

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812822.2

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007年4月11日

[11] 授权公告号 CN 1309720C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.6.27 [21] 申请号 02812822.2

[30] 优先权

[32] 2001.6.29 [33] US [31] 09/893,681

[86] 国际申请 PCT/JP2002/006491 2002.6.27

[87] 国际公布 WO2003/002554 日 2003.1.9

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.26

[73] 专利权人 兴和株式会社

地址 日本国爱知县名古屋市中区锦3丁目6番29号

[72] 发明人 儿玉龙彦 田村正宏 小田敏明
山寄行由 西川雅大 土肥武
京谷善德

[56] 参考文献

US5723465A 1998.3.3

CN1291186A 2001.4.11

WO9744329A1 1997.11.27

审查员 欧存

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 张宜红

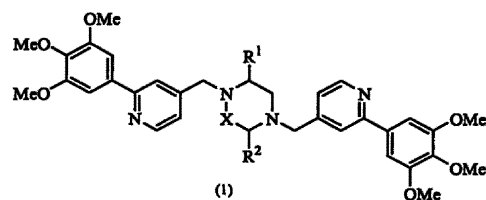
权利要求书1页 说明书45页

[54] 发明名称

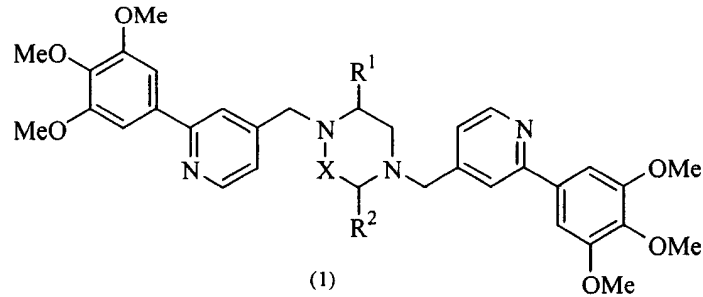
哌嗪化合物

[57] 摘要

通式(1)所示哌嗪化合物及其酸加成盐,或其水合物:(1)式中,X是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; R^1 是氢原子或烷基; R^2 是氢原子、烷基、羟烷基、芳烷基、杂芳烷基、羧基烷基、氨甲酰基烷基、氨基烷基或胍基烷基。所述化合物(1)对细胞粘着和细胞浸润均具有优良的抑制效果,并可以用于预防和治疗过敏、哮喘、风湿、动脉硬化和炎症等。



1. 通式(1)所示的哌嗪化合物及其酸加成盐, 或其水合物:



式中, X 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

所述 R^1 是氢原子或 C_1-C_6 -烷基; R^2 是氢原子、 C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_6 -烷基、羧基- C_1-C_6 -烷基、氨甲酰基- C_1-C_6 -烷基、氨基- C_1-C_6 -烷基或胍基- C_1-C_6 -烷基。

2. 一种药物组合物, 所述组合物包含权利要求1所述的哌嗪化合物、其酸加成盐、或其水合物, 以及药学上可接受的载体。

3. 权利要求2所述的药物组合物, 其特征在于, 所述组合物是用于预防或治疗由细胞粘着和/或细胞浸润而导致的疾病的组合物, 所述疾病选自过敏、哮喘、发炎、风湿和动脉硬化。

4. 权利要求1所述哌嗪化合物、其酸加成盐, 或其水合物的用途, 用于生产药物, 所述药物是用于预防或治疗由细胞粘着和/或细胞浸润而导致的疾病的药物, 所述疾病选自过敏、哮喘、发炎、风湿和动脉硬化。

哌嗪化合物

发明背景

发明领域

本发明涉及新颖环二胺化合物，所述化合物对细胞粘着和细胞浸润均具有抑制效果，可用作抗哮喘剂、抗过敏剂、抗风湿剂、抗动脉硬化剂、消炎剂或类似试剂，以及含有此类化合物的药物。

背景技术说明

在各种炎症中，可以观察到白细胞渗入发炎部位。例如，嗜酸性粒细胞渗入哮喘病人的支气管[Ohkawara, Y. 等, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 12, 4-12(1995)], 巨噬细胞和T淋巴细胞渗入动脉硬化病人的主动脉[Sakai, A. 等, *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 310-316(1997)], T淋巴细胞和嗜酸性粒细胞渗入过敏性皮炎病人的皮肤[Wakita 等, *J. Cutan. Pathol.*, 21, 33-39(1994)]或接触性皮炎病人的皮肤[Satoh, T. 等, *Eur. J. Immunol.*, 27, 85-91(1997)], 以及各种白细胞渗入风湿症滑液组织[Tak, PP. 等, *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 77, 236-242(1995)]等，均已见诸报道。

这些白细胞的浸润是由发炎部位产生的细胞因素、趋化因子、脂质和补体引起的[Albelda, SM. 等, *FASEB J.*, 8, 504-512(1994)]。活化白细胞通过与同样活化的内皮细胞的滚动或粘连相互作用粘着到血管的内皮细胞上。之后，白细胞通过内皮迁移渗入发炎部位。[Springer, TA., *Annu. Rev. Physiol.*, 57, 827-872(1995)]。在白细胞粘着到血管内皮细胞的这个过程中，由细胞素等的刺激而诱发细胞表面的各种细胞粘着分子，如免疫球蛋白总族(ICAM-1、VCAM-1等)、选择蛋白族(E-选择蛋白等)、整联蛋白族(LFA-1、VLA-4等)和CD44，具有重要的作用[Rinsho Meneki (*Clinical Immune*), 30, Supple. 18(1998)]，细胞粘着分子的紊乱状态和异常表现之间的关系已经受到关注。

因此，能够抑制细胞粘着的试剂可用于预防和治疗过敏性病症，如支气管哮喘、皮炎、鼻炎和结膜炎；自身免疫疾病，如风湿关节炎、肾炎、肠炎、糖尿病和动脉硬化；慢性炎症。实际上，已经有报道称，白细胞如 LFA-1、MAC-

1 和 VLA-4 上的粘着分子的抗体, 或者血管内皮细胞上的 ICAM-1、VCAM-1、P-选择蛋白、E-选蛋白等的抗体自身变成配体, 可抑制试验动物体内的白细胞浸润到发炎部位。例如, VCAM-1 和 VLA-4 的中和抗体同时也是它们的反受体, 可延缓 NOD 试验鼠的糖尿病的发展, 但同时也会引起糖尿病 [Michie, SA. 等, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 231, 65-83(1998)]。也有报道称, 患有过敏性结膜炎的试验天竺鼠和老鼠身上的 VLA-4 或 ICAM-1 抗体及其反受体 LFA-1, 可抑制嗜酸性粒细胞的浸润 [Ebihara 等, *Current Eye Res.*, 19, 20-25(1999); Whitcup, SM 等, *Clin. Immunol.*, 93, 107-113(1993)]; 因 DSS 引起结肠炎的试验鼠身上的 VCAM-1 单克隆抗体可抑制白细胞的浸润, 缓解大肠炎 [Soriano, A. 等, *Lab. Invest.*, 80, 1541-1551(2000)]。此外, 抗 VLA-4 抗体和抗 CD44 抗体可减小患有胶原关节炎的试验鼠的病症发病率 [Zeidler A. 等, *Autoimmunity*, 21, 245-252(1995)]。同样在患有炎症的试验对象身上, 即使是缺乏细胞粘着分子老鼠, 也观察到白细胞向发炎组织的浸润受到抑制 [Bendjelloul, F. 等, *Clin. Exp. Immunol.*, 119, 57-63(2000); Wolyniec, WW. 等, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 18, 777-785(1998); Bullard, DC. 等, *J. Immunol.*, 157, 3153-3158(1996)]。

但是, 开发基于抗体的药物是比较困难的, 因为它们是多肽, 因而口服是个问题。而且, 由于抗原性和过敏反应而可能产生的副作用也是问题。

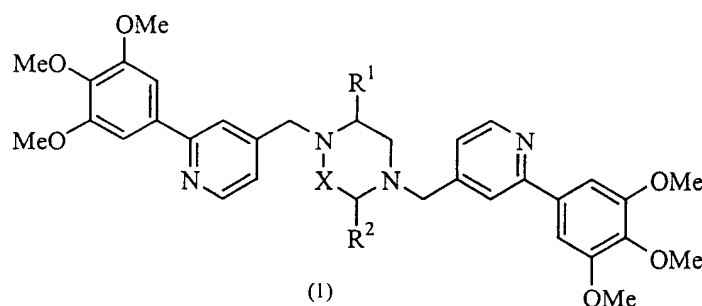
另一方面, 围绕对细胞粘着有抑制作用且能口服的低分子量化合物, 人们已经展开了大量的研究。这些化合物包括苯并噻吩衍生物 [Boschelli, DH. 等, *J. Exp. Med.*, 38, 4597-4614(1995)], 萘衍生物 (日本公开专利申请 10-147568), 羟基苯甲酸衍生物 (日本公开专利申请 10-182550), 木脂体 (日本公开专利申请 10-67656), 2-取代苯并噻唑衍生物 (经 PCT 途径的日本公开专利申请 2000-086641), 缩合吡嗪化合物 (经 PCT 途径的日本公开专利申请 2000-319377), 2,6-二烷基-4-甲硅烷基苯酚 (经 PCT 途径的日本公开专利申请 2000-500970) 等。但是在上述情况下, 并非总能充分达到目标。日本公开专利申请 9-143075 和 11-92282 所述的环二胺化合物对于细胞粘着没有显示出足够的抑制效果, 所以需要进一步提高其活性。

本发明的目的是提供一种对细胞粘着和细胞浸润具有抑制效果的物质, 所述物质还具有优良的抗哮喘、抗过敏、抗风湿、抗动脉硬化和消炎效果。

发明概述

考虑到上述情况，本发明的发明人进行了广泛调查研究，试图找到一种物质，它能抑制细胞粘着和细胞浸润。结果，我们发现通式(1)所示化合物具有优良的细胞粘着抑制效果和细胞浸润抑制效果，可用作抗哮喘剂、抗过敏剂、抗风湿剂、抗动脉硬化剂或消炎剂。

本发明提供了下述通式(1)所示的哌嗪化合物及其酸加成盐，或其水合物：



式中，X 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ； R^1 是氢原子或烷基； R^2 是氢原子、烷基、羟烷基、芳烷基、杂芳烷基、羧基烷基、氨甲酰基(carbamoxy)烷基、氨基烷基或胍基烷基；

本发明还提供了一种药物，它含有作为活性成分的上述哌嗪化合物、及其酸加成盐，或其水合物。

本发明还提供了一种药物组合物，所述组合物含有上述哌嗪化合物、其酸加成盐，或其水合物以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述哌嗪化合物、其酸加成盐、或其水合物的用途，用于生产药物。

本发明还提供了治疗由细胞粘着和/或细胞浸润引起的疾病的方法，该方法包括让需要这种治疗的病人服用有效量的上述哌嗪化合物、其酸加成盐、或其水合物。

优选实施方式的详细说明

R^1 和 R^2 表示的烷基较好是 C_1 - C_6 -烷基，具体的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基，尤其优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基和仲丁基。

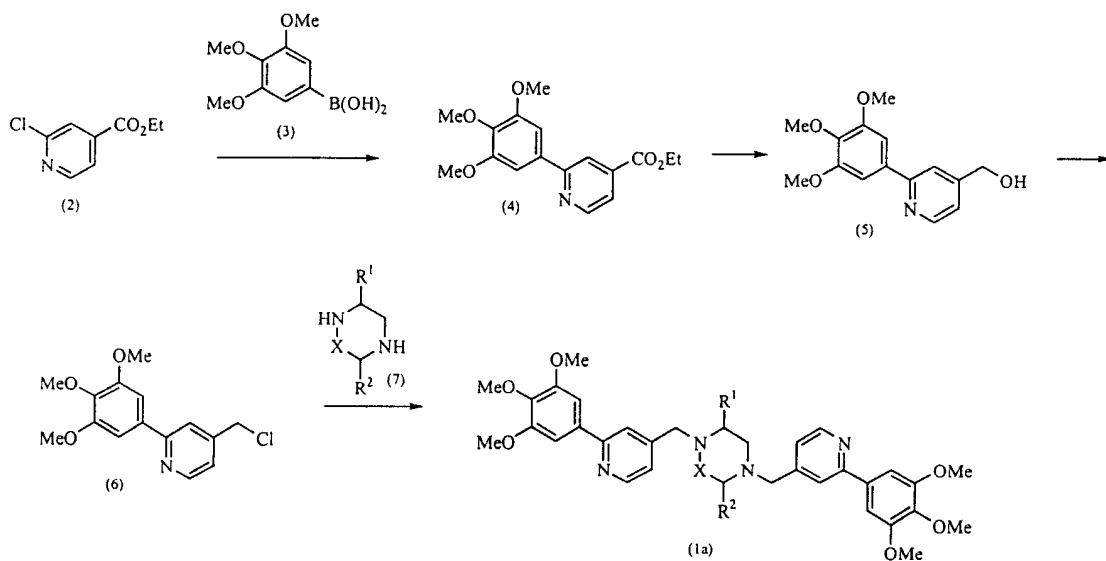
R^2 表示的羟烷基是羟基- C_1 - C_6 -烷基，其具体的例子包括羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-羟基-1,1-二甲基乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2-甲基丙基、

4-羟基丁基、5-羟基戊基和6-羟基己基, 尤其优选羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-羟基-1,1-二甲基乙基和3-羟基丙基。芳烷基较好是C₆-C₁₀-芳基-C₁-C₆-烷基, 其具体的例子包括苯基-C₁-C₆-烷基, 如苄基和苯乙基。杂芳烷基较好是具有1或2个氮原子的5-或6-元杂芳基-C₁-C₆-烷基, 其优选的例子包括吡啶基-C₁-C₆-烷基、嘧啶基-C₁-C₆-烷基、咪唑基-C₁-C₆-烷基和吡咯基-C₁-C₆-烷基。羧基烷基较好是羧基-C₁-C₆-烷基, 其具体的例子包括羧基甲基和羧基乙基。氨甲酰基烷基是氨甲酰基-C₁-C₆-烷基, 其具体的例子包括氨甲酰基甲基和氨甲酰基乙基。氨基烷基较好是氨基-C₁-C₆-烷基, 其具体的例子包括氨基甲基、氨基乙基和氨基丙基。胍基烷基较好是胍基-C₁-C₆-烷基, 其具体的例子包括胍基甲基、胍基乙基和胍基丙基。

目前对本发明所述化合物(1)中的酸加成盐没有施加特别限制, 只要它们在药物学上是可接受的盐。其例子包括无机酸和有机酸的酸加成盐, 其中无机酸的酸加成盐如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐和磷酸盐, 有机酸的酸加成盐如苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。

本发明所述化合物(1)可以溶剂化物形式存在, 典型溶剂化物是水合物, 所述溶剂化物也包含在本发明范围内。

那些其中X是-CH(CH₃)-或-CH₂-的化合物(1)例如可以按以下反应式所示的方法制备:

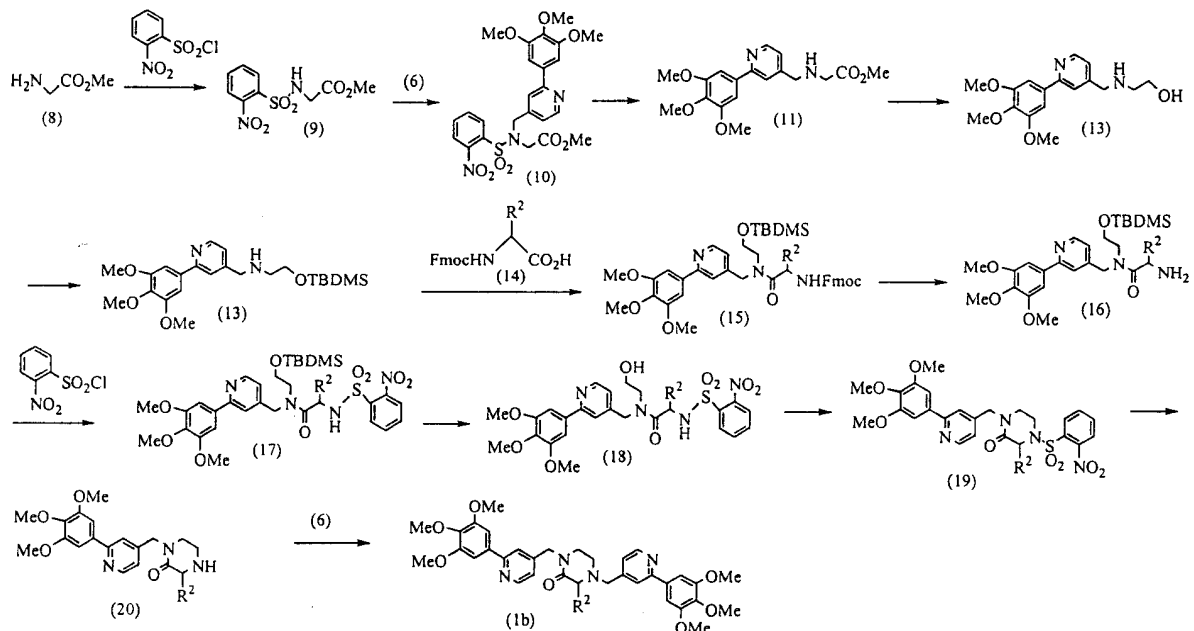


式中, X是-CH(CH₃)-或-CH₂-, R¹和R²具有上述相同的定义。

更具体地是, 在溶剂如甲苯、苯、四氢呋喃(THF)、二噁烷或乙腈中, 在金属催化剂如四(三苯基膦)钯(0)和碱如2M碳酸钠存在下, 在0°C到回流温度下, 较好是

在 90°C 下,使氯化的化合物(2)和 3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(3)反应 10 分钟到数天,较好是 5 小时,由此制得缩合物(4)。在 THF 中,在 -20°C 到室温,较好在 0°C 下,使这种化合物和氢化铝锂反应几秒到几小时,较好是 1 小时,由此制得醇(5)。在溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚、THF 或二噁烷中,在 -20°C 到回流温度下,将化合物(5)和亚硫酸氯一起搅拌 1 小时到数天,较好是 5 小时,由此制得氯代衍生物(6)。在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)或乙腈中,在碳酸钾存在下,在室温到 100°C,较好是 80°C 下,搅拌化合物(6)和二胺(7)1 小时到数天,较好是 5 小时,由此制得本发明的化合物(1a)。

那些其中 X 是 -C(O)- 的化合物(1)例如可以按以下反应式所示的方法制备:

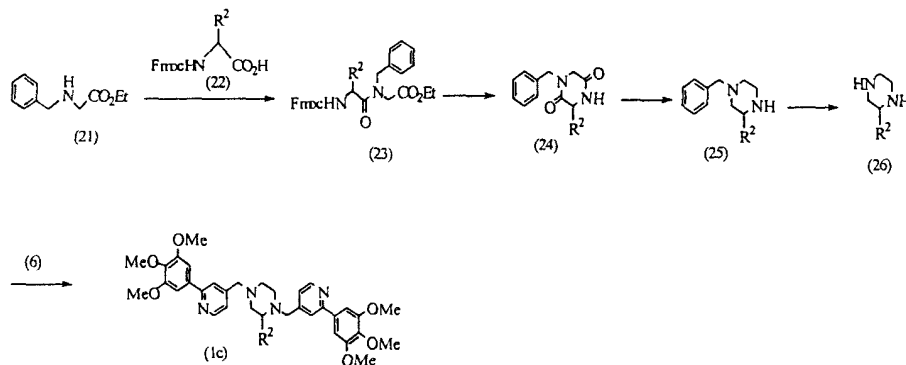


式中, X 是 -C(O)-, R^1 和 R^2 具有上述相同的定义。

更具体地是,按已知的方法使甘氨酸甲酯(8)和 2-硝基苯磺酰氯反应,制得 2-硝基苯磺酰化的化合物(9)。在上述相同条件下使上述氯代衍生物(6)和化合物(9)反应,制得化合物(10)。通过已知方法处理所述化合物(10),由此制得化合物(11)。在上述相同条件下使用氢化铝锂还原化合物(11),由此制得醇(12)。在溶剂如二氯甲烷,乙腈或 DMF 中,在碱如咪唑,三乙胺或 4-甲基吗啉和 4-(二甲基氨基)吡啶存在下,在 0°C 到回流温度,较好是 50°C 下,使化合物(12)和氯化叔丁基二甲基甲硅烷(TBDMS-Cl)反应 1 小时到数天,较好是一夜,由此制得 TBDMS-衍生物(13)。在溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙腈、THF、DMF 或 DMSO 中,在脱水缩合剂如二环己基碳二亚胺、盐酸 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(可溶于水的碳二亚胺盐酸盐)或六氟磷酸 0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基乌龙鎓(uronium)(HBTU)存

在下, 在 0°C 到回流温度下, 较好是在室温下使化合物 (13) 和 9-苄基甲氧基羰基-氨基酸 (Fmoc-氨基酸) (14) 反应 1 分钟到数天, 较好是 10 分钟, 由此制得化合物 (15)。按已知方法使化合物 (15) 和哌啶反应, 由此制得胺衍生物 (16)。在上述相同条件下, 使化合物 (16) 和上述 2-硝基苯磺酰氯反应, 制得 2-硝基苯磺酰化的化合物 (17)。用已知的方法处理化合物 (17), 由此制得醇 (18)。将化合物 (18) 溶解在溶剂如 THF 或二噁烷中, 并使之在 0°C 到回流温度下, 较好在室温下和三苯基磷以及偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 反应 1 小时到数天, 较好是一夜, 由此制得化合物 (19)。按已知方法使化合物 (19) 进行脱 2-硝基苯磺酰化, 制得化合物 (20)。在上述相同条件下使上述氯代衍生物 (6) 和化合物 (20) 反应, 由此制得本发明的化合物 (1b)。

在本发明化合物 (1) 中, 例如可以按以下反应式所示的方法制备其中 X 为 $-\text{CH}_2-$ 的化合物:



式中, X 是 $-\text{CH}_2-$, R^1 和 R^2 具有和上述相同的定义。

更具体的是, 按已知方法使 N-苄基甘氨酸甲酯 (21) 和 Fmoc-氨基 (N-(9-苄基甲氧基羰基)-氨基酸) 酸 (22) 反应, 由此制得二肽衍生物 (23)。同时, 按已知方法使化合物 (23) 进行脱 Fmoc 和环化, 制得二酮哌嗪衍生物 (24)。通过已知使用氢化铝锂等的还原反应处理化合物 (24), 由此制得哌嗪衍生物 (25)。按已知使用钯-碳催化还原反应使化合物 (25) 进行脱苄基反应, 由此制得化合物 (26)。在上述相同条件下, 使化合物 (26) 和上述氯代衍生物 (6) 反应, 制得本发明的化合物 (1c)。

在需要的情况下, 本发明的化合物 (1) 可通过上述任何一种方法获得, 还可用任何常用纯化方法, 如重结晶或柱色谱法进行纯化。此外, 如果需要, 所述化合物可以通过本领域本来已知方法转化为所需盐或溶剂化物。当化合物 (1) 具有不对称碳原子时, 本发明包括任何异构体。

这样得到的本发明化合物 (1) 或其酸加成盐或溶剂化物对细胞粘附具有优良的抑制效果, 如随后将叙述的实施例所述, 而且它们可作为药物治疗或预防动物疾病, 包括人类疾病, 如哮喘、过敏、风湿、动脉硬化和发炎。

本发明的药物包含化合物(1)、其盐或其溶剂化物，作为活性成分。给药方式可适当选择，以满足预定治疗用途的需要，而不受任何特别限制，其中包括口服制剂、注射液、栓剂、软膏、吸入剂、滴眼液、滴鼻液和硬膏。可根据本领域的技术人员共知的传统制备方法混合药理学上可接受的载体，从而制备适用于这些给药方式的组合物。

在配制口服固体制剂时，可向化合物(1)中加入赋形剂，以及任选的粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、味道矫正剂、气味矫正剂等，得到的组合物可利用本领域已知方法制成片剂、包衣片、颗粒剂、粉剂、胶囊等。

医药领域通用的任何添加剂都可用作上面描述的添加剂。赋形剂的例子如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素和硅酸；粘合剂的例子如水、乙醇、丙醇、单糖浆剂、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、虫胶、磷酸钙和聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、碳酸氢钠、碳酸钙、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯和乳糖；润滑剂如纯化滑石、硬脂酸盐、硼砂和聚乙二醇；味道矫正剂如蔗糖、橘子皮、柠檬酸和酒石酸。

在配制口服液时，可向化合物(1)中加入味道矫正剂、缓冲剂、稳定剂、气味矫正剂和/或类似物质，得到的组合物可利用本领域已知方法制成内服液体制剂、糖浆制剂、酏剂等。在此情况下，香兰素可用作上述味道矫正剂。柠檬酸钠可用作缓冲剂。稳定剂的例子有西黄蓍胶、阿拉伯胶和明胶。

在配制注射液时，可向本发明的化合物(1)中加入 pH 调节剂、缓冲剂、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等，得到的组合物可利用本领域已知方法制成皮下注射液、肌肉注射液和静脉注射液。在此情况下，pH 调节剂和缓冲剂的例子包括柠檬酸钠、乙酸钠和磷酸钠。稳定剂的例子包括焦亚硫酸钠、EDTA、巯基乙酸和硫羟乳酸。局部麻醉剂的例子包括盐酸普鲁卡因和盐酸利多卡因。等渗剂的例子包括氯化钠和葡萄糖。

在配制栓剂时，可向化合物(1)中加入本领域已知的载体制剂，例如聚乙二醇、羊毛脂、可可脂、脂肪酸三甘油酯等，以及任选的表面活性剂如 Tween (商标) 等，得到的组合物可利用本领域已知方法制成栓剂。

在配制软膏时，可按需要将常用的基料、稳定剂、湿润剂、防腐剂等与化合物(1)混合，得到的混合物用本领域已知的方法混合制成软膏。基料的例子包括液体石蜡、白凡士林、漂白蜂蜡、十八烷醇和石蜡。防腐剂的例子包括对

羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯。

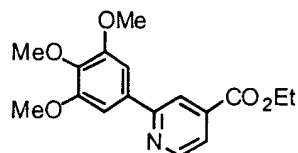
除了上述制剂外，还可用已知方法配制吸入剂、滴眼液和滴鼻液。

本发明药物的剂量随着接受治疗的病人的年龄、体重和状态，给药方式、给药次数等而变化。不过，对于成人口服或肠胃外给药，以化合物(1)计，每天的药物剂量通常为 1-1000mg，可一次给药，也可分数批给药。

实施例

以下将用实施例更加详细地阐述本发明。不过，本发明不受这些实施例的限制。

制备实施例 1：2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-异烟酸乙酯的合成

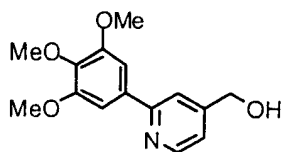


在甲苯(200mL)和 THF(100mL)的混合溶剂中制成 3,4,5-三甲氧基苯基硼酸(20.64g)和 2-氯异烟酸乙酯(19.06g)悬浮液，向悬浮液中加入 2M 碳酸钠(200mL)和四(三苯基膦)钯(0)(5.93g)。在氩气气氛下于 90℃ 搅拌混合物过夜。向反应混合物中加入乙酸乙酯，分离出有机层。用饱和盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压浓缩。用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=5:1)纯化残留物，得到标题化合物。

产量：27.70g(85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.92(s, 3H), 3.99(s, 6H), 4.46(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.30(s, 2H), 7.76(dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 8.24(dd, 1H, $J=1.6\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$), 8.81(dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$).

制备实施例 2：4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶的合成



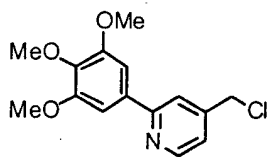
将 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-异烟酸乙酯(27.70g)溶解于 THF(200mL)中，在氩气气氛下于 0℃ 向溶液中加入氢化锂铝(3.31g)，在 0℃ 搅拌混合物 1 小时。

向反应混合物中加入少量水，然后加入少量硫酸钠，通过硅藻土过滤反应混合物。减压浓缩滤液，用乙酸乙酯-己烷对得到的晶体进行重结晶，得到标题化合物。

产量：18.15g(76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :3.90(s,3H),3.95(s,6H),4.79(s,2H),7.19(d,1H, J=5.1Hz),7.21(s,2H),7.66(s,1H),8.60(d,1H, J=5.1Hz)。

制备实施例 3：4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶的合成



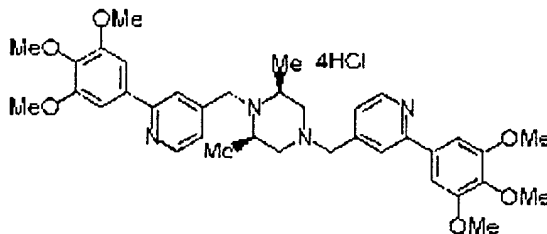
将 4-羟甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶(18.15g)溶解于氯仿(300mL)中，并于 0℃向溶液中加入亚硫酸氯(19.2mL)。混合物在 0℃搅拌 4 小时，在室温搅拌 30 分钟。用水和饱和盐水洗涤反应混合物，用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。然后用氯仿-己烷对得到的晶体进行重结晶，得到标题化合物。

产量：17.87g(92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.91(s,3H), 3.97(s,6H), 4.61(s,2H), 7.24(s,2H), 7.26(d,1H, J=5.1Hz), 7.68(s,1H), 8.67(d,1H, J=5.1Hz)。

实施例 1

合成四盐酸顺式-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-2,6-二甲基哌嗪：



将 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(123mg)和顺式-2,6-二甲基哌嗪(23mg)溶解在 DMF(5mL)中，并向溶液中加入碳酸钾(58mg)。在 80℃下搅拌所述混合物 4 小时，并在减压条件下浓缩。往残留物中加入水，用氯仿进行萃取。用饱和盐水洗涤所得的有机层，用无水硫酸镁干燥，然后在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=40:1)纯化残留物，制得标题化合物的游离碱。将这种化合物溶解

在乙酸乙酯中,并往所述溶液中加入 4M 盐酸的乙酸乙酯溶液,制得盐酸盐。

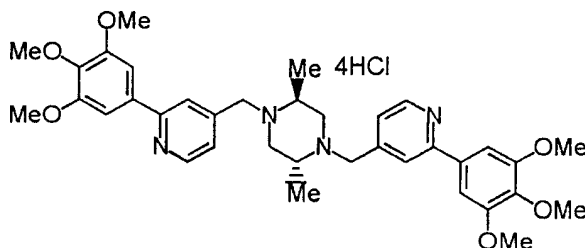
产率: 101mg (68%)

$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量, 400MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (d, 6H, $J=6.1\text{Hz}$),
1.99 (t, 2H, $J=11.1\text{Hz}$), 2.75 (d, 4H, $J=9.8\text{Hz}$), 3.53 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.90 (s, 6H),
3.97 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 7.22-7.24 (m, 5H), 7.32 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 7.64 (s, 1H),
7.67 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

m/z (EI): 628 [M^+]。

实施例 2:

合成四盐酸反式- N, N' -二[[2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-2, 5-二甲基哌嗪:



以和实施例 1 相同的方式使 4-氯甲基-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)吡啶 (123mg) 和反式-2, 5-二甲基哌嗪 (23mg) 反应, 制得标题化合物的盐酸盐。

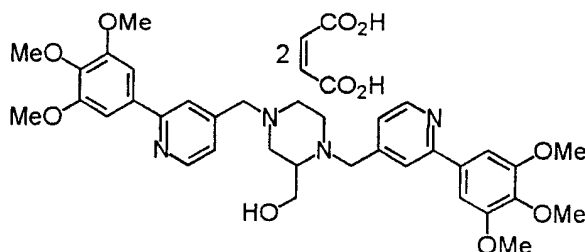
产率: 117mg (93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量, 400MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (d, 6H, $J=6.1\text{Hz}$),
2.02 (t, 2H, $J=10.5\text{Hz}$), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.67 (dd, 2H, $J=11.2\text{Hz}$, 2.6Hz),
3.16 (d, 2H, $J=14.4\text{Hz}$), 3.91 (s, 6H), 3.97 (s, 12H), 4.10 (d, 2H, $J=14.3\text{Hz}$), 7.24 (s, 4
H), 7.26 (d, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 7.63 (s, 2H), 8.60 (d, 2H, $J=5.1\text{Hz}$)。

m/z (EI): 628 [M^+]。

实施例 3:

合成二马来酸 N, N' -二[[2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-羟基甲基哌嗪:



以和实施例 1 相同的方式使 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(1.44g)和 2-羟基甲基哌嗪(463mg)反应, 制得标题化合物的马来酸盐。

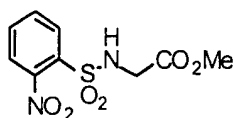
产率: 116mg (19%)。

$^1\text{H-NMR}$ (以马来酸盐进行测量, 400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.37-2.79 (m, 7H), 3.57-3.62 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.89 (s, 12H), 4.05-4.11 (m, 2H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=4.6\text{Hz}$), 7.34 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 8.53 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$)。

m/z (EI): 630 [M^+]。

制备实施例 4:

合成 N-(2-硝基苯磺酰基)甘氨酸甲酯:



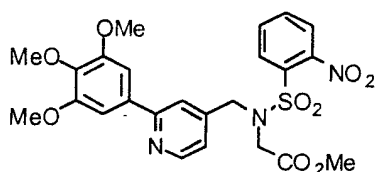
将盐酸甘氨酸甲酯(15.0g)溶解在二氯甲烷中, 并在 0°C 下往所述溶液中加入三乙胺(26.48g)。然后, 逐滴加入 2-硝基苯磺酰氯(23.57g)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。在室温下搅拌所述混合物 2 小时之后, 在减压条件下浓缩反应混合物, 并往残留物中加入乙酸乙酯。用 2M 盐酸, 水和饱和盐水洗涤所得的混合物, 用无水硫酸钠进行干燥, 并在减压条件下进行浓缩。从乙酸乙酯-己烷中重结晶所得的结晶, 制得标题化合物。

产率: 26.20g (90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.61 (s, 3H), 4.02 (d, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 6.07 (br, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H)。

制备实施例 5:

合成 N-(2-硝基苯磺酰基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]甘氨酸甲酯:



将 N-(2-硝基苯磺酰基)甘氨酸甲酯(5.60g)溶解在乙腈(100mL)中, 并往溶液中

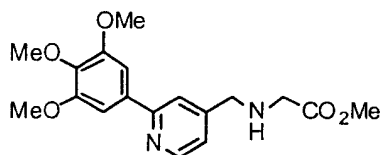
加入碳酸钾(3.10g)和碘化钾(2.29g)。然后往所述混合物中,加入4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(6.00g),并在80°C下搅拌所述混合物1小时。在减压条件下浓缩反应混合物,往残留物中加入乙酸乙酯,并用碳酸氢钠饱和水溶液、水和饱和盐水洗涤所得混合物,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压条件下进行浓缩。通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=50:1)纯化残留物,制得标题化合物。

产率: 11.35g(理论量)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.63(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.97(s, 6H), 4.13(s, 2H), 4.75(s, 2H), 7.13(d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.20(s, 2H), 7.60(s, 1H), 7.65-7.73(m, 3H), 8.07(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.61(d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 6:

合成 N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]甘氨酸甲酯:



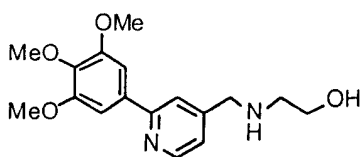
将 N-(2-硝基苯磺酰基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]甘氨酸甲酯(11.35g)溶解在乙腈(30mL)中,并往所述溶液中加入碳酸钾(3.39g)。然后往混合物中加入苯硫酚(2.37g),并在室温下搅拌所得混合物过夜。往反应混合物中加入乙酸乙酯,并用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤所得混合物,用无水硫酸钠干燥,并在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=20:1)纯化残留物,制得标题化合物。

产率: 6.54g(92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.46(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.90(s, 5H), 3.97(s, 6H), 7.24(s, 2H), 7.25(d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 7.67(s, 1H), 8.65(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)。

制备实施例 7:

合成 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]胺:



将 N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-甘氨酸甲酯(6.54g)溶解在

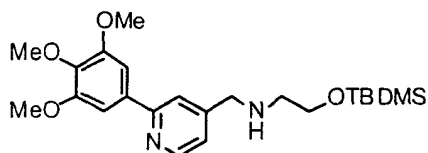
THF(80mL)中,并在氩气气氛下,在0℃下往所述溶液中逐滴加入氢化铝锂(717mg),并搅拌所述混合物4小时。往反应混合物中加入少量的水。当不再产生气泡时,加入过量的硫酸钠。通过C盐过滤反应混合物,所述滤液在减压条件下浓缩,并通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=20:1)纯化残留物,制得标题化合物。

产率: 5.03g(84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.14(br, 2H), 2.83(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.71(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.89(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.96(s, 6H), 7.19(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.23(s, 2H), 7.64(s, 1H), 8.60(d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 8:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺:



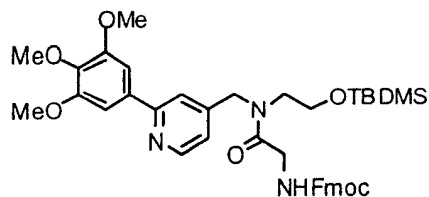
将 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶-4-基]甲基]胺(5.0g)溶解在乙腈(100mL)中,并往所述溶液中加入三乙胺(2.22g)和 4-(二甲基氨基)吡啶(250mg),然后加入叔丁基氯代二甲基硅烷(3.08g)。在50℃下搅拌所述混合物4小时。在减压条件下浓缩反应混合物,往残留物中加入乙酸乙酯,并用水和饱和盐水洗涤所述混合物,用无水硫酸钠干燥,并在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=30:1)纯化残留物,制得标题化合物。

产率: 6.89g(理论量)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.07(s, 6H), 0.90(s, 9H), 1.93(br, 1H), 2.76(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.77(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.90(s, 5H), 3.97(s, 6H), 7.21(d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 7.24(s, 2H), 7.66(s, 1H), 8.60(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)。

制备实施例 9:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)甘氨酸酰胺:



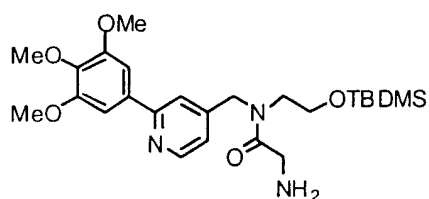
将 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺 (3.40g)、N-(9-芴基甲氧基羰基)甘氨酸 (2.34g)、二异丙基乙基胺 (1.03g) 和 4-(二甲基氨基)吡啶 (961mg) 溶解在乙腈 (40mL) 中, 并往溶液中加入 HBTU (3.13g), 在室温下搅拌所述混合物 10 分钟。在减压条件下浓缩反应混合物, 往残留物中加入乙酸乙酯, 并用水和饱和盐水洗涤所述混合物, 用无水硫酸钠进行干燥, 然后在减压条件下进行浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯=1:1) 纯化残留物, 制得标题化合物。

产率: 5.15g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 3.43 (t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.75 (t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.27 (d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 4.34-4.39 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.83 (br, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 7.19 (s, 2H), 7.30 (t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.39 (t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.58 (s, 1H), 7.61 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.76 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 10:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]甘氨酸:



将 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-芴基甲氧基羰基)甘氨酸 (5.15g) 溶解在 20% 哌啶的乙腈溶液 (40mL) 中, 并在室温下搅拌所述溶液 4 小时。往反应混合物中加入乙酸乙酯, 并用水和饱和盐水洗涤所述混合物, 用无水硫酸钠进行干燥, 然后在减压条件下进行浓缩。通过硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇=20:1) 纯化残留物, 制得标题化合物。

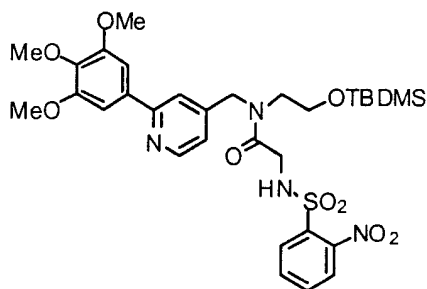
产率: 2.76g (78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.67 (br, 2H), 3.38 (t, 2H, $J=$

5.2Hz), 3.70 (s, 2H), 3.72 (t, 2H, J=5.2Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.73 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, J=4.1Hz), 7.20 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=5.1Hz)。

制备实施例 11:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)甘氨酸:



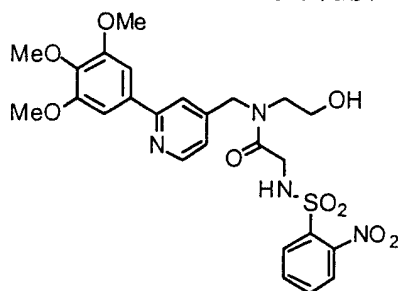
以和制备实施例 4 相同的方式处理所 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]甘氨酸(2.52g), 制得标题化合物。

产率: 3.41g (98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 3.39 (t, 2H, J=4.8Hz), 3.47 (d, 2H, J=7.0Hz), 3.70 (t, 2H, J=4.8Hz), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.60 (s, 2H), 6.50 (br, 1H), 6.93 (d, 1H, J=4.9Hz), 7.18 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, J=7.5Hz, 1.7Hz), 8.05 (dd, 1H, J=7.7Hz, 2.0Hz), 8.54 (d, 1H, J=4.1Hz)。

制备实施例 12:

合成 N-[2-羟基乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-甘氨酸:



将 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)甘氨酸(3.41g)溶解在 THF 中, 并在 0 $^\circ\text{C}$ 下往

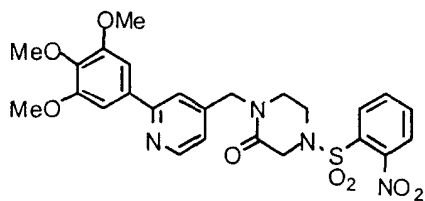
溶液中加入 1.0M 氟化四丁基铵的 THF 溶液 (6.1mL), 然后在室温下搅拌所述混合物 4 小时。在减压条件下浓缩反应混合物, 并往残留物中加入乙酸乙酯。用水和饱和盐水洗涤所述混合物, 用无水硫酸钠进行干燥, 然后在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇=10:1) 纯化残留物, 制得标题化合物。

产率: 2.22g (78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (br, 2H), 3.55 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.19 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$)。

制备实施例 13:

合成 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(2-硝基苯磺酰基)-2-氧代哌嗪:



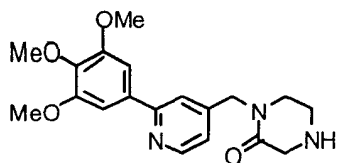
将 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-甘氨酸 (2.22g) 溶解在 THF (80mL) 中, 并往溶液中加入三苯基膦 (1.55g)。在室温下往所述混合物中缓慢加入 DEAD (1.03g), 并在氩气气氛下, 在室温下搅拌所得混合物过夜。在减压条件下浓缩反应混合物之后, 往残留物中加入乙酸乙酯。用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤所述混合物, 用无水硫酸钠进行干燥, 然后在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 纯化残留物, 制得标题化合物。

产率: 2.01g (94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.42 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.67 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.07 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, $J=4.6\text{Hz}$), 7.20 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69-7.76 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

制备实施例 14:

合成 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代哌嗪:



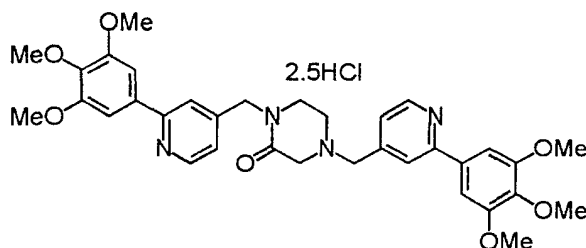
以和制备实施例 6 相同的方式处理 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(2-硝基苯磺酰基)-2-氧代哌嗪(1.83g)，制得标题化合物。

产率：118mg(10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.82(br, 1H), 3.09(t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 3.29(t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 3.65(s, 2H), 3.90(s, 6H), 3.96(s, 3H), 4.67(s, 2H), 7.12(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.21(s, 2H), 7.55(s, 1H), 8.63(d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

实施例 4:

合成 2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪 2.5 盐酸盐:



将 1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪(62mg)溶解在乙腈(5mL)中,并往溶液中加入碳酸钾(24mg),碘化钾(29mg)和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(51mg),在 80°C 下搅拌所述混合物 1 小时。在减压条件下浓缩反应混合物,往残留物中加入乙酸乙酯,并用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤所得混合物,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压条件下浓缩.通过制备的硅胶(氯仿:甲醇=25:1)TLC(薄层色谱)纯化所得的油,制得标题化合物的盐酸盐。

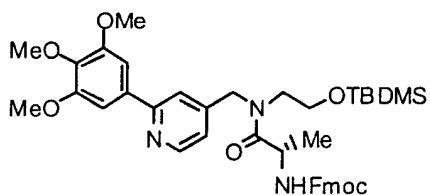
产率：92mg(87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量,400MHz, CDCl_3) δ : 2.73(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.32(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.34(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.90(s, 6H), 3.96(s, 12H), 4.67(s, 2H), 7.11(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.22(br, 5H), 7.55(s, 1H), 7.61(s, 1H), 8.63-8.64(m, 2H)。
m/z (EI): 614 [M^+]。

制备实施例 15:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N'-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡

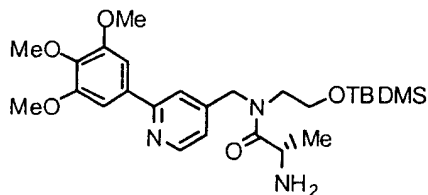
吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-L-丙氨酸酰胺:



以和制备实施例 9 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺(756mg)和 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-丙氨酸(544mg), 制得标题化合物。由于这种化合物不能和杂质分离, 它不纯化就用于下一反应。

制备实施例 16:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-丙氨酸酰胺:

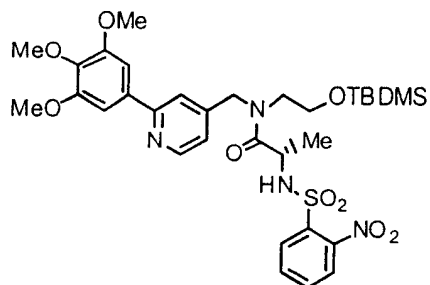


以和制备实施例 10 相同的方式处理制备实施例 15 中所得的全部反应混合物, 制得标题化合物。

产率: 340mg (39%, 以两步计)。

制备实施例 17:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-丙氨酸酰胺:

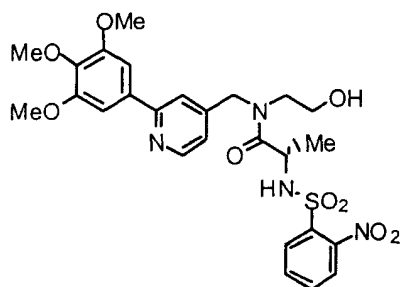


以和制备实施例 4 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-丙氨酸酰胺(340mg), 制得标题化合物。

产率：303mg(65%)。

制备实施例 18:

合成 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-丙氨酸:

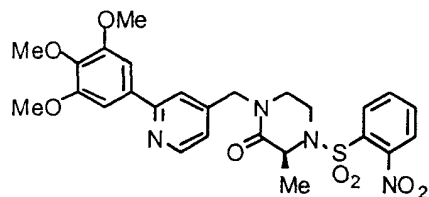


以和制备实施例 12 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-丙氨酸(669mg)，制得标题化合物。

产率：546mg(98%)。

制备实施例 19:

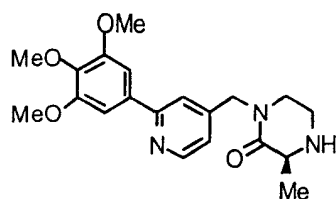
合成 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-3-甲基-4-(2-硝基苯磺酰基)-2-氧代哌嗪:



以和制备实施例 13 相同的方式处理 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-丙氨酸(546mg)，制得标题化合物。由于不能完全除去副产物，这种化合物不再进行纯化就用于下一反应。

制备实施例 20:

合成 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-3-甲基-2-氧代哌嗪:



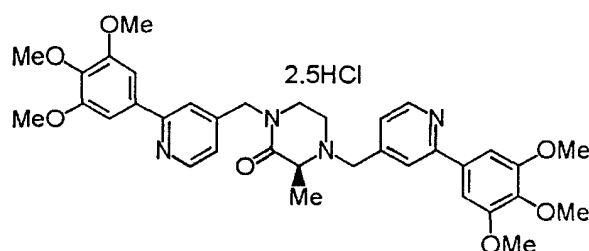
以和制备实施例 6 相同的方式处理制备实施例 19 中制得的全部反应混合物制得标题化合物。

产率：174mg (50%，以两步计)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.78 (br, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.65 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.60 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 4.70 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 7.10 (dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.22 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)。

实施例 5:

合成 (3S)-3-甲基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪 2.5 盐酸盐:



以和实施例 4 相同的方式处理 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-3-甲基-2-氧代哌嗪 (80mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (63mg)，制得标题化合物的盐酸盐。

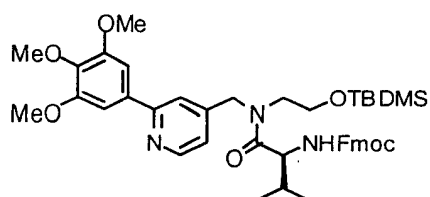
产率：124mg (92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量, 400MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.43 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.52 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.95 (s, 7H), 4.58 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 4.75 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 7.10 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 7.22 (s, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=5.9\text{Hz}$)。

m/z (EI): 628 [M^+]。

制备实施例 21:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-芴基甲氧基羰基)-L-缬氨酰胺:

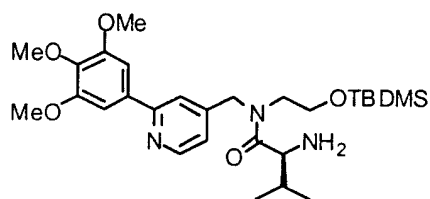


以和制备实施例 9 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺(679mg)和 N-(9-芴基甲氧基羰基)-L-缬氨酸(865mg), 制备标题化合物。

产率: 1.11g(74%)。

制备实施例 22:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-缬氨酰胺:

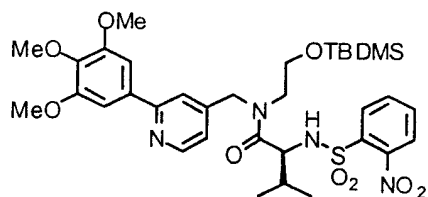


以和制备实施例 10 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-芴基甲氧基羰基)-L-缬氨酰胺(1.11g), 制得标题化合物。

产率: 705mg(90%)。

制备实施例 23:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-缬氨酰胺:

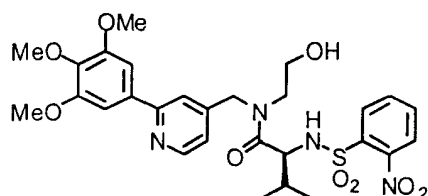


以和制备实施例 4 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-缬氨酰胺(705mg), 制得标题化合物。

产率：877mg (92%)。

制备实施例 24:

合成 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-缬氨酰胺:

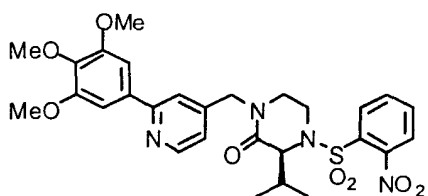


以和制备实施例12相同的方式处理N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-缬氨酰胺 (877mg)，制得标题化合物。

产率：689mg (95%)。

制备实施例 25:

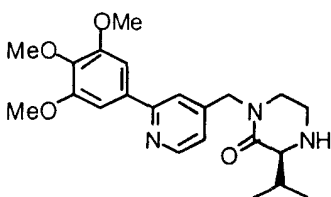
合成 (3S)-3-异丙基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(2-硝基苯磺酰基)-2-氧代哌嗪:



以和制备实施例 13 相同的方式处理 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-缬氨酰胺 (546mg)，制得标题化合物。由于不能完全除去副产物，这种化合物不再进行纯化就用于下一反应。

制备实施例 26:

合成 (3S)-3-异丙基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代哌嗪:



以和制备实施例 6 相同的方式处理制备实施例 25 中制得的全部反应混合物，

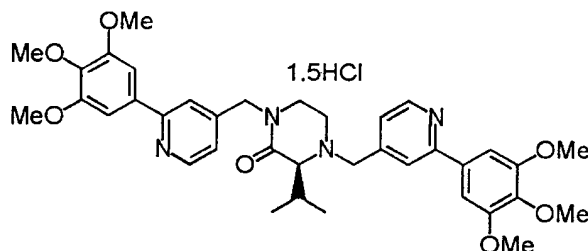
制得标题化合物。

产率：365mg (79%，以两步计)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.05 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.63 (br, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.99-3.31 (m, 3H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.48 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 4.90 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 7.10 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}$, 1.2Hz), 7.21 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

实施例 6:

合成 (3S)-3-异丙基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪倍半-盐酸盐:



以和实施例 4 相同的方式反使 (3S)-3-异丙基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代哌嗪 (80mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (59mg) 反应，制得标题化合物的盐酸盐。

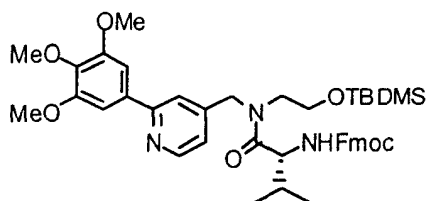
产率：98mg (75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量, 400MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.22 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.03-3.35 (m, 4H), 3.65 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 3.96 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 4.48 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 4.92 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 7.12 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.21-7.24 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

m/z (EI): 656 [M^+]。

制备实施例 27:

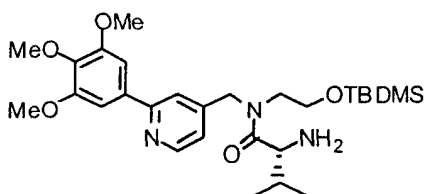
合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N'-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-D-缬氨酸酰胺:



以和制备实施例 9 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺(1.27g)和 N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-缬氨酸(1.00g)，制得标题化合物。由于不能除去这一化合物中的杂质，所述化合物不纯化就用于下一步。

制备实施例 28:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-D-缬氨酰胺:

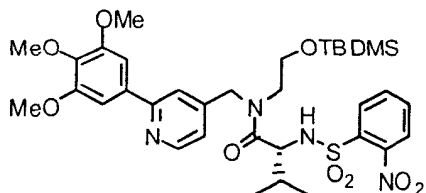


以和制备实施例 10 相同的方式处理制备实施例 27 中制得的粗 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-D-缬氨酰胺，由此制备标题化合物。

产率: 1.00g(64%，以两步计)。

制备实施例 29:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-D-缬氨酰胺:

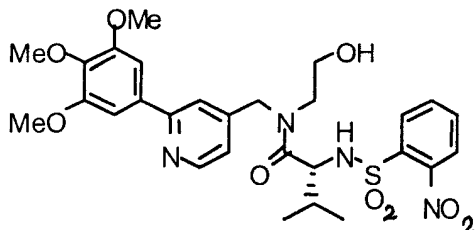


以和制备实施例 4 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-D-缬氨酰胺(1.00g)，制得标题化合物。

产率: 1.36g(94%)。

制备实施例 30:

合成 *N*-(2-羟基乙基)-*N*-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-*N* α -(2-硝基苯磺酰基)-*D*-缬氨酰胺:

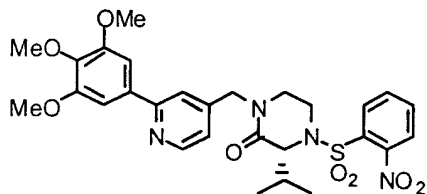


以和制备实施例 12 相同的方式处理 *N*-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-*N*-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-*N* α -(2-硝基苯磺酰基)-*D*-缬氨酰胺 (1.36g), 制得标题化合物。

产率: 1.08g (94%)。

制备实施例 31:

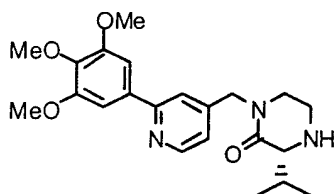
合成 (3*R*)-3-异丙基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(2-硝基苯磺酰基)-2-氧代哌嗪:



以和制备实施例 13 相同的方式处理 *N*-(2-羟基乙基)-*N*-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-*N* α -(2-硝基苯磺酰基)-*D*-缬氨酰胺 (258mg), 制得标题化合物。由于不能完全除去副产物, 这种化合物不再进行纯化就用于下一反应。

制备实施例 32:

合成 (3*R*)-3-异丙基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代哌嗪:



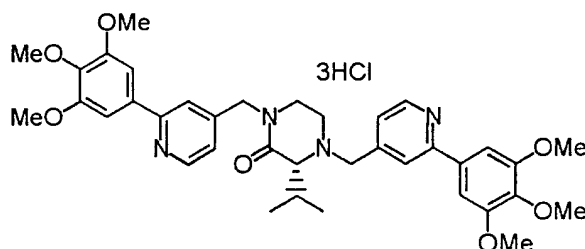
以和制备实施例 6 相同的方式处理制备实施例 31 中制得的全部反应混合物, 制得标题化合物。

产率：109mg(63%，以两步计)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.08 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.58-2.70 (m, 1H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.51 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 4.92 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 7.12 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)。

实施例 7:

合成三盐酸(3R)-3-异丙基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪:



以和实施例 4 相同的方式使(3R)-3-异丙基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代哌嗪(109mg)和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶(104mg)反应, 制得标题化合物的盐酸盐。

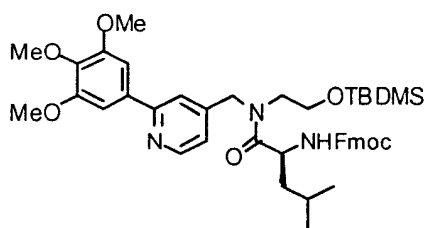
产率：58mg(50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量, 400MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.23 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 1H), 3.03-3.45 (m, 4H), 3.67 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 3.90-3.91 (m, 6H), 3.96-3.97 (m, 15H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.24 (s, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.64 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

m/z (EI): 656 [M^+]。

制备实施例 33:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N'-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-芴基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰胺:

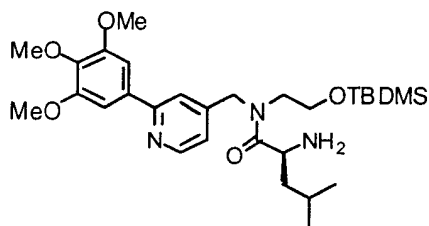


以和制备实施例 9 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺(1.40g)和 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸(1.16g)，制得标题化合物。

产率：2.32g(93%)。

制备实施例 34：

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-亮氨酸酰胺：

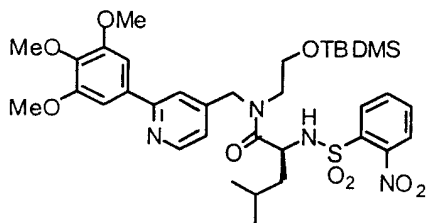


以和制备实施例 10 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸酰胺(2.32g)，制得标题化合物。

产率：1.57g(96%)。

制备实施例 35：

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-亮氨酸酰胺：



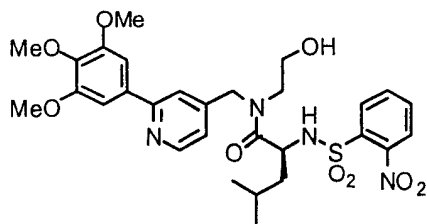
以和制备实施例 4 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-亮氨酸酰胺(1.57g)，制得标题化合物。

产率：2.05g(98%)。

制备实施例 36：

合成 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -

(2-硝基苯磺酰基)-L-亮氨酸胺:

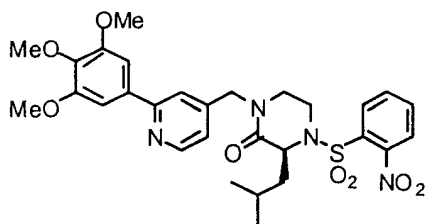


以和制备实施例 12 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-亮氨酸胺 (2.05g), 制得标题化合物。

产率: 1.61g (93%)。

制备实施例 37:

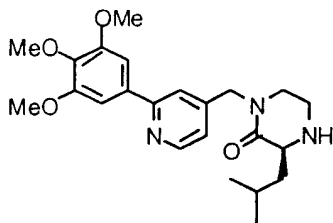
合成 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-3-(2-甲基丙基)-4-(2-硝基苯-磺酰基)-2-氧代哌嗪:



以和制备实施例 13 相同的方式处理 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-亮氨酸胺 (1.57g), 制得标题化合物。由于不能完全除去副产物, 这种化合物不再进行纯化就用于下一反应。

制备实施例 38:

合成 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-3-(2-甲基丙基)-2-氧代哌嗪:



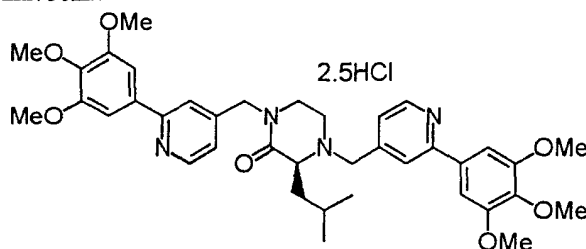
以和制备实施例 6 相同的方式处理制备实施例 37 中制得的全部反应混合物, 制得标题化合物。

产率: 689mg (44%, 以两步计)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 0.98 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.60 (ddd, 1H, $J=13.7\text{Hz}$, 9.9Hz, 4.2Hz), 1.71 (br, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.95 (ddd, 1H, $J=13.7\text{Hz}$, 9.9Hz, 4.2Hz), 2.98-3.05 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H, $J=10.1\text{Hz}$, 3.6Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.63 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 4.67 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 7.09 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.21 (s, 2H), 7.53 (d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 8.61 (dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, 0.7Hz)。

实施例 8:

合成 (3S)-3-(2-甲基丙基)-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪 2.5 盐酸盐:



以和实施例 4 相同的方式使 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-3-(2-甲基丙基)-2-氧代哌嗪 (100mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (71mg), 制得标题化合物的盐酸盐。

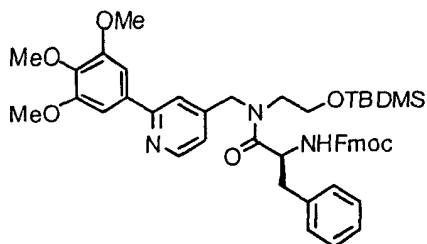
产率: 58mg (50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量, 400MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (d, 3H, $J=6.2\text{Hz}$), 0.97 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.63 (dt, 1H, $J=13.3\text{Hz}$, 4.9Hz), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.30 (t, 1H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.64 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.96 (m, 13H), 4.50 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 4.86 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 7.12 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.22 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.64 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$)。

m/z (EI): 670 [M^+]。

制备实施例 39:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N'-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-L-苯基丙氨酸:

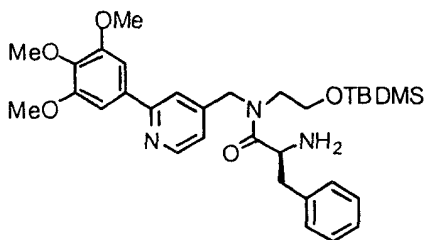


以和制备实施例 9 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺(973mg)和 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-苯基丙氨酸(871mg)，制得标题化合物。

产率：1.35g(75%)。

制备实施例 40：

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-苯基丙氨酰胺：

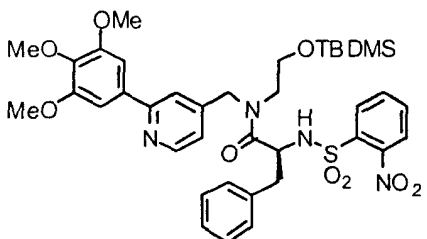


以和制备实施例 10 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-L-苯基丙氨酰胺(1.35g)，制得标题化合物。

产率：865mg(89%)。

制备实施例 41：

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-苯基丙氨酰胺：



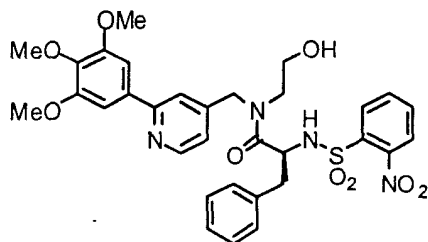
以和制备实施例 4 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-L-苯基丙氨酰胺(865mg)，制得标题

化合物。

产率：1.07g (94%)。

制备实施例 42:

合成 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-苯基丙氨酸:

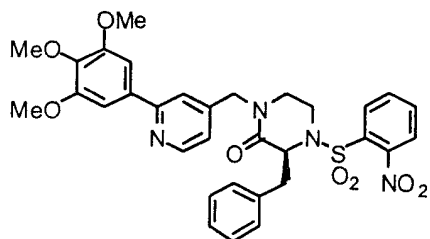


以和制备实施例 12 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-苯基丙氨酸 (1.06g)，制得标题化合物。

产率：983mg (理论量)。

制备实施例 43:

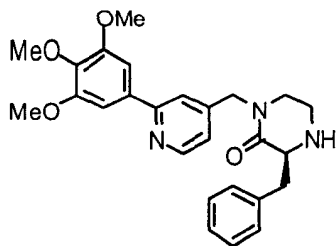
合成 (3S)-3-苄基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(2-硝基苯磺酰基)-2-氧代哌嗪:



以和制备实施例 13 相同的方式处理 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-L-苯基丙氨酸 (921mg)，制得标题化合物。由于不能完全除去副产物，这种化合物不再进行纯化就用于下一反应。

制备实施例 44:

合成 (3S)-3-苄基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代哌嗪:



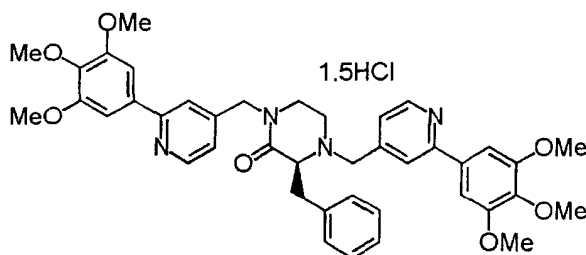
以和制备实施例 6 相同的方式处理制备实施例 43 中制得的全部反应混合物，制得标题化合物。

产率：430mg (69%，以两步计)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (br, 1H), 2.90–2.96 (m, 2H), 3.09–3.17 (m, 2H), 3.38 (dt, 1H, $J=10.9\text{Hz}$, 4.3Hz), 3.52 (dd, 1H, $J=13.6\text{Hz}$, 3.4Hz), 3.74 (dd, 1H, $J=9.8\text{Hz}$, 3.5Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.65 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 4.70 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J=5.1\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.22 (s, 2H), 7.25–7.34 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

实施例 9:

合成 (3S)-3-苄基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪倍半-盐酸盐:



以和实施例 4 相同的方式使 (3S)-3-苄基-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代哌嗪 (89mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (59mg) 反应制得标题化合物的盐酸盐。

产率：102mg (72%)。

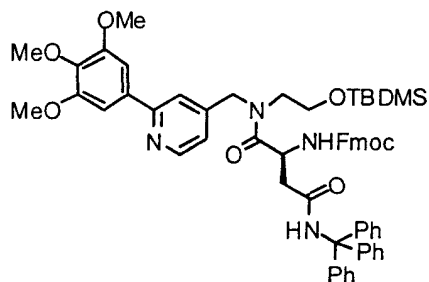
$^1\text{H-NMR}$ (以游离碱进行测量, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.52–2.58 (m, 1H), 3.01 (dt, 1H, $J=12.9\text{Hz}$, 4.5Hz), 3.11–3.13 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, $J=14.2\text{Hz}$, 4.3Hz), 3.39 (dd, 1H, $J=14.2\text{Hz}$, 5.8Hz), 3.51 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$) \square 3.58 (t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 12H), 4.13 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 4.39 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 4.87 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 6.79 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 7.17–7.30 (m, 9H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (s, 1H),

8, 53(d, 1H, J=5.1Hz), 8.55(d, 1H, J=5.1Hz)。

m/z (EI): 704 [M⁺]。

制备实施例 45:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺:

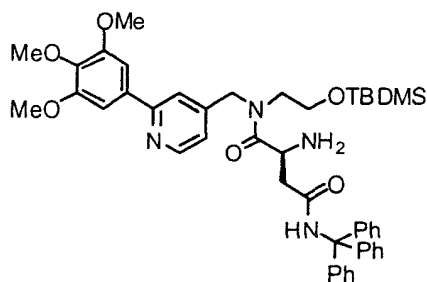


以和制备实施例 9 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]胺(725mg)和 N-(9-苄基甲氧基羰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸(1.00g), 制得标题化合物。

产率: 563mg (33%)。

制备实施例 46:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺:



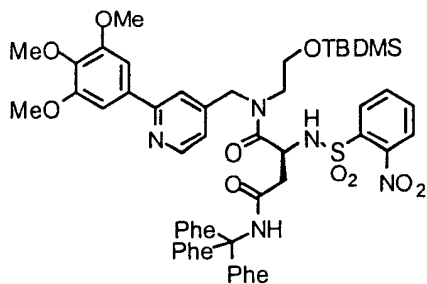
以和制备实施例 10 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(9-苄基甲氧基羰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺(563mg), 制得标题化合物。

产率: 396mg (90%)。

制备实施例 47:

合成 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡

啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺:

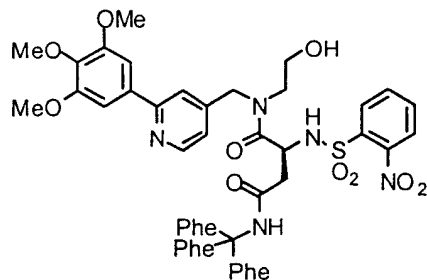


以和制备实施例 4 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺 (396mg), 制得标题化合物。

产率: 465mg (95%)。

制备实施例 48:

合成 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺:

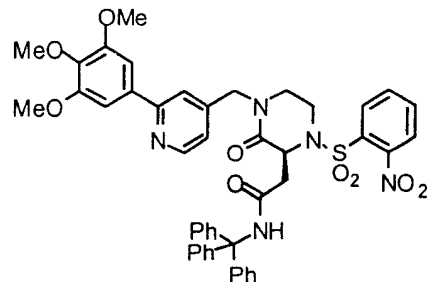


以和制备实施例 12 相同的方式处理 N-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺 (465mg), 制得标题化合物。

产率: 410mg (88%)。

制备实施例 49:

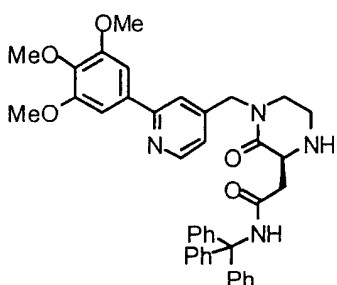
合成 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-(2-硝基苯磺酰基)-2-氧代-3-[2-(三苯甲基氨基羰基)甲基]哌嗪:



以和制备实施例 13 相同的方式处理 N-(2-羟基乙基)-N-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶-4-基]甲基]-N α -(2-硝基苯磺酰基)-N ω -三苯甲基-L-天冬酰胺酸酰胺 (410mg), 制得标题化合物。由于不能完全除去副产物, 这种化合物不再进行纯化就用于下一反应。

制备实施例 50:

合成 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶-4-基]甲基]-2-氧代-3-[2-(三苯甲基氨基羰基)甲基]哌嗪:



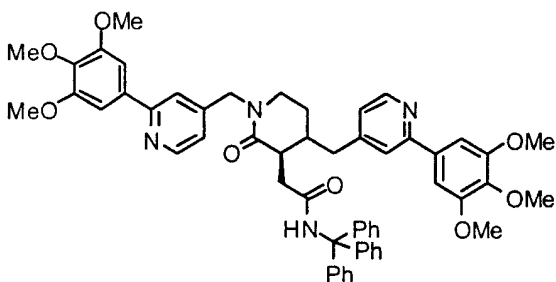
以和制备实施例 6 相同的方式处理制备实施例 49 中制得的全部反应混合物, 制得标题化合物。

产率: 233mg (75%, 以两步计)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.74 (br, 1H), 2.87-3.08 (m, 5H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (dd, 1H, $J=15.3\text{Hz}$, 6.5Hz), 4.72 (dd, 1H, $J=15.3\text{Hz}$, 7.1Hz), 7.03 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.18-7.28 (m, 18H), 7.47 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)。

制备实施例 51:

合成 (3S)-2-氧代-3-[2-(三苯甲基氨基羰基)甲基]-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪:



以和实施例 4 相同的方式使 (3S)-1-[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-2-氧代-3-[2-(三苯甲基氨基羰基)甲基]哌嗪 (233mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-

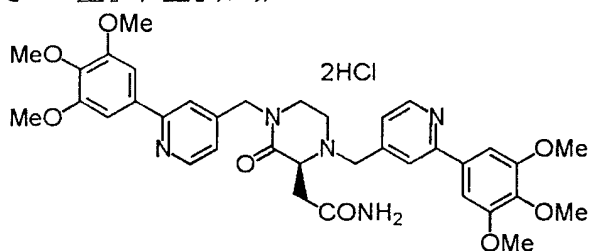
三甲氧基苯基)-吡啶(104mg)，制得标题化合物。

产率：292mg(90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.91-3.10(m, 3H), 3.16(d, 1H, $J=13.2\text{Hz}$), 3.29-3.44(m, 3H), 3.51-3.59(m, 1H), 3.86-3.95(m, 19H), 4.40(d, 1H, $J=13.2\text{Hz}$), 4.95(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.02(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.16-7.26(m, 19H), 7.45(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.72(s, 1H), 8.47(d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.51(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)。

实施例 10:

合成二盐酸(3S)-3-氨甲酰基甲基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪:



将(3S)-2-氧代-3-[2-(三苯甲基氨基羰基)甲基]-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶-4-基]甲基]哌嗪(292mg)溶解在乙酸(2mL)中,并往溶液中加入三氟乙酸(4m),在 80°C 下搅拌所述混合物。在减压条件下浓缩反应混合物,往残留物中加入氯仿,并用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤所得的混合物,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压条件下浓缩。用硅胶柱色谱法(氯仿:氨-饱和的甲醇=20:1)纯化残留物,制得标题化合物的盐酸盐。

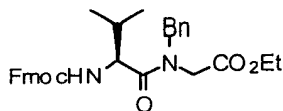
产率：108mg(51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.64(t, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 2.93-3.00(m, 2H), 3.08(d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 3.37-3.50(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.82(s, 6H), 3.83(s, 3H), 3.86(s, 6H), 4.02(d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 4.09(d, 1H, $J=14.6\text{Hz}$), 5.50(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 7.05(s, 2H), 7.13(s, 2H), 7.18(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.57-7.67(m, 3H), 8.53(d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.82(d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)。

m/z (EI): 671 [M^+]。

制备实施例 52:

合成 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-缬氨酰-N-(苄基)甘氨酸乙酯:

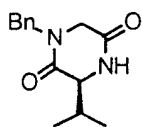


将 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-缬氨酸(1.0g)溶解在二氯甲烷(10mL)和 DMF(0.1mL)的混合溶剂中,并在室温下往溶液中滴加草酰氯(374mg)。搅拌所述混合物 30 分钟,并在 0℃下将其滴加到 N-(苄基)甘氨酸乙酯(587mg)和三乙胺(477mg)在二氯甲烷(10mL)的溶液中。在 0℃下,将所得混合物搅拌 2 小时,并在减压条件下浓缩反应混合物。往残留物中加入乙酸乙酯,并用水和饱和盐水洗涤所述混合物,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压条件下进行浓缩。通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化残留物,制得标题化合物。

产率: 1.37g(91%)。

制备实施例 53:

合成环-[N-(苄基)甘氨酸-L-缬氨酸]:



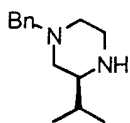
将 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-缬氨酸-N-(苄基)甘氨酸乙酯(1.23g)溶解在 20% 哌啶的乙腈溶液(12mL)中,并在室温下搅拌所述溶液。30 分钟之后,在减压条件下浓缩反应混合物。往残留物中加入乙酸乙酯,并用水和饱和盐水洗涤所述混合物,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压条件下进行浓缩。通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=50:1)纯化残留物,制得标题化合物。

产率: 558mg(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (d, 3H, $J=6.63\text{Hz}$), 1.03 (d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.42-2.49 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, $J=17.8\text{Hz}$), 3.86 (d, 1H, $J=17.8\text{Hz}$), 3.93 (t, 1H, $J=2.9\text{Hz}$), 4.45 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 4.76 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 6.79 (br, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H)。

制备实施例 54:

合成 (3S)-1-(苄基)-3-异丙基哌嗪:



将环-[N-(苄基)甘氨酸-L-缬氨酸](558mg)溶解在 THF(20mL)中,并在 0℃下往溶液中加入氢化铝锂(430mg),在氩气气氛中,在室温下搅拌所述混合物 12 小时。

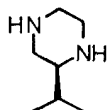
将饱和氯化铵水溶液加入反应混合物中，然后加入过量的饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯进行萃取。所得有机层用无水硫酸钠进行干燥，并在减压条件下进行浓缩，然后通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=30:1)纯化残留物，制得标题化合物。

产率: 386mg (78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.78 (br, 2H), 1.98 (dt, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, 3.1Hz), 2.46-2.50 (m, 1H), 2.72 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.98 (dt, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, 2.7Hz), 3.44 (d, 1H, $J=13.1\text{Hz}$), 3.56 (d, 1H, $J=13.1\text{Hz}$), 7.23-7.31 (m, 5H)。

制备实施例 55:

合成 (2S)-2-异丙基哌嗪:



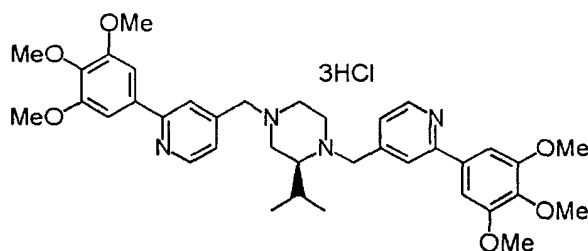
将 (3S)-1-(苄基)-3-异丙基哌嗪 (358mg) 溶解在乙酸 (10mL) 中，并往溶液中加入 10% 钨-碳 (40mg)，在氢气气氛中，在 50°C 下搅拌所述混合物 4 小时。过滤反应混合物，滤液在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(氯仿:氨-饱和的甲醇=20:1)纯化残留物，制得标题化合物。

产率: 161mg (77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.75 (br, 2H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.90 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$), 2.99-3.02 (m, 2H)。

实施例 11:

合成三盐酸 (2S)-2-异丙基-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪:



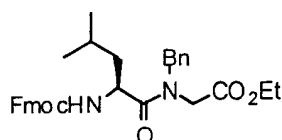
以和实施例 1 相同的方式使 (2S)-2-异丙基哌嗪 (25mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (117mg) 反应，制得标题化合物的盐酸盐。

产率：129mg(理论量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.98 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.76-1.91 (m, 1H), 2.14-2.34 (m, 4H), 2.62 (d, 1H, $J=10.1\text{Hz}$), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.24 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 3.50 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.62 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 4.17 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 7.21-7.27 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 8.59 (d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$)。 m/z (EI): 642 [M^+]。

制备实施例 56:

合成 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸-N-(苄基)甘氨酸乙酯:

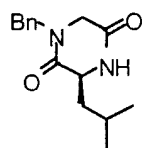


以和制备实施例 52 相同的方式使 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸(1.31g)和 N-(苄基)甘氨酸乙酯(738mg)，制得标题化合物。

产率：1.65g(84%)。

制备实施例 57:

合成环-[N-(苄基)甘氨酸-L-亮氨酸]:



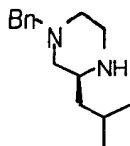
以和制备实施例 53 相同的方式使 N-(9-苄基甲氧基羰基)-L-亮氨酸-N-(苄基)甘氨酸乙酯(1.79g)反应，制得标题化合物。

产率：775mg(88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$), 0.98 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 3.80 (d, 1H, $J=17.4\text{Hz}$), 3.86 (d, 1H, $J=17.2\text{Hz}$), 4.04 (dt, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, $J=3.2\text{Hz}$), 4.54 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 4.65 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 6.80 (br, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H)。

制备实施例 58:

合成(3S)-1-(苄基)-3-(2-甲基丙基)哌嗪:



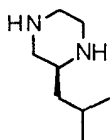
以和制备实施例 54 相同的方式处理环-[N-(苄基)甘氨酸-L-亮氨酸] (775mg), 制得标题化合物。

产率: 700mg(理论量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$), 0.89 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.08-1.26 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 3H), 2.00 (dt, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, 3.6Hz), 2.73-2.96 (m, 5H), 3.39-3.58 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 5H)。

制备实施例 59:

合成 (2S)-2-(2-甲基丙基)哌嗪:



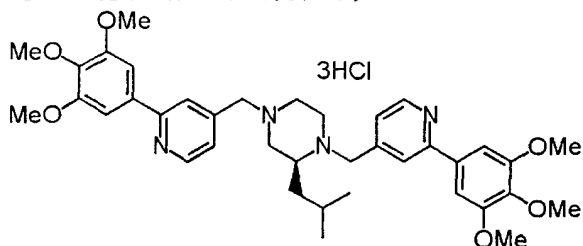
以和制备实施例 55 相同的方式处理 (3S)-1-(苄基)-3-(2-甲基丙基)哌嗪 (700mg), 制得标题化合物。

产率: 308mg (72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 0.91 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.10-1.23 (m, 2H), 1.56 (br, 2H), 1.60-1.69 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, 9.9Hz), 2.64-2.98 (m, 6H)。

实施例 12:

合成三盐酸 (2S)-2-(2-甲基丙基)-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基]哌嗪三盐酸化物:



以和实施例 1 相同的方式使 (2S)-2-(2-甲基丙基)哌嗪 (28mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (117mg), 制得标题化合物的盐酸盐。

产率: 129mg (99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$), 0.90 (d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$), 1.50-1.56 (m, 3H), 2.25-2.78 (m, 7H), 3.39 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.51 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.62 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.97 (br, 13H), 7.22-7.27 (m, 6H), 7.65 (s, 2H), 8.59 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$).

m/z (EI): 656 [M^+].

制备实施例 60:

合成 N -(9-苄基甲氧基羰基)- L -异亮氨酰- N -(苄基)甘氨酸乙酯:

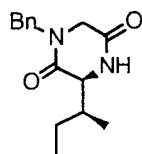


以和制备实施例 52 相同的方式使 N -(9-苄基甲氧基羰基)- L -异亮氨酸 (1.36g) 和 N -(苄基)甘氨酸乙酯 (770mg), 制得标题化合物。

产率: 1.73g (85%)。

制备实施例 61:

合成环-[N -(苄基)甘氨酸- L -异亮氨酰]:



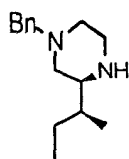
以和制备实施例 53 相同的方式使 N -(9-苄基甲氧基羰基)- L -异亮氨酰- N -(苄基)甘氨酸乙酯 (1.63g) 反应, 制得标题化合物。

产率: 973mg (包括杂质)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.00 (d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.14-1.25 (m, 1H), 1.35-1.43 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, $J=18.0\text{Hz}$), 3.85 (d, 1H, $J=17.8\text{Hz}$), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.51 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 4.69 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 7.25-7.36 (m, 6H)。

制备实施例 62:

合成 (3S)-1-(苄基)-3-(1-甲基丙基)哌嗪:



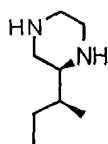
以和制备实施例 54 相同的方式处理环-[N-(苄基)甘氨酸-L-异亮氨酸] (973mg, 包括杂质), 制得标题化合物。

产率: 506mg (71%, 以两步计)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.87 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.13-1.20 (m, 1H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.46-1.70 (m, 2H), 1.78 (t, 1H, $J=10.4\text{Hz}$), 1.97 (dd, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.97 (dt, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, 2.7Hz), 3.44 (d, 1H, $J=13.1\text{Hz}$), 3.56 (d, 1H, $J=13.1\text{Hz}$), 7.24-7.31 (5H)。

制备实施例 63:

合成 (2S)-2-(1-甲基丙基)哌嗪:



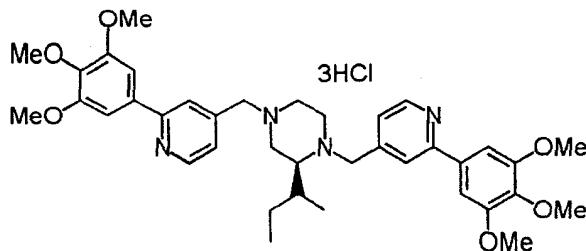
以和制备实施例 55 相同的方式处理 (3S)-1-(苄基)-3-(1-甲基丙基)哌嗪 (506mg), 制得标题化合物。

产率: 202mg (65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.12-1.23 (m, 1H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.64 (br, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.69 (dt, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, 2.9Hz), 2.80 (dt, 1H, $J=11.3\text{Hz}$, 2.7Hz), 2.89 (d, 1H, $J=11.5\text{Hz}$), 2.94-3.01 (m, 2H)。

实施例 13:

合成三盐酸 (2S)-2-(1-甲基丙基)-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]哌嗪:



以和实施例 1 相同的方式使 (2S)-2-(1-甲基丙基)哌嗪 (28mg) 和 4-氯甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶 (117mg) 反应, 制得标题化合物的盐酸盐。

产率: 117mg (90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (t, 3H, $J=7.8\text{Hz}$), 0.95 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.16-1.25 (m, 1H), 1.35-1.41 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.11-2.32 (m, 3H), 2.45 (br, 1H), 2.65 (d, 1H, $J=10.3\text{Hz}$), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 3.52 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.60 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 4.19 (d, 1H, $J=14.2\text{Hz}$), 7.21-7.27 (m, 6H), 7.65 (s, 2H), 8.58 (d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$)。

m/z (EI): 656 [M^+]。

试验例 1:

(对细胞粘着的抑制效果)

本测试参照 Ross 等(J. Biol. Chem.,267,8537-8543(1992))的方法进行。更具体地说, 在 48-孔板上培养人类脐静脉内皮细胞(HUVEC), 使之汇合生长之后, 加入 $\text{TNF}\alpha$ 。加入后过 5 小时, 以每孔 1×10^6 个细胞的比例加入 U937, 即带荧光标记 PKH2 的人类单核细胞/组织细胞(Dainippon Pharmaceutical Co.,Ltd.产品)。室温下将板放置 1 小时后, 冲洗掉未粘附的 U937, 在 1% Triton X-100 中溶解细胞, 测定剩余荧光强度(激发波长: 485nm; 测量波长: 530nm)。HUVEC 和 U937 分别在 EGM-2(Sanko Junyaku K.K.)和 10%含 FCS 的 RPMI1640 中培养。每个测试剂在加入 $\text{TNF}\alpha$ 之后加入到 HUVEC 中, 在细胞粘附实验之前 24 小时加入到 U937 中。抑制活性根据下述公式计算: $[100-(C-B)/(A-B) \times 100(\%)]$, 其中 A 是没有加入测试剂的情况下受 $\text{TNF}\alpha$ 刺激而粘附到 HUVEC 上的 U937 细胞数, B 是没有加入试剂的情况下未受 $\text{TNF}\alpha$ 刺激而粘附到 HUVEC 上的 U937 细胞数, C 是在加入试剂的情况下受 $\text{TNF}\alpha$ 刺激而粘附到 HUVEC 上的 U937 细胞数。结果示于表 1。作为对照化合物, 同时评价了日本公开专利申请 9-143075 中描述的测试化合物 1 和日本公开专利申请 11-92382 描述的地拉卓(dilazep)。

表 1

各化合物的抑制活性

实施例	抑制百分数 (%)	
	受 1 μ MTNF α 刺激	受 10 μ MTNF α 刺激
1	76	78
2	42	64
3	34	90
4	60	79
5	51	85
6	63	77
7	51	70
8	63	79
9	38	86
试验化合物 1	5	51
地拉卓	12	25

下面将说明具体的配方实施例。

配方实施例 1(胶囊的制备)

(2S)-2-异丙基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-哌嗪倍半盐酸盐	30mg
微晶纤维素	30mg
乳糖	30mg
硬脂酸镁	3mg
总量	93mg

上述组分用本领域本来已知方法混合，然后装到明胶胶囊中，得到胶囊制剂。

配方实施例 2: (片剂的制备)

(2S)-2-异丙基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-哌嗪倍半盐酸盐	30mg
淀粉	44mg
淀粉(用于粘合)	5.6mg
硬脂酸镁	0.4mg
羧甲基纤维素钙	20mg
总量	100mg

上述组分用本领域本来已知方法混合，得到片剂。

配方实施例 3：（注射剂的制备）

将(2S)-2-异丙基-2-氧代-N,N'-二[[2-(3,4,5-三甲氧基苯基)吡啶-4-基]甲基]-哌嗪倍半盐酸盐(100mg)和氯化钠(900mg)溶解于注射用蒸馏水(约80mL)中，并向所得溶液中加入注射用蒸馏水至总量为100mL。此蒸馏水用过滤法消毒，然后分装到10个遮光安瓿中，密封遮光安瓿，得到消毒注射剂。

工业应用

如上所述，本发明的化合物(1)对细胞粘附和细胞浸润均具优良抑制效果，可用于预防或治疗诸如过敏、哮喘、风湿、动脉硬化和发炎等疾病。