

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480020467.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 29 日

[11] 公开号 CN 1871012A

[22] 申请日 2004.7.9

[21] 申请号 200480020467.7

[30] 优先权

[32] 2003.7.15 [33] US [31] 60/487,317

[86] 国际申请 PCT/US2004/021996 2004.7.9

[87] 国际公布 WO2005/010154 英 2005.2.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.16

[71] 申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 葛 敏 S·D·戈布尔

A·帕斯特纳克 杨立虎

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 王景朝

权利要求书 12 页 说明书 41 页

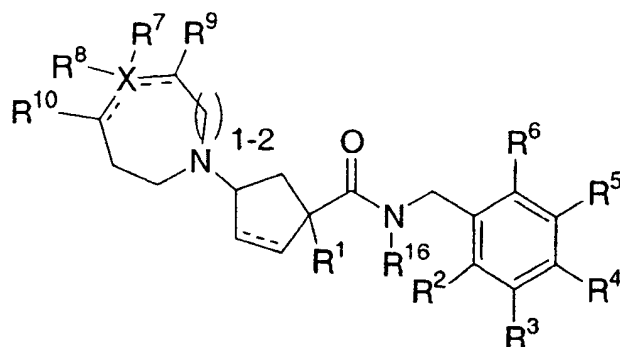
[54] 发明名称

趋化因子受体活性的 7 和 8 元杂环环苯基苄基
酰胺调节剂

[57] 摘要

本发明涉及该式化合物：其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{16} 如本文定义，其适用作趋化因子受体活性调节剂。特别地，这些化合物适用作趋化因子受体 CCR-2 受体调节剂。

1、式 I 化合物



I

其中

X 是 O、N、S、SO₂ 或 C；

R¹ 选自：

氢、-C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-S-C₁₋₆ 烷基、-(C₀₋₆ 烷基)-(C₃₋₇ 环烷基)-(C₀₋₆ 烷基)、羟基、杂环基、-CN、-NR¹²R¹²、-NR¹²COR¹³、-NR¹²SO₂R¹⁴、-NR¹²SO₂NR¹²R¹²、-COR¹¹、-CONR¹²R¹²，以及苯基，其中：

所述烷基和环烷基未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-O-C₁₋₃ 烷基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、-COR¹¹、-SO₂R¹⁴、-NHCOCH₃、-NHCO₂CH₃、杂环基、=O 和 -CN，

所述苯基和杂环基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基和三氟甲基；

R¹¹ 选自：羟基、氢、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基、C₃₋₆ 环烷基，其中烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆ 烷基以及三氟甲基，

R¹² 独立选自：氢、C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基、C₃₋₆ 环烷基，其中烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆ 烷基以及三氟甲基，

R^{13} 选自：氢、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、苄基、苯基、 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基以及三氟甲基，以及

R^{14} 选自：羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、苄基、苯基、 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或可被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基以及三氟甲基；

R^2 选自：

- (a) 氢，
- (b) C_{1-3} 烷基，未取代或被 1-3 个氟取代，
- (c) $-O-C_{1-3}$ 烷基，未取代或被 1-3 个氟取代，
- (d) 羟基，
- (e) 氯，
- (f) 氟，
- (g) 溴，以及
- (h) 苯基；

R^3 选自：

- (a) 氢，
- (b) 羟基，
- (c) 卤素，
- (d) C_{1-3} 烷基，未取代或被 1-6 个独立选自下列的取代基取代：氟、羟基和 $-COR^{11}$ ，
- (e) $NR^{12}R^{12}$ ，
- (f) $-COR^{11}$ ，
- (g) $-CONR^{12}R^{12}$ ，
- (h) $NR^{12}CONR^{13}$ ，
- (i) $-OCONR^{12}R^{12}$ ，
- (j) $-NR^{12}CONR^{12}R^{12}$ ，
- (k) 杂环，
- (l) $-CN$ ，
- (m) $-NR^{12}-SO_2-NR^{12}R^{12}$ ，

(n) $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$, 以及

(o) 硝基;

R^4 选自:

(a) 氢,

(b) C_{1-3} 烷基, 未取代或被 1-3 个氟取代,

(c) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基, 未取代或被 1-3 个氟取代,

(d) 羟基,

(e) 氟,

(f) 氯,

(g) 溴, 以及

(h) 苯基;

R^5 选自:

(a) C_{1-6} 烷基, 未取代或被 1-6 个氟、羟基或两者取代,

(b) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,

(c) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,

(d) $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,

(e) 吡啶基, 未取代或被一个或多个选自下面的基团取代: 卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、以及 COR^{11} ,

(f) 氟,

(g) 氯,

(h) 溴,

(i) $-\text{C}_{4-6}$ 环烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,

(j) $-\text{O}-\text{C}_{4-6}$ 环烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,

(k) 苯基, 未取代或被一个或多个选自下面的基团取代: 卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、以及 COR^{11} ,

(l) $-\text{O}-$ 苯基, 未取代或被一个或多个选自下面的基团取代: 卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、以及 COR^{11} ,

(m) 杂环基,

(n) $-\text{CN}$, 以及

(o) $-\text{COR}^{11}$;

R^6 选自:

(a) 氢,

- (b) C_{1-3} 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (c) $-O-C_{1-3}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (d) 氯,
- (e) 氟,
- (f) 溴, 以及

(g) 苯基;

R^7 选自:

- (a) 氢,
- (b) $(C_{0-6}$ 烷基)-苯基,
- (c) $(C_{0-6}$ 烷基)-杂环;
- (d) $(C_{0-6}$ 烷基)- C_{3-7} 环烷基;
- (e) $(C_{0-6}$ 烷基)- COR^{11} ;
- (f) $(C_{0-6}$ 烷基)-(亚烷基)- COR^{11} ;
- (g) $(C_{0-6}$ 烷基)- SO_3H ,
- (h) $(C_{0-6}$ 烷基)- $W-C_{0-4}$ 烷基, 其中 W 选自: 单键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CONR^{12}-$ 以及 $-NR^{12}-$,
- (i) $(C_{0-6}$ 烷基)- $CONR^{12}$ -苯基,
- (j) $(C_{0-6}$ 烷基)- $CONR^{15}-V-NR^{11}-$, 其中 V 选自 C_{1-6} 烷基或苯基, 以及
- (k) 当 X 是 O、S 或 SO_2 时, 不存在;

其中 R^{15} 是氢或 C_{1-4} 烷基, 或其中 R^{15} 通过 1-5 个碳链与 V 的一个碳相连形成环,

C_{0-6} 烷基未取代或被 1-5 个取代基取代, 其中取代基独立选自:

- (a) 卤素,
- (b) 羟基,
- (c) $-C_{0-6}$ 烷基
- (d) $-O-C_{1-3}$ 烷基,
- (e) 三氟甲基, 以及
- (f) $-C_{0-2}$ 烷基-苯基,

苯基、杂环、环烷基以及 C_{0-4} 烷基未取代或被 1-5 个独立选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,

- (b) 三氟甲基,
- (c) 羟基,
- (d) C_{1-3} 烷基,
- (e) $-O-C_{1-3}$ 烷基,
- (f) $-C_{0-3}$ 烷基- $CONR^{11}$,
- (g) $-CN$,
- (h) $-NR^{12}R^{12}$,
- (i) $-CONR^{12}R^{12}$, 以及
- (j) $-C_{0-3}$ -杂环,

其中, 苯基和杂环可以与另一杂环稠合, 其自身可未取代或被 1-2 个独立选自羟基、卤素- COR^{11} 和 $-C_{1-3}$ 烷基的取代基取代, 以及其中亚烃基未取代或被 1-3 个独立选自下列的基团取代:

- (a) 卤素,
- (b) 三氟甲基,
- (c) C_{1-3} 烷基,
- (d) 苯基, 以及
- (e) 杂环;

其 R^8 选自:

- (a) 氢,
- (b) 当 X 是 O、S、 SO_2 或 N 时或者当有一双键连接 R^7 和 R^{10} 所连接的碳时, 不存在,
- (c) 羟基,
- (d) C_{1-6} 烷基,
- (e) C_{1-6} 烷基-羟基,
- (f) $-O-C_{1-3}$ 烷基,
- (g) $-COR^{11}$,
- (h) $-CONR^{12}R^{12}$, 以及
- (i) $-CN$;

或者其中 R^7 和 R^8 可以连接在一起形成环, 选自:

- (a) 1H-茚,
- (b) 2,3-二氢-1H-茚,
- (c) 2,3-二氢-苯并呋喃,

- (d) 1,3-二氢-异苯并呋喃,
- (e) 2,3-二氢-苯并硫代呋喃,
- (f) 1,3-二氢-异苯并硫代呋喃,
- (g) 6H-环戊[d]异噻唑-3-醇,
- (h) 环戊烷, 以及
- (i) 环己烷,

其中所形成的环可未取代或被 1-5 个独立选自如下的取代基所取代:

- (a) 卤素,
- (b) 三氟甲基,
- (c) 羟基,
- (d) C₁₋₃ 烷基,
- (e) -O-C₁₋₃ 烷基,
- (f) -C₀₋₃-COR¹¹,
- (g) -CN,
- (h) -NR¹²R¹²,
- (i) -CONR¹²R¹², 以及
- (j) -C₀₋₃-杂环;

或者其中 R⁷ 和 R⁹ 或 R⁸ 和 R¹⁰ 可连接在一起形成环, 其为苯基或杂环, 其中该环未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基所取代:

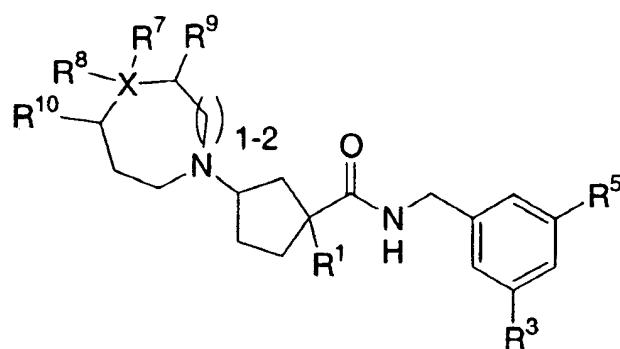
- (a) 卤素,
- (b) 三氟甲基,
- (c) 羟基,
- (d) C₁₋₃ 烷基,
- (e) -O-C₁₋₃ 烷基,
- (f) -COR¹¹,
- (g) -CN,
- (h) -NR¹²R¹², 以及
- (i) -CONR¹²R¹²;

R⁹ 和 R¹⁰ 独立选自:

- (a) 氢,
- (b) 羟基,
- (c) C₁₋₆ 烷基,

- (d) C_{1-6} 烷基- COR^{11} ,
 (e) C_{1-6} 烷基-羟基,
 (f) $-O-C_{1-3}$ 烷基,
 (g) 当 R^9 或 R^{10} 通过双键与环相连时, $=O$,
 (h) 卤素;
 R^{16} 选自:
 (a) 氢,
 (b) 苯基,
 (c) C_{1-6} 烷基, 其未取代或被 1-6 个如下取代基取代: $-COR^{11}$ 、羟基、氟、氯、 $-O-C_{1-3}$ 烷基;
 虚线代表单键或双键;
 及其药学上可接受的盐或各非对映体。

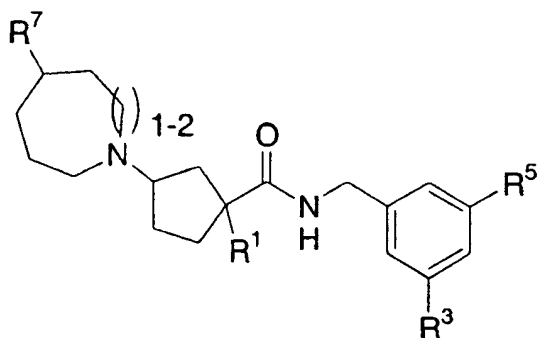
2、式 Ia 的权利要求 1 化合物:



Ia

及其药学上可接受的盐或各非对映体。

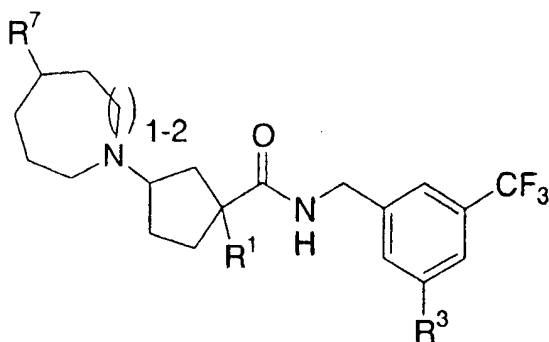
3、式 Ib 的权利要求 1 化合物:



Ib

及其药学上可接受的盐或各非对映体。

4、式 Ic 的权利要求 1 化合物：



Ic

及其药学上可接受的盐或各非对映体。

5、权利要求 1 的化合物，其中 X 是 N、O 或 C。

6、权利要求 1 的化合物，其中 R^1 选自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、杂环以及 $(C_{0-6}$ 烷基)-(C_{3-7} 环烷基)-(C_{0-6} 烷基)，

其中，烷基、杂环以及环烷基未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素，
- (b) 羟基，
- (c) $-O-C_{1-3}$ 烷基，
- (d) 三氟甲基，
- (f) C_{1-3} 烷基，
- (g) $-COR^{11}$ ，
- (h) $-CN$ ，
- (i) $-NR^{12}R^{12}$ ，以及
- (j) $-NCOR^{13}$ 。

7、权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是 $-C_{1-6}$ 烷基，其未取代或被 1-6 个独立选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素，
- (b) 羟基，
- (c) $-O-C_{1-3}$ 烷基，
- (d) 三氟甲基，以及

(e) $-\text{COR}^{11}$;

C_{0-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-, 其未取代或被 1-6 个独立选自下列的取代基取代:

(a) 卤素,

(b) 三氟甲基, 以及

(c) $-\text{COR}^{11}$; 以及

$-(\text{C}_{3-5} \text{环烷基})-(\text{C}_{0-6} \text{烷基})$, 其未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基取代:

(a) 卤素,

(b) 羟基,

(c) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基,

(d) 三氟甲基, 以及

(e) $-\text{COR}^{11}$;

未取代或被 $-\text{NCOR}^{13}$ 或 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 取代的杂环。

8、权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自:

(a) C_{1-6} 烷基,

(b) 羟基取代的 C_{1-6} 烷基,

(c) 1-6 个氟取代的 C_{1-6} 烷基,

(d) 未取代或被 NHCOR^{13} 取代的噻唑。

9、权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自:

(a) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

(b) $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$,

(c) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$,

(d) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 以及

(e) 噻唑, 在该噻唑环的 4 位键连于母核, 未取代或在该噻唑环的 2 位被 $-\text{NHCOCH}_3$ 取代。

10、权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是氢。

11、权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 选自:

(a) 氢

(b) 卤素

(c) 羟基

(d) C_{1-3} 烷基, 其中烷基未取代或被 1-6 个独立选自氟和羟基的取

代基取代，

- (e) $-\text{COR}^{11}$,
- (f) $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$,
- (g) 杂环,
- (h) $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$,
- (i) $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$,
- (j) $-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$,
- (k) 硝基, 以及
- (l) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$.

12、权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 选自:

- (a) 氢,
- (b) 氟, 以及
- (c) 三氟甲基。

13、权利要求 1 的化合物, R^3 选自氟和三氟甲基。

14、权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是氢。

15、权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 选自:

- (a) 被 1-6 个氟取代的 C_{1-6} 烷基,
- (b) 被 1-6 个氟取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (c) 氯,
- (d) 溴, 以及
- (e) 苯基。

16、权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 选自:

- (a) 三氟甲基,
- (b) 三氟甲氧基,
- (c) 氯,
- (d) 溴, 以及
- (e) 苯基。

17、权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 是三氟甲基。

18、权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 是氢。

19、权利要求 1 的化合物, 其中 R^7 选自苯基、杂环、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基、 COR^{11} 以及 $-\text{CONH}-\text{V}-\text{COR}^{11}$, 其中 V 选自 C_{1-6} 烷基或苯基, 以及

其中苯基、杂环、C₃₋₇环烷基和 C₁₋₆烷基未取代或被 1-5 个独立选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素，
- (b) 三氟甲基，
- (c) 羟基，
- (d) C₁₋₃烷基，
- (e) -O-C₁₋₃烷基，
- (f) -COR¹¹，
- (g) -CN，
- (h) -杂环，以及
- (i) -NR¹²R¹²。

20、权利要求 1 的化合物，其中 R⁷选自苯基、杂环、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷基、COR¹¹以及-CONH-V-COR¹¹，

其中 V 选自 C₁₋₆烷基或苯基，以及

其中苯基、杂环、C₃₋₇环烷基和 C₁₋₆烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素，
- (b) 羟基，
- (c) C₁₋₃烷基，
- (d) -O-C₁₋₃烷基，
- (e) -COR¹¹，以及
- (f) 杂环。

21、权利要求 1 的化合物，其中 R⁷选自

- (a) 氢，
- (b) -COR¹¹，
- (c) -CONHCH₃，
- (d) 苯基，
- (e) 杂环。

22、权利要求 1 的化合物，其中当 X 是 C 时，R⁸选自：

- (a) 氢，
- (b) 羟基，
- (c) -CN，以及

(d) -F。

23、权利要求 1 的化合物，其中 R^8 是氢。

24、权利要求 1 的化合物，其中 R^7 和 R^8 可连接在一起形成选自 1H-茛和 2,3-二氢-1H-茛的环，

其中所形成的环可未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：

(a) 卤素，

(b) 羟基，

(c) C_{1-3} 烷基，

(d) $-O-C_{1-3}$ 烷基，

(e) $-COR^{11}$ ，以及

(f) 杂环。

25、权利要求 1 的化合物，其中 R^9 和 R^{10} 独立选自：

(a) 氢，

(b) 羟基，

(c) $-CH_3$ ，

(d) $-O-CH_3$ ，以及

(e) $=O$ ，这里 R^9 和/或 R^{10} 通过双键与环相连。

26、权利要求 1 的化合物，其中 R^9 和 R^{10} 是氢。

27、权利要求 1 的化合物，其中 R^{16} 是氢。

28、一种药物组合物，其包含惰性载体和权利要求 1 的化合物。

29、一种调节哺乳动物体内趋化因子受体活性的方法，其包括给予有效量的权利要求 1 的化合物。

30、一种治疗、缓解、控制炎性和免疫调节性紊乱或疾病或者降低其危险的方法，包括给予患者有效量的权利要求 1 的化合物。

31、一种治疗、缓解、控制风湿性关节炎或者降低其危险的方法，包括给予患者有效量的权利要求 1 的化合物。

趋化因子受体活性的 7 和 8 元杂环环苯基苄基酰胺调节剂

发明背景

趋化因子是具有强力趋化活性的小的(70-120 个氨基酸)前炎性细胞因子的家族。趋化因子为由吸引至炎症部位的各种细胞例如单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞释放的趋化性细胞因子(综述于 Schall, Cytokine. 3,165-183 (1991) and Murphy, Rev. Immun., 12,593-633 (1994)中)。这些分子最初通过四种保守的半胱氨酸定义并基于第一个半胱氨酸对的排布分为两个亚家族。在 CXC-趋化因子家族中, 它包括 IL-8、GRO α 、NAP-2 和 IP-10, 这两个半胱氨酸被单一氨基酸分开, 而在 CC-趋化因子家族中, 它包括 RANTES、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MIP-1 α 、MIP-1 β 和嗜酸细胞活化趋化因子, 这两个残基是相邻的。

α -趋化因子, 比如白介素-8(IL-8), 嗜中性白细胞活化蛋白-2(NAP-2)和黑素瘤生长刺激活性蛋白(MGSA)主要是向嗜中性白细胞趋化的, 其中 β -趋化因子比如 RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、MCP-2、MCP-3 和嗜酸细胞活化趋化因子是向巨噬细胞趋化的。

趋化因子由各种类型的细胞分泌并结合于存在于白细胞和其它细胞上的特异性 G 蛋白偶联受体(GPCRs) (综述于 Horuk, Trends Pharm.Sci., 15,159-165 (1994)中)。这些趋化因子受体形成了亚家族, 目前其由十五个已被表征的成员以及一些孤儿受体组成。不像泛宿主性的化学引诱物例如 C5a、fMLP、PAF 和 LTB₄ 的受体那样, 趋化因子受体更加选择性地白细胞亚型上表达。因此, 特异性趋化因子的生成提供特殊白细胞亚型的反射增进机制。

在结合它们的同源配体上, 趋化因子受体通过有关的三聚化 G 蛋白传导胞内信号, 导致细胞内钙浓度迅速增加。至少有 7 种人趋化因子受体结合具有下面已确证类型的 β -趋化因子或者对其有反应: CCR-1(或“CKR-1”或“CC-CKR-1”)[MCP-1、MCP-2、MCP-3、RANTES]Ben-Barruch 等, J. Biol. Chem., 270, 22123-22128 (1995); Beutler 等, Cell, 72, 415-425(1993)); CCR-2A 和 CCR-2B(或“CKR-

2A"/"CKR-2A" 或 "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2A") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4]; CCR-3 (或 "CKR-3" 或 "CC-CKR-3") [Eotaxin, Eotaxin 2, RANTES, MCP-2, MCP-3] (Rollins, 等, Blood, 90,908-928 (1997)); CCR-4 (或 "CKR-4" 或 "CC-CKR-4") [MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Rollins, 等, Blood, 90,908-928 (1997)); CCR-5 (或 "CKR-5" 或 "CC-CKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, 等, Biochemistry, 35,3362-3367 (1996)); 以及 Duffy 血-群抗原 [RANTES, MCP-1] (Chaudhun, 等, J. Biol. Chem., 269,7835-7838 (1994))。β-趋化因子包括嗜酸细胞活化趋化因子、MIP(“巨噬细胞炎症蛋白”)、MCP(“单核细胞化学引诱物蛋白”)和在其它趋化因子中的(“向上调节激活, 正常 T 细胞表达和分泌的”)RANTES。

趋化因子受体例如 CCR-1、CCR-2、CCR-2A、CCR-2B、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CXCR-3、CXCR-4 已作为重要的介质参与炎症和免疫调节紊乱和疾病, 包括哮喘、鼻炎和变应性疾病, 以及自身免疫病理学例如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化。在 CCR-5 基因上的 32-碱基对剔除的同源的人似乎对类风湿性关节炎不太易感(Gomez 等, Arthritis & Rheumatism, 42, 989-992(1999))。嗜酸性粒细胞在变应性炎症中的作用的综述由 Kita, H 等, J. Exp. Med. 183, 2421-2426(1996) 提供。趋化因子在变应性炎症中的作用的一般综述由 Lustger, A.D., New England J. Med., 338(7), 426-445(1998) 提供。

趋化因子的亚型是单核细胞和巨噬细胞的有效化学诱导物。其中鉴定最充分的为 MCP-1(单核细胞化学诱导物蛋白-1), 其主要受体为 CCR2。各种物种, 包括啮齿动物和人, 在对炎症刺激的反应中, 会在多种细胞类型中产生 MCP-1, 并且刺激单核细胞和淋巴细胞亚型中的趋化性。具体地说, MCP-1 产生与炎症部位的单核细胞和巨噬细胞浸润相关。通过小鼠体内同源重组消除 MCP-1 或者 CCR2 导致对巯基乙酸注射和单核细胞增生李司忒氏菌感染的应答的单核细胞反射增进的显著减弱(La 等, J. Exp. Med. 187, 601-608(1998); Kurihara et al. J. Exp. Med., 186,1757-1762 (1997); Boring 等 J. Clin. Invest., 100,2552-2561 (1997); Kuziel 等 Proc. Natl. Acad. Sci., 94,12053-12058 (1997))。另外, 这些动物显示由注射血吸虫或者分枝杆菌抗原诱导的单核细胞浸润进入肉芽肿性病变部位的减少(Bing 等, J. Clin. Invest.,

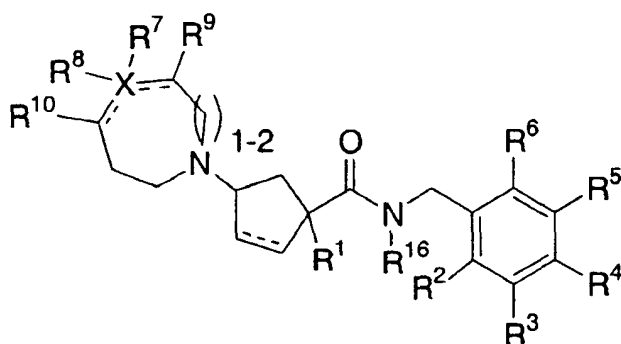
100, 2552-2561(1997); Warmington 等, Am. J. Path., 154, 1407-1416(1999)). 这些数据提示 MCP-1 诱导的 CCR2 激活在单核细胞对炎症部位的反射增进中起主要作用, 并且这种活性的拮抗作用应产生足够的免疫应答抑制以在免疫炎症性疾病和自身免疫疾病中产生治疗效果。

因此, 调节趋化因子受体例如 CCR-2 受体的药物在这样的紊乱和疾病中应是有用的。

另外, 单核细胞对血管壁上炎性病变的反射增进是致动脉粥样斑块形成的主要原因。在高胆固醇血症中血管壁损伤后, MCP-1 通过内皮细胞和血管内膜平滑肌细胞产生和分泌。作为对释放的 MCP-1 的应答, 对损伤部位反射增进的单核细胞浸润血管壁并分化为泡沫细胞。目前几个小组已证实与维持高脂肪食物喂饲的 APO-E^{-/-}、LDL-R^{-/-}或 ApoB 转基因小鼠回交的 MCP-1^{-/-}或 CCR-2^{-/-}小鼠中主动脉病变大小、巨噬细胞含量和坏死均减弱或减小(Boring 等, Nature, 394, 894-897(1998); Gosling 等, J. Clin. Invest., 103, 773-778(1999)). 因此, 通过修复单核细胞反射增进和动脉壁上的分化, CCR2 拮抗剂可以抑制动脉粥样硬化病变形成和病理学的发展。

发明概述

本发明另外涉及下式化合物,

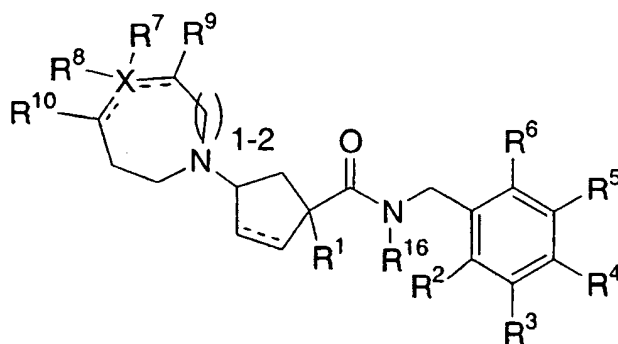


其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹⁶ 如本文定义, 它们是趋化因子受体活性的调节剂并且用于预防或者治疗某些炎症和免疫调节紊乱和疾病、变应性疾病特异反应性疾病包括过敏性鼻炎、皮炎、结膜炎和哮喘, 以及自身免疫病理学疾病例如类风湿性关

节炎和动脉粥样硬化。本发明也涉及含这些化合物的药用组合物和这些化合物及组合物在预防或者治疗其中趋化因子受体参与的此类疾病中的用途。

发明详述

本发明涉及式 I 化合物：



I

其中

X 是 O、N、S、SO₂ 或 C；

R¹ 选自：

氢、-C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-S-C₁₋₆ 烷基、-(C₀₋₆ 烷基)-(C₃₋₇ 环烷基)-(C₀₋₆ 烷基)、羟基、杂环基、-CN、-NR¹²R¹²、-NR¹²COR¹³、-NR¹²SO₂R¹⁴、-NR¹²SO₂NR¹²、-COR¹¹、-CONR¹²R¹²，以及苯基，其中：

所述烷基和环烷基未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-O-C₁₋₃ 烷基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、-COR¹¹、-SO₂R¹⁴、-NHCOCH₃、-NHSO₂CH₃、杂环基、=O 和-CN，

所述苯基和杂环基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基和三氟甲基；

R¹¹ 选自：羟基、氢、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基、C₃₋₆ 环烷基，其中烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆ 烷基以及三氟甲基，

R¹² 独立选自：氢、C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基、C₃₋₆ 环烷基，其中

烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基以及三氟甲基，

R^{13} 选自：氢、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、苄基、苯基、 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基以及三氟甲基，以及

R^{14} 选自：羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、苄基、苯基、 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、苯基、苄基和环烷基未取代或可被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基以及三氟甲基；

R^2 选自：

- (a) 氢，
- (b) C_{1-3} 烷基，未取代或被 1-3 个氟取代，
- (c) $-O-C_{1-3}$ 烷基，未取代或被 1-3 个氟取代，
- (d) 羟基，
- (e) 氯，
- (f) 氟，
- (g) 溴，以及
- (h) 苯基

R^3 选自：

- (a) 氢，
- (b) 羟基，
- (c) 卤素，
- (d) C_{1-3} 烷基，未取代或被 1-6 个独立选自下列的取代基取代：
氟、羟基和 $-COR^{11}$ ，
- (e) $NR^{12}R^{12}$ ，
- (f) $-COR^{11}$ ，
- (g) $-CONR^{12}R^{12}$ ，
- (h) $NR^{12}CONR^{13}$ ，
- (i) $-OCONR^{12}R^{12}$ ，
- (j) $-NR^{12}CONR^{12}R^{12}$ ，

- (k) 杂环,
- (l) -CN,
- (m) $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$,
- (n) $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$, 以及
- (o) 硝基;

R^4 选自:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-3} 烷基, 未取代或被 1-3 个氟取代,
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基, 未取代或被 1-3 个氟取代,
- (d) 羟基,
- (e) 氯,
- (f) 氟,
- (g) 溴, 以及
- (h) 苯基;

R^5 选自:

- (a) C_{1-6} 烷基, 未取代或被 1-6 个氟、羟基或两者取代,
- (b) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (c) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (d) $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (e) 吡啶基, 未取代或被一个或多个选自下面的基团取代: 卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、以及 COR^{11} ,
- (f) 氟,
- (g) 氯,
- (h) 溴,
- (i) $-\text{C}_{4-6}$ 环烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (j) $-\text{O}-\text{C}_{4-6}$ 环烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (k) 苯基, 未取代或被一个或多个选自下面的基团取代: 卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、以及 COR^{11} ,
- (l) $-\text{O}-$ 苯基, 未取代或被一个或多个选自下面的基团取代: 卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基、以及 COR^{11} ,
- (m) -杂环基,
- (n) -CN, 以及

(o) $-\text{COR}^{11}$;

R^6 选自:

- (a) 氢,
- (b) C_{1-3} 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基, 未取代或被 1-6 个氟取代,
- (d) 氟,
- (e) 氟,
- (f) 溴, 以及
- (g) 苯基;

R^7 选自:

- (a) 氢,
- (b) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ -苯基,
- (c) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ -杂环;
- (d) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ - C_{3-7} 环烷基;
- (e) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ - COR^{11} ;
- (f) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ -(亚烃基)- COR^{11} ;
- (g) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ - SO_3H ,
- (h) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ - $\text{W}-\text{C}_{0-4}$ 烷基, 其中 W 选自: 单键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{CONR}^{12}$ -以及 $-\text{NR}^{12}-$,
- (i) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ - CONR^{12} -苯基,
- (j) $(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$ - CONR^{15} - $\text{V}-\text{NR}^{11}$ -, 其中 V 选自 C_{1-6} 烷基或苯基, 以及
- (k) 当 X 是 O、S 或 SO_2 时, 不存在;

其中 R^{15} 是氢或 C_{1-4} 烷基, 或其中 R^{15} 通过 1-5 个碳链与 V 的一个碳相连形成环,

C_{0-6} 烷基未取代或被 1-5 个取代基取代, 其中取代基独立选自:

- (a) 卤素,
- (b) 羟基,
- (c) $-\text{C}_{0-6}$ 烷基
- (d) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基,
- (e) 三氟甲基, 以及
- (f) $-\text{C}_{0-2}$ 烷基-苯基,

苯基、杂环、环烷基以及 C_{0-4} 烷基未取代或被 1-5 个独立选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素，
- (b) 三氟甲基，
- (c) 羟基，
- (d) C_{1-3} 烷基，
- (e) $-O-C_{1-3}$ 烷基，
- (f) $-C_{0-3}$ 烷基- $CONR^{11}$ ，
- (g) $-CN$ ，
- (h) $-NR^{12}R^{12}$ ，
- (i) $-CONR^{12}R^{12}$ ，以及
- (j) $-C_{0-3}$ -杂环，

其中，苯基和杂环可以与另一杂环稠合，其自身可未取代或被 1-2 个独立选自羟基、卤素- COR^{11} 和 $-C_{1-3}$ 烷基的取代基取代，以及其中亚烃基未取代或被 1-3 个独立选自下列的基团取代：

- (a) 卤素，
- (b) 三氟甲基，
- (c) C_{1-3} 烷基，
- (d) 苯基，以及
- (e) 杂环；

R^7 选自：

- (a) 氢，
- (b) 当 X 是 O、S、 SO_2 或 N 时或者当有一双键连接 R^7 和 R^{10} 所连接的碳时，不存在，
- (c) 羟基，
- (d) C_{1-6} 烷基，
- (e) C_{1-6} 烷基-羟基，
- (f) $-O-C_{1-3}$ 烷基，
- (g) $-COR^{11}$ ，
- (h) $-CONR^{12}R^{12}$ ，以及
- (i) $-CN$ ；

或者其中 R^7 和 R^8 可以连接在一起形成环，选自：

- (a) 1H-茚,
- (b) 2,3-二氢-1H-茚,
- (c) 2,3-二氢-苯并呋喃,
- (d) 1,3-二氢-异苯并呋喃,
- (e) 2,3-二氢-苯并硫代呋喃,
- (f) 1,3-二氢-异苯并硫代呋喃,
- (g) 6H-环戊[d]异噻唑-3-醇,
- (h) 环戊烷, 以及
- (i) 环己烷,

其中所形成的环可未取代或被 1-5 个独立选自如下的取代基所取代:

- (a) 卤素,
- (b) 三氟甲基,
- (c) 羟基,
- (d) C₁₋₃ 烷基,
- (e) -O-C₁₋₃ 烷基,
- (f) -C₀₋₃-COR¹¹,
- (g) -CN,
- (h) -NR¹²R¹²,
- (i) -CONR¹²R¹², 以及
- (j) -C₀₋₃-杂环,

或者其中 R⁷ 和 R⁹ 或 R⁸ 和 R¹⁰ 连接在一起形成环, 其为苯基或杂环, 其中该环未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基所取代:

- (a) 卤素,
- (b) 三氟甲基,
- (c) 羟基,
- (d) C₁₋₃ 烷基,
- (e) -O-C₁₋₃ 烷基,
- (f) -COR¹¹,
- (g) -CN,
- (h) -NR¹²R¹², 以及
- (i) -CONR¹²R¹²;

R^9 和 R^{10} 独立选自：

- (a) 氢，
- (b) 羟基，
- (c) C_{1-6} 烷基，
- (d) C_{1-6} 烷基- COR^{11} ，
- (e) C_{1-6} 烷基-羟基，
- (f) $-O-C_{1-3}$ 烷基，
- (g) 当 R^9 或 R^{10} 通过双键与环相连时， $=O$ ，
- (h) 卤素，

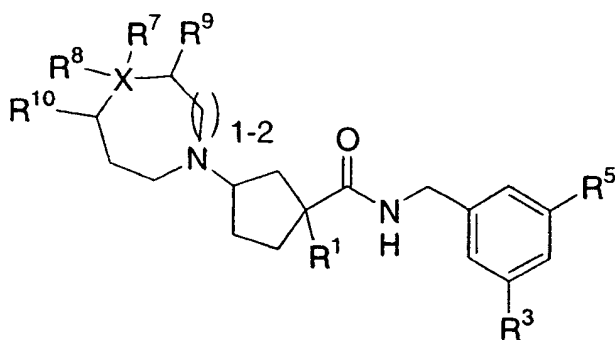
R^{16} 选自：

- (a) 氢，
- (b) 苯基，
- (c) C_{1-6} 烷基，其未取代或被 1-6 个如下取代基取代： $-COR^{11}$ 、羟基、氟、氯、 $-O-C_{1-3}$ 烷基，

虚线代表单键或双键；

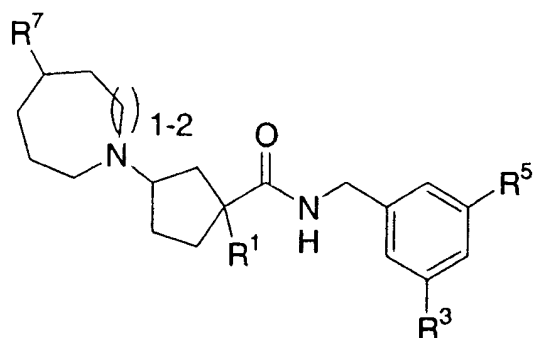
及其药学上可接受的盐或各非对映体。

本发明的其它化合物包括式 Ia 化合物：



其中， R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如本文中所定义。

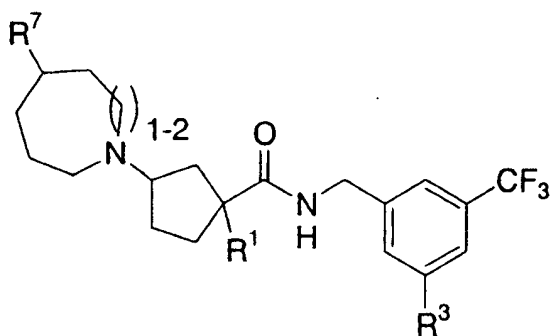
本发明的其它化合物包括式 Ib 化合物：



Ib

其中， R^1 、 R^3 、 R^5 和 R^7 如本文中所定义。

本发明的其它化合物包括 Ib 化合物：



Ic

其中， R^1 、 R^3 和 R^7 如本文中所定义。

本发明的实施方案包括其中 X 是 N、O 或 C 的那些化合物。

本发明的实施方案还包括其中 R^1 选自下面基团的化合物： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-6}$ 烷基-O- C_{1-6} 烷基、杂环以及 $(C_{0-6}$ 烷基)- $(C_{3-7}$ 环烷基)- $(C_{0-6}$ 烷基)，

其中，烷基、杂环以及环烷基未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素，
- (b) 羟基，
- (c) -O- C_{1-3} 烷基，
- (d) 三氟甲基，
- (e) C_{1-3} 烷基，

- (f) $-\text{COR}^{11}$,
- (g) $-\text{CN}$,
- (h) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$, 以及
- (i) $-\text{NCOR}^{13}$.

此外, 本发明包括其中 R^1 选自下列的实施方案: $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其未取代或被 1-6 个取代基取代, 其中取代基独立选自:

- (a) 卤素,
- (b) 羟基,
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基,
- (d) 三氟甲基, 以及
- (e) $-\text{COR}^{11}$;

C_{0-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-, 其未取代或被 1-6 个独立选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) 三氟甲基, 以及
- (c) $-\text{COR}^{11}$; 以及

$-(\text{C}_3-5 \text{ 环烷基})-(\text{C}_{0-6} \text{ 烷基})$, 其未取代或被 1-7 个独立选自下列的取代基取代:

- (a) 卤素,
- (b) 羟基,
- (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基,
- (d) 三氟甲基, 以及
- (e) $-\text{COR}^{11}$;

未取代或被 $-\text{NCOR}^{13}$ 或 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 取代的杂环。

本发明包括其中 R^1 选自下列的实施方案:

- (a) C_{1-6} 烷基,
- (b) 羟基取代的 C_{1-6} 烷基,
- (c) 1-6 个氟取代的 C_{1-6} 烷基,
- (d) 未取代或被 NHCOR^{13} 取代的噻唑。

本发明包括其中 R^1 选自下列的实施方案:

- (a) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
- (b) $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$,

(c)-CH(OH)(CH₃),

(d)-CH₂CF₃, 以及

(e)-噻唑(在该噻唑环的 4 位键连于母核), 未取代或在噻唑环的 2 位被-NHCOCH₃ 取代。

在本发明某些实施方案中, R² 是氢。

在本发明某些实施方案中, R³ 选自:

(a) 氢

(b) 卤素

(c) 羟基

(d) C₁₋₃ 烷基, 其中烷基未取代或被 1-6 个独立选自氟和羟基的取代基取代,

(e)-COR¹¹,

(f)-CONR¹²R¹²,

(g) 杂环,

(h) -NR¹²-SO₂-NR¹²R¹²,

(i) -NR¹²-SO₂-R¹⁴,

(j) -SO₂-NR¹²R¹²,

(k) 硝基, 以及

(l) -NR¹²R¹²。

在本发明的某些其它实施方案中, R³ 选自:

(a) 氢,

(b) 氟, 以及

(c) 三氟甲基。

在本发明的其它实施方案中, R³ 选自氟和三氟甲基。

在本发明的某些实施方案中, R⁴ 是氢。

在本发明的某些实施方案中, R⁵ 选自:

(a) 被 1-6 个氟取代的 C₁₋₆ 烷基,

(b) 被 1-6 个氟取代的-O-C₁₋₆ 烷基,

(c) 氯,

(d) 溴, 以及

(e) 苯基。

在本发明的某些实施方案中, R⁵ 选自:

- (a)三氟甲基,
- (b)三氟甲氧基,
- (c)氯,
- (d)溴, 以及
- (e)苯基。

在本发明的其它实施方案中, R^5 是三氟甲基。

在本发明的某些实施方案中, R^6 是氢。

在本发明的某些实施方案中, R^7 选自苯基、杂环、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷基、 COR^{11} 以及 $-CONH-V-COR^{11}$,

其中 V 选自 C_{1-6} 烷基或苯基, 以及

其中苯基、杂环、 C_{3-7} 环烷基和 C_{1-6} 烷基未取代或被 1-5 个独立选自下列的取代基取代:

- (a)卤素,
- (b)三氟甲基,
- (c)羟基,
- (d) C_{1-3} 烷基,
- (e) $-O-C_{1-3}$ 烷基,
- (f) $-COR^{11}$,
- (g) $-CN$,
- (h) -杂环, 以及
- (i) $-NR^{12}R^{12}$ 。

在本发明的另一些实施方案中, R^7 选自苯基、杂环、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 COR^{11} 以及 $-CONH-V-COR^{11}$,

其中 V 选自 C_{1-6} 烷基或苯基, 以及

其中苯基、杂环、 C_{3-7} 环烷基和 C_{1-6} 烷基未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代:

- (a)卤素,
- (b)羟基,
- (c) C_{1-3} 烷基,
- (d) $-O-C_{1-3}$ 烷基,
- (e) $-COR^{11}$, 以及
- (f) 杂环。

在本发明另一些实施方案中， R^7 选自：

- (a) 氢，
- (b) $-COR^{11}$ ，
- (c) $-CONHCH_3$ ，
- (d) 苯基，

(e) 杂环，

在本发明的一些实施方案中，当 X 是 C 时， R^8 选自：

- (a) 氢，
- (b) 羟基，
- (c) $-CN$ ，以及
- (d) $-F$ 。

在本发明的另一些实施方案中， R^8 是氢。

在本发明的另一些实施方案中， R^7 和 R^8 可连接在一起形成环，选自 1H-茛和 2,3-二氢-1H-茛，

其中所形成的环可未取代或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素，
- (b) 羟基，
- (c) C_{1-3} 烷基，
- (d) $-O-C_{1-3}$ 烷基，
- (e) $-COR^{11}$ ，以及
- (f) 杂环。

在本发明的一些实施方案中， R^9 和 R^{10} 独立选自：

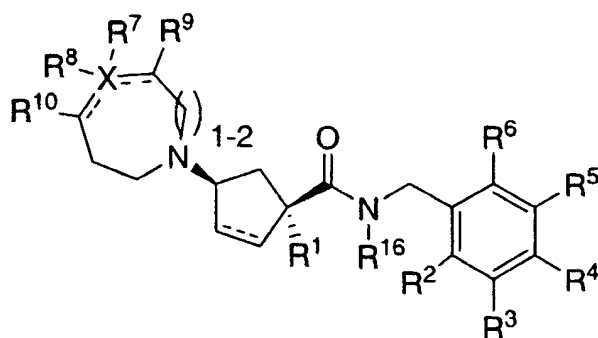
- (a) 氢，
- (b) 羟基，
- (c) $-CH_3$ ，
- (d) $-O-CH_3$ ，以及
- (e) $=O$ (当 R^9 和/或 R^{10} 通过双键与环相连时)。

在本发明的另一些实施方案中， R^9 和 R^{10} 是氢。

在本发明的另一些实施方案中， R^{16} 是氢。

本发明代表性化合物包括实施例中的那些以及其药学上可接受的盐及各自非对映体。

本发明化合物在环戊基环的 1 和 3 位具有至少两个不对称中心。取决于分子上的各种取代基的性质而定，可存在其它的不对称中心。各不对称中心将独立地形成两个光学异构体且意在发明范围内包括所有可能的光学异构体和非对映体，其存在于混合物中或是纯的或部分纯的化合物。所选化合物的绝对构型，即在环戊基环上取代基（酰胺或胺单位）的方向，描述于下：



如本领域已知的，通过在此公开的方法学的合适的改进，可以实现非对映体和对映体的独立合成或者它们的色谱分离。如果必要，用含已知绝对构型的不对称中心的试剂，通过它们衍生的结晶产物或者结晶中间体的 X-射线结晶学，可以测定它们的绝对立体化学。

如本领域已知的，通过在此公开的方法学的合适的改进，可以实现非对映体和对映体的独立合成或者它们的色谱分离。如果必要，用含已知绝对构型的不对称中心的试剂，通过它们衍生的结晶产物或者结晶中间体的 X-射线结晶学，可以测定它们的绝对立体化学。

如本领域技术人员所理解的，本文所用的卤素或卤原子意在包括氯、氟、溴和碘。相似地，C₁₋₈，如在 C₁₋₈ 烷基中被定义为具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳的线性或分枝的基团，这样 C₁₋₈ 烷基具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基。同样，C₀，如在 C₀ 烷基中被定义为直接的共价键。本文所用的术语“杂环”意在包括如下基团：苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并呋喃基，苯并吡唑基，苯并三唑基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，吡唑基，吡啶基，噌啉基，呋喃基，咪唑基，二氢吲哚基，吲哚基，indolaziny，吲唑基，异苯并呋喃基，异吲哚基，异喹啉基，异噻

唑基, 异噁唑基, 萘并吡啶基 (naphthpyridinyl), 噁二唑基, 噁唑基, 氧杂环丁烷基, 吡喃基, 吡嗪基, 吡唑基, 哒嗪基, 吡啶并吡啶基, 哒嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯基, 喹唑啉基, 喹啉基, 喹喔啉基, 四氢吡喃基, 四唑基, 四唑并吡啶基, 噻二唑基, 噻唑基, 噻吩基, 三唑基, 氮杂环丁烷基, 1,4 -二噁烷基, 六氢氮杂基, 哌嗪基, 哌啶基, 吡咯烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, dihydrobenzoimidazolyl, 二氢苯并咪唑基, 二氢苯并噻吩基, 二氢苯并噁唑基、二氢咪唑基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、甲撑基二氧苯甲酰基、四氢咪唑基和四氢噻吩基, 及其 N-氧化物。

本文所用的术语“药学上可接受的”指这些化合物、材料、组合物和/或剂型, 它们在合理的医学判断的范围内, 适用于与人体和动物组织接触而没有过度的毒性、刺激性、变应性应答或者其它的问题或者复杂性, 与合适的效益/风险比相匹配。

如本文所用的, “药学上可接受的盐”指衍生物, 其中通过制备它们的酸性或者碱性盐修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于)碱性残基例如胺的矿物酸或者有机酸盐、酸性残基例如羧酸的碱或者有机盐等。药学上可接受的盐包括所形成母体化合物例如非毒性无机或者有机酸的常规非毒性盐或者季铵盐。例如, 这样的常规非毒性盐包括衍生自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些盐; 和由有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、抗坏血酸、双羧萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等制备的盐。

通过常规化学方法, 自含碱性或者酸性部分的母体化合物可制备本发明的药学上可接受的盐。通常, 在水或者在有机溶剂中, 或者在两者的混合物中, 通过使这些化合物的游离的酸或者碱形式与化学计量的合适的碱或者酸反应, 可制备这样的盐; 通常, 非水介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或者乙腈为优选。在例如 Remington's

Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack publishing Company, Easton, PA, 1985, 第 1418 页中可发现合适的盐。

本发明的例证是应用在实施例和本文中公开的化合物。

本发明中的具体的化合物包括选自实施例的标题化合物的化合物及其药学上可接受的盐和它们各自的非对映体。

目标化合物适用于调节需要这样调节的患者体内趋化因子受体活性的方法, 包括给予有效量该化合物。

本发明涉及前述化合物作为趋化因子受体活性调节剂的用途。具体地说, 这些化合物用作趋化因子受体尤其是 CCR-2 的调节剂。

通过本领域已知的方法学, 例如由 VanRiper 等, J. Exp. Med., 177851-856(1993)公开的趋化因子结合试验, 后者可易于适用于测量 CCR-2 结合, 可以证实作为趋化因子受体活性的调节剂的本发明的化合物的用途。

通过测量 ^{125}I -MCP-1 对包括单核细胞 THP-1 细胞在内的各种细胞类型的内源性 CCR-2 受体的抑制作用, 或者在真核细胞内的已克隆受体的异种表达后, 测量 CCR-2 结合试验中的受体亲和力。把细胞悬浮于结合缓冲液(50mMHEPES, pH7.2, 5mM MgCl_2 , 1mM CaCl_2 , 0.50 % BSA)中并在室温下于 1 小时内加入到受试化合物或者 DMSO 及 ^{125}I -MCP-1 中以使结合。然后在 GFB 滤膜上收集细胞, 用 25mM 含 500mM NaCl 的 HEPES 缓冲液冲洗并定量细胞结合的 ^{125}I -MCP-1。

在趋化性试验中, 采用分离自静脉全血或者带有白细胞(leukophoresed)血且通过 Picoll-Hypaque 离心纯化排除了 PBMC 的 T 细胞进行趋化性, 随后用神经氨酸酶处理的绵羊红细胞进行玫瑰花瓣试验。一旦分离后, 用含 0.1mg/ml BSA 的 HBSS 冲洗细胞并在 1×10^7 个细胞/ml 下悬浮。于 37°C 在暗处用 2 μM Calcien-AM(Molecular Probes)荧光标记细胞 30 分钟。把已标记的细胞冲洗两次并在 RPMI 1640 中在 5×10^6 个细胞/ml 下用含 0.1mg/ml BSA 的 L-谷氨酰胺(无酚红)悬浮。把在相同的培养基中于 10 ng/ml, 稀释的 MCP-1(Peprotech)或者培养基单独加入到底部孔(27 μl)中。用 DMSO 或者用各种浓度的受试化合物预温育 15 分钟后, 将单核细胞(150000 个细胞)加入到滤膜(30 μl)的顶部。将等浓度的受试化合物或者 DMSO 加入到底部孔中以防止通过扩散稀释。于 37°C 在 5 % CO_2 下温育 60 分钟后, 移去滤膜并用

含 0.1mg/ml BSA 的 HBSS 冲洗顶部以除去未迁移至滤膜上的细胞。在化学引诱物不存在下测量自发迁移(化学激活现象)。

具体地说, 在上面提到的试验中, 下面实施例的化合物具有结合 CCR-2 受体的活性, 通常具有约小于 $1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。这样的结果是在用作趋化因子受体活性调节剂的化合物内在活性的指标。

哺乳动物趋化因子受体提供用于干扰或者促进哺乳动物例如人体内嗜酸性粒细胞和/或淋巴细胞功能的靶标。抑制或者促进趋化因子受体功能的化合物特别适用于调节治疗目的的嗜酸性粒细胞和/或淋巴细胞功能。因此, 抑制或者促进趋化因子受体功能的化合物将用于治疗、预防、改善、控制广泛种类的炎性和免疫调节紊乱和疾病、变应性疾病、包括过敏性鼻炎、皮炎、结膜炎和哮喘在内的特异反应性疾病以及自身免疫病理学例如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化或降低其危险。

例如, 可以给予其抑制哺乳动物趋化因子受体(例如人趋化因子受体)一种或者更多种功能的本发明化合物以抑制(即减少或者预防)炎症。结果, 一种或者更多种炎症过程, 例如白细胞迁移、趋化、胞吐作用(例如, 酶、组胺的胞吐作用)或者炎性介质释放受到抑制。

除灵长类例如人以外, 按照本发明的方法可治疗各种其他的哺乳动物。例如, 可治疗哺乳动物, 包括(但不限于)牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、豚鼠、大鼠或者其他的牛、绵羊、马、犬、猫、啮齿动物或者海洋动物物种。然而, 这一方法也可在其他的物种中实践, 例如鸟类(例如, 鸡)。

采用本发明的化合物可治疗与炎症和感染有关的疾病和病症。在一个优选的实施方案中, 疾病和病症是一种为调节炎性应答而淋巴细胞的作用被抑制或者促进的疾病。

可用趋化因子受体功能抑制剂治疗的人或其它物种的疾病或状况包括(但不限于): 炎性或变应性疾病和病征, 包括呼吸道变应性疾病如哮喘(特别是支气管哮喘)、变应性鼻炎、过敏性肺疾病、过敏性肺炎、嗜酸性肺炎(例如吕弗勒氏综合征、慢性嗜酸性肺炎)、迟发型过敏、间隙肺疾病(ILD)(例如特发性肺纤维化或与类风湿性关节炎相关的ILD、系统性红斑狼疮、关节强硬性脊椎炎、全身性硬皮症、斯耶革伦氏综合征、多肌炎或皮肤肌炎); 全身性过敏反应或过敏性应答、药物

过敏(例如对青霉素、头孢菌素过敏)、昆虫蛰伤性过敏;自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、青少年糖尿病发作;肾小球性肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特氏疾病;移植排斥(例如在移植术中),包括同种异体移植排斥或移植物抗宿主疾病;炎性肠疾病例如克隆氏病和溃疡性结肠炎;椎关节病;硬皮病;牛皮癣(包括 T-细胞介导的牛皮癣)和炎性皮肤病例如皮炎、湿疹、特异反应性皮炎、变应性接触性皮炎、荨麻疹;脉管炎(例如引起坏死的、皮肤的和过敏性脉管炎);嗜酸性肌炎、嗜酸性筋膜炎;伴有皮肤或器官白血球浸润的癌症和其它癌症。趋化因子受体功能的抑制剂还可适用于治疗和预防中风(Hughes 等, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 22: 308-317, 2002, and Takami 等, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 22: 780-784, 2002)、神经退行性病情包括但不限于阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)和帕金森病、肥胖症、II型糖尿病、神经性和炎性疼痛以及 Guillain Barre 综合征。其它不合需要的炎性应答被抑制的其它疾病或病征可被治疗,包括(但不限于):再灌注损伤、动脉粥样硬化、某些血液学恶性病变、细胞因子诱导的毒性(例如脓毒性休克、嗜伊红趋化原性休克)、多肌炎、皮肤肌炎。

人或其它物种的可用趋化因子受体功能调节剂治疗的疾病或状况包括(但不限于):免疫抑制,例如在患有免疫缺陷综合征如 AIDS 或其它的病毒感染的个体,经历引起免疫抑制放射疗法、化学疗法、用于自身免疫疾病的疗法或药物疗法(例如皮质类固醇疗法)的个体中;由于先天性的受体功能缺陷或其它原因引起的免疫抑制;和感染疾病例如牛皮癣病,包括(但不限于)蠕虫感染例如线虫(园线虫)、(鞭虫病、蛲虫病、蛔虫病、钩虫、类圆线虫病、旋毛虫病、丝虫病)、吸虫(吸虫)恤吸虫病、华支睾吸虫病)、绦虫(绦虫)(棘球蚴病、牛肉绦虫病、囊尾蚴病)、内脏蠕虫、内脏蛔虫偏头痛(例如弓蛔虫)、嗜酸睦胃肠炎(例如异尖属 sp.、鼠海豚线虫属 sp.)和皮肤幼虫偏头痛(巴西钩口线虫、犬钩口线虫)。

另外,上述炎性、变应性和自身免疫疾病的治疗也期待趋化因子受体功能的促进剂,如果人们期待传递足够的化合物以通过诱导趋化因子受体内在化引起在细胞上的受体表达减少或者以导致细胞迁移的

错误指向的方式传递化合物。

本发明化合物因此用于治疗、预防、改善、控制广泛范围的炎症和免疫调节紊乱和疾病、变应性疾病、特异反应性疾病以及自身免疫病理学或降低其危险。在具体的实施方案中，本发明涉及本发明化合物用于治疗、预防、改善、控制自身免疫疾病例如类风湿性关节炎或牛皮癣关节炎或降低其危险的用途。

另一方面，本发明可用于评价趋化因子受体包括 CCR-2 的推定的特异性激动剂或拮抗剂。因此，本发明涉及这些化合物在制备和实施调节趋化因子受体活性的化合物的筛选实验中的用途。例如，本发明的化合物用于分离受体突变体，后者是优越的筛选更有效的化合物的工具。另外，本发明的化合物用于建立或确定其它的化合物与趋化因子受体的结合位点，例如通过竞争性抑制。本发明的化合物也用于评价趋化因子受体包括 CCR-2 的推定的特异性调节剂。如本领域所认识到的，以上趋化因子受体的特异性激动剂和拮抗剂的充分评价因缺乏可利用的对这些受体具有高结合亲和力的非肽基(代谢抗性)化合物而受到阻碍。因此，本发明化合物是用于这些目的的可以购买获得的商业产品。

本发明另外涉及用于制备在人和动物调节趋化因子受体活性的药物的方法，方法包括使本发明的化合物与药用载体或稀释剂混合。

本发明另外涉及本发明化合物在治疗、预防、改善、控制由逆转录病毒特别是疱疹病毒或人免疫缺陷病毒(HIV)引起的感染或降低其危险和治疗及延迟跟着发生的病理疾病例如 AIDS 的发作中的用途。治疗 AIDS 或者预防或治疗由 HIV 起的感染被定义为包括(但不限于)治疗范围广泛的 HIV 感染状态：AIDS、ARC(AIDS 相关综合征)、有症状和无症状两者、实际上或潜在地暴露于 HIV。例如，本发明化合物用于治疗在被怀疑经例如血液输入、器官移植、体液置换、咬合、意外针状物刺入或者在手术期间暴露于患者血液引起的暴露于 HIV 后由 HIV 引起的感染。

在本发明的另一方面，目标化合物可用于抑制靶细胞的趋化因子结合于趋化因子受体例如 CCR-2 的方法，包括使靶细胞与一定量的有效抑制趋化因子与趋化因子受体结合的化合物接触。

用以上方法治疗的受治疗者为哺乳动物，优选为人，男性或女性，

其中趋化因子受体活性的调节是需要的。如本文所用的“调节”意在包括拮抗作用、激动作用、部分拮抗作用、反向激动作用和/或部分激动作用。在本发明的一方面，调节指趋化因子受体活性的拮抗作用。术语“治疗有效量”意指被研究人员、兽医、医生或其他临床医师探寻的对组织、系统、动物或人产生生物学或医学应答的本发明化合物的量。

如本文所用的术语“组合物”意在包括包含以特定量存在的特定成分的产物以及直接或间接由以特定量存在的特定成分的组合产生的任何产物。“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂，必须与制剂中的其它成分相适配并且对其接受者无害。

术语“给药”和/或“给予”化合物应理解为意指需要治疗的个体提供本发明的化合物。

如本文所用的，术语“治疗”指治疗和预防或预防性治疗以上提及的疾病。

调节趋化因子受体活性因而用于治疗、预防、改善、控制炎性和免疫调节紊乱和疾病包括哮喘和变应性疾病以及自身免疫病理学如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化或降低其危险，以上指出的那些病理学通过本发明化合物和已知用于这些用途的其它化合物的联合来阐述。

例如，在治疗、预防、改善、控制或减少炎症的风险中，本发明化合物可与抗炎或镇痛药例如阿片激动剂、脂氧合酶抑制剂如 5-脂氧合酶的抑制剂、环加氧酶抑制剂如环加氧酶-2 抑制剂、白介素抑制剂如白介素-1 抑制剂、NMDA 拮抗剂、氧化氮抑制剂或氧化氮合成的抑制剂、非甾体抗炎药或抑制细胞因子的抗炎药一起使用，例如，与化合物如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、依那西普(emhel)、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、吗啡、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、甾体镇痛药、舒芬太尼、舒林酸、替尼达普等一起使用。相似地，本发明化合物可与疼痛缓解药；增效剂如咖啡因、H₂-拮抗剂、西甲硅油、氧化铝或氢氧化镁；减充血药如去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘甲唑啉、赛洛唑啉、丙己君或左-脱氧-麻黄碱；镇咳药如可待因、氢可酮、卡拉美芬、喷托维林或右美沙芬；利尿药和镇静性或非镇静性抗组胺药一起给药。

同样地，本发明化合物可与用于治疗/预防/抑制或改善本发明化合

物适用的疾病或状况的其它药物联合使用。这样的其它药物可以通过常规使用的途径和用量，与本发明化合物同时或相继给药。当本发明化合物与一种或更多种其它药物同时使用时，除本发明化合物以外，还可使用包含这样的其它药物的药用组合物。因此，本发明的药用组合物除包括本发明化合物以外，还包含一种或更多种其它活性成分的那些药用组合物。

可与 CCR2 拮抗剂比如本发明的 CCR2 拮抗剂化合物联合给药(或者分开给药或者以在相同的药用组合物中给药)的其它活性成分的实例包括但不限于): (a)VLA-4 拮抗剂，例如在 US 5,510,332、WO95/15973、WO96/01644、WO96/06108、WO96/20216、WO96/22966、WO96/31206、WO96/40781、WO97/03094、WO97/02289、WO 98/42656、WO98/53814、WO98/53817、WO98/53818、WO98/54207 和 WO98/58902 中描述的那些；(b)甾体类例如倍氯米松、甲泼尼龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松和氢化可的松；(c)免疫抑制剂例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素和其它的 FK-506 型免疫抑制剂；(d)抗组胺药(H1-组胺拮抗剂)例如溴苯那敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、阿利马嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉明、美吡拉敏、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、去乙氧羰基氯雷他定(descarboethoxyloratadine)等；(e)非甾体抗哮喘药例如 β 2-激动剂(特布他林、奥西那林、非诺特罗、异他林、沙丁胺醇、比托特罗和吡布特罗)、茶碱、色甘酸二钠、阿托品、异丙托溴铵、白三烯拮抗剂(扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106203)、白三烯生物合成抑制剂(齐留通、BAY-1005)；(f)非甾体抗炎药(NSAIDs)例如丙酸衍生物(阿明洛芬、苯噻洛芬、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、噻丙嗪、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸和硫噻洛芬)、乙酸衍生物(吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萆酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、吠罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、oxpinac、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛和佐美酸)、灭酸类衍生物(氟芬那酸、甲氧芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸和托芬那酸)、联苯羧酸衍生物(二氟尼柳和氟苯柳)、昔康类伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康)、

水杨酸酯类(乙酰水杨酸、柳氮磺吡啶)和吡唑酮类(阿扎丙宗、bezpiperylon、非普拉宗、莫非布宗、羧布宗、保泰松); (g)环加氧酶-2(COX-2)抑制剂; (h)磷酸二酯酶IV型(PDE-IV)抑制剂; (I)趋化因子受体尤其是 CCR-1、CCR, 2、CCR-3、CXCR-3 和 CCR-5 的其它拮抗剂; (I)降低胆固醇药物例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和其它的他汀类)、螯合剂(考来烯胺和考来替泊)、胆固醇吸收抑制剂(依泽替米贝)、烟酸、非诺贝酸衍生物(吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特)和丙丁酚; (k)抗糖尿病药例如胰岛素、磺酰脲类、双胍类(二甲双胍)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)和格列酮类(曲格列酮和吡格列酮); (I)干扰素 β 的制剂(干扰素 β -1 α 、干扰素 β -1 β); (m)其它的化合物例如5-氨基水杨酸和它们的前药、抗代谢药例如硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤以及细胞毒的癌化学治疗药物。

本发明化合物与第二种活性成分的重量比例可以变化并且依每一种成分的有效剂量而定。通常使用每一种成分的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与 NSAID 联合时,本发明化合物与 NSAID 的重量比例通常在约 1000: 1-1: 1000, 优选为约 200: 1-1: 200 的范围内。本发明的化合物与其它活性成分的联合通常也在上述范围内,但是在每一种情况中,应使用每一种活性成分的有效剂量。

在这样的联合中,本发明的化合物与其它活性药物可以分开或一起给药。另外,一种成分可在给予其它药物之前、同时或随后给药。

本发明化合物可通过口服、胃肠外(例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或灌輸、皮下注射或埋入)、通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径给药,并且可单独或一起,以包含常规非毒性药学上可接受的载体、辅料和适合于每一种给药途径的媒介物的合适的剂量单位制剂配制。除了治疗温血动物例如小鼠、大鼠、马、牛、绵羊、狗、猫、猴等,本发明的化合物有效用于人。

用于给予本发明的化合物的药用组合物可便利地以单位剂型存在并且可通过药学领域熟知的任何方法制备。所有的方法包括使活性成分与构成一种或更多种辅助成分的载体混合在一起的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀和紧密地混合在一起,然后如果必要,使产物成型为所需的制剂来制备药用组合物。

除了药用组合物以外，活性的本发明化合物以足以对疾病的过程或状况产生所需作用的量被包括在内。如本文所用的，术语“组合物”打算包括包含以具体量存在的具体成分的产物以及其直接或间接由以具体量存在的具体成分的组合产生的任何产物。

包含活性成分的药用组合物可以适合于口服用途，例如作为片剂、糖锭剂(troches)、锭剂(lozenges)、含水或油混悬剂、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊或者糖浆剂或酏剂的形式存在。按照对药用组合物制备领域已知的任何方法可制备意在用于口服用途的组合物，并且这样的组合物可包含一种或更多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质，以提供药学上精致的和适口的制剂。片剂包含与非毒性药学上可接受的适合于制备片剂的赋形剂混合在一起的活性成分。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯胶和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可为未包衣的或者它们可通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，并且因此提供较长时间的持续作用。例如，可使用时间延迟原料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可通过在美国专利4256108、4166452和4265874号中描述的技术包衣，以形成用于控制释放的渗透治疗片剂。

用于口服用途的制剂也可作为其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合在一起的硬明胶胶囊，或作为其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合在一起的软明胶胶囊存在。

含水悬浮液包含与适合于制备含水悬浮液的赋形剂混合在一起的活性原料。这样的赋形剂为悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或甜味剂可为天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或者环氧烷与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七碳乙烯氧基十六烷醇的缩合产物，或者环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯，或者环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯山梨糖单油酸酯。含水悬浮液也可包含一种或更多

种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或更多种着色剂、一种或更多种矫味剂和一种或更多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

通过把活性成分悬浮于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或悬浮于矿物油例如液体石蜡中，可配制油状悬浮液。油状悬浮液可包含增稠剂例如黄蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入例如以上阐述的那些甜味剂和矫味剂以提供可口的口服制剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸，这些组合物可被防腐。

适合于通过加入水制备含水悬浮液的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或更多种防腐剂混合在一起的活性成分。合适的分散或润湿剂和悬浮剂通过以上已经提及的那些举例说明。另外的赋形剂，例如甜味剂、矫味剂和着色剂，也可存在。

本发明的药用组合物也可以水包油乳剂的形式存在。油相可为植物油例如橄榄油或花生油，或者矿物油例如液体石蜡或这些油的混合物。合适的乳化剂可为天然存在的树胶例如阿拉伯胶或黄蓍胶、天然存在的磷脂例如豆油、卵磷脂和衍生于脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯例如山梨醇单油酸酯，和所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物例如脱水聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。乳剂也可包含甜味和矫味剂。

糖浆剂和酏剂也可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制。这样的制剂也可包含湿润剂、防腐剂和矫味剂及着色剂。该药用组合物可以以灭菌可注射含水或油状悬浮液的形式存在。

按照已知技术，使用以上已经提及的那些合适的分散剂或甜味剂和悬浮剂可配制这个悬浮液。灭菌可注射制剂也可为在非毒性非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的灭菌可注射溶液剂或悬浮液，例如作为在1,3-丁二醇中的溶液剂。在可接受的媒介物和溶剂中，可使用的为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的固定油被常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何温的固定油，包括合成的单-或二甘油酯。另外，脂肪酸例如油酸发现在注射剂的制备中具有用途。

本发明的化合物也可以用于直肠给药的栓剂形式给药。通过把药物与合适的非刺激性赋形剂混合可制备这些组合物，该赋形剂在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此在直肠融化以释放药物。这样的原料为可可脂和聚乙二醇。

对于局部使用，使用包含本发明的化合物的霜剂、软膏剂、凝胶

剂、溶液剂或悬浮液等。(为了这个应用的目的,局部应用应包括口腔洗剂和漱口剂)。

本发明的药用组合物和方法可另外包括如在此指出的通常用于治疗这样病理疾病的其它的治疗活性化合物。

在治疗、预防、改善、控制需要趋化因子受体调节的疾病或降低其风险中,合适的剂量水平通常为约每天 0.0001-500mg/kg 患者体重,其可以单或多剂量给药。在某些实施方案中,剂量水平为每天约 0.0005-300mg/kg,或每天约 0.01-250mg/kg,或每天约 0.05-100mg/kg,或每天约 0.5-50mg/kg。在这个范围内,剂量范围可为每天 0.0001-0.005、0.005-0.05、0.05-0.5、0.5-5 或 5-50mg/kg。为了口服给药,组合物可以包含 0.01-1000mg 的活性成分,或 0.1-500、1.0-400、或 2.0-300、或 3.0-200,特别是 0.01、0.05、0.1、1、4、5、10、15、20、25、30、50、75、100、125、150、175、200、250、300、400、500、600、750、800、900 和 1000mg 的活性成分的片剂形式提供,根据症状调节给予所治疗患者的剂量。化合物可按照每天 1-4 次,优选每天一或两次的方案给药。

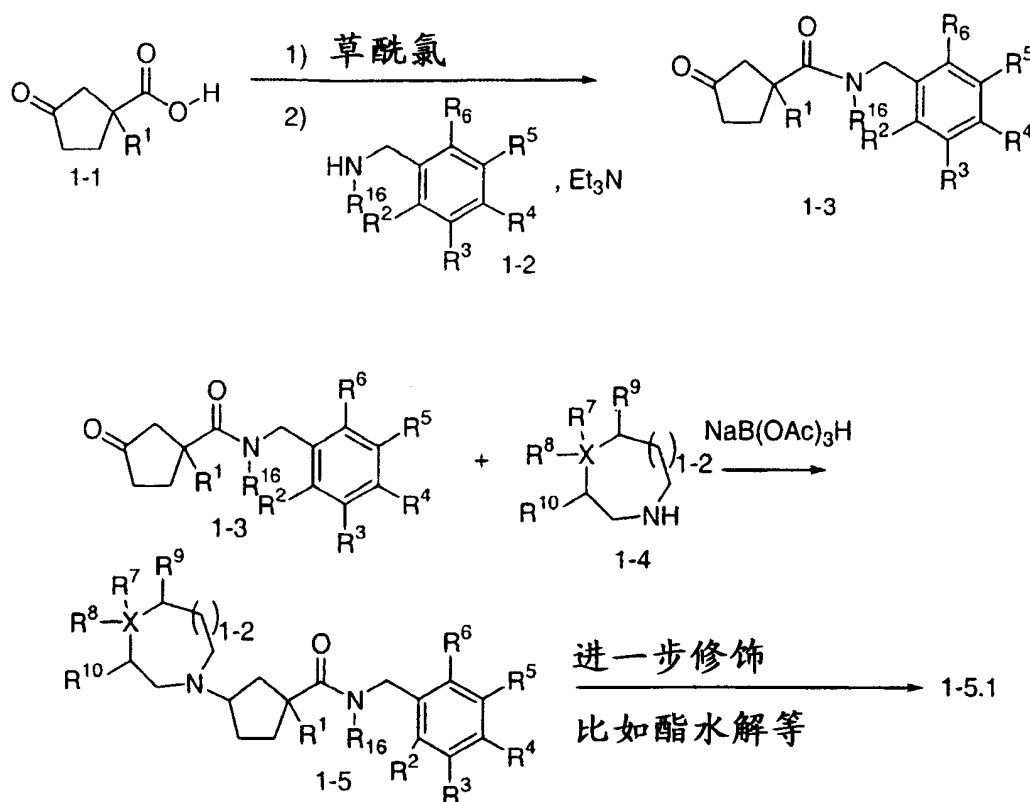
然而,应理解对于任何具体患者的具体的剂量水平和给药频率可以改变并且将依多种因素而定,包括所使用的具体化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用时间长度,年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药方式和次数、排泄速率、药物联合、具体疾病的严重性和宿主经历的疗法。

下面的流程图和实施例举例说明了制备本发明化合物的几种方法。根据已知的或所说明的方法可制备起始原料。

流程图 1 说明了一种制备本发明范围内的包含 1,1,3-三取代环戊烷的结构 1-5 化合物的方法。根据该路线,酮酸 1-1 (其制备描述于流程图 2A、2B、2C 和 2D 中) 与胺 1-2 (可购得或根据文献方法合成) 偶联。其可通过多种方式实现,包括首先使用比如草酰氯等试剂将酸转化为其酰氯,然后在碱比如三乙胺存在下与胺 1-2 结合。例如使用 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 或 NaBH_3CN 作为还原剂将 1-3 与胺 1-4 (可购得或根据文献方法合成) 生成趋化因子受体调节剂 1-5。化合物 1-5,其可根据流程图 1 中描述的化学方法合成,代表立体异构的混合物(Eliel, E. E., Wilen, S. H., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley &

Sons, Inc., New York)。特别地, 所得到的化合物 1-5 通常是顺式和反式异构体的混合物。当 1-1 是单一的立体异构体时只能生成 2 种可能的 1-5 异构体 (顺式和反式); 其可通过许多方法分离, 包括制备 TLC、快速色谱法、MPLC 或通过 HPLC 使用具有手性固定相的柱。当 1-1 是外消旋体时, 总共可得到至少 4 种可能的 1-5 异构体。其也可通过 HPLC 使用具有手性固定相的柱而分离, 或通过上述方法的组合而分离。

流程图 1



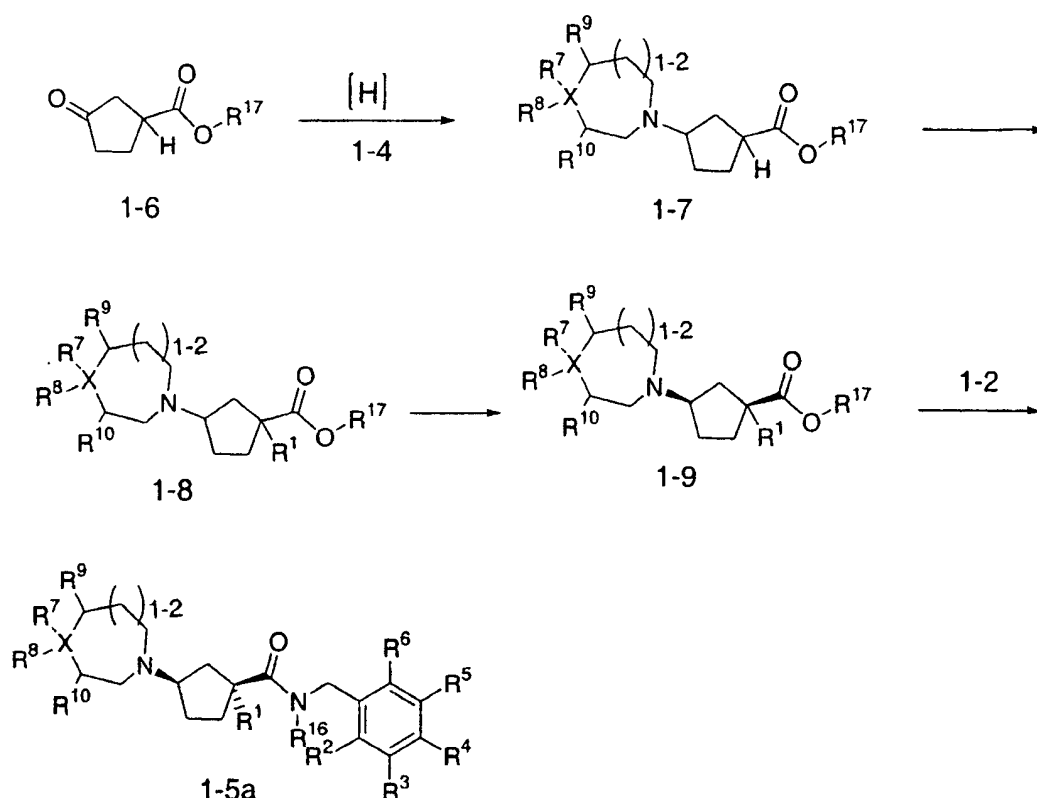
此外, 化合物 1-5 自身可经修饰生成新的趋化因子受体调节剂 1-5.1。例如, 化合物 1-5 内的酯官能团可经水解形成相应的羧酸, 其也可能是趋化因子受体调节剂。

流程图 1A 显示了制备趋化因子调节剂 1-5 的可替代的路线。如该流程图所示, 在许多情况下包括存在三乙酰氧氢化硼或氰基硼氢化钠, 酮-酯 1-6 可与胺 1-4 经还原胺化形成氨基酯 1-7。使用烷基化试剂比如烷基氯化物、溴化物或碘化物在适当的碱比如二(三甲基甲硅烷基)

氨基锂的存在下,对于酯 1-7 烷基化得到中间体 1-8。上述转化中形成的酯通常为 1,3-顺式-和 1,3-反式-非对映异构体的混合物,可使用柱色谱法将其分离成各非对映异构体对。酯 1-8 经水解断裂得到相应的酸 1-9 后,还可进行相似的非对映异构体分离。该水解可在常规条件下容易地实现,包括氢氧化锂、钠或钾,取决于酯基和取代基 R^1 的性质在室温或升温下进行。利用与反式-差向异构体相比顺式-非对映酸的溶解度较低这一发现,这些非对映异构体可通过从许多溶剂中结晶而分离。

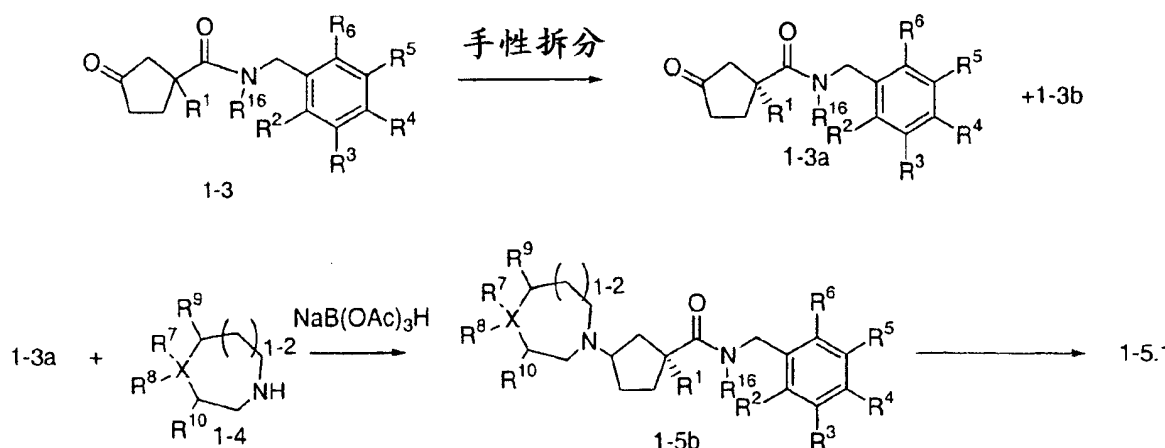
然后在标准的形成酰胺键条件下,包括碳二亚胺试剂比如 DCC、EDC 和催化剂比如 DMAP、HOAT 或 HOBT,可由酸 1-9 和苄胺衍生物 1-2 形成式 1-5a 化合物。

流程图 1A



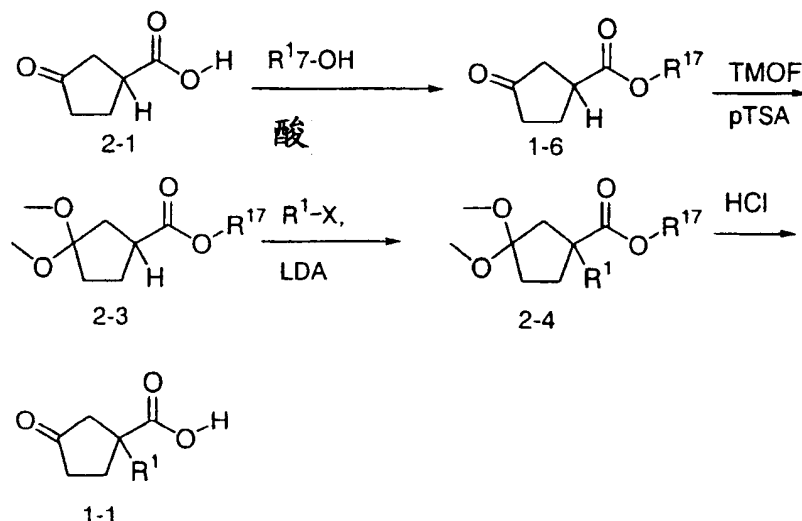
此外,中间体 1-3 还可经手性 HPLC 拆分得到 1-3a 和 1-3b (Scheme1B)。这也将给出顺式/反式异构体 1-5a 和 1-5b。

流程图 1B



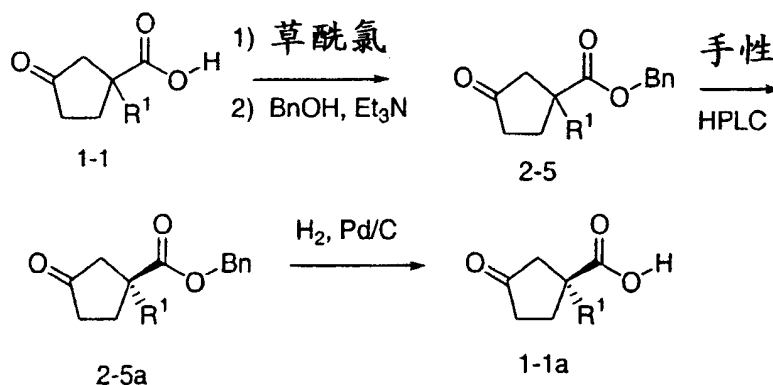
流程图 2A 中列出了用于制备中间体 1-1 和中间体 1-6 的一种主要路线。根据该路线，3-氧代环戊烷羧酸(2-1)，其可根据已知方法合成(Stetter, H., Kuhlman, H., Liebigs Ann. Chim., 1979,944)，在标准条件下酯化。当 R^{17} 代表叔丁基时，可通过使适当的醇(此时为叔丁醇)与酸 2-1 在硫酸存在性反应从而制备相应的酯 1-6。可根据许多方法(Greene, T., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991)保护 2-1 中的氧-基。在适宜的溶剂比如二氯甲烷和甲醇中在酸性催化剂存在下使用原甲酸三甲酯可引入特别适宜的二甲基乙缩醛保护基。可替代地，当是 R^{17} 甲基时，直接使用原甲酸三甲酯和酸性催化剂比如对甲苯磺酸可将酸 2-1 转化为 2-3。在适当的碱比如二异丙基氨基锂存在下，使用烷基化剂比如烷基氯化物、溴化物或碘化物对于酯 2-3 烷基化生成中间体 2-4。取决于酯的性质，2-4 中存在的酯保护基可以经许多方法除去。甲酯(R = 甲基)可在酸或碱存在下在环境稳定或升温下水解，而叔丁基酯(R = 叔丁基)可在酸性条件下轻易地断裂。在这些条件下，二甲基乙缩醛同时脱保护生成 1-1。

流程图 2A



在许多方法包括流程图 2B 和 2C 所示的方法中，中间体 1-1 还可被制备成单一立体异构体(1-1a)。根据流程图 2B，可将外消旋的 1-1 转化为其苄酯。有许多方法实现该酯化，其中之一是包括例如使用草酰氯转化为相应的酰氯然后在碱比如三乙胺存在下使用苄醇处理的顺序。然后外消旋苄酯 2-5 可经手性制备 HPLC 分离生成 2-5a，为单一立体异构体。可通过若干方法除去苄基生成手性酮酸 1-1a。一种方便的方法是在催化剂比如 Pd/C 存在下氢解。

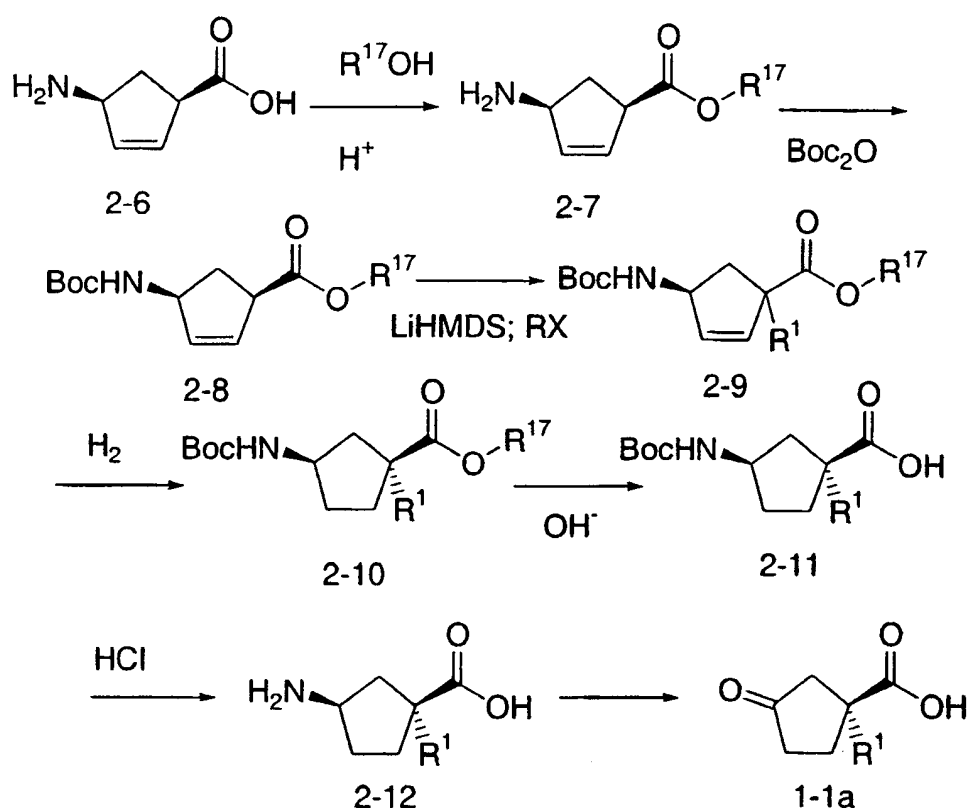
流程图 2B



根据流程图 2C，可从购得的光学纯氨基酸 2-6 开始制备手性酮酸

中间体 1-1a。可通过许多方法实现羧基的保护。当 R^{17} 是甲基时，可通过在酸催化剂比如 HCl 存在下经甲醇处理实现酯化。使用 Boc_2O 处理使得 2-7 的氨基得以保护。使用烷基化试剂比如烷基氯化物、溴化物或碘化物在适当的碱比如二(三甲基甲硅烷基)氨基锂的存在下，对于酯 2-8 的立体选择性烷基化生成中间体 2-9。在催化剂比如 Pd/C 存在下进行氢化得到 2-10。取决于 R^{18} 基团在标准条件下水解酯得到 2-11。例如，当 R^{18} 是甲基(甲酯)时，可使用碱比如氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾加热和不加热处理而水解。在标准的酸性条件比如在溶剂比如二氧六环中使用 HCl 和使用 TFA 可除去 Boc 保护基。可通过若干方法包括使用 NBS 处理随后使用甲醇钠处理实现 2-12 的氧化从而得到 1-1a(如果组成 R^1 是非手性的，为单一立体异构体；或者如果组成 R^1 是有手性中心，为立体异构体混合物)。

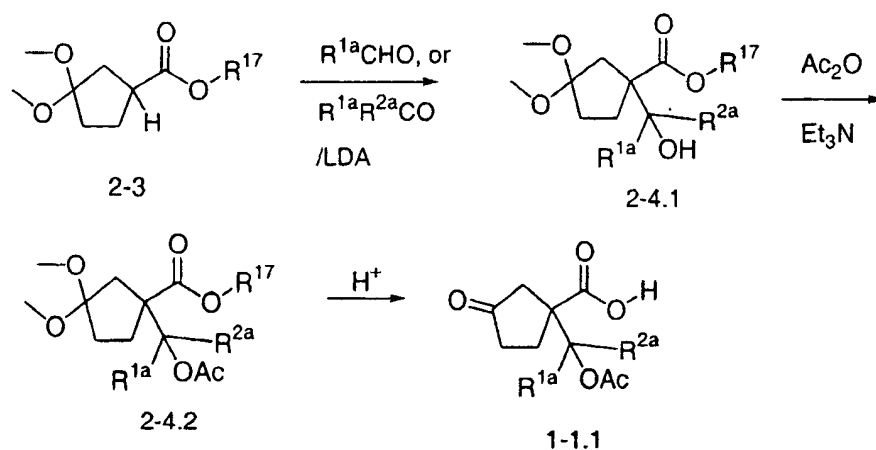
流程图 2C



在强碱比如二异丙基氨基锂存在下由酯 2-3 (R^{17} 为苄基和叔丁基)

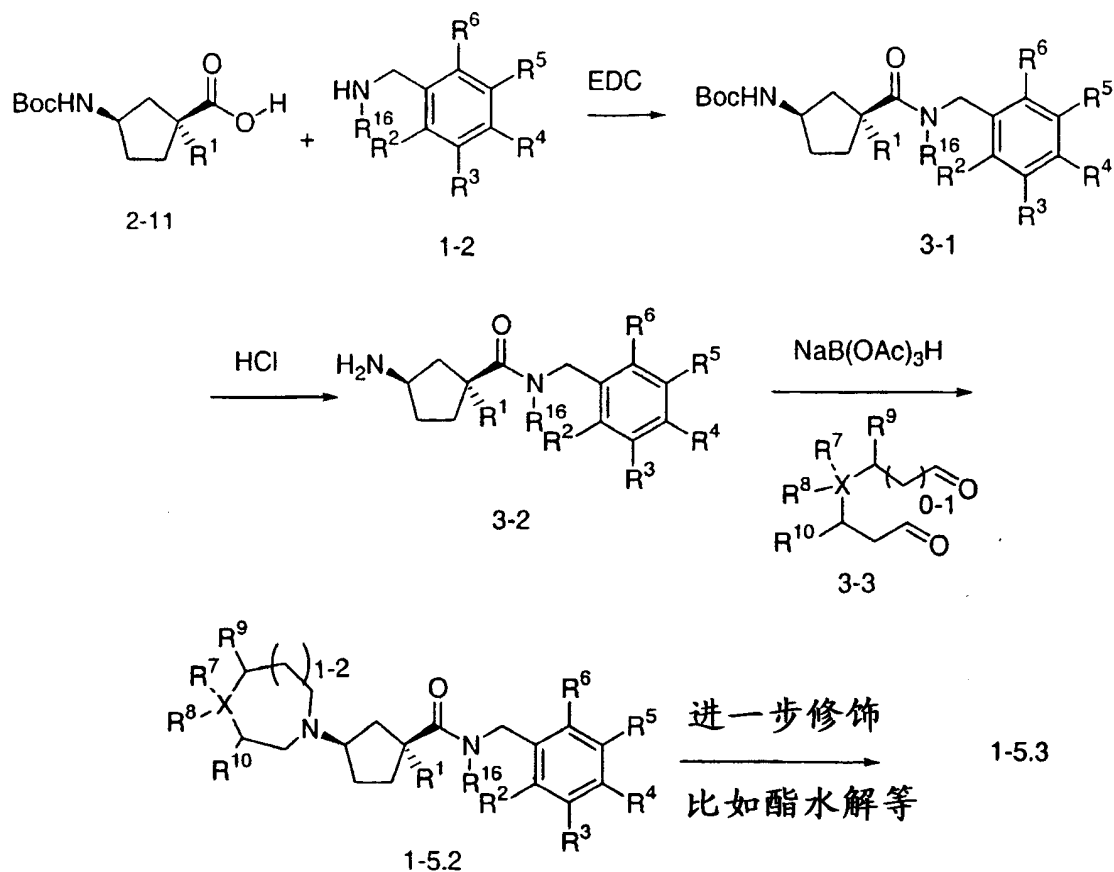
形成的烯醇化物可以与醛 ($R^{1a}CHO$) 或酮 ($R^{1a}R^{2a}CO$) 反应从而生成适当的羟烷基取代的中间体 2-4.1, 如流程图 2D 所示。可通过许多方法保护所得的羟基, 包括在碱比如三乙胺存在下使用乙酸酐处理从而生成中间体 2-4.2。在此在适于特殊保护基的条件下除去酯保护基。当为叔丁基酯 (R^{17} 为叔丁基) 时, 在酸性条件下脱保护。后者通常也诱导乙缩醛保护基的断裂, 且该方法可在一锅法中制备酮酸 1-1.1。如前所述, 经微小的修饰以适应 1-1.1 中所保护的羟基, 可实现向最终的趋化因子活性调节剂 1-9 的转换。

流程图 2D



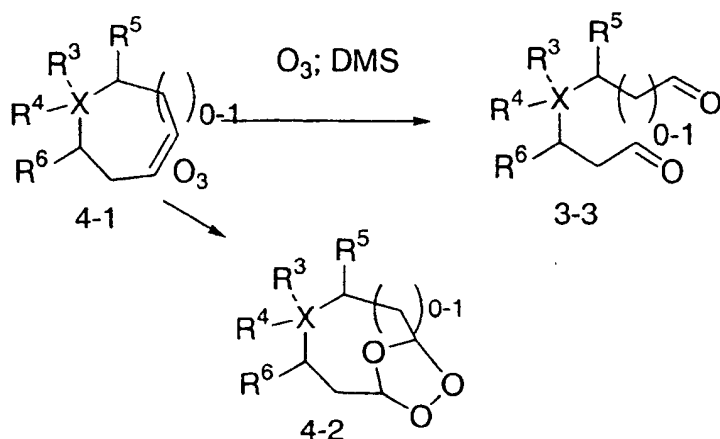
流程图 3 中描述了合成趋化因子受体调节的另一主要路线。根据该路线, 使用肽偶合剂比如 EDC 使得中间体 2-11 (描述于流程图 2C 中) 与胺 1-2 (描述于流程图 1 中) 缩合从而生成 3-1。在标准条件下比如在溶剂比如二氧六环中使用 HCl 除去 Boc 保护基, 随后在还原剂比如三乙酰氧基硼氢化钠存在下使用二醛 3-3 处理所得的胺 3-2 导致双还原烷基化同时环合生成 1-5.2。根据流程图 1, 进一步修饰, 比如水解 1-5.2 中存在的酯基可导致生成新的趋化因子受体调节剂 1-5.3。

流程图 3



流程图 4 中描述了一种制备二醛 3-3 的方法。根据该路线，例如使用臭氧氧化断裂(杂)环烯烃 4-1，随后与二甲基硫反应生成二醛。可替代地，代替二醛 3-3，中间体臭氧化物 4-2 自身可直接用于双还原胺化反应生成 1-5.2。

流程图 4

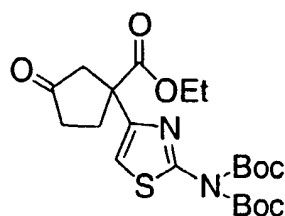


在某些情况下，上述反应流程的顺序可以改变以利于反应或避免不需要的反应产物。

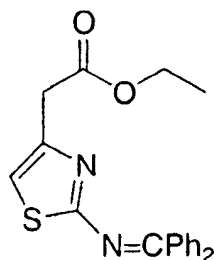
提供以下实施例的目的仅为进一步举例说明而非意在限制所公开的发明。

浓缩溶液通常在减压下于旋转蒸发仪上进行。快速色谱法在硅胶(230-400目)上进行。除非另外指明，NMR光谱在3溶液中得到。偶合常数(J)的单位为赫兹(Hz)。缩写：乙醚(ether)、三乙胺(TEA)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)、饱和水溶液(sat'd)、室温(rt)、小时(h)、分钟(min)。

中间体 1

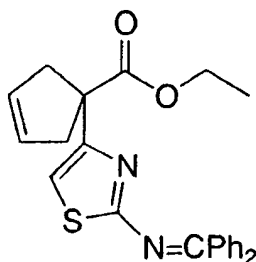


步骤 A



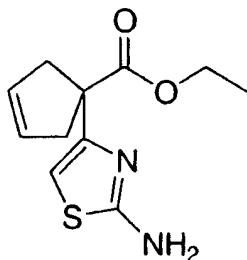
于 190℃ 搅拌 54 g (0.29 摩尔) (2-氨基噻唑-4-基)乙酸乙酯和 50 g (0.28 摩尔) 苯甲酮亚胺的干净混合物 5 h 然后冷却至室温并用 100 mL 的 DCM 稀释。将全部混合物转移至硅胶柱上并使用 20% EtOAc/己烷洗脱。得到标题化合物, 为浅黄色固体(70 g, 69% 收率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.72-7.86 (m, 10 H); 质谱 (NH₃-CI): m/z 351 (M+1).

步骤 B



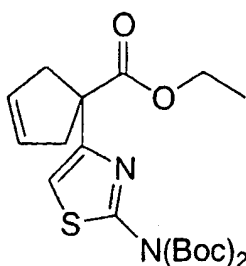
室温下, 向 35 g (0.10 摩尔) 希佛碱酯(上面的步骤 A)、顺式-1,3-二氯-2-丁烯(13 mL, 0.11 摩尔)在 500 mL 的 DME 中的混合物中分多次加入固体 NaH (60% 油, 10.0 g, 250 mmol)。搅拌所得混合物 2 天, 倾入 2000 mL 冰水中并使用 1500 mL 醚萃取。用水(3 x 500 mL)洗涤该醚层, Na₂SO₄ 干燥并蒸发。经快速色谱法(硅胶, 5% EtOAc/己烷)得到标题化合物, 为油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, 3H), 2.87 (d, 2H), 3.19 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.26-7.81 (m, 10H)。质谱(NH₃-CI): m/z 403 (M+1)。

步骤 C



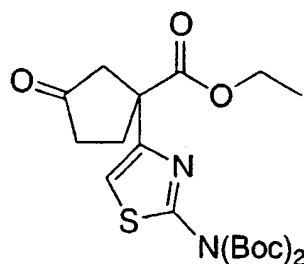
将 24.0 g (59 mmol) 环戊烯希佛碱(步骤 B above) 溶解于 100 mL 的 4 NHCl/二氧六环中。1 h 后, 加入 1.8 mL 水。搅拌该混合物 3 h, 蒸发至干。将残留物溶解于 100 mL 的 DCM 中并加入 15 mL 的 DEA。将全部混合物倾倒入硅胶柱上, 使用 20% EtOAc/己烷洗脱以除去苯甲酮, 然后使用 40% EtOAc/己烷以得到标题化合物, 为浅黄色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.19 (t, 3H), 2.79 (d, 12H), 3.15 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.82 (wide, 2H), 6.19 (s, 1H).

步骤 D



搅拌 12 g (50 mmol) 氨基噻唑(上面的步骤 C)、28 g (130 mmol) 焦碳酸二叔丁酯和 0.6 g DMAP 在 250 mL DCM 中的混合物过夜并蒸发。在硅胶上快速纯化(10% EtOAc/己烷)后得到标题化合物(21.0 g, 96%), 为黄色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.18 (t, 3H), 1.49 (d, 18H), 2.88 (d, 2H), 3.18 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.83 (s, 1H). 质谱 (NH₃-CI): m/z 439(M+1).

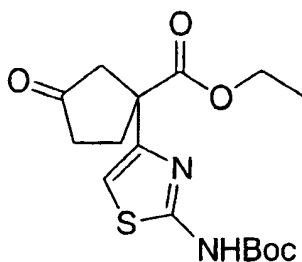
步骤 E



于-78℃,向 13.1 g (30 mmol)酯(上面的步骤 D)在 50 ml 无水醚溶液中逐滴加入 BH₃.DMS 的 THF(14 ml, 24 mmol)溶液除去冷浴并于室温搅拌该混合物 3 h, 使用 250 ml 的 DCM 稀释, 加入 25 g 乙酸钠和 55 g 的 PCC。搅拌该混合物过夜。将全部混合物倾倒至硅胶柱上并使用 10% EtOAc/己烷洗脱然后使用 30% EtOAc/己烷洗脱。得到两种成分。快速洗脱的异构体(黄色油状物, 6.0 g)经鉴定为标题化合物。

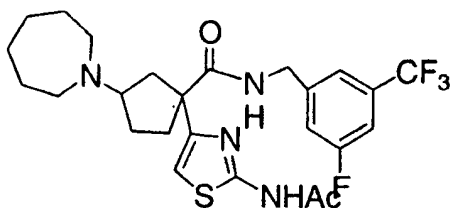
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, 3H), 1.50 (s, 18H), 2.33 (t, 2H), 2.42-2.70 (m, 2H), 2.78-3.10 (dd, 2H), 4.18 (q, 3H), 6.88 (s, 1H). 质谱 (NH₃-CI): m/z 455 (M+1).

步骤 F

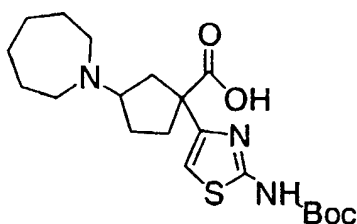


在环戊烯的合成(上述的步骤 E)中从快速色谱法缓慢洗脱的成分经证明是标题化合物(粘性物质, 1.80 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.27 (3, 2H), 2.38-2.62 (m, 2H), 2.64-3.00 (dd, 2H), 4.11 (q, 2H), 6.66 (s, 1H). 质谱 (NH₃-CI): m/z 355 (M+1).

实施例 1

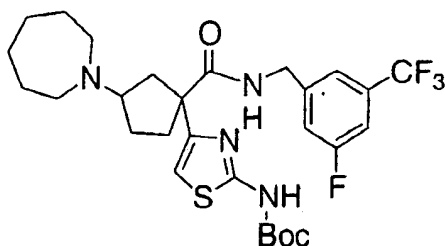


步骤 A



向该酮 (ketone) (2.37 g, 5.22 mmol) 的 THF (25 mL) 溶液加入六甲撑基亚胺 (hexamethyleneimine) (600RL, 5.32 mmol) 随后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.50 g, 15.7 mmol)。室温搅拌该反应过夜。然后加入甲醇 (10 mL) 和水 (1 mL) 生成澄清溶液。然后加入 LiOH (1.00 g)。室温搅拌 16 小时后, 通过加入 AcOH (3 mL) 酸化该反应。将 1/4 的该混合物在反相 HPLC 上纯化得到 400 mg 所需酸, 为顺式/方式异构体的混合物 (基于纯化中所用的粗物质, 收率为 75%)。LC-MS 测定 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 计算值为 410.20, 测定值为 410.25。

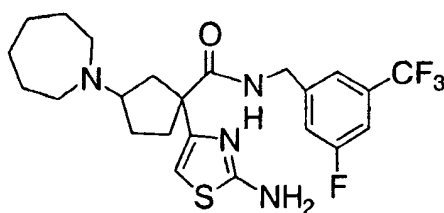
步骤 B



向来自步骤 A 的酸 (80 mg, 0.196 mg)、3-氟-5-(三氟甲基)苄胺 (35 μL ,

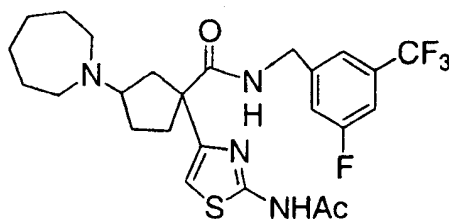
0.235 mmol)、DMAP (5.0 mg)和 DIEA (70 μ L, 0.402 mmol)的 CH_2Cl_2 (2 mL)溶液加入 EDC (56 mg, 0.29 mmol)。室温搅拌该反应 10 小时, 之后浓缩并经反相 HPLC 纯化得到所需产物(70 mg, 61%), 为 4/1 的顺式/反式异构体混合物。LC-MS 测定 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}^+]$: 计算值为 585.24, 测定值为 585.2。

步骤 C



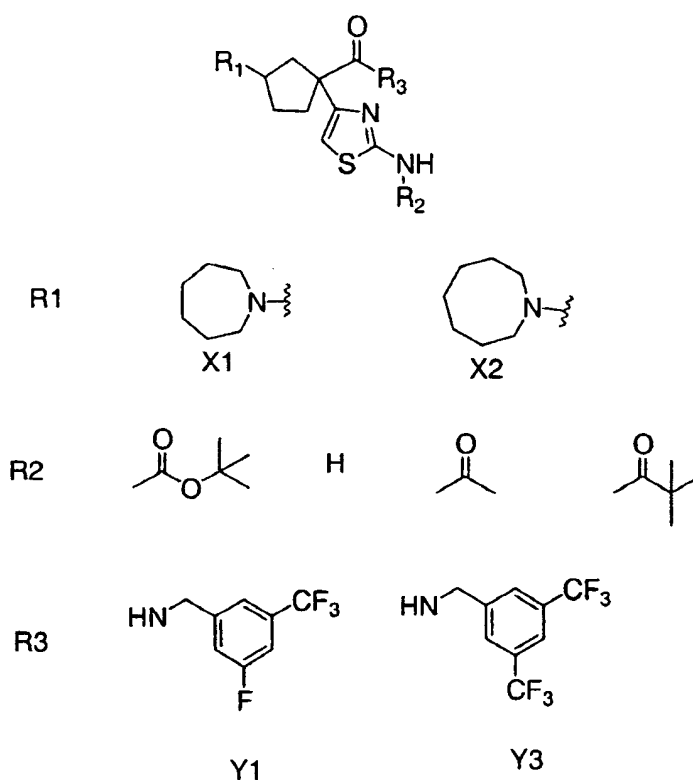
将步骤 B 的产物(60 mg, 0.102 mmol)置于 TFA (2.5 mL)中。室温搅拌该澄清溶液 40 分钟, 之后真空浓缩至干。将该油溶解于 2 mL 的 4 N HCl 的二氧六环中, 然后真空浓缩至干得到所需的产物, 为白色固体(50 mg, 88%). LC-MS 测定 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}^+]$: 计算值为 485.19, 测定值为 485.15。

步骤 D



向步骤 C 的产物(100 mg, 0.180 mmol)的 CH_2Cl_2 (2 mL)溶液中加入吡啶(500 μ L, 4.16 mmol)随后加入 Ac_2O (133 μ L, 1.04 mmol)。室温搅拌该反应 2 小时, 之后加入甲醇淬灭(0.5 mL)。所得反应混合物经反相 HPLC 纯化得到所需产物, 为顺式/反式异构体的混合物。LC-MS 测定 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}^+]$: 计算值为 527.20, 测定值为 527.15。

根据实施例 1 中描述的方法使用各种下表所示的 R^1 、 R^2 和 R^3 取代基合成实施例 2-12。这些组分可以购得或根据文献方法合成。



实施例	R^1	R^2	R^3	分子式	计算分子量	测定值 [M+H] ⁺
2	X1	Boc	Y1	C ₂₈ H ₃₆ F ₄ N ₄ O ₃ S	584.24	585.20
3	X1	Boc	Y2	C ₂₇ H ₃₆ F ₃ N ₅ O ₃ S	567.25	568.25
4	X2	Boc	Y1	C ₂₉ H ₃₈ F ₄ N ₄ O ₃ S	598.26	599.30
5	X1	H	Y1	C ₂₃ H ₂₈ F ₄ N ₄ O ₃ S	484.19	485.15
6	X2	H	Y1	C ₂₄ H ₃₀ F ₄ N ₄ O ₃ S	498.21	499.15
7	X2	H	Y3	C ₂₅ H ₃₀ F ₆ N ₄ O ₃ S	548.20	549.20
8	X1	Ac	Y1	C ₂₅ H ₃₀ F ₄ N ₄ O ₂ S	526.20	527.15
9	X2	Ac	Y1	C ₂₆ H ₃₂ F ₄ N ₄ O ₂ S	540.22	541.10
10	X1	Ac	Y3	C ₂₆ H ₃₀ F ₆ N ₄ O ₂ S	576.20	577.20
11	X2	Ac	Y3	C ₂₇ H ₃₂ F ₆ N ₄ O ₂ S	590.22	591.20
12	X2	Piv	Y3	C ₃₀ H ₃₈ F ₆ N ₄ O ₂ S	632.26	633.2