



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103328478 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201180064736. X

(22) 申请日 2011. 11. 10

(30) 优先权数据

61/413077 2010. 11. 12 US

61/425034 2010. 12. 20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 07. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/060081 2011. 11. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/064910 EN 2012. 05. 18

(73) 专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 I. M. 贝尔 M. E. 弗拉利

S. N. 加利基奥 A. 吉内蒂

H. J. 米切尔 D. V. 保恩

D. D. 斯塔斯 王澄 C. B. 扎特曼

H. E. 史蒂芬森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 温宏艳 万雪松

(51) Int. Cl.

C07D 471/10(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61P 9/08(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101018781 A, 2007. 08. 15, 全文, 尤其是说明书摘要, 权利要求书.

WO 2009065922 A2, 2009. 05. 28, 全文, 尤其是说明书摘要, 权利要求 1、14-17.

CN 101448821 A, 2009. 06. 03, 全文, 尤其是说明书摘要, 权利要求 1、23、24.

WO 2009126530 A2, 2009. 10. 15, 全文.

WO 2008153849 A1, 2008. 12. 18, 全文, 尤其是说明书摘要, 说明书第 4-16 页, 说明书第 57 页表 3 中实施例 8 化合物, 第 28 页第 26-28 行, 权利要求 16.

CN 101208303 A, 2008. 06. 25, 全文.

李桐楠等. CGRP 受体拮抗剂 CGRP8-37 对甲醛炎性痛大鼠自发痛反应及脊髓后角 NOS 表达和 NO 含量的影响. 《中国应用生理学杂志》. 2004, 第 20 卷(第 3 期), 第 291-295 页.

审查员 蒋薇薇

权利要求书7页 说明书57页

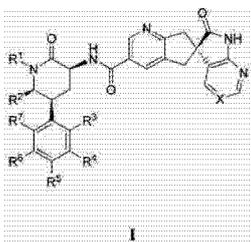
(54) 发明名称

哌啶酮羧酰胺氮杂茛满 CGRP 受体拮抗剂

(57) 摘要

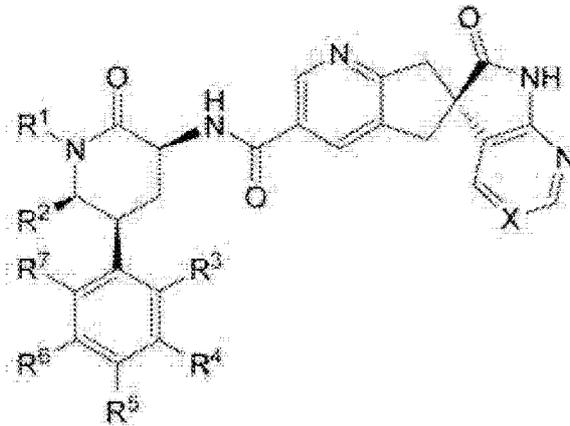
本发明涉及式 I 的哌啶酮羧酰胺氮杂茛满衍生物, 其是 CGRP 受体的拮抗剂, 并可用于治疗或预防其中涉及 CGRP 的疾病, 诸如偏头痛。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物和这些化合物与组合物在预防或治疗其中涉及 CGRP 的这样

的疾病中的用途。



CN 103328478 B

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中：

X 选自 $-C(R^8) =$ 或 $-N =$ ，其中 R^8 是氢、F 或 CN；

R^1 选自： C_{1-4} 烷基、环丙基甲基、环丁基甲基和 [1-(三氟甲基)环丙基] 甲基，它们中的每一个任选地被一个或多个独立地选自 F 和羟基的取代基取代，只要化合价允许；

R^2 选自氢和甲基；

当 R^2 是氢时，那么

R^3 选自氢、F 或 Cl；

R^4 选自氢、F 或 Cl；

R^5 是氢；

R^6 选自氢或 F；和

R^7 选自氢、F 或 Cl；

例外是， R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 2 个必须是 F 或 Cl，除非 R^3 是 F，在该情况下， R^4 、 R^6 和 R^7 可以都是氢；且如果 R^4 是 Cl，那么 R^7 不可为 Cl；

当 R^2 是甲基时，那么

R^3 选自氢、甲基、F、Cl 或 Br；

R^4 选自氢、甲基、F 或 Cl；

R^5 选自氢或 F；

R^6 选自氢或 F；和

R^7 选自氢、甲基、F 或 Cl；

例外是，如果 R^5 是 F，那么 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 3 个必须是 F；且如果 R^4 是甲基或 Cl，那么 R^7 不可为甲基或 Cl。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中 X 是 $-N =$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中 X 是 $-CH =$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中 X 是 $-C(CN) =$ 。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中 X 是 $-C(F) =$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是 C_{1-4} 烷基，其任选地被 1-3 个 F 或羟基或二者取代。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自:异丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基和 3,3,3-三氟-2-羟丙基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 2,2,2-三氟乙基。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是氢。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 2 个是 F 或 Cl,例外是,如果 R^4 是 Cl,那么 R^7 不可为 Cl。

11. 根据权利要求 9 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 F,且 R^4 、 R^6 和 R^7 是氢。

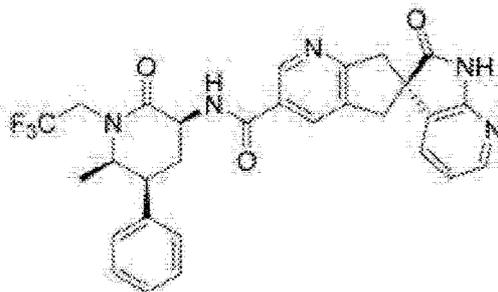
12. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是甲基。

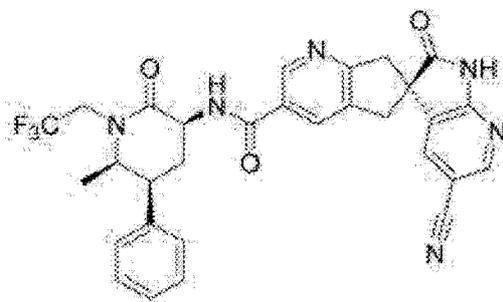
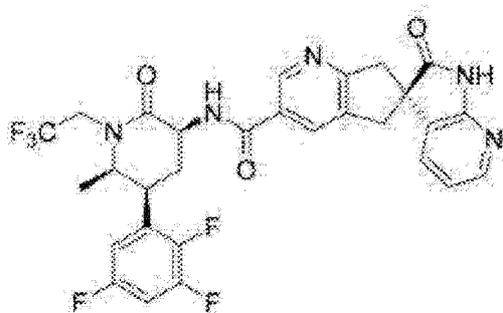
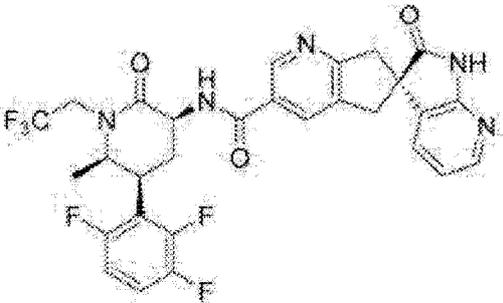
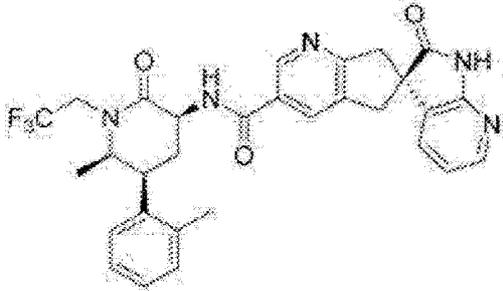
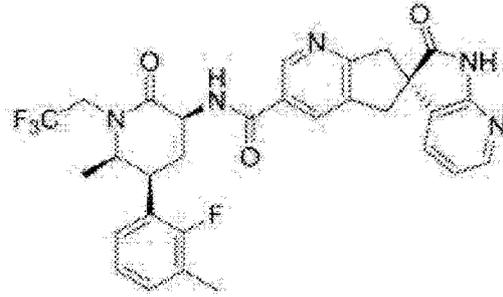
13. 根据权利要求 12 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 F,且 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 3 个是 F。

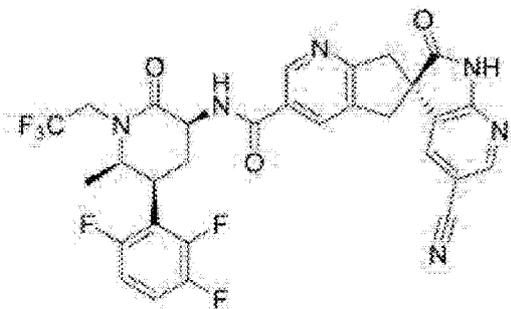
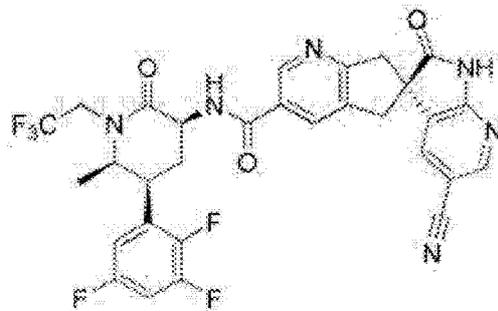
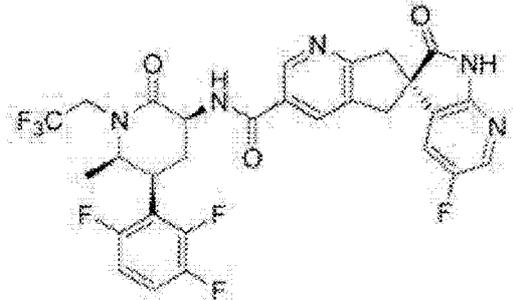
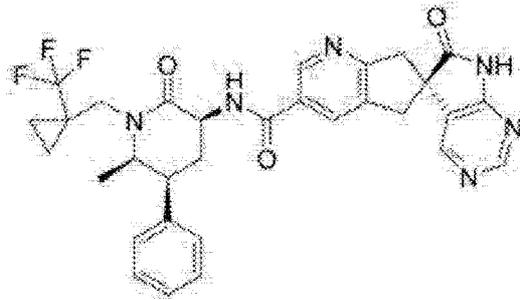
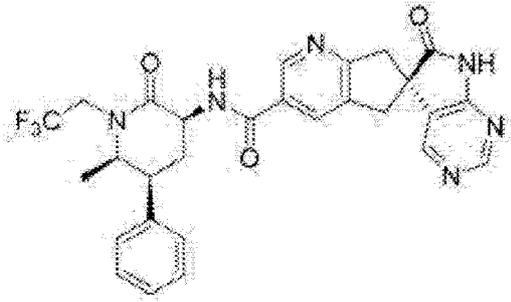
14. 根据权利要求 12 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是氢,且如果 R^4 是甲基或 Cl,那么 R^7 不可为甲基或 Cl。

15. 根据权利要求 12 所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自氢、甲基、F 或 Cl; R^4 选自氢、甲基、F 或 Cl; R^5 是氢; R^6 选自氢或 F;且 R^7 选自氢、甲基、F 或 Cl;例外是,如果 R^4 是甲基或 Cl,那么 R^7 不可为甲基或 Cl。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物,其选自下述的:







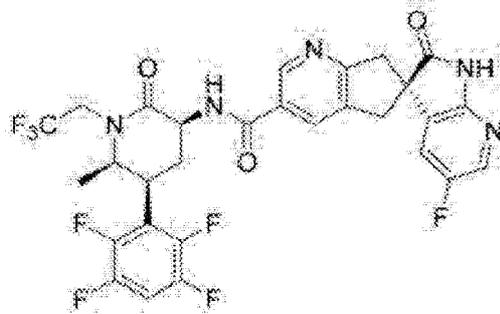
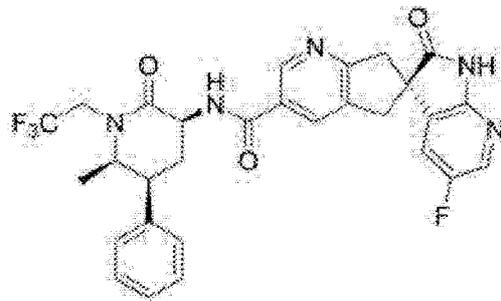
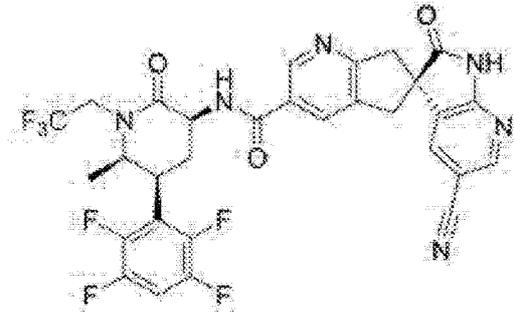
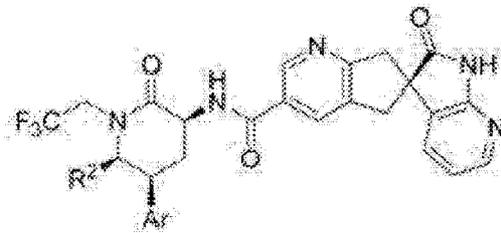


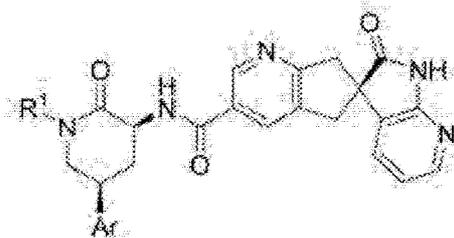
表 4



R ²	Ar
H	2-氟苯基
Me	2-氯苯基
Me	3-甲基苯基
H	2,3-二氟苯基
H	2,3,5-三氟苯基
H	2-氯-6-氟苯基

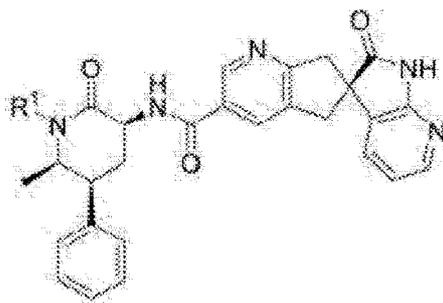
H	2,6-二氯苯基
H	2,3-二氯苯基
H	2,3,6-三氟苯基
Me	2,3,5,6-四氟苯基
Me	3-氟-2-甲基苯基

表 5



R ¹	Ar
环丁基甲基	2,3-二氟苯基
2-甲基丙基	2-氟苯基
环丁基甲基	2-氟苯基
异丙基	2-氟苯基
(2S)-3,3,3-三氟-2-羟丙基	2,3-二氟苯基

表 6

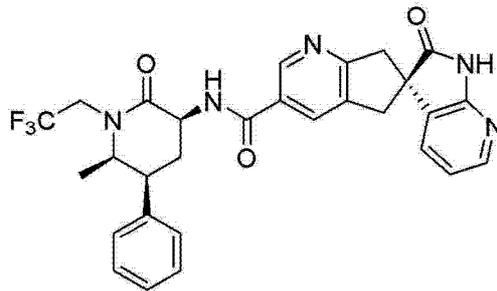


R ¹
3,3,3-三氟丙基
2-甲基丙基
(2S)-3,3,3-三氟-2-羟丙基

环丙基甲基
[1-(三氟甲基)环丙基]甲基
2,2-二氟乙基
[(1R)-2,2-二氟环丙基]甲基
[(1S)-2,2-二氟环丙基]甲基

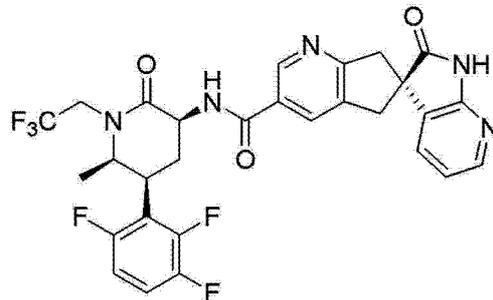
或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其为



或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其为



或其药学上可接受的盐。

19. 一种药物组合物, 其包含惰性载体和根据权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求 1-18 中的任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体用于制备药剂的用途, 所述药剂用于治疗头痛。

21. 根据权利要求 20 所述的用途, 其中所述头痛是偏头痛。

哌啶酮羧酰胺氮杂茛满 CGRP 受体拮抗剂

背景技术

[0001] CGRP (降钙素基因相关肽)是一种天然存在的 37 氨基酸肽,它通过降钙素信使 RNA 的组织特异性交替加工生成,并广泛分布于中枢和外周神经系统。CGRP 主要位于感觉传入神经元和中枢神经元中,并介导数种生物学作用,包括血管舒张作用。在大鼠和人类中,CGRP 分别以相差一个和三个氨基酸的 α -形式和 β -形式表达。CGRP- α 和 CGRP- β 显示出相似的生物学特性。当从细胞释放时,CGRP 通过与 CGRP 受体结合而引发其生物学反应,所述 CGRP 受体是由与单个跨膜蛋白(被称作受体活性调节蛋白 1 (RAMP₁))结合的 G-蛋白偶联降钙素样受体(CLR)组成的异源二聚体。CGRP 受体主要与腺苷酸环化酶的活化偶联,且已经被识别和在数种组织和细胞(包括脑、心血管、内皮和平滑肌起源的组织和细胞)中进行了药理学评价。

[0002] CGRP 是一种有效的神经调质,其已经涉入诸如偏头痛和丛集性头痛等脑血管病症的病理学。在临床研究中,发现偏头痛发作期间颈静脉中的 CGRP 水平升高 (Goadsby 等人 . (1990) *Ann. Neurol.* 28, 183-187),在发作之间 (Bellamy 等人 . (2006) *Headache* 46, 24-33) 和发作过程中 (Cady 等人 . (2009) *Headache* 49, 1258-1266) 偏头痛受试者的唾液中的 CGRP 水平升高,并已经证实 CGRP 自身会触发偏头痛 (Lassen 等人 . (2002) *Cephalalgia* 22, 54-61)。在临床试验中,已经证实 CGRP 受体拮抗剂 BIBN4096BS 可有效地治疗偏头痛的急性发作 (Olesen 等人 . (2004) *New Engl. J. Med.* 350, 1104-1110),且能够在对照组中预防 CGRP 输注诱发的头痛 (Petersen 等人 . (2005) *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 202-213)。口服可生物利用的 CGRP 受体拮抗剂替卡吉泮也已经在 III 期临床试验中表现出抗偏头痛有效性 (Ho 等人 . (2008) *Lancet* 372, 2115-2123; Connor 等人 . (2009) *Neurology* 73, 970-977)。

[0003] CGRP 介导的三叉神经血管系统的活化可能在偏头痛发病机制中起关键作用。另外,CGRP 会活化颅内血管的平滑肌上的受体,从而导致血管舒张增强,这被认为会促进偏头痛发作期间的头痛 (Lance, *Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide*, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9)。脑膜中动脉(硬脑膜的主要动脉)受来自三叉神经节的感觉神经纤维支配,所述三叉神经节包含包括 CGRP 在内的几种神经肽。刺激猫的三叉神经节会使 CGRP 水平增加,并且在人类中,三叉神经系统的活化会导致面部发红和颈外静脉中 CGRP 水平增加 (Goadsby 等人 . (1988) *Ann. Neurol.* 23, 193-196)。电刺激大鼠硬脑膜会增加脑膜中动脉的直径,该作用可通过预先施用 CGRP (8-37) (肽类 CGRP 受体拮抗剂) 来阻断 (Williamson 等人 . (1997) *Cephalalgia* 17, 525-531)。三叉神经节刺激会增加大鼠面部血流,该作用可被 CGRP (8-37) 抑制 (Escott 等人 . (1995) *Brain Res.* 669, 93-99)。电刺激猕猴三叉神经节会使面部血流增加,该作用可被非肽 CGRP 受体拮抗剂 BIBN4096BS 阻断 (Doods 等人 . (2000) *Br. J. Pharmacol.* 129, 420-423)。因此,CGRP 受体拮抗剂可减弱、预防或逆转 CGRP 的血管效应。

[0004] 已经证实 CGRP 介导的大鼠脑膜中动脉血管舒张会使三叉神经尾核的神经元致敏 (Williamson 等人 , *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)*,

Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。类似地,偏头痛时硬脑膜血管的扩张可能使三叉神经元致敏。包括颅外疼痛和面部痛觉超敏在内的一些偏头痛相关症状可能是三叉神经元被致敏的结果 (Burstein 等人 . (2000) *Ann. Neurol.* 47, 614-624)。CGRP 拮抗剂可能有利于减弱、预防或逆转神经元致敏的效应。

[0005] 本发明的化合物的充当 CGRP 受体拮抗剂的能力,使它们成为对于人类和动物(特别是人类)中的与 CGRP 有关的障碍而言有用的药理学试剂。此类障碍包括偏头痛和丛集性头痛 (Doods (2001) *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2, 1261-1268; Edvinsson 等人 . (1994) *Cephalalgia* 14, 320-327);慢性紧张型头痛 (Ashina 等人 . (2000) *Neurology* 14, 1335-1340);疼痛 (Yu 等人 . (1998) *Eur. J. Pharmacol.* 347, 275-282);慢性疼痛 (Hulsebosch 等人 . (2000) *Pain* 86, 163-175);神经源性炎症和炎性疼痛 (Holzer (1988) *Neuroscience* 24, 739-768; Delay-Goyet 等人 . (1992) *Acta Physiol. Scand.* 146, 537-538; Salmon 等人 . (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358);眼痛 (May 等人 . (2002) *Cephalalgia* 22, 195-196)、牙痛 (Awawdeh 等人 . (2002) *Int. Endocrin. J.* 35, 30-36)、非胰岛素依赖性糖尿病 (Molina 等人 . (1990) *Diabetes* 39, 260-265);血管疾病;炎症 (Zhang 等人 . (2001) *Pain* 89, 265);关节炎、支气管高反应性、哮喘 (Foster 等人 . (1992) *Ann. NY Acad. Sci.* 657, 397-404; Schini 等人 . (1994) *Am. J. Physiol.* 267, H2483-H2490; Zheng 等人 . (1993) *J. Virol.* 67, 5786-5791);休克、脓毒症 (Beer 等人 . (2002) *Crit. Care Med.* 30, 1794-1798);阿片戒断综合征 (Salmon 等人 . (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358);吗啡耐受 (Menard 等人 . (1996) *J. Neurosci.* 16, 2342-2351);男性和女性的热潮红 (Chen 等人 . (1993) *Lancet* 342, 49; Spetz 等人 . (2001) *J. Urology* 166, 1720-1723);变应性皮炎 (Wallengren (2000) *Contact Dermatitis* 43, 137-143);银屑病;脑炎、脑外伤、缺血、中风、癫痫和神经变性疾病 (Rohrenbeck 等人 . (1999) *Neurobiol. Dis.* 6, 15-34);皮肤病 (Geppetti 和 Holzer 编, *Neurogenic Inflammation*, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL)、神经源性皮肤发红、皮肤玫瑰疹和红斑;耳鸣 (Herzog 等人 . (2002) *J. Membr. Biol.* 189, 225);肥胖 (Walker 等人 . (2010) *Endocrinology* 151, 4257-4269);炎性肠病、肠易激综合征 (Hoffman 等人 . (2002) *Scand. J. Gastroenterol.* 37, 414-422) 和膀胱炎。尤其重要的是头痛(包括偏头痛和丛集性头痛)的急性或预防性处理。

[0006] 美国专利号 7,390,798 (于 2008 年 6 月 24 日授权) 和美国专利公开号 US 2010/0179166 (于 2010 年 7 月 15 日公开)披露了羧酰胺 CGRP 受体拮抗剂。本发明涉及一类与先前公开的类似物相比非常有效的 CGRP 受体拮抗剂、包含它们的药物组合物及它们在治疗中的用途。

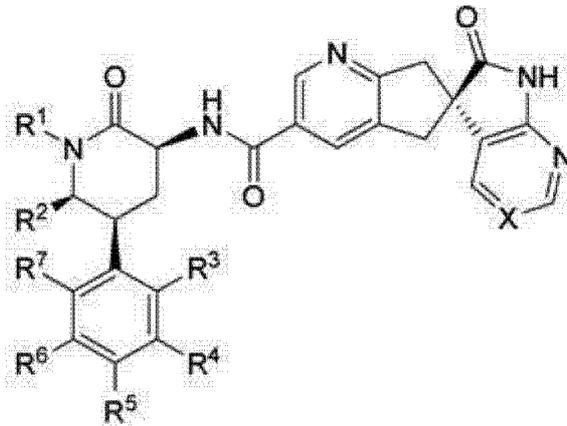
发明内容

[0007] 本发明涉及哌啶酮羧酰胺氮杂茛菪满衍生物,其是 CGRP 受体的非常有效的拮抗剂,并可用于治疗或预防其中涉及 CGRP 的疾病,诸如偏头痛。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物和这些化合物与组合物在预防或治疗其中涉及 CGRP 的这样的疾病中的用途。

具体实施方式

[0008] 本发明涉及一类式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：

[0009]



I

[0010] 其中：

[0011] X 选自 $-C(R^8)=$ 或 $-N=$ ，其中 R^8 是氢、F 或 CN；

[0012] R^1 选自： C_{1-4} 烷基、环丙基甲基、环丁基甲基和 [1-(三氟甲基)环丙基] 甲基，它们中的每一个任选地被一个或多个独立地选自 F 和羟基的取代基取代，只要化合价允许；

[0013] R^2 选自氢和甲基；

[0014] 当 R^2 是氢时，那么

[0015] R^3 选自氢、F 或 Cl；

[0016] R^4 选自氢、F 或 Cl；

[0017] R^5 是氢；

[0018] R^6 选自氢或 F；和

[0019] R^7 选自氢、F 或 Cl；

[0020] 例外是， R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 2 个必须是 F 或 Cl，除非 R^3 是 F，在该情况下， R^4 、 R^6 和 R^7 可以都是氢；且如果 R^4 是 Cl，那么 R^7 不可为 Cl；

[0021] 当 R^2 是甲基时，那么

[0022] R^3 选自氢、甲基、F、Cl 或 Br；

[0023] R^4 选自氢、甲基、F 或 Cl；

[0024] R^5 选自氢或 F；

[0025] R^6 选自氢或 F；和

[0026] R^7 选自氢、甲基、F 或 Cl；

[0027] 例外是，如果 R^5 是 F，那么 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 3 个必须是 F；且如果 R^4 是甲基或 Cl，那么 R^7 不可为甲基或 Cl。

[0028] 在该类中，本发明包括第一子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中 X 是 $-N=$ 。

[0029] 也在该类中，本发明包括第二子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐，其中 X 是 $-CH=$ 。

[0030] 也在该类中,本发明包括第三子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 X 是 $-C(CN)=$ 。

[0031] 也在该类中,本发明包括第四子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 C_{1-4} 烷基,其任选地被 1-3 个 F 或羟基或二者取代。

[0032] 在所述第四子类中,本发明包括第一类式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自: 异丙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-甲基丙基、3,3,3-三氟丙基和 3,3,3-三氟-2-羟丙基。

[0033] 在所述第一类中,本发明包括第一子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 2,2,2-三氟乙基。

[0034] 也在该类中,本发明包括第五子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是氢。

[0035] 在所述第五子类中,本发明包括第二类式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 2 个是 F 或 Cl,例外是,如果 R^4 是 Cl,那么 R^7 不可为 Cl。

[0036] 也在所述第五子类中,本发明包括第三类式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 F,且 R^4 、 R^6 和 R^7 是氢。

[0037] 也在该类中,本发明包括第六子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是甲基。

[0038] 在所述第六子类内,本发明包括第四类式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是 F,且 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中的至少 3 个是 F。

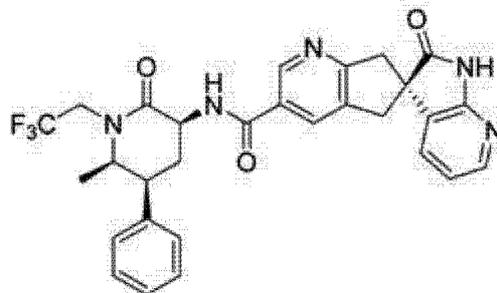
[0039] 也在所述第六子类内,本发明包括第五类式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是氢,且如果 R^4 是甲基或 Cl,那么 R^7 不可为甲基或 Cl。

[0040] 也在所述第六子类内,本发明包括第六类式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自氢、甲基、F 或 Cl; R^4 选自氢、甲基、F 或 Cl; R^5 是氢; R^6 选自氢或 F; 且 R^7 选自氢、甲基、F 或 Cl; 例外是,如果 R^4 是甲基或 Cl,那么 R^7 不可为甲基或 Cl。

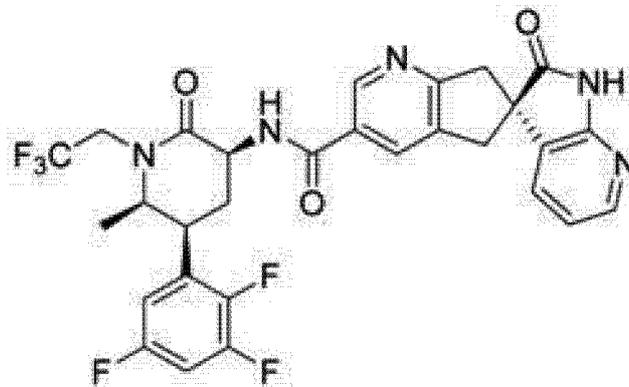
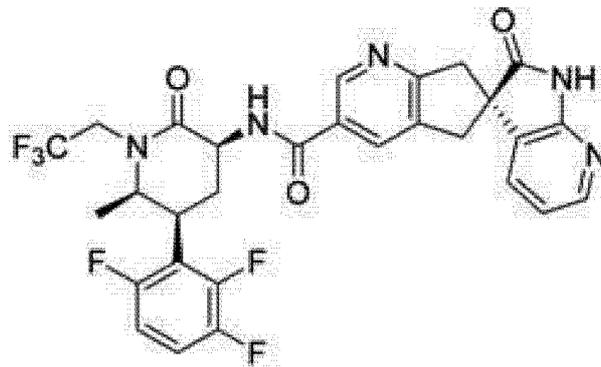
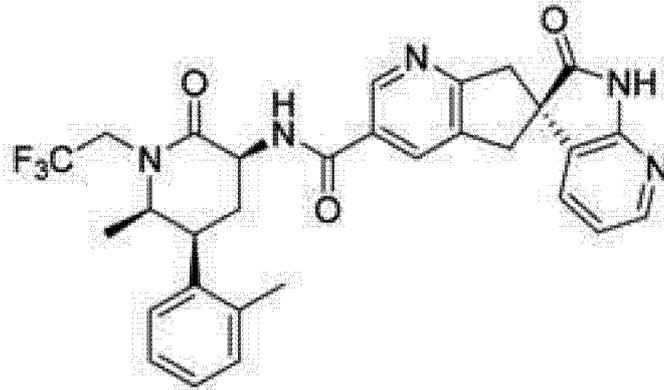
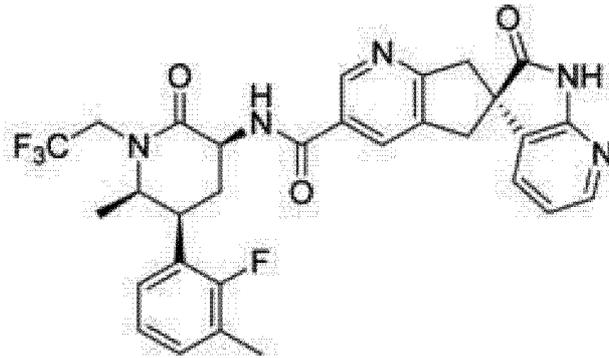
[0041] 也在该类中,本发明包括第七子类的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 X 是 $-C(F)=$ 。

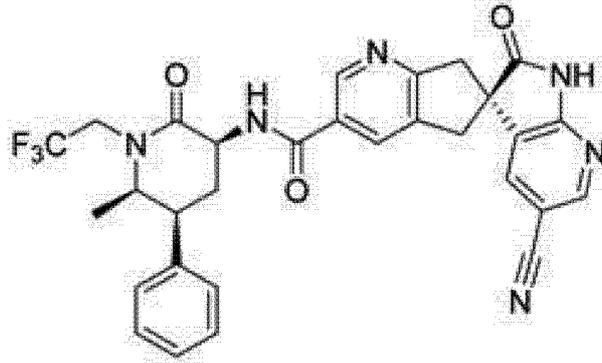
[0042] 本发明也包括选自下述的化合物或其药学上可接受的盐:

[0043]

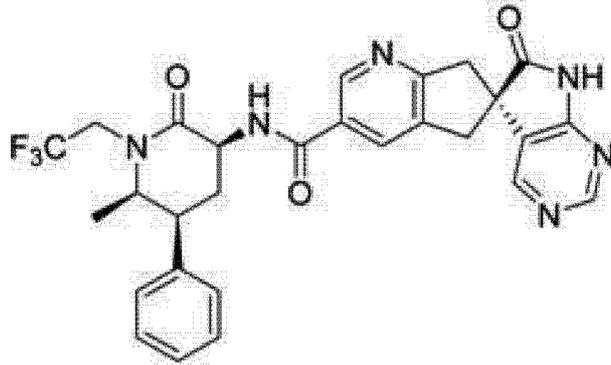


[0044]

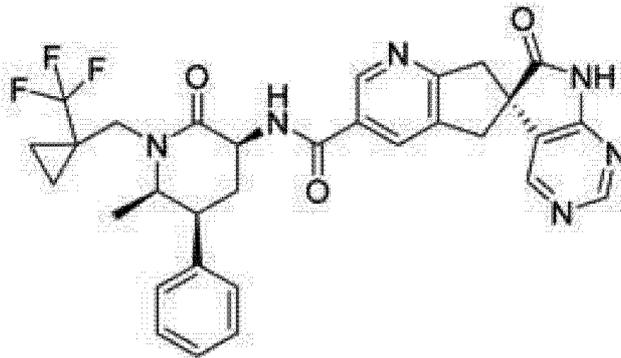




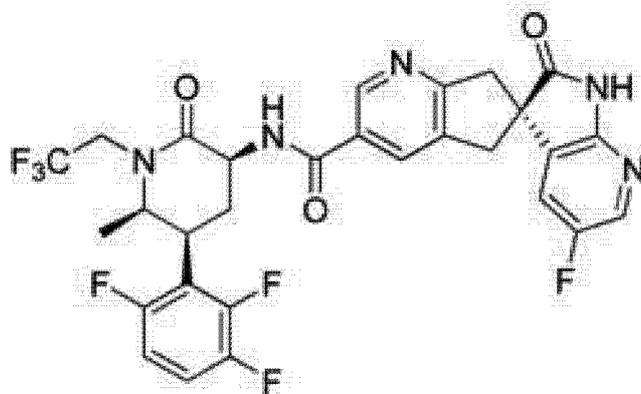
[0049]



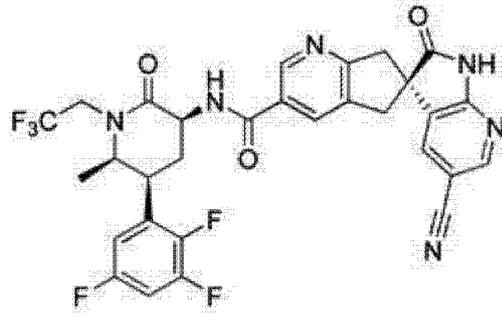
[0050]



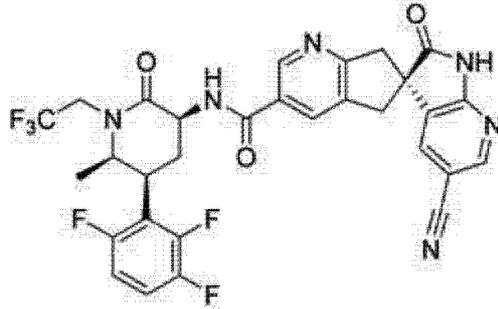
[0051]



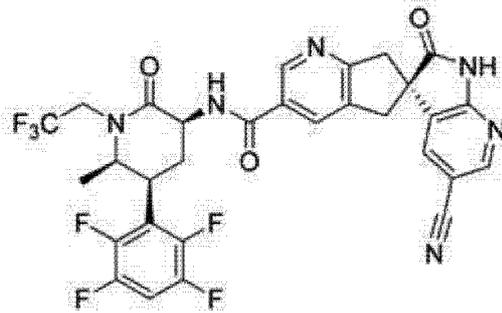
[0052]



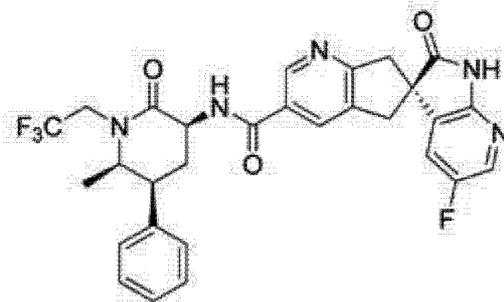
[0053]



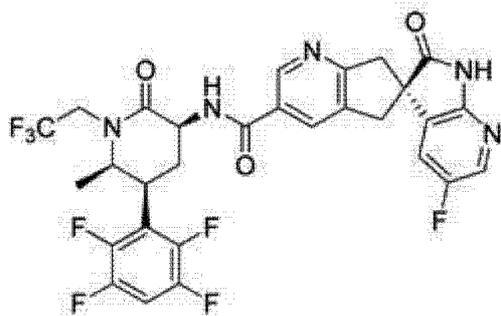
[0054]



[0055]

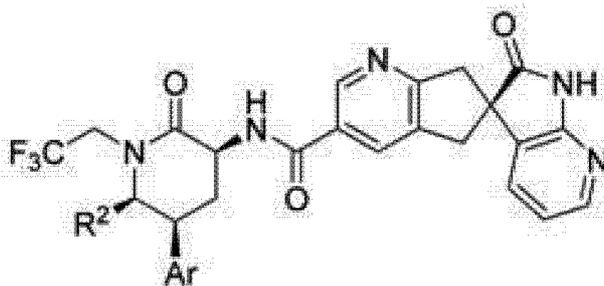


[0056]



[0057] 表 4

[0058]

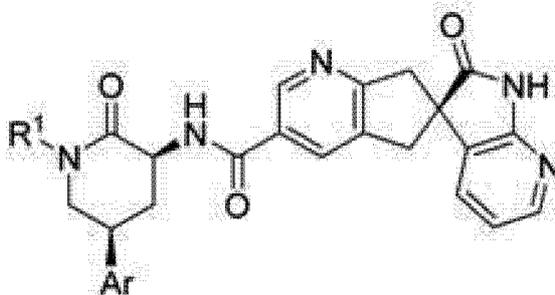


[0059]

R ²	Ar
H	2- 氟苯基
Me	2- 氯苯基
Me	3- 甲基苯基
H	2, 3- 二氟苯基
H	2, 3, 5- 三氟苯基
H	2- 氯 -6- 氟苯基
H	2, 6- 二氯苯基
H	2, 3- 二氯苯基
H	2, 3, 6- 三氟苯基
Me	2, 3, 5, 6- 四氟苯基
Me	3- 氟 -2- 甲基苯基

[0060] 表 5

[0061]



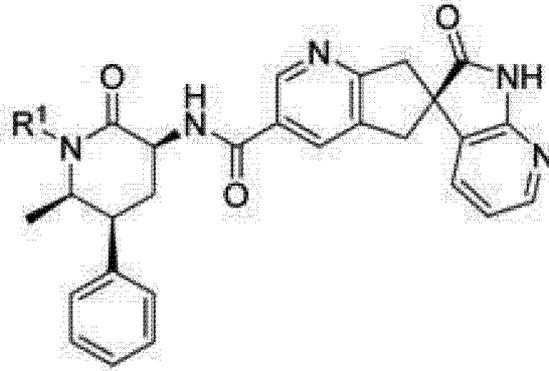
[0062]

R ¹	Ar
环丁基甲基	2, 3- 二氟苯基
2- 甲基丙基	2- 氟苯基
环丁基甲基	2- 氟苯基
异丙基	2- 氟苯基

(2 <i>S</i>)-3,3,3-三氟-2-羟丙基	2,3-二氟苯基
------------------------------	----------

[0063] 表 6

[0064]



[0065]

R ¹
3,3,3-三氟丙基
2-甲基丙基
(2 <i>S</i>)-3,3,3-三氟-2-羟丙基
环丙基甲基
[1-(三氟甲基)环丙基]甲基
2,2-二氟乙基
[(1 <i>R</i>)-2,2-二氟环丙基]甲基
[(1 <i>S</i>)-2,2-二氟环丙基]甲基

[0066] 本发明也包括药物组合物,其包含惰性载体和式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0067] 本发明也包括在需要这种治疗的哺乳动物患者中治疗头痛的方法,所述方法包括:给所述患者施用治疗有效量的式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐。在本发明的一个具体实施方案中,所述头痛是偏头痛。

[0068] 本发明也包括式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体用于制备药剂的用途,所述药剂用于治疗头痛。在本发明的一个具体实施方案中,所述头痛是偏头痛。

[0069] 本发明也涉及用于治疗其中涉及 CGRP 的疾病或障碍(诸如偏头痛)的药剂或药物组合物,其包含式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体。

[0070] 本发明也涉及式 I 的化合物用于治疗其中涉及 CGRP 的疾病或障碍(诸如偏头痛)的用途。

[0071] 本发明另外涉及用于制备药剂或组合物的方法,所述药剂或组合物用于治疗其中涉及 CGRP 的疾病或障碍(诸如偏头痛),所述方法包括:使式 I 的化合物与一种或多种药学上可接受的载体相组合。

[0072] 本发明的化合物可包含一个或更多个不对称中心,并因此可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和各非对映异构体存在。可存在另外的不对称中心,这取决于分子上各取代基的性质。每一个这样的不对称中心会独立地产生 2 种光学异构体,并且意图将混合物中的所有可能的光学异构体和非对映异构体以及纯的或部

分纯化的化合物都包含在本发明的范围内。除非指明具体的立体化学,本发明意图包括这些化合物所有这样的异构体形式。

[0073] 如本领域已知的那样,通过适当地修改在本文中公开的方法,可以实现这些非对映异构体的独立合成或它们的色谱分离。通过结晶产物或结晶中间体的 x-射线晶体学,可测定它们的绝对立体化学,如果必要的话,所述结晶产物或结晶中间体可用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生化。

[0074] 如果需要的话,可以分离所述化合物的外消旋混合物,从而分离各对映异构体。所述分离可通过本领域众所周知的方法实施,例如将所述化合物的外消旋混合物偶联到对映异构地纯的化合物上以形成非对映异构体混合物,随后通过标准方法分离各非对映异构体,例如使用分步结晶或色谱法。所述偶联反应经常是用对映异构地纯的酸或碱形成盐。然后通过裂解所加入的手性残基,可将非对映异构体衍生物转化为纯的对映异构体。所述化合物的外消旋混合物也可以通过使用手性固定相的色谱法直接分离,这些方法是本领域众所周知的。

[0075] 可替换地,采用已知构型的光学纯的起始原料或试剂,通过本领域众所周知的方法,可以通过立体选择性合成得到化合物的任何对映异构体。

[0076] 在式 I 的化合物中,所述原子可以表现出它们的天然同位素丰度,或者一个或多个原子可以人工地富集特定同位素,所述特定同位素具有相同的原子数,但是其原子质量或质量数不同于在自然界中占优势地存在的原子质量或质量数。本发明意图包括通式 I 的化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(^1H)和氘(^2H)。氕是在自然界中存在的占优势的氢同位素。氘富集可以提供某些治疗优点,诸如增加体内半衰期或减少剂量需求,或者可以提供可用作生物样品的表征的标准品的化合物。通过本领域技术人员众所周知的常规技术,或者通过与在本文的路线图和实施例中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体,无需过多实验,可以制备在通式 I 内的同位素富集的化合物。

[0077] 在式 I 中定义的化合物的互变异构体也被包括在本发明的范围内。例如,包括羰基 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 基团(酮形式)的化合物可以发生互变异构现象以形成羟基 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ 基团(烯醇形式)。酮形式和烯醇形式二者被包括在本发明的范围内。

[0078] 本文使用的“烷基”意图表示不含碳-碳双键或三键的直链或支链结构。因而, C_{1-4} 烷基被定义为以直链或支链排列存在的具有 1、2、3 或 4 个碳的基团,使得 C_{1-4} 烷基具体地包括、但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0079] 正如本领域普通技术人员熟知的那样,“F”是指氟,“Cl”是指氯,且“Br”是指溴。

[0080] 本文使用的短语“药学上可接受的”表示这样的化合物、物质、组合物和/或剂型:在合理的医学判断范围内,其适用于接触人类和动物的组织,而没有过度的毒性、刺激、变应性应答或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0081] 本文使用的“药学上可接受的盐”表示这样的衍生物:其中母体化合物通过制备其酸或碱盐而修饰。固体形式的盐可以以超过一种晶体结构形式存在,且也可以以水合物的形式存在。药学上可接受盐的实例包括、但不限于:碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐;等等。药学上可接受的盐包括母体化合物的常规无毒盐或季铵盐(例如从无毒的无机或有机酸形成)。例如,这样的常规无毒盐包括从无机酸(诸如

盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)衍生出的盐;以及从有机酸制备的盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。从无机碱衍生出的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、三价铁盐、二价铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。

[0082] 当本发明的化合物为碱性时,可以从药理学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备盐。这样的酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。在本发明的一个方面,所述盐为柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸的盐。应该理解,本文使用的对式 I 的化合物的提及也意图包括药理学上可接受的盐。

[0083] 在实施例中和在本文中公开的化合物的用途例证了本发明。在本发明范围内的具体化合物包括这样的化合物:其可以选自在以下实施例中公开的化合物和它们的药理学上可接受的盐及它们的各非对映异构体。

[0084] 主题化合物可用于在需要这样拮抗作用的患者(例如哺乳动物)中拮抗 CGRP 受体的方法中,该方法包括施用有效量的所述化合物。本发明涉及在本文中公开的化合物用作 CGRP 受体拮抗剂的用途。除了灵长类、尤其是除了人类之外,可按照本发明方法治疗多种其它哺乳动物。

[0085] 本发明的另一个实施方案涉及治疗、控制、改善患者中涉及 CGRP 受体的疾病或障碍或减少其风险的方法,该方法包括给所述患者施用治疗有效量的为 CGRP 受体拮抗剂的化合物。

[0086] 本发明另外涉及用于制备药剂的方法,所述药剂用于拮抗人类和动物中的 CGRP 受体活性,该方法包括将本发明的化合物与药用载体或稀释剂组合。

[0087] 本发明方法的治疗对象一般是其中需要拮抗 CGRP 受体活性的哺乳动物,例如人类,男性或女性。术语“治疗有效量”是指这样的主题化合物的量:其将引起研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人类的生物学或医学应答。本文使用的术语“治疗”指针对所述病症的治疗和预防或预防性疗法,尤其是在易患有这样疾病或障碍的患者中。

[0088] 本文使用的术语“组合物”意图包括:含有指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接形成的任何产品。与药物组合物有关的这样的术语意图包括:含有活性成分(诸活性成分)和构成载体的惰性成分(诸惰性成分)的产品,以及由任何两种或更多种成分组合、络合或聚集而直接或间接形成的任何产品,或者由一种或更多种成分分解而直接或间接形成的任何产品,或者由一种或更多种成分的其他类型的反应或相互作用而直接或间接形成的任何产品。因此,本发明的药物组合物包括通过混合本发明的化合物和药理学上可接受的载体制备的任何组合物。“药理学上可接受的”意指:载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他组分相容,并且对它们的接受者无害。

[0089] 本发明在它的范围内包括本发明的化合物的前药。一般而言,这样的前药是本发明的化合物的功能衍生物,其在体内可容易地转化成所需的化合物。因而,在本发明的治

疗方法中,术语“化合物的施用”或“施用化合物”应当包括用下述化合物治疗所述的各种病症;具体公开的化合物,或可能没有具体地公开、但是其在施用给患者以后会在体内转化成指定化合物的化合物。用于选择和制备适当的前药衍生物的常规操作描述在,例如,“Design of Prodrugs,”H. Bundgaard 编, Elsevier, 1985。这些化合物的代谢物包括在将本发明的化合物引入生物环境中以后产生的活性物质。

[0090] 本发明的化合物的用作 CGRP 受体拮抗剂的能力,使它们成为对于人类和动物(但是特别是人类)中的与 CGRP 有关的障碍而言有用的药理学试剂。

[0091] 本发明的化合物具有治疗、预防、改善、控制一种或更多种下述病症或疾病或减少其风险的用途:头痛;偏头痛;丛集性头痛;慢性紧张型头痛;疼痛;慢性疼痛;神经源性炎症和炎症性疼痛;神经性疼痛;眼痛;牙痛;糖尿病;非胰岛素依赖型糖尿病;血管病症;炎症;关节炎;支气管高反应性、哮喘;休克;脓毒症;阿片戒断综合征;吗啡耐受;男性和女性的热潮红;变应性皮炎;银屑病;脑炎;脑创伤;癫痫;神经变性疾病;皮肤病;神经源性皮肤发红;皮肤玫瑰疹和红斑;肥胖;炎性肠病;肠易激综合征;膀胱炎;以及可通过拮抗 CGRP 受体来治疗或预防的其它病症。其中特别重要的是头痛(包括偏头痛和丛集性头痛)的急性或预防性治疗。

[0092] 主题化合物另外可用于预防、治疗、控制、改善本文提到的疾病、障碍和病症或减少其风险的方法中。

[0093] 主题化合物另外可与其它药剂联合用于预防、治疗、控制、改善前述疾病、障碍和病症或减少其风险的方法中。

[0094] 本发明的化合物可与一种或更多种其它药物联合用于治疗、预防、控制、改善疾病或病症或减少其风险,式 I 的化合物或其它药物对所述疾病或病症可具有效用,其中多种药物组合在一起比单独使用任何一种药物更安全或更有效。这样的其它药物(诸其它药物)可以通过常用的途径和量给药,与式 I 的化合物同时或依次给药。当式 I 的化合物与一种或更多种其它药物同时使用时,含有这样的其它药物和式 I 的化合物的以单位剂型存在的药物组合物为优选。然而,联合疗法也可包括其中式 I 的化合物与一种或更多种其它药物按不同重叠时间表给药的疗法。也预见到当与一种或更多种其它活性成分联合使用时,本发明的化合物和其它活性成分可以比每一种单独使用时更低的剂量使用。因此,本发明的药物组合物包括除了含有式 I 的化合物以外还含有一种或更多种其它活性成分的那些药物组合物。

[0095] 例如,本发明的化合物可以与下述药剂联合使用:抗偏头痛药,诸如麦角胺和二氢麦角胺,或者其它 5-羟色胺激动剂,尤其是 5-HT_{1B/1D}激动剂,诸如舒马普坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依来曲普坦、阿莫曲坦、夫罗曲普坦、多尼普曲坦和利扎曲普坦,5-HT_{1D}激动剂,诸如 PNU-142633,和 5-HT_{1F}激动剂诸如 LY334370;环加氧酶抑制剂,诸如选择性的环加氧酶-2 抑制剂,例如罗非考昔、艾托考昔、塞来考昔、伐地考昔或帕瑞考昔;非甾体类抗炎剂或细胞因子抑制抗炎剂,例如化合物诸如布洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、萘普生、吲哚美辛、舒林酸、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、氯诺昔康、酮咯酸、依托度酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸、奥沙普秦、阿扎丙宗、尼美舒利、萘丁美酮、替尼达普、依那西普、托美丁、保泰松、羟布宗、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦或柳氮磺吡啶等;或糖皮质激素。类似地,本发明的化合物可与镇痛剂一起施用,所述镇痛剂例如阿司匹林、对乙酰氨基酚、非那

西丁、芬太尼、舒芬太尼、美沙酮、乙酰美沙酮、丁丙诺啡或吗啡。

[0096] 此外,本发明的化合物可以与下述药剂联合使用:白介素抑制剂,例如白介素-1抑制剂;NK-1受体拮抗剂,例如阿瑞吡坦;NMDA拮抗剂;NR2B拮抗剂;缓激肽-1受体拮抗剂;腺苷A1受体激动剂;钠通道阻滞剂,例如拉莫三嗪;阿片制剂激动剂类诸如左旋乙酰美沙酮或乙酰美沙酮;脂氧合酶抑制剂,诸如5-脂氧合酶抑制剂; α 受体拮抗剂,例如吲哚拉明; α 受体激动剂;辣椒素受体拮抗剂;肾素抑制剂;粒酶B抑制剂;P物质拮抗剂;内皮缩血管肽拮抗剂;去甲肾上腺素前体;抗焦虑剂诸如地西泮、阿普唑仑、氯氮卓和氯氮卓盐;5-羟色胺5HT₂受体拮抗剂;阿片样物质激动剂,诸如可待因、氢可酮、曲马多、右丙氧芬和芬太尼;mGluR5激动剂、拮抗剂或增效剂;GABA A受体调节剂,例如阿坎酸钙;烟碱拮抗剂或激动剂,包括烟碱;毒蕈碱激动剂或拮抗剂;选择性的5-羟色胺重摄取抑制剂,例如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、度洛西汀、依他普仑或西酞普兰;抗抑郁药,例如阿米替林、去甲替林、氯米帕明、丙米嗪、文拉法辛、多塞平、普罗替林、地昔帕明、曲米帕明或丙米嗪;白三烯拮抗剂,例如孟鲁司特或扎鲁司特;一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂。

[0097] 并且,本发明的化合物可以与下述药剂联合使用:间隙连接抑制剂;神经元钙通道阻滞剂诸如civamide;AMPA/KA拮抗剂诸如LY293558; σ 受体激动剂;和维生素B2。

[0098] 并且,本发明的化合物可以与下述药剂联合使用:除麦角胺和二氢麦角胺以外的麦角生物碱类,例如麦角新碱、麦角新碱、甲麦角新碱、甲麦角林、甲磺酰麦角碱、二氢麦角柯宁碱、双氢麦角汀、双氢麦角隐亭、二氢- α -麦角隐亭、二氢- β -麦角隐亭、麦角毒碱、麦角可宁、麦角克碱、麦角隐亭、 α -麦角隐亭、 β -麦角隐亭、麦角生碱、麦角甾烷、溴隐亭或美西麦角。

[0099] 另外,本发明的化合物可以与下述药剂联合使用: β -肾上腺素能拮抗剂诸如噻吗洛尔、萘氧丙醇安、阿替洛尔、美托洛尔或纳多洛尔等;MAO抑制剂,例如苯乙肼;钙通道阻滞剂,例如氟桂利嗪、地尔硫卓、氨氯地平、非洛地平、尼索地平、伊拉地平、尼莫地平、洛美利嗪、维拉帕米、硝苯地平或丙氯拉嗪;精神安定药诸如奥氮平、氟哌利多、丙氯拉嗪、氯丙嗪和喹硫平;抗惊厥药诸如托吡酯、唑尼沙胺、托那博沙、卡拉博沙、左乙拉西坦、拉莫三嗪、噻加宾、加巴喷丁、普瑞巴林或双丙戊酸钠;抗高血压药诸如血管紧张素II拮抗剂,例如氯沙坦、伊贝沙坦、缬沙坦、依普罗沙坦、替米沙坦、奥美沙坦、medoxomil、坎地沙坦和坎地沙坦西酯、血管紧张素I拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂诸如赖诺普利、依那普利、卡托普利、贝那普利、喹那普利、培哌普利、雷米普利和群多普利;或A型或B型肉毒杆菌毒素。

[0100] 本发明的化合物可以与下述药剂联合使用:增效剂诸如咖啡因、H2-拮抗剂、西甲基油、氢氧化铝或氢氧化镁;解充血药诸如羟甲唑啉、肾上腺素、萘甲唑林、赛洛唑啉、丙己君或左旋去氧麻黄碱;镇咳药诸如卡拉美芬、喷托维林或右美沙芬;利尿剂;促动力药诸如甲氧氯普胺或多潘立酮;镇静型或者非镇静型抗组胺剂诸如阿伐斯汀、阿扎他定、溴马索、溴苯那敏、卡比沙明、氯苯那敏、氯马斯汀、右溴苯那敏、右氯苯那敏、苯海拉明、多西拉敏、氯雷他定、苯茛胺、非尼拉敏、苯托沙敏、异丙嗪、美吡拉敏、特非那定、曲普利啶、去氧肾上腺素、苯丙醇胺或伪麻黄碱。本发明的化合物也可以与止吐药联合使用。

[0101] 在本发明的一个实施方案中,本发明的化合物与下述药剂联合使用:抗偏头痛药,诸如:麦角胺或二氢麦角胺;5-HT₁激动剂,尤其是5-HT_{1B/1D}激动剂,尤其是舒马普坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依来曲普坦、阿莫曲坦、夫罗曲普坦、多尼普曲坦、阿维曲普坦和利扎曲普

坦,和其它5-羟色胺激动剂;和环加氧酶抑制剂,诸如选择性的环加氧酶-2抑制剂,尤其是罗非考昔、艾托考昔、塞来考昔、伐地考昔或帕瑞考昔。

[0102] 以上组合不仅包括本发明的化合物与一种其它活性化合物的组合,而且包括本发明的化合物与两种或更多种其它活性化合物的组合。同样地,本发明的化合物可与用于预防、治疗、控制、改善疾病或病症或减少其风险的其它药物联合使用,其中本发明的化合物对所述疾病或病症是有用的。这样的其它药物可以通过常用的途径和量与本发明的化合物同时或依次给药。当本发明的化合物与一种或更多种其它药物同时使用时,除了本发明的化合物以外还包含这样其它药物的药物组合物为优选。因此,本发明的药物组合物包括除本发明的化合物以外还含有一种或更多种其它活性成分的那些药物组合物。

[0103] 本发明的化合物与其它活性成分(诸活性成分)的重量比可以变化,这取决于每一种组分的有效剂量。通常,将使用每一种的有效剂量。因此,例如当本发明的化合物与另一种药物组合时,本发明的化合物与另一种药物的重量比通常为约1000:1至约1:1000或者约200:1至约1:200。本发明的化合物与其它活性成分的组合通常也在以上提及的范围内,但是在每一种情况中,应该使用每一种活性成分的有效剂量。

[0104] 在这样的组合中本发明的化合物与其它活性药物可以单独或联合给药。另外,一种成分的施用可以先于、同时或后于其它药物(诸其它药物)的施用并且可采用相同或不同的给药途径。

[0105] 本发明的化合物可以通过口服、胃肠外(如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下、含服或局部给药途径给药,并且可以单独或共同配制成合适剂量的单位制剂,其含有适于每一种给药途径常规的无毒药理学上可接受的载体、佐剂和媒介物。除了治疗温血动物以外,本发明的化合物有效用于人类。

[0106] 用于施用本发明的化合物的药物组合物可以便利地以剂量单位形式呈现,并可以药学领域任何熟知的方法制备。所有方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体组合的步骤。通常,通过将活性成分与液态载体或细碎的固体载体或两者均匀和紧密地混合,然后如果必要,将产物成型为所需的制剂来制备药物组合物。在药物组合物中活性化合物以足以对疾病的进程或情况产生所需的作用的量包含在内。本文使用的术语“组合物”意图包括含有指定量的指定成分的产品以及由指定量的指定成分的组合直接或间接形成的任何产品。

[0107] 含有活性成分的药物组合物可以适合于口服使用的形式存在,例如作为片剂、糖锭、锭剂、水或油混悬剂、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、溶液剂、硬或软胶囊剂、或糖浆剂或酞剂。意图用于口服的组合物可按照药物组合物制备领域任何已知的方法来制备并且这样的组合物可含有一种或更多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂以提供药用精致和适口的制剂。片剂含有与适合于制备片剂的无毒药理学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或海藻酸;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。片剂可以不包衣或者可以采用已知技术包衣以在胃肠道延迟崩解和吸收,因此在更长的时间内提供持久的作用。例如,可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可用在美国专利4,256,108、4,166,452和4,265,874中描述的技术

包衣,以形成用于控释的渗透治疗片剂。口服片剂也可以配制成速释例如速融片或糯米纸囊剂、速溶片或速溶薄膜。

[0108] 口服制剂也可以作为硬明胶胶囊呈现,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者作为软明胶胶囊呈现,其中活性成分与水或油媒介物例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0109] 水混悬剂含有与适合于制备水混悬剂的赋形剂混合的活性物质。这种赋形剂为助悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂可以是天然存在的磷脂例如卵磷脂,或者是氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或者是环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物例如十七乙烯氧基鲸蜡醇,或者是环氧乙烷与衍生自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,或是环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水混悬剂也可含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

[0110] 通过使活性成分悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或者矿物油(例如液体石蜡)中可配制油混悬剂。油混悬剂可包含增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂例如以上阐述的那些甜味剂和矫味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸防腐。

[0111] 适合于通过加入水制备水混悬剂的可分散粉末和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或更多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂通过以上已经提及的那些举例说明。也可存在另外的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0112] 本发明的药物组合物也可以水包油乳剂的形式存在。油相可以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耆胶、天然存在的磷脂例如大豆、卵磷脂和脂肪酸与己糖醇酐衍生的酯或偏酯例如脱水山梨醇单油酸酯和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳剂也可含有甜味剂和矫味剂。

[0113] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂也可包含缓和剂、防腐剂、矫味剂和着色剂。

[0114] 药物组合物可以无菌可注射水或油混悬剂的形式存在。该混悬剂可以按照已知技术采用以上已经提及的那些合适的分散剂或湿润剂和助悬剂配制。无菌可注射制剂也可在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂例如在 1, 3- 丁二醇中的溶液。可以使用的可接受媒介物和溶剂为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 无菌不挥发油常用作溶剂或悬浮介质。对于该目的,可使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外发现脂肪酸例如油酸可用于制备注射剂。

[0115] 本发明的化合物也可以栓剂的形式用于直肠施用药物。通过将药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此将在直肠融化以释放药物的合适的非刺激性赋形剂混合可制备这些组合物。这样的材料为可可脂和聚乙二醇。

[0116] 对于局部使用,可使用含有本发明的化合物的霜剂、软膏剂、凝胶、溶液剂或混悬剂等。类似地,透皮贴剂也可用于局部给药。

[0117] 本发明的药物组合物和方法可另外包含如本文提到的通常用于治疗以上提及的病理学病症的其它治疗活性化合物。

[0118] 在治疗、预防、控制、改善需要拮抗 CGRP 受体活性的病症或减少其风险中,合适的剂量水平通常为每天约 0.01-500 mg/kg 患者体重,可以单次或多次剂量给药。合适的剂量水平可为每天约 0.01-250 mg/kg、每天约 0.05-100 mg/kg 或每天约 0.1-50 mg/kg。在该范围内,剂量可以是每天 0.05-0.5、0.5-5 或 5-50 mg/kg。对于口服给药,组合物可以片剂形式提供,其中含有 1.0-1000 毫克的活性成分,具体为 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0 毫克活性成分,针对待治疗的患者对症作出剂量调整。化合物可以每天 1-4 次的方案给药,或者可每天 1 次或 2 次给药。

[0119] 当治疗、预防、控制、改善头痛、偏头痛、丛集性头痛或其它适用本发明的化合物的疾病或减少其风险时,当本发明的化合物以约 0.1 毫克至约 100 毫克/kg 动物体重的每天剂量(作为单日剂量或以每天 2-6 次的分份剂量给予)或以缓释形式给药时,通常得到满意的效果。对于大多数大型哺乳动物,总每天剂量为约 1.0 毫克至约 1000 毫克,或者为约 1 毫克至约 50 毫克。在 70 kg 成年人的情况中,总每天剂量通常为约 7 毫克至约 350 毫克。该剂量方案可以调整以提供最佳治疗效果。

[0120] 然而应该理解,任何具体患者的具体剂量水平和给药频率可以不同,这取决于多种因素,包括所使用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长短、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病症的严重性和经受治疗的宿主。

[0121] 通过本领域已知的方法可证实本发明的化合物作为 CGRP 受体活性拮抗剂的用途。如下测定对 ^{125}I -CGRP 与受体结合的抑制作用和对 CGRP 受体的功能性拮抗:

[0122] 天然受体结合测定:基本上如所描述的那样(Edvinsson 等人, (2001) *Eur. J. Pharmacol.* 415, 39-44),进行 ^{125}I -CGRP 与 SK-N-MC 细胞膜中的受体的结合。简单地说,在 1mL 含有 10 pM ^{125}I -CGRP 和拮抗剂的结合缓冲液 [10 mM HEPES、pH 7.4、5 mM MgCl_2 和 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA)] 中温育膜 (25 μg)。在室温温育 3 小时后,通过穿过已经用 0.5% 聚乙烯亚胺封闭 3 小时的 GFB 玻璃纤维过滤板 (PerkinElmer) 进行过滤来终止测定。用冰冷的测定缓冲液 (10 mM HEPES, pH 7.4 和 5 mM MgCl_2) 洗涤滤器三次,然后使板风干。加入闪烁液 (50 μL),并在 Topcount (Packard Instrument) 上计数放射性。使用 Prism 进行数据分析,并用 Cheng - Prusoff 方程式 (Cheng 和 Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108) 确定 K_i 。

[0123] 重组受体:将人 CL 受体 (Genbank 登录号 L76380) 亚克隆入表达载体 pIRESHyg2 (BD Biosciences Clontech) 内成为 5' NheI 和 3' PmeI 片段。将人 RAMP1 (Genbank 登录号 AJ001014) 亚克隆入表达载体 pIRESpuro2 (BD Biosciences Clontech) 内成为 5' NheI 和 3' NotI 片段。在含有 4.5 g/L 葡萄糖、1 mM 丙酮酸钠和 2 mM 谷氨酰胺的 DMEM 中培养 HEK 293 细胞 (人胚肾细胞; ATCC #CRL-1573),并维持在 37°C 和 95% 湿度下,所述 DMEM 补充了 10% 胎牛血清 (FBS)、100 单位/mL 青霉素和 100 μg /mL 链霉素。通过用含有在 HBSS 中的 0.1% EDTA 的 0.25% 胰蛋白酶处理,将细胞传代培养。通过在 75 cm^2 烧瓶中用 30 μg Lipofectamine 2000 (Invitrogen) 共转染 10 μg DNA,实现稳定细胞系生成。以等量共

转染 CL 受体和 RAMP1 表达构建体。转染 24 小时后,在第二天稀释细胞并加入选择性培养基(生长培养基 + 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 潮霉素和 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤霉素)。通过采用 FACS Vantage SE (Becton Dickinson) 进行单细胞沉积,产生克隆细胞系。将生长培养基调节至 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 潮霉素和 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤霉素,用于细胞繁殖。

[0124] 重组受体结合测定:用 PBS 洗涤表达重组人 CL 受体 /RAMP1 的细胞,并收集在含有 50 mM HEPES、1 mM EDTA 和 Complete™蛋白酶抑制剂 (Roche) 的收集缓冲液中。用实验室匀浆器破裂细胞混悬液,并在 48,000 g 离心以分离膜。使沉淀物再悬浮于收集缓冲液 + 250 mM 蔗糖中,并在 -70°C 储存。对于结合测定,在 1 mL 含有 10 pM ^{125}I -hCGRP (GE Healthcare) 和拮抗剂的结合缓冲液 (10 mM HEPES (pH 7.4)、5 mM MgCl_2 和 0.2% BSA) 中将 20 μg 膜在室温温育 3 小时。通过穿过已经用 0.05% 聚乙烯亚胺封闭的 96 孔 GFB 玻璃纤维滤板 (PerkinElmer) 进行过滤来终止测定。用冰冷的测定缓冲液 (10 mM HEPES (pH 7.4) 和 5 mM MgCl_2) 洗涤滤器 3 次。加入闪烁液,并在 Topcount (Packard) 上对板计数。测定非特异性结合,并用表观解离常数 (K_i) 进行数据分析,所述表观解离常数 (K_i) 通过将结合的 CPM 数据用非线性最小二乘法拟合至以下方程来确定:

[0125]

$$Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}}/100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}}/100)}{1 + ([\text{药物}] / K_i)(1 + [\text{放射性标记}] / K_d)^{\text{NH}}}$$

[0126] 其中 Y 为所观察的 CPM 结合, Y_{max} 为总结结合计数, Y_{min} 为非特异性结合计数, $(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})$ 为特异性结合计数, $\%I_{\text{max}}$ 为最大抑制百分比, $\%I_{\text{min}}$ 为最小抑制百分比,放射性标记为探针, K_d 为通过热饱和和实验来确定的受体的放射性配体的表观解离常数。

[0127] 重组受体功能测定:将细胞再悬浮于补充了 1 g/L BSA 和 300 μM 异丁基 - 甲基黄嘌呤的 DMEM/F12 (Hyclone) 中。然后以 2,000 个细胞 / 孔的密度,将细胞铺板在 384-孔板 (Proxiplate Plus 384; 509052761; Perkin-Elmer) 中,并与拮抗剂一起在 37°C 温育 30 min。然后将人 α -CGRP 以 1.2 nM 的终浓度加给所述细胞,并在 37°C 温育另外 20 min。在激动剂刺激以后,处理所述细胞,用以根据生产商推荐的方案 (HTRF cAMP 动态 2 测定试剂盒; 62AM4PEC; Cisbio) 使用两步操作进行 cAMP 测定。使用标准曲线,将原始数据转换成 cAMP 浓度,然后绘制剂量反应曲线,并确定拐点 (IP) 值。

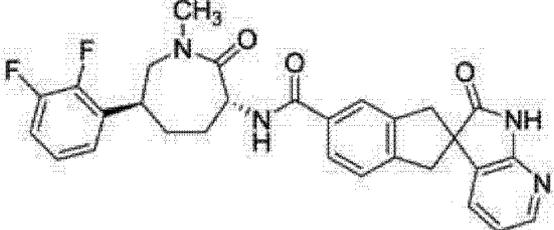
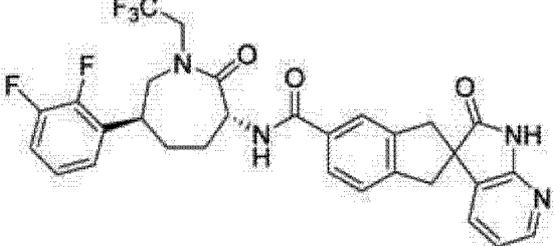
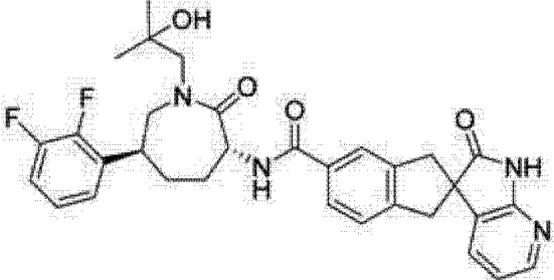
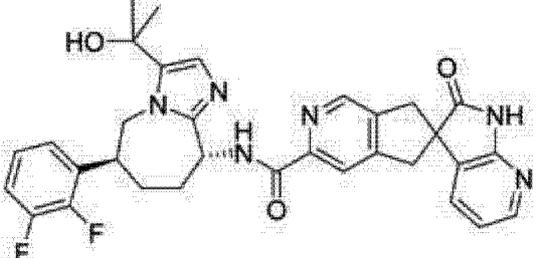
[0128] 在下表中提供了本发明的实施例化合物在重组受体结合测定中的示例性 K_i 值。

[0129]

实施例	K_i (nM)
1	0.067
3	0.067
4	0.015
5	0.017
6	0.21
11	0.25
17	0.055
26	0.093
30	0.14
31	0.17
33	0.011
34	0.066

[0130] 在下表中显示了在美国专利号 7, 390, 798 和美国公开号 2010/0179166 中公开的类似物的 CGRP 结合数据。

[0131]

化合物	K_i (nM)
得自 US 7,390,798 的实施例 8 	7.4
得自 US 7,390,798 的实施例 9 	1.9
得自 US 7,390,798 的实施例 10 	1.7
得自 US 2010/0179166 的实施例 8 	4.3

[0132] 得自 US 7,390,798 的实施例 32 具有低于纳摩尔的效能,但是在结构上不同于本文所述的本发明的化合物。

[0133] 贯穿全文使用下述缩写:

[0134] Me: 甲基

[0135] Et: 乙基

[0136] *t*-Bu: 叔丁基

[0137] Bu: 丁基

[0138] *i*-Pr: 异丙基

[0139] Ar: 芳基

[0140] Ph: 苯基

[0141] Bn: 苄基

- [0142] Py :吡啶基
- [0143] Ac :乙酰化或乙酰化物(acetylate)
- [0144] OAc :乙酸酯或乙酸盐
- [0145] DCE :1, 2- 二氯乙烷
- [0146] TFA :三氟乙酸
- [0147] TEA :三乙胺
- [0148] Boc :叔丁氧羰基
- [0149] BOP : (苯并三唑 -1- 基氧基) 三 (二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐
- [0150] DIEA :*N,N*- 二异丙基乙胺
- [0151] HOBT :1- 羟基苯并三唑
- [0152] EDC :*N*-(3- 二甲基氨基丙基)-*N'*- 乙基碳二亚胺盐酸盐
- [0153] PyCIU :1-(氯 -1- 吡咯烷基亚甲基) 吡咯烷鎓六氟磷酸盐
- [0154] *n*-BuLi :正丁基锂
- [0155] HATU :*O*-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-*N,N,N',N'*- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- [0156] EDTA :乙二胺四乙酸
- [0157] DMF :*N,N*- 二甲基甲酰胺
- [0158] HMDS :六甲基二硅氮烷
- [0159] THF :四氢呋喃
- [0160] DMSO :二甲基亚砷
- [0161] SEM :2- 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基
- [0162] SEMCl :2- 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基氯
- [0163] PBPB :过溴溴化吡啶
- [0164] DMEM:Dulbecco 氏改良的伊格尔培养基 (高葡萄糖)
- [0165] FBS :胎牛血清
- [0166] BSA :牛血清白蛋白
- [0167] PBS :磷酸盐缓冲盐水
- [0168] HEPES :*N*-(2- 羟乙基) 哌嗪 -*N'*-(2- 乙磺酸)
- [0169] min :分钟
- [0170] h :小时
- [0171] aq :水性的
- [0172] HPLC :高效液相色谱法
- [0173] LCMS :液相色谱法 - 质谱法联用
- [0174] SFC :超临界流体色谱法
- [0175] NMP :1- 甲基 -2- 吡咯烷酮
- [0176] DMA :*N,N*- 二甲基乙酰胺
- [0177] NBS :*N*- 溴琥珀酰亚胺
- [0178] dppf :1, 1'- 双 (二苯基膦基) 二茂铁
- [0179] dba :二亚苄基丙酮
- [0180] Ms :甲磺酰基

[0181] *p*-Ts :4- 甲苯磺酰基

[0182] trisyl :2, 4, 6- 三异丙基苯磺酰基

[0183] DMAP :4-(二甲基氨基) 吡啶。

[0184] 在下述路线图和实施例中举例说明了用于制备本发明的化合物的方法。按照本领域已知的操作或如在本文中阐明那样制备起始原料。

[0185] 按照下述路线图和具体实施例或其修改, 使用容易得到的起始原料、试剂和常规合成操作, 可以容易地制备本发明的化合物。在这些反应中, 也可能使用其本身为本领域普通技术人员已知但没有更详细提到的变体。通过查看下述路线图, 本领域技术人员可以容易地理解和领会用于制备在本发明中要求保护的化合物的一般操作。

[0186] 尽管已经参照其某些具体实施方案描述和阐明了本发明, 但是本领域技术人员应意识到, 可对操作和方案作各种修改、改变、修饰、代替、删除或添加, 而不脱离本发明的精神和范围。例如, 作为受治疗的哺乳动物对采用上述本发明化合物的任何适应症的应答性的变化的结果, 可以采用除在上文中阐述的具体剂量之外的有效剂量。同样, 所观察到的具体药理学应答可以根据和取决于所选择的具体活性化合物或是否存在药用载体以及所采用的制剂类型和给药方式而变化, 并且根据本发明的目的和实践预见到这样预期的变化或结果差异。因此, 意图通过随后的权利要求的范围限定本发明, 并且这样的权利要求应得到合理广泛的解释。

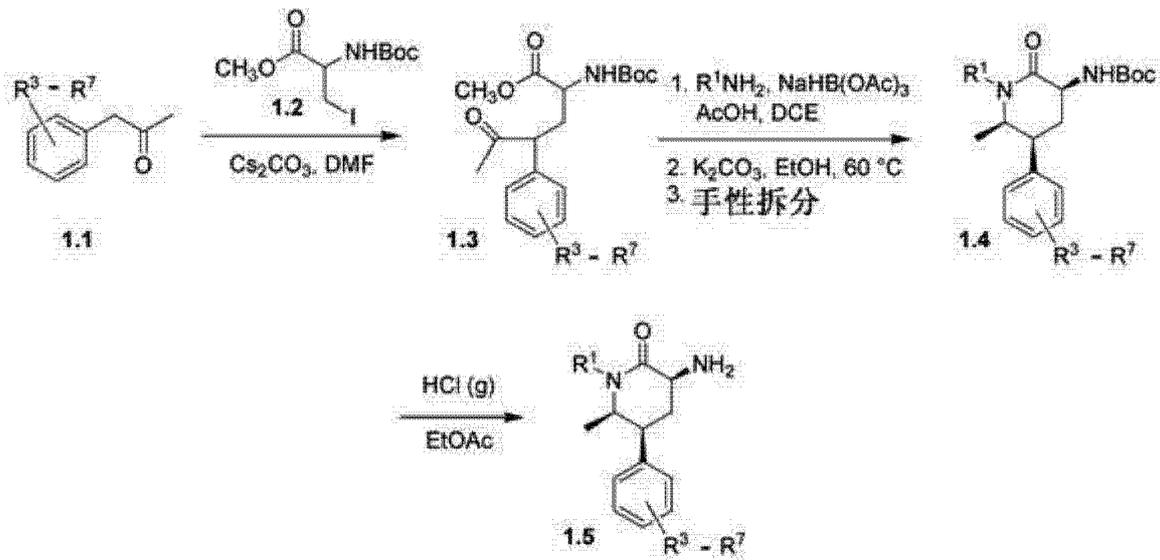
[0187] 反应路线图

[0188] 按照下述路线图和具体实施例或其修改, 使用容易得到的起始原料、试剂和常规合成操作, 可以容易地制备本发明的化合物。在这些反应中, 也可能使用其本身为本领域普通技术人员已知但没有更详细提到的变体。通过查看下述路线图, 本领域技术人员可以容易地理解和领会用于制备在本发明中要求保护的化合物的一般操作。

[0189] 路线图 1 解释了通向可以用于制备本发明的化合物的 1.5 型 3- 氨基哌啶酮中间体的途径。可以使用碘代丙氨酸衍生物 1.2 在碱性条件下将芳基丙酮 1.1 烷基化, 得到酮酯 1.3。还原胺化后进行环化和差向异构化, 得到作为外消旋混合物的主要被顺式取代的内酰胺 1.4。例如使用正相液相色谱法进行手性拆分, 并用在 EtOAc 中的 HCl 除去 Boc 保护基, 得到作为盐酸盐的 3- 氨基哌啶酮 1.5。

[0190] 路线图 1

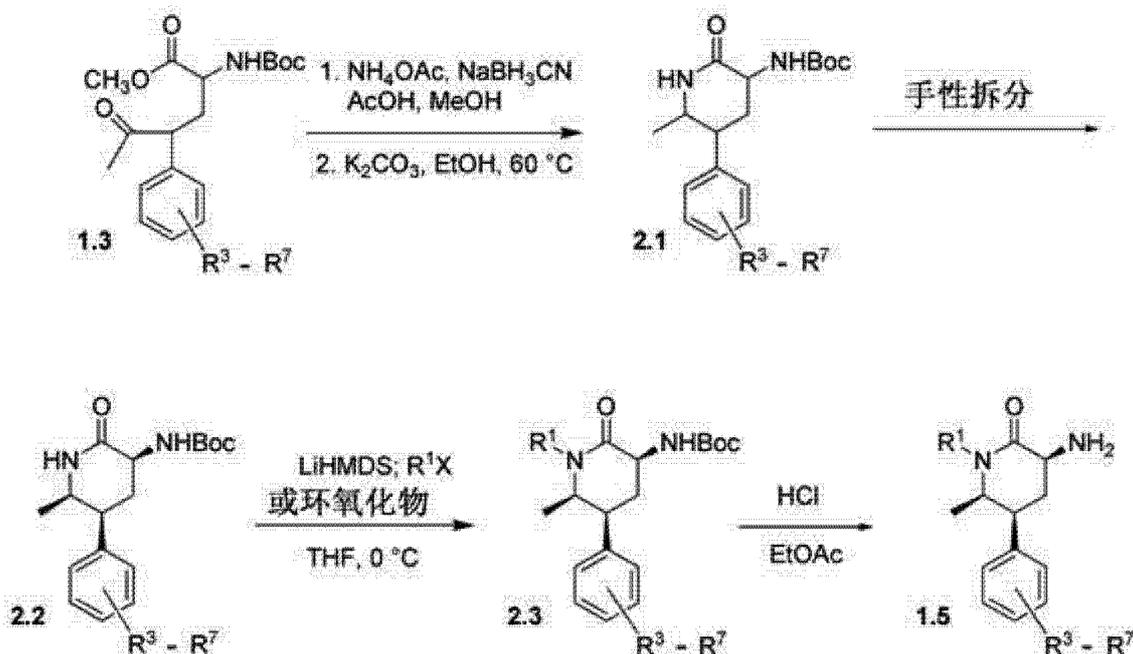
[0191]



[0192] 在路线图 2 中显示了通向 1.5 型 3-氨基哌啶酮中间体的一个替代途径。用氨将酮酯 1.3 还原胺化后进行差向异构化, 得到作为主要被顺式取代的外消旋混合物的 2.1。对所述对映异构体进行手性拆分, 得到 2.2。例如用 LiHMDS (作为碱) 和烷基卤化物或环氧化物进行 *N*-烷基化, 得到 2.3。然后用 HCl 除去 Boc 保护基, 得到作为盐酸盐的 1.5。

[0193] 路线图 2

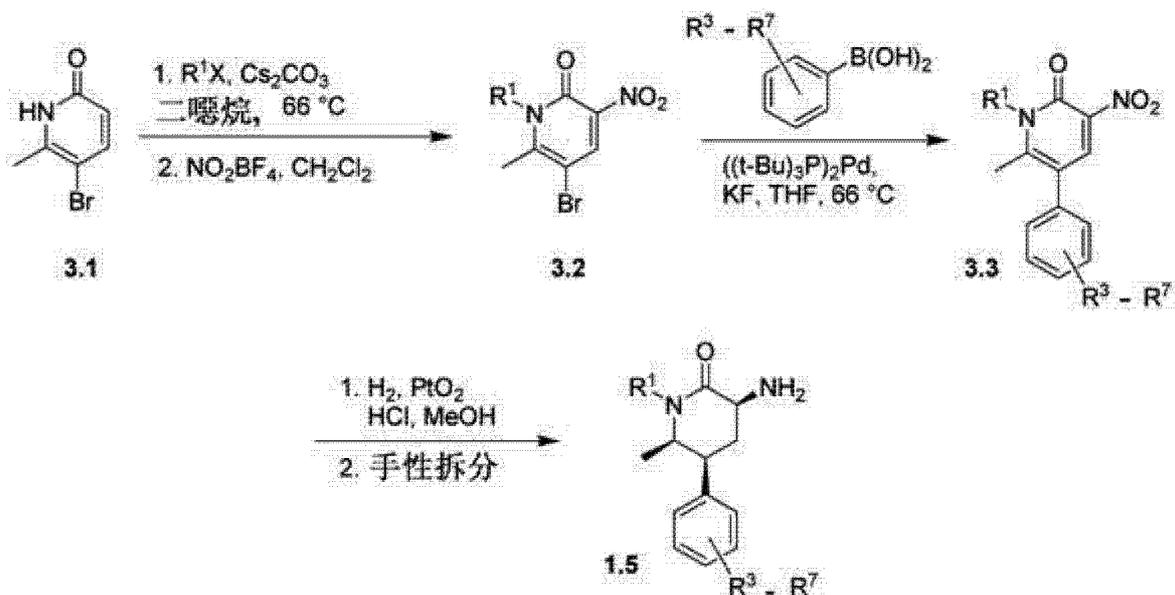
[0194]



[0195] 在路线图 3 中显示了通向 1.5 型 3-氨基哌啶酮中间体的第三种方法。使用碳酸铯(作为碱)和烷基卤化物进行 5-溴-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮 (3.1) 的 *N*-烷基化, 随后硝化, 得到 3.2。然后在钯催化下与芳基硼酸交叉偶联, 得到 3.3。在酸性条件下使用氧化铂进行氢化, 并对主要被顺式取代的外消旋产物混合物进行手性拆分, 得到作为单一对映异构体的 1.5。

[0196] 路线图 3

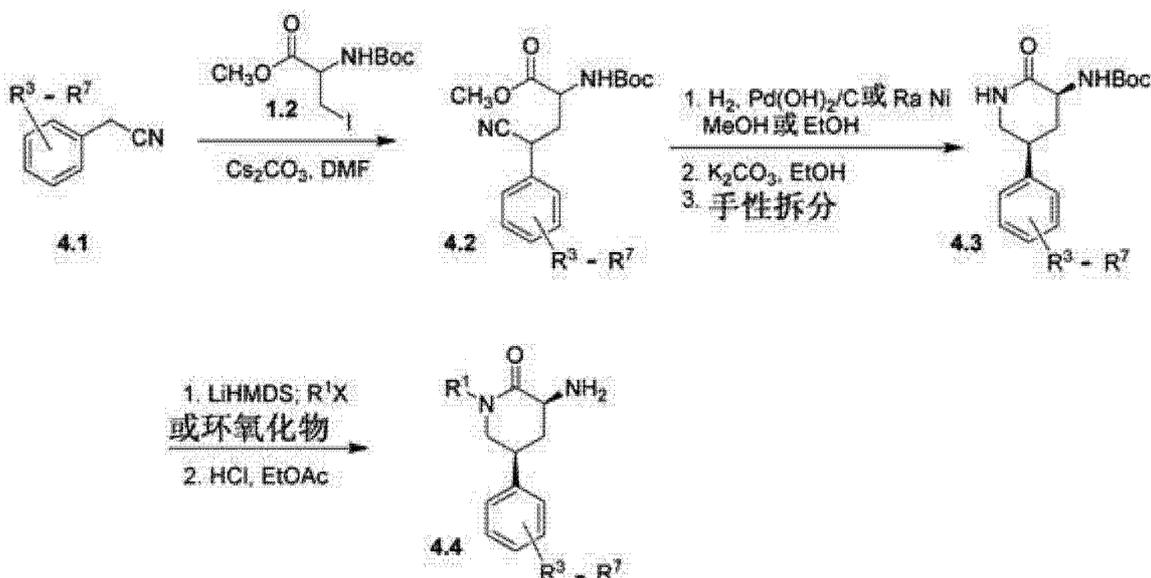
[0197]



[0198] 在路线图 4 中显示了通向 4.4 型 3-氨基哌啶酮中间体的合成途径。可以在碱性条件下使用碘代丙氨酸衍生物 1.2 将芳基乙腈 4.1 烷基化, 得到氰基酯 4.2。使用氢和碳载氢氧化钯或拉尼镍进行还原环化、进行差向异构化以及手性拆分, 得到作为单一对映异构体的顺式内酰胺 4.3。然后进行 *N*-烷基化, 并除去 Boc 保护基, 得到作为盐酸盐的 4.4。

[0199] 路线图 4

[0200]

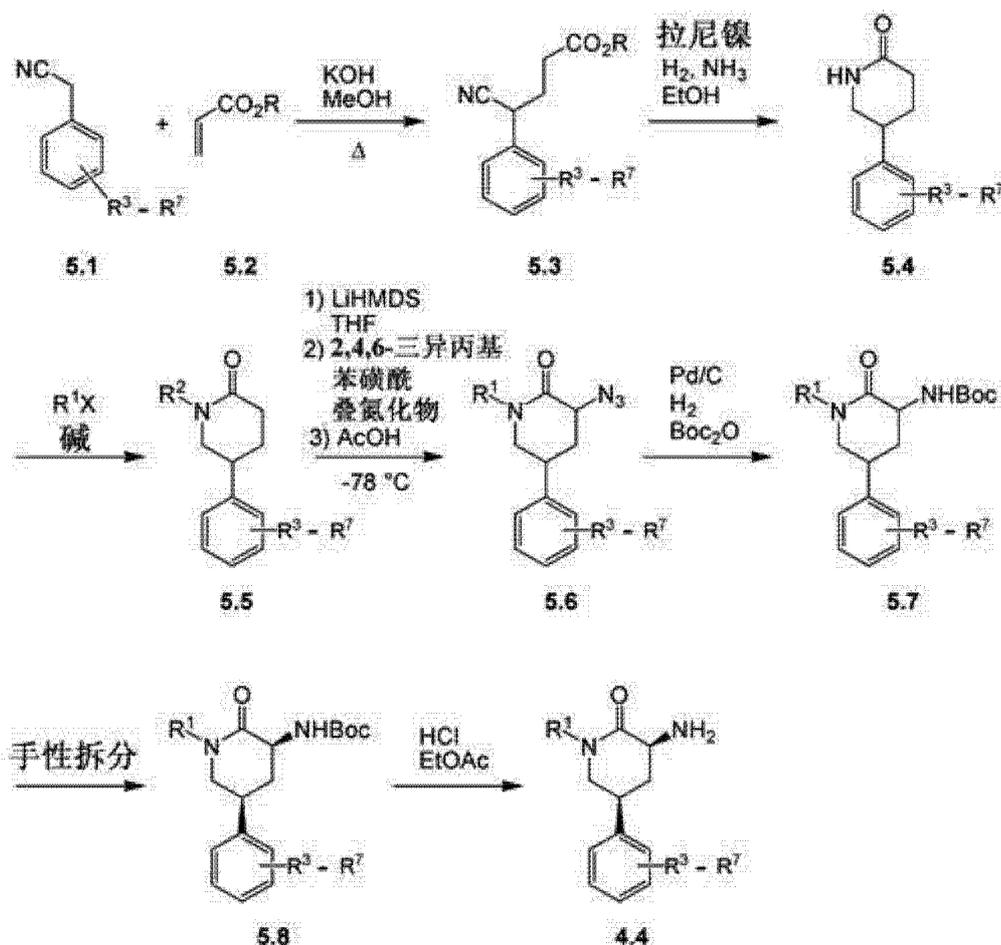


[0201] 路线图 5 解释了通向 4.4 型 3-氨基哌啶酮中间体的替代途径。可以在高温使芳基乙腈 5.1 与丙烯酸酯 5.2 缩合, 得到 4-氰基丁酸酯 5.3。使用拉尼镍催化剂和氨的乙醇溶液将腈 5.3 氢化, 得到对应的胺产物, 后者通常在原位环化, 得到哌啶酮 5.4。内酰胺 5.4 的 *N*-烷基化可以通过有机合成领域的技术人员已知的多种方法来实现, 确切条件的选择受烷化剂 R^1X 的性质影响。得到的被取代的内酰胺 5.5 的亲电子叠氮化可以使用与 Evans 和同事

(Evans 等人 . (1990) *J. Am. Chem. Soc.* 112, 4011-4030) 描述的方法类似的方法来实现, 得到作为非对映异构体混合物的叠氮化物 5.6, 其可以通过色谱法进行分离。通过在有二碳酸二叔丁酯存在下的催化氢化, 可以还原叠氮化物 5.6 的期望的顺式非对映异构体, 得到对应的 Boc 保护的胺 5.7, 并使用手性 HPLC 或 SFC 分离对映异构体, 得到 (3*S*, 5*S*)- 异构体 5.8。最后, 进行标准的去保护, 得到作为盐酸盐的期望的 3- 氨基哌啶酮中间体 4.4。

[0202] 路线图 5

[0203]

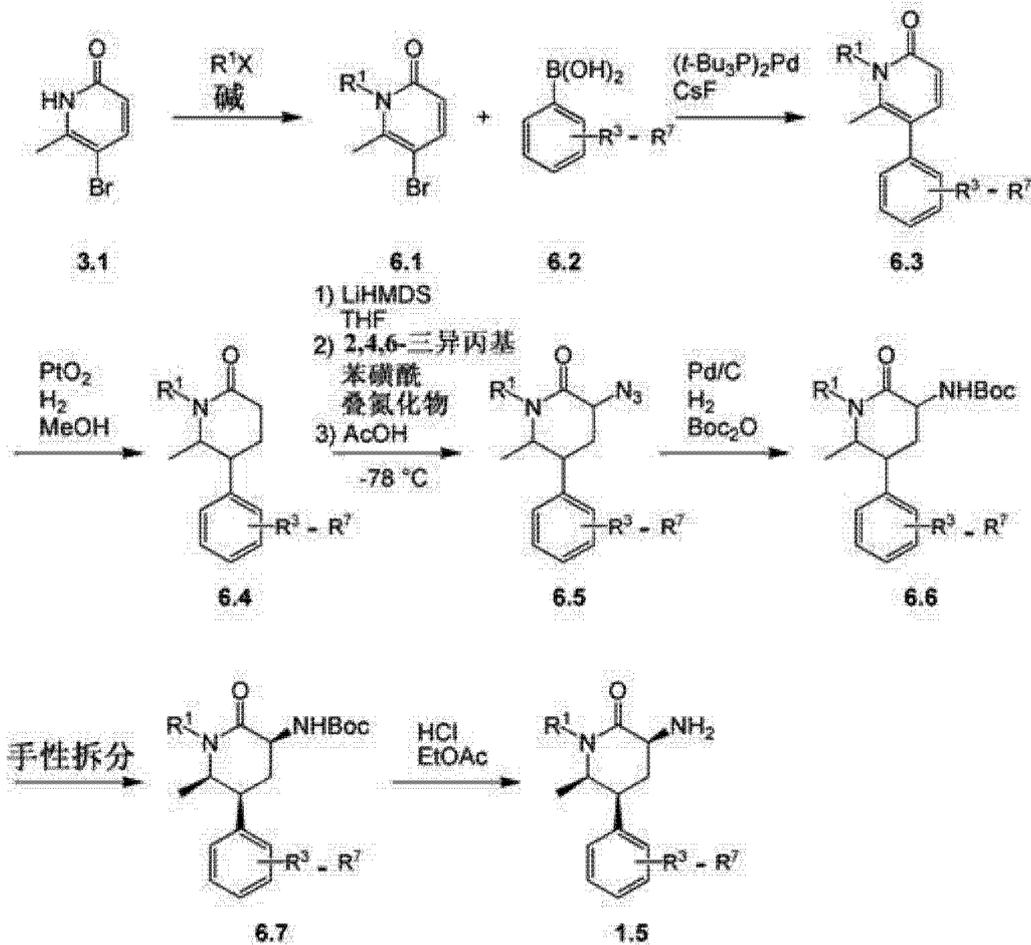


[0204] 在路线图 6 中概述了通向目标 3-氨基哌啶酮中间体的另一种方案, 所述中间体对于制备 3-氨基-6-甲基-5-芳基哌啶-2-酮诸如 1.5 而言是特别有用的。通过在碱性条件下用合适的亲电体 (R¹X) 处理, 可以将吡啶-2(1*H*)-酮 3.1 转化成 *N*-取代的吡啶酮 6.1。然后可以对吡啶酮 6.1 进行与硼酸 6.2 的 Suzuki 偶联, 并用例如氧化铂 (IV) 催化剂将得到的 5-芳基吡啶酮 6.3 氢化, 得到对应的 5-芳基哌啶酮 6.4, 后者经常主要作为顺式异构体得到。使用与在路线图 5 中描述的方法类似的方法, 可以实现哌啶酮 6.4 的进一步加工。具体地, 亲电子叠氮化以及随后的一锅式还原和 Boc 保护会产生氨基甲酸酯 6.6, 并可以使用手性色谱法得到期望的对映异构体。在某些情况下, 通过粗产物的硅胶色谱法, 可以将期望的叠氮化物 6.5 的非对映异构体分离为 (3*S*, 5*S*, 6*R*)- 异构体和 (3*R*, 5*R*, 6*S*)- 异构体的外消旋混合物, 并可以如在路线图 6 中所示加工该混合物。在其它情况下, 可能有利的是, 使叠氮化物 6.5 的非对映异构体的混合物进行至对应的氨基甲酸酯 6.6。可以在碱性条件 (诸

如碳酸钾在 EtOH 中的溶液) 下将氨基甲酸酯 6.6 非对映异构体的混合物差向异构化, 得到显著富集期望的 (3*S*, 5*S*, 6*R*)- 异构体和 (3*R*, 5*R*, 6*S*)- 异构体的混合物, 可以使用进一步纯化来得到本文所概述的目标对映异构体。

[0205] 路线图 6

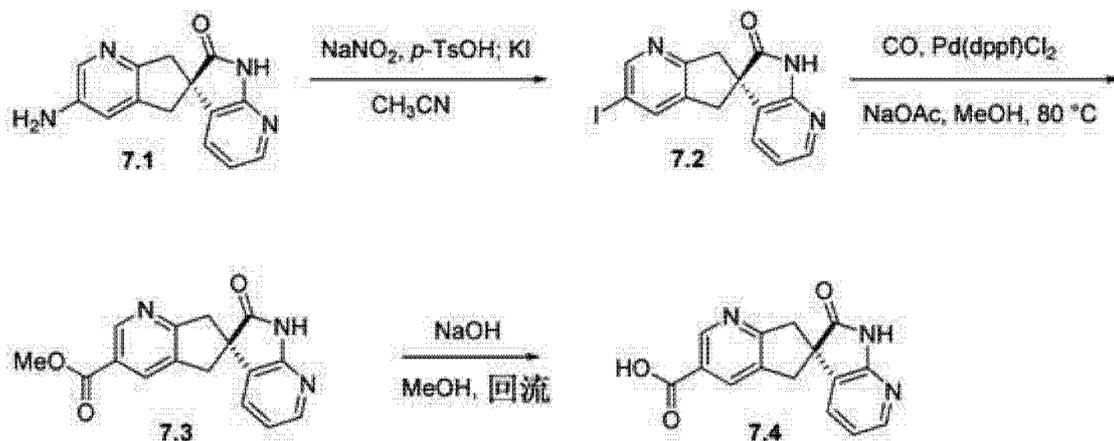
[0206]



[0207] 在路线图 7 中显示了通向氮杂羟吡啶吡啶酸中间体 7.4 的合成途径。将氨基吡啶 7.1 (其制备描述于 WO 2008/020902 中) 重氮化, 随后用碘化钾处理, 得到碘化物 7.2。然后在甲醇中进行钯催化的羰基化, 得到酯 7.3, 其可以用氢氧化钠皂化, 得到 7.4。

[0208] 路线图 7

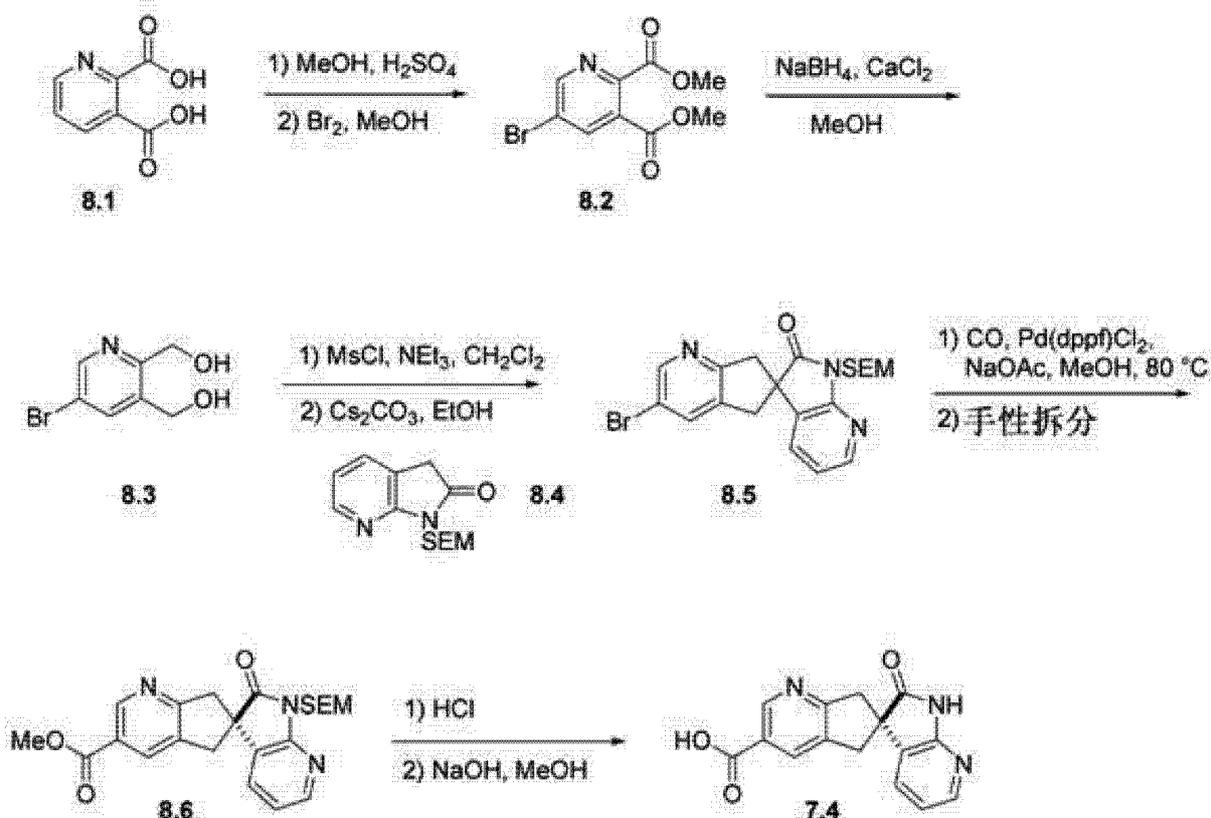
[0209]



[0210] 在路线图 8 中显示了氮杂羟吡啶酸中间体 7.4 的替代合成。将二酸 8.1 酯化，随后溴化，得到 8.2。然后用硼氢化钠还原，得到二醇 8.3。用从 8.3 生成的二甲磺酸酯将受保护的氮杂羟吡啶 8.4 烷基化，得到螺环 8.5。在甲醇中进行钯催化的羰基化，随后手性拆分，得到作为单一对映异构体的酯 8.6。然后在酸性条件下除去 SEM 保护基，并使用氢氧化钠水解所述酯，得到 7.4。

[0211] 路线图 8

[0212]

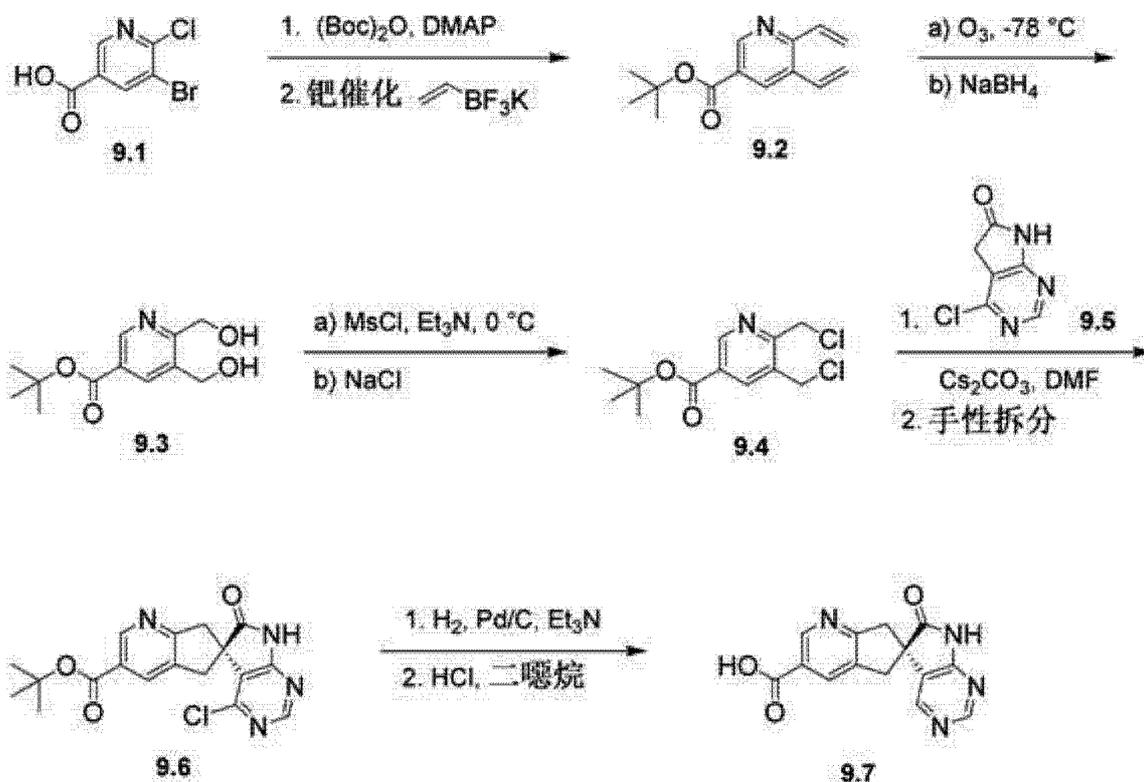


[0213] 在路线图 9 中显示了通向二氮杂羟吡啶羧酸中间体 9.7 的合成途径。将酸 9.1 酯化，随后在钯催化下进行乙烯基化，得到二乙烯基吡啶 9.2。然后用硼氢化物还原后处理进行臭氧解，得到二醇 9.3。在甲磺酰化和氯化钠处理以后，可以在碱性条件下用羟吡啶 9.5 将得到的二氯中间体 9.4 烷基化，得到螺环 9.6，然后手性拆分对映异构体。在缓冲的氢化

条件下脱氯,并进行酸性去保护,得到酸 9.7。

[0214] 路线图 9

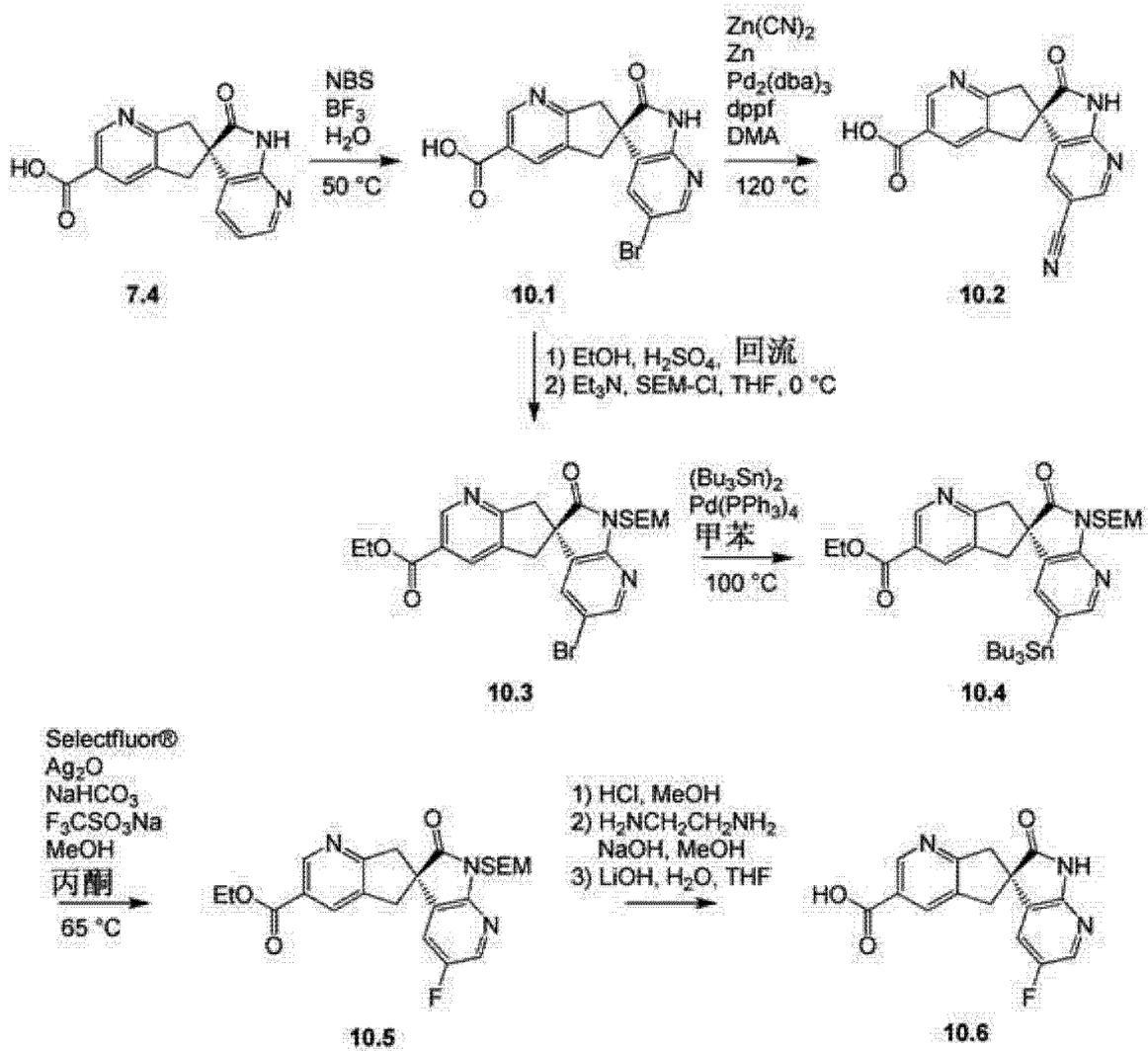
[0215]



[0216] 使用有充分先例的方法,可以制备本文所述中间体的有用衍生物。在路线图 10 中解释了 2 个实例,其中氮杂羟吡啶中间体 7.4 被转化成对应的腈衍生物 10.2 和氟代衍生物 10.6,它们二者可以用于制备本发明的化合物。在二水合三氟化硼中用 *N*-溴琥珀酰亚胺溴化 7.4,得到溴代衍生物 10.1,后者可以使用氰化锌和钯催化剂如所示地转化成期望的腈 10.2。可替换地,可以在标准条件下将溴化物 10.1 去保护,得到酯 10.3,其可以用双(三丁基锡)和钯催化剂转化成对应的三丁基锡烷类似物 10.4。可以在 Ritter 和同事 (Tang 等人 . (2010) *J. Am. Chem. Soc.* 132, 12150-12154) 所述的银催化的条件下,用 Selectfluor® [*N*-氯甲基 -*N'*-氟三亚乙基二铵双(四氟硼酸盐)] 将所述三丁基锡烷衍生物 10.4 转化成氟化物 10.5。最后,除去 SEM 保护基并皂化,得到期望的氟代氮杂羟吡啶 10.6。

[0217] 路线图 10

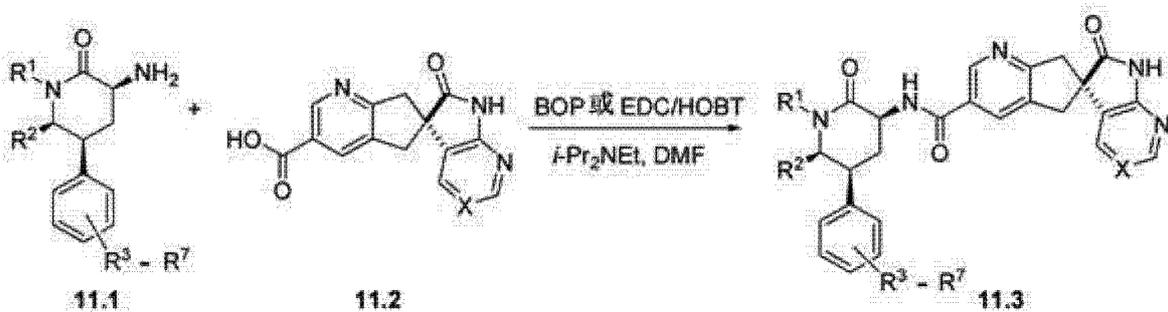
[0218]



[0219] 路线图 11 解释了可以用于使 3-氨基哌啶酮中间体(诸如 11.1)和羧酸中间体 11.2 偶联(在该情况下,产生酰胺 11.3)的条件。这些标准的偶联条件是用于制备本发明的化合物的方法的代表。

[0220] 路线图 11

[0221]



[0222] 在某些情况下,可以使用有机合成领域的技术人员熟悉的不同保护基策略来制备本发明的特定化合物。

[0223] 应当理解,也可以在这些关键中间体的合成中使用替代方法。例如,可以使用外消旋的反应方案,随后在适当的步骤处手性分离,得到本发明的化合物。试剂、溶剂、温度和其

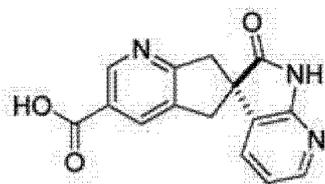
它反应条件的确切选择取决于目标产物的性质。在某些情况下,可以使用适当的保护基策略。

[0224] 在某些情况下,可以进一步修饰终产物,例如,通过处理取代基。这些处理可以包括、但不限于:本领域技术人员通常已知的还原反应、氧化反应、烷基化反应、酰化反应和水解反应。

[0225] 在某些情况下,可以改变进行前述反应路线图的次序,以促进反应或避免不希望的反应产物。另外,可以使用不同的保护基策略来促进反应或避免不希望的反应产物。提供了下述实施例,使得本发明可能得到更充分的理解。这些实施例仅仅是示例性的,且不应解释为以任何方式限制本发明。

[0226] 中间体 1

[0227]



[0228] (6S)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸

[0229] 通过如下所述的方法 I 或方法 II,可以制备标题化合物。

[0230] 方法 I:

[0231] 步骤 A: (6S)-3-碘-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮

[0232] 在 23°C,历时 5 min 将亚硝酸钠 (36.1 g, 523 mmol) 在水 (20 mL) 中的溶液逐滴加入到 (6S)-3-氨基-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮 (根据在 W02008/020902 中描述的操作制备, 66.0 g, 262 mmol) 和对甲苯磺酸 (149 g, 785 mmol) 在乙腈 (650 mL) 中的溶液中。搅拌 30 min 以后,历时 5 min 加入碘化钾 (109 g, 654 mmol) 在水 (20 mL) 中的溶液。将得到的混合物在 23°C 搅拌 40 min, 然后用水 (1 L) 稀释,并通过在搅拌下加入固体 NaOH (33.0 g, 824 mmol) 进行碱化。通过加入 10% 硫代硫酸钠水溶液,并搅拌另外 30 min,还原碘副产物。通过过滤收集固体,用水洗涤,并在氮气氛下干燥,得到标题化合物,其不经进一步纯化地使用。MS: $m/z = 363.9$ ($M + 1$)。

[0233] 步骤 B: (6S)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酸甲酯

[0234] 在 23°C,将 (6S)-3-碘-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2'(1'H)-酮 (51.0 g, 140 mmol)、醋酸钠 (23.0 g, 281 mmol) 和二氯 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钨 (II) 二氯甲烷加成化合物 (2.9 g, 3.5 mmol) 在 MeOH (560 mL) 中的溶液加压至 120 psi 的 CO,然后在搅拌下在 80°C 加热 12 h。用水 (1 L) 稀释所述反应混合物,并通过过滤收集沉淀物,用水洗涤,并在氮气氛下干燥,得到标题化合物,其不经进一步纯化地使用。MS: $m/z = 296.1$ ($M + 1$)。

[0235] 步骤 C: (6*S*)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸

[0236] 将 (6*S*)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸甲酯 (30.0 g, 102 mmol) 和 6 N 氢氧化钠水溶液 (50.8 mL, 305 mmol) 在 MeOH (920 mL) 中的混合物回流加热 1 h。将所述混合物冷却至 23°C, 然后用 1 N 盐酸水溶液将它酸化至 pH ~6, 产生黑色沉淀物, 通过过滤将其除去。将滤液在减压下浓缩至约 100 mL 的体积, 然后在水 (500 mL) 和 2-甲基四氢呋喃 (2-MeTHF, 250 mL) 之间分配。用 2-MeTHF (5×250 mL) 萃取水层, 并将合并的有机层经硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到标题化合物。MS: $m/z = 282.0 (M + 1)$ 。

[0237] 方法 II:

[0238] 步骤 A: 5-溴吡啶-2,3-二甲酸二甲酯

[0239] 历时 10 min 将浓硫酸 (1 L, 18.7 mol) 缓慢地加入到吡啶-2,3-二甲酸 (5.00 kg, 29.9 mol) 在甲醇 (50 L) 中的混悬液中, 使所述混悬液溶解。将得到的混合物回流加热 48 h, 然后冷却至 40°C。历时 2 h 以每份 1-kg 缓慢地加入溴 (8.0 kg, 50 mol), 保持温度低于 55°C。然后将所述反应混合物在 55°C 加热 24 h, 冷却至 50°C, 并历时 1 h 以每份 1-kg 缓慢地加入额外的 Br₂ (4.0 kg, 25 mol), 保持温度低于 55°C。将所述反应混合物在 55°C 加热 24 h, 浓缩至最小体积 (内部温度 ~30°C, 溶液可能偶尔起泡沫), 然后用乙酸异丙酯 (50 L) 稀释, 并用饱和的亚硫酸钠水溶液 (3×20 L) 洗涤 (最终的萃取物是 ~pH 8), 随后用水 (20 L) 洗涤。将有机层浓缩至大约 15 L, 然后用庚烷 (40 L) 稀释。将得到的料浆在 23°C 搅拌 24 h。过滤固体, 用庚烷 (10 L) 洗涤, 并干燥, 得到标题化合物。

[0240] 步骤 B: (5-溴吡啶-2,3-二基)二甲醇

[0241] 历时 30 min 将硼氢化钠 (15.9g, 420 mmol) 逐份加入到预冷却至 0°C 的 5-溴吡啶-2,3-二甲酸二甲酯 (20 g, 73 mmol) 在乙醇 (460 mL) 中的溶液中。在 0°C 缓慢地加入氯化钙 (23.3 g, 209 mmol) 在 150 mL 中的溶液, 并将所述反应混合物温热至 23°C, 并搅拌过夜。通过缓慢地加入 2 N HCl 水溶液 (230 mL, 460 mmol), 淬灭多余的硼氢化钠, 随后在 23°C 搅拌 2 h。将所述混合物浓缩至干燥。将饱和碳酸氢钠水溶液加入残余物中, 直到达到大约 7 的 pH。用 2-甲基四氢呋喃 (4×200 mL) 萃取所述水性混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥, 然后用 4 N HCl 在二噁烷 (25 mL, 100 mmol) 中的溶液处理。过滤得到的固体, 用 2-甲基四氢呋喃洗涤, 并干燥, 得到作为盐酸盐的标题化合物。MS: $m/z = 218.1 (M + 1)$ 。

[0242] 步骤 C: 二甲磺酸-(5-溴吡啶-2,3-二基)二甲烷二酯

[0243] 用三乙胺 (37.1 mL, 266 mmol) 处理在 0°C 的 (5-溴吡啶-2,3-二基)二甲醇盐酸盐 (12.9g, 59.2 mmol) 在四氢呋喃 (400 mL) 中的料浆。向得到的混合物中逐份加入甲磺酸酐 (30.9 g, 177 mmol), 保持温度低于 5°C。将所述反应混合物在 0°C 搅拌 1 h, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液 (500 mL) 和乙酸乙酯 (500 mL) 之间分配。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到标题化合物。MS: $m/z = 376.0 (M + 1)$ 。

[0244] 步骤 D: 3-溴-1'-{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-5,7-二氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-2'(1'*H*)-酮

[0245] 在 23°C, 将二甲磺酸-(5-溴吡啶-2,3-二基)二甲烷二酯 (17.0 g, 45.4 mmol)

加入 1- $\{[2-(\text{三甲基甲硅烷基})\text{乙氧基}]\text{甲基}\}$ -1,3-二氢-2*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-酮 (根据在 W02008/020902 中描述的操作制备, 14.0 g, 53.0 mmol) 和碳酸铯 (49.0 g, 150 mmol) 在乙醇 (500 mL) 中的混合物中, 并将得到的混合物搅拌 20 h。将所述反应混合物浓缩, 然后在乙酸乙酯 (500 mL) 和水 (500 mL) 之间分配。将有机层经硫酸镁干燥, 并浓缩。经由硅胶色谱法 (最初用庚烷, 渐变为 100% EtOAc) 纯化残余物, 得到标题化合物。MS: $m/z = 448.1 (M + 1)$ 。

[0246] 步骤 E: (6*S*)-2'-氧代-1'- $\{[2-(\text{三甲基甲硅烷基})\text{乙氧基}]\text{甲基}\}$ -1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸甲酯

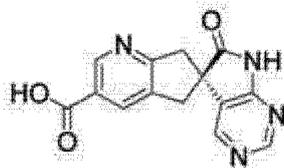
[0247] 将 3-溴-1'- $\{[2-(\text{三甲基甲硅烷基})\text{乙氧基}]\text{甲基}\}$ -5,7-二氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-2' (1'*H*)-酮 (22.0 g, 49.3 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.012g, 2.46 mmol)、和醋酸钠 (8.1g, 99 mmol) 在甲醇 (150 mL) 中的混合物加压至 300 psi 的一氧化碳, 然后在 85°C 加热 72 h。将所述反应混合物冷却, 然后浓缩。经由硅胶色谱法 (最初用庚烷, 渐变为 100% EtOAc) 纯化残余物, 得到作为外消旋混合物的标题化合物。MS: $m/z = 426.1 (M + 1)$ 。使用 ChiralPak[®]AD-H 柱, 通过超临界流体色谱法 (SFC) 拆分对映异构体, 并用 40% 的乙醇在 CO_2 中的溶液 (0.05% 二乙胺作为改性剂) 洗脱, 得到作为第二对映异构体洗脱的标题化合物。

[0248] 步骤 F: (6*S*)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸

[0249] 用 HCl 气体饱和 (6*S*)-2'-氧代-1'- $\{[2-(\text{三甲基甲硅烷基})\text{乙氧基}]\text{甲基}\}$ -1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸甲酯 (238 g, 559 mmol) 在甲醇 (2 L) 中的溶液, 并使温度升高至 55°C。将所述反应混合物冷却至 23°C, 搅拌 20 h, 然后浓缩。将 10 N 氢氧化钠水溶液 (400 mL, 4 mol) 加入残余物在甲醇 (2 L) 中的溶液中, 并将得到的混合物回流加热 2 h。将所述溶液冷却至 23°C, 并用浓盐酸将 pH 调至 3。过滤得到的固体, 用水、然后用庚烷洗涤, 并干燥, 得到标题化合物。MS: $m/z = 282.2 (M + 1)$ 。

[0250] 中间体 2

[0251]



[0252] (6*S*)-6'-氧代-5,6',7,7'-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-*d*]咪啶]-3-甲酸

[0253] 步骤 A: 5-溴-6-氯吡啶-3-甲酸叔丁酯

[0254] 向 5-溴-6-氯烟酸 (25.0 g, 106 mmol) 在四氢呋喃 (1.06 L) 中的溶液中, 加入二碳酸二叔丁酯 (69.2 g, 317 mmol), 随后加入 4-二甲基氨基吡啶 (12.9 g, 106 mmol)。16 h 以后, 用水稀释所述混合物, 并加入盐酸水溶液 (106 mL, 1 M, 106 mmol)。用乙酸乙酯 (3×) 萃取所述混合物。用盐水 (3×) 洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并

浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 10% 甲醇 / 二氯甲烷) 进行纯化, 得到标题化合物。MS: $m/z = 294.1 (M + 1)$ 。

[0255] 步骤 B: 5,6-二乙烯基吡啶 -3-甲酸叔丁酯

[0256] 向 5-溴 -6-氯吡啶 -3-甲酸叔丁酯 (24.0 g, 82.0 mmol) 在乙腈 (615 mL) 和水 (205 mL) 中的溶液中, 加入乙烯基三氟硼酸钾 (33.0 g, 246 mmol) 和三苯基膦 -3,3',3''-三磺酸三钠盐 (4.20 g, 7.38 mmol)。加入二异丙胺 (88.0 mL, 615 mmol), 随后加入乙酸钡 (II) (0.553 g, 2.46 mmol)。将所述混合物加热至 75°C。16 h 以后, 将所述混合物冷却至环境温度, 并加入饱和碳酸氢钠。用二氯甲烷 (3×) 洗涤所述混合物, 并用水、盐水洗涤合并的有机物, 并用硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 5% 甲醇 / 二氯甲烷) 进行纯化, 得到标题化合物。MS: $m/z = 232.3 (M + 1)$ 。

[0257] 步骤 C: 5,6-双(羟基甲基)吡啶 -3-甲酸叔丁酯

[0258] 在 -78°C, 向 5,6-二乙烯基吡啶 -3-甲酸叔丁酯 (19.0 g, 82 mmol) 在二氯甲烷 (821 mL) 中的溶液中, 加入臭氧气体。用臭氧在所述溶液中鼓泡至饱和 (1 h)。然后用氮气在所述溶液中鼓泡。用甲醇 (821 mL) 稀释所述混合物, 并加入硼氢化钠 (7.77 g, 205 mmol)。15 min 以后, 用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭所述混合物, 并用二氯甲烷 (3×) 洗涤。用盐水洗涤合并的有机物, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 15% 甲醇 / 二氯甲烷) 进行纯化, 得到标题化合物。MS: $m/z = 240.3 (M + 1)$ 。

[0259] 步骤 D: 5,6-双(氯代甲基)吡啶 -3-甲酸叔丁酯

[0260] 在 0°C, 向 5,6-双(羟基甲基)吡啶 -3-甲酸叔丁酯 (5.87 g, 24.5 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (146 mL) 中的溶液中, 加入三乙胺 (13.7 mL, 98 mmol), 随后加入甲磺酸酐 (12.8 g, 73.6 mmol)。15 min 以后, 加入水 (29.2 mL) 和氯化钠 (8.60 g, 147 mmol), 并将所述混合物温热至环境温度。16 h 以后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯 (3×) 萃取所述混合物。用水 (3×)、然后用盐水 (3×) 洗涤合并的有机物, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 10% 甲醇 / 二氯甲烷) 进行纯化, 得到标题化合物。MS: $m/z = 276.2 (M + 1)$ 。

[0261] 步骤 E: (6*S*)-4'-氯 -6'-氧代 -5,6',7,7'-四氢螺 [环戊二烯并 [b]吡啶 -6,5'-吡咯并 [2,3-*d*]嘧啶]-3-甲酸叔丁酯

[0262] 向 5,6-双(氯代甲基)吡啶 -3-甲酸叔丁酯 (1.80 g, 6.52 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (93.0 mL) 中的溶液中, 加入 4-氯 -5,7-二氢 -6*H*-吡咯并 [2,3-*d*]嘧啶 -6-酮 (1.80 g, 10.62 mmol)、碳酸铯 (3.65 g, 11.21 mmol)、和溴化钠 (0.671 g, 6.52 mmol)。30 min 以后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯 (3×) 洗涤所述混合物。用水 (3×)、盐水 (3×) 洗涤合并的有机物, 并用硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 10% 甲醇 / 二氯甲烷) 进行纯化, 然后通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 30% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷) 进行二次纯化, 得到作为外消旋混合物的标题化合物。使用 10 cm ChiralPak®AD 柱, 通过使用 HPLC (60% EtOH/ 己烷, 含有 0.1% 二乙胺), 完成各对映异构体的手性分离, 得到作为首先洗脱的对映异构体的标题化合物。MS: $m/z = 373.2 (M + 1)$ 。

[0263] 步骤 F: (6*S*)-6'-氧代 -5,6',7,7'-四氢螺 [环戊二烯并 [b]吡啶 -6,5'-吡咯并 [2,3-*d*]嘧啶]-3-甲酸叔丁酯

[0264] 向 (6*S*)-4'-氯 -6'-氧代 -5,6',7,7'-四氢螺 [环戊二烯并 [b]吡啶 -6,5'-吡咯

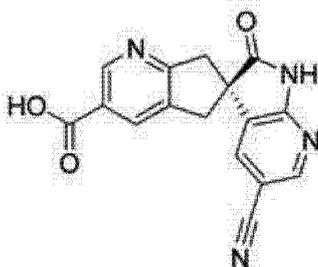
并 [2,3-*d*] 咪啉]-3-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.537 mmol) 在干燥的乙酸乙酯 (5.37 mL) 中的溶液中, 加入三乙胺 (299 μ L, 2.15 mmol) 和碳载钯 (571 mg, 10%, 0.537 mmol)。在 50 psi 氢气下, 将所述反应物放在 Parr 仪器上。16 h 以后, 在氮气氛穿过西莱特[®]过滤所述反应混合物, 用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液, 得到标题化合物以及 1 当量的三乙胺盐酸盐。MS: $m/z = 339.3$ ($M + 1$)。

[0265] 步骤 G: (6*S*)-6'-氧代-5,6',7,7'-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-*d*]咪啉]-3-甲酸

[0266] 向含有 1 当量的三乙胺盐酸盐的固体 (6*S*)-6'-氧代-5,6',7,7'-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,5'-吡咯并[2,3-*d*]咪啉]-3-甲酸叔丁酯 (255 mg, 0.536 mmol) (得自前一步) 中加入盐酸溶液 (20 mL, 4 M, 在二噁烷中)。16 h 以后, 浓缩所述混合物, 得到标题化合物, 为含有 1 当量的三乙胺盐酸盐的二盐酸盐。MS: $m/z = 283.2$ ($M+1$)。¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11.75 (s, 1H); 9.50 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 3.50-3.40 (m, 4H)。

[0267] 中间体 3

[0268]



[0269] (6*S*)-5'-氰基-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啉]-3-甲酸

[0270] 步骤 A: (6*S*)-5'-溴-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啉]-3-甲酸

[0271] 向搅拌的 (6*S*)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啉]-3-甲酸 (描述于中间体 1 中) (1.03 g, 3.66 mmol) 在二水合三氯化硼 (12 mL) 中的混合物中, 加入 *N*-溴琥珀酰亚胺 (1.37 g, 7.70 mmol), 并将得到的混合物在 50°C 加热 2 h。将所述反应混合物冷却至环境温度, 并加入 *N*-溴琥珀酰亚胺 (1.83 g, 10.3 mmol)。将得到的混合物在 50°C 加热 16 h, 将其冷却至环境温度, 并通过在 C-18 柱上的反相 HPLC 纯化粗制的混合物, 用 95:5:0.1 至 65:35:0.1 的 H₂O:CH₃CN:TFA 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 361.9$ ($M + 1$)。

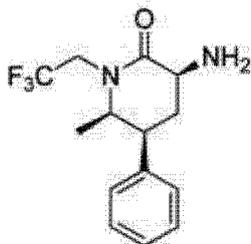
[0272] 步骤 B: (6*S*)-5'-氰基-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啉]-3-甲酸

[0273] 用氩气在搅拌的 (6*S*)-5'-溴-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啉]-3-甲酸 (352 mg, 0.98 mmol)、氰化锌 (150 mg, 1.28 mmol)、和锌 (20 mg, 0.31 mmol) 在 *N,N*-二甲基乙酰胺 (6 mL) 中的混合物中鼓泡 10 min。向得到的混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (20 mg, 0.022 mmol) 和 1,1'-双(二苄基膦基)二茂铁 (16 mg, 0.029 mmol), 并用氩气在所述混合物中鼓泡另外 5 min。将

所述反应混合物在 120℃ 加热 18 h, 冷却至环境温度, 并通过在 C-18 柱上的反相 HPLC 直接纯化, 用 95:5:0.1 至 65:35:0.1 的 H₂O:CH₃CN:TFA 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 306.9$ ($M + 1$); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.91 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.61 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 3.49-3.34 (m, 4H)。

[0274] 中间体 4

[0275]



[0276] (3S, 5S, 6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮

[0277] 步骤 A: 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(3-氯苯基)-5-氧代己酸甲酯

[0278] 在 23℃, 将碳酸铯 (9.80 g, 30.1 mmol) 和 *N*-(叔丁氧羰基)-3-碘-D-丙氨酸甲酯 (9.90 g, 30.1 mmol) 在 DMF (75 mL) 中的混合物搅拌 45 min, 然后加入 1-(3-氯苯基)丙烷-2-酮 (6.09 g, 36.1 mmol) 和额外的碳酸铯 (9.80 g, 30.1 mmol)。将得到的混合物搅拌 2.5 h。然后在减压下在 < 40℃ 的浴温度除去大部分 DMF。将浓缩的混合物在水 (500 mL) 和乙酸乙酯 (2×200 mL) 之间分配。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到标题化合物, 为非对映异构体的 1:1 外消旋混合物, 其不经进一步纯化地使用。MS: $m/z = 314.1$ ($M - t\text{-Bu} + 1$)。

[0279] 步骤 B: [(3S, 5S, 6R)-5-(3-氯苯基)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

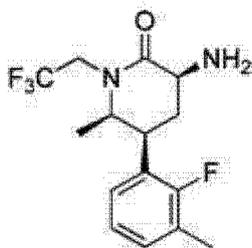
[0280] 将 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(3-氯苯基)-5-氧代己酸甲酯 (作为非对映异构体的 1:1 外消旋混合物) (11.1 g, 30.0 mmol)、2,2,2-三氟乙胺 (9.59 mL, 120 mmol)、乙酸 (10.3 mL, 180 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (25.4 g, 120 mmol)、和火焰干燥的 4Å 分子筛 (50 g) 在 1,2-二氯乙烷 (300 mL) 中的料浆在 23℃ 搅拌 8 h。加入额外的 2,2,2-三氟乙胺 (9.59 mL, 120 mmol)、乙酸 (10.3 mL, 180 mmol)、和三乙酰氧基硼氢化钠 (25.4 g, 120 mmol), 并继续搅拌 20 h。用二氯甲烷 (200 mL) 稀释所述反应混合物, 然后倒入水 (500 mL) 中。通过过滤除去分子筛, 并用水 (3×500 mL) 洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。在有固体碳酸钾 (12.4 g, 90 mmol) 存在下将残余物在乙醇 (200 mL) 中的溶液在 60℃ 搅拌 2 h, 然后在 23℃ 搅拌 16 h。在减压下除去大部分乙醇, 然后在水 (500 mL) 和乙酸乙酯 (300 mL) 之间分配剩余的料浆。用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。使残余物从己烷和乙醚的 2:1 混合物中结晶, 得到作为外消旋体的标题化合物。使用 ChiralPak[®]AD 柱, 使用正相 HPLC, 洗脱液最初为 40% 己烷在乙醇中的溶液, 渐变为 20% 己烷在乙醇中的溶液 (0.1% 二乙胺用作改性剂), 分离对映异构体, 得到作为第二对映异构体洗脱的标题化合物。MS: $m/z = 421.2$ ($M + 1$)。

[0281] 步骤 C: (3S, 5S, 6R)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮

[0282] 在氢气球下,将[(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(3-氯苯基)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(2.75 g, 6.53 mmol)和20重量%的碳酸氢氧化钡(约50重量%湿的,700 mg, 0.50 mmol)在甲醇(100 mL)中的混合物在23°C搅拌16 h。通过西莱特®过滤,除去催化剂,并用甲醇和乙酸乙酯彻底洗涤。在浓缩滤液以后,用HCl气体在预冷却至0°C的残余物在乙酸乙酯(100 mL)中的溶液中鼓泡约1 min。除去冰浴,并使酸性溶液温热至23°C,同时继续搅拌2 h。然后浓缩所述混合物至干燥,得到作为盐酸盐的标题化合物。HRMS: $m/z = 287.1361$, $C_{14}H_{18}F_3N_2O$ 的计算的 $m/z = 287.1366$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H, $J = 12.0, 6.8$ Hz), 3.94 (p, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.56 (q, 1H, $J = 12.7$ Hz), 2.42 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz)。

[0283] 中间体 5

[0284]



[0285] (3*S*,5*S*,6*R*)-3-氨基-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮

[0286] 步骤 A: 5-溴-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮

[0287] 将5-溴-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(10.0 g, 53.2 mmol)、碳酸铯(20.8 g, 63.8 mmol)、和甲磺酸-2,2,2-三氟乙酯(18.5 g, 80.0 mmol)在二噁烷(266 mL)中的混合物在66°C加热1.5 h。将所述混合物冷却至23°C,然后用二氯甲烷(266 mL)稀释。加入四氟硼酸硝鎓(21.2 g, 160 mmol),并将得到的混合物搅拌16 h。然后将所述混合物在半饱和的氯化钠水溶液(500 mL)和乙酸乙酯(1 L)之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过在硅胶上的快速柱色谱法纯化残余物,最初用己烷洗脱,渐变为50%的EtOAc在己烷中的溶液,得到标题化合物。MS: $m/z = 315.0$ ($M + 1$)。

[0288] 步骤 B: 5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮

[0289] 将除氧的5-溴-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮(2.00 g, 6.35 mmol)、(2-氟-3-甲基苯基)硼酸(1.95 g, 12.7 mmol)、氟化钾(2.43 g, 41.9 mmol)、和双(三叔丁基膦)钯(0)(0.333 g, 0.652 mmol)在THF(32 mL)中的混合物在66°C加热30 min。将所述反应混合物冷却至23°C,然后在水(200 mL)和乙酸乙酯(200 mL)之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过在硅胶上的快速柱色谱法纯化残余物,最初用己烷洗脱,渐变为50%的EtOAc在己烷中的溶液,得到标题化合物。MS: $m/z = 345.1$ ($M + 1$)。

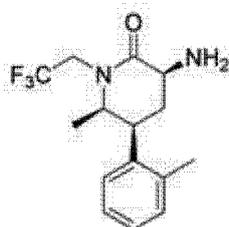
[0290] 步骤 C: (3*S*,5*S*,6*R*)-3-氨基-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟

乙基)哌啶-2-酮

[0291] 在 50 psi 的氢气下,将 5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-3-硝基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮 (1.95 g, 5.66 mmol)、氧化铂(IV) (0.643 g, 2.83 mmol)、和浓缩的盐酸水溶液 (12 M, 4.72 mL, 56.6 mmol) 在甲醇 (57 mL) 中的混合物在 23°C 摇振 5 h。通过西莱特[®]过滤除去催化剂,并用甲醇彻底洗涤。浓缩滤液,并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配残余物。用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过在硅胶上的快速柱色谱法纯化残余物,最初用二氯甲烷洗脱,渐变为 5% MeOH (用 0.1% 浓缩的氢氧化铵水溶液碱化) 在二氯甲烷中的溶液,得到作为外消旋体的标题化合物。使用 ChiralCel[®]OD 柱,通过正相 HPLC 分离对映异构体,用 40% 己烷在乙醇中的溶液 (0.1% 二乙胺用作改性剂) 洗脱,得到作为第二对映异构体洗脱的标题化合物。MS: $m/z = 319.2 (M + 1)$ 。

[0292] 中间体 6

[0293]

[0294] (3*S*,5*S*,6*R*)-3-氨基-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮[0295] 步骤 A: *N*-(叔丁氧羰基)-4-(2-甲基苯基)-5-氧代正亮氨酸甲酯

[0296] 向 *N*-(叔丁氧羰基)-3-碘-D-丙氨酸甲酯 (1.58 g, 4.80 mmol) 在 DMF (24 mL) 中的溶液中,加入碳酸铯 (1.56 g, 4.80 mmol),并将所述混合物在 23°C 搅拌 45 min。加入 1-(2-甲基苯基)-丙烷-2-酮 (0.783 g, 5.28 mmol) 和碳酸铯 (2.35 g, 7.20 mmol),并将得到的混合物搅拌 18 h。过滤所述混合物,并将水加入滤液中。用乙酸乙酯 (3×) 萃取所述混合物。用水 (3×)、盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法 (5% 乙酸乙酯→40% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化,得到标题化合物。MS: $m/z = 350.1 (M + 1)$ 。

[0297] 步骤 B: [(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0298] 向 *N*-(叔丁氧羰基)-4-(2-甲基苯基)-5-氧代正亮氨酸甲酯 (1.60 g, 4.58 mmol) 在二氯乙烷 (23 mL) 中的溶液中,加入冰醋酸 (0.524 mL, 9.16 mmol)、2,2,2-三氟乙胺 (1.83 mL, 22.9 mmol) 和 4Å 分子筛 (500 mg)。将所述混合物在 23°C 搅拌 20 min,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (4.85 g, 22.89 mmol)。将所述混合物在 23°C 搅拌 18 h。用水稀释所述混合物,并用乙酸乙酯 (3×) 萃取。通过过滤除去分子筛,并用水、盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。在有固体碳酸钾 (1.86 g, 13.49 mmol) 存在下,将残余物在乙醇 (45 mL) 中的溶液在 60°C 搅拌 2 h。在减压下除去大部分乙醇,然后在水 (25 mL) 和乙酸乙酯 (150 mL) 之间分配剩余的料浆。用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过硅胶色谱法 (5% 乙酸乙酯→50% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化,随后使用 ChiralPak[®]AD 柱,使用正相 HPLC 分离对映异构体,用 20% 己烷在乙醇中的溶液 (0.1% 二乙

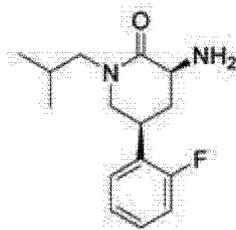
胺用作改性剂)洗脱,得到作为第二对映异构体洗脱的标题化合物。MS: $m/z = 423.2$ ($M + Na$)。

[0299] 步骤 C: (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基 -6-甲基 -5-(2-甲基苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶 -2-酮

[0300] 用 HCl 气体在预冷却至 0℃ 的 [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基 -5-(2-甲基苯基)-2-氧代 -1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶 -3-基]氨基甲酸叔丁酯 (152 mg, 0.37 mmol) 在乙酸乙酯 (10 mL) 中的溶液中鼓泡约 1 min。将所述反应混合物在 0℃ 静置 30 min。然后浓缩所述混合物至干燥,得到作为盐酸盐的标题化合物。MS: $m/z = 301.3$ ($M + 1$)。

[0301] 中间体 7

[0302]



[0303] (3*S*, 5*S*)-3-氨基 -5-(2-氟苯基)-1-(2-甲基丙基)哌啶 -2-酮

[0304] 步骤 A: *N*-(叔丁氧羰基)-4-(2-氟苯基)-5-次氨基正缬氨酸甲酯

[0305] 向 *N*-(叔丁氧羰基)-3-碘-D-丙氨酸甲酯 (5.00 g, 15.19 mmol) 在 DMF (20 mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (5.44 g, 16.71 mmol), 并将所述混合物在 23℃ 搅拌 2 h。加入 (2-氟苯基)乙腈 (5.87 mL, 45.6 mmol) 和碳酸铯 (7.42 g, 22.8 mmol), 并将得到的混合物搅拌 1 h。过滤所述混合物, 并将水加入所述滤液中。用乙酸乙酯 (3×) 萃取所述混合物。用水 (3×)、盐水洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (0% 乙酸乙酯 → 50% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 得到标题化合物, 为顺式和反式非对映异构体的外消旋混合物。MS: $m/z = 378.1$ ($M + CH_3CN + 1$)。

[0306] 步骤 B: [(3*S*, 5*S*)-5-(2-氟苯基)-2-氧代哌啶 -3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0307] 向 *N*-(叔丁氧羰基)-4-(2-氟苯基)-5-次氨基正缬氨酸甲酯 (3.88 g, 11.5 mmol) 在乙醇 (50 mL) 中的溶液中, 加入拉尼镍 (在水中的浆, 约 10 g)。将所述混合物置于氢气球下, 并将反应物在 23℃ 搅拌 4 h。将所述混合物过滤并浓缩, 得到 4 种非对映异构体的混合物。在有固体碳酸钾 (1.30 g, 9.44 mmol) 存在下, 将该残余物在乙醇中的溶液 (100 mL) 在 60℃ 搅拌 2 h。在减压下除去大部分乙醇, 并用水稀释剩余的料浆, 得到白色沉淀物。过滤所述沉淀物, 用水洗涤, 然后在真空下在 40℃ 干燥 18 h。使用 ChiralPak[®]AD 柱, 使用正相 HPLC 分离对映异构体, 用 40% 己烷在乙醇中的溶液 (0.1% 二乙胺用作改性剂) 洗脱, 得到作为第二主要对映异构体洗脱的标题化合物。MS: $m/z = 331.1$ ($M + Na$)。

[0308] 步骤 C: [(3*S*, 5*S*)-5-(2-氟苯基)-1-(2-甲基丙基)-2-氧代哌啶 -3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0309] 向预冷却至 0℃ 的 [(3*S*, 5*S*)-5-(2-氟苯基)-2-氧代哌啶 -3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.85 g, 2.76 mmol) 在四氢呋喃:*N*-甲基-2-吡咯烷酮 (2:1, 18 mL) 中的溶液中, 加入双(三甲基硅烷基)氨基锂 (3.58 mL, 3.58 mmol, 1 M 的在 THF 中的溶液), 并将所述混合物在 0℃ 搅拌 30 min。加入 1-碘-2-甲基丙烷 (0.48 mL, 4.13 mmol), 并将得到的

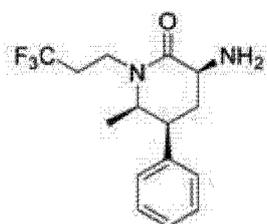
混合物在 0°C 搅拌 2 h, 然后温热至 23°C, 并搅拌另外 18 h。用水稀释所述混合物, 并用乙酸乙酯 (3×) 萃取。用水、盐水洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (0% 乙酸乙酯 → 70% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 随后使用超临界流体色谱法, 用 ChiralPak® AD 柱, 并用 20% 的乙醇在二氧化碳中的溶液洗脱, 分离顺式 / 反式非对映异构体, 得到作为第二非对映异构体洗脱的标题化合物。MS: $m/z = 387.2$ (M + Na)。

[0310] 步骤 D: (3*S*, 5*S*)-3-氨基 -5-(2-氟苯基) -1-(2-甲基丙基) 哌啶 -2-酮

[0311] 用 HCl 气体在预冷却至 0°C 的 [(3*S*, 5*S*)-5-(2-氟苯基) -1-(2-甲基丙基) -2-氧代哌啶 -3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (150 mg, 0.41 mmol) 在乙酸乙酯 (20 mL) 中的溶液中鼓泡约 1 min。除去冰浴, 并将所述酸性溶液温热至 23°C, 同时继续搅拌 2 h。然后浓缩所述混合物至干燥, 得到作为盐酸盐的标题化合物。MS: $m/z = 265.1$ (M + 1)。

[0312] 中间体 8

[0313]



[0314] (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基 -6-甲基 -5-苯基 -1-(3,3,3-三氟丙基) 哌啶 -2-酮

[0315] 步骤 A: 2-[(叔丁氧羰基)氨基] -4-(3-氯苯基) -5-氧代己酸甲酯

[0316] 将碳酸铯 (9.80 g, 30.1 mmol) 和 *N*-(叔丁氧羰基)-3-碘-D-丙氨酸甲酯 (9.90 g, 30.1 mmol) 在 DMF (75 mL) 中的混合物在 23°C 搅拌 45 min, 然后加入 1-(3-氯苯基) 丙烷-2-酮 (6.09 g, 36.1 mmol) 和额外的碳酸铯 (9.80 g, 30.1 mmol)。将得到的混合物搅拌 2.5 h。然后在 < 40°C 的浴温度在减压下除去大部分 DMF。将浓缩的混合物在水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (2×200 mL) 之间分配。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到标题化合物, 为 1:1 顺式和反式非对映异构体的外消旋混合物, 其不经进一步纯化地使用。MS: $m/z = 392.1$ (M + Na)。

[0317] 步骤 B: [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基 -2-氧代 -5-苯基 -1-(3,3,3-三氟丙基) 哌啶 -3-基] 氨基甲酸叔丁酯

[0318] 向外消旋的顺式和反式 2-[(叔丁氧羰基)氨基] -4-(3-氯苯基) -5-氧代己酸甲酯 (1.80 g, 4.87 mmol) 在 DCE (24 mL) 中的混合物中, 加入冰醋酸 (1.39 mL, 24.3 mmol)、3,3,3-三氟丙胺 (1.10 g, 9.73 mmol) 和 4Å 分子筛 (500 mg)。将所述混合物在 23°C 搅拌 20 min, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.09 g, 14.6 mmol)。将所述混合物在 23°C 搅拌 18 h。用水稀释所述混合物, 并用乙酸乙酯 (3×) 萃取。通过过滤除去分子筛, 并用水、盐水洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (5% 乙酸乙酯 → 100% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 得到 6 种异构体的混合物。向该异构体的混合物中加入 10 重量% 的碳载钯 (315 mg, 0.294 mmol) 在乙醇 (100 mL) 中的混合物, 在氢气球下在 23°C 搅拌 16 h。通过西莱特® 过滤除去催化剂, 并用乙醇和乙酸乙酯彻底洗涤。通过采用 0.1% 三氟乙酸的反相色谱法 (C-18, 5% 乙腈 → 95% 乙腈 / 水) 纯化残余物, 随后

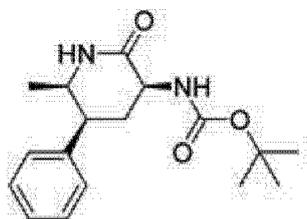
使用超临界流体色谱法,用 ChiralPak®IC 柱,并用 10% 甲醇和 5% 乙腈在 85% 二氧化碳中的溶液洗脱,分离异构体,得到作为第七异构体洗脱的标题化合物。MS: $m/z = 423.2$ ($M + Na$)。

[0319] 步骤 C: (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-2-酮

[0320] 用 HCl 气体在预冷却至 0 °C 的 [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (152 mg, 0.380 mmol) 在乙酸乙酯 (10 mL) 中的溶液中鼓泡约 1 min。除去冰浴,并将所述酸性溶液温热至 23 °C,同时继续搅拌 2 h。然后浓缩所述混合物至干燥,得到作为盐酸盐的标题化合物。MS: $m/z = 301.3$ ($M + 1$)。

[0321] 中间体 9

[0322]



[0323] [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-5-苯基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0324] 步骤 A: 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(4-氯苯基)-5-氧代己酸甲酯

[0325] 在室温,向 *N*-(叔丁氧羰基)-3-碘-L-丙氨酸甲酯 (215 g, 652 mmol) 和 4-氯苯基丙酮 (100 g, 593 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.5 L) 中的溶液中,加入碳酸铯 (483 g, 1.48 mol)。4 h 以后,再将所述混合物加入搅拌的 pH 7 缓冲液和 EtOAc 的溶液中。用 EtOAc 萃取水层,并用 pH 7 缓冲液洗涤合并的有机物,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (10% 乙酸乙酯 / 庚烷 → 30% 乙酸乙酯 / 庚烷) 纯化粗产物,得到标题化合物,为非对映异构体的混合物。MS: $m/z = 392.1$ ($M + Na$)。

[0326] 步骤 B: [5-(4-氯苯基)-6-甲基-2-氧代哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0327] 向 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(4-氯苯基)-5-氧代己酸甲酯 (21.6 g, 58.4 mmol) 在甲醇 (200 mL) 中的溶液中,加入乙酸铵 (45.0 g, 584 mmol)、乙酸 (50.2 mL, 876 mmol)、和氰基硼氢化钠 (5.51 g, 87.7 mmol)。将所述混合物在 60 °C 加热共 4 h。然后将所述混合物冷却至环境温度,并加入碳酸氢钠和水。用乙酸乙酯 (3×) 萃取所述混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。加入乙醇 (240 mL) 和碳酸钾 (40.4 g, 292 mmol)。将所述混合物在 60 °C 搅拌 1.5 h,以实现向期望的差向异构体的差向异构化。加入水,随后用乙酸乙酯 (3×) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 含有 0.1% 氢氧化铵的 90% 二氯甲烷 / 甲醇) 进行纯化,得到作为异构体混合物的标题化合物。MS: $m/z = 361.2$ ($M + Na$)。

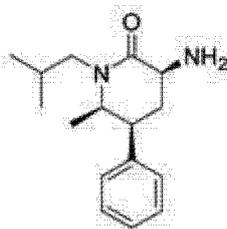
[0328] 步骤 C: [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-5-苯基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0329] 向 [5-(4-氯苯基)-6-甲基-2-氧代哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (12.1 g, 35.7 mmol) 在甲醇 (179 mL) 中的溶液中,加入 10% 的活性炭载钯 (7.6 g, 7.1 mmol)。将得到的混合物在 1 个大气压的氢下搅拌 6.5 h。将所述混合物过滤并浓缩。加入乙醇 (180 mL)、

三乙胺 (4.98 mL, 35.7 mmol) 和 10% 的活性炭载钯 (7.6 g, 7.1 mmol)。将所述混合物在 50 psi 的压力下在氢气氛下搅拌 2 h 15 min, 然后过滤并浓缩。加入二氯甲烷 (350 mL)、三乙胺 (2.49 mL, 17.9 mmol)、和二碳酸二叔丁酯 (2.07 mL, 8.93 mmol), 并将所述混合物搅拌 30 min。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用二氯甲烷 (2×) 萃取所述混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 二氯甲烷 → 含有 0.1% 氢氧化铵的 90% 二氯甲烷 / 甲醇) 进行纯化, 得到作为异构体混合物的标题化合物。通过 HPLC (Chiral Pak®AD 柱, 60% 乙醇 / 己烷, 含有 0.1% 二乙胺) 纯化所述混合物。通过反相色谱法 (C-18, 90% 水 / 乙腈 → 含有 0.1% 三氟乙酸的 5% 水 / 乙腈) 进行纯化, 得到标题化合物。MS: $m/z = 327.3$ (M + Na)。

[0330] 中间体 10

[0331]



[0332] (3S, 5S, 6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-5-苯基哌啶-2-酮

[0333] 步骤 A: [(3S, 5S, 6R)-6-甲基-1-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-氧代-5-苯基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0334] 向预冷却至 0°C 的 [(3S, 5S, 6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (描述于中间体 9, 步骤 C 中, 0.20 g, 0.657 mmol) 在四氢呋喃:N-甲基-2-吡咯烷酮 (2:1, 4.0 mL) 中的溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基锂 (0.735 mL, 0.735 mmol, 1 M 的在 THF 中的溶液), 并将所述混合物在 0°C 搅拌 10 min。加入 3-溴-2-甲基丙烯 (0.31 mL, 3.29 mmol) 和碘化钠 (0.098 g, 0.66 mmol), 并将得到的混合物在 0°C 搅拌 2 h, 然后温热至 23°C, 并搅拌另外 18 h。用水稀释所述混合物, 并用乙酸乙酯 (3×) 萃取。用水、盐水洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (20% 乙酸乙酯 → 80% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 得到标题化合物。MS: $m/z = 381.3$ (M + Na)。

[0335] 步骤 B: [(3S, 5S, 6R)-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-2-氧代-5-苯基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0336] 向 [(3S, 5S, 6R)-6-甲基-1-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-氧代-5-苯基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.129 g, 0.364 mmol) 在乙醇 (15 mL) 中的溶液中, 加入 10 重量% 碳载钯 (39 mg, 0.036 mmol), 并将所述混合物在氢气球下在 23°C 搅拌 1 h。通过西莱特® 过滤除去催化剂, 并用乙醇和乙酸乙酯彻底洗涤。浓缩有机物, 得到标题化合物, 其原样使用。MS: $m/z = 361.2$ (M + 1)。

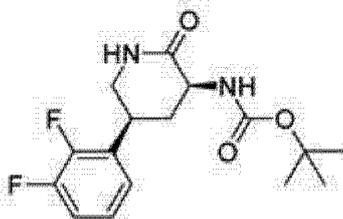
[0337] 步骤 C: (3S, 5S, 6R)-3-氨基-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-5-苯基哌啶-2-酮

[0338] 用 HCl 气体在预冷却至 0°C 的 [(3S, 5S, 6R)-6-甲基-1-(2-甲基丙基)-2-氧代-5-苯基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (140 mg, 0.39 mmol) 在乙酸乙酯 (10 mL) 中的溶液中鼓泡约 1 min。除去冰浴, 并将所述酸性溶液温热至 23°C, 同时继续搅拌 2 h。然后

浓缩所述混合物至干燥,得到作为盐酸盐的标题化合物。MS: $m/z = 261.3$ ($M + 1$)。

[0339] 中间体 11

[0340]



[0341] [(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-氧代哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0342] 步骤 A: 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-氰基-4-(2,3-二氟苯基)丁酸甲酯

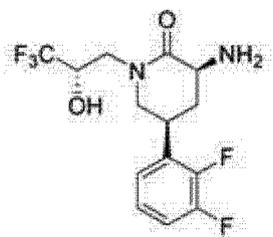
[0343] 在 0°C,向 (2,3-二氟苯基)乙腈 (18.6 g, 122 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (243 mL) 中的溶液中,加入氢化钠 (60% 的在矿物油中的分散体) (4.37 g, 109 mmol)。20 min 以后,加入 *N*-(叔丁氧羰基)-3-碘-D-丙氨酸甲酯 (20.0 g, 60.8 mmol),并将得到的混合物搅拌 50 min。加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将所述混合物温热至环境温度。加入水,并用乙酸乙酯 (3×) 萃取所述混合物。用水 (3×)、盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法 (100% 己烷 → 20% 己烷 / 乙酸乙酯) 进行纯化,得到标题化合物。MS: $m/z = 377.3$ ($M + Na$)。

[0344] 步骤 B: [(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-氧代哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0345] 向 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-氰基-4-(2,3-二氟苯基)丁酸甲酯 (11.0 g, 31.0 mmol) 在甲醇 (621 mL) 中的溶液中,加入在碳粉上的氢氧化钡 (20% 钡,含有约 60% 的水分) (5.45 g, 3.10 mmol)。在氢气氛下,将所述混合物加压至 50 psi。90 min 以后,将所述混合物过滤并浓缩。通过色谱法 (Chiral Pak®AD® 柱, 60% 乙醇 / 己烷,含有 0.1% 二乙胺) 进行纯化,得到标题化合物。MS: $m/z = 349.3$ ($M + Na$)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.11-6.96 (m, 3H); 5.87 (s, 1H); 5.47 (s, 1H); 4.22-4.16 (m, 1H); 3.63-3.52 (m, 2H); 3.38 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H); 2.70 (s, 1H); 2.09 (q, $J = 12.3$ Hz, 1H); 1.45 (s, 9H)。

[0346] 中间体 12

[0347]



[0348] (3*S*,5*S*)-3-氨基-5-(2,3-二氟苯基)-1-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟丙基]哌啶-2-酮

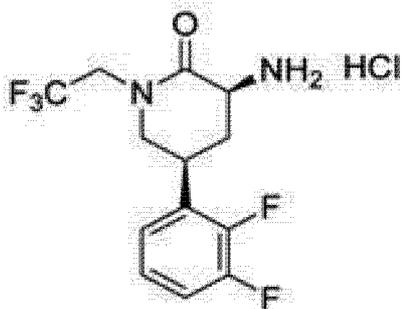
[0349] 步骤 A: {(3*S*,5*S*)-5-(2,3-二氟苯基)-2-氧代-1-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟丙基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0350] 向预冷却至 -30°C 的[(3*S*, 5*S*)-5-(2, 3-二氟苯基)-2-氧代哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(描述于中间体 11, 步骤 B 中, 56 mg, 0.172 mmol)在四氢呋喃:*N*-甲基-2-吡咯烷酮(2:1, 0.8 mL)中的溶液中,加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(0.22 mL, 0.22 mmol, 1 M 的在 THF 中的溶液),并将所述混合物在 -30°C 搅拌 30 min。加入(2*S*)-2-(三氟甲基)环氧乙烷(19 mg, 0.172 mmol),并将得到的混合物在 -30°C 搅拌 2 h。用水稀释所述混合物,并用乙酸乙酯(3 \times)萃取。用水、盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶色谱法(0% 乙酸乙酯 \rightarrow 90% 乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到标题化合物。MS: $m/z = 461.2$ (M + Na)。

[0351] 步骤 B: (3*S*, 5*S*)-3-氨基-5-(2, 3-二氟苯基)-1-[(2*S*)-3, 3, 3-三氟-2-羟丙基]哌啶-2-酮

[0352] 用 HCl 气体在预冷却至 0°C 的{(3*S*, 5*S*)-5-(2, 3-二氟苯基)-2-氧代-1-[(2*S*)-3, 3, 3-三氟-2-羟丙基]哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(39 mg, 0.089 mmol)在乙酸乙酯(5 mL)中的溶液中鼓泡约 1 min。除去冰浴,并将所述酸性溶液温热至 23°C ,同时继续搅拌 2 h。然后浓缩所述混合物至干燥,得到作为盐酸盐的标题化合物。MS: $m/z = 339.1$ (M + 1)。

[0353] 中间体 13



[0354]

[0355] (3*S*, 5*S*)-3-氨基-5-(2, 3-二氟苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐

[0356] 步骤 A: 4-氰基-4-(2, 3-二氟苯基)丁酸乙酯

[0357] 向(2, 3-二氟苯基)乙腈(40.5 g, 265 mmol)、丙烯酸乙酯(24 mL, 220 mmol)、和氢醌(50 mg, 0.45 mmol)的混合物中,加入 KOH (2 M 的在 MeOH 中的溶液, 2.0 mL, 4.0 mmol),并将得到的混合物在 160°C 加热 16 h,然后冷却至环境温度。通过硅胶色谱法纯化粗制的混合物,用 100:0 至 50:50 的己烷:EtOAc 梯度洗脱,得到标题化合物。MS: $m/z = 207.9$ (M - OEt)。

[0358] 步骤 B: 5-(2, 3-二氟苯基)哌啶-2-酮

[0359] 将 4-氰基-4-(2, 3-二氟苯基)丁酸乙酯(18.5 g, 73.1 mmol)、拉尼镍(在水中的浆,约 30 g)、和氨(2.0 M 在 EtOH 中的溶液, 550 mL)的混合物在氢气氛(约 1 大气压)下剧烈搅拌 18 h。穿过西莱特®垫过滤所述反应混合物,用 EtOH 洗涤,并在真空中浓缩滤液,得到粗制的固体。从 EtOAc 中重结晶,得到标题化合物。MS: $m/z = 211.9$ (M + 1)。

[0360] 步骤 C: 5-(2, 3-二氟苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-2-酮

[0361] 在 0°C ,向搅拌的 5-(2, 3-二氟苯基)哌啶-2-酮(8.88 g, 42 mmol)在 THF (250 mL)和 NMP (170 mL)中的溶液中,历时 5 min 加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(1.0 M 的在 THF 中的溶液, 48 mL, 48 mmol),保持反应混合物的内部温度低于 5°C 。将得到的混合物在

0℃搅拌 15 min, 然后逐滴加入三氟甲基磺酸-2, 2, 2-三氟乙酯 (11.2 g, 48 mmol), 保持反应混合物的内部温度低于 5℃。将所述反应混合物缓慢地温热至环境温度, 并继续搅拌 3 h。将得到的混合物在饱和碳酸氢钠水溶液 (800 mL) 和 EtOAc (1 L) 之间分配。除去有机层, 并用 EtOAc (500 mL) 进一步萃取水相。用水、然后用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 0:100 的己烷:EtOAc 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 293.9$ ($M + 1$)。

[0362] 步骤D: (3*R*, 5*R*和 3*S*, 5*S*)-3-叠氮基-5-(2, 3-二氟苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-2-酮

[0363] 在 -78℃, 向搅拌的双(三甲基硅烷基)氨基锂 (1.0 M 的在 THF 中的溶液, 26.3 mL, 26.3 mmol) 在 THF (120 mL) 中的溶液中, 逐滴加入冷的 (-78℃) 5-(2, 3-二氟苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-2-酮 (6.42 g, 21.9 mmol) 在 THF (100 mL) 中的溶液, 保持反应混合物的内部温度低于 -65℃。将得到的混合物在 -78℃搅拌 30 min, 然后逐滴加入冷的 (-78℃) 2, 4, 6-三异丙基苯磺酰叠氮 (Harmon 等人, (1973) *J. Org. Chem.* 38, 11-16) (8.81 g, 28.5 mmol) 在 THF (80 mL) 中的溶液, 保持反应混合物的内部温度低于 -65℃。将所述反应混合物在 -78℃搅拌 45 min, 然后加入 AcOH (6.0 mL, 105 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至环境温度, 并在饱和碳酸氢钠水溶液 (1 L) 和 CH₂Cl₂ (1.5 L) 之间分配。用盐水洗涤有机层, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 40:60 的己烷:EtOAc 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 334.9$ ($M + 1$)。

[0364] 步骤E: [(3*S*, 5*S*)-5-(2, 3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

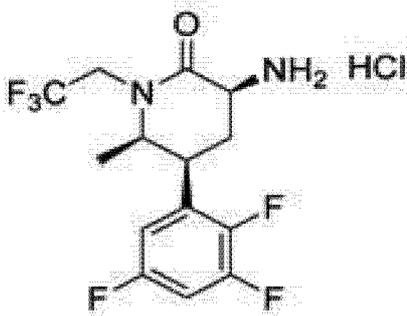
[0365] 向 (3*R*, 5*R*和 3*S*, 5*S*)-3-叠氮基-5-(2, 3-二氟苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-2-酮 (6.14 g, 18.4 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (4.81 g, 22.0 mmol) 在 EtOH (160 mL) 中的混合物中, 加入 10% 碳载钨 (0.98 g, 0.92 mmol), 并将得到的混合物在氢气氛 (约 1 大气压) 下剧烈搅拌 18 h。穿过西莱特®垫过滤所述反应混合物, 用 EtOH 洗涤, 并在真空中浓缩滤液, 得到粗制的固体。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 60:40 的 CH₂Cl₂:EtOAc 梯度洗脱, 得到外消旋产物。通过在 Chiralcel®AD 柱上的 HPLC, 用 60:40:0.04 的 EtOH:己烷:Et₂NH 洗脱, 分离对映异构体, 得到作为第一主要峰的 [(3*R*, 5*R*)-5-(2, 3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯、和作为第二主要峰的 [(3*S*, 5*S*)-5-(2, 3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯标题化合物。MS: $m/z = 431.0$ ($M + Na$)。

[0366] 步骤F: (3*S*, 5*S*)-3-氨基-5-(2, 3-二氟苯基)-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐

[0367] 用 HCl (气体) 饱和在 0℃的 [(3*S*, 5*S*)-5-(2, 3-二氟苯基)-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (1.50 g, 3.67 mmol) 在 EtOAc (30 mL) 中的溶液, 并老化 30 min。在真空中浓缩得到的混合物, 得到标题化合物。MS: $m/z = 309.0$ ($M + 1$); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.29-7.17 (m, 3H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.12 (dq, 1H, $J = 15.1, 9.3$ Hz), 3.84 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, $J = 12.0, 5.4, 1.7$ Hz), 3.64 (t, 1H, $J = 11.6$ Hz), 2.46 (m, 1H), 2.37 (q, 1H, $J = 12.2$

Hz)。

[0368] 中间体 14



[0369]

[0370] (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2-酮盐酸盐

[0371] 步骤 A: 5-溴-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮

[0372] 向搅拌的 3-溴-6-羟基-2-甲基吡啶 (25.0 g, 133 mmol) 和碳酸铯 (52.0 g, 160 mmol) 在 1,4-二噁烷 (600 mL) 中的混合物中, 加入三氟甲基磺酸-2,2,2-三氟乙酯 (40.1 g, 173 mmol), 并将得到的混合物在 50°C 加热 4 h, 然后冷却至环境温度。过滤得到的混合物, 并在真空中浓缩滤液至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 60:40 的 CH₂Cl₂:EtOAc 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 269.9 (M + 1)$ 。

[0373] 步骤 B: 6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2(1*H*)-酮

[0374] 用氩气在搅拌的 5-溴-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1*H*)-酮 (9.43 g, 34.9 mmol) 在 THF (280 mL) 中的溶液中鼓泡 15 min。向该溶液中加入 2,3,5-三氟苯基硼酸 (12.3 g, 69.8 mmol), 然后加入氟化铯 (10.6 g, 69.8 mmol), 最后加入双(三叔丁基膦)钯(0) (892 mg, 1.75 mmol), 在每次加入后用氩气在所述混合物中鼓泡 5 min。将所述反应混合物在环境温度搅拌 90 min, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液 (500 mL) 和 EtOAc (600 mL) 之间分配。除去有机层, 并用 EtOAc (300 mL) 进一步萃取水相。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 0:100 的己烷:EtOAc 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 322.0 (M + 1)$ 。

[0375] 步骤 C: (5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2-酮

[0376] 将 6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2(1*H*)-酮 (3.73 g, 11.6 mmol) 和氧化铂(IV) (659 mg, 2.90 mmol) 在 MeOH (200 mL) 中的混合物在 Parr 氢化仪器上在氢气氛 (约 45 psi) 下摇振 2 h。穿过西莱特®垫过滤所述反应混合物, 用 MeOH 洗涤, 并在真空中浓缩滤液, 得到粗制的固体。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 0:100 的己烷:Et₂O 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 326.0 (M + 1)$ 。

[0377] 步骤 D: (5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-3-叠氮基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2-酮

[0378] 在 -78°C, 向搅拌的双(三甲基硅烷基)氨基锂 (1.0 M 的在 THF 中的溶液, 36 mL, 36 mmol) 在 THF (180 mL) 中的溶液中, 逐滴加入冷的 (-78°C) (5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)吡啶-2-酮 (9.68 g, 29.8 mmol) 在 THF (100 + 20 mL) 中的溶液, 保持反应混合物的内部温度低于 -65°C。将得到的混合物

在 -78°C 搅拌 30 min, 然后逐滴加入冷的 (-78°C) 2, 4, 6-三异丙基苯磺酰叠氮 (Harmon 等人. (1973) *J. Org. Chem.* 38, 11-16) (11.97 g, 38.7 mmol) 在 THF (100 mL) 中的溶液, 保持反应混合物的内部温度低于 -65°C 。将所述反应混合物在 -78°C 搅拌 45 min, 然后加入 AcOH (7.8 mL, 140 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至环境温度, 并倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (750 mL) 中, 用 CH_2Cl_2 (2×750 mL) 萃取所述混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 0:100 的己烷:Et₂O 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 367.1$ ($\text{M}^+ 1$)。

[0379] 步骤E: [(5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-6-甲基-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0380] 向 (5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-3-叠氮基-6-甲基-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-2-酮 (1.80 g, 4.91 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.18 g, 5.41 mmol) 在 EtOH (30 mL) 中的混合物中, 加入 10% 碳载钨 (200 mg, 0.19 mmol), 并将得到的混合物在氢气氛 (约 1 大气压) 下剧烈搅拌 1 h。穿过西莱特®垫过滤所述反应混合物, 用 EtOH 洗涤, 并在真空中浓缩滤液, 得到粗制的固体。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 30:70 的己烷:EtOAc 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 463.2$ ($\text{M} + \text{Na}$)。

[0381] 步骤F: [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

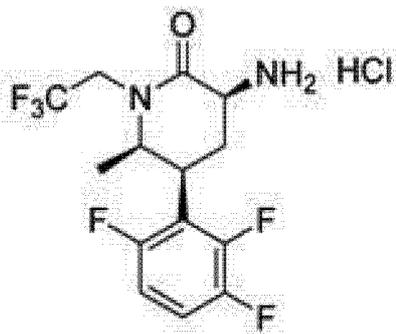
[0382] 向搅拌的 [(5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-6-甲基-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (4.90 g, 11.1 mmol) 在 EtOH (100 mL) 中的溶液中, 加入碳酸钾 (3.84 g, 27.8 mmol), 并将得到的混合物在 50°C 加热 2 h。将所述反应混合物冷却至环境温度, 并在真空中浓缩至约 30 mL 的体积。将浓缩的混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (75 mL) 中, 并用 EtOAc (2×125 mL) 萃取所述混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 0:100 的己烷:EtOAc 梯度洗脱, 得到外消旋产物。通过在 Chiralcel®AD 柱上的 HPLC, 用 80:20:0.02 的 EtOH:己烷:Et₂NH 洗脱, 分离对映异构体, 得到作为第一主要峰的 [(3*R*, 5*R*, 6*S*)-6-甲基-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯、和作为第二主要峰的 [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯标题化合物。MS: $m/z = 463.2$ ($\text{M} + \text{Na}$)。

[0383] 步骤G: (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐

[0384] 用 HCl (气体) 饱和 [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (402 mg, 0.913 mmol) 在 EtOAc (10 mL) 中的溶液, 并老化 30 min。在真空中浓缩得到的混合物, 得到标题化合物。MS: $m/z = 341.0$ ($\text{M} + 1$); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.78 (dq, 1H, $J = 15.4, 9.3$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $J = 12.1, 6.7$ Hz), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.73 (dq, 1H, $J = 15.4, 8.8$ Hz), 2.57 (q, 1H, $J = 12.5$ Hz), 2.36 (ddd, 1H, $J = 12.5, 6.6, 2.0$ Hz), 1.07 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz)。

[0385] 中间体 15

[0386]



[0387] (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基 -6-甲基 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶 -2-酮盐酸盐

[0388] 步骤 A: (5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-6-甲基 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶 -2-酮

[0389] 基本上按照在中间体 14 中描述的操作,但是使用 2,3,6-三氟苯基硼酸替代 2,3,5-三氟苯基硼酸,得到标题化合物。MS: $m/z = 326.0$ ($M + 1$)。

[0390] 步骤 B: (3*S*, 5*S*, 6*R*和 3*R*, 5*R*, 6*S*)-3-叠氮基 -6-甲基 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶 -2-酮

[0391] 在 -78°C , 向搅拌的双(三甲基硅烷基)氨基锂 (1.0 M 的在 THF 中的溶液, 4.80 mL, 4.80 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液中, 逐滴加入冷的 (-78°C) (5*S*, 6*R*和 5*R*, 6*S*)-6-甲基 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮 (1.30 g, 4.00 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液, 保持反应混合物的内部温度低于 -65°C 。将得到的混合物在 -78°C 搅拌 30 min, 然后逐滴加入冷的 (-78°C) 2,4,6-三异丙基苯磺酰叠氮 (Harmon 等人 . (1973) *J. Org. Chem.* 38, 11-16) (1.61 g, 5.20 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液, 保持反应混合物的内部温度低于 -65°C 。将所述反应混合物在 -78°C 搅拌 30 min, 然后加入 AcOH (1.05 mL, 18.4 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至环境温度, 并倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中, 用 EtOAc (2×75 mL) 萃取所述混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 20:80 的己烷:EtOAc 梯度洗脱, 得到第二洗脱的非对映异构的叠氮化物产物 (3*R*, 5*S*, 6*R*和 3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-叠氮基 -6-甲基 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮、和第一洗脱的标题化合物。MS: $m/z = 367.1$ ($M + 1$)。

[0392] 步骤 C: [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基 -2-氧代 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶 -3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0393] 向 (3*S*, 5*S*, 6*R*和 3*R*, 5*R*, 6*S*)-3-叠氮基 -6-甲基 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,5-三氟苯基)哌啶-2-酮 (280 mg, 0.764 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (217 mg, 0.994 mmol) 在 EtOH (5 mL) 中的溶液中, 加入 10% 碳载钯 (25 mg, 0.024 mmol), 并将得到的混合物在氢气氛 (约 1 大气压) 下剧烈搅拌 1 h。穿过西莱特® 垫过滤所述反应混合物, 用 EtOH 洗涤, 并在真空中浓缩滤液, 得到粗制的固体。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 30:70 的己烷:EtOAc 梯度洗脱, 得到外消旋的标题化合物。通过在 ChiralTech IC 柱上的 SFC, 用 90:6.6:3.3 的 $\text{CO}_2:\text{MeOH}:\text{CH}_3\text{CN}$ 洗脱, 分离对映异构体, 得到作为第一主要峰的 [(3*R*, 5*R*, 6*S*)-6-甲基 -2-氧代 -1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯、和作为第二主要峰的 [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基 -2-氧代 -1-(2,2,2-三氟乙

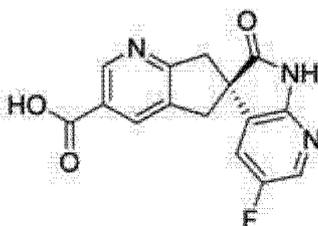
基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯标题化合物。MS: $m/z = 463.2$ (M + Na)。

[0394] 步骤D: (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐

[0395] 用 HCl (气体) 饱和 [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (122 mg, 0.277 mmol) 在 EtOAc (10 mL) 中的溶液, 并老化 30 min。在真空中浓缩得到的混合物, 得到标题化合物。MS: $m/z = 341.1$ (M + 1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (qd, 1H, $J = 9.3, 4.9$ Hz), 7.05 (tdd, 1H, $J = 9.8, 3.7, 2.2$ Hz), 4.78 (dq, 1H, $J = 15.4, 9.3$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 12.2, 6.6$ Hz), 4.06 (ddd, 1H, $J = 13.3, 4.5, 2.7$ Hz), 3.97 (m, 1H), 3.73 (dq, 1H, $J = 15.4, 8.8$ Hz), 2.91 (qt, 1H, $J = 12.7, 3.1$ Hz), 2.36 (ddd, 1H, $J = 12.7, 6.4, 2.0$ Hz), 1.22 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz)。

[0396] 中间体 34

[0397]



[0398] (6*S*)-5'-氟-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸

[0399] 步骤A: (6*S*)-5'-溴-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯

[0400] 向 (6*S*)-5'-溴-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸 (描述于中间体 3 中) (6.00 g, 16.7 mmol) 在 EtOH (250 mL) 中的溶液中, 加入浓硫酸 (2.22 mL, 41.6 mmol), 并将得到的混合物回流加热 18 h。将所述反应混合物冷却至环境温度, 并在减压下将体积减小至约 80 mL。将残余的混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 中, 并用 EtOAc (2×150 mL) 萃取所述混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物, 用 100:0 至 90:10 的 CH_2Cl_2 :MeOH 梯度洗脱, 得到标题化合物。MS: $m/z = 389.9$ (M + 1)。

[0401] 步骤B: (6*S*)-5'-溴-2'-氧代-1'-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯

[0402] 在 0 °C, 向 (6*S*)-5'-溴-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯 (3.00 g, 7.73 mmol) 在 THF (30 mL) 中的溶液中, 加入三乙胺 (1.29 mL, 9.28 mmol)。将得到的混合物搅拌 10 min, 然后逐滴加入 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (1.64 mL, 9.27 mmol)。将所述反应混合物缓慢地温热至环境温度, 并继续搅拌 4 h。将所述反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中,

并用 EtOAc (2×75 mL) 萃取所述混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物,用 100:0 至 50:50 的 CH₂Cl₂:EtOAc 梯度洗脱,得到标题化合物。MS: $m/z = 520.3 (M + 1)$ 。

[0403] 步骤 C: (6*S*)-2'-氧代-5'-(三丁基甲锡烷基 (stannanyl))-1'-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯

[0404] 将搅拌的 (6*S*)-5'-溴-2'-氧代-1'-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯 (1.80 g, 3.47 mmol)、双(三丁基锡)(10.1 g, 17.4 mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (401 mg, 0.347 mmol) 在甲苯 (25 mL) 中的混合物在氩气氛下在 100°C 加热 4 h。将所述反应混合物冷却至环境温度,并在水 (50 mL) 和 EtOAc (100 mL) 之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物,用 100:0 至 50:50 的己烷:EtOAc 梯度洗脱,得到标题化合物。MS: $m/z = 730.7 (M + 1)$ 。

[0405] 步骤 D: (6*S*)-5'-氟-2'-氧代-1'-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯

[0406] 在密闭容器中,将搅拌的 (6*S*)-2'-氧代-5'-(三丁基甲锡烷基)-1'-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯 (1.00 g, 1.37 mmol)、碳酸氢钠 (231 mg, 2.74 mmol)、氧化银(I) (32 mg, 0.137 mmol)、*N*-氯甲基-*N'*-氟三乙二铵双(四氟硼酸盐) (N-chloromethyl-*N'*-fluorotriethylenediammonium bis(tetrafluoroborate)) (972 mg, 2.74 mmol)、三氟甲磺酸钠 (236 mg, 1.37 mmol) 和甲醇 (0.278 mL, 6.86 mmol) 在丙酮 (50 mL) 中的混合物在 65°C 加热 4 h。将得到的混合物冷却至环境温度,倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中,并用 EtOAc (2×75 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物,用 100:0 至 50:50 的 CH₂Cl₂:EtOAc 梯度洗脱,得到标题化合物。MS: $m/z = 458.4 (M + 1)$ 。

[0407] 步骤 E: (6*S*)-5'-氟-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯

[0408] 用 HCl (气体) 饱和 (6*S*)-5'-氟-2'-氧代-1'-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯 (300 mg, 0.656 mmol) 在 MeOH (15 mL) 中的溶液,并在环境温度老化 30 min。将得到的混合物在真空中浓缩至干燥。将残余物溶解在 MeOH (10 mL) 中,加入乙二胺 (0.044 mL, 0.656 mmol),并通过加入 1 N 氢氧化钠,将溶液调至 pH 10。将得到的混合物在环境温度搅拌 30 min,倒入水 (20 mL) 中,并用 CHCl₃ (2×25 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物,用 100:0 至 90:10 的 CH₂Cl₂:MeOH 梯度洗脱,得到标题化合物,其含有一些对应的甲基酯。MS: $m/z = 328.2 (M + 1)$ 。

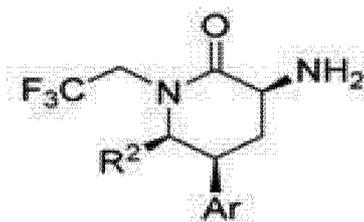
[0409] 步骤 F: (6*S*)-5'-氟-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸

[0410] 向 (6*S*)-5'-氟-2'-氧代-1', 2', 5, 7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6, 3'-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶]-3-甲酸乙酯 (200 mg, 0.611 mmol) 在 THF (4 mL) 和水 (1 mL) 中的溶液中, 加入 1 N 氢氧化锂 (0.733 mL, 0.733 mmol), 并将得到的混合物在环境温度搅拌 18 h。通过加入 1 N 盐酸, 将所述反应混合物酸化至 pH 4, 并在真空中浓缩至干燥, 得到标题化合物。MS: $m/z = 300.2$ ($M + 1$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, $J = 7.8, 2.7$ Hz), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.72 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.61 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz)。

[0411] 作为使用本领域技术人员已知的修改的类似转化的结果, 与以上描述或制备的中间体类似地制备在下表中出现的中间体。必要的起始原料描述于本文中、是商业可得的、在文献中已知的、或者由本领域技术人员容易地合成。将简易的保护基策略应用于某些途径。在某些情况下, 相关的实验操作指示于表中。

[0412] 表 1

[0413]

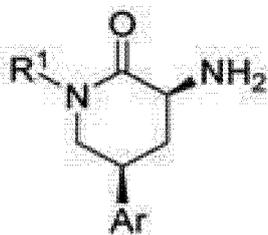


[0414]

中间体	R ²	Ar	MS (M + 1)	相关操作
16	H	2, 3, 5-三氟苯基	327.0	中间体 13
17	H	2-氯-6-氟苯基	324.9	中间体 13
18	H	2, 6-二氯苯基	341.0	中间体 13
19	H	2, 3-二氯苯基	341.0	中间体 13
20	H	2, 3, 6-三氟苯基	326.9	中间体 13
21	Me	2, 3, 5, 6-四氟苯基	359.0	中间体 14
22	Me	3-氟-2-甲基苯基	319.1	中间体 14
23	Me	2-氯苯基	321.2	中间体 6
24	Me	3-甲基苯基	301.2	中间体 6

[0415] 表 2

[0416]

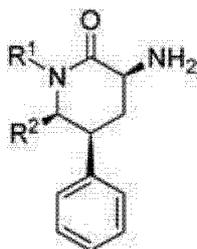


[0417]

中间体	R ¹	Ar	MS (M + 1)	相关操作
25	2, 2, 2-三氟乙基	2-氟苯基	291.1	中间体 7
26	环丁基甲基	2-氟苯基	277.2	中间体 7
27	环丁基甲基	2, 3-二氟苯基	295.2	中间体 7
28	异丙基	2-氟苯基	251.2	中间体 7

[0418] 表 3

[0419]

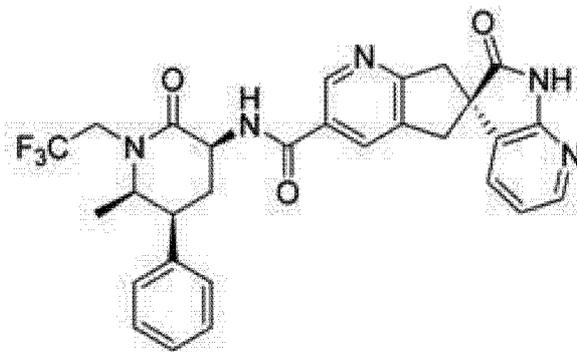


[0420]

中间体	R ¹	R ²	MS (M + 1)	相关操作
29	环丙基甲基	甲基	259.3	中间体 10
30	[1-(三氟甲基)环丙基]甲基	甲基	327.2	中间体 10
31	2,2-二氟乙基	甲基	269.3	中间体 10
32	[(1 <i>R</i>)-2,2-二氟环丙基]甲基	甲基	295.2	中间体 10
33	[(1 <i>S</i>)-2,2-二氟环丙基]甲基	甲基	295.2	中间体 10

[0421] 实施例 1

[0422]



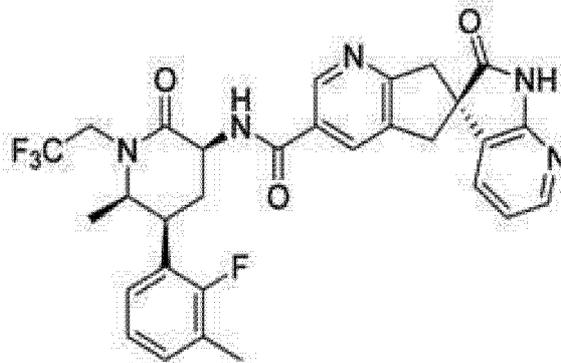
[0423] (6*S*)-*N*-[(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基 -2-氧代 -5-苯基 -1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶 -3-基]-2'-氧代 -1', 2', 5, 7-四氢螺 [环戊二烯并 [b]吡啶 -6, 3'-吡咯并 [2, 3-*b*]吡啶]-3-甲酰胺

[0424] 将 (苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (1.89 g, 4.28 mmol) 加入 (6*S*)-2'-氧代-1', 2', 5, 7-四氢螺 [环戊二烯并 [b]吡啶-6, 3'-吡咯并 [2, 3-*b*]吡啶]-3-甲酸 (描述于中间体 1 中) (1.10 g, 3.92 mmol)、(3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-5-苯基-1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐 (描述于中间体 4 中) (1.15 g, 3.56 mmol)、和 *N,N*-二异丙基乙胺 (3.11 mL, 17.8 mmol) 在 DMF (40 mL) 中的溶液中, 并将得到的混合物在 23°C 搅拌 3 h。然后将所述反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 和乙酸乙酯 (3×200 mL) 之间分配。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 并浓缩。通过在硅胶上的快速柱色谱法纯化残余物, 最初用己烷洗脱, 然后渐变为 100% EtOAc, 然后渐变为 5% 的 MeOH 在 EtOAc 中的溶液, 得到作为无定形固体的标题化合物, 其通过下述结晶操作进一步纯化。用 10 倍体积的水稀释所述无定形产物在溶解所需的最少量甲醇中的溶液, 并给得到的料浆接种结晶产物, 并在 23°C 搅拌 4 h。过滤固体, 用水洗涤, 并在氮气流下干燥, 得到作为结晶固体的标题化合物。HRMS: $m/z = 550.2068$, $C_{29}H_{27}F_3N_5O_3$ 的计算的 $m/z = 550.2061$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 8.04 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.29 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.21

(d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 6.89 (dd, 1H, $J = 7.3, 5.4$ Hz), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.53 (dt, 1H, $J = 10.7, 6.6$ Hz), 3.94 (p, 1H, $J = 5.9$ Hz), 3.78 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.67 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 3.17 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 2.79 (m, 1H), 2.58 (q, 1H, $J = 12.7$ Hz), 1.07 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz)。

[0425] 实施例 2

[0426]

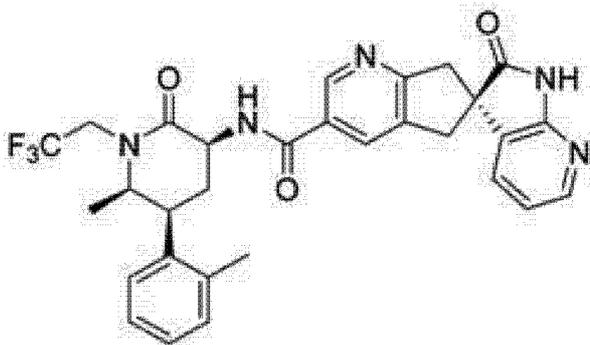


[0427] (6*S*)-*N*-(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酰胺

[0428] 将 (苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (239 mg, 0.416 mmol) 加入 (6*S*)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸 (描述于中间体 1 中) (140 mg, 0.499 mmol)、(3*S*,5*S*,6*R*)-3-氨基-5-(2-氟-3-甲基苯基)-6-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐 (描述于中间体 5 中) (147 mg, 0.416 mmol)、和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.363 mL, 2.08 mmol) 在 DMF (4.0 mL) 中的溶液中,并将得到的混合物在 23°C 搅拌 16 h。通过反相 HPLC 纯化所述反应混合物,最初用 5% 的乙腈在水中的溶液 (0.1% TFA 用作改性剂) 洗脱,渐变为 95% 的乙腈在水中的溶液。在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配期望的级分。用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,并浓缩,得到标题化合物。HRMS: $m/z = 582.2134$, $C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$ 的计算的 $m/z = 582.2123$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 8.05 (s, 1H), 7.27 (模糊的 m, 1H), 7.29 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.03 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.98 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.89 (dd, 1H, $J = 7.3, 5.1$ Hz), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.55 (dt, 1H, $J = 11.5, 5.8$ Hz), 4.09 (p, 1H, $J = 5.8$ Hz), 3.94 (dt, 1H, $J = 13.4, 3.2$ Hz), 3.78 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.67 (d, $J = 16.4$ Hz), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 2.75 (m, 1H), 2.57 (q, 1H, $J = 12.5$ Hz), 2.30 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz)。

[0429] 实施例 3

[0430]

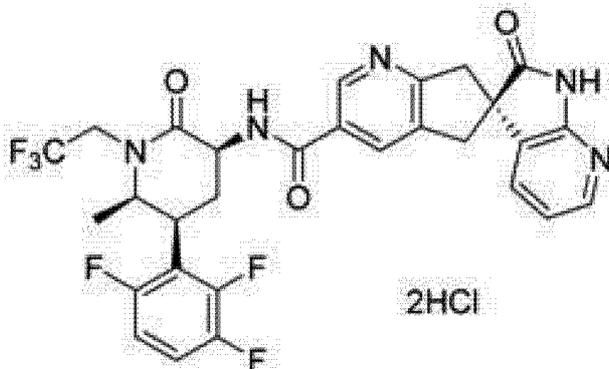


[0431] (6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酰胺

[0432] 将 *N*-((乙基亚氨基)亚甲基)-*N*³,*N*³-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (0.10 g, 0.53 mmol) 加入 (6*S*)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸 (描述于中间体 1 中) (111 mg, 0.39 mmol)、(3*S*,5*S*,6*R*)-3-氨基-6-甲基-5-(2-甲基苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-2-酮盐酸盐 (描述于中间体 6 中) (127 mg, 0.38 mmol)、3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-醇 (HOAt, 15 mg, 0.11 mmol)、和三乙胺 (0.16 mL, 0.91 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的溶液中,并将得到的混合物在 23°C 搅拌 18 h。然后将所述反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 和乙酸乙酯 (2×30 mL) 之间分配。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过在硅胶上的快速柱色谱法纯化残余物,用 1% 甲醇→7% 甲醇/二氯甲烷洗脱,得到标题化合物。HRMS: $m/z = 564.2219$ ($M + 1$), $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$ 的计算的 $m/z = 564.2234$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.5$ Hz), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.20 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, $J = 7.5, 5.0$ Hz), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.11 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz)。

[0433] 实施例 4

[0434]

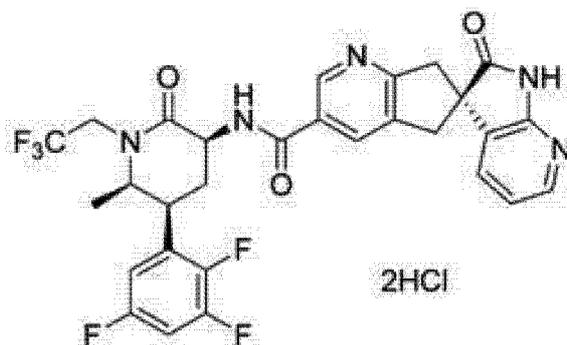


[0435] (6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基]-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酰胺二盐酸盐

[0436] 向搅拌的 (6*S*)-2'-氧代-1', 2', 5, 7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6, 3'-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶]-3-甲酸(描述于中间体 1 中)(264 mg, 0.939 mmol)、(3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐(描述于中间体 15 中)(295 mg, 0.782 mmol)、HOBt (144 mg, 0.939 mmol)、和 EDC (180 mg, 0.939 mmol) 在 DMF (8 mL) 中的混合物中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.34 mL, 1.96 mmol), 并将得到的混合物在环境温度搅拌 3 h。然后将所述反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 中, 并用 EtOAc (2×40 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 用 100:0:0 至 90:10:0.1 的 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 梯度洗脱, 得到产物, 在 0°C 用 HCl 在 EtOAc 中的溶液处理所述产物, 得到标题化合物。HRMS: $m/z = 604.1783$ ($M + 1$), C₂₉H₂₄F₆N₅O₃ 的计算的 $m/z = 604.1778$ 。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H, $J = 5.9, 1.5$ Hz), 7.89 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.30 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, $J = 7.3, 5.9$ Hz), 7.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, $J = 11.5, 6.6$ Hz), 4.05 (dd, 1H, $J = 13.8, 2.8$ Hz), 3.96 (m, 1H), 3.84 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz), 3.76 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz), 3.73 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.72 (m, 1H), 3.61 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.22 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.34 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz)。

[0437] 实施例 5

[0438]

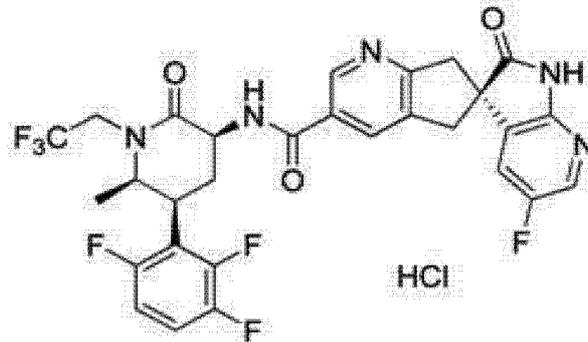


[0439] (6*S*)-*N*-[(3*S*, 5*S*, 6*R*)-6-甲基-2-氧代-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-2-基]-2'-氧代-1', 2', 5, 7-四氢螺[环戊二烯并[*b*]吡啶-6, 3'-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶]-3-甲酰胺二盐酸盐

[0440] 基本上按照关于实施例 4 所述的操作, 但是使用 (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐(描述于中间体 14 中)替代 (3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-氨基-6-甲基-1-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 3, 6-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐, 得到标题化合物。HRMS: $m/z = 604.1778$ ($M + 1$), C₂₉H₂₄F₆N₅O₃ 的计算的 $m/z = 604.1778$ 。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 6.1, 1.2$ Hz), 8.13 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.1$ Hz), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.67 (dd, 1H, $J = 11.5, 7.1$ Hz), 4.06 (m, 1H), 4.01 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz), 3.90 (s, 2H), 3.79 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 2.89 (q, 1H, $J = 12.5$ Hz), 2.28 (m, 1H), 1.20 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz)。

[0441] 实施例 33

[0442]



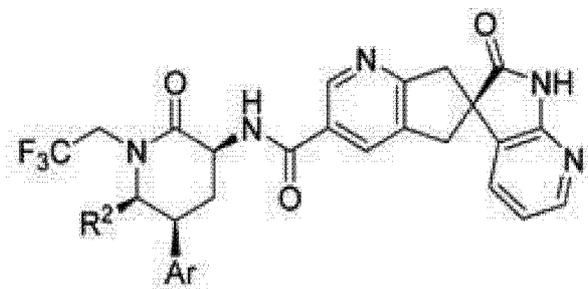
[0443] (6*S*)-5'-氟-N-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,3,6-三氟苯基)哌啶-3-基]-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酰胺盐酸盐

[0444] 基本上按照关于实施例 4 所述的操作,但是使用 (6*S*)-5'-氟-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸(描述于中间体 34 中)替代 (6*S*)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-*b*]吡啶]-3-甲酸,得到标题化合物。HRMS: $m/z = 622.1673$ ($M + 1$), $C_{29}H_{23}F_7N_5O_3$ 的计算的 $m/z = 622.1684$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, $J = 7.8, 2.4$ Hz), 7.30 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, $J = 11.7, 6.8$ Hz), 4.05 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.95 (m, 1H), 3.83 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz), 3.78-3.67 (m, 3H), 3.59 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.21 (q, 1H, $J = 12.7$ Hz), 2.38 (m, 1H), 1.34 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz)。

[0445] 作为使用本领域技术人员已知的修改的类似转化的结果,与以上描述或制备的实施例类似地制备在下表中出现的实施例。必要的起始原料描述于本文中、是商业可得的、在文献中已知的、或者由本领域技术人员容易地合成。将简易的保护基策略应用于某些途径。

[0446] 表 4

[0447]

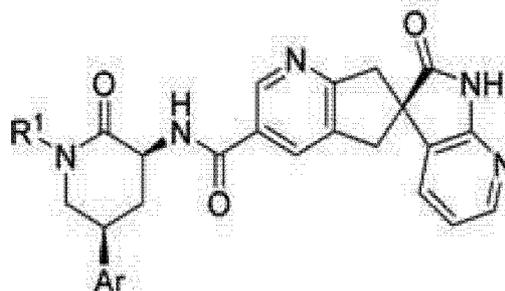


[0448]

实施例	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	计算的 m/z(M + 1)
6	H	2-氟苯基	554.1809	554.1810
7	Me	2-氯苯基	584.1689	584.1671
8	Me	3-甲基苯基	564.2219	564.2217
9	H	2,3-二氟苯基	572.1738	572.1716
10	H	2,3,5-三氟苯基	590.1635	590.1621
11	H	2-氯-6-氟苯基	588.1428	588.1420
12	H	2,6-二氯苯基	604.1106	604.1125
13	H	2,3-二氯苯基	604.1123	604.1125
14	H	2,3,6-三氟苯基	590.1621	590.1621
15	Me	2,3,5,6-四氟苯基	622.1681	622.1684
16	Me	3-氟-2-甲基苯基	582.2123	582.2123

[0449] 表 5

[0450]

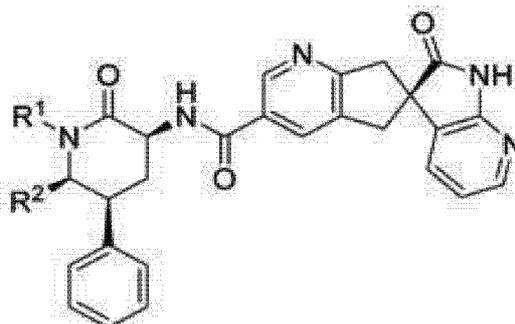


[0451]

实施例	R ¹	Ar	HRMS (M + 1)	计算的 m/z(M + 1)
17	环丁基甲基	2,3-二氟苯基	558.2330	558.2311
18	2-甲基丙基	2-氟苯基	528.2408	528.2405
19	环丁基甲基	2-氟苯基	540.2400	540.2405
20	异丙基	2-氟苯基	514.2265	514.2249
21	(2S)-3,3,3-三氟-2-羟丙基	2,3-二氟苯基	602.1822	602.1821

[0452] 表 6

[0453]

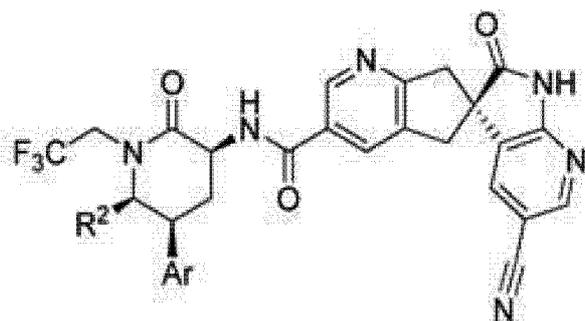


[0454]

实施例	R ¹	R ²	HRMS (M + 1)	计算的 m/z(M + 1)
22	3,3,3-三氟丙基	甲基	564.2225	564.2217
23	2-甲基丙基	甲基	524.2676	524.2666
24	(2S)-3,3,3-三氟-2-羟丙基	甲基	580.2169	580.2166
25	环丙基甲基	甲基	522.2503	522.2500
26	[1-(三氟甲基)环丙基]甲基	甲基	590.2395	590.2374
27	2,2-二氟乙基	甲基	532.2175	532.2155
28	[2,2-二氟环丙基]甲基, 异构体A	甲基	558.2323	558.2311
29	[2,2-二氟环丙基]甲基, 异构体B	甲基	558.2315	558.2311

[0455] 表 7

[0456]

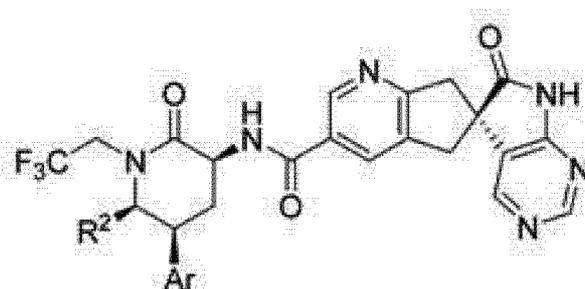


[0457]

实施例	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	计算的 m/z(M + 1)
30	Me	苯基	575. 2023	575. 2013
34	Me	2, 3, 5- 三氟苯基	629. 1721	629. 1730
35	Me	2, 3, 6- 三氟苯基	629. 1716	629. 1730
36	Me	2, 3, 5, 6- 四氟苯基	647. 1617	647. 1636

[0458] 表 8

[0459]

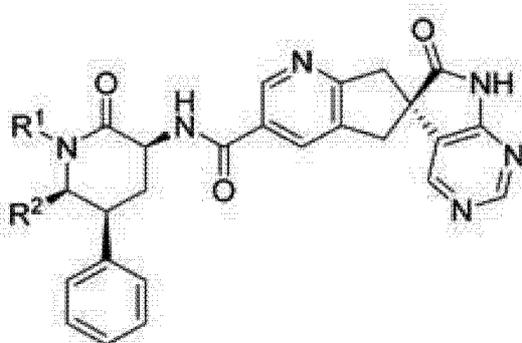


[0460]

实施例	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	计算的 m/z(M + 1)
31	Me	苯基	551. 2016	551. 2013

[0461] 表 9

[0462]

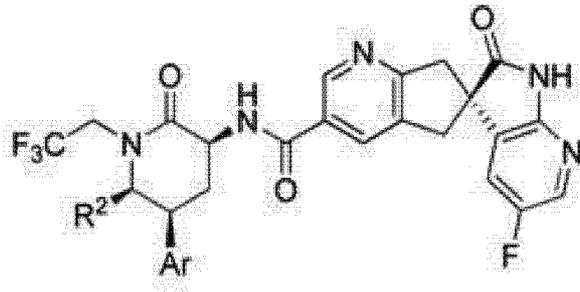


[0463]

实施例	R ¹	R ²	HRMS (M + 1)	计算的 m/z(M + 1)
32	[1-(三氟甲基)环丙基]甲基	甲基	591. 2334	591. 2326

[0464] 表 10

[0465]



[0466]

实施例	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	计算的 <i>m/z</i> (M + 1)
37	Me	苯基	568.1975	568.1966
38	Me	2, 3, 5, 6- 四氟苯基	640.1579	640.1589