

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/06

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D405/06 C07D413/06

A61K 31/4525 A61K 31/454

[21] 申请号 00810670.3

[43] 公开日 2002 年 7 月 31 日

[11] 公开号 CN 1361775A

[22] 申请日 2000.7.18 [21] 申请号 00810670.3

[30] 优先权

[32] 1999.7.21 [33] SE [31] 9902765-8

[86] 国际申请 PCT/GB00/02756 2000.7.18

[87] 国际公布 WO01/05782 英 2001.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.21

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡英国有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 A·J·G·巴克斯特 S·J·布罗

T·麦因纳利

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

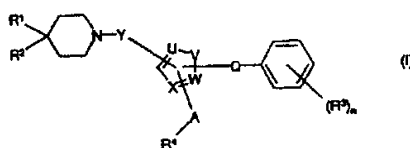
代理人 魏金玺 姜建成

权利要求书 12 页 说明书 72 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的二苯基哌啶衍生物

[57] 摘要

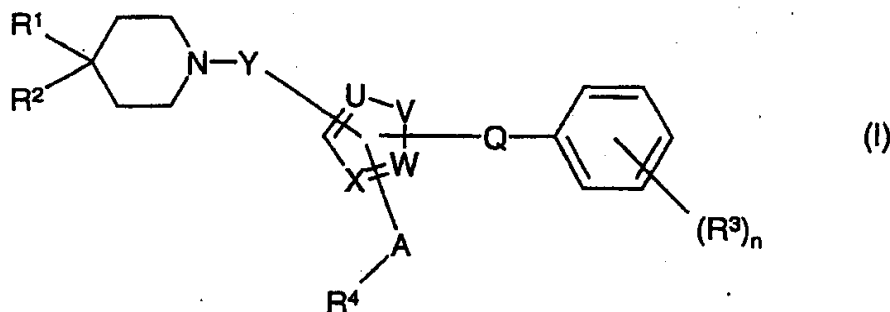
本发明提供通式(I)化合物、其制备方法、含有这些化合物的药物组合物及其在治疗上的应用,特别是用于治疗趋化因子受体相关性疾病和病症。其中 R¹、R²、R³、R⁴、A、Q、U、V、W、X、Y 和 n 如说明书所述。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物:



5 其中:

R^1 和 R^2 独立地代表任选被卤素、C1-6 烷基、硝基、氟基、羟基、亚甲二氧基、C1-6 烷氧基、C1-6 卤代烷基、C1-6 卤代烷氧基或 C1-6 烷基磺酰基所取代的苯基;

10 各个 R^3 独立地代表卤素、硝基、C1-6 烷基、氟基、C1-6 卤代烷基、羟基或 C1-6 烷氧基; 各个烷氧基可任选地被卤素、 NR^5R^6 、 CO_2R^7 、 $CONR^8R^9$ 、吡唑烷酮或含有 1-3 个独立选自 N、O 和 S 作为杂原子的五元杂芳环; 所述杂芳环可以任选地进一步被 1 个或多个 C1-4 烷基所取代。

n 代表整数 0-3;

15 R^4 代表氢、羟基或 $NR^{10}R^{11}$;

A 代表 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 或一个键;

Q 代表 C1-4 亚烷基;

U、W 和 X 独立地代表任选被 C1-4 烷基取代的碳原子或代表氮原子;

20 V 代表任选被 C1-4 烷基取代的氮原子或代表氧原子;

Y 代表 C1-4 亚烷基或 $-CO-$;

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 独立地代表氢原子或 C1-6 烷基;

25 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、C2-6 不饱和烷基或 C1-6 烷基; 各个烷基任选地被 CO_2R^{12} 、羟基、C1-6 烷氧基、 $CONH_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 OCH_2CH_2OH 或含有一个或两个选自 N、O 和 S 作为杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环所取代; 所述环任选地含有一个形成羰基的环碳原子; 所述

环任选地进一步被 C1-4 烷基所取代;

或者基团 $NR^{10}R^{11}$ 一起代表 4-8 元饱和氮杂环系统, 所述环任选地含有选自 N、O 和 S 的另一个环杂原子; 所述环任选地含有一个组成羰基的环碳原子, 所述环任选地还被 C1-6 烷基、C1-6 羟基烷基、羟基、 CO_2R^{15} 、 $CONH_2$ 、CHO 或 $COCH_3$ 所取代;

R^{12} 和 R^{15} 独立地代表氢或 C1-4 烷基; 和

R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢、C1-4 烷基或 C1-4 烷酰基。

2、权利要求 1 的化合物, 其中 V 代表氮原子。

3、权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^3 代表卤素。

10 4、权利要求 3 的化合物, 其中 R^3 代表氯。

5、权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物, 其选自:

1-[(苄基-1H-吡唑-3-基)甲基]-4,4-二苯基哌啶;

1-{[1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

15 1-{[1-(3,4-二甲基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

1-{[1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

4,4-二苯基-1-({1-[4-三氟甲基]苄基}-1H-吡唑-3-基)甲基)-哌啶;

20 1-{[1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

1-{[1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

25 1-{[1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

1-{[1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

1-{[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

1-{[1-(4-氯-2-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

30 5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯酚;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}

甲基)苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺;

1-{[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-
甲醛;

5 {1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-
基]甲醇;

1-{[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基哌
啶;

10 1-{[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-4,4-二苯基哌
啶;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-
甲酸;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-
甲酰胺;

15 1-{[2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶;

1-{[2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基
哌啶;

1-{[2-(4-氯苄基)-3-甲基-3H-咪唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基
哌啶;

20 [2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基](4,4-二苯基-1-哌啶基)甲酮;

2-[4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-
吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪基]-1-乙醇;

4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑
-4-基}甲基)-1-哌嗪甲醛;

25 1-[4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-
吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪基]-1-乙酮;

N¹-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑
-4-基}甲基)-N¹,N²,N²-三甲基-1,2-乙二胺;

30 N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑
-4-基}-甲基)-2-(4-吗啉基)-1-乙胺;

1-({1-(4-氯杂环丁烷基甲基)-1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-3-基]
甲基}-4,4-二苯基哌啶;

N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-甲基)-2-(1-吡咯烷基)-1-乙胺;

N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-甲基)-β-丙氨酸;

5 2-[(1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基)-甲基)氨基]乙酸;

N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-2-(2-吡啶基)-1-乙胺;

10 {1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-N-(4-吡啶基甲基)甲胺;

2-[1-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-4-哌啶基]-1-乙醇;

1-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷;

15 3-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]-N,N-二甲基-1-丙胺;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酸;

20 2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酰胺;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]-N,N-二乙基乙酰胺;

25 2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]丙酰胺;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]-N-甲基乙酰胺;

30 1-{2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酰基}-3-吡唑烷酮;

1-[(1-{4-氯-2-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基]苄基}-1H-吡唑-3-基)甲基]-4,4-二苯基哌啶;

5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯基(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基醚;

5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基醚;

5 {1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(4-吗啉基)甲酮;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N,N-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

10 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(4-羟基环己基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟基丙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺];

15 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(四氢-2-咪喃基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[2-(羟甲基)-1-哌啶基]甲酮;

20 1-(4-氯苄基)-N-[3-(二乙基氨基)丙基]-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[3-(羟甲基)-1-哌啶基]甲酮;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

25 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

30 {1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(1-吡咯烷基)甲酮;

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(3-羟基-1-吡咯烷基)甲酮;

1-[4-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)-1-哌嗪基]-1-乙酮;

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(1-哌啶基)甲酮;

5 1-(4-氯苄基)-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

10 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-乙基-N-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(4-乙基-1-哌嗪基)甲酮;

N-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

15 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

20 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-N-(2,3-二羟基丙基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

25 1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)-4-哌啶甲酸乙酯;

1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)-3-哌啶甲酸乙酯;

30 3-[(1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)氨基]丙酸甲酯;

2-[(1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)氨基]乙酸甲酯;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-吡啶基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

5 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(3-吡啶基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

10 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基-1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[3-(2-氧代-1-吡咯烷基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

N-[2-(乙酰氨基)乙基]-1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

15 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟基甲基)环戊基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

20 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}-羰基)-2-吡咯烷甲酰胺;

25 1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}-羰基)-2-吡咯烷甲酰胺;

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[4-(2-羟乙基)-1-哌啶基]甲酮;

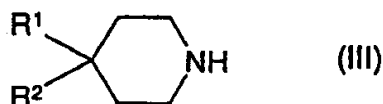
30 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-丙炔基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

4-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羰基)-2-哌嗪酮;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟甲基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

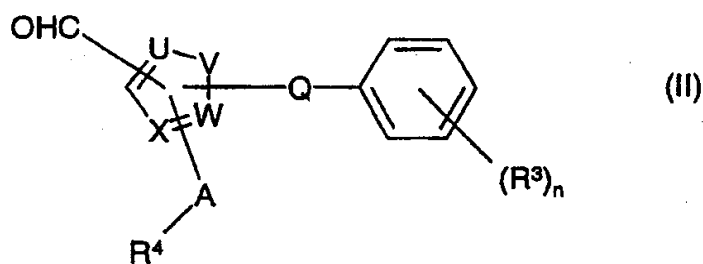
1-{3-(4-氯苄基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲基}-4,4-二苯基哌啶。

- 5 6、制备权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物的方法, 包括:
 (i) 当 Y 代表 CH₂ 时, 让式 (III) 化合物



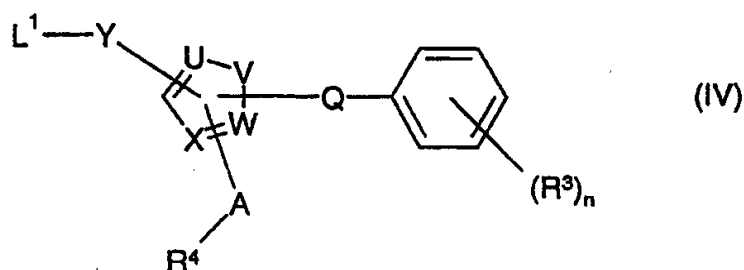
其中 R¹ 和 R² 如权利要求 1 所定义,

- 10 对通式 (II) 化合物



其中 R³、R⁴、A、Q、U、V、W、X 和 n 如权利要求 1 所定义, 进行还原胺化反应; 或

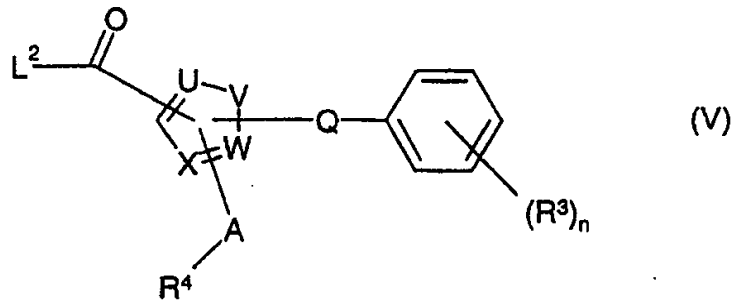
- 15 (ii) 当 Y 代表 C1-4 烷基时, 让通式 (IV) 化合物



其中 R³、R⁴、A、Q、U、V、W、X 和 n 如权利要求 1 所定义, L¹ 为离去基团,

- 20 与式 (III) 化合物反应; 或

(iii) 当 Y 代表 CO 时,
让通式 (V) 化合物

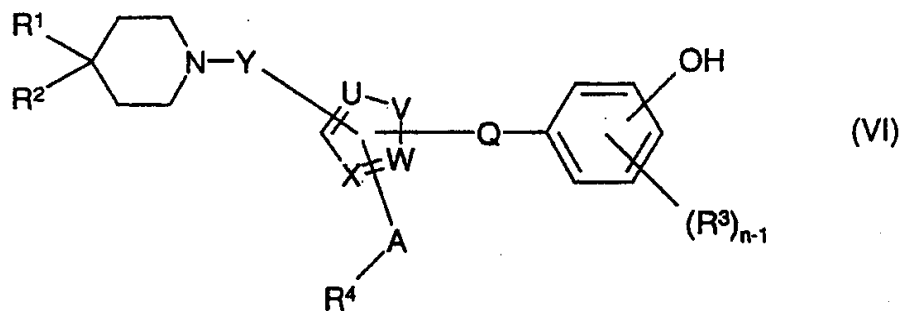


5 其中 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X 和 n 如权利要求 1 所定义, L^2 为离去基团,

与式 (III) 化合物反应; 或

(iv) 当在式 (I) 中至少一个 R^3 基团代表任选取代的 C1-6 烷氧基时,

10 让式 (VI) 化合物



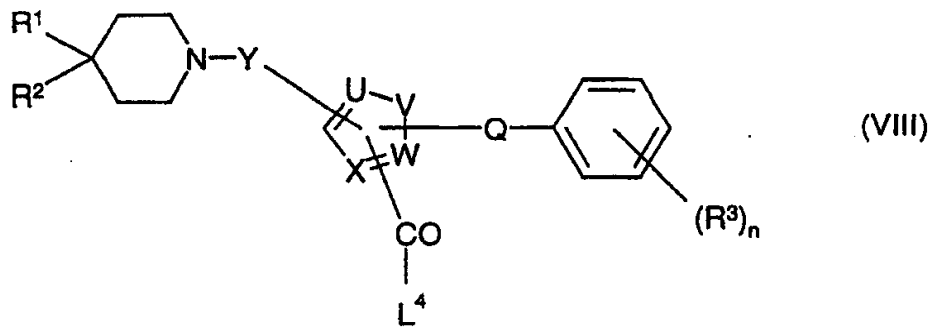
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X、Y 和 n 如式 (I) 所定义,
与式 (VII) 化合物进行反应

15



其中 R 是这样的基团: 其能使所得基团 OR 代表权利要求 1 中定义 R^3 所述的任选被取代的 C1-6 烷氧基, L^3 为离去基团;

20 (v) 当 A 代表 CO 并且 R^4 代表 $NR^{10}R^{11}$ 时,
让式 (VIII) 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 和 n 如权利要求 1 所定义， L^4 为离去基团，

5 和式 (IX) 化合物反应

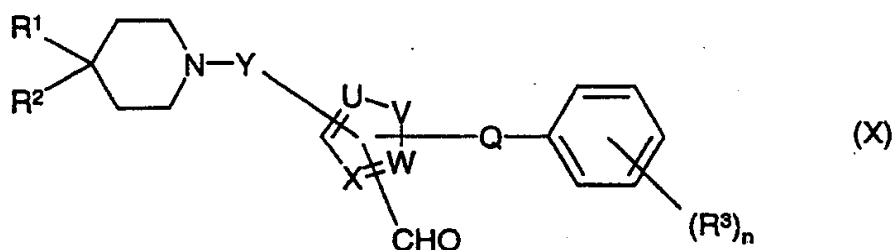


其中 R^{10} 和 R^{11} 如权利要求 1 所定义；或

10 (vi) 当 A 代表 CH_2 并且 R^4 代表 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 时，
让式 (IX) 化合物

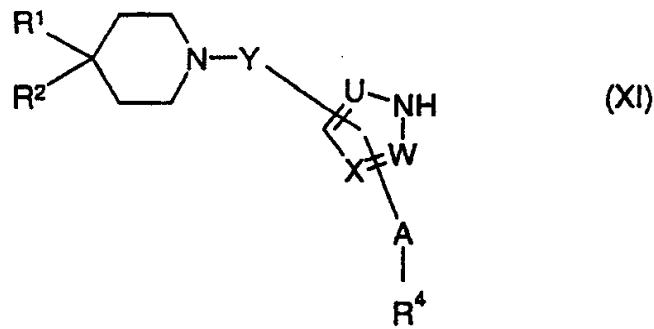


15 其中 R^{10} 和 R^{11} 如权利要求 1 所述
对式 (X) 化合物进行还原胺化反应



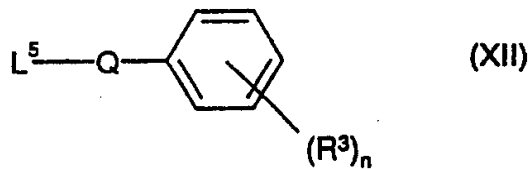
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 和 n 如权利要求 1 所定义；或

20 (vii) 当 Q 键合于 V 并且 V 代表氮原子时，
让式 (XI) 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、A、U、W、X 和 Y 如权利要求 1 所定义，
与式 (XII) 化合物反应

5



其中 R^3 、Q 和 n 如权利要求 1 所定义， L^5 为离去基团；

和任选地在 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi) 或 (vii) 后，把式 (I) 化合物转换成其它的式 (I) 化合物，和/或形成式 (I) 化合物的可药用盐或溶剂化物。

7、含有权利要求 1-5 任意一项所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物和可药用辅料、稀释剂或载体的药物组合物。

8、制备权利要求 7 的药物组合物的方法，包括：把权利要求 1-5 任意一项所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物和可药用辅料、稀释剂或载体相混合。

9、用于治疗用途的权利要求 1-5 任意一项所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物。

10、权利要求 1-5 任意一项的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备用于治疗药物中的应用。

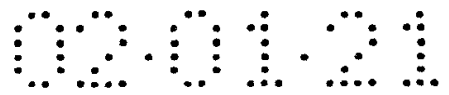
11、权利要求 1-5 任意一项所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备用于治疗受益于趋化因子受体活性调控的人疾病或病症的药物中的应用。

12、权利要求 1-5 任意一项所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或

溶剂化物在制备用于治疗慢性阻塞性肺疾病的药物中的应用。

13、权利要求 1-5 任意一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的应用。

14、治疗患有炎症或具有患炎症危险性的人的炎症的方法，包括：对该人给药治疗有效量的权利要求 1-5 任意一项所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物。



说明书

新的二苯基哌啶衍生物

发明领域

5 本发明涉及新化合物、其制备方法、含有这些化合物的药物组合
物及其在治疗中的应用。

发明背景

10 趋化因子对各种疾病和障碍的免疫炎症反应(例如哮喘和过敏性
疾病)以及自免疫病症(例如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化)起重要
作用。这些小分泌型分子为 8-14KDa 蛋白质的一总类,其成员日益增
加,其特征在于保守的(conserved)四个半胱氨酸基元。可以把趋化
因子总类分为显示不同结构基元的两种主要类型: Cys-X-Cys(C-X-
15 C)和 Cys-Cys(C-C)类。这些类型是基于在半胱氨酸残基 NH-邻近对
之间的单个氨基酸插入和序列相似性而区分的。

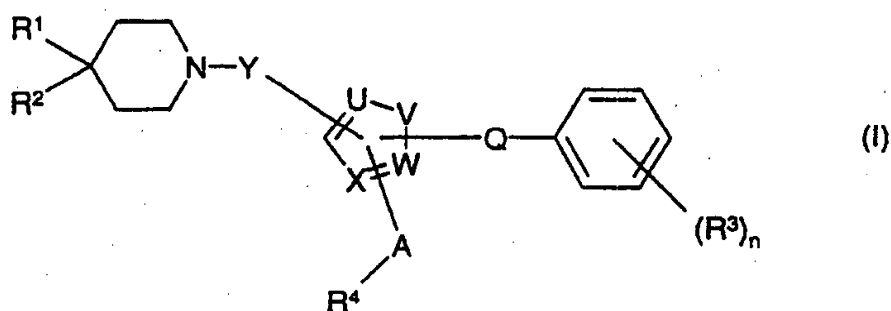
C-X-C 趋化因子包括若干强效的化学引诱剂和嗜中性白细胞活化
剂例如白介素-8(IL-8)和嗜中性白细胞活化肽 2(NAP-2)。

20 C-C 趋化因子包括强效的单核细胞和淋巴细胞化学引诱剂但不包
括嗜中性白细胞化学引诱剂,其例子如人单核细胞趋化蛋白 1-
3(MCP-1、MCP-2 和 MCP-3)、RANTES(对激活进行调控,正常 T 表达
和分泌)、eotaxin 和巨噬细胞炎症蛋白 1 α 和 1 β (MIP-1 α 和 MIP-1 β)。

有研究表明:趋化因子的作用通过 G 蛋白-偶联受体亚类介导,
这些受体被定义为 CCR¹、CCR²、CCR^{2A}、CCR^{2B}、CCR³、CCR⁴、CCR⁵、CCR⁶、
25 CCR⁷、CXCR¹、CXCR²、CXCR³ 和 CXCR⁴。这些受体是药物开发的良好靶
点,因为调控这些受体的试剂能够用于治疗例如上述疾病和障碍。

发明的公开

按照本发明,提供式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物



其中：

5 R^1 和 R^2 独立地代表任选被卤素、C1-6 烷基、硝基、氰基、羟基、亚甲二氧基、C1-6 烷氧基、C1-6 卤代烷基、C1-6 卤代烷氧基或 C1-6 烷基磺酰基所取代的苯基；

10 各个 R^3 独立地代表卤素、硝基、C1-6 烷基、氰基、C1-6 卤代烷基、羟基或 C1-6 烷氧基；各个烷氧基可任选地被卤素、 NR^5R^6 、 CO_2R^7 、 $CONR^8R^9$ 、吡唑烷酮或含有 1-3 个独立选自 N、O 和 S 作为杂原子的五元杂芳环；所述杂芳环可以任选地进一步被 1 个或多个 C1-4 烷基所取代。

n 代表整数 0-3；

R^4 代表氢、羟基或 $NR^{10}R^{11}$ ；

A 代表 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 或一个键；

15 Q 代表 C1-4 亚烷基；

U、W 和 X 独立地代表任选被 C1-4 烷基取代的碳原子或代表氮原子；

V 代表任选被 C1-4 烷基取代的氮原子或代表氧原子；

Y 代表 C1-4 亚烷基或 $-CO-$ ；

20 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 独立地代表氢原子或 C1-6 烷基；

25 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、C2-6 不饱和烷基或 C1-6 烷基；各个烷基任选地被 CO_2R^{12} 、羟基、C1-6 烷氧基、 $CONH_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 OCH_2CH_2OH 或含有一个或两个选自 N、O 和 S 作为杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环所取代；所述环任选地含有一个形成羰基的环碳原子；所述环任选地进一步被 C1-4 烷基所取代；

或者基团 $NR^{10}R^{11}$ 一起代表 4-8 元饱和氮杂环系统，所述环任选地

含有选自 N、O 和 S 的另一个环杂原子；所述环任选地含有一个组成羰基的环碳原子，所述环任选地还被 C1-6 烷基、C1-6 羟基烷基、羧基、 CO_2R^{15} 、 CONH_2 、CHO 或 COCH_3 所取代；

R^{12} 和 R^{15} 独立地代表氢或 C1-4 烷基；和

5 R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢、C1-4 烷基或 C1-4 烷酰基。

在一个优选实施方案中，V 代表氮原子。

优选地， R^3 代表卤素；更优选地， R^3 代表氯。

10 术语“C1-6 烷基”在此处指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基和/或具有 3-6 个碳原子的环烷基。这样基团的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环戊基、甲基环戊基和环己基。

术语“C1-4 烷基”解释与上面类似。

15 术语“C2-6 不饱和烷基”在此指具有 2-6 个碳原子并且包括一个双键或一个三键的直链或支链烷基或者指具有 3-6 个碳原子并且包括 1 个双键的环烷基。这样基团的例子包括乙烯基、乙炔基、1-和 2-丙烯基、1 和 2-丙炔基、2-甲基-2-丙烯基、2-丁烯基、2-丁炔基、环戊烯基和环己烯基。

20 术语“C1-6 烷氧基”在此指由一个氧原子键合于具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基所形成的基团或者由一个氧原子键合于具有 3-6 个碳原子的环烷基所形成的基团。这样的基团例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基和环己氧基。

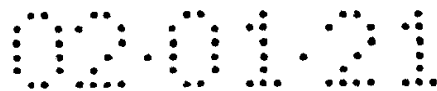
术语“卤素”在此指氟、氯、溴和碘。

25 术语“C1-6 卤代烷基”（例如氯甲基、2-氯乙基和三氯甲基）、“C1-6 卤代烷氧基”（例如三氯甲氧基）和“C1-6 羟烷基”（例如羟甲基、1-羟基乙基或 2-羟基乙基）作类似解释。

类似地，术语“C1-6 烷基磺酰基”代表的基团例如甲基磺酰基、叔丁基磺酰基和环己基磺酰基。

30 术语“C1-4 烷酰基”在此指由一个羰基键合于具有 1-3 个碳原子的支链或直链烷基所形成的基团。这样基团的例子包括乙酰基或丙酰基。

“含有 1-3 个独立选自 N、O 和 S 作为杂原子的五元杂芳环”的



例子包括咪喃、噻吩、咪唑、异噻唑、噻唑和三唑。

“含有一个或两个选自 N、O 和 S 作为杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环；所述环任选地含有一个形成羰基的环碳原子”的例子包括吗啉、吡咯烷、吡啶、四氢咪喃、咪唑、吡咯烷酮、哌啶酮和哌

5 嗪。

“任选含有选自 N、O 和 S 作为另一个杂原子的 4-8 元饱和氮杂环系统”包括吡咯烷、吡啶、吗啉、哌嗪、吡唑烷、咪唑烷和全氢氮杂萘。

本发明包括盐形式特别是酸加成盐形式的式 (I) 化合物。合适的盐包括那些与有机酸或无机酸形成的盐。这样的酸加成盐通常为可药用盐，尽管非药用酸的盐可能对所述化合物的制备和纯化是有用的。因此，优选的盐包括那些与下列酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、甲磺酸和苯磺酸。

15 本发明化合物的具体例子包括：

1-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲基]-4,4-二苯基哌啶；

1-[[1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

1-[[1-(3,4-二甲基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

20 1-[[1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

4,4-二苯基-1-([1-[4-三氟甲基]苄基]-1H-吡唑-3-基)甲基)-哌啶；

1-[[1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

25 1-[[1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

1-[[1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

1-[[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

30 1-[[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

1-[[1-(4-氯-2-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶；

5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯酚;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺;

5 1-[[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶;

1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-甲醛;

{1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲醇;

10 1-[[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶;

1-[[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶;

15 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酸;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-[[2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶;

20 1-[[2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶;

1-[[2-(4-氯苄基)-3-甲基-3H-咪唑-5-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶;

[2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基](4,4-二苯基-1-哌啶基)甲酮;

25 2-[4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪基]-1-乙醇;

4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪甲醛;

1-[4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪基]-1-乙酮;

30 N^1 -({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)- N^1, N^2, N^2 -三甲基-1,2-乙二胺;

N -({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑

-4-基}-甲基)-2-(4-吗啉基)-1-乙胺;

1- {[4-(1-氮杂环丁烷基甲基)-1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-3-基] 甲基}-4,4-二苯基哌啶;

5 N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑 -4-基}-甲基)-2-(1-吡咯烷基)-1-乙胺;

N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑 -4-基}-甲基)-β-丙氨酸;

2-[({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡 唑-4-基}-甲基)氨基]乙酸;

10 N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑 -4-基}甲基)-2-(2-吡啶基)-1-乙胺;

{1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-4- 基}-N-(4-吡啶基甲基)甲胺;

15 2-[1-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-吡啶基)甲基]-1H- 吡唑-4-基}甲基)-4-哌啶基]-1-乙醇;

1-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑 -4-基}甲基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷;

3-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基} 甲基)苯氧基]-N,N-二甲基-1-丙胺;

20 2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基} 甲基)苯氧基]乙酸;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基} 甲基)苯氧基]乙酰胺;

25 2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基} 甲基)苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基} 甲基)苯氧基]-N,N-二乙基乙酰胺;

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基} 甲基)苯氧基]丙酰胺;

30 2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基} 甲基)苯氧基]-N-甲基乙酰胺;

1-2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-

1-基}甲基)苯氧基]乙酰基}-3-吡唑烷酮;

1-[(1-{4-氯-2-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基]苄基}-1H-吡唑-3-基)甲基]-4,4-二苯基哌啶;

5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯基(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基醚;

5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基醚;

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(4-吗啉基)甲酮;

10 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N,N-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

15 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(4-羟基环己基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟甲基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(四氢-2-咪喃基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

20 {1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[2-(羟甲基)-1-哌啶基]甲酮;

1-(4-氯苄基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

25 {1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[3-(羟甲基)-1-哌啶基]甲酮;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺;

30 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-

基} (1-吡咯烷基) 甲酮;

1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-基} (3-羟基-1-吡咯烷基) 甲酮;

1- [4- ({1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-基} 羰基) -1-哌嗪基] -1-乙酮;

1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-基} (1-哌啶基) 甲酮;

1- (4-氯苄基) -N- [2- (二乙胺基) 乙基] -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -N- (2-羟基乙基) -1H-咪唑-5-甲酰胺;

10 1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -N- [2- (4-吗啉基) 乙基] -1H-咪唑-5-甲酰胺;

1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -N- 乙基 -N- (2-羟基乙基) -1H-咪唑-5-甲酰胺;

15 1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-基} (4-乙基-1-哌嗪基) 甲酮;

N- (2-氨基-2-氧代乙基) -1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-甲酰胺;

1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -N- [2- (1-吡咯烷基) 乙基] -1H-咪唑-5-甲酰胺;

20 1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -N- [2- (1H-咪唑-4-基) 乙基] -1H-咪唑-5-甲酰胺;

1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -N- 甲基 -1H-咪唑-5-甲酰胺;

25 1- (4-氯苄基) -N- (2, 3-二羟基丙基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-甲酰胺;

1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -N- [(1-乙基-2-吡咯烷基) 甲基] -1H-咪唑-5-甲酰胺;

1- ({1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-基} 羰基) -4- 哌啶甲酸乙酯;

30 1- ({1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪唑-5-基} 羰基) -3- 哌啶甲酸乙酯;

3- [({1- (4-氯苄基) -4- [(4, 4-二苯基-1-哌啶基) 甲基] -1H-咪

唑-5-基}羰基)氨基]丙酸甲酯;

2-[(1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羰基)氨基]乙酸甲酯;

5 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-吡啶基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(3-吡啶基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

10 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基-1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

15 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[3-(2-氧代-1-吡咯烷基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

N-[2-(乙酰氨基)乙基]-1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

20 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟基甲基)环戊基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

25 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}-羰基)-2-吡咯烷甲酰胺;

1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}-羰基)-2-吡咯烷甲酰胺;

30 {1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[4-(2-羟乙基)-1-哌啶基]甲酮;

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-丙炔

基)-1H-咪唑-5-甲酰胺;

4-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)-2-哌嗪酮;

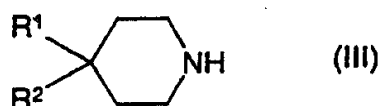
5 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟甲基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺;

1-{3-(4-氯苄基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲基}-4,4-二苯基哌啶;

和上述化合物的可药用盐及其溶剂化物。

本发明还提供式(I)化合物的制备方法,包括:

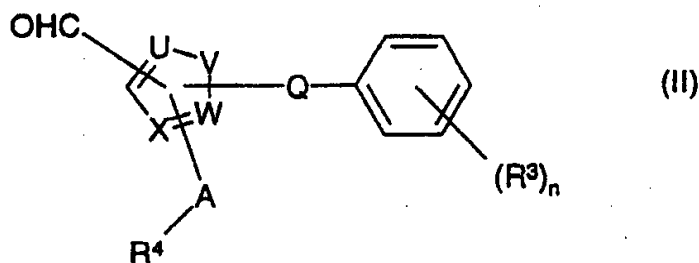
10 (i) 当Y代表CH₂时,让式(III)化合物



其中R¹和R²如式(I)所定义,

对通式(II)化合物

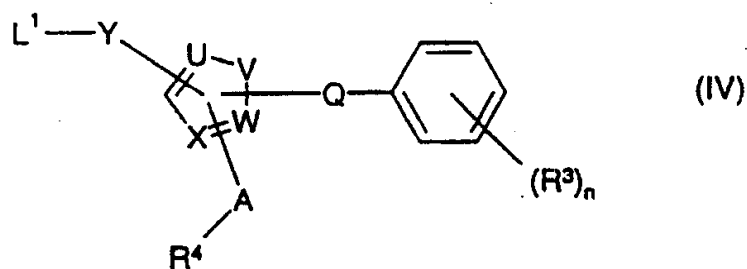
15



其中R³、R⁴、A、Q、U、V、W、X和n如式(I)所定义,进行还原胺化反应;或

(ii) 当Y代表C1-4烷基时,让通式(IV)化合物

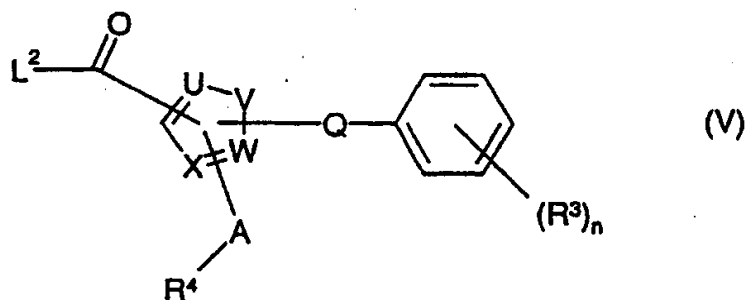
20



其中 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X 和 n 如式 (I) 所定义, L^1 为离去基团, 与式 (III) 化合物反应; 或

(iii) 当 Y 代表 CO 时,
让通式 (V) 化合物

5

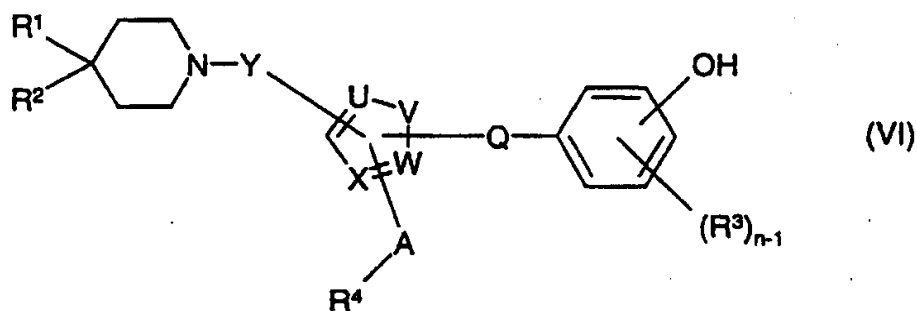


其中 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X 和 n 如式 (I) 所定义, L^2 为离去基团, 与式 (III) 化合物反应; 或

(iv) 当在式 (I) 中至少一个 R^3 基团代表任选取代的 C1-6 烷氧基
时,

10

让式 (VI) 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X、Y 和 n 如式 (I) 所定义, 与式 (VII) 化合物进行反应

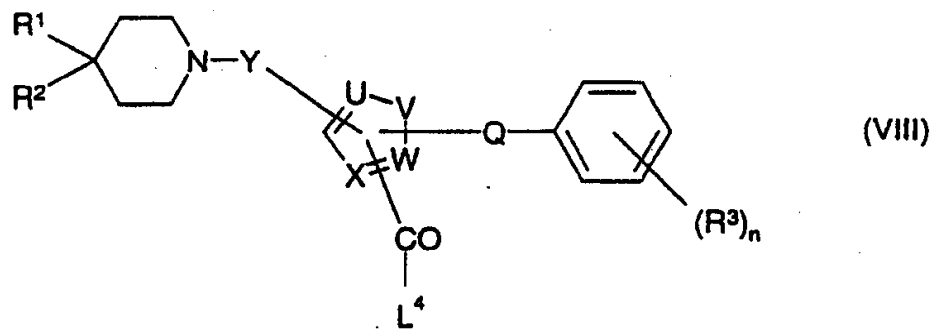
15



其中 R 是这样的基团: 其能使所得基团 OR 代表如式 (I) 中定义 R^3 所述的任选取代的 C1-6 烷氧基, L^3 为离去基团;

20

(v) 当 A 代表 CO 并且 R^4 代表 $NR^{10}R^{11}$ 时,
让式 (VIII) 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 U 、 V 、 W 、 X 和 n 如式 (I) 所定义, L^4 为离去基团,

5 和式 (IX) 化合物反应

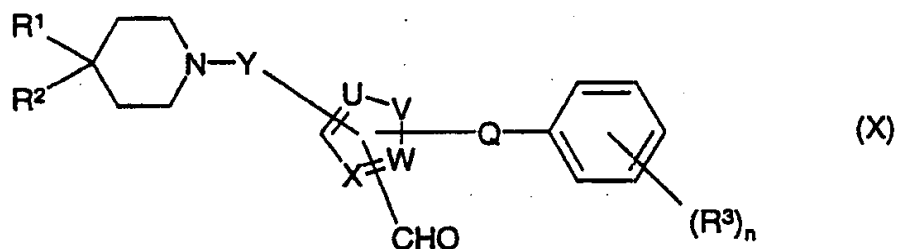


其中 R^{10} 和 R^{11} 如式 (I) 定义; 或

10 (vi) 当 A 代表 CH_2 并且 R^4 代表 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 时, 让式 (IX) 化合物

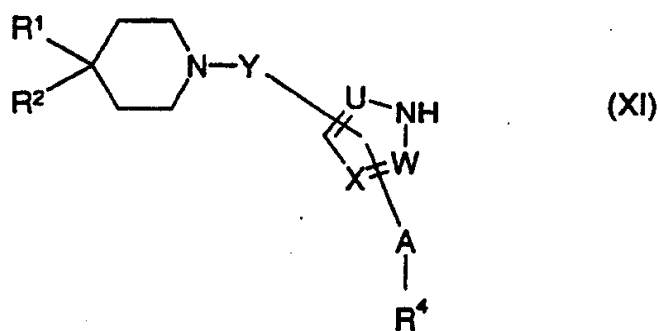


15 其中 R^{10} 和 R^{11} 如式 (I) 所定义
对式 (X) 化合物进行还原胺化反应



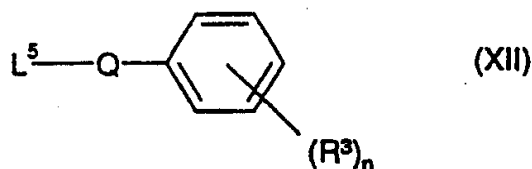
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 和 n 如式 (I) 所定义; 或

20 (vii) 当 Q 键合于 V 并且 V 代表氮原子时, 让式 (XI) 化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、A、U、W、X 和 Y 如式 (I) 所定义，
与式 (XII) 化合物反应

5



其中 R^3 、Q 和 n 如式 (I) 所定义， L^5 为离去基团；

和任选地在 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi) 或 (vii) 后，把式
(I) 化合物转换成其它的式 (I) 化合物，和/或形成式 (I) 化合物的可药
用盐或溶剂化物。

10

式 (I) 化合物的盐可以通过该化合物的游离碱或其另一个盐与 1
个当量或多个当量的合适酸反应得到。可以在盐不溶性溶剂中或者在
盐可溶性溶剂中进行该反应，然后真空除去溶剂或冷冻干燥。合适的
溶剂包括：例如水、二氧六环、乙醇、2-丙醇、四氢呋喃或乙醚或这
些溶剂的混合物。还可以在离子交换树脂中进行该反应。

15

在方法 (i) 和 (vi) 中，还原胺化反应通常在本领域技术人员已知的
条件下进行。例如，在惰性溶剂中在还原剂的存在下，用胺和醛反
应。合适的还原系统包括催化氢化或硼烷及其衍生物。这样试剂的部
分名单可参见：“Advanced Organic Chemistry”，J. March (1985)
第 3 版，第 799 页。

20

在方法 (ii) 和 (vii) 中，在惰性溶剂中，用通式 (IV) 或 (XII) 的亲
电试剂分别处理通式 (III) 或 (XI) 来进行反应。合适的离去基团 L^1 和
 L^5 包括：磺酸根、三氟磺酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根和卤素 (选自

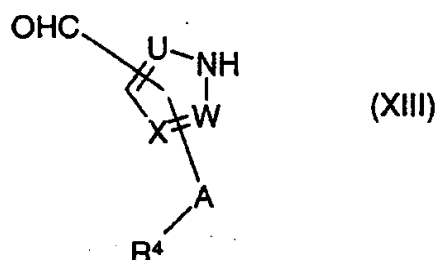
氯、溴或碘)。通常在碱存在下进行反应。该碱可以是过量胺亲核试剂或者可以另外加入到反应混合物中的碱。另外加入到反应混合物中的碱可以是金属碳酸盐(特别是碱金属碳酸盐例如碳酸铯)、金属氧化物和金属氢氧化物和叔胺碱。合适的有机溶剂的例子为乙腈、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、二甲基亚砜、环丁砜和 C1-4 醇类。在优选的实施方案中, 离去基团为氯。

在上述方法 (iii) 和 (v) 中, 反应进行条件如下: 在合适的温度下, 通常为 0°C-溶剂沸点温度下, 在合适的有机溶剂中搅拌反应混合物。反应时间尤其取决于所用的溶剂、反应温度和离去基团的特性。可以通过加入碱对反应进行催化; 可以应用的碱包括有机胺(例如三乙胺或吡啶)和碱金属的氢氧化物、烷氧化物、碳酸盐或氢化物。合适的离去基团 L^2 和 L^4 包括卤素(尤其是氯)和羟基。当离去基团为 OH 时, 还可以应用合适的偶联试剂例如 CDI(1,1'-羰基二咪唑)、DCC(1,3-二环己基碳化二亚胺)或 HOBt(1-羟基苯并三唑)使式 (V) 和 (III) 化合物之间或式 (VIII) 和式 (IX) 化合物之间进行反应。

在方法 (iv) 中, 通常采用类似于上述方法 (ii) 和 (vii) 记载的条件进行。

通常来说, 可以应用上述类似于式 (I) 化合物的反应类型制备式 (II)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII)、(X) 和 (XI) 化合物。

当 Q 键合到 V 上并且 V 代表氮原子时的式 (II) 化合物可以制备如下: 在类似于上述方法 (ii) 和 (vii) 记载的条件下, 把式 (XII) 化合物和式 (XIII) 化合物反应



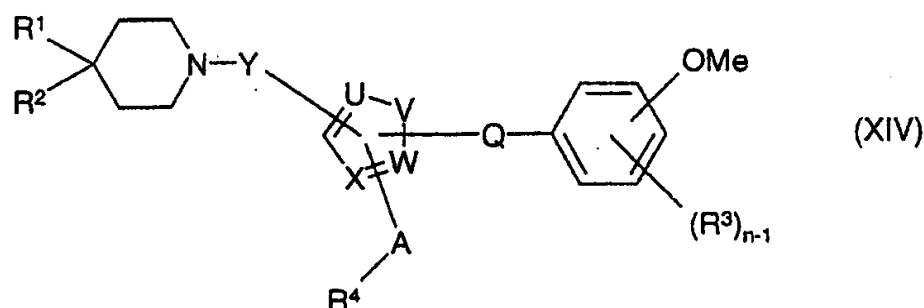
其中 A、U、W、X 和 R^4 如式 (I) 所定义。

L^1 、 L^2 和 L^4 分别为离去基团时的式 (IV)、(V) 或 (VIII) 化合物可以制备如下: 应用本领域技术人员熟知的反应条件, 从 L^1 、 L^2 和 L^4

为 OH 的相应化合物制备得到。因此，例如在合适的碱例如三乙胺的存在下，应用亚硫酸酐或甲磺酐进行反应。

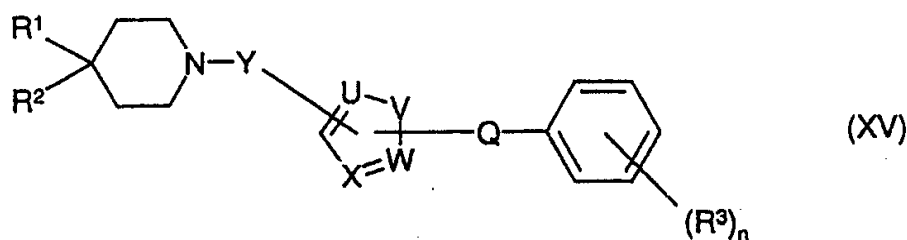
当 L^1 和 L^2 为羟基并且 Q 键合至 V 同时 V 为氮原子时，式 (IV) 或 (V) 化合物可以通过类似于上述式 (II) 化合物的方法制备得到。

- 5 式 (VI) 化合物可以通过应用例如三溴化硼对相应的式 (XIV) 化合物进行脱甲基化反应得到



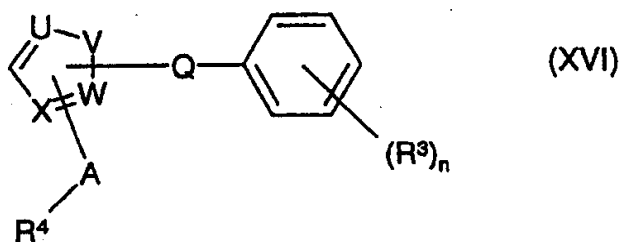
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X、Y 和 n 如式 (I) 所定义。

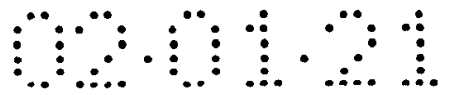
- 10 式 (X) 化合物可以通过在 N,N-二甲基甲酰胺中应用三氯氧化磷对相应的式 (XV) 化合物进行甲酰化反应得到：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、Q、U、V、W、X、Y 和 n 如式 (I) 所定义。

- 15 类似地，式 (II) 化合物可以通过对相应的式 (XVI) 化合物甲酰化反应制备得到。





某些新中间体式(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII)、(X)、(XI)、(XV)和(XVI)构成本发明的另一方面。

式(III)、(VII)、(IX)、(XII)和(XIII)可以市售得到或者被文献中所公开或者可以按照已知技术制备得到。

5 本领域技术人员明白：在本发明方法中，在起始反应试剂中或中间体中的某些官能团例如羟基或氨基需要用保护基团进行保护。因此，式(I)化合物的制备可以包括：在合适的阶段，加入和随后除去一个或多个保护基团。

10 官能团的保护和脱保护记载于：“Protective Groups in Organic Chemistry”，J.W.F.McOmie 编，Plenum Press 出版(1973年)和“Protective Groups in Organic Synthesis”第2版，T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience(1991)。

15 某些式(I)化合物能够以立体异构体形式存在。容易理解：本发明包括应用所有式(I)化合物的几何异构体和光学异构体以及包括外消旋体的混合物。互变异构体及其混合物的应用也构成本发明的一个方面。

可以从反应混合物中分离得到本发明的化合物和中间体，如果需要，可以应用标准技术进行纯化。

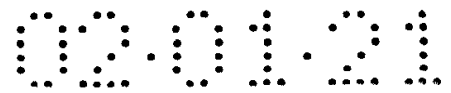
20 式(I)化合物具有药理学活性，特别是能够作为趋化因子受体活性的调控物质。更具体地说，这些化合物可以用作趋化因子受体 CCR¹和/或 CCR³的活性调控剂。

本发明还有一个方面包括式(I)化合物在治疗那些受益于调控趋化因子受体活性的疾病或病症中的应用。

25 因此，式(I)化合物可以用于治疗自免疫性疾病、炎症、增生性和过度增生性疾病以及免疫学介导的疾病，包括器官或组织移植排斥和获得性免疫缺陷综合症(AIDS)。

这些疾病的例子包括：

30 (1) (呼吸道)阻塞性气道疾病包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)；哮喘例如支气管性哮喘、变应性气喘、内因性气喘、外因性气喘和尘埃性气喘，特别是慢性或顽固性气喘(例如晚期哮喘和气道或高反应性气喘)；支气管炎；急性、变应性、萎缩性鼻炎和慢性鼻炎包括：干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、脓性鼻炎、干性鼻炎和药物性鼻炎；膜性鼻



炎包括格鲁布性鼻炎、纤维蛋白性鼻炎和假膜性鼻炎和 scrofoulous 鼻炎；季节性鼻炎包括神经性鼻炎(枯草热)和血管舒缩性鼻炎；肉状瘤病、农民肺和相关疾病，纤维化肺和原发性间质性肺炎；

5 (2)(骨和关节) 类风湿性关节炎、骨关节炎、血清反应阴性脊柱关节病(包括关节僵硬性脊椎炎、牛皮癣性关节病和莱特尔氏病)、贝切特氏病、斯耶格伦氏综合征和全身硬化；

(3)(皮肤) 牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎和其他湿疹性皮炎、皮脂溢性皮炎、扁平苔癣、天疱疮、大疱天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、angiodermas、vasculitides、erythrma、皮肤嗜曙红细胞
10 增多、眼色素层炎、斑秃、春季结膜炎；

(4)(胃肠道) 腹腔疾病、直肠炎、eosinophilic 胃肠炎、mastocytosis、节段性回肠炎、肠炎、应激性肠综合症、溃疡性结肠炎、影响离肠较远部位的室温相关性变态反应例如偏头痛、鼻炎和湿疹；

15 (5)(其它组织和全身性疾病) 多发性硬化、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合症(AIDS)、红斑狼疮、全身性狼疮、红斑慢性甲状腺炎、Hashimoto's disease、肌无力、I 型糖尿病、肾病综合症、嗜曙红细胞增多筋膜炎、高 IgE 综合症、结节性麻风、sezary 综合症和特发性血小板减少性紫癜；和

20 (6)(同种移植排斥) 例如肾、心脏、肝、肺、骨髓、皮肤和角膜移植后急性和慢性疾病；和抗宿主慢性移植病。

因此，本发明提供用于上述治疗的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物。

25 另一方面，本发明提供式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备用于上述治疗的药物中的应用。

在本说明书上下文中，除非另有说明，术语“治疗”还指“预防”。术语“治疗学(的)”、“治疗性(的)”或“治疗上(的)”应该作相应地理解。

30 预防被特别认为与治疗那些曾经患有所述疾病或者被认为具有患所述疾病高度危险性的病人非常相关。具有患某种疾病或病症危险性的病人通常包括那些具有疾病或病症家族史、或那些经基因测试或筛选被特别怀疑具有发展出该疾病或病症的人。

本发明还提供治疗病人炎症的方法，所述病人患有所述疾病或者具有患所述疾病的危险性，该方法包括：把治疗有效量的上述式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物给药于受治疗者。

5 对于上述应用，显然，给药剂量将发生变化，其决定因素包括所应用的化合物、给药方式、所期望的治疗和适用症。

可以把式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物单独应用，但通常将其以药物组合物形式应用，在药物组合物中，式(I)化合物/盐/溶剂化物(活性成分)和可药用辅料、稀释剂或载体混在一起。根据给药方式的₁₀不同，该药物组合物优选含有0.05-99%w(重量百分比)、更优选0.05-80%w、还更优选0.10-70%w和甚至更优选0.10-50%w的活性成分，所有百分比是基于组合物总重量来计算的。

本发明还提供含有在上面定义的式(I)化合物、或其可药用盐或溶剂化物和可药用辅料、稀释剂或载体的药物组合物。

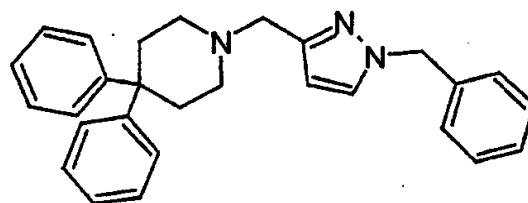
15 本发明还提供制备本发明药物组合物的方法，包括：把上面所述的式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物和可药用辅料、稀释剂或载体混合。

该组合物可以局部给药(例如给药至肺和/或气管或皮肤)，其剂型为溶液剂、混悬剂、七氟烷气雾剂和干粉剂型；或者可以全身给药，₂₀例如以片剂、胶囊、糖浆剂、粉剂或粒剂口服，或者以溶液剂或混悬剂胃肠外(注射)给药，或者皮下给药或以栓剂形式直肠给药或透皮给药。

现在将通过下列实施例举例说明本发明。

实施例 1

25 1-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲基]-4,4-二苯基哌啶



(a) 1-苄基-1H-吡唑-3-甲醛

把 1H-吡唑-3-甲醛 (0.15g) 和碳酸钾 (0.24g) 加入到溴苯 (0.29g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (9ml) 溶液中, 室温下搅拌化合物 24 小时, 加入硅胶, 蒸发除去溶剂, 用色谱纯化粗产物 (洗脱剂: 异己烷-乙醚, 2:1) 得到油状产物 (0.18g).

5 $^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ 10.0 (s, 1H)、7.5-7.2 (m, 5H)、6.8 (d, 1H)、5.4 (s, 2H).

(b) 1-[(1-苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶

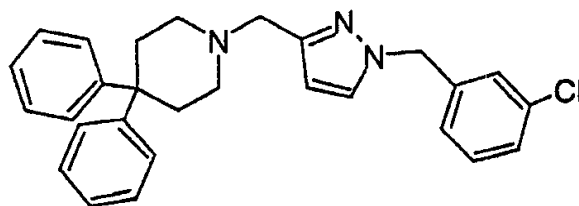
10 把步骤 (a) 得到的产品 (0.17g) 溶解于乙醇 (3ml) 中, 加入 4,4-二苯基哌啶 (0.118g) 的乙醇 (1ml) 溶液. 加入氨基硼氢化钠 (1.0M 的四氢呋喃溶液, 0.3ml), 室温下搅拌该溶液 16 小时. 加入硅胶, 蒸发除去溶剂, 用色谱纯化粗产物 (二氯甲烷: 甲醇, 从 100:0 至 95:5) 得到油状产物. 用超临界流体色谱法进行进一步纯化得到固体产物 (0.010g), m. p. 167-168°C.

15 MS: APCI(+ve) 400 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ 7.4-7.0 (m, 16H)、6.64 (d, 1H)、5.25 (s, 2H)、4.0 (s, 2H)、3.6-2.6 (m, 8H).

实施例 2

20 1-[[1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶



通过实施例 1 的方法在步骤 (a) 中应用 3-氯苄基溴制备得到固体产物 (0.011g), 熔点: 136-137°C.

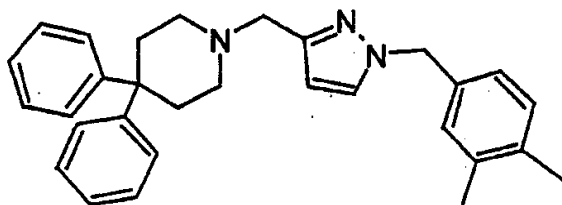
25

MS: APCI(+ve) 442/44 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ 7.42 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 14H), 6.6 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.4-2.6 (m, 8H).

实施例 3

1-[[1-(3,4-二甲基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶



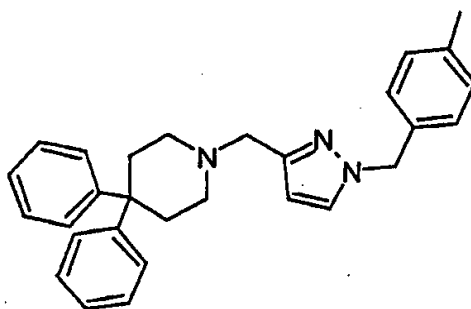
- 5 通过实施例 1 的方法，在步骤 (a) 中应用 3,4-二甲基苄基氯制备得到固体产物 (0.015g)，熔点：139-140℃。

MS: APCI(+ve) 436 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.45-6.8 (m, 14H), 6.6 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.4-2.6 (m, 8H), 2.2 (m, 6H).

实施例 4

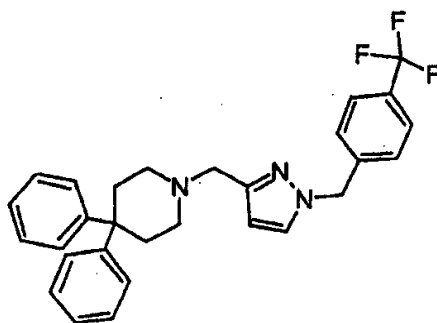
- 10 1-[[1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶二盐酸盐



- 15 按照实施例 1 的方法，在步骤 (a) 中应用 4-甲基苄基溴制备得到油状产物。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物 (0.010g)，熔点：147-148℃。

MS: APCI(+ve) 422 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.4-6.8 (m, 16H), 5.2 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H), 2.0 (s, 3H).

实施例 54,4-二苯基-1-({1-[4-三氟甲基苄基]-1H-吡唑-3-基}甲基)-哌啶二盐酸盐

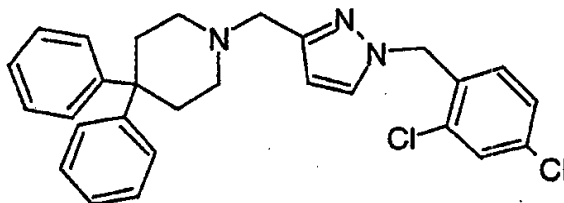
5

按照实施例 1 的方法，在步骤 (a) 中应用 4-三氟甲基苄基氯制备得到油状产物。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物 (0.022g)，熔点：66-67℃。

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.6 (d, 2H), 7.5-7.1 (m, 13H), 6.9 (bs, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H).

10

实施例 61-{{1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基}甲基}-4,4-二苯基哌啶二盐酸盐

15

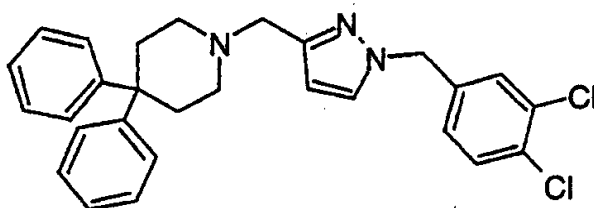
按照实施例 1 的方法，在步骤 (a) 中应用 2,4-二氯苄基氯得到油状产物。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物 (0.022g)，熔点：101-102℃。

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.6-6.8 (m, 15H), 5.3 (bs, 2H), 4.1 (bs, 2H), 3.6-2.4 (m, 8H).

实施例 7

5 1-{[1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶二盐
酸盐



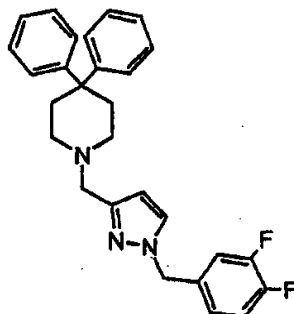
按照实施例 1 的方法，在步骤 (a) 中应用 3,4-二氯苄基氯制备得到油状产物。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物 (0.022g)，
10 熔点：191-192℃。

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.5-6.9 (m, 15H), 5.2 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H).

实施例 8

15 1-([1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基)-4,4-二苯基哌啶



(a) 1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-3-甲醛

按照实施例 1 的方法，在步骤 (a) 中应用 3,4-二氟苄基溴制备得到油状产物 (1.2g)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 10.0 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.3-6.9 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 5.35 (s, 2H).

(b) 1-[[1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶盐酸盐

- 5 把步骤(a)中产物(0.23g)溶解于乙醚(10ml)中, 加入 4,4-二苯基哌啶(0.25g), 将溶液冷却到 0°C . 加入四丙氧化钛(0.34ml), 将溶液搅拌 1 小时, 加入四氯化钛(0.13ml). 在 0°C 下经 30 分钟后, 加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2.0M 的四氢呋喃溶液, 0.5ml), 然后将该化合物温热至室温 20 小时. 加入 2.0M 氢氧化钠水溶液, 然后加入乙酸乙酯.
- 10 搅拌混合物 1 小时, 经 Kiesselgur 凝胶过滤除去不溶性固体. 分离水相滤液, 加入乙酸乙酯, 合并有机相, 用盐水洗涤, 干燥, 除去溶剂得到树脂状物质. 用色谱纯化(二氯甲烷: 甲醇, 10:1)得到油状产物. 用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物(0.20g), 熔点: $236-237^\circ\text{C}$.

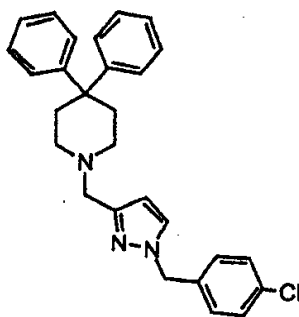
15

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 10.6 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.5-7.0 (m, 13H), 6.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.3 (m, 8H).

实施例 9

1-[[1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶二盐酸盐



20

按照实施例 8 的方法, 在步骤(a)中应用 4-氯苄基氯得到油状产物. 用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物(0.09g), 熔点:

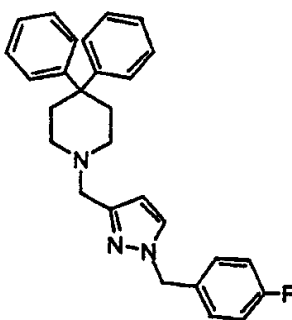
137-138 °C.

MS: APCI(+ve) 442/44 (M+H);

¹H NMR δ (d₆-DMSO) 7.88 (d, 1H), 7.5-7.1 (m, 14H), 6.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H).

实施例 10

5 1-[[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶盐酸盐



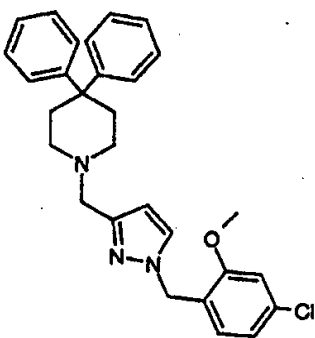
按照实施例 8 的方法，在步骤 (a) 中应用 4-氟苄基氯得到油状产物。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物 (0.085g)，熔点：
10 192-193 °C.

MS: APCI(+ve) 426 (M+H);

¹H NMR δ (d₆-DMSO) 11.0 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.5-7.1 (m, 14H), 6.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.4 (m, 8H).

实施例 11

15 1-[[1-(4-氯-2-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶盐酸盐



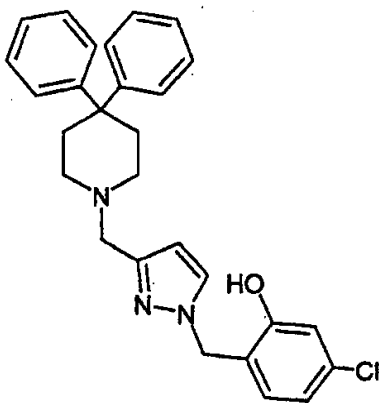
按照实施例 8 的方法，在步骤 (a) 中应用 4-氯-2-甲氧基苜基氯
得到油状产物。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物
5 (0.025g)，熔点：73-74℃。

MS: ESI(+ve) 472.21 (M+H);

¹H NMR δ (d₆-DMSO) 12.6 (bs, 1H), 7.4-6.8 (m, 15H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.8 (s,
3H), 3.6-2.4 (m, 8H).

实施例 12

10 5-氯-2-({3-[(4,4-二苜基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)
苯酚二盐酸盐



把实施例 11 的产物 (0.4g) 溶解于二氯甲烷 (8.5ml) 中，冷却至 0
℃。加入三氯化硼 (1.0M 的二氯甲烷溶液，8.5ml)。24 小时后蒸发除
15 去溶剂得到残余物，将其溶解于甲醇中，除去溶剂，将残余物溶解于
2.0M 氯化氢水溶液中。24 小时后得到固体产物 (0.39g)，熔点：

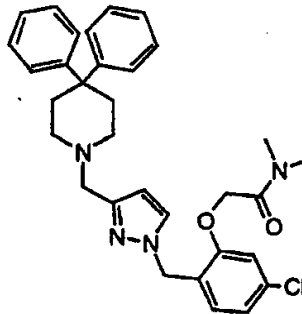
260-261 °C.

MS: ESI(+ve) 458.19 (M+H);

¹H NMR δ (d₆-DMSO) 10.4 (bs, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.5-6.8 (m, 13H), 6.42 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.2 (m, 8H).

实施例 13

5 2-[5-氯-2-(3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基)甲基]苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺盐酸盐



10 在 10ml Wheaton 小瓶中，把实施例 12 产物 (0.1g) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中，加入碳酸铯 (0.2g) 和 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (0.05g)，将混合物在 70 °C 下加热 2 小时。冷却混合物，加入水和乙酸乙酯，分离有机相，干燥并浓缩成残余物。色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇: 0.880 氨水, 90: 10: 1) 得到树脂状物质。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体 (0.016g)，熔点: 181-182 °C。

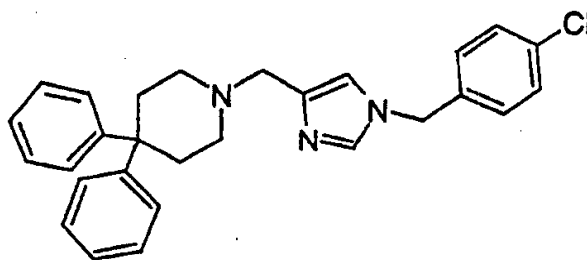
15

MS: ESI(+ve) 543.25 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.7-6.8 (m, 15H), 5.26 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.6-2.4 (m, 14H).

实施例 14

1-[[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶二盐酸盐



(a) [1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-4-基]甲醇

把 4-氯苄基氯 (1.2g) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 加入
 5 4(5)-羟甲基咪唑盐酸盐 (1.0g) 和碳酸钾 (4g), 将混合物在 90℃ 下加
 热 20 小时。加入水和乙酸乙酯, 分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥,
 蒸发除去溶剂。残余物用色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 9:1) 得到区域
 异构体混合物产品 (0.5g)。在下一步骤中应用该产物不需进行进一步
 纯化。

10

(b) 1-{[1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶

把步骤 (a) 产物 (0.39g) 溶解于甲苯 (10ml) 中, 加入三乙胺
 (0.26ml) 和亚硫酸氯 (0.13ml), 将混合物在室温下搅拌 20 小时。蒸
 发除去溶剂, 加入 4,4-二苯基哌啶盐酸盐 (0.478g) 的二甲亚砷 (10ml)
 15 和三乙胺 (0.65ml) 溶液。经 2 小时后加入水和乙酸乙酯, 分离有机
 相, 用盐水洗涤, 干燥, 除去溶剂得到树脂状物质。用超临界流体色
 谱法纯化得到固体, 用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物
 (0.02g), 熔点 254-255℃。

MS: APCI(+ve) 442/44 (M+H);

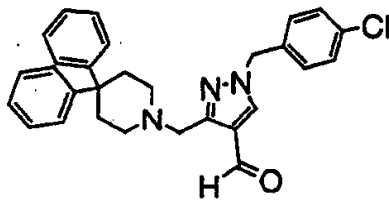
¹H NMR δ (d₆-DMSO) 9.2 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7-7.0 (m, 15H), 5.4 (s, 2H), 4.4 (s,

2H), 3.6-2.6 (m, 8H).

20

实施例 15

1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-甲醛



5 把实施例 9 产物 (0.11g) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml) 中, 加入三氯化磷 (0.023ml), 把溶液在 70℃ 下加热 16 小时, 然后在 100℃ 下加热 20 小时。冷却溶液, 加入冰、水和乙酸乙酯, 分离有机相并干燥。蒸发除去溶剂得到残余物, 将其用色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=8:2) 得到固体产物 (0.03g), 熔点: 133-134℃。

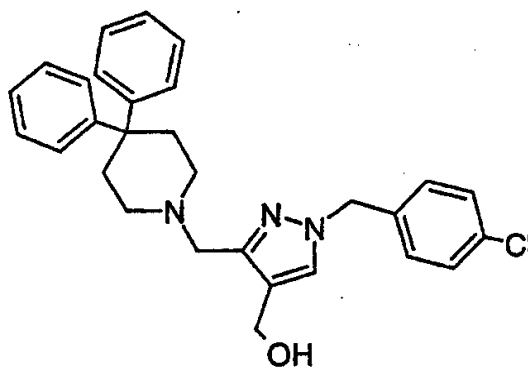
MS: APCI(+ve) 470 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 10.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.4-7.0 (m, 14H), 5.2 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 2.7-2.4 (m, 8H).

10

实施例 16

{1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}
甲醇



15

把实施例 15 (0.05g) 产物溶解于二氯甲烷 (5ml) 中, 加入三乙酰氧硼氢化钠 (0.068g)。经室温 20 小时后, 加入盐水和二氯甲烷, 分离有机相, 干燥, 蒸发除去溶剂得到残余物。用乙醚研碎得到固体产物 (0.028g), 熔点 104-105℃。

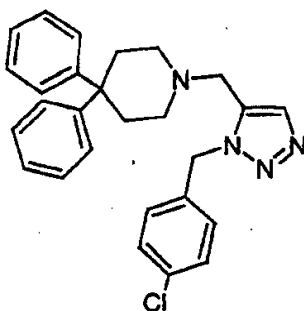
MS: ESI(+ve) 472.21 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.5-7.0 (m, 15H), 5.34 (bs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.8-2.6 (m, 8H).

实施例 17

1-{[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶

5



(a) [1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]甲醇和[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇

10 把 1-叠氮甲基-4-氯苯 (5.6g) 溶解于二氧六环 (100ml) 中, 加入 2-丙醇 (1.67g), 将溶液回流加热 72 小时。冷却溶液, 加入水和乙酸乙酯, 分离有机相, 浓缩至油状物。色谱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 1:1 至 0:1) 得到油状产物: 首先洗脱出的异构体: [1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]甲醇 (1.66g);

15 $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 7.68 (s, 1H)、7.4-7.2 (dd, 4H)、5.59 (s, 2H)、5.52 (s, 1H)、4.53 (d, 2H)。

随后洗脱的异构体: [1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲醇 (1.76g);

$^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 8.0 (s, 1H)、7.46-7.34 (dd, 4H)、5.57 (s, 2H)、5.15 (t, 1H)、4.51 (d, 2H)。

20

(b) 1-{[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶

把 (a) 步骤中首先洗脱出的异构体 (0.1g) 溶解于二氯甲烷 (2ml) 中, 加入甲磺酰氯 (0.035ml) 和三乙胺 (0.062ml), 在室温下搅拌该

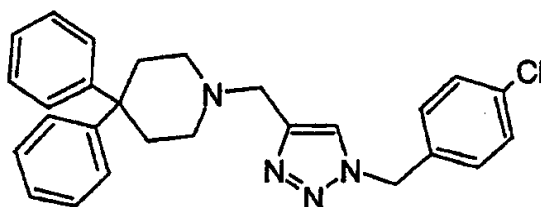
5 混合物 16 小时。加入 4,4-二苯基哌啶盐酸盐 (0.122g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml) 和三乙胺 (0.062ml) 中的溶液, 搅拌混合物 48 小时。加入乙酸乙酯和盐水, 分离有机相, 浓缩成树脂状物, 用色谱纯化 (二氯甲烷:乙酸乙酯, 4:1) 得到固体产物, 用乙腈重结晶得到固体产物 (0.060g), 熔点 195℃。

MS: APCI(+ve) 443/5 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.6 (s, 1H), 7.35-7.1(m, 14H), 5.65 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.36 (bs, 8H).

实施例 18

10 1-[[1-(4-氯苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶



按照实施例 17(b) 的方法, 应用实施例 17 步骤 (a) 中随后洗脱得到的异构体制备。用 HPLC 纯化得到固体产物 (0.036g), 熔点 148℃。

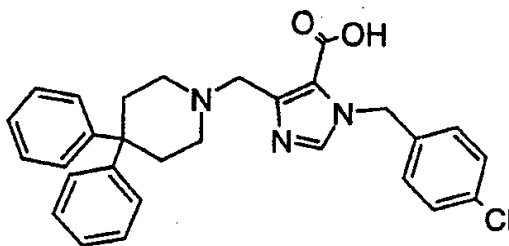
MS: ESI(+ve) 443.19 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.4-7.1 (m, 15H), 5.46 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.42 (m, 4H).

15

实施例 19

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酸



20 (a) 1-(4-氯苄基)-4-(羟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯

按照实施例 14 步骤 (a) 的方法, 应用 4-羟甲基-1H-咪唑甲酸甲酯 (3.69g) 制备得到区域异构体混合物产物 (1.8g)。将混合物不进行纯化直接用于下一步骤。

5 (b) 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酸甲酯

按照实施例 14 步骤 (b) 的方法制备得到油状物, 将其用色谱纯化 (乙酸乙酯:三乙胺=95:5) 得到固体产物 (0.9g)。

$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ 7.6 (s, 1H), 7.35-7.0 (m, 14H), 5.4 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 2.62 (bm, 4H), 2.45 (m, 4H).

10 (c) 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酸

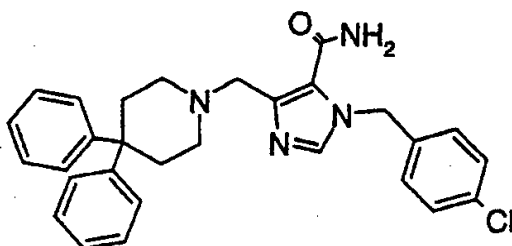
15 把步骤 (b) (0.5g) 中产物溶解于甲醇 (20ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (10ml)。经 16 小时后, 加入 2M 盐酸水溶液, 加入碳酸氢钠水溶液将 pH 值调节至 6。加入乙酸乙酯, 分离有机相, 干燥, 蒸发除去溶剂得到固体产物 (0.35g), 熔点: 135-136°C。

MS: APCI (+ve) 486/88 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$ 7.5-7.0 (m, 15H), 5.65 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.3 (d, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.5 (m, 2H).

20 实施例 20

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



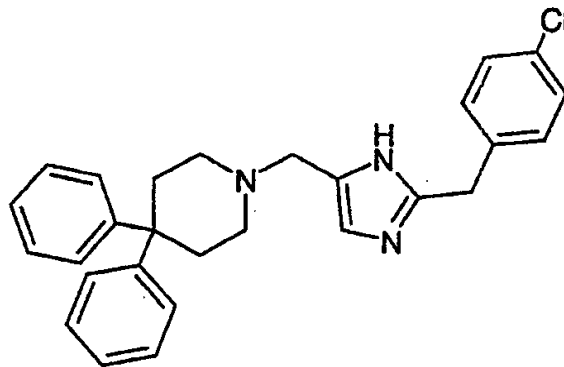
5 把实施例 19 产物 (0.03g) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中, 加入 N,N-羰基咪唑 (0.020g), 将该溶液在 60℃ 下加热 2 小时, 然后冷却。加入氨水溶液 (1ml), 室温下搅拌混合物 16 小时。加入盐水和乙酸乙酯, 分离有机相, 干燥蒸发除去溶剂得到固体, 用乙醚研碎得到固体产物 (0.014g), 熔点: 227-228℃。

MS: APCI(+ve) 485/87 (M+H);

¹H NMR δ (d₆-DMSO) 10.4 (bs, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.39-7.1 (m, 14H), 5.5 (s, 2H), 5.4 (bs, 2H), 3.6 (s, 2H), 2.7-2.2 (bm, 8H).

实施例 21

10 1-[[2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶二盐酸盐



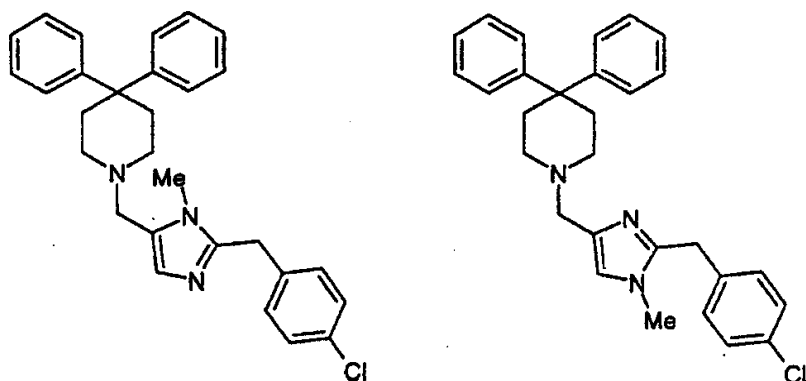
15 按照实施例 14 的方法, 应用 2-(4-氯苄基)-4-(羟甲基)咪唑 (1.0g) 和 4,4-二苯基哌啶 (1.23g) 得到残余物, 用色谱纯化 (乙酸乙酯: 甲醇=95:5) 得到固体。用色谱进一步纯化该物质 (二氯甲烷: 甲醇: 氨水溶液=95:3:0.1) 得到固体, 用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体产物 (0.07g), 熔点: 186-187℃。

MS: ESI(+ve) 442.2 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.6-7.0 (m, 15H), 4.4 (bs, 2H), 3.6-1.6 (bm, 10H).

实施例 22

20 1-[[2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]甲基]-4,4-二苯基哌啶二盐酸盐和 1-[[2-(4-氯苄基)-3-甲基-3H-咪唑-5-基]甲基]-4,4-

二苯基哌啶二盐酸盐

5 (a) [2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]甲醇和[2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]甲醇

10 把 2-(4-氯苄基)-4-(羟甲基)咪唑 (1.0g) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 加入氢氧化钠 (60% 的油分散体, 0.18g)。经室温 1 小时后加入碘甲烷 (0.28ml), 室温下搅拌该溶液 2 小时。加入水和乙酸乙酯, 分离有机相, 除去溶剂得到树脂状物质。用色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=97:3) 得到区域异构体固体混合物产物 (0.5g)。该混合物不需再进行纯化可以直接应用于下一步骤。

15 (b) 1-{[2-(4-氯苄基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶和 1-{[2-(4-氯苄基)-3-甲基-3H-咪唑-5-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶

按照实施例 14 步骤 (b) 的方法制备得到区域异构体的混合物产物。用超临界流体色谱法纯化得到分离的产物, 呈油状。用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理第一种被洗脱出的油得到固体产物 (0.01g), 熔点: 252-253 °C。

20

MS: APCI(+ve) 456 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.3-7.0 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 2.4 (m, 8H).

用 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理第二种被洗脱出的油的固体产物

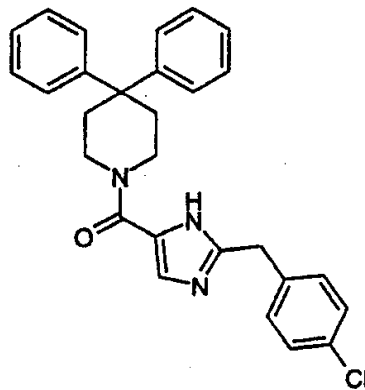
(0.01g), 熔点: 248-249°C.

MS: APCI(+ve) 456 (M+H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.3-7.0 (m, 14H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.7-2.4 (m, 8H).

实施例 23

5 [2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基](4,4-二苯基-1-哌啶基)甲酮



(a) 2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯

- 10 把 4-氯-N-羟基-苯 ethanimidamide (1.0g) 和 丙炔酸乙酯 (0.53g) 溶解于 甲醇 (20ml) 中, 回流加热 20 小时, 冷却至室温。将残余物溶解于 二苯醚 中, 回流加热 1 小时。冷却至室温, 加入 异己烷 (300ml)。过滤收集得到的固体, 用 乙醚 研碎, 干燥得到 固体产物 (0.1g)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.6 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.3 (q, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.4 (t, 3H).

15 (b) [2-(4-氯苄基)-1H-咪唑-5-基](4,4-二苯基-1-哌啶)甲酮

- 20 把步骤 (a) 中产物 (0.07g) 溶解于 甲醇 (5ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠 水溶液, 室温下搅拌该溶液 20 小时。蒸发除去溶剂, 加入 2N 盐酸水 溶液, 除去溶剂。把残余物溶解于 亚硫酸氯 (10ml) 中, 回流加热溶液 2 小时, 冷却并蒸发。把残余物溶解于 二氯甲烷 (5ml) 中, 加入 4,4-二苯基哌啶 (0.073g) 和 三乙胺 (1ml), 室温下搅拌该溶液 2 小时。加

入盐水，分离有机相，除去溶剂得到残余物，用超临界流体色谱法纯化得到固体产物 (0.03g)，熔点：105-106℃。

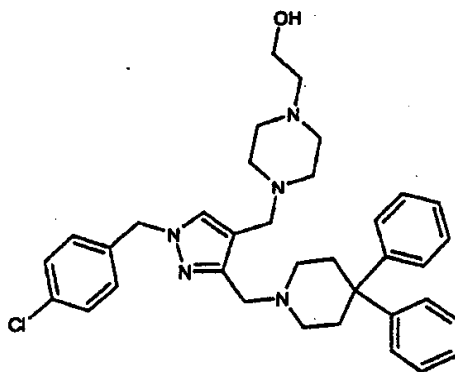
MS: ESI 456.18 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.4 7.0 (m, 15H), 4.05 (s, 2H), 3.9 (bm, 3H), 2.95 (bt, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.6 (m, 4H).

5

实施例 24

2-[4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪基]-1-乙醇



10

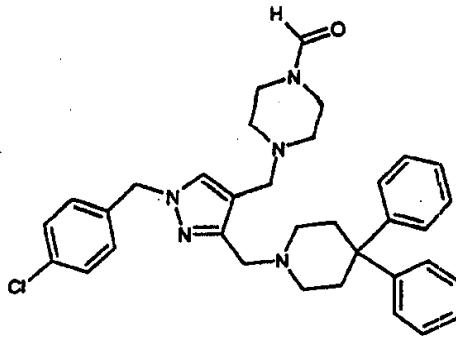
把实施例 15 产物 (0.001g) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.2ml) 中，加入 N-(2-羟乙基)哌嗪 (0.0008g) 和 1 滴乙酸。经 1 小时后加入三乙酰氧硼氢化钠 (0.0013g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (0.1ml) 溶液，室温下搅拌该溶液 24 小时。除去溶剂得到油状产物。

15 MS: APCI(+ve) 基峰 583.

按照实施例 24 的通用方法，应用合适的胺，制备 25-36 的化合物。

实施例 25

20 4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪甲醛

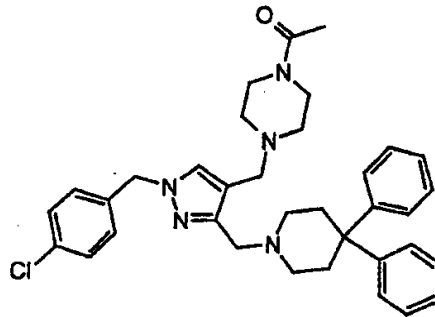


MS: APCI(+ve)基峰 568.

5

实施例 26

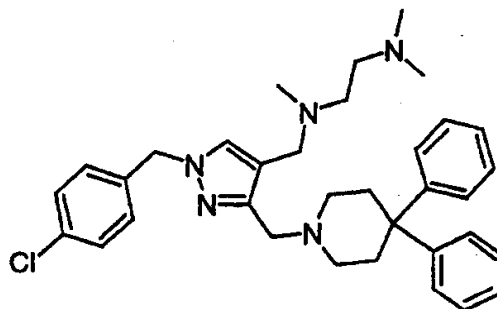
1-[4-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-1-哌嗪基]-1-乙酮



10 MS: APCI(+ve)基峰 582.

实施例 27

N¹-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-N¹,N²,N²-三甲基-1,2-乙二胺

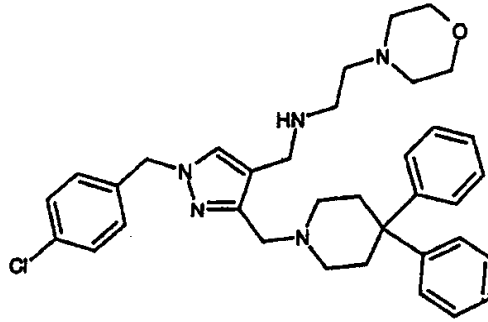


15

MS: APCI(+ve)基峰 556.

实施例 28

5 N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-甲基)-2-(4-吗啉基)-1-乙胺

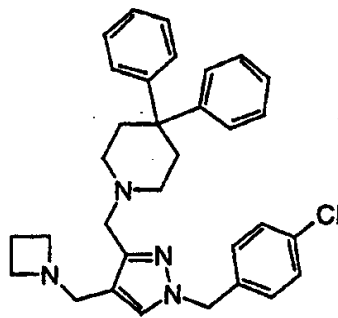


MS: APCI(+ve)基峰 584.

10

实施例 29

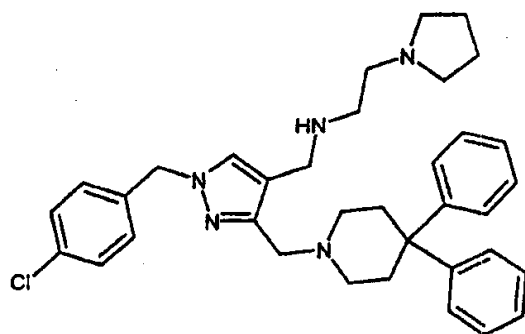
1-{[4-(1-氮杂环丁烷基甲基)-1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-4,4-二苯基哌啶



15 MS: APCI(+ve)基峰 511.

实施例 30

N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-甲基)-2-(1-吡咯烷基)-1-乙胺

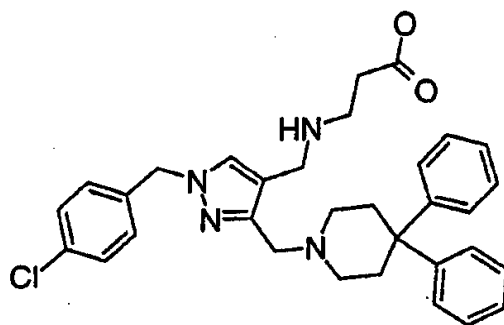


MS: APCI(+ve)基峰 568.

5

实施例 31

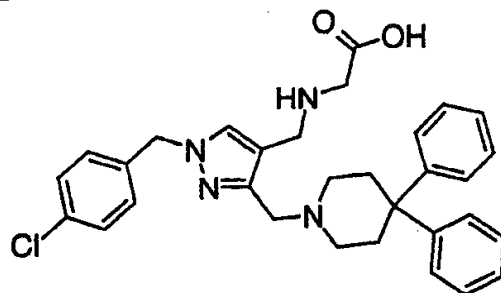
N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-甲基)- β -丙氨酸



10 MS: APCI(+ve)基峰 543.

实施例 32

2-[(1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基)-甲基)氨基]乙酸

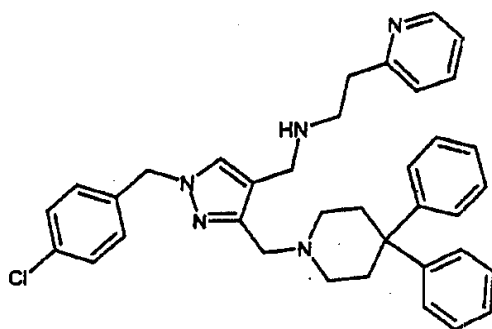


15

MS: APCI(+ve)基峰 529.

实施例 33

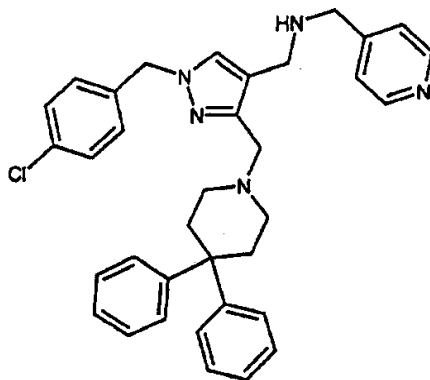
5 N-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-2-(2-吡啶基)-1-乙胺



MS: APCI(+ve)基峰 576.

实施例 34

10 {1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-N-(4-吡啶基甲基)甲胺

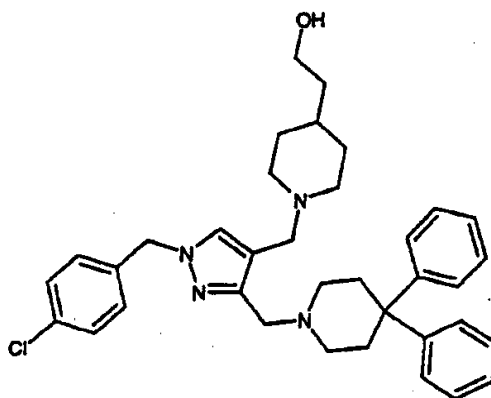


MS: APCI(+ve)基峰 562.

15

实施例 35

2-[1-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-4-哌啶基]-1-乙醇

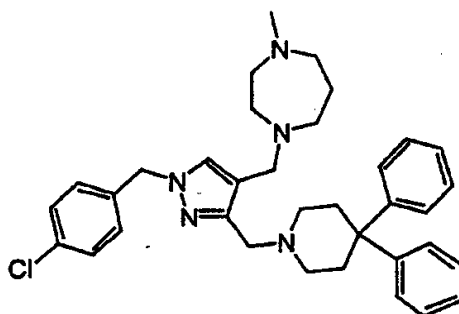


MS: APCI(+ve)基峰 583.

5

实施例 36

1-({1-(4-氯苄基)-3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷



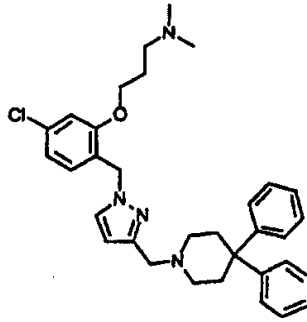
10 MS: APCI(+ve)基峰 568.

按照实施例 13 的通法制备实施例 37-47 的化合物。

实施例 37

3-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]-N,N-二甲基-1-丙胺

15

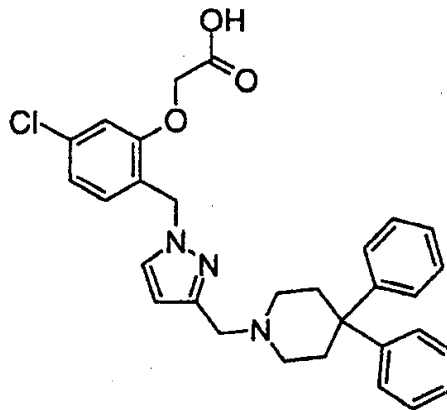


MS: APCI(+ve)基峰 543.

5

实施例 38

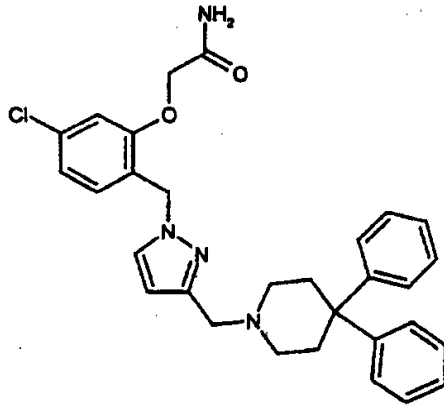
2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酸



10 MS: APCI(+ve)基峰 516.

实施例 39

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酰胺

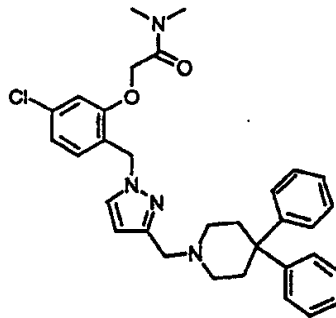


MS: APCI(+ve)基峰 515.

5

实施例 40

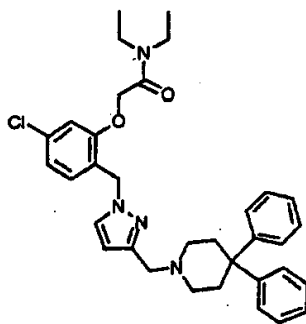
2-[5-氯-2-((3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基)甲基)苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 543.

实施例 41

2-[5-氯-2-((3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基)甲基)苯氧基]-N,N-二乙基乙酰胺

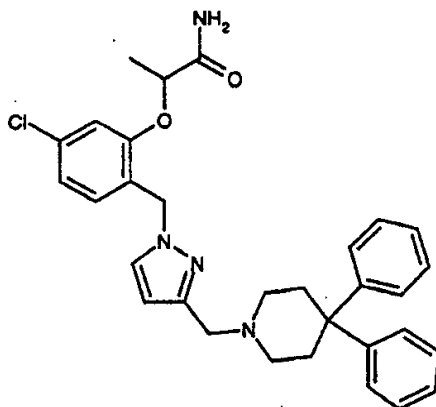


MS: APCI(+ve)基峰 571.

5

实施例 42

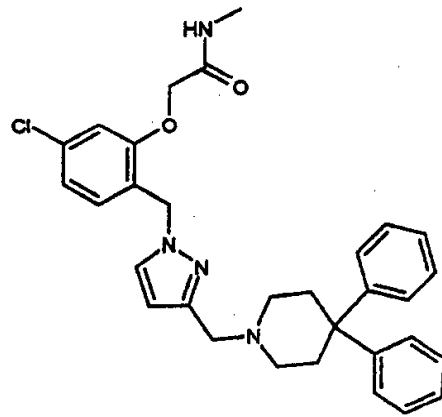
2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]丙酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 529.

实施例 43

2-[5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯氧基]-N-甲基乙酰胺

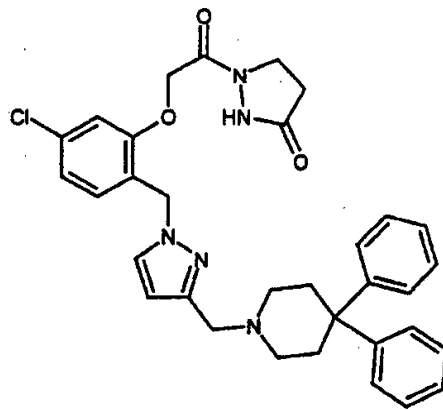


MS: APCI(+ve)基峰 529.

5

实施例 44

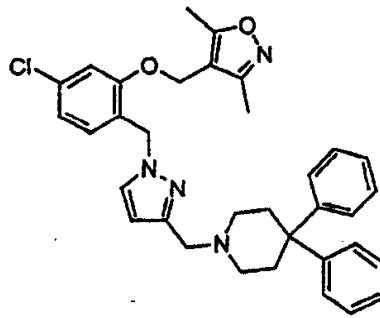
1-[2-[5-氯-2-({3-[4,4-二苯基-1-哌啶基]甲基}-1H-吡唑-1-基)甲基]苯氧基]乙酰基}-3-吡唑烷酮



10 MS: APCI(+ve)基峰 584.

实施例 45

1-[(1-[4-氯-2-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基]苄基]-1H-吡唑-3-基)甲基]-4,4-二苯基哌啶

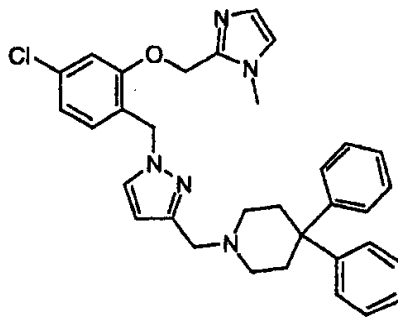


MS: APCI(+ve)基峰 567.

5

实施例 46

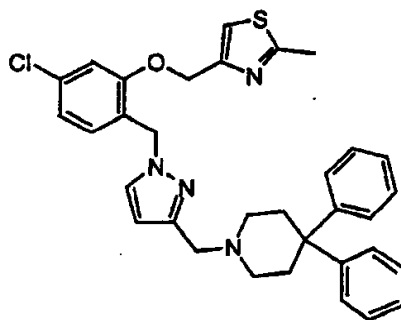
5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯基(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基醚



10 MS: APCI(+ve)基峰 552.

实施例 47

5-氯-2-({3-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯基(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基醚



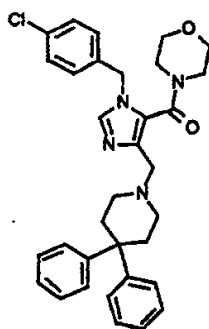
MS: APCI(+ve)基峰 569.

5 按照实施例 20 的通法, 应用合适的胺, 制备实施例 48-94 的化合物。

实施例 48

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(4-吗啉基)甲酮

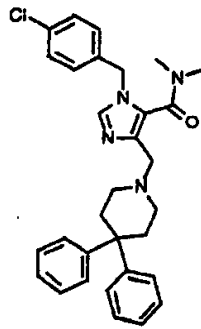
10



MS: APCI(+ve)基峰 555.

实施例 49

15 1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N,N-二甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺

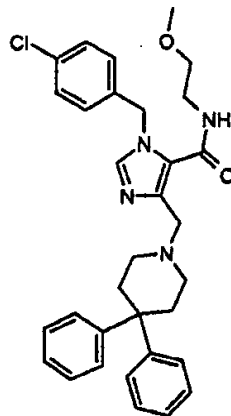


MS: APCI(+ve)基峰 513.

5

实施例 50

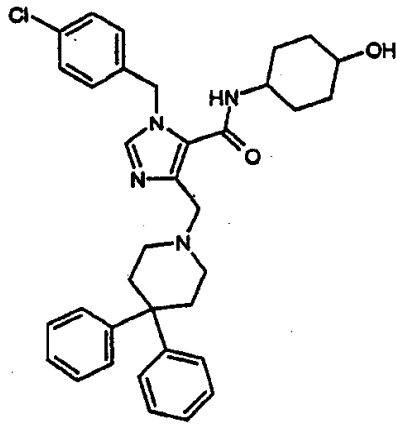
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 552.

实施例 51

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(4-羟基环己基)-1H-咪唑-5-甲酰胺

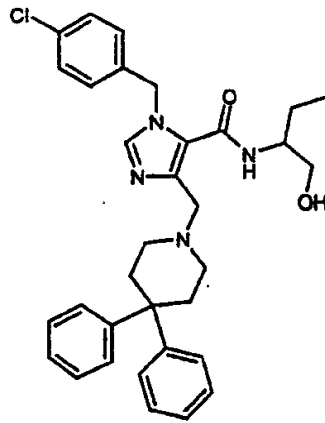


MS: APCI(+ve)基峰 543.

5

实施例 52

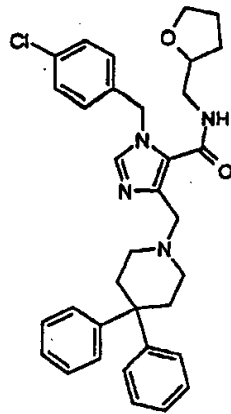
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟甲基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 557.

实施例 53

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(四氢-2-咪喃基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺

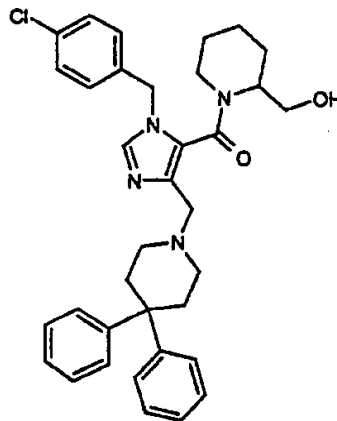


MS: APCI(+ve)基峰 569.

5

实施例 54

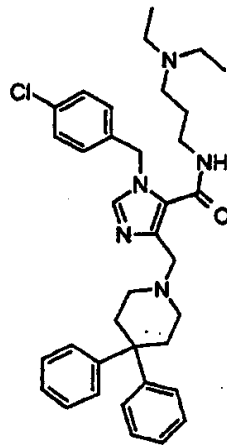
{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[2-(羟甲基)-1-哌啶基]甲酮



10 MS: APCI(+ve)基峰 583.

实施例 55

1-(4-氯苄基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

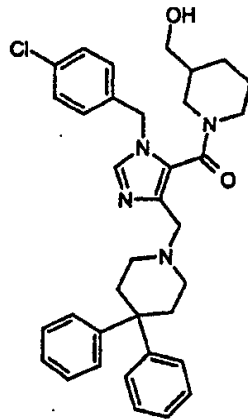


MS: APCI(+ve)基峰 598.

5

实施例 56

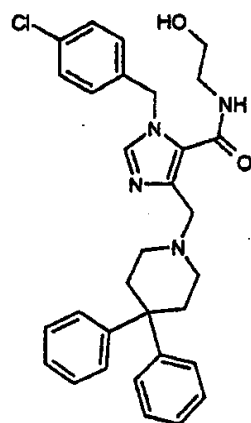
{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[3-(羟甲基)-1-哌啶基]甲酮



10 MS: APCI(+ve)基峰 583.

实施例 57

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺

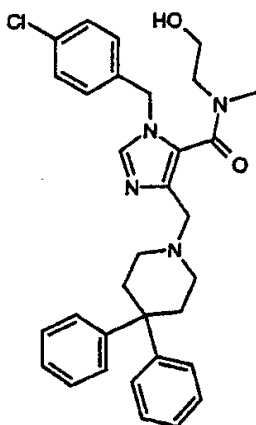


MS: APCI(+ve)基峰 529.

5

实施例 58

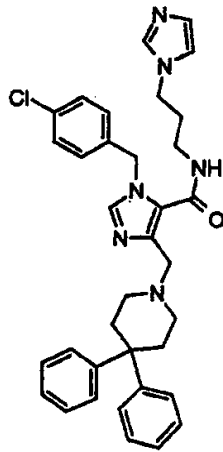
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 543.

实施例 59

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

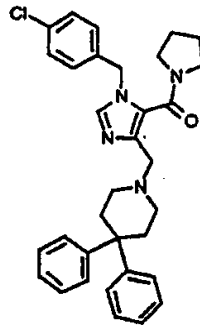


MS: APCI(+ve)基峰 593.

5

实施例 60

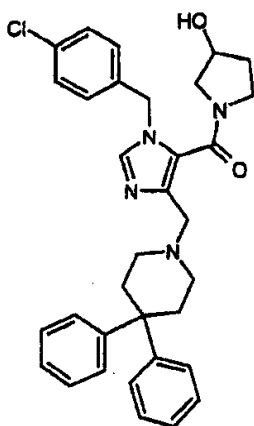
{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(1-吡咯烷基)甲酮



10 MS: APCI(+ve)基峰 539.

实施例 61

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(3-羟基-1-吡咯烷基)甲酮

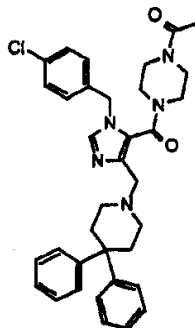


MS: APCI(+ve)基峰 555.

5

实施例 62

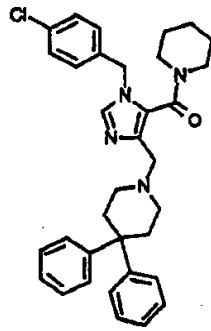
1-[4-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)-1-哌嗪基]-1-乙酮



10 MS: APCI(+ve)基峰 596.

实施例 63

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(1-哌啶基)甲酮

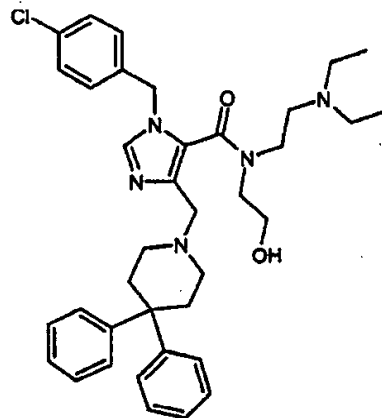


MS: APCI(+ve)基峰 553.

5

实施例 64

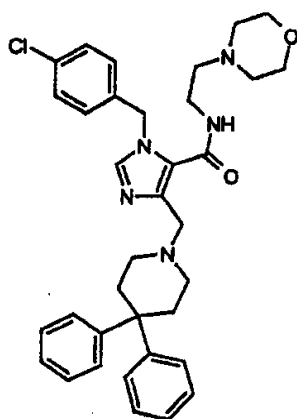
1-(4-氯苄基)-N-[2-(二乙氨基)乙基]-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 628.

实施例 65

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

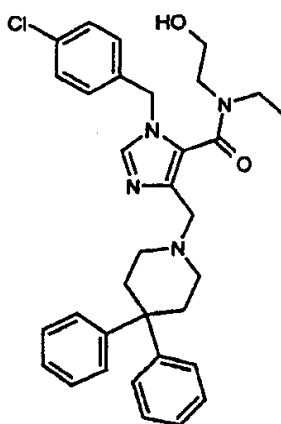


MS: APCI(+ve)基峰 598.

5

实施例 66

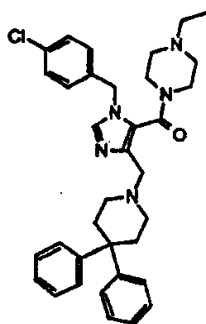
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-乙基-N-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 587.

实施例 67

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}(4-乙基-1-哌嗪基)甲酮

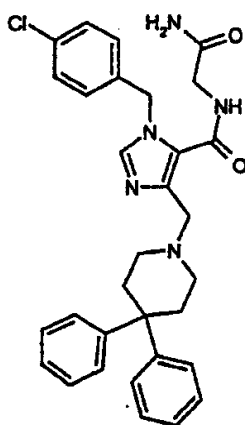


MS: APCI(+ve)基峰 582.

5

实施例 68

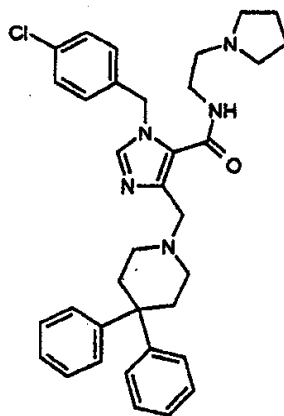
N-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 542.

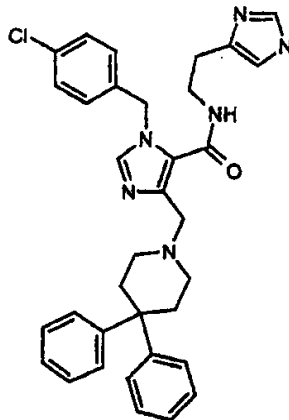
实施例 69

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



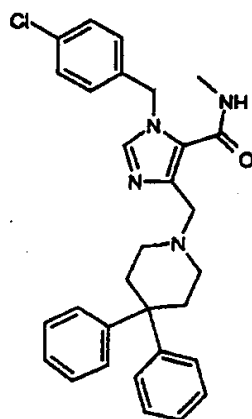
MS: APCI(+ve)基峰 582.

- 5 实施例 70
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 579.

- 实施例 71
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺

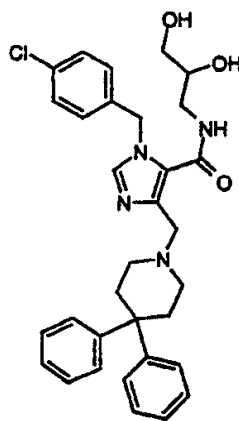


MS: APCI(+ve)基峰 499.

5

实施例 72

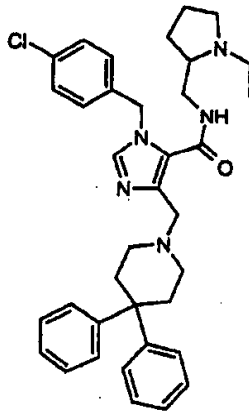
1-(4-氯苄基)-N-(2,3-二羟基丙基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 559.

实施例 73

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

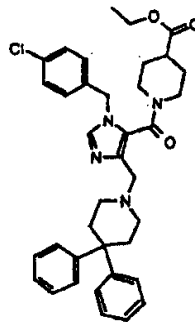


MS: APCI(+ve)基峰 596.

5

实施例 74

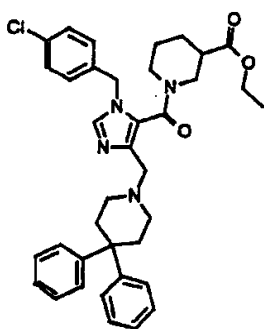
1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羰基)-4-哌啶甲酸乙酯



10 MS: APCI(+ve)基峰 625.

实施例 75

1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羰基)-3-哌啶甲酸乙酯

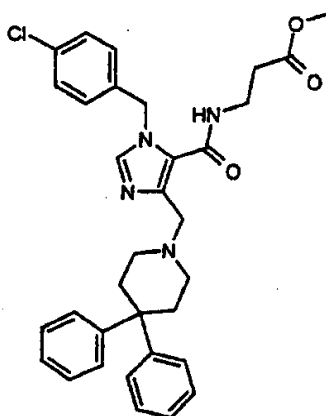


MS: APCI(+ve)基峰 625.

5

实施例 76

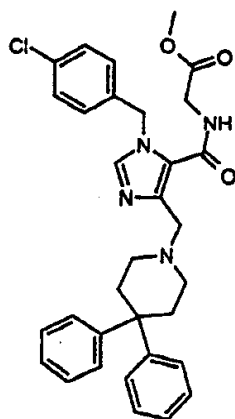
3-[(1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基)羧基]丙酸甲酯



10 MS: APCI(+ve)基峰 571.

实施例 77

2-[(1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基)羧基]乙酸甲酯

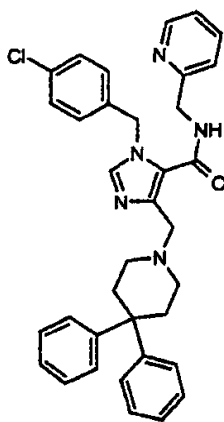


MS: APCI(+ve)基峰 557.

5

实施例 78

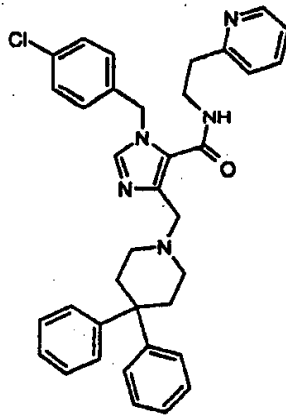
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-吡啶基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 576.

实施例 79

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

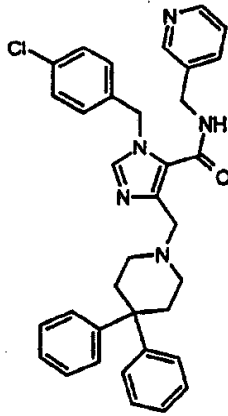


MS: APCI(+ve)基峰 590.

5

实施例 80

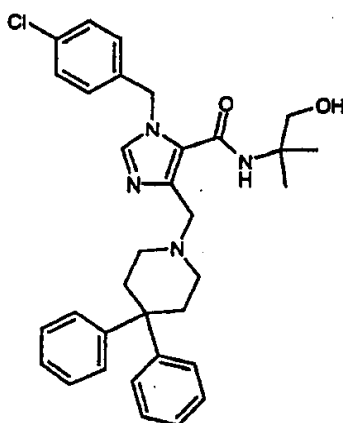
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(3-吡啶基甲基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS:APCI(+ve)基峰 576.

实施例 81

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺

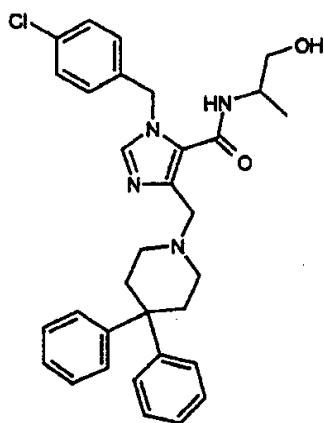


MS: APCI(+ve)基峰 557.

5

实施例 82

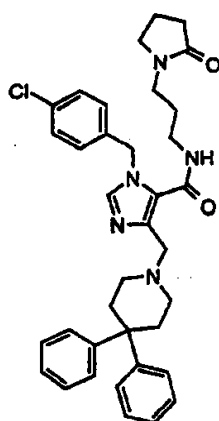
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-羟基-1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 543.

实施例 83

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[3-(2-氧代-1-吡咯烷基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

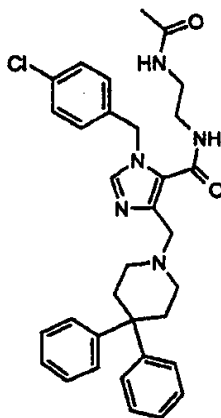


MS: APCI(+ve)基峰 610.

5

实施例 84

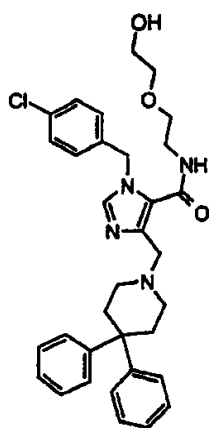
N-[2-(乙酰氨基)乙基]-1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 570.

实施例 85

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-(2-羟基乙酰基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

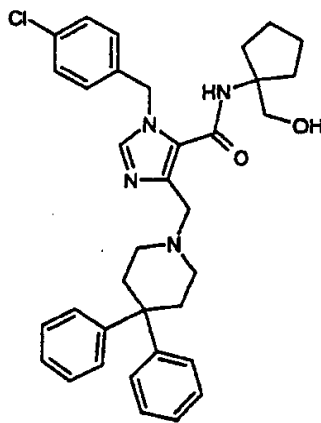


MS: APCI(+ve)基峰 573.

5

实施例 86

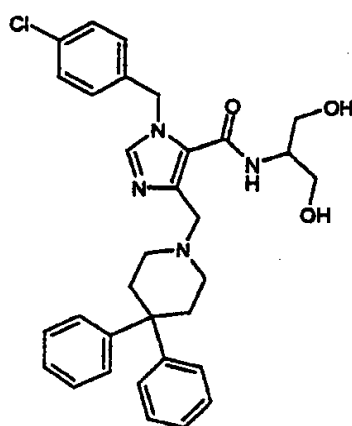
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟基甲基)环戊基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 583.

实施例 87

1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺

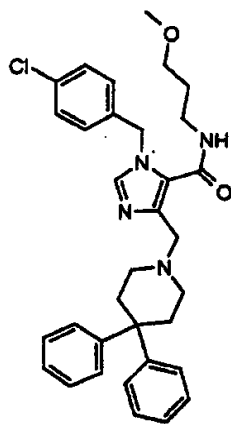


MS: APCI(+ve)基峰 559.

5

实施例 88

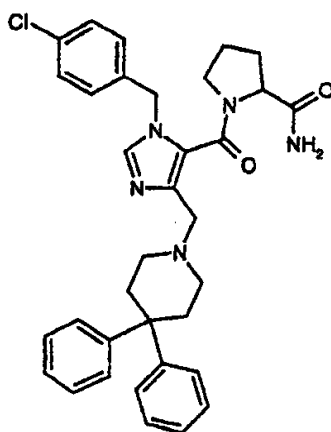
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(3-甲氧基丙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 557.

实施例 89

1-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羰基)-2-吡咯烷甲酰胺

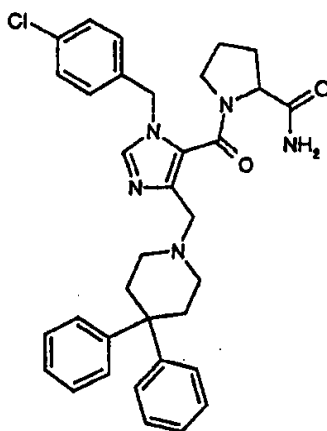


MS: APCI(+ve)基峰 582.

5

实施例 90

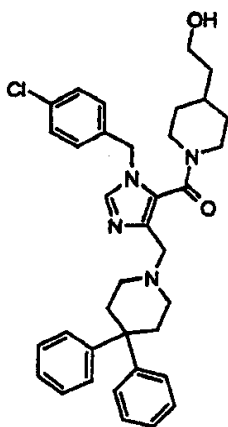
1-((1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基)-羰基)-2-吡咯烷甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 582.

实施例 91

{1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}[4-(2-羟乙基)-1-哌啶基]甲酮

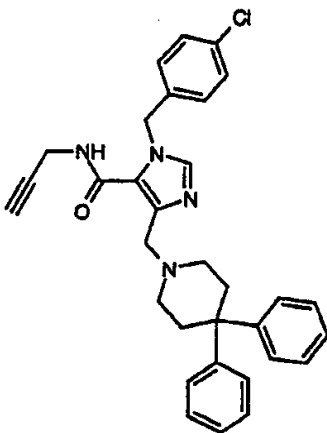


MS: APCI(+ve)基峰 597.

5

实施例 92

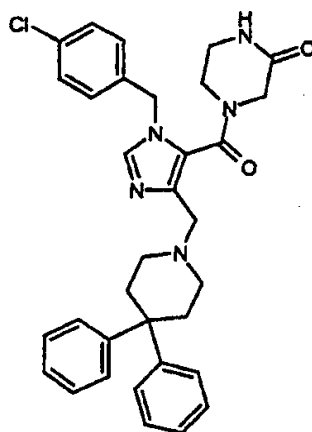
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-(2-丙炔基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 523.

实施例 93

4-({1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基}羧基)-2-哌嗪酮

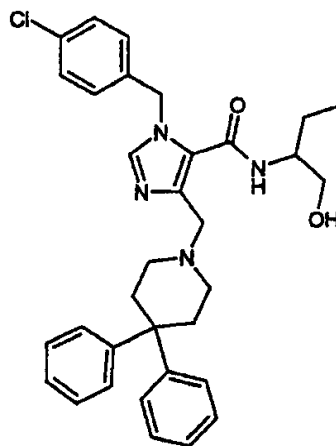


MS: APCI(+ve)基峰 513.

5

实施例 94

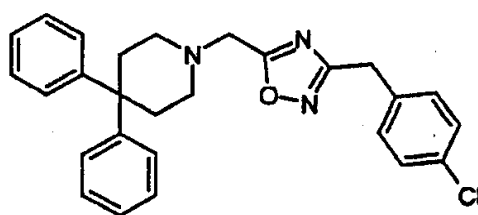
1-(4-氯苄基)-4-[(4,4-二苯基-1-哌啶基)甲基]-N-[1-(羟甲基)丙基]-1H-咪唑-5-甲酰胺



10 MS: APCI(+ve)基峰 557.

实施例 95

1-{3-(4-氯苄基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲基}-4,4-二苯基哌啶盐酸盐



(a) 3-(4-氯苄基)-[1,2,4]噁二唑-5-甲醇

5 在 0℃ 和搅拌下，把乙酰氧乙酰氯溶液 (1.75ml) 加入到 4-氯-N-羟基苯 ethanimidamide (3.0g) 和碳酸钾 (2.46g) 在丙酮 (60ml) 的悬浮液中。经 2 小时后，把溶液温热至室温，加入水和二氯甲烷，分离有机相，然后浓缩。把残余物溶解于甲苯 (100ml) 中，将溶液回流加热 20 小时，冷却后浓缩至油状物。色谱纯化 (异己烷:乙酸乙酯=6:1) 得到油状物 (2.2g)，将其溶解于甲醇 (20ml)，加入碳酸钾 (1.15g)。
 10 室温下搅拌化合物 16 小时，加入水和乙酸乙酯。分离有机相，除去溶剂得到油状物 (1.6g)。

MS: APCI (+ve) 225/227 (M+H);

¹H NMR δ (CDCl³) 7.3-7.2 (m, 4H)、4.8 (s, 2H)、4.04 (s, 2H)、2.9 (s, 1H)。

15

(b) 1-{3-(4-氯苄基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲基}-4,4-二苯基哌啶盐酸盐

按照实施例 17(b) 的方法，应用实施例 95(a) 产物 (0.5g) 得到油状粗产物。用色谱纯化 (异己烷:乙酸乙酯=3:1) 得到泡沫状物质，用
 20 1.0M 氯化氢乙醚溶液处理得到固体标题化合物 (0.15g)，熔点: 161-162℃。

MS: ESI (+ve) 448.18 (M+H);

¹H NMR δ (d₆-DMSO) 7.6-7.2 (m, 15H)、4.76 (s, 2H)、4.13 (s, 2H)、3.05 (sb, 4H)、2.5 (sb, 4H)。

25

药理学分析

钙流出 [Ca²⁺]_i 分析

a) 人嗜酸性细胞

根据现有技术 (Hansel 等., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105-110) 从 EDTA 抗凝外周细胞分离出人嗜酸性细胞。将细胞重新悬浮 ($5 \times 10^6 \text{ml}^{-1}$), 在室温下, 以 1 小时的时间加入 $5 \mu\text{M}$ FLUO-3/AM + Pluronic F127 $2.2 \mu\text{l/ml}$ (分子探针) 的低钾溶液 (LKS; NaCl 118mM, 硫酸镁 0.8mM、葡萄糖 5.5mM、碳酸钠 8.5mM、氯化钾 5mM、HEPES 20mM、氯化钙 1.8mM、BSA 0.1%, pH7.4)。加载后, 将细胞在 200g 处离心 5 分钟, 将其以 $2.5 \times 10^6 \text{ml}^{-1}$ 的浓度重新悬浮于 LKS 中。然后以 100ml/孔的量将细胞转移至 96 孔 FLIPr 培养皿 (聚-D-赖氨酸培养皿, 来自 Becton Dickinson, 用 $5 \mu\text{M}$ 纤连蛋白预先培养 2 小时)。将该培养皿在 200g 处离心 5 分钟, 用 LKS 洗涤细胞两次 (200 μl ; 室温)。

在二甲亚砜中预先溶解实施例中的化合物, 使其浓度最终为 0.1% (v/v) 的二甲基亚砜。加入 A_{50} 浓度的 eotaxin 开始分析, 应用 FLIPR (荧光成像板读数计, Molecular Devices, Sunnyvale, 美国) 监测 fluo-3 荧光 ($I_{\text{Ex}}=490\text{nm}$ 和 $I_{\text{Em}}=520\text{nm}$) 的瞬间增加。

b) 人单核细胞

根据现有技术 (Cunoosamy & Holbrook, J. Leukocyte Biology, 1998, S2, 13) 从 EDTA 抗凝外周血液中分离人单核细胞。将细胞重新悬浮 ($5 \times 10^6 \text{ml}^{-1}$) 于 LKS, 在室温下, 以 1 小时的时间加入 $5 \mu\text{M}$ FLUO-3/AM + Pluronic F127 $2.2 \mu\text{l/ml}$ (分子探针)。加载后, 将细胞在 200g 处离心 5 分钟, 将其以 $0.5 \times 10^6 \text{ml}^{-1}$ 的浓度重新悬浮于 LKS 中。然后将细胞转移至 96 孔 FLIPr 培养皿 (Costar)。以 $0.5 \times 10^6 \text{ml}^{-1}$ 的浓度把 100 μl 细胞加入到各个孔中。将该培养皿离心 (200g; 5 分钟; 室温) 使细胞粘附。离心后用 LKS 洗涤细胞 2 次 (200 μl ; 室温)。

在二甲亚砜中预先溶解实施例中的化合物, 使其浓度最终为 0.1% (v/v) 的二甲基亚砜。加入 A_{50} 浓度的 MIP-1 α 开始分析, 应用 FLIPR (荧光成像板读数计, Molecular Devices, Sunnyvale, 美国) 监测 fluo-3 荧光 ($I_{\text{Ex}}=490\text{nm}$ 和 $I_{\text{Em}}=520\text{nm}$) 的瞬间增加。

实施例中的化合物被发现为在人嗜酸性细胞中介导 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的 eotaxin 拮抗剂和/或在人单核细胞中介导 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的 MIP-1 α 拮抗剂。

人嗜酸性细胞趋药性

根据现有技术 (Hansel 等., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105-110) 从 EDTA 抗凝外周血液中分离人嗜酸性细胞。在室温下, 将其以 $10 \times 10^6 \text{ml}^{-1}$ 的浓度重新悬浮于含有 200IU/ml 青霉素、200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 硫酸链霉素并补充有 10% HIFCS 的 RPMI 中。

在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下用载体或化合物 ($100 \times$ 所需要在 10% 二甲基亚砷中的最终浓度) 预先培养嗜酸性细胞 (700 μl) 15 分钟。把 28 μl 含实施例化合物或溶剂浓度的 eotaxin 浓度 (0.1-100nM) 加入到趋药性培养皿的较低孔中。然后将过滤器置于孔上, 把 25 μl 嗜酸性细胞悬浮液加入到过滤器顶部。在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下在湿润培养器中用 95% 空气/5% CO_2 气体培养该培养皿至趋药性。

把含有未移动细胞的基质小心地从过滤器上方吸出, 然后弃去。用含有 5mM EDTA 的磷酸缓冲液 (PBS) 洗涤过滤器 1 次以除去所有粘附的细胞。把通过过滤器移动的细胞经离心 ($300 \times g$ 室温下离心 5 分钟) 沉淀, 移开过滤器, 将上清液转移至 96-孔培养皿 (Costar) 的各个孔中。加入 28 μl 含 0.5% Triton $\times 100$ 的 PBS 溶解沉淀的细胞, 然后进行两次冷冻/解冻步骤。然后把细胞溶解物加入到上清液中。按照 Strath 等., J. Immunol. Methods, 1985, 83, 209 中记载的方法, 通过测定上清液中嗜酸性细胞过氧化物酶活性定量分析嗜酸性细胞转移的数目。

发现某些实施例化合物为介导人嗜酸性细胞趋药性的 eotaxin 的拮抗剂。