

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03805648.8

A61K 31/397

C07D205/04

C07D403/12

C07D405/12

C07D417/12

C07D413/12

A61P 11/06

[43] 公开日 2005 年 7 月 13 日

[11] 公开号 CN 1638761A

[22] 申请日 2003.3.14 [21] 申请号 03805648.8

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 15 [33] GB [31] 0206218.0

[32] 2002. 12. 19 [33] GB [31] 0229627.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/002715 2003.3.14

[87] 国际公布 WO2003/077907 英 2003.9.25

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.9

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 D·M·勒格兰德 C·麦卡锡

C·V·瓦尔克 J·J·伍兹

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 随晓平

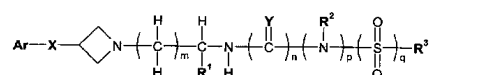
A61P 11/08 A61P 29/00

权利要求书 11 页 说明书 76 页

[54] 发明名称 作为 CCR-3 受体拮抗剂的氮杂环丁烷衍生物

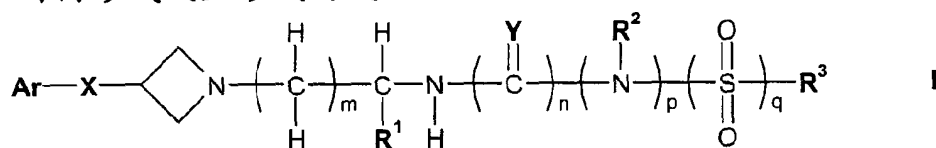
[57] 摘要

本发明公开游离形式或盐形式的式 I 化合物，其中 Ar、X、Y、R¹、R²、R³、R⁵、m、n、p 及 q 的含义如说明书中所述，这些化合物可用于治疗由 CCR-3 介导的疾病。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物及制备化合物的方法。



ISSN 1008-4274

1. 游离形式或盐形式的式 I 化合物



5 其中,

Ar 为苯基, 任选被一或多个选自下列的取代基取代: 卤素、C₁-C₈ 烷基、氰基或硝基;

R¹ 为氢或任选被选自下列的取代基取代的 C₁-C₈ 烷基: 羟基、C₁-C₈ 烷氧基、酰氧基、卤素、羧基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷ 或有 3-15 个环原子的单价的环状有机基团;

R² 为氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₁₀ 环烷基且 R³ 为被苯基、苯氧基、酰氧基或萘基取代的 C₁-C₈ 烷基, 或 R³ 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C₃-C₁₀ 环烷基, 一个含有 5-11 个环原子且其中 1-4 个为杂原子的杂环基团, 苯基或萘基, 所述苯基、苯氧基或萘基任选被一或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、酰基、硝基、-SO₂NH₂、任选被 C₁-C₈ 烷氧基取代的 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 卤代烷氧基、C₁-C₈ 烷硫基、-SO₂-C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、任选在氮原子被 C₁-C₈ 烷基取代的 C₁-C₈ 酰氨基、C₁-C₈ 烷基氨基、氨基羰基、C₁-C₈ 烷基氨基-羰基、二(C₁-C₈ 烷基)氨基、二(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基、二(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基-甲氧基,

或 R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5-10 个环原子、其中 1、2 或 3 个为杂原子的杂环基团;

R⁴ 及 R⁵ 各自独立地为氢或 C₁-C₈ 烷基, 或 R⁴ 为氢且 R⁵ 为羟基-C₁-C₈ 烷基、酰基、-SO₂R⁸ 或 -CON(R⁶)R⁷, 或 R⁴ 及 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

R⁶ 及 R⁷ 各自独立地为氢或 C₁-C₈ 烷基, 或 R⁶ 及 R⁷ 与它们所连接的氮

原子一起形成一个5元或6元的杂环基团;

R^8 为 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基, 或任选被 C_1 - C_8 烷基取代的苯基;

X 为 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)-$;

Y 为氧或硫;

5 m 为 1、2、3 或 4; 且

n、p 及 q 各自为 0 或 1, $n+p+q=1$ 或 2, $n+q=1$, $p+q=1$ 且当 n 为 0 时, 那么 p 为 0。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

Ar 为被一或两个选自卤素及 C_1 - C_8 烷基的取代基取代的苯基;

10 R^1 为氢; 任选被羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、酰氧基取代的 C_1 - C_4 烷基; 被苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基取代的 C_1 - C_8 烷基, 其中的苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基在苯环上可任选被至少一个选自下列的取代基取代: C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基羰基及氨基磺酰基, 或者为被萘基取代的 C_1 - C_8 烷基;

15 R^2 为氢或 C_1 - C_8 烷基, 且 R^3 为被苯基或苯氧基取代的 C_1 - C_8 烷基, 或被苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_8 烷基羰基氧基取代的 C_1 - C_8 烷基, 其中的苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_8 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代: C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基羰基及氨基磺酰基, 或被萘基取代的 C_1 - C_8 烷基; 或 R^3 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C_3 - C_8 环烷基, 一个含有 5-11 个环原子且其中一或两个为选自氮、氧或硫的杂原子的杂环基团, 或者为苯基、苄基或萘基, 所述苯基、苯氧基及萘基任选被
20 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基羰基、 C_1 - C_8 烷硫基、二(C_1 - C_8 烷基)氨基或 C_1 - C_8 烷基羰基氨基,

25 或 R^2 及 R^3 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环基团, 该基团含有一个任选与苯环稠合的 N-杂环;

X 为 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-CH_2-$;

Y 为氧或硫; 且

m 为 1、2、3 或 4。

3. 权利要求 1 的化合物，其中

Ar 为被一或两个选自卤素及 C₁-C₄ 烷基的取代基取代的苯基；

R¹ 为氢；任选被羟基、C₁-C₄ 烷氧基或酰氧基取代的 C₁-C₄ 烷基；被
5 苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄ 烷基，其中的苯甲
酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的
取代基取代：C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基，或者为被萘基
取代的 C₁-C₄ 烷基；

R² 为氢或 C₁-C₄ 烷基，且 R³ 为被苯基或苯氧基取代的 C₁-C₄ 烷基，或
10 被苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄ 烷基，其中的苯
甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列
的取代基取代：C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基，或为被萘基
取代的 C₁-C₄ 烷基，或 R³ 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C₅-C₈ 环
烷基，一个含有 5-11 个环原子且其中一或两个为选自氮、氧或硫的杂原
15 子的杂环基团；或苯基、苄基或萘基，所述苯基、苯氧基及萘基任选被 1、
2 或 3 个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、硝基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、
C₁-C₄ 卤代烷氧基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基羰基、C₁-C₄ 烷硫基、二(C₁-C₄
烷基)氨基或 C₁-C₄ 烷基羰基氨基，

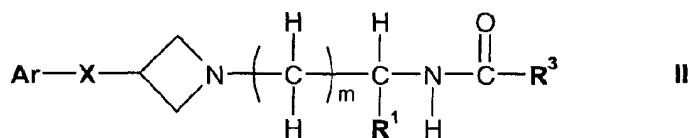
或 R² 及 R³ 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环基团，该基团含有
20 一个任选与苯环稠合的 N-杂环；

X 为 -O-、-C(=O)- 或 -CH₂-；

Y 为氧或硫；且

m 为 1、2、3 或 4。

4. 权利要求 1 的化合物，为式 II 化合物，



25

其中

Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基, 所述取代基之一位于基团 X 的对位;

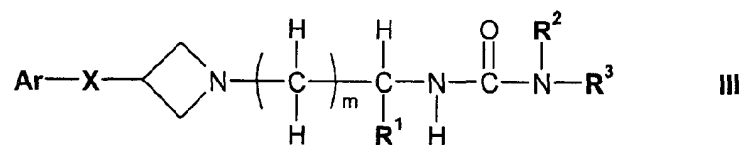
R^1 为氢、被羟基或 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基、被苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基取代的 C_1 - C_4 烷基, 其中的苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代:
5 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基羰基及氨基磺酰基, 或为被萘基取代的 C_1 - C_4 烷基;

R^3 为被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、二(C_1 - C_4 烷基)氨基、 C_1 - C_4 烷基羰基氨基或 C_1 - C_4 烷氧基, 或 R^3 为任选被氟取代的萘基, 或 R^3 为被苯氧基取代的 C_1 - C_4 烷基, 该苯氧基任选被一或两个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基羰基, 或 R^3 为被苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基取代的 C_1 - C_4 烷基, 其中的苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代: C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基羰基及氨基磺酰基,
10 或 R^3 为含有一个 5 元或 6 元杂环且其中一或两个环原子为选自氮、氧及硫的杂原子的任选与苯环稠合的杂环基团, 该苯环任选被一或两个选自下列的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 烷基羰基;

X 为 -O-; 且

m 为 2 或 3。

20 5. 权利要求 1 的化合物, 为式 III 化合物,



其中

Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基, 所述取代基之一位于基团 X 的对位;

25 R^1 为氢、被羟基或 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基;

R^2 为氢或 C_1 - C_4 烷基且 R^3 为 C_5 - C_9 环烷基; 一个含有 5-11 个环原子

且其中一或两个为氮或氧原子的杂环基团；任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基：氟、氯、羟基、硝基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基羰基或 C₁-C₄烷氧基；在苯基上被一或两个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代的苯基-C₁-C₄烷基；被萘基取代的 C₁-C₄烷基，或含有一个与其稠合的苯并基团的 C₅-C₆环烷基，或 R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环基团，该杂环基团含有一个与任选被至多 2 个 C₁-C₄烷氧基取代的苯环稠合的 6 元 N-杂环；

X 为 -O- 或 -C(=O)-；且

m 为 2 或 3。

6. 权利要求 1 的化合物，为式 III 化合物，其中

Ar 为在基团 X 的对位被氯取代的苯基，并任选在基团 X 的间位被氯取代；

R¹ 为氢或被羟基、C₁-C₄烷氧基或 C₁-C₄-酰氧基取代的 C₁-C₄烷基；

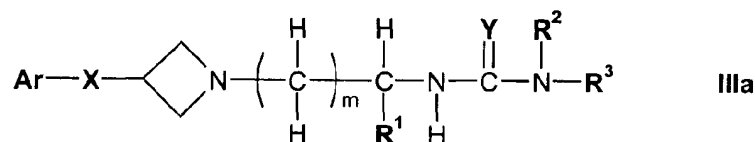
R² 为氢；

R³ 为一个有 5 - 11 个环原子且其中 1 - 4 个为选自氮、氧及硫的杂原子的杂环基团，或 R³ 为任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基：卤素、氰基、任选被 C₁-C₄烷氧基取代的 C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基羰基、(C₁-C₄烷基)氨基羰基、二(C₁-C₄烷基)氨基羰基、氨基羰基、-SO₂NH₂、-SO₂-C₁-C₄烷基及在氮原子上任选被 C₁-C₄烷基取代的 C₁-C₄-酰氨基；

X 为 -O-、-CH₂- 或 -C(=O)-；且

m 为 2。

7. 权利要求 1 的化合物，为式 IIIa 化合物，



其中

Ar 为苯基，其任选在基团 X 的对位被氯或氟取代和/或任选在基团 X

的间位被氟、氯或被 C_1-C_4 烷基取代;

R^1 为氢或任选被羟基取代的 C_1-C_4 烷基;

R^2 为氢或 C_1-C_4 烷基;

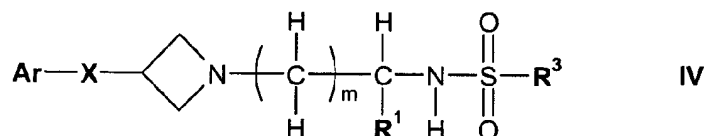
R^3 为 C_3-C_6 环烷基, 或 R^3 为一个有 5-11 个环原子且其中 1-4 个为
5 选自氮、氧及硫的杂原子的杂环基团, 优选含有 5 个原子且其中 1-4 个为
选自氮、氧及硫的杂原子、被一或两个选自 C_1-C_4 烷基及 C_3-C_6 环烷基的
取代基取代的杂环, 或 R^3 为被 C_1-C_4 烷氧基取代的苯基;

X 为 -O-、-CH₂-或 -C(=O)-;

Y 为 O 或 S; 且

10 m 为 1 或 2。

8. 权利要求 1 的化合物, 为式 IV 化合物,



其中

Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基, 其中所述取代基之
15 一在基团 X 的对位;

R^1 为氢或被羟基或 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_4 烷基;

R^3 为任选被卤素、 C_1-C_4 烷基或氰基取代的苯基, 或 R^3 为有 5-10 个
环原子的芳族 N-或 S-杂环基团, 或 R^3 为苯基- C_1-C_4 烷基;

X 为 -O-; 且

20 m 为 2 或 3。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中

Ar 为任选被一或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、 C_1-C_8 烷
基、氰基或硝基;

R^1 为氢或任选被选自下列的取代基取代的 C_1-C_8 烷基: 羟基、 C_1-C_8
25 烷氧基、酰氧基、卤素、羧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、-N(R^4) R^5 、-CON(R^6) R^7
或一个环上有 3-15 个原子的单价的环状有机基团;

R^2 为氢或 C_1-C_8 烷基且 R^3 为被苯基、苯氧基、酰氧基或萘基取代的 C_1-C_8 烷基, 或 R^3 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C_3-C_{10} 环烷基, 一个含有 5-11 个环原子且其中 1-4 个为杂原子的杂环基团, 苯基或萘基, 所述苯基、苯氧基或萘基任选被一或多个选自下列的取代基取代: 卤素、
5 氰基、羟基、酰基、硝基、 $-SO_2NH_2$ 、任选被 C_1-C_8 烷氧基取代的 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 $-SO_2-C_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、任选在氮原子上被 C_1-C_8 烷基取代的 C_1-C_8 酰氨基、 C_1-C_8 烷基氨基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基氨基-羰基、二(C_1-C_8 烷基)氨基、二(C_1-C_8 烷基)氨基羰基、二(C_1-C_8 烷基)氨基羰基-甲氧基,
10 或 R^2 及 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5-10 个环原子且其中 1、2 或 3 个为杂原子的杂环基团;

R^4 及 R^5 各自独立地为氢或 C_1-C_8 烷基, 或 R^4 为氢且 R^5 为羟基- C_1-C_8 烷基、酰基、 $-SO_2R^8$ 或 $-CON(R^6)R^7$, 或 R^4 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

15 R^6 及 R^7 各自独立地为氢或 C_1-C_8 烷基, 或 R^6 及 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

R^8 为 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基, 或任选被 C_1-C_8 烷基取代的苯基;

X 为 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)-$;

Y 为氧或硫;

20 m 为 1、2、3 或 4, 且

n、p 及 q 各自为 0 或 1, $n+p+q=1$ 或 2, $n+q=1$ 、 $p+q=1$, 且当 n 为 0 时, 那么 p 为 0。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中

Ar 为任选被一或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、 C_1-C_8 烷基、
25 基、氰基或硝基;

R^1 为氢或任选被选自下列的取代基取代的 C_1-C_8 烷基: 羟基、 C_1-C_8 烷氧基、酰氧基、卤素、羧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-CON(R^6)R^7$ 或环上有 3-15 个原子的单价的环状有机基团;

R^2 为氢或 C_1-C_8 烷基且 R^3 为被苯基、苯氧基、酰氧基或萘基取代的 C_1-C_8 烷基, 或 R^3 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C_3-C_{10} 环烷基, 一个含有 5-11 个环原子且其中 1-4 个为杂原子的杂环基团, 苯基或萘基, 所述苯基、苯氧基或萘基任选被一或多个选自下列的取代基取代: 卤素、
5 氰基、羟基、酰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷基硫基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、酰氨基、 C_1-C_8 烷基氨基、二(C_1-C_8 烷基)氨基或二(C_1-C_8 烷基)氨基羰基甲氧基,

或 R^2 及 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5-10 个环原子且其中 1、2 或 3 个为杂原子的杂环基团;

10 R^4 及 R^5 各自独立地为氢或 C_1-C_8 烷基, 或 R^4 为氢且 R^5 为羟基- C_1-C_8 烷基、酰基、 $-SO_2R^8$ 或 $-CON(R^6)R^7$, 或 R^4 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

R^6 及 R^7 各自独立地为氢或 C_1-C_8 烷基, 或 R^6 及 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

15 R^8 为 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基, 或任选被 C_1-C_8 烷基取代的苯基;
 X 为 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)$;

Y 为氧或硫;

m 为 1、2、3 或 4; 且

n 、 p 及 q 各自为 0 或 1, $n+p+q=1$ 或 2, $n+q=1$, $p+q=1$, 且当
20 n 为 0 时, 那么 p 为 0。

11. 在任一实施例中所描述的权利要求 1 的化合物。

12. 任一如上权利要求中的化合物, 与另一药物的组合, 所述药物为抗炎药物、支气管扩张药或抗组胺剂。

13. 任一如上权利要求中的化合物, 用作药物。

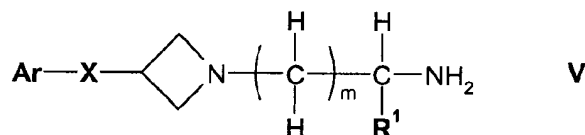
25 14. 药物组合物, 该组合物含有权利要求 1-12 中任一项的化合物作为其活性成分。

15. 权利要求 1-12 中任一项的化合物在制备用于治疗由 CCR-3 介导的疾病的药物中的用途。

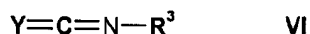
16. 权利要求 15 的用途, 其中所述疾病为炎症或过敏, 特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病。

17. 制备权利要求 1 中所述的式 I 化合物的方法, 该方法包括

- (i) (A) 为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、 p 为 1、 q 为 0 且 R^2 为氢, 使式 V 化合物

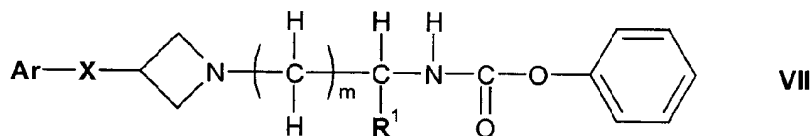


其中 Ar、X、 m 及 R^1 如上文中所定义,
与式 VI 化合物反应



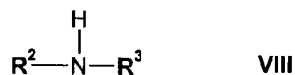
- 10 其中 Y 及 R^3 如上文中所定义, 条件为: 当 R^1 含有一个活性官能团时, 它可以为被保护形式, 且当产物中的 R^1 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团;

(B) 为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、 p 为 1、 q 为 0 且 R^2 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基, 使式 VII 化合物



15

其中 Ar、X、 m 及 R^1 如上文中所定义,
与式 VIII 化合物反应



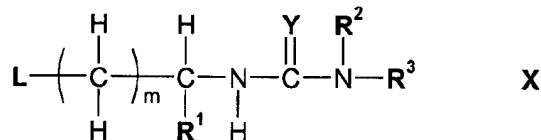
- 20 其中 R^2 及 R^3 如上文中所定义, 或且当产物中的 R^1 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团;

(C) 为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、 p 为 1、 q 为 0 且 R^2 及 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环基团,

使式 IX 化合物



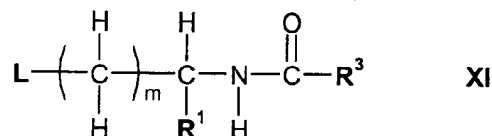
其中 Ar 及 X 如上文中所定义, 与式 X 化合物反应



其中 m、R¹ 及 Y 如上文中所定义, R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5-10 个环原子且其中 1、2 或 3 个为杂原子的杂环基团, 且 L 为卤素, 优选溴;

(D)为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 0、q 为 0 且 Y 为氧,

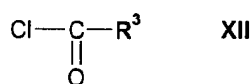
使式 IX 化合物, 其中 Ar 及 X 如上文中所定义, 与式 XI 化合物反应



其中 L、m、R¹ 及 R³ 如上文中所定义;

(E)为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 0、q 为 0 且 Y 为氧,

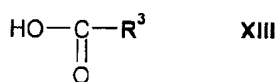
使式 V 化合物, 其中 Ar、X、m 及 R¹ 如上文中所定义, 与式 XII 化合物反应



其中 R³ 如上文中所定义, 且当产物中的 R¹ 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团;

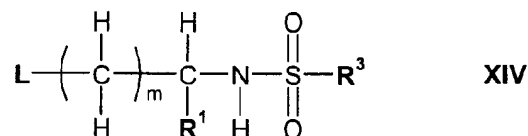
(F)为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 0、q 为 0、R² 为氢及 Y 为氧,

使式 V 化合物, 其中 Ar、X、m 及 R¹ 如上文中所定义, 与式 XIII 化合物反应



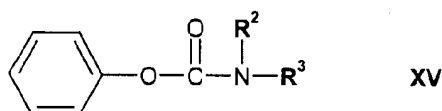
其中 R^3 如上文中所定义, 且当产物中的 R^1 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团;

(G)为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 0、 p 为 0 且 q 为 1, 使式 IX 化合物, 其中 Ar 及 X 如上文中所定义, 以氢卤酸盐形式, 与式 XIV 化合物反
5 应



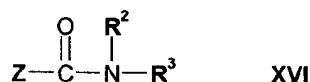
其中 L、 m 、 R^1 及 R^3 如上文中所定义;

(H)为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、 p 为 1、 q 为 0 且 Y 为氧, 使式 V 化合物, 其中 Ar、X、 m 及 R^1 如上文中所定义, 与式 XV 化合物反
10 应



其中 R^2 及 R^3 如上文中所定义; 或

(I)为了制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、 p 为 0、 q 为 0、Y 为氧且 R^2 为 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 使式 V 化合物, 其中 Ar、X、 m 及 R^1 如上文中所定义, 与式 XVI 化合物反应
15



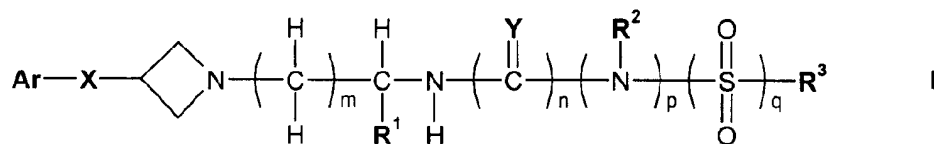
其中 R^2 为 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基、 R^3 如上文中所定义及 Z 为卤素, 条件为: 当 R^1 含有一个活性官能团时, 它可以为被保护形式, 且当产物中的 R^1 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团; 及

20 (ii) 回收游离形式或盐形式的产物。

作为 CCR-3 受体拮抗剂的氮杂环丁烷衍生物

5 本发明涉及有机化合物、它们的制备方法及其作为药物的用途。

一方面，本发明提供游离形式或盐形式的式 I 化合物



其中，

Ar 为苯基，任选被一或多个选自下列的取代基取代：卤素、C₁-C₈ 烷基、氰基或硝基；

R¹ 为氢或任选被选自下列的取代基取代的 C₁-C₈ 烷基：羟基、C₁-C₈ 烷氧基、酰氧基、卤素、羧基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷ 或有 3-15 个环原子的单价的环状有机基团；

R² 为氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₁₀ 环烷基且 R³ 为被苯基、苯氧基、酰氧基或萘基取代的 C₁-C₈ 烷基，或 R³ 为 C₃-C₁₀ 环烷基(任选含有与其稠合的苯并基团)，有 5-11 个环原子(其中 1-4 个为杂原子)的杂环基团、苯基或萘基，所述苯基、苯氧基或萘基任选被一或多个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、羟基、酰基、硝基、-SO₂NH₂、任选被 C₁-C₈ 烷氧基取代的 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 卤代烷氧基、C₁-C₈ 烷硫基、-SO₂-C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、在氮原子任选 C₁-C₈ 烷基取代的 C₁-C₈ 酰氨基、C₁-C₈ 烷基氨基、氨基羰基、C₁-C₈ 烷基氨基-羰基、二(C₁-C₈ 烷基)氨基、二(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基、二(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基-甲氧基，

或 R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5-10 个环原子、其中有 1、2 或 3 个为杂原子的杂环基团；

R⁴ 及 R⁵ 各自独立地为氢或 C₁-C₈ 烷基，或 R⁴ 为氢且 R⁵ 为羟基-C₁-C₈ 烷基、酰基、-SO₂R⁸ 或 -CON(R⁶)R⁷，或 R⁴ 及 R⁵ 与它们所连接的氮原子

一起形成一个5元或6元的杂环基团;

R^6 及 R^7 各自独立地为氢或 C_1-C_8 烷基,或 R^6 及 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成一个5元或6元的杂环基团;

R^8 为 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基,或任选被 C_1-C_8 烷基取代的苯基;

5 X 为 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)-$;

Y 为氧或硫;

m 为1、2、3或4;且

n 、 p 及 q 各自为0或1, $n+p+q=1$ 或2, $n+q=1$, $p+q=1$ 且当 n 为0时,那么 p 为0。

10 说明书中所用术语含义如下:

在此所用“ C_1-C_8 烷基”指直链或支链的 C_1-C_8 烷基,可以是例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、直链或支链的戊基、直链或支链的己基、直链或支链的庚基,或直链或支链的辛基。优选的 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基。

15 在此所用“ C_3-C_{10} 环烷基”可以是例如环丙基、环丁基、环戊基、甲基环戊基、环己基、甲基环己基、二甲基环己基、环庚基、二环庚基、环辛基、二环辛基、二环壬基、三环壬基或三环癸基。

在此所用“ C_1-C_8 烷氧基”指直链或支链的 C_1-C_8 烷氧基,可以是例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、直链或支链的戊氧基、直链或支链的己氧基、直链或支链的庚氧基,或直链或支链的辛氧基。优选的 C_1-C_8 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基。

在此所用“ C_1-C_8 卤代烷基”指上文中所定义的 C_1-C_8 烷基被一或多个卤素原子取代,优选1、2或3个卤素原子。

在此所用“ C_1-C_8 卤代烷氧基”指上文中所定义的 C_1-C_8 烷氧基被一或多个卤素原子取代,优选1、2或3个卤素原子。

在此所用“氨基羰基”指通过氮原子连接到羰基的氨基。

在此所用“ C_1-C_8 烷基氨基”及“二(C_1-C_8 烷基)氨基”指分别被上文中所定义的一或两个相同或不同的 C_1-C_8 烷基取代的氨基。优选的 C_1-C_8

烷基氨基及二(C₁-C₈ 烷基)氨基分别为 C₁-C₄ 烷基氨基及二(C₁-C₄ 烷基)氨基。

在此所用“C₁-C₈ 烷基氨基羰基”及“二(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基”指上文中所定义的氨基羰基分别在氮原子上被一或两个上文中所定义的相同或不同的 C₁-C₈ 烷基取代。优选的 C₁-C₈ 烷基氨基羰基及二(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基分别为 C₁-C₄ 烷基氨基羰基及二(C₁-C₄ 烷基)氨基羰基。

在此所用“C₁-C₈ 烷硫基”指连接到-S-上的如上文中所定义的 C₁-C₈ 烷基。

在此所用“酰基”指烷基羰基，例如 C₁-C₈ 烷基羰基，其中 C₁-C₈ 烷基可以是在上文中提及的 C₁-C₈ 烷基，任选被一或多个卤素原子取代；环烷基羰基，例如 C₃-C₈ 环烷基羰基，其中 C₃-C₈ 环烷基可为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；环上有一或两个选自氮、氧及硫的杂原子的 5 元或 6 元的杂环基羰基，例如呋喃基羰基或吡啶基羰基；芳基羰基，例如 C₆-C₁₀-芳基羰基如苯甲酰基；或芳烷基羰基，例如 C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₄ 烷基羰基，例如苄基羰基或苯基乙基羰基。优选的酰基为 C₁-C₄ 烷基羰基。

在此所用“酰氧基”指烷基羰基氧基，例如 C₁-C₈ 烷基羰基氧基，其中 C₁-C₈ 烷基可为在上文中提及的 C₁-C₈ 烷基，任选被一或多个卤素原子取代；环烷基羰基氧基，例如 C₃-C₈ 环烷基羰基氧基，其中 C₃-C₈ 环烷基可为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；环上有一或两个选自氮、氧及硫的杂原子的 5 元或 6 元的杂环基羰基氧基，例如呋喃基羰基氧基或吡啶基羰基氧基；芳基羰基氧基，例如(C₆-C₁₀)-芳基羰基氧基例如苯甲酰氧基；或芳烷基羰基氧基，例如(C₆-C₁₀)-芳基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基，例如苄基羰基氧基或苯基乙基羰基氧基，或芳氧基烷基羰基氧基，例如，(C₆-C₁₀)-芳氧基-C₁-C₈ 烷基羰基氧基，以上任一项的芳基部分任选被至少一个选自下列的取代基取代：C₁-C₈ 烷氧基、卤素、C₁-C₈ 烷基羰基、氨基磺酰基、C₁-C₈ 烷基氨基磺酰基及二(C₁-C₈ 烷基)氨基磺酰基。优选的酰氧基为 C₁-C₄ 烷基羰基氧基、或苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基。

基, 其苯环任选被至少一个选自下列的取代基取代: C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基或氨基磺酰基。

在此所用“酰氨基”指被如上文中所定义的酰基取代的氨基。

在此所用“卤素”可为氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴。

- 5 在此所用“C₁-C₈ 烷氧基羰基”指通过氧原子与羰基连接的如上文中所定义的 C₁-C₈ 烷氧基。

在此所用“二-(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基甲氧基”指氨基羰基甲氧基, 该基团在氨基氮原子上被如上文中所定义的 C₁-C₈ 烷基双取代, 其中两个 C₁-C₈ 烷基可相同或不同。

- 10 “任选被取代”指所述基团可在一或多个位置上被任一或多个后面列举的基团取代。

在 Ar 中, 苯基可被例如 1、2 或 3 个、优选一或两个卤素原子(优选氟原子及氯原子)取代, 或被一或两个 C₁-C₈ 烷基、氰基或硝基取代, 或被 C₁-C₈ 烷基及一或两个卤素原子(优选氟或氯)取代。当有一个卤素取代基
15 时, 优选与基团 X 为对位。当有 2 或 3 个卤素取代基时, 优选一个与基团 X 为对位且其它取代基至少有一个为与对位的卤素取代基呈邻位。

当 R³ 为被取代的苯基时, 其例如可以被 1、2、3、4 或 5 个(优选 1、2 或 3 个)如上提及的取代基取代。R³ 可为例如, 被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、羟基、硝基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷
20 基羰基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、-CO-NH₂、二(C₁-C₄ 烷基)氨基羰基甲氧基, 任选被 C₁-C₄ 烷氧基取代的 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷基羰基、C₁-C₄-烷硫基、-SO₂-NH₂、-SO₂-C₁-C₄ 烷基、二(C₁-C₄ 烷基)氨基、C₁-C₄ 烷基氨基羰基或 C₁-C₄ 烷基-羰基氨基。当 R³ 为被取代的苯基时, 优选该苯基被一或多个选自下列的取代基取代: 氰基, 卤素, 任选被 C₁-C₄ 烷
25 氧基取代的 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷基羰基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 烷氧基羰基, -CO-NH₂, -SO₂-NH₂, -SO₂-C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷基-氨基羰基, 二(C₁-C₄ 烷基)氨基羰基-甲氧基或 C₁-C₄ 烷基-羰基氨基, 特别是氰基苯基, 更特别是间-氰基苯基; 及被双取代的苯基, 其中一个取代基为 C₁-C₄ 烷氧基或二

(C₁-C₄ 烷基)氨基羰基甲氧基, 优选与连接 R³ 与式 I 所示分子的其它部分的键呈邻位, 另一个取代基优选与 C₁-C₄ 烷氧基呈对位, 为 C₁-C₄ 烷氧基、卤素、氰基或 C₁-C₄ 烷基。

当 R³ 为被任选取代的苯氧基取代的 C₁-C₄ 烷基时, 苯氧基的取代基可为, 例如 1、2 或 3 个选自下列的取代基: 卤素、氰基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基或 C₁-C₈ 烷基羰基。

当 R³ 为杂环基团时, 该基团可以为例如, 含有 5-11 个环原子、其中有 1、2、3 或 4 个(优选一或两个)为选自氮、氧或硫的杂原子的基团, 例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基, 或 5-、6-或 7-元的与苯环稠合的杂环基, 环上优选有一或两个氧或氮环原子, 所述杂环基团可任选被选自下列的取代基取代: 卤素、任选被 C₁-C₄ 烷氧基取代的 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, -SO₂-C₁-C₈ 烷基, C₃-C₁₀ 环烷基, 苯基, 苯基-C₁-C₄ 烷基及 C₂-C₄-炔基。

当 R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基团时, 所述基团可以为例, 含有一个 5 元或 6 元环的基团, 环上有 1、2 或 3 个杂原子, 任选与苯环稠合, 例如哌啶基、哌嗪基、吗啉基或苯并哌啶基, 任选被一或多个选自下列的取代基取代: C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷基及卤素。

当 R¹ 为被任选取代的 C₁-C₈ 烷基时, 该基团优选为任选取代的 C₁-C₄ 烷基, 特别是 C₁-C₄ 烷基或被取代的甲基或乙基。当 R¹ 被环状有机基团取代时, 后者可以是碳环或杂环基团, 例如 C₃-C₁₅ 碳环基团或有一或多个(优选 1、2 或 3 个)选自氮、氧及硫的环杂原子的 5-元至 7-元的杂环基团。C₃-C₁₅ 碳环基团可以为, 例如有 3-8 个碳原子的环脂肪族基团, 优选 C₅-或 C₆ 环烷基, 例如环戊基、甲基环戊基或环己基。C₃-C₁₅ 碳环基团也可以为例如 C₆-C₁₅ 芳族基团, 例如未取代的或被选自下列基团的取代基取代的苯基: C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、卤素、氰基、-CON(R⁴)R⁵、-SO₂N(R⁴)R⁵ 或 C₁-C₈ 烷基磺酰氨基, 其中 R⁴ 及 R⁵ 如上文中所定义。杂环基团的环上可有一个氮、氧或硫原子, 或有两个氮原子, 或一个氧原子及一或两个氮原子,

或一个硫原子及一或两个氮原子。杂环基团优选杂环芳基，特别是5元或6元的杂环基，例如呋喃基、咪唑基、噻唑基或吡啶基。优选的实施方案中包括那些其中 R^1 为氢或被羟基或 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基的方案。

在此说明书中及如下的权利要求中，除非上下文需要，词汇“含有”
5 和“包括”指包括所述的整体或步骤或整体或步骤的组合，但不排除任一其它整体或步骤或整体或步骤的组合。

优选的化合物包括那些以游离形式或盐形式存在的式I化合物，其中Ar为被一或两个选自卤素及 C_1 - C_8 烷基的取代基取代的苯基；

R^1 为氢、任选被羟基或 C_1 - C_8 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基、酰氧基、被
10 苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基取代的 C_1 - C_8 烷基，其中的苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_4 烷基羰基氧基在苯环上可任选被至少一个选自下列的取代基取代： C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基羰基及氨基磺酰基，或被萘基取代的 C_1 - C_8 烷基；

R^2 为氢或 C_1 - C_8 烷基，且 R^3 为被苯基或苯氧基取代的 C_1 - C_8 烷基，或
15 被苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_8 烷基羰基氧基取代的 C_1 - C_8 烷基，其中的苯甲酰氧基或苯氧基- C_1 - C_8 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代： C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基羰基及氨基磺酰基，或被萘基取代的 C_1 - C_8 烷基；或 R^3 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C_3 - C_8 环烷基，一个含有5-11个环原子(其中一或两个为选自氮、氧或硫的杂原子)
20 的杂环基，或苯基、苄基或萘基，所述苯基、苯氧基及萘基任选被1、2或3个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基羰基、 C_1 - C_8 烷硫基、二(C_1 - C_8 烷基)氨基或 C_1 - C_8 烷基羰基氨基，

或 R^2 及 R^3 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环基团，该基团含有
25 一个任选与苯环稠合的N-杂环；

X为-O-、-C(=O)-或-CH₂-；

Y为氧或硫；且

m为1、2、3或4。

特别优选的化合物包括那些以游离或盐形式存在的化合物, 其中

Ar 为被一或两个选自卤素及 C₁-C₄ 烷基的取代基取代的苯基;

R¹ 为氢、任选被羟基或 C₁-C₄ 烷氧基取代的 C₁-C₄ 烷基、酰氧基、被
5 苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄ 烷基(其中的苯甲酰
氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取
代基取代: C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基)、或被萘基取代的
C₁-C₄ 烷基;

R² 为氢或 C₁-C₄ 烷基, 且 R³ 为被苯基或苯氧基取代的 C₁-C₄ 烷基, 或
被苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄ 烷基(其中的苯甲
10 酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的
取代基取代: C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基), 或被萘基取代
的 C₁-C₄ 烷基, 或 R³ 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C₅-C₈ 环烷基,
一个含有 5-11 个环原子(其中一或两个为选自氮、氧或硫的杂原子)的杂
环基, 或苯基、苄基或萘基, 所述苯基、苯氧基及萘基任选被 1、2 或 3
15 个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄
卤代烷氧基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基羰基、C₁-C₄-烷硫基、二(C₁-C₄ 烷基)
氨基或 C₁-C₄ 烷基羰基氨基,

或 R² 及 R³ 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环基团, 该基团含有
一个任选与苯环稠合的 N-杂环;

20 X 为 -O-、-C(=O)- 或 -CH₂-;

Y 为氧或硫; 且

m 为 1、2、3 或 4。

第二个方面, 本发明提供游离形式或盐形式的式 I 化合物, 其中

Ar 为任选被一或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₈ 烷
25 基、氰基或硝基;

R¹ 为氢或任选被选自下列的取代基取代的 C₁-C₈ 烷基: C₁-C₈ 烷氧基、
酰氧基、卤素、羧基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷ 或一个
环上有 3-15 个原子的单价的环状有机基团;

R^2 为氢或 C_1-C_8 烷基且 R^3 为被苯基、苯氧基、酰氧基或萘基取代的 C_1-C_8 烷基, 或 R^3 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C_3-C_{10} 环烷基, 一个含有 5-11 个环原子(其中 1-4 个为杂原子)的杂环基团, 苯基或萘基, 所述苯基、苯氧基或萘基任选被一或多个选自下列的取代基取代: 卤素、
5 氟基、羟基、酰基、硝基、 $-SO_2NH_2$ 、任选被 C_1-C_8 烷氧基取代的 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷基硫基、 $-SO_2-C_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、任选在氮原子上被 C_1-C_8 烷基取代的 C_1-C_8 酰氨基、 C_1-C_8 烷基氨基、氨基羰基、 C_1-C_8 烷基氨基-羰基、二(C_1-C_8 烷基)氨基、二(C_1-C_8 烷基)氨基羰基、二(C_1-C_8 烷基)氨基羰基甲氧基,

10 或 R^2 及 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5-10 个环原子(其中 1、2 或 3 个为杂原子)的杂环基团;

R^4 及 R^5 各自独立地为氢或 C_1-C_8 烷基, 或 R^4 为氢且 R^5 为羟基- C_1-C_8 烷基、酰基、 $-SO_2R^8$ 或 $-CON(R^6)R^7$, 或 R^4 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

15 R^6 及 R^7 各自独立地为氢或 C_1-C_8 烷基,

或 R^6 及 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

R^8 为 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤代烷基, 或任选被 C_1-C_8 烷基取代的苯基;

X 为 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)-$;

20 Y 为氧或硫;

m 为 1、2、3 或 4, 且

n、p 及 q 各自为 0 或 1, $n+p+q=1$ 或 2, $n+q=1$ 、 $p+q=1$, 且当 n 为 0 时, 那么 p 为 0。

优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物包括这样的化合物, 其中

25 Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基;

R^1 为氢、被羟基或 C_1-C_4 烷氧基取代的 C_1-C_4 烷基、酰氧基、被苯甲酰氧基或苯氧基- C_1-C_4 烷基羰基氧基取代的 C_1-C_4 烷基(其中的苯甲酰氧基或苯氧基- C_1-C_4 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基

取代: C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基), 或被萘基取代的 C₁-C₄ 烷基;

R² 为氢或 C₁-C₄ 烷基, 且 R³ 为被苯基或苯氧基取代的 C₁-C₄ 烷基, 或被苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄ 烷基(其中的苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代: C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基), 或被萘基取代的 C₁-C₄ 烷基, 或 R³ 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C₅-C₈ 环烷基, 一个含有 5-11 个环原子(其中一或两个为选自氮、氧或硫的杂原子)的杂环基团, 或苯基、苄基或萘基, 所述苯基、苯氧基及萘基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基羰基、C₁-C₄-烷硫基、二(C₁-C₄ 烷基)氨基或 C₁-C₄ 烷基羰基氨基,

或 R² 和 R³ 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环基团, 该基团含有一个任选与苯环稠合的 N-杂环;

X 为 -O-、-C(=O)-或 -CH₂-;

Y 为氧; 且

m 为 2、3 或 4。

在第三个方面, 本发明提供游离形式或盐形式的式 I 化合物, 其中

Ar 为任选被一或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₈ 烷基、氰基或硝基;

R¹ 为氢或任选被选自下列的取代基取代的 C₁-C₈ 烷基: 羟基、C₁-C₈ 烷氧基、酰氧基、卤素、羧基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷ 或环上有 3-15 个原子的单价的环状有机基团;

R² 为氢或 C₁-C₈ 烷基且 R³ 为被苯基、苯氧基、酰氧基或萘基取代的 C₁-C₈ 烷基, 或 R³ 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C₃-C₁₀ 环烷基, 一个含有 5-11 个环原子(其中 1-4 个为杂原子)的杂环基团, 苯基或萘基, 所述苯基、苯氧基或萘基任选被一或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、酰基、硝基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、

C₁-C₈ 卤代烷氧基、C₁-C₈ 烷硫基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、酰氨基、C₁-C₈ 烷基氨基、二(C₁-C₈ 烷基)氨基或二(C₁-C₈ 烷基)氨基羰基甲氧基,

或 R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5 - 10 个环原子(其中 1、2 或 3 个为杂原子)的杂环基团;

- 5 R⁴ 及 R⁵ 各自独立地为氢或 C₁-C₈ 烷基, 或 R⁴ 为氢且 R⁵ 为羟基-C₁-C₈ 烷基、酰基、-SO₂R⁸ 或 -CON(R⁶)R⁷, 或 R⁴ 及 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

R⁶ 及 R⁷ 各自独立地为氢或 C₁-C₈ 烷基, 或 R⁶ 及 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成一个 5 元或 6 元的杂环基团;

- 10 R⁸ 为 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤代烷基, 或任选被 C₁-C₈ 烷基取代的苯基;
X 为 -C(=O)-、-O-、-CH₂- 或 CH(OH);

Y 为氧或硫;

m 为 1、2、3 或 4; 且

- 15 n、p 及 q 各自为 0 或 1, n + p + q = 1 或 2, n + q = 1, p + q = 1, 且当
n 为 0 时, 那么 p 为 0。

优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物包括这样的化合物, 其中

Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基;

- 20 R¹ 为氢、被羟基或 C₁-C₄ 烷氧基取代的 C₁-C₄ 烷基、被苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄ 烷基(其中的苯甲酰氧基或苯氧基
-C₁-C₄ 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代:
C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基)或被萘基取代的 C₁-C₄ 烷基;

- 25 R² 为氢或 C₁-C₄ 烷基, 且 R³ 为被苯基或苯氧基取代的 C₁-C₄ 烷基, 或
被苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄ 烷基(其中的苯甲
酰氧基或苯氧基-C₁-C₄ 烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的
取代基取代: C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基羰基及氨基磺酰基, 或被萘基取代
的 C₁-C₄ 烷基, 或 R³ 为任选含有一个与其稠合的苯并基团的 C₅-C₈ 环烷基,
一个含有 5 - 11 个环原子(其中一或两个为选自氮、氧或硫的杂原子)的杂
环基团, 或苯基、苄基或萘基, 所述苯基、苯氧基及萘基任选被 1、2 或 3

个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基羰基、C₁-C₄-烷硫基、二(C₁-C₄烷基)氨基或 C₁-C₄烷基羰基氨基,

或 R² 及 R³ 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环基团, 该基团含有一个任选与苯环稠合的 N-杂环;

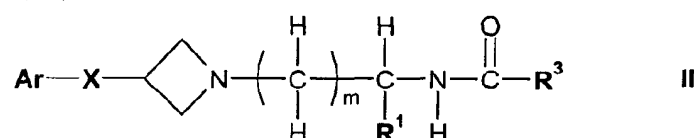
X 为 -O-、-C(=O)- 或 -CH₂-;

Y 为氧; 及

m 为 2、3 或 4。

特别优选的游离形式或盐形式的式 I 化合物包括:

(1) 式 II 化合物



其中

Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基, 所述取代基之一位于基团 X 的对位;

R¹ 为氢、被羟基或 C₁-C₄烷氧基取代的 C₁-C₄烷基、被苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄烷基(其中的苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代: C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基羰基及氨基磺酰基)或被萘基取代的 C₁-C₄烷基;

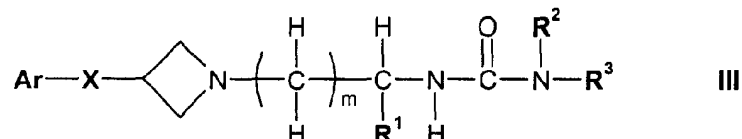
R³ 为被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、二(C₁-C₄烷基)氨基、C₁-C₄烷基羰基氨基或 C₁-C₄烷氧基, 或 R³ 为任选被氟取代的萘基, 或 R³ 为被苯氧基取代的 C₁-C₄烷基, 该苯氧基任选被一或两个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或 C₁-C₄烷基羰基, 或 R³ 为被苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄烷基羰基氧基取代的 C₁-C₄烷基(其中的苯甲酰氧基或苯氧基-C₁-C₄烷基羰基氧基在苯环上任选被至少一个选自下列的取代基取代: C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基羰基及氨基磺酰基), 或 R³ 为含有一个 5 元或 6 元杂环(其中一或两个环原子为选自氮、氧及硫

的杂原子)的任选与苯环稠合的杂环基团,该苯环任选被一或两个选自下列的取代基取代: 卤素、C₁-C₄烷氧基及 C₁-C₄烷基羰基;

X 为-O-; 且

m 为 2 或 3。

5 (2)式 III 化合物



其中

Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基,所述取代基之一位于基团 X 的对位;

10 R¹ 为氢、被羟基或 C₁-C₄烷氧基取代的 C₁-C₄烷基;

R² 为氢或 C₁-C₄烷基且 R³ 为 C₅-C₉环烷基,一个含有 5-11 个环原子(其中一或两个为氮或氧原子)的杂环基团,任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯基: 氟、氯、羟基、硝基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基羰基或 C₁-C₄烷氧基,在苯基上被一或两个选自卤素及 C₁-C₄烷基的取代基取代的
15 苯基-C₁-C₄烷基、被萘基取代的 C₁-C₄烷基,或含有一个与其稠合的苯并基团的 C₅-C₆环烷基,或 R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环基团,该杂环基团含有一个与任选被至多 2 个 C₁-C₄烷氧基取代的苯环稠合的 6 元 N-杂环;

X 为-O-或-C(=O)-; 且

20 m 为 2 或 3。

(3)式 III 化合物, 其中

Ar 为在基团 X 的对位被氯取代的苯基,并任选在基团 X 的间位被氯取代;

R¹ 为氢或被羟基、C₁-C₄烷氧基或 C₁-C₄酰氧基取代的 C₁-C₄烷基;

25 R² 为氢;

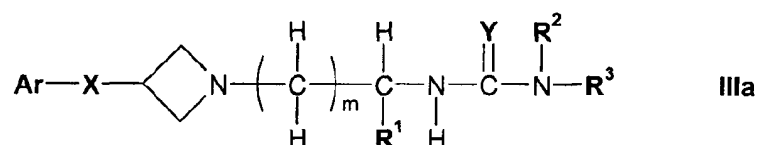
R³ 为一个有 5-11 个环原子(其中 1-4 个为选自氮、氧及硫的杂原子)

的杂环基团, 优选含有 5 个原子(其中 1-4 个为选自氮、氧及硫的杂原子)、
被一或两个选自下列的取代基取代的杂环基: C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基及
-SO₂-C₁-C₄ 烷基, 或 R³ 为任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯
基: 卤素、氰基、任选被 C₁-C₄ 烷氧基取代的 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、
5 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、(C₁-C₄ 烷基)氨基羰基、二(C₁-C₄ 烷基)
氨基羰基、氨基羰基、-SO₂NH₂、-SO₂-C₁-C₄ 烷基及在氮原子上任选被 C₁-C₄
烷基取代的 C₁-C₄-酰氨基;

X 为 -O-、-CH₂-或 -C(=O)-; 且

m 为 2。

10 (4)式 IIIa 化合物



其中

Ar 为苯基, 其任选在基团 X 的对位被氟或氯取代和/或任选在基团 X
的间位被氟、氯或被 C₁-C₄ 烷基取代;

15 R¹ 为氢或任选被羟基取代的 C₁-C₄ 烷基;

R² 为氢或 C₁-C₄ 烷基;

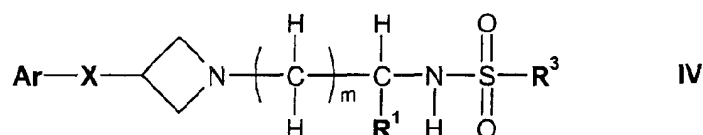
R³ 为 C₃-C₆ 环烷基, 或 R³ 为一个有 5-11 个环原子(其中 1-4 个为选
自氮、氧及硫的杂原子)的杂环基团, 优选含有 5 个原子(其中 1-4 个为选
自氮、氧及硫的杂原子)、被一或两个选自 C₁-C₄ 烷基及 C₃-C₆ 环烷基的取
20 代基取代的杂环, 或 R³ 为被 C₁-C₄ 烷氧基取代的苯基;

X 为 -O-、-CH₂-或 -C(=O)-;

Y 为 O 或 S; 且

m 为 1 或 2。

(5)式 IV 化合物



其中

Ar 为被一或两个选自氟及氯的取代基取代的苯基, 其中所述取代基之一在基团 X 的对位;

5 R^1 为氢或被羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

R^3 为任选被卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或氰基取代的苯基, 或 R^3 为有 5 - 10 个环原子的芳族 N-或 S-杂环基团, 或 R^3 为苯基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

X 为 -O-; 且

m 为 2 或 3。

10 式 I 所代表的化合物可以形成酸加成盐, 特别是药学上可接受的酸加成盐。式 I 化合物药学上可接受的酸加成盐包括无机酸盐, 例如氢卤酸盐例如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐或氢碘酸盐, 硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐; 及有机酸盐, 例如脂肪族单羧酸盐例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐及丁酸盐, 脂肪族羧酸盐例如乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐或苹果酸盐, 二羧酸盐例如马来酸盐或琥珀酸盐, 芳族羧酸盐例如苯甲酸盐、对氯苯甲酸盐、二苯基乙酸盐或三苯基乙酸盐, 芳族羧酸盐例如邻羟基苯甲酸盐、对羟基苯甲酸盐、1-羟基萘-2-甲酸盐或 3-羟基萘-2-甲酸盐, 及磺酸盐例如甲磺酸盐或苯磺酸盐。这些盐可以用已知的盐形成方法从式 I 化合物制备。

20 含有酸性基团例如羧基的式 I 化合物, 可以与碱、特别是药学上可接受的碱(例如本领域熟知的碱)形成盐; 适当的这样的盐包括金属盐, 特别是碱金属盐或碱土金属盐, 例如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐, 或与氨或药学上可接受的有机胺或杂环碱例如乙醇胺、苄基胺或吡啶形成的盐。这些盐可以用已知的盐形成方法从式 I 化合物制备。

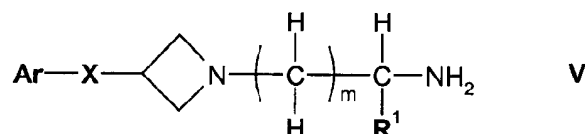
25 当 R^1 不为氢时, 式 I 中 R^1 所连接的碳原子不对称, 这种情况下化合物以单独的光学活性的异构体形式或其混合物形式存在, 例如外消旋或非

对映异构体混合物。本发明包含单独的光学活性的 R 及 S 异构体, 也包括其混合物, 例如外消旋的或非对映异构体混合物。

特别优选的本发明化合物为在下文实施例中描述的化合物。

本发明也提供制备式 I 化合物的方法, 其包括

- 5 (i) (A)制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 1、q 为 0 且 R² 为氢, 使式 V 化合物



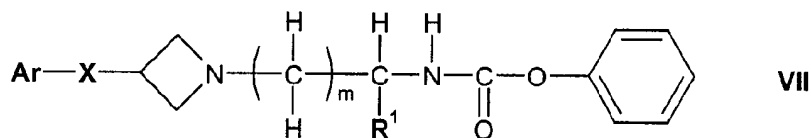
其中 Ar、X、m 及 R¹ 如上文中所定义,

与式 VI 化合物反应



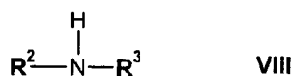
其中 Y 及 R³ 如上文中所定义, 条件为: 当 R¹ 含有一个活性官能团时, 它可以为被保护形式, 且当产物中的 R¹ 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团;

- 15 (B)制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 1、q 为 0 且 R² 为氢或 C₁-C₈ 烷基, 使式 VII 化合物



其中 Ar、X、m 及 R¹ 如上文中所定义,

与式 VIII 化合物反应



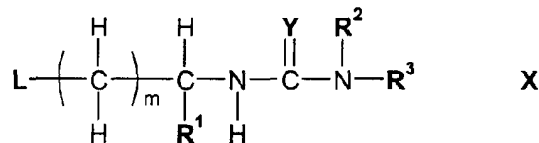
- 20 其中 R² 及 R³ 如上文中所定义, 或且当产物中的 R¹ 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团;

(C)制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 1、q 为 0 且 R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环基团,

使式 IX 化合物



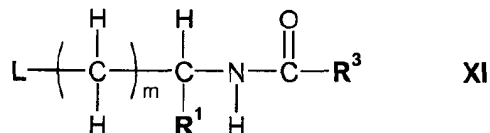
其中 Ar 及 X 如上文中所定义, 与式 X 化合物反应



其中 m、R¹ 及 Y 如上文中所定义, R² 及 R³ 与它们所连接的氮原子一起形成一个有 5-10 个环原子(其中 1、2 或 3 个为杂原子)的杂环基团, 且 L 为卤素, 优选溴;

(D)制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 0、q 为 0 且 Y 为氧,

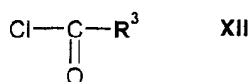
使式 IX 化合物(其中 Ar 及 X 如上文中所定义), 与式 XI 化合物反应



其中 L、m、R¹ 及 R³ 如上文中所定义;

(E)制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 0、q 为 0 且 Y 为氧,

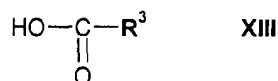
使式 V 化合物(其中 Ar、X、m 及 R¹ 如上文中所定义), 与式 XII 化合物反应



其中 R³ 如上文中所定义, 且当产物中的 R¹ 含有被保护的官能团时, 那么用氢置换该保护基团;

(F)制备式 I 化合物, 其中 n 为 1、p 为 0、q 为 0、R² 为氢及 Y 为氧,

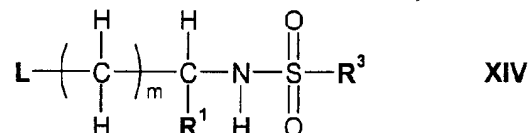
使式 V 化合物(其中 Ar、X、m 及 R¹ 如上文中所定义), 与式 XIII 化合物反应



其中 R³ 如上文中所定义, 且当产物中的 R¹ 含有被保护的官能团时,

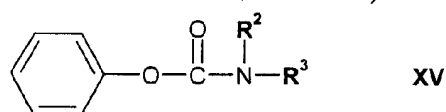
那么用氢置换该保护基团；

(G)制备式 I 化合物，其中 n 为 0、 p 为 0 且 q 为 1，使式 IX 化合物(其中 Ar 及 X 如上文中所定义，以氢卤酸盐形式)与式 XIV 化合物反应



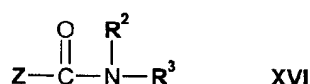
5 其中 L、 m 、 R^1 及 R^3 如上文中所定义；

(H)制备式 I 化合物，其中 n 为 1、 p 为 1、 q 为 0 且 Y 为氧，使式 V 化合物(其中 Ar、X、 m 及 R^1 如上文中所定义)与式 XV 化合物反应



其中 R^2 及 R^3 如上文中所定义；或

10 (I)制备式 I 化合物，其中 n 为 1、 p 为 0、 q 为 0、Y 为氧且 R^2 为 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基，使式 V 化合物(其中 Ar、X、 m 及 R^1 如上文中所定义)与式 XVI 化合物反应



15 其中 R^2 为 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基、 R^3 如上文中所定义及 Z 为卤素，条件为：当 R^1 含有一个活性官能团时，它可以为被保护形式，且当产物中的 R^1 含有被保护官能团时，那么用氢置换该保护基团；及

(ii) 回收游离形式或盐形式的产物。

20 方法变通方案(A)可以由已知的胺与异氰酸酯反应的方法或类似的方法来实现，例如在下文实施例中所描述的方法。反应最好在有机溶剂中进行，例如卤代烃如二氯甲烷(DCM)，或醚例如二氧杂环己烷。反应温度可以为例如从 0 至 100℃，最好是环境温度。

方法变通方案(B)可以由已知的氨基甲酸苯基酯与胺反应的方法或类似的方法来实现，例如在下文实施例中所描述的方法。反应最好在有机溶剂中进行，例如二甲基亚砷(DMSO)。反应温度可以为例如从 0 至 100℃，

最好是环境温度。

方法变通方案(C)可以由已知的杂环仲胺与卤代烷基脲反应的方法或类似的方法来实现，例如在下文实施例中所描述的方法。反应通常在叔胺存在的条件下，在式 IX 化合物盐酸盐和式 X 化合物之间进行。反应最好在有机溶剂中进行，例如卤代烃例如 DCM。反应温度可以为例如从 0 至 100℃，最好是环境温度。

方法变通方案(D)可以由已知的杂环仲胺与 N-(卤代烷基)酰胺反应的方法或类似的方法来实现，例如在下文实施例中所描述的方法。反应通常在叔胺存在的条件下，在式 IX 化合物盐酸盐和式 XI 化合物之间进行。反应最好在有机溶剂例如乙腈中进行。反应温度可以为例如从 0 至 100℃，最好是环境温度。

方法变通方案(E)可以由已知的胺与酰卤酸形成酰胺的反应的方法或类似的方法来实现。

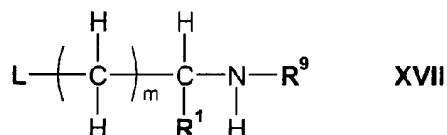
方法变通方案(F)可以由已知的形成酰胺的方法来实现，例如在叔胺及肽偶合试剂存在的条件下，反应最好在有机溶剂中进行，例如卤代烃例如 DCM。反应温度可以为例如从 0 至 40℃，最好是环境温度。

方法变通方案(G)可以由已知的杂环仲胺与 N-(卤代烷基)磺酰胺反应的方法或类似的方法来实现，例如在下文实施例中所描述的方法。反应通常在叔胺存在的条件下，最好在有机溶剂例如乙腈中进行。反应温度可以为例如从 0 至 100℃，最好是环境温度。

方法变通方案(H)可以由已知的胺与氨基甲酸苯基酯的反应的方法或类似的方法来实现，例如在下文实施例中所描述的方法。反应最好在有机溶剂例如二甲基亚砷(DMSO)中进行。反应温度可以为例如从 20 至 100℃，最好是环境温度。

方法变通方案(I)可以由已知的胺与卤代-甲酰胺形成酰胺的反应的方法或类似的方法来实现，例如在下文实施例中所描述的方法。反应温度可以为例如从 0 至 40℃，最好是环境温度。

式 V 化合物可以通过使式 IX 化合物与式 XVII 化合物反应来制备



其中 R^1 、 L 及 m 如上文中所定义，条件为：当 R^1 含有一个活性官能团例如羟基时，该活性基团可以为被保护的形式，例如以叔丁氧基形式被保护的羟基，且 R^9 为氢或胺保护基团，例如叔丁氧基羰基，且当 R^9 为保护基团时，产物中的 R^9 用氢置换，且当产物中的 R^1 含有被保护的官能团时，那么用氢置换该保护基团；当 R^9 为氢时，式 XVII 化合物与式 IX 化合物的盐之间的反应可以按 US 4559349 中描述的方法进行。当 R^9 为保护基团时，式 XVII 化合物及式 IX 化合物之间的反应可以按已知的方法进行，例如在叔有机碱、例如三乙基胺或 1,8-二氮杂-双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)存在的条件下，最好在惰性有机溶剂中，例如极性溶剂如二甲基甲酰胺，适宜的反应温度为从 0 至 40℃，优选环境温度。用氢置换保护基团 R^9 可以采用已知的方法来实现，例如，当 R^9 为叔丁氧基羰基时，用羧酸例如三氟乙酸处理。置换 R^1 中的保护基团可以采用已知的方法来实现，例如，当 R^1 含有以醚基形式被保护的羟基(例如叔丁氧基)时，用 HBr 在羧酸例如乙酸中处理；当 R^9 为保护基团时，此处理也用氢置换 R^9 。

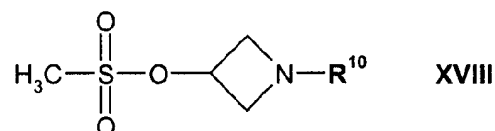
在此涉及的被保护的官能团或保护基团中，保护基团可以根据官能团的性质选择，例如在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Second Edition, 1991 中的描述，该文献也描述了适于用氢置换保护基团的方法。

式 VI 化合物可由商业获得或按已知的方法制备。

式 VII 化合物可以在碱例如叔胺存在的条件下，通过使式 V 化合物与氯代甲酸苯酯反应来制备，例如在下文实施例中描述的方法。

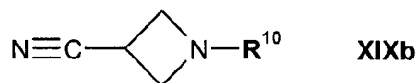
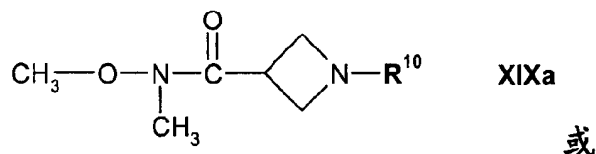
式 VIII 化合物可由商业获得或按已知的方法制备。

其中 X 为-O-的式 IX 化合物可以通过在氢化钠存在的条件下，使式 XVIII 化合物



与式 Ar-OH 化合物反应来制备, 其中 Ar 如上文中所定义且 R^{10} 为保护基团, 并用氢置换产物中的 R^{10} 。反应可以在惰性有机溶剂例如 DMF 中进行。适当的反应温度可以为从 20°C 至 150°C , 最好为 $50-70^\circ\text{C}$ 。用氢置换 R^{10} 可以按已知的方法进行, 例如当 R^{10} 为二苄基时, 使式 XVII 化合物与 $\text{Ar}^1\text{-OH}$ 的反应产物与氯代甲酸 1-氯代乙酯反应, 适当的反应温度为 $10-30^\circ\text{C}$, 最好于室温。

其中 X 为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 的式 IX 化合物, 可以通过使式 XIXa 化合物或式 XIXb 化合物



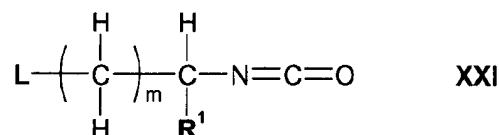
与式 XX 化合物反应来制备



其中 Ar 及 R^{10} 如上文中所定义, 且用氢置换产物中的 R^{10} 。式 XIXa/b 化合物与式 XX 化合物的反应可以在惰性有机溶剂中进行, 例如醚如 THF 和/或乙醚; 适当的反应温度可以为从 -10°C 至 10°C , 最好从 -5 至 5°C 。产物中的 R^{10} 用氢置换可以按在上文中描述的方法进行。

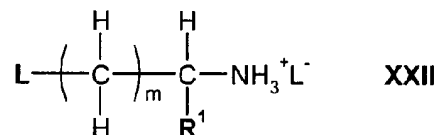
其中 X 为 $-\text{CH}_2-$ 的式 IX 化合物为新的化合物, 可以通过还原其中 X 为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 的式 IX 化合物来制备, 例如采用已知的还原方法。优选的方法包括还原成相应的醇类、转化为碘化物(iodine)然后还原。

式 X 化合物可以通过使式 XXI 化合物



与式 $\text{H}-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 化合物反应来制备, 其中 L 、 R^1 、 R^2 及 R^3 如式 X 中所定义, 例如在下文实施例中所描述的方法。

式 XI 化合物可以通过使式 XXII 化合物



5

与式 XIII 化合物反应来制备, 例如在下文实施例中所描述的方法。

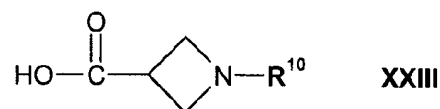
式 XII 化合物及式 XIII 化合物为已知化合物或可采用已知的方法制备。

式 XIV 化合物可以通过使式 XXII 化合物与式 $\text{R}^3\text{SO}_2\text{Cl}$ 化合物反应来制备, 例如在下文实施例中所描述的方法。

10

式 XV 、 XVI 、 XVII 、 XVIII 化合物为已知化合物或可采用已知的方法制备。

式 XIXa 化合物可以通过使式 XXIII 化合物



15

与 O,N -二甲基羟基胺盐酸盐反应来制备, 在肽偶合试剂例如二-咪唑-1-基-甲酮存在的条件下, 最好在惰性有机溶剂例如 THF 中, 适于在回流温度反应。

式 XIXb 、 XX 、 XXI 、 XXII 及 XXIII 化合物为已知化合物或可采用已知的方法制备。

20

游离形式的式 I 化合物可以以常规方法转化为盐形式的化合物, 且反之亦然。游离形式或盐形式的化合物可以以水合物或含有结晶溶剂的溶剂化物的形式获得。式 I 化合物可从反应混合物中回收并用常规的方法纯化。异构体, 例如对映异构体, 可以用常规的方法获得, 例如通过分级结晶或

从相应的不对称取代(例如光学活性)的原料进行不对称合成获得。

游离形式或药学上可接受的盐形式的式 I 化合物(在下文中可互换的称作本发明的化合物)为有用的药物。因此,本发明也提供用作药物的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 I 化合物。本发明的化合物作为 CCR-3 受体拮抗剂,可以抑制炎症细胞特别是嗜曙红细胞的渗透和活化,并抑制过敏反应。本发明化合物的抑制性质在如下测定试验中证明。

CCR-3 结合测定试验

在该测定中,测定本发明的化合物对人嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)与人 CCR-3 结合的影响。采用麦胚凝集素(WGA)和聚乙烯
10 toluidene (PVT)SPA 珠(可自 Amersham 获得),通过 WGA 和细胞表面的糖蛋白的糖残基之间的特异性反应,来捕获表达人 CCR-3 的重组细胞。
[¹²⁵I]-人嗜酸性粒细胞趋化因子(可自 Amersham 获得)可以特异性地与 CCR-3 受体结合使[¹²⁵I] 人嗜酸性粒细胞趋化因子密切临近 SPA 珠。该临近作用可以使[¹²⁵I]-人嗜酸性粒细胞趋化因子发射的 α -粒子激发所述珠产生
15 荧光团,从而产生光。而溶液中的游离的[¹²⁵I]-人嗜酸性粒细胞趋化因子没有与闪烁体密切临近,因此不会产生光。所以,可以将闪烁计数作为测定受试化合物抑制嗜酸性粒细胞趋化因子与 CCR-3 结合的指标。

制备测定缓冲液:将 5.96 克 HEPES 及 7.0 克氯化钠溶解于蒸馏水中,加入 1M CaCl₂(1ml)水溶液及 1M MgCl₂(5ml)水溶液。用 NaOH 将溶液的
20 pH 值调为 7.6,用蒸馏水将溶液的终体积调整为 1L。然后将 5 克牛血清白蛋白及 0.1 克叠氮化钠溶解于该溶液,得到的缓冲液于 4℃储存。在使用当天每 50 毫升缓冲液加入一片 Complete™蛋白酶抑制剂混合(cocktail)片(可自 Boehringer 获得)。

制备均化缓冲液:Tris-碱(2.42 克)溶解于蒸馏水,用盐酸将 pH 值调
25 为 7.6,用蒸馏水将溶液稀释至终体积为 1L。于 4℃存储所得缓冲液。在使用当天每 50 毫升缓冲液加入一片 Complete™蛋白酶抑制剂混合片(可自 Boehringer 获得)。

制备膜：采用不含酶的细胞解离缓冲液，将稳定表达 CCR3 的汇合生长的大鼠嗜碱性白血病细胞(RBL-2H3)从组织培养烧瓶中分离出来，重新悬浮于磷酸盐缓冲液中。将细胞离心分离(800 g, 5 分钟)，每克细胞采用 1 毫升均化缓冲液，将颗粒重新悬浮于冰冷的均化缓冲液中并在冰上孵育 30 分钟。细胞在玻璃白中杵 10 次并在冰上均化。离心分离(800 g, 5 分钟, 4℃)匀浆，进一步离心分离(48,000 g, 30 分钟, 4℃)上清液，并将沉淀重新溶解于含有 10%(v/v)甘油的均化缓冲液中。膜制备物的蛋白质含量根据 Bradford 方法(Anal. Biochem.(1976)72:248)测定，分份快速冷冻并存储于 -80℃。

测定实验在 Optiplate™ 微量培养板(得自 Canberra Packard)每孔 250 μl 终体积中进行。在选取的 Optiplate™ 孔中加入 50 μl 受试化合物于含有 5%DMSO 的测定缓冲液中的溶液(浓度从 0.01 nM 至 10 μM)。将 50 μl 含有 5%DMSO 的测定缓冲液加入其它选取的孔中以测定总结合。将处于含有 5%DMSO 的测定缓冲液中的 50 μl 100 nM 的人嗜酸性粒细胞趋化因子(得自 R&D System)加入其他选取的孔中以测定非特异结合。向所有的孔中，以 250 pM 浓度(以获得每孔 50 pM 的最终浓度)加入处于含有 5%DMSO 的测定缓冲液中的 50 μl [¹²⁵I]-人嗜酸性粒细胞趋化因子(得自 Amersham)、加入处于测定缓冲液中的 50 μl WGA-PVT SPA 珠(以获得每孔 1.0 毫克珠的最终浓度)和处于测定缓冲液中的浓度为 100 μg 的蛋白质的 100 μl 膜制备物(以获得每孔 10 μg 蛋白质的最终浓度)。然后培养板于室温孵育 4 小时。采用 TopSeal-S™ 密封胶带(得自 Canberra Packard)、按照生产商的说明密封培养板。采用 Canberra Packard TopCount™ 闪烁计数器计数所得闪烁，每孔计数 1 分钟。受试化合物抑制 50%活性的浓度(IC₅₀)用常规的方法从浓度-抑制曲线测定。

在如上测定试验中，如下实施例中的化合物的 IC₅₀ 值一般低于 1 μM。例如，实施例 16、26、37、45、83、88、99、122、134、190 及 195 中的化合物的 IC₅₀ 值分别为 0.103 μM、0.007 μM、0.018 μM、0.011 μM、0.005 μM、0.006 μM、0.007 μM、0.022 μM、0.012 μM、0.011 μM 及 0.002 μM。

相对于对 α -1 肾上腺素受体的结合抑制而言，大部分实施例化合物显示出对 CCR-3 结合抑制的选择性。某些化合物，例如实施例 190 化合物，也是组胺 H1 拮抗剂。本发明的化合物对 α -1 肾上腺素受体结合的抑制性质可通过如下试验测定：

5 切开雄性 Sprague-Dawley 大鼠(175-200 克)的脑皮质并用玻璃/特氟隆均化器将其在 10 体积冰冷的 0.32 M 蔗糖 (含有 1 mM 的二水合 MgCl_2 及 1mM K_2HPO_4)中均化。于 1000 x g 离心分离膜 15 分钟，丢弃沉淀并重复离心分离。合并上清液并于 18,000 x g 离心分离 15 分钟。沉淀在 10 体积水中渗透压冲击，并在冰上保持 30 分钟。于 39,000 x g 离心分离悬浮液 20
10 分钟，重新悬浮于含有 20 mM Tris 的 pH 值 7.4 的 Krebs-Henseleit 缓冲液中(1.17 mM 无水 MgSO_4 , 4.69 mM KCl , 0.7 mM 无水 K_2HPO_4 , 0.11 M NaCl , 11 mM D-葡萄糖及 25 mM NaHCO_3)并于 -20°C 保持 2 天。然后于 20 - 23°C 解冻膜，用 Krebs-Henseleit 缓冲液离心(于 18,000 x g, 15 分钟)洗涤三次，使其于 4°C 过夜并再洗涤三次。最终的沉淀用 125ml/100 膜相同的缓冲液悬浮于玻璃/特氟隆均化器中。取样测定蛋白质浓度(用 γ 球蛋白作为标准 根据 Bradford Assay 法进行测定)，剩余部分分份并存储于 -80°C 。

所得膜进行放射配体结合测定试验。测定试验以一式三份采用含有 [^{125}I]-HEAT(Amersham)(40 pM, K_d : 58.9 ± 18.7 pM)、未标记的受试化合物及膜(57.1 μg /毫升)的 96 孔培养板进行，得到 250 μl 最终体积(测定缓冲液含有 50 mM Tris-碱及 0.9%(w/v) NaCl , pH 7.4)。培养板于 37°C 孵育 60
20 分钟，然后在 Whatman™ GF/C 96 孔过滤板上快速真空过滤。然后采用 Brandel Cell 收集器(Gaithersburg, MD)，用 10ml 冰冷的测定缓冲液将每个培养板洗涤三次。培养板于 50°C 干燥 3 小时后，在每个孔中加入 40 μl 的 Microscint 20，培养板于室温进一步孵育 20 分钟，残余的放射性由
25 Packard TopCount NXT™ 闪烁计数器计数。

受试化合物储备液首先溶解于 100 %DMSO 中，并用测定缓冲液稀释至所需浓度，得到 1 %(v/v)DMSO。

受试化合物抑制 50%活性的浓度(IC_{50})用常规的方法从浓度-抑制曲线

测定。

因为本发明的化合物对 CCR-3 结合有抑制作用,所以它们可用于治疗由 CCR-3 介导的疾病,特别是炎性或过敏性疾病。根据本发明,所述治疗可以是对症性或预防性的。

5 因此,本发明的化合物可用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病,从而,例如,减轻组织损害、支气管高反应性、重塑或疾病恶化。本发明适用的炎性或阻塞性呼吸道疾病包括各种类型或病因的哮喘,包括内源性(非过敏性)哮喘及外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管
10 炎性哮喘、运动性哮喘、职业性哮喘及细菌或病毒感染导致的哮喘。治疗哮喘也应当理解为包括对各种宿主的治疗,例如年龄小于 4 或 5 岁、有哮喘症状并诊断为或可诊断为“哮喘婴儿(wheezy infant)”,一种引起医学界广泛关注且目前被认为是哮喘的初期或早期阶段的患者类型(为方便起见,这种特别的哮喘病称作“哮喘婴儿综合征”)。

哮喘的预防治疗效果表现在降低了症状发作的频率和严重性,例如急性哮喘或支气管痉挛的发作,改善肺功能或改善呼吸道高反应性。它可进一步表现在降低了对其他症状治疗的需要,即当哮喘发生时控制或终止症状发作的治疗,例如抗炎药(例如皮质类固醇)或支气管扩张药。这种对哮喘的预防效用在易于发生“morning dipping”的患者中表现特别明显。
15 “Morning dipping”被认为是一种哮喘综合征,占哮喘患者中的很大一部分并以哮喘发作为特征,例如在早上 4 至 6 点,即在远离一个任一先前施用的症状哮喘治疗通常的治疗时间点。

本发明适用的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病包括急性肺损伤(ALI)、急性/成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺、呼吸道或肺疾病(COPD, COAD 或 COLD),包括慢性支气管炎或与之关联的呼吸困难,肺气肿,以及其它药物治疗、特别是其它吸入药物治疗引起的呼吸道高反应性的恶化。
25 本发明也适用于治疗各种类型或病因的支气管炎,包括例如,急性、花生性的、卡他性的、格鲁布性的、慢性的或癆病样的支气管炎。本发明适用的另外的炎性或阻塞性呼吸道疾病包括各种类型或病因的尘肺症(通常是

职业性的肺炎性疾病,经常伴有呼吸道阻塞,包括慢性或急性的,并伴随着重复性吸入灰尘而发生),包括例如,铝尘肺、炭肺、石棉肺、石末肺、鸵鸟毛尘肺、铁尘肺、硅尘肺、烟尘肺及棉尘肺。

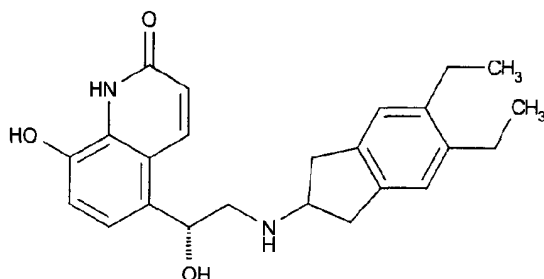
由于它们的抗炎症活性,特别是对嗜曙红细胞的活性有抑制作用,本
5 发明的化合物也可用于治疗与嗜曙红细胞有关的疾病,例如嗜曙红细胞过多,特别是与嗜曙红细胞有关的呼吸道疾病(例如包括肺组织的病态嗜曙红细胞渗透)包括超嗜曙红细胞过多从而影响呼吸道和/或肺以及,例如, Löffler's 综合征引起的或伴随的与嗜曙红细胞有关的呼吸道疾病,嗜曙红细胞肺炎,寄生的(特别是后生动物)感染(包括局部嗜曙红细胞过多),野马
10 肺曲霉病,结节性多动脉炎(包括 Churg-Strauss 综合征),嗜曙红细胞肉芽瘤及药物反应引起的影响呼吸道的嗜曙红细胞-有关的疾病。

本发明的化合物也可用于治疗炎性或过敏性皮肤疾病,例如牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、簇型斑秃症、红斑多态症、疱疹样皮炎、硬皮病、白癫风、超敏性脉管炎、风疹、大疱类天疮、红斑狼疮、天疱疮、获
15 得性大疱性表皮松懈症,及其它炎性或过敏性皮肤疾病。

本发明的化合物可也用来治疗其它疾病,特别是炎性疾病,例如,治疗眼病例如结膜炎、角膜结膜炎,及春天结膜炎,鼻病包括过敏性鼻炎,例如萎缩性、慢性或季节性鼻炎,炎性胃肠疾病例如肠炎如溃疡性结肠炎及局限性回肠炎,骨及关节疾病包括风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、僵硬
20 脊椎炎及全身硬化,及其它疾病例如动脉硬化、多发性硬化、糖尿病(I型)、重症肌无力、IgE 过多综合征及急性及慢性移植排斥反应,例如心脏、肾脏、肝脏、肺或骨髓移植后的排斥反应。

本发明的化合物对炎性疾病(例如炎性呼吸道疾病)的抑制效果,可以通过有呼吸道炎症或其它炎性疾病的动物模型来证明,例如小鼠或大鼠模型,
25 例如 Szarka 等在 J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57 中; Renzi 等在 Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939 中; Tsuyuki 等在 J. Clin Invest.(1995) 96:2924-2931 中;及 Cernadas 等在(1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8 中所描述。

本发明的化合物也可作为共治疗剂与其它药物一起使用，例如抗炎、
 支气管扩张或抗组胺药物，特别是用于治疗阻塞性或炎性呼吸道疾病，例
 如上文中提及的那些疾病，例如作为这些药物治疗活性的增强剂，或减少
 这些药物所需剂量或副作用的一种方法。本发明的化合物可以与其它药物
 5 混合成固定的药物组合物，或可先于、同时或后于其它药物单独给药。这
 样的抗炎药物包括类固醇，特别是糖-皮类固醇例如可灭喘(budesonide)、
 倍氯米松(beclomethasone)、氟替卡松(fluticasone)、环索奈德(ciclesonide)
 或莫美他松(mometasone)，LTB₄拮抗剂例如那些在US 5451700中描述的，
 LTD₄拮抗剂例如孟鲁司特(montelukast)及扎鲁司特(zafirlukast)，多巴
 10 胺受体激动剂例如卡麦角林(cabergoline)，瑞力(bromocriptine)，罗匹尼罗
 (ropinirole)及4-羟基-7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基]乙基]-氨基]
 乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其药学上可接受的盐(盐酸盐为
 Viozan[®]-AstraZeneca)，及PDE4抑制剂例如Ariflo[®](GlaxoSmith Kline)，
 Roflumilast (Byk Gulden)，V-11294A (Napp)，BAY19-8004 (Bayer)，
 15 SCH-351591 (Schering-Plough)，Arofylline (Almirall Prodesfarma)及
 PD189659 (Parke-Davis)。这样的支气管扩张药物包括抗胆碱能的或抗蕈毒
 碱(muscarinic)试剂，特别是异丙托溴铵，氧托溴铵及噻托溴铵，及β-2肾
 上腺素受体激动剂例如舒喘宁，特布他林，沙美特罗及，特别是，福莫特
 罗及其药学上可接受的盐，及PCT国际公布WO 00/75114的式I化合物
 20 (游离形式或盐形式或溶剂化物形式)，该文献在此引作参考，优选其实施例
 的化合物，特别是下式化合物



及其药学上可接受的盐。共治疗抗组胺药物物质包括盐酸西替利嗪，
 对乙酰氨基酚，延胡索酸氯马斯汀，异丙嗪，氯雷替定(loratidine)，地氯雷

替定(desloratidine), 二苯安明及盐酸非索非那定。本发明的化合物与类固醇、 β -2 激动剂、PDE4 抑制剂或 LTD4 拮抗剂的组合可以例如, 用于治疗 COPD 或特别是哮喘。本发明的化合物与抗胆碱能的或抗蕈毒碱剂、PDE4 抑制剂、多巴胺受体激动剂或 LTB4 拮抗剂的组合可以用于例如, 5 治疗哮喘或特别是 COPD。

本发明的化合物与抗炎药物的其它有用的组合是与其它趋化因子受体的拮抗剂组合, 例如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 及 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特别是 CCR-5 拮抗剂例如 Schering-Plough 拮抗剂 SC-351125, 10 SCH-55700 及 SCH-D, Takeda 拮抗剂例如氯化 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-铵 (TAK-770), 在 US 6166037 (特别是权利要求 18 及 19)、WO 00/66558(特别是权利要求 8)及 WO 00/66559(特别是权利要求 9) 中描述的 CCR-5 拮抗剂。

因此, 本发明也提供治疗由 CCR-3 引起的疾病的方法, 例如炎性或过敏性疾病, 特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病, 该方法包括将有效量的上文所述的式 I 化合物以游离的或其药学上可接受的盐形式施用于需要的宿主, 特别是人。在另一方面, 本发明提供上文所述的式 I 化合物的游离的或其药学上可接受的盐形式用于制备药物中的用途, 该药物用于治疗由 20 CCR-3 引起的疾病, 例如炎性或过敏性疾病, 特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病。

本发明的化合物可经任一适当的途径给药, 例如口服, 如以片剂或胶囊形式; 肠胃外给药, 例如静脉内注射; 吸入给药, 例如用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病; 经鼻给药, 例如用于治疗过敏性鼻炎; 皮肤局部给药, 25 例如用于治疗特应性皮炎; 或直肠给药, 例如用于治疗炎症性肠疾病。

在另一方面, 本发明也提供含有游离的或其药学上可接受的盐形式的式 I 化合物作为其活性成份的药物组合物, 该组合物任选含有药学上可接受的稀释剂或载体。该药物组合物可含有共治疗剂, 例如上文所述的抗炎、

支气管扩张或抗组胺药。这样的药物组合物可以采用本领域已知的常规稀释剂或赋形剂及技术制备。因此，口服药可包括片剂及胶囊。局部给药可采用如下形式：霜剂、膏剂、凝胶剂或透皮输送系统，例如贴剂。吸入的药物组合物可含有气溶胶或其它雾化制剂或干粉制剂。

- 5 当药物组合物含有气溶胶剂时，优选含有例如，氢氟烷烃(HFA)抛射剂例如 HFA134a 或 HFA227 或它们的混合物，并可含有一或多种本领域已知的共溶剂，例如乙醇(至多 20%重量份)，和/或一或多种表面活性剂例如油酸或山梨聚糖三油酸酯，和/或一或多种填充剂例如乳糖。当药物组合物含有干粉制剂时，优选含有，例如，含有至多 10 微米直径大小的式 I
- 10 化合物，任选含有所需颗粒大小的稀释剂或载体例如乳糖，以及保护产物不受潮湿作用而性能退化的化合物。当药物组合物含有雾化剂时，优选含有，例如溶解于或悬浮在含水溶媒中的式 I 化合物，共溶剂例如乙醇或丙二醇及稳定剂(可以是表面活性剂)。

- 15 本发明包括：(A)可吸入形式的本发明的化合物，例如气溶胶或其它可雾化药物组合物，或可吸入微粒形式，例如微粉化形式，(B)含有可吸入形式的本发明化合物的可吸入药物；(C)含有可吸入形式的本发明的化合物及吸入装置的药物产品；及(D)含有可吸入形式的本发明的化合物的吸入装置。

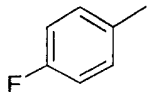
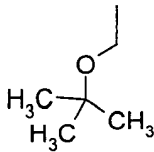
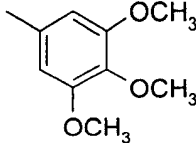
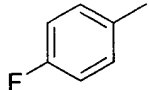
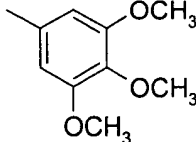
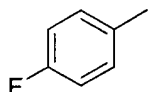
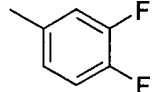
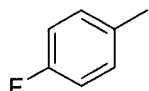
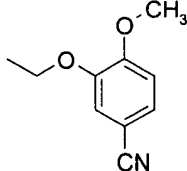
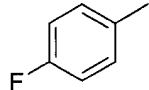
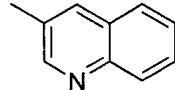
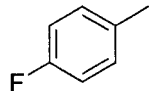
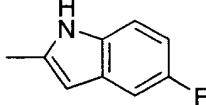
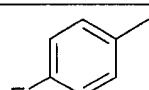
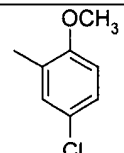
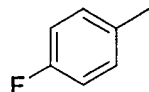
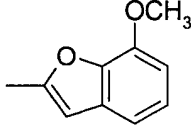
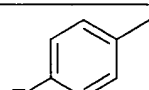
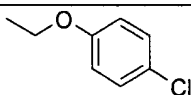
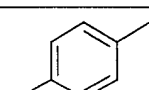
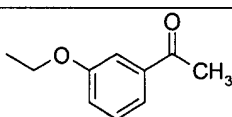
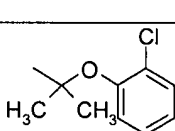
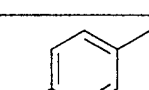
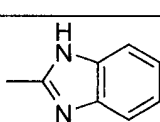
- 20 根据本发明，化合物的剂量当然应根据如下情况变化，例如，要治疗的特殊疾病、预期的效果及给药模式。总的来说，适当的吸入日剂量为 0.01-30 毫克/公斤，适当的口服日剂量为 0.01-100 毫克/公斤。

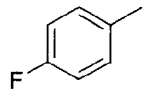
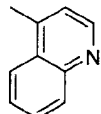
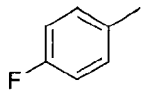
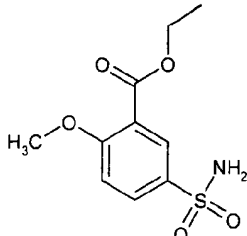
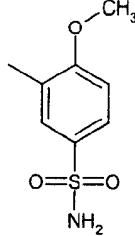
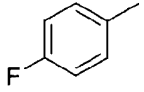
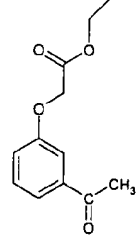
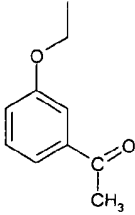
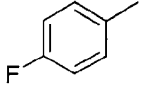
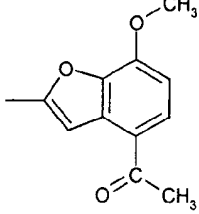
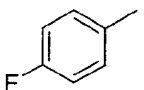
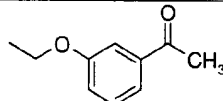
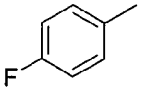
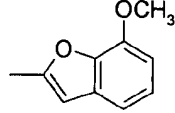
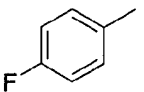
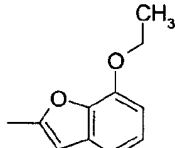
本发明通过下列实施例进一步举例说明。

实施例 1-19

- 25 式 II 化合物如表中所示，制备方法如下文中所描述。表中也给出了特征质谱数据。除实施例 7 中 X 为 C=O 外，其余实施例中 X 为 O；式 II 中 m 的值为 2。化合物都为游离形式。

实施	Ar	R ¹	R ³	MS
----	----	----------------	----------------	----

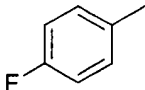
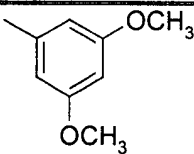
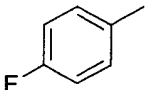
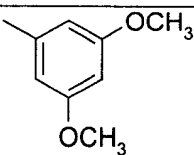
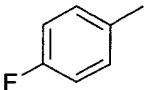
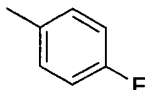
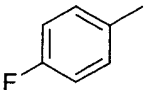
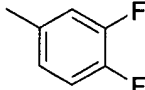
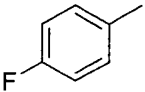
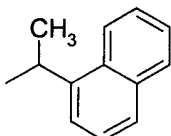
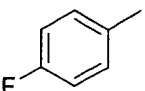
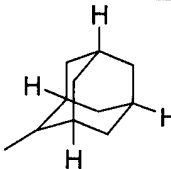
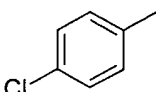
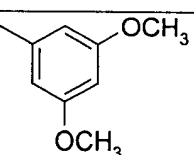
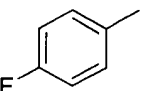
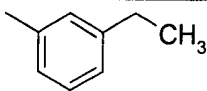
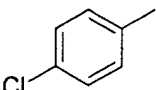
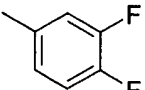
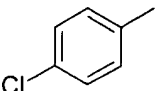
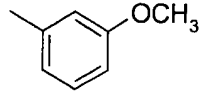
例				[M + H]
1				505.3
2				449.1
3				
4		H		414.1
5		H		380.1
6		H		386.1
7		H		405.0
8		H		399.1
9		H		393.1
10		H		401.1
11		H		421.1
12		H		369.1

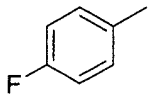
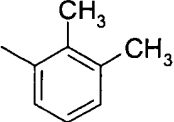
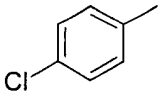
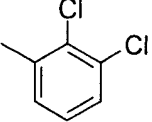
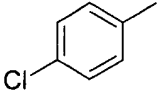
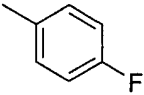
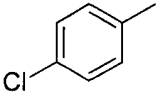
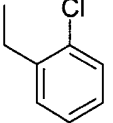
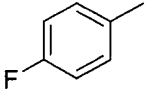
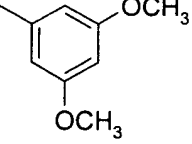
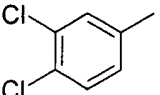
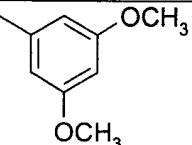
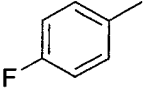
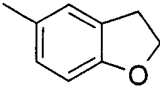
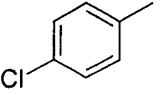
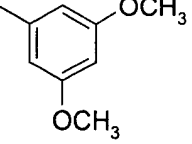
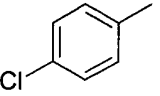
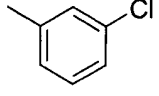
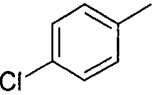
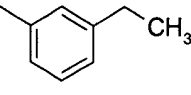
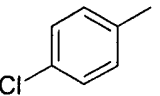
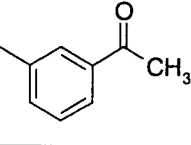
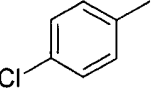
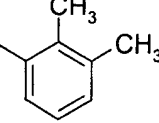
13		H		380.0
14				681.4
15				607.3
16		H		442.2
17				431.2
18				428.8
19		H		412.5 [M +]

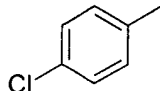
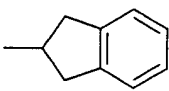
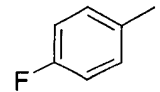
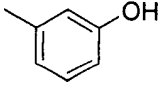
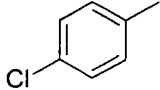
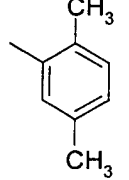
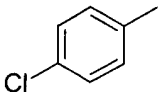
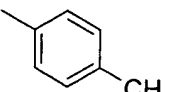
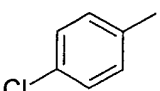
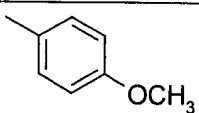
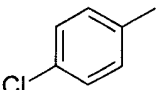
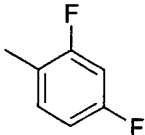
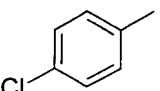
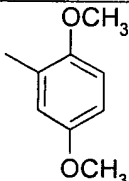
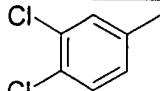
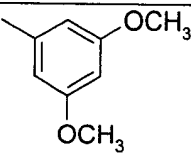
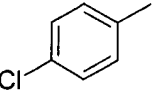
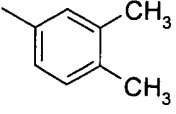
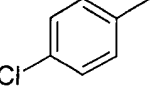
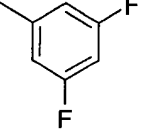
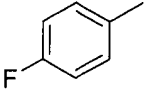
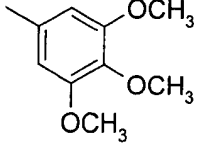
实施例 20-57

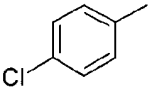
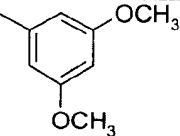
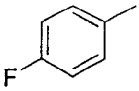
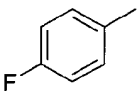
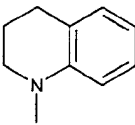
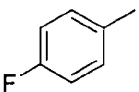
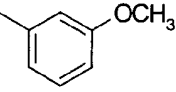
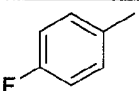
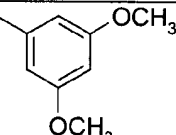
式 III 化合物如下表所示，制备方法如下文中所描述。表中也给出了特征质谱数据。除实施例 34、37 及 49 中 X 为 C=O 外，其余实施例中 X 为 O。除实施例 54 中 R² 为 CH₃ 和实施例 55 中 R² 及 R³ 与连接的氮原子一起形成 R³ 栏中所示的基团外，其余实施例中 R² 为氢。式 III 中 m 的值，在实施例 20-56 中为 2，在实施例 57 中为 3。实施例 24-25、27、29-33 及

36 为三氟乙酸盐形式；其它为游离形式。

实施例	Ar	R ¹	R ³	MS [M + H]
20		H		404.1
21		CH ₂ OH		434.1
22		H		362.1
23		H		380.1
24		H		422.1
25		H		402.2
26		CH ₂ OH		450.0
27		H		372.2
28		CH ₂ OH		426.2
29		CH ₂ OH		420.2

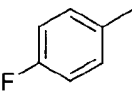
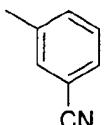
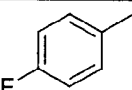
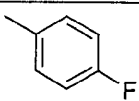
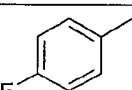
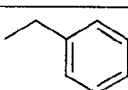
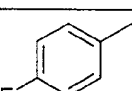
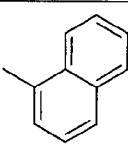
30		H		372.2
31		CH ₂ OH		458.2
32		CH ₂ OH		408.2
33		CH ₂ OH		438.2
34		CH ₂ OH		446.1
35		CH ₂ OH		484.0
36		H		386.1
37		CH ₂ OH		461.8
38		CH ₂ OH		423.6
39		CH ₂ OH		417.5
40		CH ₂ OH		431.7
41		CH ₂ OH		418.0

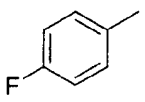
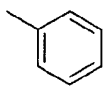
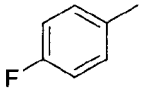
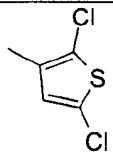
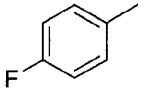
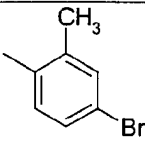
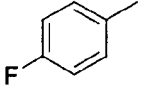
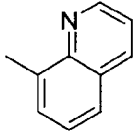
42		CH₂OH		429.9
43		H		360.1
44		CH₂OH		418.0
45		CH₂OH		403.6
46		CH₂OH		419.8
47		CH₂OH		425.5
48		CH₂OH		449.9
49		CH₂OH		495.6
50		CH₂OH		417.8
51		CH₂OH		425.7
52		CH₂OH		464.2

53		H		420.1
54		H		364.0
55		H		384.1
56		H		374.0
57		H		417.5

实施例 58-65

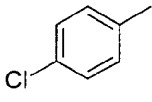
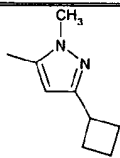
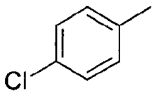
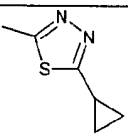
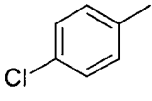
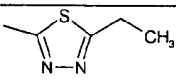
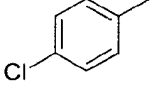
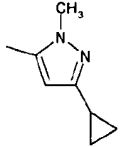
式 VI 化合物如下表所示，制备方法如下文中所描述。表中也给出了熔点及/或质谱特征数据。所有这些实施例的式 IV 中 m 的值为 2， R^1 为氢且 X 为 O。化合物都为游离形式。

实施例	Ar	R^3	MS [M + H]
58			390.0
59			383.0
60			379.0
61			415.1

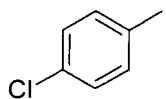
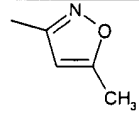
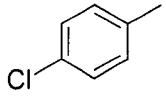
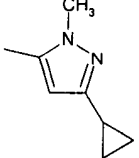
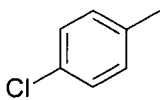
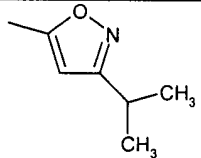
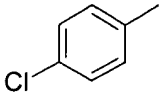
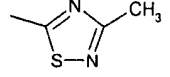
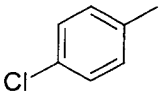
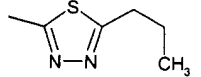
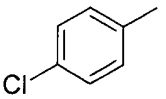
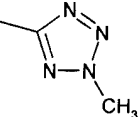
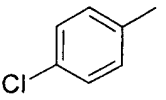
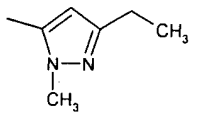
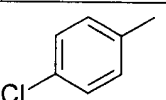
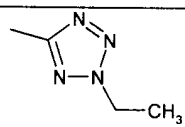
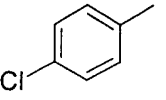
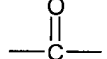
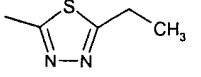
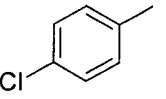
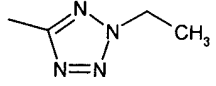
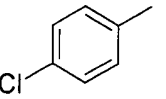
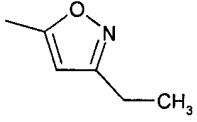
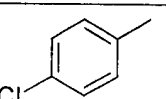
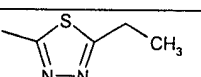
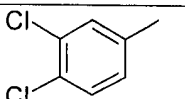
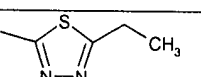
62			365.0
63			440.7
64			457.37
65			415.49

实施例 66-128

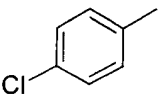
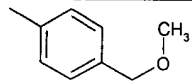
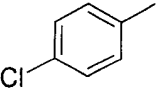
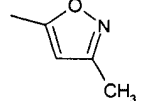
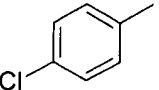
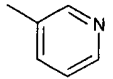
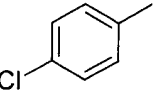
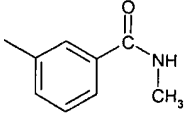
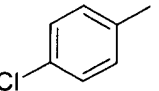
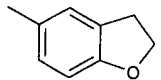
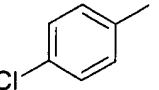
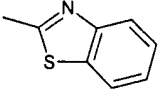
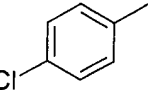
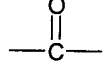
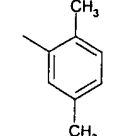
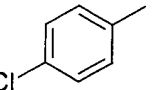
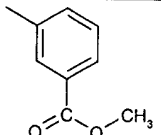
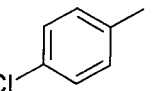
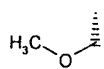
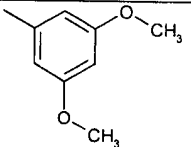
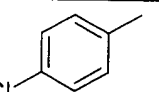
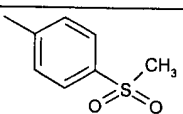
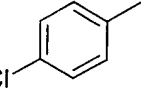
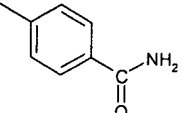
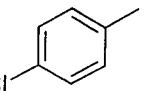
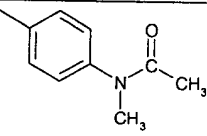
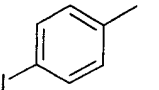
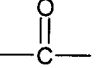
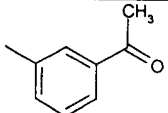
R^2 为氢且 m 为 2 的式 III 化合物如下表所示, 制备方法如下文中所描述。表中也给出了熔点及/或质谱特征数据。实施例 77 及 92 为三氟乙酸盐形式, 其它为游离形式。

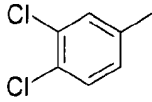
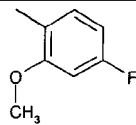
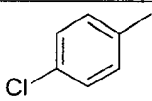
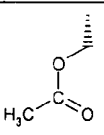
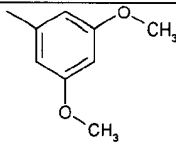
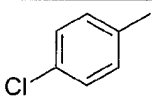
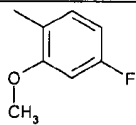
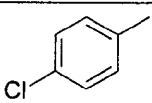
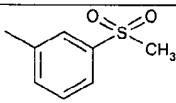
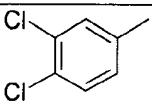
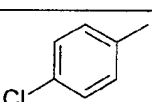
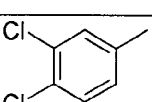
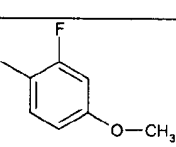
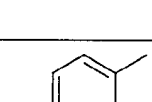
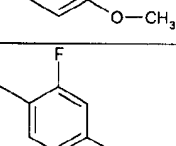
实施例	Ar	X	R^1	R^3	MS [M + H]
66		-O-			448.4
67		-O-			438.3
68		-O-	-H		396.2
69		-CH ₂ -			446.34

70		-CH ₂ -			421.3
71		-CH ₂ -			408.3
72		-CH ₂ -			407.3
73		-CH ₂ -			432.4
74		-CH ₂ -			424.3
75		-O-			448.3
76		-O-			423.3
77		-O-			440.3
78		-O-			436.4
79		-O-			450.4
80		-CH ₂ -			462.3
81		-O-			437.3

82		-O-			395.2
83		-O-			434.3
84		-O-			423.3
85		-O-			412.3
86		-O-			440.3
87		-O-			396.3
88		-O-			422.3
89		-O-			424.3
90					438.3
91		-O-			410.3
92		-O-			409.3
93		-O-			440.3
94		-O-			460.2

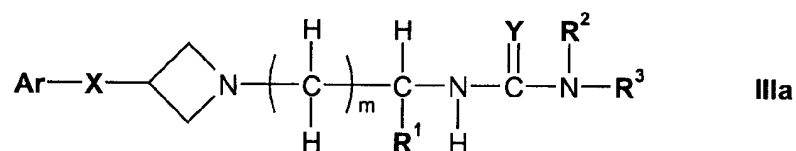
95		-O-			411.2
96		-O-			415.3
97		-O-			461.2
98		-O-			414.2
99		-O-			426.2
100		-O-			412.2
101		-O-			390.2
102		-O-			475.2
103		-O-			469.2
104		-O-			509.2
105		-CH2-			448.1
106		-O-			450.1
107		-O-			441.1

108		-O-			434.1
109		-O-			395.1
110		-O-			391.1
111		-O-			447.1
112		-O-			432.1
113		-O-			447.0
114					430.1
115		-O-			448.1
116		-O-			464.1
117		-O-			468.0
118		-O-			433.0
119		-O-			461.1
120					444.1

121		-O-			472.4
122		-O-			492.1
123		-O-			437.9
124		-O-			468.0
125		-O-			425.2
126		-O-			390.9
127		-O-			472.4
128		-O-			437.9

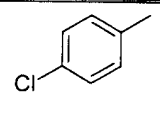
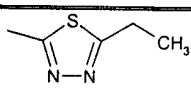
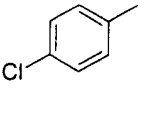
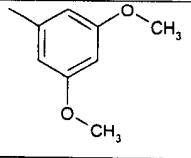
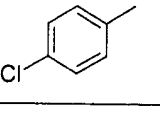
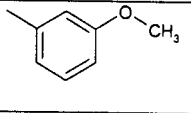
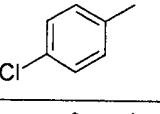
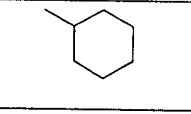
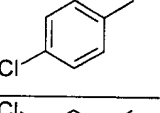
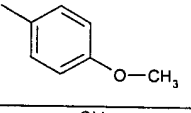
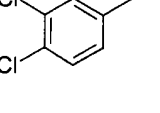
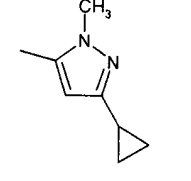
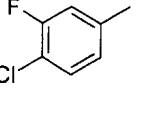
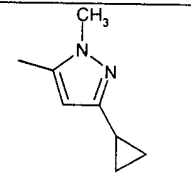
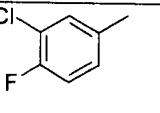
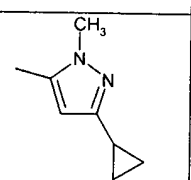
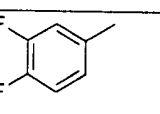
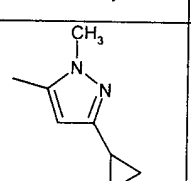
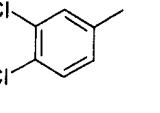
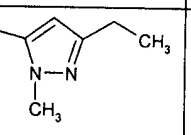
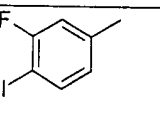
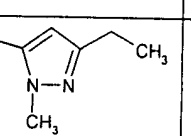
实施例 129-203

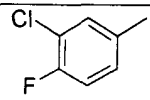
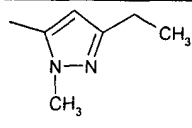
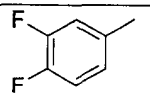
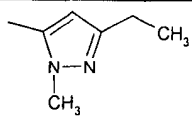
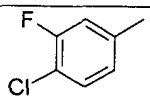
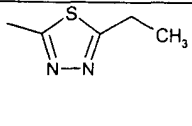
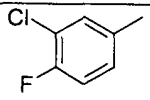
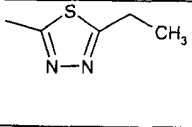
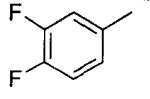
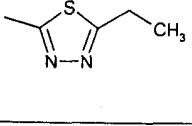
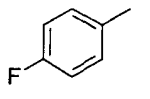
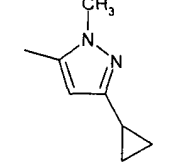
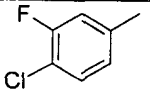
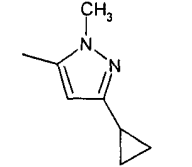
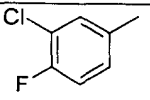
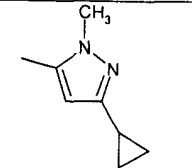
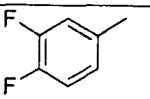
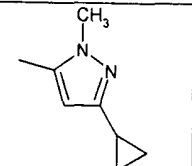
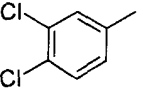
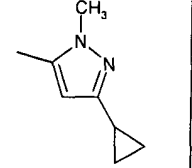
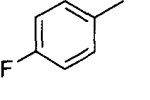
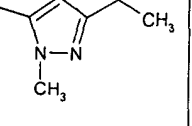
式 IIIa 化合物

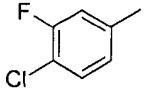
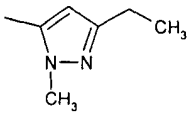
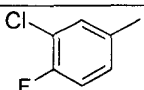
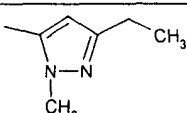
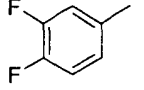
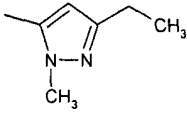
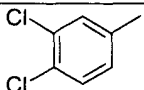
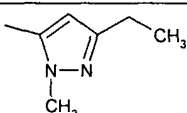
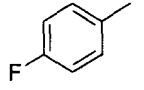
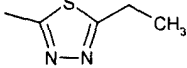
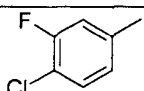
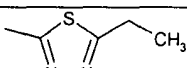
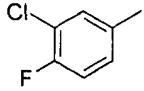
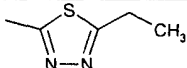
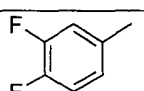
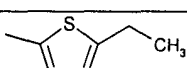
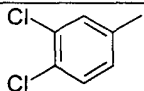
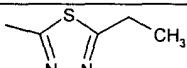
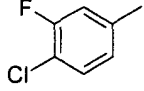
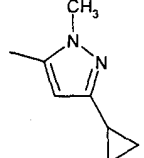
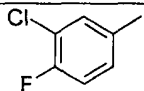
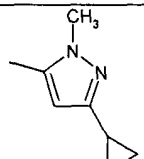


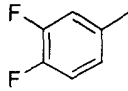
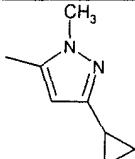
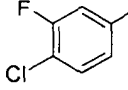
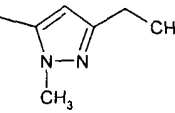
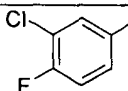
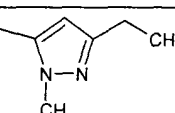
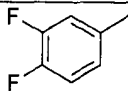
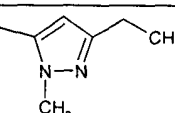
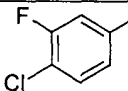
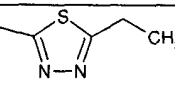
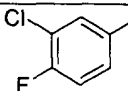
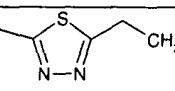
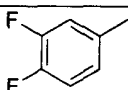
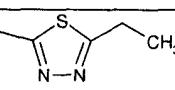
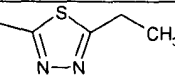
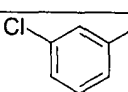
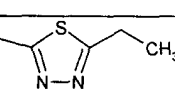
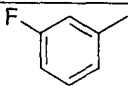
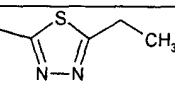
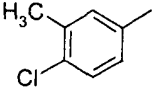
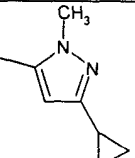
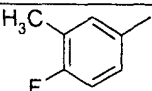
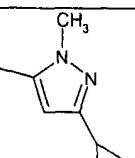
5 其中 m 为 2(实施例 129 除外, 其中的 m 为 1)如下表所示, 制备方法如下文中所描述。表中也给出了熔点及/或质谱特征数据。所有化合物为游离形式。

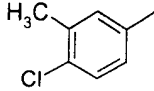
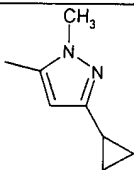
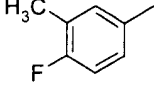
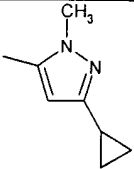
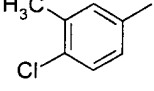
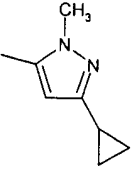
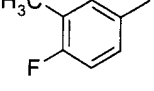
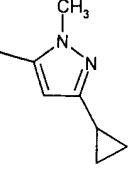
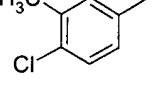
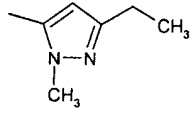
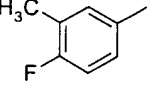
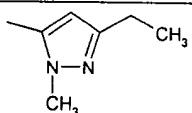
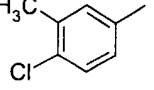
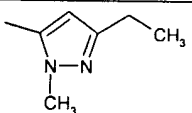
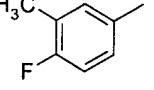
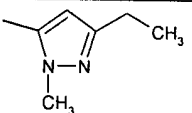
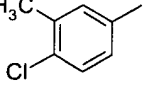
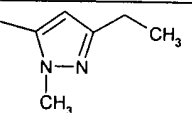
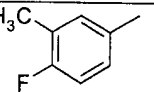
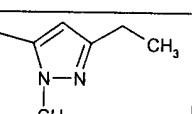
实施例	Ar	X	R ¹	Y	R ²	R ³	MS
-----	----	---	----------------	---	----------------	----------------	----

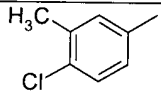
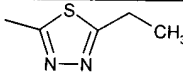
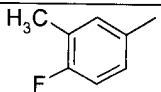
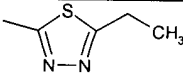
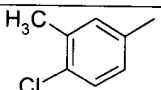
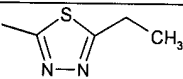
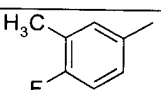
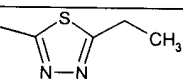
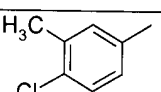
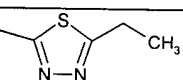
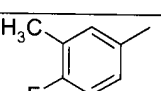
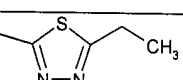
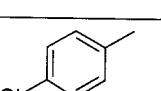
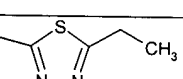
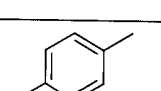
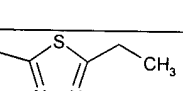
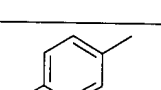
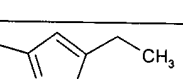
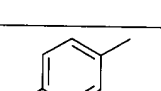
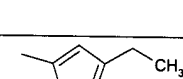
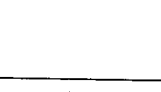
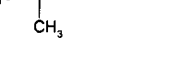
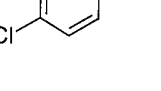
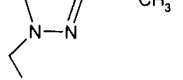
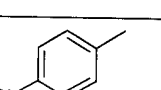
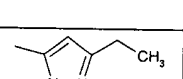
							[M + H]
129		-O-		O	H		412.3
130		-O-		O	-CH ₃		463.5
131		-O-		S	H		435.6
132		-O-		S	H		411.5
133		-O-		S	H		436.2
134		-O-		O	H		468.2
135		-O-		O	H		-
136		-O-		O	H		-
137		-O-		O	H		-
138		-O-		O	H		456.2
139		-O-		O	H		-

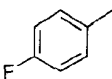
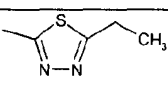
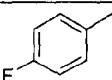
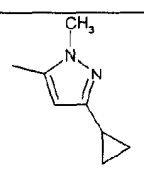
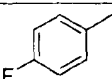
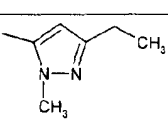
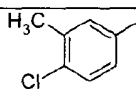
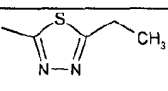
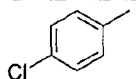
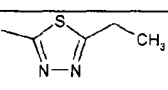
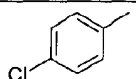
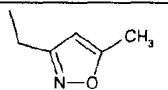
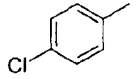
140		-O-		O	H		-
141		-O-		O	H		-
142		-O-		O	H		-
143		-O-		O	H		-
144		-O-		O	H		-
145		-CH ₂ -		O	H		-
146		-CH ₂ -		O	H		-
147		-CH ₂ -		O	H		-
148		-CH ₂ -		O	H		-
149		-CH ₂ -		O	H		-
150		-CH ₂ -		O	H		-

151		-CH ₂ -		O	H		-
152		-CH ₂ -		O	H		-
153		-CH ₂ -		O	H		-
154		-CH ₂ -		O	H		-
155		-CH ₂ -		O	H		-
156		-CH ₂ -		O	H		-
157		-CH ₂ -		O	H		-
158		-CH ₂ -		O	H		-
159		-CH ₂ -		O	H		-
160				O	H		-
161				O	H		-

162				O	H		-
163				O	H		-
164				O	H		-
165				O	H		-
166				O	H		-
167				O	H		-
168				O	H		-
169		-O-		O	H		392.2
170		-O-		O	H		426.2
171		-O-		O	H		-
172		-O-		O	H		-
173		-O-		O	H		-

174		-CH ₂ -		O	H		-
175		-CH ₂ -		O	H		-
176				O	H		-
177				O	H		-
178		-O-		O	H		-
179		-O-		O	H		-
180		-CH ₂ -		O	H		-
181		-CH ₂ -		O	H		-
182				O	H		-
183				O	H		-

184		-O-		O	H		-
185		-O-		O	H		-
186		-CH ₂ -		O	H		-
187		-CH ₂ -		O	H		-
188				O	H		-
189				O	H		-
190		-CH ₂ -	H	O	H		394.1
191		-CH ₂ -	-CH ₃	O	H		394.1
192		-O-		O	H		409.2
193		-O-		O	H		450.2
194		-O-		O	H		436.2
195		-O-		O	H		464.3
196		-O-		O	H		410.2

197		-O-		O	H		410.2
198		-O-		O	H		-
199		-O-		O	H		-
200		-O-	H	O	H		410.2
201		-O-	H	O	H		430.1
202		-O-		O	H		409.3
203		-O-		O	H		382.3

制备原料化合物

(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇

5 用三氟乙酸(2毫升)处理{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯(0.46克, 1.24毫摩尔)的二氯甲烷(6毫升)溶液, 于环境温度搅拌反应混合物1小时。蒸发溶剂并将残留物溶解于水中。所得水溶液用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化并在二氯甲烷中提取。二氯甲烷经硫酸镁干燥并蒸发, 得到透明的油状(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇。[MH]⁺ 271.0

10 {1-[(S)-3-氨基-4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-丁基]-氮杂环丁-3-基}-(4-氯代-苯基)-甲酮

用三氟乙酸处理{(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯(0.188克, 0.321毫摩

尔)的二氯甲烷(5 毫升)溶液,并于环境温度搅拌 0.5 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释并用水及饱和的 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机相经硫酸镁干燥并蒸发,得到{1-[(S)-3-氨基-4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-丁基]-氮杂环丁-3-基}-(4-氯代-苯基)-甲酮。[MH] + 505.2

5 氮杂环丁-3-基-(4-氯代-苯基)-甲酮盐酸盐

(1-二苄基-氮杂环丁-3-基)-(4-氯代-苯基)-甲酮(19.8 克, 54.8 毫摩尔)的二氯甲烷(250 毫升)溶液冷却至 -4°C , 用 1-氯代乙基氯代甲酸酯(8.0 毫升, 73.8 毫摩尔)处理并使其升温至环境温度。搅拌反应混合物 18 小时后蒸发。残留物溶解于甲醇(220 毫升)中并于环境温度搅拌 3.5 小时。浓缩甲醇溶液, 10 加入二乙醚沉淀产物。过滤收集沉淀物并在高真空下干燥得到氮杂环丁-3-基-(4-氯代-苯基)-甲酮盐酸盐。[MH] + 195.95

其它被取代的苯甲酰基氮杂环丁烷化合物用类似方法制备。

(1-二苄基-氮杂环丁-3-基)-(4-氯代-苯基)-甲酮

在氮气下, 用 1.0M 的溴化 4-氯代苯基镁于二乙醚中溶液(100 毫升, 15 100 毫摩尔)处理 1-二苄基-氮杂环丁-3-甲腈(23.6 克, 95 毫摩尔)于氯代苯(250 毫升)中的溶液 1 小时, 保证温度不超过 30°C 。搅拌加热反应混合物至 60°C 并持续 1 小时, 然后冷却回环境温度并用饱和的氯化铵水溶液(250 毫升)中止反应。用盐水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发, 得到黄色油状物。将该油状物溶解于甲醇(300 毫升)中, 用浓盐酸(25 毫升)处理, 并于环 20 境温度搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残留物分配于乙酸乙酯(250 毫升)及饱和的碳酸氢钠溶液(250 毫升)之间。用更多的乙酸乙酯萃取水溶液相, 用硫酸镁及活性炭处理混合的有机相, 过滤并蒸发得到(1-二苄基-氮杂环丁-3-基)-(4-氯代-苯基)-甲酮。[MH] + 361.99

1-二苄基-3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷

25 在氮气下, 用在矿物油(40.4 毫摩尔)中的 60% 的氯化钠分散液处理 3,4-二氯代苯酚(4.12 克, 25.3 毫摩尔)的 DMF(150 毫升)溶液并搅拌反应混合物 10 分钟。加入甲磺酸 1-二苄基-氮杂环丁-3-基酯(7.27 克, 22.96 毫摩尔)的 DMF(50 毫升)溶液, 于 60°C 搅拌反应混合物 20 小时。反应混合物分配

于乙酸乙酯及水之间。有机相用水洗涤(x2)，经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂：1:4 乙酸乙酯/异己烷)得到 1-二苄基-3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷。[M + H] 383.8

N-(3-溴-丙基)-3-氰基-苯磺酰胺

- 5 先后用二甲基氨基吡啶(0.004 克)的二氯甲烷(0.5 毫升)溶液和 3-氰基-苯磺酰氯 (0.2 克, 1.0 毫摩尔)的二氯甲烷(0.5 毫升)溶液处理溴丙基胺氢溴化物(0.219 克, 1 毫摩尔)在二氯甲烷(2 毫升)中的悬浮液。加入三乙基胺(0.3 毫升, 2.16 毫摩尔)并于环境温度搅拌反应混合物 2 小时，然后用水及饱和的 NaHCO₃ 水溶液中止反应，并在二氯甲烷中萃取。有机相用 1M HCl 溶液及盐水洗涤，经硫酸镁干燥并蒸发得到粗 N-(3-溴-丙基)-3-氰基-苯磺酰胺。¹³C NMR, 100 MHz, CDCl₃, 30.2, 32.6, 41.9, 114.3, 117.5, 130.7, 130.9, 131.1, 136.3, 142.1)。
- 10

(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-4-氧代-丁酸苯甲酯

- 15 用二异丙基乙基胺(7.51 毫升, 41.97 毫摩尔)及 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-脲鎓四氟硼酸盐(4.49 克, 13.99 毫摩尔)处理(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-琥珀酸 1-苯甲酯(5.0 克, 13.99 毫摩尔)的二氯甲烷(50 毫升)溶液。向反应混合物内加入 3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(3.06 克, 13.99 毫摩尔)并持续搅拌 3 小时。蒸发二氯甲烷，将残留物分配于乙酸乙酯及饱和的 NaHCO₃ 溶液之间。乙酸乙酯相用 1M HCl 溶液及盐水洗涤，经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂：1:1 乙酸乙酯/己烷))得到(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-4-氧代-丁酸苯甲酯。[M-BOC] 389.0
- 20

(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-碘-丁酸苯甲酯

- 25 用碘(12.2 克, 48.1 毫摩尔)处理聚合物结合的三苯基膦(18.25 克, 54.76 毫摩尔)的 DCM(100 毫升)悬浮液，并于环境温度搅拌反应混合物 15 分钟。加入咪唑(3.72 克, 54.7 毫摩尔)并进一步搅拌反应混合物 15 分钟。加入(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-羟基-丁酸苯甲酯(6.76 克, 21.9 毫摩尔)的 DCM(100

毫升)溶液。悬浮液回流搅拌 1.5 小时, 然后通过 Celite™过滤材料过滤, 用 DCM 洗涤。混合的有机相用 10%硫代硫酸钠溶液、水及盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥并蒸发。采用 8%乙酸乙酯于异己烷中的混合物为洗脱剂, 粗产物经硅胶快速层析纯化得到(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-碘-丁酸苯甲酯。
5 [M-BOC] 320.12

(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-甲氧基-丁酸苯甲酯

(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-羟基-丁酸苯甲酯(31.4 克, 101 毫摩尔)(采用 Rodriguez, Marc; Linares, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Martinez, Jean ; Tetrahedron Lett. (1991), 32(7), 923-6.的方法制备)的二氯甲烷(280 毫升)溶液冷却至-20℃, 加入 48%的四氟硼酸水溶液(13.3 毫升, 101 毫摩尔)。剧烈搅拌下在 35 分钟内滴加 2.0 M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷(50.8 毫升, 101 毫摩尔)的己烷溶液。进一步搅拌 30 分钟, 10 分钟内缓慢加入第二份三甲基甲硅烷基重氮甲烷(12.7 毫升, 25 毫摩尔)。于-20℃, 进一步搅拌 30 分钟, 10 分钟内缓慢加入另一份三甲基甲硅烷基重氮甲烷
10 (12.7 毫升, 25 毫摩尔)。这种模式一直持续到加入了总量 127 毫升的三甲基甲硅烷基重氮甲烷溶液(254 毫摩尔)。最后一次加入后, 于-20℃搅拌反应混合物 1.5 小时。然后用水淬灭反应混合物并在二氯甲烷中萃取。有机相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 2:8 乙酸乙酯/己烷)得到(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-甲氧基-丁酸苯甲酯, 为透明油状
15 物。
20 [M-BOC] 224.19

(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-丁酸苯甲酯

用叔丁基二苯基硅烷基氯(1.69 毫升, 6.5 毫摩尔)处理(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-羟基-丁酸苯甲酯(1.34 克, 4.37 毫摩尔)(采用 Rodriguez, Marc; Linares, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Martinez, Jean 等在
25 Tetrahedron Lett. (1991), 32(7), 923-6 中的方法制备)及咪唑(0.88 克, 13.01 毫摩尔)的二甲基甲酰胺(7 毫升)溶液。于室温搅拌反应混合物 1 小时, 然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 1:1 乙酸乙酯/己烷)得到(S)-3-叔-丁氧基羰基

基氨基-4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-丁酸苄基酯。[M-BOC] 448.0

(S)-1-叔-丁氧基甲基-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺

在氢气环境中, 搅拌含有 10% 披钨炭(66 毫克)的{(S)-1-叔-丁氧基甲基-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸苄基酯(0.2 克, 0.45 毫摩尔)的甲醇溶液 3 小时, 然后通过 Celite™ 过滤材料过滤, 蒸发滤液并用乙酸乙酯溶解残留物, 用 NaHCO₃ 溶液及盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发得到(S)-1-叔-丁氧基甲基-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺。

{(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

于环境温度, 搅拌 4-氟代苯甲酰基-氮杂环丁烷盐酸盐(0.192 克, 0.892 毫摩尔)、三乙基胺(0.252 毫升, 3.24 毫摩尔)及[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-碘-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(0.448 克, 0.811 毫摩尔)的二甲基甲酰胺(3 毫升)溶液 18 小时, 然后分配于乙酸乙酯及水之间。乙酸乙酯相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 1:99 甲醇/二氯甲烷)得到{(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯。[MH] + 605.2

1-{(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲

于环境温度, 搅拌 1-[(S)-3-氨基-4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-丁基]-氮杂环丁-3-基-(4-氟代-苯基)-甲酮(0.152 克, 0.301 毫摩尔)及 3,5-二甲氧基苯基异氰酸酯(0.054 克, 0.301 毫摩尔)的二氯甲烷(3 毫升)溶液 18 小时。蒸发溶剂粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 2:98 甲醇/二氯甲烷)得到 1-{(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲。[MH] + 684.1.

[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-羟基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

于 0°C, 用 2M 硼氢化锂的 THF(4.33 毫升)溶液处理(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-丁酸苄基酯(2.37 克, 4.33 毫摩尔)的干二乙醚(25 毫升)溶液。使反应混合物升温至环境温度并在氩气下搅拌 3

小时, 然后加入水(10 毫升)及 0.5M 柠檬酸溶液(20 毫升)中止反应。分离出醚并用更多的醚提取水溶液相。混合的醚相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物在 Biotage 柱(90 克)经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 1:3 乙酸乙酯/己烷, 然后用甲醇)得到[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-羟基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯[M-BOC] 344.1

[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-碘-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

在氩气下, 用碘(1.56 克, 6.16 毫摩尔)处理聚苯乙烯树脂结合的三苯腈(2.33 克, 3 毫摩尔/克)的干二氯甲烷(25 毫升)悬浮液并搅拌 15 分钟。加入咪唑(0.477 克, 7.0 毫摩尔)并于室温进一步搅拌反应混合物 15 分钟。然后用[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-羟基-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(1.24 克, 2.8 毫摩尔)的二氯甲烷(5 毫升)溶液处理反应混合物。在氩气下反应混合物回流 2 小时, 然后通过 Celite™ 过滤垫过滤, 用二氯甲烷洗涤。用 5% 硫代硫酸钠溶液及水洗涤滤液, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 1:99 甲醇/二氯甲烷)得到[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-碘-丙基]-氨基甲酸叔丁酯。[M-BOC] 453.9

3-(4-氯代-苯甲酰基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

将粉末状碳酸氢钠(61.7 克, 730 毫摩尔)加入氮杂环丁-3-基-(4-氯代-苯基)-甲酮盐酸盐(50 克, 210 毫摩尔)的二噁烷:水 1:1(800 毫升)溶液, 反应混合物冷却至 10℃。逐步加入二-叔丁基-二碳酸酯(52.6 克, 240 毫摩尔)并搅拌 1.5 小时使反应混合物升温至室温。反应混合物倾入水(1500 毫升)中, 过滤所得白色沉淀物并在真空下干燥得到 3-(4-氯代-苯甲酰基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR 400 MHz, CDCl₃, δ 1.45(9H), 4.10(1H), 4.20(4H), 7.47(2H), 7.80(2H)

3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-甲酸叔丁酯

在冷却条件下, 用硼氢化钠处理 3-[(4-氯代-苯基)-碘-甲基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(58 克, 140 毫摩尔)的二甲基亚砷(450 毫升)溶液。于室温搅拌反应混合物 20 小时, 然后缓慢加入水(1000 毫升)中止反应。混合物水溶液用乙酸乙酯萃取, 并用饱和的盐水洗涤乙酸乙酯相, 经硫酸镁干燥并蒸

发。粗产物经 biotage 75 柱快速层析纯化(洗脱剂梯度: 异己烷:乙酸乙酯为 9:1 至 85:15)得到 3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR 400 MHz, CDCl₃, δ 1.35(9H), 2.70(1H), 2.80(2H), 3.55(2H), 3.90(2H), 6.97(2H), 7.17(2H)。

5 {3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

于环境温度, 搅拌 3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁烷(1.0 克, 5.50 毫摩尔)、(3-溴-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.31 克, 5.50 毫摩尔)及二异丙基乙基胺(1.91 毫升, 11.0 毫摩尔)的干二甲基甲酰胺(20 毫升)溶液 18 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯及水之间。用水及盐水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经采用 5% 甲醇于二氯甲烷溶液为洗脱剂的硅胶快速层析纯化得到 {3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯。[M + H] 339.15

3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺

15 用三氟乙酸(2 毫升)处理 {3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(0.48 克, 1.43 毫摩尔)的 DCM(5 毫升)溶液, 并搅拌反应混合物 1.25 小时。蒸发溶剂, 粗产物分配于 1M 氢氧化钠溶液及 DCM 中的 20% 异丙醇之间。蒸发有机相得到 3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺。[M + H] 239.13.

3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁烷鎓三氟乙酸盐

20 用三氟乙酸(20 毫升)处理 3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.61 克, 5.71 毫摩尔)的二氯甲烷(20 毫升)溶液, 并于环境温度搅拌 1 小时。蒸发反应混合物然后重新悬浮于甲苯, 蒸发至干燥得到 3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁烷鎓三氟代乙酸盐。游离碱的[MH] + 182.12.

按类似的方法制备所有其它被取代的苄基氮杂环丁烷化合物。

25 {(S)-3-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

采用冰-水浴保持温度在 20-30°C 之间, 用 1M 氢化锂铝(5.1 毫升) 溶液处理(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-4-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-4-氧代

-丁酸苯甲酯(1.0 克, 2.04 毫摩尔)的干 THF(10 毫升)溶液。在氩气下, 于环境温度搅拌反应混合物 2 小时, 然后加入饱和的 Na_2SO_4 水溶液中止反应, 并通过 celite™ 过滤。滤液分配于乙酸乙酯及饱和的盐水之间。经硫酸镁干燥并蒸发乙酸乙酯相。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯。[MH] + 371.0.

(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

于环境温度, 搅拌 3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(0.669 克, 3.04 毫摩尔)、三乙基胺(1.7 毫升, 12.16 毫摩尔)及((S)-3-碘-1-甲氧基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(1.0 克, 3.04 毫摩尔)的二甲基甲酰胺(10 毫升)溶液 18 小时, 然后分配于乙酸乙酯及水之间。乙酸乙酯相用饱和的碳酸氢钠溶液及盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯, 为透明油状物。[MH] + 385.25.

(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基胺

用三氟乙酸(2 毫升)处理{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(0.87 克, 2.26 毫摩尔)的二氯甲烷(7 毫升)溶液, 并于环境温度搅拌 18 小时。蒸发溶剂并用水溶解残留物, 用 4.0 M 氢氧化钠溶液碱化并在二氯甲烷中萃取。有机相经硫酸镁干燥并蒸发, 得到(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基胺。[MH] + 285.20

{(R)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

于室温搅拌((R)-3-碘-1-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.038 毫克, 0.13 毫摩尔)、3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(0.030 克, 0.13 毫摩尔)及三乙基胺(0.073 毫升, 0.52 毫摩尔)的 DMF(1 毫升)溶液 18 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯及饱和的碳酸氢钠溶液之间。用水及盐水洗涤有机相,

经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经采用 1:1 的乙酸乙酯: 己烷为洗脱剂的硅胶快速层析纯化得到{(R)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯。[M + H] 355.33

(R)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基胺

- 5 用三氟乙酸(0.042 毫升)处理{(R)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(0.019 毫克, 0.053 毫摩尔)的 DCM(1 毫升)溶液,并于室温搅拌过夜。蒸发溶剂并将残留物分配于 DCM 及 1M 氢氧化钠溶液之间。用更多的 DCM(x3) 提取水溶液相,并用盐水洗涤混合的有机相,经硫酸镁干燥并蒸发得到(R)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基胺。[M + H] 255.22

3-[(4-氯代-苯基)-羟基-甲基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

- 3-(4-氯代-苯甲酰基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(62.5 克, 210 毫摩尔)在乙醇(1000 毫升)中的溶液冷却至 10°C,用硼氢化钠(9.5 克, 250 毫摩尔)处理。使反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。在反应混合物中加入水并
15 过滤收集沉淀物,在真空下干燥得到 3-[(4-氯代-苯基)-羟基-甲基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。熔点 123-125°C。

3-[(4-氯代-苯基)-碘-甲基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

- 聚合物负载的三苯膦(125 克, 370 毫摩尔)悬浮于四氢呋喃:乙腈 9:1(1000 毫升)中,并用碘(95.2 克, 370 毫摩尔)处理,然后搅拌 15 分钟。
20 先后加入咪唑(25.5 克, 370 毫摩尔)和 3-[(4-氯代-苯基)-羟基-甲基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(44.7 克, 150 毫摩尔)的四氢呋喃(150 毫升)溶液,并于环境温度搅拌反应混合物 20 小时。反应混合物通过 celite™ 过滤材料过滤并蒸发滤液。残留物以氯仿溶解并用硫代硫酸钠溶液、水及盐水洗涤。溶液经硫酸镁干燥并蒸发得到 3-[(4-氯代-苯基)-碘-甲基]-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。¹H NMR 400 MHz, CDCl₃, δ 1.35(9H), 3.21(1H), 3.37(1H),
25 3.60(2H), 4.05(1H), 5.12(1H), 7.20(4H)。

(5-环丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯

5-环丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺(0.156 克, 1.03 毫摩尔)的二甲基甲酰

胺(3 毫升)溶液冷却至 0℃, 滴加氯代甲酸苯酯(0.13 毫升, 1.03 毫摩尔)进行处理并于 0℃搅拌 1 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯及 1.0 M 盐酸溶液之间, 并用水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发得到(5-环丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯。[M + H] 272.22

- 5 采用适当的原料, 用类似的方法制备(5-乙基-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯、(2-叔-丁基-5-乙基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯及(2,5-二乙基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯。

5-环丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺

- 10 采用类似于 5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺的方式合成该化合物, 不同之处在于采用 3-环丁基-3-氧代丙腈代替 3-氧代-戊腈。

(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯

- 15 5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺(3.0 克, 22 毫摩尔)(65 毫升)及碳酸氢钠(2 克, 24 毫摩尔)的 THF 溶液冷却至 0℃。在 15 分钟之内滴加入氯代甲酸苯酯(3.4 克, 22 毫摩尔)。使反应混合物升温至环境温度, 搅拌 5 小时后过滤并将滤液分配于乙酸乙酯及水之间。有机相用水、5%的柠檬酸水溶液及盐水洗涤。经硫酸镁干燥并蒸发得到(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯。[M + H] 258.17。

3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

- 20 用 1-氯代乙基氯代甲酸酯(0.832 毫升, 7.7 毫摩尔)处理 1-二苄基-3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷(2.14 克, 6.4 毫摩尔)的干二氯甲烷(20 毫升)溶液并搅拌 4 小时。蒸发溶剂并将残留物溶解于甲醇并回流 18 小时。蒸发甲醇至饱和溶液, 然后用二乙醚处理。过滤所得沉淀物并在真空下干燥得到 3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐。¹H NMR(D₆ DMSO, 400Mhz) δ 9.5(2H, brS), 7.6(1H, d), 7.2(1H, s), 6.9(1H, d), 5.1(1H, m), 4.4(2H, m), 3.95(2H, m)。

按类似的方法制备所有其它被取代的苯氧基氮杂环丁烷盐酸盐化合物。

(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-氨基甲酰氯

用二氯甲烷(15 毫克)稀释碳酰氯(11.6 毫摩尔)的甲苯(6 毫升)溶液并冷却至 0℃。在 30 分钟之内缓慢地加入(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-胺(1.67 克, 10 毫摩尔)及三乙基胺(1.78 毫升, 14.0 毫摩尔)的二氯甲烷(5 毫升)溶液。在 2 小时之内, 搅拌并使反应混合物升温至环境温度。然后于环境温度进一步搅拌 2 小时, 将反应混合物分配于乙醚及 1M 盐酸溶液之间。醚相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发得到(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-氨基甲酰氯, 为白色固体形式。

(2-乙基-[1,3]二氧戊环-2-基)-乙腈

于 150℃, 采用 Dean-Stark 仪器回流 3-氧代-戊腈(1.582 克, 16.49 毫摩尔)、乙二醇(1.026 毫升, 84.59 毫摩尔)及催化剂量的对甲苯磺酸(8 毫克)的甲苯(10 毫升)溶液 2 天。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发溶剂得到(2-乙基-[1,3]二氧戊环-2-基)-乙腈。1H NMR(400MHz, CDCl₃)d 4.15(2H,m), 4.05(2H, m), 2.65(2H, s), 1.80(2H, q), 0.95(3H, t)

2-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-N-羟基-乙脒

在冰浴中将 NaOH(1.17 克, 29.3 毫摩尔)的水/甲醇(1:1)(18 毫升)溶液冷却至 0℃, 用羟胺盐酸盐(1.58 克, 22.78 毫摩尔)处理, 搅拌 5 分钟。加入(2-乙基-[1,3]二氧戊环-2-基)-乙腈(1.42 克, 10.125 毫摩尔)并于室温搅拌反应混合物 18 小时, 然后进一步回流 2 小时。反应混合物冷却并分配于乙酸乙酯及水之间。有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发溶剂得到 2-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-N-羟基-乙脒。[M + H] 175.21

5-乙基-异噁唑-3-基胺

2-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-N-羟基-乙脒(1.49 g 8.564 毫摩尔)的乙醇(49 毫升)溶液, 用浓盐酸溶液调至 pH 1, 于 50℃回流 3 天。蒸发溶剂, 粗产物溶解于水并用乙酸乙酯 (x2)萃取。有机相经硫酸镁干燥并蒸发, 得到 5-乙基-异噁唑-3-基胺。[M + H] 113.02

(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯酯

5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺(10 克, 79.8 毫摩尔)(500 毫升)及碳酸钾

的 THF 溶液(12.14 克, 87.8 毫摩尔)冷却至 0℃。在 20 分钟之内滴加入氯代甲酸苯酯(10.15 毫升, 80.6 毫摩尔)。于 0℃搅拌反应混合物 40 分钟, 然后使其升温至环境温度并进一步搅拌 2.5 小时。反应混合物分配于乙酸乙酯及水之间。有机相用 5%的柠檬酸水溶液及盐水洗涤。用硫酸镁及活性炭处理混合的有机相, 然后过滤并蒸发得到(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯酯。[M + H] 246.21

5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺

3-氧代-戊腈(0.5 克, 5.15 毫摩尔)及甲基胍(0.24 克, 5.15 毫摩尔)的乙醇(5 毫升)溶液加热回流 1.5 小时。蒸发溶剂将残留物分配于乙酸乙酯及盐水之间。有机相经硫酸镁干燥并蒸发, 得到 5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺。

(2-乙基-2H-四唑-5-基)-氨基甲酸苯酯

先后用吡啶(0.09 毫升, 1.10 毫摩尔)、氯代甲酸苯酯(0.11 毫升, 0.911 毫摩尔)的 THF(1 毫升)溶液处理 2-乙基-2H-四唑-5-基胺(0.1 克, 0.88 毫摩尔)的干 THF(2 毫升)溶液。于环境温度搅拌反应混合物 1.5 小时, 然后分配于乙酸乙酯及水之间。乙酸乙酯相经硫酸镁干燥并蒸发得到(2-乙基-2H-四唑-5-基)-氨基甲酸苯酯, 为白色固体形式。1H NMR(CDCl₃, 400 MHz)δ, 7.90(1H, brs), 7.30(2H, m), 7.15, (3H, m), 4.60(2H, q)1.60(3H, t)。

采用适当的原料, 按类似的方法可制备以下所有化合物: (3-乙炔基-苯基)-氨基甲酸苯酯、(3-二甲基氨基甲酰基-苯基)-氨基甲酸苯酯、(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-氨基甲酸苯酯、苯并噁唑-2-基-氨基甲酸苯酯、(4-甲磺酰基-苯基)-氨基甲酸苯酯、(5-丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基甲酸苯酯、(2-乙基-2H-四唑-5-基)-氨基甲酸苯酯、(3-氨基磺酰基-苯基)-氨基甲酸苯酯、(1-甲磺酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-氨基甲酸苯酯、喹啉-6-基-氨基甲酸苯酯、(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基甲酸苯酯、(2,4-二甲氧基-苯基)-氨基甲酸苯酯、(4-甲氧基甲基-苯基)-氨基甲酸苯酯、(4-氨基甲酰基-苯基)-氨基甲酸苯酯、[4-(乙酰基-甲基-氨基)-苯基]-氨基甲酸苯酯、(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氨基甲酸苯酯、(3-叔-丁基-异噁唑-5-基)-氨基甲酸苯酯、(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基甲酸苯酯、(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氨基甲酸苯

酯、(2-氟基-4,5-二甲氧基-苯基)-氨基甲酸苯酯、(4-氟代-2-甲氧基-苯基)-氨基甲酸苯酯及(2-氟代-4-甲氧基-苯基)-氨基甲酸苯酯。

(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-氨基甲酸苯酯

5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺(2.5 克, 19.4 毫摩尔)及吡啶(1.72 毫升, 21.3 毫摩尔)的二氯甲烷(70 毫升)溶液冷却至-70℃, 并用氯代甲酸苯酯(2.45 毫升, 19.6 毫摩尔)的二氯甲烷(10 毫升)溶液滴加处理。使反应混合物升温至环境温度并搅拌 3 小时, 在此期间沉淀物形成。过滤收集沉淀物, 在真空下干燥得到(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-氨基甲酸苯酯, 为白色固体形式。

[M + H] 250.15

10 {3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸苯酯

于环境温度, 搅拌 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺(0.05 克, 0.223 毫摩尔)、氯代甲酸苯酯(0.056 毫升, 0.446 毫摩尔)及二甲基氨基吡啶(0.027 克, 0.223 毫摩尔)的二氯甲烷(4 毫升)溶液 24 小时。蒸发反应混合物, 粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸苯酯。[MH] + 344.9.

{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

于环境温度, 搅拌 3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(2.0 克, 9.85 毫摩尔)及二异丙基乙基胺(4.28 毫升, 24 毫摩尔)及(3-溴-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(2.84 克, 12 毫摩尔)的乙腈(20 毫升)溶液 3 天。将反应混合物分配于二氯甲烷及水之间, 有机相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯[MH] + 325.1.

3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺

25 于环境温度, 用 4M HCl 的二噁烷(5.7 毫升)溶液搅拌处理 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(2.4 克, 7.4 毫摩尔)的二氯甲烷(10 毫升)溶液。蒸发溶剂并将残留物分配于二氯甲烷及 4M NaOH 溶液之间。二氯甲烷相经硫酸镁干燥并蒸发, 得到 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺。[MH] + 225.0.

((S)-3-羟基-1-甲氧基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

(S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-甲氧基-丁酸苯甲酯(10.4 克, 32.3 毫摩尔)的干二乙醚(70 毫克)溶液冷却至 0℃, 用 2.0M LiBH₄ 的 THF 溶液(32.2 毫升, 64.4 毫摩尔)缓慢地处理。使反应混合物升温至环境温度后搅拌。6 小时后用 0.5 M 柠檬酸水溶液缓慢地淬灭反应混合物并用乙醚萃取。醚相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂梯度: 3:7 至 6:4 乙酸乙酯/己烷)得到((S)-3-羟基-1-甲氧基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为透明油状物。[M-BOC] 120.13

((R)-3-羟基-1-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

在氩气下, (S)-3-叔-丁氧基羰基氨基-4-碘-丁酸苯甲酯(0.2 克, 0.477 毫摩尔)的干二乙醚(3 毫升)溶液冷却至 0℃, 用 2.0 M 硼氢化锂的 THF 溶液(0.95 毫升, 1.9 毫摩尔)处理。使反应混合物升温至环境温度并搅拌 18 小时。加入水中止反应并分配于乙酸乙酯及 10% 柠檬酸溶液之间。用盐水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经采用 1% 甲醇于 DCM 中的溶液为洗脱剂的硅胶快速层析纯化得到((R)-3-羟基-1-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯。

((S)-3-碘-1-甲氧基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

在氩气下, 用碘(12.5 克, 49.22 毫摩尔)处理聚苯乙烯树脂结合的三苯膦(18.645 克, 3 毫摩尔/克)的干二氯甲烷(250 毫升)悬浮液并搅拌 15 分钟。加入咪唑(3.87 克, 55.94 毫摩尔)并于室温进一步搅拌反应混合物 15 分钟。然后用((S)-3-羟基-1-甲氧基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(4.9 克, 22.37 毫摩尔)的二氯甲烷(30 毫升)溶液处理反应混合物, 并在氩气下回流 1.5 小时。通过 celite 垫过滤除去树脂, 用二氯甲烷洗涤。滤液用 5% 硫代硫酸钠溶液及水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发得到((S)-3-碘-1-甲氧基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为粗油状物。[M-BOC] 230.06.

((R)-3-碘-1-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

用碘(0.133 克, 0.523 毫摩尔)处理聚合物结合的三苯基膦(0.200 克, 0.595 毫摩尔)的 DCM(2 毫升)悬浮液并于环境温度搅拌反应混合物 15 分

钟。加入咪唑(39 毫克, 0.57 毫摩尔)并进一步搅拌反应混合物 15 分钟。加入((R)-3-羟基-1-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.045 克, 0.238 毫摩尔)的 DCM(2 毫升)溶液。于回流搅拌悬浮液 2.5 小时, 然后通过 Celite™ 过滤材料过滤, 用 DCM 洗涤。合并的有机相用 10% 硫代硫酸钠溶液、水及盐水
5 洗涤, 然后经硫酸镁干燥并蒸发得到((R)-3-碘-1-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯。[M + H] 285.05

吡啶-4-基-氨基甲酸苯酯

先后用三乙基胺(0.89 毫升, 6.37 毫摩尔)、氯代甲酸苯酯(0.80 毫升, 6.37 毫摩尔)处理 4-氨基吡啶(0.6 克, 6.37 毫摩尔)的二氯甲烷(15 毫升)溶
10 液, 然后于室温搅拌 3 天。将反应混合物分配于二氯甲烷及碳酸氢钠水溶液之间。有机相经硫酸镁干燥并蒸发得到吡啶-4-基-氨基甲酸苯酯。

采用适当的原料, 按类似的方法可制备以下所有化合物: (5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-氨基甲酸苯酯、(2-甲基-噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯、(3-甲基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯、吡啶-3-基-氨基甲酸苯酯及(3-异丙基-
15 异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯。

喹啉-3-甲酸(3-溴-丙基)-酰胺

先后用二甲基甲酰胺(0.02 毫升)及草酰氯(0.1 毫升, 1.15 毫摩尔)处理喹啉-3-甲酸(0.1 克, 0.57 毫摩尔)的二氯甲烷(1.5 毫升)悬浮液。于环境温度, 在氩气下搅拌反应混合物 1.6 小时, 然后蒸发得到喹啉-3-碳酰氯, 为暗黄
20 色粗固体形式。粗产物悬浮于二氯甲烷(2.0 毫升)并用溴丙基胺氢溴化物(0.125 克, 0.57 毫摩尔)及三乙基胺(0.42 毫升, 3 毫摩尔)处理。于环境温度搅拌反应混合物 3.25 小时, 然后用水中止反应并分配于 NaHCO₃ 溶液及二氯甲烷之间。有机相用 NaHCO₃ 溶液及盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯)得到喹啉-3-甲酸(3-溴-丙
25 基)-酰胺。[MH] + 292.9。

终产物的制备方法

N-[(S)-1-叔-丁氧基甲基-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙

基}-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺- 实施例 1

用四氟代硼酸[(苯并三唑-1-基氧基)-二甲基氨基亚甲基]-二甲基-铵(0.32 克, 1.0 毫摩尔)处理 3,4,5-三甲氧基-苯甲酸(0.246 克, 1.16 毫摩尔)及二异丙基乙基胺(0.62 毫升, 3.47 毫摩尔)的干二甲基甲酰胺(10 毫升)溶液; 于环境温度搅拌反应混合物 5 分钟, 然后加入(S)-1-叔-丁氧基甲基-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺(0.968 毫摩尔)并搅拌反应混合物 20 小时。蒸发二甲基甲酰胺并将残留物分配于乙酸乙酯及饱和的 NaHCO₃ 水溶液之间。用盐水洗涤乙酸乙酯相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 50% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯)得到 N-{(S)-1-叔-丁氧基甲基-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺[MH]⁺ 505.3。

N-{(S)-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺- 实施例 2

用三氟乙酸(0.11 毫升, 0.65 毫摩尔)处理 N-{(S)-1-叔-丁氧基甲基-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺(实施例 1, 0.066 克, 0.130 毫摩尔)的二氯甲烷(2 毫升)溶液, 并搅拌反应混合物 20 小时。蒸发溶剂并将残留物分配于乙酸乙酯及饱和的 NaHCO₃ 水溶液之间。用盐水洗涤乙酸乙酯相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 100% 乙酸乙酯, 然后 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 N-{(S)-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺[MH]⁺ 449.1。

用类似的方法制备实施例 3 化合物。

用类似的方法制备实施例 14、15、17 及 18 化合物, 不同之处在于羟基链不被保护且用碱例如氢氧化钠溶液进行处理裂解实施例 17 及 18 中所得的酯。

喹啉-3-甲酸{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-酰胺-实施例

5

用类似如下实施例 10 的方法制备, 采用喹啉-3-甲酸(3-溴-丙基)-酰胺

代替 2-(3-乙酰基-苯氧基)-N-(3-溴丙基)-乙酰胺。

2-(3-乙酰基-苯氧基)-N-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-乙酰胺-实施例 10

用六氟代磷酸[二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基]-二甲基-铵(0.38 克, 1.0 毫摩尔)处理(3-乙酰基-苯氧基)-乙酸(0.194 克, 1.0 毫摩尔)及二异丙基乙基胺(0.38 克, 3 毫摩尔)的干 DMF(3 毫升)溶液。搅拌 5 分钟后加入 3-溴-丙基胺氢溴酸盐(0.26 克, 1.2 毫摩尔)并持续进一步搅拌 40 分钟。蒸发溶剂, 将粗混合物分配于乙酸乙酯及饱和的 NaHCO_3 水溶液之间。经硫酸镁干燥并蒸发乙酸乙酯相, 得到 2-(3-乙酰基-苯氧基)-N-(3-溴-丙基)-乙酰胺。用乙腈(3 毫升)溶解粗料, 并用三乙基胺(0.38 克, 3 毫摩尔)及 3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(0.11 克, 1.2 毫摩尔)处理。于环境温度搅拌反应混合物 20 小时, 蒸发溶剂, 粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 10:90 甲醇/二氯甲烷)得到 2-(3-乙酰基-苯氧基)-N-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-乙酰胺。[MH]⁺ 401.14。

用类似的方法制备实施例 4、6 至 13、16 及 19 化合物。

1-(3,4-二氟代-苯基)-3-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-脲-实施例 23

于室温搅拌 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺(0.04 克, 0.178 毫摩尔)及异氰酸 3,4-二氟代苯酯(0.020 毫升, 0.178 毫摩尔)的二氯甲烷(1 毫升)溶液 5 小时。蒸发溶剂及粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱梯度 3:97 至 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 1-(3,4-二氟代-苯基)-3-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-脲。[MH]⁺ 379.9。

用类似的方法制备实施例 22 化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲-实施例 26

用异氰酸 3,5-二甲氧基-苯酯(0.12 克, 0.667 毫摩尔)处理(S)-2-氨基-4-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇(0.2 克, 0.74 毫摩尔)的二氯

甲烷(6 毫升)溶液。于环境温度搅拌反应混合物 24 小时后蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱梯度 3:97 至 7:93 甲醇/二氯甲烷)得到 1-[(S)-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲。[MH]⁺ 449.9。

- 5 用类似的方法制备实施例 21、24、25、27 至 33、36、38 至 42、44 至 48、50 至 53、57、96、101、105、112、196 及 203 化合物。实施例 43 按类似的方法制备，不同之处在于苄基去保护。

1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[(S)-3-[3-(4-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁烷-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-脲- 实施例 34

- 10 用 1 M 四丁基氟化铵(TBAF, 0.126 毫升)溶液处理 1-[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲(0.862 克, 0.126 毫摩尔)的 THF(3 毫升)溶液，并于环境温度搅拌反应混合物 2 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯及饱和的 NaHCO₃ 溶液之间。乙酸乙酯相用水及盐水洗涤，经硫酸镁干燥并蒸发。
15 粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[(S)-3-[3-(4-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-脲。用类似的方法制备实施例 35、37、49、90、114 及 120 化合物。

1-环己基-3-[3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-1-甲基-脲- 实施例 54

- 20 于环境温度搅拌 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-氨基甲酸苯酯(0.035 克, 0.101 毫摩尔)及 N-甲基环己基胺(0.02 毫升, 0.15 毫摩尔)的二甲基亚砜(1 毫升)溶液 2 天。将反应混合物分配于乙酸乙酯及水之间，有机相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 1-环己基-3-[3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-1-甲基-脲。
25

3,4-二氢-2H-喹啉-1-甲酸[3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-酰胺- 实施例 55

用 1,2,3,4-四氢喹啉(0.133 克, 1.0 毫摩尔)及二异丙基乙基胺(0.2 毫升,

1.2 毫摩尔)与 1-溴-3-异氰氧基-丙烷(0.164 克, 1.0 毫摩尔)的乙腈溶液一起搅拌。于环境温度搅拌反应混合物 2 小时后除去溶剂。粗产物用乙腈(4 毫升)溶解, 并加入二异丙基乙基胺(0.2 毫升, 1.2 毫摩尔)及 3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(0.11 克, 1.0 毫摩尔)。于环境温度搅拌反应混合物 18 小时, 蒸发溶剂, 粗产物分配于乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠溶液之间。用盐水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱梯度: 乙酸乙酯, 然后 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 3,4-二氢-2H-喹啉-1-甲酸 {3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-酰胺。[MH]⁺ 444.2

1-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(3-甲氧基-苯基)-脲-

10 实施例 56

加热 3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺(0.07 克, 0.31 毫摩尔)及 1-异氰氧基-3-甲氧基-苯(0.041 克, 0.31 毫摩尔)的二噁烷(15 毫升)溶液至 100°C 并保持 3 小时。蒸发反应混合物, 粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 1:9 甲醇/二氯甲烷)得到 1-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(3-甲氧基-苯基)-脲。[MH]⁺ 374.0。

用类似的方法制备实施例 20 化合物。

3-氟基-N-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-苯磺酰胺- 实施例 58

用粗 N-(3-溴-丙基)-3-氟基-苯磺酰胺(0.072 克)的乙腈(1.0 毫升)及三乙基胺(0.1 毫升, 0.72 毫摩尔)溶液处理 3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(0.049 克, 0.24 毫摩尔)的乙腈(1.0 毫升)悬浮液。于环境温度搅拌所得均化反应混合物 70 小时, 蒸发溶剂并将残留物分配于乙酸乙酯及 NaHCO₃ 溶液之间。用盐水洗涤乙酸乙酯相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯)得到 3-氟基-N-{3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-苯磺酰胺。[MH]⁺ 390。

用类似的方法制备实施例 59 至 65 化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲- 实施例 78

于环境温度搅拌(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基胺(1.6 克, 5.6 毫摩尔)及(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯酯(1.65 克, 6.7 毫摩尔, 制备见如下)的 DMSO(7 毫升)溶液 4 小时, 然后分配于水及乙酸乙酯之间。再次用水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发。

- 5 粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 5:95 甲醇/二氯甲烷)得到 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲。[M + H] 436.37。

用类似的方法制备实施例 69、70、75、76、80、89、93 及 116 化合物。

- 10 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲— 实施例 83

- 于环境温度搅拌(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇(0.158 克, 0.58 毫摩尔)及(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯酯(0.150 克, 0.58 毫摩尔)的 DMSO(3 毫升)溶液 6 小时, 然后分配于水及乙酸乙酯之间。再次用水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经硅胶快速层析纯化(洗脱剂: 10:90 甲醇/二氯甲烷)得到 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲。[M + H] 434.33。

- 采用适当的氨基甲酸苯基酯作为原料, 用类似的方法制备实施例 66、67、71 至 74、77、79、81 至 88、91、92、94、95、97、98、100、102、103、104、106 至 111、113、115、117 至 119、121 及 123 至 128 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲— 实施例 88

- 于环境温度搅拌(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇(0.45 克, 2 毫摩尔)及(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯酯(0.49 克, 1.66 毫摩尔)的 DMSO(5 毫升)溶液 1 小时, 然后分配于水及乙酸乙酯之间。有机相经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物从热的乙酸乙酯再结晶纯化得到 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲- 实施例 99

于环境温度搅拌(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐(1.04 克, 2.82 毫摩尔)、(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-氨基甲酸苯基酯(0.70 克, 2.82 毫摩尔)及三乙基胺(1.6 毫升, 11.28 毫摩尔)的 DMSO(70 毫升)溶液 18 小时, 然后分配于乙酸乙酯及饱和的碳酸氢钠水溶液之间。用盐水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物从热的乙酸乙酯再结晶纯化得到 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲。[M + H] 426.18。

10 用类似的方法制备实施例 129 化合物, 采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙-1-醇代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇。其中的(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙-1-醇用类似制备 (S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇的方法制备, 不同之处在于采用 NBOC-D 丝氨酸代替(S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-琥珀酸。

乙酸(S)-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-2-[3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲基]-丁基酯- 实施例 122

用乙酸酐处理 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲(0.05 克, 0.111 毫摩尔)及三乙基胺(0.031 毫升, 0.222 毫摩尔)的 DCM(3 毫克)溶液并于室温搅拌 3 小时。将反应混合物分配于 DCM 及水之间。有机相用碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发得到乙酸(S)-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-2-[3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲基]-丁基酯。[M + H] 492.08

3-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-1-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲-实施例 130

1-[(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲

于室温搅拌(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯代-苯氧基

基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺(0.1 克, 0.196 毫摩尔)、(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-氨基甲酰氯(45 毫升, 0.19 毫摩尔)及三乙基胺(0.027 毫克, 0.19 毫摩尔)的二氯甲烷(2 毫升)溶液 2 天。用水洗涤反应混合物, 经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物经采用乙酸乙酯为洗脱剂的硅胶快速层析纯化得到 1-{(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲。[M + H] 702.3

3-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-1-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲

采用类似于实施例 34 中制备 1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-脲的方式, 将 1-{(S)-1-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲脱保护得到 3-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-1-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲。[M + H] 463.5

1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲- 实施例 131

该化合物采用类似于制备实施例 26 中 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲的方式制备, 不同之处在于最终步骤采用适当的异硫氰酸酯代替异氰酸酯。

用类似的方法制备实施例 132 及 133 化合物。

1-{(S)-3-[3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 134

该化合物用类似制备实施例 83 中 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇。

采用适当的被卤素取代的苯氧基-氮杂环丁烷化合物, 用类似的方法制备实施例 135 至 137 化合物。

1-[(S)-3-[3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 138

该化合物采用类似于在实施例 88 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方式制备。不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

采用适当的被卤素取代的苯氧基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 139 至 141 化合物。

10 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-3-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 142

该化合物用类似在实施例 99 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲的方法制备。不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-3-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

采用适当的被卤素取代的苯氧基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 143 及 144 化合物。

20 1-[(S)-3-[3-(4-氟代-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 145

该化合物采用类似于在实施例 83 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方式制备。不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氟代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇。

25 采用适当的被卤素取代的苄基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 146 至 149 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氟代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 150

该化合物用类似在实施例 88 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制备。不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

采用适当的被卤素取代的苄基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 151 至 154 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 155

该化合物用类似在实施例 99 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]-噻二唑-2-基)-脲的方法制备,不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

采用适当的被卤素取代的苄基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 156 至 159 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-3-氯代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 160

该化合物用类似在实施例 83 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制备,不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-3-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇。

采用适当的被卤素取代的苯甲酰基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 161 及 162 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-3-氯代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 163

该化合物用类似在实施例 88 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制

备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-3-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

5 采用适当的被卤素取代的苯甲酰基-氮杂环丁烷化合物, 用类似的方法制备实施例 164 及 165 化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯代-3-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 166

该化合物用类似在实施例 99 中制备 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲的方法制备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-3-氟代-苯甲酰基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

采用适当的被卤素取代的苯甲酰基-氮杂环丁烷化合物, 用类似的方法制备实施例 167 及 168 化合物。

15 1-{(S)-3-[3-苯氧基-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 169

该化合物用类似在实施例 99 中制备 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲的方法制备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-苯氧基-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

20 1-{(S)-3-[3-(3-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 170

该化合物用类似在实施例 99 中制备 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲的方法制备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(3-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

采用(S)-2-氨基-4-[3-(3-氟代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代

替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐,用类似的方法制备实施例 171 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 172

- 5 该化合物用类似在实施例 83 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制备,不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇。

- 10 采用适当的甲基及卤素取代的苯氧基/苄基/苯甲酰基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 173 至 177 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 178

- 15 该化合物用类似在实施例 88 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制备,不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

- 20 采用适当的甲基及卤素取代的苯氧基/苄基/苯甲酰基-氮杂环丁烷化合物,用类似的方法制备实施例 179 及 183 化合物。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 184

- 25 该化合物用类似在实施例 99 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]-噻二唑-2-基)-脲的方法制备,不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

采用适当的甲基及卤素取代的苯氧基/苄基/苯甲酰基-氮杂环丁烷化合

物，用类似的方法制备实施例 185 至 189 化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 190

于室温搅拌 3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁烷-1-基]-丙基胺(0.100 毫克, 0.418 毫摩尔)及(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-氨基甲酸苯基酯(0.11 毫克, 0.439 毫摩尔)的 DMSO 溶液 18 小时, 然后分配于乙酸乙酯及水之间。用盐水洗涤有机相并经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物采用 DCM 中的 5% 甲醇为洗脱剂的经硅胶快速层析纯化得到 1-{3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲。[M + H] 394.1

10 1-{(R)-3-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲- 实施例 191

于室温搅拌(R)-3-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基胺(0.145 毫克, 0.569 毫摩尔)及(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-氨基甲酸苯基酯(0.142 毫克, 0.569 毫摩尔)的 DMSO 溶液 4 小时, 然后分配于乙酸乙酯及水之间。用盐水洗涤有机相及经硫酸镁干燥并蒸发。粗产物从热的乙酸乙酯再结晶得到 1-{(R)-3-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲。[M + H] 410.14.

1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙基-异噁唑-3-基)-脲- 实施例 192

20 该化合物用类似实施例 88 中的方法制备, 但采用(5-乙基-异噁唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯代替(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯。

采用适当的氨基甲酸苯基酯, 用类似的方法制备实施例 193 至 195 化合物。在各种情况下, 杂环用类似制备 5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺的方法制备, 不同之处在于用适当的烷基胍代替甲基胍。

25 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-环庚基-脲- 实施例 196

该化合物用类似实施例 26 的方法制备。

1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苄氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-乙

基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 197

该化合物用类似在实施例 99 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]-噻二唑-2-基)-脲的方法制备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 198

该化合物用类似在 83 实施例中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-实施例 199

该化合物用类似在实施例 88 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基]-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲的方法制备, 不同之处在于采用(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐代替(S)-2-氨基-4-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丁-1-醇盐酸盐。

1-[(S)-3-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 200

该实施例化合物用类似在实施例 192 中制备 1-[(S)-3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲的方法制备, 但采用 3-[3-(4-氯代-3-甲基-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺代替 3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺。[M + H] 410.2

1-[(S)-3-[3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基]-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-实施例 201

该化合物用类似在实施例 192 中制备[(S)-3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁

-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲的方法制备,但采用 3-[3-(3,4-二氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺代替 3-[3-(4-氯代-苄基)-氮杂环丁-1-基]-丙基胺。[M + H] 430.1

5 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-(5-甲基-异噁唑-3-基-甲基)-脲- 实施例 202

该化合物用类似实施例 88 中的方法制备,但采用(5-甲基-异噁唑-3-基-甲基)-氨基甲酸苯基酯代替(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸苯基酯。

10 1-{(S)-3-[3-(4-氯代-苯氧基)-氮杂环丁-1-基]-1-羟基甲基-丙基}-3-环戊基-脲- 实施例 203

该化合物用类似实施例 26 的方法制备。