

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03804130.8

[51] Int. Cl.

C07D 211/52 (2006.01)
C07D 211/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100352807C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.2.17 [21] 申请号 03804130.8

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 18 [33] SE [31] 0200465 -3

[32] 2002. 9. 9 [33] SE [31] 0202673 -0

[86] 国际申请 PCT/SE2003/000258 2003. 2. 17

[87] 国际公布 WO2003/068743 英 2003. 8. 21

[85] 进入国家阶段日期 2004. 8. 18

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 莉莲·阿尔卡雷兹 马克·弗伯

马克·珀迪 布赖恩·斯普林索普

[56] 参考文献

WO0162728A1 2001. 8. 30

EP0903349A2 1999. 3. 24

WO0162729A1 2001. 8. 30

WO0029377A1 2000. 5. 25

WO0012478A1 2000. 3. 9

WO0035499A1 2000. 6. 22

WO0102381A1 2001. 1. 11

WO0058305A1 2000. 10. 5

WO0035453A1 2000. 6. 22

审查员 欧 存

[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

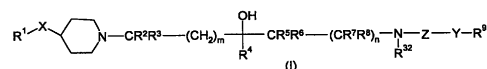
权利要求书 6 页 说明书 139 页

[54] 发明名称

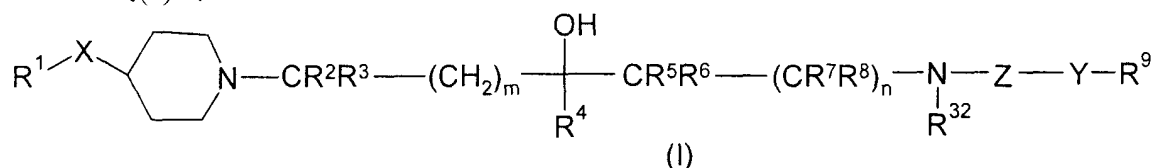
被取代的哌啶化合物

[57] 摘要

本发明提供了式(I)化合物: 其中, X 为 CH₂、O、S(O)₂或 NR¹⁰; Y 为一个键、CH₂、NR³⁵、CH₂NH、CH₂NHC(O)、CH(OH)、CH(NHCOR³³)、CH(NHSO₂R³⁴)、CH₂O 或 CH₂S; Z 为 C(O), 或当 Y 为一个键的时候 Z 也可 S(O)₂; R¹为任选取代的芳基、任选取代的杂环基或与苯环稠合的 C₄₋₆环烷基; 且 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸、R⁹、R¹⁰、R³²、R³³、R³⁴和 R³⁵如这里定义; 为趋化因子(尤其是 CCR3)活性调节剂(用于, 例如, 治疗哮喘)。本发明还提供了制备 4-(3, 4-二氯苯氧基)哌啶的方法, 该 4-(3, 4-二氯苯氧基)哌啶可用作制备本发明某些化合物的中间体。



1. 式(I)的化合物:



其中:

X 为 O;

Y 为一个键;

Z 为 C(O), 或 S(O)₂;

R¹ 为苯基, 任选被卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂NH(C₃₋₆ 环烷基)、C(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)或 C(O)NH₂ 取代;

R⁴ 为氢、任选被 C₃₋₆ 环烷基取代的 C₁₋₆ 烷基, 或 C₃₋₆ 环烷基;

R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

m 和 n 独立地为 0 或 1;

R⁹ 为苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,2,5-噁二唑基、1,2-二氢喹啉基、2,5-二氢吡咯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、吡啶基、1,6-二氢吡啶基、嘧啶基、吲哚基、2,3-二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、1,2-二氢苯并噻唑基、2,3-二氢苯并噻唑基、1,2,3-苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、1,2,3-苯并噁二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并呋喃基、喹啉基、3,4-二氢-1H-2,1-苯并噻嗪基、吡唑并吡啶基、嘌呤基、3,7-二氢-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、1,2-二氢异喹啉基、二氮杂萘基、1,4-二氢[1,8]二氮杂萘基或苯并噻嗪基, 所有的基团任选被如下的方式取代;

R³² 为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

其中前述的芳基和杂环基部分, 在可能的情况下, 任选被下列基团取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、S(O)_kR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)R¹⁸、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、S(O)₂NR²²R²³、NR²⁴S(O)₂R²⁵、C(O)NR²⁶R²⁷、C(O)R²⁸、CO₂R²⁹、NR³⁰CO₂R³¹、本身任选被 NHC(O)苯基单取代的 C₁₋₆ 烷基、

C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、亚甲基二氧基、二氟亚甲基二氧基、苯基、苯基(C₁₋₄)烷基、苯氧基、苯硫基、苯基(C₁₋₄)烷氧基或吗啉基；其中任何前述苯基部分任选被下列基团取代：卤素、羟基、硝基、S(O)_r(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、C(O)(C₁₋₄ 烷基)、CF₃ 或 OCF₃；

k 和 r 独立地为 0、1 或 2；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁶、R²⁷、R²⁹ 和 R³⁰ 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、CH₂(C₂₋₆ 链烯基)、C₃₋₆ 环烷基或苯基；其中 C₁₋₆ 烷基本身任选被卤素、羟基或 C₃₋₁₀ 环烷基取代；苯基本身任选被卤素、羟基、硝基、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、NH(C₁₋₄ 烷基)₂、S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、C(O)(C₁₋₄ 烷基)、CF₃ 或 OCF₃ 取代；

或者 NR¹³R¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、NR²⁰R²¹、NR²²R²³、NR²⁶R²⁷ 独立地形成选自下述的 4-7 员杂环：本身任选被羟基或 C₁₋₄ 烷基取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚三烯、1,4-吗啉或 1,4-哌嗪，其中 1,4-哌嗪在其末端氮原子上任选被 C₁₋₄ 烷基取代；

R¹²、R²⁵、R²⁸ 和 R³¹ 独立地为 C₁₋₆ 烷基、CH₂(C₂₋₆ 链烯基)或苯基；其中 C₁₋₆ 烷基任选被卤素、羟基或 C₃₋₁₀ 环烷基取代；苯基本身任选被卤素、羟基、硝基、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂，并且这些烷基任选一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中所述的环，S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂，并且这些烷基任选一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中所述的环，氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂，并且这些烷基任选一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中所述的环，CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、C(O)(C₁₋₄ 烷基)、CF₃ 或 OCF₃ 取代；

或其 N-氧化物；或其可药用盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：X 为 O；Y 为一个键；Z 为 C(O)，或

为 $S(O)_2$; R^1 为苯基, 任选被卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $C(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $C(O)NH_2$ 取代; R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基; R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 , 当存在的时候, 都为氢; m 和 n 独立地为 0 或 1; R^9 为任选取代的苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、2,5-二氢吡咯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、吡啶基、1,6-二氢吡啶基、嘧啶基、吲哚基、2,3-二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、1,2-二氢苯并噻唑基、2,3-二氢苯并噻唑基、1,2,3-苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、1,2,3-苯并噁二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并呋喃基、喹啉基、3,4-二氢-1H-2,1-苯并噻嗪基、吡唑并吡啶基、嘌呤基、3,7-二氢-嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、1,2-二氢异喹啉基、二氮杂萘基、1,4-二氢[1,8]二氮杂萘基或苯并噻嗪基; R^{32} 为氢或 C_{1-6} 烷基; 其中前述苯基、芳基和杂环基部分, 在可能的情况下, 任选被下列基团取代: 卤素、氰基、羟基、氧代、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 CO_2R^{29} 、本身任选被 $NHC(O)$ 苯基单取代的 C_{1-6} 烷基、 CF_3 或者苯基; 其中任何前述苯基部分任选被下列基团取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 CF_3 ; R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{29} 独立地为氢、任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, 或 C_{3-6} 环烷基; 或者 $NR^{22}R^{23}$ 形成本身任选被羟基或 C_{1-4} 烷基取代的氮杂环丁烷环; R^{12} 和 R^{25} 独立地为 C_{1-6} 烷基或苯基; 或其可药用盐。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为 $C(O)$ 。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 Z 为 $C(O)$ 。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 m 和 n 都为 0。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中 m 和 n 都为 0。

7. 权利要求 3 的化合物, 其中 m 和 n 都为 0。

8. 权利要求 4 的化合物, 其中 m 和 n 都为 0。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 , 当存在的时候都为氢。

10. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 , 当存在的时候都为氢。

11. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 , 当存在的时候都为氢。

12. 根据权利要求 1~11 中任一项的化合物, 其中 R^9 为任选取代的杂环基; 其中该杂环基为: 噻吩基、吡咯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、1,2,5-噁二唑基、吡啶基、1,6-二氢吡啶基、嘧啶基、吲哚基、吲唑基、2,3-二氢-1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、2,1,3-苯并噻二唑基、喹啉基、喹啉基、1,2-二氢喹啉基、1,4-二氢喹啉基、异喹啉基、1,2-二氢异喹啉基、肉碱基、3,4-二氢二氮杂萘基、2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪基、1,3-二氢-2H-异吲哚基、吡唑并三嗪基、吡唑并嘧啶基、咪唑并苯并噻唑、咪唑并嘧啶基, 或 2,1,3-苯并噁二唑基、1,3-苯并噻唑基、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑基、4,5,6,7-四氢吲唑基或 2,3-二氢-1H-苯并咪唑基; 其中该杂环基被一或多个下述基团取代或未取代: 可能的情况下被氧代、卤素、 C_{1-4} 烷基、 CF_3 、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基)₂ 或 OCF_3 。

13. 权利要求 1 的化合物, 选自:

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺

N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-1-羧酰胺

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-羧酰胺

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吲哚-3-羧酰胺

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-1*H*-吲唑-3-羧酰胺

(2*S*)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-羟基-2-苯基乙酰胺

15. 一种药物组合物, 包括权利要求 1~13 中任一项的式(I)化合物, 或其可药用盐, 以及可药用佐剂、稀释剂或载体。

16. 权利要求 1~13 中任一项的式(I)化合物, 或其可药用盐在制备用于治疗的药物中的用途。

17. 权利要求 1~13 中任一项的式(I)化合物, 或其可药用盐, 在制备用于治疗哺乳动物中趋化因子介导疾病状态的药物中的用途, 其中所述哺乳动物患所述疾病, 或处于所述疾病的危险中。

被取代的哌啶化合物

本发明涉及具有药物活性的哌啶衍生物、制备这些衍生物的方法、包含这些衍生物的药物组合物以及这些衍生物作为活性治疗剂的用途。本发明还提供了制备 4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶的方法，该 4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶可用作制备本发明某些化合物的中间体。

药物活性哌啶衍生物在 WO01/62728、WO01/62729 和 WO01/62757 已有公开。

趋化因子为趋化性细胞因子，由多种细胞释放以将巨噬细胞、T 细胞、嗜伊红粒细胞、嗜碱细胞以及嗜中性粒细胞吸引至炎症部位，并在免疫系统细胞的成熟中发挥重要作用。趋化因子在各类疾病和病症(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)的免疫和炎症反应中起着重要的作用。这些小分泌性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-X，或 α)和 Cys-Cys(C-C，或 β)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(活化调节、正常 T 细胞表达和分泌)、嗜伊红粒细胞趋化蛋白和巨嗜细胞炎性蛋白 1 α 和 1 β (MIP-1 α 和 MIP-1 β)。

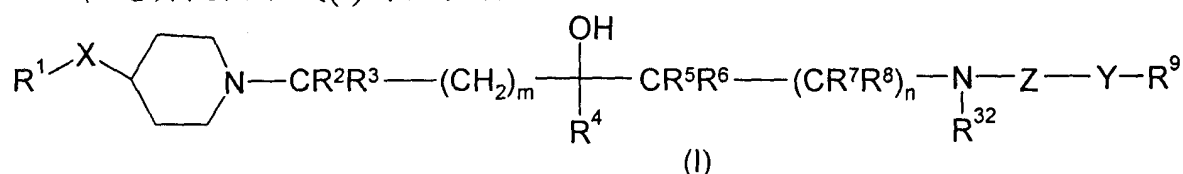
研究表明趋化因子的作用由 G-蛋白偶联受体的亚族介导，其中这些受体为 CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3 和 CXCR4。由于调节这些受体的药物可用于治疗如前提到的那些病症和疾病，所以这些受体代表药物研制的好靶标。

组胺为一种碱性胺，2-(4-咪唑基)-乙胺，由组氨酸经组氨酸脱羧酶的作用

用而形成。该物质可见于身体的绝大多数组织中，但是以高浓度存在于肺、皮肤和胃肠道中。在细胞水平的炎性细胞如肥大细胞和嗜碱细胞中储存大量的组胺。目前已经意识到，肥大细胞和嗜碱细胞的脱粒以及随后的组胺释放为负责过敏过程临床表现的基本机理。组胺通过对特异性的组胺 G-蛋白偶联受体的作用而发挥其作用，主要由三种类型，H1、H2 和 H3。组胺 H1 拮抗剂包括用于治疗患有过敏性疾病尤其是鼻炎和风疹的病人的最大一类药物。H1 拮抗剂可用来控制过敏反应，通过例如阻滞组胺对毛细血管后微静脉平滑肌的作用，导致脉管渗透性、渗出以及水肿减少。该拮抗剂还可阻滞组胺对 c-型痛觉神经纤维上的 H1 受体的作用，导致搔痒和打喷嚏减少。

已知病毒感染会引起肺部炎症。实验已经证实普通的感冒增加气道粘膜分泌嗜伊红粒细胞趋化蛋白增加。嗜伊红粒细胞趋化蛋白滴入鼻中可以模拟出普通感冒的一些征兆和症状。(参见, Greiff L 等 Allergy(1999)54(11)1204-8 [Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals]和 Kawaguchi M 等 Int. Arch. Allergy Immunol.(2000)122 S1 44 [Expression of eotaxin by normal airway epithelial cells after virus A infection].)

本发明提供了式(I)的化合物:



其中:

X 为 CH₂、O、S(O)₂ 或 NR¹⁰;

Y 为一个键、CH₂、NR³⁵、CH₂NH、CH₂NHC(O)、CH(OH)、CH(NHC(O)R³³)、CH(NHS(O)₂R³⁴)、CH₂O 或 CH₂S;

Z 为 C(O)，或当 Y 为一个键的时候，Z 也可 S(O)₂;

R¹ 为任选取代的芳基、为任选取代的杂环基或与苯环稠合的 C₄₋₆ 环烷基;

R⁴ 为氢、C₁₋₆ 烷基(任选被 C₃₋₆ 环烷基取代)或 C₃₋₆ 环烷基;

R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

m 和 n 独立地为 0 或 1;

R⁹ 为任选取代的芳基或为任选取代的杂环基;

R¹⁰、R³² 和 R³⁵ 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

R³³ 和 R³⁴ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

其中前述地芳基和杂环基部分,可能的情况下,任选被下列基团取代:
 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、 $S(O)_kR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 $C(O)R^{28}$ 、 CO_2R^{29} 、 $NR^{30}CO_2R^{31}$ 、 C_{1-6} 烷基(其本身任选被 $NHC(O)$ 苯基单取代)、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、亚甲基二氧基、二氟亚甲基二氧基、苯基、苯基(C_{1-4})烷基、苯氧基、苯硫基、苯基(C_{1-4})烷氧基、吗啉基、杂芳基、杂芳基(C_{1-4})烷基、杂芳氧基或杂芳基(C_{1-4})烷氧基;其中任何前述苯基和杂芳基部分任选被卤素、羟基、硝基、 $S(O)_r(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代;

k 和 r 独立地为 0、1 或 2;

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 和 R^{30} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、 C_{3-6} 环烷基、苯基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $NH(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代)或杂环基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代);

或者 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ 可独立地形成 4-7 员杂环,所述杂环选自:氮杂环丁烷(其本身任选被羟基或 C_{1-4} 烷基取代)、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚三烯、1,4-吗啉或 1,4-哌嗪,后者在末端氮原子上任选被 C_{1-4} 烷基取代;

R^{12} 、 R^{25} 、 R^{28} 和 R^{31} 独立地为 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、

NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中描述的环)、S(O)₂(C₁₋₄烷基)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄烷基)、S(O)₂N(C₁₋₄烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中描述的环)、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄烷基)、C(O)N(C₁₋₄烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中描述的环)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、NHC(O)(C₁₋₄烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄烷基)、C(O)(C₁₋₄烷基)、CF₃ 或 OCF₃ 取代)或杂环基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中描述的环)、S(O)₂(C₁₋₄烷基)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄烷基)、S(O)₂N(C₁₋₄烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中描述的环)、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄烷基)、C(O)N(C₁₋₄烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中描述的环)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、NHC(O)(C₁₋₄烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄烷基)、C(O)(C₁₋₄烷基)、CF₃ 或 OCF₃ 取代);

条件是当 X 为 CH₂ 且 m 和 n 都为 0 的时候, 则 Y 不为 NR³⁵;

或其 N-氧化物; 或可药用盐、溶剂合物或其盐的溶剂合物。

本发明的某些化合物可以不同异构体的形式(如对映体、非对映体、几何异构体或互变体)存在。本发明涵盖所有这些异构体以及其任何比例的混合物。

合适的盐包括酸加成盐如盐酸盐、二氢氯酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、乙酸盐、二乙酸盐、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。

本发明的化合物可以溶剂合物(如水合物)的形式存在, 本发明涵盖所有这些溶剂合物。

卤素包括氟、氯、溴和碘。

烷基基团和烷基部分为直链或支链, 并为, 例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。烷基优选地包括 1-6 个碳原子。

链烯基为, 例如, 乙烯基或烯丙基。链烯基优选地包括 2-6 个碳原子。

炔基为, 例如, 炔丙基。炔基优选地包括 2-6 个碳原子。

环烷基为单环的并为, 例如, 环丙基、环戊基或环己基。环烷基优选地包括 3-6 个碳原子。

稠合至苯环的环烷基为, 例如, 二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯。

芳基优选地为苯基或萘基。

杂环基为芳香的或非芳香的 5 或 6 员环, 任选地稠合至一或多个其他的环, 包括至少一个选自氮、氧和硫的杂原子; 或其 N-氧化物, 或其 S-氧化物或 S-二氧化物。杂环基为, 例如, 呋喃基、噻吩基(也称为甲硫基苯基(thiophenyl))、吡咯基、2,5-二氢吡咯基、噻唑、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡啶基、吗啉基、吡啶基、1,6-二氢吡啶基(例如在 6-氧代-1,6-二氢吡啶基部分中)、嘧啶基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、苯并[b]呋喃基(也称为 benzfuryl)、苯并[b]噻吩基(也称为苯并噻吩基或苯并甲硫基苯基)、2,3-二氢苯并[b]噻吩基(例如在 1,1-二氧代-2,3-二氢苯并[b]噻吩基部分中)、吡唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑、1,2-二氢苯并噻唑(例如在 1H-苯并噻唑-2-酮-基部分中)、2,3-二氢苯并噻唑(例如在 2,3-二氢苯并噻唑-2-酮-基部分中)、1,2,3-苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基(如咪唑并[1,2-a]吡啶基)、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、1,2,3-苯并噁二唑基(也称为苯并[1,2,3]噻二唑)、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并呋喃(也称为 2,1,3-苯并噁二唑基)、喹啉基、3,4-二氢-1H-2,1-苯并噻嗪基(例如在 2-二氧代-3,4-二氢-1H-2,1-苯并噻嗪基部分中)、吡唑并吡啶(例如 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基)、嘌呤、3,7-二氢-嘌呤基(例如在 3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮-8-基部分中)、喹啉基、异喹啉基、1,2-二氢异喹啉基(例如在 2H-异喹啉-1-酮-基(或者称 1-氧代-1,2-二氢异喹啉基或 1,2-二氢异喹啉基-1-酮)部分中)、二氮杂萘基(例如[1,6]二氮杂萘基或[1,8]二氮杂萘基)、1,4-二氢[1,8]二氮杂萘基(例如在 1H-[1,8]二氮杂萘-4-酮-基部分)或苯并噻嗪基、4H-苯并[1,4]噻嗪基(例如在 4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮-基部分中); 或其 N-氧化物(如吡啶 N-氧化物)或其 S-氧化物或 S-二氧化物。1,2-二氢吡啶基(1,6-二氢吡啶基的另一种编号方法)也可存在于 2-氧代-1,2-二氢吡啶基部分中; 以及 2,3-二氢-1H-吡唑基也可存在于 3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑基部分中。

杂环基还包括肉碱基、二氮杂萘基、3,4-二氢二氮杂萘基(例如在 4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘基部分中)、苯并噻嗪基、2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪基(例如在 3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪基部分中)、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪基(例如在 3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪基部分中)、异吡啶基、1,3-二氢-2H-异吡啶基(例如在 1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶基部分中)、吡唑并三嗪基(例如吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪基)、吡嗪基、哒嗪基、9H-嘌呤基、吡唑并嘧啶基(例如吡唑并[1,5-a]嘧啶基)、咪唑并苯并噻唑(例如咪唑并[2,1-b][1,3]

苯并噻唑)、1,2,5-噁二唑基、咪唑并嘧啶基(例如咪唑并[1,2-a]嘧啶基)、喹啉基、1,2-二氢喹啉基(例如在 2-氧代-1,2-二氢喹啉基部分中)或 2,1,3-苯并噁二唑基(例如为 1-氧化物);或还可为其 N-氧化物,或其 S-氧化物或 S-二氧化物。杂环基的其他实例为 1,3-苯并噻唑、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑(例如在 2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑部分中)、4,5,6,7-四氢吲唑、2,3-二氢-1H-苯并咪唑(例如在 2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑部分中)以及 1,4-二氢喹啉(例如在 4-氧代-1,4-二氢喹啉部分中)。

式(I)或(Ia)化合物的 N-氧化物为,例如,1-氧基-哌啶基化合物。

杂芳基为芳香杂环基。因此,其为,例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑、1,2,3-苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基 1,2,3-苯并噁二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并呋喃基、喹啉基、吡唑并吡啶、嘌呤、喹啉基、异喹啉基、二氮杂萘基、苯并噻嗪基、肉碱基、二氮杂萘基、苯并噁嗪基、异吲哚基、吡唑并三嗪基吡嗪基、哒嗪基、吡唑并嘧啶基、咪唑并苯并噻唑基、咪唑并嘧啶基喹啉基或 2,1,3-苯并噁二唑基;或其 N-氧化物(如吡啶 N-氧化物),或其 S-氧化物或 S-二氧化物。

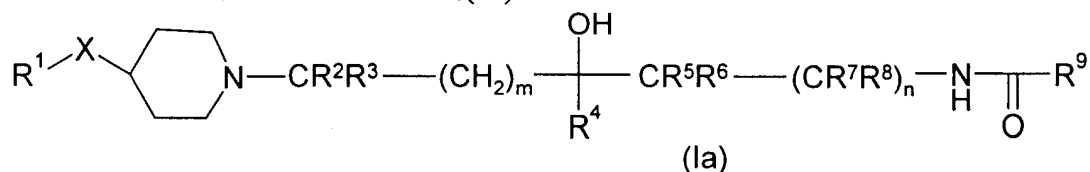
卤代烷基为带有一或多个(如 1~6)卤素原子的烷基,并为,例如,CF₃。烷氧基烷基为,例如,CH₃OCH₂、CH₃CH₂OCH₂或 CH₃CH₂O(CH₂)₂。卤代烷氧基为带有一或多个(如 1~6)卤素原子的烷氧基并为,例如,OCF₃。烷氧基烷氧基为,例如,CH₃OCH₂O、CH₃CH₂OCH₂O或 CH₃CH₂O(CH₂)₂O。苯基烷基为,例如,苄基、苄基-1-基或苄基-2-基。苯基烷氧基为,例如苄氧基。杂芳基烷基为,例如,吡啶基甲基或嘧啶基甲基。杂芳氧基为,例如,吡啶氧基或嘧啶氧基。杂芳基烷氧基为,例如,吡啶基甲氧基或嘧啶基甲氧基。

一方面,本发明提供了式(I)化合物,其中: X 为 CH₂、O、S(O)₂或 NR¹⁰; Y 为一个键、CH₂、NR³⁵、CH₂NH、CH₂NHC(O)、CH(OH)、CH(NHC(O)R³³)、CH(NHS(O)₂R³⁴)、CH₂O或 CH₂S; Z 为 C(O),或当 Y 为一个键的时候 Z 也可为 S(O)₂; R¹为任选取代的芳基、任选取代的杂环基或与苯环稠合的 C₄₋₆环烷基; R⁴为氢、C₁₋₆烷基(任选被 C₃₋₆环烷基取代)或 C₃₋₆环烷基; R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸独立地为氢、C₁₋₆烷基或 C₃₋₆环烷基; m 和 n 独立地为 0 或 1; R⁹为任选取代的芳基或为任选取代的杂环基; R¹⁰、R³²、R³³和 R³⁵独立

地为氢或 C_{1-6} 烷基; R^{34} 为 C_{1-6} 烷基; 其中前述地芳基和杂环基部分, 在可能的情况下, 任选被下列基团取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、 $S(O)_kR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 $C(O)R^{28}$ 、 CO_2R^{29} 、 $NR^{30}CO_2R^{31}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、亚甲基二氧基、二氟亚甲基二氧基、苯基、苯基(C_{1-4})烷基、苯氧基、苯硫基、苯基(C_{1-4})烷氧基、杂芳基、杂芳基(C_{1-4})烷基、杂芳氧基或杂芳基(C_{1-4})烷氧基; 其中任何前述苯基和杂芳基部分任选被下列基团取代: 卤素、羟基、硝基、 $S(O)_r(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 ; k 和 r 独立地为 0、1 或 2; R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $NH(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代)或杂环基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代); 或者 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ 可独立地形成 4-7 员杂环、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚三烯、1,4-吗啉或 1,4-哌嗪, 后者在末端氮原子上任选被 C_{1-4} 烷基取代; R^{12} 、 R^{25} 和 R^{28} 独立地为 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中所述的环)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中所述的环)、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷

基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中所述的环)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、C(O)(C₁₋₄ 烷基)、CF₃ 或 OCF₃ 取代)或杂环基(其本身任选被取代卤素、羟基、硝基、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中所述的环)、S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂N(C₁₋₄ 烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中所述的环)、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂(并且这些烷基可一起形成如上述 R¹³ 和 R¹⁴ 中所述的环)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、C(O)(C₁₋₄ 烷基)、CF₃ 或 OCF₃); 条件是当 X 为 CH₂ 且 m 和 n 都为 0 的时候则 Y 不为 NR³⁵; 或其 N-氧化物; 或可药用盐, 溶剂合物或其盐的溶剂合物。

另一方面, 本发明提供了式(Ia)化合物:



其中: X 为 CH₂、O、S(O)₂ 或 NR¹⁰; R¹ 为任选取代的芳基或为任选取代的杂环基; R⁴ 为氢、C₁₋₆ 烷基(任选被 C₃₋₆ 环烷基取代)或 C₃₋₆ 环烷基; R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基; m 和 n 独立地为 0 或 1; R⁹ 为任选取代的芳基或为任选取代的杂环基; R¹⁰ 为氢或 C₁₋₆ 烷基; 其中前述地芳基和杂环基部分, 在可能的情况下, 任选被下列基团取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代 S(O)_kR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)R¹⁸、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、S(O)₂NR²²R²³、NR²⁴S(O)₂R²⁵、C(O)NR²⁶R²⁷、C(O)R²⁸、CO₂R²⁹、NR³⁰CO₂R³¹、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基(C₁₋₆)烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、亚甲基二氧基、二氟亚甲基二氧基、苯基、苯基(C₁₋₄)烷基、苯氧基、苯硫基、苯基(C₁₋₄)烷氧基、杂芳基、杂芳基(C₁₋₄)烷基、杂芳氧基或杂芳基(C₁₋₄)烷氧基; 其中任何前述苯基和杂芳基部分任选被下列基团取代: 卤素、羟基、硝基、S(O)_r(C₁₋₄ 烷基)、S(O)₂NH₂、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄ 烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 烷基)、NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、NHS(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、C(O)(C₁₋₄ 烷基)、CF₃ 或 OCF₃; k 和 r 独立地为 0、1 或 2; R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $NH(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代)或杂环基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代); 或者 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{26}R^{27}$ 可独立地形成 4-7 员杂环、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚三烯、1,4-吗啉或 1,4-哌嗪, 后者在末端氮原子上任选被 C_{1-4} 烷基取代; R^{12} 、 R^{25} 和 R^{28} 独立地为 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中定义的环)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中定义的环)、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中定义的环)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代)或杂环基(其本身任选被卤素、羟基、硝基、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中定义的环)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中定义的环)、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中定义的环)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 取代); 或其 N-氧化物; 或可药用盐、溶剂合物或其盐的溶剂合物。

另一方面本发明提供了式(I)化合物其中: X 为 O; Y 为一个键、 CH_2 、 NR^{35} 、 CH_2NH 、 $CH(OH)$ 、 $CH(NHC(O)R^{33})$ 、 $CH(NHS(O)_2R^{34})$ 或 CH_2O ; Z 为 $C(O)$, 或当 Y 为一个键的时候 Z 也可可为 $S(O)_2$; R^1 为任选取代的苯基; R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基; R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 当存在的时候, 都为氢; m 和 n

独立地为 0 或 1; R^9 为任选取代的芳基或为任选取代的杂环基; R^{32} 和 R^{35} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基; R^{33} 和 R^{34} 为 C_{1-6} 烷基; 其中前述苯基、芳基和杂环基部分, 在可能的情况下, 任选被下列基团取代: 卤素、氰基、羟基、氧代、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $S(O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{26}R^{27}$ 、 CO_2R^{29} 、 C_{1-6} 烷基(其本身任选被 $NHC(O)$ 苯基单取代)、 CF_3 、 OCF_3 、苯基或杂芳基; 其中任何前述苯基和杂芳基部分任选被下列基团取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 CF_3 ; R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{29} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基(任选被取代羟基)或 C_{3-6} 环烷基; 或者 $NR^{22}R^{23}$ 可形成氮杂环丁烷环(其本身任选被羟基或 C_{1-4} 烷基取代); R^{12} 和 R^{25} 独立地为 C_{1-6} 烷基或苯基; 或其可药用盐。

另一方面, R^1 为苯基, 任选被卤素(尤其是氟或氯)、氰基、 C_{1-4} 烷基(尤其是甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(尤其是甲氧基)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $C(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $C(O)NH_2$ (例如一、二或三)取代。

另一方面, R^1 为苯基, 任选被卤素(尤其是氟或氯)、氰基、 C_{1-4} 烷基(尤其是甲基)或 C_{1-4} 烷氧基(尤其是甲氧基)(例如一、二或三)取代。另一方面 R^1 为任选被一、二或三个下列基团取代的苯基: 氟、氯、甲基或氰基。另一方面 R^1 为任选被一、二或三个下列基团取代的苯基: 氟、氯或甲基。因此, R^1 为, 例如, 2-甲基-4-氯苯基、3-甲基-2,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-氯苯基或 4-氯苯基。另一方面, R^1 为 3,4-二氯苯基。

另一方面 X 为 O。

另一方面 Y 为一个键。

另一方面 Z 为 $C(O)$ 。

另一方面 m 为 0。

另一方面 n 为 0。

另一方面 m 和 n 都为 0。

另一方面 R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基(如甲基)。另一方面 R^4 为氢。

另一方面 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 都为氢; 并且另一方面 n 为 0, 且 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 都为氢。

另一方面 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 当存在的时候, 都为氢。

另一方面, R^9 为单-或二-取代的苯基、未取代的杂环基或单-或二-取代

的杂环基,取代基选自上述描述的那些。

另一方面 R^9 为任选取代的杂环基,其中该杂环基为:噻吩基、吡咯基、噻唑、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、1,2,5-噁二唑基、吡啶基、1,6-二氢吡啶基(例如在 6-氧代-1,6-二氢吡啶基或 2-氧代-1,2-二氢吡啶基部分中)、嘧啶基、吡啶基、吡唑基、2,3-二氢-1H-吡唑基(例如在 3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑基部分中)、咪唑并吡啶基(如咪唑并[1,2-a]吡啶基)、2,1,3-苯并噻二唑基、喹啉基、喹啉基、1,2-二氢喹啉基(例如在 2-氧代-1,2-二氢喹啉基部分中)、1,4-二氢喹啉(例如在 4-氧代-1,4-二氢喹啉成分中)、异喹啉基、1,2-二氢异喹啉基(例如在 2H-异喹啉-1-酮-基(或者称为 1-氧代-1,2-二氢异喹啉基或 1,2-二氢异喹啉基-1-酮)成分中)、肉碱基、3,4-二氢二氮杂萘基(例如在 4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘基部分中)、2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪基(例如在 3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪基部分中)、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪基(例如在 3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪基部分中)、1,3-二氢-2H-异吡啶基(例如在 1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吡啶基部分中)、吡唑并三嗪基(例如吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪基)、吡唑并嘧啶基(例如吡唑并[1,5-a]嘧啶基)、咪唑并苯并噻唑(例如咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑)、咪唑并嘧啶基(例如咪唑并[1,2-a]嘧啶基)或 2,1,3-苯并噻二唑基(例如为 1-氧化物)、1,3-苯并噻唑、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑(例如在 2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑成分中)、4,5,6,7-四氢吡唑或 2,3-二氢-1H-苯并咪唑(例如在 2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑成分中)。

另一方面芳基(如苯基)或杂环基 R^9 被一或多个下述基团未取代或取代:氧代(可能的情况下)、卤素、 C_{1-4} 烷基、 CF_3 、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 或 OCF_3 。

另一方面当 R^9 为杂环基的时候,其为任选取代的噻吩基、喹啉基、1,2-二氢喹啉基、1,3-苯并噻唑、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、咪唑并[1,2-a]吡啶基、异喹啉基或 1,2-二氢异喹啉基;或 1,2-二氢吡啶酮、1,6-二氢吡啶酮、吡唑基、吡咯基或吡啶基。

另一方面 R^9 为苯基或杂环基(如上述任何地方所定义),其每一基团都任选被下列基团取代:卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、氨基、 C_{1-4} 烷基(其本身任选被 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)或 $S(O)_2$ 苯基取代)、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_kR^{12}$ {其中 k 为 0、1 或 2(优选 2);且 R^{12} 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{3-7} 环烷基(C_{1-4} 烷基)(如环丙基甲基)或苯基}、 $C(O)NH_2$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、

$S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ (并且这些烷基可一起形成如上述 R^{13} 和 R^{14} 中定义的环)。

另一方面 R^{32} 为氢。

另一方面 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代)或杂环基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代); 且 R^{12} 、 R^{25} 和 R^{28} 独立地为 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代)或杂环基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代)。

另一方面, R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 和 R^{30} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代)或杂环基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代); 且 R^{12} 、 R^{25} 、 R^{28} 和 R^{31} 独立地为 C_{1-6} 烷基(任选被卤素、羟基或 C_{3-10} 环烷基取代)、 $CH_2(C_{2-6}$ 链烯基)、苯基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代)或杂环基(其本身任选被卤素或 C_{1-4} 烷基取代)。

另一方面 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 和 R^{30} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基; 并且 R^{12} 、 R^{25} 、 R^{28} 和 R^{31} 独立地为 C_{1-6} 烷基(任选被羟基取代)或苯基。

另一方面 R^{10} 为氢。

另一方面 R^{35} 为氢或 C_{1-6} 烷基(如甲基); (例如 R^{35} 为氢)。

另一方面 R^{33} 为 C_{1-6} 烷基(如甲基)。

另一方面 R^{34} 为 C_{1-6} 烷基(如甲基)。

另一方面本发明提供了式(I)或(Ia)化合物, 其中: R^1 为任选被 2 个卤素原子(如氟)取代的苯基; X 为 O ; m 为 0; n 为 0 或 1; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 都为氢; 且 R^9 为苯基、噻吩基、喹啉基、1,3-苯并噻唑、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、咪唑并[1,2-a]吡啶基或 1,2-二氢异喹啉基, 任选被 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $S(O)_2CH_3$)、卤素(例如氟或氯)、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3)、氰基或, 可能的情况下, 氧代基团取代。

另一方面本发明提供了式(I)或(Ia)化合物, 其中: R^1 为苯基, 任选被 1

或 2 个卤素(如氯)取代, 或被 1 或 2 卤素(如氯)和 C_{1-4} 烷基(如甲基)取代; X 为 O; m 为 0; n 为 0 或 1; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 , 以及, 当存在的时候, R^7 和 R^8 都为氢; 且 R^9 为苯基、噻吩基、喹啉基、1,3-苯并噻唑、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,2-二氢异喹啉基、1,2-二氢吡啶基、1,6-二氢吡啶基或吡唑基, 所有基团任选被 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $S(O)_2CH_3$)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ (以及两个烷基可结合一起形成氮杂环丁烷环)、卤素(例如氯或氟)、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基(如 CH_3)、 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3)、 CF_3 、氰基或, 当可能的情况下, 氧代基团所取代。

另一方面本发明提供了式(I)或(Ia)化合物, 其中: R^1 为苯基, 任选被 1 或 2 个卤素(如氯)取代, 并任选被 0 或 1 个 C_{1-6} 烷基(如甲基)取代; X 为 O; m 为 0; n 为 0 或 1; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 , 以及, 当存在的时候, R^7 和 R^8 都为氢; 且 R^9 为苯基、噻吩基、喹啉基、1,3-苯并噻唑、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,2-二氢异喹啉基、1,2-二氢吡啶基、1,6-二氢吡啶基、吡唑基、吡咯基或吲哚基, 所有这些基团任选被 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $S(O)_2CH_3$)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、卤素(例如氯或氟)、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3)、 C_{1-4} 烷基(如甲基)、 CF_3 、 OCF_3 、氰基或, 当可能的时候, 氧代基团所取代。

另一方面本发明提供了式(I)或(Ia)化合物, 其中: R^1 为苯基, 任选被 1 或 2 个卤素(如氯)取代, 以及任选被 0 或 1 个 C_{1-6} 烷基(如甲基)取代; X 为 O; m 为 0; n 为 0 或 1; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 都为氢; 且 R^9 为苯基、噻吩基、喹啉基、1,3-苯并噻唑、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、咪唑并[1,2-a]吡啶基或 1,2-二氢异喹啉基, 所有基团任选被 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $S(O)_2CH_3$)、卤素(例如氯或氟)、 NH_2 、 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3)、 C_{1-4} 烷基(如甲基)、 CF_3 、 OCF_3 、氰基或, 当可能的时候, 氧代基团所取代。

另一方面本发明提供了式(I)或(Ia)化合物, 其中 R^9 为异喹啉基、1-氧代-1,2-二氢异喹啉基、喹啉基、2-氧代-1,2-二氢喹啉基、2-氧代-1,2-二氢吡啶基、6-氧代-1,6-二氢吡啶基或吡唑基; 各基团任选被卤素(如氟)、 C_{1-4} 烷基(如甲基或乙基)、 CF_3 、 C_{1-4} 烷氧基(如甲氧基)、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ (例如 $S(O)_2CH_3$)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 或 OCF_3 取代。

另一方面本发明提供了式(I)或(Ia)化合物, 其中 R^9 为异喹啉基、1-氧代-1,2-二氢异喹啉基、喹啉基或 2-氧代-1,2-二氢喹啉基; 各基团任选被卤素(如

氟)、C₁₋₄烷基(如甲基或乙基)、CF₃、C₁₋₄烷氧基(如甲氧基)、S(O)₂(C₁₋₄烷基)(例如 S(O)₂CH₃)或 OCF₃取代。

另一方面 R⁹ 为 1-氧代-1,2-二氢异喹啉基,任选被卤素(如氟)、C₁₋₄烷基(如甲基或乙基)、CF₃、C₁₋₄烷氧基(如甲氧基)、S(O)₂(C₁₋₄烷基)(例如 S(O)₂CH₃)或 OCF₃取代。或者, R⁹ 为 2-氧代-1,2-二氢喹啉基,任选被卤素(如氟)、C₁₋₄烷基(如甲基或乙基)、CF₃、C₁₋₄烷氧基(如甲氧基)、S(O)₂(C₁₋₄烷基)(例如 S(O)₂CH₃)或 OCF₃取代。

另一方面 R⁹ 为氧代-取代的二氢吡啶基(如 6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-5-基或 2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)、氧代-取代的二氢异喹啉基(如 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)、氧代-取代的二氢二氮杂萘基(如 4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)、吡嗪基(如吡嗪-4-基)、吡咯基(如吡咯-3-基)或吡啶基(如吡啶-3-基),各基团不被进一步取代或被下列基团进一步取代: 卤素(如氟或氯)、C₁₋₄烷基(如甲基)、CF₃或 C₃₋₅环烷基(如环丙基)。

另一方面 R⁹ 为氧代-取代的二氢吡啶基(如 6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-5-基或 2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)、氧代-取代的二氢异喹啉基(如 1-氧代-1,2-二氢异喹啉基-4-基)或吡嗪基(如吡嗪-4-基),各基团不被进一步取代或被下列基团进一步取代: 卤素(如氟或氯)、C₁₋₄烷基(如甲基)或 CF₃。

式(I)或(Ia)化合物的实例为:

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

2-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

4-氨基-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-(甲磺酰基)噻吩-2-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹啉-6-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,3-苯并噻唑-6-羧酰胺;

3-氰基-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

N-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-羧酰胺;

4-氨基-*N*-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

N-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丁基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-[(甲基氨基)磺酰基]苯甲酰胺;

3,5-双(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

3-(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡唑-4-羧酰

胺;

2-(乙酰基氨基)-5-溴-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡啶-4-羧酰胺;

2-(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

2-(乙酰基氨基)-5-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

2-(乙酰基氨基)-4-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

5-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-[(甲基磺酰基)氨基]苯甲酰胺;

4-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-[(甲基磺酰基)氨基]苯甲酰胺;

2-氨基-4-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

5-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺;

2-(氨基磺酰基)-4-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡啶-3-羧酰胺;

1-叔丁基-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-甲基-1*H*-吡啶-5-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4,5,6,7-四氢-2*H*-

吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-(1*H*-吡啶-3-基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}肉脒-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-羟基喹啉-4-羧酰胺;

N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-1-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-1*H*-吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-羧酰胺;

苯甲酸, 3-[[2-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]氮

基]-2-氧代乙基]氨基]-, 甲基酯;

丙酰胺, *N*-[2-[[2-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]苯基]-;

丙酰胺, *N*-[2-[[2-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]苯基]-;

(2*S*)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-羟基-2-苯基乙酰胺;

2-[2-((2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基]-2-氧代乙氧基]苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(3-氧代-2,3-二氢-4*H*-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-甲氧基苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲基氨基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}烟酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}异烟酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基)乙酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-羟基烟酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4,7-二甲基吡唑并[5,1-*c*][1,2,4]三嗪-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}吡嗪-2-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-9*H*-嘌呤-6-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)喹啉-6-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,7-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-(嘧啶-2-基硫基)乙酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-氟-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1,3-苯并噻唑-6-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-苯基-1,3-噁唑-4-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-6-羟基吡啶-2-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-羟基吡啶-2-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1H-吡啶-5-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1H-咪唑-4-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1H-吡啶-6-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺;

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1H-吡啶-7-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-[(甲基氨基)磺酰基]苯甲酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3,4-双(甲磺酰基)苯甲酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-吡啶-3-基乙酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-羟基-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,5-二甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹啉-6-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,8-二氮杂萘基-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-羟基-1H-吡啶-6-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酰胺;

2-(1H-苯并咪唑并1-基)-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}乙酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-甲基-1H-吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酰胺;

6-氯-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-[(4-甲基嘧啶-2-基)硫基]乙酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-羟基喹啉-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹啉-8-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,6-二氮杂萘基-2-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2,1,3-苯并噁二唑-5-羧酰胺 1-氧化物;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺;

4-氯-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡唑-3-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-苯基-1,3-噁唑-4-羧酰胺;

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-羧酰胺;

(2R)-2-(乙酰基氨基)-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-苯基乙酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(2-羟基苯基)乙酰胺;

(2*R*)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-[(甲磺酰基)氨基]-2-苯基乙酰胺;

(2*S*)-2-(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-苯基乙酰胺;

(2*S*)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-[(甲磺酰基)氨基]-2-苯基乙酰胺;

1-{(*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-邻甲苯基-脲;

1-{(*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-对甲苯基-脲;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-2-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-羧酰胺;

(2*S*)-*N*-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-2-羟基-2-苯乙酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-((2*R*)-3-{4-[2-(氨基羰基)-3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

3-氟基-*N*-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯磺酰胺;

5-[({(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}氨基)-磺酰基]-2-甲氧基苯甲酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺乙酸盐;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2,4-二氯苯磺酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}甲烷磺酰胺;

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1-苯基甲烷磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-4-甲氧基苯磺酰胺;

N-((5-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基)-2-噻吩基)甲基)苯甲酰胺;

4-氟基-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)苯磺酰胺;

N-((5-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)噻吩-2-磺酰胺;

4-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基]苯甲酸;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-4-(苯基磺酰基)噻吩-2-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]噻吩-2-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酰胺;

5-氟-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,1,3-苯并噁二唑

-4-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-异噁唑-3-基噻吩-2-磺酰胺;

甲基 3-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基]噻吩-2-羧酸酯;

2,6-二氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)苯磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-甲基苯磺酰胺;

3-氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)苯磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)丙烷-2-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)丙烷-1-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

3-氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-甲基苯磺酰胺;

甲基 5-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基]-2-甲基-3-糠酸酯;

甲基 5-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基]-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸酯;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3,4-二甲氧基苯磺酰胺;

5-氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)噻吩-2-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-6-吗啉-4-基吡啶-3-磺酰胺;

N-(2-氯-4-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基)苯基)乙酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,3-二羟基喹喔啉-6-磺酰胺;

N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,4-二甲氧基苯磺酰胺;

5-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]氨基磺酰基]-2-甲氧基苯甲酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2-甲基苯磺酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2-羟基喹啉-6-磺酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]吡啶-3-磺酰胺;

4'-氟基-N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]联苯-2-磺酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺;

4-乙酰基-N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]苯磺酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-4-(甲磺酰基)苯磺酰胺;

2-氯-4-氟基-N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]苯磺酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺;

N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-7-[(甲基氨基)磺

酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

7-[(环丙基氨基)磺酰基]-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

7-(氮杂环丁-1-基磺酰基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

7-(氨基磺酰基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-[(二甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-[(3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-[(2*R*)-3-(4-{3,4-二氯-2-[(环丙基氨基)羰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(3-氯-4-氟基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-((2*R*)-2-羟基-3-{4-[4-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氟基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-((2*R*)-3-{4-[2-(氨基羰基)-4-氯苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-[(2*R*)-3-(4-{4-氯-2-[(甲基氨基)羰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

甲基 5-氯-2-{[1-((2*R*)-2-羟基-3-{[(1-氧代-1,2-二氢 iso 喹啉-4-基)羰基]氨基}丙基)哌啶-4-基]氧基}苯甲酸酯乙酸盐;

N-((2*R*)-3-{4-[2-(氨基磺酰基)-3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺三氟乙酸盐;

N-[(2*R*)-3-(4-{3,4-二氯-2-[(甲基氨基)磺酰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-[(2*R*)-3-(4-{3,4-二氯-2-[(环丙基氨基)磺酰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(3-氯-4-氰基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-{4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-6-(甲磺酰基)-1*H*-吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-{4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲磺酰基)-1*H*-吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺;

N-((2*R*)-3-{4-[3,4-二氯-2-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺乙酸盐;

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(2-氧代喹喔啉-1(2*H*)-基)乙酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2*H*)-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺;

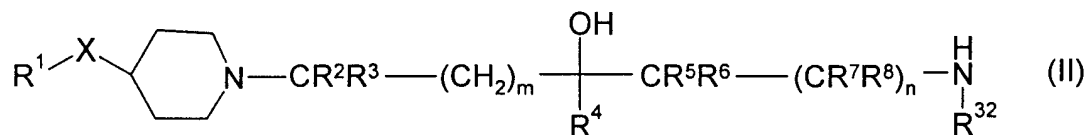
N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢-2-甲基异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-1,2-二氢-1-甲基异喹啉-4-羧酰胺;

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺; 或,

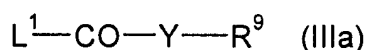
N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺。

式(I)或(Ia)化合物的制备可通过将式(II)化合物:



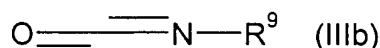
其中 X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R³²、m 和 n 如上所定义:

(i) 当 Y 为一个键、CH₂、NR³⁵、CH₂NH、CH₂NHC(O)、CH(OH)、CH(NHCOR³³)、CH(NHSO₂R³⁴)、CH₂O 或 CH₂S, Z 为 C(O), R³⁵ 不为氢且, R³³ 和 R³⁴ 如上所定义, 与式(IIIa)化合物:



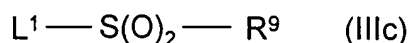
其中 R^9 如上所定义且 L^1 为离去基团(例如羟基或氯离去基团)在碱(例如二异丙基乙基胺)存在下, 任选在偶联剂(例如溴-三-吡咯烷磷六氟磷酸盐、PyBrOP 或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐)的存在下进行反应; 以及,

(ii) 当 Y 为 NH 且 Z 为 C(O) 的时候, 与式(IIIb)化合物反应:



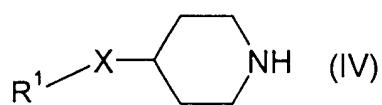
其中 R^9 如上所定义。

(iii) 当 Y 为一个键且 Z 为 S(O)₂ 的时候, 与式(IIIc)化合物在碱(例如吡啶)存在下反应:



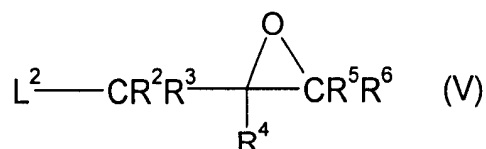
其中 R^9 如上所定义且 L^1 为离去基团(例如羟基或氯离去基团)。

式(II)化合物可按照 WO00/58305 或 WO01/77101 中记载的方法进行制备或将式(IV)化合物:



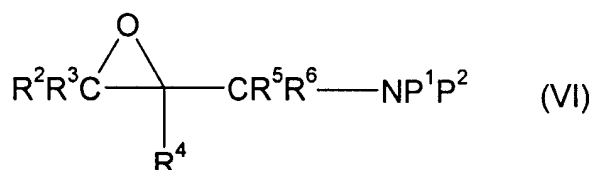
其中 X 和 R^1 如上所定义, 与下述化合物进行反应而进行制备:

(i) 当 m 和 n 为 0, R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 为氢, 且 R^4 和 R^{32} 如式(I)中定义, 与式(V)化合物反应:



其中 L^2 为离去基团(例如氯或 3-硝基苯磺酸基 (nosyloxy) {3-NO₂-C₆H₄-S(O)₂O-, }), 然后与氨、胺 R^{32} -NH₂ 反应或与叠氮钠反应然后用例如, 三苯膦进行还原;

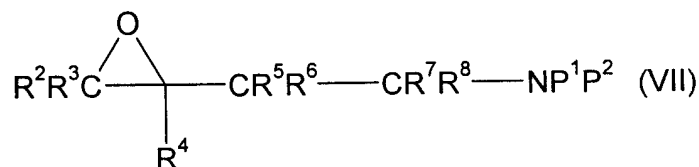
(ii) 当 m 和 n 为 0, R^2 和 R^3 为氢且 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{32} 如式(I)中定义, 与式(VI)化合物反应:



其中 P^1 和 P^2 单独地或一起为适当的保护基(例如一起形成邻苯二甲酰胺), 或者 P^1 或 P^2 为 R^{32} , 随后进行脱保护, 例如当 P^1 和 P^2 形成邻苯二甲酰胺的时

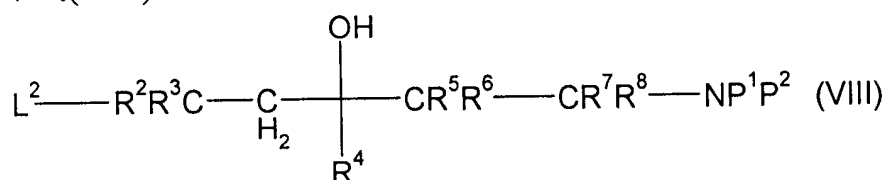
候, 用胼进行;

(iii) 当 m 为 0, n 为 1, R^2 和 R^3 为氢且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{32} 如式(I)中定义的时候, 与式(VII)化合物进行反应:



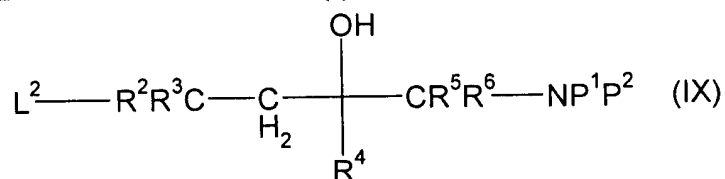
其中 P^1 和 P^2 独立地或一起为适当的保护基(例如一起形成邻苯二甲酰胺), 或 P^1 或 P^2 为 R^{32} 随后进行脱保护, 例如当 P^1 和 P^2 形成邻苯二甲酰胺的时候, 用胼进行;

(iv) 当 m 和 n 为 1, R^2 和 R^3 为氢且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{32} 如式(I)中定义, 与式(VIII)化合物进行反应:



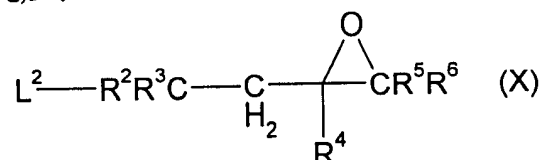
其中 L^2 如式(V)中定义且 P^1 和 P^2 独立地或一起为适当的保护基(例如一起形成邻苯二甲酰胺), 或 P^1 或 P^2 为 R^{32} , 随后进行脱保护, 例如当 P^1 和 P^2 形成邻苯二甲酰胺的时候, 用胼进行;

(v) 当 m 为 1 且 n 为 0, R^2 和 R^3 为氢, R^5 和 R^6 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 R^4 和 R^{32} 如式(I)中定义, 与式(IX)化合物进行反应:



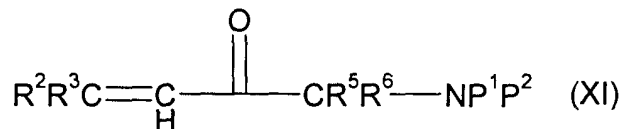
其中 L^2 如式(V)中定义且 P^1 和 P^2 独立地或一起为适当的保护基(例如一起形成邻苯二甲酰胺), 或 P^1 或 P^2 为 R^{32} , 随后进行脱保护, 例如当 P^1 和 P^2 形成邻苯二甲酰胺的时候, 用胼进行;

(vi) 当 m 为 1 且 n 为 0, R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 为氢且 R^4 和 R^{32} 如式(I)中定义, 与式(X)化合物进行反应:



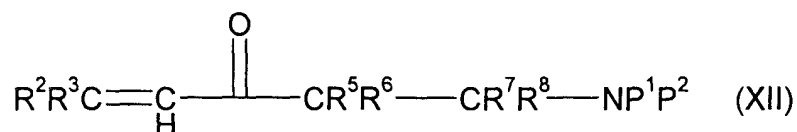
其中 L^2 为离去基团(例如溴), 然后与氨、胺 $R^{32}-NH_2$ 进行反应或与叠氮钠反应并随后用例如, 三苯膦进行还原;

(vii) 当 m 为 1 且 n 为 0, R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 R^1 、 R^4 和 R^{32} 如式(I)中定义, 与式(XI)化合物进行反应:



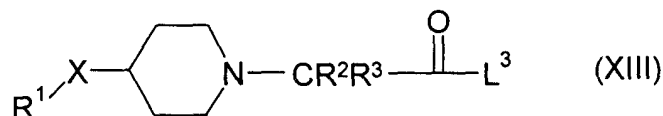
其中 P^1 和 P^2 独立地或一起为适当的保护基(例如一起形成邻苯二甲酰胺), 或 P^1 或 P^2 为 R^{32} , 然后用氢化物还原(例如用硼氢化钠), 或加入适当的有机金属物质(例如 R^4MgX , 其中 X 为卤化物); 或,

(viii) 当 m 为 1 且 n 为 1, R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 且 R^1 、 R^4 和 R^{32} 如式(I)中定义, 与式(XII)化合物进行反应:

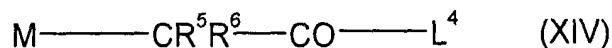


其中 P^1 和 P^2 独立地或一起为适当的保护基(例如一起形成邻苯二甲酰胺), 或 P^1 或 P^2 为 R^{32} , 然后进行氢化物还原(例如用硼氢化钠), 或通过加入适当的有机金属物质(例如 R^4MgW , 其中 W 为卤化物)。

当 m 为 0 且 n 为 0, R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 式(II)化合物的制备按照下述方法进行: 将式(XIII)化合物:

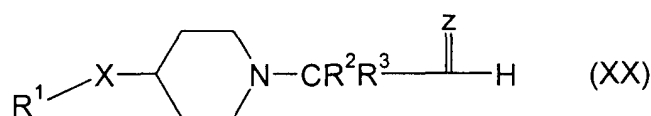


其中 X 和 R^1 如式(I)中定义, 且 L^3 为氢或离去基团(例如乙氧基、 N,O -二甲基羟基胺), 与式(XIV)化合物进行反应:

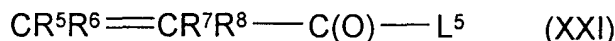


其中 M 表示金属(例如 Li 或 Na)且 L^4 为氨基(例如铵), 然后重排(例如用苯基碘二乙酸盐, Tetrahedron Letters, 2001, 42, 1449.)以及适当的还原(例如用硼氢化钠), 或加入适当的有机金属(例如 R^4MgW , 其中 W 为卤化物)。

当 m 为 0, n 为 1 且 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 式(II)化合物的制备可按下述方法进行: 将式(XX)化合物:

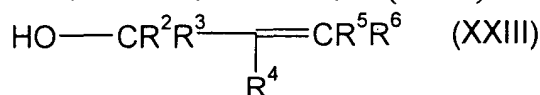


其中 X、R¹ 和 R⁴ 如上式(I)中定义且 Z 为醛保护基(例如羟基氰或二硫杂环己烷), 与式(XXI)化合物:



其中 R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 如上所述, 且 L⁵ 为烷氧基或氨基(例如乙氧基或铵)在碱(例如 LDA 或 *n*-丁基锂)存在下进行反应, 然后水解去除基团 L⁵、重排(例如用苯基碘二乙酸盐)以及适当的还原(例如用硼氢化钠), 或适当的有机金属加成(例如 R⁴MgW, 其中 W 为卤化物)。

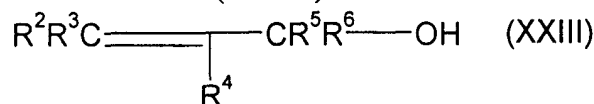
式(V)化合物可按照下述方式制备: 将式(XXII)化合物:



与过酸(例如间氯过苯甲酸)或利用 Sharpless 不对称环氧化条件(J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5974-5976), 然后将醇活化成为离去基团(例如为 3-硝基苯磺酸基(nosyloxy))。

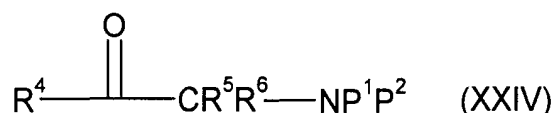
式(VI)化合物可通过下述方式制备:

(a) 当 R⁵ 和 R⁶ 都为氢, 将式(XXIII)化合物:



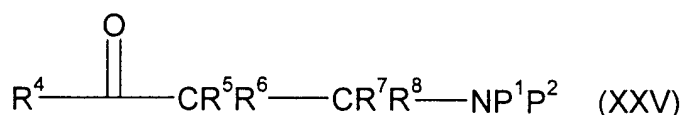
与过酸(例如间氯过苯甲酸)或利用 Sharpless 不对称环氧化条件, 然后, 例如, 通过 Mitsunobu 反应利用邻苯二甲酰亚胺、1,1-(偶氮二羰基)二哌啶和三丁基磷进行反应(Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1639)。

(b) 当 R⁵ 和 R⁶ 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的时候, 将式(XXIV)化合物:



其中 P¹ 和 P² 独立地或一起为合适的保护基(例如它们一起形成邻苯二甲酰亚胺), 或者 P¹ 或者 P² 为 R³², 与硫叶立德(例如三甲基铈甲基叶立德, J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 1353-1364); 或磷叶立德(例如三苯基磷甲基叶立德)进行反应; 然后利用过酸(例如间氯过苯甲酸)使所得的烯烃进行环氧化反应。

式(VII)化合物可按下述方法进行制备: 将式(XXV)化合物:

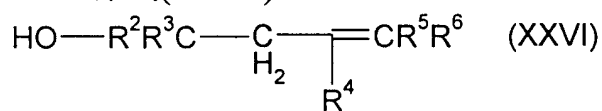


其中 P^1 和 P^2 独立地或一起为合适的保护基(例如它们一起形成邻苯二甲酰亚胺), 或者 P^1 或者 P^2 为 R^{32} , 与硫叶立德(例如三甲基铈甲基叶立德, J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 1353-1364); 或磷叶立德(例如三苯基磷甲基叶立德)进行反应; 然后利用过酸(例如间氯过苯甲酸)使所得的烯烃进行环氧化反应。

式(VIII)化合物可按下述方式制备得到: 将式(XXV)化合物与乙酸乙酯的阴离子(可用二异丙基氨基锂处理乙酸乙酯得到)反应, 然后还原得到的酯, 或用, 例如, 烯烃的乙烯基镁格林雅以及随后的硼氢化(例如 cathechol borane)/氧化(例如过氧化氢)。

式(IX)化合物可从式(XXIV)化合物按照与化合物(VIII)同样的方法进行制备。

式(X)化合物可通过将式(XXVI)化合物:



与过酸(例如间氯过苯甲酸)反应, 然后将伯醇选择性活化成离去基团(例如 3-硝基苯磺酸基)而进行制备。

此外, 式(I)和(Ia)化合物的制备可用下述方法或其改进方法进行: 上面描述的路线、本技术领域描述的方法或下述实施例。上述中间体是市售的或可利用本技术领域中的技术或其改进方法进行制备。

另一方面本发明提供了制备 4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶的方法, 包括下述步骤:

- a. 将 4-羟基吡啶与合适的碱在合适的溶剂中在室温反应; 以及,
- b. 将产生的混合物与 1,2-二氯-4-氟苯一起在 50-90°C, 或在使用的溶剂回流状态下加热。

另一方面本发明提供了制备 4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶的方法, 包括将 4-羟基吡啶与适当的碱{如碱金属(优选钠或钾) C_{1-10} 烷氧化物[如 C_{4-10} 叔醇盐(例如 C_{4-6} 叔醇盐)], 例如叔丁醇钾或钾 3,7-二甲基-3-辛醇盐}在合适的溶剂中{如醚[例如四氢呋喃或甲基叔丁基酯]、芳香溶剂[如甲苯]或这些溶剂的混合物}在室温(10-30°C)进行反应; 将产生的混合物与 1,2-二氯-4-氟苯一起在 50-90°C, 或在使用的溶剂回流温度下进行加热。

另一方面, 本发明提供了一种制备 4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶的方法, 包括将 4-羟基哌啶与适当的碱{如碱金属(优选钠或钾) C_{1-10} 醇盐(如 C_{4-10} 叔醇盐), 例如 C_{1-6} 醇盐(如 C_{4-6} 叔醇盐), 例如叔丁醇钾}在合适的溶剂中{如: 醚[例如四氢呋喃或甲基叔丁基醚]、芳香溶剂[如甲苯]或这些溶剂的混合物}在室温(10-30°C)进行反应, 并将产生的混合物在 50-90°C, 或使用的溶剂的回流温度下加热, 并加入 1,2-二氯-4-氟苯。

叔醇盐的实例为叔丁醇钾和 3,7-二甲基-3-辛醇钾。

另一方面本发明提供了制备式(I)和式(Ia)化合物的合成方法。

这里定义的式(VI)、(VII)和(VIII)中间体是新的并且这些中间体及其制备方法, 构成了本发明的其他的特征。

本发明的化合物具有作为药物的活性, 特别是作为趋化因子受体(尤其是 CCR3)活性调节剂, 并可用于治疗自体免疫、炎性、增生性或过度增生疾病, 或免疫调节疾病(包括移植器官或组织排斥以及获得性免疫缺陷综合征(AIDS))。

一方面, 这些疾病的实例为:

(1)(呼吸道)气道的阻塞性疾病包括: 慢性阻塞性肺疾病(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{如嗜酸性的支气管炎}; 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、纤维蛋白性或假膜性鼻炎或结核性鼻炎; 季节性鼻炎包括神经性鼻炎(花粉症)或血管运动性鼻炎; 结节病; 农夫肺和相关的疾病; 鼻息肉病; 纤维化肺或特发性间质性肺炎; 止咳活性; 气道炎症相关的慢性咳嗽或医源性诱导的咳嗽的治疗;

(2)(骨头和关节)关节炎包括风湿性关节炎、感染性关节炎、自身免疫性关节炎、血清阴性脊柱关节病(如强直性脊柱炎、银屑病关节炎或莱特病)、贝赫切特病、Sjogren 氏综合征或全身性硬化症;

(3)(皮肤和眼睛)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、扁平苔藓、Phemphigus、泡状 Phemphigus、大疱性表皮松解症、荨麻疹、血管胚层症(angiodermas)、红斑血管炎、皮肤的嗜酸粒细胞增多、葡萄膜炎、斑秃或春季结膜炎;

(4)(胃肠道)腹部疾病、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增生病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、过敏性肠病或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)(同种异体移植物排斥)下列的急性和慢性疾病：例如肾、心脏、肝脏、肺、骨髓、皮肤或角膜的移植；或慢性移植物抗宿主病；和/或

(6)(其它组织或疾病)阿耳茨海默病、多发性硬化症、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、狼疮病(如红斑狼疮或全身性红斑狼疮)、全身性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、重症肌无力、I 型糖尿病、肾病综合征、嗜曙红细胞增多筋膜炎、高 IgE 综合征、麻疯病(如瘤型麻风)、牙周病、恶性皮肤网状细胞增多综合征、特发性血小板减少性紫癜或月经周期紊乱。

本发明化合物也为 H1 拮抗剂并可用于治疗过敏性疾病。

本发明化合物也可用来控制通常称为感冒的症状和/或征状(例如普通感冒或流行性感冒或其他相关的呼吸病毒感染的症状和/或征状)。

根据本发明另一方面，提供了式(I)或(Ia)化合物，或其可药用盐或其溶剂合物，在治疗(包括预防)温血动物(如人)的方法中的用途。

根据本发明另一方面，提供了一种在需要此种治疗的温血动物如人中调节趋化因子受体活性(尤其是 CCR3 受体活性)，或拮抗 H1 的方法，所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)或(Ia)的化合物、或其可药用盐或其溶剂合物。

本发明还提供了式(I)或(Ia)的化合物、或其可药用盐或其溶剂合物作为药物的用途。

另一方面本发明提供了式(I)或(Ia)的化合物、或其可药用盐或其溶剂合物在制备用于治疗(例如在温血动物如人中调节趋化因子受体活性(尤其是 CCR3 受体活性)，或拮抗 H1)的药物中的用途。

本发明提供了式(I)或(Ia)的化合物、或其可药用盐或其溶剂合物在制备用于治疗温血动物如人中下述疾病药物中的用途：

(1)(呼吸道)气道的阻塞性疾病包括：慢性阻塞性肺疾病(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{如嗜酸性的支气管炎}；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、

纤维蛋白性或假膜性鼻炎或结核性鼻炎；季节性鼻炎包括神经性鼻炎(花粉症)或血管运动性鼻炎；结节病；农夫肺和相关的疾病；鼻息肉病；纤维化肺或特发性间质性肺炎；止咳活性；气道炎症相关的慢性咳嗽或医源性诱导的咳嗽的治疗；

(2)(骨头和关节)关节炎包括风湿性关节炎、感染性关节炎、自身免疫性关节炎、血清阴性脊柱关节病(如强直性脊柱炎、银屑病关节炎或莱特病)、贝赫切特病、Sjogren氏综合征或全身性硬化症；

(3)(皮肤和眼睛)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、扁平苔藓、Phemphigus、泡状 Phemphigus、大疱性表皮松解症、荨麻疹、血管胚层症(angiodermas)、红斑血管炎、皮肤的嗜酸粒细胞增多、葡萄膜炎、斑秃或春季结膜炎；

(4)(胃肠道)腹部疾病、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增生病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、过敏性肠病或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)(同种异体移植排斥)下列的急性和慢性疾病：例如肾、心脏、肝脏、肺、骨髓、皮肤或角膜的移植；或慢性移植抗宿主病；和/或

(6)(其它组织或疾病)阿耳茨海默病、多发性硬化症、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、狼疮病(如红斑狼疮或全身性红斑狼疮)、全身性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、重症肌无力、I型糖尿病、肾病综合征、嗜曙红细胞增多筋膜炎、高 IgE 综合征、麻疯病(如瘤型麻风)、牙周病、恶性皮肤网状细胞增多综合征、特发性血小板减少性紫癜或月经周期紊乱。

另一方面式(I)或(Ia)化合物，或其可药用盐，可用于治疗哮喘{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)}；或鼻炎{包括急性、过敏性、萎缩性鼻炎或慢性鼻炎，如包括干酪性鼻炎、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、纤维蛋白性或假膜性鼻炎或结核性鼻炎；季节性鼻炎包括神经性鼻炎(花粉症)或血管运动性鼻炎}。

另一方面式(I)或(Ia)化合物，或其可药用盐可用于治疗哮喘。

本发明还提供了式(I)或(Ia)化合物、或其可药用盐在用于制备用于治疗哮喘或鼻炎的药物中的用途。

本发明还提供了一种治疗温血动物如人中趋化因子介导的疾病状态(尤

其是 CCR3 介导的疾病状态尤其是哮喘)的方法,所述方法包括向需要此种治疗的哺乳动物施用有效量的式(I)或(Ia)化合物、或其可药用盐或其溶剂合物。

为了用本发明的化合物、或其可药用盐或其溶剂合物治疗温血动物如人,特别是调节趋化因子受体(例如 CCR3 受体)活性或拮抗 H1,所述成分通常按照标准的制药规范配制成药物组合物。

因此,另一方面本发明提供了一种药物组合物,其包括式(I)或(Ia)的化合物、或其可药用盐或其溶剂合物(活性成分)以及可药用佐剂、稀释剂或载体。另一方面本发明提供了一种制备所述组合物的方法,包括将活性成分与可药用佐剂、稀释剂或载体进行混合。根据给药方式不同,药物组合物优选地包括 0.05~99%w(重量百分比),更优选地 0.05~80%w,还更优选 0.10~70%w,并甚至更优选地 0.10~50%w 的活性成分,所有的重量百分比基于总组合物。

本发明的组合物对需要治疗的疾病状态可以标准的方式进行给药,例如通过局部(如对肺和/或气道或对皮肤)、经口、直肠或肠胃外给药。为了实现这些目的,本发明化合物可以本技术领域中公知的方式配制成,例如,气雾剂、干粉制剂、片剂、胶囊、糖浆、散剂、颗粒、水性或油性溶液或悬浮液、(液态)乳剂、可分散粉末、栓剂、软膏剂、乳膏剂、滴剂以及无菌注射水或油溶液或悬浮液的形式。

合适的本发明的药物组合物为适于口服的单位剂量形式,例如片剂或胶囊剂,其包含 0.1mg~1g 的活性成分。

另一方面本发明的药物组合物为适于静脉内、皮下或肌肉内给药的形式。

例如,每个病人可接受 0.01mgkg^{-1} ~ 100mgkg^{-1} 化合物的静脉内、皮下或肌肉内剂量,优选 0.1mgkg^{-1} ~ 20mgkg^{-1} ,组合物可以每天 1~4 次进行给药。静脉内、皮下或肌肉内剂量可通过推注的方式进行给药。或者静脉内剂量可通过一段时间连续输注进行给药。或者每个病人接受相当于日肠胃外剂量的日口服剂量,所述组合物每天给药 1~4 次。

本发明将通过下述非限制性实施例进行举例说明,其中,除非另有说明:

(i)引用的数据有 ^1H NMR 并且以主要判断质子 δ 值的形式,以相对于作为内标的四甲基甲硅烷(TMS)的百万分之一(ppm)给出,所述数值在 300MHz

或 400MHz 磁场,利用氘代 DMSO-D₆(CD₃SOCD₃)、甲醇-D₄(CD₃OD)或 CDCl₃ 作为溶剂(除非另有说明)进行测定;

(ii)质谱(MS)在化学电离(CI)模式中利用直接暴露的探头用 70 电子伏特的电子能量进行;其中显示的离子化作用是用电子轰击(EI)或快原子轰击(FAB)或电喷雾 (ESI) 产生;其中给出 m/z 值,一般地只报告显示母体质量的离子,并且除非另有说明,引述的质量离子为阳离子-(M+H)⁺;

(iii)实施例和方法中的标题和小标题化合物是利用 ACD/Index name program version 4.55 进行命名的,该软件购自 Advanced Chemistry Development, Inc;

(iv)除非另有说明,反相 HPLC 利用 Symmetry、NovaPak 或 Xterra 反相硅胶柱进行;以及

(v)使用了下述缩写:

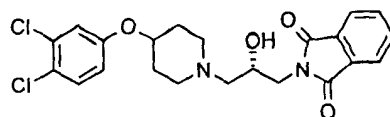
APCI	大气压 CI
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
HPLC	高压液相色谱
MTBE	甲基叔丁基醚

DMSO	二甲基亚砷
THF	四氢呋喃
DCM	二氯甲烷

制备 1

(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇

步骤 1: 2-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮



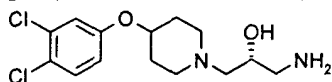
将(R)-2-(环氧乙烷基甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7, 1641, 5g)在 50 ml 乙醇以及 15 ml 的 DMF 中的混合物用 4-(3,4-二氯苯氧基)-哌啶(6g)处理。将混合物室温搅拌过夜。真空浓缩溶液并将残留物用甲苯共沸两次。将粗物质经层析纯化(乙酸乙酯)得到黄色油状的小标题化合物。

MS (APCI) 449/451(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.92-7.81(2H, m), 7.77-7.70(2H, m), 7.30(1H, d), 6.98(1H, t), 6.74(1H, dt), 4.34-4.20(1H, m), 4.09-3.97(1H, m), 3.83(1H, dd),

3.73(1H, dd), 2.93-2.79(1H, m), 2.73-2.60(1H, m), 2.59-2.37(3H, m), 2.31(1H, t), 2.02-1.86(2H, m), 1.86-1.67(2H, m)。

步骤 2: (2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇



将(S)-2-[3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮(4g)的乙醇(100ml)溶液用 20 ml 一水合肼处理, 并将得到的混合物回流 3 小时。将反应冷却并过滤。将滤液蒸发并将产物进行层析(乙酸乙酯)黄色油状的标题化合物(2.5g), 放置后固化。

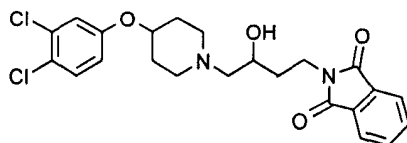
MS (APCI) 319/321(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.00(1H, app. sept.), 3.74-3.62(1H, m), 2.94-2.84(1H, m), 2.82(1H, d), 2.72-2.61(1H, m), 2.65(1H, d); 2.60-2.49(1H, m), 2.46-2.21(3H, m), 2.06-1.91(2H, m), 1.90-1.72(2H, m)。

制备 2

4-氨基-1-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇

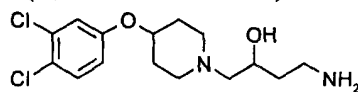
步骤 1: 2-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮



将4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶(WO 0058305, WO 0177101)(4.40g)和2-(2-环氧乙烷-2-基乙基)-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮(*J. Med. Chem.* **1979**, 22(6), 631-9. 5.00g)在乙醇(50 ml)中的混合物在60°C搅拌12小时。冷却混合物并放置过夜。过滤收集形成的晶体, 用冷乙醇洗涤并真空干燥得到白色固体的小标题化合物(3.0g)。

MS (APCI) 463/465(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.90-7.80(4H, m), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.97(1H, dd), 4.53-4.33(2H, m), 3.80-3.69(1H, m), 3.69-3.58(2H, m), 2.77-2.60(2H, m), 2.38-2.17(4H, m), 1.94-1.84(2H, m), 1.85-1.75(1H, m), 1.65-1.50(3H, m)。

步骤 2: 4-氨基-1-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇

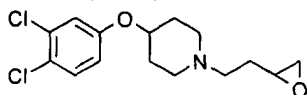
将2-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)-二酮(3.00g)在乙醇(75 ml)以及35%胂水溶液(15 ml)中的混合物加热回流4小时。将混合物冷却下来,真空去除溶剂。将残留物用温热的二氯甲烷研磨。过滤去除白色的固体并将滤液用硫酸钠干燥。过滤混合物,蒸发溶剂得到黄色油状的标题化合物(2.10g),不经进一步的纯化直接用于下一步骤。

MS (APCI) 333/335(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.29(1H, d), 6.96(1H, d), 6.76(1H, dd), 4.40-4.25(1H, m), 3.95-3.85(1H, m), 3.20-3.00(2H, m), 2.96-2.79(1H, m), 2.78-2.63(1H, m), 2.60-2.45(1H, m), 2.41-2.23(3H, m), 2.10-1.88(2H, m), 1.88-1.70(3H, m), 1.70-1.58(1H, m)。

制备 3

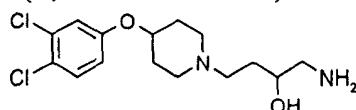
1-氨基-4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇

步骤 1: 4-(3,4-二氯苯氧基)-1-(2-环氧乙烷-2-基乙基)哌啶

将4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶(WO 0058305, WO 0177101)(2.00g)、2-(2-溴乙基)环氧乙烷(*J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7520-8)(1.36g)以及碳酸钾(2.2 g)在丙酮(20 ml)中的混合物在50°C搅拌12小时。真空去除溶剂。将残留物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水、盐水洗涤,并经硫酸镁干燥。将混合物过滤并蒸发溶剂得到黄色油状的小标题化合物(2.50g),不经进一步的纯化直接用于下一步骤。

MS (APCI) 316/318(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.27(1H, d五重峰), 3.02-2.95(1H, m), 2.78(1H, t), 2.77-2.68(2H, m), 2.57-2.49(3H, m), 2.39-2.24(2H, m), 2.03-1.94(2H, m), 1.87-1.75(2H, m), 1.77-1.72(1H, m), 1.73-1.61(1H, m)。

步骤 2: 1-氨基-4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇

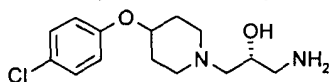
在密封的金属管中, 将4-(3,4-二氯苯氧基)-1-(2-环氧乙烷-2-基乙基)哌啶(1.00g)在7N氨水的甲醇(25 ml)的溶液在70°C加热12小时。真空去除溶剂, 并将残留物在硅胶上纯化(0~10% 7N氨水的甲醇溶液/二氯甲烷)得到黄色油状的标题化合物(0.55g)。

MS (APCI) 333/335(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.36-4.27(1H, m), 3.79-3.70(1H, m), 2.93-2.78(1H, m), 2.76-2.59(5H, m), 2.61-2.50(1H, m), 2.37-2.27(1H, m), 2.03-1.90(2H, m), 1.89-1.76(2H, m), 1.74-1.61(1H, m), 1.54-1.46(1H, m)。

制备 4

(2R)-1-氨基-3-[4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇

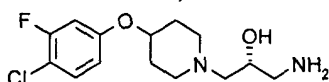


按照制备 1 中描述的方法进行制备。

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.13(2H, d), 6.80(2H, d), 4.26(1H, 七重峰), 3.68-3.59(1H, m), 2.77-2.65(2H, m), 2.62(1H, dd), 2.46(1H, dd), 2.38-2.24(4H, m), 1.95-1.85(2H, m), 1.73-1.61(2H, m)。

制备 5

(2R)-1-氨基-3-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇



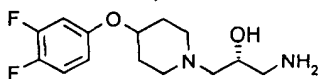
按照制备 1 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 303/305(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.32(1H, t), 6.86(1H, dd), 6.77(1H, ddd), 4.40(1H, 五重峰), 3.74(1H, ddd), 2.87-2.75(2H, m), 2.72(1H, dd), 2.56(1H, dd), 2.50-2.37(4H, m), 2.08-1.95(2H, m), 1.85-1.72(2H, m)。

制备 6

(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇



按照制备 1 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 287(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.14(1H, dt), 6.87(1H, ddd), 6.75-6.69(1H, m), 4.35(1H, 七重峰), 3.80-3.71(1H, m), 2.88-2.75(2H, m), 2.75(1H, dd), 2.58(1H, dd), 2.51-2.34(4H, m), 2.07-1.94(2H, m), 1.85-1.71(2H, m)。

制备 7

(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇。

步骤 1: 4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶

将 4-羟基哌啶(50g, 494mmol)滴加到室温和氮气氛下搅拌的叔丁醇钾(110.9g, 990mmol)的 THF(900ml)悬浮液中。将混合物加热回流并用 30 分钟滴加 1,2-二氯-4-氟苯(98g, 594mmol)。将混合物搅拌回流 1 小时, 然后冷却到室温, 用乙酸乙酯(500ml)稀释并用水(500ml)洗涤。将有机层进一步用乙酸乙酯(500ml)稀释并用 1M 盐酸(200ml)萃取。将水萃取物通过滴加氢氧化钠溶液调节至 pH>10, 并用叔丁基甲基醚(750ml)萃取两次。将有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到暗色油状的小标题化合物, 直接用于下一步骤。

MS (ESI) 246/248(M+H)⁺

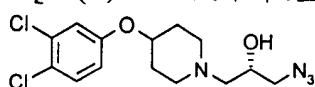
¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.78(1H, dd), 4.29-4.37(1H, m), 3.15(2H, dt), 2.75(2H, td), 1.97-2.03(2H, m), 1.60-1.70(2H, m)。

替代性步骤 1: 4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶

将 4-羟基哌啶(50g, 494mmol)在 THF(200ml)中的稀淤浆加入到室温搅拌下的叔丁醇钾(110.9g, 990mmol)在 THF(650ml)中的悬浮液中, 并用 THF(50ml)洗涤。将得到的混合物在氮气氛下搅拌 20 分钟。加入 1,2-二氯-4-氟苯(98g, 594mmol)并将得到的混合物加热回流 90 分钟。将反应混合物冷却

至室温并加入水(500ml)。分层并从有机级分中去除溶剂。然后将物质在 MTBE 和 10% 柠檬酸水溶液之间分配。分层并将水层进一步用 MTBE(2×250ml)洗涤。将水相加入 10N NaOH 溶液碱化至 pH>10, 并将产物萃取到乙酸异丙酯中(2×300ml)。将有机物用盐水(300ml)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到暗色油状的小标题化合物, 直接用于下一步骤(109.1g, 90%)。

步骤 2: (2S)-1-叠氮基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇



将(2R)-环氧乙烷-2-基甲基 3-硝基苯磺酸酯(21.1g, 81.3mmol)的 DMF(300ml)溶液用三乙胺(22.6ml, 163.0mmol)处理, 然后加入 4-(3,4-二氯苯氧基)-哌啶(20g, 81.3mmol)。将混合物在 60°C 搅拌过夜。向混合物中加入叠氮钠(16g, 243.9mmol), 并将混合物再搅拌 72 小时。将溶液小心地真空浓缩并将残留物用水(600ml)稀释, 用乙酸乙酯(1500ml)萃取。将有机层用水(500ml)洗涤两次, 然后用盐水(200ml)洗涤并真空浓缩得到油状物。

步骤 3: (2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇

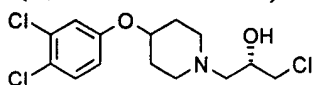
将从步骤 2 得到的油状物溶解在湿四氢呋喃(225ml)中, 并用三苯膦(53.3g, 203mmol)处理。将反应在 60°C 加热并搅拌 4 小时。真空去除溶剂, 将残留物再溶解于 2N 盐酸(1000ml)中并将水层用乙酸乙酯萃取(3 次 700ml)。将水相用 2N 氢氧化钠溶液碱化并用二氯甲烷萃取(3 次 1000ml)。将合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗物质经层析纯化(8% 7N 氨水的甲醇溶液/DCM)得到黄色油状的标题化合物(17g)。

MS (APCI) 319/321(M+H)⁺

¹H NMR δ , (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.0(1H, app. sept.), 3.74-3.62(1H, m), 2.94-2.84(1H, m), 2.82(1H, d), 2.72-2.61(1H, m), 2.65(1H, d), 2.60-2.49(1H, m), 2.46-2.21(3H, m), 2.06-1.91(2H, m), 1.90-1.72(2H, m)。

制备 8

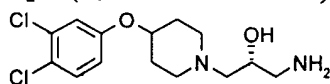
(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇

步骤 1: (2S)-1-氯-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇

将(S)-(+)-表氯醇(3.50ml, 44.7mmol)加入到搅拌的 4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶(10.0g, 40.6mmol)的乙醇(50ml)溶液中。20 小时后, 加入水(50ml)。将混合物继续搅拌 2 小时, 然后过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤并在 50°C 真空干燥 2 小时得到小标题化合物。

MS (ESI) 338/340/342/344(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.28-4.33(1H, m), 3.89-3.96(1H, m), 3.54-3.62(3H, m), 2.84-2.92(1H, m), 2.65-2.72(1H, m), 2.45-2.59(3H, m), 2.32-2.36(1H, m), 1.90-2.01(2H, m), 1.77-1.87(2H, m)。

步骤 2: (2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇

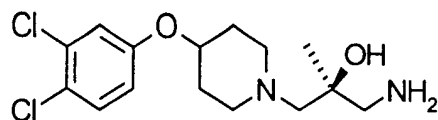
将氢氧化钠(1.62g, 40.6mmol)的甲醇(200ml)溶液加入到前述步骤的产物中, 并在所有固体溶解后将混合物搅拌 1 小时。加入氨水溶液(28%, 80ml)并在环境温度下继续搅拌 3 天。真空浓缩溶液至 100ml 体积然后溶解在盐酸(0.5M, 800ml)中, 并用乙醚萃取(2 × 200ml)。将水萃取液过滤以除去不溶杂质然后加入氢氧化钠调节碱性并用二氯甲烷萃取(4 × 200ml), 将两相混合物过滤以进一步去除不溶的杂质。将有机萃取液在无水硫酸镁上干燥, 过滤并加压蒸发得到油状的标题化合物(10.6g)。

MS (APCI) 319/321(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.0(1H, app. sept.), 3.74-3.62(1H, m), 2.94-2.84(1H, m), 2.82(1H, d), 2.72-2.61(1H, m), 2.65(1H, d), 2.60-2.49(1H, m), 2.46-2.21(3H, m), 2.06-1.91(2H, m), 1.90-1.72(2H, m)。

制备 9

(2S)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-甲基丙-2-醇



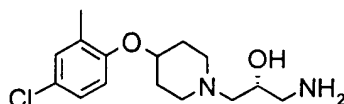
利用[(2R)-2-甲基环氧乙烷-2-基]甲基-3-硝基苯磺酸酯按,照制备 7(步骤 2 和 3)中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 333/335(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.30(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.38-4.30(1H, m), 3.48(2H, s), 2.96-2.78(2H, m), 2.62-2.30(4H, m), 2.00-1.90(2H, m), 1.85-1.72(2H, m), 1.25(3H, s).

制备 10

(2R)-1-氨基-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)-哌啶-1-基]丙-2-醇



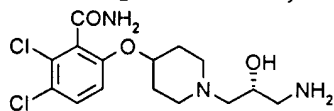
按照制备 7(步骤 2 和 3)中描述的方法,从 4-(4-氯-2-甲基苯氧基)-哌啶进行制备。

MS (ESI) 299/301(M+H)⁺

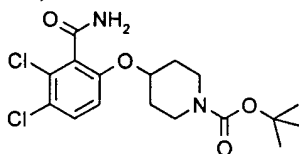
¹H NMR δ (CD₃OD) 7.12-7.05(2H, m), 6.87(1H, d), 4.39(1H, 七重峰), 3.77-3.70(1H, m), 2.84-2.72(2H, m), 2.71(1H, dd), 2.55(1H, dd), 2.50-2.39(2H, m), 2.40(1H, d), 2.39(1H, d), 2.18(3H, s), 2.04-1.95(2H, m), 1.86-1.75(2H, m).

制备 11

6-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-2,3-二氯苯甲酰胺



步骤 1: 4-[2-(氨基羰基)-3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯



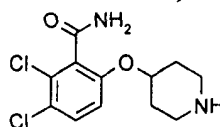
在氮气氛-70°C 下,向搅拌的 4-[3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(7.0g, 20.3mmol)的干燥 THF(250ml)溶液中,滴加仲丁基锂(18ml, 1.3M 的环己烷溶液)。将溶液在该温度下继续搅拌 30 分钟,然后用固体二氧化碳小球

(过量)处理。撤去冷浴并将混合物剧烈搅拌同时用 1 小时温热至室温。继续 1 小时后, 将溶液浓缩至约 50ml 体积, 然后在碳酸氢钠溶液和乙醚之间分配。将水相进一步用乙醚洗涤(3×), 然后酸化至 pH 4 并用二氯甲烷萃取(3 ×)。将合并的萃取物干燥(硫酸镁)并浓缩。将粗制的羧酸(2.5g, 6.4mmol)用羰基-1,1-二咪唑(1.25g, 7.7mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液在室温处理 72 小时粗制的咪唑化物, 将其真空浓缩, 再溶解于乙醇(20ml)中并用 35%氨水(20ml)在 100°C 高压加热 2 小时。将混合物缓慢冷却至室温使标题化合物结晶。将结晶产物过滤并用水洗涤。从乙醇/水中重结晶得到小标题化合物(1.90g)。

MS (APCI) 289/291(M+H-BOC)⁺

¹H NMR δ. (CDCl₃) 7.40(1H, d), 6.83(1H, d), 5.91(1H, s), 5.73(1H, s), 4.52(1H, m), 3.59(2H, m), 3.41(2H, m), 1.86(4H, m), 1.43(9H, s)。

步骤 2: 2,3-二氯-6-(哌啶-4-基氧基)苯甲酰胺



向搅拌的 4-[-[2-(氨基羰基)-3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1.8g, 4.6mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中, 加入三氟乙酸(10ml)。室温 30 分钟后, 将溶液真空浓缩并在饱和的碳酸氢钠溶液和二氯甲烷之间分配。将水层进一步用二氯甲烷萃取三次并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机萃取物干燥(无水碳酸钾)并浓缩得到白色固体的小标题化合物(1.15g)。

MS (APCI) 289/291(M+H)⁺

¹H NMR δ. (CD₃OD) 7.49(1H, d), 7.09(1H, d), 4.65(1H, M), 3.15(2H, m), 2.84(2H, m), 2.02(2H, m), 1.82(2H, m)。

步骤 3: 6-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-2,3-二氯苯甲酰胺

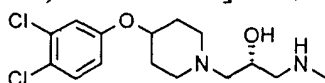
步骤 a: 向搅拌的 2,3-二氯-6-(哌啶-4-基氧基)苯甲酰胺(1.1g, 3.8mmol)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液中, 加入三乙胺(1.06ml, 7.6mmol)和(2R)-缩水甘油基-3-硝基苯磺酸酯(1.0g, 3.8mmol), 并将混合物在 60°C 加热 3 小时。加入叠氮钠(1.0g, 15.2mmol)并将该温度继续保持 48 小时。将混合物真空浓缩(防爆保护)几乎至干, 并将产物在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水

层再用二氯甲烷萃取然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(无水碳酸钾)并真空浓缩。

步骤 b: 将产物再溶解于四氢呋喃(50ml)中并用水(5ml)和三苯膦(2.4g)处理。将混合物在 60°C 加热 4 小时, 然后真空浓缩。将产物在乙酸乙酯和 1N 盐酸之间分配。将水萃取物进一步用乙酸乙酯洗涤, 然后用 48% 氢氧化钠溶液碱化至 pH 11。水层用二氯甲烷萃取(3×), 并将合并的有机萃取物干燥(无水碳酸钾)并真空浓缩得到粗制胺产物, 不经进一步的纯化直接用于下一步骤(参见实施例 132)。

制备 12

(R)-1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-3-甲基氨基-丙-2-醇



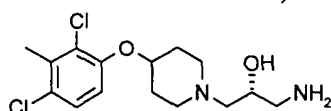
将 4-(3,4-二氯苯氧基)-1-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲基]哌啶(1g, 3.31mmol)和甲基胺(2.56ml, 40%的 H₂O 溶液, 33.1mmol)的乙醇(15ml)溶液在 60°C 在密封容器中加热 16 小时。减压蒸发溶剂并将残留物经快速柱层析纯化, 用 8% 7M 氨水甲醇液的二氯甲烷溶液洗脱得到标题化合物(875mg)。

MS (APCI) 333/335(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.32-4.26(1H, m), 3.86-3.80(1H, m), 2.91-2.86(1H, m), 2.71-2.65(2H, m), 2.65(1H, dd), 2.56-2.51(2H, m), 2.54(1H, dd), 2.48-2.42(2H, m), 2.46(3H, s), 2.38-2.27(3H, m)。

制备 13

(2R)-1-氨基-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇



按照制备 10 中描述的方法, 利用 4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)-哌啶进行制备。

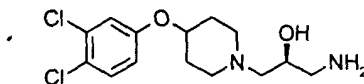
MS (APCI) 333/335(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.25(2H, d), 6.94(2H, d), 4.54-4.37(1H, m), 3.88-3.71(1H, m), 3.35-3.24(2H, m), 2.93-2.72(4H, m), 2.72-2.57(1H, m), 2.08-1.90(2H,

m), 1.92-1.75(2H, m)。

制备 14

(2S)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇



按照制备 7 中描述的方法, 利用(2S)-环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯进行制备。

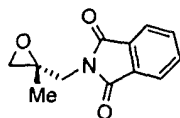
MS (ESI) 319/321(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.30(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.36-4.24(1H, m), 3.75-3.65(1H, m), 2.94-2.78(2H, m), 2.70-2.60(2H, m), 2.59-2.51(1H, m), 2.41-2.25(3H, m), 2.03-1.93(2H, m), 1.87-1.77(2H, m)。

制备 15

(2R)-1-氨基-2-甲基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇。

步骤 1: 2-[[[(2R)-2-甲基环氧乙烷基]甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮



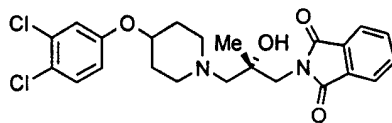
向(2S)-(2-甲基环氧乙烷-2-基)甲基 3-硝基苯磺酸酯(1.913g, 7mmoles)的干燥二甲基甲酰胺(15ml)溶液中, 加入邻苯二甲酰亚胺钾(1.304g, 7mmoles)。将混合物在 50°C 搅拌 5 小时, 然后冷却至室温。将得到的混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯(2×100ml)洗涤并将合并的有机萃取物用水(3×100ml)、饱和盐水洗涤, 硫酸钠干燥并真空浓缩得到粗制的橙色蜡状物。经层析纯化(硅胶, 20%乙酸乙酯的异己烷溶液)得到白色固体的小标题化合物(0.864g)。

MS (ESI) 189(M-CO)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.90-7.85(2H, m), 7.78-7.71(2H, m), 4.02(1H, d), 3.71(1H, d), 2.82(1H, d), 2.62(1H, d), 1.39(3H, s)。

步骤 2:

2-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基]-1H-异吲哚

-1,3(2H)-二酮

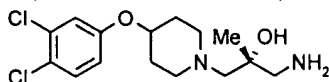
将 4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶(0.985g, 4mmoles)、2-[[[(2R)-2-甲基环氧乙烷基]甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(0.869g, 4mmoles)和三乙胺(0.809g, 1.12ml, 8mmoles)的乙醇(20ml)溶液在 50°C 搅拌 5 小时。将得到的溶液冷却至室温并真空浓缩得到粗制的黄色胶状物。快速层析(硅胶, 2%的 7N 氨水甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂)得到黄色油状的小标题化合物(1.24g)。

MS (APCI) 463/465/467(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.89-7.85(2H, m), 7.76-7.72(2H, m), 7.30(1H, d), 6.98(1H, d), 6.78(1H, dd), 4.27-4.21(1H, m), 3.88(1H, d), 3.70(1H, d), 3.43(1H, bd s), 2.96-2.81(2H, m), 2.60-2.42(4H, m), 1.95-1.89(2H, m), 1.80-1.70(2H, m), 1.15(3H, s)。

步骤 3:

(2R)-1-氨基-2-甲基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇



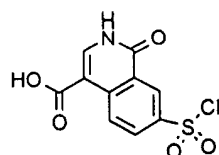
向 2-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(278mg, 0.6mmoles)的乙醇(5ml)溶液中, 加入甲胺水溶液(40% wt.水溶液, 6ml)。将混合物在室温搅拌 24 小时, 然后真空浓缩得到粗制的黄色玻璃状物质。将该玻璃状物质溶解在甲醇(2ml)中, 加入到 Isolute Flash SCX 筒(2g)中, 用甲醇(25ml)和 7N 氨水甲醇液(25ml)洗涤。真空浓缩氨水甲醇液得到黄色玻璃状的标题化合物(165mg)。

MS (ESI) 333/335/337(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.29-4.21(1H, m), 2.96-2.80(2H, m), 2.60-2.30(4H, m), 2.00-1.90(3H, m), 1.85-1.75(3H, m), 1.13(3H, s)。

制备16

7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



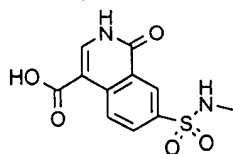
将1-氧代-7-磺酸-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(5g)加入到氯磺酸(25ml)中。将混合物在100°C加热84小时,然后搅拌下缓慢滴加到冰上。将混合物过滤并将残留物用水和醚洗涤并干燥得到浅黄色固体7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(7.5g)。

MS (APCI) 286(M-H)⁻

¹H NMR δ , (DMSO) 11.81(1H, d), 8.79(1H, d), 8.48(1H, d), 8.03(1H, d), 7.96(1H, dd)。

制备17

7-[(甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



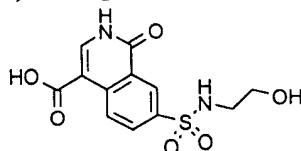
将7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(1g)加入到甲胺(60ml)中并将混合物搅拌18小时。加入浓盐酸酸化混合物,过滤得到为浅黄色固体的7-[(甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(0.84g)。

MS (APCI) 283(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 12.93(1H, s), 12.13(1H, d), 9.03(1H, d), 8.61(1H, d), 8.16(1H, d), 8.12(1H, dd), 7.65(1H, q), 2.43(3H, d)。

制备18

1,2-二氢-7-[[[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基]-1-氧代-4-异喹啉羧酸



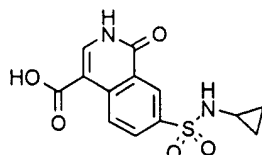
将7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(1g)加入到乙醇胺(3ml)的四氢呋喃(3ml)中并将混合物搅拌18小时。加入盐酸以酸化混合物,过滤得到白色固体的1,2-二氢-7-[[[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基]-1-氧代-4-异喹啉羧酸。

MS (APCI) 313(M+H)⁺

^1H NMR δ (DMSO) 12.92(5H, s), 12.12(5H, s), 9.01(6H, d), 8.62(6H, s), 8.16(13H, d), 8.13(13H, dd), 7.81(6H, t), 4.67(5H, s), 3.39-3.25(84H, m), 2.81(13H, q)。

制备19

7-[(环丙基氨基)磺酰基]-1,2-二氢-1-氧代-4-异喹啉羧酸



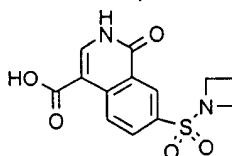
将7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(1g)加入到环丙胺(3ml)的四氢呋喃(20ml)溶液中, 并将混合物搅拌 18小时。加入盐酸以酸化混合物, 过滤得到白色固体的7-[(环丙基氨基)磺酰基]-1,2-二氢-1-氧代-4-异喹啉羧酸。

MS (APCI) 307(M-H) $^-$

^1H NMR δ (DMSO) 12.93(1H, s), 12.13(1H, d), 9.03(1H, d), 8.65(1H, d), 8.16(1H, d), 8.14(1H, dd), 8.08(1H, d), 2.13(1H, d六重峰), 0.48(2H, td), 0.39-0.34(2H, m)。

制备20

7-(氮杂环丁-1-基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



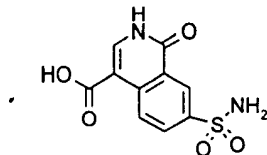
将7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(1g)加入到氮杂环丁烷(0.7ml)和二异丙基乙胺(0.4ml)的四氢呋喃(5ml)和乙腈(5ml)溶液中, 并将混合物搅拌72小时然后蒸发。将固体从甲醇中结晶然后将盐酸加入以酸化混合物, 过滤得到白色固体的7-(氮杂环丁-1-基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸。

MS (APCI) 309(M+H) $^+$

^1H NMR δ (DMSO) 12.99(1H, s), 12.21(1H, d), 9.12(1H, d), 8.54(1H, d), 8.20(1H, d), 8.16(1H, dd), 3.70(4H, t), 1.99(2H, 五重峰)。

制备21

7-(氨基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



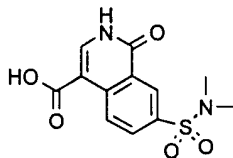
将7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(1g)加入到0.880氨水(60ml)中并将混合物搅拌18小时。将浓盐酸加入以酸化混合物，过滤得到白色固体的7-(氨基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸。

MS (APCI) 269(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 12.91(1H, s), 12.08(1H, d), 8.99(1H, d), 8.68(1H, d), 8.16(1H, dd), 8.14(1H, d), 7.53(2H, s)。

制备22

7-[(二甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



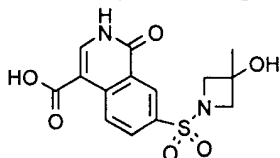
将7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(0.8g)加入到二甲基胺(15ml)中，并将混合物搅拌18小时。将混合物用浓盐酸酸化，然后过滤得到白色固体的7-[(二甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸。

MS (APCI) 295(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 12.96(1H, s), 12.19(1H, d), 9.07(1H, d), 8.50(1H, d), 8.18(1H, d), 8.11(1H, dd), 2.65(6H, s)。

制备23

7-[(3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



将7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(1g)、二异丙基乙基胺(3ml)和3-甲基氮杂环丁-3-醇盐酸盐(0.8g)的四氢呋喃(8ml)溶液在55°C加热 3天。

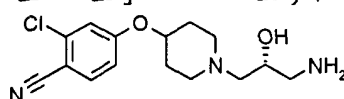
将混合物用盐酸酸化，然后过滤得到浅粉红色固体的7-[3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基]磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸。

MS (ESI) 337(M-H)⁻

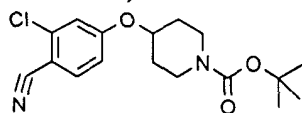
¹H NMR δ . (DMSO) 12.99(1H, s), 12.22(1H, d), 9.11(1H, d), 8.53(1H, s), 8.21(1H, d), 8.16(1H, dd), 3.61(2H, d), 3.46(2H, d), 1.25(3H, t).

制备 24

4-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-2-氯苄腈



步骤 1: 4-(3-氯-4-氰基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯



将叔丁醇钾(5.57g, 49.68mmol)加入到 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯(5.00g, 24.84mmol)的甘醇二甲醚(100ml)的溶液中，并将混合物搅拌 30 分钟然后加入 2-氯-4-氟-苄腈(7.73g, 49.68mmol)。将反应在室温搅拌过夜并然后在乙酸乙酯(250ml)和水(200ml)之间分配。分离有机层，硫酸镁干燥并蒸发溶剂。将残留物经快速层析纯化，用乙酸乙酯：异己烷(4: 1)洗脱得到无色固体的小标题化合物(3.45g)。

MS (ESI) 337(M+H)⁺

¹H NMR δ . (CDCl₃) 1.47(9H, s), 1.72-1.80(2H, m), 1.90-1.97(2H, m), 3.37(2H, ddd), 3.68(2H, ddd), 4.54(1H, d五重峰), 6.86(1H, dd), 7.01(1H, d), 7.57(1H, d).

步骤2: 4-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-2-氯苄腈

向 4-(3-氯-4-氰基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(2.75g, 9.09mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入三氟乙酸(20ml)，并将混合物搅拌 90 分钟。蒸发溶剂并将残留物用甲苯(2×20ml)共沸，然后溶解在水(30ml)中，并加入氢氧化钠将溶液调节至 pH 11。将游离碱用 DCM 萃取(5×100ml)。合并有机物，硫酸钠干燥并减压除去溶剂得到浓稠的油状物，将其溶解在 DMF(30ml)中，然后加入(2R)-环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯(2.35g, 9.09mmol)和三乙胺

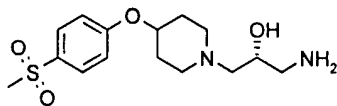
(2.54ml, 18.18mmol)。将混合物在 60°C 加热 4 小时, 然后加入叠氮钠(1.36g, 27.27mmol)。在 60°C 继续加热 72 小时。将反应混合物冷却并在水(50ml)和乙酸乙酯(100ml)之间分配。分离出有机层并减压除去溶剂。将残留物溶解在 THF(20ml)和水(2ml)中, 并加入三苯膦(5.90g, 22.72mmol)。将混合物在 60°C 加热 16 小时, 然后用乙酸乙酯(100ml)稀释。将溶液用 1N HCl(50ml)洗涤并分离出水层, 并用氢氧化钠调节至 pH 11。将产物用 DCM 萃取(4×100ml)。合并有机物, 并在硫酸钠上干燥并减压除去溶剂。将残留物经快速层析纯化得到淡黄色固体的标题化合物(1.10g)。

MS (ESI) 310(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.56(1H, d), 7.00(1H, d), 6.85(1H, dd), 4.42(1H, 七重峰), 3.73-3.67(1H, m), 2.93-2.86(1H, m), 2.86-2.78(1H, m), 2.71-2.62(2H, m), 2.61-2.55(1H, m), 2.45-2.30(3H, m), 2.06-1.96(2H, m), 1.91-1.79(2H, m)。

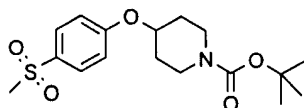
制备 25

(2R)-1-氨基-3-{4-[4-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}丙-2-醇。



按照制备 24 中描述的方法, 从 1-氟-4-(甲磺酰基)苯进行制备。

步骤 1: 4-[4-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯



¹H NMR δ (CDCl₃) 1.48(9H, s), 1.74-1.82(2H, m), 1.91-1.99(2H, m), 3.04(3H, s), 3.38(2H, ddd), 3.69(2H, ddd), 4.57-4.62(1H, m), 7.02(2H, d), 7.86(2H, d)。

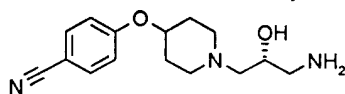
步骤 2: (2R)-1-氨基-3-{4-[4-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}丙-2-醇

MS (ESI) 329(M+H)⁺

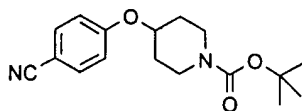
¹H NMR δ (CDCl₃) 7.85(2H, d), 7.01(2H, d), 4.47(1H, 七重峰), 3.73-3.67(1H, m), 3.03(3H, s), 2.95-2.88(1H, m), 2.86-2.78(1H, m), 2.72-2.62(2H, m), 2.61-2.55(1H, m), 2.45-2.30(3H, m), 2.08-1.98(2H, m), 1.92-1.81(2H, m)。

制备 26

4-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)苄腈



按照制备 24 中描述的方法从 4-氟苄腈进行制备。

步骤 1: 4-(4-氰基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯MS (ESI) 303(M+H)⁺

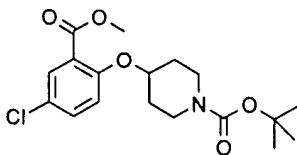
¹H NMR δ (CDCl₃) 7.58(2H, d), 6.95(2H, d), 4.55(1H, m), 3.69(2H, ddd), 3.37(2H, ddd), 1.97-1.90(2H, m), 1.80-1.72(2H, m), 1.47(9H, s).

步骤 2: 4-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)苄腈MS (ESI) 276(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.57(2H, d), 6.94(2H, d), 4.46-4.41(1H, m), 3.74-3.68(1H, m), 2.94-2.88(1H, m), 2.83(1H, dd), 2.73-2.66(1H, m), 2.64(1H, dd), 2.61-2.55(1H, m), 2.46-2.30(3H, m), 2.07-1.97(2H, m), 1.91-1.80(2H, m).

制备 27

4-[4-氯-2-(甲氧基羰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯



在 0°C, 将二异丙基偶氮二羧酸酯(5.2ml, 26.8mmol)滴加到 5-氯-2-羟基甲基苯甲酸酯(5.0g, 26.8mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯(5.4g, 26.8mmol)和三苯膦(7.02g, 26.8mmol)的 THF(200ml)溶液中。将反应混合物温热至环境温度过夜。减压除去溶剂并将残留物用乙醚(200ml)研磨。过滤除去三苯膦氧化物并减压除去乙醚。将残留物经快速层析纯化, 用乙酸乙酯: 异己烷(1:9)洗脱得到褐色油状的标题化合物(8.1g)。

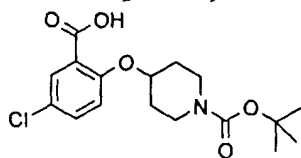
MS (ESI) 370(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 1.47(9H, s), 1.79-1.92(4H, m), 3.45-3.54(2H, m),

3.56-3.62(2H, m), 3.89(3H, s), 4.54-4.59(1H, m), 6.92(1H, d), 7.38(1H, dd), 7.77(1H, d)。

制备 28

2-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}-5-氯苯甲酸



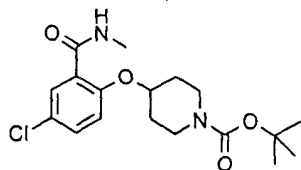
45°C 下将 2N 氢氧化钠的水溶液(20ml)加入到 4-[4-氯-2-(甲氧基羰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(8.1g, 22.0mmol)的四氢呋喃(70ml)溶液中。将混合物剧烈搅拌 3 小时, 然后用 2N 盐酸调节至 pH 2。将产物用乙酸乙酯萃取并将有机层反复用水洗涤直到洗液为 pH 6。将有机层在硫酸镁干燥并蒸发。将残留物用甲苯共沸得到无色固体的标题化合物(7.5g)。

MS (ESI) 356(M+H)⁺

¹H NMR δ . (DMSO) 1.47(9H, s), 1.79-1.88(2H, m), 2.03-2.11(2H, m), 3.30(2H, ddd), 3.77-3.85(2H, m), 4.72(1H, m), 7.02(1H, d), 7.49(1H, dd), 8.12(1H, d), 10.91(1H, s)。

制备 29

4-(4-氯-2-甲基氨基甲酰基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯



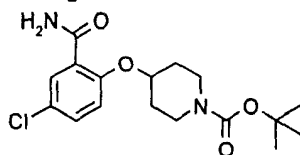
将溴-三-吡咯烷磷六氟磷酸盐(1.57g, 3.37mmol)加入到剧烈搅拌的 2-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}-5-氯苯甲酸(1.00g, 2.81mmol)和 40% 甲基胺水溶液 I) 在 DCM(10ml) 的混合物中。继续搅拌 30 分钟, 然后在 1N 盐酸(10ml)和二氯甲烷(10ml)之间分配。分离出有机层并用饱和的碳酸氢钠溶液(20ml)和水(20ml)洗涤, 然后用硫酸钠干燥并减压除去溶剂。将残留物经快速层析纯化, 用乙酸乙酯: 异己烷(1:1)洗脱得到无色固体的标题化合物(0.84g)。

MS (ESI) 369(M+H)⁺

^1H NMR δ (CDCl_3) 8.17(1H, d), 7.75(1H, s), 7.35(1H, dd), 6.91(1H, d), 4.58(1H, tt), 3.81-3.71(2H, m), 3.29(2H, ddd), 3.00(3H, d), 2.08-1.98(2H, m), 1.82-1.71(2H, m), 1.48(9H, s)。

制备 30

4-[2-(氨基羰基)-4-氯苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯



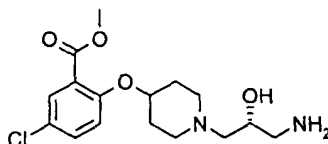
按照制备 29 中描述的方法利用氨水进行制备。

MS (ESI) 355($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (CDCl_3) 8.18(1H, d), 7.67-7.61(1H, m), 7.40(1H, dd), 6.94(1H, d), 5.83-5.76(1H, m), 4.61(1H, m), 3.84-3.76(2H, m), 3.26(2H, ddd), 2.09-2.01(2H, m), 1.82-1.73(2H, m), 1.47(9H, s)。

制备 31

2-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-5-氯苯甲酸甲基酯



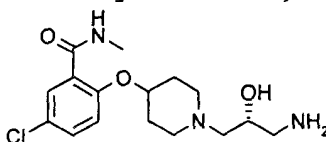
按照制备 24, 步骤 2 中描述的方法, 从 4-[4-氯-2-(甲氧基羰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯进行制备。

MS (ESI) 343($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.75(1H, d), 7.37(1H, dd), 6.92(1H, d), 4.46-4.39(1H, m), 3.89(3H, s), 3.72-3.66(1H, m), 2.93-2.87(1H, m), 2.81(1H, dd), 2.69-2.55(2H, m), 2.63(1H, dd), 2.43-2.31(3H, m), 2.00-1.84(2H, m), 1.67-1.46(2H, m)。

制备 32

2-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-5-氯-N-甲基苯甲酰胺



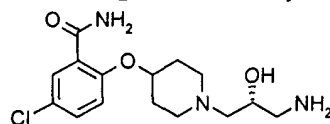
按照制备 24, 步骤 2 中描述的方法, 从 4-(4-氯-2-甲基氨基甲酰基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯进行制备。

MS (ESI) 342(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.18(1H, d), 7.88(1H, s), 7.34(1H, dd), 6.91(1H, d), 4.54-4.48(1H, m), 3.73-3.67(1H, m), 3.01(3H, d), 2.89-2.83(1H, m), 2.83(1H, dd), 2.68-2.56(2H, m), 2.63(1H, dd), 2.44(1H, dd), 2.39-2.33(1H, m), 2.34(1H, dd), 2.13-2.03(2H, m), 1.94-1.83(2H, m)。

制备 33

2-(1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基)氧基)-5-氯苯甲酰胺



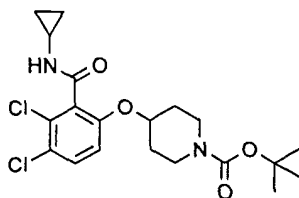
按照制备 24, 步骤 2 中描述的方法, 从 4-[2-(氨基羰基)-4-氯苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯进行制备。

MS (ESI) 328(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.19(1H, d), 7.75(1H, s), 7.39(1H, dd), 6.93(1H, d), 5.85(1H, s), 4.56-4.48(1H, m), 3.73-3.67(1H, m), 2.93-2.86(1H, m), 2.83(1H, dd), 2.73-2.66(1H, m), 2.63(1H, dd), 2.61-2.54(1H, m), 2.44(1H, dd), 2.37-2.30(1H, m), 2.35(1H, dd), 2.15-2.05(2H, m), 1.90(2H, dtd)。

制备 34

4-{3,4-二氯-2-[(环丙基氨基)羰基]苯氧基}哌啶-1-羧酸叔丁基酯



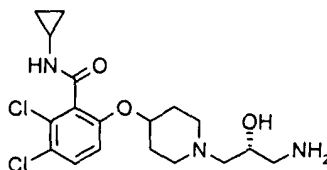
将 4-[3,4-二氯-2-(1H-咪唑并[1,1-基]羰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(在制备 11 步骤 1 中描述)(2.0g, 4.5mmol)的环丙基胺(12ml)溶液, 在 50°C 加热 14 小时。将溶液真空浓缩, 然后在乙酸乙酯和 1N 盐酸之间分配。将有机物在硫酸镁上干燥并真空浓缩。从二氯甲烷: 异己烷中结晶得到白色固体的标题化合物(0.64g)。

MS (ESI) 429/431(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.46(1H, d), 7.56(1H, d), 7.17(1H, d), 4.68(1H, m), 3.42-3.27(4H, m), 2.74(1H, m), 1.78(2H, m), 1.55(2H, m), 0.68(2H, m), 0.44(2H, m)。

制备 35

6-{[1-(3-氨基-2-羟基丙基)哌啶-4-基]氧基}-2,3-二氯-N-环丙基苯甲酰胺



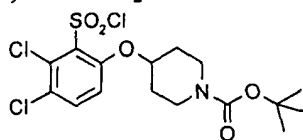
在制备 34 之后按照制备 24，步骤 2 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 402(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.35(1H, d), 6.78(1H, d), 5.82(1H, s), 4.40-4.33(1H, m), 3.68(1H, tt), 2.92-2.85(2H, m), 2.85-2.77(2H, m), 2.81(1H, dd), 2.62(1H, dd), 2.42-2.29(3H, m), 2.00-1.89(2H, m), 1.88-1.79(2H, m), 0.89(2H, td), 0.66-0.62(2H, m)。

制备 36

4-[3,4-二氯-2-(氯磺酰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯



在-70°C氮气氛围下，向搅拌4-[3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(10.0g, 28.9mmol)的干燥THF(400ml)溶液中，滴加仲丁基锂(26.7ml, 1.3M的环己烷溶液)。将溶液在该温度下继续搅拌15分钟，然后将二氧化硫通入混合物10分钟。撤去冷浴，并将混合物温热至室温1小时。加入N-氯代琥珀酰亚胺(4.63g, 35mmol)，并将在室温搅拌72小时。将溶液真空浓缩，并在乙酸乙酯和1N盐酸之间分配。将有机萃取物干燥(硫酸镁)并浓缩。硅胶层析(乙酸乙酯：异己烷/1：3)得到标题化合物(2.40g)。

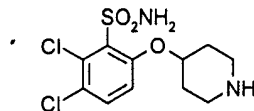
MS (ESI) 445(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.45(1H, d), 7.03(1H, d), 4.65(1H, m), 3.59(2H, m),

3.33(3H, s), 1.66(4H, m), 1.40(9H, s)。

制备 37

2,3-二氯-6-(哌啶-4-基氧基)苯磺酰胺



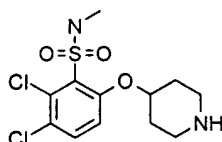
将 4-[3,4-二氯-2-(氯磺酰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.80g, 1.8mmol)溶解在 7N 氨的甲醇溶液中, 并在室温搅拌 20 分钟, 将溶液真空浓缩, 然后与甲苯共沸 1 次。将残留物再溶解在二氯甲烷: 三氟乙酸/1: 1(20ml)中, 并在室温搅拌 15 分钟。将溶液真空浓缩, 然后在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。将水相再用乙酸乙酯萃取(4 次), 并将合并的有机物在无水碳酸钾上干燥。真空浓缩得到白色粉末的标题化合物(0.54g)。

MS (ESI) 325/327(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.74(1H, d), 7.34(1H, d), 4.66(1H, m), 2.96(2H, m), 2.55(2H, m), 1.91(2H, m), 1.63(2H, m)。

制备 38

2,3-二氯-N-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)苯磺酰胺



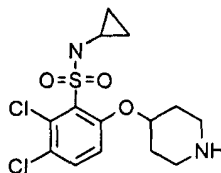
将 4-[3,4-二氯-2-(氯磺酰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.70g, 1.8mmol)溶解在 40% 甲基胺水溶液在水(10ml)和甲醇(10ml)的溶液中, 并在室温搅拌 30 分钟, 将溶液真空浓缩并用甲苯共沸(4 次)。将残留物再溶解在二氯甲烷/三氟乙酸(1: 1)(20ml)中, 并在室温搅拌 15 分钟。将溶液真空浓缩, 然后在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。将水相再用乙酸乙酯萃取(4 次), 并将合并的有机物在无水碳酸钾上干燥。真空浓缩得到白色粉末的标题化合物(0.69g)。

MS (ESI) 339/341(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.76(1H, d), 7.35(1H, d), 4.64(1H, m), 2.96(2H, m), 2.54(3H, s), 2.54(2H, m), 1.90(2H, m), 1.61(2H, m)。

制备 39

2,3-二氯-N-环丙基-6-(哌啶-4-基氧基)苯磺酰胺



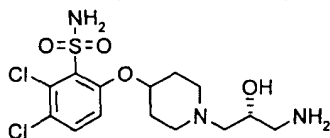
将4-[3,4-二氯-2-(氯磺酰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(0.70g, 1.8mmol)溶解在环丙基胺(8ml)中,并在室温搅拌30分钟。将溶液真空浓缩,并用甲苯共沸(4次)。将残留物再溶解在二氯甲烷:三氟乙酸/1:1(20ml)中,并在室温搅拌15分钟,将溶液真空浓缩,然后在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。将水相再用乙酸乙酯萃取(4次),并将合并的有机物在无水碳酸钾上干燥。真空浓缩得到白色粉末的标题化合物(0.70g)。

MS (ESI) 365/367(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.78(1H, d), 7.36(1H, d), 4.65(1H, m), 2.97(2H, m), 2.55(2H, m), 2.27(1H, m), 1.89(2H, m), 1.63(2H, m), 0.49(4H, m);

制备 40

6-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-2,3-二氯苯磺酰胺

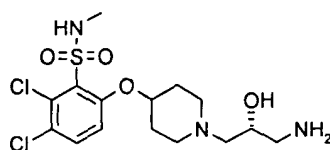


在制备 37 之后,按照制备 7(步骤 2 和 3)中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 398/400(M+H)⁺

制备 41

6-({1-[(2R)-3-氨基-2-羟基丙基]哌啶-4-基}氧基)-2,3-二氯-N-甲基苯磺酰胺

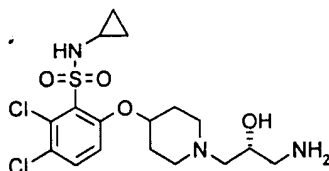


在制备 38 之后,按照制备 7(步骤 2 和 3)中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 412/414(M+H)⁺

制备 42

6-($\{1-[(2R)-3\text{-氨基-2-羟基丙基}]哌啶-4\text{-基}\}$ 氧基)-2,3-二氯-*N*-环丙基苯磺酰胺

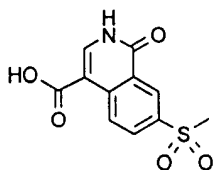


在制备 39 之后按照制备 7(步骤 2 和 3)中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 438/440(M+H)⁺

制备 43

7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



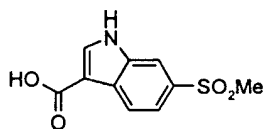
在0°C向碳酸氢钠(500mg)和亚硫酸钠(353mg)的4ml水溶液中,分批加入7-(氯磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(参见制备16)(400mg)。将反应温热至室温,并且然后在80°C加热 2小时。将反应冷却至0°C并用浓盐酸酸化至pH~1。将悬浮液用4ml的水稀释并在0°C搅拌15分钟,在氮气氛围下然后过滤。将固体用水洗涤两次,并在45°C加入到脱气的碳酸氢钾(280mg)溶液(3ml)中。缓慢加入乙醇直到溶液溶液轻微浑浊。然后加入碘甲烷(262μl),将反应在(45-50°C)下回流5小时。将反应真空浓缩,用乙酸乙酯萃取并用浓盐酸将水相酸化。将反应在0°C搅拌30分钟并过滤收集固体,然后从丙酮中重结晶得到白色固体的标题化合物(325mg)。

MS (ESI) 266(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 12.97(1H, bs), 12.19(1H, d), 9.07(1H, d), 8.70(1H, d), 8.27(1H, dd), 8.19(1H, d), 3.30(3H, s)。

制备 44

6-(甲基磺酰基)-1*H*-吡啶-3-羧酸



在制备 16 之后利用吲哚-3-羧酸，按照制备 43 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 238(M-H)⁻

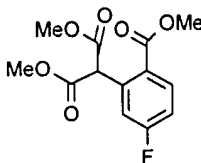
¹H NMR δ (DMSO) 12.34(1H, bd s), 12.29(1H, v bd s), 8.31(1H, s), 8.21(1H, d), 8.03(1H, d), 7.69(1H, dd), 3.20(1H, d)。

制备45

6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸

按照下述文献方法进行制备：*Liebigs Annalen der Chemie*, **1981**, 5, 819-27和*Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1983**, 31, 1277-82。

步骤1: [5-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]丙二酸二甲基酯

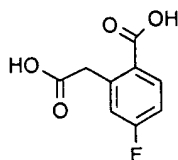


(按照US 5189168制备)

在0°C，向快速搅拌的2-溴-4-氟苯甲酸(4.5g)和溴化铜(I)(175mg)在25ml的二甲基丙二酸酯的悬浮液中，分批加入氢化钠(60%矿物油，1.3g)。10分钟后，将反应温热至室温，并在室温搅拌30分钟，然后在70°C加热2小时。然后将固化的反应用水(80ml)稀释，并用乙醚萃取(3×50ml)。将水层用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取(3×100)。将合并的有机层在硫酸镁上干燥，过滤，真空浓缩并将粗物质从乙醚/异己烷中重结晶得到白色固体的小标题化合物(1.9g)。

¹H NMR δ (DMSO) 13.36(1H, bs), 8.05(1H, dd), 7.35(1H, ddd), 7.14(1H, dd), 5.08(1H, s), 3.70(6H, s)。

步骤2: 2-(羧基甲基)-4-氟苯甲酸

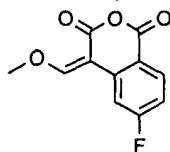


将[5-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]丙二酸二甲基酯(1.80g)在浓盐酸(25ml)中的悬浮液在110°C加热48小时。将反应冷却并过滤收集白色固体的小标题化合物(1.50g)。

MS (ESI) 197(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 7.97(1H, dd), 7.24(1H, dd), 7.20(1H, dd), 3.96(2H, s)。

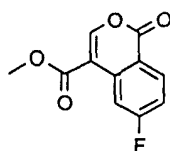
步骤 3: (4Z)-6-氟-4-(甲氧基亚甲基)-1H-异苯并吡喃-1,3(4H)-二酮



将 2-(羧基甲基)-4-氟苯甲酸(1.40g)在乙酸(3ml)和三甲基原甲酸酯(1ml)中的混合物在 110°C 加热 3 小时。在此阶段, 蒸除产生的乙酸甲酯。完成后, 将反应冷却至 0°C。过滤收集白色的固体, 并用冷水和甲醇洗涤(1.32g)。

MS (ESI) 207(M-Me)⁻

步骤 4: 6-氟-1-氧代-1H-异苯并吡喃-4-羧酸甲基酯

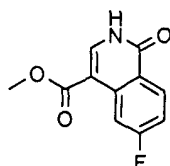


向(4Z)-6-氟-4-(甲氧基亚甲基)-1H-异苯并吡喃-1,3(4H)-二酮(1.30g)的甲醇(20ml)悬浮液中, 缓慢加入硫酸(1.5ml)。将混合物在40-50°C加热3小时。随着反应的进行, 结晶出小标题化合物。将反应冷却至室温并过滤收集白色固体, 并用冷甲醇洗涤。

MS (ESI) 222(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.49(1H, s), 8.30(1H, dd), 8.25(1H, dd), 7.56(1H, td), 3.87(3H, s)。

步骤 5: 6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯



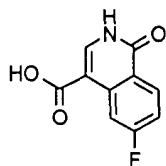
将 6-氟-1-氧代-1H-异苯并吡喃-4-羧酸甲基酯(1.53g)和乙酸铵(2.5g)在

4ml 冰乙酸中的混合物在 80°C 加热 16 小时。将反应冷却至 40°C, 用 8ml 的水稀释并过滤收集固体(1.38g)。

MS (ESI) 220(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 12.00(1H, s), 8.46(1H, dd), 8.32(1H, dd), 8.10(1H, s), 7.44(1H, td), 3.83(3H, s)。

步骤 6: 6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



向6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯(1.3g)的甲醇(3ml)的溶液中加入氢氧化钠(1g)的水溶液(3ml), 并将反应混合物在80°C加热3小时。将反应冷却至20°C并小心地用浓盐酸酸化。过滤分离出白色沉淀, 用水和甲醇洗涤得到标题化合物(1.16g)。

MS (ESI) 206(M-H)⁻

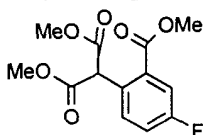
¹H NMR δ (DMSO) 12.85(1H, s), 11.91(1H, d), 8.58(1H, dd), 8.31(1H, dd), 8.09(1H, d), 7.41(1H, td)。

制备46

7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸

按照下述文献方法进行制备: *Liebigs Annalen der Chemie*, **1981**, 5, 819-27和*Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1983**, 31, 1277-82。

步骤1: [4-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]丙二酸二甲基酯

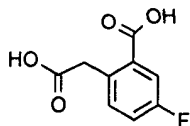


利用 2-溴-5-氟苯甲酸, 按照制备 45, 步骤 1 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 269/237(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 7.70(1H, dd), 7.49(1H, td), 7.39(1H, dd), 5.71(1H, s), 3.68(6H, s)。

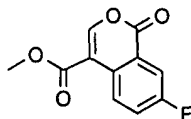
步骤2: 2-(羧基甲基)-5-氟苯甲酸



利用[4-氟-2-(甲氧基羰基)苯基]丙二酸二甲基酯, 按照制备 45, 步骤 2 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 197(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 7.81-7.74(1H, m), 7.62(1H, dd), 7.41-7.35(1H, m), 3.92(2H, s).

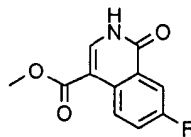
步骤3: 7-氟-1-氧代-1*H*-异苯并吡喃-4-羧酸甲基酯

按照制备 45 步骤 3 和 4 中描述的方法, 利用 2-(羧基甲基)-5-氟苯甲酸进行制备。

MS (ESI) 223(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.60(1H, dd), 8.42(1H, s), 7.95(1H, dd), 7.86(1H, ddd), 3.87(3H, s).

步骤4: 7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯

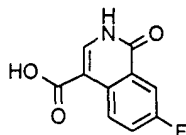


利用7-氟-1-氧代-1*H*-异苯并吡喃-4-羧酸甲基酯, 按照制备45, 步骤5中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 221(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 12.04(1H, s), 8.82(1H, dd), 8.03(1H, s), 7.91(1H, dd), 7.73(1H, td), 3.83(3H, s).

步骤5: 7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



利用 7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯, 按照制备 45, 步骤 6 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 206(M-H)⁻

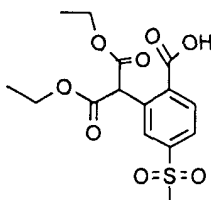
¹H NMR δ (DMSO) 12.81(1H, s), 12.00(1H, d), 8.93(1H, dd), 8.02(1H, d), 7.90(1H, dd), 7.71(1H, td)。

制备47

6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸

按照下述文献方法进行制备: *Liebigs Annalen der Chemie*, **1981**, 5, 819-27 和 *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1983**, 31, 1277-82。

步骤1: 2-[2-乙氧基-1-(乙氧基羰基)-2-氧代乙基]-4-(甲磺酰基)苯甲酸



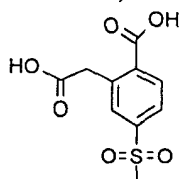
按照下述文献方法进行制备: *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63, 4116-4119。

在20°C, 向非常快速搅拌的2-氯-4-(甲磺酰基)苯甲酸(10.0g)和溴化亚铜(I)(1.0g)在50ml丙二酸二乙基酯的悬浮液中, 分批加入乙醇钠(10.0g)。将反应在室温搅拌30分钟, 然后在90°C加热36小时。将淤浆用水(200ml)稀释, 加入氨水(3ml), 并将混合物用乙醚萃取(3×100ml)。将水层用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取(3×100ml)。将合并的有机层在硫酸镁上干燥, 过滤并真空浓缩。

MS (ESI) 357/311(M-H)⁻

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.28(1H, d), 8.06(1H, dd), 7.99(1H, d), 5.78(1H, s), 4.20(4H, q), 3.19(3H, s), 1.28(6H, t)。

步骤2: 2-(羧基甲基)-4-(甲磺酰基)苯甲酸



按照文献方法进行制备: *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63,

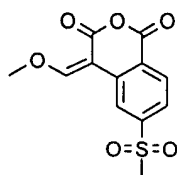
4116-4119.

将步骤1的粗物质溶解在甲醇(200ml)中,并缓慢加入氢氧化钠(13g)的溶液(200ml)。将反应在室温搅拌3小时。真空去除甲醇。将水层用乙醚萃取(3×100ml),用浓盐酸酸化,用氯化钠饱和并用乙酸乙酯萃取(3×100ml)。将合并的有机层在硫酸镁上干燥,过滤,浓缩得到三分之一体积并在65°C加热3小时完成脱羧。过滤收集形成的固体(7.1g)。

MS (ESI) 257/213(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 8.10(1H, d), 7.95(1H, d), 7.93(1H, dd), 4.07(2H, s), 3.28(3H, s)。

步骤 3: (4Z)-4-(甲氧基亚甲基)-6-(甲磺酰基)-1*H*-异苯并吡喃-1,3(4*H*)-二酮

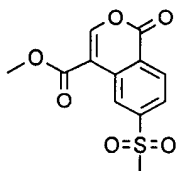


利用2-(羧基甲基)-4-(甲磺酰基)苯甲酸,按照制备45,步骤3中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 267(M-Me)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 8.68(1H, d), 8.32(1H, d), 8.31(1H, s), 7.98(1H, dd), 4.36(3H, s), 3.46(3H, s)。

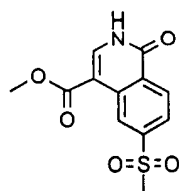
步骤 4: 6-(甲磺酰基)-1-氧代-1*H*-异苯并吡喃-4-羧酸甲基酯



利用(4Z)-4-(甲氧基亚甲基)-6-(甲磺酰基)-1*H*-异苯并吡喃-1,3(4*H*)-二酮,按照制备45,步骤4中描述的方法进行制备。

¹H NMR δ (DMSO) 9.08(1H, d), 8.56(1H, s), 8.44(1H, d), 8.18(1H, dd), 3.89(3H, s), 3.34(3H, s)。

步骤5: 6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯

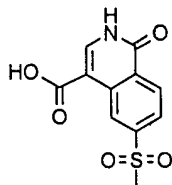


利用6-(甲磺酰基)-1-氧代-1*H*-异苯并吡喃-4-羧酸甲基酯, 按照制备45, 步骤5中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 280(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 12.23(1H, s), 9.35(1H, d), 8.47(1H, d), 8.17(1H, s), 8.06(1H, dd), 3.86(3H, s), 3.78(3H, s)。

步骤6: 6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



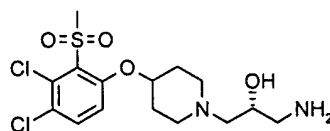
利用 6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯, 按照制备 45, 步骤 6 中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 266(M-H)⁻

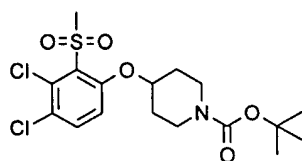
¹H NMR δ (DMSO) 12.99(1H, s), 12.14(1H, d), 9.45(1H, d), 8.46(1H, d), 8.15(1H, d), 8.04(1H, dd), 3.30(3H, s)。

制备 48

(2*R*)-1-氨基-3-{4-[3,4-二氯-2-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}丙-2-醇



步骤 1: 4-[3,4-二氯-2-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯



在-70°C氮气气氛下, 向搅拌的4-[3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(10.0g, 28.9mmol)的干燥THF(400ml)溶液中, 滴加仲丁基锂(26.7ml, 1.3M的环己烷溶液)。将溶液在该温度下继续搅拌15分钟, 然后用二甲基二硫化物

(3.9ml, 43mmol)处理。将溶液在该温度下搅拌30分钟, 然后撤去冷浴, 并将混合物剧烈搅拌同时用30分钟温热至 -30°C 。加入饱和的氯化铵水溶液(5ml), 并将混合物浓缩至约30ml体积, 并在水和乙酸乙酯之间分配。将有机萃取物在硫酸镁上干燥并浓缩。将粗制的残留物用间氯过苯甲酸(13.3g, 57-86%)的二氯甲烷(200ml)溶液室温处理14小时得到粗制的碘。将溶液与偏亚硫酸氢钠溶液振荡, 然后将有机物在硫酸镁上干燥并真空浓缩。在硅胶上层析(乙酸乙酯: 异己烷)得到小标题化合物(0.65g)。

MS (ESI) 424/426(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.88(1H, d), 7.42(1H, d), 4.92(1H, m), 3.52(2H, m), 3.32(3H, s), 3.36-3.27(2H, m), 1.90(2H, m), 1.69(2H, m), 1.40(9H, s)。

步骤 2: (2*R*)-1-氨基-3-{4-[3,4-二氯-2-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}丙-2-醇

从 4-[3,4-二氯-2-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯, 按照制备 24, 步骤 2 中描述的方法进行制备。

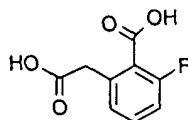
MS (ESI) 397/399(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.60(1H, d), 6.94(1H, d), 4.60-4.53(1H, m), 3.73-3.67(1H, m), 3.33(3H, s), 3.02-2.96(1H, m), 2.81(1H, dd), 2.79-2.73(1H, m), 2.64-2.56(1H, m), 2.63(1H, dd), 2.43-2.32(3H, m), 2.11-1.91(4H, m)

制备49

8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸

步骤1: 2-(羧基甲基)-6-氟苯甲酸

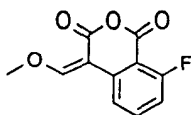


利用2-溴-6-氟苯甲酸, 按照制备45, 步骤1和2中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 197(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 7.46(1H, td), 7.20(1H, dd), 7.18(1H, d), 3.77(2H, s)。

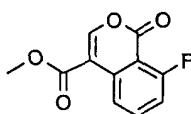
步骤 2: (4*Z*)-8-氟-4-(甲氧基亚甲基)-1*H*-异苯并吡喃-1,3(4*H*)-二酮



利用2-(羧基甲基)-6-氟苯甲酸, 按照制备45, 步骤3中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 207(M-Me)⁻

步骤 3: 8-氟-1-氧代-1*H*-异苯并吡喃-4-羧酸甲基酯

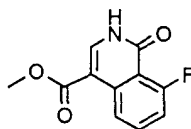


利用(4*Z*)-8-氟-4-(甲氧基亚甲基)-1*H*-异苯并吡喃-1,3(4*H*)-二酮, 按照制备45, 步骤4中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 222(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.42(1H, s), 8.34(1H, d), 7.96(1H, td), 7.50(1H, dd), 3.86(2H, s).

步骤 4: 8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯

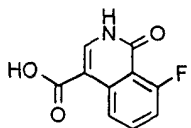


利用甲基8-氟-1-氧代-1*H*-异苯并吡喃-4-羧酸酯, 按照制备45, 步骤5中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 220(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 11.86(1H, s), 8.57(1H, d), 8.03(1H, s), 7.80(1H, td), 7.30(1H, dd), 3.82(3H, s).

步骤 5: 8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸



利用8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸甲基酯, 按照制备45, 步骤6中

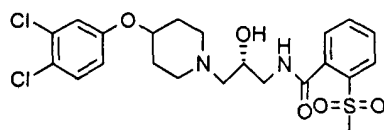
描述的方法进行制备。

MS (ESI) 206(M-H)⁻

¹H NMR δ (DMSO) 12.75(19H, s), 11.76(19H, d), 8.69(22H, d), 8.02(23H, d), 7.78(24H, td), 7.29(22H, dd)。

实施例1

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺。



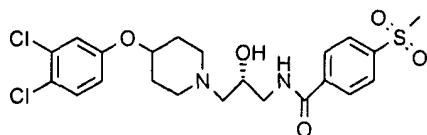
搅拌下, 将 2-(甲磺酰基)苯甲酸(0.063g)、(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和 *N,N*-二异丙基乙基胺(0.1ml)在干燥二甲基甲酰胺(3ml)中的混合物冷却至 0°C。加入 2-(1*H*-9-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(0.13g), 并将混合物在 0°C 搅拌 1-2 小时。加入饱和的碳酸氢钠溶液(10ml)。将混合物用乙酸乙酯萃取。分离出有机层并盐水用洗涤, 并在硫酸钠上干燥。将混合物过滤并蒸发溶剂。将得到的油状物经正相层析纯化, 利用甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂, 并经反相 HPLC 纯化利用乙腈和 0.1%醋酸铵水溶液作为洗脱剂, 得到白色固体的标题化合物(0.055g)。

MS (APCI) 501/503(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.57(1H, t), 7.96(1H, dd), 7.78(1H, td), 7.69(1H, td), 7.57(1H, dd), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.48-4.37(1H, m), 3.85-3.74(1H, m), 3.40-3.25(1H, m), 3.37(3H, s), 3.26-3.13(1H, m), 2.83-2.69(2H, m), 2.44(1H, dd), 2.37-2.26(3H, m), 1.95-1.84(2H, m), 1.65-1.50(2H, m)。

实施例2

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺



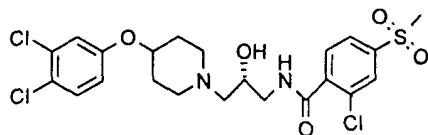
按照实施例1中描述的方法,从(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和4-(甲磺酰基)苯甲酸(0.063g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.038g)。

MS (APCI) 501/503(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.69(1H, t), 8.05(4H, dd), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.76(1H, brs), 4.43(1H, mult), 3.86-3.78(1H, m), 3.43(1H, dt), 3.26(3H, s), 3.20(1H, dd), 2.79-2.67(2H, m), 2.41-2.24(4H, m), 1.95-1.85(2H, m), 1.66-1.54(2H, m)。

实施例3

2-氯-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺



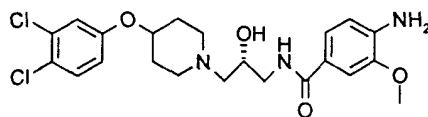
按照实施例1中描述的方法,利用(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和3-(甲磺酰基)苯甲酸(0.074g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.033g)。

MS (APCI) 535/537(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.60(1H, t), 8.03(1H, d), 7.93(1H, dd), 7.70(1H, d), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.70(1H, brs), 4.47-4.39(1H, m), 3.82-3.74(1H, m), 3.41-3.31(1H, m), 3.29(3H, s), 3.23-3.15(1H, m), 2.80-2.69(2H, m), 2.44-2.25(4H, m), 1.96-1.86(2H, m), 1.65-1.54(2H, m)。

实施例4

4-氨基-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-甲氧基苯甲酰胺



按照实施例1中描述的方法,从(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和4-氨基-3-甲氧基苯甲酸(0.052g)进行制备。得到白色固

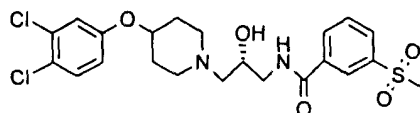
体的标题化合物(0.053g)。

MS (APCI) 468/470(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.05(1H, t), 7.49(1H, d), 7.31-7.27(2H, m), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 6.60(1H, d), 5.23(2H, s), 4.74(1H, brs), 4.47-4.38(1H, m), 3.80(3H, s), 3.81-3.73(1H, m), 3.38-3.30(1H, m), 3.18-3.09(1H, m), 2.80-2.65(2H, m), 2.36(2H, dd), 2.32-2.22(2H, m), 1.95-1.86(2H, m), 1.66-1.54(2H, m)。

实施例5

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(甲磺酰基)苯甲酰胺



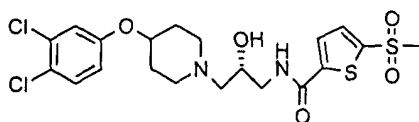
按照实施例1中描述的方法,从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和3-(甲磺酰基)苯甲酸(0.063g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.017g)。

MS (APCI) 501/503(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.74(1H, t), 8.39(1H, t), 8.18(1H, dt), 8.07(1H, ddt), 7.76(1H, t), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.77(1H, brs), 4.47-4.39(1H, m), 3.86-3.78(1H, m), 3.45(1H, dt), 3.26(3H, s), 3.24-3.14(1H, m), 2.80-2.66(2H, m), 2.41-2.24(4H, m), 1.95-1.86(2H, m), 1.65-1.54(2H, m)。

实施例6

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-(甲磺酰基)噻吩-2-羧酰胺。



按照实施例1中描述的方法,从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和5-(甲磺酰基)噻吩-2-羧酸(0.065g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.039g)。

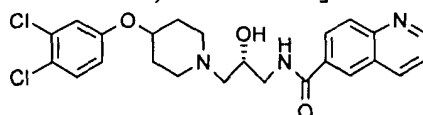
MS (APCI) 507/509(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.85(1H, t), 7.84(2H, dd), 7.49(1H, d), 7.26(1H, d),

6.98(1H, dd), 4.80(1H, brs), 4.47-4.39(1H, m), 3.83-3.75(1H, m), 3.45-3.38(1H, m), 3.38(3H, s), 3.18-3.09(1H, m), 2.79-2.66(2H, m), 2.37-2.22(4H, m), 1.95-1.85(2H, m), 1.65-1.53(2H, m)。

实施例7

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹啉-6-羧酰胺



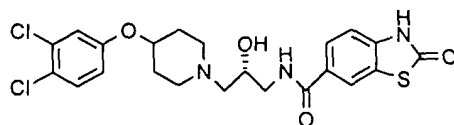
按照实施例8中描述的方法，从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和喹啉-6-羧酸(0.054g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.032g)。

MS (APCI) 474/476(M+H)⁺

¹H NMR δ, (DMSO) 8.98(1H, dd), 8.68(1H, t), 8.52(1H, d), 8.47(1H, dd), 8.19(1H, dd), 8.08(1H, d), 7.61(1H, dd), 7.49(1H, d), 7.24(1H, d), 6.97(1H, dd), 4.78(1H, brs), 4.48-4.39(1H, m), 3.90-3.82(1H, m), 3.46(1H, dt), 3.31-3.23(1H, m), 2.82-2.70(2H, m), 2.45-2.25(4H, m), 1.96-1.87(2H, m), 1.67-1.55(2H, m)。

实施例8

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-羧酰胺乙酸盐



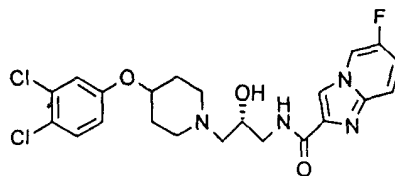
按照实施例1中描述的方法，从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-羧酸(0.061g)进行制备。得到白色固体的标题化合物的乙酸盐(0.10g)。

MS (APCI) 496/498(M+H)⁺

¹H NMR δ, (DMSO) 8.36(1H, t), 8.05(1H, d), 7.78(1H, dd), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 7.15(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.47-4.40(1H, m), 3.80(1H, 五重峰), 3.38(1H, dt), 3.22-3.14(1H, m), 2.80-2.67(2H, m), 2.41-2.25(4H, m), 1.95-1.86(2H, m), 1.91(3H, s), 1.66-1.54(2H, m)。

实施例9

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酰胺



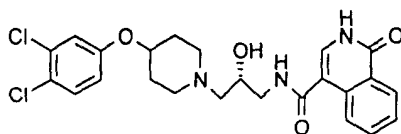
按照实施例1中描述的方法,从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和6-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-羧酸(0.056g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.076g)。

MS (APCI) 481/482($M+H$)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.80-8.78(1H, m), 8.63(1H, t), 8.33(1H, s), 7.68(1H, dd), 7.50(1H, d), 7.52-7.44(1H, m), 7.28(1H, d), 7.00(1H, dd), 4.89(1H, s), 4.52-4.44(1H, m), 3.83-3.74(1H, m), 3.44-3.28(2H, m), 2.83-2.66(2H, m), 2.44-2.23(4H, m), 2.02-1.90(2H, m), 1.82-1.72(2H, m)。

实施例10

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



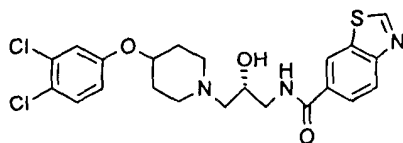
按照实施例1中描述的方法,从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(0.059g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.047g)。

MS (APCI) 490/492($M+H$)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 11.59(1H, d), 8.33(1H, t), 8.22(2H, dd), 7.73(1H, t), 7.54-7.48(3H, m), 7.26(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.79(1H, s), 4.48-4.40(1H, m), 3.85-3.76(1H, m), 3.43-3.31(1H, m), 3.14(1H, 五重峰), 2.83-2.69(2H, m), 2.45-2.25(4H, m), 1.96-1.87(2H, m), 1.67-1.55(2H, m)。

实施例11

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,3-苯并噻唑-6-羧酰胺



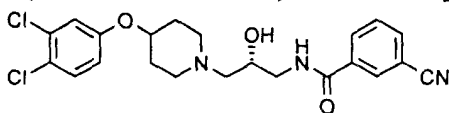
按照实施例1中描述的方法,从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.1g)和1,3-苯并噻唑-6-羧酸(0.056g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.066g)。

MS (APCI) 480/482(M+H)⁺

¹H NMR δ_o (DMSO) 9.54(1H, s), 8.67(1H, d), 8.60(1H, t), 8.15(1H, d), 8.02(1H, dd), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.78(1H, brs), 4.47-4.39 (1H, m), 3.87-3.79(1H, m), 3.44(1H, dt), 3.23(1H, 五重峰), 2.82-2.68(2H, m), 2.40(1H, dd), 2.37-2.23(3H, m), 1.96-1.86(2H, m), 1.66-1.54(2H, m)。

实施例12

3-氰基-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



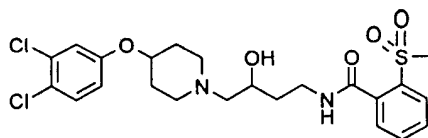
按照实施例1中描述的方法进行制备,从(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.2g)和3-氰基苯甲酸(0.092g)。得到白色固体的标题化合物(0.050g)。

MS (APCI) 448/450(M+H)⁺

¹H NMR δ_o (CDCl₃) 8.10(1H, s), 7.79(1H, d), 7.58(1H, t), 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.80(1H, t), 6.75(1H, dd), 4.38-4.25(1H, m), 4.00-3.87(1H, m), 3.81-3.68(1H, m), 3.36(1H, dt), 2.98-2.85(1H, m), 2.75-2.63(1H, m), 2.63-2.53(1H, m), 2.48(1H, dd), 2.37(1H, d), 2.32(2H, t), 2.07-1.90(2H, m), 1.90-1.73(2H, m)。

实施例13

N-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺



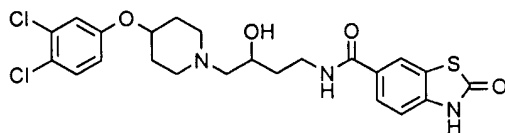
按照实施例 1 中描述的方法,从 4-氨基-1-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇(0.26g)和 2-(甲基磺酰基)苯甲酸(0.156g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.170g)。

MS (APCI) 515/517(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.09(1H, dd), 7.65(1H, dd), 7.59(1H, td), 7.53(1H, dd), 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.74(1H, dd), 6.74(1H, dd), 4.32-4.23(1H, m), 3.92-3.83(1H, m), 3.83-3.74(1H, m), 3.57-3.46(1H, m), 3.37(3H, s), 2.94-2.85(1H, m), 2.70-2.60(1H, m), 2.60-2.50(1H, m), 2.40(1H, dd), 2.35(1H, dd), 2.32-2.23(1H, m), 2.01-1.89(2H, m), 1.88-1.69(2H, m), 1.67-1.55(2H, m)。

实施例 14

N-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-羧酰胺



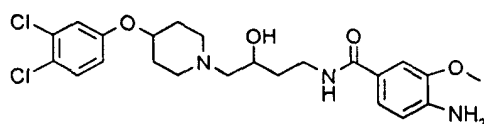
按照实施例 1 中描述的方法,从 4-氨基-1-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇(0.26g)和 2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-羧酸(0.152g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.105g)。

MS (APCI) 510/512(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.88(1H, d), 7.71(1H, dd), 7.48-7.39(1H, m), 7.31(1H, d), 7.13(1H, d), 7.00(1H, d), 6.76(1H, dd), 4.36-4.27(1H, m), 3.93-3.83(2H, m), 3.49-3.38(1H, m), 2.97-2.87(1H, m), 2.73-2.53(2H, m), 2.46-2.32(2H, m), 2.36-2.27(1H, m), 2.06-1.91(2H, m), 1.90-1.75(3H, m), 1.66-1.53(1H, m)。

实施例 15

4-氨基-*N*-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-3-羟基丁基}-3-甲氧基苯甲酰胺



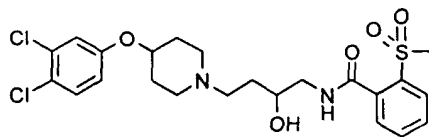
按照实施例 1 中描述的方法,从 4-氨基-1-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇(0.26g)和 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸(0.130g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.080g)。

MS (APCI) 482/484(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.39(1H, d), 7.31(1H, d), 7.15(1H, dd), 7.04(1H, bs), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 6.65(1H, d), 4.29(1H, 七重峰), 4.08(2H, bs), 3.90(3H, s), 3.89-3.75(2H, m), 3.49-3.36(1H, m), 2.96-2.85(1H, m), 2.73-2.61(1H, m), 2.61-2.50(1H, m), 2.44-2.34(2H, m), 2.35-2.23(1H, m), 2.07-1.90(2H, m), 1.90-1.71(2H, m), 1.70-1.48(2H, m)。

实施例 16

N-{4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丁基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺



按照实施例 1 中描述的方法,从 1-氨基-4-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丁-2-醇(0.2g)和 2-(甲基磺酰基)苯甲酸(0.12g)进行制备。得到白色固体的标题化合物(0.090g)。

MS (APCI) 515/517(M+H)⁺

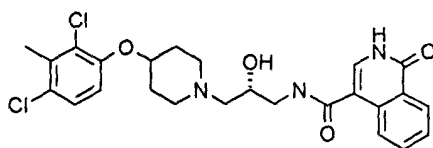
¹H NMR δ (CDCl₃) 8.10(1H, d), 7.67(1H, td), 7.61(1H, td), 7.55(1H, dd), 7.30(1H, d), 6.98(1H, d), 6.73(1H, dd), 6.61(1H, t), 4.33-4.23(1H, m), 4.06(1H, octet), 3.70(1H, ddd), 3.36-3.29(1H, m), 3.37(3H, s), 2.97-2.82(1H, m), 2.78-2.68(1H, m), 2.64(1H, dt), 2.60-2.47(2H, m), 2.38-2.22(1H, m), 2.02-1.41(6H, m)。

实施例 17 和 18 的化合物,在制备 13 之后从 4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶出发按照实施例 1 中类似的方法进行制备。

(WO 00/58305, WO 01/77101)。

实施例 17

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



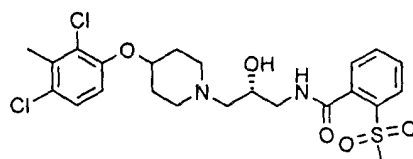
在制备 13 之后按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 504/506(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 11.58(1H, s), 8.31(1H, t), 8.22(2H, d), 7.72(1H, t), 7.56-7.48(2H, m), 7.35(1H, d), 7.10(1H, d), 4.80-4.70(1H, m), 4.53-4.44(1H, m), 3.85-3.75(1H, m), 3.39(1H, dt), 3.15(1H, 五重峰), 2.78-2.64(2H, m), 2.40(3H, s), 2.39-2.27(4H, m), 1.96-1.83(2H, m), 1.74-1.61(2H, m)。

实施例 18

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺



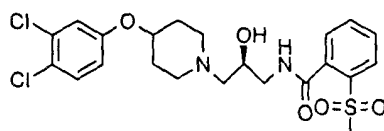
在制备 13 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 515/517(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.10(1H, dd), 7.67(1H, t), 7.62(1H, t), 7.54(1H, dd), 7.19(1H, d), 6.74(1H, d), 6.55(1H, t), 4.41- 4.27 (1H, m), 4.03-3.89(1H, m), 3.68(1H, ddd), 3.44(1H, dt), 3.36(3H, s), 3.00-2.87(1H, m), 2.80-2.66(1H, m), 2.63-2.51(2H, m), 2.51-2.42(1H, m), 2.47(3H, s), 2.42-2.29(1H, m), 2.03-1.76(4H, m)。

实施例 19

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺



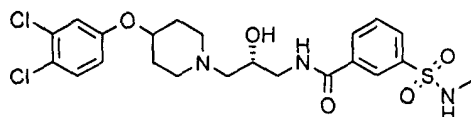
在制备 14 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 501/503(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.10(1H, dd), 7.68(1H, td), 7.62(1H, td), 7.54(1H, dd), 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 6.53(1H, t), 4.35-4.22(1H, m), 4.04-3.91(1H, m), 3.68(1H, ddd), 3.45(1H, dt), 3.36(3H, s), 2.98-2.85(1H, m), 2.80-2.66(1H, m), 2.65-2.52(2H, m), 2.46(1H, dd), 2.41-2.28(1H, m), 2.04-1.88(2H, m), 1.87-1.67(2H, m)。

实施例 20

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-[(甲基氨基)磺酰基]苯甲酰胺



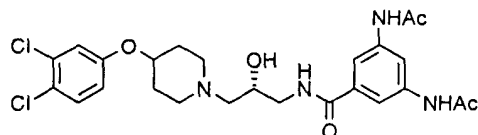
在制备 7 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 516/518(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.25(1H, s), 7.99(1H, d), 7.95(1H, d), 7.55(1H, t), 7.41(1H, t), 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.95(1H, s), 4.36-4.25(1H, m), 4.16-4.05(1H, m), 3.75(1H, ddd), 3.31(1H, ddd), 3.02-2.90(1H, m), 2.74-2.56(2H, m), 2.68(3H, s), 2.51(1H, dd), 2.37-2.26(1H, m), 2.37(1H, dd), 2.07-1.91(2H, m), 1.91-1.72(2H, m)。

实施例 21

3,5-双(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



在制备 7 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

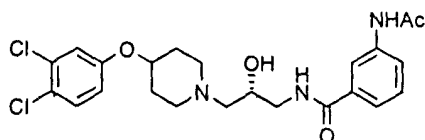
MS (APCI) 537/539(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 9.00(2H, s), 7.86(1H, s), 7.66(2H, s), 7.50(1H, s), 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.74(1H, dd), 4.42-4.27(1H, m), 4.19-4.03(1H, m),

3.63-3.46(1H, m), 3.42-3.26(1H, m), 3.05-2.91(1H, m), 2.91-2.74(1H, m), 2.75-2.54(4H, m), 2.17-1.96(2H, m), 2.11(6H, s), 1.97-1.79(2H, m)。

实施例 22

3-(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



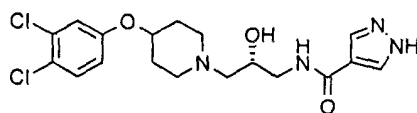
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 480/482(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.88(1H, s), 7.78(1H, d), 7.55-7.45(2H, m), 7.39(1H, t), 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.82(1H, t), 6.75(1H, dd), 4.37-4.22(1H, m), 3.99-3.85(1H, m), 3.77-3.63(1H, m), 3.38(1H, 五重峰), 2.96-2.83(1H, m), 2.75-2.63(1H, m), 2.63-2.51(1H, m), 2.52-2.24(3H, m), 2.20(3H, s), 2.08-1.90(2H, m), 1.90-1.69(2H, m)。

实施例 23

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡唑-4-羧酰胺



在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

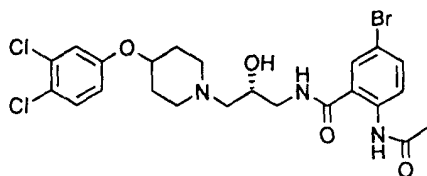
MS (APCI) 413/415(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.02(2H, s), 7.33(1H, d), 7.00(1H, s), 6.95(1H, t), 6.76(1H, d), 4.44-4.33(1H, m), 4.07-3.98(1H, m), 3.74-3.61(1H, m), 3.40(1H, td), 2.98(1H, td), 2.89-2.77(2H, m), 2.62(2H, d), 2.68-2.56(1H, m), 2.18-1.99(2H, m), 1.98-1.82(2H, m)。

实施例 24

2-(乙酰基氨基)-5-溴-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}

基}苯甲酰胺



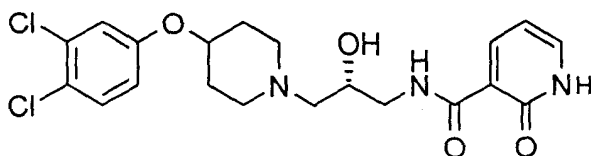
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 558/460/562(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 10.98(1H, s), 8.52(1H, d), 7.66(1H, s), 7.55(1H, d), 7.32(1H, d), 7.26(1H, s), 7.16-7.05(2H, m), 7.00(1H, s), 6.76(1H, d), 4.42-4.30(1H, m), 4.06-3.94(1H, m), 3.72-3.59(2H, m), 3.43-3.29(1H, m), 2.95(1H, t), 2.75(2H, t), 2.59-2.43(3H, m), 2.19(3H, s), 2.13-1.96(5H, m), 1.96-1.78(3H, m).

实施例 25

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺



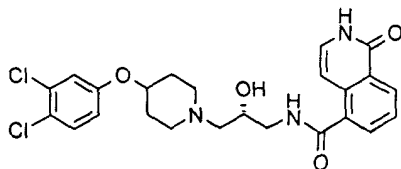
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 440/442(M+H)⁺.

¹H NMR δ (CDCl₃) 9.86(1H, t), 8.61(1H, dd), 7.53(1H, dd), 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 6.52(1H, t), 4.33-4.24(1H, m), 3.97-3.89(1H, m), 3.70(1H, ddd), 3.44(1H, td), 2.94-2.85(1H, m), 2.73-2.63(1H, m), 2.59-2.50(1H, m), 2.49-2.37(2H, m), 2.30(1H, t), 2.04-1.90(2H, m), 1.87-1.72(2H, m).

实施例 26

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-羧酰胺



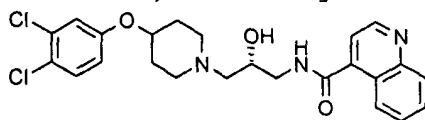
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 490/492(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 11.34(1H, d), 8.46(1H, t), 8.28(1H, d), 7.78(1H, dd), 7.50(1H, t), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 7.23-7.16(1H, m), 6.98(1H, dd), 6.81(1H, d), 4.72(1H, d), 4.49-4.37(1H, m), 3.87-3.76(1H, m), 3.46-3.35(1H, m), 3.30-3.16(1H, m), 2.83-2.67(2H, m), 2.47-2.23(4H, m), 1.97-1.84(2H, m), 1.68-1.50(2H, m)。

实施例 27

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹啉-4-羧酰胺



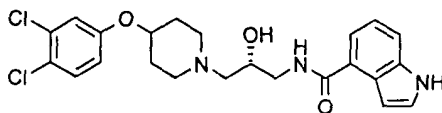
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 474/476(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 1.69-1.79(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.53-2.65(m, 4H), 2.84-2.94(m, 2H), 3.39(dd, 1H), 3.54(dd, 1H), 3.99-4.05(m, 1H), 4.33-4.40(m, 1H), 6.81(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.59(t, 1H), 7.73(t, 1H), 8.00(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.83(d, 1H)。

实施例 28

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吲哚-4-羧酰胺



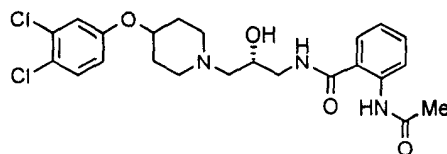
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 462/464(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 1.82-1.91(m, 2H), 2.00-2.13(m, 2H), 2.63-2.76(m, 4H), 2.96-3.05(m, 2H), 3.44(dd, 1H), 3.54(dd, 1H), 4.04-4.11(m, 1H), 4.43-4.50(m, 1H), 5.50(s, 1H), 6.56(d, 1H), 6.90(dd, 1H), 7.12(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 8.14(s, 1H)。

实施例 29

2-(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



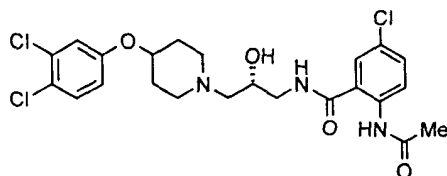
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 480/482(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 11.05(1H, bd s), 8.60(1H, d), 7.52-7.46(2H, m), 7.31(1H, d), 7.08(1H, t), 6.99(1H, d), 6.81(1H, bd s), 6.76(1H, dd), 4.36-4.28(1H, m), 3.96-3.90(1H, m), 3.72-3.64(1H, m), 3.40-3.32(1H, m), 2.94-2.86(2H, m), 2.72-2.58(2H, m), 2.49-2.31(3H, m), 2.20(3H, s), 2.03-1.93(2H, m), 1.89-1.79(2H, m)。

实施例 30

2-(乙酰基氨基)-5-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



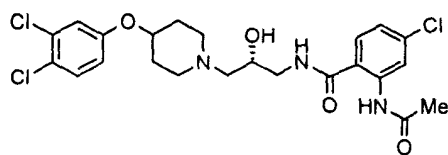
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 514/516/518(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 10.94(1H, bd s), 8.59(1H, d), 7.47(1H, d), 7.43(1H, dd), 7.32(1H, d), 7.00(1H, d), 6.87(1H, bd s), 6.76(1H, dd), 4.36-4.28(1H, m), 3.97-3.90(1H, m), 3.68-3.61(1H, m), 3.38-3.32(1H, m), 2.94-2.88(1H, m), 2.72-2.58(2H, m), 2.50-2.33(3H, m), 2.19(3H, s), 2.05-1.95(2H, m), 1.90-1.80(2H, m)。

实施例 31

2-(乙酰基氨基)-4-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



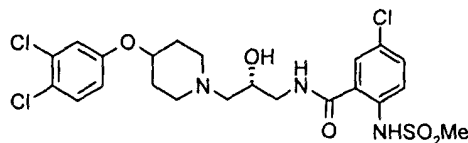
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 514/516/518(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 11.19(1H, bd s), 8.73(1H, d), 7.42(1H, d), 7.32(1H, d), 7.05(1H, d), 7.00(1H, d), 6.78-6.74(2H, m), 4.36-4.28(1H, m), 3.96-3.88(1H, m), 3.70-3.62(1H, m), 3.38-3.30(1H, m), 2.94-2.88(1H, m), 2.70 - 2.58(2H, m), 2.49-2.30(3H, m), 2.20(3H, s), 2.04-1.96(2H, m), 1.90-1.78(2H, m)。

实施例 32

5-氯-N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-[(甲基磺酰基)氨基]苯甲酰胺



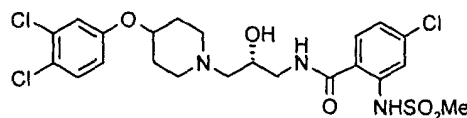
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 550/552/554(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.69(1H, d), 7.52(1H, s), 7.45(1H, d), 7.31(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.36-4.28(1H, m), 3.96-3.90(1H, m), 3.72-3.64(1H, m), 3.36-3.30(1H, m), 3.04(3H, s), 2.95-2.89(1H, m), 2.74-2.56(2H, m), 2.50-2.30(3H, m), 2.05-1.95(2H, m), 1.90-1.88(2H, m)。

实施例 33

4-氯-N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-[(甲基磺酰基)氨基]苯甲酰胺



在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

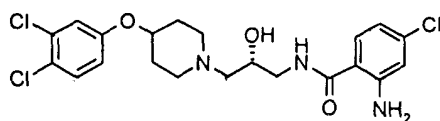
MS (APCI) 550/552/554(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.75(1H, d), 7.48(1H, d), 7.31(1H, d), 7.09(1H, dd),

7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.38-4.28(1H, m), 3.97-3.87(1H, m), 3.72-3.66(1H, m), 3.34-3.28(1H, m), 3.08(3H, s), 2.98-2.90(1H, m), 2.76-2.58(2H, m), 2.50-2.30(3H, m), 2.10-1.94(2H, m), 1.90-1.74(2H, m)。

实施例 34

2-氨基-4-氯-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



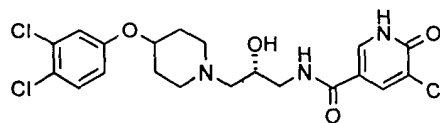
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 472/474/476(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.27(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 6.67(1H, d), 6.61(1H, dd), 6.55(1H, t), 5.64(2H, bd s), 4.34-4.24(1H, m), 3.92-3.82(1H, m), 3.68-3.62(1H, m), 3.36-3.29(1H, m), 2.94-2.86(1H, m), 2.70-2.54(2H, m), 2.47-2.29(2H, m), 2.26-2.16(1H, m), 2.04-1.94(2H, m), 1.88-1.78(2H, m)。

实施例 35

5-氯-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧基}苯甲酰胺



向(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(150 mg, 0.47 mmol)和三乙胺(48 mg, 66 μl, 0.47 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中，加入5-氯-6-羟基烟酰氯(90 mg, 0.47 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液。将混合物在室温搅拌3小时然后将溶液真空浓缩得到粗制的油状物。经反相HPLC(Symmetry, 0.1%乙酸铵/乙腈)纯化得到无色玻璃状的标题化合物(150 mg, 67%)。

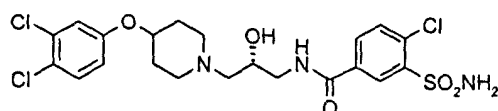
MS (APCI) 474/476/478(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.07(1H, d), 8.04(1H, d), 7.31(1H, d), 7.09(1H, bd s), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.36-4.26(1H, m), 4.00-3.90(1H, m), 3.68-3.58(1H, m), 3.32-3.22(1H, m), 2.96-2.86(1H, m), 2.76-2.58(2H, m), 2.51-2.35(3H, m),

2.04-1.94(2H, m), 1.88-1.76(2H, m)。

实施例 36

2-(氨基磺酰基)-4-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯甲酰胺



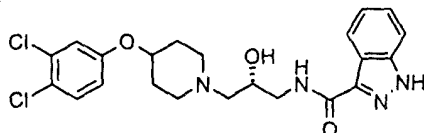
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 536/538/540(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.39(1H, d), 7.90(1H, bd s), 7.78(1H, dd), 7.45(1H, d), 7.32(1H, d), 7.00(1H, d), 6.76(1H, dd), 4.38-4.22(2H, m), 3.76-3.62(1H, m), 3.30-3.20(1H, m), 3.10-3.00(1H, m), 2.80-2.68(2H, m), 2.60-2.40(3H, m), 2.10-2.00(2H, m), 1.96-1.86(2H, m)。

实施例 37

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡唑-3-羧酰胺



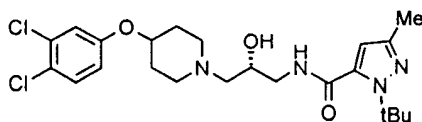
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 463/465(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.43-8.33(2H, m), 7.54(1H, d), 7.43(1H, t), 7.32(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.38-4.28(1H, m), 4.15-4.05(1H, m), 3.75-3.65(1H, m), 3.60-3.48(1H, m), 3.02-2.92(1H, m), 2.80-2.50(4H, m), 2.45-2.37(1H, m), 2.10-1.95(2H, m), 1.90-1.75(2H, m)。

实施例 38

1-叔丁基-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-甲基-1*H*-吡唑-5-羧酰胺



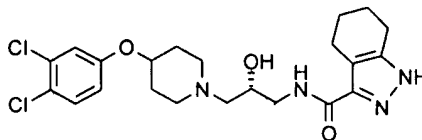
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 483/485(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.75(1H, dd), 6.43(1H, bd s), 6.21(1H, s), 4.35-4.25(1H, m), 3.92-3.82(1H, m), 3.70-3.58(1H, m), 3.38-3.28(1H, m), 2.95-2.85(2H, m), 2.70-2.50(2H, m), 2.45-2.30(3H, m), 2.24(3H, s), 2.05-1.90(2H, m), 1.90-1.78(2H, m), 1.67(9H, s)。

实施例 39

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑-3-羧酰胺



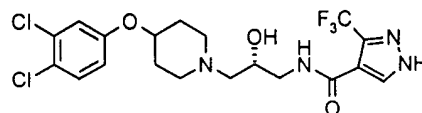
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 467/469(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 12.69(1H, s), 7.83(1H, bd s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.80(1H, d), 4.43(1H, 五重峰), 3.73(1H, q), 3.39-3.16(2H, m), 2.80-2.52(6H, m), 2.38-2.23(4H, m), 1.96-1.86(2H, m), 1.78-1.58(6H, m)。

实施例 40

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺



在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

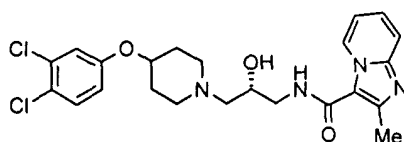
MS (APCI) 481/483(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.11(1H, s), 7.32(1H, d), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 6.70(1H, bd s), 4.38-4.28(1H, m), 4.00-3.90(1H, m), 3.70-3.60(1H, m), 3.42-3.32(1H, m), 2.98-2.88(1H, m), 2.75-2.58(2H, m), 2.50-2.36(3H, m),

2.10-1.96(2H, m), 1.92-1.76(2H, m)。

实施例 41

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-羧酰胺



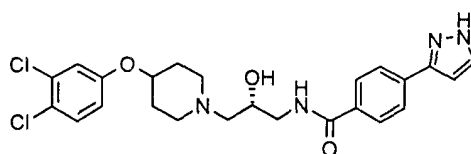
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 477/479(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 9.40(1H, d), 7.58(1H, d), 7.36-7.30(2H, m), 7.00(1H, d), 6.92(1H, t), 6.76(1H, dd), 6.35(1H, bd s), 4.38-4.28(1H, m), 4.01-3.93(1H, m), 3.82-3.72(1H, m), 3.48-3.40(1H, m), 2.98-2.90(1H, m), 2.75(3H, s), 2.70-2.58(1H, m), 2.54-2.30(4H, s), 2.06-1.96(2H, m), 1.94-1.76(2H, m)。

实施例 42

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-(1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺



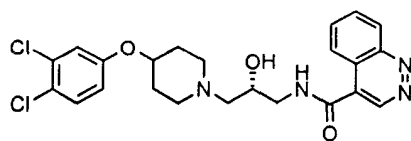
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 489/491(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.84(2H, d), 7.76(2H, d), 7.64(1H, d), 7.34-7.29(2H, m), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 6.66(1H, d), 4.45-4.35(1H, m), 4.18-4.08(1H, m), 3.78-3.66(1H, m), 3.52-3.42(1H, m), 3.06-2.96(1H, m), 2.90-2.80(2H, m), 2.75-2.63(3H, m), 2.18-2.03(2H, m), 2.00-1.80(2H, m)。

实施例 43

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}肉脒-4-羧酰胺



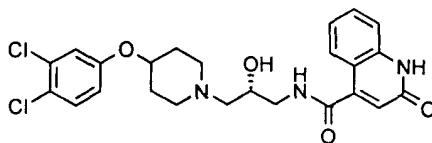
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 475/477(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 9.41(1H, s), 8.61(1H, d), 8.38(1H, d), 7.94-7.82(2H, m), 7.33(1H, d), 7.20(1H, bd s), 7.01(1H, d), 6.76(1H, dd), 4.46-4.36(1H, m), 4.18-4.08(1H, m), 3.88-3.78(1H, m), 3.56-3.46(1H, m), 3.06-2.96(1H, m), 2.94-2.78(2H, m), 2.70-2.60(3H, m), 2.03-1.89(4H, m)。

实施例 44

N-{[(2*R*)-3-[(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧酰胺



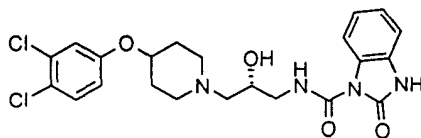
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 490/492(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.69(1H, t), 7.74(1H, d), 7.53(1H, t), 7.49(1H, d), 7.34(1H, d), 7.25(1H, d), 7.18(1H, t), 6.98(1H, dd), 6.54(1H, s), 4.50-4.40(1H, m), 3.87-3.77(1H, m), 3.48-3.40(1H, m), 3.28-3.18(1H, m), 2.82-2.70(2H, m), 2.44-2.24(4H, m), 1.97-1.87(2H, m), 1.68-1.56(2H, m)。

实施例 45

N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-1-羧酰胺



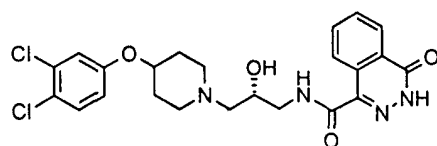
利用 2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-1-酰氯，按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 479/481(M+H)⁺

^1H NMR δ (CDCl_3) 9.02(1H, t), 8.17-8.14(1H, d), 7.32(1H, d), 7.18-7.12(2H, m), 7.08-7.05(1H, m), 7.00(1H, d), 6.75(1H, dd), 4.42-4.32(1H, m), 4.16-4.06(1H, m), 3.71-3.61(1H, m), 3.49-3.39(1H, m), 3.04-2.94(1H, m), 2.85-2.75(2H, m), 2.71-2.57(3H, m), 2.16-1.98(2H, m), 1.96-1.80(2H, m)。

实施例 46

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-羧酰胺



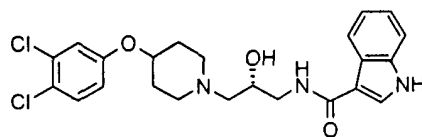
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 491/493/495($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (CDCl_3) 9.13(1H, d), 8.43(1H, d), 7.91-7.75(3H, m), 7.32(1H, d), 7.00(1H, d), 6.76(1H, dd), 4.40-4.32(1H, m), 4.08-3.98(1H, m), 3.76-3.66(1H, m), 3.46-3.38(1H, m), 3.00-2.92(1H, m), 2.80-2.66(2H, m), 2.58-2.44(3H, m), 2.14-1.98(2H, m), 1.96-1.80(2H, m)。

实施例 47

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吲哚-3-羧酰胺



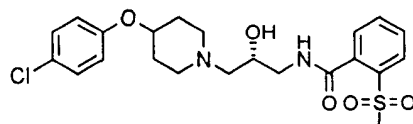
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 462/464/466($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (CDCl_3) 9.03(1H, bd s), 8.07-8.04(1H, d), 7.84(1H, s), 7.45-7.41(1H, m), 7.32(1H, d), 7.28-7.22(2H, m), 6.99(1H, d), 6.82(1H, t), 6.74(1H, dd), 4.44-4.34(1H, m), 4.16-4.06(1H, m), 3.78-3.68(1H, m), 3.56-3.44(1H, m), 3.04-2.94(1H, m), 2.92-2.82(2H, m), 2.77-2.65(3H, m), 2.18-1.98(2H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

实施例 48

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(甲磺酰基)苯甲酰胺



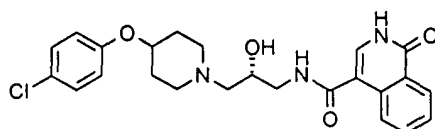
在制备 4 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 467/469(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.08(1H, d), 7.79(1H, t), 7.71(1H, t), 7.61(1H, d), 7.26(2H, d), 6.95(2H, d), 4.56-4.45(1H, m), 4.21-4.08(1H, m), 3.47(2H, d), 3.35(3H, s), 3.22-3.08(2H, m), 3.01-2.77(4H, m), 2.18-2.00(2H, m), 1.99-1.83(2H, m)。

实施例 49

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



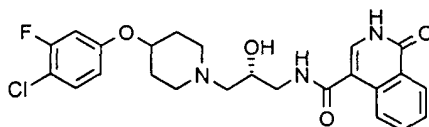
在制备 4 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 466/468(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 11.57(1H, d), 8.30(1H, t), 8.22(2H, d), 7.73(1H, t), 7.58-7.45(2H, m), 7.30(2H, d), 6.97(2H, d), 4.75(1H, s), 4.41-4.29(1H, m), 3.87-3.74(1H, m), 3.46-3.26(1H, m), 3.22-3.07(1H, m), 2.85-2.67(2H, m), 2.41-2.21(4H, m), 2.00-1.84(2H, m), 1.70-1.51(2H, m)。

实施例 50

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



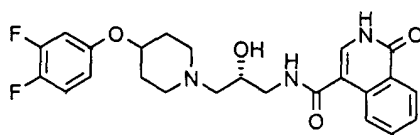
在制备 5 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 474/476(M+H)⁺

^1H NMR δ (CD_3OD) 8.25(1H, d), 8.08(1H, d), 7.67(1H, ddd), 7.48(2H, t), 7.21(1H, t), 6.75(1H, d), 6.66(1H, ddd), 4.30(1H, dq), 3.95-3.87(1H, m), 3.45(1H, dd), 3.29-3.24(1H, m), 2.80-2.69(2H, m), 2.45-2.31(4H, m), 1.95-1.86(2H, m), 1.73-1.62(2H, m).

实施例 51

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



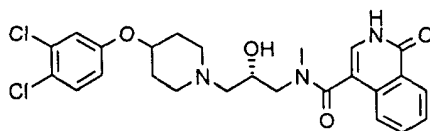
在制备 6 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 458($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (CD_3OD) 8.25(1H, dd), 8.08(1H, d), 7.67(1H, ddd), 7.50-7.46(2H, m), 7.03(1H, dt), 6.76(1H, ddd), 6.63-6.59(1H, m), 4.24(1H, d 五重峰), 3.94-3.87(1H, m), 3.45(1H, dd), 3.26(1H, dd), 2.74(2H, d), 2.45-2.30(4H, m), 1.90(2H, dt), 1.72-1.61(2H, m).

实施例 52

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



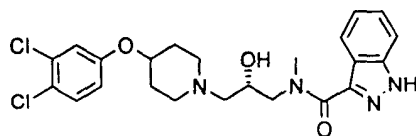
在制备 12 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 504/506($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (DMSO) 1.25-1.42(m, 1H), 1.57-1.73(m, 2H), 1.89-2.15(m, 3H), 2.26-2.42(m, 2H), 2.69-2.85(m, 1H), 2.90-3.15(m, 4H), 3.63-3.77(m, 1H), 3.97-4.09(m, 1H), 4.26-4.49(m, 1H), 4.79-4.95(m, 1H), 6.91-7.01(m, 1H), 7.18-7.31(m, 2H), 7.45-7.57(m, 3H), 7.73(t, 1H), 8.23(d, 1H), 11.51(s, 1H).

实施例 53

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-1*H*-吡唑-3-羧酰胺



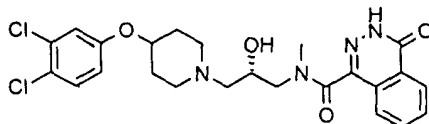
在制备 12 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 477/479(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 1.36-1.51(m, 1H), 1.58-1.67(m, 1H), 1.72-1.81(m, 1H), 1.86-1.96(m, 1H), 2.04-2.21(m, 2H), 2.26-2.39(m, 2H), 2.71-2.81(m, 1H), 3.13(s, 3H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.78-3.93(m, 1H), 3.98-4.06(m, 1H), 4.31-4.48(m, 1H), 4.71-4.83(m, 1H), 6.93-7.00(m, 1H), 7.16-7.25(m, 2H), 7.34-7.43(m, 1H), 7.49(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.95(dd, 1H), 13.34-13.49(m, 1H)。

实施例 54

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-*N*-甲基-4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-羧酰胺



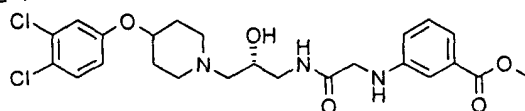
在制备 12 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 505/507(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 1.44-1.55(m, 1H), 1.69-1.80(m, 2H), 1.93-2.02(m, 1H), 2.15-2.24(m, 1H), 2.19(d, 1H), 2.46-2.60(m, 2H), 2.84-2.93(m, 1H), 3.20(s, 3H), 3.42-3.51(m, 1H), 3.75(dd, 1H), 3.84(qt, 1H), 4.16-4.25(m, 1H), 4.35-4.41(m, 1H), 6.79(ddd, 1H), 7.00(dd, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.72-7.89(m, 3H), 8.31(t, 1H)。

实施例 55

苯甲酸, 3-[[2-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]-, 甲基酯



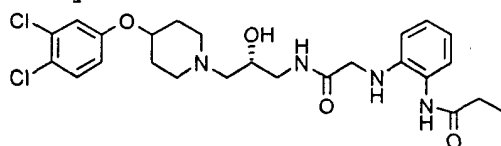
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 510/512(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.17(1H, t), 7.95(1H, dd), 7.38(1H, t), 7.31(1H, d), 6.98(1H, d), 6.91(1H, t), 6.78-6.68(2H, m), 6.57(1H, d), 4.32-4.20(1H, m), 3.92(2H, d), 3.89(3H, s), 3.80-3.69(1H, m), 3.52-3.40(1H, m), 3.26(1H, dt), 2.87-2.74(1H, m), 2.62-2.39(2H, m), 2.32(1H, dd), 2.28-2.14(2H, m), 2.00-1.84(2H, m), 1.83-1.66(2H, m).

实施例 56

丙酰胺, *N*-[2-[[2-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]苯基]-



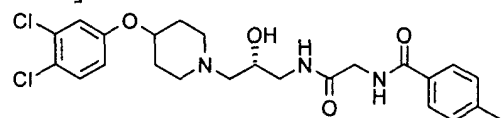
在制备 7 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 523/525(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.48(1H, t), 7.31(1H, d), 7.23-7.11(2H, m), 7.05(1H, d), 6.98(2H, d), 6.83-6.71(2H, m), 6.67(1H, d), 4.54(1H, t), 4.31-4.17(1H, m), 3.92(1H, d), 3.79-3.66(1H, m), 3.45(1H, td), 3.22(1H, td), 2.78-2.66(1H, m), 2.61-2.43(1H, m), 2.49(2H, q), 2.37(1H, t), 2.26-2.06(3H, m), 1.98-1.82(2H, m), 1.82-1.64(2H, m), 1.29(3H, t).

实施例 57

丙酰胺, *N*-[2-[[2-[[[(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]苯基]-



在制备 7 之后, 按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

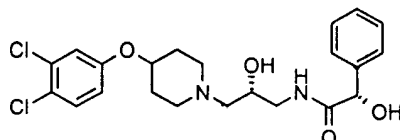
MS (APCI) 494/496(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.73(2H, dd), 7.32(1H, dd), 7.29-7.21(2H, m), 7.02-6.97(1H, m), 6.97-6.88(1H, m), 6.80-6.71(1H, m), 6.60-6.49(1H, m), 4.36-4.23(1H, m), 4.14(2H, t), 3.89-3.75(1H, m), 3.62-3.48(1H, m), 3.31-3.17(1H, m),

2.94-2.81(1H, m), 2.72-2.59(1H, m), 2.60-2.47(1H, m), 2.43-2.22(3H, m), 2.40(3H, s), 2.05-1.89(2H, m), 1.88-1.72(2H, m)。

实施例 58

(2*S*)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-羟基-2-苯基乙酰胺



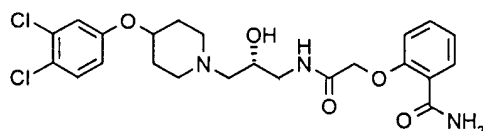
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 453/455/457(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.44-7.26(6H, m), 6.98(1H, d), 6.74(1H, dd), 6.54(1H, bd s), 5.06(1H, s), 4.34-4.24(1H, m), 3.83-3.73(1H, m), 3.56-3.43(1H, m), 3.32-3.20(1H, m), 2.88-2.80(1H, m), 2.62-2.52(2H, m), 2.33-2.10(3H, m), 2.02-1.90(2H, m), 1.86-1.70(2H, m)。

实施例 59

2-[2-((2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)-2-氧代乙氧基]苯甲酰胺



在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

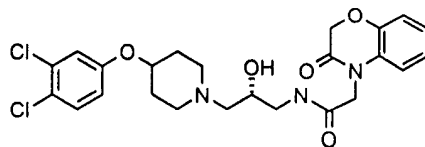
MS (APCI) 496/498(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.97(1H, d), 7.48(1H, t), 7.36-7.28(2H, m), 7.17-7.07(1H, m), 7.13(2H, t), 6.99(1H, s), 6.93(1H, d), 6.75(1H, d), 5.99(1H, s), 4.68(2H, s), 4.35-4.22(1H, m), 3.89-3.77(1H, m), 3.67-3.54(1H, m), 3.22(1H, 五重峰), 2.91-2.79(1H, m), 2.68-2.46(2H, m), 2.43-2.20(3H, m), 2.04-1.88(2H, m), 1.88-1.71(2H, m)。

实施例 60

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(3-氧代-2,3-二

氢-4*H*-1,4-苯并噁嗪-4-基)乙酰胺



在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 508/510(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.31(1H, d), 7.08-7.01(4H, m), 6.99(1H, d), 6.74(1H, dd), 6.53(1H, bd s), 4.69(2H, s), 4.56(2H, q), 4.34-4.24(1H, m), 3.80-3.72(1H, m), 3.52-3.42(1H, m), 3.28-3.18(1H, m), 2.88-2.80(1H, m), 2.63-2.45(4H, m), 2.36-2.21(3H, m), 2.00-1.90(2H, m), 1.86-1.70(2H, m)。

在制备 7 之后按照实施例 1 中描述的方法制备的本发明化合物的其他实例显示在下表中。

实施例	名称	(M+H) ⁺
61	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-甲氧基苯甲酰胺	452
62	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-(甲基氨基)苯甲酰胺	451
63	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)烟酰胺	423
64	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)异烟酰胺	423
65	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-(二甲氨基)苯甲酰胺	465
66	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙酰胺	505
67	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-6-羟基烟酰胺	439
68	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-(1 <i>H</i> -吲哚-3-基)乙酰胺	475
69	N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基)二环	448

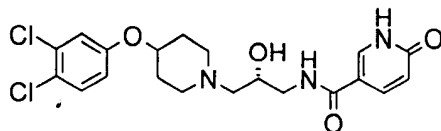
- [4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-羧酰胺
- 70 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-4,7-二 492
甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-羧酰胺
- 71 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)吡嗪-2- 424
羧酰胺
- 72 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-9H-嘌呤 464
-6-羧酰胺
- 73 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)喹啉-6- 473
羧酰胺
- 74 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,7-二 491
甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羧酰胺
- 75 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-(嘧啶 470
-2-基硫基)乙酰胺
- 76 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-氟 479
-1H-吡啶-2-羧酰胺
- 77 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1,3-苯 479
并噻唑-6-羧酰胺
- 78 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-苯基 489
-1,3-噁唑-4-羧酰胺
- 79 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-6-羟基 439
吡啶-2-羧酰胺
- 80 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-氧代 493
-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-羧酰胺
- 81 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-羟基 439
吡啶-2-羧酰胺
- 82 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1H-苯并 462
咪唑-5-羧酰胺
- 83 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1H-吡啶 461
-5-羧酰胺
- 84 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1-甲基 475
-1H-吡啶-2-羧酰胺

- 85 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1H-咪唑 412
-4-羧酰胺
- 86 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1H-吡啶 461
-6-羧酰胺
- 87 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-甲基 475
-1H-吡啶-3-羧酰胺
- 88 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1H-吡啶 461
-7-羧酰胺
- 89 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-[(甲基 515
氨基)磺酰基]苯甲酰胺
- 90 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3,4-双 578
(甲磺酰基)苯甲酰胺
- 91 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-吡啶 437
-3-基乙酰胺
- 92 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-羟基 477
-1H-吡啶-2-羧酰胺
- 93 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,5-二甲 440
基-1H-吡啶-3-羧酰胺
- 94 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-(甲磺酰 539
基)-1H-吡啶-2-羧酰胺
- 95 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹喔啉 474
-6-羧酰胺
- 96 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,8-二 474
氮杂萘基-2-羧酰胺
- 97 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪唑并 518
[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-羧酰胺
- 98 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2,6-二 490
甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酰胺
- 99 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-氧代 478
-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酰胺
- 100 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-氧代 478

- 2,3-二氢-1H-吡唑-6-羧酰胺
- 101 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-(三氟甲 480
基)-1H-吡唑-4-羧酰胺
- 102 2-(1H-苯并咪唑并 1-1-基)-N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶 476
-1-基]-2-羟基丙基}乙酰胺
- 103 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1-乙基 454
-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酰胺
- 104 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-甲基 426
-1H-吡唑-3-羧酰胺
- 105 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-4-甲基 428
-1,2,5-噁二唑-3-羧酰胺
- 106 6-氯-N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪 496
唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酰胺
- 107 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-甲基 476
咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酰胺
- 108 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪唑并 463
[1,2-a]嘧啶-2-羧酰胺
- 109 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-[(4-甲 484
基嘧啶-2-基)硫基]乙酰胺
- 110 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-4-氧代 489
-1,4-二氢喹啉-2-羧酰胺
- 111 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}喹啉-8- 473
羧酰胺
- 112 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-甲基 476
咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酰胺
- 113 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}咪唑并 462
[1,2-a]吡啶-2-羧酰胺
- 114 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1,6-二 474
氮杂萘基-2-羧酰胺
- 115 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,1,3-苯 480
并噁二唑-5-羧酰胺 1-氧化物

实施例 116

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺



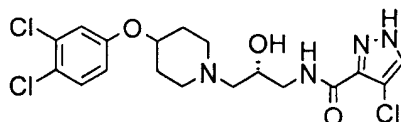
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 440/442(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.07(1H, d), 7.99(1H, dd), 7.39(1H, d), 7.15(1H, d), 6.92(1H, dd), 6.53(1H, d), 4.52(1H, 七重峰), 4.09-4.01(1H, m), 3.49(1H, dd), 3.34(1H, d), 3.11-3.02(2H, m), 2.86-2.67(4H, m), 2.14-2.03(2H, m), 1.95(3H, s), 1.97-1.84(2H, m)。

实施例 117

4-氯-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1*H*-吡唑-3-羧酰胺



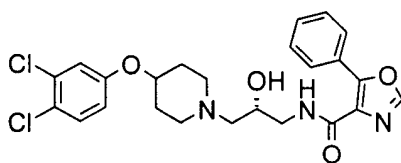
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 447/449(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.77(1H, s), 7.37(1H, d), 7.09(1H, d), 6.88(1H, dd), 4.39(1H, t), 3.95(1H, 五重峰), 3.49(1H, dd), 3.40(1H, dd), 2.86-2.77(2H, m), 2.52-2.39(2H, m), 2.49(2H, d), 2.06-1.96(2H, m), 1.85-1.74(2H, m)。

实施例 118

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-苯基-1,3-噁唑-4-羧酰胺



在制备 7 之后，从 5-苯基-1,3-噁唑-4-酰氯按照实施例 35 中描述的方法

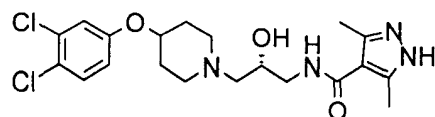
进行制备。

MS (APCI) 490/492(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.12(1H, s), 8.10-8.08(2H, m), 7.40-7.35(3H, m), 7.29(1H, d), 7.04(1H, d), 6.81(1H, dd), 4.39(1H, 七重峰), 3.95(1H, 五重峰), 3.44-3.33(2H, m), 2.96-2.87(2H, m), 2.67-2.55(4H, m), 2.03-1.93(2H, m), 1.85(3H, s), 1.85-1.75(2H, m)。

实施例 119

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-羧酰胺



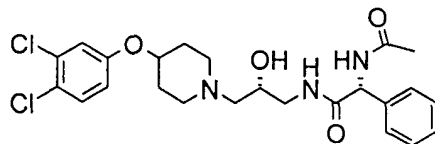
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 441/443(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.28(1H, d), 7.00(1H, d), 6.79(1H, dd), 4.34-4.26(1H, m), 3.86(1H, 五重峰), 3.41(1H, dd), 3.21(1H, dd), 2.78-2.67(2H, m), 2.41-2.30(4H, m), 2.29(6H, s), 1.95-1.86(2H, m), 1.73-1.63(2H, m)。

实施例 120

(2*R*)-2-(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-苯基乙酰胺



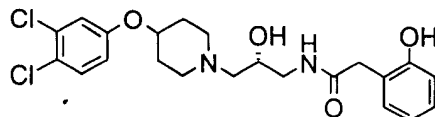
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 494/496(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.34(2H, d), 7.29-7.18(4H, m), 6.99(1H, t), 6.78(1H, dd), 5.29(1H, s), 4.27(1H, 七重峰), 3.76-3.65(1H, m), 3.26-3.08(2H, m), 2.65-2.49(2H, m), 2.30-2.15(4H, m), 1.91(3H, s), 1.90-1.81(2H, m), 1.69-1.58(2H, m)。

实施例 121

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(2-羟基苯基)乙酰胺



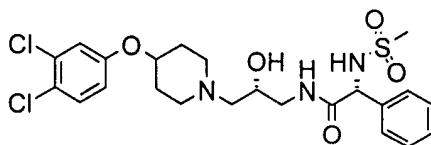
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 453/455(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.28(1H, d), 7.05-6.97(3H, m), 6.78(1H, dd), 6.72-6.67(2H, m), 4.27(1H, dq), 3.72(1H, 五重峰), 3.43(2H, dd), 3.21-3.08(2H, m), 2.68-2.57(2H, m), 2.32-2.20(4H, m), 1.90-1.81(2H, m), 1.69-1.58(2H, m)。

实施例 122

(2*R*)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-[(甲磺酰基)氨基]-2-苯基乙酰胺



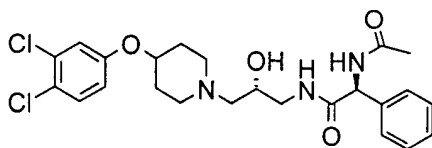
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 530/532(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.37(2H, d), 7.31-7.21(4H, m), 6.99(1H, d), 6.78(1H, dd), 4.96(1H, s), 4.27(1H, 七重峰), 3.70(1H, 五重峰), 3.24(1H, dd), 3.13(1H, dd), 2.72(3H, s), 2.66-2.56(2H, m), 2.32-2.18(4H, m), 1.91-1.82(2H, m), 1.70-1.59(2H, m)。

实施例 123

(2*S*)-2-(乙酰基氨基)-*N*-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-苯基乙酰胺



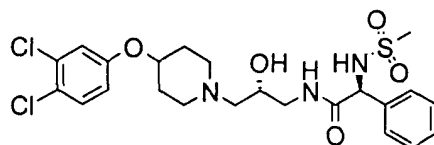
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 494/496(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.34(2H, d), 7.30-7.18(4H, m), 6.99(1H, dd), 6.78(1H, ddd), 5.29(1H, s), 4.30-4.23(1H, m), 3.76-3.65(1H, m), 3.17-3.07(2H, m), 2.65-2.48(2H, m), 2.30-2.14(4H, m), 1.92-1.80(2H, m), 1.91(3H, s), 1.68-1.57(2H, m)。

实施例 124

(2S)-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-[(甲磺酰基)氨基]-2-苯基乙酰胺



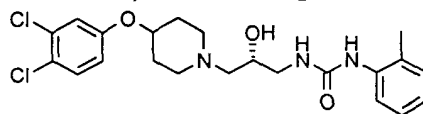
在制备 7 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 530/532(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 7.47(2H, d), 7.40-7.30(4H, m), 7.08(1H, d), 6.87(1H, dd), 5.06(1H, s), 4.39-4.32(1H, m), 3.83(1H, 五重峰), 3.27(2H, d), 2.80(3H, s), 2.73-2.59(2H, m), 2.38-2.24(2H, m), 2.28(2H, d), 1.99-1.89(2H, m), 1.78-1.67(2H, m)。

实施例 125

1-{(R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-邻甲苯基-脲



用 5 分钟的时间将异氰酸邻甲苯基酯(64ml, 0.51mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液加入到(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.15g, 0.47mmol)的二氯甲烷(3ml)悬浮液中。1 小时后，加入甲醇(1ml)，真空去除溶剂。将残留物经反相层析纯化(C8 对称柱)得到标题化合物(87mg)。

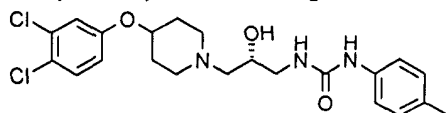
MS (APCI) 452/454(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.81(1H, d), 7.78(1H, s), 7.50(1H, dd), 7.26(1H, dd), 7.10(1H, t), 7.05(1H, s), 6.99(1H, ddd), 6.86(1H, t), 6.63(1H, t), 4.74(1H, d), 4.49-4.40(1H, m), 3.72-3.63(1H, m), 3.32-3.30(1H, m), 2.99-2.90(1H, m),

2.79-2.67(2H, m), 2.35-2.24(4H, m), 2.18(3H, s), 1.97-1.88(2H, m), 1.69-1.56(2H, m)。

实施例 126

1-{(R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-对甲苯基-脲



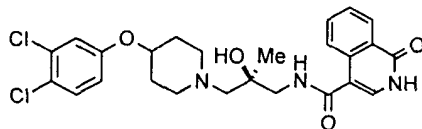
在制备 1 之后，按照实施例 125 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 452/454(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 8.52(1H, s), 7.55(1H, d), 7.31(2H, d), 7.31(1H, s), 7.07(2H, d), 7.03(1H, d), 6.15(1H, t), 4.82-4.76(1H, m), 4.55-4.45(1H, m), 3.76-3.67(1H, m), 3.36-3.32(1H, m), 3.03-2.95(1H, m), 2.83-2.72(2H, m), 2.40-2.31(4H, m), 2.27(3H, s), 2.03-1.92(2H, m), 1.75-1.61(2H, m)。

实施例 127

N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



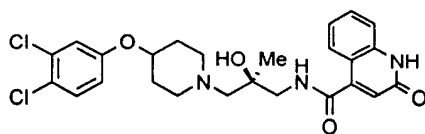
在制备 9 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 504/506/508(M+H)⁺

¹H NMR δ , (CD₃OD) 8.37(1H, d), 8.18(1H, d), 7.78(1H, t), 7.59(1H, s), 7.58(1H, t), 7.37(1H, d), 7.07(1H, d), 6.86(1H, dd), 4.33-4.28(1H, m), 3.60-3.45(2H, m), 3.04-2.92(2H, m), 2.60-2.45(4H, m), 1.98-1.86(2H, m), 1.72-1.60(2H, m), 1.25(3H, s)。

实施例 128

N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-2-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



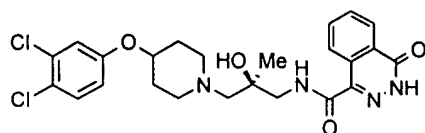
在制备 9 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 504/506/508(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.93(1H, d), 7.53(1H, t), 7.34-7.20(4H, m), 6.98(1H, d), 6.75-6.69(2H, m), 4.32-4.22(1H, m), 3.68-3.40(2H, m), 3.00-2.80(2H, m), 2.70-2.48(4H, m), 2.00-1.86(2H, m), 1.84-1.72(2H, m), 1.26(3H, s)。

实施例 129

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-羧酰胺



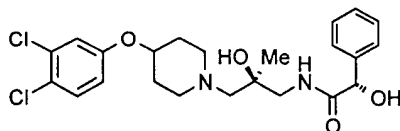
在制备 9 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 505/507/509(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 10.18(1H, bs), 9.15(1H, d), 8.44(1H, d), 8.06(1H, bd s), 7.89(1H, t), 7.81(1H, t), 7.31(1H, d), 7.01(1H, d), 6.78(1H, dd), 4.35-4.25(1H, m), 3.58-3.37(2H, m), 3.04-2.82(2H, m), 2.66-2.46(4H, m), 2.06-1.96(2H, m), 1.94-1.80(2H, m), 1.23(3H, s)。

实施例 130

(2*S*)-*N*-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-2-羟基-2-苯乙酰胺



在制备 9 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

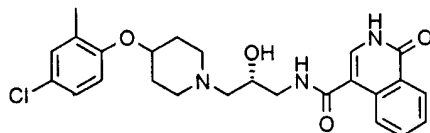
MS (APCI) 467/469/471(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.46-7.29(6H, m), 6.98(1H, d), 6.78(1H, bd s), 6.75(1H, dd), 5.08(1H, s), 4.28-4.20(1H, m), 3.71(1H, bd s), 3.35-3.20(2H, m), 2.86-2.69

(2H, m), 2.53-2.39(2H, m), 2.31(2H, s), 1.97-1.85(2H, m), 1.82-1.70(2H, m), 1.04(3H, s)。

实施例 131

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



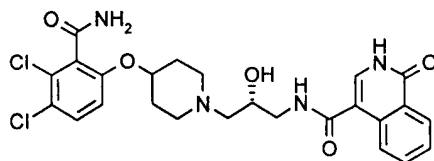
在制备 10 之后，按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 470/472(M+H)⁺

¹H NMR δ, (CD₃OD) 8.25(1H, d), 8.08(1H, d), 7.67(1H, t), 7.48(2H, t), 7.05-6.96(2H, m), 6.77(1H, d), 4.36-4.25(1H, m), 3.98-3.87(1H, m), 3.45(1H, dd), 3.28(1H, dd), 2.80-2.67(2H, m), 2.49-2.34(4H, m), 2.08(3H, s), 1.98-1.84(2H, m), 1.78-1.64(2H, m)。

实施例 132

N-((2*R*)-3-{4-[2-(氨基羰基)-3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



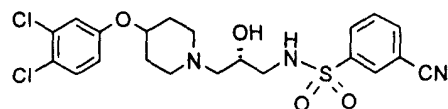
将从制备 11 得到的粗制胺产物再溶解在二氯甲烷中，并用二异丙基乙基胺(0.85ml)和 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯(0.40g)在室温处理。将反应用饱和的碳酸氢钠水溶液终止，并将混合物真空浓缩，用甲苯共沸。将固体残留物萃取到二氯甲烷/甲醇中，过滤固体并在硅胶上层析(二氯甲烷: 7N 氨的甲醇液/15: 2)得到白色固体的目标化合物(0.31g)。

MS (APCI) 533/535(M+H)⁺

¹H NMR δ, (CD₃OD) 8.25(1H, d), 8.12(1H, d), 7.69(1H, m), 7.55(1H, s), 7.49(1H, m), 7.44(1H, d), 7.05(1H, d), 4.20(1H, m), 3.55-2.96(10H, m), 2.25-1.98(4H, m)。

实施例 133

3-氰基-*N*-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯磺酰胺



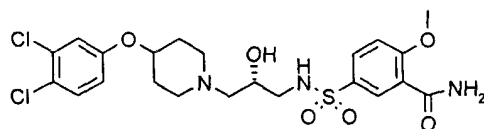
在0°C下向(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.200g, 0.63mmol)的4ml吡啶溶液中, 加入3-氰基苯磺酰氯(0.127g, 0.63mmol)。30分钟后, 将反应温热至室温并搅拌2小时。将反应真空浓缩, 并将残留物在10%碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水、然后盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。将粗物质在硅胶上纯化(0~5% 7*N*氨的甲醇液/二氯甲烷)得到白色泡沫的标题化合物(0.120g)。

MS (ESI) 484/486(*M*+*H*)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.22(1H, d), 8.16-8.07(2H, d), 7.82(2H, t), 7.50(1H, d), 7.25(1H, d), 6.97(1H, dd), 4.71(d, 1H), 4.47-4.34(1H, m), 3.63-3.51(1H, m), 2.93(1H, dd), 2.71(1H, dd), 2.69-2.55(2H, m), 2.32-2.12(4H, m), 1.95-1.79(2H, m), 1.65-1.45(2H, m), 1.65-1.45(2H, m)。

实施例 134

5-[(*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]氨基)-磺酰基]-2-甲氧基苯甲酰胺



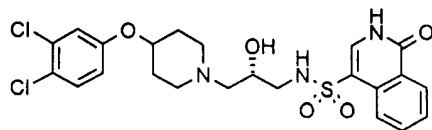
在制备7之后, 利用3-(氨基羧基)-4-甲氧基苯磺酰氯按照实施例133中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 531/533(*M*+*H*)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.20(1H, d), 7.87(1H, dd), 7.73(2H, s), 7.55(1H, s), 7.49(1H, d), 7.32(1H, d), 7.25(1H, d), 6.97(1H, dd), 4.67(1H, d), 4.41(1H, 七重峰), 3.96(3H, s), 3.58(1H, q), 2.82(1H, d), 2.68-2.57(3H, m), 2.30-2.16(4H, m), 1.91-1.82(2H, m), 1.60-1.49(2H, m)。

实施例 135

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺乙酸盐



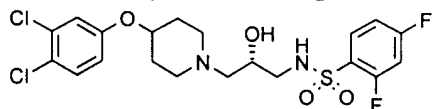
将(2*R*)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.15g)的吡啶(2ml)溶液用1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯(0.11g)处理,并将混合物在环境温度搅拌18小时。进一步加入磺酰氯(0.05g)并搅拌24小时,蒸发溶剂。经柱层析和反相HPLC(对称C8柱以及乙腈/0.1%乙酸铵水溶液)纯化得到白色固体的标题化合物(0.06g)。

MS (APCI) 526/528(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.39(1H, d), 8.32(1H, d), 7.95(1H, s), 7.86(1H, ddd), 7.64(1H, t), 7.39(1H, d), 7.11(1H, d), 6.89(1H, dd), 4.45-4.39(1H, m), 3.82-3.75(1H, m), 3.34(1H, s), 2.97(1H, dd), 2.92(1H, dd), 2.81-2.72(2H, m), 2.55-2.42(2H, m), 2.02-1.92(2H, m), 1.95(3H, s, OAc), 1.82-1.72(2H, m)。

实施例 136

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2,4-二氟苯磺酰胺



在制备7之后,利用2,4-二氟苯磺酰氯按照实施例133中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 493/495(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 7.94(1H, s), 7.86(1H, td), 7.55(1H, ddd), 7.49(1H, d), 7.28(1H, ddd), 7.25(1H, d), 6.97(1H, dd), 4.69(1H, d), 4.42(1H, 七重峰), 3.60(1H, 六重峰), 2.96(1H, dd), 2.81(1H, dd), 2.68-2.58(2H, m), 2.34-2.16(4H, m), 1.91-1.82(2H, m), 1.60-1.49(2H, m)。

在制备7之后按照实施例133制备的本发明化合物的其他实例列在下表中。

实施例	名称	(M+H) ⁺
137	<i>N</i> -{(2 <i>S</i>)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}甲烷磺酰胺	396

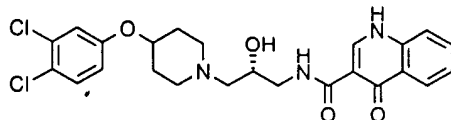
138	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯磺酰胺	458
139	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-苯基甲烷磺酰胺	472
140	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-甲氧基苯磺酰胺	488
141	N-({5-[({(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}氨基)磺酰基]-2-噻吩基}甲基)苯甲酰胺	597
142	4-氟基-N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯磺酰胺	483
143	N-{5-[({(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}氨基)磺酰基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺	536
144	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}噻吩-2-磺酰胺	464
145	4-[({(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}氨基)磺酰基]苯甲酸	502
146	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2,5-二甲氧基苯磺酰胺	518
147	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-(苯基磺酰基)噻吩-2-磺酰胺	604
148	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-(1,3-噻唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺	531
149	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]噻吩-2-磺酰胺	612
150	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-5-(吡啶-2-基)噻吩-2-磺酰胺	541
151	5-氯-N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺	510
152	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3,5-二甲基is噻唑-4-磺酰胺	477
153	N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺	516

154	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺	462
155	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺	500
156	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-(异噁唑-3-基)噻吩-2-磺酰胺	531
157	3-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基]噻吩-2-羧酸甲酯	522
158	2,6-二氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)苯磺酰胺	526
159	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3-甲基苯磺酰胺	472
160	3-氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)苯磺酰胺	492
161	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)丙烷-2-磺酰胺	424
162	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)丙烷-1-磺酰胺	424
163	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-磺酰胺	538
164	3-氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-2-甲基苯磺酰胺	506
165	5-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基]-2-甲基-3-糠酸甲酯	520
166	甲基 5-(((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)氨基)磺酰基]-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸酯	519
167	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-3,4-二甲氧基苯磺酰胺	518
168	5-氯-N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)噻吩-2-磺酰胺	498
169	N-((2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基)-6-(吗	544

	啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺	
170	N-{2-氯-4-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}氨基)磺酰基]苯基}乙酰胺	549
171	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2,3-二羟基喹啉-6-磺酰胺	542
172	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2,4-二甲氧基苯磺酰胺	518
173	5-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}氨基)磺酰基]-2-甲氧基苯甲酰胺	531
174	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2-甲基苯磺酰胺	472
175	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺酰胺	493
176	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-2-羟基喹啉-6-磺酰胺	526
177	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺	529
178	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}吡啶-3-磺酰胺	459
179	4'-氰基-N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}联苯-2-磺酰胺	559
180	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰胺	476
181	4-乙酰基-N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯磺酰胺	500
182	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-4-(甲磺酰基)苯磺酰胺	536
183	2-氯-4-氰基-N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-哌啶-1-基]-2-羟基丙基}苯磺酰胺	517
184	N-[(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺	490

实施例 185

N-[(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌啶基]-2-羟基丙基]-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酰胺



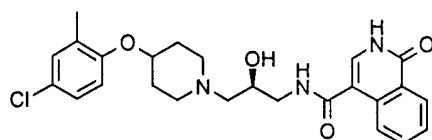
在制备7之后，利用4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸按照实施例1中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 490/492(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 10.21(5H, t), 8.74(6H, s), 8.26(6H, dd), 7.74(10H, ddd), 7.68(8H, d), 7.49(11H, d), 7.48-7.44(11H, m), 7.25(6H, d), 6.98(6H, dd), 4.80(4H, s), 4.44(6H, 七重峰), 3.75(6H, s), 3.55(7H, ddd), 3.26-3.19(20H, m), 2.78-2.68(12H, m), 2.34(20H, d), 2.33-2.25(24H, m), 1.96-1.88(12H, m), 1.69-1.58(12H, m)。

实施例 186

N-{(2*S*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



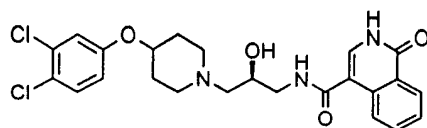
在制备10之后，利用(2*S*)-环氧乙烷-2-基甲基-3-硝基苯磺酸酯和1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯，按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 470/472(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.32(1H, t), 8.22(2H, d), 7.73(1H, td), 7.52(1H, td), 7.52(1H, s), 7.20(1H, d), 7.14(1H, dd), 6.98(1H, d), 4.38(1H, 七重峰), 3.81(1H, 五重峰), 3.43-3.36(1H, m), 3.18-3.11(1H, m), 2.75-2.63(2H, m), 2.42-2.28(4H, m), 2.14(3H, s), 1.94-1.84(2H, m), 1.88(3H, s, OAc), 1.70-1.58(2H, m)。

实施例 187

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



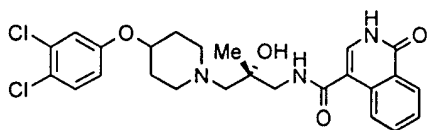
在制备 14 之后中，利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯，按照实施例 35 描述的方法进行制备。

MS (APCI) 490/492/494(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.40(1H, d), 8.21(1H, d), 7.74(1H, t), 7.54(1H, t), 7.50(1H, s), 7.32(1H, d), 7.00(1H, d), 6.76(1H, dd), 4.36-4.24(1H, m), 3.99-3.93(1H, d), 3.73-3.68(1H, d), 3.33-3.28(1H, m), 2.96-2.84(1H, m), 2.75-2.30(5H, m), 2.04-1.94(2H, m), 1.88-1.76(2H, s)。

实施例 188

N-{(2*S*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



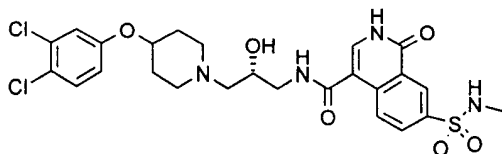
在制备 15 之后，利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯，按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 504/506/508(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.38(1H, d), 8.19(1H, d), 7.80(1H, t), 7.61(1H, t), 7.60(1H, t), 7.38(1H, d), 7.09(1H, d), 6.87(1H, dd), 4.37-4.30(1H, m), 3.64(1H, d), 3.42(1H, d), 3.03-2.83(2H, m), 2.60-2.46(4H, m), 1.96-1.86(2H, m), 1.72-1.60(2H, m), 1.26(3H, s)。

实施例 189

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-[(甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



将 7-[(甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸(0.1g)的二甲基

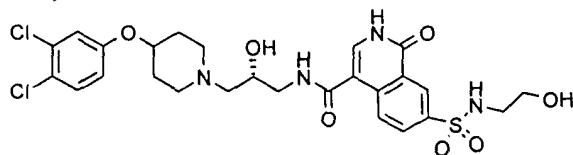
甲酰胺(7ml)溶液用N,N-羰基二咪唑(0.06g)处理,并将混合物在55°C加热45分钟。加入(2R)-1-氨基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(0.11g)的二甲基甲酰胺(1ml)溶液,并将混合物在环境温度搅拌18小时。加入1滴水并蒸发溶剂。利用反相HPLC(Symmetry C8柱)进行纯化,并用乙腈/乙酸铵水溶液作为流动相得到白色固体的标题化合物(0.03g)。

MS (APCI) 583/585(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.59(1H, s), 8.44(1H, d), 8.42(1H, t), 8.04(1H, dd), 7.73(1H, s), 7.62(1H, s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.79(1H, s), 4.44(1H, 七重峰), 3.80(1H, 五重峰), 3.45-3.37(1H, m), 3.18-3.11(1H, m), 2.81-2.69(2H, m), 2.42(3H, s), 2.39-2.25(4H, m), 1.96-1.87(2H, m), 1.66-1.55(2H, m)。

实施例 190

N-{[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-[[[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺]乙酸盐



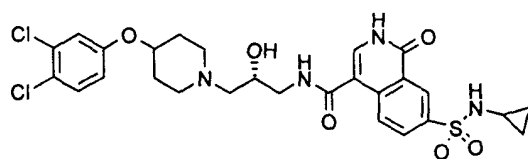
在制备7之后,利用1,2-二氢-7-[[[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基]-1-氧代-4-异喹啉羧酸,按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 613/615(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.61(1H, s), 8.42(1H, d), 8.42(1H, t), 8.07(1H, dd), 7.71(1H, s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.44(1H, 七重峰), 3.81(1H, 五重峰), 3.46-3.37(1H, m), 3.35(2H, t), 3.18-3.10(1H, m), 2.80-2.68(2H, m), 2.80(2H, t), 2.42-2.25(4H, m), 1.96-1.87(2H, m), 1.88(3H, s, OAc), 1.66-1.55(2H, m)。

实施例 191

7-[(环丙基氨基)磺酰基]-*N*-{[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



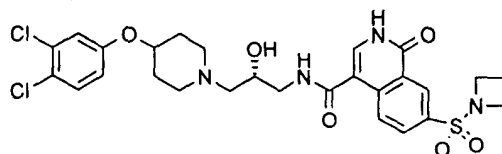
在制备7之后, 利用7-[(环丙基氨基)磺酰基]-1,2-二氢-1-氧代-4-异喹啉羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 609/611(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 8.64(1H, s), 8.44(1H, d), 8.41(1H, t), 8.07(1H, dd), 7.72(1H, s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.78(1H, s), 4.44(1H, 七重峰), 3.81(1H, 五重峰), 3.45-3.38(1H, m), 3.18-3.10(1H, m), 2.81-2.69(2H, m), 2.42-2.25(4H, m), 2.15-2.09(1H, m), 1.96-1.86(2H, m), 1.66-1.54(2H, m), 0.50-0.44(2H, m), 0.38-0.32(2H, m)。

实施例 192

7-(氮杂环丁-1-基磺酰基)-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



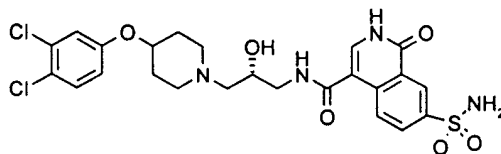
在制备7之后, 利用7-(氮杂环丁-1-基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 609/611(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 8.53(1H, t), 8.52(1H, d), 8.44(1H, t), 8.09(1H, dd), 7.77(1H, s), 7.50(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.43(1H, 七重峰), 3.81(1H, 五重峰), 3.69(4H, t), 3.47-3.37(1H, m), 3.21-3.10(1H, m), 2.83-2.68(2H, m), 2.40-2.24(4H, m), 2.05-1.86(2H, m), 1.97(2H, 五重峰), 1.88(3H, s, OAc), 1.68-1.53(2H, m)。

实施例 193

7-(氨基磺酰基)-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



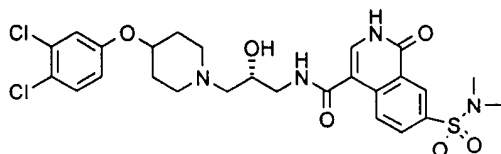
在制备7之后,利用7-(氨基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸,按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 569/571(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.65(1H, s), 8.40(1H, d), 8.39(1H, t), 8.09(1H, dd), 7.69(1H, s), 7.49(1H, d), 7.50(2H, s), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.77(1H, s), 4.44(1H, 七重峰), 3.85-3.77(1H, m), 3.41(1H, dt), 3.14(1H, dt), 2.81-2.69(2H, m), 2.41-2.25(4H, m), 1.96-1.86(2H, m), 1.67-1.54(2H, m)。

实施例 194

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-[(二甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



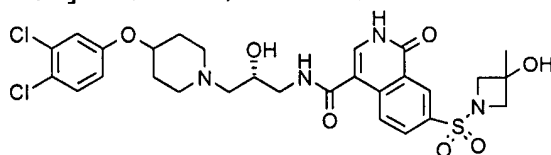
在制备7之后,利用7-[(二甲基氨基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸,按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 597/599(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.49(1H, s), 8.48(1H, d), 8.43(1H, t), 8.04(1H, dd), 7.75(1H, s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.44(1H, 七重峰), 3.81(1H, 五重峰), 3.46-3.37(1H, m), 3.18-3.11(1H, m), 2.82-2.69(2H, m), 2.64(6H, s), 2.42-2.26(4H, m), 1.95-1.86(2H, m), 1.89(3H, s, OAc), 1.60(2H, dt)。

实施例 195

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-[(3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



在制备7之后,利用7-[(3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基)磺酰基]-1-氧代-1,2-

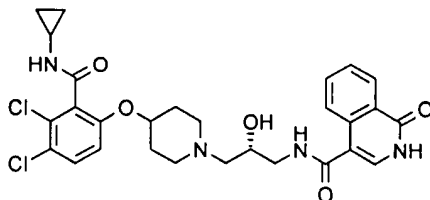
二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 639/641(M+H)⁺

¹H NMR δ . (DMSO) 8.53(1H, d), 8.51(1H, d), 8.45(1H, t), 8.08(1H, dd), 7.77(1H, s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.44(1H, 七重峰), 3.82(1H, 五重峰), 3.60(2H, d), 3.45(2H, d), 3.45-3.40(1H, m), 3.19-3.10(1H, m), 2.81-2.69(2H, m), 2.42-2.25(4H, m), 1.96-1.84(2H, m), 1.88(3H, s, OAc), 1.66-1.55(2H, m)。

实施例 196

N-[(2*R*)-3-(4-{3,4-二氯-2-[(环丙基氨基)羰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



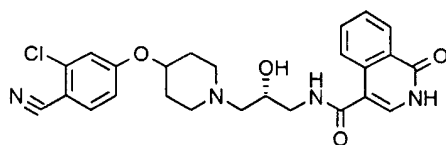
在制备 35 之后, 利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 573/575(M+H)⁺

¹H NMR δ . (CD₃OD) 8.25(1H, d), 8.09(1H, d), 7.68(1H, t), 7.49(1H, s), 7.48(1H, t), 7.38(1H, d), 6.97(1H, d), 4.54-4.48(1H, m), 4.03-3.97(1H, m), 3.44(1H, dd), 3.30(1H, dd), 2.90-2.79(2H, m), 2.76-2.58(5H, m), 1.98-1.89(2H, m), 1.87-1.79(2H, m), 1.85(3H, s, OAc), 0.70-0.65(2H, m), 0.52-0.48(2H, m)。

实施例 197

N-{(2*R*)-3-[4-(3-氯-4-氰基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



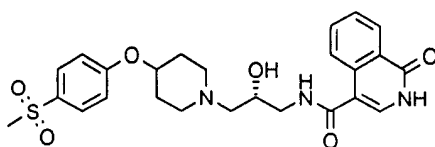
在制备 24 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 481(M+H)⁺

^1H NMR δ (CD_3OD) 8.36(1H, dd), 8.19(1H, d), 7.86(2H, d), 7.77-7.75(2H, m), 7.57(2H, td), 7.12(2H, d), 4.62-4.56(1H, m), 4.07-4.01(1H, m), 3.57(1H, dd), 3.38(1H, dd), 3.08(3H, s), 2.98-2.88(2H, m), 2.66-2.55(4H, m), 2.12-2.04(2H, m), 1.92-1.83(2H, m).

实施例 198

N-((2*R*)-2-羟基-3-{4-[4-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



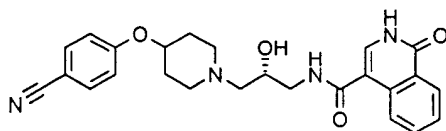
在制备 25 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 500($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (CD_3OD) 8.36(1H, dd), 8.19(1H, d), 7.86(2H, d), 7.77-7.75(2H, m), 7.57(2H, td), 7.12(2H, d), 4.62-4.56(1H, m), 4.07-4.01(1H, m), 3.57(1H, dd), 3.38(1H, dd), 3.08(3H, s), 2.98-2.88(2H, m), 2.66-2.55(4H, m), 2.12-2.04(2H, m), 1.92-1.83(2H, m).

实施例 199

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氰基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



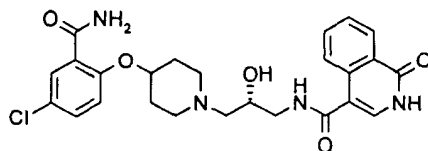
在制备 26 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 447($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ (DMSO) 8.31(1H, t), 8.22(2H, d), 7.75-7.71(3H, m), 7.54-7.50(2H, m), 7.12(2H, d), 4.80-4.73(1H, m), 4.56-4.49(1H, m), 3.83-3.77(1H, m), 3.42-3.35(2H, m), 3.18-3.11(1H, m), 2.81-2.71(2H, m), 2.41-2.27(4H, m), 1.98-1.91(2H, m), 1.68-1.59(2H, m).

实施例200

N-((2*R*)-3-{4-[2-(氨基羰基)-4-氯苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



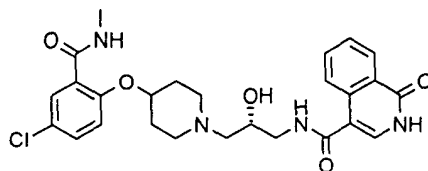
在制备 33 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 499(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.25(1H, d), 8.08(1H, d), 7.78(1H, d), 7.67(1H, td), 7.48(1H, t), 7.47(1H, s), 7.35(1H, dd), 7.08(1H, d), 4.56-4.50(1H, m), 3.94-3.89(1H, m), 3.46(1H, dd), 3.27(1H, dd), 2.79-2.70(2H, m), 2.46-2.36(4H, m), 2.03-1.95(2H, m), 1.82-1.73(2H, m)。

实施例201

N-[(2*R*)-3-(4-{4-氯-2-[(甲基氨基)羰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



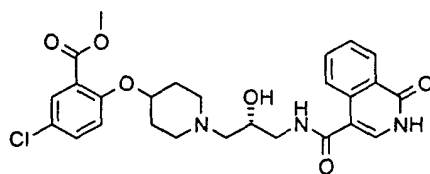
在制备 32 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 513(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.25(1H, d), 8.09(1H, d), 7.67(1H, td), 7.63(1H, d), 7.48(1H, s), 7.48(1H, td), 7.33(1H, dd), 7.07(1H, d), 4.59-4.51(1H, m), 4.01-3.94(1H, m), 3.46(1H, dd), 3.28(1H, dd), 2.91-2.80(2H, m), 2.83(3H, s), 2.66-2.54(4H, m), 2.05-1.94(2H, m), 1.90-1.79(2H, m)。

实施例 202

5-氯-2-{[1-((2*R*)-2-羟基-3-{[(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)羰基]氨基}丙基)哌啶-4-基]氧基}苯甲酸甲基酯乙酸盐



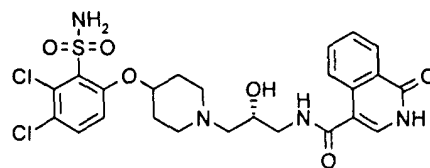
在制备 31 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 513(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.25(1H, dd), 8.09(1H, d), 7.67(1H, td), 7.60(1H, d), 7.49(1H, s), 7.48(1H, td), 7.38(1H, dd), 7.06(1H, d), 4.59-4.54(1H, m), 4.05-3.99(1H, m), 3.76(3H, s), 3.45(1H, dd), 3.30(1H, dd), 3.03-2.92(2H, m), 2.79-2.61(4H, m), 2.00-1.86(4H, m), 1.84(3H, s, OAc)。

实施例 203

N-((2*R*)-3-{4-[2-(氨基磺酰基)-3,4-二氯苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺三氟乙酸盐



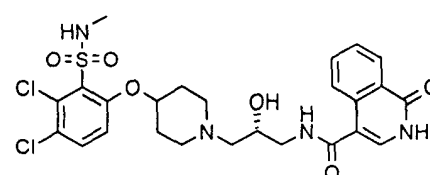
在制备 40 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 569/571(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.26(1H, d), 8.09(1H, d), 7.71(1H, t), 7.62(1H, d), 7.52(1H, s), 7.48(1H, t), 7.18(1H, d), 5.02(1H, s), 4.23-4.15(1H, m), 3.55(1H, t), 3.46-3.33(5H, m), 3.16-3.08(2H, m), 2.26(2H, t), 2.15-2.00(2H, m)。

实施例 204

N-[(2*R*)-3-(4-{3,4-二氯-2-[(甲基氨基)磺酰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



在制备 41 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描

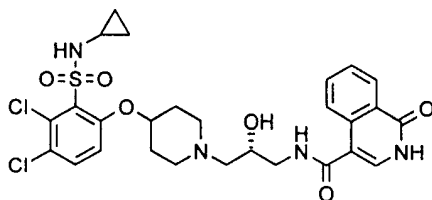
述的方法进行制备。

MS (APCI) 583/585(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.25(1H, d), 8.08(1H, d), 7.69(1H, td), 7.60(1H, d), 7.49(1H, s), 7.48(1H, td), 7.16(1H, d), 4.73-4.68(1H, m), 4.05-3.99(1H, m), 3.44(1H, dd), 3.30(1H, dd), 3.15-3.04(2H, m), 2.78-2.63(4H, m), 2.52(3H, s), 2.07-1.93(4H, m), 1.85(3H, s, OAc)。

实施例 205

N-[(2*R*)-3-(4-{3,4-二氯-2-[(环丙基氨基)磺酰基]苯氧基}哌啶-1-基)-2-羟基丙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



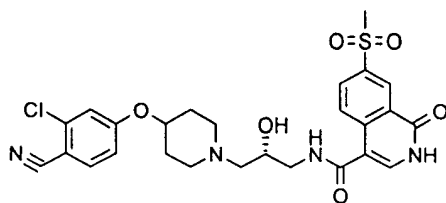
在制备 42 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯, 按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 609/611(M+H)⁺

¹H NMR δ (CD₃OD) 8.25(1H, d), 8.08(1H, d), 7.68(1H, t), 7.61(1H, d), 7.49(1H, s), 7.47(1H, t), 7.17(1H, d), 4.72-4.65(1H, m), 4.03-3.96(1H, m), 3.44(1H, dd), 3.30(1H, dd), 3.11-2.99(2H, m), 2.73-2.58(4H, m), 2.19-2.13(1H, m), 2.04-1.90(4H, m), 1.83(3H, s, OAc), 0.50-0.43(4H, m)。

实施例 206

N-{(2*R*)-3-[4-(3-氯-4-氰基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



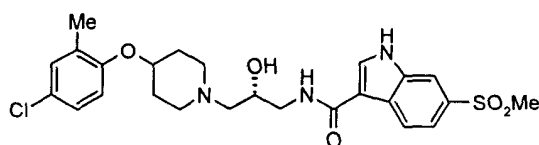
在制备 24 之后利用 7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例 189 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 559(M+H)⁺

^1H NMR δ . (CD_3OD) 8.78(1H, d), 8.35(1H, d), 8.14(1H, dd), 7.68(1H, s), 7.60(1H, d), 7.12(1H, d), 6.95(1H, dd), 4.56-4.51(1H, m), 4.01-3.95(1H, m), 3.47(1H, dd), 3.28(1H, dd), 3.10(3H, s), 2.94-2.85(2H, m), 2.64-2.52(4H, m), 2.04-1.95(2H, m), 1.86(3H, s), 1.83-1.74(2H, m).

实施例 207

N-{[(2*R*)-3-{4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基-2-甲基丙基}-6-(甲基磺酰基)-1*H*-吲哚-3-羧酰胺



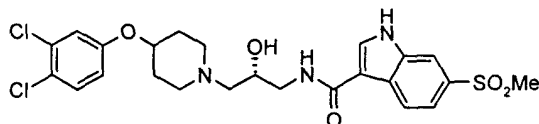
在制备 10 之后利用 6-(甲基磺酰基)-1*H*-吲哚-3-羧酸, 按照实施例 189 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 520/522/524($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ . (CD_3OD) 8.35(1H, d), 8.19(1H, s), 8.07(1H, d), 7.69(1H, dd), 7.11(1H, d), 7.08(1H, dd), 6.88(1H, d), 4.56-4.48(1H, m), 4.20-4.12(1H, m), 3.57(1H, dd), 3.43(1H, dd), 3.19-3.12(5H, s), 3.03-2.98(2H, m), 2.94(1H, dd), 2.85(1H, m), 2.18(3h, s), 2.16-2.08(2H, m), 2.03-1.94(2H, m).

实施例 208

N-{[(2*R*)-3-{4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲基磺酰基)-1*H*-吲哚-3-羧酰胺



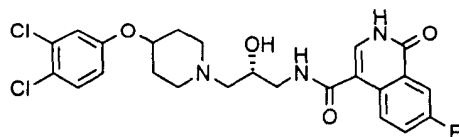
在制备 8 之后利用 6-(甲基磺酰基)-1*H*-吲哚-3-羧酸, 按照实施例 189 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 540/542/544($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR δ . (CD_3OD) 8.35(1H, d), 8.34(1H, s), 8.06(1H, d), 7.69(1H, dd), 7.38(1H, d), 7.09(1H, d), 6.87(1H, dd), 4.50-4.43(1H, m), 4.12-4.06(1H, m), 3.57(1H, dd), 3.41(1H, dd), 3.13(3H, s), 3.07-2.99(2H, m), 2.81-2.68(4H, m), 2.12-2.04(2H, m), 1.94-1.82(2H, m).

实施例209

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



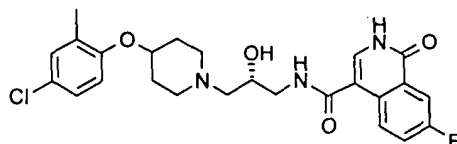
在制备7之后利用7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸，按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 508/510(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 11.73(1H, s), 8.39-8.26(2H, m), 7.88(1H, dd), 7.64(1H, td), 7.54(1H, s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.79-4.71(1H, m), 4.48-4.38(1H, m), 3.85-3.75(1H, m), 3.46-3.34(1H, m), 3.19-3.09(1H, m), 2.82-2.65(2H, m), 2.43-2.23(4H, m), 1.97-1.84(2H, m), 1.67-1.53(2H, m)。

实施例210

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



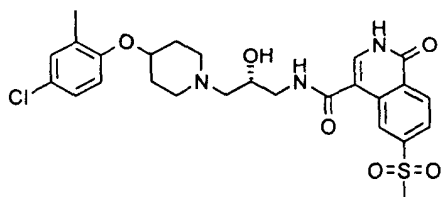
在制备10之后利用7-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸，按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 488(M+H)⁺

¹H NMR δ (DMSO) 8.42-8.28(2H, m), 7.88(1H, dd), 7.64(1H, td), 7.55(1H, s), 7.20(1H, d), 7.14(1H, dd), 6.98(1H, d), 4.43-4.33(1H, m), 3.85-3.75(1H, m), 3.45-3.34(1H, m), 3.20-3.08(1H, m), 2.75-2.60(2H, m), 2.42-2.25(4H, m), 2.14(3H, s), 1.94-1.81(2H, m), 1.70-1.56(2H, m)。

实施例211

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



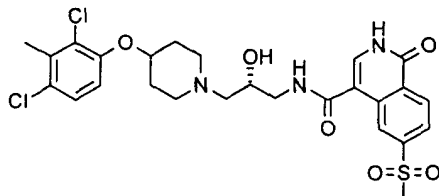
在制备10之后利用6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 548(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 11.98(1H, s), 8.89(1H, d), 8.44(1H, d), 8.42(1H, t), 8.01(1H, dd), 7.76-7.72(1H, m), 7.20(1H, d), 7.14(1H, dd), 6.98(1H, d), 4.77(1H, d), 4.43-4.34(1H, m), 3.86-3.77(1H, m), 3.42(1H, td), 3.28(3H, s), 3.17(1H, 五重峰), 2.77-2.63(2H, m), 2.42-2.29(4H, m), 2.14(3H, s), 1.95-1.84(2H, m), 1.71-1.58(2H, m)。

实施例212

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



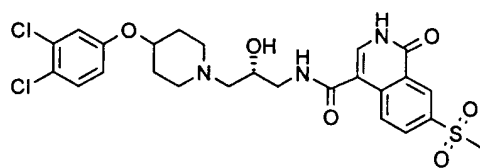
在制备13之后利用6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 581/583(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 11.97(1H, d), 8.89(1H, d), 8.44(1H, d), 8.42(1H, t), 8.01(1H, dd), 7.76-7.72(1H, m), 7.35(1H, d), 7.10(1H, d), 4.80-4.73(1H, m), 4.53-4.44(1H, m), 3.86-3.76(1H, m), 3.42(1H, td), 3.28(3H, s), 3.21-3.12(1H, m), 2.79-2.65(2H, m), 2.40(3H, s), 2.42-2.30(4H, m), 1.95-1.85(2H, m), 1.74-1.61(2H, m)。

实施例 213

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



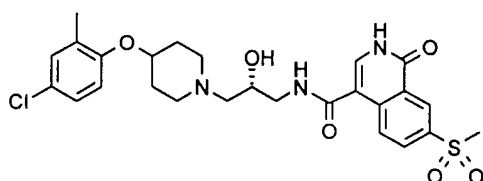
在制备7之后利用7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸,按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 568/566(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.70(1H, s), 8.46(1H, d), 8.16(1H, dd), 8.10(1H, t), 7.70(1H, s), 7.45(1H, d), 7.18(1H, d), 6.94(1H, dd), 4.39(1H, 七重峰), 3.82(1H, 五重峰), 3.42(1H, dt), 3.30-3.09(1H, m), 3.22(3H, s), 2.82-2.67(2H, m), 2.45-2.27(4H, m), 1.99-1.80(2H, m), 1.89(3H, s, OAc), 1.72-1.53(2H, m)。

实施例 214

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



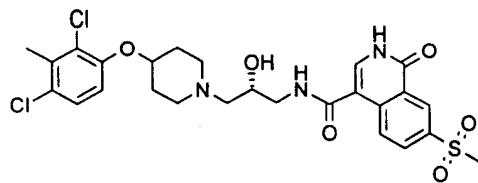
在制备10之后利用7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸,按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 548/550(M+H)⁺

¹H NMR δ. (DMSO) 8.68(1H, d), 8.48(1H, d), 8.43(1H, t), 8.20(1H, dd), 7.76(1H, s), 7.21(1H, d), 7.15(1H, dd), 6.98(1H, d), 4.84-4.72(1H, m), 4.46-4.31(1H, m), 3.88-3.74(1H, m), 3.49-3.34(1H, m), 3.28(3H, s), 3.22-3.08(1H, m), 2.78-2.60(2H, m), 2.44-2.24(4H, m), 2.14(3H, s), 1.98-1.79(2H, m), 1.74-1.54(2H, m)。

实施例 215

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



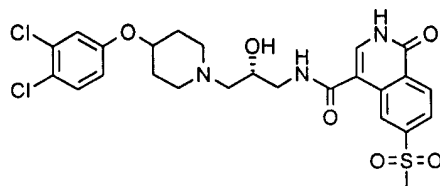
在制备13之后利用7-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 582/584(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 8.68(1H, d), 8.47(1H, d), 8.44(1H, t), 8.20(1H, dd), 7.76(1H, s), 7.35(1H, d), 7.10(1H, d), 4.53-4.44(1H, m), 3.81(1H, 五重峰), 3.42(1H, dt), 3.20-3.09(1H, m), 2.77-2.65(2H, m), 2.40(3H, s), 2.39-2.28(4H, m), 1.95-1.85(2H, m), 1.87(3H, s, OAc), 1.73-1.61(2H, m)。

实施例216

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺

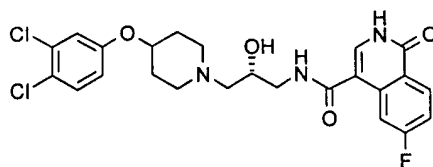


在制备7之后利用6-(甲磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 568/570(M+H)⁺

实施例217

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺



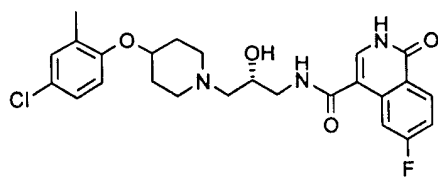
在制备7之后利用6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸, 按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 508/510(M+H)⁺

^1H NMR δ (DMSO) 11.70(1H, d), 8.34(1H, t), 8.28(1H, dd), 8.03(1H, dd), 7.64(1H, d), 7.49(1H, d), 7.38(1H, td), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 4.80-4.70(1H, m), 4.44(1H, 七重峰), 3.87-3.73(1H, m), 3.45-3.36(1H, m), 3.14(1H, 五重峰), 2.84-2.66(2H, m), 2.43-2.21(4H, m), 1.99-1.84(2H, m), 1.69-1.51(2H, m)。

实施例218

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺

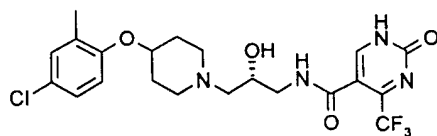


在制备10之后利用6-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸，按照实施例189中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 488/490($\text{M}+\text{H}$) $^+$

实施例219

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢嘧啶-5-羧酰胺

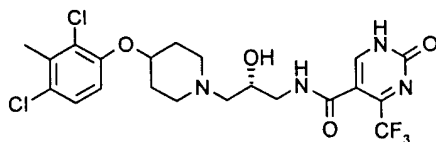


在制备10之后利用2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢嘧啶-5-酰氯，按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 489/491($\text{M}+\text{H}$) $^+$

实施例220

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢嘧啶-5-羧酰胺

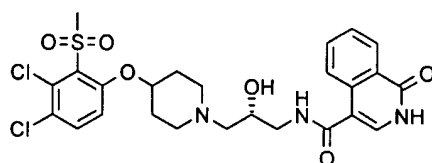


在制备13之后利用2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢嘧啶-5-酰氯,按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (ESI) 523/525(M+H)⁺

实施例 221

N-((2*R*)-3-{4-[3,4-二氯-2-(甲磺酰基)苯氧基]哌啶-1-基}-2-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺乙酸盐



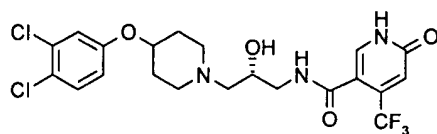
在制备 48 之后利用 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯,按照实施例 35 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 568/570(M+H)⁺

¹H NMR δ , (CD₃OD) 8.35(1H, d), 8.18(1H, d), 7.78(1H, t), 7.76(1H, d), 7.58(1H, s), 7.57(1H, t), 7.28(1H, d), 4.87-4.80(1H, m), 4.13-4.07(1H, m), 3.54(1H, dd), 3.40(1H, dd), 3.35(3H, s), 3.16-3.06(2H, m), 2.85-2.69(4H, m), 2.16-2.00(4H, m), 1.94(3H, s).

实施例 222

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺乙酸盐



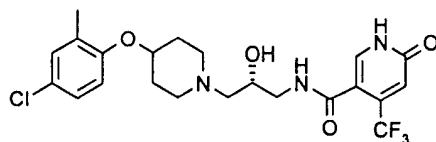
在制备7之后,按照实施例35中描述的方法,利用6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-酰氯进行制备,后者通过将市售的6-氯-4-三氟甲基烟酸酯用氢氧化钠水解然后用亚硫酸氯处理制备得到)。

MS (APCI) 508/510(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 8.35(1H, t), 7.77(1H, s), 7.49(1H, d), 7.25(1H, d), 6.98(1H, dd), 6.72(1H, s), 4.43(1H, 七重峰), 3.71(1H, 五重峰), 3.29(1H, dt), 3.06(1H, dt), 2.78 - 2.66(2H, m), 2.36-2.24(4H, m), 1.95-1.86(2H, m), 1.90(3H, s), 1.65-1.54(2H, m).

实施例 223

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺乙酸盐



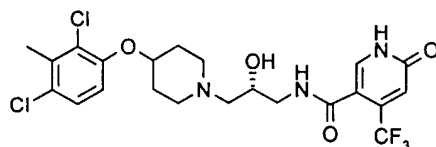
在制备10之后利用6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-酰氯，按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 488/490(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 8.35(1H, t), 7.77(1H, s), 7.20(1H, s), 7.15(1H, dd), 6.98(1H, d), 6.73(1H, s), 4.42 - 4.34(1H, m), 3.72(1H, 五重峰), 3.33 - 3.27(1H, m), 3.06(1H, dt), 2.71 - 2.61(2H, m), 2.37 - 2.25(4H, m), 2.14(3H, s), 1.93 - 1.84(2H, m), 1.91(3H, s), 1.69 - 1.58(2H, m)。

实施例 224

N-{(2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酰胺



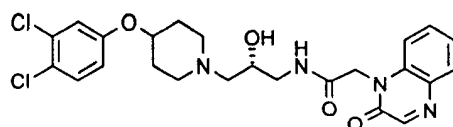
在制备13之后利用6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-酰氯，按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 522/524(M+H)⁺

¹H NMR δ , (DMSO) 8.32(1H, t), 7.79(1H, s), 7.35(1H, d), 7.10(1H, d), 6.69(1H, s), 4.49(1H, 七重峰), 3.72(1H, 五重峰), 3.30(1H, dt), 3.07(1H, dt), 2.74 - 2.64(2H, m), 2.40(3H, s), 2.37 - 2.25(4H, m), 1.94 - 1.84(2H, m), 1.89(3H, s), 1.71 - 1.61(2H, m)。

实施例 225

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-(2-氧代喹啉-1(2*H*)-基)乙酰胺



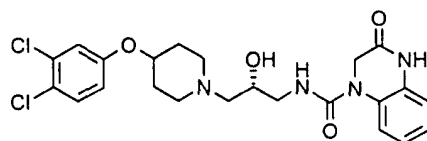
在制备7之后利用(2-氧代喹喔啉-1-(2*H*)-基)乙酸,按照实施例1中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 505/507(M+H)⁺

¹H NMR δ. (CDCl₃) 8.37(1H, s), 7.92(1H, d), 7.61(1H, t), 7.49(1H, d), 7.40(1H, t), 7.32(1H, d), 6.99(1H, d), 6.74(1H, dd), 6.72(1H, bd s), 4.91(2H, m), 4.36-4.26(1H, m), 3.86-3.76(1H, m), 3.52-3.42(1H, m), 3.26-3.18(1H, m), 2.88-2.80(1H, m), 2.63- 2.53(2H, m), 2.40-2.26(3H, m), 2.06-1.92(2H, m), 1.87-1.73(2H, m)。

实施例 226

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2*H*)-羧酰胺



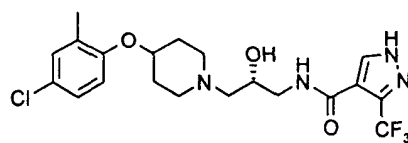
在制备7之后利用3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2*H*)-酰氯,按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 505/507(M+H)⁺

¹H NMR δ (CDCl₃) 8.26(1H, s), 7.43(1H, d), 7.31(1H, d), 7.19-7.09(1H, m), 6.99(1H, d), 6.94(1H, d), 6.75(1H, dd), 5.72(1H, t), 4.44(2H, s), 4.30-4.22(1H, m), 3.88-3.81(1H, m), 3.58-3.52(1H, m), 3.17-3.11(1H, m), 2.93-2.85(1H, m), 2.67-2.61(1H, m), 2.57-2.53(1H, m), 2.44-2.40(1H, m), 2.36-2.29(2H, m), 2.00-1.90(2H, m), 1.80-1.70(2H, m)。

实施例 227

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺



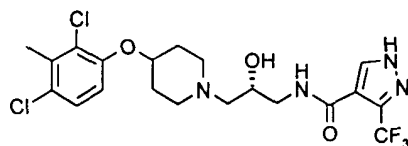
在制备10之后利用3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸,按照实施例1中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 460/462(M+H)⁺

¹H NMR δ . (DMSO) 8.41(1H, s), 8.15(1H, t), 7.20(1H, d), 7.14(1H, dd), 6.98(1H, d), 4.42-4.36(1H, m), 3.77-3.71(1H, m), 3.39-3.33(1H, m), 3.10-3.04(1H, m), 2.73-2.63(2H, m), 2.36-2.26(4H, m), 2.14(3H, s), 1.92-1.82(2H, m), 1.70-1.60(2H, m).

实施例 228

N-{((2*R*)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酰胺



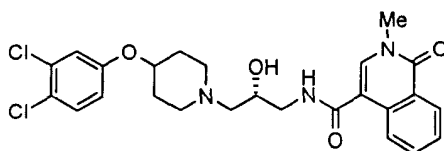
在制备13之后利用3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸,按照实施例1中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 495/497(M+H)⁺

¹H NMR δ . (DMSO) 8.41(1H, s), 8.15(1H, t), 7.34(1H, d), 7.09(1H, dd), 4.50-4.42(1H, m), 3.77-3.71(1H, m), 3.37-3.33(1H, m), 3.10-3.04(1H, m), 2.74-2.64(2H, m), 2.39(3H, s), 2.36-2.26(4H, m), 1.96-1.86(2H, m), 1.69-1.62(2H, m).

实施例229

N-{((2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-1-氧代-1,2-二氢-2-甲基异喹啉-4-羧酰胺



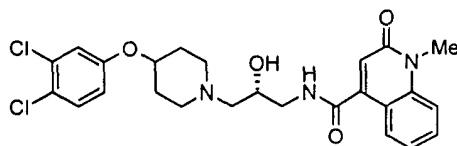
在制备7之后利用2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酸,按照实施例1中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 504/506/508(M+H)⁺

¹H NMR δ , (CDCl₃)8.47(1H, d), 8.14(1H, d), 7.70(1H, t), 7.61(1H, s), 7.53(1H, t), 7.33(1H, d), 7.00(1H, d), 6.76(1H, dd), 6.58(1H, bd t), 4.42-4.32(1H, m), 4.06-3.96(1H, m), 3.80-3.70(1H, m), 3.63(3H, s), 3.44-3.34(1H, m), 3.02-2.92(1H, m), 2.78-2.68(2H, m), 2.59- 2.45(3H, m), 2.16-2.00(2H, m), 1.96-1.80(2H, m)。

实施例 230

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-1,2-二氢-1-甲基喹啉-4-羧酰胺



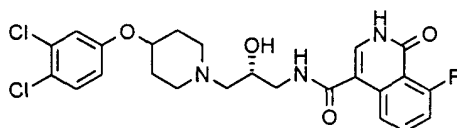
在制备 7 之后利用 1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧酸,按照实施例 1 中描述的方法进行制备。

MS (APCI) *m/z* 504/506/508(M+H)⁺

¹H NMR δ , (CDCl₃)7.97(1H, d), 7.62(1H, t), 7.40(1H, d), 7.32(1H, d), 7.28(1H, t), 7.00(1H, d), 6.83(1H, s), 6.76(1H, dd), 6.72(1H, t), 4.39-4.31(1H, m), 4.04-3.94(1H, m), 3.78-3.70(1H, m), 3.72(3H, s), 3.47-3.37(1H, m), 3.00-2.90 (1H, m), 2.75-2.67(2H, m), 2.56-2.42(3H, m), 2.10-1.94(2H, m), 1.94-1.78(2H, m)。

实施例231

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺

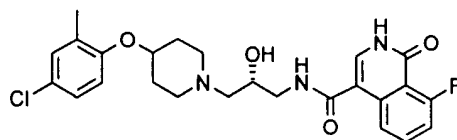


在制备7之后,利用8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 508/510(M+H)⁺

实施例232

N-{(2*R*)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-羧酰胺

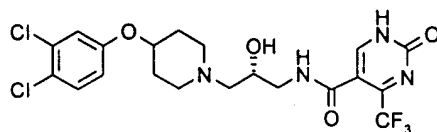


在制备10之后利用8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-酰氯，按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS (APCI) 488/490(M+H)⁺

实施例 233

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢嘧啶-5-羧酰胺

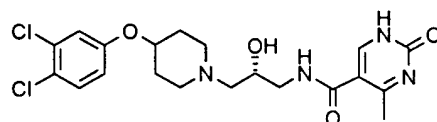


在制备7之后利用2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢嘧啶-5-酰氯，按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS(EPCI)509/511(M+H)⁺

实施例 234

N-{(2*R*)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羟基丙基}-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-羧酰胺



在制备7之后利用4-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-酰氯，按照实施例35中描述的方法进行制备。

MS(EPCI)455/457(M+H)⁺

实施例 235

药理分析: 钙流量 $[Ca^{2+}]_i$ 测定

人嗜伊红粒细胞

按照前述方法(Hansel 等, *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110)从 EDTA 抗凝的外周血中分离出人嗜伊红粒细胞。室温下将细胞再悬浮($5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$)并装载在 $5 \mu\text{M}$ FLUO-3/AM + Pluronic F127 $2.2 \mu\text{l/ml}$ (Molecular Probes) 的低钾溶液(LKS; NaCl 118mM, MgSO_4 0.8mM, 葡萄糖 5.5mM, Na_2CO_3 8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20mM, CaCl_2 1.8mM, BSA 0.1%, pH 7.4)一小时。装载后, 将细胞在 200g 离心 5 分钟并以 $2.5 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ 的密度再悬浮于 LKS 中。然后将细胞以 $25 \mu\text{l/孔}$ 转移至 96 孔 FLIPr 板(Becton Dickinson 的聚赖氨酸板, 用 $5 \mu\text{M}$ 纤连蛋白预孵育 2 小时)中。将板在 200g 离心 5 分钟并将细胞用 LKS($200 \mu\text{l}$; 室温)洗涤两次。

将实施例化合物预溶于 DMSO 中, 并加至 0.1%(v/v)DMSO 的终浓度。加入 A_{50} 浓度的嗜伊红粒细胞趋化蛋白启动测定, 并利用 FLIPR(Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.)检测 fluo-3 荧光($I_{\text{Ex}}=490\text{nm}$ 和 $I_{\text{Em}}=520\text{nm}$)的瞬时增加。

如果嗜伊红粒细胞趋化蛋白(选择性 CCR3 激动剂)诱导的荧光增加受到浓度依赖的方式的抑制, 就认为实施例化合物为拮抗剂。抑制 50% 荧光所需要的拮抗剂的浓度可用来确定为 CCR3 受体拮抗剂的 IC_{50} 。

实施例 236

人嗜伊红粒细胞趋化性

按照前述方法(Hansel 等, *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110)从 EDTA 抗凝的外周血中分离得到人嗜伊红粒细胞。室温下, 将细胞以 $10 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ 的密度再悬浮在 RPMI 中, 该培养基包含 200 IU/ml 青霉素、 $200 \mu\text{g/ml}$ 链霉素硫酸盐并补加 10% HIFCS。

将嗜伊红粒细胞($700 \mu\text{l}$)与 $7 \mu\text{l}$ 载体或化合物($100 \times$ 需要的终浓度的 10% DMSO 溶液)在 37°C 预孵育 15 分钟。趋化性板(ChemoTx, $3 \mu\text{m}$ 孔, Neuroprobe)通过下述方式进行装载: 将 $28 \mu\text{l}$ 包含各种浓度的实施例化合物或溶剂的 $0.1 \sim 100 \text{ nM}$ 浓度的嗜伊红粒细胞趋化蛋白(在此浓度范围的选择性 CCR3 激动剂)加入到趋化性板下层孔中。然后将滤器放置在孔上, 并将 $25 \mu\text{l}$ 嗜伊红粒细胞悬浮液加到滤器的上部。将板在湿度培养箱中与 95% 空气/5% CO_2

氮在 37°C 培养 1 小时使之发生趋化性。

从过滤器上部小心地吸出包含没有迁移细胞的培养基并弃去。将过滤器用包含 5 mM EDTA 的磷酸缓冲盐(PBS)洗涤一次以去除任何粘附的细胞。离心(在室温 300×g 离心 5 分钟)沉淀迁移通过过滤器的细胞并去除过滤器, 并将上清液转移至 96-孔板(Costar)的各孔中。加入 28 μ l 包含 0.5% Triton×100 的 PBS 然后通过两轮冻/融裂解沉淀的细胞。然后将细胞裂解液加入到上清液中。根据 Strath 等, *J. Immunol. Methods*, 1985, 83, 209 的方法通过测定上清液中的嗜伊红粒细胞过氧化物酶活性定量迁移的嗜伊红粒细胞数。

如果响应嗜伊红粒细胞趋化蛋白的浓度移到对照曲线的右侧, 就认为实施例化合物为嗜伊红粒细胞趋化蛋白介导的人嗜伊红粒细胞趋化性的拮抗剂。在有或无化合物存在的条件下测量给出 50%趋化性需要的嗜伊红粒细胞趋化蛋白的浓度计算出化合物对 CCR3 的表观亲和力, 或测定可用来测定一组化合物浓度对预定浓度的嗜伊红粒细胞趋化蛋白的化合物活性。

实施例	在 3nM 嗜伊红粒细胞趋化蛋白时的%抑制(1 μ M 化合物)
10	106
17	103
45	102
46	105
47	104
52	95
53	105
58	104
132	101
186	104
192	103
197	103
206	99
212	103
215	103
227	103

实施例 237

分离的豚鼠气管

(参见例如, Harrison, R.W.S., Carswell, H. & Young, J.M.(1984)European J. Pharmacol., 106, 405-409.)

将雄性白化 Dunkin-Hartley 豚鼠(250g)经颈脱位法处死并取出整个气管。清除粘附的结缔组织后,将气管切成 6 个环形片段,各有 3 根软骨带宽,然后悬浮在 20ml 器官培养液中,所述溶液包含下述成分的 Krebs-Henseleit 溶液(mM): NaCl 117.6, NaH₂PO₄ 0.9, NaHCO₃ 25.0, MgSO₄ 1.2, KCl 5.4, CaCl₂ 2.6 和葡萄糖 11.1。将缓冲液保持在 37°C 并通入 5% CO₂ 的氧气。将消炎痛 (2.8μM)加入到 Krebs 溶液中以防止由于环-加氧酶产物的合成导致的平滑肌紧张性的发展。将气管环悬挂在两个平行的钨丝钩之间,一端连接 Ormed 杆等力传感器并且另一端连接在器官培养液固定的支持物。在 2-道 Sekonic 平床制图记录仪上记录等力的变化。

实验方案

在每次实验的开始,对组织施用 1g 的力,用 60 分钟平衡时间进行恢复直到剩余的紧张性达到稳定。随后,在各组织中以 0.5 log₁₀ 单位增量建立累积的组胺浓度效果(E/[A])曲线。然后清洗组织并且约 30 分钟后,加入受试化合物或溶媒(20% DMSO)。孵育 60 分钟后进行组胺的第二个 E/[A]曲线。

浓度响应记录为第一曲线最大值的百分比。

数据分析

分析实验 E/[A]曲线数据以评价有和无受试化合物存在下的组胺活性(p[A₅₀]值)。随后用下述等式计算出受试化合物的亲和力(pA₂)值:

$$\log(r-1)=\log[B]+pA_2$$

其中 r=测试化合物存在下的[A]₅₀/无拮抗剂下的[A]₅₀,并且[B]为受试化合物的浓度。发现实施例化合物为 H1 拮抗剂。

实施例 238

本发明化合物的组胺 H1 受体结合活性通过下述方法进行评价:室温下在测定缓冲液(50mM Tris pH 7.4 包含 2mM MgCl₂, 250mM 蔗糖和 100mM NaCl)中,测定 1 小时期间 1nM [3H]-新安替根(Amersham, Bucks, 产品代号

TRK 608, 具体活性 30Ci/mmol)对从表达人 H1 受体的重组 CHO-K1 细胞 (Euroscreen SA, Brussels, Belgium, 产品代号 ES-390-M)制备得到的 2 μ g 膜的竞争性置换。

实施例	H1 pKi / [1328_S]
10	8.4
17	8.1
45	7.7
46	8.2
47	8.1
52	8.4
53	8.1
58	7.2
132	6.6
186	7.9
192	8.7
197	6.8
206	6.6
212	7.8
215	7.3
227	7.6