

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480040642.9

[51] Int. Cl.

C07D 491/10 (2006.01)  
C07D 471/10 (2006.01)  
C07D 221/20 (2006.01)  
C07D 209/54 (2006.01)  
A61K 31/438 (2006.01)  
A61K 31/403 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月31日

[11] 公开号 CN 1906200A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.11.15

[21] 申请号 200480040642.9

[30] 优先权

[32] 2003.11.20 [33] SE [31] 0303090-5

[86] 国际申请 PCT/SE2004/001658 2004.11.15

[87] 国际公布 WO2005/049620 英 2005.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.18

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 安德鲁·巴克斯特

纳菲扎尔·霍赛恩

斯维特拉纳·伊瓦诺瓦

玛格丽特·门索尼德斯-哈斯马

奥斯汀·皮姆 詹姆斯·鲁伯森

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

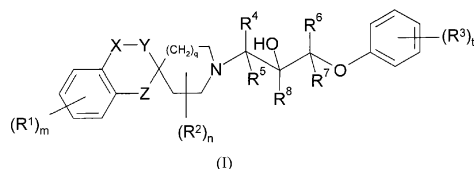
权利要求书 10 页 说明书 48 页

[54] 发明名称

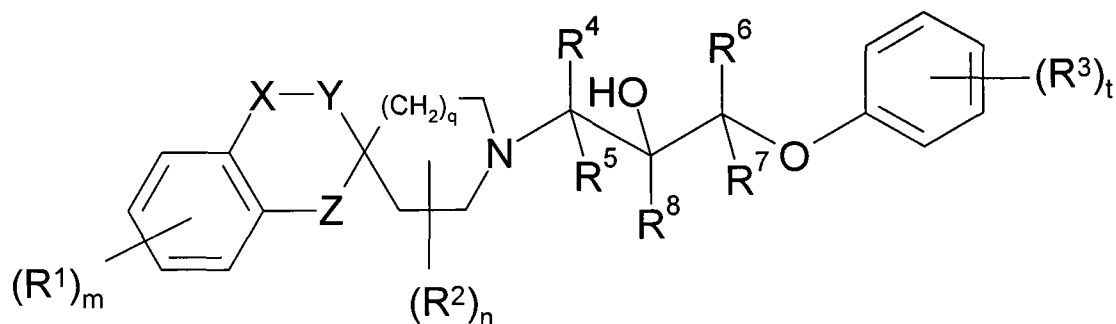
新化合物

[57] 摘要

本发明提供了式(I)的化合物,其中  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $t$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和  $R^8$ 如说明书中定义,它们的制备方法,含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途。



## 1. 下式化合物，或其可药用盐或溶剂合物



(I)

其中

$m$  是 0、1、2、3 或 4;

各个  $R^1$  独立地代表卤素、氰基、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或氨基磺酰;

$X$  代表化学键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ， $Y$  代表化学键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ，和  $Z$  代表化学键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-CH_2-$ ，条件是在任何时候  $X$ 、 $Y$  和  $Z$  中仅有一个可代表化学键并且条件是  $X$  和  $Y$  不能同时代表 $-O-$ ;

$n$  是 0、1 或 2;

各个  $R^2$  独立地代表卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$q$  是 0 或 1;

$t$  是 0、1、2、3、4 或 5;

各个  $R^3$  独立地代表卤素、氰基、硝基、羟基、 $-C(O)H$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH SO_2R^{14}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-CH_2-R^{17}$ 、 $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、苯基羰基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、或选自下述的基团： $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  链烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、苯基和包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的 5-至 10-员杂环体系，各个基团任选地被至少一个选自卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基和  $C_1$ - $C_6$  烷氧羰基的取代基取代;

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自独立地代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们相连的氮原子一起形成 4-至 7-员饱和杂环, 所述杂环可任选地被至少一个选自羟基的取代基取代;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立地代表氢原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基; 和

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表氢原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与它们相连的氮原子一起形成 4-至 7-员饱和杂环, 所述杂环可任选地被至少一个选自羟基的取代基取代;

$R^{17}$  是含有至少一个氮原子的 5 至 7-员饱和杂环, 该环可任选地被一个或多个氧代基团取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 和 Y 具有下表所示的含义:

X	Y
化学键	O
O	化学键
CH <sub>2</sub>	化学键
化学键	CH <sub>2</sub>

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Z 代表 -O- 或 -CH<sub>2</sub>-。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 q 是 1。

5. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 m 是 1 且  $R^1$  代表卤素。

6. 根据权利要求 1-5 任一项的化合物, 其中各个  $R^3$  独立地代表卤素、氰基、硝基、羧基、-C(O)H、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>13</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-CH<sub>2</sub>-R<sup>17</sup>、 $C_1$ - $C_4$  烷基羰基、苯基羰基、 $C_5$ - $C_6$  环烷基, 或选自下述的基团:  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_2$ - $C_4$  链烯基、 $C_2$ - $C_4$  炔基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、苯基和包含 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的 5-至 6-员杂环体系, 各个基团任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自如下的取代基取代: 卤素、氰基、羧基、羰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基和  $C_1$ - $C_4$  烷氧羰基。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中所述饱和或不饱和的 5-至 6-员杂环体系是异噁唑基、吡咯基、吗啉基、哌啶基或噁二唑基。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇盐酸盐,

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯酚,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(2-羟基乙氧基)苯氧基]丙-2-醇盐酸盐,

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)-N-甲基乙酰胺三氟乙酸盐(盐),

(3S)-1-[(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)乙酰基]吡咯烷-3-醇,

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苄基)乙酰胺,

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺,

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)-N-甲基乙酰胺三氟乙酸盐(盐),

2-(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺,

(2S)-1-(2-氨基-5-甲氧基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇二(三氟乙酸盐),

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)甲磺酰胺三氟乙酸盐,

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)甲磺酰胺三氟乙酸盐,

(2S)-1-(4-溴-2-氟苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-乙炔基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,4-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(4-氯-2-异噁唑-5-基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌

- 啉]-1'-基)丙-2-醇,
- (4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)(苯基)甲酮,
- (2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-3-(2,3,4,6-四氯苯氧基)丙-2-醇,
- (2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-3-(2-环己基-5-甲基苯氧基)丙-2-醇,
- (2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-3-苯氧基丙-2-醇,
- (2S)-1-(2-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)丙-2-醇,
- 2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛,
- 5-叔丁基-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛,
- (2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-3-(1,1':3',1''-三联苯-2'-基氧基)丙-2-醇,
- 1-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-5-甲氧基苯基)乙酮,
- 1-(5-溴-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)乙酮,
- (2S)-1-(4-氯-2-异丙基-5-甲基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)丙-2-醇,
- (2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-3-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)丙-2-醇,
- (2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-3-(2,4-二氯苯氧基)丙-2-醇,
- (2E)-3-(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-3-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯,
- (2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-3-(2-甲基-3-硝基苯氧基)丙-2-醇,
- 5-氯-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啉]-1'-基)-2-羟丙基]

氧基}苯甲醛,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-氟苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-氟苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(4-氟苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(2-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(3-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(4-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(3-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(4-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(2-叔丁基-5-甲基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-醇,

1-(2-{(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基}氧基)-4,5-二甲氧基苯基)乙酮,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(羟基甲基)苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(2-羟基乙基)苯氧基]丙-2-醇,

3-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苜蓿,

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苜蓿,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-吗啉-4-基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3-二氟-6-硝基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇,

5-氯-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-3-甲基苯甲醛,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-2-硝基苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,4-二氟-3,5-二甲基-6-硝基苯氧基)丙-2-醇,

1-(3,5-二氟-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)丙-1-酮,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(4-乙基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-乙基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-乙基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-吗啉-4-基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(5-甲基

-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]丙-2-醇,

4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙基]氧基} 苜腈,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯氧基]丙-2-醇.

1-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苜基}咪唑啉-2,4-二酮,

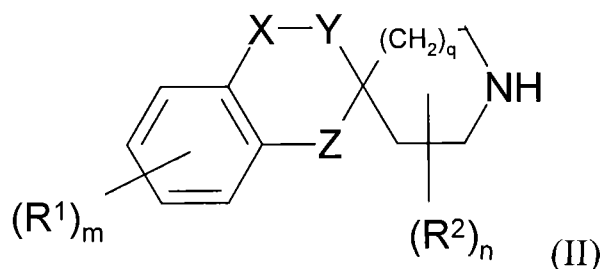
(2S)-{2-氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸,

(2S)-{2,4-二氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸,

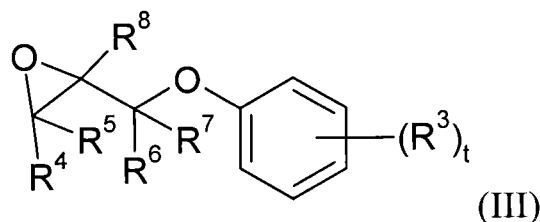
以及任何一种这些化合物的可药用盐和溶剂合物。

9. 一种制备如权利要求 1 所限定的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物的方法, 该方法包括:

(a) 将下式化合物,

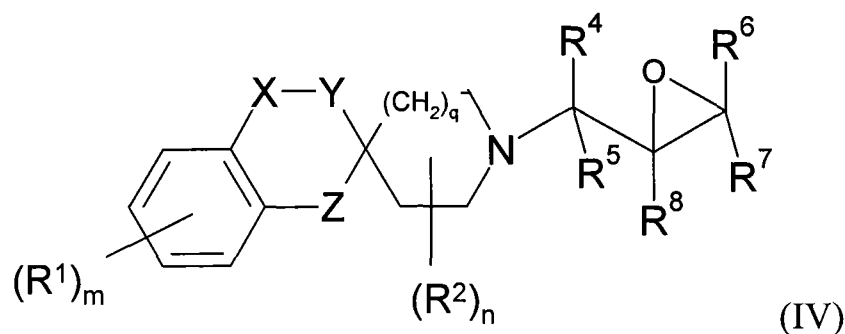


其中  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $Z$  如式(I)中所定义, 与下式化合物反应,

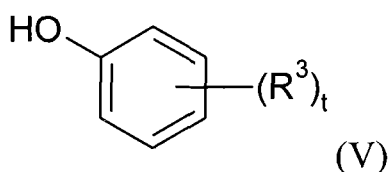


其中  $t$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  如式(I)中所定义; 或者

(b) 在合适的碱存在下, 将下式化合物,

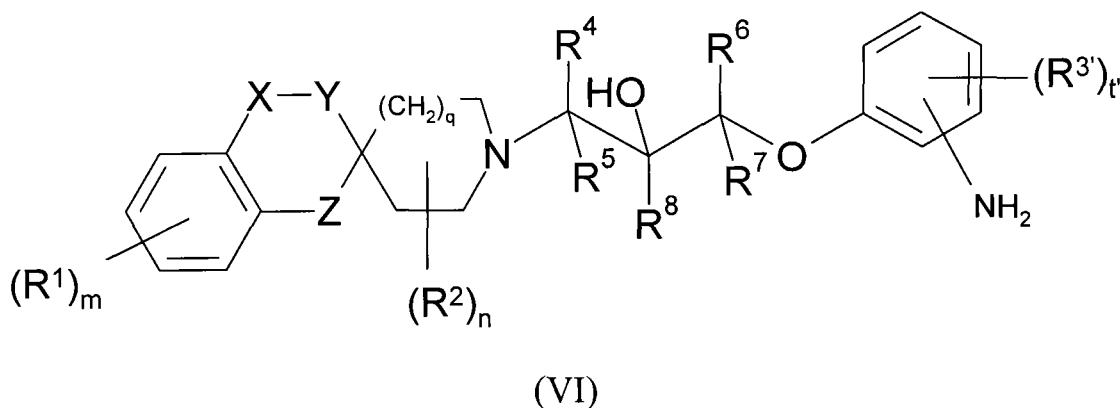


其中  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  如式(I)中所定义，与下式化合物反应，

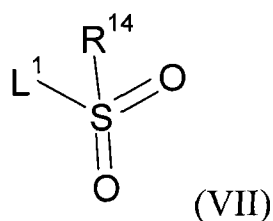


其中  $t$  和  $R^3$  如式(I)中所定义；或者

(c) 当  $t$  至少为 1 且  $R^3$  基团代表  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$  时，在合适的碱存在下，将下式化合物，



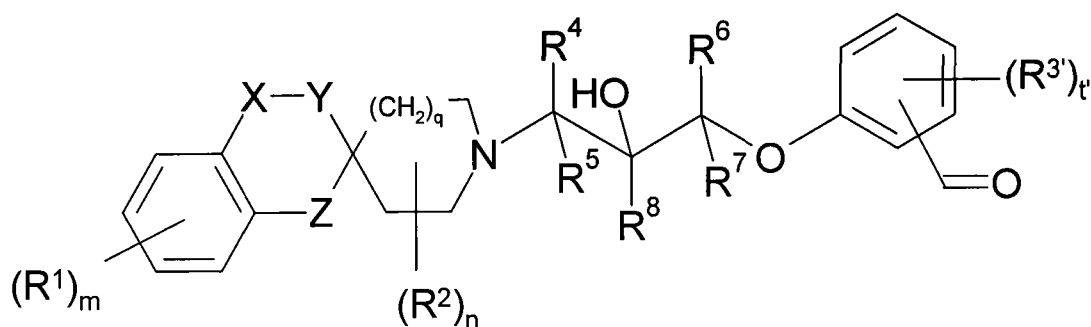
其中  $t'$  是 0、1、2、3 或 4， $R^{3'}$  如式(I)中除  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$  之外的  $R^3$  定义，且  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  如式(I)中所定义，与下式化合物反应，



其中  $L^1$  代表离去基团和  $R^{14}$  如式(I)中所定义；

(d) 当  $t$  至少为 1 且  $R^3$  基团代表  $-\text{CH}_2\text{-R}^{17}$ ，其中  $R^{17}$  是含有 2 个氮原子

的 5 至 7-员饱和杂环并且该环被 2 个氧代基团取代时, 在还原剂存在下, 将下式化合物,



(VIII)

其中  $t$  是 0、1、2、3 或 4,  $R^3$  如式(I)中除  $-\text{CH}_2\text{-R}^{17}$  之外的  $R^3$  定义, 且  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  如式(I)中所定义, 与甘氨酸烷基酯反应, 然后与异氰酸金属盐反应;

并且任选地在(a)、(b)或(c)之后形成可药用盐或溶剂合物。

10. 药物组合物, 其包含权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物, 以及可药用佐剂、稀释剂或载体。

11. 一种制备权利要求 10 所述药物组合物的方法, 包括将权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物与可药用佐剂、稀释剂或载体混合。

12. 用于治疗的权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物,。

13. 权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物在制备用于治疗其中调节趋化因子受体活性是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

14. 权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途。

15. 权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物在制备用于治疗慢性阻塞性肺病的药物中的用途。

16. 权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

17. 权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物在制备用于治疗多发性硬化症的药物中的用途。

18. 一种治疗炎性疾病的方法，该方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物。

19. 一种治疗气道疾病的方法，该方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物。

## 新化合物

本发明涉及新化合物，它们的制备方法，含有它们的药物组合物及其在治疗中的用途。

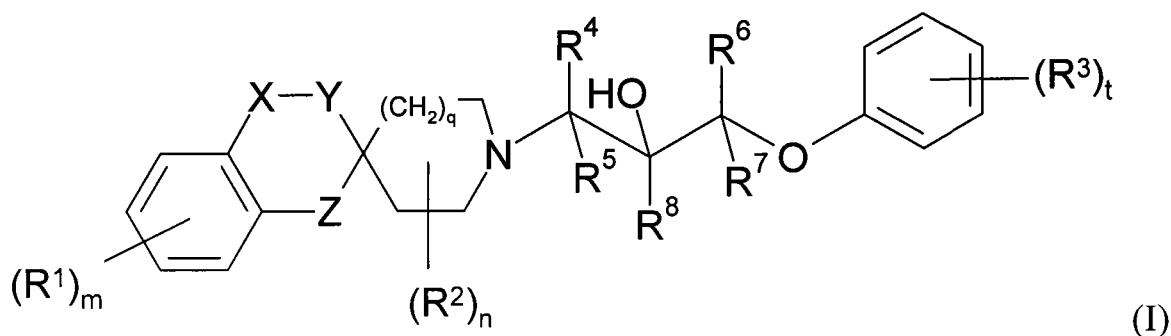
各类疾病和病症包括哮喘和应变性疾病以及自身免疫病理如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化症的免疫和炎症应答中，趋化因子起着重要的作用。这些分泌性小分子是一个日益增长的 8-14kDa 蛋白质超家族的成员，其特征为保守的四个半胱氨酸基序。可将这个趋化因子超家族主要分为呈现特性结构基序的两组，即 Cys-X-Cys(C-X-C)以及 Cys-Cys(C-C)家族。根据在 NH-附近的半胱氨酸残基对之间插入的单个氨基酸和序列类似性来区分这两个家族。

C-X-C 趋化因子包括嗜中性粒细胞如白细胞介素-8(IL-8)和嗜中性粒细胞活化肽 2(NAP-2)的几种有效化学引诱物和活化剂。

C-C趋化因子包括单核细胞和淋巴细胞但不包括嗜中性粒细胞的有效化学引诱物，如人单核细胞趋化蛋白 1-3(MCP-1、MCP-2 和 MCP-3)、RANTES(调节活化、正常 T 细胞表达和分泌的)、嗜伊红粒细胞趋化蛋白(eotaxin)和巨噬细胞炎性蛋白 1 $\alpha$  和 1 $\beta$ (MIP-1 $\alpha$  和 MIP-1 $\beta$ )。

研究表明趋化因子的作用由 G-蛋白偶联受体的亚族介导，其中将这些受体称为 CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3 和 CXCR4。由于调节这些受体的药物可用于治疗如前提到的那些病症和疾病，所有这些受体代表用于药物开发的好的靶标。

因此，本发明提供了式(I)的化合物或其可药用盐或其溶剂合物：



其中

$m$  是 0、1、2、3 或 4;

各个  $R^1$  独立地代表卤素、氰基、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或氨基磺酰;

$X$  代表化学键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ,  $Y$  代表化学键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ , 和  $Z$  代表化学键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-CH_2-$ , 条件是在任何时候  $X$ 、 $Y$  和  $Z$  中仅有一个可代表化学键并且条件是  $X$  和  $Y$  不能同时代表 $-O-$ ;

$n$  是 0、1 或 2;

各个  $R^2$  独立地代表卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$q$  是 0 或 1;

$t$  是 0、1、2、3、4 或 5;

各个  $R^3$  独立地代表卤素、氰基、硝基、羟基、 $-C(O)H$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2R^{14}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-CH_2-R^{17}$ 、 $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、苯基羰基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基, 或选自下述的基团:  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  链烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、苯基和包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的 5-至 10-员杂环体系, 各个基团任选地被至少一个选自卤素、氰基、羟基、羰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基和  $C_1$ - $C_6$  烷氧羰基的取代基取代;

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自独立地代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们相连的氮原子一起形成 4-至 7-员饱和杂环, 所述杂环可任选地被至少一个选自羟基的取代基取代;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立地代表氢原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基；和

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表氢原子或  $C_1$ - $C_6$  烷基，或  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与它们相连的氮原子一起形成 4-至 7-员饱和杂环，所述杂环可任选地被至少一个选自羟基的取代基取代；

$R^{17}$  是含有至少一个氮原子的 5 至 7-员饱和杂环，该环可任选地被一个或多个氧基团取代。

在本说明书中，除非另有说明，烷基、链烯基或炔基取代基团或者取代基团中的部分可以是直链或支链的。卤代烷基取代基团将包含至少一个卤素原子，例如 1 个、2 个、3 个或 4 个卤素原子。在  $R^2$  取代的环中， $R^2$  可以与任何合适的环碳原子包括  $(CH_2)_q$  的碳原子相连。另外，在  $R^3$  的定义中，应理解的是所述饱和或不饱和的 5-至 10-员杂环体系可具有脂环族或芳香族性质。不饱和环体系将是部分或完全不饱和的。另外，当  $R^{11}$  和  $R^{12}$  或  $R^{15}$  和  $R^{16}$  代表 4-至 7-员饱和杂环时，应理解的是仅有的杂原子是与  $R^{11}$  和  $R^{12}$ ，或  $R^{15}$  和  $R^{16}$  相连的氮原子。

在本发明的一个实施方案中， $m$  是 0 或 1，优选 1。

各个  $R^1$  独立地代表卤素(例如氯、氟、溴或碘)、氰基、羟基、 $C_1$ - $C_6$  优选  $C_1$ - $C_4$  烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、 $C_1$ - $C_6$  优选  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基(例如三氟甲基或五氟乙基)、 $C_1$ - $C_6$  优选  $C_1$ - $C_4$  烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或正丁氧基)或氨基磺酰。

在本发明的一个实施方案中，各个  $R^1$  独立地代表卤素、 $C_1$ - $C_6$  优选  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  优选  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基。

在另一实施方案中，各个  $R^1$  独立地代表氟、氯、甲基或三氟甲基，具体是氯。

特别感兴趣的 X 和 Y 的组合包括任何下述一种或多种情况：

X	Y
化学键	O
O	化学键
CH <sub>2</sub>	化学键
化学键	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	O
O	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>

在本发明的一个实施方案中，X和Y具有如下所示的含义：

X	Y
化学键	O
O	化学键
CH <sub>2</sub>	化学键
化学键	CH <sub>2</sub>

特别感兴趣的X、Y和Z的组合包括任何下述一种或多种情况：

X	Y	Z
化学键	O	CH <sub>2</sub>
O	化学键	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	化学键	O
化学键	CH <sub>2</sub>	O
CH <sub>2</sub>	O	化学键
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	化学键

在本发明的一个实施方案中，Z代表-O-或-CH<sub>2</sub>-。

在本发明的一个实施方案中，X、Y和Z具有如下所示的含义：

X	Y	Z
化学键	O	CH <sub>2</sub>
O	化学键	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	化学键	O
化学键	CH <sub>2</sub>	O

各个 R<sup>2</sup> 独立地代表卤素(例如氯、氟、溴或碘)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基(例如三氟甲基或五氟乙基)。

在本发明的一个实施方案中, n 是 0 或 n 是 1 且 R<sup>2</sup> 代表卤素, 优选是氟。

在本发明的一个实施方案中, t 是 0 或 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或者上述两种或多种情况的组合。

在另一个实施方案中, t 是 1、2 或 3。

各个 R<sup>3</sup> 独立地代表卤素(例如氯、氟、溴或碘)、氰基、羟基、-C(O)H、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>13</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-CH<sub>2</sub>-R<sup>17</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)、苯基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基(环丙基、环丁基、环戊基或环己基)、或选自下述的基团:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链烯基(例如乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、己-1-烯基、或 2-甲基-戊-2-烯基)、

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基(例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、戊(pent)-1-炔基、戊-1,3-二炔基或己-1-炔基)、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)、

苯基和包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子(例如, 独立地为 1 个、2 个、3 个或 4 个环杂原子)的饱和或不饱和的 5-至 6-、7-、8-、9-或 10-员杂环体系,

各个基团任选地被至少一个选自如下的取代基(例如, 独立地 1 个、2 个、

3个或4个取代基)取代: 卤素(例如氟、氯、溴或碘)、氰基、羟基、羧基、 $C_1$ - $C_6$ 优选 $C_1$ - $C_4$ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、 $C_1$ - $C_6$ 优选 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)和 $C_1$ - $C_6$ 优选 $C_1$ - $C_4$ 烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、正戊氧羰基或正己氧羰基)。

$R^3$ 中的饱和或不饱和的5-至10-员杂环体系可以是单环或多环(例如双环)的, 它们的例子包括吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、吡唑基、噻唑烷基、噻吩基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基以及任何两种或三种这些基团的组合。

在本发明的一个实施方案中, 各个 $R^3$ 独立地代表卤素、氰基、硝基、羟基、 $-C(O)H$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-CH_2-R^{17}$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基、苯基羰基、 $C_5$ - $C_6$ 环烷基、

或选自下述的基团:  $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 链烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、苯基和包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子(例如, 独立地1个、2个、3个或4个取代基)的饱和或不饱和的5-至6-员杂环体系(例如异噁唑基、吡咯基、吗啉基、哌啶基、或噁二唑基), 各个基团可任选地被至少一个选自如下的取代基(例如, 独立地1个、2个、3个或4个取代基)取代: 卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧羰基。

在本发明的一个实施方案中, 各个 $R^3$ 独立地代表卤素、氰基、硝基、羟基、 $-C(O)H$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基、苯基羰基、 $C_5$ - $C_6$ 环烷基、或选自下述的基团:  $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 链烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、苯基和包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子(例如, 独立地为一个、两个、三个或四个环杂原子)的饱和或不饱和的5-至6-员杂环体系(例如异噁唑基、吡咯基、吗啉基、哌啶基、或噁二唑基), 各个基团可任选地被至少一个选自如下的取代基(例如, 独立地1个、2个、3个或4个取代基)取代: 卤素、氰基、羟基、羧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧羰基。

在另一个实施方案中, 各个 $R^3$ 独立地代表氟、氯、溴、氰基、硝基、

羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-R}^{17}$ 、甲基羰基、乙基羰基、苯基羰基、环己基、或选自下述的基团： $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、苯基和包含1、2、或3个独立选自氮和氧的环杂原子的饱和或不饱和的5-至6-员杂环体系(例如异噁唑基、吡咯基、吗啉基、哌啶基、或噁二唑基)，各个基团可任选地被1、2、或3个独立选自卤素(优选氟)、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基(优选 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基)和 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧羰基的取代基取代。

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 各自独立地代表氢、卤素(例如氯、氟、溴或碘)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基(例如三氟甲基或五氟乙基)。

在本发明的一个实施方案中， $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 各自独立地代表氢原子或甲基。

在本发明的另一个实施方案中， $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 各自代表氢原子和 $\text{R}^8$ 代表甲基。

在本发明的一个实施方案中， $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 各自代表氢原子。

$\text{R}^9$ 和 $\text{R}^{10}$ 各自独立地代表氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

在本发明的一个实施方案中， $\text{R}^9$ 和 $\text{R}^{10}$ 各自代表氢。

$\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 各自独立地代表氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)，或 $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 与它们相连的氮原子一起形成4-至7-员饱和杂环(例如吡咯烷基或哌啶基)，所述杂环还任选地被至少一个选自羟基的取代基(例如，独立地1个、2个、3个或4个取代基)取代。

在本发明的一个实施方案中， $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 各自独立地代表氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，或 $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 与它们相连的氮原子一起形成5-至6-员饱和杂环，所述杂环还任选地被1个或2个羟基取代。

在另一个实施方案中， $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 各自独立地代表氢或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基，或 $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 与它们相连的氮原子一起形成5-员饱和杂环，所述杂环还任选地被1个羟基取代。

$\text{R}^{13}$ 和 $\text{R}^{14}$ 各自独立地代表氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基(例如甲基、乙基、

正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基), 优选甲基。

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  优选  $C_1$ - $C_4$  烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基), 或  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与它们相连的氮原子一起形成 4-至 7-员饱和杂环(例如吡咯烷基或哌啶基), 所述杂环还任选地被至少一个选自羟基的取代基(例如, 独立地 1 个、2 个、3 个或 4 个取代基)取代。

$R^{17}$  是含有至少一个(例如 1 个或 2 个)氮原子的 5 至 7-员饱和杂环, 该环可任选地被一个或多个(例如 1 个或 2 个)氧基团取代。在一个实施方案中,  $R^{17}$  是含有 2 个氮原子的 5 至 7-员饱和杂环并且该环被 2 个氧基团取代(例如咪唑啉-2,4-二酮)。

在本发明的一个实施方案中:

$m$  是 0、1、2、3 或 4;

各个  $R^1$  独立地代表卤素、氰基、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或氨基磺酰(sulphonamido)( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ );

$X$  代表化学键、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ , 和  $Y$  代表化学键、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ , 和  $Z$  代表化学键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2-$ , 条件是在任何时候  $X$ 、 $Y$  和  $Z$  中仅有一个可代表化学键并且条件是  $X$  和  $Y$  不能同时代表 $-\text{O}-$ ;

$n$  是 0、1 或 2;

各个  $R^2$  独立地代表卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$q$  是 0 或 1;

$t$  是 0、1、2、3、4 或 5;

各个  $R^3$  独立地代表卤素、氰基、硝基、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、苯基羰基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、或选自下述的基团:  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  链烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、苯基和包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的 5-至 10-员杂环体系, 各个基团任选地被至少一个选自卤素、氰基、羟基、羰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基和  $C_1$ - $C_6$  烷氧羰基的取代基取代;

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自独立地代表氢、卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们相连的氮原子一起形成 4-至 7-员饱和杂环, 所述杂环还任选地被至少一个选自羟基的取代基取代;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基; 和

$R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地代表氢或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与它们相连的氮原子一起形成 4-至 7-员饱和杂环, 所述杂环还任选地被至少一个选自羟基的取代基取代;

或其可药用盐或其溶剂合物。

在本发明的一个实施方案中:

$m$  是 1;

$R^1$  代表卤素(优选氯);

$X$  代表化学键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ,  $Y$  代表化学键、 $-CH_2-$ 或 $-O-$ , 且  $Z$  代表 $-CH_2-$ 或 $-O-$ , 条件是  $X$ 、 $Y$  和  $Z$  彼此间不相同;

$n$  是 0;

$q$  是 1;

$t$  是 0、1、2、3、4 或 5;

各个  $R^3$  独立地代表氟、氯、溴、氰基、硝基、羟基、 $-C(O)H$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2NHC(O)R^{13}$ 、 $-NH SO_2R^{14}$ 、 $-CH_2-R^{17}$ 、甲羰基、乙羰基、苯基羰基、环己基、或选自下述的基团:  $C_1$ - $C_4$  烷基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、苯基和包含 1、2、或 3 个独立选自氮和氧的环杂原子的饱和或不饱和的 5-至 6-员杂环体系, 各个基团可任选地被 1、或 2 个独立选自卤素(优选氟)、羟基、 $C_1$ - $C_2$  烷基和  $C_1$ - $C_2$  烷氧羰基的取代基取代;

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自独立地代表氢;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地代表氢;

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地代表氢或甲基, 或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们相连的氮原子一起形成 5-员饱和杂环, 所述杂环可任选地被 1 个羟基取代;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立地代表甲基; 和

$R^{17}$  是含有 2 个氮原子的 5 至 7-员饱和杂环并且该环被 2 个氧基团取代。

本发明化合物的例子包括:

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇盐酸盐,

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯酚,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(2-羟基乙氧基)苯氧基]丙-2-醇盐酸盐,

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)-N-甲基乙酰胺三氟乙酸盐(盐),

(3S)-1-[(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)乙酰基]吡咯烷-3-醇,

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)乙酰胺,

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺,

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)-N-甲基乙酰胺三氟乙酸盐(盐),

2-(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺,

(2S)-1-(2-氨基-5-甲氧基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇二(三氟乙酸盐),

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)甲磺酰胺三氟乙酸盐,

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)甲磺酰胺三氟乙酸盐,

(2S)-1-(4-溴-2-氟苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-乙炔基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,4-二氯-3,5-二甲氧基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(4-氯-2-异噁唑基-5-基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}

苯基)(苯基)甲酮,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3,4,6-四氯苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-环己基-5-甲基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-苯氧基丙-2-醇,

(2S)-1-(2-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛,

5-叔丁基-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(1,1':3,1''-三联苯-2'-基氧基)丙-2-醇,

1-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-5-甲氧基苯基)乙酮,

1-(5-溴-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)乙酮,

(2S)-1-(4-氯-2-异丙基-5-甲基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,4-二氯苯氧基)丙-2-醇,

(2E)-3-(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-3-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-甲基-3-硝基苯氧基)丙-2-醇,

5-氯-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-氟苯氧基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-氟苯氧基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(4-氟苯氧基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(2-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(3-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(4-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(3-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(4-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-

醇,

(2S)-1-(2-叔丁基-5-甲基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌

啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-醇,

1-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4,5-二甲氧基苯基)乙酮,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(羟基甲基)苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(2-羟基乙基)苯氧基]丙-2-醇,

3-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基} 苜腈,

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基} 苜腈,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-吗啉-4-基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3-二氟-6-硝基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3,6-三氯苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇,

5-氯-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-3-甲基苯甲醛,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[4-(4-甲基哌啶-1-基)-2-硝基苯氧基]丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,4-二氯-3,5-二甲基-6-硝基苯氧基)丙-2-醇,

1-(3,5-二氯-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)丙-1-酮,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(4-乙基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-乙基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-乙基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-吗啉-4-基苯氧基)丙-2-醇,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]丙-2-醇,

4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}

苜腈,

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯氧基]丙-2-醇,

1-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苜基}咪唑啉-2,4-二酮),

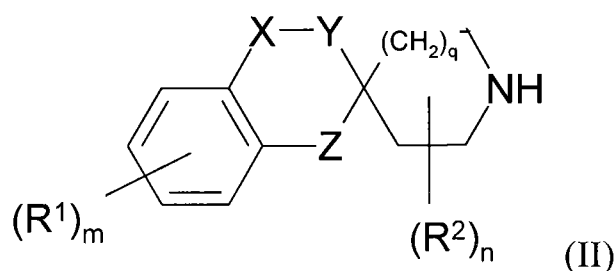
(2S)-{2-氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸,

(2S)-{2,4-二氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸,

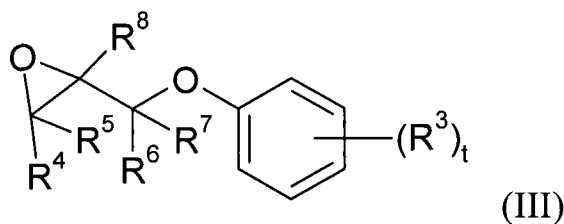
以及可药用盐和任何一种这些物质的溶剂合物。

本发明还提供了一种制备如上所定义的式(I)化合物或可药用盐或其溶剂合物的方法, 该方法包括:

(a) 将下式化合物,

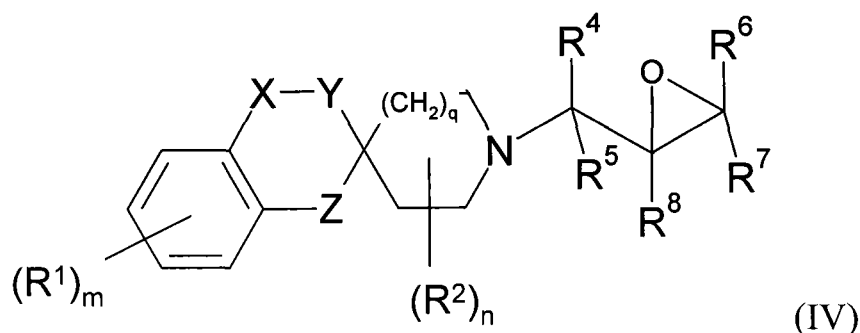


其中  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $Z$  如式(I)中所定义, 与下式化合物反应,

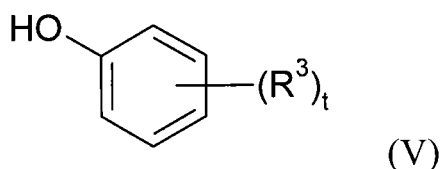


其中  $t$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  如式(I)中所定义; 或者

(b) 在合适的碱(例如三乙胺或碳酸钾)存在下, 将下式化合物,

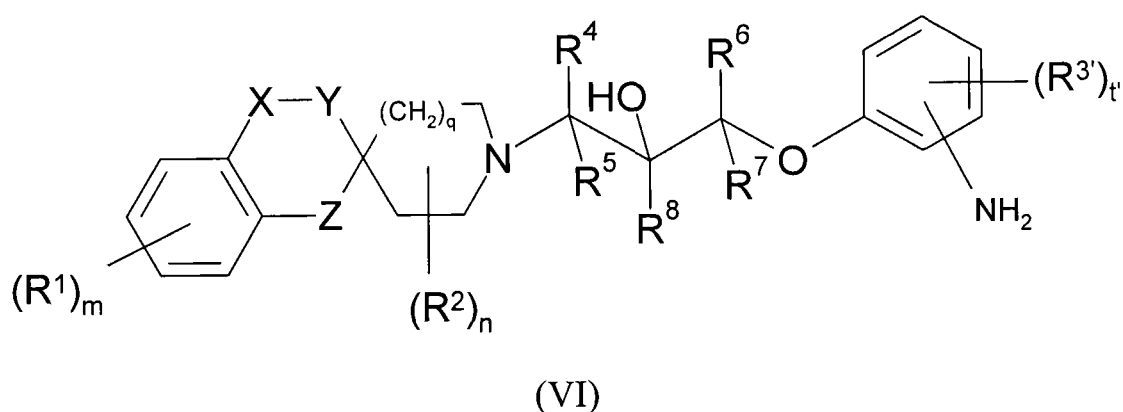


其中  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  如式(I)中所定义，与下式化合物反应，

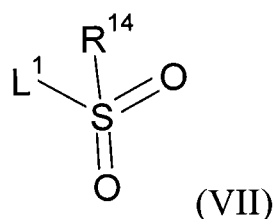


其中  $t$  和  $R^3$  如式(I)中所定义；或者

(c) 当  $t$  至少为 1 且  $R^3$  代表  $-NHSO_2R^{14}$  时，在合适的碱(如吡啶)存在下，将下式化合物，

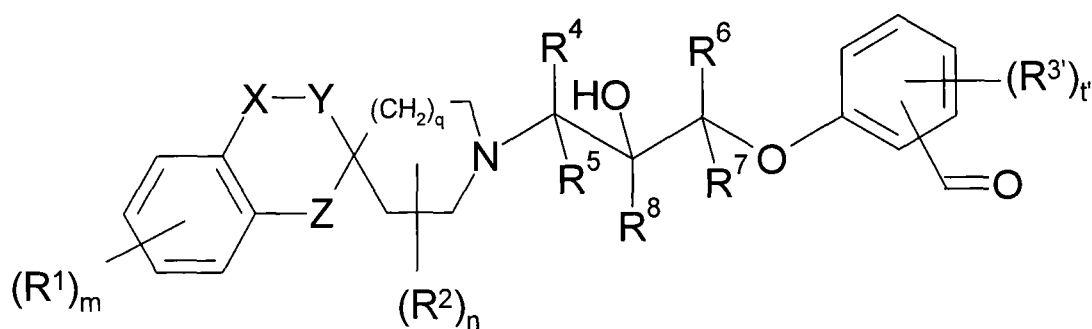


其中  $t'$  是 0、1、2、3 或 4， $R^{3'}$  如式(I)中除  $-NHSO_2R^{14}$  之外的  $R^3$  定义，且  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  如式(I)中所定义，与下式化合物反应，



其中  $L^1$  代表离去基团(例如卤素原子如氯)和  $R^{14}$  如式(I)中所定义;

(d) 当  $t$  至少为 1 且  $R^3$  代表  $-\text{CH}_2\text{-R}^{17}$ , 其中  $R^{17}$  是含有 2 个氮原子的 5 至 7-员饱和杂环并且该环被 2 个氧基团取代时, 在还原剂(例如  $\text{NaCNBH}_4$ ) 存在下, 将下式化合物,



(VIII)

其中  $t'$  是 0、1、2、3 或 4,  $R^{3'}$  如式(I)中除  $-\text{CH}_2\text{-R}^{17}$  之外的  $R^3$  定义, 且  $m$ 、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  如式(I)中所定义, 与甘氨酸烷基酯(例如甘氨酸乙酯)反应, 然后与异氰酸金属盐(例如异氰酸钾)反应;

并且任选地在(a)、(b)、(c)或(d)之后形成可药用盐或溶剂合物。

本发明方法可便利地在溶剂中进行, 例如在有机溶剂, 如醇类(例如甲醇或乙醇)、烃(例如甲苯)或四氢呋喃、二甲基甲酰胺、 $N$ -甲基吡咯烷酮、二氯甲烷或乙腈中, 在例如  $0^\circ\text{C}$  或以上的温度下, 例如  $0$ 、 $5$ 、 $10$ 、 $15$  或  $20^\circ\text{C}$  至  $100$ 、 $110$  或  $120^\circ\text{C}$  的温度范围内进行。

式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)化合物可以商业购得, 是文献中已知的化合物或可以使用已知的技术制备。

本领域普通技术人员应意识到在本发明方法中, 反应物中诸如羟基或氨基的官能基团会需要由保护基团保护。因此, 在合适的阶段, 式(I)化合物的制备方法可能涉及一种或多种保护基团的去除。

官能基团的保护和脱保护描述于由 J.W.F. McOmie 编辑的“Protective Groups in Organic Chemistry”(Plenum Press (1973))和“Protective Groups in Organic Synthesis”(第 3 版, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999))。

上述式(I)化合物可转化为其可药用盐或溶剂合物, 优选酸加成盐如盐酸

盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

式(I)化合物可以立体异构体的形式存在。应理解的是,本发明包含式(I)化合物的所有几何和光学异构体(包括阻转异构体)和其混合物包括外消旋体的用途。互变异构体及其混合物的用途也构成本发明的一个方面。特别希望是对映异构体纯形式的化合物。

式(I)化合物具有药物的活性,特别是作为趋化因子受体(特别是 MIP-1 $\alpha$  趋化因子受体)活性调节剂的活性,并且可用于治疗自身免疫性、炎性、增生性或过度增生性疾病和免疫调节疾病(包括移植器官或组织的排斥以及获得性免疫缺陷综合征(AIDS))。

这些疾病的实例为:

(1)(呼吸道)气道疾病包括:慢性阻塞性肺病(COPD),如不可逆 COPD;哮喘{如支气管、过敏性、内源性、外源性或粉尘性哮喘,特别是久喘或绵延难治的哮喘(例如晚期哮喘或气道高反应性)};支气管炎;急性、过敏性、萎缩性鼻炎或慢性鼻炎包括干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、脓性鼻炎、干燥性鼻炎或药物性鼻炎;膜性鼻炎包括格鲁布性鼻炎、纤维蛋白性鼻炎、和假膜性鼻炎和结核性鼻炎;季节性鼻炎包括神经性鼻炎(花粉症)和血管运动性鼻炎;肉样瘤病;农夫肺以及相关疾病;纤维化肺和特发性间质性肺炎;

(2)(骨和关节)类风湿性关节炎、血清反应阴性脊椎关节病(如强直性脊柱炎、银屑病关节炎和莱特氏病),贝赫切特(氏)病,斯耶格伦(氏)综合征以及全身性硬化症;

(3)(皮肤)牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎或其它湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔癣、天疱疮、大泡天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤酸性细胞过多、葡萄膜炎、局部性脱发症以及春季结膜炎;

(4)(胃肠道)腹部疾病、直肠炎、嗜酸性肠胃炎、肥大细胞病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、食物相关的变态反应,其在远离消化道起作用(例如偏头痛、鼻炎或湿疹);

(5)(其他组织和疾病)多发性硬化症、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、红斑狼疮、全身性狼疮、全身性红斑狼疮、桥本(氏)甲状腺炎、重症肌无力、I型糖尿病、肾病综合征、嗜酸性细胞增多筋膜炎、高 IgE 综

合征、瘤型麻风、塞泽里综合征和先天性血小板减少紫癜；

(6)(同种异体移植物排斥)慢性和急性的下列移植，例如，肾、心脏、肝、肺、骨髓、皮肤或角膜的移植；或慢性移植物抗宿主病；

(7)癌症，特别是非小细胞型肺癌(NSCLC)和鳞状肉瘤；

(8)与趋化因子水平升高有关的血管生成性疾病；和

(9)囊性纤维化，中风，心脏、脑部和外周四肢中的再灌注损伤，和败血症。

因此，本发明提供了用于治疗的前述定义的式(I)化合物、或其可药用盐或溶剂合物。

另一方面，本发明提供了如前所述定义的式(I)化合物、或其可药用盐或溶剂合物在制备用于治疗的药物中的用途。

在本说明书中，除非相反的具体指示，术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应相应地解释。

本发明还提供了一种治疗炎症性疾病的方法，该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如前所述定义的式(I)化合物、或其可药用盐或溶剂合物。

本发明还提供了一种治疗气道疾病的方法，该方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如前所述定义的式(I)化合物、或其可药用盐或溶剂合物。

对于上述治疗应用，给药剂量应随着使用的化合物、给药方式、需要的治疗和显示出的病症而变化。式(I)化合物的每日剂量可以是0.001mg/kg-30mg/kg。

式(I)化合物和可药用盐及其溶剂合物可以单独使用，但通常以药物组合物的形式给予，其中式(I)化合物/盐/溶剂合物(活性成分)与可药用佐剂、稀释剂或载体混合。取决于给药方式，所述药物组合物优选包含0.05-99 %w(重量百分比)、更优选0.05-80%w、更优选0.10-70%w和更进一步优选0.10-50%w的活性成分，所有的重量百分比基于总的组合物。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含如前所述定义的式(I)化合物，或其可药用盐或溶剂合物，以及可药用佐剂、稀释剂或载体。

本发明还提供了一种制备本发明药物组合物的方法，其包括将如前所述定义的式(I)化合物，或其可药用盐或溶剂合物与可药用佐剂、稀释剂或载体

进行混合。

所述药物组合物可以例如乳膏、溶液、悬浮液、七氟代烷气雾剂和干粉剂的形式局部给药(例如给药到皮肤、或肺和/或气道);或者例如以片剂、胶囊、糖浆、粉末或颗粒的形式通过口服全身给药;或者以溶液或悬浮液的形式通过胃肠外给药;或者通过皮下给药;或以栓剂的形式通过直肠给药;或透皮给药。

本发明现在通过以下非限制性实施例进行说明,其中  $^1\text{H}$  NMR 谱记录于 Varian Unity Inova 400。氯仿-d ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 ppm)、丙酮-d<sub>6</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  2.05 ppm)、DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 ppm)、或甲醇-d<sub>4</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  4.87 ppm)的中心溶剂峰作为内标。低分辨质谱和精确质量测定记录于安装了 APCI /ESI 电离室的 Hewlett-Packard 1100 LC-MS 系统中。所有的溶剂和商业试剂均是试验级,使用前未作任何处理。化合物的命名由 ACD/Name 和 ACD/Name Batch 产生。实施例中使用的简称或术语具有下述含义:

DMF : N,N-二甲基甲酰胺

THF : 四氢呋喃

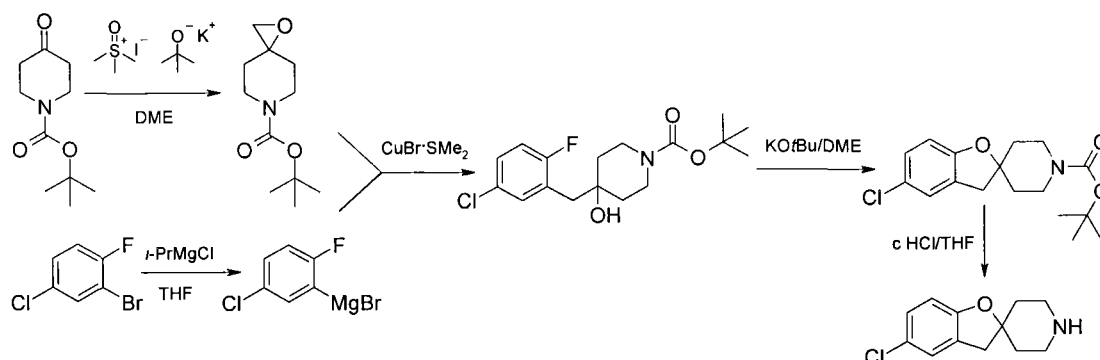
DME : 1,2-二甲氧基乙烷

### 实施例

中间体化合物: 5-氯-3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]

方法 A: 该化合物按照如下文献所述制备: Effland, R. C; Gardner, B. A; Strupczewski, J., J. Heterocyclic Chem., 1981, 18, 811-814.

### 方法 B:



i) 1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸, 1,1-二甲基乙基酯

在 20 °C 下，将叔丁醇钾 (31g) 加入搅拌的三甲基氧化硫碘化物 (trimethylsulfoxonium iodide) (60.8g) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (250ml) 混悬液中。放置 1 小时后，在 0 °C 下，用 30 分钟的时间将该混合物分次加入搅拌的 4-氧代-1-哌啶羧酸, 1,1-二甲基乙基酯 (50g) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 溶液中。再放置 2 小时之后，加入水 (500ml) 并用叔丁基甲醚 (2 × 500ml) 萃取。分别用饱和碳酸氢钠溶液 (250ml) 洗涤有机萃取物、合并、用无水硫酸镁干燥、过滤并减压蒸发。残留的油与甲苯 (100ml) 共蒸发，得到固体的小标题化合物 (43.25g, 81 %)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (9H, s), 1.43-1.48 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.38-3.47 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m).

(ii) 5-氯螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸, 1,1-二甲基酯

在氮气下，在 0 °C，用 15 分钟的时间将异丙基氯化镁的四氢咪喃 (2M, 106.6ml) 溶液滴加到搅拌的 2-溴-4-氯-1-氟苯 (42.5g) 的无水四氢咪喃 (250ml) 溶液中。放置 15 分钟后，加入 1-氧代-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸, 1,1-二甲基乙基酯 (43.2g) 的无水四氢咪喃 (50ml) 溶液，然后加入溴化铜(I) 二甲基硫化物络合物 (0.4g)。将该混合物在 40 °C 搅拌 18 小时，冷却到 20 °C，然后用水 (300ml) 稀释并用叔丁基甲醚 (2 × 300ml) 萃取。有机萃取物经无水硫酸镁干燥，过滤并减压蒸发。将残留的油溶解于 1,2-二甲氧基丙烷 (200ml) 中。加入叔丁醇钾 (22.8g) 并在 40 °C 搅拌该混合物 16 小时，然后在 50 °C 搅拌 24 小时。再加入叔丁醇钾 (5.7g) 并在 50 °C 持续搅拌 2 小时，然后在 55 °C 搅拌 4 小时。加入水 (500ml) 并用叔丁基甲醚 (2 × 300ml) 萃取该混合物。有机萃取物经无水硫酸镁干燥，过滤并减压蒸发，得到油状小标题化合物 (47.45g, 67 %)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.47 (9h, s), 1.67 (2H, td), 1.85-1.93 (2H, m), 2.94 (2H, s), 3.39 (2H, td), 3.65-3.80 (2H, m), 6.67 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.10 (1H, s).

iii) 5-氯螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]

将浓盐酸 (23ml) 加入 5-氯螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸, 1,1-二甲基酯 (46.43g) 的四氢咪喃 (230ml) 溶液中。在 50 °C 搅拌该混合物 6 小时，冷却

到 20℃, 然后用水(230ml)稀释并用叔丁基甲醚(2×230ml)萃取。通过加入 50wt.%氢氧化钠溶液将水相调节到 pH>10 并用叔丁基甲醚(3 × 300ml)萃取。有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并减压蒸发。将残留的油溶解于四氢呋喃 (240ml), 加入浓盐酸(12ml)并在 20℃搅拌该混合物 16 小时。过滤沉淀的固体, 并将其溶解于水(100ml)中。通过加入 50wt.%氢氧化钠溶液将该溶液调节到 pH>10 并用叔丁基甲醚(3×100ml)萃取, 得到固体的标题化合物 (13.3g, 45 %)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ1.69-1.76 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.98-3.03 (4H, m), 6.65 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.13 (1H, s).

#### 实施例 1

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇盐酸盐

#### 步骤 I:

(2S)-2-[(2-甲氧基苯氧基)]环氧乙烷

在室温下将(2S)-环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯(777 mg, 3.0 mmol)、2-甲氧基苯酚(372.5 mg, 3.0 mmol)和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3 g, 4.0 mmol)在 DMF 中的混合物搅拌过夜。将该反应混合物在乙酸乙酯和 H<sub>2</sub>O 之间分配。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-30% 乙酸乙酯的石油醚(petroleum spirit 40-60 溶液), 得到小标题化合物(425 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.08-6.88 (m, 4H); 4.26 (dd, J = 3.6, 11.4 Hz, 1H); 4.08 (dd, J = 5.4, 11.4 Hz, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.43 (m, 1H); 2.92 (t, J = 4.8 Hz, 1H); 2.77 (dd, J = 2.7, 5.0 Hz, 1H).

APCI-MS: m/z 222(MH<sup>+</sup>).

#### 步骤 II:

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇

在 80℃下, 将 5-氯-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (150 mg, 0.67 mmol)和 (2S)-2-[(2-甲氧基苯氧基)甲基]环氧乙烷(121 mg, 0.67 mmol)在乙醇(2 mL)中

的混合物搅拌过夜。真空除去挥发性物质，残留物经硅胶快速层析纯化(0-1% 甲醇的二氯甲烷溶液，0.2% NH<sub>4</sub>OH)，得到标题化合物(190 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.10 (m, 1H); 7.05 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.98-6.93 (m, 2H); 6.90 (m, 2H); 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.05 (d, J = 5.0 Hz, 2H); 3.88 (s, 3H); 2.98 (s, 2H); 2.84 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.60 (m, 4H); 1.99 (m, 2H); 1.80 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 403(MH<sup>+</sup>).

## 实施例 2

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基} 苯酚

在 0℃下，向(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇 (180 mg, 0.444 mmol)的二氯甲烷 (4 mL)溶液中加入 1M BBr<sub>3</sub> 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.32 mL, 1.32 mmol)溶液。加完后，在 0℃搅拌该反应混合物 1.5h。加入甲醇(1 mL)并在 0℃搅拌该反应混合物 10 分钟，然后真空浓缩。将残留物溶解于乙酸乙酯中并依次用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和 H<sub>2</sub>O 洗涤。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-1.5% 甲醇的二氯甲烷溶液，0.2% NH<sub>4</sub>OH)，得到标题化合物(150 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H); 6.94 (m, 1H); 6.85-6.74 (m, 3H); 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.04 (dd, J = 4.0, 9.9 Hz, 1H); 3.95 (dd, J = 5.9, 9.9 Hz, 1H); 3.04 (s, 2H); 2.79-2.57 (m, 6H); 2.00-1.82 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 390(MH<sup>+</sup>).

## 实施例 3

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(2-羟基乙氧基)苯氧基]丙-2-醇盐酸盐

在 83℃下，将 2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯酚 (50 mg, 0.128 mmol)、氯乙醇 (103 mg, 1.28 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg, 1.5 mmol)在 DMF (1.5 mL)中的混合物搅拌 4h。将该反应

混合物冷却到室温并在乙酸乙酯和 H<sub>2</sub>O 之间分配。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-2.5% 甲醇的二氯甲烷溶液，0.2% NH<sub>4</sub>OH)，得到标题化合物(40 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.13 (m, 1H); 7.06-6.97 (m, 3H); 6.94-6.90 (m, 2H); 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.10-4.03 (m, 3H); 3.96 (dd, J = 6.2, 9.9 Hz, 1H); 3.89-3.85 (m, 2H); 3.02 (s, 2H); 2.76-2.56 (m, 6H); 1.98-1.78 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 434(MH<sup>+</sup>).

#### 实施例 4

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)-N-甲基乙酰胺三氟乙酸盐(盐)

##### 步骤 1:

N-甲基-2-{2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}乙酰胺

在室温下，将2-(2-羟基苯基)-N-甲基乙酰胺 (1.00 g, 6.1 mmol)(按照已知的方法制备(Bernd, Peschke, Eur. J. Med. Chem., 2000, 35, 599-618))、(2S)-环氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯(1.58 g, 6.1 mmol)和碳酸铯(2.37 g, 7.3 mmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮 (15 ml)中的混合物搅拌过夜。用水稀释该混合物并用乙酸乙酯萃取，合并有机层并用硫酸钠干燥，真空除去挥发性物质。残留物经乙酸乙酯/庚烷重结晶纯化；得到小标题化合物(390 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.30-7.23 (m, 2H); 7.00-6.96 (m, 1H); 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 5.97 (br. s, 1H); 4.37 (dd, J = 2.6, 11.1 Hz, 1 H); 4.05-3.99 (m, 1H); 3.58 (br. s, 2H); 3.41-3.36 (m, 1H); 2.94 (t, J = 4.4 Hz, 1H); 2.86-2.83 (m, 1H); 2.75 (d, J = 4.9 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 222 (MH<sup>+</sup>)

##### 步骤 II:

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)-N-甲基乙酰胺三氟乙酸盐

将N-甲基-2-{2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}乙酰胺 (23 mg, 0.1 mmol)和5-氯-3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶] (22 mg, 0.1 mmol)在乙醇(15 mL)

中混合物回流加热过夜，真空除去挥发性物质。残留物经HPLC纯化(乙腈/水，0.1% 三氟乙酸)，得到小标题化合物(25 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.63-7.52 (m, 3); 7.44 (dd,  $J = 2.1, 8.5$  Hz, 1H); 7.37-7.28 (m, 2H); 7.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 4.82-4.72 (m, 1H); 4.46-4.35 (m, 2H); 4.10-3.96 (m, 2H); 3.96-3.69 (m, 6H); 3.47 (br. s, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.63-2.45 (m, 4H).

APCI-MS:  $m/z$  445 ( $\text{MH}^+$ )

### 实施例 5

(3S)-1-[(2-[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)乙酰基]吡咯烷-3-醇

#### 步骤 I:

(3S)-1-[(2-羟基苯基)乙酰基]吡咯烷-3-醇

在室温下搅拌(2-羟基苯基)乙酸 (304 mg, 2.0 mmol) 和  $N,N$ -羰基二咪唑 (405 mg, 2.5 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的混合物 45 分钟。加入(3S)-吡咯烷-3-醇 (435 mg, 5.0 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 溶液，并在室温下搅拌该反应混合物过夜。将该反应混合物在乙酸乙酯和  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配。有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-3% 甲醇的二氯甲烷溶液)，得到小标题化合物(205 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.68 (s, 1H); 7.13-7.03 (m, 3H); 6.77 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 3.80-3.45 (m, 6H); 2.10-1.84 (m, 2H).

APCI-MS:  $m/z$  222 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 步骤 II:

(3S)-1-[(2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基)乙酰基]吡咯烷-3-醇

在室温下，将(2S)-环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯(228 mg, 0.88 mmol)、(3S)-1-[(2-羟基苯基)乙酰基]吡咯烷-3-醇 (196 mg, 0.88 mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (344 mg, 1.05 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的混合物搅拌过夜。将该反应混合物在乙酸乙酯和  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配。有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-3% 甲醇的二氯甲烷溶液)，得到小标题化合物(35 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.26-7.15 (m, 2H); 6.97-6.88 (m, 2H); 4.48-4.30 (m, 2H); 3.94-3.45 (m, 8H); 2.86 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H); 2.73 (m, 1H); 2.16-1.86 (m, 2H).

APCI-MS:  $m/z$  278 ( $\text{MH}^+$ ).

步骤 III:

(3S)-1-[(2-[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苄基)乙酰基]吡咯烷-3-醇

在  $80^\circ\text{C}$  下, 将 5-氯-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶] (26 mg, 0.115 mmol) 和 (3S)-1-[(2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苄基)乙酰基]吡咯烷-3-醇 (32 mg, 0.115 mmol) 在乙醇 (2 mL) 中的混合物搅拌过夜。真空除去挥发性物质, 残留物经硅胶快速层析纯化 (0-2% 甲醇的二氯甲烷溶液, 0.2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 得到标题化合物 (33 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.24 (m, 1H); 7.19 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.05 (dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz, 1H); 6.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 6.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H); 6.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 4.46 (m, 0.5H); 4.42 (m, 0.5H); 4.15 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.97 (dd,  $J = 5.9, 9.8$  Hz, 1H); 3.75-3.47 (m, 6H); 3.00 (s, 2H); 2.74-2.52 (m, 6H); 2.14-1.80 (m, 6H).

APCI-MS:  $m/z$  501 ( $\text{MH}^+$ ).

实施例 6

N-(2-[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苄基)乙酰胺

步骤 I:

N-(2-羟基苄基)乙酰胺

在室温下, 用乙酸酐 (613 mg, 6.0 mmol) 处理 2-甲氧基苄基胺 (822 mg, 6.0 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液 2 小时。真空除去挥发性物质。将残留物溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 冷却到  $0^\circ\text{C}$ , 缓慢加入 1M  $\text{BBr}_3$  的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (12 mL, 12.0 mmol)。加完之后, 在室温下搅拌该反应混合物过夜, 冷却到  $0^\circ\text{C}$ , 加入甲醇 (3 mL), 放置 10 分钟后真空除去挥发性物质。将残留物溶解于乙酸乙酯中, 依次用  $\text{NaHCO}_3$  溶液和  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤。有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化 (0-50% 乙酸乙酯的溶剂油溶液), 得到小标题化合物 (400

mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.16-7.06 (m, 2H); 6.81-6.74 (m, 2H); 4.18 (s, 2H); 1.99 (s, 3H)。

APCI-MS:  $m/z$  166 ( $\text{MH}^+$ )。

步骤 II:

N-{2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苄基}乙酰胺

在室温下, 将 N-(2-羟基苄基)乙酰胺 (382 mg, 2.31 mmol)、(2S)-环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯(599 mg, 2.31 mmol)和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (901 mg, 2.77 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的混合物搅拌过夜。将该反应混合物在乙酸乙酯和  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配。有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-80% 乙酸乙酯的溶剂油溶液), 得到小标题化合物(333 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.32-7.22 (m, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.34 (br.s, 1H); 4.55-4.354 (m, 3H); 4.03 (dd,  $J = 5.1, 11.2$  Hz, 1H); 3.39 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 1.98 (s, 3H)。

APCI-MS:  $m/z$  222 ( $\text{MH}^+$ )。

步骤 III:

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H.3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基-2-羟丙基]氧基}苄基)乙酰胺

在  $80^\circ\text{C}$  下, 将 5-氯-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶] (64 mg, 0.284 mmol) 和 N-{2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苄基}乙酰胺 (63 mg, 0.284 mmol) 在乙醇 (1.5 mL) 中的混合物搅拌过夜。真空除去挥发性物质, 残留物经硅胶快速层析纯化(0-1% 甲醇的二氯甲烷溶液, 0.2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 得到标题化合物(85 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.28-7.21 (m, 2H); 7.14 (s, 1H); 7.04 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1H); 6.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H); 6.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H); 6.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 4.39 (s, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.09 (dd,  $J = 3.9, 9.8$  Hz, 1H); 3.98 (dd,  $J = 5.9, 9.8$  Hz, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.79-2.58 (m, 6H); 1.99-1.80 (m, 7H)。

APCI-MS:  $m/z$  445 ( $\text{MH}^+$ )。

实施例 7

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺

### 步骤 I

2-(2,4-二甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺

在室温下,将(2,4-二甲氧基苯基)乙酸 (577 mg, 3.0 mmol)和 N,N-羰基二咪唑 (608 mg, 3.75 mmol)在 DMF (10 mL)中的混合物搅拌 45 分钟,加入 40% 甲胺水溶液 (4.5 mL)并在室温下搅拌该反应混合物经过周末(over the week-end)。将该反应混合物在乙酸乙酯和 H<sub>2</sub>O 之间分配。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-80% 乙酸乙酯的溶剂油溶液),得到小标题化合物(460 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 6.48 (m, 2H); 5.64 (br.s, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.25 (s, 2H); 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 210 (MH<sup>+</sup>).

### 步骤 II:

2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺

向 2-(2,4-二甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺 (445 mg, 2.12 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)溶液中缓慢加入 1M BBr<sub>3</sub> 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液(6.4 mL, 6.4 mmol)。加完后,在 0°C 搅拌该反应混合物 2.5h,加入甲醇(2 mL),放置 15 分钟后,真空除去挥发性物质。将残留物溶解于乙酸乙酯中,依次用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和 H<sub>2</sub>O 洗涤。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-5% 甲醇的二氯甲烷溶液),得到小标题化合物 (16 mg)以及 2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺 (30 mg)。

2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 6.38 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H); 6.08 (br.s, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.49 (s, 2H); 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 182 (MH<sup>+</sup>).

2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.76 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).

APCI-MS:  $m/z$  182 ( $\text{MH}^+$ ).

步骤 III:

2-{4-甲氧基-2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}-N-甲基乙酰胺

在室温下, 将 2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺 (15 mg, 0.076 mmol)、(2S)-环氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯(20 mg, 0.076 mmol)和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (30 mg, 0.091 mmol) 在 DMF (1.5 mL) 中的混合物搅拌过夜。将该反应混合物在乙酸乙酯和  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配。有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-100% 乙酸乙酯的溶剂油溶液), 得到小标题化合物(18 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 6.52-6.46 (m, 2H); 5.90 (br.s, 1H); 4.33 (dd,  $J = 2.6, 11.1$  Hz, 1H); 3.97 (dd,  $J = 5.2, 11.1$  Hz, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.49 (s, 2H); 3.36 (m, 1H); 2.93 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H); 2.82 (dd,  $J = 2.6, 4.7$  Hz, 1H); 2.74 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H).

APCI-MS:  $m/z$  252 ( $\text{MH}^+$ ).

步骤 IV:

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺

在  $80^\circ\text{C}$  下, 将 5-氯-3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶] (16 mg, 0.0716 mmol) 和 2-{4-甲氧基-2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}-N-甲基乙酰胺 (18 mg, 0.0716 mmol) 在乙醇(1 mL)中的混合物搅拌过夜。真空除去挥发性物质, 残留物经硅胶快速层析纯化(0-1% 甲醇的二氯甲烷溶液, 0.2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 得到标题化合物(16 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.23 (s, 1H); 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H); 7.14 (dd,  $J = 2.2, 8.5$  Hz, 1H); 6.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 6.65 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); 6.59 (dd,  $J = 2.4, 8.3$  Hz, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.14 (dd,  $J = 3.9, 9.7$  Hz, 1H); 4.05 (dd,  $J$

= 5.7, 9.7 Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.55 (s, 2H); 3.11 (s, 2H); 2.86-2.64 (m, 9H); 2.03 (m, 2H); 1.94 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 475 (MH<sup>+</sup>).

#### 实施例 8

2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)-N-甲基乙酰胺三氟乙酸盐(盐)

在 0°C 下, 向 2-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺 (12 mg, 0.025 mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 溶液中缓慢加入 1M BBr<sub>3</sub> 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液(0.075 mL)。加完后, 在 0°C 搅拌该反应混合物 80 分钟, 加入 0.3 mL 甲醇, 放置 10 分钟后, 真空除去挥发性物质, 残留物经 HPLC 处理(10-55% CH<sub>3</sub>CN 水溶液, 0.1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H), 得到标题化合物(7 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.20 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.39 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H); 4.40 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.69 (m, 2H); 3.53-3.34 (m, 6H); 3.13 (s, 2H); 2.69 (s, 3H); 2.29-2.06 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 461 (MH<sup>+</sup>).

#### 实施例 9

2-(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺

步骤 I:

2-{2-甲氧基-4-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-N-甲基乙酰胺

在室温下, 将(2S)-环氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯(37 mg, 0.143 mmol)、2-(4-羟基-2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺 (28 mg, 0.143 mmol) 和碳酸铯(58 mg, 0.178 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的混合物搅拌过夜。将该反应混合物在乙酸乙酯和 H<sub>2</sub>O 之间分配。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化(0-1% 甲醇的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液), 得到小标题化合物 (21 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.55 (d, J = 2.3 Hz,

1H); 6.48 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H); 5.58 (brs, 1H); 4.26 (dd, J = 2.9, 11 Hz, 1H); 3.95 (dd, J = 5.8, 11.0 Hz, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.42 (s, 2H); 3.36 (m, 1H); 2.93 (t, J = 4.7 Hz, 1H); 2.77 (dd, J = 2.6, 4.9 Hz, 1H); 2.74 (d, J = 4.9 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 252(MH<sup>+</sup>).

步骤 II:

2-(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺

在 80°C 下, 将 5-氯-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶] (16 mg, 0.071 mmol) 和 2-{2-甲氧基-4-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]-N-甲基乙酰胺(18 mg, 0.071 mmol) 在乙醇(2 mL)中的混合物搅拌过夜。真空除去挥发性物质, 残留物经硅胶快速层析纯化(0-1% 甲醇的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, 0.2% NH<sub>4</sub>OH), 得到标题化合物(20 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.7.13 8s, 1H); 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.04 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 6.51 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H); 4.16-4.09 (m, 1H); 4.01 (dd, J = 4.1, 9.7 Hz, 1H); 3.93 (dd, J = 5.8, 9.7 Hz, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.40 (s, 2H); 3.00 (s, 2H); 2.78-2.52 (m, 9H); 1.98-1.78 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 475(MH<sup>+</sup>).

实施例 10

(2S)-1-(2-氨基-5-甲氧基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇二(三氟乙酸盐)(盐)

步骤 I:

N-(2-羟基-4 甲氧基苯基)乙酰胺

在室温下, 将溶解于 THF (1.5 L) 中的 2-硝基-5-甲氧基苯酚(从 3-甲氧基苯酚制备, R. J. Maleski, Synthetic Communications, 1993, 23, 343-348)(48.5g, 0.287 mol) 用 10% 钨碳(10 g) 氢化过夜直至消耗掉 20.3 L 氢气。过滤并蒸发之后, 将残留物悬浮于脱气水(1.7 L) 中并在搅拌下加入乙酸酐(42.5 mL)。将该混合物加热到 60°C 保持 1 小时, 然后冷却到室温。真空除去挥发性物质, 固体用水充分洗涤并真空干燥, 得到红砖色晶体 (41.7 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 (s, 1H); 7.34 (br.s, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.44 (dd, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.26 (s, 3H)

步骤 II:

N-{4-甲氧基-2[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}乙酰胺

将N-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺 (18.12 g, 0.1 mol)和(2S)-环氧乙烷-2-基甲基3-硝基苯磺酸酯(25.92 g, 0.1 mol)溶解于干燥DMF (75 mL)中并在冰浴中在氮气( $\text{N}_2$ )下搅拌。加入碳酸铯(35.8g, 0.11mol)并在室温下在氮气下持续搅拌过夜。将该混合物倒入乙酸乙酯 (1L)和水(250 mL)中。有机相用水( $3 \times 250$  mL)洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到橙色固体粗产物(29 g), 乙醇(100 mL)重结晶并经乙醚洗涤, 得到白色晶体。经蒸发和2-丙醇重结晶之后, 从母液中得到了更多的白色晶体。总产量15 g (63%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.22 (d, 1H); 7.64 (bs, 1H); 6.53 (dd, 1H); 6.50 (d, 1H); 4.34 (dd, 1H); 3.92 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.38 (m, 1H); 2.96 (t, 1H); 2.78 (dd, 1H); 2.20 (s, 3H)

步骤 III:

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)乙酰胺

在  $80^\circ\text{C}$  下, 将 5-氯-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶] (200 mg, 0.894 mmol) 和 N-{4-甲氧基-2[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}乙酰胺 (212 mg, 0.894 mmol)在乙醇(5 mL)中的混合物搅拌过夜。真空除去挥发性物质, 残留物经硅胶快速层析纯化(0-2%甲醇的二氯甲烷溶液, 0.2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 得到标题化合物(400 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.04 (dd,  $J = 2.3, 8.5$  Hz, 1H); 6.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 6.61 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H); 6.51 (dd,  $J = 2.7, 8.8$  Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.08 (dd,  $J = 3.4, 10.0$  Hz, 1H); 3.98 (dd,  $J = 6.3, 9.9$  Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.03 (s, 2H); 2.72 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).

APCI-MS:  $m/z$  461 ( $\text{MH}^+$ ).

## 步骤IV:

(2S)-1-(2-氨基-5-甲氧基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇二(三氟乙酸盐)(盐)

将 N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)乙酰胺 (0.23 g, 0.5 mmol) 的 1M HCl (10 ml) 水溶液回流加热 5h。然后真空浓缩该反应混合物, 并经 HPLC 纯化, 得到无色固体(0.175 g, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  7.28 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 2H), 7.07 (br.s, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 - 3.22 (m, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.22 - 1.95 (m, 4H).

APCI-MS:  $m/z$  419 ( $\text{MH}^+$ ).

## 实施例 11

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)甲磺酰胺三氟乙酸盐(盐)

## 步骤 I

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)乙酰胺

向冷(0°C)的 N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-甲氧基苯基)乙酰胺(参见实施例 10)(380 mg, 0.82 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中缓慢加入 1M 三溴化硼( $\text{BBr}_3$ )的二氯甲烷溶液 (2.47 mL, 2.47 mmol)。加完后, 除去冰浴, 并在室温下搅拌该反应混合物 2 小时 30 分钟。将该反应混合物冷却到 0°C, 缓慢加入甲醇(2 mL) 并搅拌 10 分钟。真空除去挥发性物质。残留物溶解于大量体积的乙酸乙酯中, 依次用碳酸氢钠( $\text{NaHCO}_3$ )水溶液和水洗涤。有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 残留物经硅胶快速层析纯化(0-3% 甲醇的二氯甲烷溶液, 0.2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 得到标题化合物 (155 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd,  $J = 2.3, 8.5$  Hz, 1H); 6.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 6.48 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); 6.32

(dd,  $J = 2.5, 8.6$  Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.06 (dd,  $J = 3.4, 9.8$  Hz, 1H); 3.93 (dd,  $J = 6.2, 9.8$  Hz, 1H); 3.03 (s, 2H); 2.70 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).

APCI-MS:  $m/z$  447 ( $MH^+$ ).

步骤 II:

4-氨基-3-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯酚二(三氟乙酸盐) (盐)

在 100°C 下, 将 N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-4-羟基苯基)乙酰胺 (135 mg, 0.3 mmol) 在 1M 盐酸 (3 mL) 中搅拌 2h。将该反应混合物真空浓缩。经制备 HPLC 纯化后, 得到白色无定形固体的小标题化合物 (150 mg)。

$^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ , 400 MHz):  $\delta$  7.21 (bs, 1H); 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H); 7.11 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H); 6.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H); 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); 6.49 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H); 4.58-4.49 (m, 1H); 4.13 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H); 3.8-3.6 (m, 2H); 3.6-3.4 (m, 2H); 3.48 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H); 3.45 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H); 3.16 (s, 2H); 2.31-2.17 (m, 4H)

APCI-MS:  $m/z$  405 ( $MH^+$ )

步骤 III:

向搅拌的 4-氨基-3-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯酚二(三氟乙酸盐) (43 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中加入吡啶 (100  $\mu$ l)。将该混合物冷却到 0°C, 并加入甲磺酰氯 (12 mg, 0.11 mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 1 小时, 然后真空浓缩, 并经半制备 HPLC 纯化, 得到无色固体 (24 mg, 37%)。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9.63 (s, 1H), 9.53 (br.s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.37 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 6.00 (br.s, 1H), 4.34 (br.s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.64 - 3.15 (m, 8H), 3.11 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.23 - 2.00 (m, 4H)

APCI-MS:  $m/z$  483 ( $MH^+$ ).

## 实施例 12

N-(2-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基]-4-甲氧基苯基]甲磺酰胺三氟乙酸盐(盐)

向搅拌的(2S)-1-(2-氨基-5-甲氧基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇二(三氟乙酸盐) (65 mg, 0.1 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中加入吡啶(50  $\mu$ l)。将该混合物冷却到0 $^{\circ}$ C, 并加入甲磺酰氯(11.4 mg, 0.1 mmol)。在室温下搅拌该反应混合物过夜, 用水(10 ml)洗涤。真空除去溶剂。经半制备HPLC纯化, 得到无色固体 (9 mg, 15%)。

$^1$ H-NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  9.58 (br.s, 1H), 9.49 (br.s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.01 (br.s, 1H), 4.35 (br.s, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 - 3.15 (m, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.24 - 1.95 (m, 4H)

APCI-MS:  $m/z$  497 ( $MH^+$ ).

## 实施例 13

(2S)-1-(4-溴-2-氟苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇

在室温下, 将 4-溴-2-氟苯酚 (100  $\mu$ L, 0.5 M 的二甲基甲酰胺溶液)、(2S)-环氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯(100  $\mu$ L, 0.5 M 的二甲基甲酰胺溶液)和碳酸铯(13 mg, 0.04 mmol)的浆液搅拌过夜, 然后分配于水和二氯甲烷之间。蒸发有机相, 将得到的粗(2S)-2-[(4-溴-2-氟苯氧基)甲基]-环氧乙烷溶解于乙醇(400  $\mu$ L)中, 并加入 5-氯-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶] (100  $\mu$ L, 0.5 M 的二甲基甲酰胺溶液)。将该混合物回流过夜, 并蒸发掉溶剂。在  $C_{18}$  上进行纯化, 乙腈/水 0.1% 三氟乙酸作为流动相。收集纯的馏分, 合并并蒸发, 得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物。

APCI-MS  $m/z$ : 471 [ $MH^+$ ]

下述实施例 14 至 64 按照实施例 13 中所述方法类似的方法制备。

## 实施例 14

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-乙炔基苯氧基)

## 丙-2-醇

APCI-MS m/z: 398 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 15

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,4-二氯-3,5-二甲基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 470 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 16

(2S)-1-(4-氯-2-异噁唑基-5-基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 475 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 17

(4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)(苯基)甲酮

APCI-MS m/z: 478 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 18

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3,4,6-四氯苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 510 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 19

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-环己基-5-甲基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 470 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 20

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-苯氧基丙-2-醇

APCI-MS m/z: 374 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 21

(2S)-1-(2-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 453 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 22

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 23

5-叔丁基-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛

APCI-MS m/z: 458 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 24

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(1,1':3',1''-三联苯-2'-基氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 526 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 25

1-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}-5-甲氧基苯基)乙酮

APCI-MS m/z: 446 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 26

1-(5-溴-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)乙酮

APCI-MS m/z: 495 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 27

(2S)-1-(4-氯-2-异丙基-5-甲基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 464 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 28

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 447 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 29

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2,4-二氯苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 442 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 30

(2E)-3-(4-{(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基}氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯

APCI-MS m/z: 502 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 31

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-甲基-3-硝基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 433 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 32

5-氯-2-{(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基}苯甲醛

APCI-MS m/z: 436 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 33

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(2-氟苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>]

实施例 34

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(3-氟苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>]

实施例 35

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(4-氟苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>]

实施例 36

(2S)-1-(2-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 408 [MH<sup>+</sup>]

实施例 37

(2S)-1-(3-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 408 [MH<sup>+</sup>]

实施例 38

(2S)-1-(4-氯苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 408 [MH<sup>+</sup>]

实施例 39

(2S)-1-(3-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇

醇

APCI-MS m/z: 453 [MH<sup>+</sup>]

实施例 40

(2S)-1-(4-溴苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-

醇

APCI-MS m/z: 453 [MH<sup>+</sup>]

实施例 41

(2S)-1-(2-叔丁基-5-甲基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 444 [MH<sup>+</sup>]

实施例 42

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[2-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-醇

APCI-MS m/z: 442 [MH<sup>+</sup>]

实施例 43

1-(2-{(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基}氧基)-4,5-二甲氧基苯基)乙酮

APCI-MS m/z: 476 [MH<sup>+</sup>]

实施例 44

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-醇

APCI-MS m/z: 514 [MH<sup>+</sup>]

实施例 45

(2S)-1-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 436 [MH<sup>+</sup>]

实施例 46

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯氧基]丙-2-醇

APCI-MS m/z: 467 [MH<sup>+</sup>]

实施例 47

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[2-(羟基甲基)苯氧基]丙-2-醇

APCI-MS m/z: 404 [MH<sup>+</sup>]

实施例 48

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[2-(2-羟基乙基)苯氧基]丙-2-醇

APCI-MS m/z: 418 [MH<sup>+</sup>]

实施例 49

3-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基} 苜腈

APCI-MS m/z: 399 [MH<sup>+</sup>]

实施例 50

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基} 苜腈

APCI-MS m/z: 399 [MH<sup>+</sup>]

实施例 51

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(2-吗啉-4-基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 459 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 52

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(2,3-二氟-6-硝基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 455 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 53

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 476 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 54

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 422 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 55

5-氯-2-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基]-3-甲基苯甲醛

APCI-MS m/z: 450 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 56

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[4-(4-甲基吡啶-1-基)-2-硝基苯氧基]丙-2-醇

APCI-MS m/z: 517 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 57

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-(2,4-二氟-3,5-二甲基-6-硝基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 514 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 58

1-(3,5-二氯-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯基)丙-1-酮

APCI-MS m/z: 498 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 59

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(4-乙基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 60

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(2-乙基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 61

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-乙基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 62

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-(3-吗啉-4-基苯氧基)丙-2-醇

APCI-MS m/z: 459 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 63

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-3-[2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基]丙-2-醇

APCI-MS m/z: 456 [MH<sup>+</sup>]

## 实施例 64

4-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟丙基]氧基} 苜腈

APCI-MS m/z: 399 [MH<sup>+</sup>]

#### 实施例 65

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯氧基]丙-2-醇

##### 步骤 I:

2-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯酚

向 4-叔丁基-2-甲氧基苯磺酰氯 (258 mg, 0.99 mmol) 的 DMF (6 ml) 溶液中加入吡咯烷 (70 mg, 0.99 mmol) 并在室温下搅拌该溶液 30 分钟, 然后真空浓缩。将残留物溶解于二甲苯(10ml), 然后加入 AlCl<sub>3</sub> (525 mg, 3.39 mmol) 的二甲苯(5ml)混合物。在 70 °C 搅拌所得混合物 18h。冷却之后, 将该混合物倒入搅拌的冰冻水中, 并用乙醚(2 × 30ml)萃取。乙醚层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 120 mg 小标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.64 (1H, m); 7.41(1H, m); 6.95 (2H, m); 3.22 (4H, m); 1.85 (4H, m)

APCI-MS m/z: 228.1 [MH<sup>+</sup>]

##### 步骤 II:

1-({2-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基(phebyl)}磺酰基)吡咯烷  
按照实施例 1 步骤 1 所述由 2-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯酚制备。

APCI-MS m/z: 284.2 [MH<sup>+</sup>]

##### 步骤 III:

(2S)-1-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-3-[2-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯氧基]丙-2-醇

按照实施例 1 步骤 2 所述由 1-({2-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基(phebyl)}磺酰基)吡咯烷制备。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.83 (1H, m); 7.55(1H, m); 7.16 (H, s); 7.09(3H, m); 6.75 (1H, d; J = 9 Hz); 4.57(1H, m); 4.18( 2H, m); 3.7(1H, m);

3.59(2H, m); 3.35(6H, m); 3.10(1H, M); 2.33(2H, m); 2.14(2H, m); 1.80(4H, m).

APCI-MS m/z: 507 [MH<sup>+</sup>]

### 实施例 66

1-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羟基丙基]苄基}咪唑啉-2,4-二酮

#### 步骤 I:

2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯甲醛

将水杨醛(486 mg, 3.99 mmol)和(2S)-环氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯(900 mg, 3.47 mmol)溶解于 DMF (5 ml)中并加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.28 g, 3.94 mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 12。加入水(100 ml), 并用 DCM (2 × 50 ml)萃取该混合物。合并的有机萃取物用水(2 × 50 ml)洗涤。真空除去挥发性物质, 得到小标题化合物(76 %, 710 mg), 其直接用于下一步骤。

APCI-MS: m/z 179 (MH<sup>+</sup>)

#### 步骤 II:

2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]1'-基)-2-羟丙基]氧基}苯甲醛

在 80 °C 下, 加热 5-氯-3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶] (889 mg, 3.99 mmol) 和 2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯甲醛 (710 mg, 3.99 mmol) 在 EtOH (30 ml) 中的混合物 12 小时。真空除去挥发性物质, 残留物经快速层析纯化(硅胶, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 10:1), 得到小标题化合物(60 %, 933 mg)。

APCI-MS: m/z 402 (MH<sup>+</sup>)

#### 步骤 III:

N-(2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]1'-基)-2-羟丙基]氧基}苄基)苯甲醛) 甘氨酸乙酯

在室温下, 将 2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-哌啶]1'-基)-2-羟丙基]氧基}苄基)苯甲醛 (933 mg, 2.41 mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (335 mg,

2.41 mmol)和 NaCNBH<sub>4</sub> (302 mg, 4.28 mmol)在 EtOH/THF (1:1, 30 ml)中的混合物在 pH4(通过加入乙酸调节)下搅拌 1.5h。真空除去挥发性物质, 残留物经快速层析纯化(硅胶, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 10:1), 得到小标题化合物(37 %, 435 mg)。

APCI-MS: m/z 490 (MH<sup>+</sup>)

步骤 IV:

1-(2-{(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基}苄基)咪唑啉-2,4-二酮

将 N-(2-{(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]1'-基)-2-羟丙基}氧基}苯甲醛) 甘氨酸乙酯(435 mg, 0.89 mmol)溶解于 1M HCl (0.975 ml)中并加入 KOCN (109 mg, 1.33 mmol)。将该反应混合物加热到 90°C 并保持 10 分钟。加入浓 HCl (1.11 ml), 然后在 100°C 加热该反应混合物 0.5h。真空除去挥发性物质, 残留物经快速层析(硅胶, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 10:1)和 HPLC 纯化, 得到标题化合物(35 %, 152 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (丙酮-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7.28 – 7.34 (m, 2H); 6.92 – 7.19 (m, 4H); 6.67 – 6.73 (m, 1H); 4.55 – 4.60 (m, 2H); 3.95 – 4.5 (m, 3H); 3.80 – 3.85 (m, 2H); 3.05 – 3.15 (m, 2H); 2.65 – 2.85 (m, 6H); 1.56 – 1.95 (m, 4H)。

APCI-MS: m/z 486(MH<sup>+</sup>)

实施例 67

(2S)-{2-氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸

步骤 I:

(2S)-2-[(4-氯-3-甲氧基苯氧基)甲基]环氧乙烷

在 50°C, 将水中的亚硝酸钠(5 g)加入 2-氯-5-氨基-苯甲醚(10 g)的硫酸(3%, 50 ml)溶液中。搅拌 1h, 然后回流加热 1h。将该溶液冷却, 并用乙酸乙酯萃取, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并真空浓缩。向所得的胶状物中加入(2S)-环氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯(1.6 g)和碳酸铯(2 g)的 THF (10 ml)溶液, 并在 50°C 搅拌该混合物过夜。浓缩该混合物, 加入水并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 真空除去挥发性物质。经柱层析(乙酸乙酯:异己烷 1:4)纯

化, 得到橙色油状的标题化合物(0.42 g)。

GCMS: m/z 214 (MH<sup>+</sup>)

步骤 II:

(2S)-{2-氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸

在 60°C 下, 将 5-氯-3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶] (0.6 g) 和 (2S)-2-[(4-氯-3-甲氧基苯氧基)甲基]环氧乙烷 (1 g) 在乙醇(10 mL) 中的混合物搅拌过夜。真空除去挥发性物质, 残留物经柱层析(乙酸乙酯:异己烷:乙醇 1:1:0-20:0:1) 纯化, 得到胶状物(0.6 g)。将该胶状物溶解于 DCM (10 ml) 中, 并在室温下用 BBr<sub>3</sub> (1M 的 DCM 溶液; 2 ml) 处理 1h。加入甲醇(1 ml) 并搅拌 1h, 然后真空浓缩以留下苯酚中间体。将该苯酚(0.6 g) 加入碳酸钾(0.5 g) 和溴乙酸甲酯(0.24 g) 在 THF (10ml) 中的混合物中, 并回流加热 4h。将该混合物冷却并加入甲醇(10 ml), 然后加入氢氧化锂(20mg)。在室温下搅拌该混合物 3h, 然后真空浓缩。加入甲醇(2ml) 并过滤该混合物, 滤液经反相 HPLC 纯化(Xterra, 梯度的 75-5% 氨水(0.2% aq.) 的乙腈溶液), 得到白色固体的标题化合物(40mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.30 (d, 1H); 7.23 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.54-6.57 (m, 2H); 4.71 (s, 2H); 3.90-4.02 (m, 2H); 3.82 (tt, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.50-2.80 (m, 6H); 1.70-1.90 (m, 4H)

APCI-MS: m/z 480(M-H<sup>+</sup>)

实施例 68

(2S)-{2,4-二氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸

步骤 I:

(2,4-二氯-5-羟基苯氧基)乙酸甲酯

在 80°C, 加热 4,6-二氯间苯二酚(2 g)、碳酸钾(1.54 g) 和溴乙酸甲酯(1.71 g) 在 DMF (10 ml) 中的混合物 24h。将所得混合物冷却并加入水(200 ml)。将固体(二烷基化产物)滤除, 然后用 HCl 溶液酸化水相, 用乙醚萃取, 干燥有机相并真空浓缩。经 RPHPLC 纯化(Xterra, 梯度的 95-5% 氨水(0.2% aq.) 的乙

腈溶液), 得到固体的小标题化合物 (0.65 g)。

APCI-MS: m/z 250(M+H<sup>+</sup>)

步骤 II:

(2S)-{2,4-二氯-5-[3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羟基丙氧基]苯氧基}乙酸

在室温下, 将(2S)-环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯(0.4 g)、(2,4-二氯-5-羟基苯氧基)乙酸甲酯(0.39 g)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.58 g)在DMF (2 ml)中的混合物搅拌过夜。加入水, 通过过滤分离出(2,4-二氯-5-环氧乙基甲氧基-苯氧基)-乙酸甲基酯(0.22 g)并真空干燥。加入5-氯-3H-螺[1-苯并咪唑-2,4'-吡啶] (0.16 g)的乙醇(5 ml)溶液并在70°C加热2h。将该混合物冷却, 并加入水(1 ml), 然后加入LiOH (2eq)。搅拌3h。RPHPLC(Xterra, 梯度的95-5%氨水(0.2% aq.): 乙腈)处理得到白色固体的标题化合物 (0.1g)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO 300MHz) δ 7.40 (s, 1H); 7.22 (d, J = 2.1Hz, 1H); 7.09 (dd, J = 8.5, 2.3Hz, 1H); 6.75 (d, J = 8.5Hz, 1H); 6.64 (s, 1H); 4.93 (s, 1H); 4.22 (s, 2H); 4.01-3.85 (m, 3H); 2.99 (s, 2H); 2.66-2.35 (m, 6H); 1.87-1.67 (m, 4H)

APCI-MS: m/z 514 (M-H<sup>+</sup>)

THP-1 趋化性测定

简介

本方法在人单核细胞系 THP-1 上测量 MIP-1α趋化因子引起的趋化反应。评价化合物对标准浓度的 MIP-1α趋化因子引起的趋化反应的抑制能力。

方法

THP-1 细胞的培养

将冻存细胞在 37°C 快速解冻, 并重悬于 25cm 细颈瓶中, 瓶中含有 5ml 的 RPMI-1640 培养基, 添加 Glutamax 和 10% 热灭活胎牛血清且不含抗生素 (RPMI+10% HIFCS)。在第 3 天, 弃去培养基, 更换新鲜培养基。

THP-1 细胞通常在添加 10% 热灭活胎牛血清和 glutamax 且无抗生素的 RPMI-1640 培养基中培养。细胞的理想生长要求每 3 天传代一次, 并且最少传代培养密度为 4x10<sup>5</sup> 细胞/ml。

### 趋化性测定

将细胞从细颈瓶中移出，并在 RPMI+10%HIFCS+glutamax 中离心清洗。然后将细胞以密度  $2 \times 10^7$  细胞/ml 重悬于新鲜培养基 (RPMI+10%HIFCS+glutamax) 中，向其中加入钙黄绿素-AM (5 $\mu$ l 的储存液稀释到 1ml，终浓度为  $5 \times 10^{-6}$ M)。轻微混合后，细胞在 37 $^{\circ}$ C 的 CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 30 分钟。然后用培养基将细胞稀释到 50ml，并在 400  $\times$  g 离心清洗两次。标记细胞然后以  $1 \times 10^7$  细胞/ml 的细胞浓度重新悬浮，并与等体积的 MIP-1 $\alpha$  拮抗剂 ( $10^{-10}$ M 至  $10^{-6}$ M 终浓度) 在 37 $^{\circ}$ C 的湿度 CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 30 分钟。

趋化性用 Neuroprobe 96 孔趋化性板进行测定，使用 8  $\mu$ m 滤器 (目录号 101-8)。将添加了不同浓度拮抗剂或载体的 30 微升化学引诱物加到板的下层孔中，重复制备 3 次。然后小心地将滤器放置其上，将 25 $\mu$ l 的与相应浓度拮抗剂或载体预孵育的细胞加到滤器表面。该板然后在 37 $^{\circ}$ C 的湿度 CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 2 小时。吸附除去保持在表面的细胞，整块板在 2000rpm 离心 10 分钟。移去滤器，迁移到下层孔中的细胞通过细胞结合的钙黄绿素-AM 荧光进行定量。细胞迁移减去试剂空白后以荧光单位进行表示，通过将荧光数值与已知数目的标记细胞荧光数值进行比较，将数值标准化为迁移百分率。当将迁移细胞的数目与载体进行比较时，拮抗剂的效果计算为抑制%。