

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680032211.7

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 3 日

[11] 公开号 CN 101258145A

[22] 申请日 2006.7.5

[21] 申请号 200680032211.7

[30] 优先权

[32] 2005.7.5 [33] US [31] 60/696,662

[86] 国际申请 PCT/US2006/026166 2006.7.5

[87] 国际公布 WO2007/005951 英 2007.1.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.3

[71] 申请人 阿里克斯治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 P·德鲁兹加拉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 韦欣华

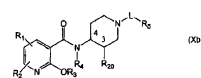
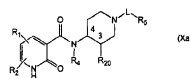
权利要求书 29 页 说明书 111 页

[54] 发明名称

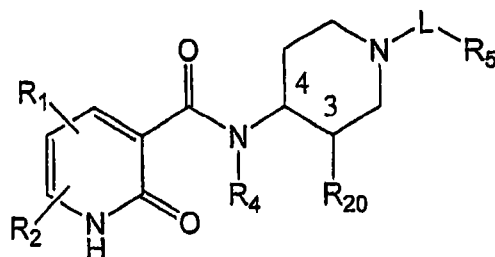
立体异构吡啶基和吡啶酮基化合物以及治疗
胃肠和中枢神经系统疾病的方法

[57] 摘要

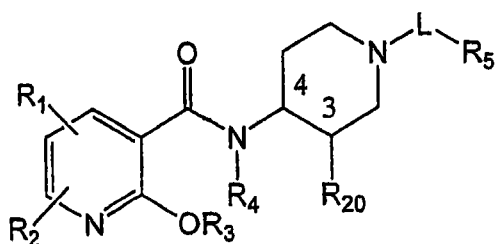
本发明提供了用于安全和有效治疗各种胃肠疾病(包括但不限于胃轻瘫、胃食管反流和相关病症)的式(Xa)和(Xb)的立体异构的化合物(其中各变量如本文所定义)和组合物。本发明化合物还用于治疗涉及中枢神经系统的各种病症。



1. 一种具有下式结构的化合物及其药学上可接受的盐:



式 Xa



式 Xb

其中

在 3 位和 4 位上的键互为顺式;

L 为-(C₁-C₆ 烷基)-、-(C₁-C₆ 烷基)-C(O)-或-C(O)-(C₁-C₆ 烷基)-, 其中各烷基任选被 1 或 2 个独立为卤素、C₁-C₄ 烷氧基或 OH 的基团取代, 且其中 L 的烷基部分中的一个碳原子可被-N(R₉)-代替; 或

L 为-(C₁-C₄ 烷基)-NR₉-(C₁-C₄ 烷基)-、-(C₁-C₄ 烷基)-C(O)NR₉-、-(C₁-C₄ 烷基)-、-(C₁-C₄ 烷基)-NR₉C(O)-或-C(O)NR₉-(C₁-C₄ 烷基)-;

R₁ 为卤素;

R₂ 为氨基、NH(C₁-C₄ 烷基)或 N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基);

R₃ 为 H 或 C₁-C₄ 烷基;

R₄ 为 H 或甲基; 和

R₅ 为-O-C₁-C₆-烷基、-O-C₃-C₈ 环烷基、-O-杂环烷基、杂环烷基、芳基、-O-芳基、-N(R₉)-(C₀-C₆ 烷基)-C(O)-芳基、-N(R₉)-C₀-C₆ 烷基-芳基、-O-杂芳基、-N(R₉)-C₁-C₆(O)-杂芳基或-N(R₉)-C₀-C₆ 烷基-杂芳

基, 其中各环状基团未被取代或在一个或多个可取代的位置被以下基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、羟基、羟基- C_1-C_4 -烷基、氨基、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R_{11}$ 、 $-O-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R_{11}$ 、甲基磺酰基、 C_0-C_6 -磺酰胺、 NO_2 、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$;
其中

R_9 每次出现时独立为 H 或 C_1-C_4 烷基;

R_{10} 每次出现时独立为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或任选被 C_1-C_4 烷基取代的哌啶基;

R_{11} 为 C_1-C_6 烷基或 OH; 或

R_{11} 为任选被 1 或 2 个独立为以下的基团取代的 C_1-C_6 烷氧基:
 C_1-C_4 烷氧基、氨基、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)N(R_9)$ -杂环烷基、 $-O$ -杂环烷基、 $-C_1-C_6(O)N(R_9)$ -杂芳基或杂芳基, 其中

所述杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立为以下的基团取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 $-CO_2H$ 、 CF_3 或 OCF_3 ,

所述杂芳基任选被 1、2 或 3 个独立为以下的基团取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 $-CO_2H$ 、 CF_3 或 OCF_3 ; 或

R_{11} 为 $-O$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立为以下的基团取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 $-CO_2H$ 、 CF_3 或 OCF_3 ; 和

R_{20} 为 $-H$ 、 C_1-C_6 烷氧基(优选 C_1-C_4 烷氧基, 更优选甲氧基)或 OH。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 为氯。

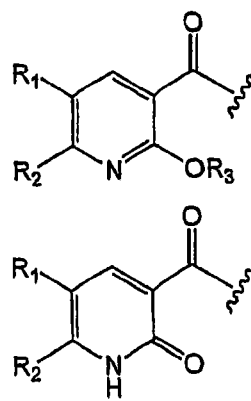
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_2 为氨基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_3 为甲基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_4 为 H。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中

R_1 为氯; R_2 为氨基; R_3 为甲基; R_4 为 H, 且 R_1 和 R_2 在吡啶环或吡啶酮环上具有以下定位:



7. 权利要求 6 的化合物, 其中 L 为 $-(C_3-C_5 \text{ 烷基})-$, 其中一个碳原子可被 $-N(R_9)-$ 或 $-(C_2-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-$ 代替。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中

R_5 为 $-O-$ 杂环烷基, 其中所述杂环烷基选自氮杂二环-辛基、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基、哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基, 其中所述氮杂二环-辛基、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代, 其中所述哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基未被取代或在 1 或 2 个位置被独立为以下的基团取代: C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤素、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、氨基、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R_{11}$ 或 NO_2 , 其中

R_{11} 为任选被 1 或 2 个独立为以下的基团取代的 C_1-C_6 烷氧基: C_1-C_4 烷氧基、氨基、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)N(R_9)$ -杂环烷基或杂环烷基, 其中所述杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 其中所述杂环烷基任选被 1、

2 或 3 个独立为以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羧基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃ 或 OCF₃。

9. 权利要求 7 的化合物，其中

R₅ 为选自 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基和 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基的杂环烷基，其中 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基中的氮任选被甲基或乙基取代。

10. 权利要求 7 的化合物，其中

R₅ 为-N(R₉)-C₀-C₄烷基-芳基或-N(R₉)-C(O)-芳基，其中所述芳基未被取代或在一个或多个可取代的位置被以下基团取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、羟基、羧基烷基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R₁₁ 或 NO₂。

11. 权利要求 10 的化合物，其中

所述芳基为被-(C₀-C₆烷基)-C(O)R₁₁ 取代且任选被 1 或 2 个独立选自以下的基团取代的苯基：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、CF₃、OCF₃、羟基、羧基烷基、氨基、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)或 NO₂，和

R₁₁ 为任选被 1 或 2 个独立为以下的基团取代的 C₁-C₆烷氧基：C₁-C₄烷氧基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)N(R₉)-杂环烷基或杂环烷基，其中所述杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立为以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羧基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃ 或 OCF₃。

12. 权利要求 11 的化合物，其中基团-(C₀-C₆烷基)-C(O)R₁₁ 与苯环的 4 位相连。

13. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物为：

- 1) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸；

- 2) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸;
- 3) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸;
- 4) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸;
- 5) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 6) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 7) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 8) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 9) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;
- 10) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;
- 11) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;
- 12) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;
- 13) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;
- 14) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;
- 15) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;

- 16) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯;
- 17) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 18) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 19) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 20) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 21) 6-((3S,4R)-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯);
- 22) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯);
- 23) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯);
- 24) 6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯);
- 25) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 26) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 27) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 28) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 29) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯;

- 30) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯;
- 31) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯;
- 32) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯;
- 33) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯;
- 34) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯;
- 35) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯;
- 36) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯;
- 37) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯;
- 38) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯;
- 39) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯;
- 40) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯;
- 41) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 42) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 43) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-甲氧基乙酯);

- 44) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 45) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;
- 46) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;
- 47) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;
- 48) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;
- 49) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 50) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 51) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 52) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 53) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯;
- 54) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯;
- 55) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯;
- 56) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯;
- 57) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;

- 58) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;
- 59) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;
- 60) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;
- 61) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-3-基酯);
- 62) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-3-基酯);
- 63) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-3-基酯);
- 64) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-3-基酯);
- 65) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 66) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 67) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 68) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 69) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯);
- 70) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯);
- 71) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶

- 1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯);
- 72) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯);
- 73) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 74) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 75) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 76) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸;
- 77) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯);
- 78) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯);
- 79) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯);
- 80) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯);
- 81) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;
- 82) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;
- 83) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;

- 84) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;
- 85) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯;
- 86) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯;
- 87) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯;
- 88) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯;
- 89) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯;
- 90) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯;
- 91) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯;
- 92) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯;
- 93) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 94) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 95) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 96) 1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 97) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸;

- 98) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸;
- 99) 4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸;
- 100) 4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸;
- 101) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 102) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 103) 4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 104) 4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 105) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 106) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 107) 4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 108) 4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯;
- 109) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯;
- 110) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯;
- 111) 4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯;

- 112) 4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯;
- 113) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐;
- 114) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐;
- 115) 4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐;
- 116) 4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐;
- 117) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 118) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 119) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 120) 4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯;
- 121) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;
- 122) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 123) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 124) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸;

- 125) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(3-羟基丙酯);
- 126) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(哌啶-4-基酯);
- 127) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸;
- 128) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(哌啶-4-基酯);
- 129) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸;
- 130) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸乙酯;
- 131) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 132) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(3-羟基丙酯);
- 133) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(奎宁环-3-基酯);
- 134) 6-氨基-5-氯-N-((3S,4R)-1-(2-(4-羟基苯基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-甲氧基烟酰胺;
- 135) 乙酸 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯酯;
- 136) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸;
- 137) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 138) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;

- 139) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 140) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-羟基乙酯);
- 141) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氨基-2-氧代乙酯);
- 142) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯;
- 143) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;
- 144) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 145) 4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 146) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸;
- 147) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(3-羟基丙酯);
- 148) 4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(哌啶-4-基酯);
- 149) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸;
- 150) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(哌啶-4-基酯);
- 151) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基

- 基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸;
- 152) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸乙酯;
- 153) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 154) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(3-羟基丙酯);
- 155) 2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(奎宁环-3-基酯);
- 156) 6-氨基-5-氯-N-((3S,4R)-1-(2-(4-羟基苯基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;
- 157) 乙酸 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯酯;
- 158) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸;
- 159) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯);
- 160) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯;
- 161) 4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯);
- 162) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-羟基乙酯);
- 163) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氨基-2-氧代乙酯);
- 164) 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯。

14. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为:

- 1) 3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸苄酯;
- 2) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸异丙酯;
- 3) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸 4-(甲磺酰基)苄酯;
- 4) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯;
- 5) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸环己酯;
- 6) 3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸新戊酯;
- 7) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(4-甲氧基苄酯);
- 8) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(吡啶-4-基)甲酯;
- 9) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸;
- 10) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟苄酯);
- 11) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸苄酯;
- 12) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲基苄酯);
- 13) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基苄酯);

- 14) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氯苄酯);
- 15) 2-((3R,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲氧基苄酯);
- 16) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-4-基酯);
- 17) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基乙酯);
- 18) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-羟基乙酯);
- 19) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氯苄酯);
- 20) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 4-(三氟甲基)苄酯;
- 21) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲基苄酯);
- 22) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氯苄酯);
- 23) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(三氟甲基)苄酯;
- 24) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-吗啉代乙酯);
- 25) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯;
- 26) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟苄酯);
- 27) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟苄酯);

- 28) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲氧基苄酯);
- 29) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(甲磺酰基)乙酯;
- 30) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸异丙酯;
- 31) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸乙酯;
- 32) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(吡啶-2-基)乙酯;
- 33) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-2-基甲酯);
- 34) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-3-基甲酯);
- 35) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-3-基甲酯);
- 36) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸环己酯;
- 37) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(1-甲氧基丙-2-基酯);
- 38) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3,4-三甲氧基苄酯);
- 39) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3-二甲氧基苄酯);
- 40) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 1-(4-氟苯基)乙酯;
- 41) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 3-(4-氟苯氧基)丙酯;

- 42) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟-4-甲基苄酯);
- 43) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟-3-甲基苄酯);
- 44) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟-6-甲基苄酯);
- 45) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-4-基酯);
- 46) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯;
- 47) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酯;
- 48) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸新戊酯;
- 49) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(哌嗪-2-基)乙酯;
- 50) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-4-基甲酯);
- 51) (R)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸;
- 52) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(R)-甲酯;
- 53) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸 4-(甲磺酰基)苄酯;
- 54) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(4-氟苄酯);
- 55) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-4-(甲磺酰基)苄酯;

- 56) (S)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸;
- 57) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-甲酯;
- 58) 4-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丁酸;
- 59) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(4-氟苄酯);
- 60) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(2-甲氧基乙酯);
- 61) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸新戊酯;
- 62) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(吡啶-2-基甲酯);
- 63) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯盐酸盐;
- 64) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(二甲基氨基)乙酯;
- 65) 6-[(3S,4R)-4-{[(6-氨基-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸(1-金刚烷基甲酯);
- 66) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸环己酯;
- 67) 6-[(3S,4R)-4-{[(6-氨基-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸(2-金刚烷基酯);
- 68) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸双环[2.2.1]庚-2-基酯;
- 69) 2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸;

- 70) 2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸甲酯;
- 71) 2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯;
- 72) 2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯;
- 73) 2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸(哌啶-4-基酯)盐酸盐;
- 74) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;
- 75) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯;
- 76) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯;
- 77) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 78) 6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(2-羟基乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-甲氧基烟酰胺;
- 79) 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-((3R,4S)-3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺;
- 80) 6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-甲氧基烟酰胺;
- 81) 3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸苄酯;
- 82) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸异丙酯;
- 83) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸 4-(甲磺酰基)苄酯;
- 84) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-

- 甲氧基哌啶-1-基)丙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯;
- 85) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸环己酯;
- 86) 3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸新戊酯;
- 87) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(4-甲氧基苄酯);
- 88) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(吡啶-4-基甲酯);
- 89) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸;
- 90) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟苄酯);
- 91) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸苄酯;
- 92) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲基苄酯);
- 93) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基苄酯);
- 94) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氯苄酯);
- 95) 2-((3R,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲氧基苄酯);
- 96) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-4-基酯);
- 97) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基乙酯);
- 98) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-

- 甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-羟基乙酯);
- 99) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氯苄酯);
- 100) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 4-(三氟甲基)苄酯;
- 101) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲基苄酯);
- 102) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氯苄酯);
- 103) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(三氟甲基)苄酯;
- 104) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-吗啉代乙酯);
- 105) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯;
- 106) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟苄酯);
- 107) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟苄酯);
- 108) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲氧基苄酯);
- 109) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(甲磺酰基)乙酯;
- 110) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸异丙酯;
- 111) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸乙酯;
- 112) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-

- 甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(吡啶-2-基)乙酯;
- 113) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-2-基甲酯);
- 114) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-3-基甲酯);
- 115) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-3-基甲酯);
- 116) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸环己酯;
- 117) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(1-甲氧基丙-2-基酯);
- 118) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3,4-三甲氧基苄酯);
- 119) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3-二甲氧基苄酯);
- 120) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 1-(4-氟苯基)乙酯;
- 121) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 3-(4-氟苯氧基)丙酯;
- 122) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟-4-甲基苄酯);
- 123) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟-3-甲基苄酯);
- 124) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟-6-甲基苄酯);
- 125) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-4-基酯);
- 126) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-

- 甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯;
- 127) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酯;
- 128) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸新戊酯;
- 129) 2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(哌嗪-2-基)乙酯;
- 130) 2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-4-基甲酯);
- 131) (R)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸;
- 132) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(R)-甲酯;
- 133) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸 4-(甲磺酰基)苄酯;
- 134) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(4-氟苄酯);
- 135) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-4-(甲磺酰基)苄酯;
- 136) (S)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸;
- 137) 3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-甲酯;
- 138) 4-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丁酸;
- 139) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(4-氟苄酯);
- 140) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-

- 甲氧基哌啶-1-基)己酸(2-甲氧基乙酯);
- 141) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸新戊酯;
- 142) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(吡啶-2-基甲酯);
- 143) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯盐酸盐;
- 144) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(二甲基氨基)乙酯;
- 145) 6-[(3S,4R)-4-[(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸(1-金刚烷基甲酯);
- 146) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸环己酯;
- 147) 6-[(3S,4R)-4-[(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸(2-金刚烷基酯);
- 148) 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸双环[2.2.1]庚-2-基酯;
- 149) 2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸;
- 150) 2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸甲酯;
- 151) 2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯;
- 152) 2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯;
- 153) 2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸(哌啶-4-基酯)盐酸盐;
- 154) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基

- 基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;
- 155) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯;
- 156) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯;
- 157) 1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯);
- 158) 6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(2-羟基乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;
- 159) 6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;
- 160) 6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。

15. 权利要求1的化合物,所述化合物为6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯或6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯。

16. 权利要求1的化合物,所述化合物为6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯或6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯的盐。

17. 一种组合物,所述组合物包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体、溶剂、辅料或赋形剂。

18. 一种治疗呕吐、消化不良、胃轻瘫、便秘、假性肠梗阻、食管反流或术后肠梗阻的方法,所述方法包括给予需要这种治疗的患者权利要求1的化合物或其盐。

19. 权利要求17的方法,其中静脉内给予所述化合物或其盐。

20. 一种组合物, 所述组合物包含以下物质中的至少一种和至少一种药学上可接受的载体、溶剂、辅料或赋形剂: 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯、6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯、6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯·二盐酸盐和6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯·二盐酸盐。

21. 一种治疗呕吐、消化不良、胃轻瘫、便秘、假性肠梗阻、胃食管反流或术后肠梗阻的方法, 所述方法包括给予需要这种治疗的患者权利要求 14 的化合物或其盐。

立体异构吡啶基和吡啶酮基化合物以及 治疗胃肠和中枢神经系统疾病的方法

发明背景

西沙必利为一类已知为苯甲酰胺衍生物的化合物,其母体化合物为甲氧氯普胺。美国专利 4,962,115 和 5,057,525(Van Daele 等,该专利通过全文引用结合到本文中来)公开了西沙必利的 N-(3-羟基-4-吡啶基)苯甲酰胺。Van Daele 公开了这些化合物、其药学上可接受的酸式加成盐及其立体化学异构形式刺激胃肠系统动力。

作为一类药物,这些苯甲酰胺衍生物具有一些突出的药理作用。苯甲酰胺衍生物突出的药理活性是由于其对神经递质血清素调节的神经元系统的影响。许多年来,血清素的作用以及苯甲酰胺衍生物的药理学广泛在各种病症加以讨论。因此,研究集中于血清素的产生和存储部位以及血清素受体在人体中的位置,以便确定这些部位和各种疾病状态或病症的关系。

关于这一点,发现血清素产生和存储的主要部位为胃肠粘膜的肠嗜铬细胞。还发现例如在腹泻时通过刺激肠平滑肌、加速肠运输和减少吸收时间,血清素还对肠动力有强有力的刺激作用。该刺激作用还伴随着恶心和呕吐。

由于调节胃肠道中的血清素神经元系统,许多苯甲酰胺衍生物为有效的止吐药,通常用于控制在癌症化疗或放疗法过程中的呕吐,特别是当使用高 emetogenic 化合物(例如顺铂)时。该作用几乎当然是由于该化合物能阻断特定作用部位(所谓的 5HT₃-受体,在科学文献中通常称为血清素 M-受体)的血清素(5HT)作用所产生。由于从胃肠道中被损坏的肠嗜铬细胞释放血清素,化疗和放法可引起恶恶心和呕吐。释放的神经递质血清素刺激传入迷走神经纤维(因此引发呕吐反射)和

大脑的 postrema 区的化学受体触发区中的血清素受体。仍未解决苯甲酰胺衍生物的该作用的解剖学部位以及该作用是中枢(中枢神经系统)还是周围神经系统或其组合(Barnes 等, J. Pharm. Pharmacol. 40: 586-588, 1988)。由于能调节血清素对 5HT₃ 受体的活性, 因此与其他苯甲酰胺衍生物一样, 西沙必利可视为有效的止吐药。

苯甲酰胺衍生物的第二个突出的作用为增加从食管到近身体中心端小肠的胃肠平滑肌的活性, 因此加速食管和小肠输送以及促进胃排空和提高下食管括约肌紧张性(Decktor 等, Eur. J. Pharmacol. 147: 313-316, 1988)。虽然苯甲酰胺衍生物本身不是胆碱能受体激动剂, 但可通过毒蕈碱受体阻断剂(例如阿托品或影响钠通道的河豚毒素型神经元传导抑制剂)阻断上述平滑肌作用。类似的阻断活性报道了血清素在小肠中的收缩作用。普遍认为苯甲酰胺衍生物主要的平滑肌作用是由于对位于肠壁的肠肌间神经丛中的中间神经元上的称为 5HT₄ 受体的一类新型血清素受体的激动作用。激活这些受体随后增强从位于平滑肌纤维周围的副交感神经末端释放乙酰胆碱, 正是乙酰胆碱与平滑肌膜上的其受体的接合实际触发了肌肉收缩。

对各种 5HT 受体(包括 5HT₄ 受体)的讨论可例如参见美国专利 6,331,401 和 6,632,827, 该专利通过全文引用结合到本文中来。

西沙必利主要用于治疗胃食管反流疾病(GERD)。该疾病的特征在于胃内容物反流至食管。在胃食管反流疾病的发病机理中, 最重要的因素之一为由于下食管括约肌衰竭引起压力阻挡降低。可由于静息压(basal pressure)低、括约肌松弛或无补偿增加胃内压力, 引起下食管括约肌衰竭。该疾病的其他病理因素为延时胃排空、由于蠕动削弱引起的食管清除不足和可损害食管粘膜的反流物质的腐蚀特性。认为西沙必利通过增加下食管括约肌压力和增强蠕动收缩加强抗反流阻挡和改进食管清除率。

由于西沙必利作为促运动药的活性, 其还可用于治疗消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻和假性肠梗阻。消化不良症的特征在于主

要的胃肠功能障碍症状或作为其他疾病(例如阑尾炎、胆囊障碍或营养不良)的并发症引起的消化动力或功能削弱。胃轻瘫为由于胃运动元异常或作为各种疾病(例如糖尿病、渐进性系统硬化、厌食 nervosa 或肌强直营养障碍)的并发症引起的胃瘫痪。便秘病症的特征在于由于各种病症(例如缺乏肠肌肉紧张性或肠强直状态)引起的排便稀少或困难。术后肠梗阻为由于术后破坏肌肉紧张性引起的肠梗阻。假性肠梗阻病症的特征在于便秘、绞痛和呕吐,但没有身体梗阻的迹象。

在治疗人和动物时重点考虑药物毒性。给予药物引起的毒副作用包括各种病症,从低等级的发烧至死亡。只有当治疗方案的益处超过治疗可能带来的风险时才能证明该药物治疗是合理的。医师需要平衡的各因素包括待使用的药物的定性和定量的影响以及如果不对个体提供药物所带来的后果。考虑的其他因素包括患者的身体条件、疾病阶段及其发展史以及伴随药物的任何已知的副作用。

药物消除通常是对药物的代谢活动和随后药物从体内排泄的结果。代谢活动可发生在血管供应内和/或在细胞腔隙或器官内。肝脏为药物代谢的主要部位。代谢过程可分类为合成和非合成反应。在非合成反应中,通过氧化、还原、水解或上述过程的任何组合将药物用化学方法改变。这些方法统称为 I 阶段反应。

在 II 阶段反应(也称为合成反应或缀合)中,母体药物或其中间体代谢产物与内生的底物结合,得到加成或缀合产物。在合成反应中形成的代谢产物通常为更极性和生物非活性的。结果是,这些代谢产物更易通过肾(在尿中)或肝脏(在胆汁中)排泄。合成反应包括葡萄糖醛酸化、氨基酸缀合、乙酰化、磺基缀合和甲基化。

多于 90%剂量的西沙必利通过哌啶氮上的氧化性 N-脱烷基化或通过 4-氟苯氧基或苯甲酰胺环上的芳族羟基化代谢。

发现给予人西沙必利引起严重的副作用,包括 CNS 疾病、收缩压提高、与其他药物相互作用、腹泻和腹部痉挛。此外,还有报道表明静脉内给予西沙必利不经历口服给予西沙必利后出现的其他副作

用(Stacher 等[1987]Digestive Diseases and Sciences(消化疾病与科学)32(11): 1223-1230)。认为这些副作用由出现在细胞色素 P450 解毒系统中的化合物氧化性脱烷基化或芳族羟基化引起的代谢产物引起。西沙必利还进行各种不希望的药物/药物相互作用, 这也是细胞色素 P450 系统代谢的结果。

在 1993 年 7 月至 1999 年 12 月间, 报道西沙必利(PROPULSID, Janssen Pharmaceutica Products, L.P.)伴随至少 341 起严重的心率失常。这些心率失常包括室性心动过速、室颤、尖端扭转性室性心动过速(torsades de pointes)和 QT 延长。已报道有八十(80)例死亡。这些副作用的结果是产品从美国开放的市场召回, 但是, 可通过局限于研究的程序获得该药物。

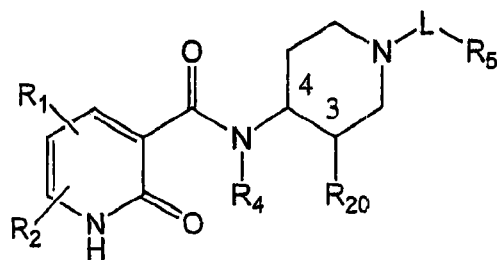
由于对心脏的影响(延长 QTc 间隔、心动过速、尖端扭转性室性心动过速)和由于肝细胞色素 P-450 代谢引起的不利的药物相互作用, 局限了具有胃肠(GI)促运动活性的 5HT₄ 受体激动剂的安全性。缺乏这些倾向的此类 GI 促运动药在一些治疗领域包括 GERD 和胃排空疾病中是非常有价值的。某些西沙必利衍生物见述于美国专利 6,552,046 和 WO 01/093849(通过全文引用结合到本文中), 但是需要具有更有利性能的其他化合物。

现已发现西沙必利的一种酯化的结构和/或官能类似物的某些立体异构体具有独特和特别有利的性能。

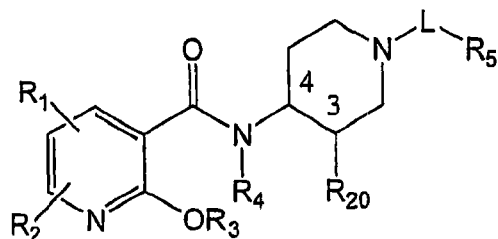
发明概述

本发明提供了用于安全和有效治疗各种胃肠疾病(包括但不限于胃轻瘫、胃食管反流和相关病症)的西沙必利的立体异构、官能和/或结构类似物的式 Xa 和 Xb 的化合物和组合物。本发明化合物还用于治疗涉及中枢神经系统的各种病症。

本发明化合物包括式 Xa 和/或 Xb 的化合物及其药学上可接受的盐:



式 Xa



式 Xb

其中

在 3 位和 4 位上的键互为顺式；

L 为 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ (在一方面, 为 $-(C_3-C_5 \text{ 烷基})-$)、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-$ 或 $-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$, 其中各烷基任选被 1 或 2 个独立为卤素、 C_1-C_4 烷氧基或 OH 的基团取代且其中 L 的烷基部分中的一个碳原子可被 $-N(R_9)-$ 代替; 或

L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9-$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$ 或 $-C(O)NR_9-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$;

R_1 为卤素;

R_2 为氨基、 $NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$;

R_3 为 H、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 OH;

R_4 为 H 或 C_1-C_4 烷基, 且在一个优选的方面为甲基; 和

R_5 为 $-O-C_1-C_6$ -烷基、 $-O-C_3-C_8$ 环烷基、 $-O$ -杂环烷基、杂环烷基、芳基、 $-O$ -芳基、 $-N(R_9)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-$ 芳基、 $-N(R_9)-C_0-C_6$ 烷基-芳基、 $-O$ -杂芳基、 $-N(R_9)-C_1-C_6(O)-$ 杂芳基或 $-N(R_9)-C_0-C_6$ 烷基-杂芳基, 其中各环状基团未被取代或在一个或多个可取代的位置被以下基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤

代烷氧基、羟基、羟基-C₁-C₄-烷基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R₁₁、-O-(C₀-C₆烷基)-C(O)R₁₁、甲基磺酰基、C₀-C₆-磺酰胺、NO₂、-CO₂R₁₀或-(C₁-C₄烷基)-CO₂R₁₀；其中

R₉每次出现时独立为H或C₁-C₄烷基；

R₁₀每次出现时独立为H、任选被一个选自5或6元单环杂环烷基环和OH的基团取代的C₁-C₄烷基、奎宁环基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(O)N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)或任选被C₁-C₄烷基取代的哌啶基；

R₁₁为C₁-C₆烷基或OH；或

R₁₁为NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)或-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)；或

R₁₁为任选被1或2个独立为以下的基团取代的C₁-C₆烷氧基：C₁-C₄烷氧基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、杂环烷基、OH、-(C₀-C₆烷基)-C(O)N(R₉)-杂环烷基、-O-杂环烷基、-C₁-C₆(O)N(R₉)-杂芳基或杂芳基，其中

所述杂环烷基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或OCF₃，

所述杂芳基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或OCF₃；或

R₁₁为杂环烷基或-O-杂环烷基，其中所述杂环烷基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代：卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或OCF₃；和

R₂₀为-H、C₁-C₆烷氧基(优选C₁-C₄烷氧基，更优选甲氧基)或OH。

本发明还包括包含至少一种式Xa和Xb的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂、佐剂、载体或溶剂的组合物。

式Xa和Xb的化合物用于治疗或预防胃食管反流疾病且显著降

低伴随给予西沙必利的副作用。这些副作用包括但不局限于腹泻、腹部痉挛及血压和心率升高。

此外，本发明的化合物和组合物用于治疗呕吐和其他病症，包括但不局限于消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻和假性肠梗阻。附加的益处为在这些治疗方法中还降低伴随给予西沙必利的副作用。

有利的是，本发明化合物为 5HT₄ 受体的配体，因此，可用于治疗由该受体介导的病症。这些受体位于中枢神经系统的多个区域，且这些受体的调节可用于实现 CNS 所需的调节。

有利的是，本发明提供了包含酯部分的立体异构化合物，所述酯部分不削弱这些化合物提供治疗益处的能力，但使得更易被血清和/或胞质酯酶降解，从而避免与西沙必利引起的副作用有关的细胞色素 P450 药物解毒系统并降低这种不利事件的发生率。

本发明还提供了各种治疗方法，所述方法包括对需要治疗胃食管反流疾病、消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻和假性肠梗阻及相关病症的个体给予治疗有效量的式 Xa 和 Xb 的化合物。

有利的是，本发明的治疗化合物在存储时稳定，且与其他药物相比，提供更安全的药物代谢，因此，使用本发明化合物副作用和毒性的发生率较低。

在另一方面，本发明涉及当酯酶作用于本发明的治疗化合物时形成的分解产物(优选代谢分解产物)。如本文所述，这些分解产物可用于监控治疗化合物从患者的清除率。

在再一方面，本发明提供了合成本发明的治疗立体异构化合物以及用于制备所述化合物的中间体的方法。

具体实施方式

在另一方面，本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物，其中

R₅ 为 -O-C₁-C₆-烷基、-O-C₃-C₈ 环烷基、-O-杂环烷基、杂环烷基，其中杂环烷基选自哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氮杂二环-辛基(在某

些实施方案中为氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基、二氢吲哚基、吗啉基、硫代吗啉基、S,S-二氧代硫代吗啉基、咪唑烷基、-O-芳基、-N(R₉)-C(O)-芳基或-N(R₉)-C₀-C₆烷基-芳基,其中各环状基团未被取代或在一个或多个可取代的位置被以下基团取代: C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、羟基、羟基-C₁-C₄烷基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-C(O)R₁₁或NO₂; 其中

R₉每次出现时独立为H或C₁-C₄烷基; 和

R₁₁为C₁-C₆烷基、OH, 或

R₁₁为任选被1或2个独立为以下的基团取代的C₁-C₆烷氧基: C₁-C₄烷氧基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(R₉)-杂环烷基、杂环烷基或杂芳基, 其中

所述杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基)、氮杂二环-壬基和氮杂二环-癸基, 其中所述杂环烷基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或OCF₃,

所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基, 其中所述杂芳基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或OCF₃; 或

R₁₁为-O-杂环烷基, 其中所述杂环烷基选自哌啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吗啉基、氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基和四氢呋喃基, 且其中各杂环烷基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或OCF₃。

在另一方面, 本发明提供了式Xa和Xb的化合物, 其中R₁为氯。

在又一方面,本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物,其中 R_2 为氨基。

在再一方面,本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物,其中 R_3 为甲基。

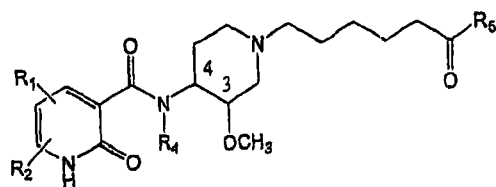
在另一方面,本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物,其中 R_4 为 H 或甲基。

在再一方面,本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物,其中 R_1 为氯; R_2 为氨基; R_3 为甲基; R_4 为 H 或甲基。

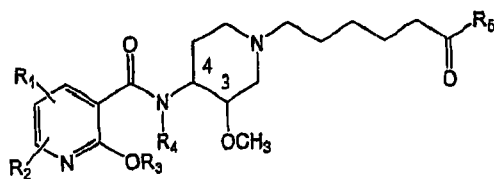
在又一方面,本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物,其中 R_1 为氯; R_2 为氨基; R_3 为甲基; R_4 为 H, L 为 $-(C_4-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-$ 。

在另一方面,本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物,其中将两个或多个前述的方面组合(two or more previouslydescribed aspects are combined)。

在另一方面,本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物,为这样的式 Xa 和 Xb 的化合物,其中 R_{20} 为 OCH_3 , L 为 $-(CH_2)_5-C(O)-$,



式 XIa



式 XIb。

在再又一方面,本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物,其中 R_1 为氯; R_2 为氨基; R_3 为甲基; R_4 为 H 或甲基。

在再一方面,本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物,其中 R_5 为 $-O-$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基选自氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环

-壬基、氮杂二环-癸基，其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代； R_4 为H或甲基。

在又再一方面，本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物，其中 R_5 为-O-杂环烷基，其中所述杂环烷基选自哌啶基、哌嗪基或吡咯烷基，其各自未被取代或在1或2个位置被独立为以下的基团取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基(在一方面为 CF_3)、 C_1 - C_4 卤代烷氧基(在一方面为 OCF_3)、羟基、羟基 C_1 - C_4 烷基、氨基、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-(C_1 - C_6 烷基)-C(O) R_{11} 或 NO_2 ； R_4 为 H 或甲基。

在又一方面，本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物，其中 R_5 为-O-杂环烷基，其中所述杂环烷基选自二氢吡啶基、吗啉基、硫代吗啉基、S,S-二氧代硫代吗啉基和咪唑烷基，其各自未被取代或在1或2个位置被独立为以下的基团取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基(在一方面为 CF_3)、 C_1 - C_4 卤代烷氧基(在一方面为 OCF_3)、羟基、羟基 C_1 - C_4 烷基、氨基、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-(C_0 - C_6 烷基)-C(O) R_{11} 或 NO_2 ； R_4 为 H 或甲基。

在又一方面，本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物，其中 R_5 为-O-苯基、N(R_9)-(C₀-C₆ 烷基)-C(O)-苯基或-N(R_9)-C₀-C₄ 烷基-苯基，其中苯基被1或2个独立为以下的基团取代： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基(在一方面为 CF_3)、 C_1 - C_4 卤代烷氧基(在一方面为 OCF_3)、羟基、羟基 C_1 - C_4 烷基、氨基、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-(C₀-C₆ 烷基)-C(O) R_{11} 或 NO_2 ； R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基。

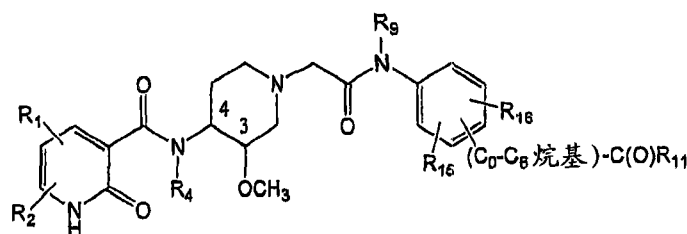
在另一方面，本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物，其中 R_4 为 H。

在又一方面，本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物，其中 R_{11} 为任选被1或2个独立为以下的基团取代的 C_1 - C_6 烷氧基： C_1 - C_4 烷氧基、氨基、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、-(C₀-C₆ 烷

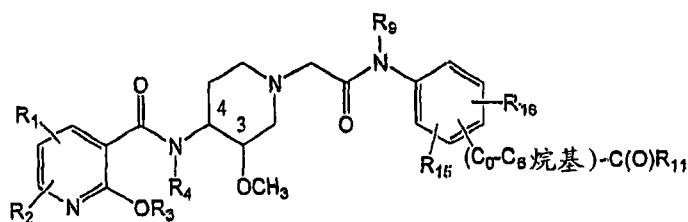
基)-C(O)N(R₉)-杂环烷基或杂环烷基, 其中所述杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 其中所述杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立为以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃ 或 OCF₃。

在另一方面, 本发明提供了式 XIa 和 XIb 的化合物, 其中将两个或多个前述的方面组合。

在另一方面, 本发明提供了式 XIIa 和 XIIb 的化合物, 即具有下式结构的式 Xa 和 Xb 的化合物:



式 XIIa



式 XIIb

其中 R₁₅ 为 H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、C₁-C₆卤代烷基(在一方面为 CF₃)、C₁-C₆卤代烷氧基(在一方面为 OCF₃)、羟基、羟基 C₁-C₄烷基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、甲基磺酰基、C₀-C₆-磺酰胺或 NO₂, R₁₆ 为 H 或 -O-(C₀-C₆烷基)-C(O)R₁₁。在另一方面, R₁₅ 为 H。

在又一方面, 本发明提供了式 XIIa 和 XIIb 的化合物, 其中 R₄ 和 R₉ 独立为 H 或甲基, R₁₁ 为 OH。

在又再一方面, 本发明提供了式 XIIa 和 XIIb 的化合物, 其中 R₄ 和 R₉ 独立为 H 或甲基, R₁₁ 为任选被 1 或 2 个独立为以下的基团取代的 C₁-C₆烷氧基: C₁-C₄烷氧基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆

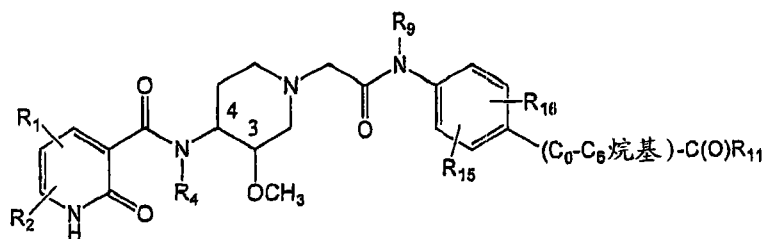
烷基)(C₁-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)N(R₉)-杂环烷基或杂环烷基,其中所述杂环烷基选自氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基(其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代)、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中所述杂环烷基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或 OCF₃, R₄和 R₉独立为 H 或甲基。在另一方面, R₄、R₉和 R₁₁如前定义, R₁₅为 H, R₁为氯, R₂为氨基, R₃为甲基。

在再又一方面,本发明提供了式 XIIa 和 XIIb 的化合物,其中 R₄和 R₉独立为 H 或甲基, R₁₁为任选被1或2个独立为以下的基团取代的 C₁-C₆烷氧基: C₁-C₄烷氧基、氨基、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)或杂芳基,其中所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基,其中所述杂芳基任选被1、2或3个独立为以下的基团取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃或 OCF₃, R₄和 R₉独立为 H 或甲基。在另一方面, R₄、R₉和 R₁₁如前定义, R₁₅为 H, R₁为氯, R₂为氨基, R₃为甲基。

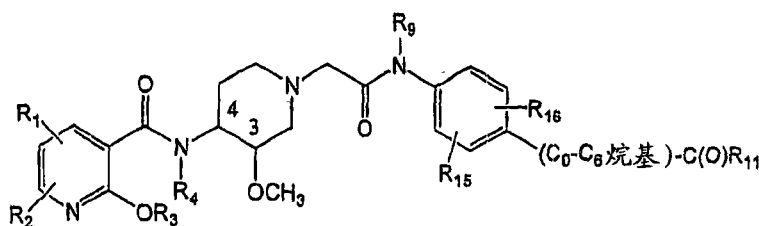
在又一方面,本发明提供了式 XIIa 和 XIIb 的化合物,其中 R₄和 R₉中至少一个为 H。

在另一方面,本发明提供了式 XIIa 和 XIIb 的化合物,其中将两个或多个前述的方面组合。

在另一方面,本发明提供了式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物,即具有下式结构的式 XIIa 和 XIIb 的化合物:



式 XIIIa



式 XIIIb

其中 R_{15} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基(在一方面为 CF_3)、 C_1 - C_6 卤代烷氧基(在一方面为 OCF_3)、羟基、羟基 C_1 - C_4 烷基、氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、甲基磺酰基、 C_0 - C_6 -磺酰胺、 NO_2 , R_{16} 为 H 或 $-O-(C_0$ - C_6 烷基)- $C(O)R_{11}$ 。在另一方面, R_{15} 为 H。

在又一方面, 本发明提供了式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为 OH、 C_1 - C_4 烷氧基(在另一方面为 C_1 - C_3 烷氧基)或 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基-。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

在再一方面, 本发明提供了式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基: 氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基, 其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代; R_4 为 H 或甲基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡啶基或 $-(C_0$ - C_6 烷基)- $C(O)NH$ -吡啶-4-基。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

在再一方面, 本发明提供了式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基: 氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)或 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

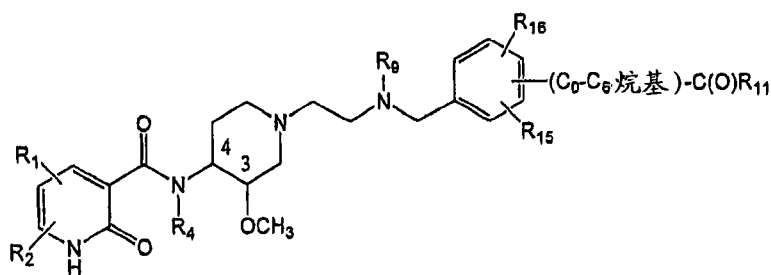
在又一方面, 本发明提供了式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物, 其中 R_4

和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基: 吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡啶基或 $-(C_0$ - C_6 烷基)- $C(O)NH$ -吡啶-4-基。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

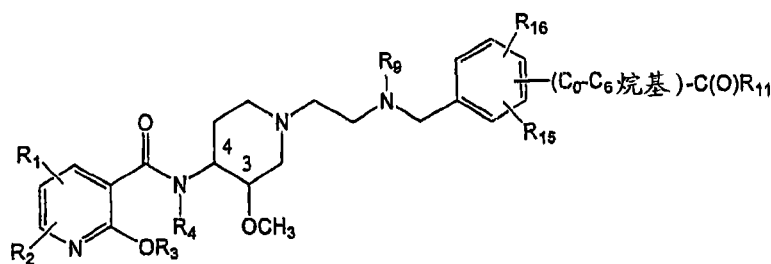
在再一方面, 本发明提供了式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 中至少一个为 H。

在另一方面, 本发明提供了式 XIIIa 和 XIIIb 的化合物, 其中将两个或多个前述的方面组合。

在另一方面, 本发明提供了式 XIVa 和 XIVb 的化合物, 即具有下式结构的式 Xa 和 Xb 的化合物:



式 XIVa



式 XIVb

其中 R_{15} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基(在一方面为 CF_3)、 C_1 - C_6 卤代烷氧基(在一方面为 OCF_3)、羟基、羧基 C_1 - C_4 烷基、氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、甲基磺酰基、 C_0 - C_6 -磺酰胺或 NO_2 , R_{16} 为 H 或 $-O-(C_0$ - C_6 烷基)- $C(O)R_{11}$ 。在另一方面, R_{15} 为 H。

在再一方面, 本发明提供了式 XIVa 和 XIVb 的化合物, 其中 R_4

和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为 OH、 C_1 - C_4 烷氧基(在另一方面为 C_1 - C_3 烷氧基)或 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基-。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。在再一方面, R_4 和 R_9 中至少一个为 H。

在再又一方面, 本发明提供了式 XIVa 和 XIVb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基: 氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)、氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基, 其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代; R_4 为 H 或甲基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡啶基或- $(C_0$ - C_6 烷基)- $C(O)NH$ -吡啶-4-基。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

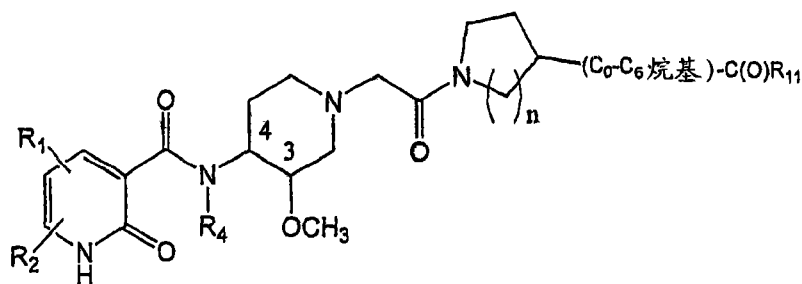
在再一方面, 本发明提供了式 XIVa 和 XIVb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基: 氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)或- $N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

在又一方面, 本发明提供了式 XIVa 和 XIVb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基, R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基: 吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡啶基或- $(C_0$ - C_6 烷基)- $C(O)NH$ -吡啶-4-基。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

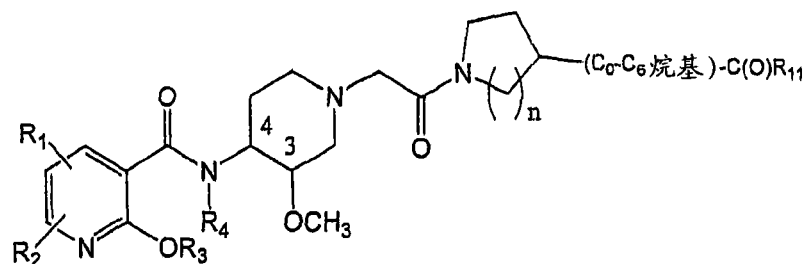
在再一方面, 本发明提供了式 XIVa 和 XIVb 的化合物, 其中 R_4 和 R_9 中至少一个为 H。

在另一方面, 本发明提供了式 XIVa 和 XIVb 的化合物, 其中将两个或多个前述的方面组合。

在另一方面, 本发明提供了式 XVa 和 XVb 的化合物, 即具有下式结构的式 Xa 和 Xb 的化合物:



式 XVa



式 XVb

其中 n 为 1 或 2。

在再一方面，本发明提供了式 XVa 和 XVb 的化合物，其中 R_4 为 H 或甲基， R_{11} 为 OH、 C_1 - C_4 烷氧基(在另一方面为 C_1 - C_3 烷氧基)或 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基-。在另一方面， R_4 和 R_{11} 如前定义， R_1 为氯， R_2 为氨基， R_3 为甲基。在再一方面， R_4 和 R_9 中至少一个为 H。

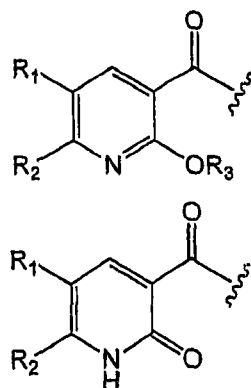
在再又一方面，本发明提供了式 XVa 和 XVb 的化合物，其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基， R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基：氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)、 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)，氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基，其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代； R_4 为 H 或甲基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡啶基或 $-C(O)NH$ -吡啶-4-基。在另一方面， R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义， R_1 为氯， R_2 为氨基， R_3 为甲基。

在再一方面，本发明提供了式 XVa 和 XVb 的化合物，其中 R_4 和 R_9 独立为 H 或甲基， R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基：氨基、 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)或 $-N(C_1$ - C_6 烷基)(C_1 - C_6 烷基)。在另一方面， R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义， R_1 为氯， R_2 为氨基， R_3 为甲基。

在又一方面, 本发明提供了式 XVa 和 XVb 的化合物, 其中 R_4 为 H 或甲基, R_{11} 为被以下基团取代的 C_1 - C_4 烷氧基: 氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基, 其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代; R_4 为 H 或甲基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡啶基或-(C_0 - C_6 烷基)-C(O)NH-吡啶-4-基。在另一方面, R_4 、 R_9 和 R_{11} 如前定义, R_1 为氯, R_2 为氨基, R_3 为甲基。

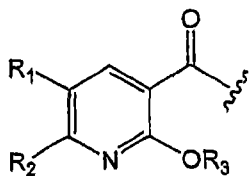
在另一方面, 本发明提供了式 XVa 和 XVb 的化合物, 其中将两个或多个前述的方面组合。

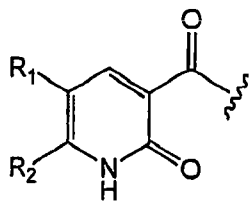
在另一方面, 本发明提供了式 Xa、Xb、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb、XVa 或 XVb 中任一项的化合物, 其中 R_1 和 R_2 如下所示在吡啶环和吡啶酮环上定位:



在另一方面, 本发明提供了式 Xa、Xb、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb、XVa 或 XVb 中任一项的化合物, 其中中心哌啶环的键 3 具有“S”构型, 键 4 具有“R”构型。

在再一方面, 本发明提供了式 Xa、Xb、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb、XVa 或 XVb 中任一项的化合物, 其中 R_1 和 R_2 如下所示在吡啶环和吡啶酮环上定位:

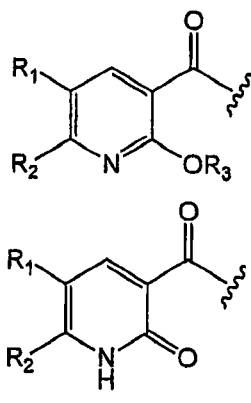




且中心吡啶环的键3具有“S”构型，键4具有“R”构型。

在另一方面，本发明提供了式 Xa、Xb、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb、XVa 或 XVb 中任一项的化合物，其中键3具有“R”构型，键4具有“S”构型。

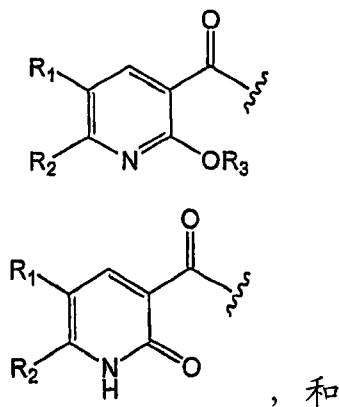
在另一方面，本发明提供了式 Xa、Xb、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb、XVa 或 XVb 中任一项的化合物，其中 R_1 和 R_2 如下所示在吡啶环和吡啶酮环上定位：



且中心吡啶环的键3具有“R”构型，键4具有“S”构型。

在再一方面，本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物，其中：

R_1 为氯； R_2 为氨基； R_3 (对于 Xb)为甲基； R_4 为 H，且 R_1 和 R_2 在吡啶环和吡啶酮环上具有以下定位：

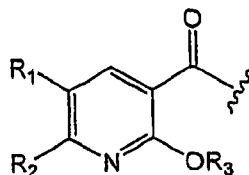


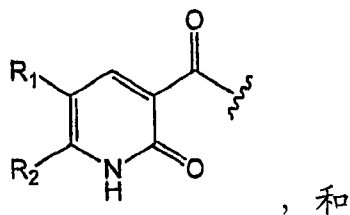
L 为 $-(C_3-C_5 \text{ 烷基})-$ ，其中一个碳原子可被 $-N(R_9)-$ 或 $-(C_2-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-$ 代替。在又一方面， R_1 、 R_2 和 R_3 (对于吡啶基环的 R_3) 如前定义和如前所述在吡啶环和吡啶酮环上定位， R_4 如前定义， R_5 为 $-O-$ 杂环烷基，其中所述杂环烷基选自氮杂二环-辛基 (在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基 (其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代)、哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基，其中哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基未被取代或在 1 或 2 个位置被独立为以下的基团取代： C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤素、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基、羟基、羧基 C_1-C_4 烷基、氨基、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R_{11}$ 或 NO_2 ，其中

R_{11} 为任选被 1 或 2 个独立为以下的基团取代的 C_1-C_6 烷氧基： C_1-C_4 烷氧基、氨基、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)N(R_9)-$ 杂环烷基或杂环烷基，其中所述杂环烷基选自氮杂二环-辛基 (在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基，其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代； R_4 为 H 或甲基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立为以下的基团取代：卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、羧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 $-CO_2H$ 、 CF_3 或 OCF_3 。

在再一方面，本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物，其中：

R_1 为氯； R_2 为氨基； R_3 (对于 Xb) 为甲基； R_4 为 H，且 R_1 、 R_2 和 R_3 在吡啶环和吡啶酮环上具有以下定位：

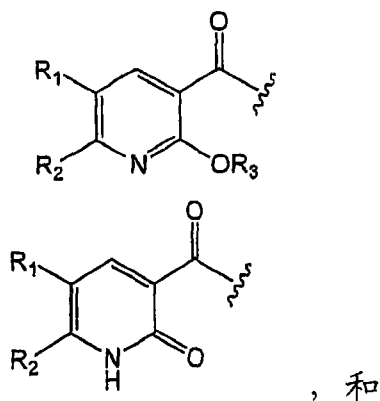




L 为-(C₃-C₅ 烷基)-, 其中一个碳原子可被-N(R₉)-或-(C₂-C₆ 烷基)-C(O)-代替。在又一方面, R₁、R₂ 和 R₃ 如前定义和如前所述在吡啶环和吡啶酮环上定位, R₄ 如前定义, R₅ 为选自以下的杂环烷基: 氮杂二环-辛基(在某些实施方案中为 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基或 8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)、氮杂二环-壬基、氮杂二环-癸基, 其中氮杂的氮任选被甲基或乙基取代。

在又再一方面, 本发明提供了式 Xa 和 Xb 的化合物, 其中

R₁ 为氯; R₂ 为氨基; R₃(对于 Xb)为甲基; R₄ 为 H, 且 R₁、R₂ 和 R₃ 在吡啶环和吡啶酮环上具有以下定位:

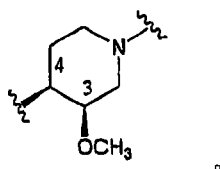


L 为-(C₃-C₅ 烷基)-, 其中一个碳原子可被-N(R₉)-或-(C₂-C₆ 烷基)-C(O)-代替。在又一方面, R₁、R₂ 和 R₃ 如前定义和如前所述在吡啶环和吡啶酮环上定位, R₄ 如前定义, R₅ 为-N(R₉)-C₀-C₄ 烷基-芳基或-N(R₉)-(C₀-C₆ 烷基)-C(O)-芳基, 其中所述芳基未被取代或在一个或多个可取代的位置被以下基团取代: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氨基、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)(C₁-C₆ 烷基)、-(C₀-C₆ 烷基)-C(O)R₁₁ 或 NO₂。在再一方面, 所述芳基为被-(C₀-C₆ 烷基)-C(O)R₁₁ 取代且任选被 1 或 2 个独立选自以下的基团取代的苯基: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、

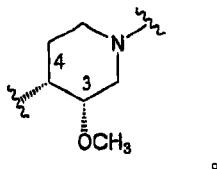
CF₃、OCF₃、羟基、羟烷基、氨基、-NH(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)或 NO₂，其中

R₁₁ 为任选被 1 或 2 个独立为以下的基团取代的 C₁-C₆ 烷氧基：C₁-C₄ 烷氧基、氨基、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)(C₁-C₆ 烷基)、-(C₀-C₆ 烷基)-C(O)N(R₉)-杂环烷基或杂环烷基，其中所述杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其中所述杂环烷基任选被 1、2 或 3 个独立为以下的基团取代：卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羟基、羟基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、-CO₂H、CF₃ 或 OCF₃。在一个优选的方面，基团-(C₀-C₆ 烷基)-C(O)R₁₁ 与苯环的 4 位相连。

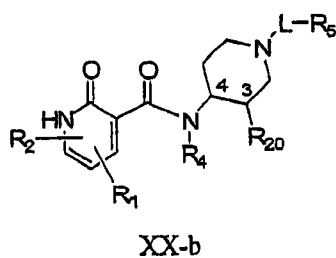
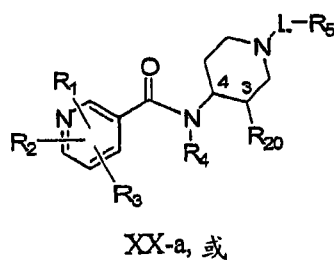
在再一方面，中心哌啶环的键 3 和 4 的定位如下所示：



在一个优选的方面，中心哌啶环的键 3 和 4 的定位如下所示：



本发明化合物包括式 XX-a 或 XX-b 的化合物(即具有下式结构的式 Xa 和/或 Xb 的化合物)或其药学上可接受的盐：



其中

L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$ 或 $-C(O)NR_9-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$;

R_1 为卤素;

R_2 为氨基或单或二 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 氨基;

R_3 为 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $C_1-C_4 \text{ 烷氧基}$ 或 OH ;

R_4 为 H 或 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$;

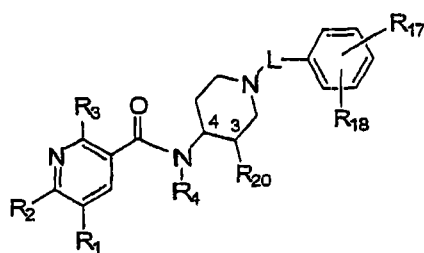
R_5 为各自被 1 或 2 个独立为以下的基团取代的苯基或萘基: $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $C_1-C_4 \text{ 烷氧基}$ 、 OH 、 $-O-C_2-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-O-C_2-C_4 \text{ 烷酰基}$ 、 $-O-C_2-C_4 \text{ 烷氧基}$ 、 OH 、 $-O-C_2-C_4 \text{ 烷酰基}$ 、 OH 、 $-O-C_2-C_4 \text{ 烷氧基}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$;

R_9 为 H 或 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$;

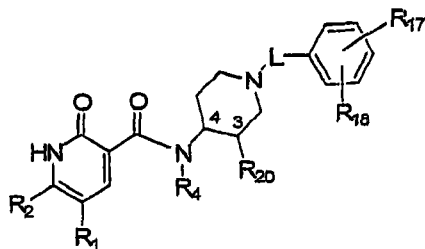
R_{10} 每次出现时独立为 H 、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或任选被 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 取代的哌啶基; 和

R_{20} 为 $C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 或 $C_1-C_4 \text{ 烷氧基}$ 。

在又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 即具有下式结构的式(XX-a)或式(XX-b)的化合物:



式 XX-2a 或



式 XX-2b

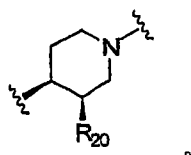
其中

R_{17} 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、OH、 $-O$ - C_2 - C_4 烷酰基、卤素、卤代 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ；和

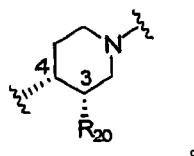
R_{18} 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、OH、 $-O$ - C_2 - C_4 烷酰基、卤素、卤代 C_1 - C_4 烷基(例如 CF_3)、卤代 C_1 - C_4 烷氧基(例如 OCF_3)、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ 。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中在哌啶基环 3 位和 4 位上的键互为顺式。

在再一方面，键 3 和 4 的定位如下所示：



在一个优选的方面，键 3 和 4 的定位如下所示：



在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ ； R_{17} 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或卤素； R_{18} 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、OH 或 $-O$ - C_2 - C_4 烷酰基。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ ； R_{17} 为卤素、卤代 C_1 - C_4 烷基或卤代 C_1 - C_4 烷氧基； R_{18} 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在另一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ ； R_{17} 为 OH 或 $-O$ - C_2 - C_4 烷酰基；

R_{18} 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ ； R_{17} 为 OH 或 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基； R_{18} 为 $O-C_2-C_4$ 烷酰基、卤素、卤代 C_1-C_4 烷基或卤代 C_1-C_4 烷氧基。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ ； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基； R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ； R_{18} 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ ； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基； R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ ； R_{18} 为 C_1-C_4 烷基(例如甲基)、 C_1-C_4 烷氧基(例如甲氧基)或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ ； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基； R_{17} 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ； R_{18} 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中

L 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-$ ；

R_{10} 为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基

团取代的 C_1 - C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1 - C_3 烷基取代的哌啶基；

R_{17} 为 OH、 $-O-C_2-C_4$ 烷基酰基、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ；

和

R_{18} 为 H；和

R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面，优选甲氧基)。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，

其中

L 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-$ ；

R_{10} 为 H、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1 - C_3 烷基取代的哌啶基；

R_{17} 为 OH、 $-O-C_2-C_4$ 烷基酰基、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ；

和

R_{18} 为 H；和

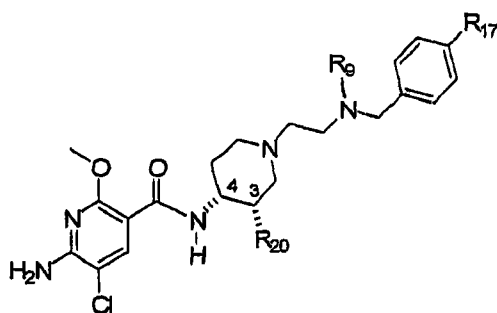
R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面，优选甲氧基)。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，

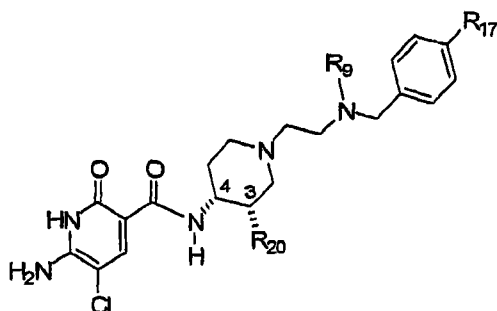
其中 L 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-$ ； R_{10} 为 H； R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ； R_{18} 为 H。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-NR_9-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-$ ； R_{17} 为 OH 或 $-O-C_2-C_4$ 烷基酰基； R_{18} 为 H、甲基、甲氧基、OH、F 或 Cl。

在再一方面，本发明提供了式(XX-3a)或式(XX-3b)的化合物，即具有下式结构的式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物：



XX-3a, 或



XX-3b

在又再一方面，本发明提供了式(XX-3a)或式(XX-3b)的化合物，其中 R_{17} 为 $-\text{CO}_2R_{10}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})-\text{CO}_2R_{10}$ ； R_9 为 H 或甲基； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、奎宁环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选被 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基取代的哌啶基。

在另一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中

L 为 $-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{烷基})-$ ；

R_{10} 为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、奎宁环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选被 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代的哌啶基；

R_{17} 为 OH、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{CO}_2R_{10}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})-\text{CO}_2R_{10}$ ；

R_{18} 为 H；和

R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面，优选甲氧基)。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{烷基})-$ ； R_{17} 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基或卤素； R_{18}

为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、OH 或 -O-C₂-C₄ 烷酰基。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在又再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 -(C₂-C₄ 烷基)-；R₁₇ 为 卤素、卤代 C₁-C₄ 烷基或卤代 C₁-C₄ 烷氧基；R₁₈ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在另一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 -(C₂-C₄ 烷基)-；R₁₇ 为 OH 或 -O-C₂-C₄ 烷酰基；R₁₈ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 -(C₂-C₄ 烷基)-；R₁₇ 为 OH 或 -O-C₂-C₄ 烷酰基；R₁₈ 为 O-C₂-C₄ 烷酰基、卤素、卤代 C₁-C₄ 烷基或卤代 C₁-C₄ 烷氧基。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 -(C₂-C₄ 烷基)-；R₁₀ 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C₁-C₄ 烷基、奎宁环基、-C(O)NH₂ 或任选被 C₁-C₃ 烷基取代的哌啶基；R₁₇ 为 -CO₂R₁₀ 或 -(C₁-C₄ 烷基)-CO₂R₁₀；R₁₈ 为 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在又再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 -(C₂-C₄ 烷基)-；R₁₀ 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C₁-C₄ 烷基、奎宁环基、-C(O)NH₂ 或任选被 C₁-C₃ 烷基取代的哌啶基；R₁₇ 为 -CO₂R₁₀；R₁₈ 为 C₁-C₄ 烷基(例如甲基)、C₁-C₄ 烷氧基(例如甲氧基)或 OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 -(C₂-C₄ 烷基)-；R₁₀ 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C₁-C₄ 烷基、奎宁环基、-C(O)NH₂ 或任选被 C₁-C₃ 烷基取代的哌啶基；R₁₇ 为 -(C₁-C₄ 烷基)-CO₂R₁₀；R₁₈ 为 C₁-C₄ 烷基、

C₁-C₄ 烷氧基或 OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中

L 为-(C₂-C₄ 烷基)-;

R₁₀ 为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 C₁-C₄ 烷基、奎宁环基、-C(O)NH₂ 或任选被 C₁-C₃ 烷基取代的哌啶基;

R₁₇ 为 OH、-O-C₂-C₄ 烷酰基、-CO₂R₁₀ 或-(C₁-C₄ 烷基)-CO₂R₁₀;

和

R₁₈ 为 H; 和

R₂₀ 为甲氧基或乙氧基(在一方面, 优选甲氧基)。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中

L 为-(C₂-C₄ 烷基)-;

R₁₀ 为 H、奎宁环基、-C(O)NH₂ 或任选被 C₁-C₃ 烷基取代的哌啶基;

R₁₇ 为 OH、-O-C₂-C₄ 烷酰基、-CO₂R₁₀ 或-(C₁-C₄ 烷基)-CO₂R₁₀;

和

R₁₈ 为 H; 和

R₂₀ 为甲氧基或乙氧基(在一方面, 优选甲氧基)。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为-(C₂-C₄ 烷基)-; R₁₀ 为 H; R₁₇ 为 -CO₂R₁₀ 或-(C₁-C₄ 烷基)-CO₂R₁₀; R₁₈ 为 H。

在再一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为-(C₂-C₄ 烷基)-; R₁₇ 为 OH 或-O-C₂-C₄ 烷酰基; R₁₈ 为 H、甲基、甲氧基、OH、F 或 Cl。

在另一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中

L 为-(C₁-C₃ 烷基)-C(O)NR₉-;

R₁₀ 为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 C₁-C₄ 烷基、奎宁环基、-C(O)NH₂ 或任选被 C₁-C₃ 烷基取代的哌啶基;

R₁₇ 为 OH、-O-C₂-C₄ 烷酰基、-CO₂R₁₀ 或-(C₁-C₄ 烷基)-CO₂R₁₀;

R₁₈ 为 H; 和

R₂₀ 为甲氧基或乙氧基(在一方面, 优选甲氧基)。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为-(C₁-C₂ 烷基)-C(O)NR₉-; R₁₇ 为 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或卤素; R₁₈ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、OH 或-O-C₂-C₄ 烷酰基。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在又再一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为-(C₁-C₂ 烷基)-C(O)NR₉-; R₁₇ 为卤素、卤代 C₁-C₄ 烷基或卤代 C₁-C₄ 烷氧基; R₁₈ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在另一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为-(C₁-C₂ 烷基)-C(O)NR₉-; R₁₇ 为 OH 或-O-C₂-C₄ 烷酰基; R₁₈ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为-(C₁-C₂ 烷基)-C(O)NR₉-; R₁₇ 为 OH 或-O-C₂-C₄ 烷酰基; R₁₈ 为 O-C₂-C₄ 烷酰基、卤素、卤代 C₁-C₄ 烷基或卤代 C₁-C₄ 烷氧基。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为-(C₁-C₂ 烷基)-C(O)NR₉-; R₁₀ 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C₁-C₄ 烷基、奎宁环基、-C(O)NH₂ 或任选被 C₁-C₃ 烷基取代的哌啶基; R₁₇ 为-CO₂R₁₀ 或-(C₁-C₄ 烷基)-CO₂R₁₀; R₁₈ 为 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 OH。优选 R₁₇ 或 R₁₈ 中的一个在苯

基的 4-位。

在再又一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$ ； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基； R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ ； R_{18} 为 C_1-C_4 烷基(例如甲基)、 C_1-C_4 烷氧基(例如甲氧基)或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$ ； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基； R_{17} 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ； R_{18} 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中

L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$ ；

R_{10} 为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基；

R_{17} 为 OH、 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ；
和

R_{18} 为 H； 和

R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面，优选甲氧基)。

在再又一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中

L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$ ；

R_{10} 为 H、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基；

R_{17} 为 OH、 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$ ；

和

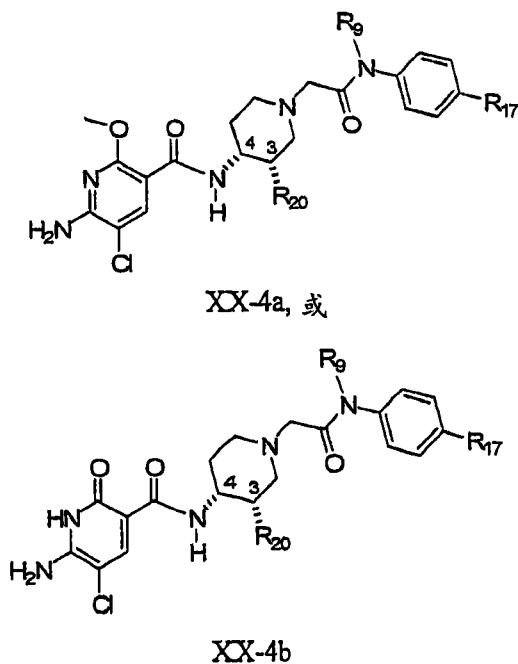
R_{18} 为 H; 和

R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面, 优选甲氧基)。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$; R_{10} 为 H; R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$; R_{18} 为 H。

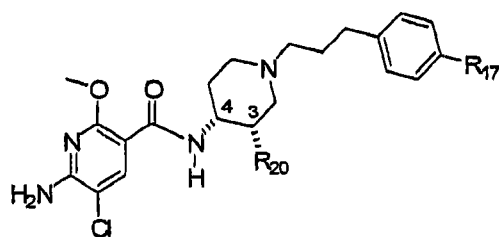
在再一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-C(O)NR_9-$; R_{17} 为 OH 或 $-O-C_2-C_4 \text{ 烷基}$; R_{18} 为 H、甲基、甲氧基、OH、F 或 Cl。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-4a)或式(XX-4b)的化合物, 即具有下式结构的式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物:

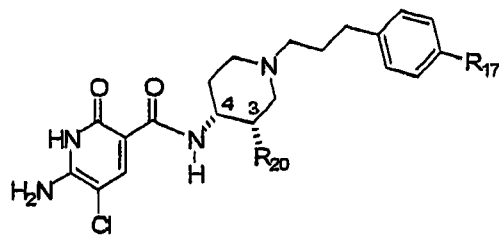


在又再一方面, 本发明提供了式(XX-4a)或式(XX-4b)的化合物, 其中 R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$; R_9 为 H 或甲基; R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_2 烷基取代的哌啶基。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-5a)或式(XX-5b)的化合物, 即具有下式结构的式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物:



XX-5a 或



XX-5b

在又再一方面，本发明提供了式(XX-5a)或式(XX-5b)的化合物，其中 R_{17} 为 $-\text{CO}_2R_{10}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})-\text{CO}_2R_{10}$ ； R_9 为 H 或甲基； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、奎宁环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选被 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基取代的哌啶基。

在另一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中

L 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})-\text{NR}_9\text{C}(\text{O})-$ ；

R_{10} 为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、奎宁环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选被 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代的哌啶基；

R_{17} 为 OH、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷酰基、 $-\text{CO}_2R_{10}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})-\text{CO}_2R_{10}$ ；

R_{18} 为 H；和

R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面，优选甲氧基)。

在再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，其中 L 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})-\text{NR}_9\text{C}(\text{O})-$ ； R_{17} 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基或卤素； R_{18} 为 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、OH 或 $-\text{O}-\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷酰基。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又再一方面，本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物，

其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{17} 为 卤素、卤代 C_1-C_4 烷基或卤代 C_1-C_4 烷氧基; R_{18} 为 H、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在另一方面,本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物,其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{17} 为 OH 或 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基; R_{18} 为 H、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面,本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物,其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{17} 为 OH 或 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基; R_{18} 为 $O-C_2-C_4$ 烷酰基、卤素、卤代 C_1-C_4 烷基或卤代 C_1-C_4 烷氧基。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面,本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物,其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基; R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$; R_{18} 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又再一方面,本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物,其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基; R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$; R_{18} 为 C_1-C_4 烷基(例如甲基)、 C_1-C_4 烷氧基(例如甲氧基)或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在再一方面,本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物,其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基; R_{17} 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$; R_{18} 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 OH。优选 R_{17} 或 R_{18} 中的一个在苯基的 4-位。

在又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中

L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$;

R_{10} 为 H、任选被一个选自 5 或 6 元单环杂环烷基环和 OH 的基团取代的 C_1-C_4 烷基、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基;

R_{17} 为 OH、 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$;

R_{18} 为 H; 和

R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面, 优选甲氧基)。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中

L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$;

R_{10} 为 H、奎宁环基、 $-C(O)NH_2$ 或任选被 C_1-C_3 烷基取代的哌啶基;

R_{17} 为 OH、 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基、 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$;
和

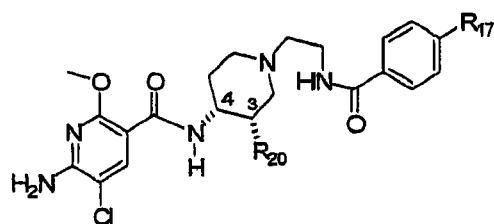
R_{18} 为 H; 和

R_{20} 为甲氧基或乙氧基(在一方面, 优选甲氧基)。

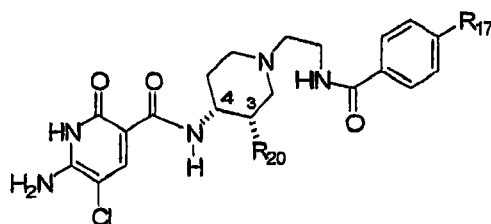
在再又一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{10} 为 H; R_{17} 为 $-CO_2R_{10}$ 或 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R_{10}$; R_{18} 为 H。

在再一方面, 本发明提供了式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物, 其中 L 为 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR_9C(O)-$; R_{17} 为 OH 或 $-O-C_2-C_4$ 烷酰基; R_{18} 为 H、甲基、甲氧基、OH、F 或 Cl。

在再又一方面, 本发明提供了式(XX-6a)或式(XX-6b)的化合物, 即具有下式结构的式(XX-2a)或式(XX-2b)的化合物:



XX-6a, 或



XX-6b

在又再一方面，本发明提供了式(XX-6a)或式(XX-6b)的化合物，其中 R_{17} 为 $-\text{CO}_2R_{10}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})-\text{CO}_2R_{10}$ ； R_9 为 H 或甲基； R_{10} 为 H、任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、奎宁环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选被 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基取代的哌啶基。

在又一方面，本发明提供了式(XX-6a)或式(XX-6b)的化合物，其中 R_{17} 为 $-\text{CO}_2R_{10}$ ， R_{10} 为 H 或任选被一个选自吗啉基、吡咯烷基和 OH 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在再一方面，本发明提供了式(XX-6a)或式(XX-6b)的化合物，其中 R_{17} 为 $-\text{CO}_2R_{10}$ ， R_{10} 为奎宁环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或任选被 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基取代的哌啶基。

在另一方面，本发明提供了式(XX-6a)或式(XX-6b)的化合物，其中 R_{17} 为 $-\text{CO}_2R_{10}$ ， R_{10} 为 H 或被 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基取代的哌啶基。

本发明还提供了治疗呕吐、消化不良、胃轻瘫、便秘、假性肠梗阻、胃食管反流或术后肠梗阻的方法，所述方法包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式 Xa 和 Xb 的化合物或其盐。

本发明提供了与西沙必利相比对血清和/或胞质酯酶降解更敏感的化合物，因此避免伴随细胞色素 P450 代谢的副作用。

有利的是，本发明的治疗化合物在存储时稳定，但在生理环境下

半衰期较短，因此，使用本发明化合物副作用和毒性发生率较低。

本发明的一个优选的方面提供了用于治疗胃食管反流疾病且包含酯基的治疗立体异构化合物，所述化合物对酯酶降解敏感，从而分解所述化合物并促进其从被治疗的个体中有效除去。在一个优选的方面，所述治疗立体异构化合物通过I阶段药物解毒系统代谢。

本发明的其他方面涉及当本发明的治疗化合物在酯酶的作用下产生的分解产物(优选代谢分解产物，即代谢产物，通常为母体酯的酸)。在尿或血浆中存在这些分解产物可用于监测治疗化合物从患者中的清除率。

通过酯酶降解本发明化合物对于药物代谢是特别有利的，这是由于这些酶无所不在地分布，且其活性取决于年龄、性别或疾病状态的程度与氧化性肝脏药物代谢不同。

本发明还提供了治疗各种疾病(例如胃食管反流疾病)的方法，所述方法包括给予需要治疗的个体治疗有效量的至少一种西沙必利的立体异构结构和/或官能类似物。在一个具体的方面，本发明提供了西沙必利的立体异构结构和/或官能类似物和这些酯化的化合物的药物组合物。

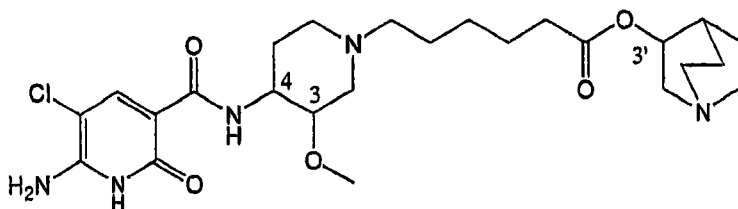
本发明还提供了治疗呕吐和这些其他病症(包括但不限于消化不良、胃轻瘫、便秘和假性肠梗阻)同时显著降低伴随给予西沙必利的副作用的物质和方法。

本发明的一个优选的方面提供了用于治疗胃食管反流、消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻和假性肠梗阻且包含酯基的治疗立体异构化合物，所述化合物在酯酶的作用下分解并促进其从被治疗的个体中有效除去。

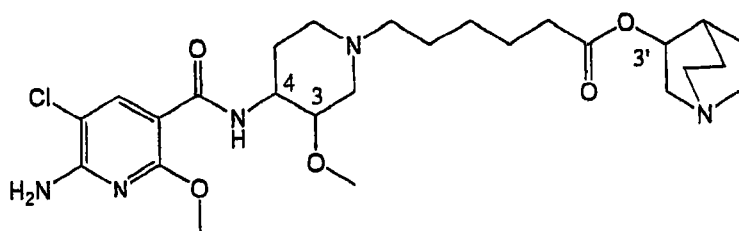
本发明还提供了合成本发明的独特和有利的化合物的方法。更具体地讲，本发明教导了这种立体异构化合物的制备及纯化方法。添加这些酯部分和制备及纯化立体异构体的方法为本领域技术人员公知的，且使用本文提供的指导可容易地进行。

优选的化合物

在一个优选的方面，本发明提供了包含三个手性中心的化合物 I 的已分离的立体异构体。



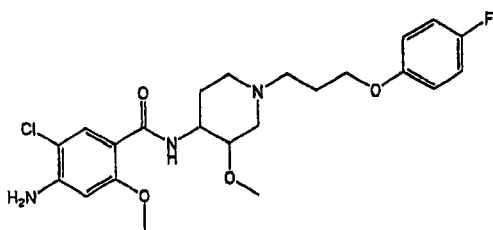
6-(4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸奎宁环-3-基酯 Ia



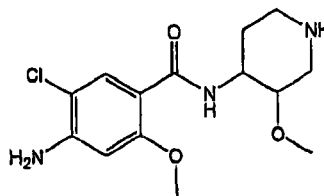
6-(4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸奎宁环-3-基酯 Ib

化合物 Ia 和 Ib

手性中心中的两个存在于西沙必利和 norcisapride 中，且在活性药物中为顺式构型：

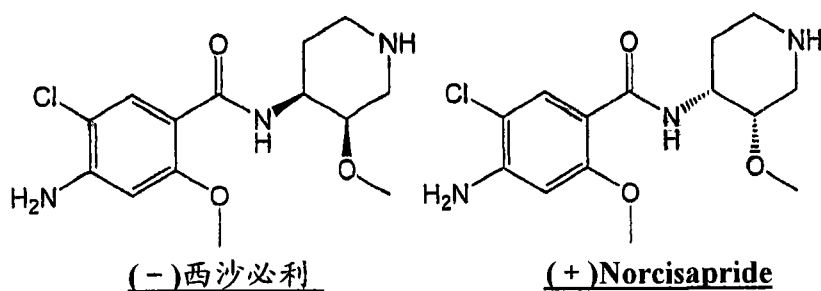


(±)西沙必利

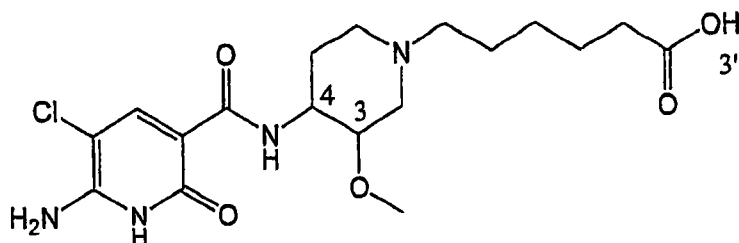


(±)Norcisapride

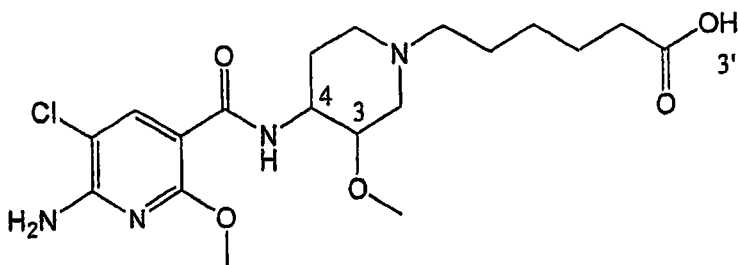
因此，例如药学活性的 norcisapride 为两种顺式对映异构体的外消旋混合物：



在一方面，本发明特别涉及在西沙必利的结构和/或官能类似物的 3-羟奎宁环部分中的第三手性中心的构型。该基团在转化为本文称为±化合物 IIa 和 IIb 的酸性代谢产物时消除：



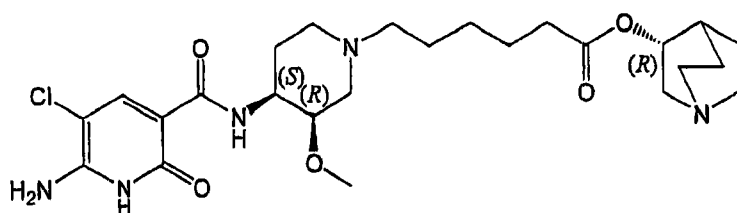
6-(4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 IIa



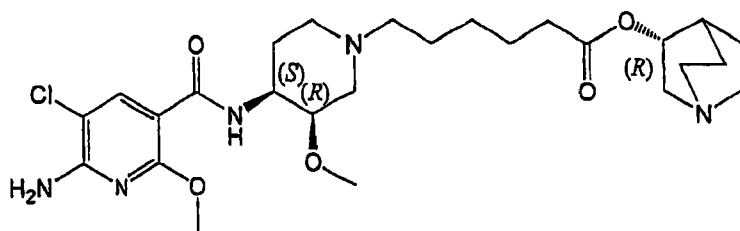
6-(4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 IIb

化合物 IIa 和 IIb

本发明的优选的化合物 Ia 和 Ib 立体异构体通过 R 或 S 3-羟奎宁环与(+)-或(-)-norcisapride 的结构/官能类似物结合制备，其特征在于吡啶基或吡啶酮基部分代替 norcisapride 的苯基部分，得到化合物 IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VIa 和 VIb。

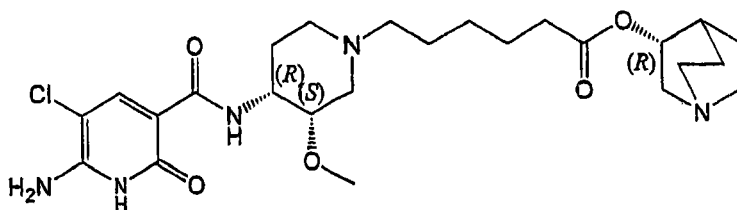


6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯 IIIa

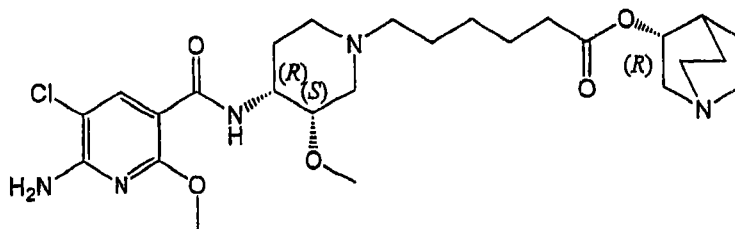


6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯 IIIb

化合物 IIIa 和 IIIb: Ia 和 Ib 的(-)(R)-化合物

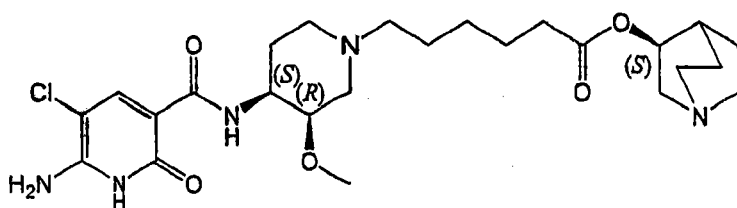


6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯 IVa

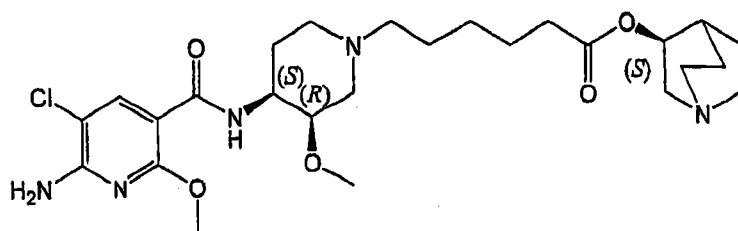


6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯 IVb

化合物 IVa 和 IVb: (+)(R)-化合物

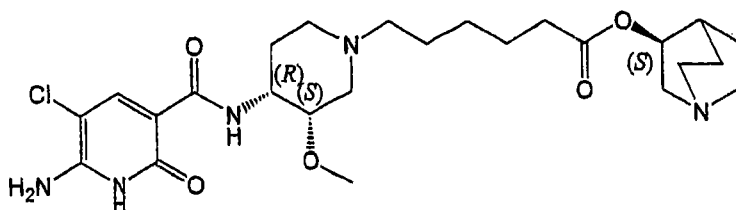


6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯 Va

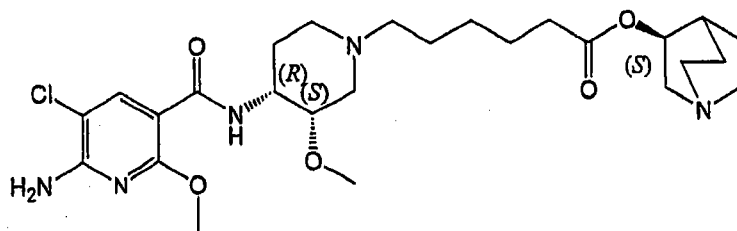


6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯 Vb

化合物 Va 和 Vb: (-)(S)-化合物



6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯 VIa



6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯 VIb

化合物 VIa 和 VIb: (+)(S)-化合物

在一个优选的方面, 本发明涉及立体异构分离的化合物和包含所述化合物的组合物。本发明化合物的分离的立体异构形式基本不含另

一种(即立体异构过量)。换言之,化合物的“R”形式基本不含化合物的“S”形式,因此,为“S”形式立体异构过量。相反,化合物的“S”形式基本不含化合物的“R”形式,因此,为“R”形式立体异构过量。在本发明的一方面,分离的立体异构化合物为至少约 80%立体异构过量。在一个优选的方面,所述化合物为至少约 90%立体异构过量。在一个更优选的方面,所述化合物为至少约 95%立体异构过量。在一个还更优选的方面,所述化合物为至少约 97.5%立体异构过量。在一个最优选的方面,所述化合物为至少约 99%立体异构过量。同样,化合物的“(+)”和 “(-)”形式也是立体异构过量的。

如本文所述,各种立体异构体具有特定的意想不到的性能,可有利地适用于治疗特定的一组情况。因此,例如在奎宁环基酯部分中包含(3'R)-异构体的化合物(即化合物 IIIa、IIIb、IVa 和 IVb)在人血浆中可通过酯酶快速代谢,而包含 3-羟奎宁环的(3'S)-异构体的化合物(即化合物 Va、Vb、VIa 和 VIb)代谢慢得多。

因此,例如当优选作用持续时间短时,例如在急性发作中刺激产生胃动力,例如脉冲给予患有急性胃轻瘫或急性胃食管反流的患者时,可使用化合物 Ia 和 Ib 的(3'R)-异构体。酯酶快速代谢为基本不太活性的代谢产物(即化合物 IIa 或 IIb)的另一个优点是药物-药物相互作用的可能性和毒性非常低。因此,使用这些作用时间较短的(R)-异构体可有利地用作例如用于治疗出了名不能代谢药物的早产新生儿以及由于其 CYP450 系统发育不完全的成人的胃食管反流中的静脉内制剂。在这些新生儿中,通过非 CYP450 系统(例如酯酶)快速代谢的药物更加有利。另一方面,化合物 I 的(3'S)-异构体最好用于相同疾病的慢性病症,例如在缓和状态下糖尿病患者或癌症患者的胃轻瘫或需要 24 小时看护的慢性胃食管反流患者中使用。

除了代谢结果的差异以外,这些单独的异构体对 5-HT₄ 受体还具有不同的结合亲和力,因此活性不同,从而具有不同的治疗用途。

这些考虑因素的结论是:当 3 和 4 位互为顺式时,各化合物(例

如化合物 Ia)为 4 种异构体的混合物, 由 2 对对映异构体组成。第一对对映异构体为(+)(R)-化合物 Ia 和(-)(S)-化合物 Ia(分别为化合物 IVa 和 Va), 第二对对映异构体为(-)(R)-化合物 I 和(+)(S)-化合物 I(分别为化合物 IIIa 和 VIa)。在各对映异构体对中, 各单独的对映异构体具有不同的酯酶的水解速率及其对 5-HT₄ 受体的亲和力性能。这些不同的性能使其具有不可互换的单独有利的治疗用途, 即各异构体的治疗用途是特定的, 且不适用于外消旋混合物。对受体的亲和力差异和代谢速率差异不能预测, 当测试外消旋混合物时也不可能仔细研究这些性能。

定义

本文使用的术语“烷基”包括指定数目碳原子的那些烷基。烷基可为直链或支链的。“烷基”的实例有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异-、仲-和叔-丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基等。如果未指定碳原子数, 则该“烷基”部分具有 1-6 个碳原子。

术语“烷氧基”表示通过氧与母体分子部分相连的所述数目碳原子的烷基。烷氧基的实例有甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

“芳基”是指具有任选稠合或与其他芳族烃环或非芳族烃环相连的单环(例如苯基)的芳族碳环。“芳基”包括其中至少一个环为芳环(例如 1,2,3,4-四氢萘基、萘基)、其中各环任选被以下指定的基团单-、二-或三-取代的多个稠合的环, 以及未稠合的多环(例如联苯或联萘)。本发明优选的芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、茛满基、茛基、二氢萘基、茛基、萘满基或 6,7,8,9-四氢-5H-苯并[a]环庚烯基。更优选苯基、联苯基和萘基。最优选苯基。本文中芳基未被取代或按照规定在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。例如这种芳基可任选被以下基团取代: 例如 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、单(C₁-C₆)

烷基氨基(C₁-C₆)烷基或二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基。

术语“卤代烷氧基”是指被至少一个卤素原子取代且任选还被至少一个另外的卤素原子取代的烷氧基，其中各卤素独立为 F、Cl、Br 或 I。优选的卤素为 F 或 Cl。优选的卤代烷氧基包含 1-6 个碳原子，更优选 1-4 个碳原子，还更优选 1-2 个碳原子。“卤代烷氧基”包括全卤代烷氧基，例如 OCF₃ 或 OCF₂CF₃。

术语“杂芳基”是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的芳环体系。所述杂芳环可为稠合的或与一个或多个杂芳环、芳族或非芳族烃环或杂环烷基环相连。杂芳基的实例有吡啶基、嘧啶基、喹啉基、苯并噻吩基、吲哚基、二氢吲哚基、哒嗪基、吡嗪基、异吲哚基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、吲嗪基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基、苯并[1,4]噁嗪基、三唑基、四唑基、异噻唑基、1,5-二氮杂萘基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、四氢异喹啉基、异二氢吲哚基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、嘌呤基、苯并二氧杂环戊二烯基、三嗪基、蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氢苯并异噁嗪基、苯并异噁嗪基、苯并噁嗪基、二氢苯并异噻嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、色酮基、色满酮基、吡啶基-N-氧化物、四氢喹啉基、二氢喹啉基、二氢喹啉酮基、二氢异喹啉酮基、二氢香豆素基、二氢异香豆素基、异吲哚啉酮基、苯并二噁烷基、苯并噁唑啉酮基、吡咯基 N-氧化物、嘧啶基 N-氧化物、哒嗪基 N-氧化物、吡嗪基 N-氧化物、喹啉基 N-氧化物、吲哚基 N-氧化物、二氢吲哚基 N-氧化物、异喹啉基 N-氧化物、喹唑啉基 N-氧化物、喹喔啉基 N-氧化物、2,3-二氮杂萘基 N-氧化物、咪唑基 N-氧化物、异噁唑基 N-氧化物、噁唑基 N-氧化物、噻唑基 N-氧化物、吲嗪基 N-氧化物、吲唑基 N-氧化物、苯并噻唑基 N-氧化物、苯并咪唑基 N-

氧化物、吡咯基 N-氧化物、噁二唑基 N-氧化物、噻二唑基 N-氧化物、三唑基 N-氧化物、四唑基 N-氧化物、苯并噻喃基 S-氧化物、苯并噻喃基 S,S-二氧化物。优选的杂芳基包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基和咪唑基。更优选的杂芳基包括吡啶基、吡咯基和吲哚基。本文中杂芳基未被取代或按照规定在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。例如这种杂芳基可任选被以下基团取代：例如 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、单(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基或二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基。

术语“杂环烷基”是指包含至少一个优选选自氮、氧和硫的杂原子的环或环体系，其中所述杂原子在非芳环内。所述杂环烷基环任选为稠合的或与其他杂环烷基环和/或非芳族烃环和/或苯环相连。优选的杂环烷基具有 3-7 个原子。更优选的杂环烷基具有 5 或 6 个原子。杂环烷基的实例有氮杂二环[2.2.2]辛基(在各种情况下还为“奎宁环基”或奎宁环衍生物)、氮杂二环[3.2.1]辛基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基 S-氧化物、硫代吗啉基 S,S-二氧化物、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、高哌啶基、高吗啉基、高硫代吗啉基、高硫代吗啉基 S,S-二氧化物、噁唑啉酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基 S-氧化物、四氢噻吩基 S,S-二氧化物和高硫代吗啉基 S-氧化物。优选的杂环烷基包括氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、S,S-二氧代硫代吗啉基、吗啉基和咪唑烷基。更优选氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、咪唑烷基和吗啉基。本文中杂环基未被取代或按照规定在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。例如这种杂环基可任选被以下基团取代：例如 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、羟基、氰基、

硝基、氨基、单(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、单(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基或=O。

术语“药学上可接受的盐”或“其药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的非毒性酸或碱(包括无机酸和碱及有机酸和碱)制备的盐。由于本发明化合物为碱性的,因此可由药学上可接受的非毒性酸制备盐。本发明化合物的合适的药学上可接受的酸式加成盐包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸的加成盐等。优选的酸式加成盐为氯化物和硫酸盐。在最优选的方面,西沙必利的结构和/或官能类似物以游离碱或单或二盐酸盐的形式给予。

本文使用的术语“治疗”包括预防给药所述化合物或包含所述化合物的药物组合物(“预防”)以及治疗方法,以降低或消除本文提及的疾病或病症。预防给药是指预防疾病且可用于治疗可能具有或患有本文提及的一种或多种疾病风险的患者。因此,本文使用的术语“治疗”或其衍生物包括当预防性地给予本发明的活性成分或在疾病状态发作以后给予该活性成分时,部分或完全抑制所述疾病状态。“预防”是指对哺乳动物给予一种或多种活性成分以保护哺乳动物免受本文所述的任何疾病以及其他疾病。

术语“治疗有效量”是指获得治疗效果所需的量,例如:1)足以缓解反流疾病的量、2)足以缓解恶心和呕吐的量或3)足以缓解由胃肠动力功能障碍引起的病症的量。治疗有效量的西沙必利的结构和/或官能类似物包括上述剂量和给药频率时间表。

“哺乳动物”可例如为小鼠、大鼠、猪、马、兔、羊、牛、猫、狗或人。在一个优选的方面,哺乳动物为人。

术语“个体”定义为给予本发明化合物的单个的哺乳动物。哺乳动

物可例如为小鼠、大鼠、猪、马、兔、羊、牛、猫、狗或人。在一个优选的方面，个体为人。

术语“酯化的西沙必利”是指具有西沙必利的结构和/或官能类似物的本发明的治疗化合物，其包含可水解的基团(通常为酯)，不削弱这些化合物提供治疗益处能力，但使得这些化合物对水解酶(特别是血清和/或胞质酯酶)降解更敏感，且降低细胞色素 P-450 药物解毒系统与西沙必利化合物的相互作用。酯化的西沙必利化合物的酯酶-介导的代谢降低细胞色素 P-450 药物解毒系统在西沙必利代谢中的作用且降低或消除西沙必利引起的副作用。

本文使用的术语“结构类似物”是指与母体化合物具有共同的结构特性的化合物。例如西沙必利的结构类似物可与母体西沙必利化合物共同具有一种或多种结构特性，例如取代的芳环通过酰胺连接基与哌啶环相连，但在结构上的其他方面不同，例如包括或缺乏一个或多个其他化学部分。另一个实例为用吡啶环或吡啶酮环代替西沙必利的苯环。

本文使用的术语“官能类似物”是指与母体化合物具有共同的官能特性的化合物。例如西沙必利的官能类似物与西沙必利的共同结构特征可能很少(如果有的话)，但实现了类似的功能，例如都作为 5-HT₄ 激动剂)

术语“副作用”包括但不局限于各种胃肠疾病例如腹泻、腹部痉挛、和腹部不适、疲劳、头痛、收缩压升高、死亡、室性心动过速、室颤、尖端扭转性室性心动过速、QT 延长、心率加速、神经病和 CNS 疾病以及西沙必利与同时给予的其他药物(例如但不局限于地高辛、地西洋、乙醇、醋酸香豆素、西咪替丁、雷尼梯丁、对乙酰氨基酚和普萘洛尔)的相互作用。

本文使用的术语“胃食管反流疾病”是指胃内含物反流至食管引起的病症的发生率和症状。

本文使用的术语“引起止吐作用”和“止吐治疗”是指缓解或预

防自发或伴随 emetogenic 癌症化疗或放疗诱导的恶心和呕吐症状。

本文使用的术语“治疗胃肠动力功能障碍引起的病症”是指治疗伴随该疾病(包括但不限于胃食管反流疾病、消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻和假性肠梗阻)的症状和病症。

本文使用的术语“促运动”是指促进蠕动,因此促进移动通过胃肠道。

本文使用的术语“消化不良”是指病症的特征在于削弱可引起主要的胃肠功能障碍症状或由于其他疾病(例如阑尾炎、胆囊障碍或营养不良)引起的并发症的消化动力或功能。

本文使用的术语“胃轻瘫”是指由于胃运动元异常或各种疾病(例如糖尿病、渐进性系统硬化、厌食 nervosa 或肌强直营养障碍)的并发症引起的胃瘫痪。

本文使用的术语“便秘”是指病症的特征在于由例如缺乏肠肌肉紧张性或肠强直状态的病症引起的排便稀少或困难。

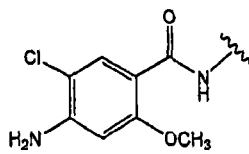
本文使用的术语“术后肠梗阻”是指由于术后破坏肌肉紧张性引起的肠梗阻。

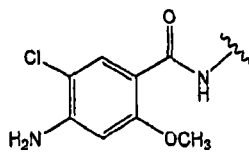
本文使用的术语“假性肠梗阻”是指病症的特征在于便秘、绞痛和呕吐,但没有身体梗阻的迹象。

化合物的制备

西沙必利的各种类似物的化学合成可采用 1983 年 4 月 13 日公开的欧洲专利申请 0,076,530 A2、美国专利 4,962,115 和 5,057,525 以及 Van Daele 等的 Drug Development Res. 8: 225-232(1986)所述的方法进行,各文献所公开的内容通过全文引用结合到本文中来。这种合成可如下改进,例如在合成中方便的时候引入酯基和用任选取代的含吡啶





天然西沙必利的取代的苯基部分 。本发明的某些酯化的西沙必利类似物的示例性非限制性的合成流程提供于 WO 01/093849。

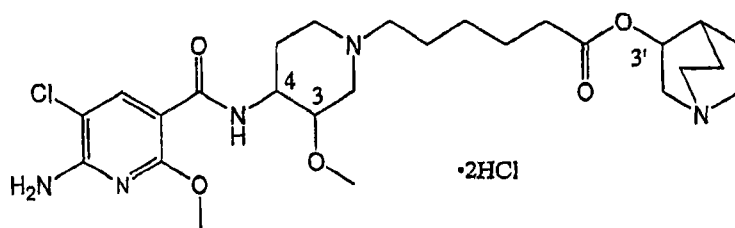
通过以下实施例进一步说明本发明,但不应理解为本发明的范围或精神局限于所述的具体方法。本领域技术人员认识到可变化原料且可使用另外的步骤来制备以下实施例所述的本发明包括的化合物。本领域技术人员还认识到可利用不同的溶剂或试剂来实现某些上述转化。在某些情况下,可需要保护活性官能团来实现以上转化。通常需要保护基团以及连接和除去该保护基团所需的条件对于有机合成领域技术人员来说是显而易见的。当使用保护基团时,可需要脱保护步骤。保护和脱保护的合适的保护基团和方法(例如 T. Greene 的 *Protecting Groups in Organic Synthesis*(有机合成中的保护基团)所述的保护基团和方法)为本领域公知和理解的。

除非另外说明,否则所有的试剂和溶剂为标准工业级,且无需进一步纯化可直接使用。实现反应的适当的气氛(例如空气、氮气、氢气、氩气等)对于本领域技术人员来说是显而易见的。

6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯·二盐酸盐为在结构上和/或官能上与 5-HT₄ 受体激动剂西沙必利相关的小分子,设计用于在预期的治疗相关的浓度下降低和/或消除 QT 延长和 CYP450-依赖代谢。

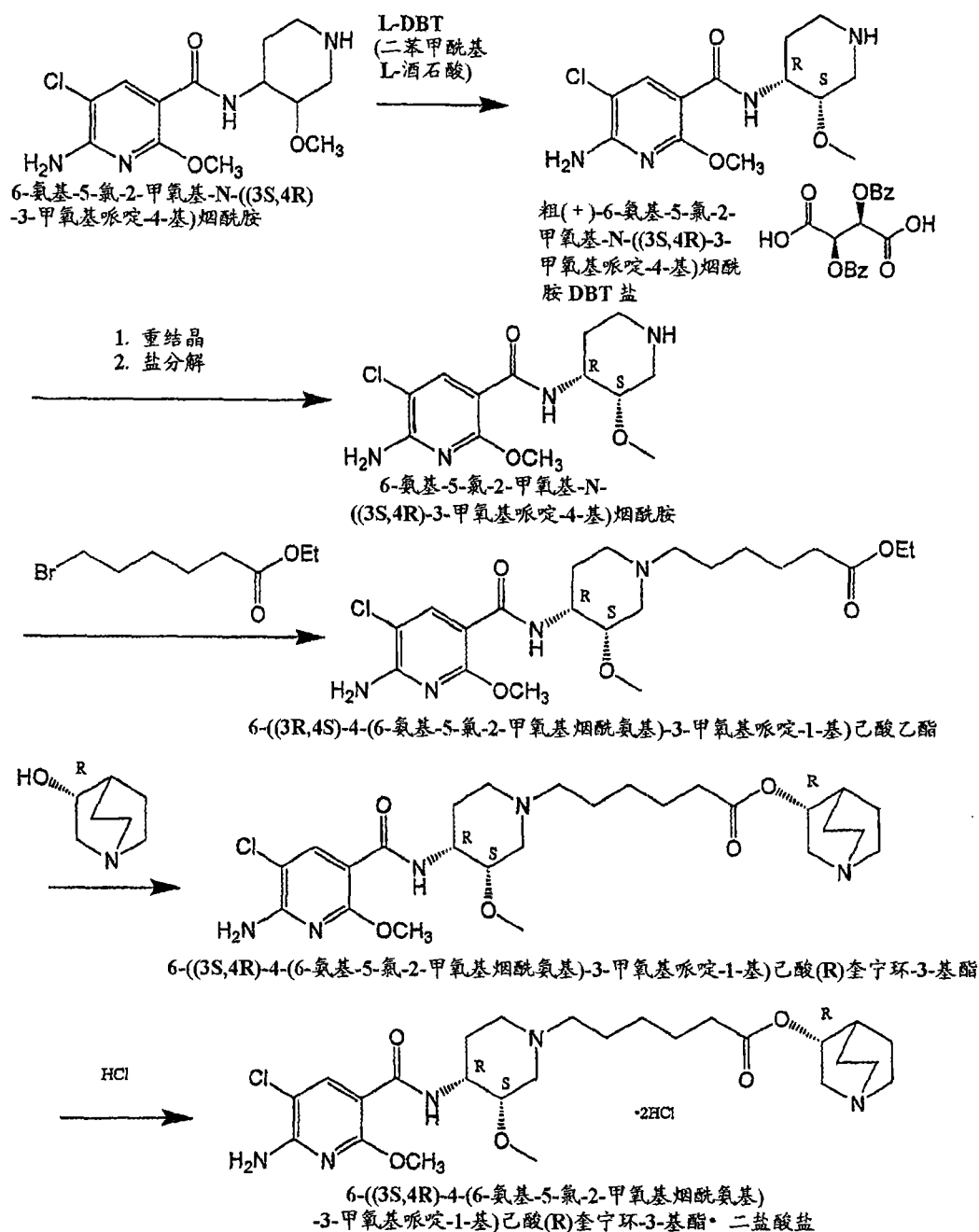
实施例 1

制备 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯·二盐酸盐(也称为 N-7505·二盐酸盐)



N-7505·二盐酸盐包含三个手性中心且可以对映异构体和非对映异构体纯产物形式化学合成。可例如通过手性 HPLC 或手性 GC 方法评价主要原料的手性纯度，以确保 N-7505·二盐酸盐和含有一个或多个手性中心的本发明的其他化合物的非对映异构体纯度。

如下说明 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基吡啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯·二盐酸盐(N-7505·二盐酸盐)的一个示例性的合成方法。外消旋 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基吡啶-4-基)烟酰胺可用作合成的原料。有效的化学拆分方法可用于制备对映异构体纯 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基吡啶-4-基)烟酰胺。可通过手性 HPLC 方法评价对映异构体纯 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基吡啶-4-基)烟酰胺的手性纯度，以确保手性纯度大于或等于例如 98%对映异构体过量(e.e.)质量。随后对映异构体纯 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基吡啶-4-基)烟酰胺可与 6-溴己酸乙酯在碱性条件下反应，制备相应的烷基化的乙基酯。乙基酯与(R)-(-)-3-羟奎宁环(通过手性 GC 测定优选大于或等于 98% e.e)之间的酯交换反应用于制备 N-7505·二盐酸盐。终产物以二盐酸盐形式分离。



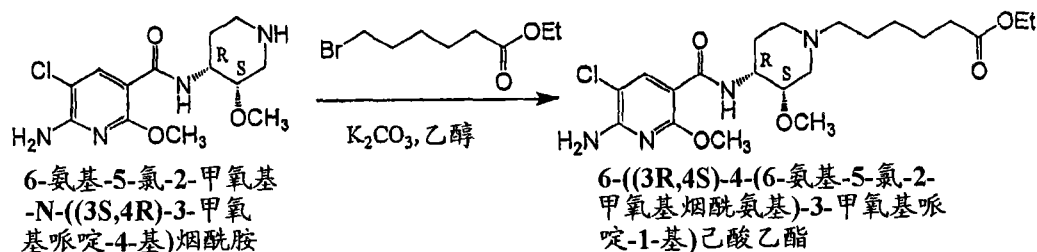
步骤 1: 拆分外消旋 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺

将(-)-二苯甲酰基-L-酒石酸((-)-DBT, 约 1 重量份)溶解于乙醇中, 过滤, 除去残余的颗粒。单独地将外消旋 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺(约 0.8 重量份)溶解于乙醇和水的混合物中, 随后过滤。将滤液加热至约 75℃, 随后加入(-)-DBT 溶液。于该温度

下搅拌约 30 分钟后, 将混合物缓慢冷却几小时至约 5℃, 真空过滤收集产物盐, 用 EtOH/H₂O 混合物洗涤。加热至约 79℃, 随后如前所述缓慢冷却至约 5℃, 用 EtOH/H₂O 重结晶湿滤饼。在真空过滤器上收集产物, 用 EtOH/H₂O 洗涤, 得到湿滤饼。

将湿滤饼悬浮于水中, 使用 7%(W/W)NaOH 水溶液将 pH 调节至约 12。将所得到的悬浮液于室温下搅拌约 3 小时, 随后真空过滤, 水洗固体物质, 真空干燥。随后产物用(-)-DBT 再处理, 通过上述相同的通用方法形成盐。随后如上所述用 NaOH 水溶液中和已分离的盐。将产物在过滤器上分离, 如前所述干燥, 得到(+)-6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺碱(约 0.25 重量份)。手性 HPLC 分析 e.e 为约 100%(+)-6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺。旋光度为约+5°(甲醇; 25℃和 589nm), 证实为 6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺的正异构体。

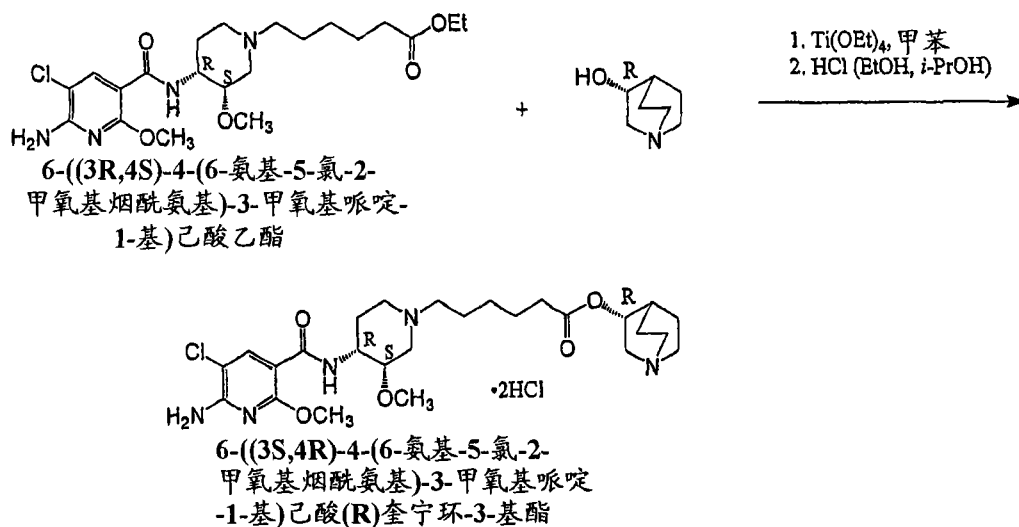
步骤 2: 与 6-溴己酸乙酯偶合



将(+)-6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺(约 1 重量份)、碳酸钾(约 0.48 重量份)和碘化钾(约 0.063 重量份)悬浮于无水 USP 乙醇中。于室温下, 将 6-溴己酸乙酯(约 0.76 重量份)缓慢加至该悬浮液中。将混合物加热回流, 直至反应完成。随后冷却至室温, 将反应混合物过滤, 以除去例如无机固体, 将滤液减压浓缩至约一半体积。快速搅拌下, 通过将粗产物缓慢加至冷水(约 13 重量份)中沉淀产物。真空过滤沉淀物, 水洗, 随后如前所述通过溶解于无水乙醇中, 随后缓慢加至冷水, 再沉淀两次以上。所得到的湿滤饼用正庚烷洗涤, 随后再悬浮于乙酸乙酯和正庚烷(1:9, v/v)中, 搅拌约 1 小时, 随后过滤,

真空干燥, 得到 0.73 重量份偶合的产物。

步骤 3: 与(R)-3-羟奎宁环偶合并形成二盐酸盐



将步骤 2 的酯产物(1 重量份)和(R)-3-羟奎宁环(约 1.12 重量份)悬浮于甲苯中, 随后向该搅拌的悬浮液中缓慢加入乙氧基钛(IV)(约 0.5 重量份)。在氮气流下, 将混合物加热至约 91°C , 随后通过蒸馏装置向烧瓶施加部分真空以共沸除去乙醇。视情况加入另外的甲苯, 以保持烧瓶中的最小溶剂体积。约 33 小时后认为反应完成。

将混合物冷却至约室温, 用水萃取 5 次。将有机层减压浓缩, 随后将所得到的残余物再溶解于 $\text{EtOH}/i\text{PrOH}$ (约 1:1 v/v)中, 随后通过 0.45 微米膜过滤器过滤, 以除去任何颗粒。将浓盐酸缓慢加至搅拌的滤液中, 以沉淀出所需的产物二盐酸盐形式的 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(R)-奎宁环-3-基酯。将所得到的悬浮液于室温下搅拌几小时, 真空过滤收集, 用 $\text{EtOH}/i\text{PrOH}$ (1:1; v/v)漂洗, 得到 0.53 重量份粗产物盐。

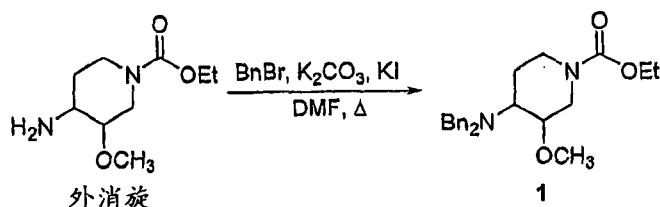
将粗品 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(R)-奎宁环-3-基酯 $\cdot$ 二盐酸盐再悬浮于乙醇中, 加热回流, 随后在约 1 小时内冷却至室温。真空过滤收集产物, 用乙醇漂洗, 随后空气干燥。将固体再悬浮于乙醇中, 温热至约 55°C , 得到澄清的

溶液,随后加入温热的异丙醇,通过缓慢冷却至室温让产物沉淀。将所得到的悬浮液搅拌几小时,随后真空过滤,用例如异丙醇漂洗。将产物真空干燥,开始于室温下真空干燥几小时,随后于约 55℃下真空干燥,直至达到恒重。

实施例 2

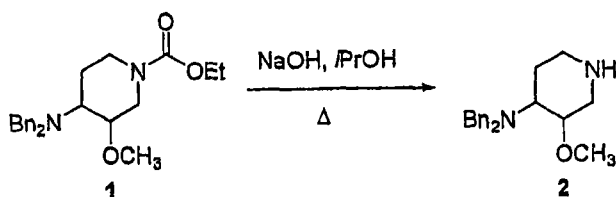
制备 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯

步骤 1: 合成 4-(二苄基氨基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯(**1**):



往外消旋 4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸乙酯(1 摩尔份)的 DMF 溶液中分别加入苄基溴(约 2.2 摩尔份)、碳酸钾(约 2.4 摩尔份)和碘化钾(约 0.2 摩尔份)。将反应加热至约 80℃。约 6 小时后,用水(约 12 体积份)缓慢稀释反应,随后用例如乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,随后经无水 Na_2SO_4 干燥。随后过滤,浓缩溶剂,得到黄橙色油状的 **1**(1 摩尔份)。

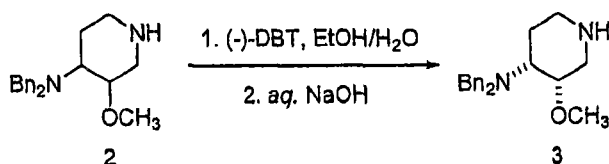
步骤 2. 合成 N,N-二苄基-3-甲氧基哌啶-4-胺(**2**):



往 **1** 的溶液中加入 NaOH(约 10 摩尔份)的异丙醇溶液,随后将混合物搅拌并加热回流。约 3-约 5 小时后,将反应冷却至室温,随后通过旋转蒸发除去醇溶剂。用水稀释混合物,随后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,随后经无水 Na_2SO_4 干燥。随后过滤,浓缩溶剂,得到粗品油状物,经 SiO_2 纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$, (约)15:1:0.01),

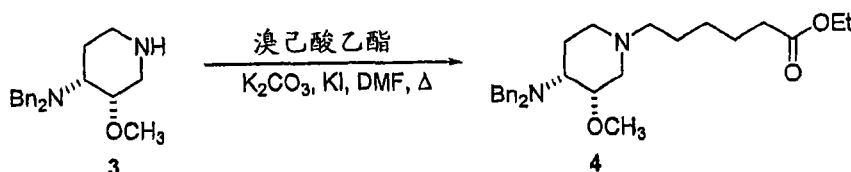
得到 **2**。

步骤 3. 合成(3S,4R)-N,N-二苄基-3-甲氧基哌啶-4-胺(**3**):



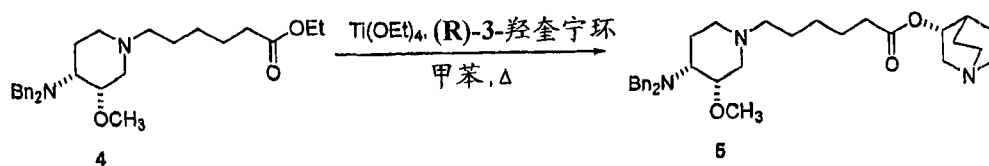
将(-)-二苯甲酰基-L-酒石酸(约 1.2 重量份)溶解于乙醇中,随后缓慢加至 **2**(约 1 重量份)的溶液。将溶液温和加热,随后冷却至室温,以结晶盐产物。将盐过滤,用 EtOH/H₂O 洗涤,随后悬浮于水中,通过加入 NaOH 水溶液(7% wt/wt)碱化,直至 pH 达到约 12。将悬浮液于室温下剧烈搅拌,将固体滤除,水洗,真空干燥,得到顺式-异构体 **3**。

步骤 4. 合成 6-((3S,4R)-4-(二苄基氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸乙酯(**4**):



往 **3**(1 摩尔份)的 DMF 溶液中分别加入溴己酸乙酯(约 1.2 摩尔份)、碳酸钾(约 1.4 摩尔份)和碘化钾(约 0.2 摩尔份)。随后将反应加热至 80℃。约 8 小时后,用水(约 12 体积份)缓慢稀释反应,随后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,随后经无水 Na_2SO_4 干燥。随后过滤,浓缩溶剂,得到粗产物。经 SiO_2 纯化,得到烷基化的产物 **4**。

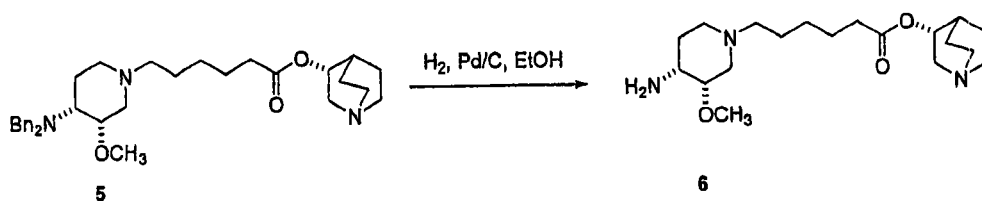
步骤 5. 合成 6-((3S,4R)-4-(二苄基氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯(**5**):



将四乙氧基钛加至 **4**(1 摩尔份)和(R)-(-)-3-羟奎宁环(1 摩尔份)在

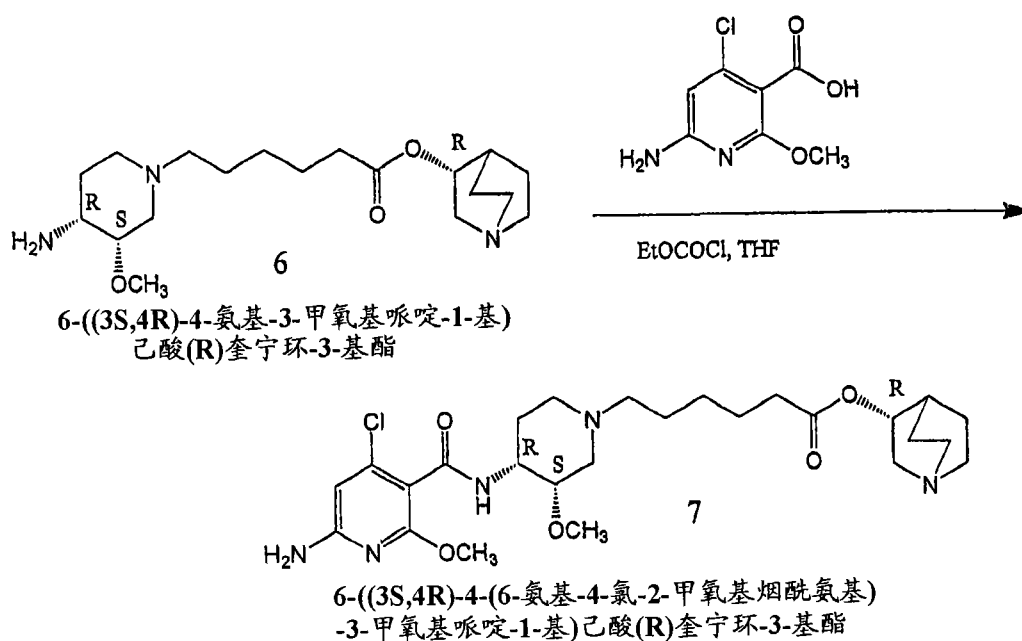
甲苯中的混合物。反应混合物配备 dean-stark 装置, 随后加热至约 90 °C, 随后施加部分真空(按需加入另外的甲苯, 以保持所需的溶剂水平)。随后将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释反应, 随后将水加至所得到的混合物。将有机层分离, 盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经 SiO_2 纯化, 得到富含对映异构体的 **5**。

步骤 6. 合成 6-((3S,4R)-4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯(**6**):



将 **5**(1 摩尔份)的 EtOH 溶液加至盛有钯碳(约 0.2 摩尔份)的反应烧瓶中。随后将混合物抽空空气, 随后使用 H_2 气氛置于氢解条件下。反应完成后, 用 celite 硅藻土垫滤除钯, 随后用 EtOH 洗涤。通过旋转蒸发浓缩滤液, 得到 **6**。

步骤 7. 合成 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-4-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯(**7**):

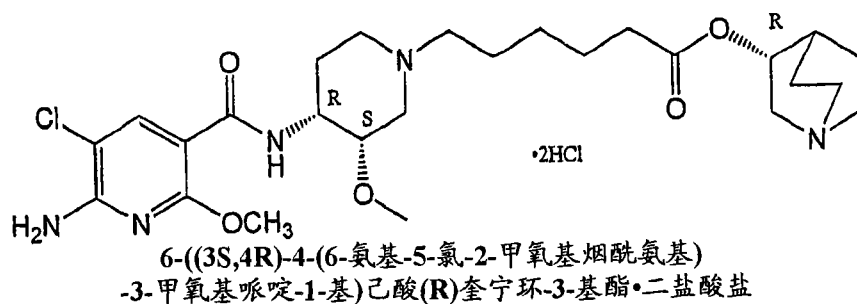


于约 0 °C 下, 往例如氯甲酸乙酯(1 摩尔份)的 THF 溶液中分批加

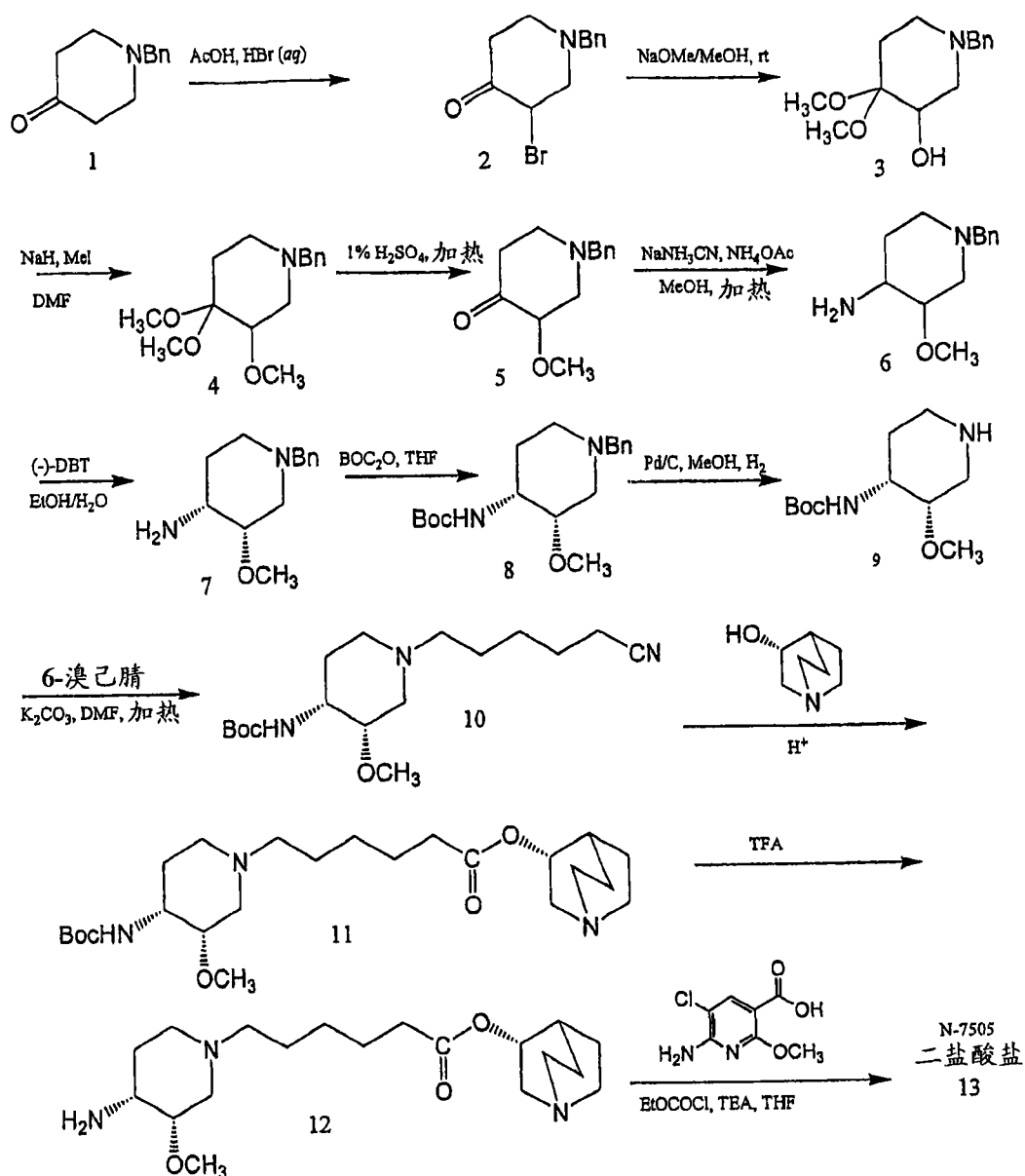
入(任选取代的)烟酸(1 摩尔份)。将混合物温热至室温(rt)历时约 1 小时,随后冷却至约 0℃,随后滴加化合物 6(1 摩尔份)的溶液。随后将反应温热至室温。反应完成后,通过加入饱和 NaHCO₃ 溶液猝灭反应,随后用 EA(乙酸乙酯)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,得到所需的产物 7 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-4-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯。

实施例 3

可选的合成 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯·二盐酸盐(N-7505·二盐酸盐)的方法:

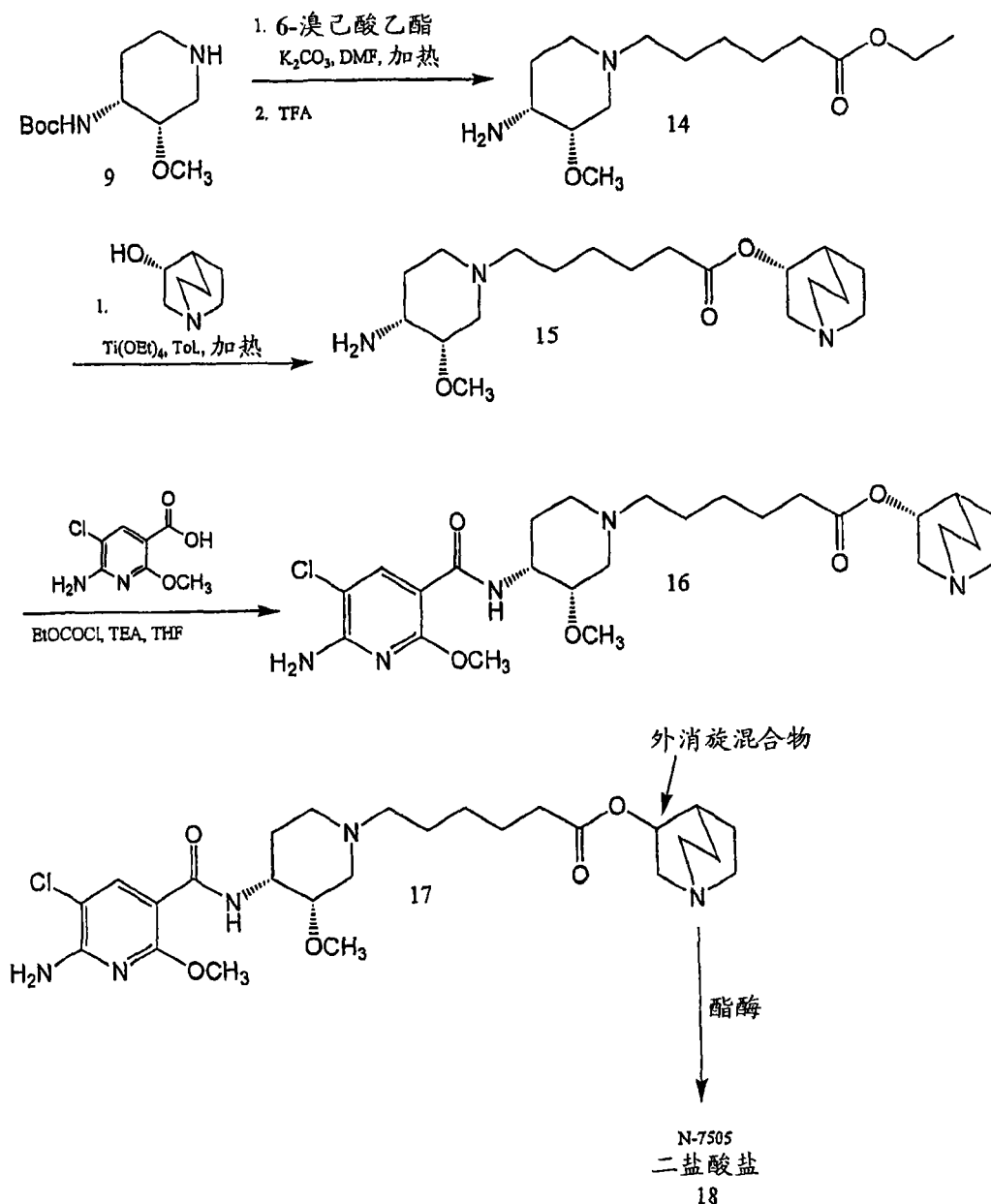


在酸性条件下,在乙酸存在下,1-苄基哌啶-4-酮(1)和氢溴酸反应,产生 N-苄基-3-溴哌啶-4-酮(2)。用甲醇钠和甲醇溶液处理 2,得到 1-苄基-4,4-二甲氧基哌啶-3-醇(3)。^[存在 β-氨基不能发生 Favorskii-型反应。]使用氢化物碱甲基化羟基,随后在 DMF(二甲基甲酰胺)作为溶剂存在下,用碘甲烷处理,得到化合物 4。



随后在热量存在下，使用 1% 的硫酸水解缩醛，得到哌啶 5，随后可例如使用氰基硼氢化钠和乙酸铵在甲醇中进行还原性氨基化，得到 1-苄基-3-甲氧基哌啶-4-胺(6)。在该步骤中，可对 6 进行手性拆分技术。可如下完成，例如使用(-)-DBT 或酒石酸的其他变体，在合适的溶剂存在下，得到专有的不对称的纯化合物 7。在 THF 溶剂存在下，可使用 Boc 酸酐完成 7 中伯胺的 Boc 基团保护，制得 8。在烷基化步骤设定的氢气气氛存在下，使用在甲醇中的 Pd/C 氢解进行脱苄基化反应。在温和的碱和 DMF 存在下处理 6-溴己腈，产生化合物 10。在

稀酸存在下, 使用(R)-3-羟奎宁环将腈转化为酯, 产生 **11**。随后使用 TFA 除去 Boc 基团, 得到游离的胺, 在偶合剂(例如氯甲酸乙酯)存在下, 可与所需的烟酸进行偶合反应, 得到对映异构体纯物质形式的 N-7505•二盐酸盐。



或者可在温和的碱存在下, 使用 6-溴己酸乙酯烷基化化合物 **9**。随后除去 Boc 基团, 得到化合物 **14**。使用(R)-3-羟奎宁环和四乙氧基钛在甲苯溶剂中进行钛介导的 **14** 的酯交换, 产生 **15** 6-((3S,4R)-4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯。在偶合剂(例如氯甲酸乙

酯)存在下,游离的胺 **15** 可与所需的烟酸(在该实施例的情况下,为 6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酸)进行偶合反应,得到 **16**,即对映异构体纯物质形式的 N-7505•二盐酸盐。Carlsburg 酯酶水解 S-构型的酯,因此原封不动留下 R 构型的酯。因此用 Carlsburg 酯酶处理 **17** 的非对映异构体混合物还可得到 **18** 即 6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯•二盐酸盐。

实施例 4

(+)和(-)-6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺或 (+)和(-)-6-氨基-5-氯-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺可通过使用常规方式拆分对映异构体,从而由其外消旋混合物制备,拆分方式例如根据美国专利 6,147,093、J. Jacques, A. Collet 和 S.H. Wilen(Wiley-Interscience, New York, NY)的“Enantiomer, Racemates and Resolutions(对映异构体、外消旋体及拆分)”或 S.H. Wilen 等的 Tetrahedron(1977)33: 2725 所述的方法拆分成不同旋光的酸。

使用制备柱色谱法随后蒸发溶剂,可容易地制得低于毫克量的上述各化合物的 4 种异构体。该方法用于制备少量样品以用于分析和表征的目的。该方法为分析实验室常规使用的用于分离和表征代谢产物的标准分离方法。

以下描述使用(+)-6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺作为原料,化合物 IVb、化合物 VIb 和(+)-化合物 IIb 的示例性的合成路线。化合物 IIIb、化合物 Vb 和(-)-化合物 IIb 的路线相同,不同之处在于使用(-)-6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺作为原料。

实施例 5

制备(+)-化合物 IIb 乙基酯

将(+)-6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基吡啶-4-基)烟酰胺和 6-溴乙酸乙酯(各 1 当量)、催化量的 KI 和 K_2CO_3 (2 当量)的等摩尔混合物在 DMF(二甲基甲酰胺)中于约 60℃ 下加热几小时或直至 TLC 分析表明反应结束。冷却至室温后,加入水,随后混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物依次用水、10%的 LiCl 水溶液和盐水洗涤,随后经 Na_2SO_4 干燥。浓缩,得到(+)-化合物 IIb 乙基酯。

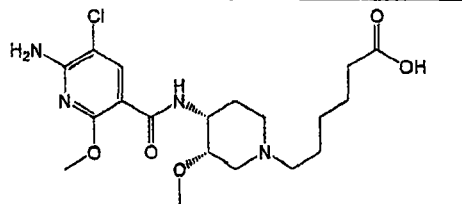
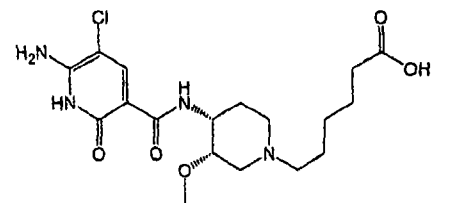
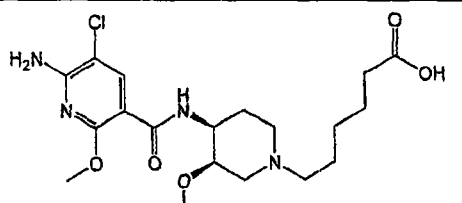
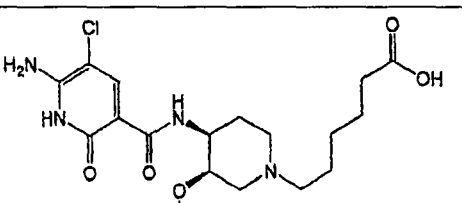
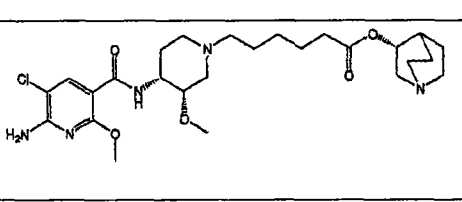
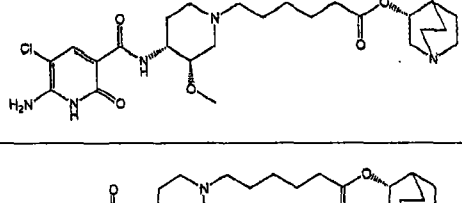
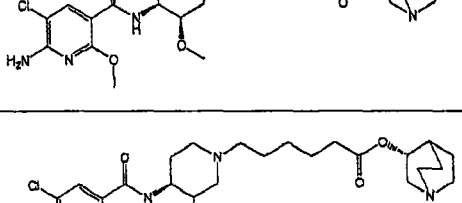
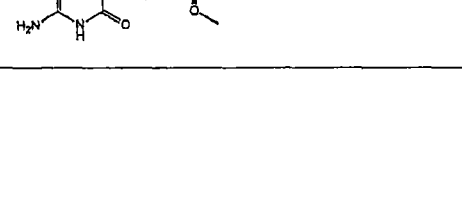
制备(+)-化合物 IIb

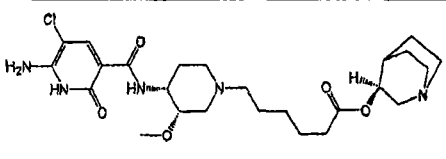
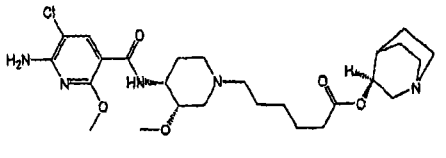
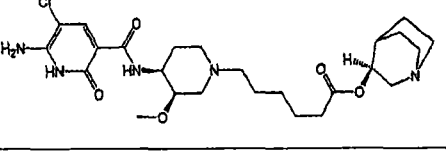
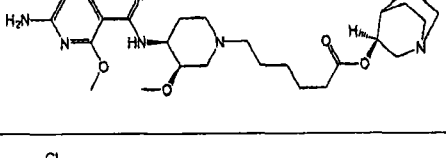
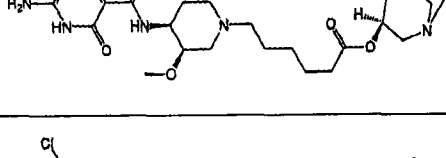
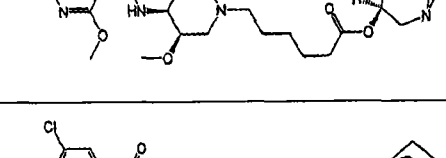
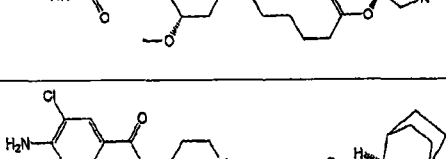
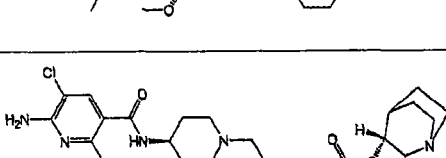
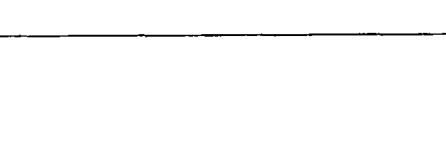
将以上制备的粗品(+)-化合物 IIb 乙基酯(1 当量)、KOH(2M, 5 当量)在 MeOH(甲醇)和 THF(四氢呋喃, 足够溶解)中的混合物于室温下搅拌约 1-2 小时。真空除去 MeOH 和 THF, 随后用水稀释残余物。用有机溶剂(例如 EtOAc)洗涤。使用 HCl 将水层酸化至 pH 为约 5。将沉淀物滤除, 干燥, 得到(+)-化合物 IIb。

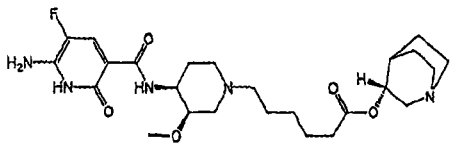
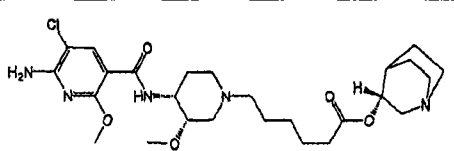
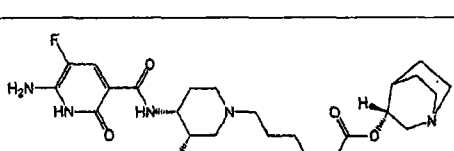
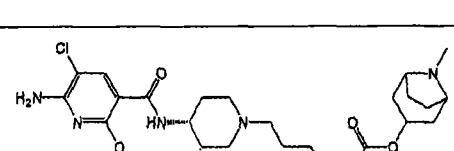
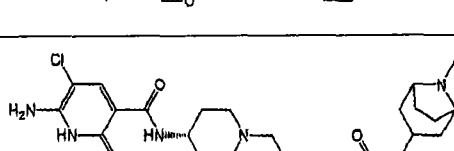
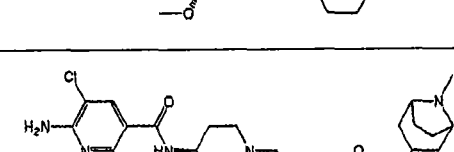
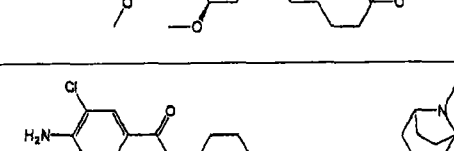
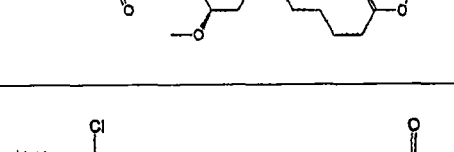
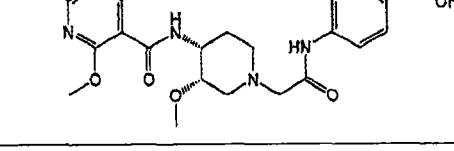
制备化合物 IVb 和化合物 VIb

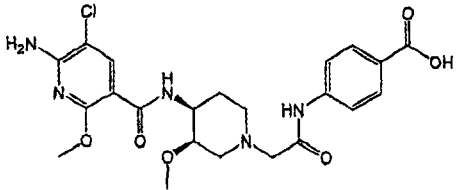
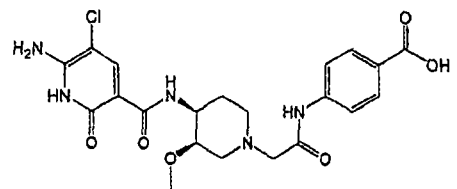
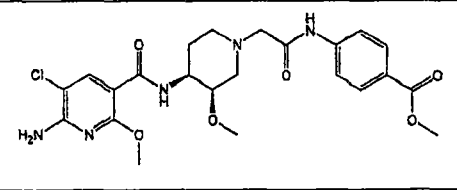
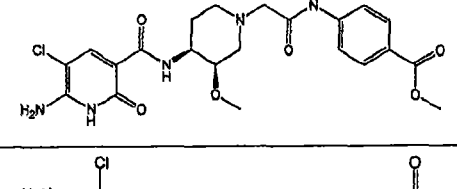
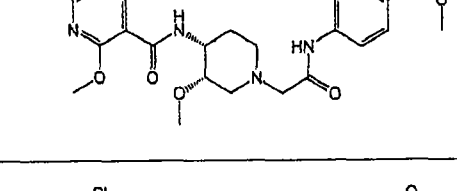
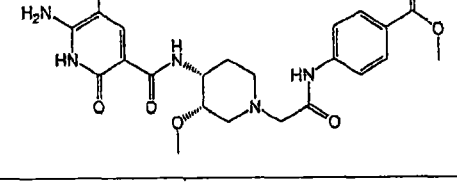
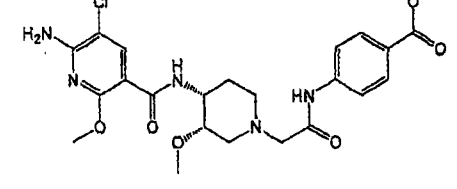
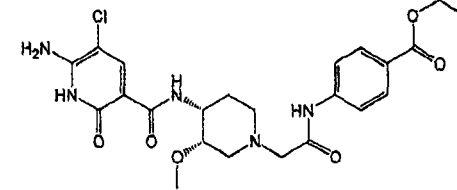
将(+)-化合物 IIb(1 当量)、(R)-(-)-3-羟奎宁环盐酸盐(1 当量)、EDAC(1-乙基-3-(3-二甲基丙基)-碳二亚胺, 1 当量)和 DMAP(4-二甲基氨基吡啶, 1 当量)在 DMF 中的混合物于约 50℃ 下加热过夜。冷却并用水稀释后, 通过色谱法或结晶纯化混合物, 得到化合物 IVb。同样, 使用(S)-(+)-3-羟奎宁环, 制得化合物 VIb。

基本上根据上述方法制备以下化合物。使用 ChemDraw Ultra 第 8.03 和/或 9.0 版(得自 Cambridgesoft Corporation 或 ACD Namepro software, 第 6.0 版)命名化合物。

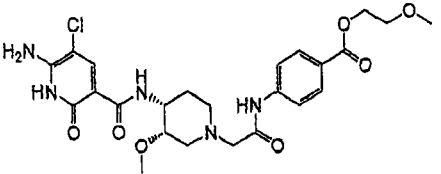
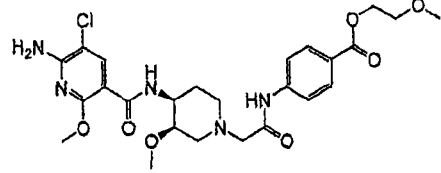
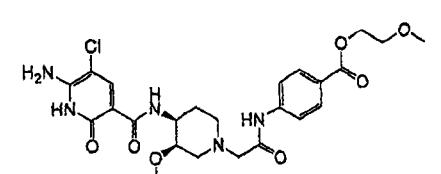
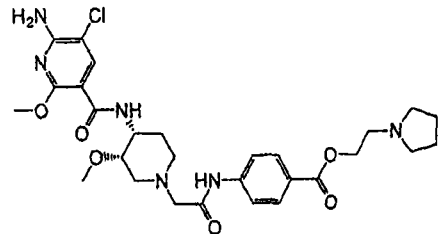
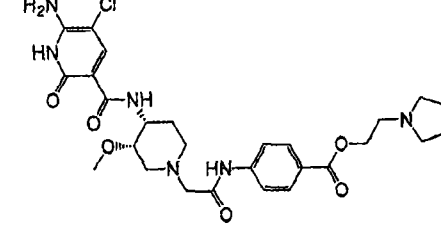
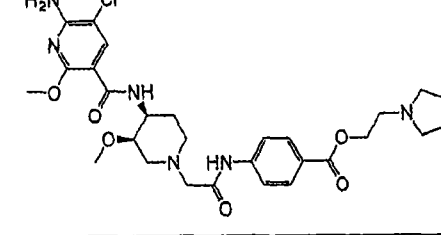
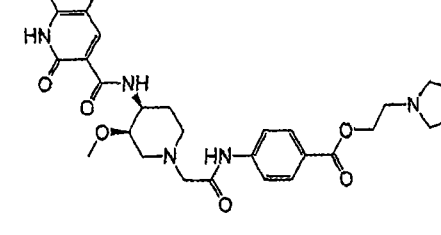
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯

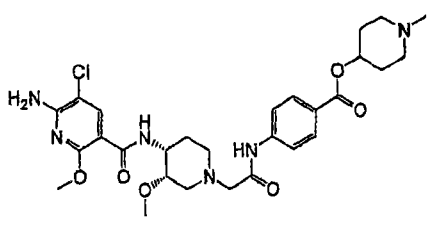
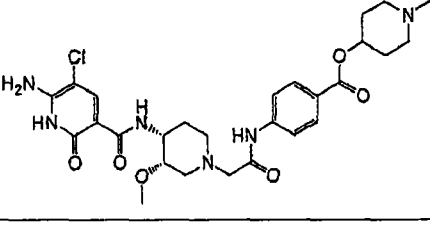
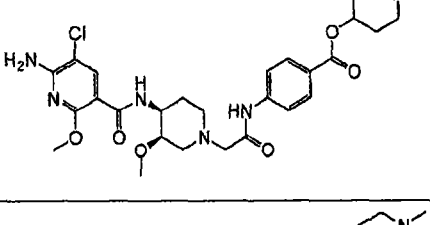
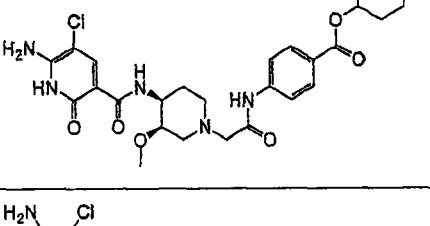
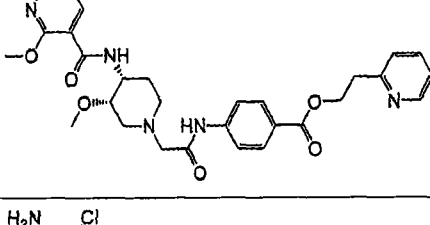
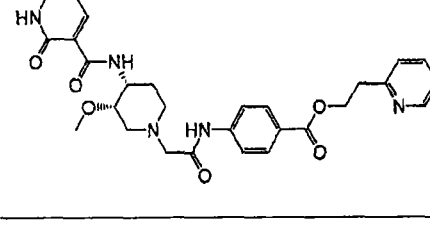
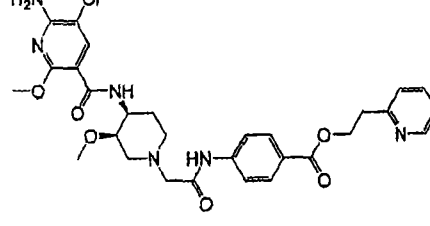
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(S)-奎宁环-3-基酯
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯

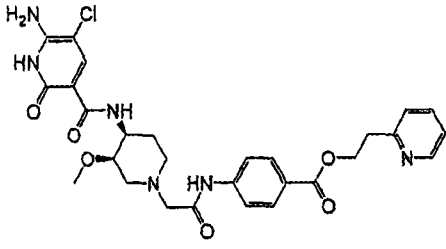
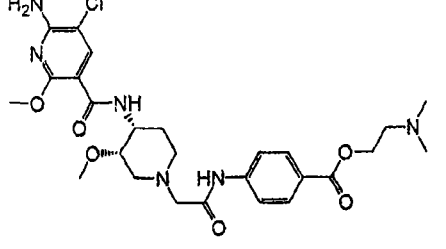
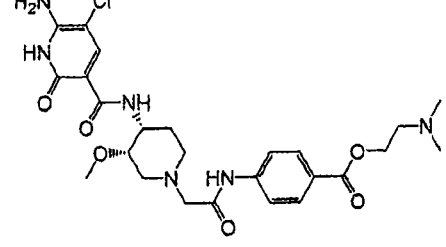
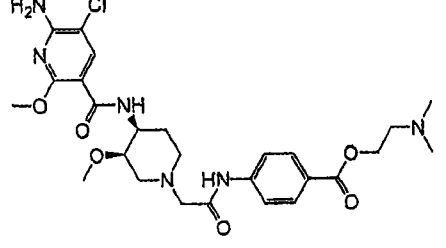
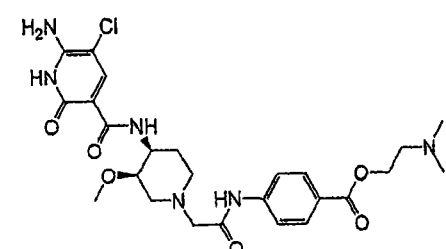
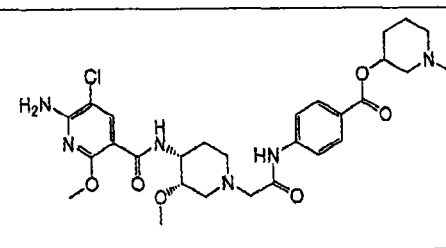
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(R)-奎宁环-3-基酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯)
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯)
	6-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸

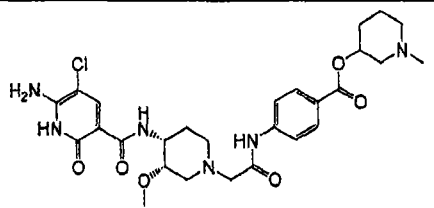
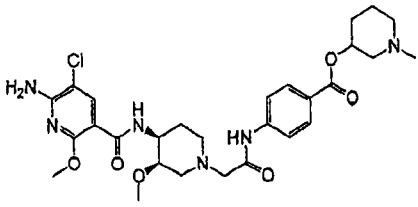
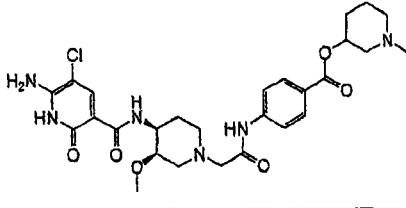
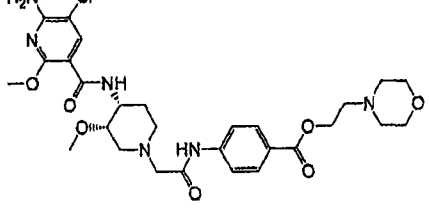
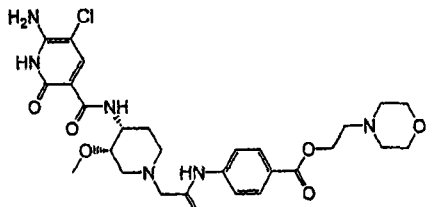
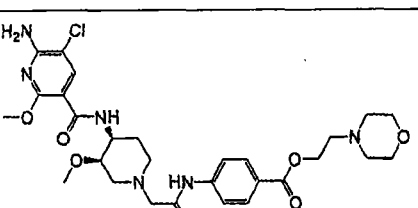
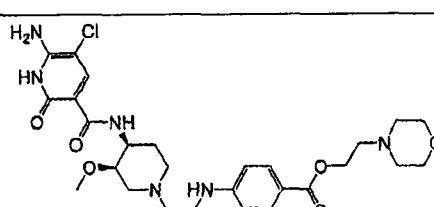
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯

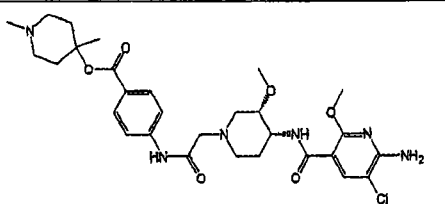
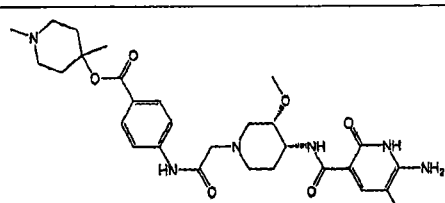
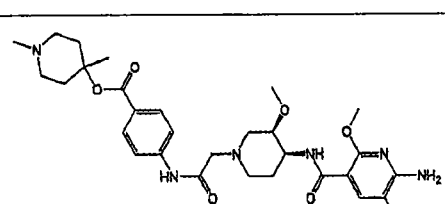
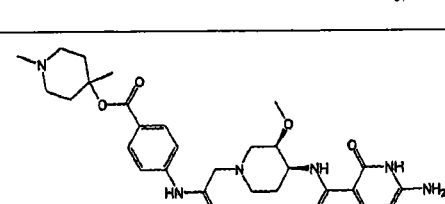
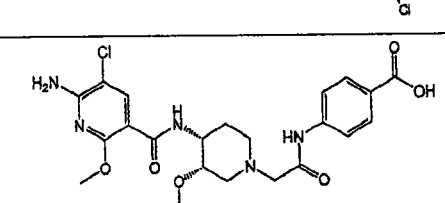
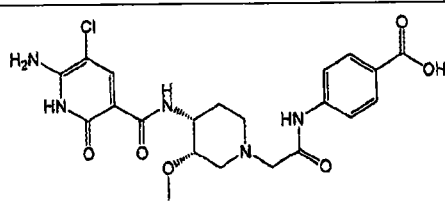
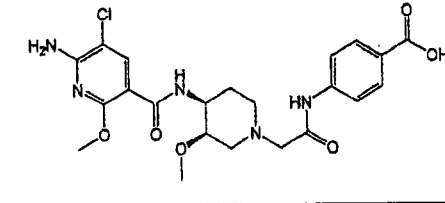
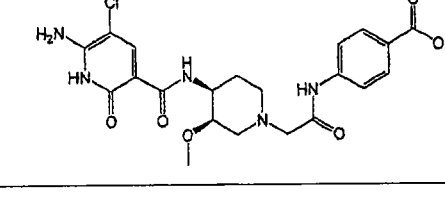
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸乙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸异丙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-甲氧基乙酯)

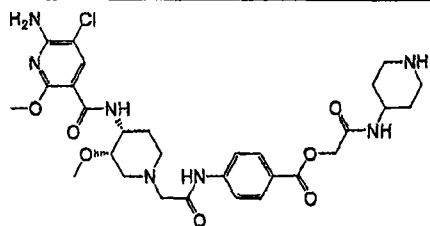
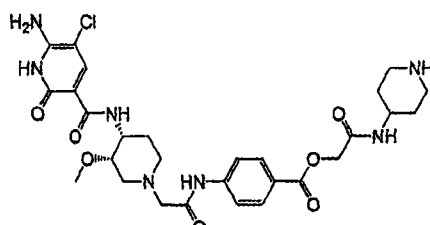
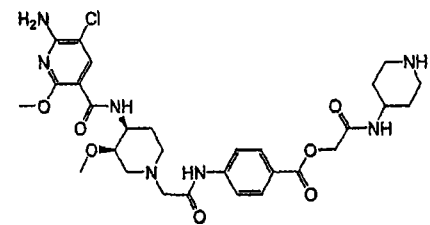
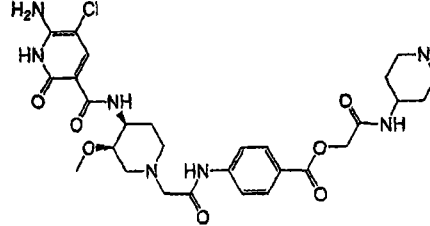
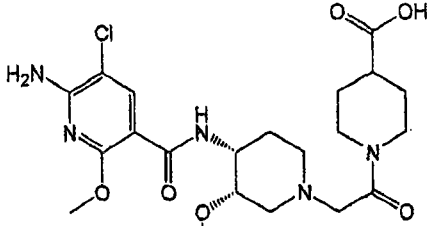
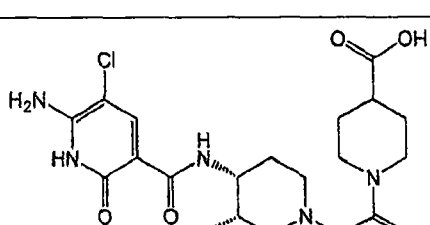
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 (2-甲氧基乙酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 (2-甲氧基乙酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 (2-甲氧基乙酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯

	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯

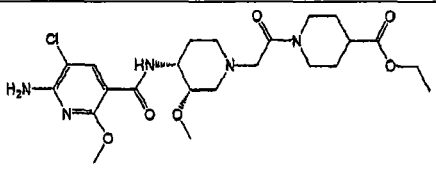
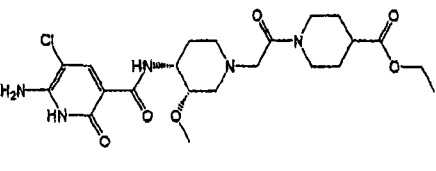
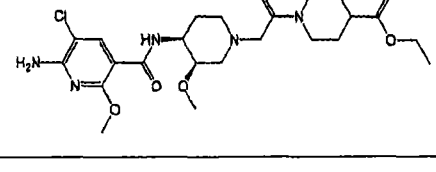
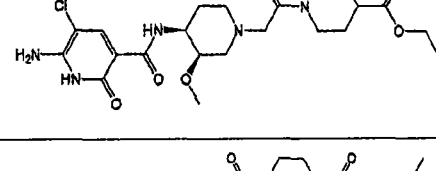
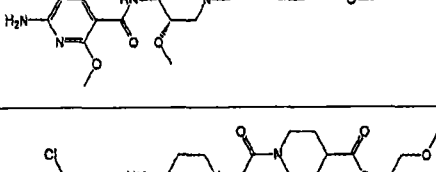
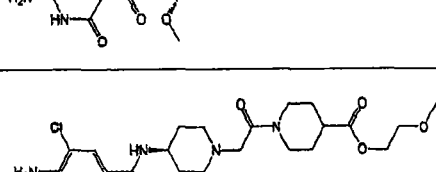
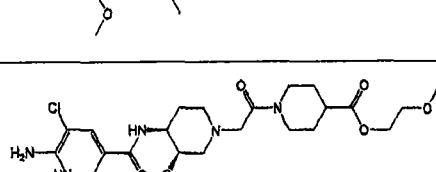
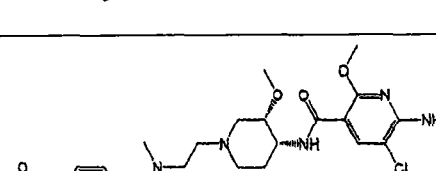
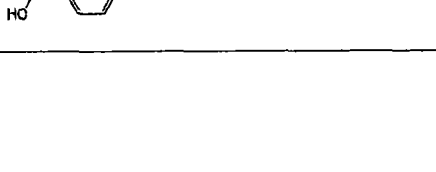
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(吡啶-2-基)乙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1-甲基哌啶-3-基酯)

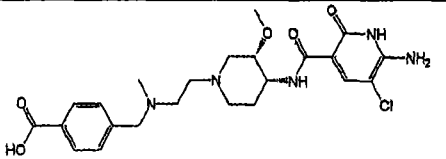
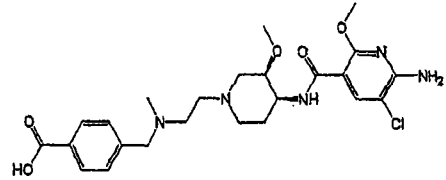
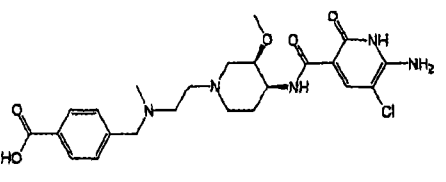
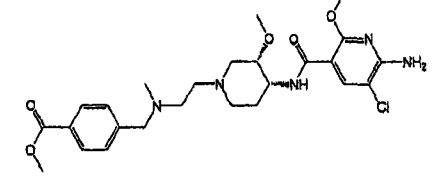
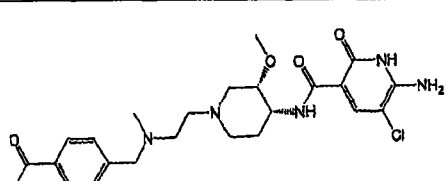
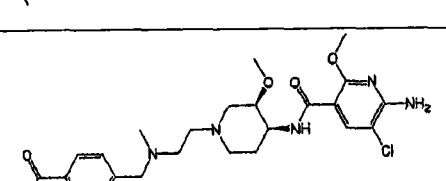
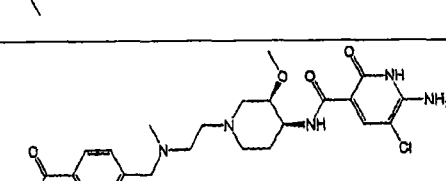
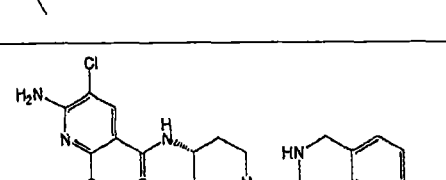
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)苯甲酸 (1-甲基哌啶-3-基酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)苯甲酸 (1-甲基哌啶-3-基酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)苯甲酸 (1-甲基哌啶-3-基酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)苯甲酸 (2-吗啉代乙酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)苯甲酸 (2-吗啉代乙酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)苯甲酸 (2-吗啉代乙酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)苯甲酸 (2-吗啉代乙酯)

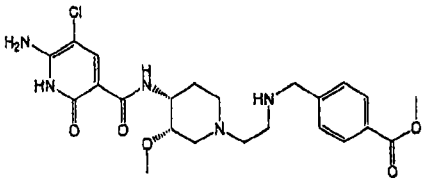
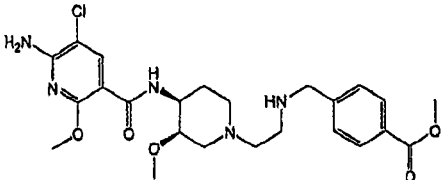
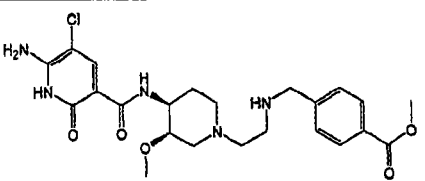
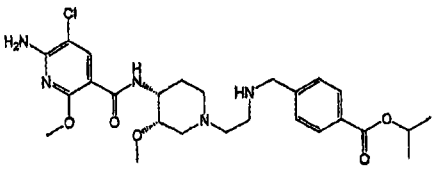
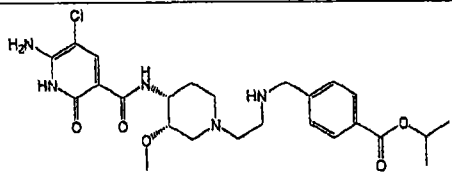
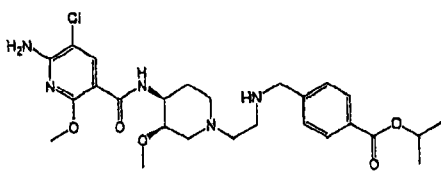
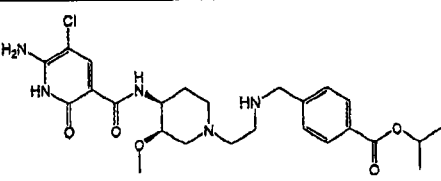
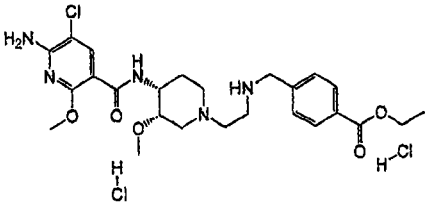
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(1,4-二甲基哌啶-4-基酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸

	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯)
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氧代-2-(哌啶-4-基氨基)乙酯)
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸

	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸
	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯
	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯
	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯

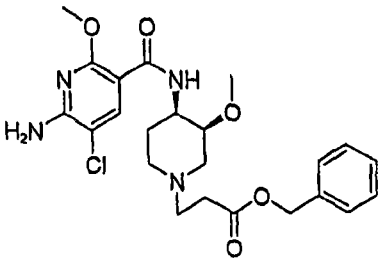
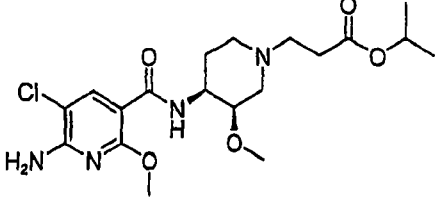
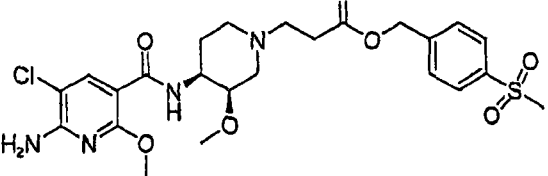
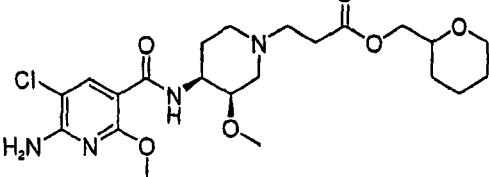
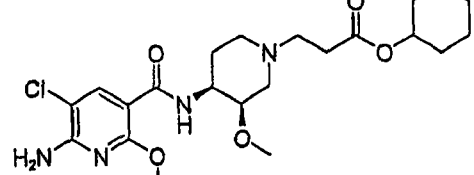
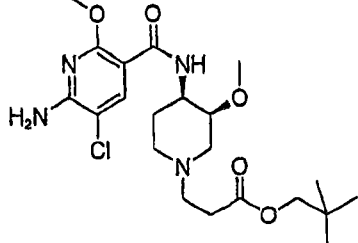
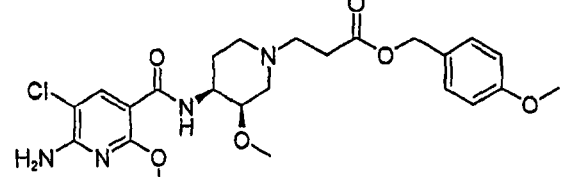
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯
	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯
	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯)
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯)
	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯)
	1-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯)
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基氨基)甲基)苯甲酸

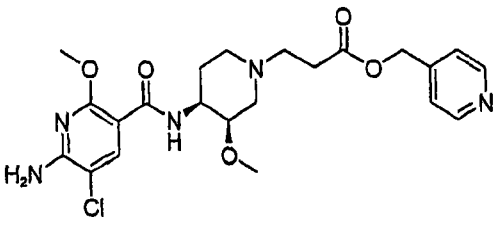
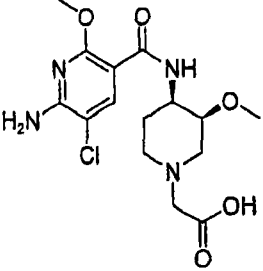
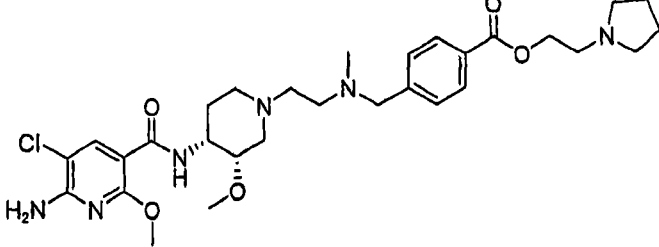
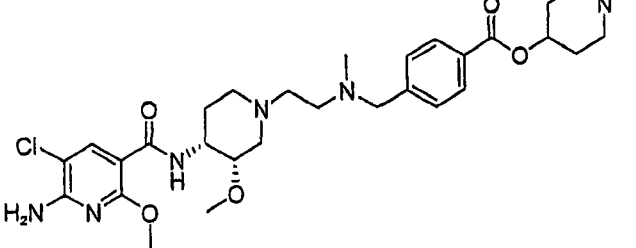
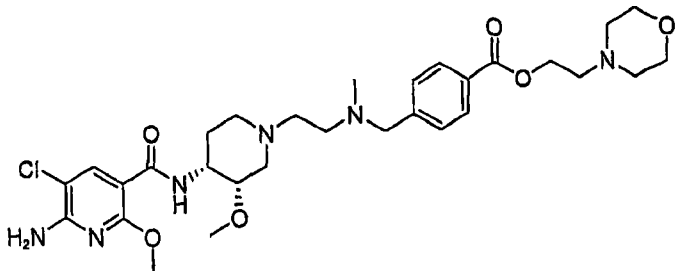
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸
	4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸
	4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯
	4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯
	4-(((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯

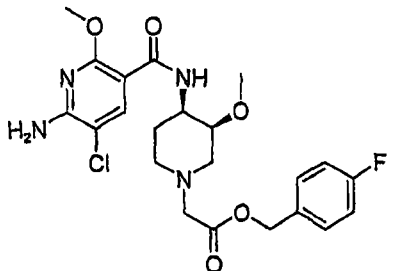
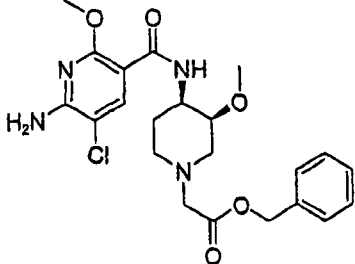
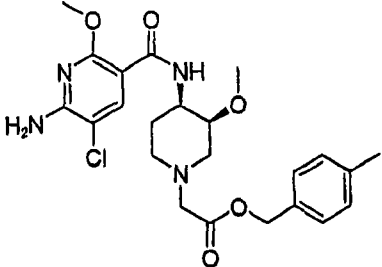
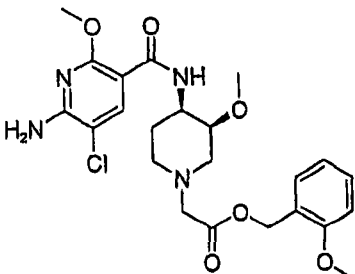
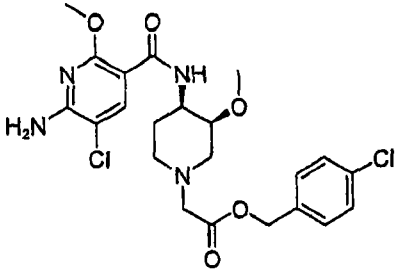
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯
	4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯
	4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯
	4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯
	4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸异丙酯
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐

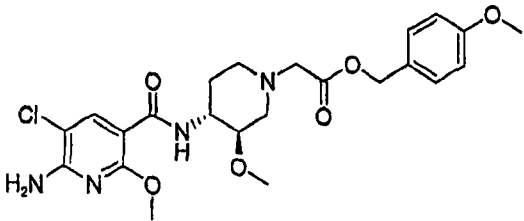
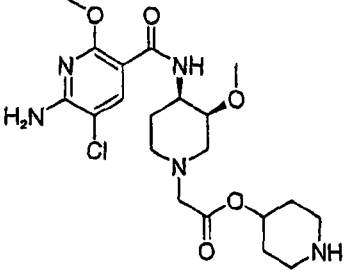
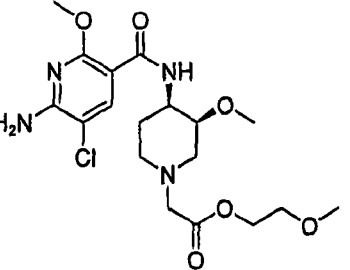
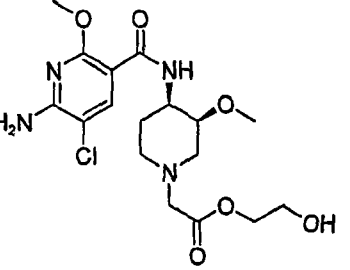
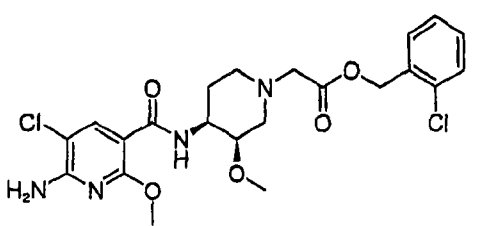
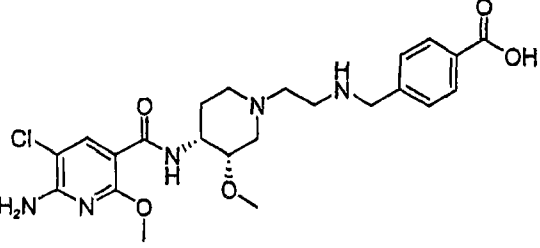
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐
	4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐
	4-((2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸乙酯·二盐酸盐
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯
	4-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(R)-奎宁环-3-基酯

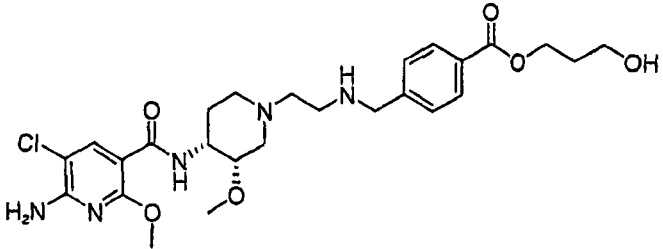
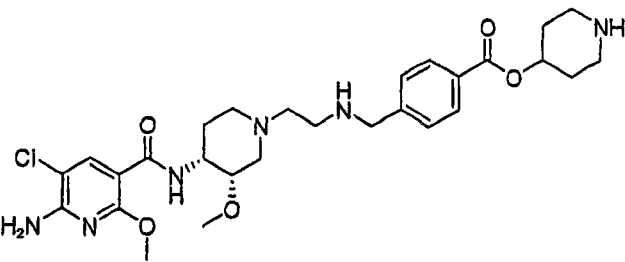
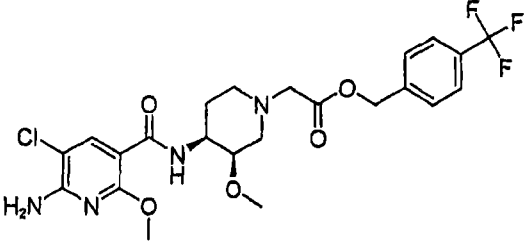
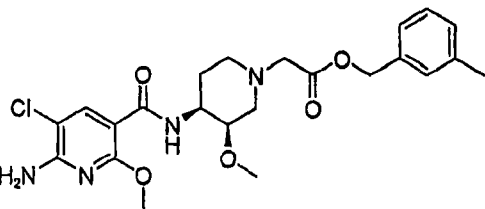
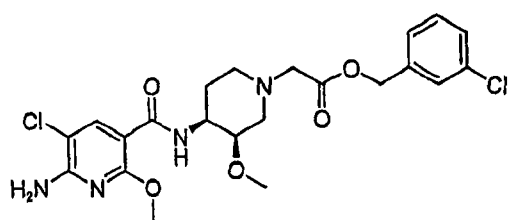
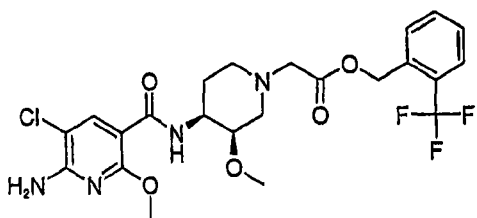
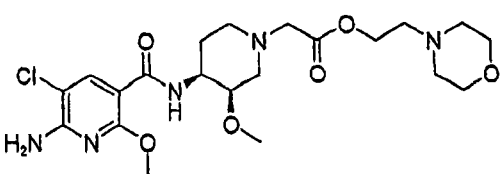
基本上根据上述方法制备以下化合物。使用 ChemDraw Ultra 第 8.03 和/或 9.0 版(得自 Cambridgesoft Corp.)命名化合物。

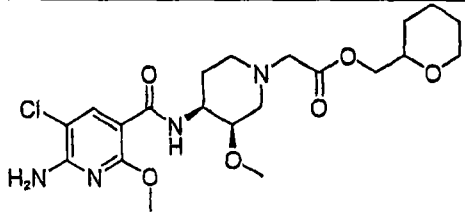
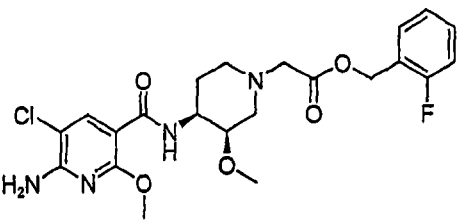
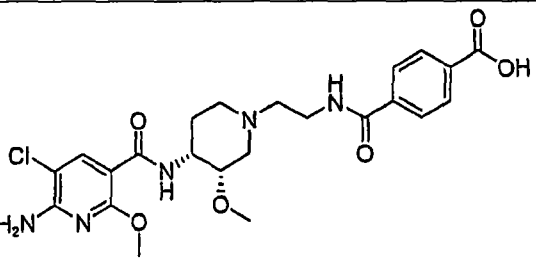
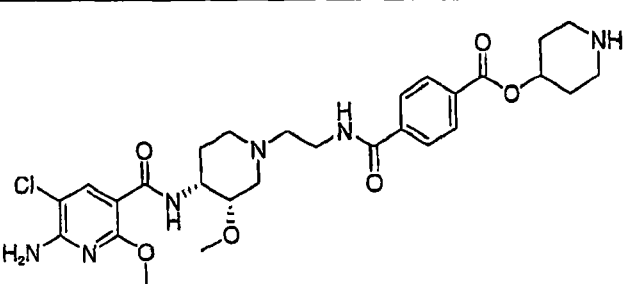
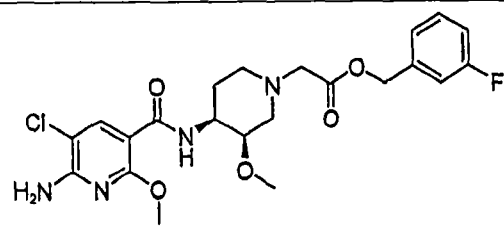
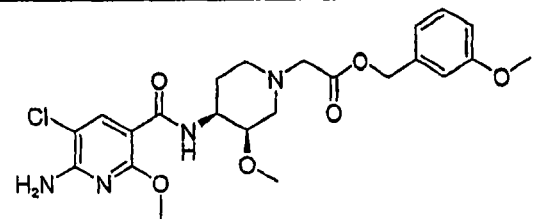
	3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸苄酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸异丙酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸 4-(甲磺酰基)苄酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸环己酯
	3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸新戊酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(4-甲氧基苄酯)

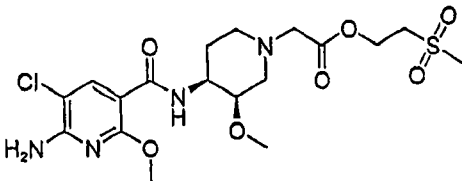
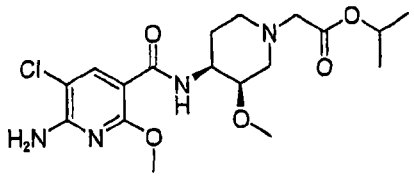
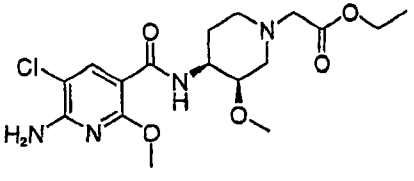
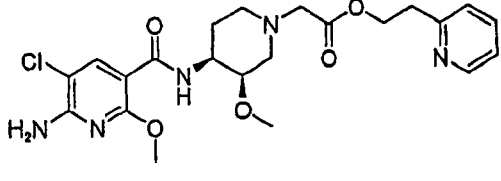
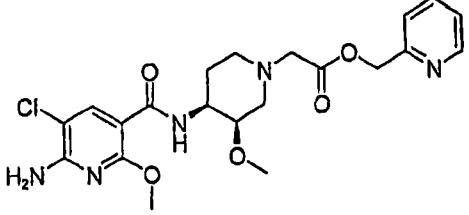
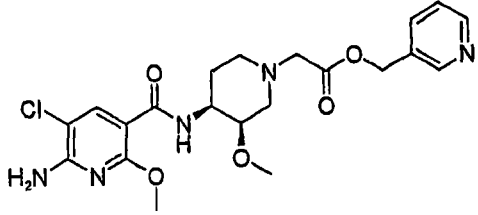
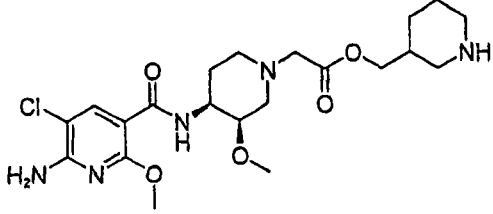
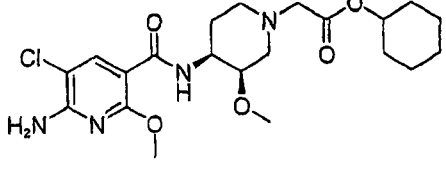
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(吡啶-4-基甲酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯)

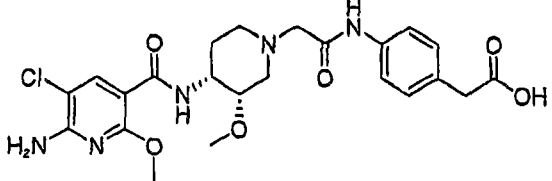
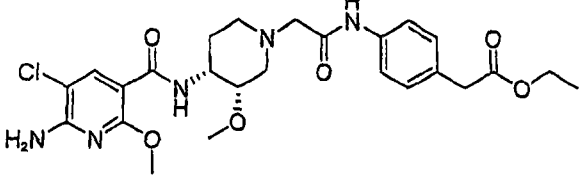
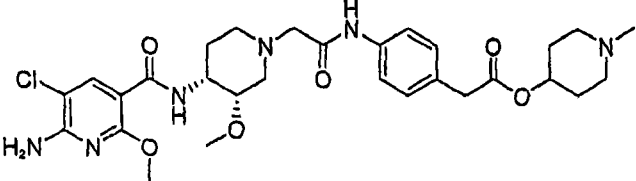
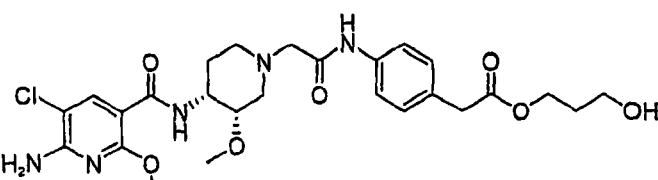
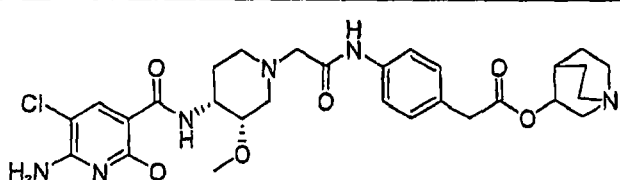
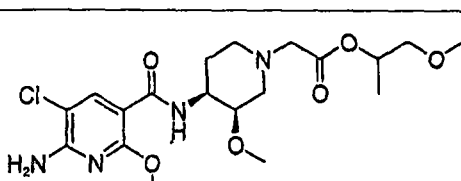
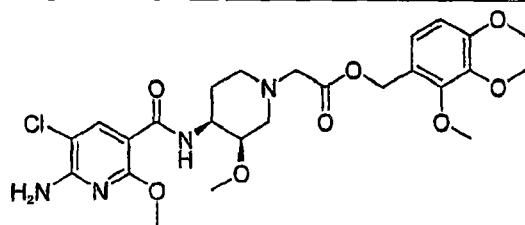
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸苄酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氯苄酯)

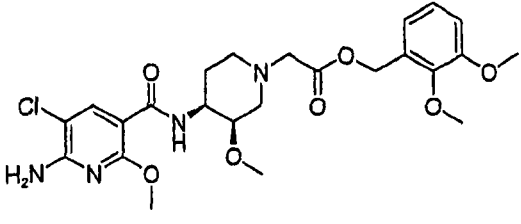
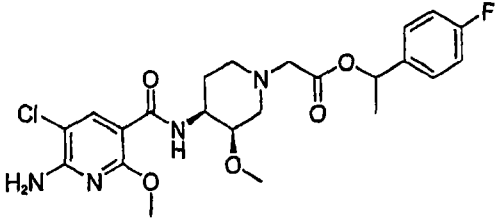
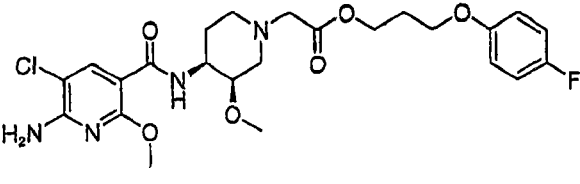
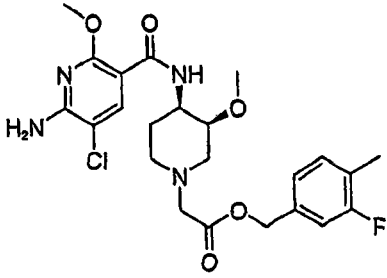
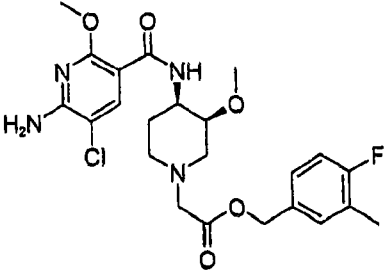
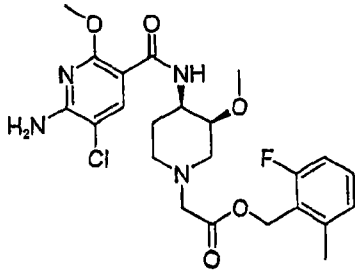
	2-((3R,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲氧基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-4-基酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基乙酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-羟基乙酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氯苄酯)
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸

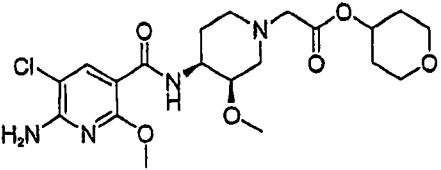
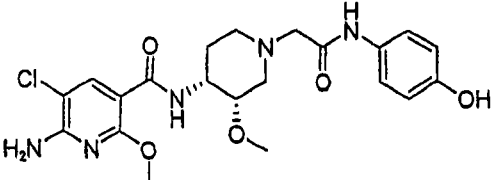
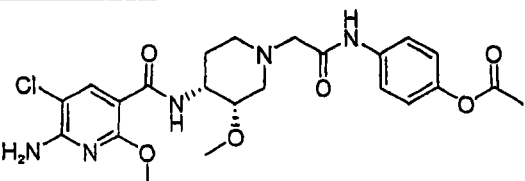
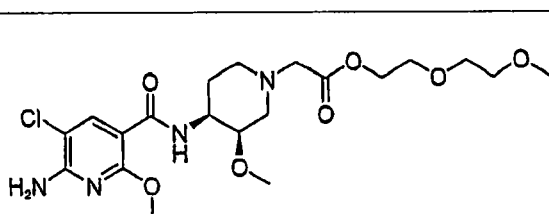
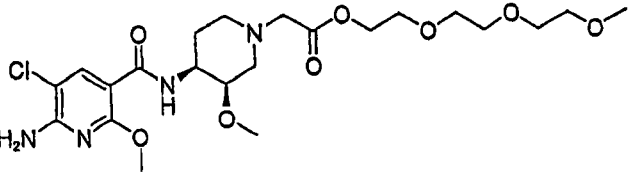
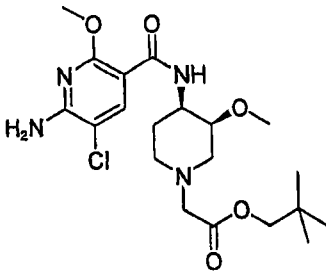
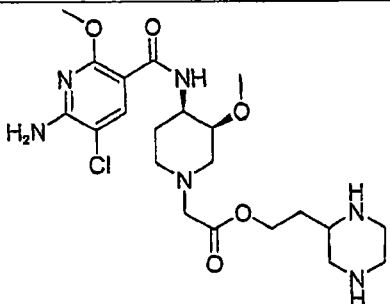
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(3-羟基丙酯)
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(哌啶-4-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 4-(三氟甲基)苄酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲基苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氯苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(三氟甲基)苄酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-吗啉代乙酯)

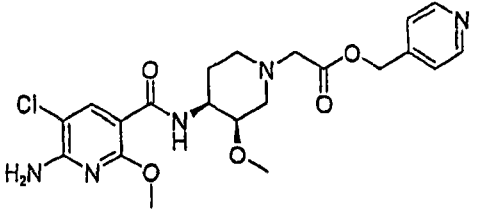
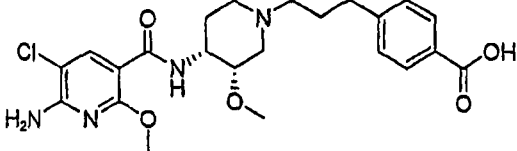
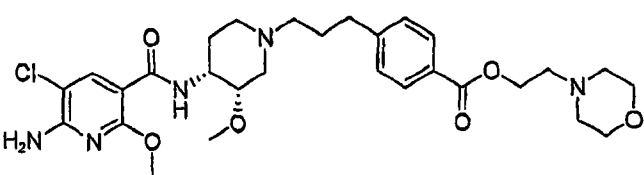
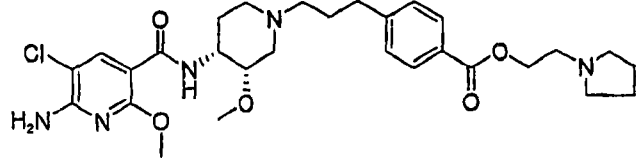
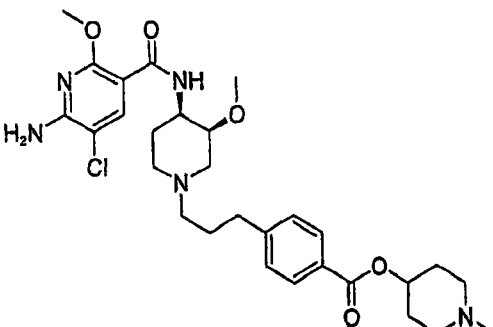
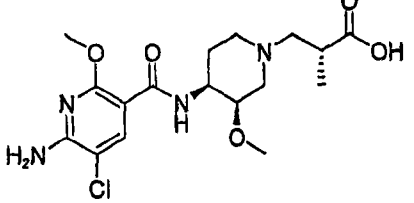
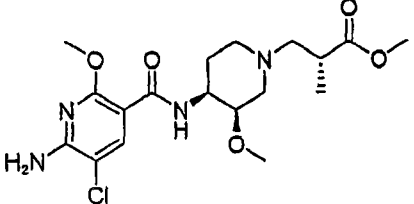
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟苄酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(哌啶-4-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲氧基苄酯)

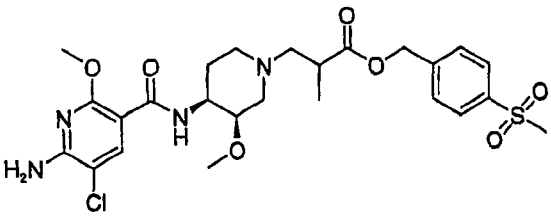
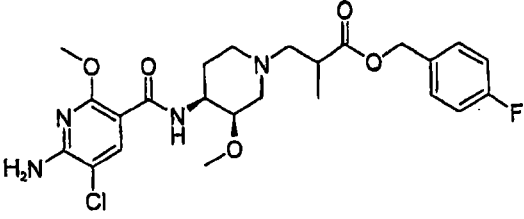
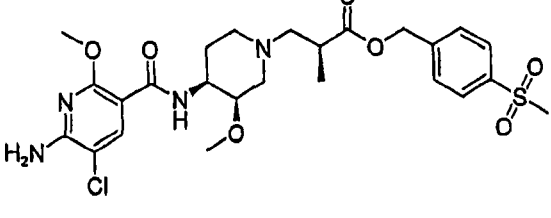
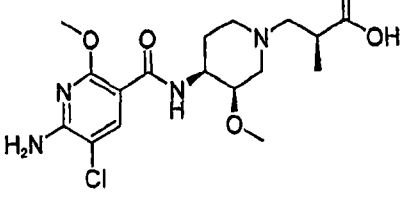
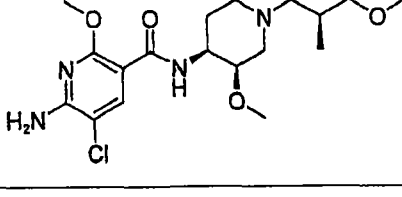
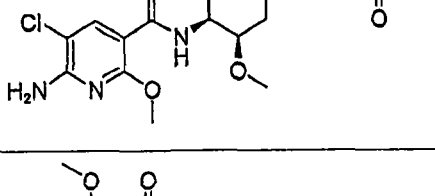
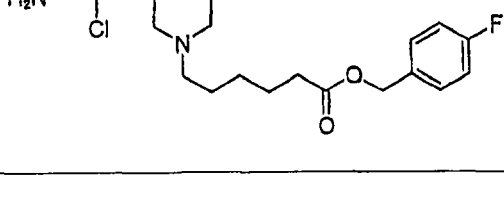
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(甲磺酰基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸异丙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(吡啶-2-基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-2-基甲酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-3-基甲酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-3-基甲酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸环己酯

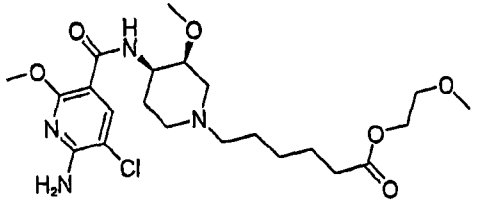
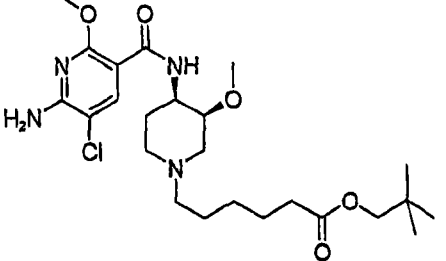
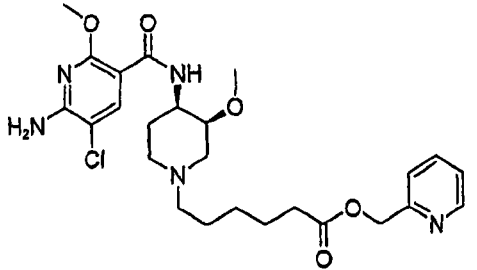
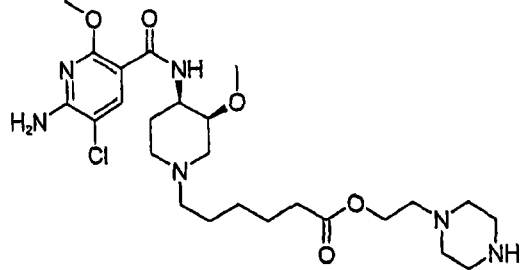
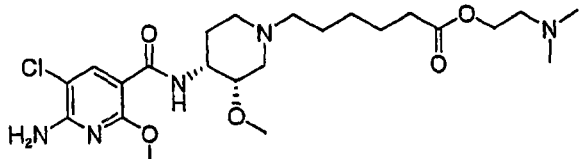
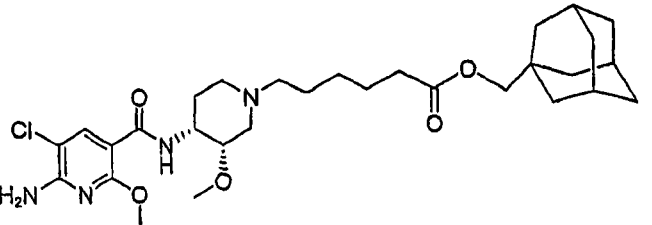
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸乙酯
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(3-羟基丙酯)
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸(奎宁环-3-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(1-甲氧基丙-2-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3,4-三甲氧基苄酯)

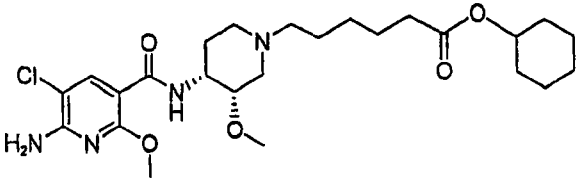
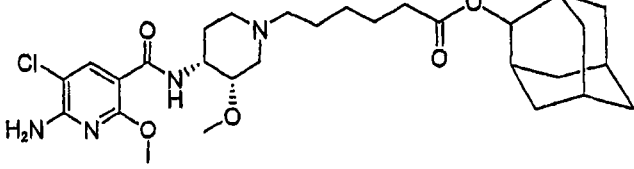
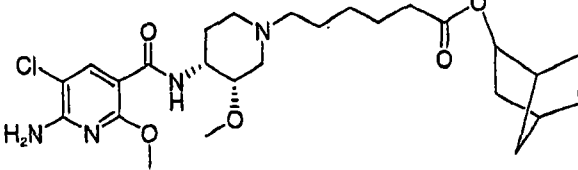
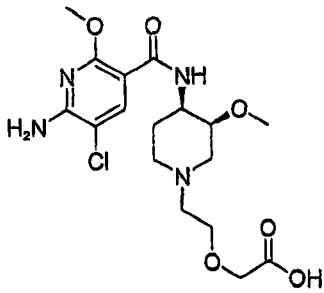
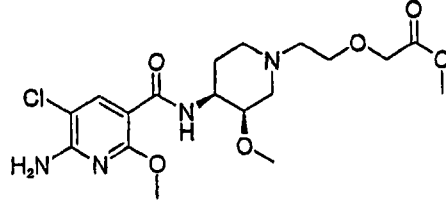
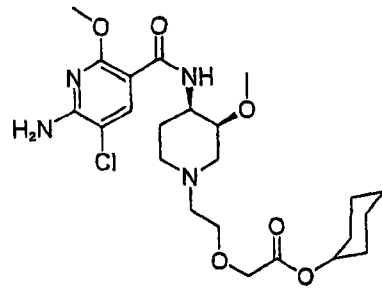
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3-二甲氧基苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 1-(4-氟苯基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 3-(4-氟苯氧基)丙酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟-4-甲基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟-3-甲基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟-6-甲基苄酯)

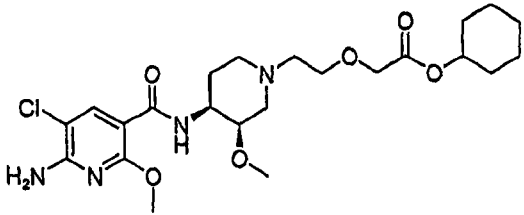
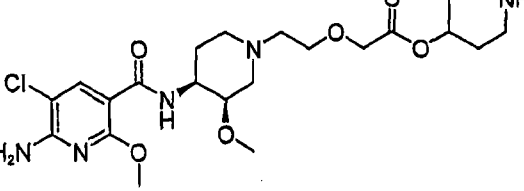
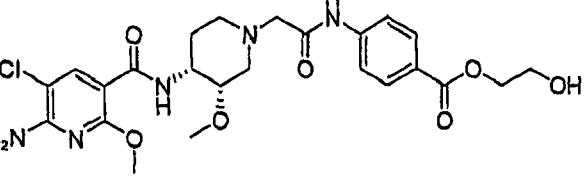
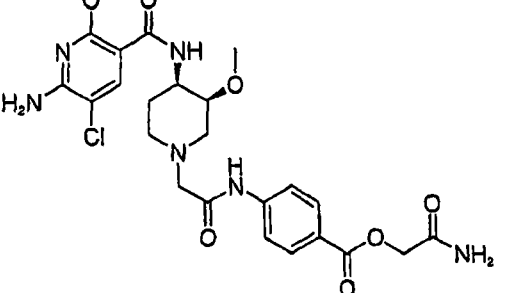
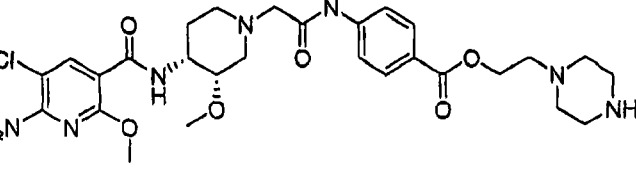
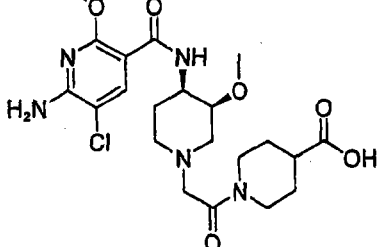
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-4-基酯)
	6-氨基-5-氯-N-((3S,4R)-1-(2-(4-羟基苯基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-甲氧基烟酰胺
	乙酸 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸新戊酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(哌嗪-2-基)乙酯

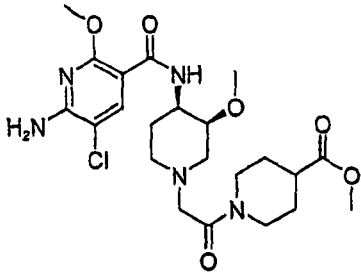
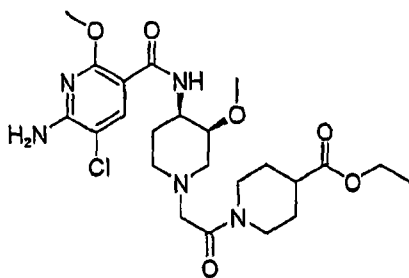
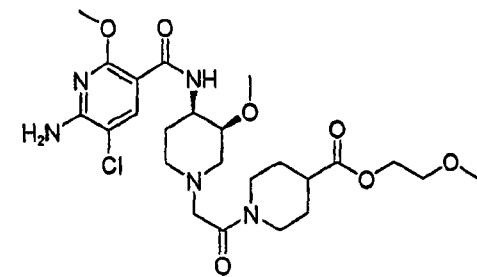
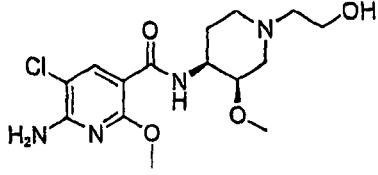
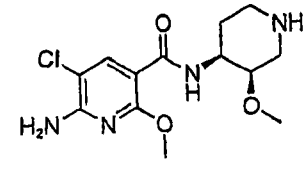
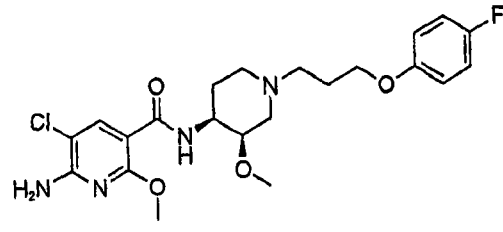
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-4-基甲酯)
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯)
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	(R)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(R)-甲酯

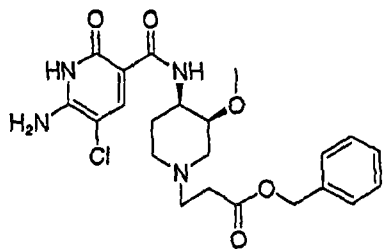
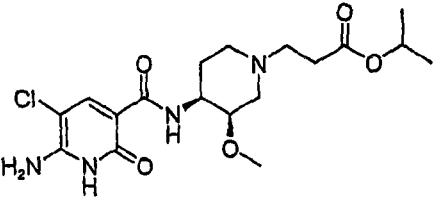
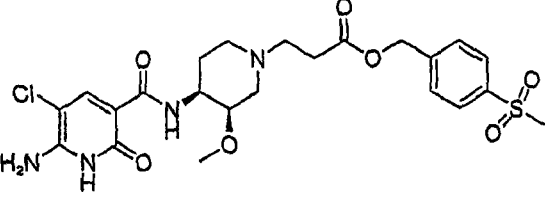
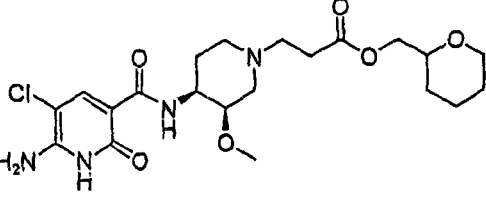
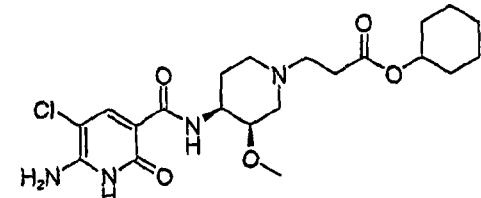
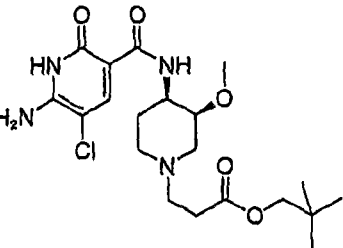
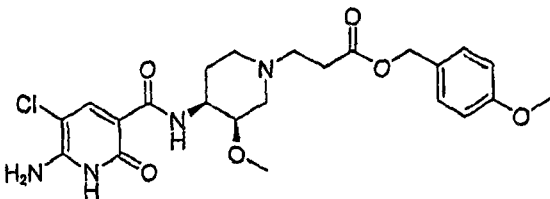
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸 4-(甲磺酰基)苄酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(4-氟苄酯)
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-4-(甲磺酰基)苄酯
	(S)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-甲酯
	4-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丁酸
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(4-氟苄酯)

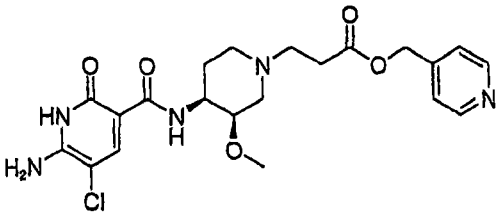
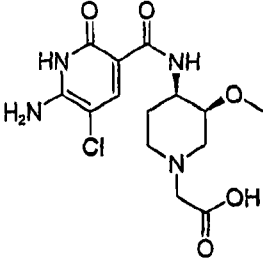
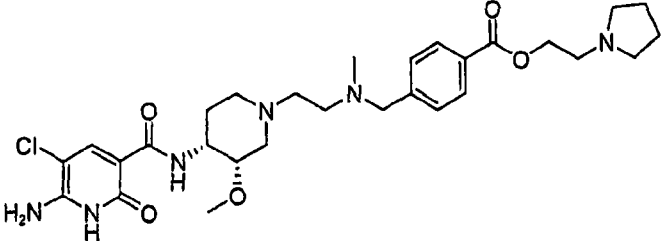
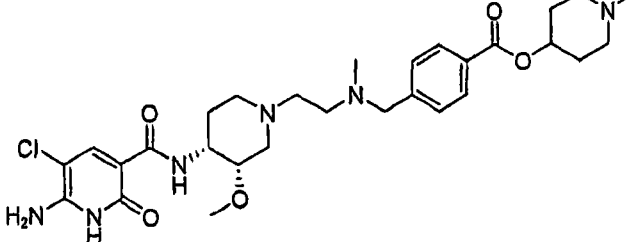
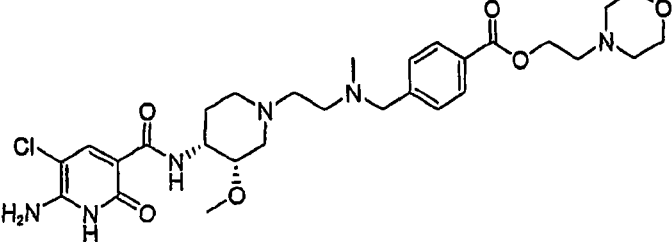
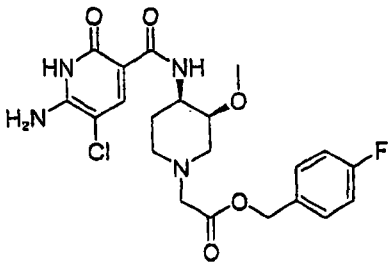
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(2-甲氧基乙酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸新戊酯
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(吡啶-2-基甲酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯·盐酸盐
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(二甲基氨基)乙酯
	6-[(3S,4R)-4-[(6-氨基-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸(1-金刚烷基甲酯)

	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸环己酯
	6-[(3S,4R)-4-[(6-氨基-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)羰基]氨基]-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸(2-金刚烷基酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸双环[2.2.1]庚-2-基酯
	2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸
	2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸甲酯
	2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯

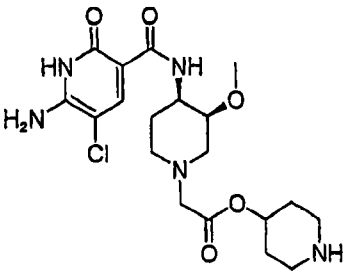
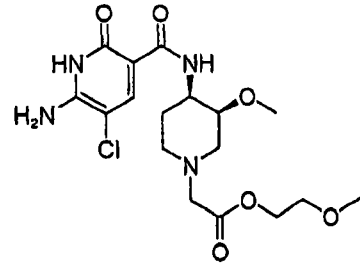
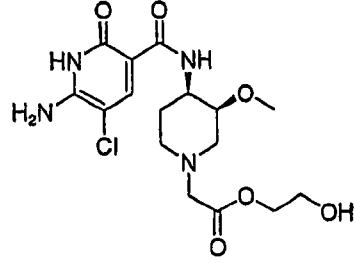
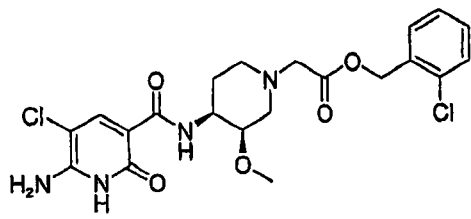
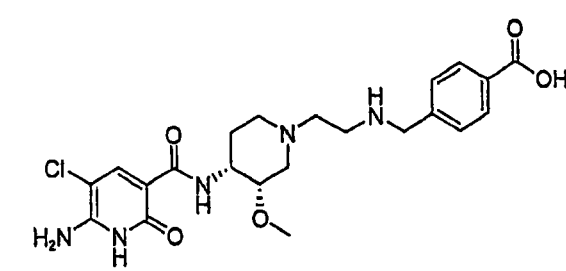
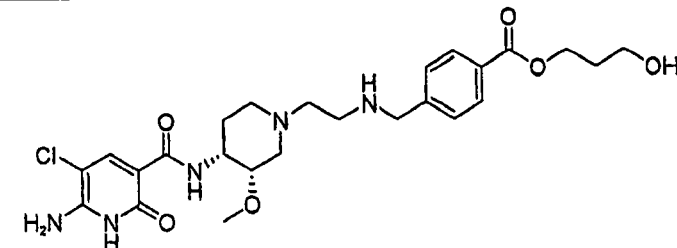
	2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯
	2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸(哌啶-4-基酯)·盐酸盐
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-羟基乙酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氨基-2-氧代乙酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸

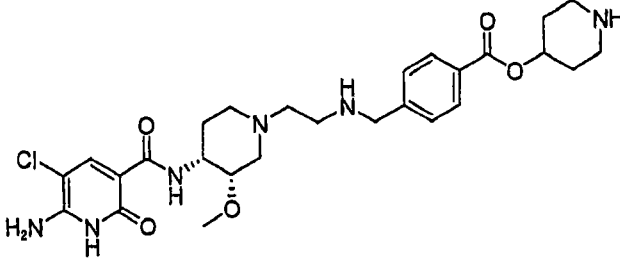
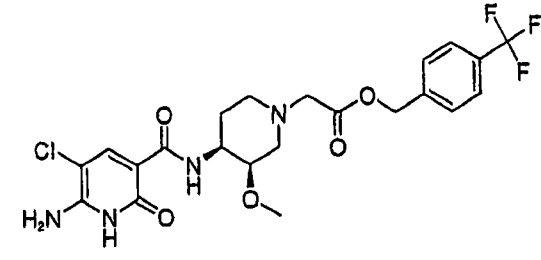
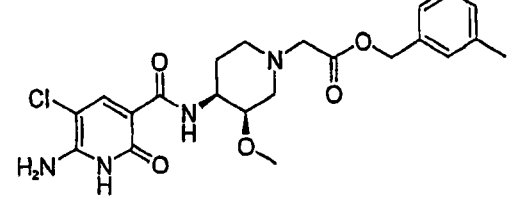
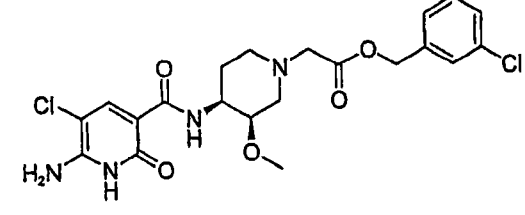
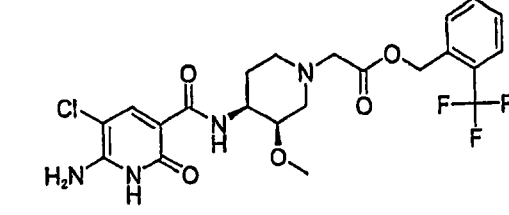
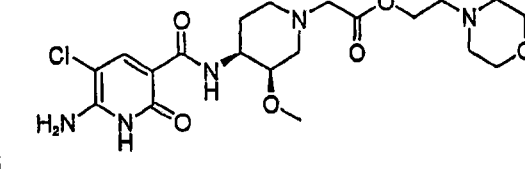
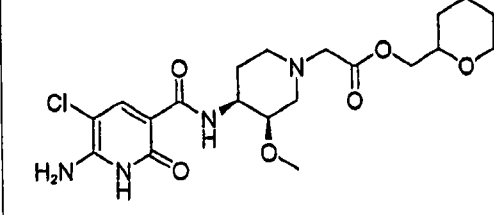
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-甲氧基烟酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯)
	6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(2-羟基乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-甲氧基烟酰胺
	6-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-((3R,4S)-3-甲氧基哌啶-4-基)烟酰胺
	6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-甲氧基烟酰胺

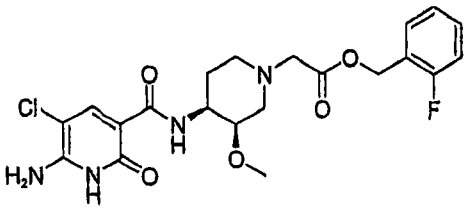
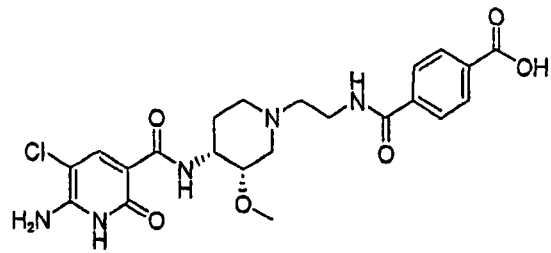
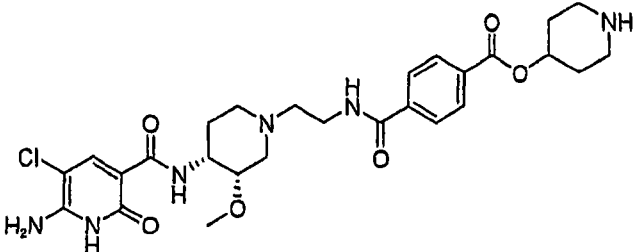
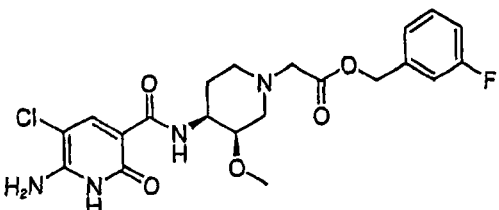
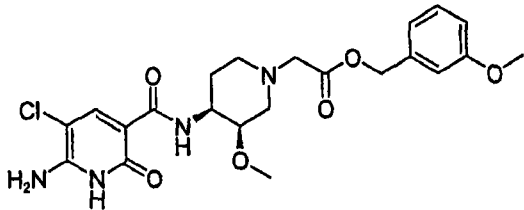
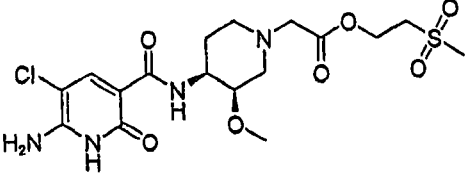
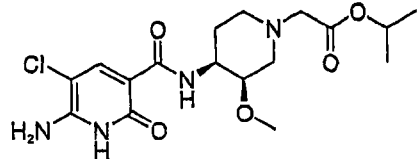
	3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸苄酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸异丙酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸4-(甲磺酰基)苄酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸环己酯
	3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸新戊酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(4-甲氧基苄基)酯

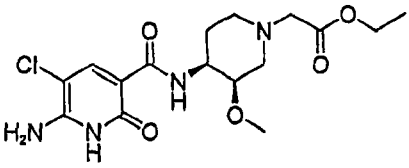
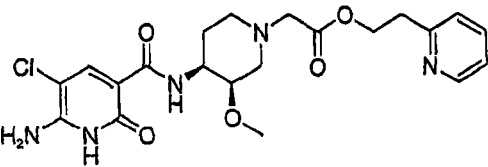
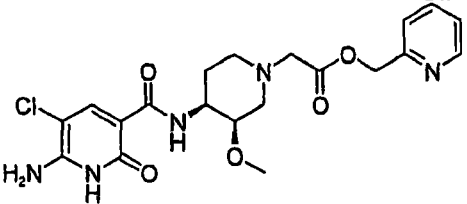
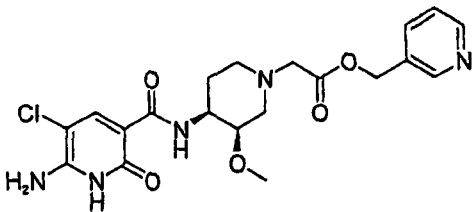
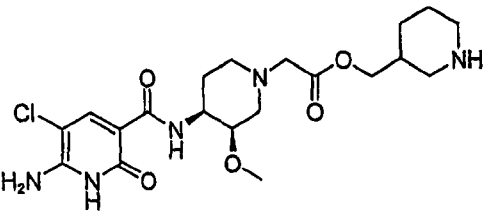
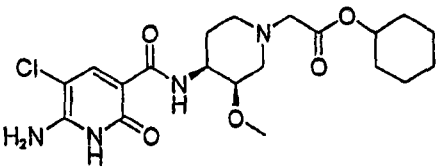
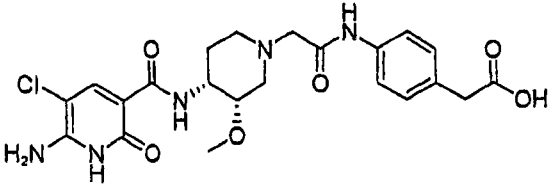
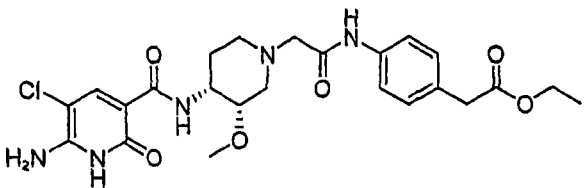
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙酸(吡啶-4-基甲酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基)甲基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟苄酯)

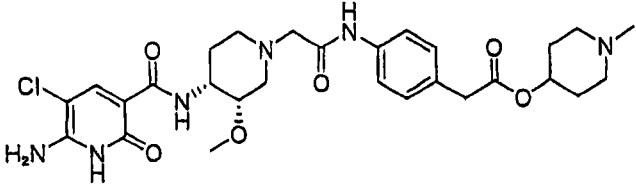
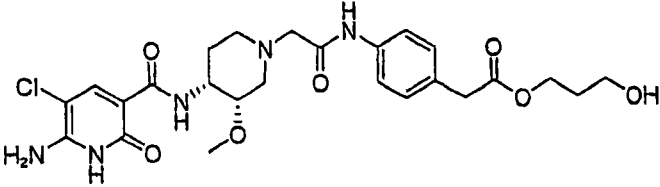
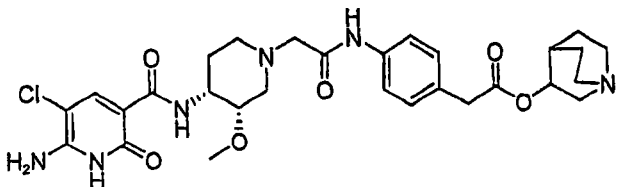
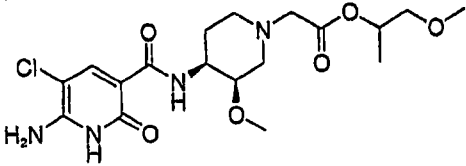
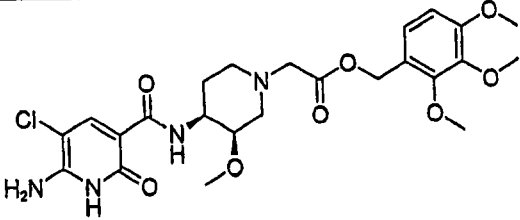
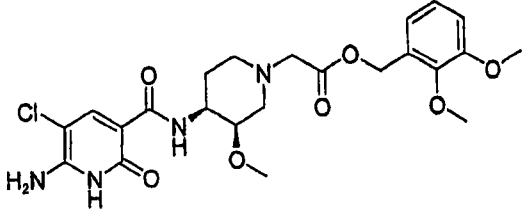
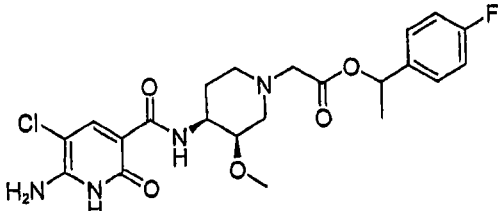
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸苄酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氯苄酯)
	2-((3R,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-甲氧基苄酯)

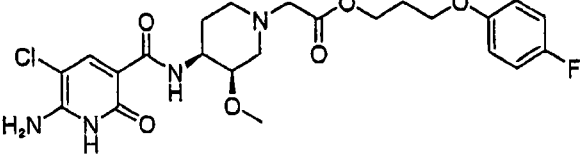
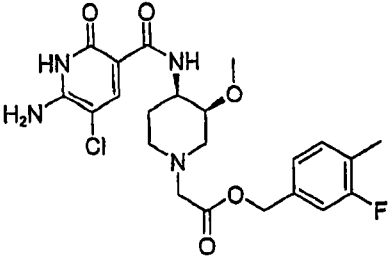
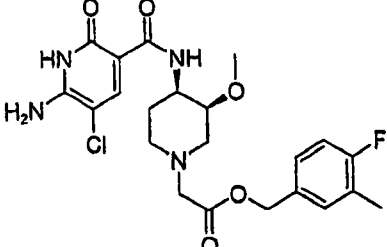
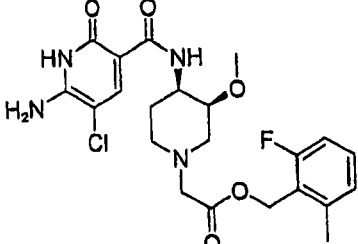
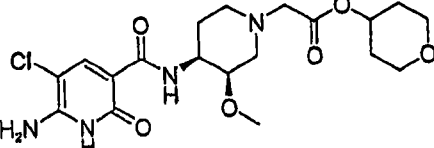
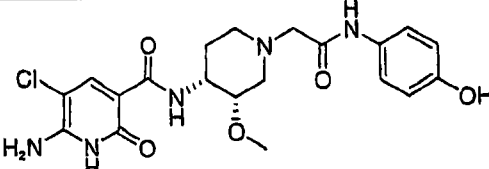
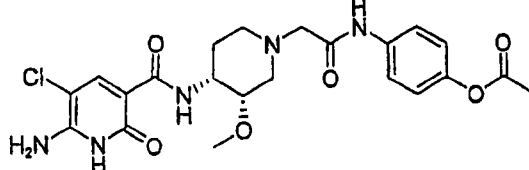
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-4-基酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-甲氧基乙酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-羟基乙酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氯苄酯)
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸
	4-(((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(3-羟基丙酯)

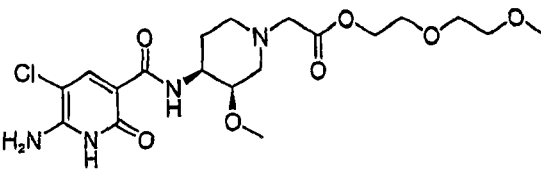
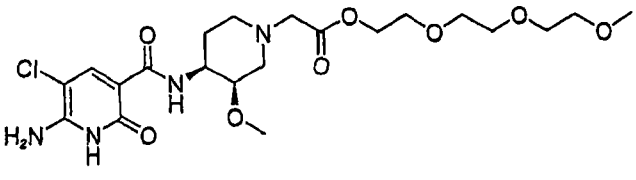
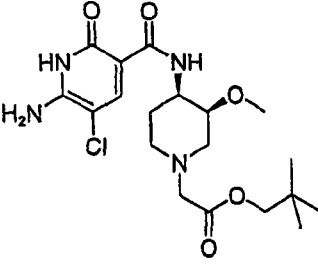
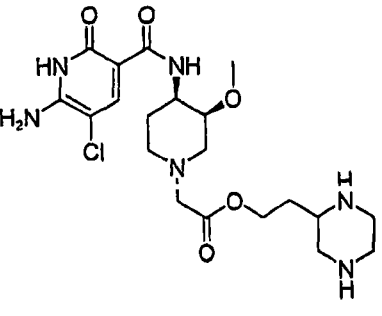
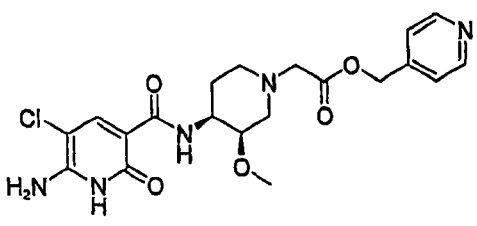
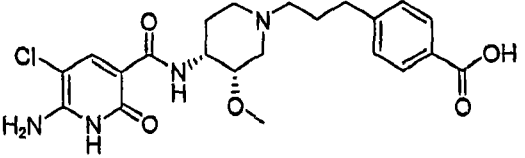
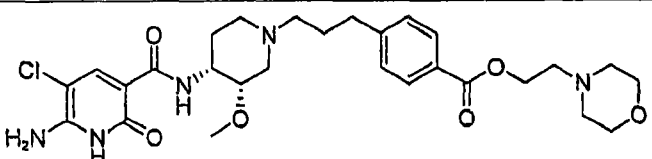
	4-((2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基)甲基)苯甲酸(哌啶-4-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 4-(三氟甲基)苄酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲基苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氯苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(三氟甲基)苄酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-吗啉代乙酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯

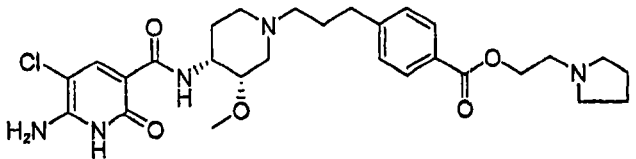
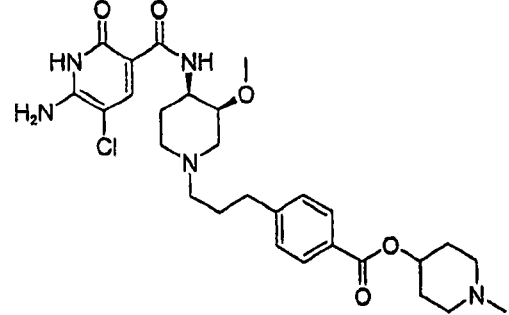
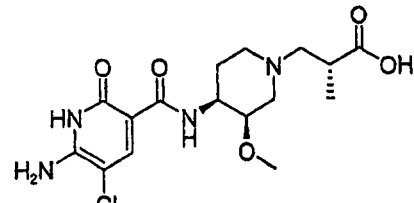
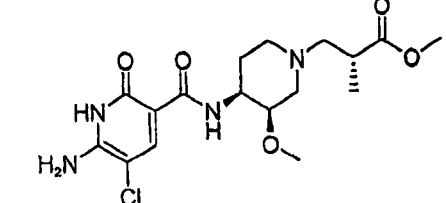
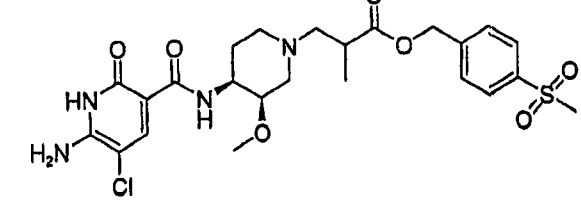
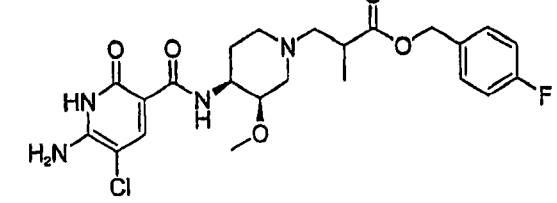
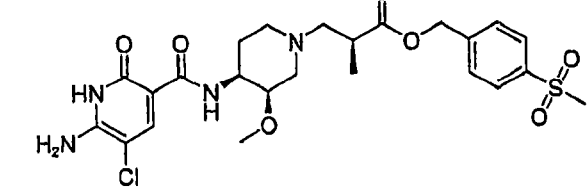
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟苄酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙基氨基甲酰基)苯甲酸(哌啶-4-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-甲氧基苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(甲磺酰基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸异丙酯

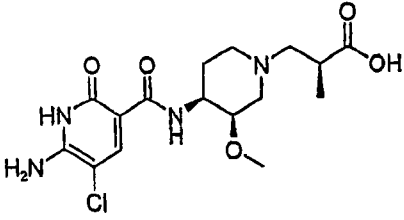
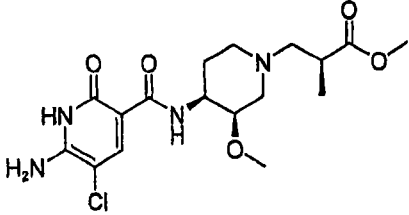
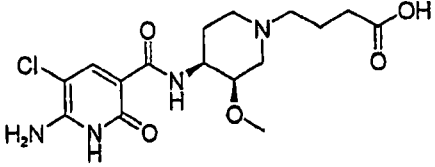
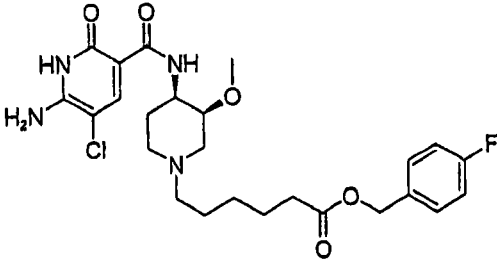
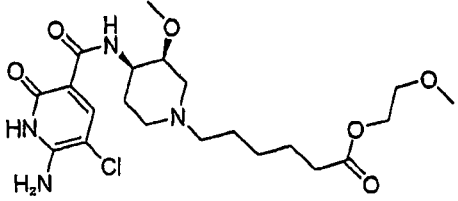
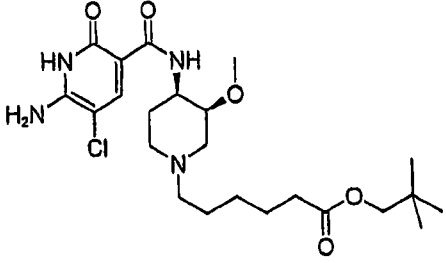
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(吡啶-2-基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-2-基甲酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-3-基甲酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(哌啶-3-基甲酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸环己酯
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯基)乙酸乙酯

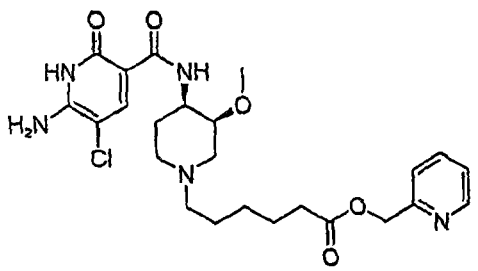
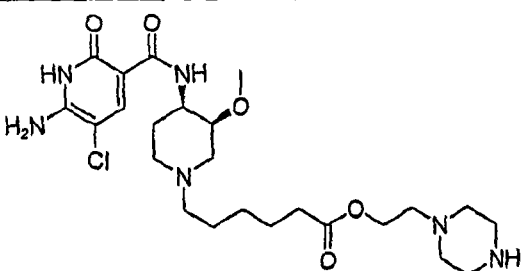
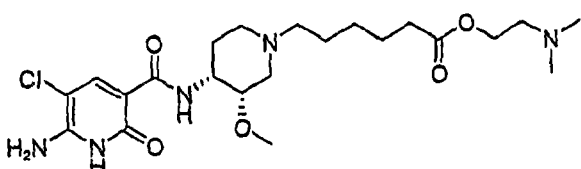
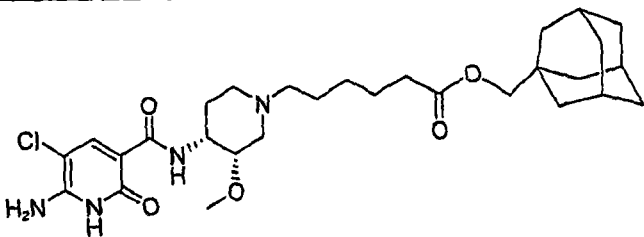
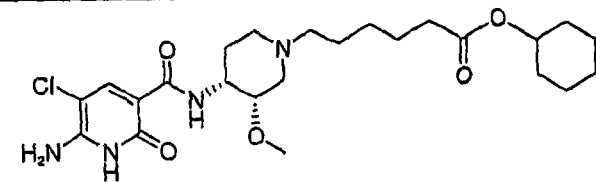
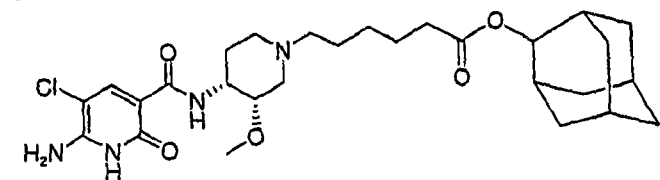
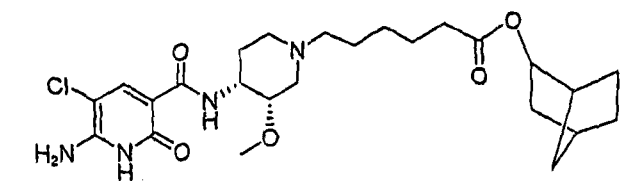
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苄基)乙酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苄基)乙酸(3-羟基丙酯)
	2-(4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苄基)乙酸(奎宁环-3-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(1-甲氧基丙-2-基酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3,4-三甲氧苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2,3-二甲氧苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(1-(4-氟苄基)乙酯)

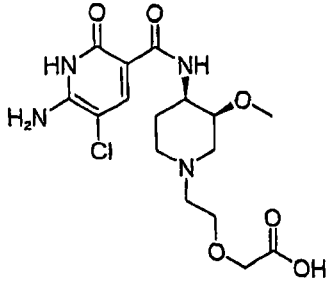
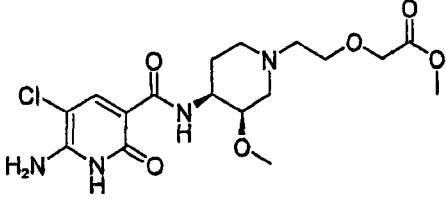
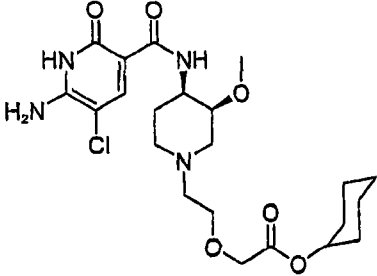
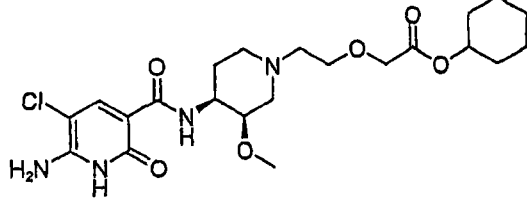
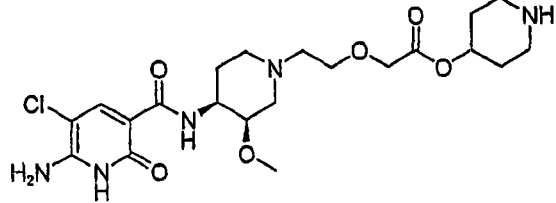
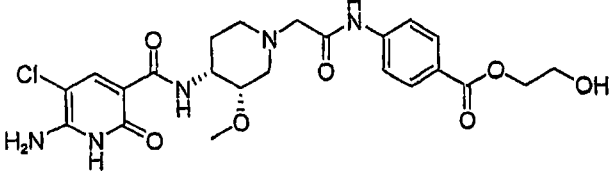
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 3-(4-氟苯氧基)丙酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(3-氟-4-甲基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(4-氟-3-甲基苄酯)
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(2-氟-6-甲基苄酯)
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(四氢-2H-吡喃-4-基酯)
	6-氨基-5-氯-N-((3S,4R)-1-(2-(4-羟基苯基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
	乙酸 4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯酯

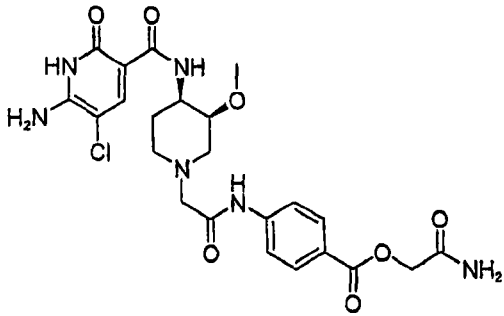
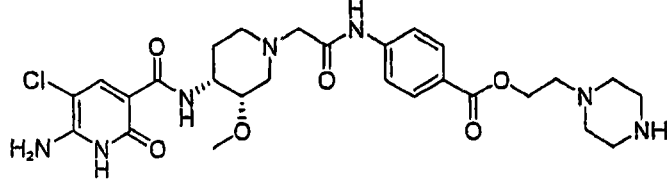
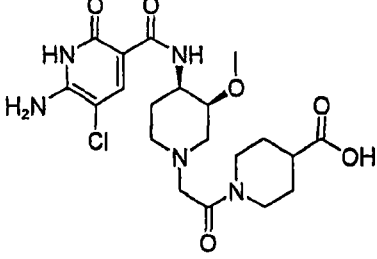
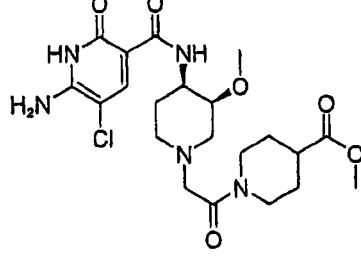
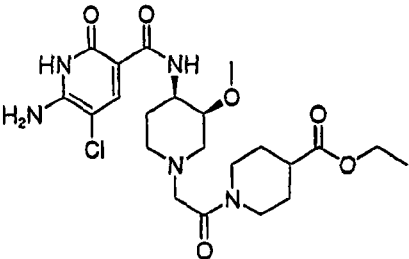
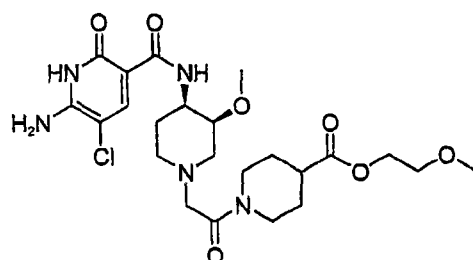
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸新戊酯
	2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸 2-(哌嗪-2-基)乙酯
	2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酸(吡啶-4-基甲酯)
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(2-吗啉代乙酯)

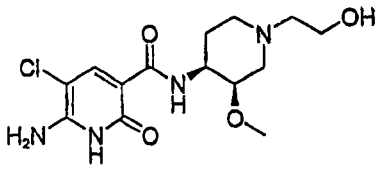
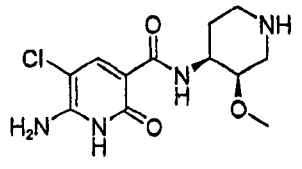
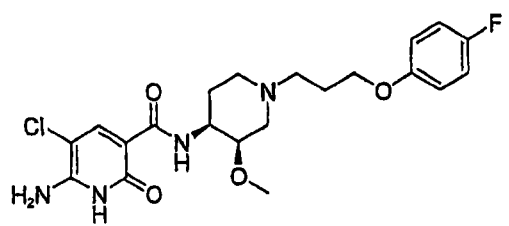
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸 2-(吡咯烷-1-基)乙酯
	4-(3-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丙基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基酯)
	(R)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(R)-甲酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸 4-(甲磺酰基)苄酯
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(4-氟苄酯)
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-4-(甲磺酰基)苄酯

	(S)-3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸
	3-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(S)-甲酯
	4-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)丁酸
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(4-氟苄酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(2-甲氧基乙酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸新戊酯

	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸(吡啶-2-基甲酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯·盐酸盐
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸 2-(二甲基氨基)乙酯
	6-[(3S,4R)-4-{[(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸 (1-金刚烷基甲酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸环己酯
	6-[(3S,4R)-4-{[(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)羰基]氨基}-3-甲氧基哌啶-1-基]己酸 (2-金刚烷基酯)
	6-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)己酸双环[2.2.1]庚-2-基酯

	2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸
	2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸甲酯
	2-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯
	2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸环己酯
	2-(2-((3R,4S)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙酸(哌啶-4-基酯)·盐酸盐
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-羟基乙酯)

	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸(2-氨基-2-氧代乙酯)
	4-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰氨基)苯甲酸 2-(哌嗪-1-基)乙酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸甲酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸乙酯
	1-(2-((3S,4R)-4-(6-氨基-5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-3-甲氧基哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸(2-甲氧基乙酯)

	6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(2-羟基乙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
	6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
	6-氨基-5-氯-N-((3R,4S)-1-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

制剂、给药和用途

给予所公开的化合物的给药速率和路线与本领域已使用的类似，且为本领域技术人员已知的(例如参见 Physicians' Desk Reference, 第54版, Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000)。

在治疗本文所述的急性或慢性疾病和/或病症时，西沙必利的结构和/或官能类似物的预防或治疗剂量随待治疗病症的严重性和给药路线而变。剂量以及可能的给药频率还根据个体患者的年龄、体重和反应而变。通常对于本文所述的病症，西沙必利的结构和/或官能类似物的总日剂量范围为约 1mg-约 200mg，为单剂量或分剂量。优选日剂量范围应为约 5mg-约 100mg，为单剂量或分剂量，最优选日剂量范围应为约 5mg-约 75mg，为单剂量或分剂量。优选一天给药 1-4 次。在治疗患者时，开始治疗时应用较低剂量，大概约 5mg-约 10mg，根据患者的综合响应，随后增加至最高达约 50mg 以上。对于儿童和 65 岁以上的患者以及肾或肝功能衰弱的患者，还推荐开始使用低剂量，此剂量根据个体的响应和血液水平而定。在某些情况下，还可使用这些范围以外的剂量，这点对于本领域技术人员来说是显而易见的。此外，应注意到，临床医师或治疗医师结合个体患者的响应，知

道如何和何时中断、调整或终止治疗。

可根据已知的方法配配制本发明化合物,制备药学上可用的组合物。采用本领域技术人员公知和易得的多种来源详细描述各种制剂。例如 E.W. Martin 的 Remington's Pharmaceutical Science 描述了可结合本发明使用的制剂。通常配制本发明组合物使得有效量的生物活性化合物与合适的载体组合,以促进有效给予所述组合物。

本发明的组合物包括各种组合物,例如混悬剂、溶液剂和酏剂;气雾剂;或在口服固体制剂(例如粉剂、胶囊剂和片剂)的情况下,包括各种载体,例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等,与口服液体制剂相比,优选口服固体制剂。优选的口服固体制剂为胶囊剂。最优选的口服固体制剂为片剂。在固体剂型中,活性成分(即西沙必利的结构和/或官能类似物)优选的量为约 5mg、10mg 和 25mg。

此外,可接受的载体可为固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和分散颗粒剂。固体载体可为一种或多种可用作稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、片剂崩解剂或包封材料的物质。

所公开的药物组合物可细分为包含适量活性成分的单位剂量。单位剂型可为包装好的制剂,例如在纸或塑料容器中或在小瓶或安瓿中的小包片剂、胶囊剂和粉剂。单位剂量还可为液体基制剂或配制以待掺入固体食品、咀嚼胶或锭剂中。

处理以上所述通常的剂型外,本发明化合物还可通过可控释放方式和/或传输装置给予(例如美国专利 3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123 和 4,008,719 所述的),各专利所公开的内容通过全文引用结合到本文中来。

可使用任何合适的给药路线,为患者提供有效剂量的西沙必利的结构和/或官能类似物。例如可使用口服、直肠、肠胃外(皮下、肌肉注射、静脉)、经皮等形式给药。剂型包括片剂、锭剂、分散剂、混

悬剂、溶液剂、胶囊剂、贴剂等。

本发明的一方面提供了一种治疗哺乳动物胃食管反流疾病,同时显著降低伴随给予西沙必利的副作用的方法,所述方法包括给予需要这种治疗的人治疗有效量的西沙必利的结构和/或官能类似物或其药学上可接受的盐。一个优选的方面为治疗人的胃食管反流疾病。

本发明的另一方面提供了一种用于治疗患有胃食管反流疾病的人的组合物,所述组合物包含治疗有效量的西沙必利的结构和/或官能类似物或其药学上可接受的盐。

本发明的再一方面提供了一种引起哺乳动物止吐作用,同时显著降低伴随给予西沙必利的副作用的方法,所述方法包括给予需要这种止吐治疗的哺乳动物治疗有效量的西沙必利的结构和/或官能类似物或其药学上可接受的盐。优选哺乳动物为人。

另一方面,本发明包括用于治疗需要止吐治疗的哺乳动物的止吐组合物,所述组合物包含治疗有效量的西沙必利的结构和/或官能类似物或其药学上可接受的盐。

本发明的其他方面包括一种治疗哺乳动物胃肠动力功能障碍引起的病症的方法,所述方法包括给予需要这种胃肠动力功能障碍治疗的哺乳动物治疗有效量的西沙必利的结构和/或官能类似物或其药学上可接受的盐。胃肠动力功能障碍引起的病症包括但不限于消化不良、胃轻瘫、便秘、术后肠梗阻和假性肠梗阻。优选哺乳动物为人。

发现西沙必利进入中枢神经系统并与 5HT₄受体结合,这表明西沙必利可具有中枢-介导作用。西沙必利为 5HT₄受体有效的配体,且这些受体位于中枢神经系统的多个区域。调节含血清素的系统具有多种行为作用。因此,本发明化合物可用于治疗: 1)认知障碍,包括但不限于 Alzheimer's 疾病; 2)行为障碍,包括但不限于精神分裂症、躁狂、强迫症和对精神起作用物质的使用障碍; 3)情绪障碍,包括但不限于抑郁和焦虑; 和 4)控制自主功能障碍,包括但不限于自发高血压和睡眠障碍。

因此,本发明还提供了治疗哺乳动物认知、行为、情绪或自发功能控制障碍的方法,所述方法包括给予治疗有效量的西沙必利的结构和/或官能类似物或其药学上可接受的盐。优选哺乳动物为人。

应理解的是,本文所述的各实施例和方面仅用于举例说明的目的,鉴于本发明,本领域技术人员应能提出各种改变或变化,这些应包括在本申请的精神和范围内并包括在附随的权利要求的范围内。此外,本文提到或引用的所有的专利、专利申请、临时申请和出版物通过全文引用结合到本文中来,引用程度不会与本说明书明确教导的不一致。

本发明以及制备和使用本发明的方式和方法描述至此,全部清楚简明和精确的术语使本发明所涉及领域中技术人员能制备和使用。应理解的是,以上描述了本发明的各优选的方面,在不脱离权利要求所述的本发明的精神或范围的情况下可进行改变。特别要指出和明确要求保护本发明涉及的本发明的物质,以下权利要求总结本说明书。