

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D265/30



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01819648.9

C07D267/10 A61K 31/5375

A61K 31/553 A61P 11/06

C07D413/06 C07D413/12

C07D417/12 C07D471/04

C07D413/14

[43] 公开日 2004 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 1478084A

[22] 申请日 2001.9.28 [21] 申请号 01819648.9

[30] 优先权

[32] 2000. 9. 29 [33] GB [31] 0023973.1

[32] 2001. 3. 27 [33] GB [31] 0107643.9

[86] 国际申请 PCT/GB01/04350 2001.9.28

[87] 国际公布 WO02/26723 英 2002.4.4

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.28

[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 P·M·戈雷

L·A·哈里森 S·T·霍奇森

D·B·朱德 S·E·凯林

X·Q·莱维尔 G·M·罗伯森

S·斯万森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

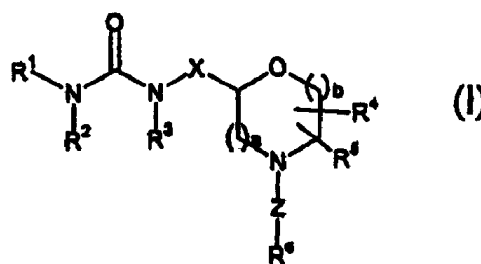
代理人 刘 冬

权利要求书 8 页 说明书 75 页

[54] 发明名称 用于治疗炎性疾病的化合物

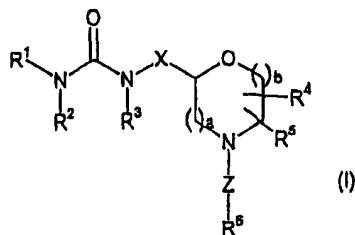
[57] 摘要

本发明提供新的式(I)化合物、其制备方法、含有该化合物的制剂及其用于治疗炎性疾病的治疗用途, 式(I)中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、a、b 和 Z 如说明书中所定义。



ISSN 1008-4274

1. 一种式(I)的化合物及其盐和溶剂合物,



5 其中:

- R^1 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基- Y^1 -、杂芳基- Y^1 -、芳基-(O) t -芳基- Y^1 -、芳基-(O) t -杂芳基- Y^1 -、杂芳基-(O) t -芳基- Y^1 -、杂芳基-(O) t -杂芳基- Y^1 -、芳基-SO₂- Y^1 -、 C_{1-6} 烷基-G- Y^1 -、杂芳基-G-芳基- Y^1 -、 J^1 -SO₂- Y^1 -、 $R^{17}O(CO)-C_{2-6}$ 链烯基- Y^1 -、 $R^{17}NHCO- Y^1 -、 $R^{17}NHCO- Y^1 -、 C_{2-6} 炔基- Y^1 -、 C_{2-6} 链烯基- Y^1 -、芳基-O- Y^1 -、杂芳基-O- Y^1 -、 C_{1-6} 烷基-SO₂- Y^1 -、M- Y^1 -、 $J^1- Y^1 -、 $J^1-CO- Y^1 -、芳基-CO- Y^1 -或 C_{3-8} 环烷基- Y^1 -或 C_{3-8} 环烯基- Y^1 -，所述 C_{2-6} 炔基和 C_{2-6} 炔基- Y^1 可任选被-OR¹⁷基团取代，所述 C_{2-6} 链烯基可任选被一个或多个-COOR¹⁷基团取代，并且所述环烷基或环烯基可以任选被一个或多个羟基或$$$$
- 15 C_{1-6} 烷基取代;

R^2 代表氢或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 代表氢或 C_{1-6} 烷基;

或者 R^1 和 R^2 可与它们所连接的氮原子一起形成式 J^2 的基团，其中所述氮原子取代 X^1 或 X^2 ;

20 t 代表 0 或 1。

X 代表亚乙基或式 CR^eR^f 的基团，其中 R^e 和 R^f 独立代表氢或 C_{1-4} 烷基或者 R^e 和 R^f 可与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基;

R^4 和 R^5 独立代表氢或 C_{1-4} 烷基;

Z 代表键、CO、SO₂、 $CR^{10}R^7(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_nCR^{10}R^7$ 、 $CHR^7(CH_2)_nO$ 、 $CHR^7(CH_2)_nS$ 、 $CHR^7(CH_2)_nOCO$ 、 $CHR^7(CH_2)_nCO$ 、 $COCHR^7(CH_2)_n$ 或

25

$\text{SO}_2\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n$;

R^6 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、芳基、杂芳基、芳基- C_{2-6} 链烯基、 $-\text{CN}$ 或式- $\text{Y}^2\text{-J}^3$ 的基团;

R^7 代表氢、 C_{1-4} 烷基、 CONR^8R^9 或 COOC_{1-6} 烷基;

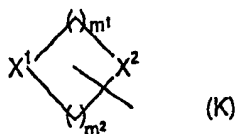
5 a 和 b 代表 1 或者 2, 从而 $a+b$ 代表 2 或者 3;

G 代表 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}-$ 、 $-\text{NR}^{18}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{18}\text{CO}-$ 、 CO 或 $-\text{CONR}^{18}-$;

n 代表 0-4 的整数;

M 代表与单环芳基或单环杂芳基稠合的 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;

10 J^1 、 J^2 和 J^3 独立代表式(K)的部分:



其中 X^1 代表氧、 NR^{11} 或硫, X^2 代表 CH_2 、氧、 NR^{12} 或硫, m^1 代表 1-3 的整数, m^2 代表 1-3 的整数, 条件是 m^1+m^2 在 3-5 的范围内, 还有一个条件是当 X^1 和 X^2 都代表氧、 NR^{11} 、 NR^{12} 或硫时, m^1 和 m^2 不能都
 15 小于 2, 其中 K 由一个或多个以下的基团任选取代: $-\text{Y}^3$ -芳基、 $-\text{Y}^3$ -杂芳基、 $-\text{Y}^3$ -CO-芳基、 $-\text{COC}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{Y}^3$ -CO-杂芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{Y}^3$ - COOC_{1-6} 烷基、 $-\text{Y}^3$ - COC_{1-6} 烷基、 $-\text{Y}^3$ -W、 $-\text{Y}^3$ -CO-W、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{Y}^3$ - $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、羟基、氧代基、 $-\text{Y}^3$ - $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{Y}^3$ - $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{Y}^3$ - SO_2 芳基、 $-\text{Y}^3$ - SO_2 杂芳基、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$
 20 烷基、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ 或 $-\text{Y}^3$ - $\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$, 并任选稠合到单环芳基或杂芳基环上;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立代表氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{15} 和 R^{16} 独立代表氢或 C_{1-6} 烷基或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮
 15 原子一起形成吗啉、哌啶或吡咯烷环;

25 R^{17} 和 R^{18} 独立代表氢或 C_{1-6} 烷基;

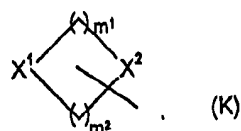
W 代表饱和或不饱和、非芳族 5-7 元含有 1-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的环, 任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基、卤素或羟基取代;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立代表键或式 $-(CH_2)_pCR^cR^d(CH_2)_q-$ 的基团, 其中 R^c 和 R^d 独立代表氢或 C_{1-4} 烷基或者 R^c 和 R^d 可以与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基, p 和 q 独立代表 0-5 的整数, 其中 $p+q$ 是 0-5 的整数。

- 5 2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基- Y^1 -、杂芳基- Y^1 -、芳基-(O) $_t$ -芳基- Y^1 -、芳基-(O) $_t$ -杂芳基- Y^1 -、杂芳基-(O) $_t$ -芳基- Y^1 -、杂芳基-(O) $_t$ -杂芳基- Y^1 -、芳基-SO $_2$ - Y^1 -、 C_{1-6} 烷基-G- Y^1 -、 J^1 -SO $_2$ - Y^1 -、 $R^{17}O(CO)-C_{2-6}$ 链烯基- Y^1 -、 C_{2-6} 炔基- Y^1 -、 C_{2-6} 链烯基- Y^1 -、芳基-O- Y^1 -、杂芳基-O- Y^1 -、 C_{1-6} 烷基-SO $_2$ - Y^1 -、M-
10 Y^1 -、 J^1 - Y^1 -、 J^1 -CO- Y^1 -、芳基-CO- Y^1 -或 C_{3-8} 环烷基- Y^1 -或 C_{3-8} 环烯基- Y^1 -, 所述 C_{2-6} 炔基和 C_{2-6} 炔基- Y^1 可任选被-OR 17 基团取代, 并且所述环烷基或环烯基可任选被一个或多个羟基或 C_{1-6} 烷基取代;

R^2 代表氢或 C_{1-6} 烷基; 和

J^1 、 J^2 和 J^3 独立代表式(K)部分:



- 15 其中 X^1 代表氧、NR 11 或硫, X^2 代表 CH $_2$ 、氧、NR 12 或硫, m^1 代表 1-3 的整数, m^2 代表 1-3 的整数, 条件是 m^1+m^2 在 3-5 的范围内, 还有一个条件是当 X^1 和 X^2 都代表氧、NR 11 、NR 12 或硫时, m^1 和 m^2 不能都小于 2, 其中 K 由一个或多个以下的基团任选取代: - Y^3 -芳基、
20 - Y^3 -杂芳基、- Y^3 -CO-芳基、- Y^3 -CO-杂芳基、- C_{1-6} 烷基、- Y^3 -COOC $_{1-6}$ 烷基、- Y^3 -COC $_{1-6}$ 烷基、- Y^3 -W、- Y^3 -CO-W、- Y^3 -NR 15 R 16 、- Y^3 -CONR 15 R 16 、羟基、氧代基、- Y^3 -SO $_2$ NR 15 R 16 、- Y^3 -SO $_2$ C $_{1-6}$ 烷基、- Y^3 -SO $_2$ 芳基、- Y^3 -SO $_2$ 杂芳基、- Y^3 -NR 13 C $_{1-6}$ 烷基、- Y^3 -NR 13 SO $_2$ C $_{1-6}$ 烷基、- Y^3 -NR 13 CONR 15 R 16 、- Y^3 -NR 13 COOR 14 或- Y^3 -OCONR 15 R 16 , 并任选稠
25 合到单环芳基或杂芳基环上。

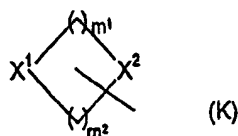
3. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基- Y^1 -、杂芳基- Y^1 -、芳基-(O) $_t$ -芳基- Y^1 -、芳基-(O) $_t$ -杂芳

基- Y^1 -、杂芳基-(O)_t-芳基- Y^1 -、杂芳基-(O)_t-杂芳基- Y^1 -、C₂₋₆链烯基- Y^1 -、芳基-O- Y^1 -、杂芳基-O- Y^1 -、C₁₋₆烷基-SO₂- Y^1 -、M- Y^1 -、- Y^1 -J¹、- Y^1 -CO-J¹或C₃₋₈环烷基- Y^1 -或C₃₋₈环烯基- Y^1 -，该环烷基或环烯基可任选被一个或多个羟基或C₁₋₆烷基取代；

5 R²代表氢或C₁₋₆烷基；

Z代表键、CO、CR¹⁰R⁷(CH₂)_n、CHR⁷(CH₂)_nO、CHR⁷(CH₂)_nS、CHR⁷(CH₂)_nOCO、CHR⁷(CH₂)_nCO；以及

J¹、J²和J³独立代表式(K)部分：



10 其中X¹代表氧、氮、NR¹¹或硫，X²代表CH₂、氧、氮、NR¹²或硫，m¹代表1-3的整数，m²代表1-3的整数，条件是m¹+m²在3-5的范围内，还有一个条件是当X²代表氧、氮、NR¹²或硫时，m¹和m²不能都小于2，其中K任选被一个或多个以下的基团取代：-Y³-芳基、-Y³-杂芳基、-Y³-CO-芳基、-Y³-CO-杂芳基、-C₁₋₆烷基、-Y³-COOC₁₋₆烷基、-Y³-COC₁₋₆烷基、-Y³-W、-Y³-CO-W、-Y³-NR¹⁵R¹⁶、-Y³-CONR¹⁵R¹⁶、羟基、氧代基、-Y³-SO₂NR¹⁵R¹⁶、-Y³-SO₂C₁₋₆烷基、-Y³-SO₂芳基、-Y³-SO₂杂芳基、-Y³-NR¹³C₁₋₆烷基、-Y³-NR¹³SO₂C₁₋₆烷基、-Y³-NR¹³CONR¹⁵R¹⁶、-Y³-NR¹³COOR¹⁴或-Y³-OCONR¹⁵R¹⁶，并任选稠合到单环芳基或杂芳基环上。

20 4. 权利要求1-3中任一项的式(I)化合物，其中R¹代表芳基- Y^1 -或杂芳基- Y^1 -。

5. 权利要求4的式(I)化合物，其中R¹代表任选取代的苯基- Y^1 -或四唑基- Y^1 -，所述苯基和四唑基可被任选取代。

6. 权利要求1-5中任一项的式(I)化合物，其中Y¹代表-CH₂-。

25 7. 权利要求1的式(I)化合物，其中X代表亚甲基。

8. 权利要求1的式(I)化合物，其中a和b都代表1。

9. 权利要求1或3的式(I)化合物，其中Z代表CO、CHR⁷(CH₂)_n、

$\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ 或 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ 。

10. 权利要求 9 的式(I)化合物, 其中 Z 代表 CH_2 。

11. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 R^6 代表任选被一个或多个卤原子取代的苯基。

5 12. 权利要求 11 的式(I)化合物, 其中 R^6 代表 3,4-二氯苯基。

13. 如实施例 1-189 中所述的权利要求 1-12 中任一项的式(I)化合物或其任一种的盐或溶剂合物。

14. 权利要求 13 的式(I)化合物, 该化合物为 4-([[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺或其盐或溶
10 剂合物。

15. 权利要求 13 的式(I)化合物, 该化合物为 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]脲或其盐或溶剂合物。

16. 权利要求 13 的式(I)化合物, 该化合物为 4-([[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)-N-甲基苯甲酰胺或其
15 盐或溶剂合物。

17. 一种药用组合物, 该组合物包含与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体相混合的权利要求 1-16 中任一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

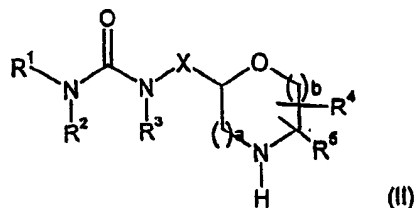
20 18. 用作药物的权利要求 1-16 中任一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

19. 权利要求 1-16 中任一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于治疗炎症性疾病的药物中的用途。

20. 一种治疗或预防炎症性疾病例如哮喘的方法, 该方法包括给予
25 患者有效量的权利要求 1-16 中任一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

21. 一种制备权利要求 1-16 中任一项所定义的式(I)化合物的方法, 该方法包括:

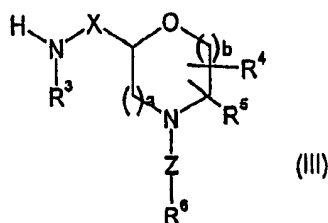
(a) 使式(II)的化合物或其被护衍生物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 a 和 b 如权利要求 1 中所定义，
与式 L^1-Z-R^6 的化合物反应，

- 5 其中 Z 和 R^6 如权利要求 1 中所定义， L^1 代表适当的离去基团；或

(b) 形成其中 R^2 代表氢的式(I)化合物，包括使式(III)化合物或其被护衍生物

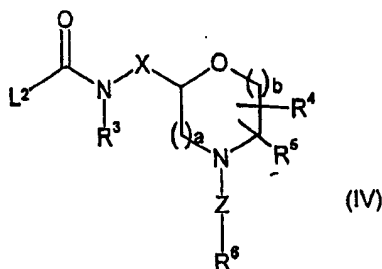


其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 、 X 、 a 和 b 如权利要求 1 中所定义，

- 10 与式 $R^1-N=C=O$ 的化合物反应，

其中 R^1 如权利要求 1 中所定义；或

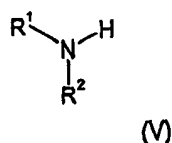
(c) 使式(IV)的化合物或其被护衍生物



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 、 X 、 a 和 b 如权利要求 1 中所定义，并且 L^2

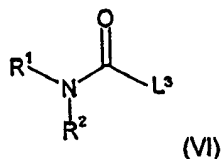
- 15 代表适当的离去基团，

与式(V)的化合物或其被护衍生物反应，



其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义；或

(d)使式(VI)的化合物或其被护衍生物



其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义, 并且 L^3 代表适当的离去基团;
与式(III)的化合物或其被护衍生物反应; 或

5 (e) 将被护的式(I)化合物脱保护; 或

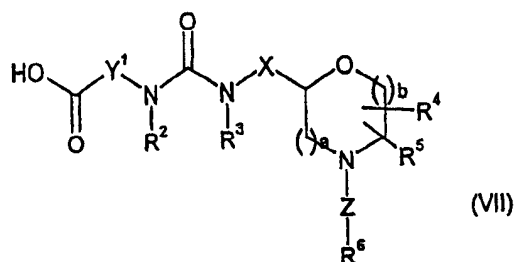
(f) 互变为其它的式(I)化合物。

22. 一种制备权利要求 1-16 中任一项所定义的式(I)化合物的方法, 该方法包括:

(g) 形成式(I)的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起
10 形成式 J^2 的基团, 其中所述氮原子取代 X^1 或 X^2 , 包括使式(IV)的化合物或其被护衍生物与式 J^2H 的化合物反应, 条件是式 J^2H 的化合物具有游离的-NH基团; 或

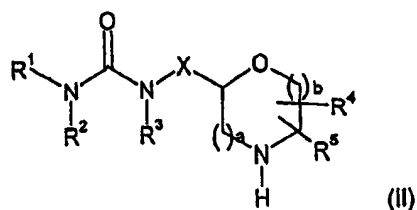
(h) 形成式(I)的化合物, 其中 Z 代表 $CR^{10}R^7(CH_2)_n$, 其中 R^{10} 代表氢, 其包括使式(II)的化合物或其被护衍生物与式 $R^7CO(CH_2)_nR^6$ 的化合物反应, 随后还原得到的亚胺; 或
15

(i) 形成式(I)的化合物, 其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷基-G- Y^1 -, 其中 G 代表 $-NR^{18}CO-$, 包括使式(VII)的化合物或其被护衍生物



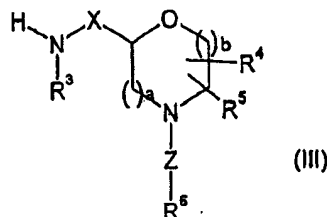
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、X、Z、a 和 b 如权利要求 1 中所定义,
20 与式 C_{1-6} 烷基-NHR¹⁸的化合物反应。

23. 一种式(II)的化合物或其被护衍生物或其盐或溶剂合物,



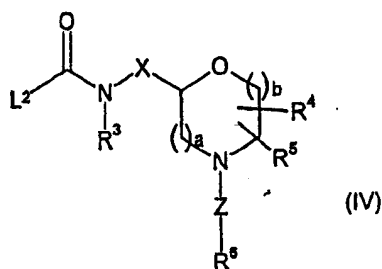
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 a 和 b 如权利要求 1 中所定义。

24. 一种式(III)的化合物或其被护衍生物或其盐或溶剂合物,



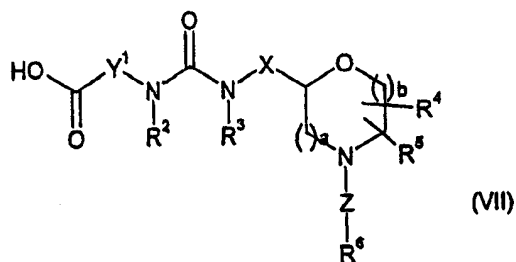
5 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 、 X 、 a 和 b 如权利要求 1 中所定义。

25. 一种式(IV)的化合物或其被护衍生物或其盐或溶剂合物,



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Z 、 X 、 a 和 b 如权利要求 1 中所定义, 并且 L^2 代表适当的离去基团。

10 26. 一种式(VII)的化合物或其被护衍生物或其盐或溶剂合物,



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 X 、 Z 、 a 和 b 如权利要求 1 中所定义。

用于治疗炎症性疾病的化合物

5 本发明涉及新的化合物、制备它们的方法、含有它们的药用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始应答并且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有氧物质(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白细胞浸润、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。

 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,将发生一系列的事件,使白细胞从循环进入到受损组织发生局部募集。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渗出物。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,所述炎症反应引起组织破坏。越来越多的证据表明以哮喘为特征的支气管炎症表现为特殊形式的细胞介导免疫性,其中由Th2 T淋巴细胞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机能亢进的机制。因此,阻断Th2细胞和嗜酸性粒细胞的募集和激活似乎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系。

 趋化因子是一大族的小蛋白,它们与白细胞的运输和募集有关(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 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被保留的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 CC-(β)趋化因子。趋化因子连接在属于 G-蛋白-偶联的七跨膜域蛋白家族的特殊细胞表面受体上(参见 Luster, 1998)。在其它应答反应中, 趋化因子受体的激活导致胞内钙的增加、细胞形状的改变、增加细胞粘着分子的表达、脱粒和细胞迁移的促进(趋化性)。

到目前为此, 已确定了 9 种 CC 趋化因子受体(CCR-1 到 9)。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 主要表达在嗜酸性粒细胞上, 也表达在嗜碱性粒细胞、肥大细胞和 Th2 细胞上(Luster, 1998)。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 eotaxin 和 eotaxin-2, 其特异性地结合在 CCR-3 上。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 特异性表达在涉及炎症变应应答的所有主要细胞类型上。在对炎症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 eotaxin 与嗜酸性粒细胞的相互作用(Heath, H. 等, (1997) J. Clin. Invest. 99 (2), 178-184), 同时 CCR-3 特异性趋化因子 eotaxin 的抗体可以在哮喘的动物模型中降低支气管反应过度 and 肺嗜曙红细胞增多(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在治疗炎症疾病方面具有治疗作用。

在本申请递交日之前, 已经公开了许多与 CCR-3 拮抗剂有关的

专利申请。例如, EP 0 903 349、FR 2785902、WO 00/29377、WO 00/31032 和 WO 00/31033 (全部以 F. Hoffmann-La-Roche AG 的名义) 公开了以吡咯烷、哌啶和哌嗪为基础的化合物, 这些化合物与本发明的化合物不同。

5 WO 99/55324、WO 00/04003、WO 00/27800、WO 00/27835、WO 00/27843、WO 00/41685 和 WO 00/53172 (全部以 SmithKline Beecham Corporation 的名义)描述了多种作为 CCR-3 拮抗剂的化合物, 这些化合物与本发明的化合物不相干。

10 WO 00/34278 (Toray Industries Inc.)描述了作为趋化因子抑制剂的稠合三唑并衍生化合物。

WO 00/35449、WO 00/35451、WO 00/35452、WO 00/35453、WO 00/35454、WO 00/35876 和 WO 00/35877 (Du Pont Pharmaceuticals Company)描述了作为 CCR-3 拮抗剂的 N-脲基烷基和杂环哌啶化合物。

15 WO 00/51607 和 WO 00/51608 (Merck & Co. Inc.)描述了一系列趋化因子受体活性的吡咯烷调节剂。

WO 00/53600 (Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.)描述了作为 CCR-3 受体抑制剂的哌啶衍生物。

20 WO 01/14333 (AstraZeneca UK Ltd.)描述了作为趋化因子受体活性调节剂的被取代的哌啶化合物。

EP 0 760 362 (Nisshin Flour Milling Co. Ltd.)描述了吗啉基烷基脲衍生物, 公开了其可以用于治疗消化道疾病。

JP 04208267A (Mitsui Seiyaku Kogyo KK)也描述了吗啉基烷基脲衍生物, 公开了其可以用作止吐药, 促进蠕动并改善胃肠功能。

25 EP 243959A (Dainippon Pharm KK)描述了用作胃肠能动力增强剂的 O-取代的 N-吗啉基-烷基-苯甲酰胺衍生物。

JO 1117-882A (Dainippon Pharm KK)描述了作为止吐药的杂环吗啉基亚烷基甲酰胺衍生物。

WO 00/71518 (Sepracor Inc)描述了用于治疗疼痛、药瘾和耳鸣的
吗啉基烷基酰胺衍生物。

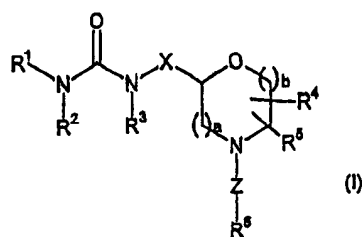
5 WO 97/48695 和 WO 97/48397 (Klinge Pharma GmbH)描述了用作
细胞生长抑制剂、免疫调节剂或免疫抑制剂的吡啶基烷、烯和/或炔
酸酰胺化合物。

Kato 等(1992) Chem. Pharm. Bull. 40(3), 652-660、Kato 等 (1991)
J. Med. Chem. 34(2), 616-624 和 Kato 等(1990) J. Med. Chem. 33(5),
1406-1413 描述了一系列吗啉苯甲酰胺, 公开了其作为选择性的和有
效的胃动力药。

10 现在我们发现了一组新的 CCR-3 拮抗剂化合物, 该化合物可以
阻断嗜酸性粒细胞的迁移/趋化性, 从而具有抗炎的特性。所以, 这
些化合物具有潜在的治疗作用, 特别是提供免除嗜酸性粒细胞、嗜
碱性粒细胞和 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、变应性鼻炎和特应性皮炎的疾病
15 中所引起的组织损伤。

除了在炎症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, 其可以由人 CC 趋化因子如 RANTES 和 MCP-
3 激活(参见 Wells 和 Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748, 1997)。
20 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。CCR-3
作为某些临床的 HIV-1 毒株的共同受体并使病毒容易进入(例如 Choe,
H.等, Cell, 1996, 85, 1135-1148)。CCR-3 的关键配体 eotaxin 阻断 HIV
进入的过程。因此, 趋化因子受体拮抗剂, 包括 CCR-3 拮抗剂可以
25 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。

因此, 根据本发明的一个方面, 提供式(I)的化合物及其盐和溶剂
合物:



其中:

R^1 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基- Y^1 -、杂芳基- Y^1 -、芳基-(O)_t-芳基- Y^1 -、芳基-(O)_t-杂芳基- Y^1 -、杂芳基-(O)_t-芳基- Y^1 -、杂芳基-(O)_t-杂芳基- Y^1 -、芳基-SO₂- Y^1 -、 C_{1-6} 烷基-G- Y^1 -、杂芳基-G-芳基- Y^1 -、 J^1 -SO₂- Y^1 -、 $R^{17}O(CO)-C_{2-6}$ 链烯基- Y^1 -、 $R^{17}NHCO- Y^1 -、 $R^{17}NH$ SO₂- Y^1 -、 C_{2-6} 炔基- Y^1 -、 C_{2-6} 链烯基- Y^1 -、芳基-O- Y^1 -、杂芳基-O- Y^1 -、 C_{1-6} 烷基-SO₂- Y^1 -、M- Y^1 -、 J^1 - Y^1 -、 J^1 -CO- Y^1 -、芳基-CO- Y^1 -或 C_{3-8} 环烷基- Y^1 -或 C_{3-8} 环烯基- Y^1 -，所述 C_{2-6} 炔基和 C_{2-6} 炔基- Y^1 可任选被-OR¹⁷ 基团取代，所述 C_{2-6} 链烯基可任选被一个或多个-COOR¹⁷ 基团取代，并且所述环烷基或环烯基可以任选被一个或多个羟基或 C_{1-6} 烷基取代；$

R^2 代表氢或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 代表氢或 C_{1-6} 烷基；

或者 R^1 和 R^2 可与它们所连接的氮原子一起形成式 J^2 的基团，其中所述氮原子取代 X^1 或 X^2 ；

t 代表 0 或 1；

X 代表亚乙基或式 CR^eR^f 的基团，其中 R^e 和 R^f 独立代表氢或 C_{1-4} 烷基或者 R^e 和 R^f 可与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基；

R^4 和 R^5 独立代表氢或 C_{1-4} 烷基；

Z 代表键、CO、SO₂、 $CR^{10}R^7(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_nCR^{10}R^7$ 、 $CHR^7(CH_2)_nO$ 、 $CHR^7(CH_2)_nS$ 、 $CHR^7(CH_2)_nOCO$ 、 $CHR^7(CH_2)_nCO$ 、 $COCHR^7(CH_2)_n$ 或 $SO_2CHR^7(CH_2)_n$ ；

R^6 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、芳基、杂芳基、芳基- C_{2-6} 链烯基-、-CN 或式- Y^2 - J^3 的基团；

R^7 代表氢、 C_{1-4} 烷基、 $CONR^8R^9$ 或 $COOC_{1-6}$ 烷基;

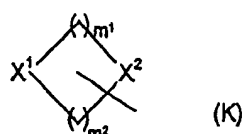
a 和 b 代表 1 或者 2, 从而 $a+b$ 代表 2 或者 3;

G 代表 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{18}-$ 、 $-NR^{18}SO_2-$ 、 $-NR^{18}CO-$ 、 CO 或 $-CONR^{18}-$;

n 代表 0-4 的整数;

5 M 代表与单环芳基或单环杂芳基稠合的 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;

J^1 、 J^2 和 J^3 独立代表式(K)的部分:



其中 X^1 代表氧、 NR^{11} 或硫, X^2 代表 CH_2 、氧、 NR^{12} 或硫, m^1 代表 1-3 的整数, m^2 代表 1-3 的整数, 条件是 m^1+m^2 在 3-5 的范围内, 还有一个条件是当 X^1 和 X^2 都代表氧、 NR^{11} 、 NR^{12} 或硫时, m^1 和 m^2 不能都小于(equal less than) 2, 其中 K 由一个或多个(如 1 或 2 个)以下的基团任选取代: $-Y^3$ -芳基、 $-Y^3$ -杂芳基、 $-Y^3$ -CO-芳基、 $-COC_{3-8}$ 环烷基、 $-Y^3$ -CO-杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-Y^3$ - $COOC_{1-6}$ 烷基、 $-Y^3$ - COC_{1-6} 烷基、 $-Y^3$ -W、
15 $-Y^3$ -CO-W、 $-Y^3$ - $NR^{15}R^{16}$ 、 $-Y^3$ - $CONR^{15}R^{16}$ 、羟基、氧代基、 $-Y^3$ - $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-Y^3$ - SO_2C_{1-6} 烷基、 $-Y^3$ - SO_2 芳基、 $-Y^3$ - SO_2 杂芳基、 $-Y^3$ - $NR^{13}C_{1-6}$ 烷基、 $-Y^3$ - $NR^{13}SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-Y^3$ - $NR^{13}CONR^{15}R^{16}$ 、 $-Y^3$ - $NR^{13}COOR^{14}$ 或 $-Y^3$ - $OCONR^{15}R^{16}$, 并任选稠合到单环芳基或杂芳基环上;

20 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立代表氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{15} 和 R^{16} 独立代表氢或 C_{1-6} 烷基或 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉、哌啶或吡咯烷环;

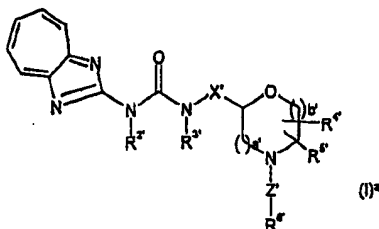
R^{17} 和 R^{18} 独立代表氢或 C_{1-6} 烷基;

25 W 代表饱和或不饱和、非芳族 5-7 元含有 1-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的环, 任选被一个或多个 C_{1-6} 烷基、卤素或羟基取代;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 独立代表键或式 $-(CH_2)_pCR^cR^d(CH_2)_q-$ 的基团, 其中 R^c 和 R^d 独立代表氢或 C_{1-4} 烷基或 R^c 和 R^d 可以与它们所连接的碳原

子一起形成 C_{3-8} 环烷基, p 和 q 独立代表 0-5 的整数, 其中 $p+q$ 是 0-5 的整数。

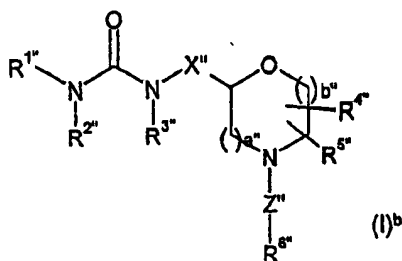
可以提及的式(I)化合物的具体的基团是那些以上所定义的基团, 条件是所述式(I)的化合物不是式(I)^a的化合物:



5

其中 $R^{2'}$ 代表氢或低级烷基(特别是 C_{1-4} 烷基); $R^{3'}$ 代表氢; X' 代表亚甲基或亚乙基; a' 和 b' 都代表 1; $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 都代表氢; 其中 $-Z'-R^{6'}$ 部分代表卤代苄基(JP 04208267A 中描述了式(I)^a的化合物); 和/或

条件是式(I)的化合物不是式(I)^b的化合物:



10

其中 $R^{1''}$ 代表氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基或芳基 C_{1-4} 烷基(特别是其中芳基代表苯基或萘基), 其中芳基或芳基 C_{1-4} 烷基的芳基部分可任选被卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或氨基取代; $R^{2''}$ 代表氢; $R^{3''}$ 代表氢或 C_{1-6} 烷基; X'' 代表亚甲基; a'' 和 b'' 都代表 1; $R^{4''}$ 和 $R^{5''}$ 都代表氢; 并且其中 $-Z''-R^{6''}$ 部分代表 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-4} 烷基(特别是其中芳基代表苯基或萘基)、杂芳基 C_{1-4} 烷基(特别是其中杂芳基代表 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或 1H-咪唑-3-基); 芳氧基 C_{2-5} 烷基或吡咯烷基羰基 C_{1-4} 烷基, 其中所述基团的芳基部分可任选被卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或氨基取代(EP0760362A1 中描述了式(I)^b的化合物)。

20

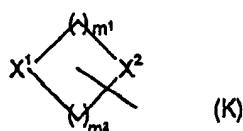
优选的一组化合物包括式(I)的化合物, 其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基- Y^1 -、杂芳基- Y^1 -、芳基- $(O)_t$ -芳基- Y^1 -、芳基

5
 10
 15
 20
 25

-(O)_t-杂芳基-Y¹-、杂芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、杂芳基-(O)_t-杂芳基-Y¹-、芳基-SO₂-Y¹-、C₁₋₆烷基-G-Y¹-、J¹-SO₂-Y¹-、R¹⁷O(CO)-C₂₋₆链烯基-Y¹-、C₂₋₆炔基-Y¹-、C₂₋₆链烯基-Y¹-、芳基-O-Y¹、杂芳基-O-Y¹-、C₁₋₆烷基-SO₂-Y¹-、M-Y¹-、J¹-Y¹-、J¹-CO-Y¹-、芳基-CO-Y¹-或 C₃₋₈环烷基 Y¹-或 C₃₋₈环烯基-Y¹-，所述 C₂₋₆炔基和 C₂₋₆炔基-Y¹可任选被-OR¹⁷基团取代，并且所述环烷基或环烯基可任选被一个或多个羟基或 C₁₋₆烷基取代；

R²代表氢或 C₁₋₆烷基；和

J¹、J²和 J³独立代表式(K)部分：



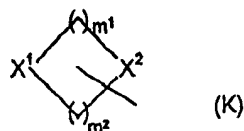
其中 X¹代表氧、NR¹¹或硫，X²代表 CH₂、氧、NR¹²或硫，m¹代表 1-3 的整数，m²代表 1-3 的整数，条件是 m¹+m²在 3-5 的范围内，还有一个条件是当 X¹和 X²都代表氧、NR¹¹、NR¹²或硫时，m¹和 m²不能都小于 2，其中 K 由一个或多个(如 1 或 2 个)以下的基团任选取代：-Y³-芳基、-Y³-杂芳基、-Y³-CO-芳基、-Y³-CO-杂芳基、-C₁₋₆烷基、-Y³-COOC₁₋₆烷基、-Y³-COC₁₋₆烷基、-Y³-W、Y³-CO-W、-Y³-NR¹⁵R¹⁶、-Y³-CONR¹⁵R¹⁶、羟基、氧代基、-Y³-SO₂NR¹⁵R¹⁶、-Y³-SO₂C₁₋₆烷基、-Y³-SO₂芳基、-Y³-SO₂杂芳基、-Y³-NR¹³C₁₋₆烷基、-Y³-NR¹³SO₂C₁₋₆烷基、-Y³-NR¹³CONR¹⁵R¹⁶、-Y³-NR¹³COOR¹⁴或-Y³-OCONR¹⁵R¹⁶，并任选稠合到单环芳基或杂芳基环上；

一个优选子集的化合物包括式(I)化合物，其中 R¹代表以下基团：C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、芳基-Y¹-、杂芳基-Y¹-、芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、芳基-(O)_t-杂芳基-Y¹-、杂芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、杂芳基-(O)_t-杂芳基-Y¹-、C₂₋₆链烯基-Y¹-、芳基-O-Y¹-、杂芳基-O-Y¹-、C₁₋₆烷基-SO₂-Y¹-、M-Y¹-、-Y¹-J¹、-Y¹-CO-J¹或 C₃₋₈环烷基-Y¹-或 C₃₋₈环烯基-Y¹-，该环烷基或环烯基可任选被一个或多个羟基或 C₁₋₆烷基取代；

R²代表氢或 C₁₋₆烷基；

Z 代表键、CO、 $\text{CR}^{10}\text{R}^7(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ ；以及

J^1 、 J^2 和 J^3 独立代表式(K)部分：



其中 X^1 代表氧、氮、 NR^{11} 或硫， X^2 代表 CH_2 、氧、氮、 NR^{12} 或硫， m^1 代表 1-3 的整数， m^2 代表 1-3 的整数，条件是 m^1+m^2 在 3-5 的范围内，还有一个条件是当 X^2 代表氧、氮、 NR^{12} 或硫时， m^1 和 m^2 不能都小于 2，其中 K 任选被一个或多个(例如 1 或 2 个)以下的基团取代：
 $-\text{Y}^3$ -芳基、 $-\text{Y}^3$ -杂芳基、 $-\text{Y}^3$ -CO-芳基、 $-\text{Y}^3$ -CO-杂芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、
 Y^3 - COOC_{1-6} 烷基、 $-\text{Y}^3$ - COC_{1-6} 烷基、 $-\text{Y}^3$ -W、 $-\text{Y}^3$ -CO-W、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、
 $-\text{Y}^3$ - $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、羟基、氧代基、 $-\text{Y}^3$ - $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{Y}^3$ - $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、
 $-\text{Y}^3$ - SO_2 芳基、 $-\text{Y}^3$ - SO_2 杂芳基、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、
 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{Y}^3$ - $\text{NR}^{13}\text{COOR}^{14}$ 或 $-\text{Y}^3$ - $\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$ ，并
 任选稠合到单环芳基或杂芳基环上。

适用的‘芳基’包括单环碳环芳族环(例如苯基)和双环碳环芳族环(例如萘基)，适用的‘杂芳基’包括含有 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子的单-和双环杂芳环。适用的‘杂芳基’也可以扩大到包括含有 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的单-和双环杂芳环。单环杂芳环的实例包括例如吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、咪二唑基、噻唑基、噻二唑基。其它单环杂芳环的实例包括吡嗪基、四唑基或咪唑基。双环杂芳环的实例包括例如喹啉基或吲哚基。其它双环杂芳环的实例包括苯并咪唑基。其它双环杂芳环的实例还包括二氢苯并呋喃基和吡咯并吡啶基。碳环和杂环芳族环可以任选被例如一个或多个以下的基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、羧基、硝基、氨基、W、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ (其中 R^{19} 和 R^{20} 独立代表氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8}

环烷基)、-NHSO₂CH₃、-SO₂CH₃或-SCH₃基团。碳环和杂环芳族环的另一个取代基可以是-COOH。碳环和杂环芳族环的其它取代基还可以是-CH₂N(CH₃)₂或者一个或多个-SH基团,其中意识到所述基团可互变异构形成=S基团。

5 基团 M 的实例包括四氢萘基。

基团 W 的实例包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基,它们可以任选被一个或多个 C₁₋₆ 烷基、卤素或羟基取代。

基团 J¹ 的实例包括 N-(COOCH₂CH₃)-哌啶-4-基、N-(CH₃)-哌啶-4-基、N-(COCH₃)-哌啶-4-基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或 N-吗啉基。

10 基团 J¹ 的其它实例包括 N-(环丙基羰基)-哌啶-4-基、N-(甲基磺酰基)-哌啶-4-基、噻喃基和四氢噻吩基。

基团 J² 的实例包括(4-苯基)-哌啶-1-基、(4-COOCH₂CH₃)-哌嗪-1-基、(2-(3-羟基-吡咯烷-1-基-甲基))-哌啶-1-基、N-吗啉基、(4-N(CH₃)₂)-哌啶-1-基、(4-(3-氟苯基))-哌嗪-1-基、(4-(4-氟苯基))-哌嗪-1-基、(4-嘧啶基)-哌嗪-1-基、(4-CH₃)-哌嗪-1-基、(4-CONH₂)-哌啶-1-基、(3,3-二甲基)-哌啶-1-基、(4-COCH₃)-哌嗪-1-基、(4-(1-吡咯烷基-羰基甲基))-哌嗪-1-基、(4-羟基)-哌啶-1-基、(4-甲基)-哌啶-1-基、(4-(2-呋喃基-羰基))-哌嗪-1-基、(4-苄基)-哌嗪-1-基或(3-CH₃SO₂CH₂)-吗啉-1-基。基团 J² 的其它实例包括硫代吗啉基、吡咯烷基和苯并氮杂草基。

20 基团 J³ 的实例包括可被任选取代的二氢吲哚基。

适用的烷基包括相应烷基的直链和支链脂族异构体。意识到对适用的亚烷基和烷氧基作类似解释。

适用的 C₃₋₈ 环烷基包括相应烷基的所有脂环(包括支链)异构体。

25 优选 R¹ 代表 C₁₋₆ 烷基(特别是丙基)、C₂₋₆ 链烯基(特别是其中所述 C₂₋₆ 链烯基被一个或多个-COOR¹⁷ 基团取代,例如-HC=CH-COOH)、C₂₋₆ 炔基、芳基-Y¹-、杂芳基-Y¹-(特别是其中杂芳基代表噻唑基、吲哚基、呋喃基、二氢苯并呋喃、氧代咪唑基(oxoimidazolyl)、异噻唑基、噻吩基、硫代二氢咪唑基、四唑基、吡嗪基、吡咯并吡啶基)、

芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、芳基-(O)_t-杂芳基-Y¹-(特别是其中芳基代表苯基，杂芳基代表噻二唑基、吡唑基或异噁唑基)、杂芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、杂芳基-(O)_t-杂芳基-Y¹-、C₂₋₆链烯基-Y¹-、芳基-O-Y¹-(特别是其中芳基代表苯基)、杂芳基-O-Y¹-、C₁₋₆烷基-SO₂-Y¹-(特别是其中 C₁₋₆烷基代表乙基、丙基、-CH(CH₃)₂或-C(CH₃)₃)、M-Y¹-、J¹-Y¹-、J¹-CO-Y¹-、芳基-SO₂-Y¹-、C₁₋₆烷基-G-Y¹-(特别是其中 C₁₋₆烷基代表甲基，G代表 NR¹⁸CO-、-CONR¹⁸-、-NR¹⁸SO₂-或-SO₂NR¹⁸-)、杂芳基-G-芳基-Y¹-(特别是其中芳基代表苯基，杂芳基代表噻唑基，G代表-NR¹⁸SO₂-)、J¹-SO₂-Y¹-(特别是其中 J¹代表 1-吡咯烷基)、R¹⁷O(CO)-C₂₋₆链烯基-Y¹-、R¹⁷NHCO-Y¹-(特别是其中 R¹⁷代表氢)、C₂₋₆炔基-Y¹-(特别是-C≡CH或者其中所述 C₂₋₆炔基被-OR¹⁷基团取代，例如 HOCH₂-C≡C-)、芳基-CO-Y¹-(特别是其中芳基代表苯基)、C₃₋₈环烷基-Y¹-或 C₃₋₈环烯基-Y¹-，所述环烷基或环烯基可任选被一个或多个羟基或 C₁₋₆烷基取代，并且所述 C₂₋₆炔基-Y¹-可任选被-OR¹⁷基团取代。

更优选的 R¹基团包括 C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、芳基-Y¹-、杂芳基-Y¹-、芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、芳基-(O)_t-杂芳基-Y¹-、杂芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、杂芳基-(O)_t-杂芳基-Y¹-、C₂₋₆链烯基-Y¹-、芳基-O-Y¹-、杂芳基-O-Y¹-、C₁₋₆烷基-SO₂-Y¹-、M-Y¹-、J¹-Y¹-、J¹-CO-Y¹-或 C₃₋₈环烷基-Y¹-或 C₃₋₈环烯基-Y¹-，该环烷基或环烯基可以任选被一个或多个羟基或 C₁₋₆烷基取代。

还更优选 R¹代表芳基-Y¹-、杂芳基-Y¹-、芳基-(O)_t-芳基-Y¹-、C₃₋₈环烷基-Y¹-、C₂₋₆链烯基-Y¹-或 C₁₋₆烷基-SO₂-Y¹-，特别是其中芳基代表任选被一个或多个 C₁₋₆烷基(特别是甲基)、卤素(特别是氟、氯和溴)、CH₃O-、CH₃S-、F₂CHO-、CH₃OC(O)-、-CN、-CF₃、CF₃-S-、CF₃-O-或(CF₃)₂N-基团取代的苯基或萘基，并且其中杂芳基代表任选被一个或多个卤原子(特别是氟)取代的吡啶基，其中环烷基代表环己基。苯基的进一步优选的取代基包括-NHCOCH₃和-CONH₂。苯基的更进一步优选的取代基包括-SO₂NH₂、-CONHCH₃、-OCH(CH₃)₂、-OC(CH₃)₃、

-COOH、-CON(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-CONHCH₂CH₃、-CONH 环丙基和
-SO₂NH 环丙基。还优选 R¹ 代表 C₂₋₆ 炔基-Y¹-。一系列特别优选的化
合物是这样的化合物：其中 R¹ 代表芳基-Y¹-，其中芳基代表任选被
一个或多个 C₁₋₆ 烷基(特别是甲基)、卤素(特别是氯、氟和溴)、CH₃O-、
CH₃S-、F₂CHO-、CH₃OC(O)-、CN 或 -CF₃ 基团取代的苯基。苯基的
其他最优选的取代基包括 -NHCOCH₃ 和 CONH₂。苯基的另外最优选
的取代基包括 SO₂NH₂。最优选 R¹ 也代表 C₂₋₆ 链烯基-Y¹-(特别是
CH₂=CH-Y¹-)、C₃₋₈ 环烷基-Y¹(特别是环己基-Y¹-)和 C₁₋₆ 烷基-SO₂Y¹-(特
别是 CH₃SO₂-Y¹-)。还最优选 R¹ 代表 C₂₋₆ 炔基-Y¹-(特别是 HC≡C-Y¹)。

特别优选的 R¹ 基团为芳基-Y¹-和杂芳基-Y¹-，最特别优选其中芳
基代表苯基，杂芳基代表 6 元单环杂芳环(最特别优选四唑基)，这些
基团都可被上述取代基任选取代。

杂芳基的优选取代基包括 -CH₃、-CONH₂、-CH₂N(CH₃)₂、卤素(特
别是氯)、-OCH₃、-COOCH₃ 和 -NH₂。

最特别优选的化合物是那些其中 R¹ 代表苯基-Y¹-和四唑基-Y¹-的
化合物，所述苯基被 -CONH₂ 或 -CONHCH₃ 基团取代，所述四唑基被
甲基取代。

优选 Y¹ 代表键或 C₁₋₆ 亚烷基，更优选键、亚甲基、亚乙基、亚
丙基、-C(CH₃)₂-或 -CH(CH₃)-，特别优选键、亚甲基或亚乙基，最优
选键或亚甲基，特别是亚甲基。

优选 Y² 代表键。

优选 Y³ 代表键。

优选 R² 代表氢、甲基或羟丙基，更优选氢或甲基，特别是氢。

优选 R³ 代表氢或甲基，特别是氢。

还优选 R¹ 和 R² 与它们所连接的氮原子一起形成式 J² 的基团，其
中所述氮原子取代 X¹ 或 X²。

优选 X 代表亚甲基。

优选 R⁴ 和 R⁵ 独立代表氢或甲基。最优选 R⁴ 和 R⁵ 代表氢。

优选 Z 代表键、CO、 $\text{CR}^{10}\text{R}^7(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ 或 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ 。

更优选 Z 代表 CO、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$ 、 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ 或 $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ ，特别是 CH_2CO 、 $(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{S}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OCO}$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{CO}$ 、CO、 CHR^7 ，尤其是 CH_2 、 CHCH_3 或 CH_2CO ，最特别优选 CH_2 或 CH_2CO ，尤其是 CH_2 。

优选 R^6 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、CN、芳基、杂芳基或式- $\text{Y}^2\text{-J}^3$ 的基团，更优选 R^6 代表苯基(任选被一个或多个卤素、苯基或 C_{2-6} 链烯基取代)、萘基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、CN 或者任选被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的含有 1-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 元芳族杂环。特别优选 R^6 代表苯基(任选被一个或多个卤素(尤其是氯、氟或碘)、苯基或 3- $\text{CH}=\text{CH}_2$ 基团取代)、萘基、二氢吡啶基、甲基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或任选被卤素(尤其是氯)取代的噻吩基。最优选 R^6 代表二氢吡啶基(尤其是二氢吡啶-1-基)，或者代表被一个或多个卤素(例如氯或氟)取代的苯基，特别是二氯苯基、3-氯苯基、5-氯噻吩基、4-氟苯基和 3,4-二氟苯基，最特别优选二氯苯基，尤其是 3,4-二氯苯基。

优选 R^7 代表氢、甲基、 COOC_{1-6} 烷基或 CONR^8R^9 ，更优选氢、 COOC_{1-6} 烷基或 CONR^8R^9 ，最优选氢、 COOEt 或 CONR^8R^9 ，特别是氢。

20 优选 R^8 和 R^9 代表氢。

优选 R^{10} 代表氢。

优选 R^{11} 和 R^{12} 独立代表氢或甲基。

优选 R^{13} 和 R^{14} 独立代表氢或甲基。

25 优选 R^{15} 和 R^{16} 独立代表氢或甲基，或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉、哌啶或吡咯烷环，特别优选氢或甲基。

优选 R^{17} 代表氢。

优选 R^{18} 代表氢。

优选 R^{19} 和 R^{20} 独立代表氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基，尤其优选

氢、环丙基或甲基。特别优选 R^{19} 和 R^{20} 代表氢。

优选 R^c 代表氢或甲基，特别是氢。

优选 R^d 代表氢或甲基，特别是氢。

优选 a 和 b 都代表 1。

5 优选 n 代表 0、1 或 2。

优选 $p + q$ 等于 0-2 的整数，更优选 p 和 q 独立代表 0 或 1，从而使 $p + q$ 等于 0-1 的整数。

优选 t 代表 0。

优选 W 代表吡咯烷基或哌啶基，特别优选吡咯烷基。

10 优选 X^1 代表氧、氮或 NR^{11} 。

优选 X^2 代表 CH_2 、氧、氮或 NR^{12} 。

优选 m^1 和 m^2 独立代表 1-2 的整数，从而使 $m^1 + m^2$ 在 3-4 的范围内。

15 优选 J^1 代表任选被一个或两个 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-COOtBu$ 、 $-CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO$ 苯基或 3,5-二甲基异噁唑-4-基磺酰基取代的哌啶基(特别是哌啶-4-基)或四氢吡喃基(特别是四氢吡喃-4-基)。还优选 J^1 代表可任选被如上取代的吗啉基、噻喃基或四氢噻吩基(特别是二氧代四氢噻吩基(dioxidotetrahydrothienyl))。

20 J^1 的优选取代基包括 $-CH_2$ -芳基(特别是其中芳基代表任选被一个或多个卤原子取代的苯基，例如二氯苯基)、 $-CO$ 环丙基或 $-Y^3-SO_2$ 杂芳基(特别是其中杂芳基代表二甲基异噁唑基)。

25 优选 J^2 代表任选被一个或两个苯基、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氟苯基、 $-CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CO$ -(N-吡咯烷基)、羟基、 $-CO$ -(2-呋喃)、苄基或 $-CH_2SO_2CH_3$ 取代的哌啶基(特别是哌啶-1-基)、吗啉基(特别是 N-吗啉基)或哌嗪基(特别是哌嗪-1-基)。优选 J^2 还代表任选以类似方式取代的硫代吗啉基、吡咯烷基或苯并氮杂草基。

J^2 的其它优选取代基包括卤素(特别是氟)、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-CO$ -糠酰基、 $-SO_2CH_3$ 、-吡啶基- CH_3 或氧代基。

优选 J^3 代表二氢吡啶基, 特别是二氢吡啶-1-基。

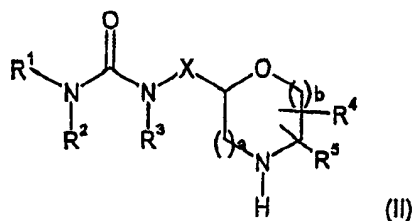
所述式(I)化合物的合适的盐包括生理学上可接受的盐以及可能不是生理学上可接受的盐但可以用于制备式(I)化合物和其生理学上可接受的盐的盐。如果合适, 可以从无机或有机酸中得到酸加成盐, 如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、甲磺酸盐、甲酸盐或三氟乙酸盐。溶剂合物的实例包括水合物。

当式(I)的化合物含有手性中心时, 本发明扩展到对映体的混合物(包括外消旋混合物)和非对映异构体以及扩展到单一的对映体。通常优选使用单一对映体形式的式(I)化合物。

可以由下文所述的工艺制备式(I)的化合物及其盐和溶剂合物, 其内容组成了本发明的另一方面。

一种用于制备式(I)化合物的本发明方法, 该方法包括:

(a) 使式(II)的化合物或其被护衍生物



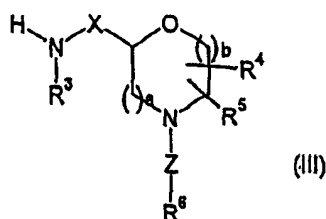
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 a 和 b 如上所定义,

与式 L^1-Z-R^6 的化合物反应,

其中 Z 和 R^6 如上所定义, L^1 代表适当的离去基团;

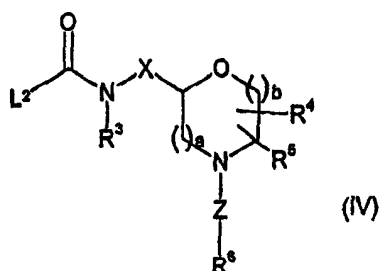
或

(b) 形成其中 R^2 代表氢的式(I)化合物, 包括使式(III)化合物或其被护衍生物

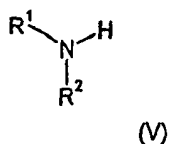


其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶、Z、X、a 和 b 如上所定义，
与式 R¹-N=C=O 的化合物反应，
其中 R¹ 如上所定义；或

5 (c) 使式(IV)的化合物或其被护衍生物



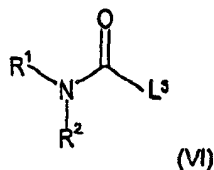
其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶、Z、X、a 和 b 如上所定义，并且 L² 代表适当的
离去基团，
与式(V)的化合物或其被护衍生物反应，



10

其中 R¹ 和 R² 如上所定义；或

(d) 使式(VI)的化合物或其被护衍生物



其中 R¹ 和 R² 如上所定义，并且 L³ 代表适当的离去基团；

15

与式(III)的化合物或其被护衍生物反应；或

(e) 将被护的式(I)化合物脱保护；或

(f) 互变为其它的式(I)化合物。

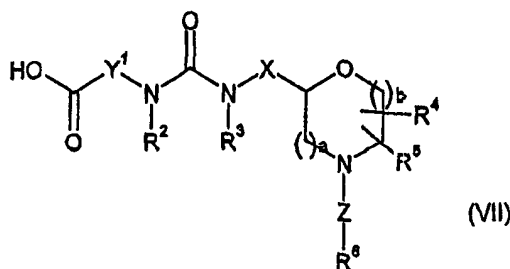
我们也提供了根据本发明的用于制备式(I)化合物的其它方法，其

包括:

(g) 形成式(I)的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成式 J^2 的基团, 其中所述氮原子取代 X^1 或 X^2 , 包括使式(IV)的化合物或其被护衍生物与式 J^2H 的化合物反应, 条件是式 J^2H 的化合物具有游离的-NH基团; 或

(h) 形成式(I)的化合物, 其中 Z 代表 $CR^{10}R^7(CH_2)_n$, 其中 R^{10} 代表氢, 包括使式(II)的化合物或其被护衍生物与式 $R^7CO(CH_2)_nR^6$ 的化合物反应, 随后还原得到的亚胺; 或

(i) 形成式(I)的化合物, 其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷基-G- Y^1 -, 其中 G 代表 $-NR^{18}CO-$, 包括使式(VII)的化合物或其被护衍生物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y^1 、 X 、 Z 、 a 和 b 如上所定义, 与式 C_{1-6} 烷基- NHR^{18} 的化合物反应。

方法(a)可在惰性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下, 任选在碱例如 N,N-二异丙基乙基胺存在下, 在适当的温度例如室温下进行。适当的离去基团(L^1)包括卤素, 例如氯。

方法(b)可在惰性溶剂例如二氯甲烷存在下, 在适当的温度例如室温下进行。

方法(c)和(d)通常可在适当的碱例如吡啶存在下, 在适当的温度例如 $110^\circ C$ 下进行, 其中离去基团 L^2 和 L^3 可代表 4-硝基苯氧基。或者, 当 L^2 和 L^3 代表 4-硝基苯氧基时, 适当的条件可包括使用 N,N-二异丙基乙基胺作为适当的碱, 并使用二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺作为适当的溶剂。或者, 当 L^2 和 L^3 为 Merrifield 树脂结合的 4-硫代苯氧基时, 方法(c)和(d)可用适当的添加剂例如 N-甲基吡咯烷酮, 在微波炉内, 例如在 600W 功率进行 5 分钟。其它适当的离去基团包

括咪唑基。当 L^2 或 L^3 代表咪唑基时，适当的条件包括在适当的溶剂如二氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺中，在适当的温度如 0°C - 22°C 之间使用 1,1'-羰基二咪唑。

5 在方法(e)中，可以在 T. W. Greene 和 P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基)' (J. Wiley 和 Sons, 第三版, 1999) 中发现保护基的实例和用于除去它们的方法。合适的胺保护基包括磺酰基(例如甲苯磺酰基)、酰基(例如苄氧基羰基或叔丁氧基羰基)和芳基烷基(例如苄基)，这些保护基团可在适当时通过水解或氢解除去。其它合适的胺保护基包括三氟乙酰基($-\text{COCF}_3$)或固相
10 树脂结合的苄基基团如 Merrifield 树脂结合的 2,6-二甲氧基苄基基团(Ellman 连接基团)或 2,6-二甲氧基-4-[2-(聚苯乙烯基甲氧基)乙氧基]苄基基团，所述三氟乙酰基可以通过碱催化的水解除去，所述固相树脂结合的苄基基团可以通过酸催化的水解，例如用三氟乙酸除去。

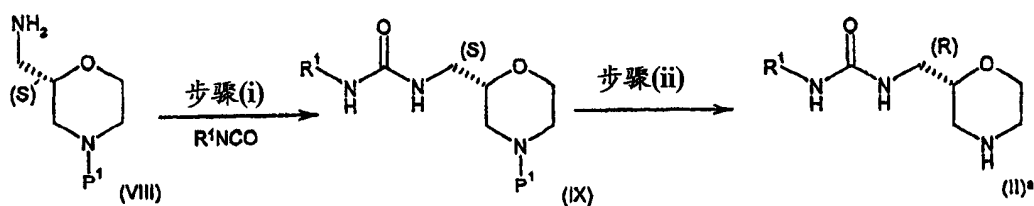
可以使用常规互变方法如差向异构化、氧化、还原、烷基化、亲核芳族取代、酯水解或酰胺键形成进行方法(f)。对于方法(f)的备选
15 条件包括叔-丁氧基羰基加成或除去以及磺酰化。

方法(g)可以通过与上述方法(c)和(d)中所述条件相同的方法进行。

可在合适的酸如乙酸和合适的还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠存在
20 下，在合适的溶剂如二氯甲烷中，在合适的温度如室温下进行方法(h)。

可在合适的偶联剂如 1,1'-羰基二咪唑和适当的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺存在下，在合适的温度如室温下进行方法(i)。

可以按照下述方法制备式(II)化合物的 R-异构体，其中 R^2 和 R^3
25 都表示氢，X 表示亚甲基，a 和 b 表示 1， R^4 和 R^5 都表示氢：



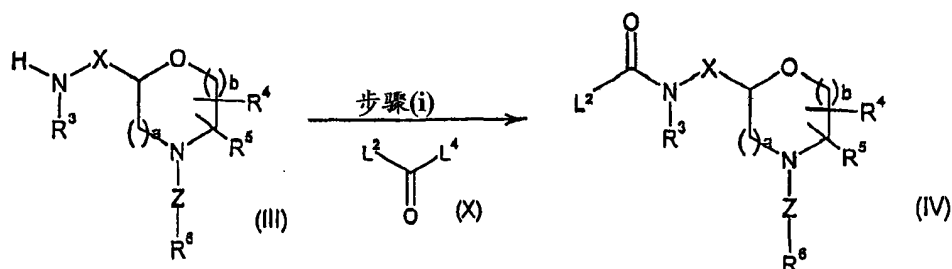
其中 R^1 如上所定义, 并且 P^1 为适当的保护基, 例如苄基。

式(VIII)的化合物可以按照 EP0995746 中所述制备。

步骤(i)通常包括在适当的温度例如室温下使用惰性溶剂例如二氯甲烷。步骤(ii)通常包括简单的脱保护反应, 例如可包括在甲酸铵和适当的溶剂如乙醇的存在下, 使用 10% 披钨活性炭。

可以通过类似方法制备式(II)^a 化合物的 S-异构体, 其中 R^1 如上所定义。

式(IV)的化合物可按照下述方法制备:



10

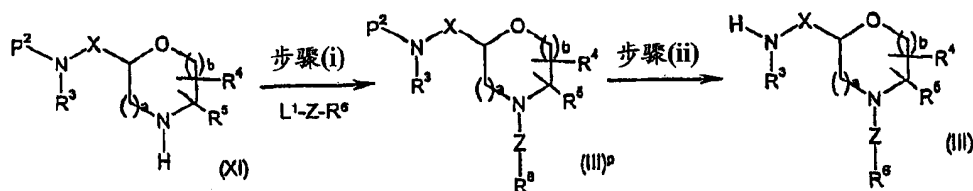
15

20

其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 a 、 b 和 Z 如上所定义, L^2 代表如上所定义的适当的离去基团, 例如 4-硝基苯氧基或 Merrifield 树脂结合的 4-硫代苯氧基, L^4 代表比 L^2 更不稳定的离去基团, 例如氯或 4-硝基苯氧基。当 L^2 代表 4-硝基苯氧基并且 L^4 代表氯时, 步骤(i)可在适当的溶剂例如二氯甲烷中, 在碱如三乙胺存在下, 在适当的温度如室温下进行。当 L^2 代表 Merrifield 树脂结合的 4-硫代苯氧基并且 L^4 代表 4-硝基苯氧基时, 步骤(i)可在适当的溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺中, 在适当的温度如室温下进行。或者 L^2 和 L^4 可代表咪唑, 此时步骤(i)可在适当的溶剂例如二氯甲烷和 N,N' -二甲基甲酰胺的混和物中, 在适当的温度例如 0°C - 22°C 之间, 使用 1,1'-羰基二咪唑来进行。

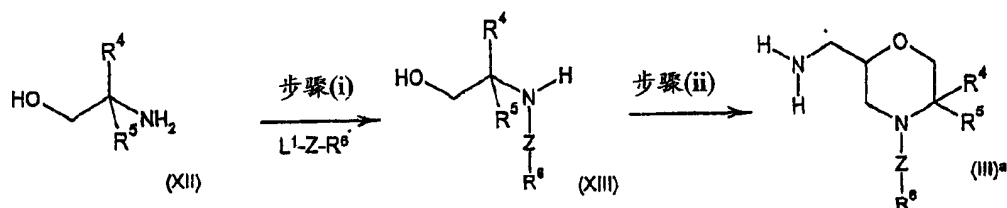
式(III)的化合物可以被保护的形式使用, 例如其中当 R^3 代表氢时, 胺基被保护。适当的保护基可选自上述基团。

可以根据以下方法制备式(III)的化合物:



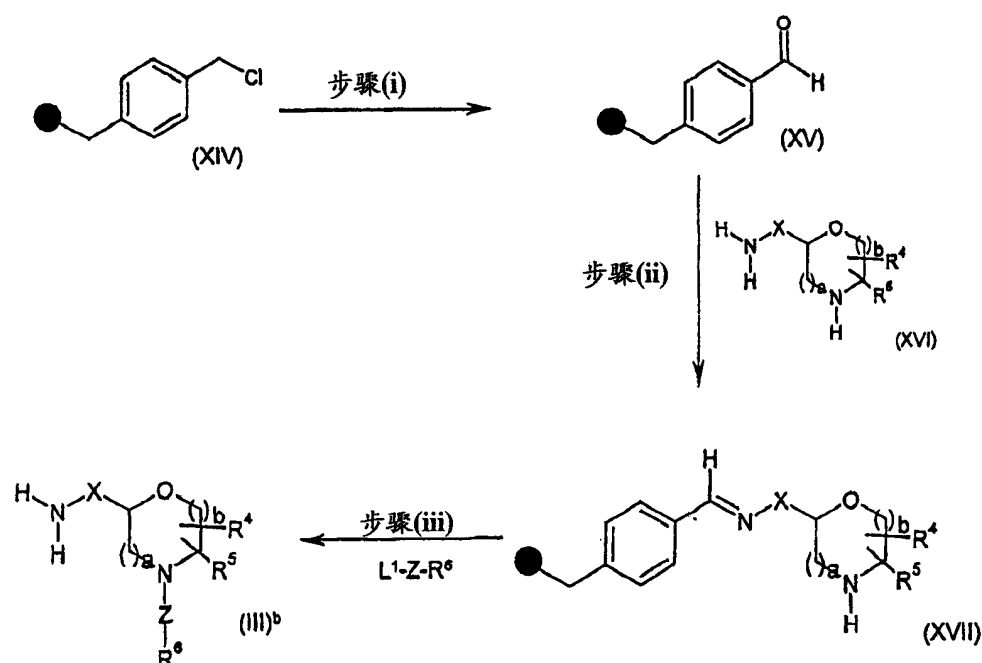
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 a 、 b 和 Z 如上所定义, L^1 代表合适的离去基团如氯, P^2 代表合适的保护基, 如以上所提及的保护基如- COCF_3 。步骤(i)包括在合适的试剂如碘化钠和碳酸钾存在下, 在合适的温度如室温下使用合适的溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺。步骤(ii)包括在适合保护基团的常规条件下脱保护。当 P^2 代表- COCF_3 时, 可以通过使用水和甲醇, 在碳酸钾存在下, 在室温下完成脱保护。也可以通过与以上方法(h)中所述类似的方法, 通过式(XI)化合物的还原性胺化制备式(III)的化合物, 其中 Z 代表 $\text{CR}^{10}\text{R}^7(\text{CH}_2)_n$ (其中 R^{10} 代表氢)。

可以根据以下的方法制备式(III)的化合物, 其中 R^3 代表氢, X 代表亚甲基, a 和 b 代表 1, 并且 R^4 和 R^5 都连接在吗啉环的 5 位上:



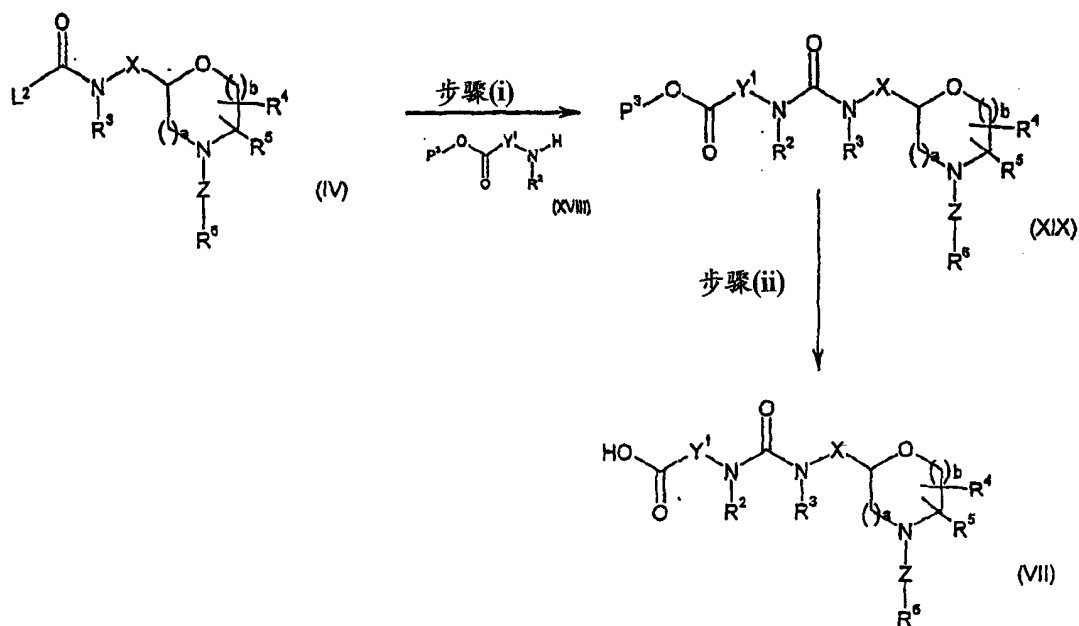
其中 R^6 和 Z 如上所定义, L^1 代表合适的离去基团如氯。步骤(i)包括在溶剂存在下, 在 $50-60^\circ\text{C}$ 之间加热。步骤(ii)包括在 80°C 、氮气下与 2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮一起加热, 随后在 150°C 下与浓硫酸一起搅拌。

可以根据以下方法制备其中 R^3 代表 H 的式(III)化合物:



其中 R⁴、R⁵、R⁶、X、a、b 和 Z 如上所定义，并且 L¹ 代表合适的离去基团如氯。步骤(i)包括将式(XIV; Merrifield 树脂)化合物与碳酸钠在合适的溶剂如二甲亚砜中，在合适的温度如 150℃ 下一起加热。步骤(ii)包括使式(XV)的化合物与式(XVI)的化合物在合适的溶剂如四氢呋喃存在下，在合适的温度如室温下反应。步骤(iii)包括在合适的温度如 70℃ 下使用合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺和合适的碱如 N,N-二异丙基乙胺，随后在适合于 Merrifield 树脂保护基团的常规条件下如酸催化的水解进行脱保护。

式(VII)的化合物可按照下述方法制备：



其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y¹、Z、X、a 和 b 如上所定义，L² 代表合适的离去基团如 4-硝基苯氧基，并且 P³ 代表适当的保护基，例如 C₁₋₆ 烷基，优选叔丁基。

5 步骤(i)通常包括在适当的温度例如室温下，使用适当的碱例如 N,N-二异丙基乙基胺和适当的溶剂例如二氯甲烷。

步骤(ii)通常包括在适当的温度例如室温下使用适当的酸性试剂例如 4M 氯化氢的二噁烷溶液。

10 式(V)、(VI)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIV)、(XVI)和(XVIII)的化合物是已知的化合物或者可以根据已知的方法制备。

式 L¹-Z-R⁶、R¹N=C=O、R⁷CO(CH₂)_nR⁶、C₁₋₆ 烷基-NHR¹⁸ 和 J²-H 的化合物也可以是已知的或可以根据已知的方法制备。

15 式(II)的化合物可以根据与以上对于式(I)化合物所述的类似方法，使用标准的保护基化学制备，例如，使用适合于吗啉 NH 的保护如叔-丁氧基羰基保护。

被护和无保护形式的式(II)、(III)、(IV)和(VII)的化合物及其盐和溶剂合物也形成本发明的一个方面。

可以根据以下的测定方法检测本发明的化合物在体外和体内的生物活性。

(a) CCR-3 结合测定

使用 CCR-3 竞争性结合 SPA(闪烁亲近测定法)测定新化合物对于 CCR-3 的亲合力。将由稳定表达 CCR-3 的 K562 细胞制备的膜 (2.5 $\mu\text{g}/\text{孔}$)与 0.25 mg/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、在 4℃下
5 温育 1.5 小时。温育后, 加入 20 pM [^{125}I]eotaxin (Amersham)和逐渐增加浓度的化合物(1 pM-30 μM)并在 96 孔板中、在 22℃下温育 2 小时, 然后在 Microbeta 平板计算器上计数。总测定容量是 100 μl 。通过将所述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
10 两个实验中, 以平均 pIC_{50} 值(50%抑制 [^{125}I]eotaxin 结合的化合物浓度的负对数)表示数据。

(b)嗜酸性粒细胞趋化性测定

评估化合物对嗜酸性粒细胞趋化性的抑制作用。使用 Miltenyi 细胞分离柱以及磁性 Super Macs 磁体如以前所述(Motegi &Kita, 1998;
15 J. Immunology. 161:4340-6)经标准 CD16 细胞缺失由人外周血提纯嗜酸性粒细胞。将细胞重悬浮在 RPMI 1640/10 %FCS 溶液中并与钙黄绿素-AM(Molecular Probes)在 37℃下温育 30 分钟。温育后, 将所述嗜酸性粒细胞以 400 g 离心 5 分钟并以 2.2 百万/ml 重悬浮在 RPMI/FCS 中。然后, 将细胞在逐渐增加浓度的化合物(1 pM-30 μM)存在下、于
20 37℃下温育 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 eotaxin(或是浓度反应曲线或是在 EC_{80} 浓度的功能抑制曲线)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 2 百万/ml 细胞)加入到滤板的上室并在 37℃下温育 45 分钟。将留在趋化性滤板的上室中的细胞
25 移出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的抑制作用曲线。使用以下方程(Lazareno &Birdsall, 1995. Br. J. Pharmacol 109: 1110-9)得出函数 pK_1 值(fpK_1)。

$$fpKi = \frac{IC_{50}}{1 + \left[\frac{[\text{激动剂}]}{EC_{50}} \right]}$$

(c)豚鼠卵清蛋白模型

对豚鼠体内嗜酸性粒细胞浸润和过度反应性的抑制作用

45 在根据 Danahay 等 1997 所述的方法中, 给予卵清蛋白致敏的豚鼠美吡拉敏(300 mg kg⁻¹ ip)以防止过敏性支气管痉挛。在卵清蛋白攻击(吸入由 0.5 %卵清蛋白溶液产生的气雾剂 10 分钟)前 30 分钟, 经口服给予溶于 10 %DMSO 和 90 %PEG200 中的试验化合物。在卵清蛋白攻击不受限制的动物后 24 小时, 使用整体容积描记法(Buxco Ltd.,
10 USA) 测定气道对血栓烷模拟物 U46619 的过度反应性。然后将豚鼠处死并灌洗肺部。然后, 得到支气管肺泡灌洗液的总的和分类的白细胞计数并测嗜酸性粒细胞累计的百分率的减少(Sanjar 等, 1992)。以用溶媒对照应答的百分比表示的特定剂量的抑制作用提供数据。

其中本发明化合物可能具有有利抗炎效果的疾病的实例包括呼吸
15 道疾病如支气管炎(包括慢性支气管炎)、哮喘(包括过敏原诱导的哮喘反应)、慢性阻塞性肺病(COPD)和鼻炎。其它本发明化合物可能具有有利疗效的呼吸道疾病是鼻窦炎。其它有关的疾病包括胃肠道疾病如肠炎性疾病包括炎性肠病(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而引起的肠炎性疾病。另外, 本发明
20 的化合物可以用于治疗肾炎、皮肤病如银屑病、湿疹、变应性皮炎和超敏性反应以及具有炎性成分的中枢神经系统疾病如阿尔茨海默病、脑膜炎、多发性硬化和 AIDS 痴呆。本发明化合物也可用于治疗鼻息肉、结膜炎或瘙痒症。另外, 本发明的化合物可以用于治疗病毒性疾病如 HIV。

25 本发明化合物可能具有有利疗效的其它疾病实例包括心血管疾病如动脉粥样硬化、外周性血管疾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效的其它疾病是其它的嗜酸性粒细胞增

多病如丘-施综合征。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，因此本发明的化合物可以用于治疗以下疾病的嗜酸性粒细胞过度增多的炎症：棘球蚴(棘球属种)、绦虫感染(绦虫属种)、血吸虫(血吸虫病)和线虫(蛔虫)感染如钩虫(钩虫属种)、蛔虫、类圆线虫病、旋毛虫以及特别是淋巴丝虫病包括盘尾丝虫、布氏丝虫属、吴策线虫属(象皮病)。

本发明的化合物也可以用作免疫抑制剂并由此已用于治疗自身免疫病如移植后的同种异体组织移植排斥、类风湿关节炎和糖尿病。

本发明的化合物也可用于抑制转移。

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。其它主要目标疾病还包括胃肠道炎性疾病如炎症肠病。

本领域技术人员可以理解除治疗所有确定的疾病外，可将治疗扩展到预防。

正如以上所述，式(I)的化合物用于作为药物，特别是作为抗炎药物。

因此，本发明另一方面提供作为药物，特别是治疗患有炎性疾病如哮喘或鼻炎的患者的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

根据本发明的其它方面，提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗患有炎性疾病如哮喘或鼻炎的患者的药物中的用途。

在另一方面，提供治疗患有炎性疾病如哮喘或鼻炎的人或动物个体的方法，所述方法包括给予所述人或动物个体有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

可以将本发明的化合物配制成用于以任何常规方式给药的形式，因此本发明的范围也包括用于抗炎症治疗的药用组合物，该药

用组合物包括式(I)化合物或其生理学上可接受的盐或其溶剂合物，以及(如果需要)一种或多种生理学上可接受的稀释剂或载体。

本发明也提供制备这种药用制剂的方法，该方法包括将各种成分进行混合。

5 可以将本发明的化合物例如配制成用于口服、吸入、鼻内、口腔含化、胃肠外或直肠给药，特别是用于口服给药。

10 用于口服给药的片剂和胶囊可以含有常规的赋形剂，例如粘合剂如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶、淀粉浆、纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂如乳糖、微晶纤维素、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇；润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或硅石；崩解剂如马铃薯淀粉、交联羧甲基纤维素钠或羧基乙酸淀粉钠；或者润湿剂如十二烷基硫酸钠。可以根据本领域已知的方法将片剂包衣。口服液体制剂可以是例如水性或油性悬浮剂、溶液剂、乳剂、糖浆或酏剂，或者可以是用于与水或其它合适的溶媒在使用前组合的干燥产物。这样的液体配制剂可以含有常规添加剂，如悬

15 浮剂如山梨醇糖浆、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的食用脂；乳化剂如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯树胶；非水性溶媒(其可以包括食用油)如杏仁油、分级的椰子油、油性酯、丙二醇或乙醇；或

20 防腐剂如对羟基苯甲酸甲基或丙基酯或山梨酸。合适时所述制剂也可以包括缓冲盐、调味剂、着色剂和/或甜味剂(例如甘露糖醇)。

用于口腔含化给药的所述组合物可以以常规方法制备成片剂或锭剂。

25 所述化合物也可以制备成栓剂，例如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

也可以将本发明的化合物配制成用于经大剂量注射或连续输入进行胃肠外给药，并且所述化合物可以是单位剂量形式例如安瓿剂、管形瓶、小容量输液剂或预灌装注射器，或含有附加防腐剂的多剂

量。所述组合物可以在水性或非水性溶媒中配制成如溶液、悬浮液或乳化剂的形式并且可以含有配制剂如抗氧化剂、缓冲剂、抗菌剂和/或张力调节剂。或者，所述活性成分可以粉末形式用于在使用前与合适的溶媒如无菌、无热原的水混合。可以通过将无菌粉末无菌装填到各个无菌容器中或通过将无菌溶液无菌装填到各个容器中并冷冻干燥制备成干燥的固体剂型。

本发明的药用组合物也可以用于与其它治疗药物如抗炎药(皮质类固醇(如丙酸氟替卡松、倍氯米松双丙酸酯、糠酸莫米他松、去炎松缩丙酮或布地奈德)或 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、类胰蛋白酶以及弹性蛋白酶抑制剂、 β -2 整联蛋白拮抗剂和腺苷 2a 激动剂))或 β 肾上腺素药(如沙美特罗、沙丁胺醇、福莫特罗、非诺特罗或特布他林及其盐)、抗组胺药(如美沙吡林或氯雷他定)或抗感染药(如抗菌药、抗病毒药)联合给药。

可以理解当将本发明的化合物与其它通常经吸入或鼻内给药的治疗药联合给药时，所得到的药用组合物可以通过吸入或鼻内给药。

本发明的化合物可以方便地以如 0.001-500 mg/kg 体重、优选 0.01-500 mg/kg 体重、更优选 0.01-100 mg/kg 体重的量每天 1-4 次给药。当然实际的剂量将根据患者的年龄和状况以及所选择的给药途径决定。

本发明的化合物具有以下优势：它们与已知的类似化合物相比可以更有效，可以显示出更大的选择性，具有较少的副作用，具有长的有效期，当经口服给药时具有更大的生物利用率，更容易和经济地合成或具有更合乎要求的特性。

通过参考以下实施例说明本发明：

实施例

通用实验方法

标准自动制备 HPLC 柱、条件和洗脱剂

5 使用 Supelco+5 μ m (100 mm x 22 mm 内径)柱进行自动制备高效液相层析(自动制备 HPLC), 将该柱以每分钟 4ml 的流速用含有 i) 0.1 %三氟乙酸水溶液和 ii) 0.1 %三氟乙酸的乙腈溶液的混合溶剂洗脱, 所述洗脱剂以 ii)在所述溶剂混合物中的百分比表示。

质量定向的自动制备 HPLC 柱、条件和洗脱剂

10 使用 LCABZ+5 μ m(5 cm x 10 mm 内径)柱进行质量定向(mass directed)自动制备高效液相层析, 将该柱以每分钟 8ml 的流速用两种溶剂系统(A) 0.1 %甲酸水溶液和(B) 95 %乙腈和 0.5 %甲酸的水溶液进行梯度洗脱。使用 VG 平台质谱分光光度计与 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

15 使用三种交替液相色谱质谱 (LC/MS)系统:

系统 A

20 本系统使用 3 μ m ABZ + PLUS (3.3 cm x 4.6 mm 内径)柱, 将该柱体以每分钟 3 ml 的流速用溶剂: A- 0.1% v/v 甲酸+ 0.077 % w/v 乙酸铵水溶液和 B- 95:5 乙腈:水+ 0.05% v/v 甲酸洗脱。随后使用梯度流程: 100 % A 0.7 分钟; A+B 混合物, 梯度分布型 0-100 % B 在 3.5 分钟内; 保持 100 % B 1.1 分钟; 恢复到 100 % A 0.2 分钟洗脱。

系统 B

25 本系统使用 3 μ m ABZ + PLUS (3.3 cm x 4.6 mm 内径)柱, 以每分钟 1 ml 的流速用溶剂: A- 0.1% v/v 甲酸+ 0.077 % w/v 乙酸铵水溶液和 B- 95:5 乙腈:水+ 0.05% v/v 甲酸洗脱。随后使用梯度流程: 100 % A 1.0 分钟; A+B 混合物, 梯度分布型 0-100 % B 在 9.0 分钟内; 保持 100 % B 3.0 分钟; 恢复到 100 % A 2.0 分钟洗脱。

系统 C

本系统使用 3 μm ABZ + PLUS (3.3 cm x 4.6 mm 内径)柱, 以每分钟 1 ml 的流速用溶剂: A- 0.1% v/v 甲酸+ 0.077 % w/v 乙酸铵水溶液和 B- 95:5 乙腈:水+ 0.05% v/v 甲酸洗脱。随后使用梯度流程: 100 % A 2.0 分钟; A+B 混合物, 梯度分布型 0-100 % B 在 20 分钟内; 保持 100 % B 5.0 分钟; 恢复到 100 % A 2.0 分钟; 保持 100 % A 1.0 分钟洗脱。

所有 LC/MS 系统使用微量质谱仪, 该仪器具有电喷射离子化方式, 正极和负极离子转换, 质量范围 80-100 a.m.u.

10 热喷雾质谱

在 HP 5989A 机动质谱仪上测定热喷雾质谱, 该仪具有+ ve 热喷雾, 源温度 250 $^{\circ}\text{C}$, 探针温度 120 $^{\circ}\text{C}$ (杆), 190 $^{\circ}\text{C}$ (尖端), 检出质量范围 100-850 a.m.u. 以 0.7 ml/分钟的流速, 将化合物注射进 10 μl 含有 65 % 甲醇和 35 % 0.05M 乙酸铵水溶液的溶剂混合物中。

15 正相自动制备 HPLC 柱、条件

使用 Nucleosil 硅胶 5 μm (100 mm x 20 mm 内径)柱进行正相自动制备高效液相层析(正相自动制备 HPLC), 将该柱以每分钟 30ml 的流速用乙酸乙酯:庚烷两步梯度(i) 0 %-25%乙酸乙酯 7 分钟, 随后(ii) 25 %-100%乙酸乙酯 5.5 分钟洗脱。

20 正相分析 HPLC 法

使用 Nucleosil 硅胶 3 μm (150 mm x 4.6 mm 内径)柱进行正相自动分析高效液体层析(正相分析 HPLC), 将该柱以每分钟 2 ml 的流速用乙酸乙酯:庚烷两步梯度(i) 0 %-40%乙酸乙酯 7 分钟, 随后经(ii) 40 %-100%乙酸乙酯 2.5 分钟洗脱。

25 标准手性分析 HPLC 系统

该系统使用 250 x 4.6 mm Chiralpak AD 10 μm 柱, 该柱体用无水乙醇: 庚烷混合物以每分钟 1 ml 的流速洗脱, UV 检出在 215 nm 处。

标准手性制备 HPLC 系统

该系统使用 Chiralpak AD 柱(2 cm x 25 cm), 该柱体用无水乙醇:庚烷混合物(15 ml/分钟, 25 分钟内, UV 检出在 215 nm 处)。

固相萃取(离子交换)

5 ‘SCX’ 指 Isolute Flash SCX-2 磺酸固相萃取柱。

使用疏水性玻璃料的有机/水相分离

‘疏水性玻璃料’ 指装有 PTFE 玻璃料的 Whatman 聚丙烯滤管, 孔大小为 5.0 μm 。

所有温度都以 $^{\circ}\text{C}$ 表示。

10

中间体

中间体 1: 2,2,2-三氟-N-(吗啉-2-基甲基)乙酰胺

15 在氮气下, 向经搅拌的吗啉-2-基甲胺(3.1 g)的甲醇(70 ml)溶液中加入 α,α,α -三氟乙酸乙酯的醚溶液(5 ml 溶于 20 ml 乙醚中)中, 所述醚溶液已用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤并干燥。将该混合物在 22°C 下搅拌 30 分钟, 然后在真空中除去所有挥发物。将残余物溶于甲醇(10 ml)中并再在真空中除去挥发物, 得到白色易碎泡沫状的所述化合物(4.9 g)。

热喷雾质谱 m/z 213 $[\text{MH}^+]$ 。

20

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

25 在氮气下向经搅拌的中间体 1 (3.3g)的 N,N-二甲基甲酰胺(50 ml)溶液中加入碳酸钾(2.46 g)和碘化钠(2.12 g)。将 3,4-二氯苄基氯(2 ml)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)溶液滴加到所述混合物中。将该混合物在 22°C 下搅拌 18 小时, 然后在真空中除去挥发性物。将残余物分配在二氯甲烷 (100 ml)和饱和碳酸钠水溶液(50 ml)之间。随后用另外的饱和碳酸钠水溶液(2 x 50 ml)和水(50 ml)洗涤有机相, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中蒸发溶剂, 得到浅黄色油状物。将该油状物

在 90 g 硅胶柱上经 Biotage 快速层析提纯，用 25 % 乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱，得到无色油状的题述化合物(2.97 g)。

LC/MS (系统 A): Rt 2.63 分钟，质谱 m/z 371 $[MH^+]$ 。

5 中间体 3: [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲胺

向搅拌着的中间体 2(2.97 g)在甲醇(15 ml)和水(5 ml)中的溶液中加入碳酸钾(5.53 g)。将该混合物在 22℃ 下搅拌 18 小时，然后在真空中除去甲醇。加入水(25 ml)并将该混合物用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。将合并的有机相用水(5 ml)和饱和氯化钠水溶液(10 ml)洗涤，然后经硫酸钠干燥，过滤并在真空中蒸发溶剂，得到浅黄色油状物。将该油状物在 90 g 硅胶柱上经 Biotage 快速层析提纯，用 75:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液洗脱。合并所需部分并在真空中蒸发溶剂，得到无色油状的题述化合物(1.85 g)。

LC/MS (系统 A): Rt 1.77 分钟，质谱 m/z 275 $[M+H]^+$ 。

15

中间体 3: [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲胺(备选合成方法)

将 2-[(3,4-二氯苄基)氨基]乙醇(化学文摘第 40172-06-3 号, 0.980 g)和 2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(1.10 g)的混合物在 80℃、氮气下加热 3 小时。将得到的固体物用浓硫酸(1.5 ml)处理，然后在 150℃ 下搅拌 24 小时，将该混合物用水(100 ml)处理，然后用乙酸乙酯(2 x 100 ml)洗涤。将深色含水相用 5 M 氢氧化钠水溶液碱化至 ~ pH12，然后用乙酸乙酯(2 x 100 ml)萃取。用水和盐水洗涤合并的有机萃取液，干燥(Na_2SO_4)并在真空下浓缩，得到棕色油状的题述化合物(1.02 g)。

25 LC-MS (系统 A): Rt 1.6 分钟。

中间体 3A: [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲胺与对甲苯磺酸 1:1 的盐

将 2-[(3,4-二氯苄基)氨基]乙醇(2.25 g)和 2-氯丙烯腈(1.0 ml)的四

氢呋喃(3 ml)溶液在 40℃下加热 66 小时。在真空中蒸发溶剂剩下树胶状物。将残余物再溶于四氢呋喃(20 ml)中并冷却至 0-5℃。用 10 分钟将叔丁醇钾(1.2 g)分批加入到所述溶液中并将混合物在 0-5℃下再搅拌 45 分钟。将该混合物用水(20 ml)和乙酸乙酯(20 ml)稀释，分离各相并将有机相用 20 %重量氯化钠水溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥并在真空中蒸发溶剂剩下树胶状物(2.75 g)。

在 15-25℃下，将一份该树胶状物(0.22 g)的四氢呋喃(1 ml)溶液用 1 M 硼烷-四氢呋喃络合物的四氢呋喃(2.44 ml)溶液逐滴处理。将该混合物在 15-25℃下搅拌 16 小时，滴加入甲醇(3 ml)。将混合物再搅拌 5 小时并在真空中蒸发溶剂。将残余物再溶于乙酸乙酯(4 ml)中并加入对甲苯磺酸一水合物(0.123 g)。将该混合物在 50℃下加热 20 分钟，将悬浮液冷却至 15-25℃并搅拌 15 分钟。将混合物过滤，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到白色固体的题述化合物(0.123 g)。

LC/MS (系统 A): Rt 1.75 分钟。质谱 m/z 275/277 [MH^+]。

15

中间体 4: 2-{[(三氟乙酰基)氨基]甲基}吗啉-4-羧酸苄基酯

在氮气下，向经搅拌的中间体 1(6.37g)的甲醇(250ml)溶液中加入氯甲酸苄基酯(4.7ml)和三乙胺(6.3ml)。将该混合物在 22℃搅拌 1 小时，之后真空除去挥发物。将残余物在 90 g 硅胶柱上经 Biotage 快速层析提纯，用 33%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱，得到白色固体的(4.4 g)题述化合物。

LC/MS(系统 A) Rt 3.22 分钟，质谱 m/z 347 [MH^+]。

中间体 5: 2-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸苄基酯

向经搅拌的中间体 4(4.4g)的 1: 1 甲醇/水(300ml)溶液中加入碳酸钾(17.5g)。将该混合物在 22℃搅拌 36 小时，之后真空蒸发挥发物。将残余物溶于水，并用二氯甲烷萃取($\times 3$)所得溶液。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥，过滤，然后真空

蒸发溶剂。将残余物溶于甲醇中，并通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)提纯，最初用甲醇洗涤萃取柱，随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液洗脱，得到无色油状物的题述化合物(2.27g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.07 分钟，质谱 m/z 251 $[MH^+]$ 。

5

中间体 6: 2-[(4-氯苯基)氨基]羧基}氨基)甲基]吗啉-4-羧酸苄基酯

向经搅拌的中间体 5(2.0g)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入异氰酸 4-氯苯基酯(1.35g)。将该混合物在 22℃ 搅拌 18 小时，之后加入 10% 0.880 氨的甲醇(10ml)溶液。再继续搅拌 30 分钟，然后真空除去溶剂。将残余物通过硅胶 Biotage 快速层析提纯，用 33%乙酸乙酯/环己烷洗脱；进一步通过硅胶 Biotage 快速层析提纯，用 500:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液洗脱，得到暗黄色固体的不纯题述化合物(3.6g)。

10

LC/MS(系统 A) Rt 3.41 分钟，质谱 m/z 404 $[MH^+]$ 。

15 中间体 7: N-(吗啉-2-基甲基)-N'-苯基脲

在氢气、1 大气压、22℃ 条件下，将 10%披钨碳(1.5 g)和中间体 6(3.2 g)在乙酸乙酯(250ml)中的悬浮液剧烈搅拌 20 小时。滤除催化剂，真空除去挥发物。用另外一份催化剂(1 g)将该步骤再重复进行 24 小时，然后过滤并真空蒸发溶剂。在 90g 硅胶柱上通过 Biotage 快速层析提纯残余物，用 100:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液洗脱，得到无色油状物的题述化合物(1.6g)。

20

LC/MS(系统 A) Rt 1.39 分钟，质谱 m/z 236 $[MH^+]$ 。

中间体 8: 2-[(4-氯苯基)氨基]羧基}氨基)甲基]吗啉-4-羧酸叔丁基酯

25

向经搅拌的 2-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁基酯(如 EP 0 468231 所述制备，2.4g)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入异氰酸 4-氯苯基酯(1.87g)。将该混合物在 22℃ 搅拌 16 小时，之后加入 10% 0.880 氨的

甲醇溶液。再继续搅拌 30 分钟，然后真空除去溶剂，得到白色泡沫状的题述化合物(3.98g)。

LC/MS(系统 A) Rt 3.19 分钟，质谱 m/z 370 $[MH^+]$ 。

5 中间体 9: N-(4-氯苄基)-N'-(吗啉-2-基甲基)脲

在 22℃，将中间体 8(1.9g)在 4.0M 氯化氢的 1,4-二噁烷(40ml)溶液中搅拌 30 分钟。真空除去溶剂，通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)提纯残余物，先用甲醇后用 10%0.880 NH_3 的甲醇溶液洗脱，得到奶油泡沫状的题述化合物(1.15g)。

10 LC/MS(系统 A) Rt 2.03 分钟，质谱 m/z 270 $[MH^+]$ 。

中间体 10: [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸 4-硝基苯基酯

15 在 20℃、氮气、搅拌条件下，将三乙胺(0.09ml)加入到中间体 3(0.150g, 0.545mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中。将该溶液冷却至 0℃，并向其中滴加氯甲酸 4-硝基苯基酯(0.121g)的二氯甲烷(1 ml)溶液。将所得混合物在 0℃搅拌 4 小时。将溶液升温至 20℃，用盐水(4 ml)洗涤，干燥($MgSO_4$)，并真空浓缩。通过硅胶 Biotage 快速层析提纯，用 35%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱，得到淡黄色固体的题述化合物(0.119g)。

20 LC/MS(系统 A) Rt 3.01 分钟，质谱 m/z 441 $[MH^+]$ 。

中间体 11: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]-甲胺

25 通过制备手性-HPLC 将中间体 3 (外消旋混合物, 8 g)分离为它的单一对映体。使用 2" × 22 cm Chiralpak AD 20 μm 柱体、Merck self pack DAC 系统进行所述分离，用 95:5:0.1(v/v)庚烷:无水乙醇:二乙胺(流速: 55 ml/分钟, 40 分钟, UV 检测 225 nm)洗脱; 试样载荷制备: 400 mg 试样在 20 ml 的 3:2 (v/v)无水乙醇:系统洗脱剂溶液中。

如下得到题述化合物(2.49 g): 制备 HPLC、保留时间 23.0 分钟。

中间体 11A: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]-甲胺与 D-酒石酸 1:1 的盐

将 35 % 胼的水(1.8 ml)溶液加入到中间体 42 (5 g)在工业用甲基化酒精(75 ml)中的淤浆中, 并将该混合物加热至回流。加入氯仿(75 ml)并将该混合物在回流下加热 65 小时。将反应混合物冷却至 0-4℃并放置 15 分钟。经真空过滤除去副产物邻苯二甲酰胼并用氯仿(50 ml)洗涤。用水(50 ml, 25 ml)洗涤滤液, 干燥(MgSO₄)并在真空中蒸发溶剂得到油状物。将该油状物溶于甲醇(20 ml)中, 将其在真空中蒸发得到油状物。将该油状物溶于甲醇(100 ml)中并加入 D-酒石酸(1.05 g)。将该混合物加热至回流并在回流下保持 30 分钟。将所述溶液冷却至 45-50℃, 然后接种。将该淤浆保持在该温度下 30 分钟, 然后冷却至 0-4℃并保持 30 分钟。过滤分离产物, 得到白色固体的题述化合物(2.59 g)。

将粗制的 D-酒石酸盐样品(500 mg)溶于水(1.4 ml)中。加入甲醇(23 ml)得到淤浆, 将该淤浆加热至回流得到溶液。将混合物在回流下搅拌 30 分钟, 然后缓慢冷却, 在 55℃下接种。将得到的淤浆冷却至 0-4℃并放置 30 分钟。过滤分离产物, 得到白色固体的题述化合物(0.355 g)。

ee: 91.6 % ee

LC/MS (系统 A): Rt 1.75 分钟。质谱 m/z 275/277 [MH⁺].

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

中间体 11A (备选步骤): 1-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]-甲胺与 D-酒石酸 1:1 的盐

将中间体 3 (0.613 g)溶于甲醇(12.3 ml)中。加入 D-酒石酸(0.335 g)并将淤浆加热至回流 50 分钟。将该混合物冷却至 0-5℃并过滤分离

沉淀物, 得到白色固体的题述化合物(0.4 g)。

ee : 76 % ee。

手性分析 HPLC(Chiralpak AD 柱, 4.6 x 250 mm, 洗脱剂 50:50:0.1 MeOH: EtOH:丁胺, 流速 0.5 ml/分钟, 在 220 nmUV 检测), Rt 8.9 分钟。

中间体 12 : 1-[(2R)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]-甲胺

如下通过与中间体 11 类似的方法制备中间体 12, 得到题述化合物(2.24 g): 制备 HPLC, 保留时间 27.8 分钟。

中间体 12A: 1-[(2R)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]-甲胺与 L-酒石酸 1:1 的盐

将中间体 3(0.500 g)溶于甲醇(5 ml)中。加入 L-酒石酸(0.273 g)并将该混合物加热至~65℃得到乳状淤浆, 保持在此温度下 1 小时。再加入甲醇(5 ml)并使混合物缓慢冷却至 15-25℃, 然后再冷却至 0-4℃。将该混合物在此温度下搅拌 30 分钟, 过滤分离产物, 得到白色固体的题述化合物(0.38 g)。

ee : 78 %

LC/MS (系统 A): Rt 1.75 分钟。质谱 m/z 275/277 $[MH^+]$ 。

手性分析 HPLC(Chiralpak AD 柱, 4.6 x 250 mm, 洗脱剂 50:50:0.1 MeOH: EtOH:丁胺, 流速 0.5 ml/分钟, 在 220 nmUV 检测), Rt 10.5 分钟。

中间体 13: [(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸 4-硝基苯基酯

中间体 13 以类似于中间体 10 的方式, 由中间体 11(0.225g)和氯甲酸 4-硝基苯基酯(0.182g)制备, 得到题述化合物(0.2g)。

LC-MS(系统 A) Rt 3.1 分钟, 质谱 m/z 441 $[MH^+]$ 。

中间体 14: [(2R)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸 4-硝基苯基酯

中间体 14 以类似于中间体 10 的方式, 由中间体 12(0.21g)和氯甲酸 4-硝基苯基酯(0.17g)制备, 得到题述化合物(0.23g)。

5 LC-MS(系统 A) Rt 3.09 分钟, 质谱 m/z 441 $[MH^+]$ 。

中间体 15: 4-{[([4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基)氨基)羰基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁基酯

10 中间体 15 以类似于实施例 43 的方法, 用四氢呋喃作溶剂, 在没有碱的情况下制备, 制得白色固体的题述化合物(0.157g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.92 分钟, 质谱 m/z 501 $[MH^+]$ 。

中间体 16: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-哌啶-4-基脲盐酸盐

15 在 23℃、氮气下, 将中间体 15(0.157g)在含有 4.0M 氯化氢的二噁烷(0.78ml)溶液的二噁烷(4ml)中搅拌 16 小时。真空除去溶剂, 使之与二氯甲烷(20 ml)共沸, 在乙醚中研磨, 并在真空下干燥, 得到淡黄色固体的题述化合物(0.12g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.02 分钟, 质谱 m/z 401 $[MH^+]$ 。

20

中间体 17: 4-([([4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基)氨基)羰基]氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

中间体 17 以类似于实施例 57 的方法制备。

LC-MS(系统 A) Rt 2.72 分钟, 质谱 m/z 515 $[MH^+]$ 。

25

中间体 18: N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(哌啶-4-基甲基)脲 二盐酸盐

在 23℃、氮气下, 将中间体 17(0.390g)在 4.0M 氯化氢的二噁烷(4ml)

溶液中搅拌 2 小时。真空除去溶剂，与二氯甲烷(20ml)共沸，并真空干燥，得到淡黄色体固体的题述化合物(0.33g)。

LC/MS(系统 A) Rt 1.84 分钟，质谱 m/z 415 $[MH^+]$ 。

5 中间体 19: [(2S)-4-(3-氯苄基)吗啉-2-基]甲基胺

中间体 19 以类似于中间体 11 的方法制备，制备 HPLC 保留时间 26.1 分钟。

中间体 20 : [(2S)-4-(2,3-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基胺

10 中间体 20 以类似于中间体 11 的方法制备，制备 HPLC 保留时间 25.3 分钟。

中间体 21: [(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基胺

15 中间体 21 以类似于中间体 11 的方法制备，制备 HPLC 保留时间 28.3 分钟。

中间体 22: 丙-2-炔基氨基甲酸 4-硝基苯基酯

20 在 0℃，将炔丙胺(0.017ml)和三乙胺(0.38ml)的二氯甲烷(2ml)溶液滴加到氯甲酸对硝基苯基酯(0.55g)的二氯甲烷(3ml)溶液中。将所得溶液在该温度下搅拌 1 小时，再在 23℃搅拌 5 小时。真空除去溶剂，并将残余物通过固相萃取(10g 硅胶柱, Varian Bond Elut)提纯，用 20-60% 乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱，制得白色固体的题述化合物(0.419g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.67 分钟，质谱 m/z 220 $[MH^+]$ 。

25

中间体 23: {(2S)-4-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]吗啉-2-基}甲基胺

中间体 23 以类似于中间体 11 的方法制备，手性制备 HPLC 保留时间 25.2 分钟。

中间体 24: [(2R,5R)-4-(3,4-二氯苄基)-5-甲基吗啉-2-基]甲基胺(与反式异构体的混合物, 顺式:反式 60:40)

中间体 24 以类似于中间体 31 的方法, 由(2R)-2-氨基丙-1-醇制备。

15 LC-MS(系统 A): Rt 1.9 分钟, 质谱 m/z 289 $[MH^+]$ 。

中间体 25: 4-{{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羧基}氨基}丁酸叔丁基酯

10 在氮气下, 将 4-氨基丁酸叔丁酯盐酸盐(0.235g)加入到经搅拌的中间体 13(0.440g)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.42ml)的无水二氯甲烷(20ml)溶液中, 并将该混合物在 22℃搅拌 18 小时。用饱和碳酸钾水溶液(20ml)处理该混合物并搅拌 5 分钟。分离各层, 将有机层上样于硅胶柱(10g Varian Bond Elut)。用二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯和丙酮洗脱, 得到粗产物(0.357 g)。进一步在硅胶(10g Varian Bond Elut)上
15 层析提纯, 用二氯甲烷(1 柱体积)、乙醚(4 柱体积)和乙酸乙酯(8 柱体积)洗脱, 得到胶状物的题述化合物(0.345 g)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.66 分钟, 质谱 m/z 460 $[MH^+]$ 。

20 中间体 26: 4-{{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羧基}氨基}丁酸盐盐酸盐

将中间体 25(0.345g)溶于 4M 氯化氢的二噁烷(5ml)溶液中, 将该混合物在 22℃静置 19.5 小时。真空蒸发溶剂, 得到白色固体的题述化合物(0.330 g)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.16 分钟, 质谱 m/z 404 $[MH^+]$ 。

25

中间体 27: 2-[3-(吡咯烷-1-基磺酰基)丙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

在 22℃、氮气下, 用 N,N-二异丙基乙基胺(0.350ml)和吡咯烷(0.10ml)处理 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙烷-1-磺酰氯

(0.288g)的无水四氢呋喃(5ml)溶液,并将该混合物在 22℃搅拌 1 小时。在室温下静置过夜后,将该混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(10 ml)和乙酸乙酯(2 × 10 ml)之间分配。用盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄),并真空蒸发,得到白色固体(0.145g)。

5 LC-MS(系统 A) Rt 2.81 分钟, 质谱 m/z 323 [MH⁺].

中间体 28: 3-(吡咯烷-1-基磺酰基)丙基胺

用硼氢化钠(0.081 g)处理中间体 27(0.139g)在异丙醇(7.6ml)和水(1.3ml)中的溶液,并将该混合物在室温、氮气下搅拌 19 小时。小心地加入冰醋酸(0.45 ml),并将所得混合物在 80℃加热 2 小时。真空蒸发溶剂,得到白色固体,将其溶于甲醇中,并上样于磺酸离子交换柱(10g Isolute SCX)。先用甲醇洗脱,随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱,蒸发氨/甲醇流分,得到白色固体的题述化合物(0.027 g)。

TLC SiO₂(二氯甲烷:乙醇:0.880 氨 89: 10: 1) Rf 0.2

15

中间体 29: [(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸 4-硝基苯基酯盐酸盐

在 0℃、氮气下,将三乙胺(0.101 ml)和中间体 11(2.0g)在二氯甲烷(20ml)中的混合物滴加到氯甲酸 4-硝基苯基酯(1.62g)的二氯甲烷(10ml)溶液中。将所得溶液在 0℃搅拌 3 小时,升温至 20℃,静置 18 小时。真空蒸发挥发组分,并将残余物通过硅胶(90g 柱)Biotage 快速层析提纯,最初用 10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱,随后用 20%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱,得到淡褐色固体的题述化合物(2.5g)。

20

LCMS(系统 A) Rt 2.89 分钟, 质谱 m/z 441 [MH⁺]

25

中间体 30: 1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲胺盐酸盐

向中间体 37(0.47g)中加入 4.0M 氯化氢 的 1,4-二噁烷(5ml)溶液。将该混合物在 22℃搅拌 3 小时,真空除去溶剂。将残余物再次溶于

4.0M 氯化氢 的 1,4-二噁烷(5ml)溶液中, 并将其在 22℃ 静置 18 小时。
真空蒸发溶剂, 得到奶油状固体的题述化合物(0.319g)。

热喷雾质谱 $m/z = 114$ $[MH^+]$

5 中间体 31: 1-[4-(3,4-二氯苄基)-5-甲基吗啉-2-基]甲胺(顺/反比 2:1)

10 将中间体 43(0.470g)和 2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(0.410g)的混合物在 80℃、氮气下加热 5 小时。用浓硫酸(0.6 ml)处理该混合物, 然后在 150℃ 搅拌 42 小时。将该混合物用水(50 ml)处理, 然后用乙酸乙酯(2×50 ml)洗涤。用 5M 氢氧化钠水溶液将深色水相碱化至~pH11, 然后用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取。将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩, 得到褐色油状物的题述化合物(0.42g)。

LC-MS(系统 A): Rt 1.74 分钟。

15 中间体 32: {(2S)-4-[1-(3,4-二氯苄基)乙基]吗啉-2-基}甲基氨基甲酸叔丁酯

20 将(2R)-吗啉-2-基甲基氨基甲酸叔丁基酯(2.00g)的 N,N-二甲基甲酰胺(16ml)溶液先用 N,N-二异丙基乙基胺(1.6ml)处理, 随后用 4-(1-溴乙基)-1,2-二氯苯(2.58g)处理。在室温下搅拌 5 天后, 加入另外部分的 4-(1-溴乙基)-1,2-二氯苯(2.58g)和 N,N-二异丙基乙基胺(1.6ml), 并在室温下继续搅拌 24 小时。用二氯甲烷(70ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(30ml)处理所得溶液, 并剧烈振荡该混合物。分离有机相, 并将其同样地上样于磺酸离子交换柱(5×10 g 经甲醇预处理的 Isolute SCX)。各柱分别先用甲醇(1 柱体积)后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液(1 柱体积)洗脱; 真空蒸发合并的基本流分, 得到澄清无色胶状物的题述化合物(3.22g)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.74 分钟, 质谱 m/z 389 $[MH^+]$ 。

中间体 33: 1-[(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]吗啉-2-基]甲胺二盐酸盐

将中间体 32 用 4M 氯化氢的二噁烷(15ml)溶液进行处理, 并将该溶液在室温下搅拌 2 小时。将所得溶液用甲醇(20 ml)处理, 并真空浓缩, 得到灰白色固体的题述化合物(1.53g)。

5 LC/MS(系统 A) Rt 1.86 分钟和 1.91 分钟, 质谱 m/z 289 $[MH^+]$ 。

中间体 34 和 35: {(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]吗啉-2-基}甲基氨基甲酸 4-硝基苯基酯(分别为异构体 I 和 II)

10 在 0℃、氮气下, 将中间体 33(0.724g)的二氯甲烷(5ml)溶液用三乙胺(1.14ml)进行处理, 形成淤浆, 将该淤浆在 5 分钟内分成几份加入到氯甲酸 4-硝基苯基酯(0.444g)的无水二氯甲烷(5ml)溶液中。在 2 小时内将搅拌的溶液加热至室温, 然后过滤; 将滤液通过硅胶(Biotage 90g 柱)层析直接提纯, 用 35-40%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱, 真空蒸发适当的流分, 得到不透明的黄色膜状题述化合物 (异构体 I)(0.202g)。

15 LC/MS(系统 A) Rt 2.90 分钟, 质谱 m/z 454 $[MH^+]$ 。

分析手性 HPLC Rt 18.03 分钟(洗脱剂 25% EtOH/庚烷)。

20 合并适当的其它流分, 真空浓缩, 得到不透明黄色膜状的另一种题述化合物(异构体 II)(0.196g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.88 分钟, 质谱 m/z 454 $[MH^+]$ 。

手性分析 HPLC Rt 15.38 分钟(洗脱剂 25% EtOH/庚烷)。

中间体 36: 1H-四唑-5-基甲基氨基甲酸叔丁基酯

25 在 22℃, 向经搅拌的 1-(1H-四唑-5-基)甲胺(6.0g)的水(120ml)溶液中加入氢氧化钠(4.8g), 然后滴加二碳酸二叔丁酯(13.48g)的甲醇(20ml)溶液。再向所得混合物中加入甲醇(40ml), 并持续搅拌 4 小时; 然后将所得混合物在 4℃静置 60 小时。真空蒸发甲醇, 用 2M 含水

盐酸将含水残余物酸化至大约 pH6。用乙酸乙酯($\times 3$)萃取含水该混合物,并用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机萃取液,干燥(MgSO_4),真空蒸发溶剂,得到白色固体的题述化合物(1.50g)。

热喷雾质谱 m/z 200 $[\text{MH}^+]$, 217 $[\text{MNH}_4^+]$

5

中间体 37: (2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯

在 22°C 、氮气下,向经搅拌的中间体 36(1.0g)在二氯甲烷(35ml)和甲醇(10ml)中的溶液中滴加 10%三甲代甲硅烷基重氮甲烷的己烷(12.0 ml)溶液。将该混合物在 22°C 搅拌 2 小时,之后滴加入乙酸(2 ml),并真空蒸发溶剂。将粗残余物通过硅胶(90 g 柱)Biotage 快速柱层析提纯,用 10%环己烷的乙醚溶液洗脱。合并用于第一洗脱异构体的流分,真空蒸发溶剂,得到淡黄色结晶的题述化合物(0.487g)。

10

热喷雾质谱 $m/z = 214$ $[\text{MH}^+]$

TLC(SiO_2), 10%环己烷/乙醚) $R_f = 0.35$, 用 KMnO_4 可见

15

中间体 38: 3-(乙硫基)丙基氨基甲酸叔丁基酯

用乙硫醇(0.104ml)和碳酸钾(0.29g)处理 3-溴丙基氨基甲酸叔丁基酯(0.30g)的 N,N -二甲基甲酰胺(5ml)溶液,并将该混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在水(20 ml)和二氯甲烷(30 ml)之间分配,真空蒸发有机层,得到题述化合物(0.236g)。

20

TLC SiO_2 (环己烷:乙酸乙酯 4:1) R_f 0.5。

中间体 39: 3-(乙基磺酰基)丙基氨基甲酸叔丁基酯

在 22°C , 氮气下,将 3-氯过苯甲酸(0.373g)加入到经搅拌的中间体 38(0.236g)的无水二氯甲烷(6ml)溶液中,并将该混合物在 22°C 搅拌 18 小时。将所得混合物用饱和碳酸钠水溶液(10ml)处理,搅拌 3 分钟,将分离后的有机相真空蒸发,得到题述化合物(0.275g)。

25

NMR(CDCl_3) 5.15δ (1H, br.t, NH), 3.25δ (2H, q, CH_2), 3.00δ (4H, t+q, 2

$\times \text{CH}_2$), 2.03 δ (2H,m,CH₂), 1.50-1.30 δ (12H,s+t,4 $\times$ CH₃)

中间体 40: 3-(乙基磺酰基)丙-1-胺盐酸盐

5 将中间体 39(0.275g)溶于 4M 氯化氢的二噁烷(3ml)溶液中, 并将该溶液在 22℃静置 2 小时。真空蒸发溶剂, 得到白色固体的题述化合物(186mg)。

NMR(D₄ MeOH) 3.25 δ (2H,t,CH₂), 3.15 δ (4H,t+q,2 $\times$ CH₂), 2.18 δ (2H,m,CH₂), 1.38 δ (3H,t,CH₃)。

10 中间体 41: [4-(3,4-二氯苄基)-1,4-氧杂氮杂环庚-2-基]甲基胺

在玻璃烧结的肽容器中, 用四氢呋喃洗涤甲酰基聚苯乙烯树脂 (1.6g, 装填= 2.95mmol/g)5 次。加入 1-(1,4-氧杂氮杂环庚-2-基)甲胺 (0.619g)的四氢呋喃(20ml)溶液, 将该混合物在 22℃振荡 18 小时。过滤混合物, 用四氢呋喃(4 $\times$ 20ml)和甲醇(3 $\times$ 10ml)洗涤树脂, 并干燥。
15 将一份干燥后的树脂(1.2 g)悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中, 加入 N,N-二异丙基乙基胺(2.04ml)和 3,4-二氯苄基氯。将该混合物在 70℃轻柔地搅拌 22 小时。冷却后, 过滤混合物, 将树脂用 THF(5 $\times$ 10ml)和二氯甲烷(5 $\times$ 10ml)洗涤, 并在熔渣上风干。将树脂放进玻璃烧结的肽容器中, 并使其悬浮于四氢呋喃(9 ml)中; 加入浓盐酸(3 ml), 将该容器振荡 2 小时。滤掉树脂, 用四氢呋喃(2 $\times$ 10 ml)洗涤。真空浓缩合并后的滤液, 得到澄清的油, 将其上样于离子交换柱(10g 经甲醇预调节的 Isolute SCX)。先用甲醇(3 柱体积)后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液(2 柱体积)洗脱, 真空蒸发基本流分, 得到残余物。重复(如上所述)离子交换提纯, 得到无色胶状物的题述化合物(0.256g)。

25 ¹H NMR(CDCl₃): 7.46 δ (1H,d,芳族 CH), 7.38 δ (1H,d,芳族 CH), 7.19 δ (1H,dd,芳族 CH), 3.94 δ (1H,m,CH), 3.80 δ (1H,m,CH), 3.59 δ (2H,s,CH₂), 3.57 δ (1H,m,CH), 2.82-2.53 δ (5H,m,5 $\times$ CH), 2.38 δ (1H,dd,CH), 1.98-1.78 δ (2H,m,2 $\times$ CH), 1.49 δ (2H+H₂O,br.s,NH₂)。

中间体 42: 2-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-1H-异吲哚-1,3-(2H)-二酮

- 在搅拌、氮气气氛下向 2-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-异吲哚-1,3-(2H)-二酮(N-(2,3-环氧丙基)-邻苯二甲酰亚胺)(2 g)的四氢呋喃(4 ml)溶液中加入 2-[(3,4-二氯苄基)氨基]乙醇(2.16 g)。将该混合物在 66℃下加热 22 小时, 然后冷却至 0℃。再加入一份四氢呋喃(10 ml), 随后加入三苯膦(2.88 g)。然后用 10 分钟加入偶氮二羧酸二异丙基酯(2.2 g)。将该混合物在 0℃下再搅拌 30 分钟, 并在室温下搅拌 14 小时。向该粗制的溶液中加入乙酸乙酯(100 ml), 然后加入 2M 盐酸水溶液(250 ml)。过滤分离得到的白色沉淀, 并在真空中干燥得到题述化合物, 其为白色晶状盐酸盐(2.01 g)。将该盐酸盐分配在 8%碳酸氢钠水溶液(200 ml)和乙酸乙酯(50 ml)之间。分离有机相, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发溶剂得到固体。向残余物中加入二氯甲烷(20 ml)并在真空中再一次蒸发溶剂, 得到白色固体的题述化合物(1.1 g)。
- LC/MS (系统 A): Rt 2.91 分钟。质谱 m/z 405 $[MH^+]$ 。

中间体 43: 2-[(3,4-二氯苄基)氨基]丙-1-醇

- 将 3,4-二氯苄基氯(0.988g)中加入到 2-氨基-1-丙醇(4.10g)中, 将该混合物在 50℃、氮气下搅拌 2 小时。将混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(100 ml)和乙酸乙酯(100 ml)之间分配, 分离各相。用水(4 × 100 ml)和盐水洗涤有机层, 干燥(Na_2SO_4), 然后真空浓缩, 得到白色固体的题述化合物(0.935g)。

LC-MS(系统 A): Rt 2.13 分钟。

25 实施例

实施例 1: N-苄基-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

向经搅拌的中间体 3(0.025g)的二氯甲烷(1 ml)溶液中加入异氰酸苄基酯(16.8 μ l)。将该混合物在 22℃搅拌 18 小时, 之后加入三(2-氨

基乙基)胺聚苯乙烯(Argonaut Technologies, 0.04g @ 3.85mmol/g)。再继续搅拌 72 小时, 然后将该混合物倒在 1 g 固相萃取(Isolute SCX 磺酸)柱上。用甲醇洗涤该柱, 然后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。将基本流分真空蒸发, 得到淡黄色固体。通过在 1 g 二氧化硅固相萃
5 取柱(Varian Bondelut)中洗脱来提纯该固体, 用二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、乙腈和甲醇顺序洗脱, 得到白色固体的题述化合物(0.031 g)。LC/MS(系统 A) R_t 2.22 分钟, 质谱 m/z 408 $[MH^+]$ 。

实施例 2: N- $\{[4-(3,4\text{-二氯苄基})\text{吗啉-2-基}]甲基\}$ -N'-(4-甲氧基苄基)脲
10 实施例 2 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-(异氰酰甲基)-4-甲氧基苯(19.5 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0257g)。LC-MS(系统 A): R_t 2.23 分钟, 质谱 m/z 438 $[MH^+]$ 。

实施例 3: N- $\{[4-(3,4\text{-二氯苄基})\text{吗啉-2-基}]甲基\}$ -N'-(4-甲基苄基)脲
15 实施例 3 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-(异氰酰甲基)-4-甲基苯(19.1 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0318g)。LC-MS(系统 A): R_t 2.33 分钟, 质谱 m/z 422 $[MH^+]$ 。

实施例 4: N- $\{[4-(3,4\text{-二氯苄基})\text{吗啉-2-基}]甲基\}$ -N'-(3-甲基苄基)脲
20 实施例 4 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-(异氰酰甲基)-3-甲基苯(19.1 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0382g)。LC-MS(系统 A): R_t 2.32 分钟, 质谱 m/z 422 $[MH^+]$ 。

实施例 5: N-(3-氰基苄基)-N'- $\{[4-(3,4\text{-二氯苄基})\text{吗啉-2-基}]甲基\}$
25 脲

实施例 5 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 3-异氰酰苄腈(0.0196g), 制得题述化合物(0.0257g)。LC-MS(系统 A): R_t 2.29 分钟, 质谱 m/z 419 $[MH^+]$ 。

实施例 6: N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-(2-甲基苄基)脌

实施例 6 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和 1-(异氰酰甲基)-2-甲基苯(0.0201g),制得题述化合物(0.0269g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.31 分钟,质谱 m/z 422 [MH⁺].

5

实施例 7: N-环己基-N'-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}脌

实施例 7 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和异氰酰环己烷(17.4 μ l),制得题述化合物(0.0298g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.26 分钟,质谱 m/z 400 [MH⁺].

10

实施例 8: N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-(2-苄基乙基)脌

实施例 8 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和(2-异氰酰乙基)苯(18.9 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.0312g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.29 分钟,质谱 m/z 422 [MH⁺].

15

实施例 9: N-({4-[2-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-2-氧代乙基]吗啉-2-基}甲基)-N'-苄基脌

向经搅拌的中间体 7(0.01g)的 N,N-二甲基甲酰胺(0.5ml)溶液中加入 1-(2-氯乙酰基)二氢吲哚(0.0092g)。将该混合物在 22℃ 搅拌 17 小时,之后加入三(2-氨基乙基)胺聚苯乙烯(Argonaut Technologies, 0.01g @ 4.46mmol/g)和聚苯乙烯异氰酸甲基酯(Argonaut Technologies, 0.033g @ 1.39mmol/g)。再继续搅拌 30 分钟,然后通过固相萃取(1 g Isolute SCX 磺酸柱)提纯该混合物,先用甲醇随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液进行洗脱。真空蒸发基本流分,得到白色固体的题述化合物(0.012 g)。LC/MS(系统 A) Rt 2.69 分钟,质谱 m/z 394 [MH⁺].

25

实施例 10: N-烯丙基-N'-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}脌

实施例 10 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和 3-

异氰酰丙-1-烯(12.0 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.027g)。LC-MS(系统 A): Rt 1.93 分钟,质谱 m/z 358 $[MH^+]$ 。

实施例 11: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(3-氟苯基)脲

5 实施例 11 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和 1-氯-3-异氰酰苯(15.6 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.019g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.35 分钟,质谱 m/z 412 $[MH^+]$ 。

实施例 12: N-(3-溴苯基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

10 实施例 12 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和 1-溴-3-异氰酰苯(17.0 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.03g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.50 分钟,质谱 m/z 472 $[MH^+]$ 。

实施例 13: N-(3-氯苯基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

15 实施例 13 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和 1-氯-3-异氰酰苯(16.6 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.0247g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.46 分钟,质谱 m/z 428 $[MH^+]$ 。

实施例 14: N-(4-氯苯基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

20 实施例 14 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和 1-氯-4-异氰酰苯(17.4 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.0275g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.45 分钟,质谱 m/z 428 $[MH^+]$ 。

实施例 15: 3-{{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基}氨基}苯甲酸甲酯

25 实施例 15 采用与实施例 1 类似的方法,用中间体 3(0.025g)和 3-异氰酰苯甲酸甲酯(0.0241g)的混合物,制得题述化合物(0.037g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.32 分钟,质谱 m/z 452 $[MH^+]$ 。

实施例 16: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[4-(二氟甲氧基)苯基]脲

5 实施例 16 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-(二氟甲氧基)-4-异氰酰苯(19.1 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0252g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.41 分钟, 质谱 m/z 460 [MH⁺].

实施例 17: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(4-氟苯基)脲

10 实施例 17 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-氟-4-异氰酰苯(15.5 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0311g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.30 分钟, 质谱 m/z 421 [MH⁺].

实施例 18: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[3-(甲硫基)苯基]脲

15 实施例 18 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-异氰酰-3-(甲硫基)苯(18.8 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0352g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.41 分钟, 质谱 m/z 440 [MH⁺].

实施例 19: N-(4-氯苯基)-N'-{[4-(1-萘基甲基)吗啉-2-基]甲基}脲

20 向经搅拌的中间体 9(0.01g)的 N,N-二甲基甲酰胺(1ml)溶液中加入 1-(氯甲基)萘(6.1 μ l)。将该混合物在 22 $^{\circ}$ C 搅拌 24 小时, 之后加入三-(2-氨基乙基)胺聚苯乙烯(Argonaut Technologies, 0.01g @ 4.46mmol/g)和聚苯乙烯异氰酸甲基酯(Argonaut Technologies, 0.033g @ 1.39mmol/g)。再继续搅拌 2 小时, 然后通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)提纯该混合物, 先用甲醇随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液进行
25 洗脱。真空蒸发基本流分, 得到题述化合物(0.003g)。LC/MS(系统 A) Rt 2.82 分钟, 质谱 m/z 410 [MH⁺].

实施例 20: N-(4-溴苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

实施例 20 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-溴-4-异氰酰苯(0.027g)的混合物, 制得题述化合物(0.033g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.49 分钟, 质谱 m/z 472 [MH⁺].

5

实施例 21: N-(4-氯苄基)-N'-{[4-(3-碘苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

实施例 21 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和 1-(溴甲基)-3-碘苯(0.0121g)的混合物, 制得题述化合物(0.0087g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.83 分钟, 质谱 m/z 486 [MH⁺].

10

实施例 22: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[3-(三氟甲基)苄基]脲

实施例 22 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-异氰酰-3-(三氟甲基)苯(18.8 μl)的混合物, 制得题述化合物(0.0112g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.56 分钟, 质谱 m/z 462 [MH⁺].

15

实施例 23: N-(4-氯苄基)-N'-{[4-(2-萘基甲基)吗啉-2-基]甲基}脲

实施例 23 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和 2-(溴甲基)萘(0.009g)的混合物, 制得题述化合物(0.0052g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.81 分钟, 质谱 m/z 410 [MH⁺].

20

实施例 24: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2,6-二氯吡啶-4-基)脲

实施例 24 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 2,6-二氯-4-异氰酰吡啶(0.0258g)的混合物, 制得题述化合物(0.0165g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.46 分钟, 质谱 m/z 463 [MH⁺].

25

实施例 25: N-(4-氟基苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

实施例 25 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 4-

异氰酰苄腈(0.0196g)的混合物,制得题述化合物(0.0325g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.29 分钟,质谱 m/z 419 $[MH^+]$ 。

实施例 26: N-{[4-(3-氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(4-氯苯基)脌

5 实施例 26 采用与实施例 19 类似的方法,用中间体 9(0.01g)和 1-(溴甲基)-3-氯苯(5.4 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.0023g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.72 分钟,质谱 m/z 394 $[MH^+]$ 。

实施例 27: N-[(4-丁-3-烯基吗啉-2-基)甲基]-N'-(4-氯苯基)脌

10 实施例 27 采用与实施例 19 类似的方法,用中间体 9(0.01g)和 4-溴丁-1-烯(4.1 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.0027g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.34 分钟,质谱 m/z 324 $[MH^+]$ 。

实施例 28: N-(4-氯苯基)-N'-({4-[2-(苯硫基)乙基]吗啉-2-基}甲基)脌

15 实施例 28 采用与实施例 19 类似的方法,用中间体 9(0.01g)和[(2-溴乙基)硫代]苯(0.0089g)的混合物,制得题述化合物(0.0023g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.77 分钟,质谱 m/z 406 $[MH^+]$ 。

实施例 29: N-(4-氯苯基)-N'-{[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲基}脌

20 实施例 29 采用与实施例 19 类似的方法,用中间体 9(0.01g)和 1-溴-2-甲氧基乙烷(3.8 μ l)的混合物,制得题述化合物(0.0041g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.22 分钟,质谱 m/z 328 $[MH^+]$ 。

25 实施例 30: N-{[4-(1,1'-联苯-4-基甲基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(4-氯苯基)脌

实施例 30 采用与实施例 19 类似的方法,用中间体 9(0.01g)和 4-(氯甲基)-1,1'-联苯(0.0083g)的混合物,制得题述化合物(0.0052g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.95 分钟,质谱 m/z 436 $[MH^+]$ 。

LC-MS(系统 A): Rt 2.95 分钟, 质谱 m/z 436 $[MH^+]$ 。

实施例 31: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1-萘基)脲

5 实施例 31 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-异氰酰萘(19.6 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0304g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.43 分钟, 质谱 m/z 444 $[MH^+]$ 。

实施例 32: N-(1,1'-联苯-4-基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

10 实施例 32 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 4-异氰酰-1,1'-联苯(0.0266g)的混合物, 制得题述化合物(0.0314g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.65 分钟, 质谱 m/z 470 $[MH^+]$ 。

15 实施例 33: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(4-苯氧基苯基)脲

实施例 33 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-异氰酰-4-苯氧基苯(24.6 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0171g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.62 分钟, 质谱 m/z 486 $[MH^+]$ 。

20 实施例 34: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-{4-[(三氟甲基)硫代]苯基}脲

实施例 34 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-异氰酰-4-[(三氟甲基)硫代]苯(21.9 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0122g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.70 分钟, 质谱 m/z 494 $[MH^+]$ 。

25 实施例 35: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲

实施例 35 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-

异氰酰-4-(三氟甲氧基)苯(20.6 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0371g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.57 分钟, 质谱 m/z 478 $[MH^+]$ 。

5 实施例 36: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[4-(二甲基氨基)苄基]脲

实施例 36 采用与实施例 1 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 4-异氰酰-N,N-二甲基苯胺(0.0221g)的混合物, 制得题述化合物(0.031g)。LC-MS(系统 A): Rt 1.68 分钟, 质谱 m/z 437 $[MH^+]$ 。

10 实施例 37: N-(4-氯苄基)-N'-({4-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]吗啉-2-基}甲基)脲

实施例 37 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和 2-氯-5-(氯甲基)噻吩(0.0068g)的混合物, 制得题述化合物(0.0098g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.84 分钟, 质谱 m/z 400 $[MH^+]$ 。

15 实施例 38: N-(4-氯苄基)-N'-{[4-(4-乙烯基苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

实施例 38 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和 1-(氯甲基)-4-乙烯基苯(0.0062g)的混合物, 制得题述化合物(0.0071g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.72 分钟, 质谱 m/z 386 $[MH^+]$ 。

20 实施例 39: 苯甲酸 2-{2-[[{(4-氯苄基)氨基]羰基}氨基]甲基]吗啉-4-基}乙酯

实施例 39 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和苯甲酸 2-溴乙酯(6.5 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.007g)。LC-MS(系
25 统 A): Rt 2.69 分钟, 质谱 m/z 418 $[MH^+]$ 。

实施例 40: N-(4-氯苄基)-N'-({4-[2-(4-氯苯氧基)乙基]吗啉-2-基}甲基)脲

实施例 40 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和

1-(2-溴乙氧基)-4-氟苯(0.0089g)的混合物, 制得题述化合物(0.007g)。
LC-MS(系统 A): Rt 2.69 分钟, 质谱 m/z 408 $[MH^+]$ 。

5 实施例 41: N-(4-氟苯基)-N'-({4-[4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基]吗啉-2-基}甲基)脲

实施例 41 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和 4-氯-1-(4-氟苯基)丁-1-酮(0.0089g)的混合物, 制得题述化合物(0.0043g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.83 分钟, 质谱 m/z 450 $[MH^+]$ 。

10 实施例 42: N-(4-氟苯基)-N'-{[4-(3,4-二氯苯甲酰基)吗啉-2-基]甲基}脲

向经搅拌的中间体 9(0.05g)的溶液中加入 3,4-二氯苯甲酰氯(42.7mg)的 N,N-二甲基甲酰胺(7ml)溶液。将该混合物在 22℃ 搅拌 15 小时, 之后真空蒸发溶剂。通过用 1 g 二氧化硅固相萃取柱(Varian Bondelut)洗脱来提纯残余物, 用二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、乙腈和甲醇顺序洗脱, 得到白色固体的题述化合物(0.080g)。LC/MS(系统 A) Rt 3.10 分钟, 质谱 m/z 442 $[MH^+]$ 。

20 实施例 43: N'-{[4-(3,4-二氯苯基)吗啉-2-基]甲基}-N-(4-氟苯基)-N-甲基脲

将 4-氟-N-甲基苯胺(0.007ml)加入到中间体 10 (0.025g)的无水吡啶(1 ml)溶液中。将该混合物在 110℃、厚壁玻璃小瓶(Reactivial)中加热 20 小时。蒸发该混合物以除去吡啶, 并在乙酸乙酯(10 ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(10 ml)之间分配。再用碳酸氢钠(10 ml × 5)、盐水(10 ml)洗涤有机层, 干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将残余物通过硅胶(Trikonex 快速层析管 2002, 2g)层析提纯, 用 70%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱, 得到 0.014 g 淡黄色胶状的题述化合物。LCMS(系统 A) Rt 2.52 分钟, 质谱 m/z 426 $[MH^+]$ 。

实施例 44: {2-[[{[(4-氯苄基)氨基]羰基}氨基]甲基]吗啉-4-基}(苄基)乙酸乙酯

5 实施例 44 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和溴(苄基)乙酸乙酯(0.029g)的混合物, 制得题述化合物(0.0372g)。LC-MS(系统 A): Rt 3.43 分钟, 质谱 m/z 432 [MH⁺].

实施例 45: 2-{2-[[{[(4-氯苄基)氨基]羰基}氨基]甲基]吗啉-4-基}-2-苯基乙酰胺

10 实施例 45 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和 2-溴-2-苯基乙酰胺(0.028g)的混合物, 制得题述化合物(0.0296g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.75 分钟, 质谱 m/z 401 [MH⁺].

实施例 46: N-(4-氯苄基)-N'-{[4-(氨基甲基)吗啉-2-基]甲基}脲

15 实施例 46 采用与实施例 19 类似的方法, 用中间体 9(0.01g)和溴乙腈(2.8μl)的混合物, 制得题述化合物(0.0039g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.79 分钟, 质谱 m/z 309 [MH⁺].

实施例 47: N-(4-氯苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

20 将 4-{[(聚苯乙烯树脂)甲基]硫代}苄基 4-硝基苄基碳酸酯 (按照 Tetrahedron Lett.(1998),39(22),3631-3634 中所述制备而得, 1.5g @ 0.99mmol/g)的 N,N-二甲基甲酰胺(15ml)悬浮液与中间体 3(0.80g)一起在 22℃振荡 1 小时, 过滤树脂, 用 N,N-二甲基甲酰胺(×2)、二氯甲烷(×3)和 N,N-二甲基甲酰胺进行洗涤。将该树脂再次与 N,N-二甲基甲酰胺(15ml)和中间体 3(0.80g)一起在 22℃振荡 1 小时。然后过滤,
25 并用 N,N-二甲基甲酰胺(×2)、二氯甲烷(×3)和乙醚(×2)洗涤, 真空干燥, 得到橙色珠状的中间体树脂 [4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基氨基甲酸 4-{[(聚苯乙烯树脂)甲基]硫代}苄基酯。向装在试管中的该树脂样品(50 mg)中加入 4-氯苄基胺(9.6μl)和 1 滴 1-甲基-2-吡咯烷

酮, 将该混合物放进微波炉内在满功率(600 W)加热 5 分钟。加入二氯甲烷(2 ml)和甲酰基聚苯乙烯树脂, 并将该混合物在 22℃振荡 18 小时。将该悬浮液倒在 1 g 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。真空蒸发基本流分, 得到奶油状固体, 将其通过 1 g 二氧化硅固相萃取柱(Varian Bondelut)洗脱进一步提纯, 用二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、乙腈和甲醇顺序洗脱, 得到白色固体的题述化合物(4.7 mg)。LC/MS(系统 A) Rt 2.70 分钟, 质谱 m/z 442 $[MH^+]$ 。

10 实施例 48: N-(3-氯苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

实施例 48 采用与实施例 47 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-(3-氯苄基)甲胺(9.6 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.0092g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.73 分钟, 质谱 m/z 442 $[MH^+]$ 。

15 实施例 49: N-(2-氯苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

实施例 49 采用与实施例 47 类似的方法, 用中间体 3(0.025g)和 1-(2-氯苄基)甲胺(9.6 μ l)的混合物, 制得题述化合物(0.008g)。LC-MS(系统 A): Rt 2.74 分钟, 质谱 m/z 442 $[MH^+]$ 。

20 实施例 50: N-(4-氯苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲(异构体 1)

从实施例 14 的外消旋混合物手性分离:

通过手性制备 HPLC 系统将实施例 14(外消旋混合物, 0.040g)分离成其未知构型的单一对映体。所述分离用 Chiralpak AD 柱(2cm $\times$ 25cm)进行, 用 60%乙醇的庚烷溶液(15 ml/分钟, 25 分钟, UV 检测 $\lambda = 215$ nm)洗脱, 得到白色固体的题述化合物(0.012 g)。制备 HPLC 保留时间 7.5 分钟。

实施例 51: N-(4-氯苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲(异构体 2)

实施例 51 采用与实施例 50 类似的方法, 制得白色固体的题述化合物(0.012 g)。制备 HPLC 保留时间 11 分钟。

5

实施例 52: N-[3-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苄基]乙酰胺甲酸盐

实施例 52 采用与实施例 43 类似的方法, 以中间体 10(0.04g)和 3-乙酰氨基苄基胺(0.022g)为原料, 并经质量定向的自动制备 HPLC 提纯, 制得题述化合物(0.008 g)。

10

LC-MS(系统 A) Rt 2.47 分钟, 质谱 m/z 465 [MH⁺].

实施例 53: 4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺

实施例 53 采用类似于实施例 47 的方法, 由中间体 3(0.025g)和 4-氨基甲基苯甲酰胺(0.016g)制得题述化合物(0.0083g)。

15

LC-MS(系统 A) Rt 2.16 分钟, 质谱 m/z 451,453 [MH⁺].

实施例 54: 4-({[4-((2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺

20

实施例 54 采用类似于实施例 43 的方法, 由中间体 13(0.079g)和 4-氨基甲基苯甲酰胺(0.032g), 用 N,N-二甲基甲酰胺作溶剂, 制得题述化合物(0.0837g)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.27 分钟, 质谱 m/z 451,453 [MH⁺].

25

手性分析 HPLC, 用 15% EtOH/正庚烷洗脱: Rt 41.8 分钟

实施例 55: 4-({[[(2R)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺

5 实施例 55 采用类似于实施例 43 的方法, 由中间体 14(0.109g) 和 4-氨基甲基苯甲酰胺(0.045g), 用 N,N-二甲基甲酰胺作溶剂, 制得题述化合物(0.0828g)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.27 分钟, 质谱 m/z 451, 453 $[MH^+]$ 。

手性分析 HPLC, 用 15% EtOH/正庚烷洗脱: Rt 36.7 分钟

实施例 56: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-丙-2-炔基脲

10 实施例 56 采用类似于实施例 43 的方法, 由中间体 10(0.040g) 和炔丙基胺(0.006g), 用二氯甲烷和三乙胺在 22℃ 制得题述化合物(0.028g)。LC-MS(系统 A) Rt 2.22 分钟, 质谱 m/z 356 $[MH^+]$ 。

手性分析 HPLC, 用 15% EtOH/正庚烷洗脱: Rt 12.25 分钟和 14.1 分钟

15

实施例 57: N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-丙-2-炔基脲

实施例 57 采用类似于实施例 43 的方法, 由中间体 13(0.1g)和炔丙基胺(0.014g), 用二氯甲烷和三乙胺在 22℃ 制得题述化合物(0.064g)。LC-MS(系统 A) Rt 2.40 分钟, 质谱 m/z 356 $[MH^+]$ 。

20

手性分析 HPLC, 用 15% EtOH/正庚烷洗脱: Rt 14.14 分钟

实施例 58: N-{[(2R)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-丙-2-炔基脲

25 实施例 58 采用类似于实施例 43 的方法, 由中间体 14(0.12g)和炔丙基胺(0.014g), 用二氯甲烷和三乙胺在 22℃ 制得题述化合物(0.057g)。LC-MS(系统 A) Rt 2.37 分钟, 质谱 m/z 356 $[MH^+]$ 。

手性分析 HPLC, 用 15% EtOH/正庚烷洗脱: Rt 12.26 分钟

实施例 59-122

	化合物名	制备类 似于	特征数据
59	N-苄基-N'-{[(2R,5S)-4-(3,4-二氯苄基)-5-甲基吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 1	LC-MS(系统 A): Rt 2.89 分钟, 质谱 m/z 422 [MH ⁺]
60	N-苄基-N'-{[(2S,5R)-4-(3,4-二氯苄基)-5-甲基吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 1	LC-MS(系统 A): Rt 2.68 分钟, 质谱 m/z 422 [MH ⁺] 正相分析 HPLC Rt 14.2 分钟
61	4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基}氨基}甲基)苯磺酰胺	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.40 分钟, 质谱 m/z 487 [MH ⁺]
62	N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N-甲基-N-吡啶-4-基脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.06 分钟, 质谱 m/z 409 [MH ⁺]
63	N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(4-甲氧基苄基)脲	实施例 50	LC-MS(系统 A): Rt 2.68 分钟, 手性制备 HPLC, 洗脱剂 20% 乙醇/正庚烷, Rt 18.7 分钟
64	N,N'-双{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.79 分钟, 质谱 m/z 576 [MH ⁺]
65	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(3,4-二甲氧基苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.42 分钟, 质谱 m/z 468, 470 [MH ⁺]
66	N-(3-氟基苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.48 分钟, 质谱 m/z 433, 435 [MH ⁺]
67	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(吡啶-3-基甲基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 1.88 分钟, 质谱 m/z 409, 411 [MH ⁺]
68	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(3-甲氧基苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.54 分钟, 质谱 m/z 438, 440 [MH ⁺]
69	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[3-(三氟甲氧基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.88 分钟, 质谱 m/z 492, 494 [MH ⁺]
70	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[4-(三氟甲基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.83 分钟, 质谱 m/z 476, 478 [MH ⁺]
71	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.59 分钟, 质谱 m/z 492, 494 [MH ⁺]
72	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[4-(三氟甲氧基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.88 分钟, 质谱 m/z 492, 494 [MH ⁺]
73	N-(3,5-二氯苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.92 分钟, 质谱 m/z 476, 478, 480 [MH ⁺]
74	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-	实施例	LC-MS(系统 A): Rt 2.82 分钟,

	[3-(三氟甲基)苄基]脲	47	质谱 m/z 476, 478 [MH ⁺]
75	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2,4-二氯苄基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.88 分钟, 质谱 m/z 444, 446 [MH ⁺]
76	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(3,4-二氯苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.65 分钟, 质谱 m/z 444, 446 [MH ⁺]
77	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(3-氟苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.58 分钟, 质谱 m/z 426, 428 [MH ⁺]
78	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-5-基甲基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.51 分钟, 质谱 m/z 447, 449 [MH ⁺]
79	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-4-基甲基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.50 分钟, 质谱 m/z 447, 449 [MH ⁺]
80	N-(3,4-二氯苄基)-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.89 分钟, 质谱 m/z 476, 478, 480 [MH ⁺]
81	3-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羧基]氨基}甲基)-N-甲基苯甲酰胺	实施例 131	LC-MS(系统 A): Rt 2.29 分钟, 质谱 m/z 465, 467 [MH ⁺]
82	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基甲基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.77 分钟, 质谱 m/z 450, 452 [MH ⁺]
83	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	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.27 分钟, 质谱 m/z 413, 415 [MH ⁺]
84	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[2-(三氟甲氧基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.82 分钟, 质谱 m/z 492, 494 [MH ⁺]
85	3-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羧基]氨基}甲基)苯甲酸甲酯	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.55 分钟, 质谱 m/z 466, 468 [MH ⁺]
86	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[2-(三氟甲基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.78 分钟, 质谱 m/z 476, 478 [MH ⁺]
87	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(4-氟苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.58 分钟, 质谱 m/z 426, 428 [MH ⁺]
88	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-氟苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.55 分钟, 质谱 m/z 426, 428 [MH ⁺]
89	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(4-异丙氧基苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.73 分钟, 质谱 m/z 466, 468 [MH ⁺]
90	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2,4-二甲氧基苄基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.59 分钟, 质谱 m/z 468, 470 [MH ⁺]
91	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[2-(4-甲氧基苄基)乙基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.60 分钟, 质谱 m/z 452, 454 [MH ⁺]
92	N-[2-(4-叔丁氧基苄基)乙基]-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.84 分钟, 质谱 m/z 494, 496 [MH ⁺]

93	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-(噻吩-2-基甲基)脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.58 分钟, 质谱 m/z 414 [MH ⁺]
94	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-(2-噻吩-2-基乙基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.54 分钟, 质谱 m/z 428, 430 [MH ⁺]
95	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-[3-(二甲基氨基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.26 分钟, 质谱 m/z 451, 453 [MH ⁺]
96	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-丙基脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.26 分钟, 质谱 m/z 360, 362 [MH ⁺]
97	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-[2-(甲硫基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.67 分钟, 质谱 m/z 454, 456 [MH ⁺]
98	N-(4-氟基苄基)-N'-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.47 分钟, 质谱 m/z 433, 435 [MH ⁺]
99	2-[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]氨基]羧基]氨基)-N-甲基乙磺酰胺	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.35 分钟, 质谱 m/z 438 [MH ⁺]
100	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-(4-羟基丁-2-炔基)脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.14 分钟, 质谱 m/z 386 [MH ⁺]
101	N-烯丙基-N'-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]脲	实施例 50	LC-MS(系统 A): Rt 2.40 分钟, 手性制备 HPLC, 洗脱剂 20% 乙醇/正庚烷, Rt 9.3 分钟
102	N-丁-3-烯基-N'-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.40 分钟, 质谱 m/z 372 [MH ⁺]
103	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-[2-(吡咯烷-1-基磺酰基)乙基]脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.19 分钟, 质谱 m/z 479 [MH ⁺]
104	N'-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.81 分钟, 质谱 m/z 452 [MH ⁺]
105	4-([[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]氨基]羧基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.65 分钟, 质谱 m/z 466 [MH ⁺]
106	4-([[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]氨基]羧基]氨基)甲基)-N-(1,3-噻唑-2-基)苯磺酰胺	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.61 分钟, 质谱 m/z 570, 572 [MH ⁺]
107	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-([5-[(二甲基氨基)甲基]-2-咪唑基]甲基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 1.95 分钟, 质谱 m/z 455, 457 [MH ⁺]
108	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.52 分钟, 质谱 m/z 445, 447 [MH ⁺]
109	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.35 分钟, 质谱 m/z 429, 431 [MH ⁺]
110	N-[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基]-N'-	实施例	LC-MS(系统 A): Rt 2.40 分钟,

	[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]脲	136	质谱 m/z 439, 441 [MH ⁺]
111	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.10 分钟, 质谱 m/z 452, 454 [MH ⁺]
112	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(吡嗪-2-基甲基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.14 分钟, 质谱 m/z 410, 412 [MH ⁺]
113	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.26 分钟, 质谱 m/z 415, 417 [MH ⁺]
114	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.34 分钟, 质谱 m/z 429, 431 [MH ⁺]
115	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-羧酸甲酯	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.49 分钟, 质谱 m/z 487, 489 [MH ⁺]
116	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.45 分钟, 质谱 m/z 489, 491 [MH ⁺]
117	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.26 分钟, 质谱 m/z 448, 450 [MH ⁺]
118	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 1.98 分钟, 质谱 m/z 471, 473 [MH ⁺]
119	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-呋喃基甲基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.42 分钟, 质谱 m/z 398, 400 [MH ⁺]
120	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.21 分钟, 质谱 m/z 414, 416 [MH ⁺] 手性分析 HPLC, 洗脱剂 30%EtOH/正庚烷(0.1%TFA), Rt 9.99 分钟和 12.75 分钟
121	N-丁-3-炔基-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.32 分钟, 质谱 m/z 370 [MH ⁺]
122	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[3-(苯基磺酰基)丙基]脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.46 分钟, 质谱 m/z 500 [MH ⁺]

实施例 123: 4-([4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基)氨基羧基氨基甲基苯甲酸化合物与 N,N,N-三乙胺(1:1)

在 20℃, 将氢氧化钠(0.09g)加入到经搅拌的实施例 105(0.522g)在水(5ml)和甲醇(5ml)的混合物中的溶液中, 并在 20℃继续搅拌 18 小时。通过加入 2M 氢氧化钠水溶液将该混合物的 pH 调节至 6 左右,

将该混合物以两等份上样于离子交换柱(10 g 经甲醇预调节的 Isolute SCX)。先用甲醇(3 柱体积), 然后用 10%三乙胺的甲醇溶液(2 柱体积)洗脱, 真空蒸发第一基本流分, 得到为黄褐色固体的题述化合物(0.468 g)。

5 LCMS(系统 A) Rt 2.60 分钟, 质谱 m/z 452 $[MH^+]$ 。

实施例 124: 4-({[({[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺盐酸盐

10 将 4.0M 氯化氢的 1,4-二噁烷(2.0ml)溶液加入到经搅拌的实施例 54(0.100g)的甲醇(10ml)溶液中, 并在 22℃持续搅拌 1 小时。在氮气流下蒸发溶剂, 并将残余物重新溶解于甲醇(4 ml)。加入甲苯(4 ml), 再次在氮气流下蒸发溶剂。将残余物重新溶于甲醇(4 ml)中, 加入甲苯(4 ml), 再次在氮气流下蒸发溶剂。将白色残余物在乙醚中研磨, 并在氮气流下蒸发溶剂, 然后真空干燥, 得到为白色固体的题述化合物(0.117 g)。

15 LCMS(系统 A) Rt 2.25 分钟, 质谱 m/z 451 $[MH^+]$ 。

1H NMR (D6 DMSO): 11.458(1H, br.s, NH^+), 7.97-7.928(2H d+br.s, 芳族 CH+NH), 7.828(2H, 1/2AA'BB', 2x 芳族 CH), 7.758(1H, d, 芳族 CH), 7.598(1H, dd, 芳族 CH), 7.328(1H, br.s, NH), 7.288(2H, 1/2AA'BB', 2x 芳族 CH), 6.62, 6.288(2H, 2xv.br.s, $CONH_2$), 4.358(2H, AB, CH_2), 4.258(2H s, CH_2), 3.958(1H, dd, CH), 3.88-3.798(2H m, 2xCH), 3.288(1H, br.d, CH), 3.25-3.188(2H br.m, 2xCH), 3.098(1H, dd, CH), 3.008(1H, br.m, CH), 2.788(1H, m, CH)

20 实施例 125: N-({[(2S)-4-(2,3-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-丙-2-炔基)脲

将中间体 22(0.024g)的二氯甲烷(1ml)溶液与中间体 20(0.033g)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.022ml)一起在 23℃搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 将残余物通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)提纯, 先用甲醇然后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空浓缩基本流分, 将残余物溶于

二氯甲烷(5 ml)中, 用苯乙烯异氰酸甲酯树脂(Argonaut technologies, 0.256 g, 1.43 mmol/g)振荡该溶液 16 小时。排出溶液, 留下树脂, 用二氯甲烷(8 ml)洗涤树脂, 将合并的滤液和洗涤液真空浓缩, 得到淡黄色胶状物题述化合物(0.02 g)。

5 LC/MS(系统 A) Rt 2.17 分钟, 质谱 m/z 356 $[MH^+]$ 。

实施例 126: N-({(2S)-4-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]吗啉-2-基}甲基)-N'-丙-2-炔基脲

10 实施例 126 以类似于实施例 125 的方式由中间体 23(0.030g)制备。进一步通过硅胶固相萃取柱(1 g Varian Bond Elut)进行提纯, 用 0-5% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到为澄清胶状物的题述化合物(0.025g)。

LC/MS(系统 A) Rt 1.95 分钟, 质谱 m/z 328 $[MH^+]$ 。

15 实施例 127: N-{{[(2S)-4-(3-氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-丙-2-炔基脲

实施例 127 以类似于实施例 125 的方式由中间体 19(0.029g)制备。进一步通过硅胶固相萃取柱(1 g Varian Bond Elut)进行提纯, 用 0-5% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到为澄清胶状物的题述化合物(0.021g)。

20 LC/MS(系统 A) Rt 1.93 分钟, 质谱 m/z 322 $[MH^+]$ 。

实施例 128-130

	化合物名	制备类 似于	特征数据
128	3-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	实施例 131	LC-MS(系统 A): Rt 2.32 分钟, 质谱 m/z 479, 481 $[MH^+]$
129	3-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)-N-乙基苯甲酰胺	实施例 131	LC-MS(系统 A): Rt 2.33 分钟, 质谱 m/z 479, 481 $[MH^+]$
130	N-环丙基-3-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺	实施例 131	LC-MS(系统 A): Rt 2.34 分钟, 质谱 m/z 491, 493 $[MH^+]$

实施例 131: 4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)-N-甲基苯甲酰胺

将实施例 123(0.050g)、1-羟基苯并三唑(0.066g)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.116g)在 N,N-二甲基甲酰胺(4.2ml)中搅拌, 并将 N,N-二异丙基乙基胺(0.132ml)加入该混合物中。在 20℃持续搅拌直至得到澄清溶液。将 2.0 M 甲胺的四氢呋喃(0.379 ml)溶液加入一部分该混合物(1.0 ml)中, 将该混合物在 20℃、氮气下搅拌 17 小时。将该混合物以两等份上样于离子交换柱(2 × 2g 经甲醇预调节的 Isolute SCX)。用甲醇(3 柱体积)洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液(2 柱体积)洗脱, 真空蒸发基本流分, 得到粗产物。通过在硅胶柱(8 g)上经 Biotage 快速层析提纯, 用 100:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨洗脱, 得到为白色固体的题述化合物(0.0124 g)。

LCMS(系统 A) Rt 2.22 分钟, 质谱 m/z 465 [MH⁺].

手性分析 HPLC, 洗脱剂 15%乙醇的正庚烷溶液, Rt 24.0 分钟和 27.7 分钟。

实施例 132-135

	化合物名	制备类 似于	特征数据
132	4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	实施例 131	LC-MS(系统 A): Rt 2.30 分钟, 质谱 m/z 479, 481 [MH ⁺]
133	4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)-N-乙基苯甲酰胺	实施例 131	LC-MS(系统 A): Rt 2.28 分钟, 质谱 m/z 479, 481 [MH ⁺]
134	N-环丙基-4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺	实施例 131	LC-MS(系统 A): Rt 2.26 分钟, 质谱 m/z 491, 493 [MH ⁺]
135	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.98 分钟, 质谱 m/z 509, 511 [MH ⁺]

实施例 136: 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

在 22℃, 将中间体 30(0.041 g)加入到经搅拌的中间体 29(0.110g)

的 N,N 二甲基甲酰胺(2ml)溶液中, 并加入 N,N-二异丙基乙基胺(0.052mol)。搅拌 20 小时后, 将该混合物以两等份上样于离子交换柱(10g 经甲醇预调节的 Isolute SCX)。用甲醇(3 柱体积)洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液(2 柱体积)洗脱, 真空蒸发第一基本流分, 得到粗产物。通过在硅胶(8 g)上经 Biotage 快速层析提纯, 用 100:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨洗脱, 得到为白色固体的题述化合物(0.0828g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.19 分钟, 质谱 m/z 414 [MH⁺].

手性分析 HPLC, 洗脱剂 30%乙醇/0.1%三氟乙酸的正庚烷溶液, Rt 10.1 分钟。

实施例 137-144

	化合物名	制备类 似于	特征数据
137	4-(2-({[[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基}氨基)乙基)苯磺酰胺	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.38 分钟, 质谱 m/z 501, 503 [MH ⁺]
138	3-({[[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基}氨基)甲基)-N-甲基苯甲酰胺	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.28 分钟, 质谱 m/z 465, 467 [MH ⁺]
139	N-环丙基-3-({[[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基}氨基)甲基)苯磺酰胺	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.57 分钟, 质谱 m/z 527, 529 [MH ⁺]
140	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.33 分钟, 质谱 m/z 429, 431 [MH ⁺]
141	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	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.23 分钟, 质谱 m/z 415, 417 [MH ⁺]
142	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-5-基]甲基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.73 分钟, 质谱 m/z 505, 507 [MH ⁺]
143	4-({[[(4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基}氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.69 分钟, 质谱 m/z 515 [MH ⁺]
144	N-环丙基-4-({[[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基}氨基)甲基)苯磺酰胺	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.54 分钟, 质谱 m/z 527, 529 [MH ⁺]

实施例 145: N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[3-(乙基磺酰基)丙基]脲

将中间体 40(0.0225g)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.021 ml)加入到中间体 10(0.044g)的二氯甲烷(3ml)溶液中, 将该混合物在 22℃振荡 19 小时。加入甲酰基聚苯乙烯清洗树脂(2.95 mmol/g, 0.02g), 将该混合物振荡 2 小时。过滤该混合物, 用二氯甲烷洗涤树脂, 将滤液直接上样于磺酸离子交换柱(2g Isolute SCX)。用甲醇洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液洗脱, 得到粗产物(0.04g)。通过硅胶(Varian Bond Elut 1g 柱)层析提纯, 用二氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯和丙酮洗脱, 得到题述化合物(0.029mg)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.22 分钟, 质谱 m/z 452 [MH⁺]

实施例 146-159

	化合物名	制备类 似于	特征数据
146	N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[3-(异丙基磺酰基)丙基]脲	实施例 145	LC-MS(系统 A): Rt 2.30 分钟, 质谱 m/z 466 [MH ⁺]
147	N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[3-(丙基磺酰基)丙基]脲	实施例 145	LC-MS(系统 A): Rt 2.34 分钟, 质谱 m/z 466 [MH ⁺]
148	N-[3-(叔丁基磺酰基)丙基]-N'-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲	实施例 145	LC-MS(系统 A): Rt 2.41 分钟, 质谱 m/z 480 [MH ⁺]
149	4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羧基]氨基}甲基)-N-甲基苯甲酰胺	实施例 57	LC-MS(系统 A): Rt 2.28 分钟, 质谱 m/z 465 [MH ⁺] 手性分析 HPLC, 洗脱剂 15% 乙醇的正庚烷溶液, 在 230 nm 检测, Rt 29.7 分钟
150	N-环丙基-4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羧基]氨基}甲基)苯甲酰胺	实施例 57	LC-MS(系统 A): Rt 2.38 分钟, 质谱 m/z 491 [MH ⁺]
151	4-({[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基)羧基]氨基}吡啶-1-羧酸乙酯	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.61 分钟, 质谱 m/z 473 [MH ⁺]
152	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.05 分钟, 质谱 m/z 430, 432 [MH ⁺]

153	N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-四氢-2H-吡喃-4-基脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.42 分钟, 质谱 m/z 358 [MH ⁺]
154	N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-(2-吗啉-4-基乙基)脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 1.76 分钟, 质谱 m/z 431 [MH ⁺]
155	4-[[{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}氨基]羰基]哌嗪-1-羧酸乙酯	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.36 分钟, 质谱 m/z 459 [MH ⁺]
156	N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}吗啉-4-甲酰胺	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.12 分钟, 质谱 m/z 388 [MH ⁺]
157	N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-4-(3-氟苄基)哌嗪-1-甲酰胺	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.77 分钟, 质谱 m/z 481 [MH ⁺]
158	N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-4-甲基哌啶-1-甲酰胺	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.56 分钟, 质谱 m/z 400 [MH ⁺]
159	N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-4-(2-呋喃甲酰)哌嗪-1-甲酰胺	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.31 分钟, 质谱 m/z 481 [MH ⁺]

实施例 160: N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]脲

5 将甲磺酰氯(0.009ml)加入到中间体 16(0.04g)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.048ml)的二氯甲烷(3ml)溶液中。将该溶液在 23℃ 搅拌 5 小时。真空除去溶剂, 将残余物通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)进行提纯, 先用甲醇洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液洗脱, 得到为淡黄色胶状物的题述化合物(0.034 g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.5 分钟, 质谱 m/z 479 [MH⁺].

10

实施例 161: N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-N'-{1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)磺酰基]哌啶-4-基}脲

实施例 161 以类似于实施例 160 的方法进行制备。

LC-MS(系统 A) Rt 2.86 分钟, 质谱 m/z 561 [MH⁺].

15

实施例 162: N-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-N'-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}脲

将苯甲酰氯(0.014ml)加入到中间体 16(0.04g)和 N,N 二异丙基乙

基胺(0.048ml)的二氯甲烷(3ml)溶液中。将该溶液在 23℃搅拌 5 小时。真空除去溶剂，将残余物通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)提纯，先用甲醇洗脱，随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空浓缩基本流分，用硅胶固相萃取柱(1 g Varian Bond Elut)进一步提纯残余物，依次用二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、乙腈和甲醇洗脱，得到为澄清胶状物的题述化合物(0.024 g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.63 分钟，质谱 m/z 506 [MH⁺]

实施例 163-168

	化合物名	制备类 似于	特征数据
163	N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[4-(甲基磺酰基)苄基]脲	实施例 47	LC-MS(系统 A): Rt 2.61 分钟, 质谱 m/z 486 [MH ⁺]
164	N'-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N-(3-羟基丙基)-N-吡啶-2-基脲	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.19 分钟, 质谱 m/z 453 [MH ⁺]
165	N-(2-{{[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基]氨基}乙基)甲磺酰胺	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.33 分钟, 质谱 m/z 439 [MH ⁺]
166	4-{{[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基]氨基}丁酰胺	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.21 分钟, 质谱 m/z 403 [MH ⁺]
167	(2E)-4-{{[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基]氨基}丁-2-烯酸化合物与 N,N,N-三乙胺(1:1)	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.18 分钟, 质谱 m/z 402 [MH ⁺]
168	N-(2-{{[[[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}氨基]羰基]氨基}乙基)乙酰胺	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.06 分钟, 质谱 m/z 403 [MH ⁺]

实施例 169: N-{{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}硫代吗啉-4-甲酰胺
将 1,4-噻噁烷(0.02g)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.04ml)加入到中间体 10(0.08g)的二氯甲烷(2ml)溶液中。将该混合物在 23℃搅拌 16 小时，真空蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(3 ml)中，并用聚苯乙烯异氰酸甲酯树脂(Argonaut Technologies, 0.14g,1.45mmol/g)振荡该溶液 2 小时。排出溶液，留下树脂，用二氯甲烷(6 ml)和甲醇(3 ml)洗涤树脂，将合并的滤液和洗液真空浓缩。通过固相萃取(Isolute SCX 磺

磺酸柱)进一步提纯残余物, 先用甲醇随后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱, 得到淡黄色胶状物的题述化合物(0.065g)。

LCMS(系统 A) Rt 2.55 分钟, 质谱 m/z 404 $[MH^+]$ 。

5 实施例 170-174

	化合物名	制备类 似于	特征数据
170	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1,1-二氧代四氢噻吩-3-基)脒	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.35 分钟, 质谱 m/z 436 $[MH^+]$
171	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-四氢-2H-噻喃-4-基脒	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.65 分钟, 质谱 m/z 418 $[MH^+]$
172	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[1-(4-氟苄基)乙基]脒	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.89 分钟, 质谱 m/z 440, 442 $[MH^+]$
173	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(1-甲基-1-苯基乙基)脒	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.96 分钟, 质谱 m/z 436, 438 $[MH^+]$
174	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[(2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基)甲基]脒	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.10 分钟, 质谱 m/z 430, 432 $[MH^+]$

实施例 175: N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}硫代吗啉-4-甲酰胺 1,1-二氧化物

10 在 23℃、氮气下, 将过硫酸氢钾制剂(oxone) (0.135g)加入到实施例 169(0.06g)的甲醇:水(10:1, 4ml)溶液中, 将该混合物搅拌 18 小时。真空除去甲醇, 用亚硫酸钠溶液(5%, 5 ml)稀释水层, 将产物萃取进二氯甲烷(8 ml)中。将有机层用盐水(5 ml)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 并真空浓缩, 得到白色固体的题述化合物(0.055 g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.34 分钟, 质谱 m/z 436 $[MH^+]$ 。

15

实施例 176-181

	化合物名	制备类 似于	特征数据
176	N-{[4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-甲酰胺	实施例 43	LC-MS(系统 A): Rt 2.24 分钟, 质谱 m/z 465 $[MH^+]$

177	N-{{4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基}-2-(4-甲基吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.19 分钟, 质谱 m/z 463, 465 [MH ⁺]
178	N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.55 分钟, 质谱 m/z 466, 468 [MH ⁺]
179	N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂草-2-甲酰胺	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.69 分钟, 质谱 m/z 448, 450 [MH ⁺]
180	N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-苯氧基脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.57 分钟, 质谱 m/z 410, 412 [MH ⁺]
181	N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(2-苯氧基乙基)脲	实施例 136	LC-MS(系统 A): Rt 2.64 分钟, 质谱 m/z 438, 440 [MH ⁺]

实施例 182: N-{{1-(环丙基羰基)哌啶-4-基}甲基}-N'-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}脲

将环丙烷碳酰氯(0.014ml)加入到中间体 18(0.54g)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.063ml)的二氯甲烷(2ml)溶液中。将该溶液在 23℃搅拌 3 小时。真空除去溶剂,通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)提纯残余物,先用甲醇后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱。真空浓缩基本流分,将残余物进一步用硅胶固相萃取柱(1 g Varian Bond Elut)提纯,用 0-1% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到澄清胶状物的题述化合物(0.023g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.35 分钟, 质谱 m/z 483 [MH⁺].

实施例 183: N-{{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-{{1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基}甲基}脲

将甲磺酰氯(0.013ml)加入到中间体 18(0.054g)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.063ml)的二氯甲烷(2ml)溶液中。将该溶液在 23℃搅拌 16 小时。真空除去溶剂,通过固相萃取(Isolute SCX 磺酸柱)提纯残余物,先用甲醇后用 10% 0.880 氨的甲醇溶液洗脱,得到澄清胶状物的题述化合物(0.035g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.34 分钟, 质谱 m/z 493 [MH⁺].

实施例 184: 4-([4-(3,4-二氯苄基)-1,4-氧杂氮杂环庚-2-基]甲基)氨基]羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺

在 0℃, 向 1,1'-羰基二咪唑(0.041g)的二氯甲烷(2ml)溶液中滴加入中间体 41(0.079g)的二氯甲烷(2ml)溶液。将该混合物在 0℃搅拌 1 小时, 在 22℃搅拌 1 小时, 再冷却至大约 0℃, 滴加 4-氨基甲基苯甲酰胺(0.041g)在二氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺的 1:1 混合物(4ml)中的溶液。将该混合物在 0℃搅拌 1 小时, 在 22℃搅拌 1 小时, 并以两等份上样于离子交换柱(2 g 经甲醇预调节的 Isolute SCX)。先用甲醇(3 柱体积)洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液(2 柱体积)洗脱, 真空蒸发基本流分, 得到粗产物。通过在硅胶柱(8 g)上的 Biotage 快速层析提纯, 用 150:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨洗脱, 得到白色固体的题述化合物(0.0186g)。

LCMS(系统 A) Rt 2.22 分钟, 质谱 m/z 465 [MH⁺]

实施例 185: 4-([4-((2S)-4-[1-(3,4-二氯苄基)乙基]吗啉-2-基]甲基)氨基]羰基]氨基}甲基)苯甲酰胺, 异构体 II

在 5 ml 管形瓶(Pierce Reacti-Vial™)中, 用 N,N-二异丙基乙基胺(0.021 ml)处理中间体 35(0.045g)的二氯甲烷(1ml)溶液, 随后用 4-氨基甲基苯甲酰胺(0.017g)进行处理。将该混合物在氮气下密封, 并在室温下搅拌 18 小时。然后将该溶液上样用于经甲醇预处理过的磺酸离子交换柱(2 g Isolute SCX)。该柱用甲醇(7 柱体积)洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液(3 柱体积)洗脱, 合并基本流分, 并真空浓缩, 得到黄色胶状物。进一步通过硅胶(Varian Bond Elut 1g 柱)层析提纯, 用 10%甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到黄色胶状物的题述化合物(0.036 g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.25 分钟, 质谱 m/z 465 [MH⁺]

实施例 186: 4-[[{[(2S)-4-[1-(3,4-二氯苄基)乙基]吗啉-2-基}甲基]氨基]羰基}氨基]甲基]苯甲酰胺, 异构体 I

在 5 ml 管形瓶(Pierce Reacti-Vial™)中, 用 N,N-二异丙基乙基胺 (0.021 ml)处理中间体 34(0.045g)的二氯甲烷(1ml)溶液, 随后用 4-氨基甲基苯甲酰胺(0.017g)进行处理。将该混合物在氮气下密封, 并在室温下搅拌 18 小时。然后将该溶液上样于经甲醇预处理过的磺酸离子交换柱(2 g Isolute SCX)。该柱用甲醇(7 柱体积)洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液(3 柱体积)洗脱, 合并基本流分, 并真空浓缩, 得到黄色胶状物。进一步通过硅胶(Varian Bond Elut 1g 柱)层析提纯, 用 10%甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到黄色胶状物的题述化合物 (0.036 g)。

LC/MS(系统 A) Rt 2.27 分钟, 质谱 m/z 465 [MH⁺].

实施例 187: 4-[[{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基]氨基]羰基}氨基]-N-甲基丁酰胺

将 N,N'-羰基二咪唑(0.0132g)加入到经搅拌的中间体 26(0.030g)的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中, 将该混合物在 22℃、氮气下搅拌 40 分钟。加入甲胺(2.0M 的四氢呋喃溶液, 0.102ml), 在 22℃继续搅拌 17 小时。将该混合物直接上样于磺酸离子交换柱(2 g Isolute SCX), 用甲醇洗脱, 随后用 10%0.880 氨的甲醇溶液洗脱, 得到胶状物(0.042 g)。通过硅胶(1g Varian Bond Elut 柱)层析提纯, 用氯仿、乙醚、乙酸乙酯、丙酮和甲醇洗脱, 得到胶状物(0.025 g), 将其进一步通过质量定向的制备 HPLC 提纯, 得到无色胶状物的题述化合物(7.2mg)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.11 分钟, 质谱 m/z 417 [MH⁺].

实施例 188: 3-[[{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基}甲基]氨基]羰基}氨基]-N-甲基丙烷-1-磺酰胺

实施例 188 以类似于实施例 189 的方法制备。

LC-MS(系统 A): Rt 2.20 分钟, 质谱 m/z 453 $[MH^+]$ 。

实施例 189: N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)吗啉-2-基]甲基}-N'-(3-(吡咯烷-1-基磺酰基)丙基)脲

- 5 在室温、氮气下, 将中间体 28(0.027g)在 N,N-二甲基甲酰胺(1ml)和二氯甲烷(2ml)中的含有 N,N-二异丙基乙基胺(0.041ml)的溶液加入到经搅拌的中间体 13(0.051g)的无水二氯甲烷(2ml)溶液中, 将该混合物在室温下搅拌 21 小时。将所得混合物直接上样于磺酸离子交换柱(2g Isolute SCX), 并先用甲醇(6 柱体积)洗脱, 随后用 10% 880 氨的
- 10 甲醇溶液(3 柱体积)洗脱; 蒸发甲醇/氨部分, 得到粗产物(0.063 g)。通过硅胶(2g Varian Bond Elut 柱)层析提纯, 用氯仿、乙醚、乙酸乙酯、丙酮和甲醇洗脱, 得到胶状物的题述化合物(0.036g)。

LC-MS(系统 A) Rt 2.41 分钟, 质谱 m/z 493 $[MH^+]$ 。

15 生物学数据

在 CCR-3 结合和/或嗜酸性粒细胞趋化性测定(测定(a)和(b))中测试所述实施例化合物, 得出以下结果:

实施例	CCR-3 结合测定(pIC_{50})	CCR-3 嗜酸性粒细胞趋化性测定($fpKi$)
2		7.31
3	7.16	
4		7.35
5	6.93	
8		6.94
13		6.39
14	6.18	
16	6.13	
18		5.84
19		5.96

21	6.02	
22	6.02	
23	6.08	
25	6.00	
26		5.85
34	5.70	
37	5.42	
38	5.72	
44	4.98	
47	7.18	
48		7.41
52	8.75	
54	7.96	7.8
57		8.01
136	7.8	8.3
149	7.8	7.8

还在 CCR-3 结合测定(测定(a))中测试了实施例 1、6-7、9-12、15、17、20、24、27-33、35-36、39-43、45-46、49-51、53、55-56、58-135、137-148 和 150-189 的化合物并且得到大于 5.0 的 pIC_{50} 值。

5 当在卵清蛋白致敏的豚鼠体内模型(测定(c); 0.2-20 mg/kg)中进行测试时, 实施例 14 显示出对肺嗜曙红细胞增多和支气管反应过度的抑制性。

在整个说明书和随后的权利要求书中, 除非本文另外要求, 措词
 “包含”和类似的说法如“包括”和“含有”可以理解为意味着包
 10 括一个指定的整数或者步骤或者一组整数但是不排除任何其它的整
 数或者步骤或者一组整数或者步骤。