

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/14 C07D413/04

A61K 31/445 A61P 29/00



[21] 申请号 99816349. X

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 1414961A

[22] 申请日 1999. 12. 21 [21] 申请号 99816349. X

[30] 优先权

[32] 1998. 12. 23 [33] US [31] 09/220,316

[86] 国际申请 PCT/US99/27953 1999. 12. 21

[87] 国际公布 WO00/39114 英 2000. 7. 6

[85] 进入国家阶段日期 2001. 8. 23

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 G · A · 雷查德 N · Y · 施

D · 王

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 谭明胜

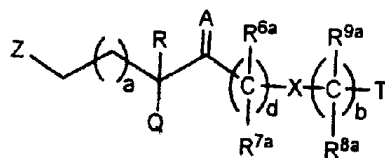
权利要求书 10 页 说明书 53 页

[54] 发明名称 作为神经激肽拮抗剂的取代的脲和脲

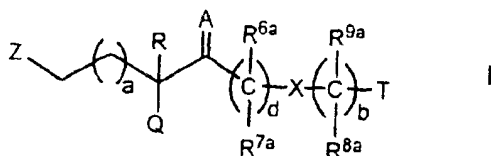
[57] 摘要

公开了结构式(I)代表的化合物或其药物上可接受的盐,其中a是0-3;b、d和e是0-2;R是H、烷基、F或-OR⁶;A是任选取代的脲或脲;d不是0,以及X是1个键、-C(O)-、-O-、-NR⁹-、-S(O)_e-、-N(R⁶)C(O)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)NR⁶-、-OC(=S)NR⁶-、-N(R⁶)C(=S)O-、-S(O)₂N(R⁶)-、-N(R⁶)S(O)₂-、-N(R⁶)C(O)O-、-OC(O)-或-N(R⁶)C(O)NR⁷-、或者d是0,以及X是1个键或-NR⁶-;T是H、芳基、杂环烷基或杂芳基;Q是苯基、萘基或杂芳基;R⁶是H、烷基、羟烷基、烷氧基烷基、苯基和苄基;R⁹是R⁶或-OR⁶;R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}和R^{9a}是H或烷基;Z是1个含氮杂环基,如哌啶基,被杂环基或杂环烷基取代,其中苯基、苄基、芳基、杂环烷基、杂芳基和环烷基基团是任

选取代的;用所述化合物治疗诸如气喘、咳嗽、支气管痉挛、抑郁、呕吐、炎症疾病和胃肠道疾病等各种疾病的方法,以及含有所述化合物的药物组合物。



1. 下面结构式代表的化合物或其药物上可接受的盐：



5 其中：

a 是 0、1、2 或 3；

b 和 d 独立地是 0、1 或 2；

R 是 H、C₁-C₆ 烷基、-OR⁶ 或 -F；

A 是 =N-OR¹ 或 =N-N-(R²)(R³)；

10 当 d 不是 0 时，X 是一个键、-C(O)-、-O-、-NR⁹-、-S(O)_e-、
-N(R⁶)C(O)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)NR⁶-、-OC(=S)NR⁶-、-N(R⁶)C(=S)O-、
-S(O)₂N(R⁶)-、-N(R⁶)S(O)₂-、-N(R⁶)C(O)O-、-OC(O)-或-N(R⁶)C(O)NR⁷-；
和

当 d 是 0 时，X 是一个键或 -NR⁶-；

15 T 是 H、R⁴-芳基、R⁴-杂环烷基或 R⁴-杂芳基；

Q 是 R⁵-苯基、R⁵-萘基或 R⁵-杂芳基；

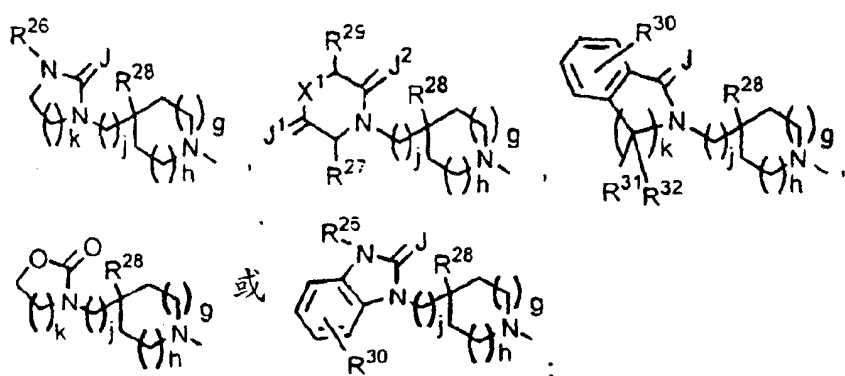
R¹ 是 H、C₁-C₆ 烷基、-(C(R⁶)(R⁷))_n-G、-G²、-(C(R⁶)(R⁷))_p-M-
(C(R¹³)(R¹⁴))_n-G 或 -(C(R⁶)(R⁷))_p-M-(R⁴-杂芳基)；

R² 和 R³ 独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、-(C(R⁶)(R⁷))_n-G、-G² 和 -S(O)_eR¹³；
20 或者 R² 和 R³ 与它们所连接氮原子一起形成一个 5-6 元环，其中 0、1
或 2 个环成员选自 -O-、-S- 和 -N(R¹⁹)-；

R⁴ 和 R⁵ 独立地是 1-3 个独立地选自下列一组的取代基：H、卤素、
-OR⁶、-OC(O)R⁶、-OC(O)N(R⁶)(R⁷)、-N(R⁶)(R⁷)、C₁₋₆ 烷基、-CF₃、-C₂F₅、
-COR⁶、-CO₂R⁶、-CON(R⁶)(R⁷)、-S(O)_eR¹³、-CN、-OCF₃、-OCHF₂、
25 -NR⁶CO₂R¹⁶、-NR⁶COR⁷、-NR⁸CON(R⁶)(R⁷)、NO₂、-N(R⁶)S(O)₂R¹³ 或
-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)；或者相邻的 R⁴ 取代基或相邻的 R⁵ 取代基可以形成 1
个 -O-CH₂-O- 基团；

R⁶、R⁷、R⁸、R¹³ 和 R¹⁴ 独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 羟烷

- 基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 R^{15} -苯基和 R^{15} -苄基；
 R^9 独立地选自 R^6 和 $-OR^6$ ；
 或者 R^6 和 R^7 ，或 R^7 和 R^9 与它们所连接的氮一起形成 1 个 5-6 元环，其中 0、1 或 2 个环成员选自 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-N(R^{19})-$ ；
- 5 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10} 和 R^{10a} 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；
 R^{15} 是 1-3 个独立地选自下列一组的取代基：H、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_eR^{10a}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})COR^{10}$ 、 $-N(R^{10})CON(R^{10})_2$ 和 $-NO_2$ ；
- 10 R^{16} 是 C_1-C_6 烷基、 R^{15} -苯基或 R^{15} -苄基；
 R^{19} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 或 $-CO_2R^{10}$ ；
 n 和 p 独立地是 1-6；
 G 是选自下列一组的基团：H、 R^4 -芳基、 R^4 -杂环烷基、 R^4 -杂芳基、 R^4 -环烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^6$ 、 $-N(R^6)(R^7)$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、
 15 $-CON(R^7)(R^9)$ 、 $-S(O)_eR^{13}$ 、 $-NR^6CO_2R^{16}$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^8CON(R^6)(R^7)$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{13}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2N(R^{33})(R^{34})$ 、 $-S(O)_2N(R^6)(R^7)$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-OC(O)N(R^6)(R^7)$ 、 $-C(=NOR^8)N(R^6)(R^7)$ 、 $-C(=NR^{25})N(R^6)(R^7)$ 、 $-N(R^8)C(=NR^{25})N(R^6)(R^7)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^6)OR^7$ ，和 $-C(O)N(R^9)-(R^4$ -杂芳基)，其条件是当 n 是 1 时， G 不是 $-OH$ 或 $-N(R^6)(R^7)$ ；
- 20 M 选自下列一组：双键、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^6)(OR^7)-$ 、 $-C(R^8)(N(R^6)(R^7))-$ 、 $-C(=NOR^6)N(R^7)-$ 、 $-C(N(R^6)(R^7))=NO-$ 、 $-C(=NR^{25})N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-C(=S)N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)C(=S)-$ 、和 $-N(R^6)C(O)N(R^7)-$ ，其条件是当 n 是 1 时， G 不是 $-OH$ 或 $-NH(R^6)$ ；且当 p 是 2-6 时， M 也可以是 $-N(R^6)C(=NR^{25})N(R^7)-$ 或 $-OC(O)N(R^6)-$ ；
- 25 G^2 是 R^4 -芳基、 R^4 -杂环烷基、 R^4 -杂芳基、 R^4 -环烷基、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^{16}$ 、 $-S(O)_2N(R^6)(R^7)$ 或 $-CON(R^6)(R^7)$ ；
 e 是 0、1 或 2，其条件是当 e 是 1 或 2 时， R^{13} 和 R^{10a} 不是 H；
 R^{25} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 R^{15} -苯基或 R^{15} -苄基；
 Z 是



g 、 h 和 j 独立地是 0-2；

k 是 1-4；

5 X^1 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^9-$ ；

J 是 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^9$ 、 $=NCN$ 或 $=NOR^1$ ；

J^1 和 J^2 独立地选自：2 个氢原子、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^9$ 和 $=NOR^1$ ；

R^{26} 、 R^{27} 和 R^{29} 独立地选自： H 、 C_1-C_6 烷基、 $-(C(R^6)(R^7))_n-G$ 、 $-G^2$ 、 $-C(O)-(C(R^8)(R^9))_n-G$ 和 $-S(O)_eR^{13}$ ；

10 R^{28} 是 H 、 $-(C(R^6)(R^7))_t-G$ 或 $-CON(R^6)(R^7)$ ；

t 是 0、1、2 或 3，但当 j 是 0 时， t 是 1、2 或 3；

R^{30} 是 1-3 个独立地选自下列一组的取代基： H 、卤素、 $-OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-OC(O)N(R^6)(R^7)$ 、 $-N(R^6)(R^7)$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CON(R^6)(R^7)$ 、 $-S(O)_eR^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^6CO_2R^{16}$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^8CON(R^6)(R^7)$ 、 NO_2 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{13}$ 或 $-S(O)_2N(R^6)(R^7)$ ；或者相邻的 R^{30} 取代基可形成 1 个 $-O-CH_2-O-$ 基团；

R^{31} 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；

R^{32} 独立地选自 H 、 $-OH$ 和 C_1-C_6 烷氧基；和

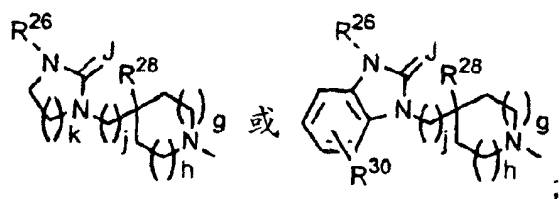
R^{33} 和 R^{34} 独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基、 R^{15} -苯基和 R^{15} -苄基。

20 2. 权利要求 1 的化合物，其中 d 不是 0，而 X 是 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、1 个键、 $-NR^9-$ 、 $-S(O)_e-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 或 $-OC(O)NR^6-$ 。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 T 是 R^4 -芳基或 R^4 -杂芳基。

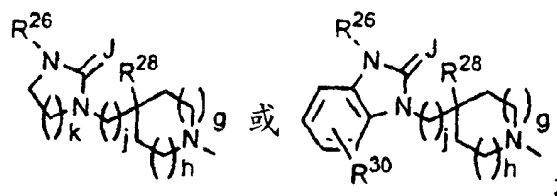
4. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 R^5 -苯基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 Z 是



g 和 h 各是 1；J 是 =O；j 是 0；k 是 1 或 2；以及 R²⁸ 是 H。

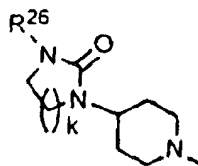
6. 权利要求 1 的化合物，其中 d 不是 0，而 X 是 -O-、-C(O)-、1
5 个键、-NR⁹-、-S(O)_c-、-N(R⁶)C(O)-、-C(O)NR⁶-或-OC(O)NR⁶-；T 是 R⁴
-芳基或 R⁴-杂芳基；Q 是 R⁵-苯基；Z 是



g 和 h 各是 1；J 是 =O；j 是 0；k 是 1 或 2；以及 R²⁸ 是 H。

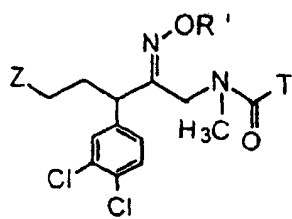
7. 权利要求 6 的化合物，其中 A 是 =N-OR¹，X 是 -N(R⁶)C(O)-，
10 T 是 R⁴-芳基；Q 是 R⁵-苯基；以及 R^{6a}、R^{7a}、R^{8a} 和 R^{9a} 各是 H。

8. 权利要求 7 的化合物，其中 Z 是



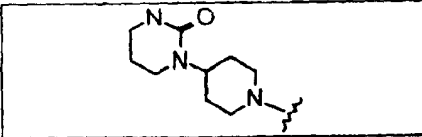
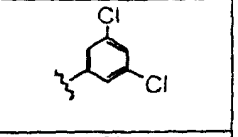
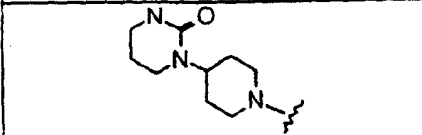
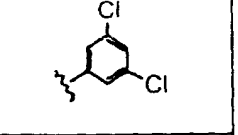
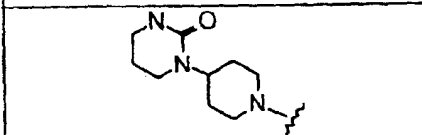
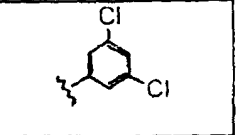
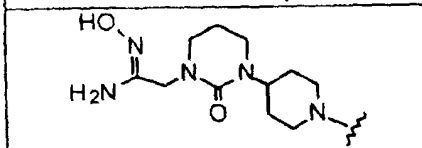
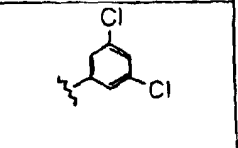
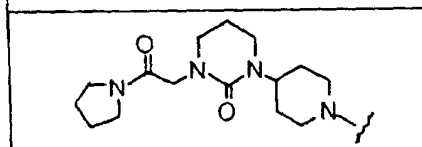
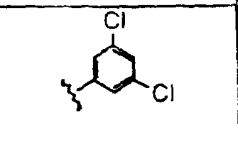
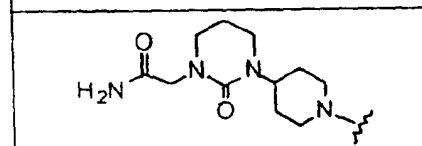
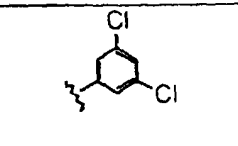
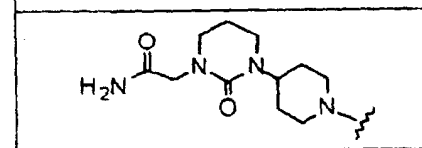
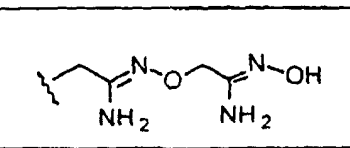
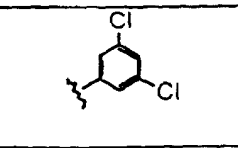
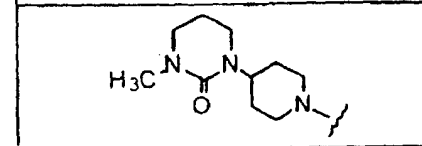
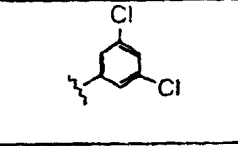
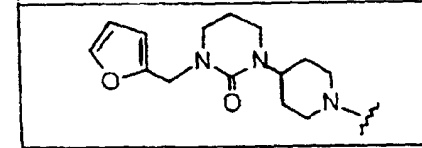
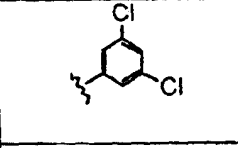
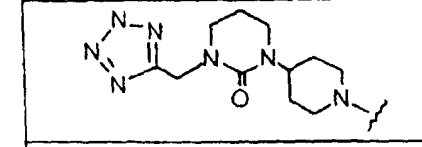
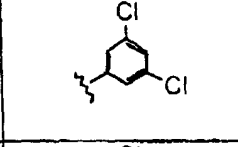
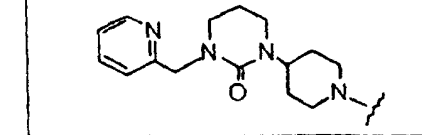
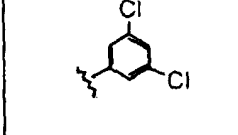
- 15 以及 k 是 1 或 2。

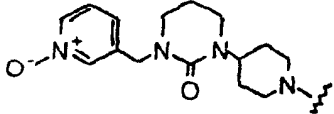
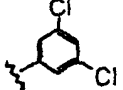
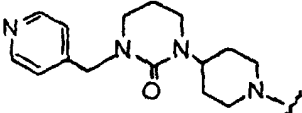
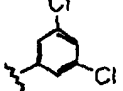
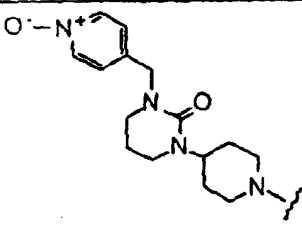
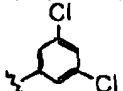
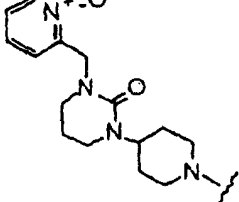
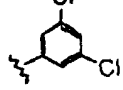
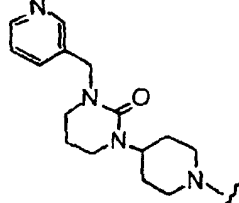
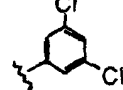
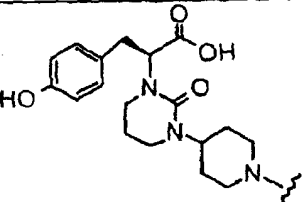
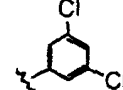
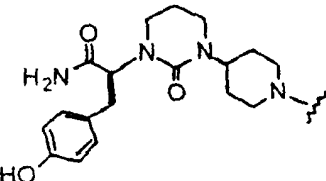
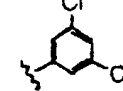
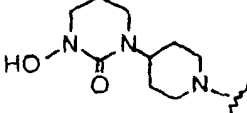
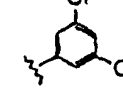
9. 权利要求 1 的化合物，该化合物选自下式代表的一组化合物：



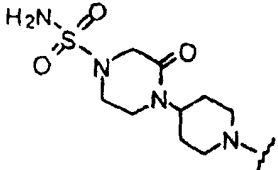
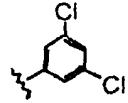
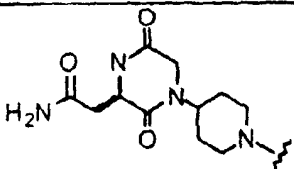
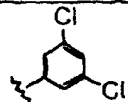
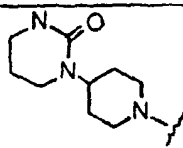
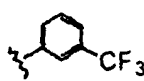
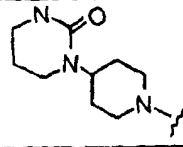
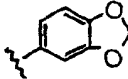
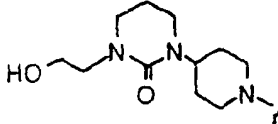
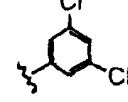
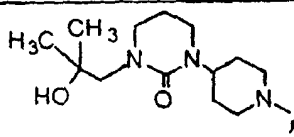
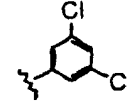
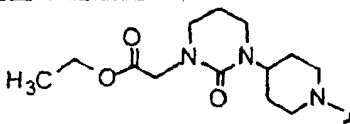
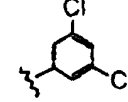
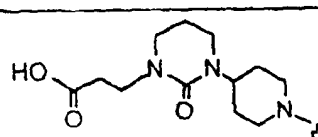
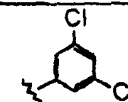
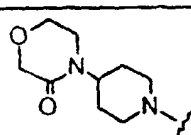
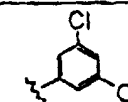
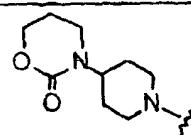
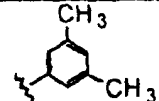
其中 Z、R¹ 和 T 如下表中所定义

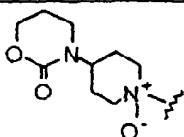
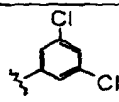
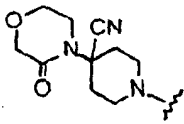
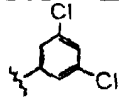
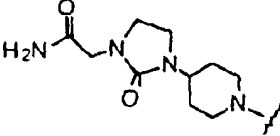
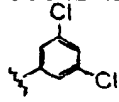
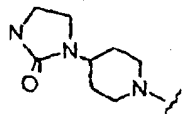
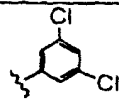
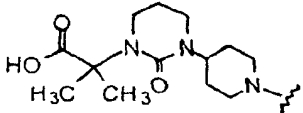
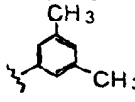
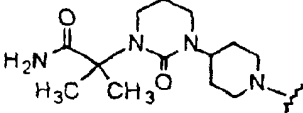
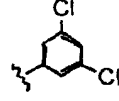
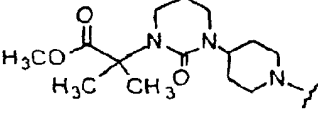
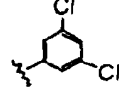
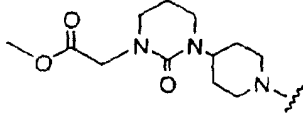
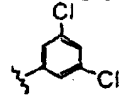
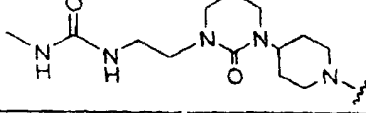
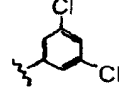
Z	R ¹	T
	-CH ₃	

	-CH ₃	
	-CH ₂ C(O)NH ₂	
	-CH ₂ C(NH ₂)=NOH	
	-CH ₂ C(NH ₂)=NOH	
	-CH ₂ C(NH ₂)=NOH	
	-CH ₂ C(NH ₂)=NOCH ₃	
		
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	

	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	

	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	

	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	

	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₂ C(NH ₂)=NOH	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	
	-CH ₃	

10. 一种药物组合物，其中包含某一有效量的权利要求 1 的化合物和一种药物上可接受的载体。

- 5 11. 权利要求 1 的化合物用于制造治疗下列疾病的药物的用途：
 呼吸道疾病、炎症疾病、皮肤病、眼科疾病、癖嗜、中枢神经系统疾病、胃肠道疾病、膀胱疾病、动脉粥样硬化、纤维化疾病和肥胖。

作为神经激肽拮抗剂的取代的胍和脒

发明背景

5 本发明涉及一类取代的胍和脲化合物，这类化合物可用作速激肽受体拮抗剂，尤其可用作神经肽类神经激肽-1受体(NK₁)和/或神经激肽-2受体(NK₂)和/或神经激肽-3受体(NK₃)的拮抗剂。

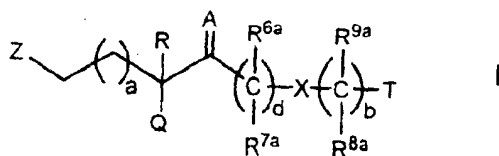
神经激肽受体存在于哺乳动物的神经系统和循环系统及末梢组织中，因此与各种生物过程有关。因此预期神经激肽受体拮抗剂可用于治疗或预防各种哺乳动物疾病，例如气喘、咳嗽、支气管痉挛、炎症疾病如关节炎、中枢神经系统疾病如偏头痛和癫痫、伤害感受、抑郁，以及各种胃肠道疾病如克罗恩氏病（节段性回肠炎）。

具体说，已有报导说 NK_1 受体与微血管漏出和粘液分泌有关，而 NK_2 受体则与平滑肌收缩有关，这就使得 NK_1 和 NK_2 受体拮抗剂在治疗和预防气喘方面特别有用。

取代的胍和脒 NK₁ 和 NK₂ 受体拮抗剂此前已公开于美国专利 5,696,267、5,688,960 和 5,789,422 中。

发明概述

本发明的化合物由通式 I 或其药物上可接受的盐代表:



其中：

a 是 0、1、2 或 3:

b 和 d 独立地是 0、1 或 2:

25 R 是 H、C₁-C₆ 烷基、-OR⁶ 或 -F;

A 是 $=N-OR^1$ 或 $=N-N-(R^2)(R^3)$;

当 d 不是 0 时, X 是一个键、-C(O)-、-O-、-NR⁹-、-S(O)_p-、

-N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -N(R⁶)C(=S)O-,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$;
和

当 d 是 0 时, X 是一个键或 $-\text{NR}^6-$;

T 是 H 、 R^4 -芳基、 R^4 -杂环烷基或 R^4 -杂芳基;

5 Q 是 R^5 -苯基、 R^5 -萘基或 R^5 -杂芳基;

R^1 是 H 、 C_1-C_6 烷基、 $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_n-\text{G}$ 、 $-\text{G}^2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_p-\text{M}-$
 $(\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14}))_n-\text{G}$ 或 $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_p-\text{M}-(\text{R}^4-\text{杂芳基})$;

R^2 和 R^3 独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基、 $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_n-\text{G}$ 、 $-\text{G}^2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{13}$;
或者 R^2 和 R^3 与它们所连接氮原子一起形成一个 5-6 元环, 其中 0、1

10 或 2 个环成员选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{19})-$;

R^4 和 R^5 独立地是 1-3 个独立地选自下列一组的取代基: H 、卤素、
 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{F}_5$ 、
 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、
 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 或

15 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; 或者相邻的 R^4 取代基或相邻的 R^5 取代基可以形成 1 个
个 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基团;

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 羟烷基、
 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 R^{15} -苯基和 R^{15} -苄基;

R^9 独立地选自 R^6 和 $-\text{OR}^6$;

20 或者 R^6 和 R^7 , 或 R^7 和 R^9 与它们所连接的氮一起形成 1 个 5-6
元环, 其中 0、1 或 2 个环成员选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{19})-$;

R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10} 和 R^{10a} 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基;

R^{15} 是 1-3 个独立地选自下列一组的取代基: H 、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_6 烷基、
 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、

25 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 和
 $-\text{NO}_2$;

R^{16} 是 C_1-C_6 烷基、 R^{15} -苯基或 R^{15} -苄基;

R^{19} 是 H 、 C_1-C_6 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

n 和 p 独立地是 1-6;

30 G 是选自下列一组的基团: H 、 R^4 -芳基、 R^4 -杂环烷基、 R^4 -杂芳基、
 R^4 -环烷基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、
 $-\text{CON}(\text{R}^7)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、

-N(R⁶)S(O)₂R¹³、-N(R⁶)S(O)₂N(R³³)(R³⁴)、-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)、-OC(O)R⁶、
-OC(O)N(R⁶)(R⁷)、-C(=NOR⁸)N(R⁶)(R⁷)、-C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷)、
-N(R⁸)C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷)、-CN、-C(O)N(R⁶)OR⁷，和-C(O)N(R⁹)-(R⁴
-杂芳基)，其条件是当 n 是 1 时，G 不是-OH 或-N(R⁶)(R⁷)；

5 M 选自下列一组：双键、-O-、-N(R⁶)-、-C(O)-、-C(R⁶)(OR⁷)-、
-C(R⁸)(N(R⁶)(R⁷))-、-C(=NOR⁶)N(R⁷)-、-C(N(R⁶)(R⁷))=NO-、
-C(=NR²⁵)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁹)-、-N(R⁹)C(O)-、-C(=S)N(R⁹)-、-N(R⁹)C(=S)-、
和-N(R⁶)C(O)N(R⁷)-，其条件是当 n 是 1 时，G 不是-OH 或-NH(R⁶)；
且当 p 是 2-6 时，M 也可以是-N(R⁶)C(=NR²⁵)N(R⁷)-或-OC(O)N(R⁶)-；

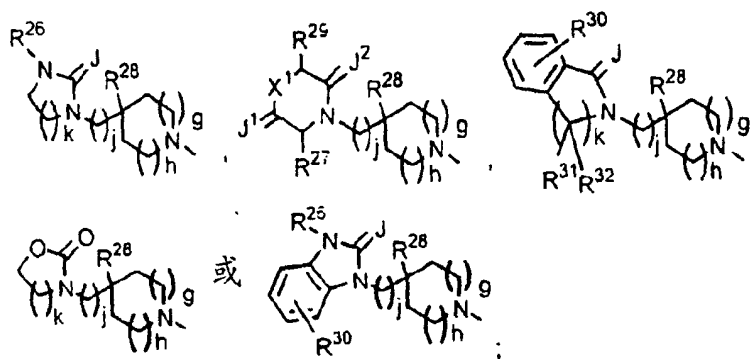
10 G² 是 R⁴-芳基、R⁴-杂环烷基、R⁴-杂芳基、R⁴-环烷基、-COR⁶、
-CO₂R¹⁶、-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)或-CON(R⁶)(R⁷)；

e 是 0、1 或 2，其条件是当 e 是 1 或 2 时，R¹³ 和 R^{10a} 不是 H；

R²⁵ 是 H、C₁-C₆ 烷基、-CN、R¹⁵-苯基或 R¹⁵-苄基；

Z 是

15



g、h 和 j 独立地是 0-2；

k 是 1-4；

X¹ 是 -O-、-S- 或 -NR⁹-；

20 J 是 =O、=S、=NR⁹、=NCN 或 =NOR¹；

J¹ 和 J² 独立地选自：2 个氢原子、=O、=S、=NR⁹ 和 =NOR¹；

R²⁶、R²⁷ 和 R²⁹ 独立地选自：H、C₁-C₆ 烷基、-(C(R⁶)(R⁷))_n-G、
-G²、-C(O)-(C(R⁸)(R⁹))_n-G 和 -S(O)_eR¹³；

R²⁸ 是 H、-(C(R⁶)(R⁷))_t-G 或 -CON(R⁶)(R⁷)；

t 是 0、1、2 或 3，但当 j 是 0 时，t 是 1、2 或 3；

R^{30} 是 1-3 个独立地选自下列一组的取代基：H、卤素、 $-OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-OC(O)N(R^6)(R^7)$ 、 $-N(R^6)(R^7)$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CON(R^6)(R^7)$ 、 $-S(O)_eR^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^6CO_2R^{16}$ 、 $-NR^6COR^7$ 、
5 $-NR^8CON(R^6)(R^7)$ 、 NO_2 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{13}$ 或 $-S(O)_2N(R^6)(R^7)$ ；或者相邻的 R^{30} 取代基可形成 1 个 $-O-CH_2-O-$ 基团；

R^{31} 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；

R^{32} 独立地选自 H、 $-OH$ 和 C_1-C_6 烷氧基；和

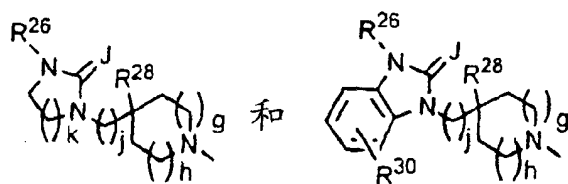
R^{33} 和 R^{34} 独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 R^{15} -苯基和 R^{15} -苄基。

10 优选的是其中 X 是 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、1 个键、 $-NR^6$ 、 $-S(O)_e-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-OC(O)NR^6$ 或 $-C(=NOR^1)-$ 的式 I 化合物。更优选的是其中 X 是 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 或 $-OC(O)NR^6$ 的式 I 化合物。另一些优选的定义是：当 X 是 $-O-$ 或 $-N(R^6)-$ 时，b 是 1 或 2；当 X 是 $-N(R^6)C(O)-$ 时，b 是 0；以及 d 是 1 或 2。T 优选 R^4-
15 芳基，更优选 R^4- 苯基。也优选的是其中 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 和 R^{9a} 独立地是氢、羟烷基，更优选氢的化合物。尤其优选的是其中 R^{8a} 和 R^{9a} 各是氢，d 和 b 各是 1，X 是 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 或 $-OC(O)NR^6$ ，T 是 R^4- 芳基，以及 R^4 是选自 C_1-C_6 烷基、卤素、 $-CF_3$ 和 C_1-C_6 烷氧基中的 2 个取代基的化合物。

20 也优选的是其中 R 是氢的式 I 化合物。Q 优选是 R^5- 苯基；尤其优选的 Q 的定义是 R^5- 苯基，其中 R^5 是 2 个卤素取代基。

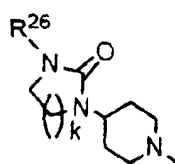
优选的是其中 A 是 $=N-OR^1$ 的式 I 化合物。 R^1 优选是 H、烷基、 $-(CH_2)_n-G$ 、 $-(CH_2)_p-M-(CH_2)_n-G$ 或 $-C(O)N(R^6)(R^7)$ ，其中 M 是 $-O-$ 或 $-C(O)N(R^9)-$ ，G 是 $-CO_2R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)(R^9)$ 、
25 $-C(=NOR^8)N(R^6)(R^7)$ 、 $-C(O)N(R^9)(R^4-杂芳基)$ 或 $R^4-杂芳基$ 。当 A 是 $=N-N(R^2)(R^3)$ 时， R^2 和 R^3 独立地优选是 H、 C_1-C_6 烷基、 $-(C(R^6)(R^7))_n-G$ 或 G^2 。

Z 的优选定义是



变数 g 和 h 优选各是 1； J 优选是 $=O$ ； j 优选是 0； k 优选是 1 或 2； R^{28} 优选是 H。

5 Z 的更优选的定义是



其中 k 优选是 1 或 2

本发明还涉及式 I 化合物在治疗下列疾病中的用途：例如呼吸系
10 统疾病如慢性肺病、支气管炎、肺炎、气喘、变应性、咳嗽、支气管
痉挛；炎症疾病如关节炎和牛皮癣；皮肤病如特应性皮炎和接触性皮
炎；眼科疾病如视网膜炎、眼高血压和白内障；癖嗜如酒精依赖和与
紧张有关的疾病；中枢神经系统疾病如焦虑、偏头痛、癫痫、伤害感
受、呕吐、抑郁、精神病、精神分裂症、阿尔茨海默氏病、与艾滋
15 病有关的痴呆和 Towne 氏病；胃肠道疾病如克罗恩氏病和结肠炎；膀
胱疾病；动脉粥样硬化；纤维变性疾病；以及肥胖。

另一方面，本发明涉及在药物上可接受的载体中含有式 I 化合物的
药物组合物。本发明还涉及所述药物组合物在治疗上述哺乳动物疾
病方面的用途。

20 发明详述

如本发明中所使用的，术语“烷基”是指直链或支化的烷基链。
“低级烷基”是指 1-6 个碳原子的烷基链，类似地，低级烷氧基是指
1-6 个碳原子的烷氧基链。

“环烷基”是指含 3-6 个碳原子的环状烷基基团。

25 “芳基”是指苯基、萘基、茚基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、

葱基和茺基。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

“杂环烷基”是指含 1-3 个独立地选自 -O-、-S- 和 -N(R¹⁹)- 的杂原子、其余环成员为碳的 4 至 6 元饱和环。杂环烷基环的例子是四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、噻吗啉基和哌嗪基。R⁴-杂环烷基是指这样的基团，其中可取代的环碳原子含有 R⁴取代基。

“杂芳基”是指 5 至 10 元单芳香环或苯并稠合的芳香环，其中含有 1-4 个独立地选自 -O-、-S- 和 -N= 的杂原子，但该环不包括邻接的氧和/或硫原子。单环杂芳基基团的例子是吡啶基、异噁唑基、噁二唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三唑基。苯并稠合杂芳基基团的例子是吲哚基、喹啉基、疏茛基和苯并呋喃基。含氮杂芳基基团的 N-氧化物也包括在内。所有可能的异构体也在预料之中，例如 1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基。R⁴-杂芳基是指其中可取代的环碳原子含有 R⁴取代基的基团。

当在 1 个氮原子上的取代基 R² 和 R³ 或 R⁶ 和 R⁷ 形成 1 个环并还有另外的杂原子时，该环不包含相邻的氧和/或硫原子或 3 个相邻的杂原子。如此形成的典型的环是吗啉基、哌嗪基和哌啶基。

在其中 R⁶、R⁷、R⁸、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R³⁰、R³¹ 和 R³² 例如是独立地选自某一组取代基的上述定义中，我们的意思是 R⁶、R⁷、R⁸、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R³⁰、R³¹ 和 R³² 是独立地进行选择的，但也意味着当 R⁶、R⁷、R⁸、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R³⁰、R³¹ 或 R³² 这些可变基团在分子中出现不止一次时，这些出现也是独立地选择的（例如，如果 R 是 -OR⁶，其中 R⁶ 是 H，则 X 可以是 -N(R⁶)-，其中 R⁶ 是乙基）。类似地，R⁴ 和 R⁵ 可以独立地选自某一组取代基，且当存在不止 1 个 R⁴ 和 R⁵ 时，这些取代基是独立地进行选择的；本领域的技术人员懂得取代基的大小和性质将会影响可能存在的取代基的数目。

式 I 化合物可以有至少 1 个不对称碳原子，因此所有异构体，包括肟、肟和烯羟基基团的非对映体、对映体和内旋异构体，以及 E 和 Z 异构体都应作为本发明的部分。本发明包括纯形式和混合物包括外消旋混合物的 d 和 l 异构体。异构体可用传统技术制备，例如使光学纯或光学富集的原料进行反应，或将式 I 化合物的异构体进行分离。

本领域的技术人员懂得就某些式 I 化合物而言，一种异构体会显示出比其它异构体大的药理活性。

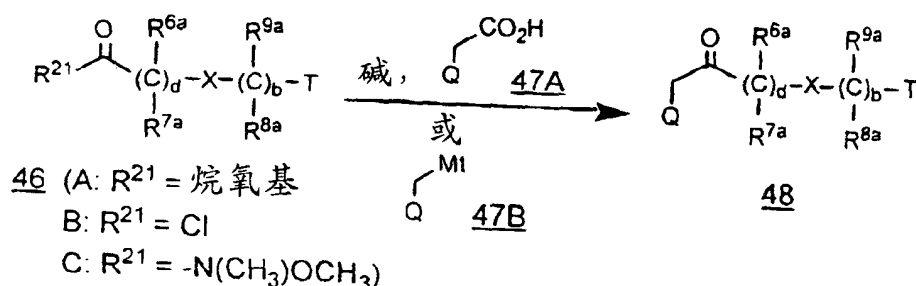
本发明的化合物含有至少 1 个能与有机酸和无机酸形成药物上可接受的盐的氨基基团。适于用来形成盐的酸的例子是盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸以及本领域技术人员熟知的其它无机酸和羧酸。该盐是通过使游离碱形式与足量的所希望的酸接触从而生成盐而制备的。该游离碱形式可以通过用一种适当的稀碱水溶液如稀碳酸氢钠水溶液处理所述的盐来再生。该游离碱形式与其各种盐在某些物理性质方面如在极性溶剂中的溶解度略有不同，但是对于本发明的目的而言，该盐等同于其各自的游离碱形式。

本发明的某些化合物是酸性的（例如那些含羧基的化合物）。这些化合物与无机碱或有机碱形成药物上可接受的盐。这种盐的例子是钠、钾、钙、铝、金和银等盐。也包括与药物上可接受的胺类，如氨、烷基胺、羟烷基胺、N-甲基葡萄糖胺等形成的盐。

式 I 化合物可用本领域技术人员所熟知的方法，例如美国专利 5,696,267 中所公开的方法来制备，该专利并入本文作为参考。熟练的技术人员懂得，其它一些方法也是适用的，并且懂得这些方法可以加以适当的改进，以便制备式 I 范围内的其它化合物。

如所定义的式 I 化合物优选按美国专利 5,696,267 中所公开的下面所示的反应方案制备。在该反应方案中，各变量的定义如前所述：

步骤 1:

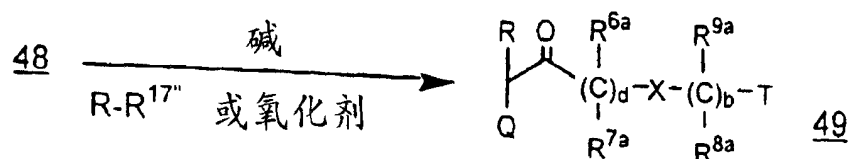


在步骤 1 中，其中 Q 的定义如前所述式 47A 的化合物与一种碱如二异丙基酰胺锂(LDA)、KHMDs 或 KH 在惰性有机溶剂如 THF 或 DME

中反应生成一种二价阴离子。然后加入通式 46A、46B 或 46C 的酰氯、酯或酰胺，得到式 48 的酮。优选的反应温度范围是 $-78^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

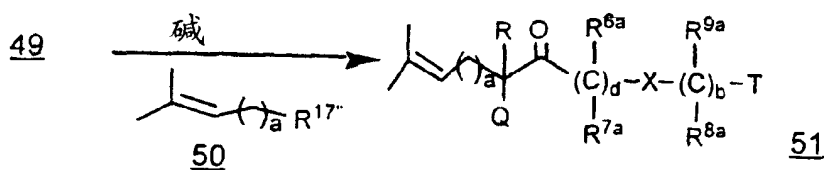
- 或者。可以通过式 46，优选 46C 的化合物与式 QCH_2Mt 的金属化学种的反应来制备式 48 的化合物，式中 Mt 是金属如锂或 MgHal ，其中“Hal”是卤素。金属化学种 QCH_2Mt 则可通过传统方法如用 Mg 处理式 QCH_2Hal 化合物或用一种有机锂碱处理 QCH_3 来制备。

步骤 2:



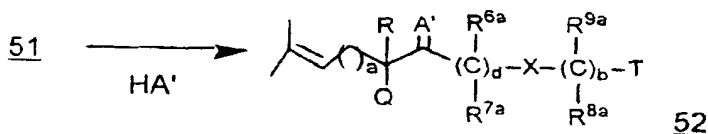
- 在步骤 2 中，对于其中 R 不是氢的化合物，使酮 48 与适当的碱如 LDA 或 KH 在惰性有机溶剂如 THF 中进行反应。对于其 R 是烷基或羟基的化合物，则加入化合物 $\text{R-R}^{17''}$ ，其中 $\text{R}^{17''}$ 是离去基团如 Br、I 或三氟甲磺酸根。对于其中 R 是 OH 的化合物，则加入一种氧化剂，如二甲基二环氧乙烷或戴维斯试剂。优选的反应温度范围是 $-78^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。对于其中 R 是 H 的本发明的化合物，酮 48 直接用于步骤 3 中。

步骤 3:



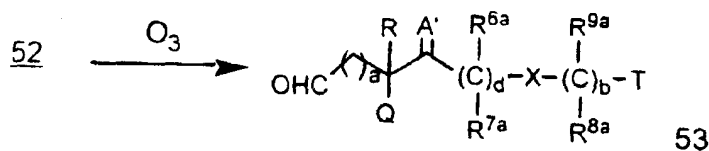
- 在步骤 3 中，酮 49 与碱如 LDA 在溶剂如 THF 中反应，然后加入式 50 的烯烃，其中 $\text{R}^{17''}$ 的定义同上，得到加合物 51。优选的反应温度范围是 $-78^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 。

步骤 4:



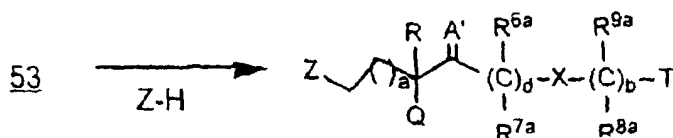
在步骤 4 中, 酮 51 与 HA' , 其中 A' 是 $\text{NH}-\text{OR}^1$, 在有机溶剂如吡啶或乙醇中在 $25^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 的某一温度下反应, 得到式 52 的化合物。

步骤 5:



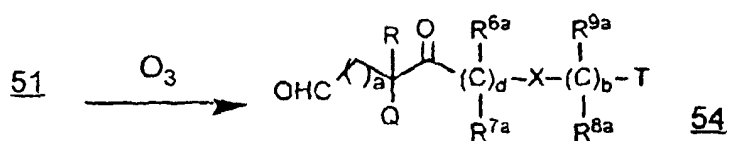
在步骤 5 中, 式 52 的化合物通过臭氧分解氧化成式 53 的醛。适用的有机溶剂包括 EtOAc 、 CH_3OH 、乙醇、 CH_2Cl_2 等。优选的反应温度是 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ 。

步骤 6:



在步骤 6 中, 式 53 的醛与式 Z-H 的化合物反应, 其中 Z 的定义同上。该反应优选用一种适当的取代的胺 (以其酸加成盐如 HCl 盐或马来酸基形式, 或其游离碱形式) 和一种氢化物源如 NaBH_3CN 或三乙酰氧基硼氢化钠在适当的溶剂 (如对于 NaBH_3CN , 用 CH_3OH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 或对于三乙酰氧基硼氢化物则用 THF 、1,2-二氯乙烷、 CH_3CN 或 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 中, 用 3A 分子筛进行, 得到所需产物。可以使用任何适当的温度, 但优选的温度是 $0^\circ\text{C} \sim 250^\circ\text{C}$ 。

或者, 式 I 化合物可通过下述反应方案从 51 制备, 其中各变量的定义如所引用的美国专利中所述:

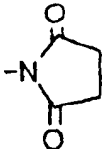


化合物 51 在类似于上面步骤 5 中所述的条件下被氧化成式 54 的化合物。式 54 的醛按类似于步骤 6 中所述的方式与式 Z-H 的化合物 5 反应，然后使生成的酮按上面步骤 4 中所述方式与式 HA' 的化合物反应，得到式 I 化合物。

起始“ZH”基团是已知的，或用本技术中已知的方法制备。请参见例如下面的制备3-12。

与上述方法无关的活性基团在反应期间可用通常的保护基团进行
10 保护，所述保护基团在反应之后可用标准方法除去。下面表 1 列出了
某些典型的保护基团：

表 1

要保护的基团	要保护的基团和保护基团
$-\text{COOH}$	$-\text{COO}$ 烷基 $-\text{COO}$ 苄基 $-\text{COO}$ 苯基
$>\text{NH}$	$>\text{NCO}$ 烷基 $>\text{NCO}$ 苄基 $>\text{NCO}$ 苯基 $>\text{NCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ $>\text{NC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ $>\text{N}-$ 苄基 $>\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$ $>\text{NSi}(\text{CH}_3)_3-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
$-\text{NH}_2$	
$-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3, -\text{OCH}_2\text{OCH}_3, -\text{OSi}(\text{CH}_3)_3, -\text{OSi}(\text{CH}_3)_3-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{OCH}_2$ 苄基

为了从本发明所述的化合物制备药物组合物，所用药物上可接受的惰性载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、分散粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可以包含约 5~95% 活性成分。适用的固体载体是技术上已知的，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖或乳糖。片剂、粉剂、扁胶囊和胶囊可用作适于口服给药的固体剂量形式。药物上可接受的载体的例子及制造各种组合物的方法可参阅 Gennaro(ed.), Remington's 药物科学，第 18 版，(1990)，Mack 出版公司，Easton，宾夕法尼亚。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳剂。作为一个例子可以提及用于非经肠注射用的水溶液或水-丙二醇溶液或添加甜味剂和遮光剂用于口服的溶液、悬浮液和乳剂。液体形式的制剂也可以包括用于鼻内给药的溶液。

适用于吸入法给药的气溶胶制剂可包括溶液和粉末形式的固体，可以和药物上可接受的载体，例如惰性压缩气如氮气组合。

也包括那些打算在使用前转变成适用于口服或非经肠给药的液体形式制剂的固体形式制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。

本发明的化合物也可以经皮给药。经皮给药的组合物可采用乳膏、洗液、气溶胶和/或乳剂形式，并可包含在基体或储药型经皮贴剂中，象本技术中为此目的通常使用的那样。

该化合物优选经口给药。

优选，该药物制剂是单元剂量形式。在这种形式中，制剂被再分成含有合适数量的活性成分，例如能达到所需目的的某一有效量活性成分的适当大小的单元剂量。

用于治疗气喘、咳嗽、支气管痉挛、炎症疾病、偏头痛、伤害感受。抑郁、呕吐和胃肠道疾病的单元剂量制剂中活性化合物的数量可根据具体使用情况在约 1mg~约 1500mg，优选约 50mg~约 500g，更优选约 20mg~约 200mg 范围内改变或调节。

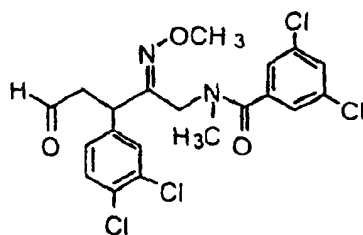
所用的具体剂量可根据患者的状况和要治疗的疾病的严重程度来决定。对于某一具体情况而言，适当剂量范围的确定是本领域技术范围内的事情。为方便起见，总的日剂量可根据需要在一天内分成若干分给药。

本发明化合物和/或其药物上可接受的盐的给药数量和次数将根据

负责治疗的临床医生的判定，考虑到诸如患者的年龄、状况和大小以及所治疗的症状的严重性来调整。一种典型的推荐口服给药日剂量范围可以是约 1mg/天～约 1500mg/天，分成 2～4 个分剂量服用。

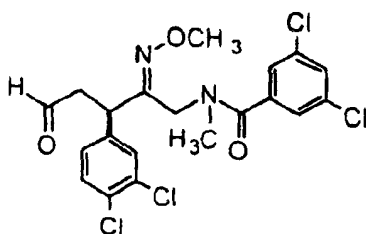
下面是制备起始材料和式 I 化合物的实例。按这里所使用的，Me 是甲基、Bu 是丁基、Br 是溴、Ac 是乙酰基、Et 是乙基，以及 Ph 是苯基。

制备 1



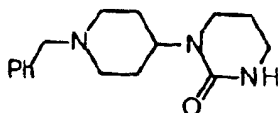
10 用美国专利 5, 696, 267 中所述方法制备。

制备 2



用美国专利 5, 696, 267 中所述方法制备。

15 制备 3



步骤 1:

在 23℃用丙烯腈 (9.6ml, 0.15mol) 处理 1-苄基-4-氨基哌啶 (25g, 0.13mol) 的 CH₃OH (5ml) 溶液。搅拌 22 小时, 浓缩后得到粗产物。

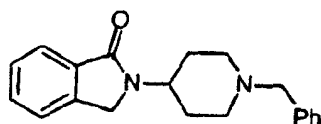
5 步骤 2:

将步骤 1 的产物 (31.9g, 0.13mol) 溶解于 CH₃OH (1 升) 中, 加入氯化钴 (II) (34g, 0.26mol), 接着在 0℃用 45 分钟加入分成若干小分的 NaBH₄ (50g, 0.13mol)。将所生成的悬浮液搅拌 1.5 小时, 用 3N 盐酸小心地进行酸化, 直到颜色变为桃红色为止。用乙醚 (1 升) 萃取该水溶液, 在 10℃加入 NaOH 直至 pH = 12。所得悬浮液依次用 Et₂O (1 升)、CH₂Cl₂ (2×1 升) 萃取。过滤水层除去固体物, 然后再用 CH₂Cl₂ (3×1 升) 萃取。将合并的有机层浓缩, 得到 23.6g 所需产物。

步骤 3:

15 将步骤 2 的产物 (10.0g, 0.41mol) 溶于无水四氢呋喃 (THF) (70ml) 中, 用羰基二咪唑 (13.2g, 0.81mol) 处理, 然后在 60℃加热 4 小时。将混合物浓缩, 通过二氧化硅柱塞过滤, 用 94 : 6 的 CH₂Cl₂ 和 CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 的混合液洗脱, 得到标题产物 8.6g。

制备 4



20

步骤 1:

用 2-苯并[C]咪喃酮无水物 (10.0g, 0.068mol) 处理 4-氨基-N-苄基哌啶 (20.4ml, 0.10mol) 的 CH₃OH (30ml) 溶液, 将混合物加热至回流, 在 70℃保持 18 小时。加入水和 CH₂Cl₂。将各层分离, 水层用 CH₂Cl₂ (2×40ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 混合物经浓缩后用柱色谱法精制, 用 99 : 1 的 CH₂Cl₂ 和 CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 混合液洗脱, 得到所需产物 6.9g。

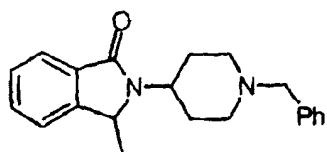
25

步骤 2:

将步骤 1 的产物溶解于乙酸 (HOAc) (10ml) 中, 加入锌粉 (1.28g,

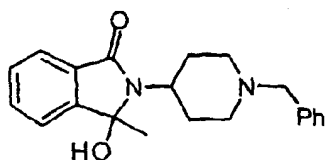
20mmol)，然后加热至回流，在 120℃ 保持 12 小时。冷却后往混合物中慢慢加入饱和 NaHCO_3 溶液直到 $\text{pH} = 10$ ，将各层分离，水层用 CH_2Cl_2 (2×40ml) 萃取，合并的有机层用食盐水洗涤，混合物经浓缩后用柱色谱法精制，用含 2% 三乙胺 (TEA) 的 EtOAc : 己烷 (1 : 1) 洗脱，
5 得到 0.50g 产物。

制备 5



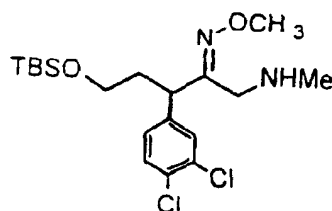
用 NaBH_3CN (0.37g, 6.0mmol) 处理 4-氨基-N-苄基哌啶 (1.0g, 5.26mmol) 和 2-乙酰基苯甲酸 (1.0g, 6.10mmol) 在二氯乙烷 (10ml) 中的溶液，并在 23℃ 搅拌 24 小时。混合物在 80℃ 再加热 24 小时。加水 (30ml) 和 EtOAc (30ml)，通过硅藻土过滤，将滤液中各层分离，并将有机层浓缩，用柱色谱法精制，用含 2% TEA 的 EtOAc : 己烷 (1 : 2) 洗脱，得到 0.86g 产物。

15 制备 6



将制备 4 步骤 1 的产物 (0.76g, 2.38mmol) 溶于无水 THF (6ml) 中，然后在 0℃ 加入 CH_3MgBr (3M, 2ml, 6mmol)。将混合物温热至 20 23℃，并在此温度下搅拌 3 小时。用 0℃ 的水和 CH_2Cl_2 骤冷，分离各层，水层用 CH_2Cl_2 (2×40ml) 萃取，合并的有机层用食盐水洗涤，经浓缩后得到 0.68g 产物。

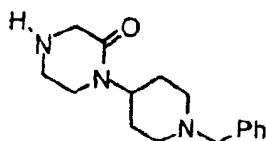
制备 7



按照技术上已知的方法，用 N-t-BOC-肌氨酸甲酯处理 3,4-
 5 二氯苯基乙酸的溶液，另外单独用叔丁基二甲基甲硅烷基氯处理 2-溴乙醇。使第一步的产物与 NaH 反应，然后加入第二步的产物和 NaI。所得产物用 O-甲氧基胺·HCl 处理，接着在 CH₂Cl₂ 中用 HCl 脱保护。用 HPLC 进行手性分离得到手性物质。

制备 8

10



步骤 1:

在 0℃ 用 HOAc (4.1g, 68mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (25g, 118mmol) 处理 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (18.6g, 116mmol)
 15 和 1-苄基-4-哌啶酮 (20g, 106mmol) 在 CH₂Cl₂ (300ml) 中的溶液，然后在 23℃ 搅拌 15 小时，加入 NaHCO₃ (饱和) (150ml)，用 CH₂Cl₂ (150ml × 2) 萃取，合并的有机层用食盐水洗涤，经浓缩后得到 35.5g 产物。

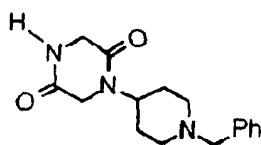
步骤 2:

20 将步骤 1 的产物 (7g, 21mmol) 和 Et₃N (6.37g, 63mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (200ml) 中，加入氯乙酰基氯 (2.85g, 25mmol)，然后在 23℃ 搅拌 2 小时。加入 NaHCO₃ 溶液 (150ml)，用 CH₂Cl₂ (150ml × 2) 萃取，合并的有机层用食盐水洗涤，然后浓缩。用柱色谱法精制，用 97:3 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 洗脱，得到 5.3g 产物。

步骤 3:

将步骤 2 的产物 (5.3g, 12.0mmol) 溶于 CH_2Cl_2 和三氟乙酸 (15ml) 中, 然后在 23°C 搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂, 然后用 CH_2Cl_2 和 NaOH (1M) 稀释直到 $\text{pH} = 10$ 。用 CH_2Cl_2 (150ml $\times$ 2) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 经浓缩后得到标题化合物 3.3g。

制备 9

步骤 1:

10 用类似于制备 8 步骤 1 的方法, 用甘氨酸甲酯盐酸盐代替 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯和 HOAc 。

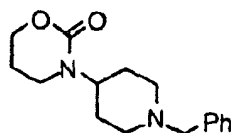
步骤 2:

用类似于实例 7A 步骤 1 的胺化方法, 用 Boc-甘氨酸处理步骤 1 的产物。

15 步骤 3:

用类似于制备 8 步骤 3 的方法, 用三氟乙酸处理步骤 2 的产物, 得到标题化合物。

制备 10



20

步骤 1:

将 4-苄基-哌啶酮 (11.48g, 50.7mmol) 溶于 EtOH (60ml) 中, 用 3-氨基丙醇 (8.29g, 110.4mmol) 处理, 搅拌 90 分钟。冷却至 0°C , 加入 HCl 的二噁烷溶液 (14ml, 56mmol), 接着再加入 NaBH_3CN (7.8g, 124nmol)。让混合物温热至 23°C , 再搅拌 20 小时。用水骤

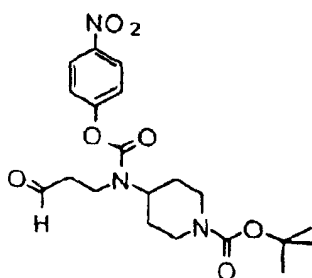
25

冷，用 EtOAc 稀释，分离出有机层，将水层碱化至 pH >10。有机层用 EtOAc (2 × 100ml) 萃取，合并的有机层用食盐水洗涤，然后浓缩。用柱色谱法精制，用 94 : 6 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 洗脱，得到 7.5g 产物。

5 步骤 2:

用类似于制备 3，步骤 3 的方法对步骤 1 的产物进行处理，得到标题化合物 6.6g。

制备 11

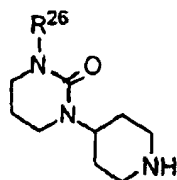


10

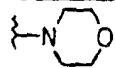
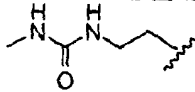
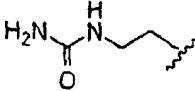
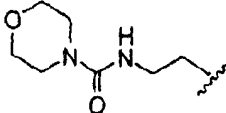
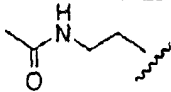
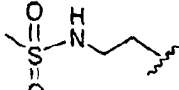
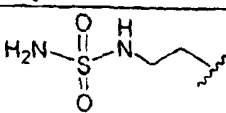
- 往装配有机械搅拌装置并盛装了 1,2-二氯乙烷 (400ml) 的 5 升三口烧瓶中加入 N-Boc-哌啶酮 (20g, 100mmol, 1 当量)，接着加入 3-氨基-1-丙醇 (9.21ml, 120mmol, 1.2 当量)，然后搅拌 30 分钟。加入 Na(OAc)₃BH (25.4g, 120mmol, 1.2 当量)，搅拌 4 小时。
- 15 将反应冷却至 0℃，加入 300ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液。加入氯甲酸对硝基苯基酯 (30.25g, 150mmol, 1.5 当量)，搅拌 90 分钟后在 -20℃ 储存 14 小时。温热至 0℃，通过 TLC 检查反应是否完全。制备 NaBr 溶液 (11.3g, 110mmol, 1.1 当量在 300ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液中(超声处理 5 分钟))，并加入到反应器中。加入 TEMPO (156mg, 1mmol)。
- 20 在激烈搅拌下用 500ml 加料漏斗加入 300ml 市售漂白剂 (约 0.7M, 220mmol, 2.2 当量)。如果 TLC 分析表明反应不完全，则少量地 (25ml) 加入漂白剂，直到反应完全为止。当 TLC 分析表明反应完全时，加入饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (300ml)，然后转移到分液漏斗中。分离出有机层，水层用 CH₂Cl₂ (2 × 1 升) 萃取。合并有机层，用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1 升) 洗涤。最后的洗涤水用 1 升 CH₂Cl₂ 反应萃取，用 Na₂SO₄ 干燥，浓缩后得到 65g 粗产物。用 800g 二氧化硅进行硅胶柱色谱精制，用己烷/EtOAc 梯度洗脱液 (2 : 1 → 1 : 1) 洗脱，得到 36.5g (87%)
- 25

所需的醛。

制备 12A - 12O



制备序号	R ²⁶
12A	CH ₃
12B	(CH ₃) ₂ CH
12C	
12D	
12E	
12F	
12G	
12H	
12I	
12J	
12K	
12L	
12M	
12N	OH

12O	
12P	
12Q	
12R	
12S	
12T	
12U	

制备 12A

步骤 1:

- 5 用类似于制备 11 的方法，用氯甲酸苯酯代替氯甲酸 4-硝基苯酯，制备相应的氨基甲酸苯酯。

步骤 2:

- 将步骤 1 的产物 (5g, 13.2mmol)、 NH_2CH_3 (7.3ml, 2M, 在 THF 中) 在 2,2,2-三氟乙醇 (150ml) 中的溶液搅拌 30 分钟，然后加入 4.67g
 10 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ，搅拌 18 小时。通过玻璃料过滤，中 EtOAc 淋洗，滤液依次用饱和 NaHCO_3 和食盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，然后真空浓缩。将粗产物溶于 DMF (100ml) 中，加热至 100°C ，保持 1 小时。真空脱除 DMF，然后用硅胶色谱法精制，用 9 : 1 的 EtOAc/ CH_3OH 洗脱，得到 2.46g 所需的 Boc-哌啶。

15 步骤 3:

在 0°C 将步骤 2 的产物溶于 CH_2Cl_2 (30ml) 中，用 50ml HCl/二噁烷 (4N) 处理，搅拌直到 TLC 分析表明不存在起始原料为止。真空浓缩，所得 HCl 盐通过硅胶柱塞过滤，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和)

洗脱，得到所需哌啶的游离碱。

制备 12B

用类似于制备 12A 的方法，用异丙基胺代替 NH_2CH_3 ，加热至 125°C ，保持 6–8 小时，而不是步骤 2 中的 100°C ，1 小时。

5 制备 12C–12H

步骤 1:

用类似于制备 12A 的方法，用制备 11 的产物代替步骤 1 的氨基甲酸苯酯并使用适当的胺制备了相应的 Boc–哌啶。对于不溶性的胺（制备 12D），在 2, 2, 2–三氟乙醇中加入 1–20% Et_3N 作为步骤 2 中的助溶剂。在步骤 2 中，位阻胺（制备 12H）可能需要在 DMF 中连续加热（ 120°C ，4~5 天）以便发生环化。对于位阻较小的胺，环化可以自发进行，因此可以不要求在 DMF 中加热。

步骤 2:

用类似于制备 12A，步骤 3 的方法脱保护。

15 制备 12I–12L

从制备 12E–12H，步骤 1 得到的所需 Boc–保护的哌啶（0.05–0.25mmol）的 CH_2Cl_2 溶液用 1.5–5 当量 mCPBA 进行处理。搅拌 2–18 小时。真空浓缩，用硅胶色谱法精制。用类似于制备 12A，步骤 3 的方法脱除保护基 Boc 基，得到合适的哌啶。

20 制备 12M

用类似于制备 12C–H，步骤 1 和 2 的方法，用甘氨酸胺代替适合的胺，制得了甘氨酸胺取代的脲/哌啶游离碱。

制备 12N

步骤 1:

25 制备 12A，步骤 1 的产物（6.2g，16.5mmol）的吡啶（100ml）溶液用 NH_2OH （1.72g，24.7mmol）进行处理，加热至 60°C ，保持 2.5 小时。冷却，真空浓缩，然后用硅胶色谱法精制，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ （用 NH_3 饱和）洗脱，得到 5.9g（88%）白色粉末状的脲。

步骤 2:

30 步骤 1 的产物（5.7g，15mmol）在 17ml CH_3OH 中的溶液用痕量甲基橙指出剂再加 NaCNBH_3 （1.03g）进行处理。加入 $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ 直到混合物保持橙色（约 23ml）。用 400ml EtOAc 和 75ml 饱和 NaHCO_3

骤冷。所形成的乳液通过硅藻土过滤，用 EtOAc 洗涤。有机层依次用 75ml 饱和 NaHCO_3 和食盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，经真空浓缩后得到 3.82g (67%) 无色玻璃状羟基胺。

步骤 3:

- 5 将步骤 2 的产物溶于 50ml DMF 中，加热至 100°C ，保持 4 小时。真空浓缩，用硅胶色谱法精制，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱后得到 3.0g (99%) 羟基脲。

步骤 4:

- 10 用类似于制备 12A，步骤 3 的方法，脱除 Boc 保护基，得到所需哌啶。

制备 12O

步骤 1:

- 15 制备 12A，步骤 1 的产物 (3.0g, 7.13mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20ml) 中的溶液用氨基吗啉 (1.37ml, 14.25mmol) 和 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (3.0g) 进行处理。将反应混合物通过烧结玻璃过滤，并在真空下浓缩，从而分离出所生成的脲。

步骤 2:

- 20 步骤 1 的产物在 50ml THF 中的溶液依次用 1 当量甲苯磺酸 (tosic acid) 和 NaCNBH_3 (2 当量) 进行处理。用饱和 NaHCO_3 骤冷后用 EtOAc 萃取。有机层依次用饱和 NaHCO_3 和食盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，然后真空浓缩。用硅胶色谱法精制，用含 2% Et_3N 的 EtOAc/己烷 (2:1) 洗脱，得到 1.5g 所需的脲。

步骤 3:

- 25 将步骤 2 的产物溶于 50ml DMF 中，加热至 120°C ，保持 3 小时。真空浓缩后用硅胶色谱法精制，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱，得到 255mg (10%，2 步) 氨基吗啉代脲。

步骤 4:

- 30 用类似于制备 12A，步骤 3 的方法，脱除 Boc 保护基，得到所需哌啶。

制备 12P

步骤 1:

用类似于制备 12A，步骤 2 的方法，用氨基乙腈代替甲胺。将产

物溶于 CH_3OH 中，加入阮内镍，在 50psi H_2 压下在帕尔振荡器上将所得混合物振动 3 小时。将混合物通过硅藻土过滤，浓缩后得到所需产物。

步骤 2:

- 5 将步骤 1 的产物 (0.17g, 0.52mmol) 溶于 CH_2Cl_2 中，然后用异氰酸甲酯 (0.035ml, 0.57mmol) 在 23°C 处理 3 小时。用水和 CH_2Cl_2 稀释，分离各层，水层用 CH_2Cl_2 ($2 \times 40\text{ml}$) 萃取，合并的有机层用食盐水洗涤，然后浓缩。用柱色谱法精制，用 98:2 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱，得到 0.68g 产物。

10 步骤 3:

用类似于制备 12A，步骤 3 的方法，得到所需产物。

制备 12Q-12T

用类似于制备 12B 的方法，用适当的异氰酸酯或氯化物代替异氰酸甲酯。

15 制备 12U

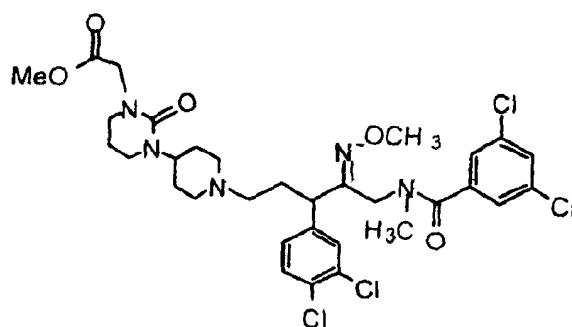
步骤 1:

将制备 12P，步骤 1 的产物溶于二噁烷中，用氨磺酰处理，在 100°C 回流 8 小时，浓缩后得到粗产物。

步骤 2:

- 20 用类似于制备 12A，步骤 3 的方法，得到所需产物。

实例 1



步骤 1:

- 25 将制备 3 的产物 (11.3g, 0.042mol) 溶于无水 DMF (30ml) 中，

所得溶液在 0℃用二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(1M, 50ml, 0.050mol)进行处理, 在 40 分钟内使反应混合物温热至室温。加入溴乙酸叔丁酯(13.5ml, 0.084mol), 搅拌 18 小时。用水骤冷, 用 EtOAc 稀释, 分离出有机层, 浓缩后所得混合物用柱色谱法精制, 用 98 : 2 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 洗脱, 得到 12.1g 产物。

步骤 2:

在 0℃往步骤 1 的产物 (12.2g, 0.032mol) 的 CH₃OH (200ml) 溶液中鼓泡通入 HCl 气体 15 分钟, 所得溶液在 60℃加热 2 小时。冷却后将反应混合物倒入到 10% NaOH 水溶液 (100ml) 中, 然后加入饱和 NaHCO₃ 溶液直至 pH = 10。分离出有机层, 水层再用 CH₂Cl₂ (2 × 100ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 浓缩后得到 12.3g 产物。

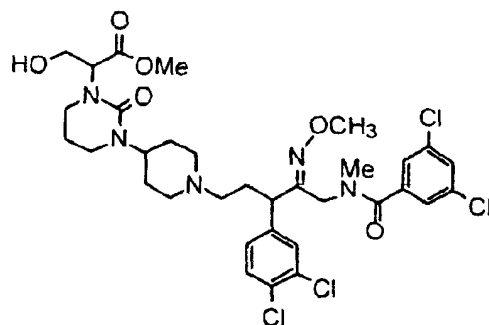
步骤 3A:

将步骤 2 的产物 (1g, 3.0mmol) 溶于 CH₃OH (10ml) 中, 加入载于炭上的 Pd (OH)₂ (150mg), 在 50psi H₂ 压下在帕尔振动器上将所得混合物振动 3 小时。将混合物通过硅藻土过滤, 浓缩后得到粗产物。将该产物和从制备 1 得到醛 (1.5g, 3.14mmol) 重新溶解在三氟乙醇 (10ml) 中, 用 3Å 分子筛 (0.3g) 和 NaBH₃CN (0.37g, 6.0mmol) 处理, 然后搅拌 2 小时。加入水 (30ml) 和 EtOAc (30ml), 将混合物通过硅藻土过滤, 分离滤液中的各层, 水溶液用 EtOAc (2 × 40ml) 萃取, 将合并的有机层浓缩。用柱色谱法精制, 用 98 : 2 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 洗脱, 得到所需产物。HRMS (FAB, M + H⁺): 计算: 714.1784, 实测: 714.1791。

步骤 3B:

或者, 为了制备光学活性物质, 用得自制备 2 的醛代替得自制备 1 的醛, 用二氯乙烷代替三氟乙醇, 并用三乙酰氧基硼氢化钠代替 NaBH₃CN, 按类似于步骤 3A 的方式进行。HRMS (FAB, M + H⁺): 计算: 714.1784, 实测: 714.1779。

实例 2



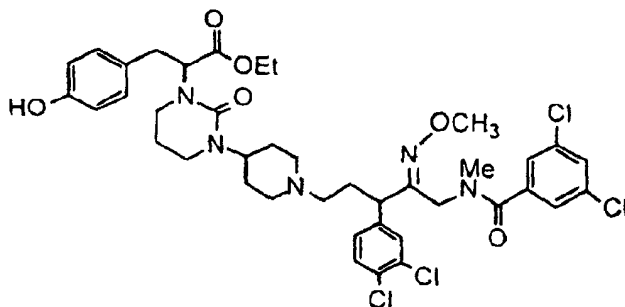
步骤 1:

- 5 用类似于制备 12C-H, 步骤 1 和 2 的方法, 并用丝氨酸甲酯·HCl 代替适当的胺, 制备了丝氨酸甲酯取代的脲/哌啶游离碱。

步骤 2:

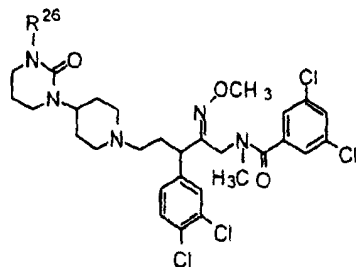
- 步骤 1 的产物 (3.68mmol) 在 1, 2-二氯乙烷 (20ml) 和 5ml $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中的溶液用制备 2 的产物 (1.23g, 2.45mmol) 和 3Å 分子筛 (MS) (1.5g) 进行处理。搅拌 30 分钟, 然后加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (943mg, 4.5mmol), 搅拌 1-5 小时。通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤硅藻土层。转移至分液漏斗中, 用饱和 NaHCO_3 ($2 \times 50\text{ml}$) 洗涤, 再用食盐水洗涤, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 然后真空浓缩。用色谱法 (EtOAc/ NEt_3) 精制, 得到 1.3g 所需产物。

15 实例 3

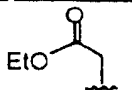
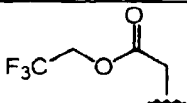
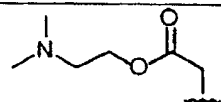
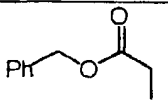
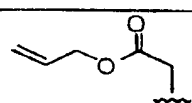
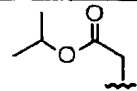
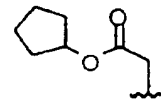
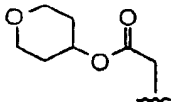
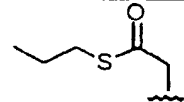
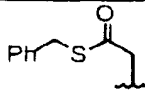
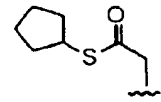
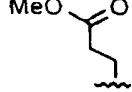
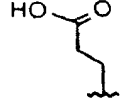
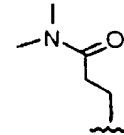


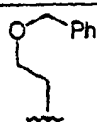
用类似于实例 2 的方法, 并用酪氨酸乙酯·HCl 代替丝氨酸甲酯·HCl, 得到该产物。

实例 4



实例	R ²⁶	HRMS (FAB, M+H ⁺)
4A		计算: 700.1627, 实测: 700.1619
4B		计算: 753.2256 实测: 753.2248
4C		计算: 727.2100, 实测: 727.2120
4D		计算: 713.1943, 实测: 713.1937
4E		计算: 699.1787, 实测: 699.1784
4F		计算: 769.2206, 实测: 769.2207
4G		计算: 782.2522, 实测: 782.2514
4H		n=1 计算: 785.1977, 实测: 785.1974 n=2 计算: 817.1875, 实测: 817.1862
4I		计算: 782.1617 实测: 782.1624
4J		计算: 783.1569 实测: 783.1570

4K		计算: 728.1940. 实测: 728.1930
4L		计算: 782.1657 实测: 782.1662
4M		计算: 771.2362 实测: 771.2350
4N		计算: 790.2097 实测: 790.2103
4O		计算: 740.1940 实测: 740.1943
4P		计算: 742.2097 实测: 742.2091
4Q		计算: 768.2253 实测: 768.2235
4R		计算: 784.2202 实测: 784.2198
4S		计算: 758.1868 实测: 782.1862
4T		计算: 806.1868 实测: 806.1853
4U		计算: 784.2025 实测: 784.2022
4V		计算: 728.1940, 实测: 728.1932
4W		计算: 714.1784, 实测: 714.1776
4X		计算: 741.2256, 实测: 741.2247

4Y		计算: 686.1834 实测: 686.1855
4Z		计算: 700.1991 实测: 700.1984
4ZZ		计算: 776.2304 实测: 776.2302

实例 4A

- 将实例 1 步骤 3A 的产物 (0.50g, 0.69mmol) 溶于 CH₃OH (6ml) 中, 加入 NaOH (60mg, 1.5mmol) 水 (0.25ml) 溶液, 搅拌 4 小时。加入 1 当量 HCl (10% 水溶液), 所得混合物用 15% CH₃OH 在 CH₂Cl₂ 中的混合液 (5×30ml) 萃取。将合并的有机层浓缩, 用柱色谱法精制, 用 15% CH₃OH 在 CH₂Cl₂ 中的混合液洗脱, 得到 0.36g 所需产物。

实例 4B

- 在 0℃ 将实例 4A 的产物 (60mg, 0.086mmol) 和羰基二咪唑 (28mg, 0.17mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (1ml) 中, 加入吡咯烷 (22ml, 0.26mmol)。在 23℃ 搅拌 12 小时后加入水 (20ml) 和 CH₂Cl₂ (20ml), 分离各层, 水层用 CH₂Cl₂ (2×20ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 浓缩后所得混合物用柱色谱法精制, 用 98:2 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 洗脱, 得到 47mg 产物。

实例 4C - 4J:

按照类似于实例 4B 的方法, 使实例 4A 的产物与适当的胺反应, 制备这些化合物。

实例 4K:

- 在 0℃ 将实例 4A 的产物 (200mg, 0.29mmol), 1, 3-二环己基碳化二亚胺 (DCC) (87mg, 0.43mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (53mg, 0.43mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (2ml) 中, 加入 EtOH (25ml, 0.43mmol)。在 23℃ 搅拌 12 小时后加入水 (20ml) 和 CH₂Cl₂ (20ml), 分离各层, 水层用 CH₂Cl₂ (2×20ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 浓缩后所得混合物用柱色谱法精制用 97:3 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和)

洗脱，得到 165mg 产物。

实例 4L - 4R：

按照类似于实例 4K 的方法，使实例 4A 的化合物与适当的醇反应，制备目的化合物。

5 实例 4S - 4T

按照类似于实例 4K 的方法，分别用二（2-氧代-3-噁唑烷基）次磷酰氯（BOP-Cl）、Et₃N 和适当的硫醇代替 DCC、DMAP 和 EtOH，制备这些化合物。

实例 4V：

10 用类似于实例 1 步骤 1 的方法，用 3-溴丙酸甲酯代替溴乙酸叔丁酯，接着脱除苄基并用类似于实例 1，步骤 3 的方法进行还原胺化。

实例 4W：

用类似于实例 4A 的水解方法处理实例 4Y 的产物。

实例 4X：

15 用类似于实例 4B 的胺化方法，用 (CH₃)₂NH 代替吡咯烷对实例 4W 进行处理。

实例 4Y：

20 1) 将制备 11 的产物 (19g, 44mmol) 和乙醇胺 (4ml, 66mmol) 溶于二氯乙烷 (120ml) 中，搅拌 30 分钟。用三乙酰氧基硼氢化钠 (14g, 66mmol) 处理，搅拌 14 小时。加入饱和 NaHCO₃ (150ml)，用 CH₂Cl₂ (150ml) 萃取，合并的有机层用食盐水洗涤，浓缩后得到 8.75g 产物。

2) 用类似于实例 1，步骤 3A 的方法处理步骤 1 的产物，得到该产物。

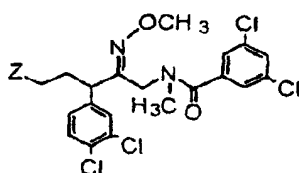
实例 4Z：

25 将实例 4Y 的产物 (138mg, 0.2mmol) 溶于无水 THF 中，在 0℃ 加入 NaH (16mg, 0.4mmol)，搅拌 15 分钟。在 0℃ 加入 CH₃I (19ml, 0.3mmol)，让混合物温热至 23℃，搅拌 2 小时。在 0℃ 用水 (10ml) 终止反应，用 EtOAc (10ml) 稀释。分离各层，水溶液用 EtOAc (2 × 40ml) 萃取，将合并的有机层浓缩。用柱色谱法精制，用含 5% Et₃N 的 EtOAc 30 和 CH₃OH (99:1) 洗脱，得到 103mg 产物。

实例 4ZZ：

按照类似于实例 4Z 的方法，用苄基溴代替 CH₃I 对实例 4Y 的产物进行处理。

实例 5

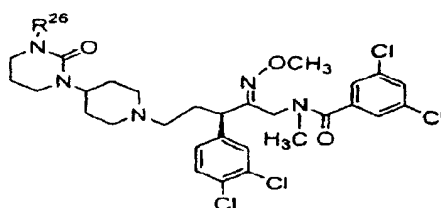


实例	Z	HRMS (FAB, $M+H^+$)
5A		计算: 675.1463, 实测: 675.1459
5B		计算: 689.1620, 实测: 689.1618
5C		计算: 705.1569, 实测: 705.1565

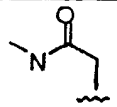
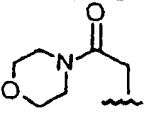
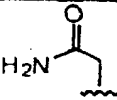
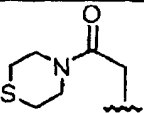
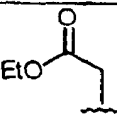
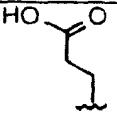
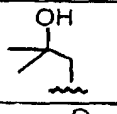
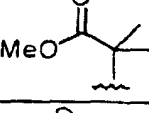
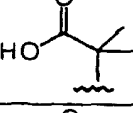
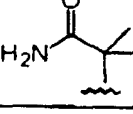
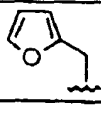
实例 5A - 5C

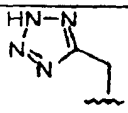
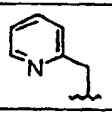
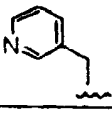
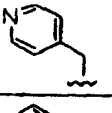
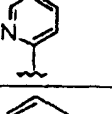
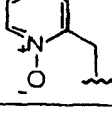
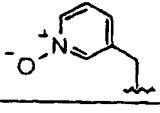
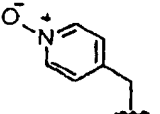
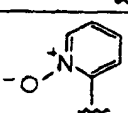
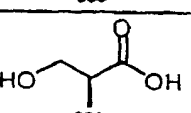
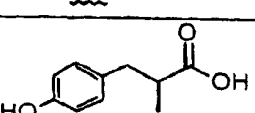
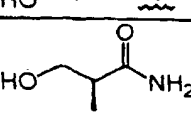
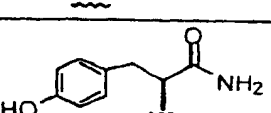
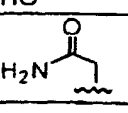
- 5 按照类似于实例 1 步骤 3 的方法, 分别用制备 4、5 和 6 的产物制备这些化合物。

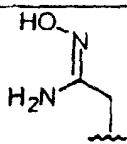
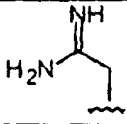
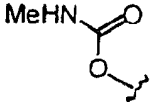
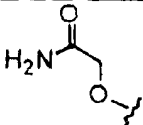
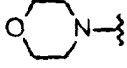
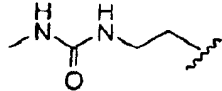
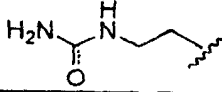
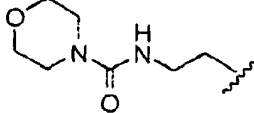
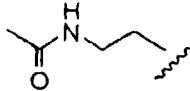
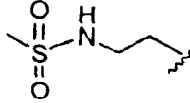
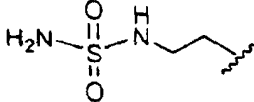
实例 6



实例	R ²⁶	HRMS (FAB, $M+H^+$) (除非另有说明)
6A		计算: 700.1627, 实测: 700.1619
6B		计算: 753.2256, 实测: 753.2254
6C		计算: 727.2100, 实测: 727.2105

6D		计算: 713.1943, 实测: 713.1941
6E		计算: 769.2206, 实测: 769.2204
6F		计算: 699.1791, 实测: 699.1787
6G		计算: 785.1977, 实测: 785.1987
6H		计算: 728.1940 实测: 728.1942
6I		计算: 686.1834 实测: 686.1846
6J		计算: 716.1754 实测: 716.1744
6K		计算: 714.2147 实测: 714.2143
6L		计算: 742.2097 实测: 742.2081
6M		计算: 728.1940 实测: 728.1930
6N		计算: 729.2070 实测: 785.2061
6O	H	计算: 642.1572, 实测: 642.1570
6P	CH ₃	LRMS: (M+H ⁺) 657.9
6Q	(CH ₃) ₂ CH-	LRMS: (M+H ⁺) 687.0
6R		计算: 722.1834, 实测: 722.1832

6S		计算: 724.1852, 实测: 724.1879
6T		LRMS: (M+H ⁺) 735.2
6U		LRMS: (M+H ⁺) 735.2
6V		LRMS: (M+H ⁺) 735.2
6W		计算: 719.1838, 实测: 719.1849
6X		LRMS: (M+H ⁺) 751.2
6Y		计算: 749.1943, 实测: 749.1922
6Z		计算: 749.1943, 实测: 749.1937
6AA		计算: 735.1787, 实测: 735.1800
6BB		计算: 730.1733, 实测: 730.1733
6CC		计算: 806.2046, 实测: 806.2034
6DD		LRMS: (M+H ⁺) 731.1
6EE		LRMS: (M+H ⁺) 807.2
6FF		计算: 699.1787, 实测: 699.1791

6GG		计算: 714.1898, 实测: 714.1891
6HH		计算: 698.1967, 实测: 698.1959
6II	OH	计算: 660.1492, 实测: 660.1487
6JJ		LRMS: (M+H ⁺) 660.2
6KK		LRMS: (M+H ⁺) 717.2
6LL		计算: 727.2100, 实测: 727.2114
6MM		计算: 742.2209, 实测: 742.2199
6NN		LRMS: (M+H ⁺) 730
6OO		LRMS: (M+H ⁺) 800
6PP		计算: 729.2070, 实测: 729.2052
6QQ		计算: 765.1740, 实测: 765.1747
6RR		计算: 766.1693, 实测: 766.1685

实例 6A:

按照类似于实例 4A 的方法, 用实例 1 步骤 3B 的产物代替实例 1
5 步骤 3A 的产物来制备该化合物。

实例 6B - 6G:

按照类似于实例 4B 的胺化方法, 用 1 - (3 - 二甲基氨基丙基 - 3 - 乙基碳化二亚胺 (EDC) 和 1 - 羟基苯并三唑 (HOBt) 代替羰基二咪唑, 用适当的胺处理实例 6A 的产物。

5 实例 6H - 6J:

按照类似于实例 4K、4Y 和 4W 的方法, 所不同的是用得自制备 2 的光学纯产物代替制备 1 的产物来制备这些化合物。

实例 6K:

10 将实例 6H 的产物 (0.12g, 0.16mmol) 溶于无水 THF (2ml) 中, 在 0℃ 加入 CH_3MgBr (3M, 0.2ml, 0.6mmol)。将混合物温热, 在 23℃ 搅拌 3 小时。在 0℃ 加入水和 CH_2Cl_2 , 分离各层, 水层用 CH_2Cl_2 (2 × 40ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 然后浓缩。用柱色谱法精制, 用 CH_2Cl_2 和 CH_3OH (99:1~95:5) 洗脱, 得到 0.05g 产物。

实例 6L:15 步骤 1:

用制备 11 的方法, 用 N - 苄基哌啶酮代替 N - Boc - 哌啶酮, 用标准 Swern 氧化法代替 TEMPO 氧化法。

步骤 2:

20 将步骤 1 的产物 (6.83g, 16.6mmol) 和 α, α - 二甲基甘氨酸甲酯盐酸盐 (2.86g, 18.6mmol) 溶于三氟乙醇 (32ml) 和 CH_2Cl_2 (63ml) 中, 加入 NaSO_4 (2.8g), 搅拌 30 分钟。混合物用三乙酰氧基硼氢化钠处理, 再搅拌 4 小时。滤除固体物, 浓缩后得到粗产物。用柱色谱法精制, 用 EtOAc 和 CH_3OH (99:1~95:5) 洗脱, 得到 7.65g 产物。

步骤 3:

25 将步骤 2 的产物 (1.54g, 3mmol) 溶于甲苯 (140ml) 中, 在密封管中于 120℃ 加热 40 小时。冷却后脱除溶剂, 重新溶解在 EtOAc 和 CH_2Cl_2 中, 用 1N NaOH 、食盐水洗涤, 浓缩后得到 0.97g 产物。

步骤 4:

30 用类似于制备 3, 步骤 3 的方法处理步骤 3 的产物, 得到所需产物。

实例 6M:步骤 1:

用类似于实例 6A 的水解方法对实例 6L 步骤 3 的产物进行处理，但在 70℃回流 24 小时。

步骤 2:

用类似于实例 1 步骤 3 的方法处理步骤 1 的产物，得到该产物。

5

实例 6N:

用类似于实例 4E 的胺化方法处理实例 6M 的产物，得到该产物。

实例 6O:

步骤 1:

10 将制备 3 步骤 3 的产物 (2.0g, 7.5mmol) 溶于 CH₃OH (50ml) 中，用 Pd(OH)₂ (20% 载于 C 上, 50% H₂)，接着用 H₂ (4 psi) 进行处理。在帕尔振动器上振动 17 小时后，通过硅藻土过滤，浓缩后得到所需哌啶 (1.33g, 7.3mmol, 98%)。

步骤 2:

15 步骤 1 的产物 (2.13g, 4.5mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (15ml) 中用制备 2 的产物 (1.42g, 3.0mmol) 和 3Å MS (2g) 进行处理。搅拌 30 分钟，然后加入 Na(OAc)₃BH (943mg, 4.5mmol)，搅拌 1-5 小时。通过硅藻土过滤，用 EtOAc 洗涤硅藻土层。转移到分液漏斗中，依次用饱和 NaHCO₃ (2×50ml) 和食盐水洗涤，有机层用 Na₂SO₄ 干燥，然后真空浓缩。用色谱法精制 (EtOAc/NEt₃→EtOAc/NEt₃/CH₃OH 梯度)，
20 得到 810mg 所需产物。

实例 6P 至 6AA、6FF、6II，及 6LL-6RR:

用得自制备 12A 至 12L、12M、12N，和 12O-12U 的适当的哌啶和得自制备 2 的醛，按类似于实例 6O，步骤 2 的方法得到标题化合物。

实例 6BB:

25 用实例 2 的产物按类似于实例 4A 的方法，得到相应的羧酸化合物。

实例 6CC:

用实例 3 的产物按类似于实例 4A 的方法，用 LiOH 代替 NaOH，用含水 DME 代替 CH₃OH，得到相应的羧酸标题化合物。

30

实例 6DD 和 6EE:

用实例 6BB 和 6CC 的产物作为起始羧酸，按类似于实例 4K 的方法，用 HOBT 代替 DMAP，并用 NH₃ 的 THF 溶液作为胺，分别得到

实例 6DD 和 6EE 的产物。

实例 6GG:

步骤 1:

将干燥的 NH_4Cl (58mg) 在苯 (5ml) 中的悬浮液冷却至 0°C , 然后
5 后用 525 μl 2M 三乙基铝的甲苯溶液进行处理。温热至 23°C , 搅拌 1 小时。冷却后真空脱除溶剂, 所得到的腈用硅胶色谱法精制, 用 95:5 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到 140mg (57%) 腈。

步骤 2:

由 NH_2OH (152mg, 2.21mmol) 在无水 EtOH (5ml) 中的溶液和 1N
10 $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ (1.76ml) 组成的混合物进行超声处理 15 分钟。将该悬浮液加入到步骤 1 的产物 (300mg) 在无水 EtOH (7ml) 中的含有 3Å MS 的溶液中, 然后加热回流 2 小时。用饱和 NaHCO_3 骤冷, 用 EtOAc (150ml) 稀释, 通过玻璃料过滤, 然后真空浓缩。用硅胶色谱法精制, 用 97:3→95:5 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到标题化合物。
15 物。

实例 6HH:

实例 6GG, 步骤 1 的产物 (300mg) 的 CH_3OH (5ml) 溶液用 47mg NaOCH_3 进行处理, 在 23°C 搅拌 18 小时。加入无水 NH_4Cl , 搅拌 4 小时。真空脱除溶剂后用硅胶色谱法精制, 用 95:5→80:10 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到标题化合物 262mg (86%)。
20

实例 6JJ:

实例 6II 的产物 (250mg, 0.38mmol) 和 46 μl (0.57mmol) 吡啶在 3ml CH_2Cl_2 中的溶液用异氰酸甲酯 (33.5 μl , 0.57mmol) 进行处理, 搅拌 3 小时。真空脱除溶剂后用硅胶色谱法精制, 用 95:5 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到标题化合物 226mg (83%)。
25

实例 6KK:

步骤 1:

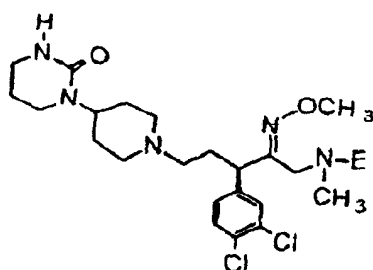
实例 6II 的产物 (500mg, 0.76mmol) 的无水 DMF (10ml) 溶液在 0°C 用 NaH (46mg, 60%) 进行处理, 搅拌 30 分钟。加入溴乙酸甲酯
30 (86 μl , 0.914mmol), 搅拌 30 分钟, 然后用 3ml 饱和 NaHCO_3 终止反应。用 EtOAc 萃取, 通过玻璃料过滤, 用饱和 NaHCO_3 和食盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 然后真空浓缩。用硅胶色谱法精制, 用 97:3 的

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到 440mg (79%) 甲酯。

步骤 2:

步骤 1 的产物 (389mg) 的溶液用 NH_3 饱和的 CH_3OH (20ml) 进行处理, 并进行超声处理 2 小时, 然后真空浓缩。用硅胶色谱法精制, 用 95:5 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到标题化合物 300mg (79%)。

实例 7



实例	E	HRMS (FAB, $\text{M}+\text{H}^+$)
7A		计算: 602.2665 实测: 602.2674
7B		计算: 610.2163 实测: 610.2181
7C		计算: 639.2020 实测: 639.2006
7D		计算: 710.2116 实测: 710.2099
7E		计算: 642.2226 实测: 642.2226
7F		计算: 618.2272 实测: 618.2264

实例 7A:步骤 1:

将制备 7 的产物 (1.0g, 1.36mmol)、EDC (0.38g, 2.00mmol) 和 HOBt (0.24g, 1.8mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (5ml) 中, 在 0°C 加入 3, 5-二甲基苯甲酸 (0.3g, 2.00mmol) 和 Et_3N (0.7ml, 4.00mmol)。在 23°C 搅拌 12 小时后, 加水 (20ml) 和 CH_2Cl_2 (20ml), 分离各层, 水层用 CH_2Cl_2 (2×20ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 将混合物浓缩, 然后用柱色谱法精制, 用 98:2 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到 0.22g 产物。

10 步骤 2:

将步骤 1 的产物 (0.22g, 0.25mmol) 溶于无水 THF (2ml) 中, 在 0°C 用氟化四丁铵 (1 M, 0.3ml, 0.30mmol) 对该溶液进行处理。在 30 分钟内让混合物温热至 23°C , 再搅拌 1 小时。用 EtOAc (50ml) 和水 (50ml) 稀释, 水相用 EtOAc (2×40ml) 萃取, 将合并的有机层浓缩。15 用柱色谱法精制, 用 EtOAc 和己烷 (1:1) 洗脱, 得到 0.15g 产物。

步骤 3:

将步骤 2 的产物 (140mg, 0.32mmol) 溶于 EtOAc (3ml) 中, 制备 NaBr (33mg, 0.32mmol) 在 3ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中的溶液, 并将其加入到该反应容器中。在猛烈搅拌下加入 TEMPO (1mg), 再加入 1 ml 市售漂白剂 (约 0.7M, 0.7mmol)。加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (3ml), 分离出有机层, 水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 浓缩后得到 140mg 醛产物。

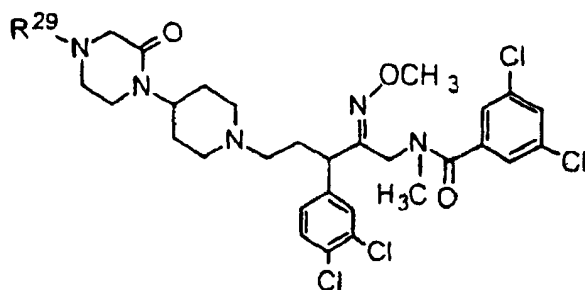
步骤 4:

用类似于实例 1 步骤 3 中所述方法将制备 3 的产物进行加氢。按 25 类似于实例 1 步骤 3 中所述方法使所得到的脱保护产物与步骤 3 的醛反应, 得到标题化合物。

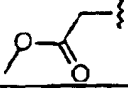
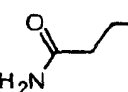
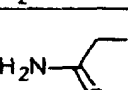
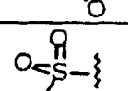
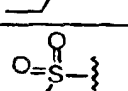
实例 7B-7F

按类似于实例 7A 的方法用适当的芳基酸制备这些化合物。

实例 8



实例	R ²⁹	HRMS (FAB, M+H ⁺)
8A	H—	计算: 642.1572 实测: 642.1555
8B	Me—	计算: 656.1729 实测: 656.1714
8C		计算: 684.1678 实测: 684.1660
8D		计算: 746.1834 实测: 746.1837
8E		计算: 742.1733 实测: 742.1734
8F		LRMS 699 (M+1)
8G		计算: 728.1940 实测: 728.1934

8H		计算: 714.1784 实测: 714.1788
8I		计算: 713.1943 实测: 713.1944
8J		计算: 701.1757 实测: 701.1767
8K		计算: 734.1504 实测: 734.1523
8L		计算: 721.1300 实测: 721.1308

实例 8A:步骤 1:

- 5 制备 8 的产物 (240mg, 0.88mmol) 在 CH_2Cl_2 (3ml) 中用碳酸 2 - (三甲基甲硅烷基) 乙酯 4 - 硝基苯酯 (350mg, 1.24mmol) 进行处理, 搅拌 14 小时。加水和 CH_2Cl_2 , 水层用 CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{ml}$) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 将混合物浓缩, 然后用柱色谱法精制, 用 98 : 2 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到 149mg 产物。

10 步骤 2:

按类似于实例 1, 步骤 3A 的方法处理步骤 1 的产物。或者, 对于光学纯产物而言, 用类似于实例 1 步骤 3B 的方法。

步骤 3:

- 15 步骤 2 的产物 (190mg, 0.24mmol) 在 THF (2ml) 中用氟化四丁铵 (1M, 0.5ml, 0.50mmol) 进行处理, 搅拌 3 小时。加入水和 CH_2Cl_2 , 水层用 CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{ml}$) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 将混合物浓缩, 然后用柱色谱法精制, 用 95 : 5 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱, 得到标题化合物 119mg。

实例 8B:20 步骤 1:

制备 8 的产物 (320mg, 1.17mmol) 在 THF (3ml) 中在 0℃ 用 NaH (60% 在矿物油中, 56mg, 1.41mmol) 处理 15 分钟, 然后加入 CH₃I (88ml, 1.41mmol)。搅拌 2 小时后用水和 CH₂Cl₂ 终止反应, 水层用 CH₂Cl₂ (2 × 20ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗涤, 将混合物浓缩, 然后用
5 柱色谱法精制, 用 95 : 5 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 洗脱, 得到 180mg 产物。

步骤 2:

按类似于实例 1 步骤 3B 的方法对步骤 1 的产物进行处理, 得到标题化合物。

10 实例 8C:

步骤 1:

制备 8 的产物 (250mg, 0.92mmol) 在 CH₂Cl₂ (3ml) 中用 Et₃N 和乙酰氯 (90mg, 1.19mmol) 进行处理, 然后搅拌 2 小时。加入水和 CH₂Cl₂, 水层用 CH₂Cl₂ (2 × 20ml) 萃取, 合并的有机层用食盐水洗
15 涤, 将混合物浓缩, 然后用柱色谱法精制, 用 95 : 5 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和) 洗脱, 得到 230mg 产物。

步骤 2:

按类似于实例 1 步骤 3 的方法对步骤 1 的产物进行处理, 得到标题化合物。

20 实例 8D - F 和 8K:

按类似于实例 8C 中所述的方法, 用适当的酰基卤、异氰酸酯或磺酰氯制备所需的化合物。

实例 8G 和 8H:

按类似于实例 8B 中所述的方法, 用适当的烷基卤制备所需的化合物。
25 物。

实例 8I 和 8J:

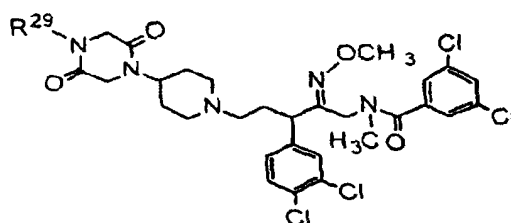
将 NH₄OH 和 NH₄Cl 的混合物与实例 8G 和 8H 的产物一起在 CH₃OH 搅拌 48 小时, 制备目的化合物。

实例 8L:

30 制备 8 的产物 (250mg, 0.92mmol) 在 1, 4 - 二噁烷 (39ml) 中用氮磺酰 (0.6g, 6.3mmol) 进行处理, 在 80℃ 回流 24 小时。将混合物浓缩, 然后用柱色谱法精制, 用 95 : 5 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (用 NH₃ 饱和)

洗脱，得到标题化合物 150mg。

实例 9



实例	R ²⁹	HRMS (FAB, M+H ⁺)
9A	H—	计算: 656.1365 实测: 656.1357
9B	Me—	计算: 670.1521 实测: 670.1514

9C		计算: 728.1576 实测: 728.1571
9D		计算: 714.1420 实测: 714.1438
9E		计算: 769.1842 实测: 769.1838
9F		计算: 713.1580 实测: 713.1569

5 实例 9A:

按类似于实例 1 步骤 3A 的方法处理制备 9 的产物。或者，按类似于实例 1 步骤 3B 的方法制备光学纯化合物。

实例 9B:

按类似于实例 8B 的方法处理制备 9 的产物，得到目的化合物。

10 实例 9C:

按类似于实例 8H 的方法处理制备 9 的产物，得到目的化合物。

实例 9D:

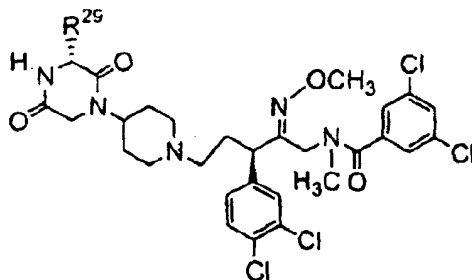
按类似于实例 4A 中所述的方法将实例 9C 的产物进行水解。

实例 10B - 10 I:

按标准水解方法和类似于实例 9D - 9G 中所述的酰基化方法制备所需化合物。

实例 11

5



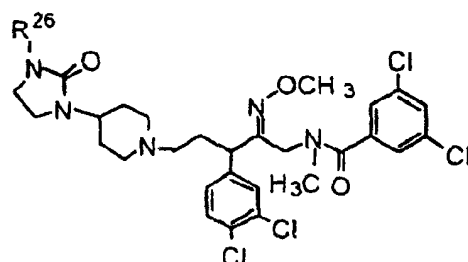
实例	R ²⁹	HRMS (FAB, M+H ⁺)
11A		计算: 713.1580 实测: 713.1593
11B		计算: 783.1998 实测: 783.2012
11C		计算: 767.2049 实测: 767.2061
11D		计算: 769.1842 实测: 769.1817

实例 11A - 11D:

按类似于实例 10 的方法, 用 D-N-Boc-天冬氨酸苄酯代替 L-N-Boc-天冬氨酸甲酯制备所需化合物。

10

实例 12



实例	R ²⁶	HRMS (FAB, M+H ⁺)
12A	H-	计算: 628.1416 实测: 628.1434
12B		计算: 714.1784 实测: 714.1765
12C		计算: 686.1471 实测: 686.1482
12D		计算: 687.1601 实测: 687.1603
12E		计算: 755.2049 实测: 755.2047
12F		计算: 714.1784 实测: 714.1776
12G		计算: 728.1940 实测: 728.1945
12H		计算: 713.1943 实测: 713.1945
12I	H ₃ C-	计算: 642.1572 实测: 642.1562

实例 12A:

5

步骤 1:

将制备 8, 步骤 1 的产物 (2.7g, 8.1mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (40ml), 用 4M HCl/二噁烷 (40ml, 160mmol) 处理, 搅拌 2 小时。减压脱除

溶剂，得到粗产物。再将该产物溶于 THF (45ml) 中，用羰基二咪唑 (2.26g, 13.9mmol) 处理，回流 24 小时。减压脱除溶剂后用 CH_2Cl_2 和 NaHCO_3 稀释。分离出有机层，将混合物浓缩，然后用柱色谱法精制，用 96 : 4 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (用 NH_3 饱和) 洗脱，得到 1.8g 产物。

5 步骤 2:

按类似于实例 1 步骤 3 的方法处理步骤 1 的产物，得到该产物。

实例 12B:

步骤 1:

10 按制备 11 中所述的方法，用 2-氨基乙醇代替 3-氨基-1-丙醇，制得该产物。

步骤 2:

按类似于制备 12A 的方法处理步骤 1 的产物，用甘氨酸乙酯代替甲胺。

步骤 3:

15 按类似于实例 1 步骤 3 的方法处理步骤 2 的产物，用酸脱保护 (HCl ，在 CH_2Cl_2 中) 代替加氢。

实例 12C:

按类似于实例 4A 的方法将实例 12B 的产物进行水解得到所需产物。

20 实例 12D 和 9E:

按类似于实例 4E 中所述的胺化方法处理实例 12C 的产物，得到标题产物。

实例 12F:

步骤 1:

25 按照制备 11 的方法，用 2-氨基乙醇代替 3-氨基-1-丙醇。

步骤 2:

按类似于实例 6L，步骤 2-4 的方法处理步骤 1 的产物，得到标题化合物。

实例 12G - 12H:

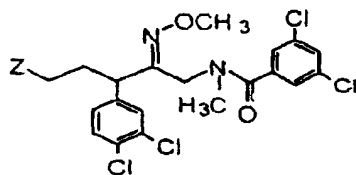
30 按类似于实例 6M 的方法处理实例 12F 的产物，得到标题化合物。

实例 12I:

按类似于实例 6P 的方法处理实例 12F 步骤 1 的产物，得到标题化

合物。

实例 13



实例	Z	MS
13A		计算： 643.1412 实测： 643.1419
13B		计算： 659.1362 实测： 659.1363

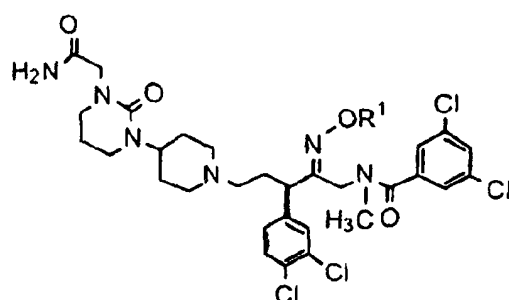
5 实例 13A：

按类似于实例 1，步骤 3 的方法处理制备 10 的产物，得到标题化合物。

实例 13B：

用类似于制备 12I - 12L 中所述方法处理实例 13A 的产物，得到标题化合物。

实例 14



实例	R1	MS (FAB): m/e
14A		计算: 757.1954 实测: 757.1945
14B		计算: 771.2111 实测: 771.2099
14C		计算: 829.2278 实测: 829.2269

实例 14A:

5 步骤 1:

3, 5-二氯-N-[3-(3, 4-二氯苯基)-2-[肟基]-6-甲基-5-庚烯基]-N-甲基苯甲酰胺(4.2g, 8.6mmol)在 0℃的无水 DMF (40ml) 中用 KHMDS (0.5M, 甲苯, 19ml) 进行处理, 保持内温至<5℃。搅拌 30 分钟后, 加入溴乙腈 (655μl, 9.4mmol), 再搅拌 10 分钟。

10 将反应混合物倒入到 EtOAc (150ml) /饱和 NaHCO₃ (75ml) 中。萃取水层, 合并的有机层用食盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 然后真空浓缩。用硅胶色谱法精制, 用己烷/EtOAc 洗脱, 得到 3.83g (85%) 呈无色泡沫状的腈。

步骤 2:

15 将得自步骤 1 的烯烃 (3.83g) 在无水 CH₂Cl₂ (50ml) 中的溶液冷却到 -78℃, 用臭氧处理 7 分钟。所得溶液用二甲基硫醚 (5.3ml, 72.6mmol, 10 当量) 处理。让该溶液温热至 23℃, 搅拌 2.5 小时。该溶液用 CH₂Cl₂ (50ml) 稀释, 然后用 10% Na₂S₂O₄ 洗涤。有机层用食

盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，经真空浓缩后得到醛。

步骤 3:

按类似于实例 6FF 的方法处理步骤 2 的产物。

步骤 4:

- 5 按类似于实例 6GG 的方法处理步骤 3 的产物，得到相应的羟基脒。

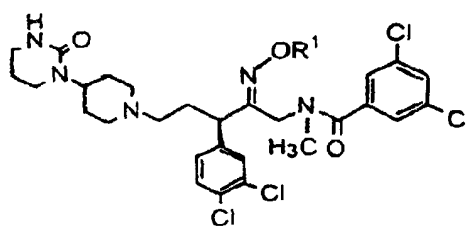
实例 14B:

用 LHMDs 代替 KHMDS 并用 CH_3I 作为烷基化试剂，按类似于实例 14A，步骤 1 的方法处理实例 14A，得到标题化合物。

实例 14C:

- 10 按类似于实例 14A 步骤 1 的方法，然后再按步骤 4 的方法处理实例 14A 的产物，得到所需化合物。

实例 15



实例	R ¹	HRMS (FAB): m/e
15A		计算: 700.1739 实测: 771.2099
15B		计算: 685.1630 实测: 685.1627

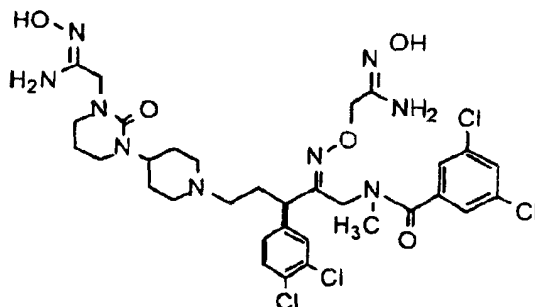
- 15 实例 15A:

按类似于实例 14A 的方法，用实例 6O 步骤 1 的产物作为步骤 3 还原胺化中的哌啶，进行步骤 4 得到标题化合物。

实例 15B:

- 20 按类似于实例 6A 的方法，用溴乙酸甲酯代替溴乙腈。用实例 6O 步骤 1 的产物，通过还原胺化进行，得到甲酯。所得甲酯与用 NH_3 饱和的 CH_3OH 一起搅拌 18 小时。真空浓缩后用硅胶色谱法精制，得到标题化合物。

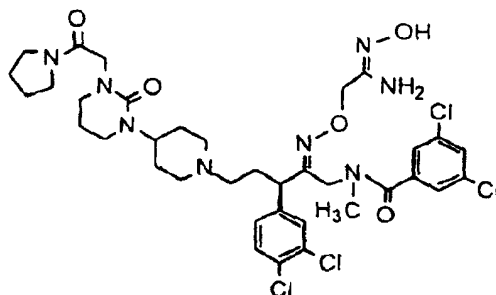
实例 16



按类似于实例 6GG 的方法处理实例 14A 的产物,得到标题化合物。

5 HRMS (FAB, m/e): 计算: 772.2063; 实测: 772.2059。

实例 17

步骤 1:

10 按类似于制备 12C - 12H 的方法,用甘氨酸甲酯代替适当胺,制备相应的环脲/Boc 哌啶。

步骤 2:

按类似于实例 4A 的方法将该甲酯水解成羧酸。

步骤 3:

15 按类似于实例 4B 的方法制备相应的吡咯烷酰胺。

步骤 4:

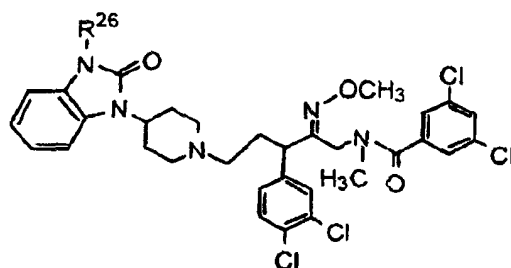
用类似于制备 12A 步骤 3 的方法使 Boc 基团脱保护,分离出所形成的哌啶的游离碱。

步骤 5:

用步骤 4 的产物, 按类似于实例 14A, 步骤 3 和 4 的方法制备标题化合物。HRMS (FAB, $M+H^+$): 计算: 811.2424; 实测: 811.2441。

实例 18

5



实例	R ²⁶	HRMS (FAB, $M+H^+$)
18A	H	计算: 676.1416 实测: 676.1389
18B	CH ₃ -	计算: 692.1543 实测: 692.1558
18C		计算: 748.1627 实测: 748.1621
18D		计算: 734.1471 实测: 734.1487

实例 18A:

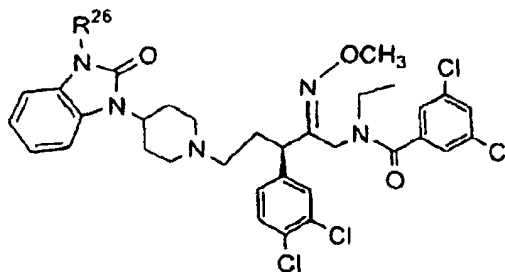
用实例 2 步骤 2 的方法处理 4-(2-酮基-1-苯并咪唑啉基)-哌啶和制备 2 的产物, 得到标题化合物。

10

实例 18B-18D:

用实例 9B、9C 和 9D 的方法处理实例 18A 的产物, 得到标题化合物。

实例 19



实例	R ²⁶	HRMS (FAB, M+H ⁺)
19A	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	计算: 772.1852 实测: 772.1859
19B	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ -	计算: 805.2206 实测: 805.2195

实例 19A:

5 步骤 1:

Boc-4-(2-酮基-1-苯并咪唑啉基)-哌啶 (3.0g, 9.46mmol) 用 NaOH (1.14g, 28.2mmol)、K₂CO₃ (2.61g, 18.9mmol) 和 nBuNH₄SO₄ (0.305g, 0.9mmol) 在甲苯 (75ml) 中的预热过的混合物处理 30 分钟, 加入 2-溴甲氧基乙烷 (1.33ml, 14.2mmol), 然后在 80℃ 加热 1 小时。

10 冷却后, 混合物用水 EtOAc 处理, 用 10% 柠檬酸将 pH 调节至 7。用 EtOAc 萃取, 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 经真空浓缩后得到粗产物。

步骤 2:

用类似于制备 12A 步骤 3 的方法使步骤 1 的产物的 Boc 基脱保护。用相应的光学纯醛 (如制备 1 中所制备的), 按类似于实例 1, 步骤 3B 15 的方法对该产物进行处理, 得到所需产物。

实例 19B:

用相应的醛 (如制备 1 中所制备的), 按类似于实例 18C 的方法制得一种产物。将该产物 (0.5g, 0.655mmol) 溶于 2-甲氧基乙基胺 (10ml) 中, 在 60℃ 加热 24 小时。冷却后, 混合物用水和 EtOAc 处 20 理。用 EtOAc 萃取, 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 经真空浓缩后得到粗产物。用硅胶色谱法精制, 用 CH₂Cl₂/CH₃OH 进行梯度洗脱 (99:1-97:3),

得到 0.277g 所需产物。

现已发现式 I 化合物是 NK₁ 和/或 NK₂ 和/或 NK₃ 受体的拮抗剂，因此可用于治疗由所述这些受体引起的或被所述受体恶化的各种疾病。

5 式 I 化合物的体外和体内活性可用本技术中已知的各种方法测定。这些方法例如是这些化合物抑制 NK₁ 激动剂物质 P 活性的能力的试验、分离的仓鼠气管 NK₂ 试验、NK₁ 拮抗剂对物质 P 诱发的气道微血管池漏影响的试验、豚鼠体内 NK₂ 活性的测定、由于 NKA 造成的支气管缩小的测定，以及神经激肽受体结合试验。NK₃ 活性用类似于文献中，
10 如 Molecular Pharmacol. (分子药理学)，48 (1995)，第 711-716 页中所述的下列方法测定。测定 NK₁ 和 NK₂ 活性的典型方法描述于美国专利 5,696,267 中，该专利并入本文供参考。

神经激肽激动剂活性抑制 % 是最大特异结合 (MSB) 百分数与 100 % 之间的差。MSB 的百分数用下面的方程式定义，其中 “dpm” 是每
15 分钟的分解：

$$\% \text{ MSB} = \frac{\text{未知的 dpm} - \text{非特异结合的 dpm}}{\text{总结合的 dpm} - \text{非特异结合的 dpm}} \times 100$$

20

将会知道的是式 I 化合物显示出各种程度的 NK₁、NK₂ 和/或 NK₃ 拮抗剂活性，例如某些化合物具有强的 NK₁ 拮抗剂活性，但又具有较弱的 NK₂ 和 NK₃ 拮抗剂活性，而另一些化合物则是强的 NK₂ 拮抗剂，但又是较弱的 NK₁ 和 NK₃ 拮抗剂。虽然具有相近的等强度活性的化合物是优选的，但是当临床需要时使用具有不同 NK₁/NK₂/NK₃ 拮抗剂活性的化合物也属于本发明的范围内。
25

用本技术中已知的试验方法，得到了优选的和/或有代表性的式 I 化合物的下列数据（抑制 % 或 Ki）：

实例	Ki (NK ₁) (nM)	Ki (NK ₂) (nM)	Ki (NK ₃) (nM)
5B	0.9	2.8	---
6E	1.0	1.0	1.5
6K	0.5	0.8	0.5
6Y	0.4	0.4	0.4
8A	1.1	0.7	1.2
10B	2.9	28.9	34.6
11A	0.8	1.0	1.9
7F	1.8	0.4	3.8
16	0.4	0.4	0.7
18A	1.2	1.0	9.8
6M	0.9	0.5	0.3
6S	1.0	0.9	2.1

本发明化合物的活性范围如下：在 1 μ M 剂量时，抑制 % 范围是约 0~约 100 % 的 NK₁ 抑制和/或约 0~约 100 % 的 NK₂ 抑制。优选的是对 5 NK₁ 受体而言，Ki $\leq$ 20nM 的化合物。也优选的是对 NK₂ 受体而言，Ki $\leq$ 20nM 的化合物。另一组优选的化合物是对 NK₁ 和 NK₂ 受体中每一种而言，Ki $\leq$ 20nM 的那些化合物。