

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01814214.1

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1307157C

[22] 申请日 2001.6.14 [21] 申请号 01814214.1

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 20 [33] SE [31] 0002331 - 7

[32] 2000. 12. 5 [33] SE [31] 0004480 - 0

[86] 国际申请 PCT/SE2001/001377 2001. 6. 14

[87] 国际公布 WO2001/098273 英 2001. 12. 27

[85] 进入国家阶段日期 2003. 2. 14

[73] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 T·埃里克森 T·克林格斯特德特
T·马斯西

[56] 参考文献

WO9925686A 1999. 5. 27

审查员 李 捷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

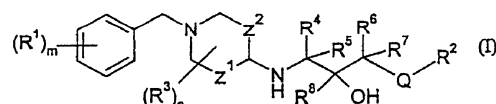
权利要求书 8 页 说明书 43 页

[54] 发明名称

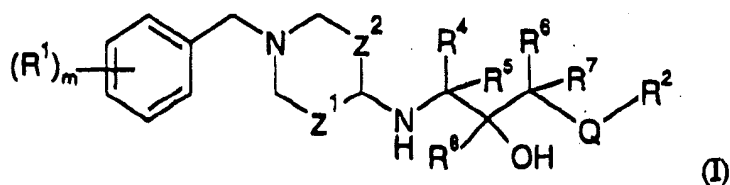
化合物

[57] 摘要

本发明提供以下通式(I)化合物, 其中 m、n、Q、Z¹、Z²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸见说明书定义; 本发明还涉及所述化合物的制备方法、其药用组合物及其治疗用途。



1. 一种以下通式化合物或其药学上可接受的盐:



5 其中

m 为 0、1、2 或 3;

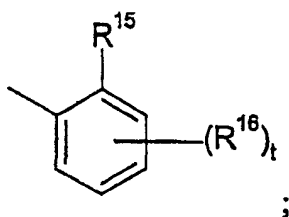
各 R^1 独立为卤素、 C_1 - C_6 烷基、氰基、硝基、羟基、或 C_1 - C_6 烷氧基;

Z^1 为化学键或基团 CH_2 ;

10 Z^2 为化学键或基团 CH_2 , 前提是 Z^1 和 Z^2 不同时为化学键;

Q 为氧;

R^2 为基团



R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为氢原子或 C_1 - C_6 烷基;

15 R^8 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基;

R^{15} 为 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 或 $-NHC(O)R^{20}$;

t 为 0、1、2 或 3;

各 R^{16} 独立为卤素、氰基、羧基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 C_1 - C_6 烷基;

20 R^{17} 和 R^{18} 各自独立为氢原子或 C_1 - C_6 烷基;

R^{20} 为基团 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基或包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和 5 元杂环环系, 其中每

个基团可以任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：羟基、卤素、C₁-C₆烷基和 C₁-C₆烷氧基。

2. 根据权利要求1的化合物，其中各 R¹⁶ 独立为卤素、氰基、羧基、羟基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基或 C₁-C₆卤代烷氧基。

5 3. 根据权利要求1或2的化合物，其中 m 为1或2。

4. 根据权利要求1或2的化合物，其中每个 R¹ 为氟、氯或溴。

5. 根据权利要求1或2的化合物，其中 R¹⁵ 为基团-NHC(O)R²⁰。

6. 根据权利要求5的化合物，其中在 R²⁰ 中包含1-4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的饱和或不饱和5元杂环环系为吡咯烷基、吡唑基、噻唑烷基、噻吩基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、三唑基或四唑基。

7. 根据权利要求1的化合物，其中每个 R¹⁶ 独立为氟、氯或溴、氰基、羟基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基或 C₁-C₄烷基。

8. 权利要求1定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，它选自：

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)哌啶基]氨基}羟基丙氧基)苯基]乙酰胺，

N-[5-氯-2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苯基]乙酰胺；

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苯基]乙酰胺，

N-[4-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)[1,1'-联苯基]-3-基]乙酰胺，

N-[3-乙酰基-2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苯基]乙酰胺，

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-氟苯基]乙酰胺，

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氟苯基]乙酰胺，

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氰基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-羟基丙氧基)苄基]异丁酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]-2,2-二甲基-丙酰胺,

N-[5-氯-2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-氟苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氰基苄基]乙酰胺,

N-(2-{[(2S)-3-({-[4-氯苄基]甲基)-4-哌啶基}氨基)-2-羟基丙基]氧基}苄基)乙酰胺二(三氟醋酸盐),

N-(2-{(2R)-3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-(2-{[3-({1-[4-氯苄基]甲基)-4-哌啶基}氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}苄基)乙酰胺,

N-(2-{(2S)-3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-{2-(((2S)-3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙基)氧基)苄基}乙酰胺,

N-{2-[[[(2S)-3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苄基}乙酰胺,

N-{4-氟-2-[[[(2S)-3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]苯基}乙酰胺,

N-{2-[[[(2S)-3-{[(3S)-1-(4-氟苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苄基}乙酰胺,

N-{2-[[[(2S)-3-{[(3R)-1-(4-氟苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苄基}乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-氟苄基]乙酰胺,

N-[4-氟-2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苯基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苯基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[(3S)-1-(4-氟苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-氟苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-溴苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-溴苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲氧基苯基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-6-氟苯基]乙酰胺,

N-[2-氟-6-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苯基]乙酰胺,

2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)-N-甲基苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-6-甲基-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-6-甲基-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

2-{3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-酰胺,

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(3-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-酰胺,

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-酰胺,

N-(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

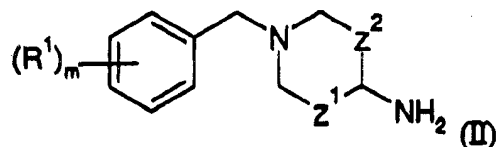
N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺。

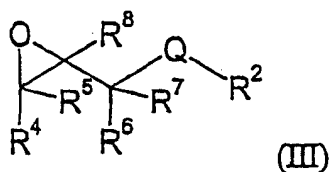
9. 一种制备权利要求 1 定义的式(I)化合物的方法, 该方法包括:

(a) 使以下通式化合物



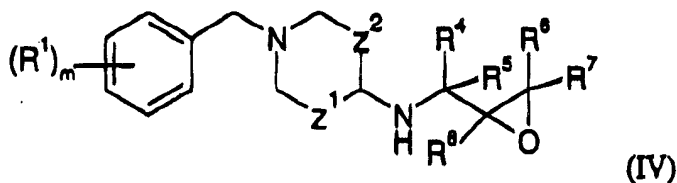
其中 m 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 同权利要求 1 的式(I)中定义,

5 与以下通式化合物反应



其中 Q 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 同权利要求 1 的式(I)中定义; 或者

(b) 使以下通式化合物



10 其中 m 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 同权利要求 1 的式(I)中定义,

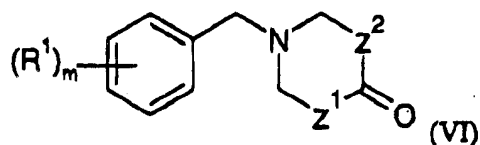
与以下通式化合物反应



其中 L^1 为氢原子或离去基团, Q 和 R^2 同权利要求 1 的式(I)中定义; 或

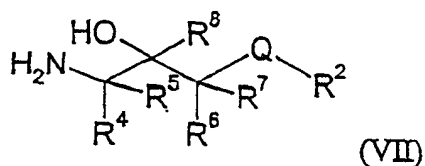
15 者

(c) 使以下通式化合物



其中 m 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 同权利要求 1 的式(I)中定义,

与以下通式化合物反应



其中 Q、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 同权利要求 1 的式(I)中定义；

在(a)、(b)或(c)之后任选使式(I)化合物转化为其它式(I)化合物和/或形成

5 式(I)化合物药学上可接受的盐。

10. 一种药用组合物,它包含权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

11. 一种制备权利要求 10 要求保护的药用组合物的方法,该方法
10 包括使权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合。

12. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗的药物中的用途。

13. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接
15 受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗其中调节趋化因子受体活性是有益的人类疾病或病症。

14. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗类风湿性关节炎。

15. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接
20 受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗慢性阻塞性肺病。

16. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗哮喘。

17. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗多发性硬化。

化合物

5 本发明涉及新的化合物、其制备方法、包含所述化合物的药用组合物及其治疗用途。

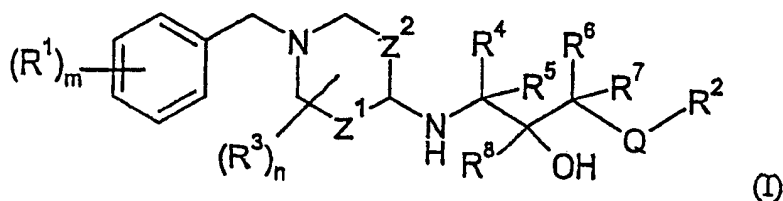
 趋化因子在各种疾病及病症的免疫及炎症反应中具有重要作用，包括哮喘和变应性疾病以及自身免疫性疾病，例如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化。这些小分泌分子是数量不断增加的 8-14kDa
10 蛋白超家族，其特征为保守的四半胱氨酸基元。该趋化因子超家族根据特征结构基元分为 2 大类，即 Cys-X-Cys (C-X-C) 和 Cys-Cys (C-C) 家族。其区别在于邻近 NH 的 1 对半胱氨酸残基之间的 1 个插入氨基酸以及序列相似性。

 C-X-C 趋化因子包括几种有效的中性粒细胞化学引诱物和激活剂，例如白介素-8 (IL-8) 和中性粒细胞激活肽 2 (NAP-2)。
15

 C-C 趋化因子包括单核细胞和淋巴细胞(中性粒细胞除外)的有效化学引诱物，例如人类单核细胞趋化蛋白 1-3 (MCP-1、MCP-2 和 MCP-3)、RANTES (活化调节，正常 T 细胞表达及分泌)、eotaxin 和巨噬细胞炎症蛋白 1 α 和 1 β (MIP-1 α 和 MIP-1 β)。

20 研究证实趋化因子作用由 G 蛋白偶联受体亚家族介导，其中包括以下受体：CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3 和 CXCR4。这些受体为药物开发的良好靶子，因为调节这些受体的药物可用于治疗各种病症及疾病，例如上述疾病。

25 因此，本发明提供以下通式化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中

m 为 0、1、2 或 3;

5 各 R¹ 独立为卤素、氰基、硝基、羧基、羟基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、-NR⁹R¹⁰、C₃-C₆ 环烷基氨基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羰基氨基、氨磺酰基(-SO₂NH₂)、C₁-C₆ 烷基磺酰基、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹³C(O)-(NH)_pR¹⁴、苯基或任选被羧基或 C₁-C₆ 烷氧基羰基取代的 C₁-C₆ 烷基;

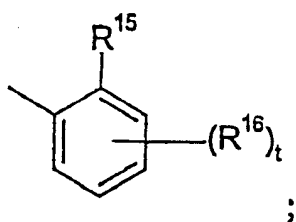
10 p 为 0 或 1;

Z¹ 为化学键或基团(CH₂)_q, 其中 q 为 1 或 2;

Z² 为化学键或基团 CH₂, 前提是 Z¹ 和 Z² 不同时为化学键;

Q 为氧或硫原子或基团 CH₂ 或 NH;

R² 为基团



15

n 为 0、1 或 2;

各 R³ 独立为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、-CH₂OH 或羧基;

20 R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立为氢原子或 C₁-C₆ 烷基, 或者 R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 一起为 C₁-C₄ 亚烷基链, 它们与其连接的两个碳原子形成 4-至 7-元饱和碳环, 或者 R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立为氢原子, 而 R⁴ 和 R⁸ 与它们连接的碳原子一起形成 5-至 6-元饱和碳环;

R^8 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基或者与以上定义的 R^4 与连接;

R^9 和 R^{10} 各自独立为氢原子或 C_1 - C_6 烷基, 或者 R^9 和 R^{10} 与其连接的氮原子一起形成 4-至 7-元饱和杂环;

5 R^{11} 和 R^{12} 各自独立为氢原子或任选被 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

R^{13} 为氢原子或 C_1 - C_6 烷基;

R^{14} 为氢原子或任选被羧基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

10 R^{15} 为羧基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基或基团 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OCH_2C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)OR^{19}$ 或 $-NHC(O)R^{20}$;

t 为 0、1、2 或 3;

15 各 R^{16} 独立为卤素、氰基、硝基、羧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 C_3 - C_6 环烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、氨磺酰基($-SO_2NH_2$)、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 $-C(O)NR^{23}R^{24}$ 、 $-NR^{25}C(O)-(NH)_vR^{26}$ 、苯基或任选被羧基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

20 R^{17} 和 R^{18} 各自独立为氢原子或任选被羧基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基, 或者 R^{17} 和 R^{18} 与其连接的氮原子一起形成 4-至 7-元饱和杂环;

R^{19} 为氢原子或任选被羧基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

25 R^{20} 为基团 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_3 - C_6 环烷基、金刚烷基、 C_5 - C_6 环烯基、苯基或包含至少 1 个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和 5-至 10-元杂环环系, 其中每个基团可以任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 硝基、羟基、氧代基、卤素、羧基、 C_1 - C_6

烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、苯基和 $-NHC(O)-R^{27}$;

R^{21} 和 R^{22} 各自独立为氢原子或 C_1 - C_6 烷基, 或者 R^{21} 和 R^{22} 与其连接的氮原子一起形成 4-至 7-元饱和杂环;

5 R^{23} 和 R^{24} 各自独立为氢原子或任选被 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

v 为 0 或 1;

R^{25} 为氢原子或 C_1 - C_6 烷基;

R^{26} 为氢原子或任选被羰基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基;

10 R^{27} 为 C_1 - C_6 烷基、氨基($-NH_2$)或苯基。

本发明中, 烷基取代基或取代基中的烷基部分可以为直链或支链。当 R^9 和 R^{10} (或 R^{17} 和 R^{18} , 或 R^{21} 和 R^{22}) 为饱和杂环, 应当理解存在的唯一杂原子是与 R^9 和 R^{10} (或 R^{17} 和 R^{18} , 或 R^{21} 和 R^{22}) 连接的氮原子。在 R^{20} 的定义中, 应当注意的是饱和或不饱和 5-元至 10-元杂环环系可以为脂肪族或芳族环系。

整数 m 优选 1 或 2。

各 R^1 独立为卤素(例如氯、氟、溴或碘)、氰基、硝基、羰基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基(环丙基、环丁基、环戊基或环己基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或正丁氧基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基羰基(例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)卤代烷基(例如三氟甲基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)卤代烷氧基(例如三氟甲氧基)、 $-NR^9R^{10}$ 、 C_3 - C_6 环烷基氨基(例如环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基或环己基氨基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷硫基(例如甲硫基或乙硫基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基羰基氨基(例如甲基羰基氨基或乙基羰基氨基)、氨基磺酰基、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基磺酰基(例如甲基磺酰基、乙

基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、正戊基磺酰基或正己基磺酰基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})-(\text{NH})_p\text{R}^{14}$ 、苯基、或任选被羧基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基羰基(例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基(例如甲基、乙基、正丙基、
5 异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

最优选各 R^1 独立为卤素(尤其是氯或氟)、氰基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基(尤其是甲氧基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基(尤其是甲基羰基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基氨基(尤其是甲基羰基氨基)。各 R^1 尤其为卤素原子。

Q 优选为氧原子。

10 各 R^3 独立为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基羰基(例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或羧基基团。优选 R^3 为甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或羧基基团。

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为氢原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基(例如
15 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)，或 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 一起为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基链与它们连接的两个碳原子一起构成 4-至 7-元饱和碳环(例如环己基或优选环戊基)，或 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为氢原子，而 R^4 和 R^8 一起与它们所连接的碳原子构成 5-至 6-元饱和碳环(优选环戊基)。

20 R^8 为氢原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)或与以上定义的 R^4 连接。

R^9 和 R^{10} 各自独立为氢原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基基团(例如
25 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)，或 R^9 和 R^{10} 一起与它们所连接的氮原子构成 4-元至 7-元饱和杂环(优选吡咯烷基或哌啶基)。

R^{11} 和 R^{12} 各自独立为氢原子或任选被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基羰基取代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙

基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

R^{13} 为氢原子或 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

5 R^{14} 为氢原子、或任选被羧基、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基或 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 烷基(优选 C_1 - C_4)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

10 R^{15} 为羧基、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或正丁氧基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基羰基(例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基、优选 C_1 - C_4 烷氧基羰基 C_1 - C_4 烷基(例如甲氧基羰基甲基或甲氧基羰基乙基)、或者以下基团：
15 $NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OCH_2C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)OR^{19}$ 或 $-NHC(O)R^{20}$ 。

优选 R^{15} 为 C_1 - C_4 烷氧基(尤其是甲氧基)、 C_1 - C_4 烷基羰基(尤其是甲基羰基或乙基羰基)、 C_1 - C_4 烷氧基羰基 C_1 - C_4 烷基(尤其是甲氧基羰基甲基或甲氧基羰基乙基)、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 、或尤其为 $-NHC(O)R^{20}$ 。

20 各 R^{16} 独立为卤素(例如氯、氟、溴或碘)、氰基、硝基、羧基、羟基、 C_3 - C_6 环烷基(环丙基、环丁基、环戊基或环己基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或正丁氧基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基羰基(例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)卤代烷基(例如三氟甲基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)卤代烷氧基(例如三氟甲氧基)、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 C_3 - C_6 环烷基氨基(例如环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基或环己基氨基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷硫基(例如甲硫基或乙硫基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)、
25

C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷基羰基氨基(例如甲基羰基氨基或乙基羰基氨基)、氨磺酰基、C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷基磺酰基(例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、正戊基磺酰基或正己基磺酰基)、-C(O)NR²³R²⁴、-NR²⁵C(O)-(NH)_vR²⁶、苯基、
5 或任选被羰基或 C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷氧基羰基(例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)取代的 C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

优选各 R¹⁶ 独立为卤素(尤其是氯或氟)、氰基、C₁-C₄ 烷氧基(尤其是甲氧基)、C₁-C₄ 烷氧基羰基(尤其是甲氧基羰基)、C₁-C₄ 卤代烷基
10 (尤其是三氟甲基)、C₁-C₄ 烷基羰基(尤其是甲基羰基)、苯基或 C₁-C₄ 烷基(例如甲基或叔丁基)。

R¹⁷ 和 R¹⁸ 各自独立为氢原子或任选被羰基、更优选被 C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷氧基羰基、尤其是甲氧基羰基取代的 C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)，或者 R¹⁷ 和 R¹⁸ 一起与它们所连接的氮原子构成 4-至 7-元饱和杂环(优选吡咯烷基或哌啶基)。
15

R¹⁹ 为氢原子或任选被羰基、更优选被 C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷氧基羰基、尤其是甲氧基羰基取代的 C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。
20

R²⁰ 为以下基团：C₁-C₆(优选 C₁-C₅)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、C₂-C₆(优选 C₂-C₄)链烯基、C₃-C₆ 环烷基(环丙基、环丁基、环戊基或环己基)、金刚烷基、C₅-C₆ 环烯基、苯基或包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子(例如 1、2、3 或 4 个杂原子)的饱和或不饱和 5-至 10-元杂环系，以上各基团可以任选被一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)独立选自以下的取代基取代：硝基、羟基、氧代基、卤素(例如氟、氯、溴或碘)、羰基、C₁-C₆(优选 C₁-C₄)烷基(例如甲基、乙基、正丙基、
25

5 异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或正丁氧基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷硫基(例如甲硫基或乙硫基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基羰基(例如甲氧基羰基或乙氧基羰基)、苯基和-NHC(O)- R^{27} 。

10 饱和或不饱和 5-至 10-元杂环环系可以为单环或多环(例如双环)并可以包含最多 4 个独立选自氮、氧和硫的杂原子。可以使用的环系实例包括吡咯烷基、哌啶基、吡唑基、噻唑烷基、噻吩基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基和吡啶基。

15 R^{21} 和 R^{22} 各自独立为氢原子或 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基), 或者 R^{21} 和 R^{22} 一起与它们所连接的氮原子构成 4-至 7-元饱和杂环(优选吡咯烷基或哌啶基)。

R^{23} 和 R^{24} 各自独立为氢原子或任选被 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基羰基取代基取代的 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

20 R^{25} 为氢原子或 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

R^{26} 为氢原子、或者任选被羰基、 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基或 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷氧基羰基取代的 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

25 R^{27} 为 C_1 - C_6 (优选 C_1 - C_4)烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、氨基或苯基基团。

本发明的优选化合物包括:

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)哌啶基]氨基}羟基丙氧基)苄基]乙酰胺,

N-[5-氯-2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺;

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苄基]乙酰胺,

N-[4-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)[1,1'-联苄基]-3-基]乙酰胺,

N-[3-乙酰基-2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-氟苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氟苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氟基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-羟基丙氧基)苄基]异丁酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]-2,2-二甲基-丙酰胺,

N-[5-氯-2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-氟苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氟苄基]乙酰胺,

N-(2-{[(2S)-3-({-[4-氯苄基]甲基)-4-哌啶基}氨基)-2-羟基丙基]氧基}苄基)乙酰胺二(三氟乙酸盐),

N-(2-{(2R)-3-[1-(4-氯苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-(2-{[3-({1-[4-氯苄基]甲基)-4-哌啶基}氨基)-2-羟基-2-甲基丙基]氧基}苄基)乙酰胺,

N-(2-{(2S)-3-[1-(4-氯苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基丙氧基}-苄基)-乙酰胺,

N-{2-[[[(2S)-3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]苄基]乙酰胺},

N-{2-[[[(2S)-3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苄基]乙酰胺},

N-{4-氟-2-[[[(2S)-3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]苄基]乙酰胺},

N-{2-[[[(2S)-3-{[(3S)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苄基]乙酰胺},

N-{2-[[[(2S)-3-{[(3R)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苄基]乙酰胺},

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-氟苄基]乙酰胺,

N-[4-氟-2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[(3S)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-溴苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-溴苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲氧基苄基]乙酰胺,

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-6-氟苄基]乙酰胺,

N-[2-氟-6-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺,

2-(3-([1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-N-甲基苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-苯甲酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-6-甲基-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-6-甲基-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

2-{3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺,

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-酰胺,

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(3-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-酰胺,

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(3-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-酰胺,

N-(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

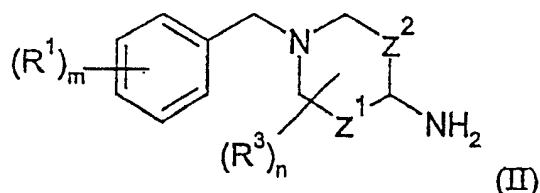
N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺,

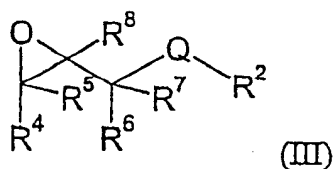
N-(2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺。

本发明还提供制备以上定义的式(I)化合物的方法, 该方法包括:

(a) 使以下通式化合物

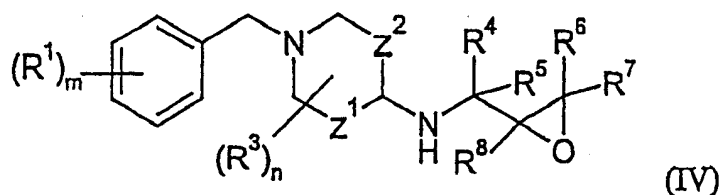


5 其中 m、n、Z¹、Z²、R¹ 和 R³ 同式(I)定义, 与以下通式化合物反应



其中 Q、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 同式(I)定义; 或者

(b) 使以下通式化合物

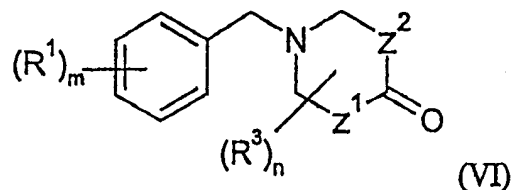


5 其中 m 、 n 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 同式(I)定义, 与以下通式化合物反应



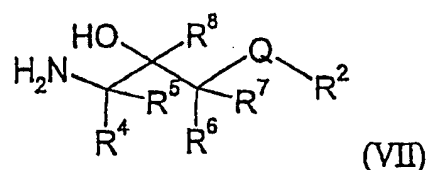
其中 L^1 为氢原子或离去基团(例如当 Q 为 CH_2 时为 Li), Q 和 R^2 同式(I)定义; 或者

(c) 使以下通式化合物



10

其中 m 、 n 、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 和 R^3 同式(I)定义, 与以下通式化合物反应



15

其中 Q 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 同式(I)定义;

在(a)、(b)或(c)之后任选使式(I)化合物转化为其它式(I)化合物和/或形成式(I)化合物药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明方法可以方便地在溶剂中进行, 例如有机溶剂, 例如醇类(如甲醇或乙醇)、烃类(如甲苯)或乙腈, 反应温度例如 15°C 或 15°C 以上, 例如 $20-120^\circ\text{C}$ 温度范围。

式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)和(VII)化合物可市售获得,是文献中众所周知的,或者可使用已知技术很容易地制得。

式(I)化合物还可以利用标准方法转化为其它式(I)化合物。例如, R¹⁵ 为-NHC(O)CH₃ 的式(I)化合物利用存在盐酸下的水解反应能够转
5 化成 R¹⁵ 为-NH₂ 的式(I)化合物。

本领域熟练技术人员应该知道的是,在本发明方法中起始试剂或中间体化合物的某些官能团如羟基或氨基可能需要用保护基团保护。因此,制备式(I)化合物可能涉及在合适阶段去除一个或多个保护基团。

10 官能团的保护及去保护见 ‘Protective Groups in Organic Chemistry’, J.W.F. McOmie 编著, Plenum Press (1973); ‘Protective Groups in Organic Synthesis’, 第二版, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)。

以上式(I)化合物可以转化为其药学上可接受的盐或溶剂化物, 15 优选酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、醋酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

式(I)化合物可以立体异构体存在。应该知道,本发明包括式(I)化合物的所有几何异构体和旋光异构体及其混合物(包括外消旋化合物)的用途。互变异构体及其混合物的用途也构成本发明的一个方面。
20 优选的旋光异构体为(S)-对映异构体。

式(I)化合物具有药物活性、尤其是趋化因子受体(特别是 MIP-1 α 趋化因子受体)活性调节剂的活性,因此它可用于治疗自身免疫性疾病、炎症、增殖和高度增殖性疾病以及免疫性疾病,包括移植器官
25 或组织排斥和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。

上述病症实例有:

(1) (呼吸道)呼吸道疾病包括慢性阻塞性肺病(COPD), 例如不可逆性 COPD; 哮喘, 例如支气管哮喘、变应性哮喘、内因性哮喘、外

因性哮喘和尘埃性哮喘，尤其是慢性或慢性顽固性哮喘(例如迟发性哮喘(late asthma)和呼吸道高敏性)；支气管炎；急性鼻炎、变应性鼻炎、萎缩性鼻炎及慢性鼻炎(包括干酪性鼻炎)、肥厚性鼻炎、脓性鼻炎、干性鼻炎和药物性鼻炎；膜性鼻炎，包括格鲁布性鼻炎、纤维蛋白性鼻炎和假膜性鼻炎以及癰病性鼻炎；季节性鼻炎，包括神经性鼻炎(枯草热)和血管舒缩性鼻炎；肉状瘤病、农民肺和相关疾病、纤维化肺和特发性间质性肺炎；

(2) (骨和关节)类风湿性关节炎、血清阴性脊椎关节病(包括关节僵硬性脊椎炎、牛皮癣性关节炎和 Reiter 氏病)、Behcet 氏病、Sjogren 氏综合征和全身性硬化；

(3) (皮肤)牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎和其它湿疹性皮炎、皮脂溢性皮炎、扁平苔癣、天疱疮、大疱天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性皮肤病(angiodermas)、结节性脉管炎、红斑、皮肤嗜曙红细胞增多症、眼色素层炎、斑秃和春季结膜炎；

(4) (胃肠道)腹腔疾病、直肠炎、嗜曙红细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、Crohn 氏病、溃疡性结肠炎、肠道作用以外的食物相关性过敏，例如偏头痛、鼻炎和湿疹；

(5) (其它组织及系统性疾病)多发性硬化、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、狼疮性红斑、系统性狼疮、红皮病、桥本氏甲状腺炎、重症肌无力、I 型糖尿病、肾病综合征、嗜曙红细胞增多性筋膜炎、超 IgE 综合征、瘤型麻风、恶性皮肤网状细胞增多综合征和特发性血小板减少性紫癜；

(6) (同种移植排斥) 例如急性及慢性肾脏、心脏、肝脏、肺、骨髓、皮肤及角膜移植排斥反应；以及慢性移植物抗宿主病；

(7) 癌症、尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)和鳞癌；

(8) 血管形成与趋化因子水平升高的疾病(例如 NSCLC)；

(9) 囊性纤维化，中风，心脏、脑、四肢再灌注损伤，脓毒病。

因此，本发明提供用于治疗的上文定义的式(I)化合物、或其药

学上可接受的盐或溶剂化物。

再一方面，本发明提供上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗的药物中的用途。

5 在本发明中，术语“治疗”也包括“预防”，除非存在与此相反的具体说明。术语“治疗(的)”和“治疗(地)”应该作相应的理解。

本发明还提供治疗炎性疾病患者或风险患者的炎性疾病的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

10 本发明还提供治疗呼吸道疾病患者或风险患者的呼吸道疾病的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

当然，对于上述治疗用途，用药剂量根据所用化合物、给药方式、所需要的治疗和所适用的疾病而不同。式(I)化合物的日剂量可以为 0.001 mg/kg-30 mg/kg。

15 可以使用式(I)化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物本身，但是一般用药形式为药用组合物，其中包含式(I)化合物/盐/溶剂化物(活性成分)和药学可接受的佐剂、稀释剂或载体。根据给药方式，药用组合物优选包含 0.05-99%w(重量百分比)活性成分，更优选 0.05-80%w，进一步优选 0.10-70%w，甚至更优选 0.10-50%w，所有重量
20 百分比均以总组合物为基础。

本发明还提供一种组合物，其包含上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

25 本发明还提供制备本发明药用组合物的方法，该方法包括混合上文定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

药用组合物可以局部用药，例如肺和/或呼吸道或皮肤局部用药，药用组合物可为溶液剂、混悬剂、七氟烷气雾剂和干粉制剂；或

者全身用药，例如口服给药，组合物形式可为片剂、胶囊剂、糖浆、粉剂或颗粒剂，或者胃肠外给药，药物形式可为溶液剂或混悬剂，或者皮下给药或者栓剂直肠给药，或者透皮给药。

5 现在参考下列说明性实施例进一步阐释本发明，其中 ^1H NMR 光谱用 Varian Unity Inova 400 记录。氯仿- d 的中心溶剂峰(δ_{H} 7.27 ppm) 用作内标。低分辨质谱和准确质谱测定用 Hewlett-Packard 1100 LC-MS 系统(配备有 APCI/ESI 离子化室)记录。所有溶剂和购买的试剂均为实验室级别，而且原样使用。用于化合物的术语用 ACD/IUPAC Name Pro 获得。

10

实施例 1-16

原料: 1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶胺

i) 4-哌啶基氨基甲酸叔丁酯

15 将二碳酸二叔丁酯(11.6g, 53.16mmol)加入 1-苄基-4-哌啶胺(13.10 g, 68.84mmol)的二氯甲烷(100ml)和三乙胺(2ml)溶液，溶液在室温下搅拌 2 小时。将水加入溶液，分出有机层，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。所得残余物溶于乙醇。将氢氧化钡 20% (500 mg)加入溶液，混合物在 50psig 氢气氛下氢化(parr 装置)48 小时。将混合物用硅藻土垫过滤。固体用两份热乙醇洗涤，真空浓缩获得 8.85g 产物。

20

APCI-MS: m/z 201 [MH^+]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.97-3.39(1H, M), 3(2H, M), 2.55-2.62(2H, M), 1.8-1.84(2H, dd), 1.42(9H, s), 1.27-1.37(2H, m)

25

ii) 1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶胺

将 1,2-二氯-4-(氯甲基)苯(390mg, 1.99mmol)加入 4-哌啶基氨基甲酸叔丁酯(400mg, 2.0mmol)的 DMF(25ml)和三乙胺(2ml)溶液。将溶液在室温下搅拌 3 小时，然后真空浓缩。在所得固体的二氯甲烷溶液(30ml)中加入三氟醋酸(6ml)，在室温下搅拌 2 小时。将溶液用二

氯甲烷稀释，用两份水洗涤。合并后的水洗液用 2M NaOH 处理至 pH 10，用乙醚萃取。干燥(Na_2SO_4)乙醚液，过滤并蒸发获得黄色残余物 (300mg, 1.16mmol)。

APCI-MS: m/z 259 $[\text{MH}^+]$

5 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.41(1H, d), 7.36(1H, br d), 7.13(1H, dd), 3.42(2H, s), 2.97-3.01(1H, m), 3(2H, m), 2.55-2.62(2H, m), 1.41-1.55(2H, dd), 1.31-1.54(2H, m)

实施例 1

10 N-[2-(3-([1-(3,4-二氯苄基)哌啶基]氨基羟基丙氧基)苯基]乙酰胺

将 N-乙酰基-2-(2,3-环氧丙氧基)苯胺(120mg, 0.58mmol)和上述原料(150mg, 0.58mmol)的乙醇(10ml 99.5%)混合物回流 3 小时。减压蒸馏除去溶剂，所得残余物用硅胶柱色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 15:1)提纯获得 108mg 树脂标题化合物。加入 1.0M HCl 的醚溶液
15 获得白色固体产物。

APCI-MS: m/z 466 $[\text{MH}^+]$ 。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.0(1H, dd), 7.5(1H, d), 7.45(1H d), 7.23(1H, dd), 6.89-7.08(4H, m), 4.15(1H, m), 3.9-4.1(2H, m), 3.40(2H, S), 2.97-3.11(1H, m), 3(2H, m), 2.55-2.68(2H, m),
20 1.39-1.55(2H, dd), 1.31-1.44(2H, m), 2.17(3H, s)。

以下的化合物按照实施例 1 中介绍的类似方法合成。

实施例 2

25 N-[5-氯-2-(3-([1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基丙氧基)苯基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 500 $[\text{MH}^+]$

实施例 3

N-[2-(3-{{1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 480[MH⁺]

5

实施例 4

N-[4-(3-{{1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)[1,1'-联苄基]-3-基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 542[MH⁺]

10

实施例 5

N-[3-乙酰基-2-(3-{{1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 522[MH⁺]

15

实施例 6

N-[2-(3-{{1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)-4-氟苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 484[MH⁺]

20

实施例 7

N-[2-(3-{{1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氟苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 484[MH⁺]

25

实施例 8

N-[2-(3-{{1-(3,4-二氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)-5-氟苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 491[MH⁺]

30

实施例 9

N-[2-(3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]-乙酰胺

APCI-MS: m/z 432 [MH⁺]

5

实施例 10

N-[2-(3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-羟基丙氧基)苄基]-异丁酰胺

APCI-MS: m/z 460 [MH⁺]

10

实施例 11

N-[2-(3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]-2,2-二甲基-丙酰胺

APCI-MS: m/z 474 [MH⁺]

15

实施例 12

N-[5-氯-2-(3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 466 [MH⁺]

20

实施例 13

N-[2-(3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)-5-甲基苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 446 [MH⁺]

25

实施例 14

N-[2-(3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 446 [MH⁺]

30

实施例 15

N-[2-(3-[[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基]-2-羟基丙氧基)-4-氯苄基]
乙酰胺

APCI-MS: m/z 450[MH⁺]

5

实施例 16

N-[2-(3-[[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基]-2-羟基丙氧基)-5-氟苄基]
乙酰胺

APCI-MS: m/z 457[MH⁺]

10

用于实施例 17 至 63 的原料

环氧化物: A

N-{2-[(2*S*)环氧乙基甲氧基]苄基}乙酰胺

将(2*S*)-2-[(2-硝基苄氧基)甲基]环氧乙烷(1.17 g, 6 mmol)溶于醋
酸乙酯(50 ml)。加入碳载铂(0.50 g)，将混合物在室温、大气压下的
氢气氛中搅拌 3 小时。滤出催化剂，用醋酸乙酯(10 ml)洗涤滤器。
将醋酸酐(1.23g, 1.13 ml, 12 mmol)和乙基二(异丙基)胺(1.55 g, 2.05
ml, 12 mmol)加入溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后
用 1M NaOH(2 x 50 ml)和盐水(2 x 50 ml)洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发
溶剂，用硅胶快速色谱法(正庚烷/醋酸乙酯 25-75%)获得无色结晶标
题化合物(0.74 g, 3.57 mmol, 60%)。

15

20

25

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ 8.36(M, 1H), 7.89(br. S, 1H),
6.8-7.0(M, 3H), 4.35(dd, 1H, *J*=2.5, *J*=11.3), 3.95(dd, 1H, *J*=5.9,
J=11.3), 3.39(M, 1H), 2.95(t, 1H, *J*=4.8), 2.78(dd, 1H, *J* = 2.7,
J = 4.8), 2.22(s, 3H)。

APCI-MS: m/z 208[MH⁺]

环氧化物: B**i) [(2R)-2-甲基环氧乙基]甲基-4-甲基苯磺酸酯**

将(S)-2-甲基-环氧丙醇(0.10g, 1.13mmol)、二甲基氨基吡啶(0.5mg, 3.8 μ mol)的三乙胺(2ml)溶液在冰浴上冷却, 在 10 分钟内分批加入甲苯磺酰氯(0.217g, 1.14mmol)。将烧瓶密封, -保存于-10 $^{\circ}$ C 过夜。蒸发反应混合物, 残余物与无水乙醚(3.5ml)一起搅拌。滤出固体, 用乙醚(3 x 1 ml)洗涤。将滤液干燥并真空浓缩。粗产物用二氧化硅(庚烷/醋酸乙酯 1:2)提纯获得 145mg(53%)小标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.80(2H, d, J8.4Hz), 7.36(2H, d, J8.1Hz), 4.04(1H, d, J10.7Hz), 3.95(1H, d, J10.7Hz), 2.70(1H, d, J4.7Hz), 2.64(1H, d, J4.6Hz), 2.46(3H, s), 1.36(3H, s)。

ii) N-(2-[(2R)-2-甲基环氧乙基]甲氧基}苯基)乙酰胺

在 2-乙酰氨基苯酚(90.5mg, 0.598mmol)和碳酸铯(234mg, 0.718mmol)中加入[(2R)-2-甲基环氧乙基]甲基 4-甲基苯-磺酸酯(145mg, 0.598mmol)的 DMF(1 ml)溶液。将混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后在醋酸乙酯和水间分配。萃取后, 将合并的有机相干燥, 真空浓缩。残余物用二氧化硅(庚烷/醋酸乙酯 3:1-2:1)提纯获得 63mg(48%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.38-8.31(1H, m), 8.02(1H, bs), 7.04-6.97(2H, m), 6.93-6.86(1H, m), 4.11(1H, d, J10.9Hz), 4.01(1H, d, J10.9Hz), 2.95(1H, d, J4.7Hz), 2.78(1H, d, J4.7Hz), 2.21(3H, s), 1.48(3H, s)。

环氧化物: C**i) [(2S)-2-甲基环氧乙基]甲基-3-硝基苯磺酸酯**

在经烘箱干燥的 1000 ml 三颈瓶中加入粉末状活化分子筛(8.0 g, 4 $\text{\AA}$)和 CH_2Cl_2 (440 ml, 经分子筛干燥)。加入 D-(-)-二异丙基酒石

酸酯(3.0 ml, 14.2 mmol)和 2-甲基-2-丙-1-醇(20 ml, 240 mmol), 将混合物冷却至-20℃。加入四异丙醇钛(3.5 ml, 11.9 mmol)以及几 ml CH₂Cl₂, 将混合物在-20℃搅拌 30 分钟。保持在-20℃, 在 1.5 小时内滴加氢过氧化枯烯(75 ml, 约 430 mmol)。将混合物在此温度搅拌过夜。保持在-20℃, 在 5 小时内滴加亚磷酸三甲酯(40 ml, 340 mmol)。加入三乙胺(50 ml, 360 mmol)和 DMAP(3.48 g, 28.5 mmol), 接着加入 3-硝基苯磺酰氯(47 g, 212 mmol)的 CH₂Cl₂(400 ml)溶液。将温度升至-10℃并在此温度搅拌混合物过夜。除去外部冷却后, 将反应混合物用 celite®过滤。有机相用 10%酒石酸(500 ml)、饱和 NaHCO₃(300 ml)和盐水(300 ml)洗涤。将有机相干燥(MgSO₄)并蒸发获得约 150 g 黄色油状物。将粗产物用色谱法(1 kg 二氧化硅, 庚烷/醋酸乙酯 100:0-50:50 逐渐增加极性)获得 48.8 g(84%)黄色油状小标题化合物。化合物纯度足够进一步使用无需任何另外的提纯。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79-8.75(1H, m); 8.52(1H, ddd, J1.1 2.3 8.3 Hz); 8.25(1H, ddd, J1.1 1.8 7.8 Hz); 7.81(1H, t, J8.5 Hz); 4.28(1H, d, J11.3 Hz); 4.05(1H, d, J11.3 Hz); 2.73(1H, d, J4.4 Hz); 2.67(1H, d, J4.4 Hz); 1.56(3H, s)

ii) *N*-(2-[(2*S*)-2-甲基环氧乙基]甲氧基}苯基)乙酰胺

在烧瓶中加入 a)中获得的化合物(24.57 g, 90 mmol)、2-乙酰氨基-苯酚(13.59 g, 90 mmol)、CS₂CO₃(35.1 g, 108 mmol, 无水粉末)和 DMF(90 ml)。将烧瓶密封, 混合物用磁搅拌器在室温下搅拌 2 小时。形成大量的沉淀, 原料在 2 小时内转化。混合物在醋酸乙酯/水(400 + 400 ml)间分配。收集有机相, 水相用醋酸乙酯(2 x 200 ml)洗涤。合并的有机相用水(200 ml)、1M NaOH(2 x 200 ml)和盐水(150 ml)洗涤。有机溶液用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后真空浓缩。粗产物用二氧化硅(庚烷/醋酸乙酯 5:1-1:1, 逐渐增加极性)提纯, 洗脱获得 18.5 g(92%)小标题化合物。根据手性 HPLC(Chiralpak™, 异己烷/异丙醇 95:5)光学纯

度为 97.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39-8.32(1H, M); 8.00(1H, bs);
7.05-6.97(2H, m); 6.95-6.88(1H, m); 4.12(1H, d, AB, J 11.0 Hz);
4.02(1H, d, AB, J 11.0 Hz); 2.96(1H, d, J 4.6Hz); 2.79(1H, d, J 4.8
5 Hz); 2.22(3H, s); 1.49(3H, s)

环氧化物: D

N-{4-氟-2-[(2*S*)环氧乙基甲氧基]苯基}乙酰胺

按照环氧化物: A 中介绍的方法用(2*S*)-2-[(5-氟-2-硝基苯氧基)甲
10 基]环氧乙烷制备。

APCI-MS: m/z 226[MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.30(dd, 1H, $J = 5.2$, $J = 9.0$),
7.71(br. S, 1H), 8.6-8.8(m, 2H), 4.36(dd, 1H, $J = 2.3$, $J = 11.3$),
3.90(dd, 1H, $J = 6.3$, $J = 11.3$), 3.40(m, 1H), 2.97(t, 1H, $J = 4.4$),
15 2.78(dd, 1H, $J = 2.7$, $J = 4.8$), 2.21(s, 3H)。

环氧化物: E

N-{2-[(2-甲基-2-环氧乙基)甲氧基]苯基}苯甲酰胺

N-(2-羟基苯基)苯甲酰胺(159 mg, 0.75 mmol)、2-(氯甲基)-2-甲
20 基环氧乙烷(1.60 g, 15 mmol)和氯化苄基三乙基铵(27 mg, 0.12 mmol)
的混合物在 70-75℃下搅拌 6 小时。在冷却至室温后, 加入水(2 ml),
将混合物剧烈摇荡。将其用二氯甲烷(2 x 5 ml)萃取, 合并的有机萃
取液用 NaOH 水溶液(2M, 5 ml)和水(10 ml)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥,
蒸发溶剂, 用硅胶快速色谱法, 用正庚烷/醋酸乙酯(醋酸乙酯从 25
25 至 50%)获得淡黄色固体标题化合物(131 mg, 0.46 mmol, 62%)。

APCI-MS: m/z 284[MH^+]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.68(br. S, 1H), 8.54(m, 1H),
7.94(m, 2H), 7.4-7.6(m, 3H), 7.07(m, 2H), 6.92(m, 1H), 4.19(d,
1H, $J = 10.7$), 4.06(d, 1H, J 10.7), 2.92(d, 1H, $J = 4.6$), 2.78(d,

1H, $J = 4.6$).

环氧化物: F

N-甲基-2-[(2-甲基-2-环氧乙基)甲氧基]苯甲酰胺

5 按照 *N*-{2-[(2-甲基-2-环氧乙基)甲氧基]苯基}苯甲酰胺中介绍的方法用 2-羟基-*N*-甲基苯甲酰胺(按照 Cohen 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 20, 6277-6286 制备)制备。

APCI-MS: m/z 284[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.68(br. s, 1H), 8.54(m, 1H),
10 7.94(m, 2H), 7.4-7.6(m, 3H), 7.07(m, 2H), 6.92(m, 1H), 4.19(d, 1H, $J = 10.7$), 4.06(d, 1H, $J = 10.7$), 2.92(d, 1H, $J = 4.6$), 2.78(d, 1H, $J = 4.6$), 1.51(s, 3H).

环氧化物: G

N-[4-甲基-2-(2-环氧乙基甲氧基)苯基]乙酰胺

15 将 *N*-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酰胺(10 g, 60 mmol)、2-(溴甲基)环氧乙烷(9.86 g, 72 mmol, 6.0 ml)和碳酸钾(16.8 g, 120 mmol)的 DMF(100 ml)混合物在 55℃ 加热 2 小时。然后将反应混合物用醋酸乙酯稀释, 用 HCl 水溶液(1.5 %)、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。
20 蒸发溶剂, 用硅胶快速色谱法, 用正庚烷/醋酸乙酯(醋酸乙酯从 35 至 70%)获得标题化合物(5.65 g, 25 mmol, 43 %).

APCI-MS: m/z 222[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.20(d, 1H, $J = 8.2$), 7.78(br. s, 1H), 6.79(d, 1H, $J = 8.2$), 6.70(s, 1H), 4.32(dd, 1H, $J = 2.5$, $J = 11.4$),
25 3.93(dd, 1H, $J = 5.9$, $J = 11.4$), 3.38(m, 1H), 2.94(t, 1H, $J = 4.8$), 2.77(dd, 1H, $J = 2.7$, $J = 4.8$), 2.29(s, 3H), 2.19(s, 3H).

环氧化物: H**N-[4-甲氧基-2-(2-环氧乙基甲氧基)苯基]乙酰胺**

按照 N-[4-甲基-2-(2-环氧乙基甲氧基)苯基]乙酰胺中介绍的方法, 用碳酸铯代替碳酸钾, 用 N-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺制备。

5 APCI-MS: m/z 238[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.20(d, 1H, *J* = 8.8), 7.62(br. s, 1H), 6.4-6.6(m, 2H), 6.70(s, 1H), 4.32(dd, 1H, *J* = 2.5, *J* = 11.3), 3.91(dd, 1H, *J* = 6.1, *J* = 11.3), 3.77(s, 3H), 3.37(m, 1H), 2.94(t, 1H, *J* = 4.8), 2.76(dd, 1H, *J* = 2.7, *J* = 4.8), 2.18(s, 3H).

10

环氧化物: I**i) 2-氨基-3-氟苯酚**

2,6-二氟硝基苯(1100mg, 6.9mmol)的无水甲醇(20ml)溶液在搅拌下加入钠(180mg, 7.8mmol)的无水甲醇(8 ml)溶液。将溶液搅拌过夜。浓缩后, 加入水, 溶液用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩获得黄色残余物(870mg, 5.08 mmol)。黄色残余物的二氯甲烷(10 ml)溶液中加入三溴化硼(1M 的二氯甲烷溶液, 10 ml), 在室温下搅拌过夜。然后加入水, 将溶液再搅拌 60 分钟。分出有机相, 水相用乙醚萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩获得浅褐色残余物。将残余物溶于乙醚, 用 2M 氢氧化钠和水洗涤。将水和氢氧化钠的洗涤液合并, 用 6M HCl 中和, 用乙醚萃取, 用硫酸镁干燥, 蒸发获得黄色残余物, 将其用硅胶快速色谱法提纯, 用醋酸乙酯:庚烷 1:3 作为洗脱液获得产物(720mg, 4.6mmol), 将其与碳载钨(140mg)直接悬浮于水/乙醇(30ml)。在 5 分钟内加入硼氢化钠(530mg), 将悬浮液在室温下搅拌 1 小时。催化剂用硅藻土垫过滤除去。滤液用 6M 盐酸酸化破坏任何残余硼氢化物, 用 2M 氢氧化钠中和, 然后用乙醚萃取。乙醚萃取液用硫酸镁干燥, 然后蒸发。

15

20

25

APCI-MS: m/z 128.2[MH⁺]

ii) *N*-[2-氟-6-(2-环氧乙基甲氧基)苯基]乙酰胺

2-氨基-3-氟苯酚(300 mg, 2.36 mmol)的水-甲醇(10 ml)溶液在搅拌下加入醋酸酐直到耗净所有的 2-氨基-3-氟苯酚。将溶液浓缩获得残余物 *N*-(2-氟-6-羟基苯基)乙酰胺。*N*-(2-氟-6-羟基苯基)乙酰胺(399mg, 2.36mmol)和碳酸钾(652mg, 4.72mmol)的 DMF(5 ml)混合物中加入表溴醇(388 mg, 2.8mmol), 将混合物在 70℃搅拌 3 小时。加入水和醋酸乙酯, 分出有机相, 干燥并浓缩。所得残余物用 RP-HPLC(10-40% CH₃CN)提纯获得所需要的固体产物(242 mg, 1.08 mmol)。

APCI-MS: *m/z* 226[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :δ 7.15(m, 1H), 6.87(br. s, 1H), 6.6-6.8(m, 2H), 4.30(dd, 1H, *J* = 2.3, *J* = 11.3), 3.93(dd, 1H, *J* = 5.7, *J* = 11.3), 3.34(m, 1H), 2.91(t, 1H, *J* = 4.4), 2.75(dd, 1H, *J* = 2.8, *J* = 4.8), 2.20(br. s, 3H)。

环氧化物: J

N-(2-环氧乙基甲氧基-苯基)-苯甲酰胺

N-(2-羟基-苯基)-苯甲酰胺(0.81g, 3.80 mmol)和碳酸铯(1.61g, 4.94 mmol)的乙腈溶液在搅拌下加入表溴醇(0.63 ml, 7.60 mmol)。4 小时后, 将反应混合物在二氯甲烷和水间分配。蒸发除去有机溶剂后, 将残余物用石油醚和乙醚结晶(0.741g, 73%)。

APCI-MS: *m/z* 227[MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) :δ 8.65(bs, 1H), 8.55(bs, 1H), 7.94(d, 2H), 7.53(m, 3H), 7.08(bs, 2H), 6.96(bs, 1H), 4.42(d, 1H), 4.02, (m, 1H), 3.41(bs, 1H), 2.96(s, 1H), 2.80(s, 1H)。

环氧化物: K

N-甲基-2-环氧乙基甲氧基-苯甲酰胺

2-羟基-*N*-甲基-苯甲酰胺(0.5 g, 3.31 mmol, 按照 Cohen, Seth M

等, J. Am. Chem. Soc., (1998), 120(25), 6277-6286 制备)和碳酸铯(2.16g, 6.62mmol)的乙腈溶液中加入表溴醇(0.274ml, 3.31mmol)。将混合物在 50℃加热 2 小时, 在冷却至室温后, 将其在水(50 ml)和二氯甲烷(100ml)间分配。将二氯甲烷溶液干燥和蒸发。用色谱法(醋酸乙酯)获得 0.43g(64%)固体产物。

APCI-MS: m/z 208[MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) :δ 8.20(dd, 1H), 7.85(bs, 1H), 7.42(M, 1H), 7.11(M, 1H), 6.95(dd, 1H), 4.46(dd, 1H), 4.11(dd, 1H), 3.41(M, 1H), 3.02(d, 3H), 2.97(t, 1H), 2.84(dd, 1H)。

环氧化物: L

N-(2-甲基-6-环氧乙基甲氧基-苯基)-乙酰胺

3-甲基-2-乙酰氨基苯酚(0.165g, 1 mmol)和表氯醇(1.84g, 20mmol)的混合物在 70℃搅拌获得澄清溶液。加入氯化三乙基苄铵(0.15 g, 1 mmol), 继续在 125℃搅拌 15 分钟。在冷却至室温后, 加入 1M NaOH 溶液, 将溶液用二氯甲烷萃取。有机萃取液用水洗涤, 干燥。蒸发除去二氯甲烷后, 所得浅褐色油状物用二氧化硅色谱法提纯, 用含 50-70%醋酸乙酯的庚烷获得无色油状产物(0.12g, 0.54mmol)。

APCI-MS: m/z 208[MH⁺]

环氧化物: M

3,5 二甲基-1-*H*-吡咯-2-羧酸(2-环氧乙基甲氧基-苯基)-乙酰胺

该化合物用 3,5 二甲基-1-*H*-吡咯-2-羧酸-(2-苯基)-乙酰胺(300 mg, 1.3 mmol)按照环氧化物: L 中介绍的类似方法制备。

APCI-MS: m/z 287[MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) :δ 8.46(m, 1H), 8.31(m, 1H), 6.99(m, 2H), 6.87(m, 1H), 5.85(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.36(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.71(m, 1H), 2.47(m, 3H), 2.25(m, 3H)。

(i) 3,5 二甲基-1-*H*-吡咯-2-羧酸(2-苄基)-乙酰胺

将 2-氨基苯酚(545 mg, 5 mmol)、3,5 二甲基-1-*H*-吡咯-2-羧酸
(ii)(695mg, 5 mmol)和 HATU(1900mg, 5 mmol)在 DMF(20 ml)中搅
拌。加入二异丙基乙胺至 pH 8。将混合物搅拌过夜，然后浓缩。残
余物用 C18(乙腈/水 10/90 至 40/60，含 0.5%三氟醋酸)提纯获得标题
化合物(550 mg, 48%)。

APCI-MS: m/z 231[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.22(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.11(m,
2H), 7.03(M, 1H), 6.88(m, 1H), 5.88(s, 1H), 2.44(s, 1H), 2.24(s,
1H)。

(ii) 3,5 二甲基-1-*H*-吡咯-2-羧酸

3,5- 二甲基-2-吡咯羧酸乙酯(Aldrich)(504 mg, 3 mmol)的
THF/H₂O/MeOH(5:1:1, 30ml)溶液中加入 NaOH(480 mg, 12 mmol)的
H₂O(12 ml)溶液。将混合物在 75℃搅拌过夜。将均匀的混合物用乙醚
洗涤。水层中加入饱和 KHSO₄ 溶液直到 pH 约为 3。然后将溶液用二
氯甲烷萃取。将萃取液用硫酸镁干燥，蒸发。残余物用二氧化硅(醋
酸乙酯/甲醇 90/10)提纯获得标题化合物(375 mg, 90%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.75(s, 1H), 5.83(s, 1H), 2.25(s,
1H), 2.38(s, 1H)。

胺: N

1-(4-氯苄基)-哌啶胺

将 1-氯-4-(氯甲基)苯(1.61 g, 10 mmol)加入搅拌下的 4-哌啶基氨
基甲酸叔丁酯(2.02 g, 10.1 mmol)和三乙胺(10 ml)的无水 DMF(100 ml)
溶液。将溶液在室温下搅拌过夜，然后真空除去溶剂。将残余物溶
于二氯甲烷(150 ml)，然后加入三氟醋酸(30 ml)。在室温下搅拌 3 小
时后，将溶液用二氯甲烷(150 ml)稀释，用水(2 x 150 ml)萃取。合并
的水萃取液的 pH 用 2M NaOH 调节至 10。溶液用乙醚(3 x 100 ml)萃

取。用硫酸钠干燥，蒸发溶剂获得浅黄色油状标题化合物(1.91 g, 8.5 mmol, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.2-7.3(m, 4H), 3.41(s, 2H), 2.76(m, 2H), 2.63(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.3-1.6(m, 4H)。APCI-MS: m/z 225 $[\text{MH}^+]$

胺: O

(3S)-1-(4-氯苄基)-3-吡咯烷胺

按照胺: N 中介绍的方法用(3S)吡咯烷基氨基甲酸叔丁酯制备。

APCI-MS: m/z 211 $[\text{MH}^+]$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.2-7.3(m, 4H), 5.55(d, 2H), 3.49(m, 1H), 2.66(m, 2H), 2.41(m, 1H), 2.29(dd, 1H), 2.18(m, 1H), 1.68(br. s, 2H), 1.48(m, 1H)。

胺: P

(3R)-1-(4-氯苄基)-3-吡咯烷胺

按照胺: N 中介绍的方法用(3S)吡咯烷基氨基甲酸叔丁酯制备。

APCI-MS: m/z 211 $[\text{MH}^+]$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.2-7.3(m, 4H), 5.55(d, 2H), 3.49(m, 1H), 2.66(m, 2H), 2.41(m, 1H), 2.29(dd, 1H), 2.18(m, 1H), 1.68(br. s, 2H), 1.48(m, 1H)。

胺: Q

3-(4-氯苯氧基)哌啶

将 3-羟基-1-哌啶羧酸叔丁酯(1.85 g, 9.18 mmol, 按照 Costa 等, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4334-4343 制备)和三苯膦(2.41 g, 9.18 mmol)在氮气氛下溶于无水 THF(25 ml)中。将溶液冷却至 0°C, 加入 4-氯苯酚(1.18 g, 9.18 mmol)的无水 THF(10 ml)溶液, 接着加入偶氮二羧酸二乙酯(1.60 g, 9.18 mmol, 1.45 ml)。在 15 分钟后, 将反应混合物

加温至室温，搅拌过夜。真空除去溶剂，将残余物与混合物乙醚/正庚烷(1:2, 50 ml)搅拌。将固体三苯膦氧化物滤除，将溶液用 NaOH 水溶液(1M, 3 x 75 ml)洗涤。蒸发溶剂，用硅胶快速色谱法，用醋酸乙酯/正庚烷(醋酸乙酯从 5 到 25%)获得 BOC-保护的小标题化合物，
5 将它溶于二氯甲烷(20ml)。加入三氟醋酸(10 ml)，将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩溶液，产物用硅胶快速色谱法(MeOH/CHCl₃/NH₃, 100:100:1)提纯获得无色油状物(0.23 g, 12%)。

APCI-MS: m/z 212[MH⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.19(m, 2H), 6.84(m, 2H), 4.25(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.7-2.9(m, 4H), 1.97(m, 1H), 1.7-1.9(m, 2H),
10 1.53(m, 1H)。

胺: R

1-(4-溴苄基)-4-哌啶胺

4-溴苄基溴(1.0 g, 4.1 mmol)的二氯甲烷(20ml)和二异丙基乙胺(1 ml)溶液中加入 4-哌啶基氨基甲酸叔丁酯(1.0 g, 5.0 mmol)。然后将溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，将 25 ml 50% TFA 的二氯甲烷溶液加入到所得白色固体中。混合物在室温下搅拌 2 小时，然后蒸发至干。将所得固体溶于水，用甲苯萃取。除去甲苯后，将水相用 1M
20 NaOH 碱化至 pH 13。然后将水相用二氯甲烷萃取 3 次，干燥合并的萃取液，然后蒸发获得微黄色油状纯产物(0.96g, 3.6mmol)。

APCI-MS: m/z 269[M⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42(d, 2H), 7.18(d, 2H), 3.43(s, 2H), 2.78(M, 3H), 2.43(bs, 2H), 2.10(t, 2H), 1.82(M, 2H), 1.44(M, 2H),
25 2H)。

以下的胺类(S, T, U)用制备胺 R 的类似方法合成。

胺: S

1-(3,4-二氟苄基)-4-哌啶胺

APCI-MS: m/z 227[MH⁺]

5 胺: T

1-(3-氯-4-氟苄基)-4-哌啶胺

APCI-MS: m/z 243[MH⁺]

胺: U

10 1-(4-氟苄基)-4-哌啶胺

APCI-MS: m/z 209[MH⁺]

实施例 17

15 N-(2-{[(2S)-3-({-[4-氯苄基]甲基}-4-哌啶基)氨基]-2-羟基丙基}氧基}苄基)乙酰胺二(三氟醋酸盐)

20 将 1-(4-氯苄基)-哌啶胺(0.80 g, 3.57 mmol)和 N-{2-[(2S)环氧乙基甲氧基]苄基}乙酰胺(0.74 g, 3.57 mmol)的乙醇(50 ml, 99.5 %)溶液回流 4 小时。减压蒸馏除去溶剂。残余物用制备型 HPLC(Kromasil C18 柱; 洗脱液: [乙腈+ 0.1%TFA/水 + 0.1% TFA])提纯获得无色固体(1.158 g, 1.75 mmol, 49%)。

APCI-MS: m/z 432[MH⁺]

实施例 18

25 N-(2-{(2R)-3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺

1-(4-氯苄基)-4-哌啶胺(62mg, 0.276mmol)和 N-(2-{[(2R)-2-甲基环氧乙基]甲氧基}苄基)乙酰胺(61mg, 0.276mmol)的乙醇(1.5 ml)溶液在 80℃于密封小瓶中搅拌 4 小时。将反应混合物用水稀释, 用反相 HPLC 提纯, 经冷冻干燥后获得 130mg(70%)标题化合物的二三氟醋

酸盐。在 Chiralpak AD-柱上用手性 HPLC 测得光学纯度为 86%ee。

APCI-MS: m/z 446.1[M⁺]

实施例 19

5 N-(2-{{3-{{1-[(4-氯苄基)甲基]-4-哌啶基}氨基)-2-羟基-2-甲基丙基}氧基}苄基)乙酰胺

按照实施例 18 介绍的类似方法用外消旋环氧化物制备。

APCI-MS: m/z 446.1[M⁺]

10 实施例 20

N-(2-{{(2S)-3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺

按照实施例 18 介绍的类似方法用 N-(2-(((2S)-2-甲基环氧乙基)甲氧基)苄基)乙酰胺制备, 获得>98%的收率。

15 APCI-MS: m/z 446.1 [M⁺]

常规方法(实施例 21-43)

胺的 EtOH(0.1 M, 0.2 ml)溶液中加入环氧化物的 DMSO(0.1 M, 0.2 ml)溶液。将反应混合物在 80℃加热 24 小时。

20

实施例 21

N-{2-[[[(2S)-3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙基)氧基]苄基}乙酰胺

APCI-MS: m/z 416[MH⁺]

25

实施例 22

N-{2-[[[(2S)-3-{{1-(4-氯苄基)-4-哌啶基}氨基}-2-羟基丙基)氧基]-4-氯苄基}乙酰胺

APCI-MS: m/z 450[MH⁺]

实施例 23

N-{4-氟-2-(((2S)-3-([1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基丙基)氧基]苯基}乙酰胺

APCI-MS: m/z 434[MH⁺]

5

实施例 24

N-{2-(((2S)-3-((3S)-1-(4-氟苄基)吡咯烷基]氨基)-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苯基}乙酰胺

APCI-MS: m/z 436[MH⁺]

10

实施例 25

N-{2-(((2S)-3-((3R)-1-(4-氟苄基)吡咯烷基]氨基)-2-羟基丙基)氧基]-4-氟苯基}乙酰胺

APCI-MS: m/z 436[MH⁺]

15

实施例 26

N-[2-(3-([1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 430[MH⁺]

20

实施例 27

N-[2-(3-([1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-氟苯基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 464[MH⁺]

25

实施例 28

N-[4-氟-2-(3-([1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 448[MH⁺]

30

实施例 29

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 446[MH⁺]

5

实施例 30

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲基苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 430[MH⁺]

10

实施例 31

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 494[MH⁺]

15

实施例 32

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 478[MH⁺]

20

实施例 33

N-[2-(3-{[(3*S*)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 480[MH⁺]

25

实施例 34

N-[2-(3-{[(3*R*)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 480[MH⁺]

30

实施例 35

N-[2-(3-{[1-(4-溴苄基)-4-吡啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 540[MH⁺]

5

实施例 36

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-吡啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 508[MH⁺]

10

实施例 37

N-[2-(3-{[1-(4-氟苄基)-4-吡啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 492[MH⁺]

15

实施例 38

N-[2-(3-{[(3R)-1-(4-氯苄基)吡咯烷基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 494[MH⁺]

20

实施例 39

N-[2-(3-{[1-(4-溴苄基)-4-吡啶基]氨基}-2-羟基-2-甲基丙氧基)苄基]苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 554[MH⁺]

25

实施例 40

N-[2-(3-{[1-(4-氯苄基)-4-吡啶基]氨基}-2-羟基丙氧基)-4-甲氧基苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 462[MH⁺]

30

实施例 41

N-[2-(3-([1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基丙氧基)-6-氟苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 450[MH⁺]

5

实施例 42

N-[2-氟-6-(3-([1-(4-氟苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基丙氧基)苄基]乙酰胺

APCI-MS: m/z 434[MH⁺]

10

实施例 43

2-(3-([1-(4-氯苄基)-4-哌啶基]氨基)-2-羟基-2-甲基丙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 446[MH⁺]

15

实施例 44

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-苯甲酰胺

N-(2-环氧乙基甲氧基-苄基)-苯甲酰胺(0.2ml, 0.1M 的 DMSO 溶液)的溶液中加入 1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基胺(0.2ml, 0.1M 的 EtOH 溶液)。将所得混合物在 75-80℃加热 24 小时。除去乙醇, 将产物用制备型 LC/MS 提纯。

20

APCI-MS: m/z 529[MH⁺]

以下的实施例 45-63 按照实施例 44 介绍的类似方法合成。

25

实施例 45

N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 513[MH⁺]

实施例 46

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苯基)-苯甲酰胺

APCI-MS : m/z 496[MH⁺]

5

实施例 47

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-6-甲基-苯基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 481[MH⁺]

10

实施例 48

N-(2-{3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-6-甲基-苯基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 430[MH⁺]

15

实施例 49

N-(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 490[M⁺]

20

实施例 50

N-(2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 481[MH⁺]

25

实施例 51

N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苯基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 464[MH⁺]

30

实施例 52

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-2-甲基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 448[MH⁺]

5

实施例 53

2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 476[M⁺]

10

实施例 54

2-{3-[1-(3,4-二氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 467[M⁺]

15

实施例 55

2-{3-[1-(4-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 432[MH⁺]

20

实施例 56

2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-N-甲基-苯甲酰胺

APCI-MS: m/z 416[MH⁺]

25

实施例 57

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-酰胺

APCI-MS: m/z 456[MH⁺]

30

实施例 58

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(3-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-酰胺

APCI-MS: m/z 512[MH⁺]

5

实施例 59

3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸(2-{3-[1-(3-氯-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-酰胺

APCI-MS: m/z 495[MH⁺]

10

实施例 60

N-(2-{3-[1-(4-溴-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 476[M⁺]

15

实施例 61

N-(2-{3-[1-(3-氯-4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 450[MH⁺]

20

实施例 62

N-(2-{3-[1-(3,4-二氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 434[MH⁺]

25

实施例 63

N-(2-{3-[1-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基氨基]-2-羟基-丙氧基}-苄基)-乙酰胺

APCI-MS: m/z 416[MH⁺]

30

THP-1 趋化性测定

引言

该测定检测 MIP- α 趋化因子引发的人单核细胞系 THP-1 趋化反应。评价实施例化合物抑制标准浓度 MIP-1 α 趋化因子的趋化反应的能力。

方法

培养 THP-1 细胞

于 37℃ 快速解冻冷冻等份的细胞，将其重新悬浮于含 5 ml 添加了 Glutamax 和 10% 热灭活胎牛血清而不含抗生素的 RPMI-1640 培养基(RPMI+10%HIFCS)的 25 cm 培养瓶。第 3 天时，去除培养基，更换新的培养基。

THP-1 细胞按常规用添加了 10% 热灭活胎牛血清和 glutamax 而不含抗生素的 RPMI-1640 培养基培养。细胞的最佳生长需要细胞每 3 天传代 1 次，并且需要最小传代培养密度为 4×10^5 细胞/ml。

趋化性测定

从培养瓶取出细胞，用 RPMI+10%HIFCS+glutamax 离心洗涤。然后将细胞重新悬浮于新的培养基(RPMI+10%HIFCS+glutamax)，其中加入了钙黄绿素-AM(5 μ l 原液加入 1 ml 中，终浓度为 5×10^{-6} M)，细胞浓度为 2×10^7 细胞/ml。轻轻混合后，细胞在 37℃ 的二氧化碳培养箱中温育 30 分钟。之后用培养基将细胞稀释至 50 ml，400xg 离心洗涤 2 次。然后以 1×10^7 细胞/ml 细胞浓度重悬浮标记细胞，与等体积 MIP-1 α 拮抗剂(10^{-10} M 至 10^{-6} M 终浓度)在 37℃ 湿化二氧化碳培养箱中温育 30 分钟。

应用 8 μ m 滤膜(cat no.101-8)利用 Neuroprobe 96 孔趋化板进行趋化。在板的下孔中一式三孔加入 30 μ l 添加有各种浓度拮抗剂或溶媒的化学引诱物。然后小心地将滤膜放置在上面，接着在滤膜表面加

- 入 25 μl 与相应浓度的抑制剂或溶媒预温的细胞。之后将板在 37℃ 湿化二氧化碳培养箱中温育 2 小时。接着吸附去除保留在表面的细胞，整个板以 2000 rpm 离心 10 分钟。然后取出滤膜，用结合钙黄绿素-AM 的细胞荧光定量迁移到下面孔的细胞。细胞迁移表示为扣除试剂空白的荧光单位，通过与已知标记细胞数荧光值比较，将检测值标化为 % 迁移率。当迁移细胞数与溶媒比较时，计算拮抗剂作用的抑制百分率。
- 5