

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480022917.6

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

[43] 公开日 2006年9月20日

[11] 公开号 CN 1835944A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

[22] 申请日 2004.6.10

[21] 申请号 200480022917.6

[30] 优先权

[32] 2003.6.13 [33] US [31] 60/477,940

[86] 国际申请 PCT/US2004/018670 2004.6.10

[87] 国际公布 WO2004/113323 英 2004.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.10

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 卢寿福 加里·菲利普斯 叶 斌

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

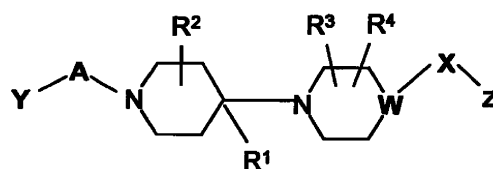
权利要求书 11 页 说明书 69 页

[54] 发明名称

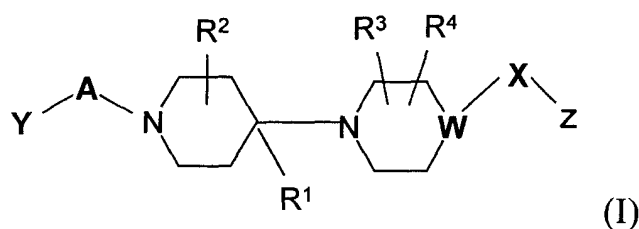
作为 CCR-5 拮抗剂的喹啉酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及一系列通式 I 的化合物或其药学可接受的盐，所述化合物为 CCR-5 受体拮抗剂，其中各变量如本文中所定义。



1. 一种式(I)的化合物、其对映体、非对映体或药学可接受的盐



其中 Y 是 7-10 元二环杂环，其任选被 1-3 个独立地选自 R⁵ 或 R⁶ 的基团取代；

A 是 -CO- 或 -SO₂-；

W 是 N 或 CH，条件是

当 W 是 CH 时，则 X 是 -C(R⁸)₂-、-C(R⁸)(R⁹)-、-C(O)-、-O-、-NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(OR¹⁰)-、-C(R⁸)(CH₂-C₁₋₅ 烷基-R¹⁰)-、-C(=CHR¹¹)-、-C(=NOR¹²)-、-C(R⁸)(O-C₁₋₆-烷基)-、-C(=CH-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(O-C(O)-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(O-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(O-C(O)-NH-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(O-C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂)-、-C(R⁸)(NR¹³-C(O)-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(NR¹³-C(O)-O-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(NR¹³-C(O)-NH-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(NR¹³-C(O)-N-(C₁₋₆ 烷基)₂)-、-N(C(O)-C₁₋₆ 烷基)-、-C(R⁸)(OH)-、-C(R⁸)(OTMS)-、-CHR⁸-、-CHR¹¹-、-CHR¹⁴-；和

当 W 是 N 时，则 X 是 -C(R⁸)(R¹⁵)- 或 -C(O)-；

Z 是 R⁷-苯基、R⁷-吡啶基、R⁷-噻吩基或 R⁷-萘基；

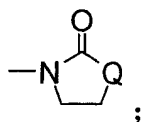
R¹ 是氢、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烯基；

R²、R³、R⁴ 和 R⁸ 各自独立地是氢、C₂₋₆ 烯基、CF₃ 或 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 和 R⁶ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、CF₃、硝基、氰基、NR¹³R¹¹、羟基、芳基、酯、羧基、-CO₂R¹¹、OC₁₋₆ 烷基；

R⁷ 是 1-3 个独立地选自如下的基团：氢、卤素、硝基、-NR¹³R¹¹、-CF₃、CF₃O-、-CN、CF₃SO₂-、R¹⁹-苯基、-NHCOCF₃、C₁₋₆ 烷基、-CO₂C₁₋₆

烷氧基、5-元杂芳基、 CH_3SO_2 -或其中 Q 是-O-、-NH-或-N(CH₃)-的



R^9 是 R^7 -苯基、 R^7 -杂芳基、 R^7 -萘基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基；

R^{10} 是 R^{17} -苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻唑基；

R^{11} 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

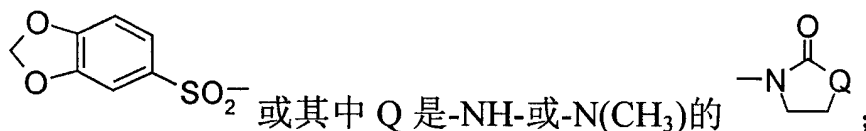
R^{12} 是氢、- C_{1-6} 烷基、被 C_{3-7} 环烷基、- C_{1-6} 烷基、氟- C_{1-6} 烷基、环丙基甲基-、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-C}_{1-6}$ 烷基、- $\text{CH}_2\text{C(O)-O-C}_{1-6}$ 烷基、- $\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、- $\text{CH}_2\text{C(O)-NHC}_{1-6}$ 烷基、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、- $\text{CH}_2\text{C(O)-C}_{1-6}$ 烷基或- $\text{CH}_2\text{C(O)-N(C}_{1-6}\text{烷基)}_2$ 取代的- C_{1-6} 烷基；

R^{13} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 是-OH、- CF_3 或 O-吡啶基；

R^{15} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 R^{16} -苯基、 R^{16} -苯基- C_{1-6} 烷基、 R^{16} -萘基、 R^{16} -萘基- C_{1-6} 烷基、 R^{16} -杂芳基或 R^{16} -杂芳基- C_{1-6} 烷基；

R^{16} 是 1-3 个独立地选自如下的基团：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、- CF_3 、 $\text{CF}_3\text{O-}$ 、 $\text{CH}_3\text{C(O)-}$ 、-CN、 CH_3SO_2 -、 CF_3SO_2 -、 R^{18} -苯基、 R^{18} -苄基、 $\text{CH}_3\text{C(=NOCH}_3\text{)-}$ 、 $\text{CH}_3\text{C(=NOCH}_2\text{CH}_3\text{)-}$ 、- NH_2 、- NHCOCF_3 、- $\text{NHCONH-(C}_{1-6}\text{烷基)}$ 、- $\text{NHCO(C}_{1-6}\text{烷基)}$ 、- $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、5-元杂芳基、



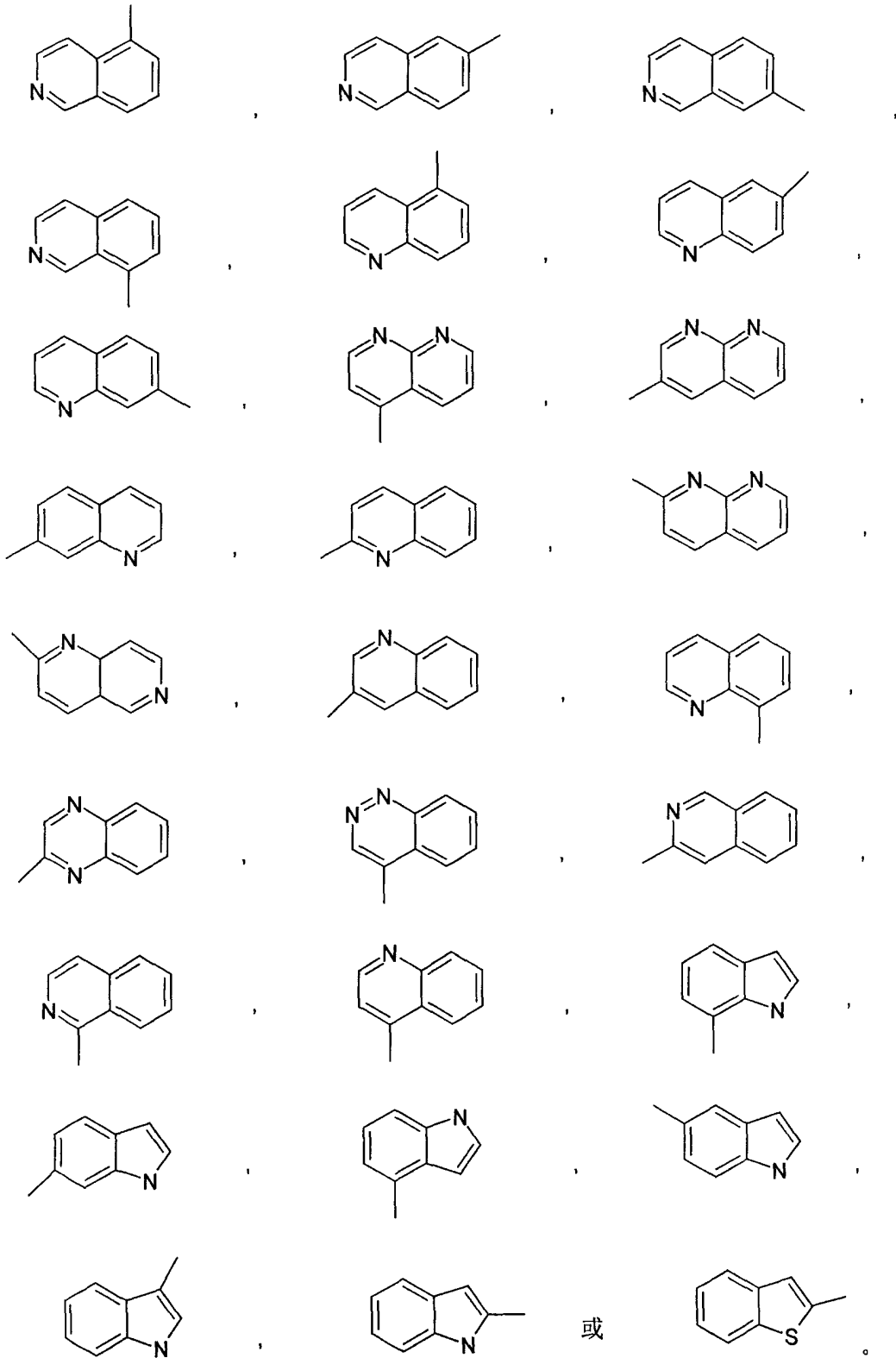
R^{17} 是 C_{1-6} 烷基、- NH_2 或 R^{19} -苯基-；

R^{18} 是 1-3 个独立地选自如下的基团：氢、 C_{1-6} -烷基、- CF_3 、- CO_2H 、- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、-CN、 C_{1-6} 烷氧基或卤素；

R^{19} 是 1-3 个独立地选自如下的基团：氢、 C_{1-6} 烷基、- CF_3 、- CO_2R^{11} 、

-CN、C₁₋₆烷氧基或卤素。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 选自



3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是溴苯基、三氟甲基苯基或氟苯基。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 Z 是溴苯基、三氟甲基苯基或氟苯基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是

-C(=NHO 乙基)-

-CH(O 吡啶基)-

-CH(甲基)-

-C(=CH₂)-或

-CH(OH)-。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中 X 是

-C(=NHO 乙基)-

-CH(O 吡啶基)-

-CH(甲基)-

-C(=CH₂)-或

-CH(OH)-。

7. 权利要求 3 的化合物, 其中 X 是

-C(=NHO 乙基)-

-CH(O 吡啶基)-

-CH(甲基)-

-C(=CH₂)-或

-CH(OH)-。

8. 权利要求 4 的化合物, 其中 X 是

-C(=NHO 乙基)-

-CH(O 吡啶基)-

-CH(甲基)-

-C(=CH₂)-或

-CH(OH)-。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

10. 权利要求 2 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

11. 权利要求 3 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

12. 权利要求 4 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

13. 权利要求 5 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

14. 权利要求 6 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

15. 权利要求 7 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

16. 权利要求 8 的化合物，其中 R¹ 是氢或甲基。

17. 权利要求 1 的化合物，其选自

4-[[4-[4-(4-溴苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉；

1-羟基-4-[[4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌嗪基]-1-哌啶基]羰基]喹啉鎓；

1-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]异喹啉；

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]异喹啉；

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉；

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-3-羟基喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-8-甲基喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-6-甲基喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-4-羟基喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-4,8-二羟基喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-4-甲氧基喹啉;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基

-1-哌啉基]羰基]-6-甲基-5-羟基喹啉;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基

-1-哌啉基]羰基]-7-氯-6-甲基喹啉;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-6-(三氟甲基)-7-羟基喹啉;

3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基

-1-哌啉基]羰基]-6-(三氟甲基)-7-羟基喹啉;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-8-(三氟甲基)-4-羟基喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-6-乙基-4-羟基喹啉;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-7-(三氟甲基)-4-羟基喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-8-甲基-4-羟基喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-2-苯基喹啉;

6-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啉基]-4-甲基

-1-哌啉基]羰基]喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-乙基-4-羟基喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-(三氟甲基)喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓;

7-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-甲基喹啉;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯-1-羟基喹啉鎓;

8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-氯喹啉;

7-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-氯喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基喹啉;

5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基

-1-哌啶基]羰基]-7-甲氧基喹啉;

5-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

2-[[4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-喹啉基]氧基]乙醇

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-3-甲基喹啉;

8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]磺酰基]喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]噌啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹喔啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-3-羟基喹喔啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1,6-萘啶;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1,8-萘啶;

3-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-1,8-萘啶;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-(三氟甲基)-1,8-萘啶;

3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-1,6-萘啶;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吲哚;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶;

5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶;

5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶;

5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶;

2-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶;

3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶;

6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶;

6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶;

6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基

-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶；

1-[1-(苯并[b]噻吩-3-基羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]哌啶；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)羟基-甲基]-4-(4-甲基-4-哌啶基)-哌啶基-喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓；

5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉；

5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓；

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉；

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-(2,2,2-三氟-1-羟基)乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉；

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)乙烯基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉； 和

1-甲基-4-[[4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌啶基]-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶。

18. 一种治疗炎性或免疫调节性病症的方法，所述方法包括给予需要其的患者有效量的至少一种权利要求1的化合物。

19. 权利要求18的方法，其中所述炎性或免疫调节性病症选自多发性硬化症、关节炎或银屑病。

20. 一种治疗选自视神经炎、葡萄膜炎、中风、子宫内膜异位症、皮炎、炎症性肠病、克隆氏病、脱髓鞘病、HIV、AIDS痴呆综合征、移植排斥、糖尿病、阿尔茨海默氏病、癌症和格雷夫斯病的病症的方法，所述方法包括给予需要其的患者有效量的至少一种权利要求1的化合物。

21. 一种药物组合物，其含有至少一种权利要求1的化合物和其药学可接受的赋形剂或载体。

作为 CCR-5 拮抗剂的喹啉酰胺衍生物

本申请要求 2003 年 6 月 13 日递交的美国临时申请 60/477,940 的优先权，该申请全部内容引入本文作为参考。

发明背景

趋化细胞因子或趋化因子是促进白细胞(例如单核细胞、淋巴细胞和粒细胞)的募集和激活的前炎症介质家族。多种组织细胞在激活后都可以释放这些趋化因子。趋化因子在炎症部位的持续释放介导效应细胞在慢性炎症中进行迁移。目前已表征的趋化因子在一级结构上是相关的。它们都有四个形成二硫键的保守半胱氨酸。根据这一保守半胱氨酸基序，将该家族分为两个主要的分支，命名为 C--X--C 趋化因子(α -趋化因子)和 C--C 趋化因子(β -趋化因子)，分别为其中前两个保守半胱氨酸由间插残基分开或者是相邻的(Baggiolini, M. 和 Dahinden, C. A., *Immunology Today*, 15:127-133 (1994))。

C--C 趋化因子包括 RANTES (Regulated on Activation, Normal T expressed and Secreted (活化时被调节, 正常 T 细胞表达和分泌))、巨嗜细胞炎症蛋白 1 α 和 1 β (MIP-1 α 和 MIP-1 β)和人单核细胞趋化蛋白 1-3 (MCP-1、MCP-2、MCP-3)，已表征它们为单核细胞或淋巴细胞的化学引诱物和激活物。趋化因子如 RANTES 和 MIP-1 α 参与多种人急性和慢性炎性疾病包括类风湿性关节炎和呼吸系统疾病如哮喘和过敏性疾病。特别是，很多实验室已经发现趋化因子参与 RA (类风湿性关节炎)的病理生理学过程。几项涉及人关节炎患者的研究已经证明在患病的滑膜中 CCR-5 配体 RANTES、MIP-1 β 和 MIP-1 α 的表达水平升高，在患病的滑膜液中 CCR-5⁺淋巴细胞的选择性积聚增加

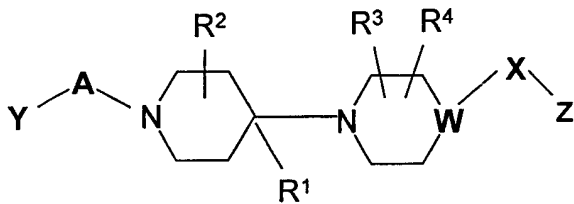
(Rathanaswami P.等, *Journal of Biological Chemistry* 268: 5834-9 (1993) 和 Rot A.等, *Journal of Experimental Medicine* 176: 1489-95 (1992))。

趋化因子受体是 G 蛋白偶联受体(GPCR)超家族成员, 它们具有共同的结构特征, 这表明它们具有相同的信号转导作用机理(Gerard, C.和 Gerard, N. P., *Annu Rev. Immunol.*, 12:775-808 (1994); Gerard, C.和 Gerard, N. P., *Curr. Opin. Immunol.*, 6:140-145 (1994))。第一个克隆并表达的 C-C 趋化因子受体与趋化因子 MIP-1 α 和 RANTES 结合。因此, 这一 MIP-1 α /RANTES 受体命名为 C-C 趋化因子受体 1 (也称为 CCR-1; Neote, K.等, *Cell*, 72:415-425 (1993); Horuk, R.等, WO 94/11504, May 26, 1994; Gao, J.-I.等, *J. Exp. Med.*, 177:1421-1427 (1993))。已表征了三种其它的与 RANTES 结合和/或应答 RANTES 而传导信号的受体: CCR-3 介导趋化因子包括嗜酸性粒细胞趋化因子、RANTES 和 MCP-3 的结合和信号传导(Ponath 等, *J. Exp. Med.*, 183:2437 (1996)), CCR-4 与趋化因子包括 RANTES、MIP-1 α 和 MCP-1 结合(Power 等, *J. Biol. Chem.*, 270: 19495 (1995)), CCR-5 与趋化因子包括 MIP-1 α 、RANTES 和 MIP-1 β 结合(Samson 等, *Biochem.* 35: 3362-3367 (1996))。

RANTES 是对多种细胞类型包括单核细胞、嗜酸性粒细胞和 T 细胞亚型具有趋化作用的趋化因子。RANTES 诱导单核细胞和循环 T 细胞中的记忆群体定向迁移(Schall, T.等, *Nature*, 347:669-71 (1990)) 的能力表明这种趋化因子及其受体在慢性炎症疾病中发挥重要作用, 因为这些疾病的特征是 T 细胞和单核细胞的破坏性浸润。

发明内容

本发明涉及一系列下式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 所述化合物为 CCR-5 受体拮抗剂



其中

Y 是 7-10 元二环杂环, 其任选被 1-3 个独立地选自 R^5 或 R^6 的基团取代;

A 是 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$;

W 是 N 或 CH;

Z 是 R^7 -苯基、 R^7 -吡啶基、 R^7 -噻吩基或 R^7 -萘基;

当 W 是 CH 时, 则 X 是 $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{OR}^{10})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{CH}_2-\text{C}_{1-5} \text{ 烷基}-\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^{11})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{12})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{O}-\text{C}_{1-6}-\text{烷基})-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{NR}^{13}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{NR}^{13}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{NR}^{13}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{NR}^{13}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{OTMS})-$ 、 $-\text{CHR}^8-$ 、 $-\text{CHR}^{11}-$ 、 $-\text{CHR}^{14}-$, 或者

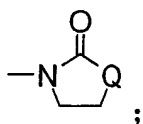
当 W 是 N 时, 则 X 是 $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^{15})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基;

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^8 各自独立地是氢、 C_{2-6} 烯基、 CF_3 或 C_{1-6} 烷基;

R^5 和 R^6 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、硝基、氰基、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{11}$ 、羟基、芳基、酯、羧基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 OC_{1-6} 烷基;

R^7 是 1-3 个独立地选自如下的基团: 氢、卤素、硝基、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{19} -苯基、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、5-元杂芳基、 CH_3SO_2- 或其中 Q 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 的



R^9 是 R^7 -苯基、 R^7 -杂芳基、 R^7 -萘基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基；

R^{10} 是 R^{17} -苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻唑基；

R^{11} 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

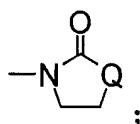
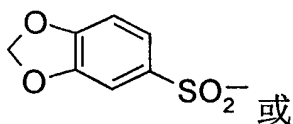
R^{12} 是氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、被 C_{3-7} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基、氟- C_{1-6} 烷基、环丙基甲基-、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2CH_2C_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2C(O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-CH_2C(O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 取代的- C_{1-6} 烷基；

R^{13} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 是 $-OH$ 、 $-CF_3$ 或 O-吡啶基；

R^{15} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 R^{16} -苯基、 R^{16} -苯基- C_{1-6} 烷基、 R^{16} -萘基、 R^{16} -萘基- C_{1-6} 烷基、 R^{16} -杂芳基或 R^{16} -杂芳基- C_{1-6} 烷基；

R^{16} 是 1-3 个独立地选自如下的基团：氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、 R^{18} -苯基、 R^{18} -苄基、 $CH_3C(=NOCH_3)-$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCONH-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHCO(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、5-元杂芳基、



其中 Q 是 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)$ 的

R^{17} 是 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 或 R^{19} -苯基-；

R^{18} 是 1-3 个独立地选自如下的基团：氢、 C_{1-6} -烷基、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷氧基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷氧基或卤素；

R^{19} 是 1-3 个独立地选自如下的基团: 氢、 C_{1-6} 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷氧基或卤素;

上式包括单独的手性种类, 例如非对映体和对映体, 以及它们的混合物如外消旋体等。

对于以上提及的独立选择的基团, 所有的取代模式均被包括。

本发明的化合物可用于预防和治疗多种炎性和免疫调节性病症和疾病、过敏性病症、特应性病症以及自身免疫性和免疫缺陷性疾病。

本发明还包括使用所述化合物作为活性剂用于治疗 CCR-5 介导的疾病状态的方法, 特别是用于治疗炎性疾病或病症、自身免疫性病症和免疫缺陷性病症如 HIV 感染的方法。

另一方面, 本发明可以用于评价 CCR-5 受体的特异性拮抗剂。因此, 本发明涉及这些化合物在准备和实施调节 CCR-5 受体活性的化合物的筛选试验中的用途。例如本发明的化合物用于分离受体突变体, 这些突变体对于获得更高效能的化合物是很好的筛选工具。另外, 本发明的化合物例如通过竞争性抑制用于建立或确定其它化合物与 CCR-5 受体的结合位点。

本发明的化合物可用于哺乳动物优选人的治疗, 包括给予需要其的这种哺乳动物有效量的式(I)化合物或其药学可接受的盐, 任选为单独的非对映体或对映体的形式, 例如其它的手性实体低于 5%、2% 或更低。

在优选的方面, 本发明涉及其中 Y 选自以下基团的化合物, 在每种情况下这些基团都任选被取代:

还优选其中 X 是如下基团的式 I 的化合物:

-C(=NHO 乙基)-

-CH(O 吡啶基)-

-CH(甲基)-

-C(=CH₂)-或

-CH(OH)-。

还优选其中 R¹ 是氢或甲基的式 I 的化合物。

还优选这样的式 I 的化合物, 其中 Y 可以被一个或多个(例如 1-3 个)独立地为氯、OH、C₁₋₆烷基、OMe、CF₃、苯基的取代基取代, 或者如果 Y 是 N-杂环, 则该取代基可以是氮氧化物。

本发明的其它优选实施方案包括:

a) 包含式 I 的化合物与药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物;

b) 调节哺乳动物中趋化因子受体活性的方法, 所述方法包括给予有效量的式 I 的化合物;

c) 预防或治疗炎性或免疫调节性病症或疾病的方法, 所述方法包括给予患者(例如哺乳动物如人)有效量的式 I 的化合物;

d) 预防或治疗哮喘、过敏性鼻炎、皮炎、结膜炎或动脉粥样硬化的方法, 所述方法包括给予患者有效量的式 I 的化合物;

e) 预防或治疗类风湿性关节炎的方法, 所述方法包括给予患者有效量的式 I 的化合物;

f) 预防 HIV 感染、治疗 HIV 感染、延迟 AIDS 发病或治疗 AIDS 的方法, 所述方法包括给予患者有效量的式 I 的化合物;

g) 预防或治疗多发性硬化症或银屑病的的方法, 所述方法包括给予患者有效量的式 I 的化合物;

h) 抑制 MIP-1 α 或 MIP-1 β 与受体结合的方法, 所述方法包括给予需要其的哺乳动物治疗有效量的式 I 的化合物;

i) 抑制 RANTES 与受体结合的方法，所述方法包括给予需要其的哺乳动物治疗有效量的式 I 的化合物；和

j) 测定调节 CCR-5 受体活性的化合物的方法，所述方法包括针对式 I 的化合物进行筛选。

优选的式 I 的化合物为：

4-[[4-[4-(4-溴苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉；

1-羟基-4-[[4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌啶基]-1-哌啶基]羰基]喹啉鎓；

1-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]异喹啉；

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]异喹啉；

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉；

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-3-羟基喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-8-甲基喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-甲基喹啉；

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-羟基喹啉；

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4,8-二羟基喹啉；

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-甲氧基喹啉;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-甲基-5-羟基喹啉;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯-6-甲基喹啉;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-(三氟甲基)-7-羟基喹啉;

3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-(三氟甲基)-7-羟基喹啉;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-8-(三氟甲基)-4-羟基喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-乙基-4-羟基喹啉;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-(三氟甲基)-4-羟基喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-8-甲基-4-羟基喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-苯基喹啉;

6-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-乙基-4-羟基喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌

啉基]羰基]-7-(三氟甲基)喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓;

7-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-甲基喹啉;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯-1-羟基喹啉鎓;

8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-氯喹啉;

7-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-氯喹啉;

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基喹啉;

5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓;

4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-甲氧基喹啉;

5-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

2-[[4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-喹啉基]氧基]乙醇

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-3-甲基喹啉;

8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]磺酰基]喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]噌啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹喔啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-3-羟基喹喔啉;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1,6-萘啶;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1,8-萘啶;

3-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-1,8-萘啶;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-(三氟甲基)-1,8-萘啶;

3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-1,6-萘啶;

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吲哚;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吲哚;

3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吲哚;

5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌

啶基]羰基]-1H-吡啶；

5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶；

5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶；

2-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶；

2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶；

3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶；

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶；

6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶；

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶；

6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶；

6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶；

4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶；

1-[1-(苯并[b]噻吩-3-基羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]哌啶；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)羟基-甲基]-4-(4-甲基-4-哌啶基)-哌啶基-喹啉；

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓;

5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉;

5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓;

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉;

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-(2,2,2-三氟-1-羟基)乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉;

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)乙烯基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉; 和

1-甲基-4-[[4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌啶基]-1-哌啶基]羰基]-1H-吲哚;

或其药学可接受的盐, 其中这些化合物可以是单个旋光异构体的形式或者它们的混合物如非对映体混合物或外消旋混合物的形式。

本发明的其它优选实施方案包括:

Y 中的术语“二环杂芳基”包括稳定的 7-至 10-元稠合二环, 其可以是饱和或不饱和的, 并可以含有 1-3 个 N、O 和/或 S 杂原子。这些二环杂芳基的实例包括但不限于如萘啶、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、1H-吲唑、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并咪唑、喹唑啉、吡啶并[2,3b]吡嗪、吡啶并[3,4]吡嗪、吡啶并[3,2c]哒嗪、吡啶并[3,4-b]吡啶、喋啶、喹诺酮、异喹诺酮、苯并噻唑、喹喔啉、喹

啉-N-氧化物、异喹啉-N-氧化物、喹啉-N-氧化物、喹啉-N-氧化物、苯并噁嗪、酞嗪和噌啉的二环。如果所得的化合物稳定，本文所述的二环杂环则可以在碳原子和氮原子上被取代。氮和硫杂原子可以任选被氧化。氮杂原子的合适的取代基包括 C₁-C₆ 烷基。二环杂芳基环还可以在任何可利用的碳原子上被 C₁-C₆ 烷基、卤素、羟基、苯基、芳基、酯(例如烷基酯)、烷氧基、CF₃、氰基、羧基和/或硝基取代。应理解 Y 基团的取代基可以是相同的或不同的，且可以位于其环上的任何开放的位置上。

本文中在所有的情况(本身为基团或基团的一部分)下使用的术语“烷基”除非链长被另外限定，均指 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。烷基也可以被卤素、芳基、取代芳基、羟基、甲氧基、氨基、取代氨基、硝基、羧基或氰基取代一次或多次。

烷氧基是指烷基-O-基团，其中烷基部分(取代或未取代的)与前述讨论一致。合适的烷氧基是甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

TMS 是指三甲基甲硅烷基。

烯基表示具有一个或两个不饱和键的 C₂-C₆ 碳链，条件是两个不饱和键彼此不相邻。

杂芳基表示具有 1-3 个 O、S 或 N 杂原子的 5 或 6 个原子的单环芳基或 8-12 个原子的二环芳基，所述杂原子插入碳环结构中并具有足够数量的离域 π 电子以提供芳香性，条件是环中不含相邻的氧原子和/或硫原子。氮原子可以是 N-氧化物的形式。涵盖所有的区域异构体。合适的 6-元杂芳基是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基及其 N-氧化物。合适的 5-元杂芳基是咪唑基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基和异噻唑基。具有一个杂原子的 5-元环可以通过 2-或 3-位连接；具有两个杂原子的 5-元环优选通过 4-位连接，在所有的情况下都使用 IUPAC 命名法。二环基团通常是衍生自上述

命名的杂芳基的苯并稠环系统，如喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、苯并咪唑基、苯并噻吩基和吲哚基。

本文中氨基上的合适的取代基可以是相同或不同的，包括(任选取代的)烷基和(任选取代的)环烷基。典型的取代基包括 OH 和 C₁₋₆ 烷氧基。

本文中在所有的情况下使用的术语“环烷基”均指环状脂族基团，优选 3-8 个碳原子的环状脂族基团，包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。这些基团还可以(适当地)含有 1-3 个双键以形成“环烯基”，例如环己烯基。合适的取代基是卤素、C₁₋₆ 烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、芳基烷基、取代芳基烷基、烷基羰基、羟基、烷氧基、氨基、取代氨基、硝基、羧基或氰基。

本文中在所有的情况下使用的术语“卤(halo)”或“卤素(halogen)”可以互换，均指衍生自元素氯、氟、碘或溴的基团。“卤代的”是相似的，指从单取代至全部(全)取代的卤素取代度。氟-(C₁-C₆)-烷基表示被 1-5 个氟原子取代的直链或支链烷基，这些氟原子可以与相同或不同的碳原子相连，例如-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、F₃CCH₂-和-CF₂CF₃。

本文中在所有的情况下使用的术语“芳基”均指 5-10 元(稠合或相连)的芳环或芳环系统，其可以包括二环或三环系统。芳基还可以包括本文定义的杂芳基。代表性实例包括但不限于苯基和萘基。取代芳基可以被卤素、C₁₋₆ 烷基、羟基、烷氧基例如甲氧基、氨基、取代氨基、硝基、亚甲基、三氟甲基、氧代基团、羧基或氰基取代一次或多次。

芳基烷基是其中芳基和烷基部分都与以上描述相一致的芳基-烷基基团。

应充分理解在本文中任选的取代基被彼此独立地选择。

一些式 I 的化合物和相关化合物能够形成药学可接受的酸加成盐和/或碱盐。所有这些形式以及单独的非对映体和对映体都在本发明

的范围内。

旋光异构体可以通过常规方法例如通过使用旋光酸或碱形成非对映异构体盐或通过形成共价非对映体来拆分外消旋混合物而获得。合适的旋光酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸和樟脑磺酸。可以根据它们的物理和/或化学差异通过本领域技术人员已知的方法例如通过色谱法或分级结晶法将非对映异构体的混合物分离为它们的单个非对映体。然后将旋光碱或酸从分离的非对映体盐中释放出。一种不同的旋光异构体的分离方法包括手性色谱法(例如手性 HPLC 柱)的使用, 进行或不进行常规衍生化, 进行最佳选择以使得对映体最大限度的分离。合适的手性 HPLC 柱由 Diacel 生产例如 Chiracel OD 和 Chiracel OJ 等, 都可常规选择。也可以使用酶促分离, 进行或不进行常规衍生化。通过使用旋光原料可同样获得式 I 的旋光化合物。

式 I 的化合物的药学可接受的酸加成盐包括衍生自无毒无机酸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等的盐以及衍生自无毒有机酸如脂族一元羧酸和二元羧酸、2-苯基-取代链烷酸、羟基链烷酸、链烷双酸、芳族酸、脂族磺酸和芳族磺酸等的盐。因此这些盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、酞酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涵盖氨基酸盐如精氨酸盐等和葡糖酸盐、半乳糖醛酸盐(参见例如 Berge S. M. 等, "Pharmaceutical Salts," J. Pharma. Sci., 1977; 66:1)。

碱性的式 I 的化合物的酸加成盐可以通过以常规方式使游离碱形

式与足量的所需的酸接触以产生盐来制备。游离碱形式可以通过以常规方式使盐形式与碱接触并分离游离碱来再生。游离碱形式与它们各自的盐在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度方面可能有些不同。

式I的化合物的药学可接受的碱加成盐可以与金属如碱金属和碱土金属或胺如有机胺形成。用作阳离子的这些金属的实例是钠、钾、镁、钙等。合适的胺的实例是 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普鲁卡因(参见 Berge, *Supra*, 1977)。

酸性的式I的化合物的碱加成盐可以通过以常规方式将游离酸形式与足量的所需的碱接触以产生盐来制备。游离酸形式可以通过以常规方式使盐形式与酸接触并分离游离酸来再生。游离酸形式与它们各自的盐在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度方面可能有些不同。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式存在,也可以以溶剂化形式包括水合形式存在。溶剂化和非溶剂化形式也意欲包括在本发明的范围之内。

本发明的某些化合物具有一个或多个手性中心,且每个中心都可以以 R(D)或 S(L)构型存在。本发明包括所有的非对映体、对映体和差向异构体以及它们的混合物如外消旋混合物。

本发明的化合物的活性可以使用合适的测定法如受体结合测定法和趋化性测定法来评价。例如,如实施例部分所述,利用 CCR-5 受体 MIP1 α SPA 结合测定法确定了本发明的拮抗剂化合物并发现 IC₅₀ 值为 0.05 μ M-38 μ M。这些值指示这些化合物用作趋化因子受体活性的调节剂的固有活性。本领域技术人员已知很多其它这样的可用于测定本发明的化合物的 CCR-5 受体拮抗活性的筛选测定法。PCT WO 92/01810 中描述了一种这样的筛选技术。例如,有另一种测定法通过使编码 CCR-5 受体的黑素细胞与 RANTES 和待筛选化合物接触而可用于筛选受体拮抗剂。对配体产生的信号的抑制表明化合物是该

受体的拮抗剂，即抑制该受体的激活。

其它的筛选技术包括在测量受体激活引起的细胞外 pH 变化的系统中使用表达 CCR-5 受体的细胞(例如转染的 CHO 细胞、RBL-2 细胞或其它的哺乳动物细胞)，例如，如 Science, volume 246, pages 181-296 (October 1989)中所述，该文献引入本文作为参考。可以使潜在的拮抗剂与表达 CCR-5 受体的细胞接触，并且可以测量第二信使应答例如信号转导或 pH 变化或利用报告基因系统如荧光素酶以确定该潜在的拮抗剂是否有效。

另一种这样的筛选技术包括将编码 CCR-5 受体的 mRNA 引入爪蟾卵母细胞、RBL-2 或其它哺乳动物细胞中瞬时表达该受体。然后在筛选拮抗剂情况下，可以使具有该表达的受体的细胞与 RANTES 和待筛选的化合物接触，然后检测钙或 cAMP 信号的抑制。

另一种筛选技术包括表达 CCR-5 受体，其中该受体与磷脂酶 C 或 D 相连。作为这种细胞的代表性实例，可提及的有内皮细胞、平滑肌细胞、胚胎肾细胞等。对于拮抗剂的筛选可以如本文上述通过从磷脂酶第二信号检测对受体激活的抑制来完成。

另一种方法包括通过测定标记 RANTES 与其表面上有该受体的细胞或膜的结合的抑制来筛选 CCR-5 受体抑制剂。这种方法包括用编码 CCR-5 受体的 DNA 转染真核细胞如 CHO 或 RBL-2 细胞以使该细胞在其表面上表达该受体，并使该细胞在标记形式的 RANTES 存在下与潜在的拮抗剂接触。RANTES 可以通过例如放射性方法标记。例如通过测量与转染细胞或这些细胞的膜相关的放射性来测量与受体结合的标记配体的量。如果潜在的拮抗剂与受体结合，其通过与受体结合的标记配体的减少来测定，则标记配体与受体的结合受到抑制。

另一种方法包括通过测定对 CCR-5 介导的 cAMP 和/或腺苷环化酶的蓄积或减少的抑制或激活来筛选 CCR-5 抑制剂。这种方法包括

用 CCR-5 受体转染真核细胞如 CHO 或 RBL-2 细胞以在细胞表面上表达该受体。然后使该细胞在 RANTES 存在下与潜在的拮抗剂接触。然后测量 cAMP 蓄积的量。如果潜在的拮抗剂与受体结合并因此抑制 CCR-5 的结合，那么 CCR-5 介导的 cAMP 水平或腺苷环化酶活性将降低或升高。

USP 5,928,881 描述了另一种这样的筛选技术，其提供了测定未知能够与 CCR-5 受体结合的配体能否与这种受体结合的方法，所述方法包括在允许配体与 CCR-5 受体结合的条件下使表达 CCR-5 受体的哺乳动物细胞与 RANTES 接触，测定与受体结合的配体的存在与否并从而确定该配体是否与 CCR-5 受体结合。

Kita, H.等, *J. Exp. Med.* 183, 2421-2426 (1996)提供了趋化因子在过敏性炎症中的作用的综述，认为调节趋化因子受体的活性剂将对过敏性炎症病症和疾病有用。调节趋化因子受体的化合物在治疗和预防特异性病症包括过敏性鼻炎、皮炎、结膜炎且尤其是支气管哮喘方面特别有用。

白细胞从血管中向患病组织的迁移对于启动正常的对抗疾病的炎症反应是重要的。但是这一称为白细胞募集的过程也与消耗性且威胁生命的慢性炎症、过敏性炎症疾病和自身免疫性疾病的发病和进展有关。因此，在炎症和自身免疫性疾病中阻断白细胞向目标组织募集的化合物将是一种高效的治疗干预。

最近已认识到，为了有效地进入目标细胞，人类免疫缺陷病毒需要趋化因子受体，最可能的是 CCR-5 或 CXCR4 以及主要受体 CD4 (Levy, *N. Engl. J. Med.*, 335 (20), 1528-1530 (Nov. 14, 1996)。由 HIV-1 的某些株的包膜糖蛋白介导的进入的主要辅因子是 CCR-5，CCR-5 是趋化因子 RANTES、MIP-1 α 和 MIP-10 的受体(Deng 等, *Nature*, 381, 661666 (1996))。因此，能够在具有正常趋化因子受体的人中阻断趋化因子受体的活性剂将防止健康个体感染并延缓或阻止已感染患者

中的病毒进展。趋化因子受体的抑制提供了预防或治疗 HIV 感染以及预防或治疗 AIDS 的有效方法。

C-C 趋化因子受体与它们的配体包括 RANTES 和 MIP-1 α 之间的相互作用的小分子拮抗剂提供了用于阻断趋化因子受体并抑制由受体配体相互作用触发的有害炎性过程的化合物以及研究受体配体相互作用的有价值的工具。

通过用本发明的受体拮抗剂治疗来选择性抑制 CCR-5 受体代表了一种新的治疗多种炎性疾病和自身免疫性疾病或病症,特别是治疗炎性疾病或病症、动脉粥样硬化、再狭窄和自身免疫性疾病如关节炎和移植排斥的治疗和/或预防方法。

在一个优选实施方案中,所述疾病或病症是与淋巴细胞和/或单核细胞的组织浸润(包括在组织中的募集和/或蓄积)有关的疾病或病症,如关节炎(例如类风湿性关节炎)、炎症性肠病(例如克隆氏病、溃疡性结肠炎)、多发性硬化症、特发性肺纤维化和移植排斥(例如在移植中),包括同种异体移植排斥和移植物抗宿主疾病。此外,包括过敏性超敏病如银屑病、哮喘和过敏性鼻炎在内的以嗜碱性粒细胞的激活和/或嗜酸性粒细胞的募集为特征的疾病可以根据本发明进行治疗。

其它可以用式 I 的化合物治疗的疾病是:慢性接触性皮炎、结节病、皮炎、皮肤类天疱疮 (phemphigoid) 及相关疾病(例如寻常天疱疮、落叶状天疱疮、红斑性天疱疮)、肾小球肾炎、血管炎(例如坏死性、表皮性和超敏性血管炎)、肝炎、糖尿病、系统性红斑狼疮和重症肌无力。

除银屑病以外,其它炎性皮肤病如皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹和再灌注损伤也可以治疗。

本发明的拮抗剂与 CCR-5 受体结合,使它不能与配体接近从而阻止了正常的生物活性。可以将它们给予需要治疗 CCR-5 介导的疾

病状态的哺乳动物。因此，可以使用常规疗程测定试验将活性成分给予哺乳动物。

本文中在所有的情况下使用的术语“CCR-5 介导的疾病状态”均指由 CCR-5 影响或受其调节的任何疾病状态。

上述方法中治疗的对象优选是期望调节趋化因子受体活性的哺乳动物，优选人，男性或女性。本文使用的“调节”意在包括拮抗、激动、部分拮抗、反向激动和/或部分激动。在本发明的优选方面，调节是指对趋化因子受体活性的拮抗，因为本发明的化合物是拮抗剂。

通过将本发明的化合物与其它已知用于这种用途的化合物组合来例示调节趋化因子受体活性并从而预防和治疗上述病症的联合治疗。例如治疗或预防炎症中，本发明的化合物可以与抗炎或镇痛活性剂如阿片激动剂、脂氧合酶抑制剂如 5-脂氧合酶抑制剂、环加氧酶抑制剂如环加氧酶-2 抑制剂、白介素抑制剂如白介素-1 抑制剂、NMDA 拮抗剂、一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成的抑制剂、非甾族抗炎剂和/或细胞因子抑制性抗炎剂联合使用，例如与化合物如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、吗啡、萘普生、非那西汀、吡罗昔康、甾族镇痛剂、舒芬太尼、苏林酸(sunlindac)、替尼达普等联合使用。相似地，本化合物可以与止痛药；增效剂如咖啡因、H₂-拮抗剂、二甲基硅油、氢氧化铝或氢氧化镁；减充血剂如苯肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘唑啉、丁苄唑啉、丙己君或左旋脱氧麻黄素；止咳药如可待因、氢可酮、咳美芬、喷托维林或右美沙芬；利尿剂和/或镇静性或非镇静性抗组胺剂一起给予。同样，本发明的化合物可以与其它用于治疗/预防/抑制或缓解本发明的化合物也有用的疾病或病症的药物组合使用。这些其它的药物可以以其常规使用的途径和量与本发明的化合物一起，同时或序贯给予。当本发明的化合物与一种或多种其它药物一起给予时，

它们可以序贯或同时给予。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时给予时,除了本发明的化合物之外还含有这些其它药物的药物组合物优选。

因此,本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物外还包含一种或多种其它活性成分的药物组合物。可以与本发明的化合物组合的分开给予或在同一药物组合物中给予的其它活性成分的实例包括但不限于:(a) VLA-4 拮抗剂如美国专利 5,510,332 中所描述的那些;(b) 甾族化合物如倍氯米松、甲基强的松龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松和氢化可的松;(c) 免疫抑制剂如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素和其它 FK-506 型免疫抑制剂;(d) 抗组胺剂(H1-组胺拮抗剂)如溴苯那敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、克立马丁、苯海拉明、二苯拉明、曲吡那敏、安他乐、甲地拉嗪、异丙嗪、异丁嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、屈米通、吡拉明、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、西替立嗪、非索非那定、脱碳乙氧基氯雷他定(descarboethoxyloratadine)等;(e) 非甾族止喘药如 β 2-激动剂(叔丁喘宁、间羟异丙肾上腺素、非诺特罗、新异丙肾上腺素、沙丁胺醇、比托特罗和吡布特罗)、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴胺、白细胞三烯拮抗剂(扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106203)、白细胞三烯生物合成抑制剂(弃白通、BAY-1005);(f) 非甾族抗炎药(NSAID)如丙酸衍生物(阿明洛芬、苯噁洛芬、布氯酚、卡布洛芬(caiprofen)、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟吡洛芬、布洛芬、吲哚布洛芬、酮洛芬、咪洛芬、甲氧萘丙酸、噁丙嗪、吡洛芬、吡喃洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸和硫噁洛芬)、乙酸衍生物(吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萘酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、呋罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、奥昔平酸(oxpinac)、舒林酸、噻庚乙酸、托美汀、叠氮吲哚酸和佐美酸)、灭酸衍生物(氟灭酸、甲氯灭酸、甲灭酸、尼氟灭酸和托灭酸)、联苯基羧酸衍生物(二氟尼

柳和氟苯沙酸)、昔康(伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康)、水杨酸类(乙酰水杨酸、柳氮磺胺吡啶)以及吡唑酮类(阿扎丙宗、bezpiperylon、非普拉酮、单苯保泰松、羟基保泰松、苯基保泰松); (g) 环加氧酶-2 (COX-2)抑制剂; (h) IV 型磷酸二酯酶抑制剂 (PDE-IV); (i) 趋化因子受体特别是 CXCR4、CCR-1、CCR-2、CCR-3 和 CCR-5 的其它拮抗剂; (j) 降胆固醇药如 HMG-CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀、帕伐他汀、氟伐他汀、阿伐他汀及其它他汀类)、螯合剂(消胆胺和考来替泊)、烟酸、非诺贝酸衍生物(吉非贝齐、氯贝特、非诺贝特和苯扎贝特)和普罗布考; (k) 抗糖尿病药如胰岛素、磺酰脲类、双胍类(二甲双胍)、 α -糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)和格列酮(曲列格酮和匹格列酮); (l) 干扰素 β 制剂(干扰素 β -lac、扰素 β -1.beta.); (m) 其它化合物如 5-氨基水杨酸及其前药、抗代谢物如硫唑嘌呤和 6-巯嘌呤和细胞毒性癌症化疗活性剂。

本发明的化合物与第二活性成分的重量比可以变化并将取决于各个成分的有效剂量。一般地, 将使用每个成分的有效剂量。因此, 例如当本发明的化合物与 NSAID 组合时, 本发明的化合物与 NSAID 的重量比通常为约 1000:1 至约 1:1000, 优选约 200:1 至约 1:200。本发明的化合物与其它活性成分的组合通常也将在前述的范围内, 但每种情况下都优选使用各个活性成分的有效剂量。

本发明的化合物可以经口服、肠胃外(例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内(intracisternal)注射或输注、皮下注射或植入)、吸入(例如喷雾)、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径给予, 可以单独制备或一起以含有适用于每种给药途径的常规无毒的药学可接受的载体、辅剂和赋形剂的合适的单位制剂制备。本发明的化合物有效地用于灵长类如人以及用于治疗温血动物如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫、猴、豚鼠、其它牛类、羊类、马类、犬科、猫科、啮齿类或鼠类动物。但是, 本发明的化合物还有效地用于其它物种如禽类(例

如鸡)。

用于给予本发明的化合物的药物组合物可以方便地以剂量单元的形式提供，可以通过药学领域熟知的任何方法制备。所有的方法都包括将活性成分与含有一种或多种辅助成分的载体相混合的步骤。一般地，通过以下步骤来制备药物组合物：将活性成分与液体载体或微细固体载体或与两者一起均匀而紧密地混合，然后如果需要的话，将产品制成期望的制剂。在药物组合物中，活性主题化合物的含量为对疾病的过程或病症足以产生期望的作用的量。

含有活性成分的药物组合物可以是适于口服使用的形式，例如为片剂、锭剂、糖锭、含水或油混悬剂、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊剂、糖浆剂或酏剂。用于口服使用的组合物可以根据药物组合物制备领域中任何已知的方法制备，这些组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的活性剂以提供药学上雅观和口感舒适的制剂。片剂含有活性成分与无毒的药学可接受的适于制备片剂的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂如淀粉、明胶或阿拉伯胶以及润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是不包衣的，也可以经已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并从而提供较长时间的持续作用。例如可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们还可以通过美国专利 4,256,108、4,166,452 和 4,265,874 中描述的方法进行包衣以形成控释渗透治疗片剂。

口服使用的制剂还可以作为其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬胶囊剂提供，或作为其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软胶囊剂提供。

含水混悬剂包含活性物质与适于制备含水悬浮液的赋形剂的混

合物。这些赋形剂是助悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂可以是天然磷脂例如卵磷脂，或环氧烷与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物如十七烷乙烯氧基十六醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物如聚乙烯山梨糖醇单油酸酯。含水混悬剂还可以包含一种或多种防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

油混悬剂可以通过将活性成分悬浮于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或矿物油如液体石蜡中来制备。油混悬剂可以含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。也可以加入例如如上所述的甜味剂和调味剂以提供口感舒适的制剂。这些组合物中可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来防腐。

适于通过加入水以制备含水混悬剂的可分散的散剂和颗粒剂提供活性成分与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或润湿剂以及助悬剂由上述已提及的那些例示。还可以含有其它赋形剂如甜味剂、调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物还可以是水包油型乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油如液体石蜡，或它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然树胶例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶、天然磷脂如大豆磷脂和卵磷脂、衍生自脂肪酸与己糖醇酐的酯或偏酯如山梨糖醇单油酸酯、所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂和调味剂。

糖浆剂和酏剂可以用甜味剂如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖制备。这些制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。

药物组合物可以是无菌注射用含水悬浮液或油质悬浮液的形式。该悬浮液可以通过本领域已知的方法使用上述提及的那些合适的分散剂、润湿剂和助悬剂制备。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的固定油包括合成的单酸甘油酯和甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸可用于注射用制剂的制备。

本发明的化合物也可以以栓剂的形式用于药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备，该赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下为液体因此在直肠中熔化释放药物。这种材料是可可脂和聚乙二醇。

对于局部应用，使用含有本发明的化合物的乳膏、软膏、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等。(为这一应用的目的，局部应用应包括漱口剂和含漱剂)。本发明的药物组合物和方法可以进一步包含本文所述的通常用于上述病症的治疗的其它活性化合物。

本发明的化合物或其药学可接受的盐以治疗有效量给予，其将取决于多种因素，包括使用的具体化合物的活性；化合物的代谢稳定性和作用时长；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药方式和时间；排泄速率；药物组合；具体疾病状态的严重程度；和患者正在进行的治疗。一般地，本发明的化合物或其药学可接受的盐的治疗有效的日剂量为每日约 0.14 mg 至约 14.3 mg/kg 体重，优选每日约 0.7 mg 至约 10 mg/kg 体重，最优选每日约 1.4 mg 至约 7.2 mg/kg 体重。例如，给药于 70 kg 的人，剂量范围将为每日约 10 mg 至约 1.0 g 的本发明的化合物或其药学可接受的盐，优选每日约 50 mg 至约 700 mg，最优选每日约 100 mg 至约 500 mg。这些化合物的给药方案可以是每日给药 1 至 4 次，优选每日 1 或 2 次。

在前述以及以下的实施例中，所有温度均是未校正的摄氏度，若非另外说明，所有的部分和百分比均是以重量计。

本发明的化合物可以通过本领域已知的方法制备，如 WO 00/66559、WO 00/66558、WO 02/079157 和 WO 02/079194 中公开的那些。关于已鉴别的亚属和制备方法，申请人将 WO 00/66559、WO 00/66558、WO 02/079157 和 WO 02/079194 的全部公开内容引入作为参考，如同在本文中全部指出一样。此外，本文以上或以下引用的所有申请、专利和出版物的全部公开内容在此引入本文作为参考。

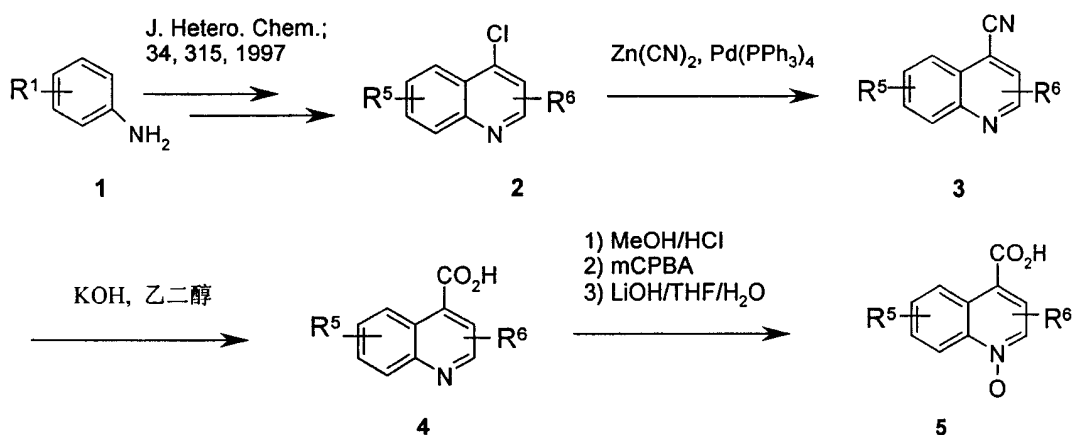
本发明的化合物还可以根据下面的反应路线以及下面的实施例中所述的方法来制备。

一般制备方法

具体而言，本发明的化合物根据以下的一般方法和路线制备：

1. 取代喹啉酸的一般制备方法

路线 1

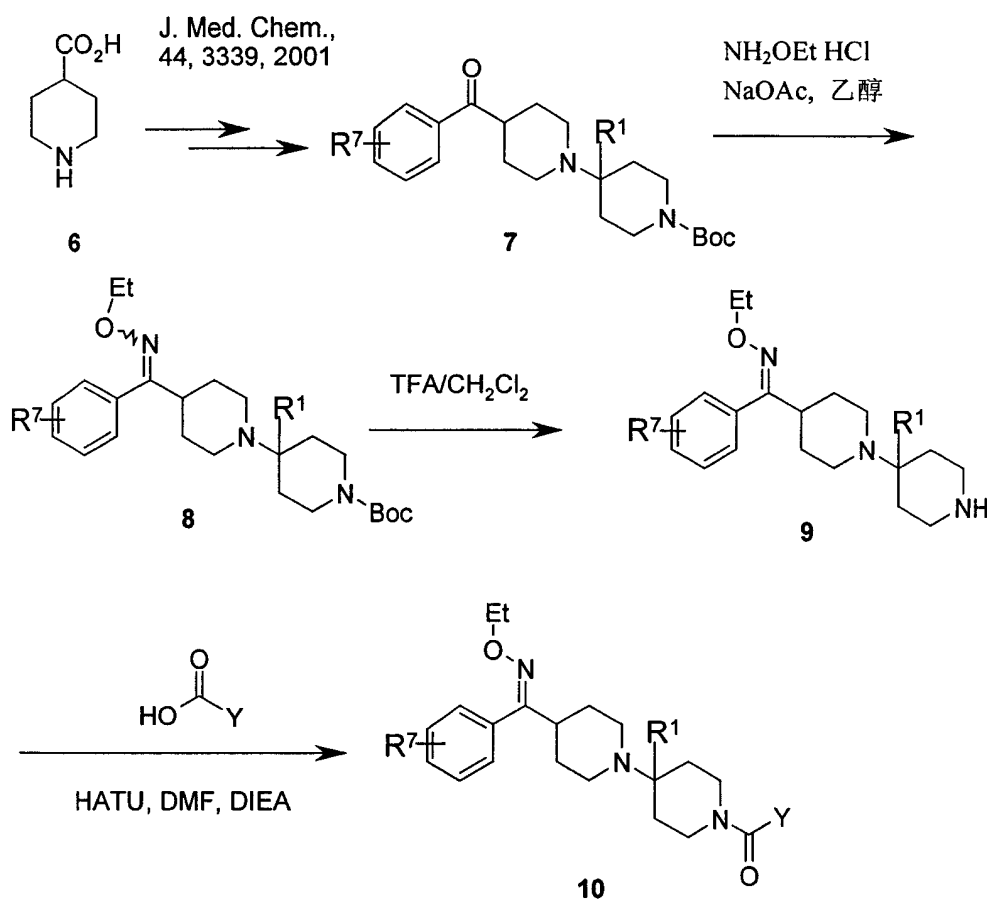


在路线 1 中，根据已知方法(J. Heterocyclic Chemistry, 34, 315-320, 1997)从苯胺 1 合成取代的 4-氯喹啉 2。在 Pd(PPh₃)₄ 的催化下完成用 Zn(CN)₂ 进行的氰基对氯的取代。使用在乙二醇中的 KOH 使 4-氰基喹啉 3 水解得到 4-喹啉酸 4。经以下三步反应完成 4-喹啉酸向 N-氧

化物 5 的转化: a) 在含 HCl 的甲醇溶液中形成甲酯, b) 用 mCPBA 进行氧化, c) N-氧化物甲酯的水解。

2. 含脒酰胺的一般制备方法

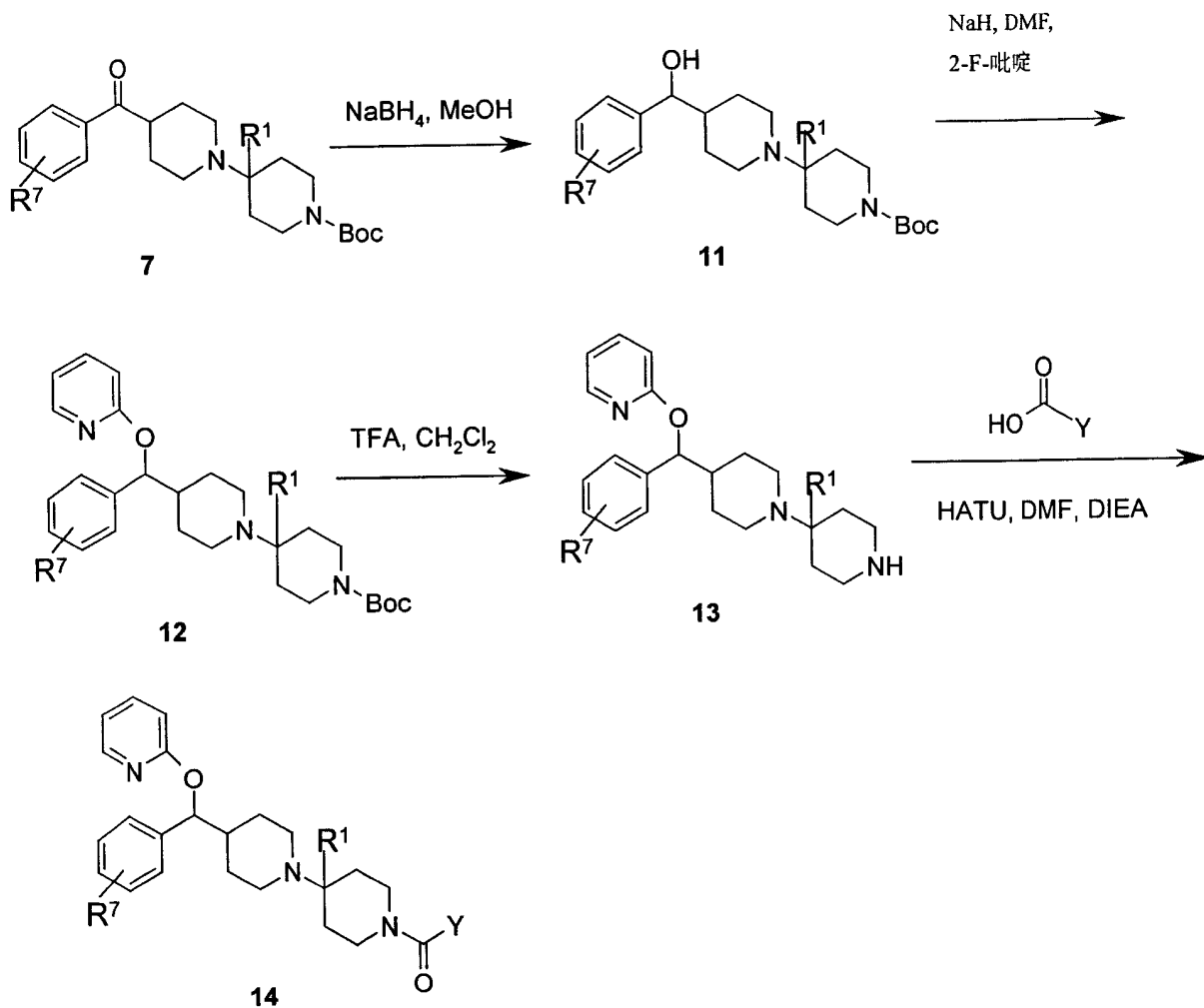
路线 2



在路线 2 中, 根据已知方法(J. Med. Chem., 44, 3339-3342, 2001) 从 4-哌啶甲酸 6 合成中间体 7。在回流乙醇中 7 与 $\text{NH}_2\text{OEt}\cdot\text{HCl}$ 反应得到脒 8。Z 和 E 异构体可以经柱色谱法分离。用 TFA 将 8 脱保护得到胺 9, 使用 HATU 作为与酸偶联的活化剂将 9 转化为终产物 10。

3. 含吡啶基酰胺的一般制备方法

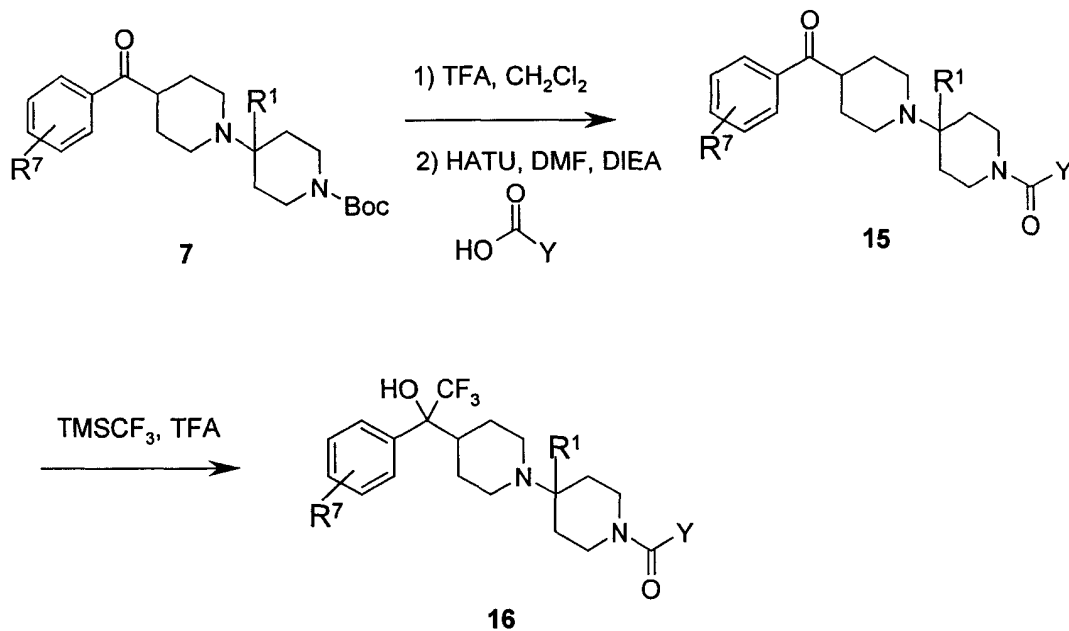
路线 3



在路线 3 中，用在甲醇中的 NaBH₄ 还原 **7** 得到 **11**，用 NaH 作为碱使 **11** 与 2-氟吡啶进一步反应得到 **12**。用 TFA 将 **12** 脱保护得到游离胺 **13**。用 HATU 作为活化剂使 **13** 与酸偶联得到终产物 **14**。

4. 引入三氟甲基的一般方法

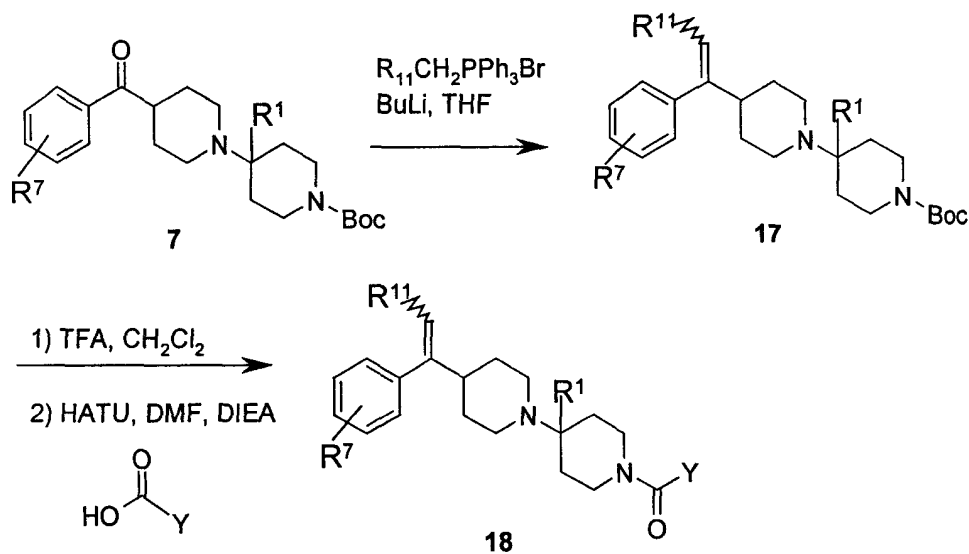
路线 4



在路线 4 中，用 TFA 将 7 脱保护，然后用 HATU 作为活化剂使之与酸偶联得到 15。在 TFA 存在下 15 与 TMSCF₃ 反应得到 16。

5. 引入烯烃基的一般方法

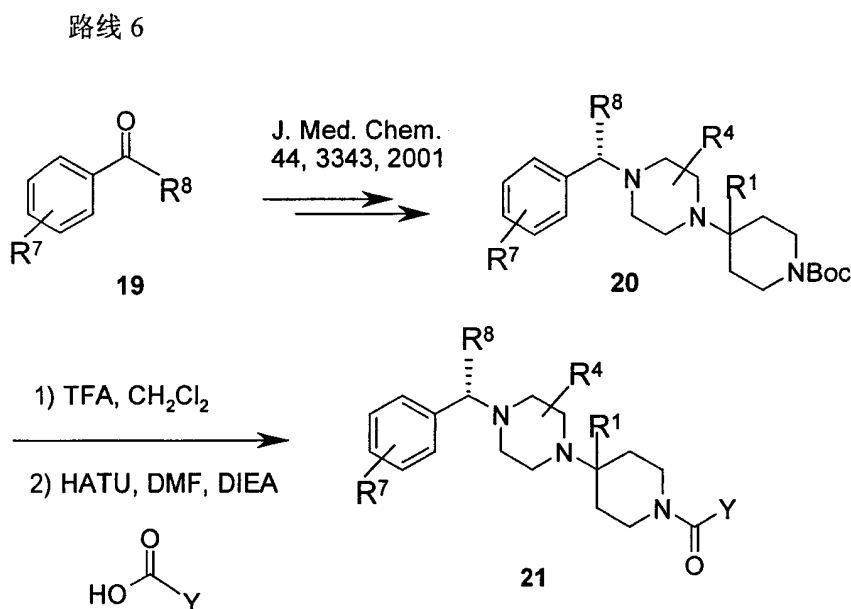
路线 5



在路线 5 中，7 与维悌希试剂反应得到 17。用 TFA 将 17 脱保护，

然后用 HATU 作为活化剂使之与酸偶联得到 18。

6. 哌嗪-哌啶酰胺的一般制备方法



在路线 6 中，根据已知方法(J. Med. Chem., 44, 3343, 2001)从 19 制备中间体 20。用 TFA 将 20 脱保护，然后用 HATU 作为活化剂使之与酸偶联得到 21。

实施例

实施例 1: 8-甲基-4-喹啉羧酸的制备

根据已知方法(J. Heter. Chem., 34, 315, 1997)从 2-甲基苯胺与二乙基乙氧基亚甲基丙二酸酯的反应制备 4-氯-8-甲基喹啉。在干燥烧瓶中，在 110-120℃和氮气下将 4-氯-8-甲基喹啉(3 g, 17 mmol)、Zn(CN)₂ (2.4 g, 20 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (2.7 g, 2.6 mmol)在 DMF (5 mL)中的混合物搅拌 4 h。冷却至室温后，将反应混合物倾入冷 NaHCO₃ 水溶液(10%, 40 mL)中。滤出固体，用 EtOAc 洗涤。水相用 EtOAc (3×50 mL)萃取，用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机相，并真空浓缩。残余物经闪蒸色谱法(己烷-EtOAc, 95:5-85:15)纯化，得到 8-甲基-4-喹啉腈

(2.0 g, 70%), 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.82 (s, 3H), 7.65 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 9.05 (d, 1H)。

将 8-甲基-4-喹啉腈(1 g)悬浮在 50% KOH (5 mL)和乙二醇(15 mL)中。将混合物在 160°C 下保持 24 h。冷却至室温后, 将反应混合物倾入 20 mL 10% HCl 溶液中。通过过滤收集固体, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆/TFA): δ 2.70 (s, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.01 (d, 1H)。

下述喹啉羧酸以相似的方法制备:

6-甲基-4-喹啉羧酸

7-氯-4-喹啉羧酸

7-甲基-4-喹啉羧酸

2-甲基-4-喹啉羧酸

7-甲氧基-4-喹啉羧酸

7-(2-羟基乙氧基)-4-喹啉羧酸

5-喹啉羧酸

7-氯-6-甲基-4-喹啉羧酸

7-三氟甲基-4-喹啉羧酸

8-三氟甲基-4-喹啉羧酸

7-氯-2-甲基-4-喹啉羧酸

实施例 2: 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)-哌啶的制备

将 4-[4-(4-溴苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶羧酸-1,1-二甲基乙酯(10 g, 21.5 mmol)、EtONH₂·HCl (8.3 g, 85 mmol)和乙酸钠(7 g, 85 mmol)在 EtOH (150 mL)中的混合物回流下加热 6 h。冷却至室温后, 向反应混合物中加入 4 N NaOH 至 pH 12-13 以终止反应。真空除去溶剂, 固体沉淀出来。通过过滤收集固体, 再溶于 CH₂Cl₂ (400 mL)中。

用 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空浓缩。残余物(11 g)经闪蒸色谱法(CH_2Cl_2 -己烷-EtOAc, 12:3:1)纯化, 得到 8Z (纯 Z-异构体, 3.9 g)、8E (3.7 g, E-异构体)和 Z/E 混合物(2.1 g)。在室温下向搅拌的 8Z (2.7 g, 5.3 mmol) 在 CH_2Cl_2 (15 mL) 中的溶液中加入 TFA (10 mL)。2 h 后, 将反应物浓缩, 将残余物再溶于 CH_2Cl_2 (150 mL) 中。有机相用 10% NaOH (2×25 mL) 和盐水(2×20 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。粗产物经柱色谱法纯化, 得到标题化合物。

实施例 3: 4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)羟甲基]-1-哌啶基]-4-甲基哌啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(460 mg, 1 mmol)在 DMF (4 mL, 无水)中的溶液中加入 NaH (60%, 在矿物油中, 81 mg, 2.0 mmol)。0.5 h 后, 加入 2-氟吡啶(262 mg, 2.7 mmol), 将反应物在 75°C 下保持 15 h。冷却至室温后, 将反应混合物倾入冰水(20 mL)中。用 EtOAc (3×30 mL)萃取反应混合物, 用盐水洗涤(2×10 mL), 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物, 为淡黄色浆状物。该残余物未经纯化而用于下步中。将该氨基甲酸酯在 TFA (5 mL) 和 CH_2Cl_2 (5 mL) 中的溶液在室温下搅拌 2 h, 并真空浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (80 mL) 中, 并用 10% NaOH (30 mL) 中和。用 CH_2Cl_2 (3×35 mL) 萃取反应混合物。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。残余物经闪蒸色谱法(CH_2Cl_2 -MeOH- Et_3N , 100:5:0.1-70:30:0.1)纯化, 得到标题化合物, 为白色无定形固体(280 mg, 64%)。

实施例 4: 4-[[4-[4-(4-溴苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[4-(4-溴苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶

羧酸 1,1-二甲基乙酯(400 mg, 0.86 mmol)在 CH_2Cl_2 (6 mL)中的溶液中加入 TFA (2 mL)。2 h 后, 真空浓缩反应物, 并在真空下干燥 2 h。将残余物溶于 DMF (5 mL)中, 依次加入 7-氯-4-喹啉羧酸(214 mg, 1.03 mmol)、HATU (490.5 mg, 1.29 mmol)和二异丙基乙胺(222 mg, 1.72 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(15 mL)中, 并用 EtOAc (3×30 mL)萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空浓缩。所得残余物经柱色谱法纯化, 得到标题化合物。MS: 553.2 (M^+ -1)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.96 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.66-1.96 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.92-3.14 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.28-3.54 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.61 和 7.80 (每个 m, 4H), 7.75 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.95 (br.d, 1H)。

实施例 5: 4-[1-(4-溴苯基)乙烯基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)-哌啶的制备

在 -40°C 下向 $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (1.7 g, 4.8 mmol)在 THF (20 mL)中的溶液中加入正丁基锂(2 mL, 2.5 N, 在己烷溶液中, 5.0 mmol)。使反应物暖至 0°C , 在该温度下搅拌 30 分钟。加入 4-[4-(4-溴苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(2 g, 4.3 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液, 搅拌 3 日。将混合物倾入冰水中, 用 EtOAc (3×10 mL)萃取。用盐水洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。浓缩并经色谱法纯化, 得到标题化合物。

实施例 6: 1-羟基-4-[4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌啶基]-1-哌啶基]羰基]喹啉鎓的制备

在室温下向 4-[4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌啶基]-1-哌啶羧酸二甲基乙酯(234.4 mg, 0.5 mmol)在 CH_2Cl_2 (5 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2 mL)。2 h 后, 将反应混合物真空浓缩, 并在真空下干燥。将残余物溶于 DMF (6 mL)中, 并在

室温下依次加入 4-羧基-1-羟基喹啉鎓(113.4 mg, 0.6 mmol)、二异丙基乙胺(322 mg, 2.5 mmol)和 HATU (285 mg, 0.75 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(15 mL)中, 用 EtOAc (3×40 mL)萃取混合物。用 NaHCO₃ (15 mL, 饱和)和盐水(10 mL)洗涤有机层, 用硫酸钠干燥。真空浓缩, 经柱色谱法(CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为白色粉末。MS: 539 (M⁺-1)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.97 (s, 3H), 1.16 (br. d, 3H), 1.3 (dd, 3H), 1.52 (m, 1), 1.72 (m, 1H), 2.0 (t, 1H), 2.2 (m, 4H), 2.6 (dd, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 4.0 (br. s, 1H), 4.3 (br. d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.76 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.8 (d, 1H)。

实施例 7: 1-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]异喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-异喹啉羧酸(25 mg, 0.14 mmol)和 Et₃N (44 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL, 无水)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中。通过过滤收集固体, 并再溶于 CH₂Cl₂ 中。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。残余物经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。MS: 564 (M⁺+1)。

实施例 8: 3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]异喹啉的制备

在室温下向 肟-胺、4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、3-异喹啉羧酸(25 mg, 0.14 mmol)和 Et₃N (44 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL, 无水)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中。通过过滤收集固体, 并再溶于 CH₂Cl₂ 中。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓

缩。残余物经制备 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。MS: 564 (M^++1)。

实施例 9: 3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、3-喹啉羧酸(21 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 563 (M^+)。

实施例 10: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、2-喹啉羧酸(21 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。

实施例 11: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-3-羟基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、3-羟基-2-甲基-4-喹啉羧酸(27 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗

产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 593 (M^+)。

实施例 12: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-8-甲基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、8-甲基-4-喹啉羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 577 (M^+)。

实施例 13: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-甲基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、6-甲基-4-喹啉羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 577 (M^+)。

实施例 14: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-羟基喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.24 mmol)、4-羟基-2-喹啉羧酸(56 mg, 0.29 mmol)和 Et_3N (87 mg, 0.86 mmol)在 DMF (6 mL)中的溶液中加入 HATU (119 mg, 0.31 mmol), 将反应物搅拌 24 h。将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集第一批固体。用乙酸乙酯萃取水层, 用碳酸氢钠洗涤有机层, 干燥并浓缩, 得到第二批固体。合并两批粗产物, 经闪蒸色谱

法(2%-10%, MeOH/CH₂Cl₂)纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。
MS 578 (M⁺)。

实施例 15: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4,8-二羟基喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.24 mmol)、4,8-二羟基喹啉-2-羧酸(62 mg, 0.30 mmol)和 Et₃N (87 mg, 0.86 mmol)在 DMF (6 mL)中的溶液中加入 HATU (119 mg, 0.31 mmol), 将反应物搅拌 24 h。将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集第一批固体。用乙酸乙酯萃取水层, 用碳酸氢钠洗涤有机层, 干燥并浓缩, 得到第二批固体。合并两部分粗产物, 并经闪蒸色谱法(2%-10%, MeOH/CH₂Cl₂)纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体。MS 594 (M⁺)。

实施例 16: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-甲氧基喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.24 mmol)、4-甲氧基-2-喹啉羧酸(60 mg, 0.29 mmol)和 Et₃N (87 mg, 0.86 mmol)在 DMF (6 mL)中的溶液中加入 HATU (119 mg, 0.31 mmol), 将反应物搅拌 24 h。将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集第一批固体。用乙酸乙酯萃取水层, 用碳酸氢钠洗涤有机层, 干燥并浓缩, 得到第二批固体。合并两批粗产物, 经闪蒸色谱法(2%-10%, MeOH/CH₂Cl₂)纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。
MS 592 (M⁺)。

实施例 17: 4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-甲基-5-羟基喹啉的制备

在室温下向搅拌的脲-胺 4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲

基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、5-羟基-6-甲基-4-喹啉羧酸(28 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL) 中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 通过过滤收集固体。经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.9 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.36-2.04 (m, 6H), 2.06-2.34 (m, 4H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.1-3.36 (m, 2H), 3.38-3.65 (m, 2H), 3.90-4.14 (m, 1H), 4.15-4.30 (q, 2H), 7.02-7.16 (m, 2H), 7.2-7.36 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.64-7.76 (s, 1H), 8.10-8.20 (d, 1H)。

实施例 18: 4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯-6-甲基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-氯-6-甲基-4-喹啉羧酸(30 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 通过过滤收集固体。将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.9 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.36-1.77 (m, 7H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.94-2.3 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.7-2.86 (m, 1H), 2.88-3.08 (m, 2H), 3.1-3.4 (m, 2H), 3.44-3.7 (m, 1H) 4.15-4.30 (q, 2H), 7.02-7.3 (m, 3H), 7.38-7.58 (m, 2H), 7.59-7.8 (d, 1H), 8.1-8.3 (s, 1H), 8.70-9.0 (m, 1H)。

实施例 19: 3-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-(三氟甲基)-7-羟基喹啉和

3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-(三氟甲基)-7-羟基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-

甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-羟基-6-(三氟甲基)-3-喹啉羧酸(34 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 并通过过滤收集固体。将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中。经制备 TLC 纯化, 得到 E-异构体和 Z-异构体。E-异构体, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-2.7 (m, 10H), 2.8-3.36 (m, 4H), 3.38-4.16 (m, 3H), 3.18-4.24 (q, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.4-7.58 (m, 3H), 7.59-7.7 (m, 1H), 7.78-7.9 (m, 1H), 8.5-8.62 (s, 1H), Z-异构体, ¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-2.7 (m, 12H), 2.8-3.4 (m, 3H), 3.5-3.9 (m, 2H), 3.96-4.14 (q, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 1 H), 7.68-7.78 (m, 1H), 7.89-7.98 (s, 1H), 8.52-8.62 (s, 1H)。

实施例 20: 3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-8-(三氟甲基)-4-羟基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、4-羟基-8-三氟甲基-3-喹啉羧酸(28 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。

实施例 21: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-6-乙基-4-羟基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、6-乙基-4-羟基-2-喹啉羧酸(28 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)

中，用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相，真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化，得到标题化合物。

实施例 22: 3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-(三氟甲基)-4-羟基喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.24 mmol)、4-羟基-7-三氟甲基-3-喹啉羧酸(87 mg, 0.34 mmol)和 Et_3N (87 mg, 0.86 mmol)在 DMF(6 mL)中的溶液中加入 HATU (119 mg, 0.31 mmol)，将反应物搅拌 24 小时。将反应混合物倾入冰水中，通过过滤收集第一批固体。用乙酸乙酯萃取水层，用碳酸氢钠洗涤有机层，干燥并浓缩，得到第二批固体。合并两批粗产物，经闪蒸色谱法(2%-10%, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)纯化，得到标题化合物，为灰白色固体。MS 646 (M^+)。

实施例 23: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-8-甲基-4-羟基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、4-羟基-8-甲基-2-喹啉羧酸(28 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后，将反应混合物倾入冰水(10 mL)中，用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相，真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化，得到标题化合物。

实施例 24: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-苯基喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.24 mmol)、2-苯基-4-喹啉羧酸(73 mg, 0.29 mmol)和 Et_3N (87 mg, 0.86 mmol)在 DMF(6 mL)中的溶液中加入 HATU (119

mg, 0.31 mmol), 将反应物搅拌 24 h。将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集第一批固体。用乙酸乙酯萃取水层, 用碳酸氢钠洗涤有机层, 干燥并浓缩, 得到第二批固体。合并两批粗产物, 经闪蒸色谱法 (2%-10%, MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到标题化合物, 为淡橙色固体。MS 638 (M⁺)。

实施例 25: 6-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、喹啉-6-羧酸(25 mg, 0.14 mmol)和 Et₃N (44 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL, 无水)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集固体。将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。真空浓缩并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为白色粉末。MS: 564 (M⁺-1)。

实施例 26: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-乙基-4-羟基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-乙基-4-羟基-2-喹啉羧酸(28 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 606 (M⁺-1)。

实施例 27: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-

哌啶基)哌啶(240 mg, 0.59 mmol)、喹啉-4-羧酸(112 mg, 0.64 mmol)和 Et₃N (119 mg, 1.18 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (290 mg, 0.76 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集固体。经闪蒸色谱法进一步纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.9 (s, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.22-1.85 (m, 7H), 1.98-2.18 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.31 (q, 1H), 3.50 (q, 1H), 4.04 (q, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.58 (q, 1H), 7.71-7.85 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.92 (d, 1H)。

实施例 28: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-(三氟甲基)喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-三氟甲基-4-喹啉羧酸(25 mg, 0.14 mmol)和 Et₃N (0.06 mL, 0.43 mmol)的混合物在 DMF (3 mL, 无水)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 并通过过滤收集固体。将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中。用硫酸钠干燥。真空浓缩, 并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。MS. 630 (M⁺-1)。

实施例 29: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓的制备

在室温下向 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(120 mg, 0.29 mmol)、4-羰基-1-羟基喹啉鎓(61 mg, 0.32 mmol)和 Et₃N (59 mg, 0.58 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (145 mg, 0.38 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色固体。MS: 579 (M⁺)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.9 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.21-1.84 (m, 7H), 1.95-2.2 (m, 3H), 2.38-2.5

(m, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.9-3.08 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 2H), 4.04 (q, 2H), 4.25-4.40 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.78-7.96 (m, 2H)。

实施例 30: 7-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、喹啉-7-羧酸(25 mg, 0.14 mmol)和 Et₃N (44 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中。通过过滤收集固体, 将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。浓缩并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为棕色粉末。MS: 562.1 (M⁺-1)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (s, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.31-1.84 (m, 7H), 1.98 (br.d, 1H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.42 (tt, 1H), 2.84 (br. d, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.3-3.42 (m, 1H), 3.52 (br.t, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.96 (dd, 1H)。

实施例 31: 8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(150 mg, 0.37 mmol)、8-喹啉羧酸(70 mg, 0.41 mmol)和 Et₃N (75 mg, 0.73 mmol)在 DMF (5 mL)中的溶液中加入 HATU (183 mg, 0.48 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。MS: 563 (M⁺)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (d, 3H), 1.2 (m, 3H), 1.24-2.0 (m, 7H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.7-2.82 (m, 1H), 2.9-3.08 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 2H), 4.04 (m, 2H),

4.1-4.40 (m, 1H), 7.08-7.14 (d, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.8-7.86 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.9-9.0 (m, 1H)。

实施例 32: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-氯-4-喹啉羧酸(28 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为黄色油状物。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-1.96 (m, 7H), 1.98-2.2 (m, 3H), 2.36-2.5 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.86-3.06 (m, 2H), 3.24-3.6 (m, 2H), 4.04 (q, 2H), 4.15-4.34 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.40-7.62 (m, 3H), 7.71-7.82 (m, 1H), 8.1-8.18 (d, 1H), 8.9-8.98 (d, 1H)。

实施例 33: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-甲基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-甲基-4-喹啉羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为黄色油状物。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-1.88 (m, 7H), 1.96-2.18 (m, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.54-2.61 (d, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.9-3.3 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.16-4.32 (m, 1H), 7.08-7.14 (dd, 2H),

7.20-7.25 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.66-7.76 (m, 1H), 7.9-7.93 (s, 1H), 8.90 (m, 1H)。

实施例 34: 4-[[4-[4-(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯-1-羟基喹啉鎓的制备

在室温下向搅拌的 4-(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、4-羧基-7-氯-1-羟基-喹啉鎓(30 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色固体。MS: 614 (M⁺+1)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-1.96 (m, 7H), 1.98-2.2 (m, 3H), 2.36-2.5 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.93-3.08 (m, 2H), 3.2-3.7 (m, 2H), 4.04 (q, 2H), 4.15-4.30 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.76-7.9 (m, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.8 (d, 1H)。

实施例 35: 8-[[4-[4-(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-氯喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、4-氯-8-喹啉羧酸(30 mg, 0.14 mmol)、Et₃N (44 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 在剧烈搅拌下将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集固体, 将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。浓缩并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到产物, 为白色粉末。LC-MS: 596 (M⁺-1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (d, 3H), 1.16-1.22 (m, 3H), 1.25-2.14 (m, 10H), 2.39 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.18-4.35 (m, 1H),

7.09-7.11 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.64-7.72 (m, 2H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.79-8.82 (m, 1H)。

实施例 36: 7-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-4-氯喹啉的制备

在室温下向 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、4-氯-7-喹啉羧酸(50 mg, 0.24 mmol)和 Et₃N (0.12 mL, 0.86 mmol)在 DMF (3 mL)中的溶液中加入 HATU (120 mg, 0.32 mmol)。16 h 后, 在剧烈搅拌下将反应混合物倾入冰水中。收集固体, 将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。浓缩并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。

LC-MS: 596 (M⁺-1)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.26-1.80 (m, 7H), 1.98-2.17 (m, 3H), 2.42 (tt, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 2.99 (br.d, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.51 (br.t, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.82 (d, 1H)。

实施例 37: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、2-甲基-4-喹啉羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-1.88 (m, 7H), 1.96-2.18 (m, 3H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 4H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.24-3.6 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.16-4.3 (m,

1H), 7.08-7.14 (dd, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.68-7.8 (m, 2H), 8.02-8.06 (d, 1H)。

实施例 38: 5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.25 mmol)、5-羧基-1-羟基-喹啉鎓(51 mg, 0.28 mmol)和 Et₃N (51 mg, 0.5 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (124 mg, 0.33 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色固体。MS: 580 (M⁺-1)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (d, 3H), 1.2 (m, 3H), 1.24-1.94 (m, 7H), 1.96-2.2 (m, 3H), 2.36-2.5 (m, 1H), 2.7-2.84 (m, 1H), 2.9-3.08 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 2H), 4.04 (q, 2H), 4.1-4.38 (m, 1H), 7.08-7.14 (dd, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.48-7.6 (m, 3H), 7.72-7.82 (m, 2H), 8.52-8.58 (d, 1H), 8.78-8.82 (d, 1H)。

实施例 39: 4-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-甲氧基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-甲氧基-4-喹啉羧酸(27 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经 HPLC 纯化, 得到标题化合物三氟乙酸盐, 为白色固体。MS: 593 (M⁺)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.2 (m, 3H), 1.38-1.52 (m, 3H), 1.66-3.04 (m, 12H), 3.04-3.80 (m, 6H), 3.9-4.15 (m, 5H), 4.80-5.1 (m, 1H), 7.1-7.22 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.7-8.0 (m, 3H)。

实施例 40: 5-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(150 mg, 0.37 mmol)、5-喹啉羧酸(70 mg, 0.4 mmol)和 Et₃N (74 mg, 0.73 mmol)在 DMF (10 mL)中的溶液中加入 HATU (183 mg, 0.48 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为棕色固体。MS: 563 (M⁺)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.9 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.2-1.84 (m, 7H), 1.95-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.7-2.82 (m, 1H), 2.9-3.08 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 2H), 4.04 (q, 2H), 4.25-4.40 (m, 1H), 7.08-7.14 (d, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.7 (m, 1H), 8.1-8.3 (m, 2H), 8.9-9.0 (m, 1H)。

实施例 41: 2-[[4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-喹啉基]氧基]乙醇的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、7-(2-羟基乙氧基)-4-喹啉羧酸(30 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经 HPLC 纯化, 得到标题化合物三氟乙酸盐, 为白色固体。MS: 622 (M⁺-1) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.18-1.3 (m, 3H), 1.4-1.55 (m, 3H), 1.7-1.82 (m, 1H), 2.0-2.6 (m, 6H), 2.6-3.4 (m, 7H), 3.4-3.8 (m, 2H), 3.9-5.0 (m, 4H), 6.80-7.2 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.7-8.0 (m, 2H), 8.8-9.1 (m, 1H)。

实施例 42: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-3-甲基喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-

甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.25 mmol)、3-甲基-4-喹啉羧酸(51 mg, 0.28 mmol)和 Et_3N (51 mg, 0.5 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (123.5 mg, 0.33 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中并过滤。将固体再溶于 CH_2Cl_2 中, 并经闪蒸色谱法纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9 (d, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.4-1.84 (m, 7H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.38-2.5 (m, 4H), 2.73-3.05 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.45-3.65 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 4.25-4.40 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.48-7.6 (m, 3H), 7.64-7.74 (m, 2H), 8.06-8.12 (d, 1H), 8.78-8.81 (d, 1H)。

实施例 43: 8-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]磺酰基]喹啉的制备

在室温下向 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)和 Et_3N (44 mg, 0.43 mmol)在 CH_2Cl_2 (3 mL)中的溶液中加入 8-喹啉磺酰氯(40 mg, 0.18 mmol)。2 h 后, 真空除去溶剂, 所得的残余物经制备 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.82 (s, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.23-1.46 (m, 4H), 1.68 (br.d, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.20 (br.d, 2H), 2.34 (tt, 1H), 2.83 (br.d, 2H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.59 (t, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H)。

实施例 44: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]噌啉的制备

在室温下向 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、噌啉-4-羧酸(25 mg, 0.14 mmol)、 Et_3N (0.06 mL, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL, 无水)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集

固体。将固体溶于 CH_2Cl_2 中，并用硫酸钠干燥。浓缩并经制备 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) 纯化，得到标题化合物，为淡黄色粉末。MS: 564 (M^+)。

实施例 45: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹喔啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、2-喹喔啉羧酸(25 mg, 0.14 mmol)、 Et_3N (0.06 mL, 0.43 mmol) 在 DMF (3 mL, 无水) 中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后，将反应混合物倾入冰水中，并通过过滤收集固体。将固体溶于 CH_2Cl_2 中，并用硫酸钠干燥。真空浓缩，并经制备 TLC (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) 纯化，得到标题化合物，为黄色粉末。MS: 563 (M^+-1)。

实施例 46: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-3-羟基喹喔啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(100 mg, 0.24 mmol)、3-羟基-2-喹喔啉羧酸(56 mg, 0.29 mmol) 和 Et_3N (87 mg, 0.86 mmol) 在 DMF (6 mL) 中的溶液中加入 HATU (119 mg, 0.31 mmol)，将反应物搅拌 24 h。将反应混合物倾入冰水中，通过过滤收集第一批固体。用乙酸乙酯萃取水层，用碳酸氢钠洗涤有机层，干燥并浓缩，得到第二批固体。合并两批粗产物，经闪蒸色谱法 (2%-10%, MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化，得到标题化合物，为橙色固体。MS 579 (M^+)。

实施例 47: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1,6-萘啶的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶

基)-哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1,6-萘啶-2-羧酸(25 mg, 0.14 mmol)、Et₃N (44 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL, 无水)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集固体。将固体溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。真空浓缩, 并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。MS: 564 (M⁺)。

实施例 48: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1,8-萘啶的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1,8-萘啶-2-羧酸(25 mg, 0.14 mmol)和 Et₃N (44 mg, 0.43 mmol)在 DMF (3 mL, 无水)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集固体。将固体溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。真空浓缩, 并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为浅棕色粉末。MS: 564 (M⁺)。

实施例 49: 3-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-1,8-萘啶的制备

在室温下向 4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)-哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、2-甲基-1,8-萘啶-3-羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (44 mg 0.43 mmol)在 DMF (3 mL)中的溶液中加入 HATU (60 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中。通过过滤收集固体, 将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。浓缩并经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (s, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.24-1.88 (m, 7H), 2.00-2.17 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 4H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.47 (dd, 1H),

7.52 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.11 (m, 1H)。

实施例 50: 3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-(三氟甲基)-1,8-萘啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)-哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、2-三氟甲基-1,8-萘啶-3-羧酸(32 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。

实施例 51: 3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-2-甲基-1,6-萘啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、2-甲基-1,6-萘啶-3-羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-1.96 (m, 7H), 1.98-2.2 (m, 3H), 2.36-2.5 (m, 1H), 2.72-2.9 (m, 4H), 2.92-3.14 (m, 2H), 3.38-3.58 (m, 2H), 4.04 (q, 2H), 4.15-4.3 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.8-7.88 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.72-8.78 (d, 1H), 9.18-9.24 (s, 1H)。

实施例 52: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1H-吡啶-2-羧酸(21 mg, 0.13 mmol)

和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后,将混合物倾入冰水(10 mL)中,用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相,真空浓缩。粗产物经 HPLC 纯化,得到标题化合物。MS: 552 (M⁺+1)。

实施例 53: 3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(27 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后,将混合物倾入冰水(10 mL)中,用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相,真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化,得到标题化合物。MS: 565 (M⁺)。

实施例 54: 3-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1H-吡啶-3-羧酸(21 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后,将混合物倾入冰水(10 mL)中,用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相,真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化,得到标题化合物。

实施例 55: 5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1H-吡啶-5-羧酸(21 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU

(61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 550 (M^+ -1)。

实施例 56: 5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-5-羧酸(23 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 通过过滤收集固体。将固体溶于 CH_2Cl_2 中, 并经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.34-2.0 (m, 8H), 2.08-2.3 (m, 2H), 2.7-3.1 (m, 2H), 3.1-3.4 (m, 2H), 3.4-3.68 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.86-4.1 (m, 1H), 4.12-4.24 (q, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 7.08-7.14 (d, 1H), 7.2-7.34 (m, 4H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H)。

实施例 57: 5-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-乙基-1H-吡啶-5-羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (22.3 mg, 0.22 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.3-2.26 (m, 14H), 2.28-2.5 (m, 1H), 2.6-3.2 (m, 2H), 3.22-4.0 (m, 3H), 4.0-4.1 (q, 2H), 4.12-4.24 (q, 2H), 6.48-6.58

(m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.23-7.3 (m, 1H), 7.3-7.38 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H)。

实施例 58: 2-[[4-[4-[(E)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吲哚的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸(22 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 通过过滤收集固体。将固体溶于 CH₂Cl₂ 中, 并经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.34-2.08 (m, 8H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.7-3.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.44-3.68 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.89-4.1 (m, 1H), 4.14-4.24 (q, 2H), 6.58-6.64 (s, 1H) 7.08-7.18 (m, 1H), 7.2-7.32 (m, 4H), 7.46-7.54 (d, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H)。

实施例 59: 2-[[4-[4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吲哚的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-乙基-1H-吲哚-2-羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。

实施例 60: 3-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吲哚的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-

甲基-4-哌啶基)-哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-乙基-1H-吡啶-3-羧酸(25 mg, 0.16 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水中并过滤。将固体溶于 CH₂Cl₂ (2 mL)中, 并经 HPLC 纯化, 得到标题化合物三氟乙酸盐, 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.16-1.36 (m, 4H), 1.42-1.56 (m, 6H), 1.8-1.92 (m, 2H), 1.96-2.5 (m, 6H), 2.54-2.84 (m, 1H), 2.96-2.3.3 (m, 3H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.0-4.26 (m, 4H), 4.4-4.6 (m, 2H), 7.08-7.3 (m, 5H), 7.32-7.4 (m, 1H), 7.42-7.66 (m, 3H)。

实施例 61: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(23 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-2.2 (m, 11H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.76-2.9 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 2H), 3.78-3.84 (s, 3H), 4.02-4.18 (q, 2H), 6.4-6.6 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H)。

实施例 62: 6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-6-羧酸(23

mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-2.0 (m, 9H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.7-3.2 (m, 2H), 3.3-3.7 (m, 3H), 3.78-3.84 (s, 3H), 4.02-4.2 (q, 2H), 6.4-6.6 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.44-7.48 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H)。

实施例 63: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-乙基-1H-吡啶-4-羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-1.86 (m, 11H), 1.86-2.3 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.78-2.9 (m, 1H), 2.92-3.1 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 2H), 4.02-4.14 (q, 2H), 4.14-4.24 (q, 2H), 6.4-6.6 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.34-7.4 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H)。

实施例 64: 6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-乙基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-6-羧酸(25 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液

中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物, 为棕色油状物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-2.0 (m, 12H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.34-2.5 (m, 1H), 2.78-3.3 (m, 2H), 3.3-4.02 (m, 3H), 4.02-4.14 (q, 2H), 4.14-4.26 (q, 2H), 6.4-6.6 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.46-7.49 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H)。

实施例 65: 6-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1H-吡啶-6-羧酸(21 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。经制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物三氟乙酸盐, 为白色固体。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.2 (m, 3H), 1.4 (dd, 3H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.9-2.5 (m, 5H), 2.5-3.0 (m, 3H), 3.0-3.3 (m, 1H), 3.3-3.95 (m, 5H), 4.0-4.16 (m, 2H), 4.18-4.6 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.59-7.68 (m, 1H), 9.3 (m, 1H)。

实施例 66: 4-[[4-[4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-甲基-1H-吡啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(21 mg, 0.13 mmol)和 Et_3N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (60.8 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。

经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物, 为绿色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.24-2.3 (m, 11H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.7-3.3 (m, 3H), 3.32-3.7 (m, 2H), 4.02-4.18 (q, 2H), 6.4-6.6 (m, 1H), 7.08-7.24 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.48-7.56 (s, 2H), 8.3-8.6 (m, 1H)。

实施例 67: 1-[1-(苯并[b]噻吩-3-基羰基)-4-甲基-4-哌啶基]-4-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基哌啶的制备

在室温下向搅拌的 4-[(Z)-(4-溴苯基)(乙氧基亚氨基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.12 mmol)、苯并[b]噻吩-3-羧酸(22 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (24.3 mg, 0.24 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (61 mg, 0.16 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。MS: 569 (M⁺+1)。

实施例 68: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)羟甲基]-4-哌啶-1-基]-4-甲基哌啶-1-基]羰基]喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[4-(4-溴苯基)羟甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(1.03 g, 2.2 mmol)在 CH₂Cl₂ (10 mL)中的溶液中加入 TFA。2 h 后, 将反应混合物真空浓缩, 并在真空下干燥。将产物溶于 DMF (10 mL)中, 在室温下加入喹啉-4-羧酸(450 mg, 2.6 mmol)、Et₃N (1.0 mL, 7.2 mmol)和 HATU (1.1 g, 2.9 mmol)。16 h 后, 在剧烈搅拌下将反应混合物倾入冰水中。通过过滤收集固体, 将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。浓缩并经闪蒸色谱法(CH₂Cl₂-MeOH, 100:1-100:2-100:4)纯化, 得到标题化合物, 为棕色粉末。MS: 523.1 (M⁺+1)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.27-2.14 (m, 10H), 2.72-3.00 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 8.15 (br.d, 1H), 8.94 (m, 1H)。

实施例 69: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(80 mg, 0.18 mmol)、7-氯-喹啉-4-羧酸(45 mg, 0.22 mmol)、Et₃N (31 mg, 0.3 mmol)在 DMF (5 mL)中的溶液中加入 HATU (104 mg, 0.27 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中。通过过滤收集固体, 将固体再溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。浓缩并经闪蒸色谱法 (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5-9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H), 1.10-2.15 (m, 11H), 2.74 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.95 (d, 1H)。

实施例 70: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向 4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(220 mg, 0.5 mmol)、喹啉-4-羧酸(110 mg, 0.64 mmol)和 Et₃N (192 mg, 1.9 mmol)在 DMF (5 mL)中的溶液中加入 HATU (260 mg, 0.68 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤收集固体, 将固体溶于 CH₂Cl₂ 中, 并用硫酸钠干燥。浓缩并经闪蒸色谱法 (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5-9:1)纯化, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): LC-MS. 598 (M⁺)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H), 1.16-2.14 (m, 11H), 2.74 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.24 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.95 (d, 1H)。

实施例 71: 4-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.11 mmol)、4-羧基-1-羟基喹啉鎓(23 mg, 0.12 mmol)和 Et₃N (22.4 mg, 0.22 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (55 mg, 0.14 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 616 (M⁺-1)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.0-1.58 (m, 5H), 1.58-2.2 (m, 7H), 2.6-3.1 (m, 3H), 3.1-3.65 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 5.7-5.95 (m, 1H), 6.5-6.86 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.34-7.6 (m, 3H), 7.6-7.94 (m, 3H), 7.95-8.1 (m, 1H), 8.42-8.55 (d, 1H), 8.66-8.84 (d, 1H)。

实施例 72: 5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.11 mmol)、5-喹啉羧酸(21 mg, 0.12 mmol)和 Et₃N (22 mg, 0.22 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (55 mg, 0.14 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 599 (M⁺)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (d, 3H), 1.0-1.58 (m, 5H), 1.58-2.2 (m, 7H), 2.5-3.1 (m, 3H), 3.1-3.65 (m, 2H), 4.1-4.4 (m, 1H), 5.7-5.95 (m, 1H), 6.5-6.9 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 1H), 7.95-8.3 (m, 3H), 8.7-8.95 (m, 1H)

实施例 73: 5-[[4-[4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-1-羟基喹啉鎓的制备

在室温下向搅拌的 4-[(4-溴苯基)(2-吡啶氧基)甲基]-1-(4-甲基-4-哌啶基)哌啶(50 mg, 0.11 mmol)、5-羧基-1-羟基-喹啉鎓 (23 mg, 0.13 mmol)和 Et₃N (22 mg, 0.22 mmol)在 DMF (2 mL)中的溶液中加入 HATU (55 mg, 0.14 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 616 (M⁺-1)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (d, 3H), 1.0-1.6 (m, 5H), 1.6-2.4 (m, 7H), 2.5-3.1 (m, 3H), 3.1-3.65 (m, 2H), 4.0-4.4 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.5-6.9 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.24-7.44 (m, 2H), 7.45-7.64 (m, 2H), 7.66-7.84 (m, 2H), 7.96-8.1 (m, 1H), 8.44-8.64 (m, 1H), 8.7-8.84 (d, 1H)。

实施例 74: 4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯-喹啉和

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-(2,2,2-三氟-1-羟基)乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉的制备

在室温和氮气下向 4-[[4-[4-(4-溴苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉(40 mg, 0.07 mmol)在 CH₂Cl₂ (2 mL)中的溶液中加入 TMSCF₃ (0.1 mL, 0.68 mmol)和 TMAF·4H₂O (cat.)。2 h 后, 加入 TFA-H₂O (1:1)溶液, 将反应混合物再搅拌 2 h。除去溶剂后, 残余物经制备 TLC (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)纯化, 得到浅棕色浆状物。

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯-喹啉: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.23 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 1.08-2.12 (m, 11H), 2.60-3.40 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.76 (br. dd, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.94 (m, 1H)。

4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)-(2,2,2-三氟-1-羟基)乙基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]-7-氯喹啉 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.94 (br.s, 3H), 1.10-2.26 (m, 11H), 2.56-3.10 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.16

(m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.70 (m, 1H)。

实施例 75: 4-[[4-[4-[1-(4-溴苯基)乙烯基]-1-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶基]羰基]喹啉的制备

在室温下向搅拌的 4-[4-[1-(4-溴苯基)乙烯基]-4-哌啶基]-4-甲基-1-哌啶羧酸二甲基乙酯(51 mg, 0.11 mmol)在 CH_2Cl_2 (2 mL)中的溶液中加入 TFA (1 mL)。2 h 后, 真空浓缩反应物, 并在真空下干燥。将粗产物溶于 DMF (2 mL)中, 然后在室温下加入 4-喹啉羧酸(21 mg, 0.12 mmol)、 Et_3N (22 mg, 0.22 mmol)和 HATU (55 mg, 0.14 mmol)。16 h 后, 将混合物倾入冰水(10 mL)中, 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。用硫酸钠干燥有机相, 真空浓缩。粗产物经制备 TLC 纯化, 得到标题化合物。MS: 518 (M^+)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.93 (d, 3H), 1.1-1.62 (m, 4H), 1.62-1.9 (m, 3H), 1.98-2.22 (m, 3H), 2.24-2.42 (m, 1H), 2.7-2.88 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.24-3.42 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 1H), 4.17-4.4 (m, 1H), 5.0-5.1 (s, 1H), 5.1-5.22 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.4-7.48 (m, 2H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.72-7.9 (m, 2H), 8.1-8.2 (d, 1H), 8.9-9.0 (m, 1H)。

实施例 76: 1-甲基-4-[[4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌嗪-1-基]-1-哌啶基]羰基]-1H-吡啶的制备

在室温下向 4-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌嗪-1-基]-1-哌啶羧酸-二甲基乙酯(127 mg, 0.27 mmol)在 CH_2Cl_2 (3 mL)中的溶液中加入三氟甲基乙酸(1.5 mL)。2 h 后, 将反应混合物真空浓缩, 并在真空下干燥 3 h。将产物再溶于 DMF (5 mL)中, 然后在室温下依次加入 1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(52 mg, 0.30 mmol)、 Et_3N (55 mg, 0.54 mmol)和 HATU (134 mg, 0.35 mmol)。16 h 后, 将反应混合物倾入冰水(10 mL)中, 并用 EtOAc (3×20 mL)萃取混

合物。有机相用 NaHCO_3 (10 mL, 饱和)和盐水(10 mL)洗涤, 并用硫酸钠干燥。真空浓缩并经柱色谱法(CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体。MS: 526 (M^+)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 0.9 (s, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.3 (d, 4H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.82-2.05 (m, 1H), 2.18-2.8 (m, 6H), 2.9-3.1 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9-4.3 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.3-7.38 (m, 1H), 7.46-7.6 (m, 4H)。

实施例 77

本实施例例示用于口服给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物组合物的制备:

A. 成分	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

将以上成分混合, 分装于硬壳胶囊中, 每个胶囊含有 100 mg, 约为每日总剂量。

B. 成分	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	20.0%
硬脂酸镁	0.9%
淀粉	8.6%
乳糖	69.6%
PVP (聚乙烯吡咯烷酮)	0.9%

将除硬脂酸镁之外的上述成分混合, 使用水作为制粒液体进行制粒。然后将制剂干燥, 与硬脂酸镁混合并用适当的压片机制成片剂。

C. 成分	
本发明的化合物	0.1 g
丙二醇	20.0 g

聚乙二醇 400	20.0 g
聚山梨糖醇酯 80	1.0 g
水	加至 100 mL

将本发明的化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400 和聚山梨糖醇酯 80 中。然后在搅拌下加入足量的水，得到 100 mL 溶液，将该溶液过滤并装瓶。

D. <u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	20.0%
花生油	78.0%
Span 60	2.0%

将上述成分熔化，混合并装入软弹性胶囊中。

E. <u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	1.0%
甲基纤维素或羧甲基纤维素	2.0%
0.9%盐水	加至 100 mL

将本发明的化合物溶于纤维素/盐水溶液中，过滤并装瓶待用。

实施例 78

本实施例例示用于肠胃外给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

<u>成分</u>	
本发明的化合物	0.02 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g
聚山梨糖醇酯 80	1.0 g
0.9%盐水溶液	加至 100 mL

将本发明的化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400 和聚山梨糖醇酯

80 中。然后在搅拌下加入足量的 0.9% 盐水溶液，得到 100 mL I.V. 溶液，将该溶液通过 0.2 m 膜滤器过滤，并在无菌条件下包装。

实施例 79

本实施例例示栓剂形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物组合物的制备：

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

将各成分熔化在一起，在蒸气浴上混合，倾入含有 2.5 g 总重量的模具中。

实施例 80

本实施例例示用于吹入给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明化合物微粉	1.0%
乳糖微粉	99.0%

将各成分磨细、混合，并包装于配有定量泵的吹入器中。

实施例 81

本实施例例示雾化形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	0.005%
水	89.995%
乙醇	10.000%

将本发明的化合物溶于乙醇中，并与水混合。然后将该制剂包装于配有定量泵的雾化器中。

实施例 82

本实施例例示气雾剂形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明的化合物	0.10%
抛射剂 11/12	98.90%
油酸	1.00%

将本发明的化合物分散于油酸和抛射剂中。然后将所得的混合物倾入配有计量阀的气雾剂容器中。

实施例 83

CCR-5 受体 MIP-1 α 闪烁亲近结合测定

A) 测定缓冲液：50 mM Hepes、5 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、30 μ g/ml 杆菌肽、0.1% BSA, pH 7.4。

B) 配体：每孔为 20000 - 25000 cpm 的 I-125 标记的 MIP-1 α 。非特异性结合(nsb)定义为 100 nM 的未标记 MIP-1 β 存在下已结合的 cpm。

C) 细胞：表达人 CCR-5 和 CD4 的人胚肾细胞(HEK-293)，用 5 mM 丁酸钠预处理过夜。用不含钙和镁的磷酸盐缓冲盐水收集细胞。用血细胞计数器计数细胞数。每个测定点选择的细胞数为使得结合的总的每分钟计数(cpm)约是每个测定点加入的总的 I-125-MIP-1 α cpm 的 10%。

D) 珠子：使用麦胚凝集素包被的闪烁亲近测定珠(Amersham Pharmacia Biotech Inc.出售)，使用前用测定缓冲液水合至少一小时。

珠终浓度为每孔 0.2 mg 珠。

E) 闪烁亲近测定: 100 μl 测试体积: 60 μl 细胞/珠混合物(预混合至少 30 分钟)、20 μl I-125-MIP-1 α 、对于总结合值而言 20 μl 测定缓冲液或对于 nsb 而言 20 μl 0.5 μM MIP-1 β 或者 20 μl 测试化合物。将 96 孔板在定轨振荡器上振摇 30 分钟, 然后使它们沉降 30 分钟, 之后用闪烁计数器读数。

通过用本发明一般或具体描述的反应物和/或操作条件代替前述实施例中所用的那些可以重复前述实施例并具有相似的成果。

从以上的实施方式, 本领域技术人员能够容易地确定本发明的必要特征, 并且在不偏离其精神和范围的前提下可以对本发明作出各种改变和修改以使之适合于各种用途和条件。