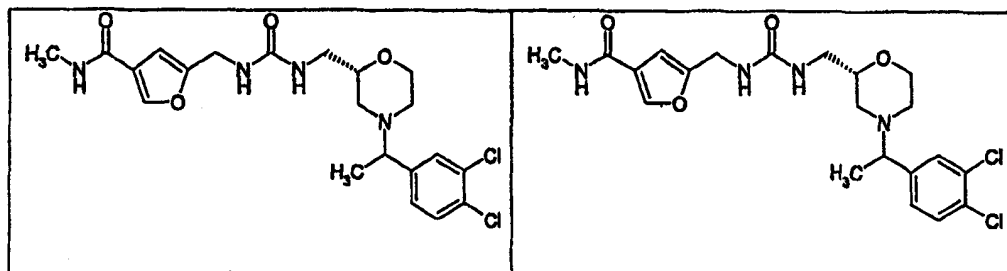


按类似实施例 16 的方法,但使用说明 47 和 {(2S)-4-[1-(3,4-二氯-苄基)-乙基]-吗啉-2-基甲基}氨基甲酸对硝基苯酯(按 WO 02/26723 介绍的方法制备)制备。

20

LC/MS R_t 2.16min m/z 469 [MH⁺]

实施例 118: 5-(3-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯-苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}脲基甲基)咪喃-3-(N-甲基)甲酰胺异构体 1 和实施例 119: 5-(3-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯-苄基)乙基]吗啉-2-基甲基}脲基甲基)咪喃-3-(N-甲基)甲酰胺异构体 2



5

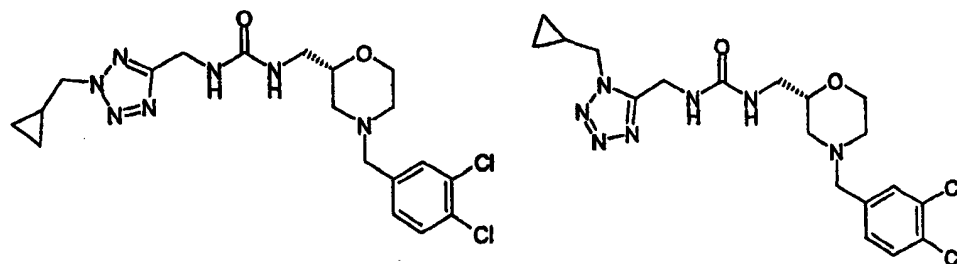
在 Diacel CHIRALPAK AD 柱(0.46cm × 25cm)上, 使用 15%乙醇/庚烷, 流速 1 ml/min, 波长 215nm, 在室温下, 分离出实施例 117 (0.154g)。两种异构体的保留时间分别为 12.8min 和 15.0min。

得到白色固体实施例 118 (0.032g); LC/MS R_t 2.11 min m/z 469 [MH⁺]

10

得到白色固体实施例 119 (0.047g); LC/MS R_t 2.11 min m/z 469 [MH⁺]

实施例 97: 1-(2-环丙基甲基-2H-四唑-5-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基甲基]脲和实施例 98: 1-(1-环丙基甲基-1H-四唑-5-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基甲基]脲



15

实施例 97

实施例 98

向搅拌的实施例 31 (0.063g)的 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)溶液中加入碳酸钾(0.050g), 随后加入(溴甲基)环丙烷(0.0166ml)和碘化钠(0.026g)。将所得混合物于 22℃搅拌 18 小时, 然后于 80℃搅拌 18 小时, 冷却, 将混合物加样到 5g SCX 离子交换柱体(用甲醇预老化)上。柱体用甲醇洗脱, 随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空蒸发第

20

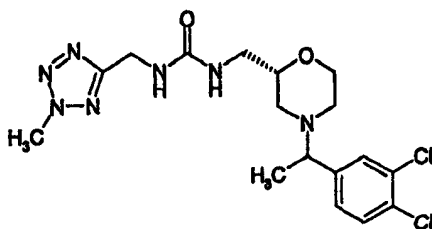
一份氨流分，所得残余物再用 Biotage™快速硅胶色谱纯化(用二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液(100:8:1))洗脱。合并第一个洗脱产物的各流分，真空蒸发溶剂，得到无色玻璃状标题化合物 (实施例 97) (0.0261g)。

LC/MS: $R_t = 2.32\text{min}$, m/z 454 $[\text{MH}^+]$

5 合并第二洗脱产物的各流分，真空蒸发溶剂，得到无色玻璃状标题化合物 (实施例 98) (0.016g)。

LC/MS: $R_t = 2.30\text{min}$, m/z 454 $[\text{MH}^+]$

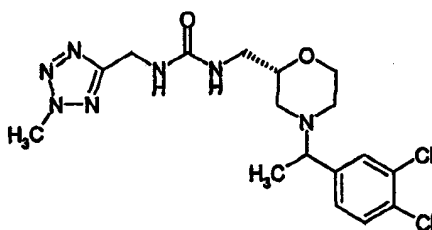
10 实施例 91: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]吗啉-2-基甲基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脒



按类似实施例 16的方法，但用 C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲胺和{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]吗啉-2-基}甲基氨基甲酸对硝基苯酯异构体 I (按 WO 02/26723 介绍的方法制备)制备。

15 LC/MS R_t 2.22 min m/z 428 $[\text{MH}^+]$

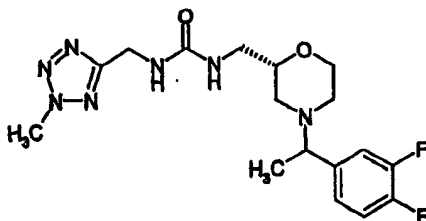
实施例 93: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]吗啉-2-基甲基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脒



20 按类似实施例 16的方法，但用 C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-甲胺和{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]吗啉-2-基}甲基氨基甲酸对硝基苯酯异构体 II (按 WO 02/26723 介绍的方法制备)制备。

LC/MS R_t 2.21 min m/z 428 $[\text{MH}^+]$

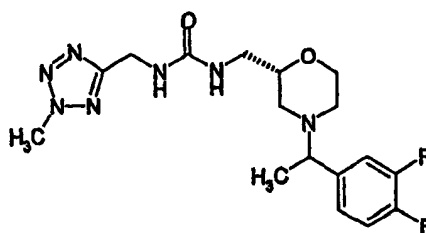
实施例 92: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基甲基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脲



5 按类似实施例 16的方法, 但用 C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲胺和说明 51 制备。

LC/MS R_t 1.94 min m/z 396 [MH⁺]

10 实施例 94: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]吗啉-2-基甲基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脲



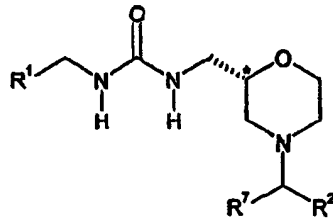
按类似实施例 16的方法, 但用 C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲胺和说明 52 制备。

LC/MS R_t 1.91 min m/z 396 [MH⁺]


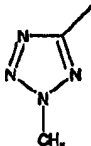
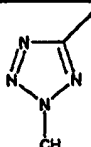
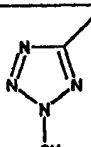
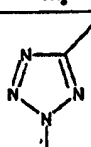
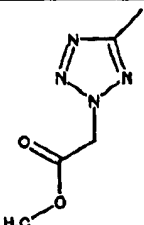
15

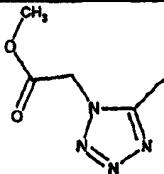
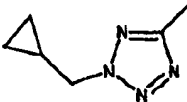
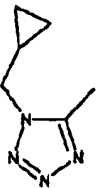
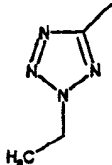
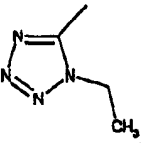
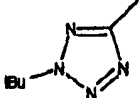
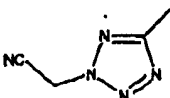
在以下表中描述的其它实施例均按上述方法或类似上述方法制备。

表 1



实施 例编 号	合成 方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位置 的立体 化学	分子量计算 值(以游离 碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量异 构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
1	C		3,4-二-CIPh	H	S	442.352	442
30	C		3,4-二-CIPh	H	S	442.352	442
31	A		3,4-二-CIPh	H	S	400.27	400
51	A		3-Cl,4-FPh	H	S	397.84	398
88	A		3,4-二-CIPh	H	RS	400.27	400
89	A		3,4-二-CIPh	H	RS	414.30	414

实施 例编 号	合成 方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位置 的立体 化学的	分子量计算 值(以游离 碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量异 构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
90	A		3,4-二-FPh	H	S	381.39	382
91	A		3,4-二-ClPh	Me (R 或 S)	S	428.33	428
92	A		3,4-二-FPh	Me (R 或 S)	S	395.42	398
93	A		3,4-二-ClPh	Me (S 或 R)	S	428.33	428
94	A		3,4-二-FPh	Me (S 或 R)	S	395.42	398
95	A+C		3,4-二-ClPh	H	S	472.33	472

实施 例编 号	合成 方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位置 的立体 化学的	分子量计算 值(以游离 碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量异 构体的[M+H] ⁺ (除非 另有说明)
96	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	472.33	472
97	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	454.36	454
98	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	454.36	454
98	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	428.33	428
100	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	428.33	428
101	A+G		3,4-二-CIPh	H	S	456.38	456
104	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	439.31	439

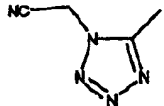

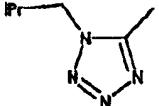
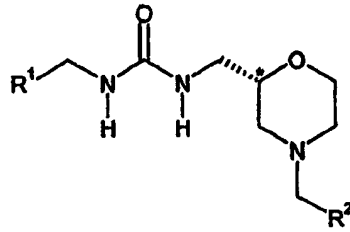
实施例编号	合成方法	R ¹	R ²	R ³	(*)位置的立体化学的	分子量计算值(以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS)最低质量异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
105	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	439.31	439
106	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	456.38	456
107	A+C		3,4-二-CIPh	H	S	456.38	456

表 2



实施 例编 号	合成方法	R ¹	R ²	(*)位置的立体 化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测 值(LC/MS) 最低质量异 构体的 [M+H] ⁺ (除 非另有说明)
2*	A		3,4-二-CIPh	S	399.28	399
3*	A		3,4-二-CIPh	S	413.31	413
4	A		3,4-二-CIPh	S	413.31	413
5	A		3,4-二-CIPh	S	413.31	413
32	A		3,4-二-CIPh	S	414.30	414

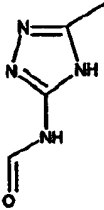
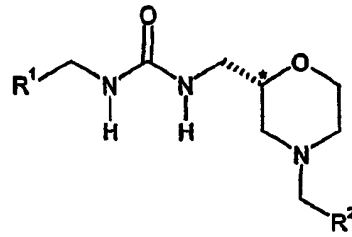
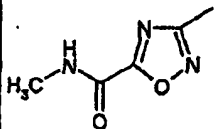
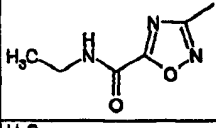
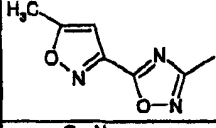
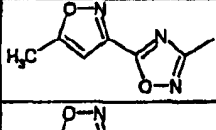
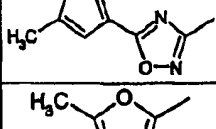
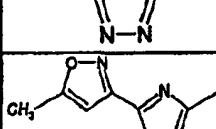
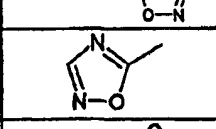
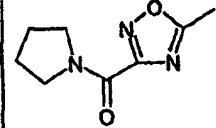

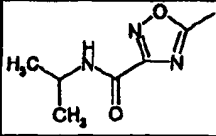
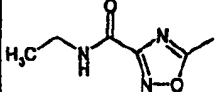
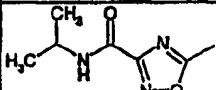
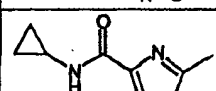
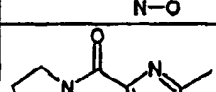
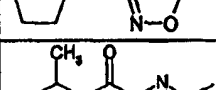
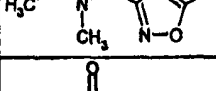
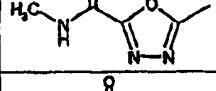
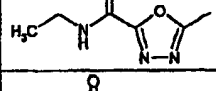
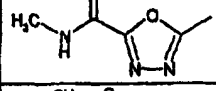
实施 例编 号	合成方法	R ¹	R ²	(*)位置的立体 化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测 值(LC/MS) 最低质量异 构体的 [M+H] ⁺ (除 非另有说明)
136	A+M		3,4-二-CIPh	S	442.31	442

表 3



实施 例编 号	合成方法	R ¹	R ²	(*)位置的立体 化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测 值(LC/MS) 最低质量异 构体的 [M+H] ⁺ (除 非另有说明)
6	A		3,4-二-CIPh	S	414.30	414
7	A		3,4-二-CIPh	S	472.33	472
8	B		3,4-二-CIPh	S	457.32	457
9	B		3,4-二-CIPh	S	471.35	471
10	A		3,4-二-CIPh	S	481.34	481

实施例编号	合成方法	R ¹	R ²	(*)位置的立体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS) 最低质量异构体的 [M+H] ⁺ (除非另有说明)
11	A		3,4-二-CIPh	S	457.32	457
12	A		3,4-二-CIPh	S	471.35	471
13	A		3,4-二-FPh	S	448.43	449
14	A		3-CIPh	S	446.90	447
15	A		4-FPh	S	430.44	431
16	A		3,4-二-CIPh	S	414.30	414
21	A		3-Cl-4-FPh	S	464.89	465
22	A		3,4-二-CIPh	S	400.27	400
23	B		3,4-二-CIPh	S	497.39	497

实施 例编 号	合成方法	R ¹	R ²	(*)位置的立体 化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测 值(LC/MS) 最低质量异 构体的 [M+H] ⁺ (除 非另有说明)
24	B		3,4-二-CIPh	S	485.37	485
25	B		3,4-二-FPh	S	438.44	439
26	B		3,4-二-FPh	S	452.47	453
27	B		3,4-二-FPh	S	450.45	451
28	B		3,4-二-FPh	S	464.48	465
29*	B		3,4-二-FPh	S	466.49	467
35	A		3,4-二-CIPh	S	457.32	457
36	A		3,4-二-CIPh	S	471.35	471
37	A		3,4-二-FPh	S	424.41	425
38*	A		3,4-二-CIPh	S	485.37	485

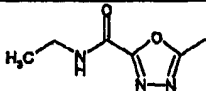
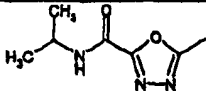
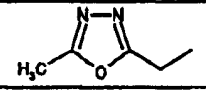
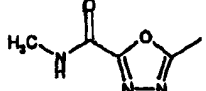
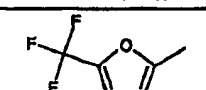
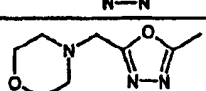
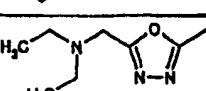
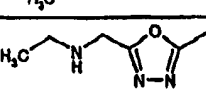
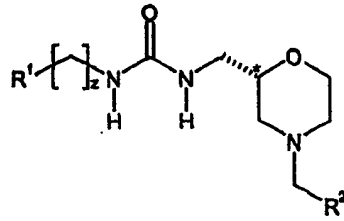
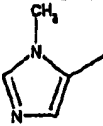
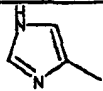
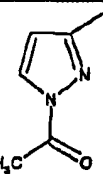
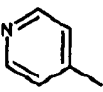
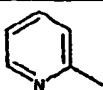
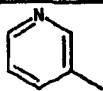
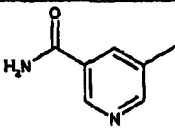
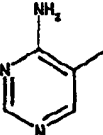
实施例编号	合成方法	R ¹	R ²	(*)位置的立体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS) 最低质量异构体的 [M+H] ⁺ (除非另有说明)
39*	A		3,4-二-FPh	S	438.43	439
40*	A		3,4-二-FPh	S	452.46	453
137	A		3,4-二-C1Ph	S	428.32	428
138	A+B		3,4-二-C1Ph	S	457.32	457
139	A+H		3,4-二-C1Ph	S	468.27	468
140	A+I		3,4-二-C1Ph	S	499.40	499
141	A+I		3,4-二-C1Ph	S	485.42	485
142	A+I		3,4-二-C1Ph	S	457.36	457

表 4



实施 例编 号	合成方法	R ¹	z	R ²	(*)位置的 立体化学	分子量计 算值(以游 离碱计)	分子量实测 值(LC/MS) 最低质量异 构体的 [M+H] ⁺ (除 非另有说明)
17	A		1	3,4-二-CIPh	S	410.31	410
34	A		1	3,4-二-CIPh	S	412.32	412
46	A		1	3,4-二-CIPh	S	412.32	412
47	A		1	3,4-二-CIPh	S	398.30	398
48	A		1	3,4-二-CIPh	S	412.32	412
143	A		1	3,4-二-CIPh	RS	398.30	398

实施 例编 号	合成方法	R ¹	z	R ²	(*)位置的 立体化学	分子量计 算值(以游 离碱计)	分子量实测 值(LC/MS) 最低质量异 构体的 [M+H] ⁺ (除 非另有说明)
144	A		1	3,4-二-CIPh	RS	412.32	412
145	A		2	3,4-二-CIPh	S	412.32	412
146	A+E		1	3,4-二-CIPh	S	440.33	440
147	A		2	3,4-二-CIPh	S	423.35	423
148	A		2	3,4-二-CIPh	S	423.35	423
149	A		2	3,4-二-CIPh	S	423.35	423
150	A		1	3,4-二-CIPh	S	452.34	452
151	A		1	3,4-二-CIPh	RS	425.32	425

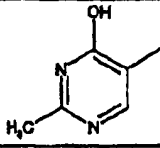
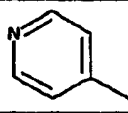
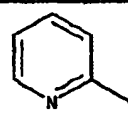
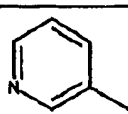
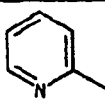
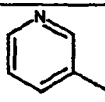
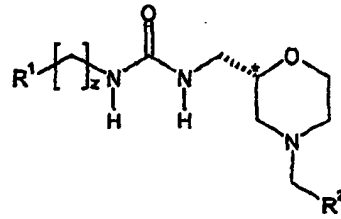
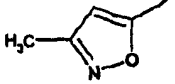
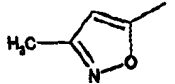
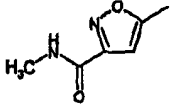
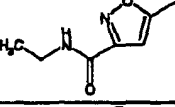
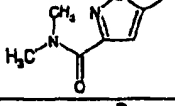
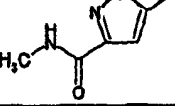
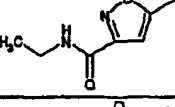
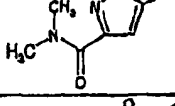
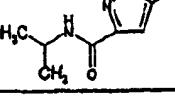
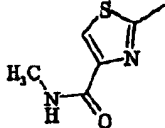
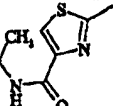
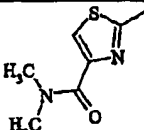
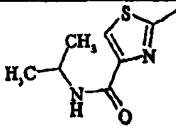
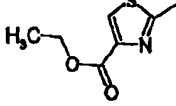
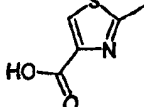
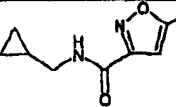
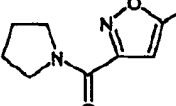
实施例编号	合成方法	R ¹	z	R ²	(*)位置的立体化学	分子量计算值(以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS)最低质量异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
152	A		1	3,4-二-CIPh	RS	440.33	440
189	A (在高温下)		0	3,4-二-CIPh	RS	395.29	395
190	A (在高温下)		0	3,4-二-CIPh	RS	395.29	395
191	A		0	3,4-二-CIPh	RS	395.29	395
192	F		2	3,4-二-CIPh	RS	423.35	423
193	F		2	3,4-二-CIPh	RS	423.35	423

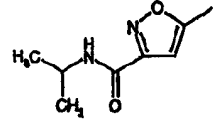
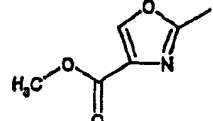
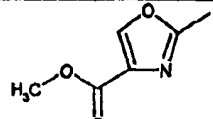
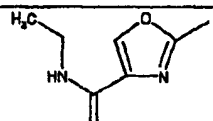
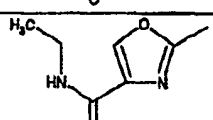
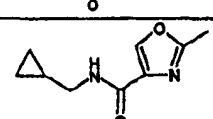
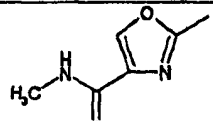
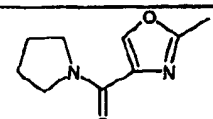
表 5

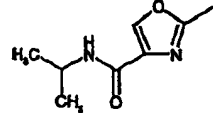
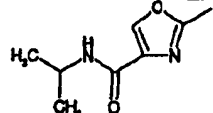
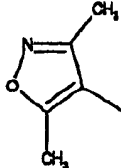
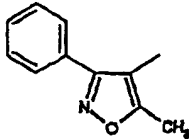


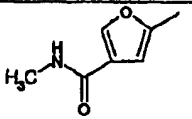
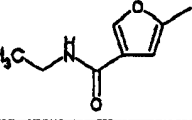
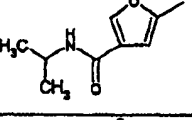
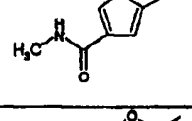
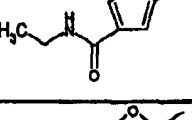
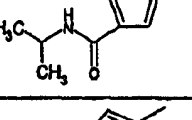
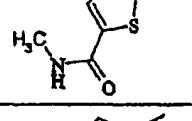
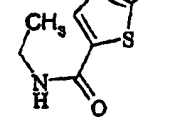
实施 例编 号	合成 方法	R ¹	z	R ²	(*)位 置的 立体 化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量 异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
18	A		1	3,4-二-C1Ph	S	413.31	413
19	A		1	3,4-二-FPh	S	380.40	381
20	A		1	3,4-二-C1Ph	S	413.31	413
33	A		1	3,4-二-FPh	S	380.40	381
49	A		1	3,4-二-FPh	S	438.44	439
50	A		1	3,4-二-C1Ph	S	471.34	471
52	A		1	3-Cl,4-FPh	S	396.85	397

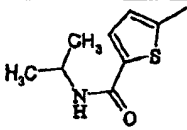
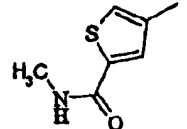
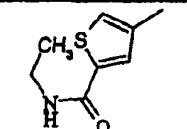
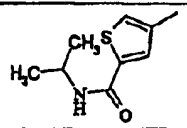
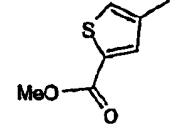
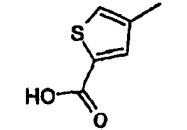
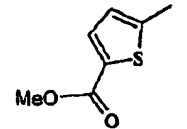
实施 例编 号	合成 方法	R ¹	z	R ²	(*)位 置的 立体 化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量 异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
53	A		1	3-Cl,4-FPh	S	396.85	397
54	A		1	2-氯-噻吩-5基	S	384.89	385
61	A+B		1	3,4-二-CIPh	S	456.33	456
62	A+B		1	3,4-二-CIPh	S	470.36	470
63	A+B		1	3,4-二-CIPh	S	470.36	470
64	A+B		1	3,4-二-FPh	S	423.42	424
65	A+B		1	3,4-二-FPh	S	437.45	438
66	A+B		1	3,4-二-FPh	S	437.45	438
67	A+B		1	3,4-二-FPh	S	451.48	452

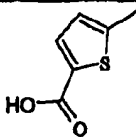
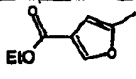
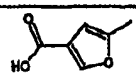
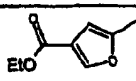
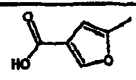
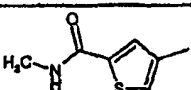
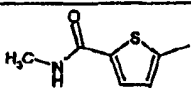
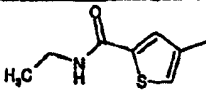
实施 例编 号	合成 方法	R ¹	z	R ²	(*)位 置的 立体 化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量 异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
68	A+D		1	3,4-二-FPh	S	439.48	440
69	A+D		1	3,4-二-FPh	S	453.51	454
70	A+D		1	3,4-二-FPh	S	453.51	454
71	A+D		1	3,4-二-FPh	S	467.54	468
72	A		1	3,4-二-FPh	S	454.50	455
73	A+D		1	3,4-二-FPh	S	426.44	427
153	A+B		1	3,4-二-ClPh	S	496.40	496
154	A+B		1	3,4-二-ClPh	S	496.40	496

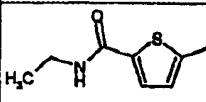
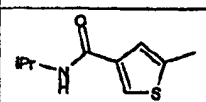
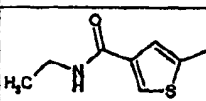
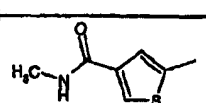
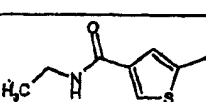
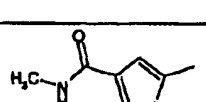
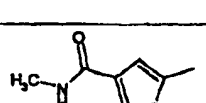
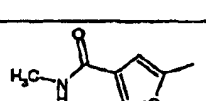
实施例编号	合成方法	R ¹	z	R ²	(*)位置的立体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量 异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
155	A+B		1	3,4-二-CIPh	S	484.39	484
156	A		1	3,4-二-FPh	S	424.41	425
157	A		1	3,4-二-CIPh	S	457.32	457
158	A+B		1	3,4-二-FPh	S	437.45	438
159	A+B		1	3,4-二-CIPh	S	470.36	470
160	A+B		1	3,4-二-FPh	S	483.49	484
161	A+B		1	3,4-二-CIPh	S	456.33	457
162	A+B		1	3,4-二-FPh	S	463.49	464

实施例编号	合成方法	R ¹	z	R ²	(*)位置的立体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量 异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
183	A+B		1	3,4-二-FPh	S	451.48	452
184	A+B		1	3,4-二-CIPh	S	484.39	484
187	N		0	3,4-二-CIPh	RS	413.31	413
188	A		1	3,4-二-CIPh	RS	489.41	489

实施 例编 号	合成 方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位 置的立 体化学	(**)位 置的立 体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值 (LC/MS) 最低质量异构 体的[M+H] ⁺ (除非另有说 明)
55	A+D		3,4-二-C1Ph	H	S	-	456.35	455
56	A+D		3,4-二-C1Ph	H	S	-	469.37	469
57	A+D		3,4-二-C1Ph	H	S	-	483.40	483
58	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	422.43	423
59	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	436.46	437
60	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	450.49	451
74	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	438.52	439
75	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	452.52	453

实施例编号	合成方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位置的立体化学	(**)位置的立体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS) 最低质量异构体的 [M+H] ⁺ (除非另有说明)
76	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	466.54	467
77	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	438.52	439
78	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	452.52	453
79	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	466.54	467
80	A		3,4-二-FPh	H	S	-	439.48	440
81	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	425.45	426
82	A		3,4-二-FPh	H	S	-	439.48	440

实施例编号	合成方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位置的立体化学	(**)位置的立体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS) 最低质量异构体的 [M+H] ⁺ (除非另有说明)
83	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	425.45	426
84	A		3,4-二-ClPh	H	S	-	470.35	470
85	A+D		3,4-二-ClPh	H	S	-	442.30	442
86	A		3,4-二-FPh	H	S	-	437.44	438
87	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	409.39	410
108	A+D		3,4-二-ClPh	H	S	-	471.41	471
109	A+D		3,4-二-ClPh	H	S	-	471.41	471
110	A+D		3,4-二-ClPh	H	S	-	485.44	485

实施 例编 号	合成 方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位 置的立 体化学	(**)位 置的立 体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测 值(LC/MS) 最低质量异 构体的 [M+H] ⁺ (除 非另有说明)
111	A+D		3,4-二-CIPh	H	S	-	485.44	485
112	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	466.55	467
113	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	452.53	453
114	A+D		3,4-二-FPh	H	S	-	438.50	439
115	A+D		3,4-二-CIPh	H	S	-	485.44	485
116	A+D		3,4-二-CIPh	H	S	-	471.41	471
117	A+D		3,4-二-CIPh	Me	S	RS	469.37	469
118	A+D		3,4-二-CIPh	Me	S	R 或 S	469.37	469

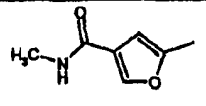
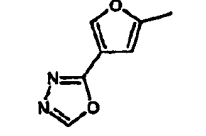
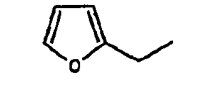
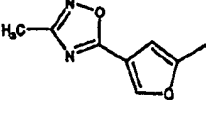
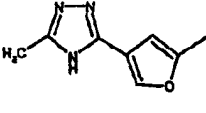
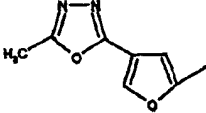
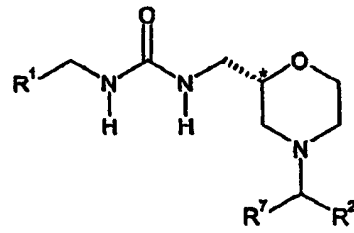
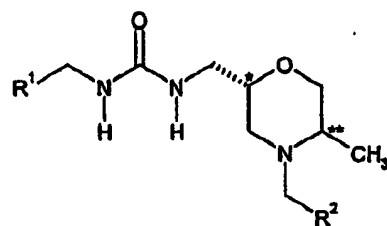
实施例编号	合成方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位置的立体化学	(**)位置的立体化学	分子量计算值 (以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS) 最低质量异构体的 [M+H] ⁺ (除非另有说明)
119	A+D		3,4-二-CIPh	Me	S	S 或 R	469.37	469
120	A+D+L		3,4-二-CIPh	H	S	-	466.33	466
165	F		3,4-二-CIPh	H	RS	-	412.32	412
169	A+J		3,4-二-CIPh	H	S	-	480.35	480
170	A+D+K		3,4-二-CIPh	H	S	-	479.37	479
171	A+D+K		3,4-二-CIPh	H	S	-	480.35	480

表 7



实施例编号	合成方法	R ¹	R ²	R ⁷	(*)位置的立体化学	分子量计算值(以游离碱计)	分子量实测值(LC/MS)最低质量异构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
102	A		3,4-二-FPh	H	S	449.39	450
103	A		3,4-二-ClPh	H	S	482.30	482
185	F		3,4-二-ClPh	H	RS	488.42	488
186	F		3,4-二-ClPh	H	RS	412.32	412

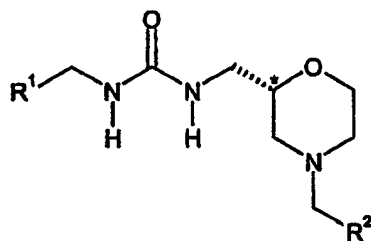
表 8



实施 例编 号	合成 方法	R ¹	R ²	(*)位置 的立体 化学	(**)位置 的立体化 学	分子量计算 值(以游离 碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量异 构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
181	A		3,4-二-C1Ph	R	R	469.37	469
182	A		3,4-二-C1Ph	S	R	469.37	469

5

表 9



实施 例编 号	合成 方法	R ¹	R ²	(*)位置 的立体 化学	分子量计算 值(以游离 碱计)	分子量实测值 (LC/MS)最低质量异 构体的[M+H] ⁺ (除非另有说明)
183	F		3,4-二-C1Ph	RS	462.38	462
184	A		3,4-二-C1Ph	RS	448.36	448

5

在实施例表 1-9 中，要注意的是实施例 2、3、20、29、38、39、40、138、139 和 189 为甲酸盐，实施例 41 和 85 为三乙胺盐。