



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102762541 B

(45) 授权公告日 2016.03.16

(21) 申请号 201080047338.2

(22) 申请日 2010.10.18

(30) 优先权数据

09173682.7 2009.10.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.04.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/065579 2010.10.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/048032 EN 2011.04.28

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 约翰尼斯·埃比

阿尔弗雷德·宾格里 卢克·格林

古伊多·哈特曼 汉斯·P·梅尔基

帕特里齐奥·马太

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭 纪晓峰

C07D 243/08(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

C07D 403/06(2006.01)

C07D 491/044(2006.01)

C07D 498/04(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

A61K 31/497(2006.01)

A61K 31/503(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009010429 A2, 2009.01.22,

WO 2005/123697 A1, 2005.12.29,

CN 1871222 A, 2006.11.29,

Julie A. McCarron et al.. "Synthesis and initial evaluation of [11C] (R)-RWAY in monkey-a new, simply labeled antagonist radioligand for imaging brain 5-HT1A receptors with PET". 《Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 》. 2007, 第 34 卷 1670-1682.

审查员 原悦

(51) Int. Cl.

C07D 241/10(2006.01)

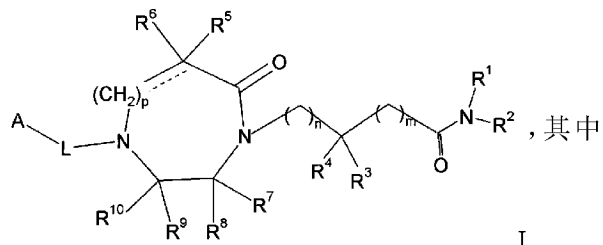
权利要求书5页 说明书123页

(54) 发明名称

作为趋化因子受体的调节剂的二氮杂萆衍生物

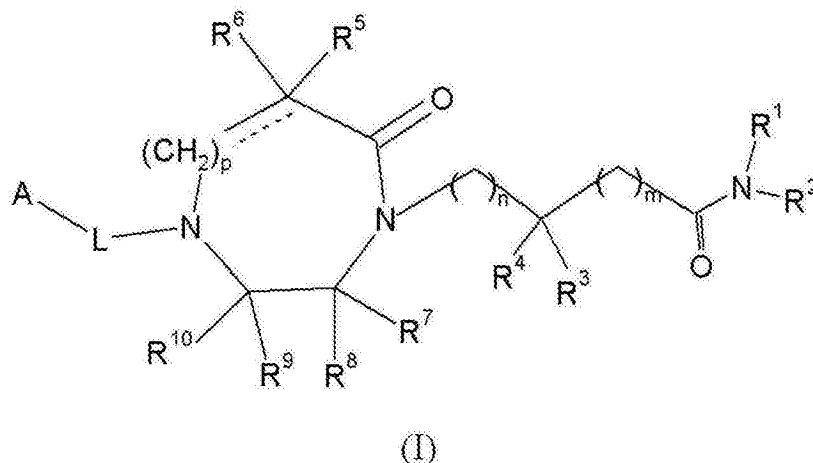
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的二环化合物及其药用盐



n, m, p, A, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 和 R¹⁰如在说明书和权利要求书中定义。这些化合物是 CCR2 受体、CCR5 受体和 / 或 CCR3 受体的拮抗剂,并且可以用作药剂。

1. 式 (I) 的化合物：



其中

是单键或双键,条件是当是双键, R^5 或 R^6 之一不存在；

A 是苯基或萘基,其中所述苯基任选地被一到三个取代基取代,所述取代基选自由下列各项组成的组中:卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基；

L 是键, $N(R')-C(=O)$, $NH-C(=S)$,或 $CH=CH-C(=O)$,其中 R' 是氢或 C_{1-4} 烷基；

R^1 和 R^2 ,与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一到三个取代基取代的杂环基,所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中:羟基,卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基, $-NH-C(=O)-O(C_{1-4}$ 烷基), C_{1-6} 烷基-羰氧基,咪唑基,苯基,吡啶基,吡唑基和羟基 C_{1-6} 烷基;和/或

由 R^1 和 R^2 形成的杂环基的环碳原子之一也是作为 C_{3-7} 环烷基或杂环基的另一个环的环碳原子；

R^3 和 R^4 之一是氢,卤素,羟基, C_{1-4} 烷基,羟基- C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基,羧基,氨基甲酰基,单- C_{1-4} 烷基取代的氨基甲酰基,或 C_{1-4} 烷氧基-羰基,且另一个是氢,

p 是 0 或 1；

R^5 和 R^6 独立地是氢, C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基和所述 C_{3-7} 环烷基任选地被一个到三个取代基取代,所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中:氨基,羟基,羧基,氨基甲酰基,单或二- C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基;或

R^5 和 R^6 ,与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基或杂环基；

R^9 和 R^{10} 之一是氢或 C_{1-4} 烷基,且另一个是氢,以及 R^7 和 R^8 之一是氨基甲酰基,羧基或氢,且另一个是氢；

n 是 0-2 的整数；

m 是 0-2 的整数；

m+n 是 0-3 的整数；

其中“杂环基”,意为 4-9 个环原子的非芳香族单或二环原子团,其中 1-3 个环原子是独立地选自 N, O 和 S(O_n)的杂原子,其中 n 是 0-2 的整数,余下的环原子是 C,

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 A 是被一个或两个取代基取代的苯基,所述取代

基选自卤素原子、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组中。

3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 A 是被一个或两个取代基取代的苯基,所述取代基选自氯、氟、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组中。

4. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 A 是 3-氯-4-三氟甲基-苯基,4-三氟甲基-苯基,3,4-双三氟甲基-苯基或 3,4-二氯苯基。

5. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 ,与它们所连接的氮原子一起形成哌啶基或吡咯烷基,并且所述哌啶基和吡咯烷基任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自下列各项组成的组中:羟基和羟基 C_{1-6} 烷基,和 / 或

由 R^1 和 R^2 形成的所述哌啶基和吡咯烷基的环碳原子之一也由 C_{3-7} 环烷基或杂环基共用,其中“杂环基”如权利要求 1 所定义。

6. 根据权利要求 1-2 中任一项的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的螺-杂环基:6-氮杂-螺[2,5]辛-6-基,5-氮杂螺[2,5]辛-5-基,7-氮杂-螺[3,5]壬-7-基,8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基,1,8-二氮杂-螺[4,5]癸-8-基,1,3,8-三氮杂-螺[4,5]癸-8-基,2,8-二氮杂-螺[4,5]癸-8-基,1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4,5]癸-8-基,1-氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基,2-氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基,2-氧杂-7-氮杂-螺[3,5]壬-7-基,1-氧杂-7-氮杂-螺[3,5]壬-7-基,9-氮杂-螺[5,5]十一烷-9-基,1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-基,三氮杂-螺[4,5]癸烷-2,4-二酮,2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4,5]癸-8-基,2,8-二氮杂-螺[4,5]癸烷,氮杂-螺[4,5]癸-8-基,其中所述螺-杂环基的环任选地被 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自下列各项组成的组中:羟基,氟或 C_{1-6} 烷基。

7. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 6-氮杂-螺[2,5]辛-6-基,其中所述螺-杂环基的环任选地被一个到两个取代基取代,所述取代基独立地选自下列各项组成的组中:羟基或 C_{1-6} 烷基。

8. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 (S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2,5]辛-6-基。

9. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中  是单键。

10. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 p 是 0。

11. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 n 是 0 或 1, m 是 1 或 2 并且 n+m 是 1 或 2。

12. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 R^3 和 R^4 之一是氢或羟基- C_{1-4} 烷基,且另一个是氢。

13. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 R^5 和 R^6 之一是氢或 C_{1-4} 烷基,且另一个是氢。

14. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 R^9 或 R^{10} 之一是甲基,且另一个是氢,以及 R^7 , R^8 是氢。

15. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 是氢。

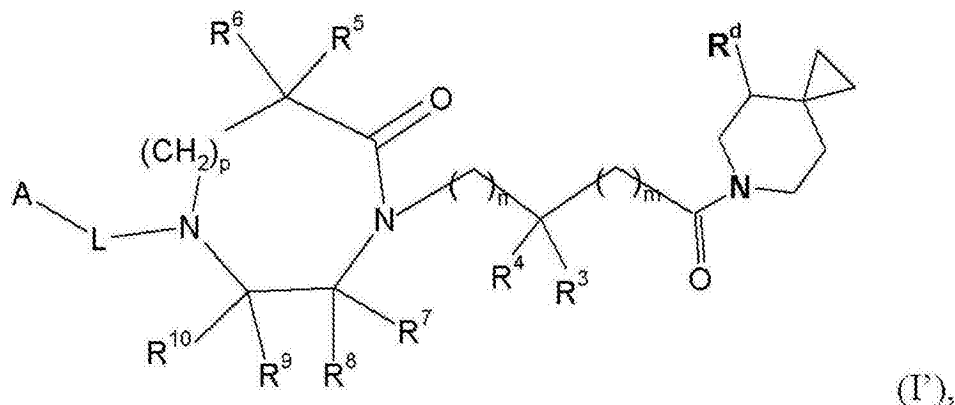
16. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 L 是键, $NH-C(=O)$ 或 $CH=CH-C(=O)$ 。

17. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物,其中 L 是 $NH-C(=O)$ 或键。

18. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物, 其中 L 是 $\text{NH-C}(=\text{O})$ 。

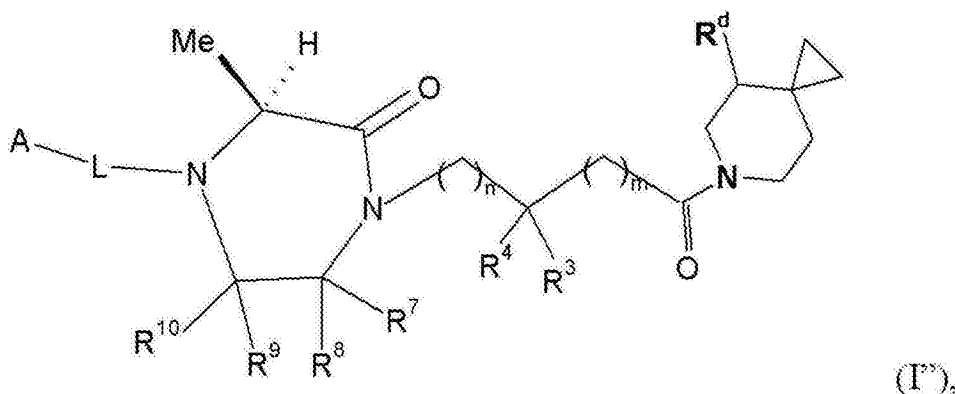
19. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物, 其中 R^5 和 R^6 之一是氢或甲基, 且另一个是氢; R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 是氢, 其中 L 是 $\text{NHC}(=\text{O})$, 并且 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 (S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2,5]辛-6-基。

20. 根据权利要求 1 所述的式 (I') 的化合物,



其中 A, L, n, m, p, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 根据权利要求 1-19 中任一项定义, 并且 R^d 选自由下列各项组成的组中: 羟基, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基, $-\text{NH-C}(=\text{O})-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, C_{1-6} 烷基-羰氧基, 咪唑基, 苯基, 吡啶基, 吡唑基和羟基 C_{1-6} 烷基。

21. 根据权利要求 1 所述的式 (I'') 的化合物,



其中 A, L, n, m, R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 根据权利要求 1-19 中任一项定义, 并且 R^d 选自由下列各项组成的组中: 羟基, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基, $-\text{NH-C}(=\text{O})-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$, C_{1-6} 烷基-羰氧基, 咪唑基, 苯基, 吡啶基, 吡唑基和羟基 C_{1-6} 烷基。

22. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自由下列各项组成的组中:

(S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (4-三氟甲基-苯基)-酰胺

(S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟基-4-甲基-哌

啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂萘-5-酮

4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂萘-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺;

1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-[1,4]二氮杂萘-5-酮;

(R)-1-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-[1,4]二氮杂萘-5-酮;

(S)-4-[(S或R)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺;

(S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺;

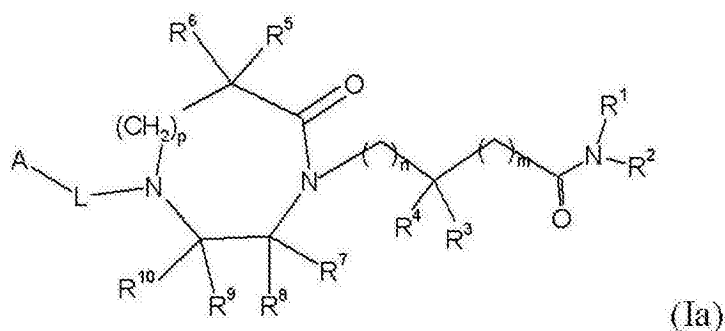
(3S,6S)-N1-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-(4-((S)-4-羟基-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代丁基)-6-甲基-5-氧代哌嗪-1,3-二甲酰胺;

(3S,6S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酰胺 3-酰胺 1-[(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺]。

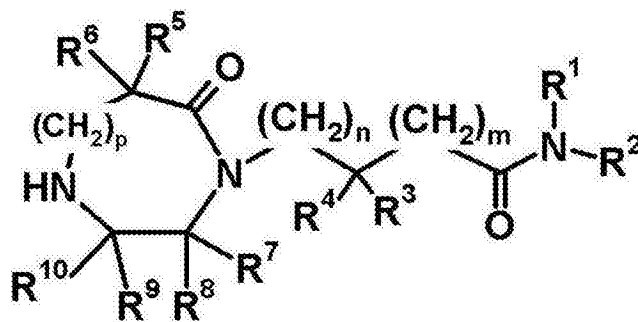
23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗 and / 或预防下述疾病:周围动脉闭塞性疾病、重症肢体缺血、易损动脉粥样硬化斑块、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭、左心室肥大、局部缺血再灌注损伤、卒中、心肌病、再狭窄、类风湿性关节炎、糖尿病和糖尿病性并发症、肠易激综合征、局限性回肠炎、多发性硬化、神经性疼痛、动脉粥样硬化血栓形成和 / 或在糖尿病 / 重症肢体缺血中的烧伤 / 溃疡或哮喘。

24. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗 and / 或预防糖尿病性肾病。

25. 用于制备式 (Ia) 的化合物的方法:



所述方法包括下述步骤:使式 (8) 的化合物

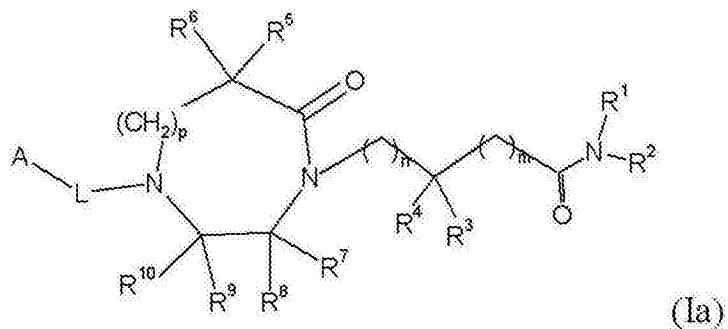


8

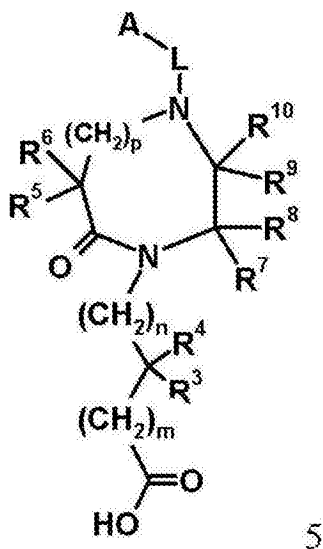
与式 $A-N=C=O$, $A-N=C=S$ 的化合物, 与式 $A-NH-C(=O)-O-$ 苯基的氨基甲酸苯酯, $A-CH=CH-COOH$, $A-CH=CH-COCl$, $A-Hal$ 或 $A-B(OH)_2$ 反应,

其中 n, m, p, A, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰根据权利要求 1-22 中任一项规定义。

26. 用于制备式 (Ia) 的化合物的方法,



所述方法包括下述步骤:使式(5)的化合物与

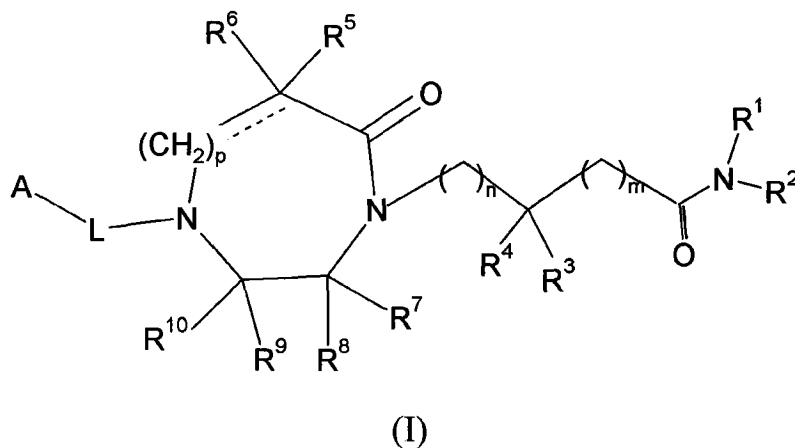


与式 HN(R¹) (R²) 的胺反应, 其中 n, m, p, A, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰如在权利要求 1 中所定义。

作为趋化因子受体的调节剂的二氮杂萘衍生物

[0001] 本发明涉及新的式 (I) 的杂环化合物，

[0002]



[0003] 其中

[0004] 是单键或双键，条件是当 是双键时， R^5 或 R^6 之一不存在；

[0005] A 是芳基或芳基甲基，其中所述环任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中：卤素，芳基，杂芳基， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基；

[0006] L 是键， $N(R')-C(=O)$ ， $NH-C(=S)$ ，或 $CH=CH-C(=O)$ ，其中 R' 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0007] R^1 和 R^2 彼此独立地选自由下列各项组成的组中：

[0008] $-C_{1-6}$ 烷基，

[0009] $-C_{3-6}$ 烯基，

[0010] $-C_{3-6}$ 炔基，

[0011] $-羟基 C_{2-6}$ 烷基，

[0012] $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{2-6} 烷基，

[0013] $-C_{3-7}$ 环烷基，其任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由 R^d 组成的组中：

[0014] $-C_{3-7}$ 环烷基 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{3-7} 环烷基任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由 R^d 组成的组中：

[0015] $-C_{7-10}$ 二环烷基，

[0016] $-苯基 C_{1-3}$ 烷基，其中所述苯环任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由 R^d 组成的组中：

[0017] $-杂芳基 C_{1-3}$ 烷基，其中所述杂芳基任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由 R^d 组成的组中：

[0018] $-杂环基$ ，其任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由 R^d 组成的组，或

[0019] - 杂环基 C_{1-6} 烷基, 其中所述杂环基任选地被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由 R^d 组成的组中; 或

[0020] R^1 和 R^2 , 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一到三个取代基取代的杂环基, 所述取代基独立地选自自由 R^d 组成的组中, 并且其中由 R^1 和 R^2 形成的所述杂环基的环碳原子之一任选地被 $C=O$ 或 SO_2 取代; 和 / 或

[0021] 由 R^1 和 R^2 形成的杂环基的环碳原子之一也是作为 C_{3-7} 环烷基或杂环基的另一个环的环碳原子, 其任选地被 C_{1-6} 烷基取代, 并且其中所述另一个环的一个或两个环碳原子任选地被羰基取代;

[0022] R^3 和 R^4 彼此独立地选自自由下列各项组成的组中:

[0023] - 氢,

[0024] - 羟基,

[0025] - C_{1-6} 烷基,

[0026] - C_{1-6} 烷氧基,

[0027] - C_{3-7} 环烷基,

[0028] - C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基,

[0029] - C_{1-6} 烷氧基羰基,

[0030] - 羧基,

[0031] - 氨基甲酰基,

[0032] - 单或二 - C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基,

[0033] - C_{1-6} 烷氧基羰氧基,

[0034] - 单或二 - C_{1-6} 烷基取代的氨基羰氧基,

[0035] - C_{1-20} 烷基羰氧基 - C_{1-6} 烷基,

[0036] - C_{1-20} 烷氧基羰氧基 - C_{1-6} 烷基,

[0037] - 芳基羰氧基 - C_{1-6} 烷基, 其中所述芳基任选地被一个到三个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由下列各项组成的组中: 卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

[0038] - 单或二 - C_{1-6} 烷基取代的氨基羰氧基 - C_{1-6} 烷基,

[0039] - 芳基取代的氨基羰氧基 - C_{1-6} 烷基, 其中所述芳基任选地被一个到三个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由下列各项组成的组中: 卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

[0040] - 羟基 - C_{1-6} 烷基,

[0041] - C_{1-6} 烷氧基 - C_{1-6} 烷基,

[0042] - 卤素, 或

[0043] - 卤代 C_{1-6} 烷基;

[0044] p 是 0 或 1;

[0045] R^5 和 R^6 独立地是氢, C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和所述 C_{3-7} 环烷基任选地被一个到三个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由下列各项组成的组中: 氨基, 羟基, 羧基, 氨基甲酰基, 单或二 - C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基; 或

[0046] R^5 和 R^6 , 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基或杂环基;

- [0047] R^7, R^8, R^9 和 R^{10} 彼此独立地选自由下列各项组成的组中：
- [0048] - 氢，
- [0049] - 羧基，
- [0050] - 氨基甲酰基，
- [0051] - 单或二 $-C_{1-6}$ 烷基取代的氨基甲酰基，
- [0052] $-C_{1-6}$ 烷基，其任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中：羟基， C_{1-6} 烷氧基，羧基，氨基甲酰基，单或二 $-C_{1-6}$ 烷基取代的氨基甲酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基，芳基和杂芳基，其中所述芳基和所述杂芳基任选地被一个到三个取代基取代，所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中：卤素，
- [0053] C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基；
- [0054] $-C_{3-7}$ 环烷基或
- [0055] - 芳基；
- [0056] R^d 是羟基，氰基， NR^aR^b ，卤素， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 环烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基， C_{1-6} 烷基 - 羰氧基，酰基， $-C(O)NR^aR^b$ ，
- [0057] $-NR^a-C(O)-R^b$ ， $-NR^a-C(O)-OR^b$ ， $-NR^a-C(O)-NR^b$ ， $-NR^a-SO_2-R^b$ ，
- [0058] $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$ ， $-OC(O)NR^aR^b$ ， $-OC(O)OR^a$ ， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷硫基，苯基，苯基 C_{1-3} 烷基，杂芳基，杂芳基 C_{1-3} 烷基和杂环基，并且所述苯基和所述苯基 C_{1-3} 烷基的苯基，所述杂芳基和所述杂芳基 C_{1-3} 烷基的杂芳基，和所述杂环基任选地被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中：羟基，氰基， NR^aR^b ，卤素， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基，酰基， $-C(O)NR^aR^b$ ， $-NR^a-C(O)-R^b$ ，
- [0059] $-NR^a-C(O)-OR^b$ ， $-NR^a-C(O)-NR^b$ ， $-NR^a-SO_2-R^b$ ， $-NR^a-SO_2-NR^bR^c$ ，
- [0060] $-OC(O)NR^aR^b$ ， $-OC(O)OR^a$ ， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{1-6} 烷硫基，并且所述杂环基的一个或两个环碳原子任选地被羧基取代；
- [0061] R^a, R^b 和 R^c 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；
- [0062] n 是 0-2 的整数；
- [0063] m 是 0-2 的整数；
- [0064] $m+n$ 是 0-3 的整数；
- [0065] 或其前药或其药用盐。
- [0066] 此外，本发明涉及用于制备上述化合物的方法和中间体，包含所述化合物的药物制剂，这些化合物用于制备药物制剂的应用。
- [0067] 式 (I) 的化合物是 CCR2 受体（趋化因子受体 2/ 单核细胞趋化蛋白 1 受体）拮抗剂和 / 或也是 CCR5 受体（趋化因子受体 5）和 / 或 CCR3 受体（趋化因子受体 3）拮抗剂。趋化因子是小的、具有分泌促炎细胞因子功能的家族，其作为白细胞的化学引诱物发挥作用。响应于炎性信号，它们促进白细胞从血管床运输到周围组织。趋化因子结合于受体 (GPCRs) 后，趋化作用通过启动涉及增加的 Ca^{2+} 流出的信号传导途径，抑制 cAMP 生产，重排细胞骨架，激活整联蛋白和细胞迁移过程和增加粘附蛋白的表达而起始。
- [0068] 认为促炎趋化因子涉及动脉粥样硬化和其它具有炎性成分的重要疾病的发展，如类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis)，哮喘 (asthma)，多发性硬化 (multiple sclerosis)，移植排斥 (transplant rejection) 和局部缺血再灌注损伤 (ischemia)

reperfusion injury), 其中对肾病 (nephropathy) 和外周血管疾病 (peripheral vascular diseases) 具有特别明显的作用。认为单核细胞趋化蛋白 1 是在这些疾病中通过在单核细胞和在一些 T 淋巴细胞上的 CCR2 受体介导炎性过程的主要的刺激趋化因子。此外, 涉及的 MCP-1/CCR2 与代谢综合征进展到肥胖症和糖尿病的更严重阶段相关。CCR2 还通过其与 CCR5 (具有作为病毒进入宿主细胞的共同受体的作用) 的杂二聚体化与 HIV 感染相关, 并且因此与自体免疫疾病的进程相关。

[0069] 因此, CCR2 可以是用于治疗外周血管疾病和更具体地用于治疗患有重症肢体缺血的患者的新药物的靶标。此外, 来自开发关于此适应症的新 CCR2 药物的研究结果和经验可以促进动脉粥样硬化治疗的随后发展。存在来自在 wt 或 apoE^{-/-} 或 LDL-R^{-/-} 背景中的 MCP-1 和 CCR2ko 小鼠的动物模型的大量信息, 显示 MCP-1/CCR2 途径对于单核细胞 / 巨噬细胞募集是必需的, 并且对于内膜增生和动脉粥样硬化病灶的形成和稳定性也是必需的。此外, 许多报道描述 MCP-1/CCR2 途径涉及人损伤后和许多炎性过程, 包括涉及血管床。

[0070] 本发明提供新的式 (I) 化合物, 其是 CCR2 受体拮抗剂, 还具有针对 CCR3 和 CCR5 的一些拮抗剂活性。

[0071] 除非另外指出, 提出下列定义来举例说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0072] 术语“卤素”, “卤素原子”或“卤代”指氟、氯、溴或碘。优选的“卤素”基团是氟或氯。

[0073] 术语“C₁₋₆烷基”或“低级烷基”, 单独地或与其他基团组合, 指具有 1-6 个碳原子的支链或直链单价烷基原子团。该术语进一步例示为这样的原子团如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 叔丁基。更优选 C₁₋₄烷基或 C₁₋₃烷基。术语“C₂₋₆烷基”含义与“C₁₋₆烷基”相同, 除了 C₂₋₆烷基具有 2-6 个碳原子; 并且术语“C₃₋₆烷基”含义与“C₁₋₆烷基”相同, 除了 C₃₋₆烷基具有 3-6 个碳原子; 等。术语“C₁₋₂₀烷基”的含义与“C₁₋₆烷基”相同, 除了 C₁₋₂₀烷基具有 1-20 个碳原子。

[0074] 术语“C₁₋₂₀烷基羰氧基 -C₁₋₆烷基”指基团 R^{b1}-C(O)-O-R^{b2}, 其中 R^{b2}是 C₁₋₆亚烷基并且 R^{b1}是如上定义的 C₁₋₂₀烷基。

[0075] 术语“C₁₋₂₀烷氧基羰氧基 -C₁₋₆烷基”指基团 R^{a3}-C(O)-O-R^{b3}, 其中 R^{b3}是 C₁₋₆亚烷基并且 R^{a3}是如上定义的 C₁₋₂₀烷氧基。

[0076] 术语“C₁₋₆烷氧基,”单独地或与其它基团组合, 意为基团 R'-O-, 其中 R' 是 C₁₋₆烷基。

[0077] 术语“C₁₋₆烷氧基 - 羰基”指基团 R^{a1}-C(O)-, 其中 R^{a1}是如上定义的 C₁₋₆烷氧基。

[0078] 术语“C₁₋₆烷氧基 -C₁₋₆烷基”意为如本文定义的由 C₁₋₆烷氧基取代的 C₁₋₆烷基。

[0079] 术语“C₁₋₆烷氧基 - 羰氧基”指基团 R^{a2}-C(O)-O-, 其中 R^{a2}是如上定义的 C₁₋₆烷氧基。

[0080] 术语“C₁₋₆烷基 - 羰氧基”指基团 R^{a2}-C(O)-O-, 其中 R^{a2}是如上定义的 C₁₋₆烷基。

[0081] 术语“芳基”, 单独或与其它基团组合, 意为由包含 6-14 个碳原子的一个或多个稠环组成的环状芳香烃原子团, 例如苯基或萘基。术语“芳基甲基”优选地意为苯基 -CH₂- 或萘基 -CH₂原子团。

[0082] 术语“苯基 -C₁₋₃烷基”意为由苯基取代的 C₁₋₃烷基, 如本文定义。

[0083] 术语“芳基羰氧基 $-C_{1-6}$ 烷基”指基团 $R^{c1}-C(O)-O-R^{c2}$ ，其中 R^{c2} 是 C_{1-6} 亚烷基并且 R^{c1} 是芳基，如上定义。

[0084] 术语“ C_{3-6} 烯基”，单独地或与其它基团组合，意为包含碳-碳双键的具有 3-6 个碳原子的直链或支链烃残基，条件是 C_{3-6} 烯基与该分子的余下部分的连接点的碳原子不与 C_{3-6} 烯基的另一个碳原子通过碳-碳双键结合。 C_{3-6} 烯基的实例是 2-丙烯基。

[0085] 术语“ C_{1-6} 亚烷基”，单独地或与其它基团组合，意为 1-6 个碳原子的支链或直链饱和和二价烃原子团，如亚甲基，亚乙基，四甲基亚乙基。

[0086] 术语“ C_{3-6} -炔基”，单独地或与其它基团组合，意为具有 3-6 个碳原子的包含碳-碳三键的直链或支链烃残基，条件是 C_{3-6} 炔基与该分子的余下部分的连接点的碳原子不与 C_{3-6} 炔基的另一个碳原子通过碳-碳三键结合。 C_{3-6} 炔基的实例是 2-丙炔基。

[0087] 术语“羧基”指基团 $-C(O)OH$ 。

[0088] 术语“氨基甲酰基”指基团 $-C(O)NH_2$ 。

[0089] 术语“ C_{3-7} 环烷基”，单独地或与其它基团组合，意为 3-7 个环碳的饱和单价单环烃原子团（例如，环丙基，环丁基或环己基）。

[0090] 术语“ C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷基”意为由一个或多个，优选地一个或两个如本文定义的 C_{3-7} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0091] 术语“ C_{7-10} 二环烷基”，单独地或与其它基团组合，意为具有两个环的 7-10 个环碳的饱和单价环烃原子团，其中一个环的两个或多个环碳原子是其它环的环碳原子（例如，二环 [2.2.1] 庚基）。

[0092] 术语“卤代 C_{1-6} 烷氧基”，单独地或与其它基团组合，意为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基。在具体的实施方案中， C_{1-6} 烷氧基被 1-3 个卤素取代。

[0093] 术语“卤代 C_{1-6} 烷基”意为被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基。实例是 1-氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，1-氟乙基，2-氟乙基和 2,2,2-三氟乙基。最优选的“卤代 C_{1-6} 烷基”是三氟甲基。

[0094] 术语“杂芳基”单独或与其它基团组合，意为具有 1-3 个环杂原子的 5-10 个环原子的芳香单环或二环芳香原子团，所述杂原子独立地选自 N, O, 和 S, 余下的环原子是 C。更具体地，术语“杂芳基”包括但不限于，吡啶基，呋喃基，噻吩基，噻唑基，异噻唑基，三唑基，咪唑基，异噁唑基，吡咯基，嘧啶基，吡唑基，吡嗪基，嘧啶基，苯并呋喃基，四氢苯并呋喃基，异苯并呋喃基，苯并噻唑基，苯并异噻唑基，苯并三唑基，吡啶基，异吡啶基，苯并噁唑基，喹啉基，四氢喹啉基，异喹啉基，苯并咪唑基，苯并异噁唑基或苯并噻吩基，咪唑并 [1,2-a]-吡啶基，咪唑并 [2,1-b] 噻唑基，及其衍生物。最优选的杂芳基是异喹啉基，吡啶基和喹啉基。术语“杂芳基甲基”意为杂芳基 $-CH_2-$ 原子团。

[0095] 术语“杂芳基 $-C_{1-3}$ 烷基”意为被杂芳基取代的 C_{1-3} 烷基，如本文定义。

[0096] 术语“杂环基”，单独或与其它基团组合，意为 4-9 个环原子的非芳香族单或二环原子团，其中 1-3 个环原子是独立地选自 N, O 和 $S(O)_n$ 的杂原子（其中 n 是 0-2 的整数），余下的环原子是 C。杂环基原子团的实例包括，但不限于，氮杂环丁烷基，吡咯烷基，六氢氮杂萘基，氧杂环丁烷基，四氢呋喃基，四氢苯硫基，噁唑烷基，噻唑烷基，异噁唑烷基，吗啉基，哌嗪基，哌啶基，四氢吡喃基，硫代吗啉基，奎宁环基，咪唑啉基或 6-氮杂-螺 [2,5] 辛-6 基。更优选的杂环基是哌啶基或 6-氮杂-螺 [2,5] 辛-6 基。

[0097] 术语“杂环基-C₁₋₃烷基”意为被一个杂环基取代的C₁₋₃烷基,如本文定义。

[0098] 术语“羟基C₁₋₆烷基”意为由一个或多个,优选地一个羟基取代的C₁₋₆烷基。

[0099] 术语“单或二-C₁₋₆烷基取代的氨基羰基”指基团-OC(O)NR^{b1}R^{c1}其中R^{b1}和R^{c1}的至少一个是C₁₋₆烷基,且另一个是氢或C₁₋₆烷基。

[0100] 术语“单或二-C₁₋₆烷基取代的氨基羰氧基”指基团-OC(O)NR^{v1}R^{v2},其中R^{v1}和R^{v2}的至少一个是C₁₋₆烷基,且另一个是氢或C₁₋₆烷基。

[0101] 术语“酰基”意为R-C(O)-,其中R是C₁₋₆烷基,卤代C₁₋₆烷基,C₃₋₇环烷基或C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷基。

[0102] 术语“单或二-C₁₋₆烷基取代的氨基羰氧基-C₁₋₆烷基”意为由单或二-C₁₋₆烷基取代的氨基羰氧基取代的C₁₋₆烷基,如上定义。

[0103] 术语,“C₁₋₆烷基磺酰基”,“C₁₋₆烷基亚磺酰基”和“C₁₋₆烷基硫基”分别意为C₁₋₆烷基-SO₂-,C₁₋₆烷基-SO-和C₁₋₆烷基-S-。

[0104] 关于其定义在上文给出的化学基团的优选原子团是在实施例中具体例示的那些。

[0105] 式(I)的化合物可以形成药用酸加成盐。所述药用盐的实例是式(I)的化合物与生理相容的无机酸形成的盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸或磷酸;或与有机酸形成的盐,所述有机酸如甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸。术语“药用盐”指这样的盐。

[0106] “任选的”或“任选地”意为随后描述的事件或情形可以但不必需发生,并且描述包括其中事件或情形发生的例子和其中事件或情形不发生的例子。例如,“任选地被烷基取代的芳基”意为烷基可以但不必需存在,并且该描述包括其中芳基基团被烷基取代的情形和芳基基团未被烷基基团取代的情形。

[0107] “药用赋形剂”意为用于制备药物组合物的赋形剂,其通常是安全无毒的并且在生物学和其它方面都不是不合需要的,并且包括可被接受用于兽医应用以及人药物应用的赋形剂。用在说明书和权利要求书中的“药用赋形剂”包括一种和多于一种的这样的赋形剂的两种情形。

[0108] 术语“独立地”用于本文时意指变量应用的任一种情形都与在同一化合物中的具有相同或不同定义的变量的存在与否不相关。因此,在其中R”出现两次并且被定义为“独立地碳或氮”的化合物中,两个R”都可以是碳,两个R”都可以是氮,或一个R”可以是碳,而另一个是氮。

[0109] 当任何变量(例如R¹,R²)在描绘和描述本发明使用或要求保护的化合物的任何结构部分或式中存在不只一次时,其在每次存在的定义独立于其在任一其它存在的定义。此外,取代基和/或变量的组合仅在如果所述化合物导致化学稳定的化合物时是允许的。

[0110] 具有相同的分子式但是在性质或在其原子结合的顺序或其原子在空间的排列上不同的化合物被称为“异构体”。在空间上其原子排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而彼此是不可重叠的镜像的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如如果碳原子与四个不同的基团结合时,一对对映异构体是可能的。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征并且通过Cahn,Ingold和Prelog的R-和S-程序化原则进行描述,或通过其中分子旋转偏振光平面的方式进行描述,并被称为右旋或左旋的(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物

可以作为个体对映异构体或作为其混合物存在。将包含等比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0111] 式 (I) 化合物可以具有一个或多个不对称中心。除非另外指出,在说明书和权利要求书中具体化合物的描述或命名意欲包括其个体对映异构体和混合物,外消旋或其他,以及个体差向异构体及其混合物。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域公知的(见在“Advanced Organic Chemistry(高级有机化学)”,第4版 J. March, John Wiley 和 Sons, New York, 1992 中的讨论)。

[0112] 尽管前文描述了本发明的宽泛定义,优选式 (I) 的某些化合物。

[0113] i) 在式 (I) 的化合物中,A 是苯基或萘基,其中所述苯基和所述萘基任选地被一到三个取代基取代,所述取代基选自由下列各项组成的组中:卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基。优选地,A 是被一个或两个取代基取代的苯基,所述取代基选自由卤素原子、三氟甲基和三氟甲氧基组成的组中,更优选地所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中:氯、氟、三氟甲基和三氟甲氧基。A 尤其是 3-氯-4-三氟甲基-苯基,4-三氟甲基-苯基,3,4-双三氟甲基-苯基或 3,4-二氯苯基,更尤其是 3-氯-4-三氟甲基-苯基,4-三氟甲基-苯基或 3,4-二氯苯基。

[0114] ii) 在式 (I) 的化合物中, R^1 和 R^2 ,与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一到三个取代基取代的杂环基,所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中:羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-NH-C(O)-O(C_{1-4}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基-羰氧基、咪唑基、苯基、吡啶基、吡唑基和羟基 C_{1-6} 烷基;和/或

[0115] 由 R^1 和 R^2 形成的杂环的环碳原子之一也是作为 C_{3-7} 环烷基或杂环基的另一个环的环碳原子。

[0116] 由 R^1 和 R^2 形成的杂环与它们所连接的氮原子一起优选地是哌啶基,或吡咯烷基,并且所述哌啶基和吡咯烷基任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中:羟基 C_{1-6} 烷基和羟基 C_{1-6} 烷基,和/或

[0117] 由 R^1 和 R^2 形成的所述哌啶基和吡咯烷基的环碳原子之一也由 C_{3-7} 环烷基或杂环基共用。

[0118] 更优选地,在式 (I) 的化合物中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成螺-杂环基如 6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基,5-氮杂螺[2.5]辛-5-基,7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基,8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基,1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基,1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基,2,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基,1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基,1-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基,2-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基,2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基,1-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基,9-氮杂-螺[5.5]十一烷-9-基,1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷-9-基,三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮,2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基,2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷,氮杂-螺[4.5]癸-8-基,其中所述螺-杂环基的环任选地被 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中:羟基,氧代,烷氧基,氟或 C_{1-6} 烷基。最优选地,所述螺杂环基是 6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基,其中所述螺-杂环基的环任选地被一个到两个取代基取代,所述取代基独立地选自由下列各项组成的组中:羟基或 C_{1-6} 烷基。

[0119] 在式 (I) 的化合物中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成尤其是 (S)-4-羟

基-6-氮杂-螺[2,5]辛-6-基。

[0120] iii) 在式(I)的化合物中,其中 R^1 和 R^2 是甲基。

[0121] iv) 在式(I)的化合物中,  优选地是单键。

[0122] v) 在式(I)的化合物中,p 优选地是0。

[0123] vi) 在式(I)的化合物中, $n+m$ 尤其是1或2,优选地 n 是0或1, m 是1或2并且 $n+m$ 是1或2。

[0124] vii) 在式(I)的化合物中,其中 R^3 和 R^4 之一是氢,卤素,羟基, C_{1-4} 烷基,羟基- C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基,羧基,氨基甲酰基,单- C_{1-4} 烷基取代的氨基甲酰基,或 C_{1-4} 烷氧基-羰基而另一个是氢。尤其地, R^3 和 R^4 之一是氢,羟基, C_{1-4} 烷基,羟基- C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基,羧基或 C_{1-4} 烷氧基-羰基,且另一个是氢。优选地, R^3 和 R^4 是氢,氟或羟基- C_{1-4} 烷基,且另一个是氢。更优选地, R^3 和 R^4 之一是氢或羟基- C_{1-4} 烷基,且另一个是氢。

[0125] viii) 在式(I)的化合物中, R^5 和 R^6 之一优选地是氢或 C_{1-4} 烷基,且另一个是氢。更优选地, R^5 和 R^6 之一是氢或甲基,且另一个是氢。

[0126] ix) 在式(I)的化合物中, R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 尤其独立地是氢, C_{1-6} 烷基或氨基甲酰基,优选地 R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。优选地, R^9 和 R^{10} 之一是氢或 C_{1-4} 烷基,且另一个是氢,以及 R^7 和 R^8 之一是氨基甲酰基,羧基或氢,且另一个是氢。更优选地, R^9 或 R^{10} 之一是甲基,且另一个是氢,以及 R^7 , R^8 是氢。最优选地, R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 是氢。

[0127] x) 在式(I)的化合物中,L 优选地是键, $NH-C(=O)$ 或 $CH=CH-C(=O)$ 。更优选地,L 是 $NH-C(=O)$ 或键。最优选地,L 是 $NH-C(=O)$ 。

[0128] xi) 式(I)的化合物, R^5 和 R^6 之一优选地是氢或甲基并且另一个是氢; R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 是氢,其中L 是 $NHC(=O)$,并且 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成(S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2,5]辛-6-基。

[0129] xii) 本发明优选的化合物是式(I)的化合物,其是

[0130] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺;

[0131] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺;

[0132] (S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;

[0133] 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂萘-5-酮;

[0134] 4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂萘-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺;

[0135] 1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-[1,4]二氮杂萘-5-酮;

[0136] (R)-1-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-[1,4]二氮杂萘-5-酮;

[0137] (S)-4-[(S或R)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧

代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺;

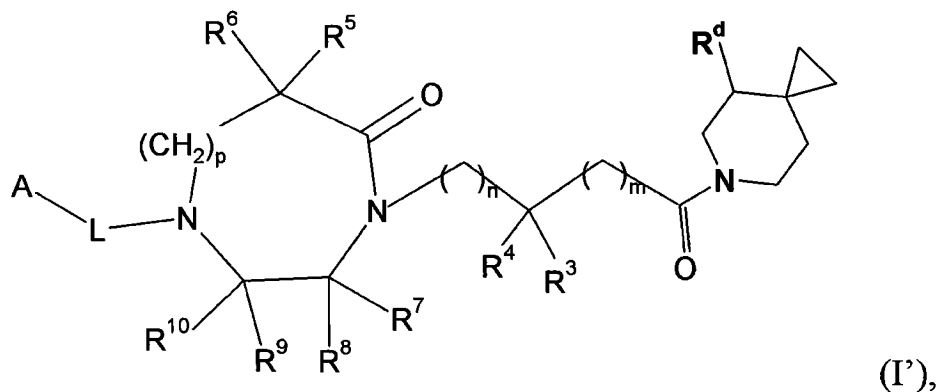
[0138] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺;

[0139] (3S,6S)-N1-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-(4-((S)-4-羟基-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代丁基)-6-甲基-5-氧代哌嗪-1,3-二甲酰胺;

[0140] (3S,6S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酰胺 3-酰胺 1-[(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺]。

[0141] 在另一个实施方案中,本发明提供式(I')的化合物:

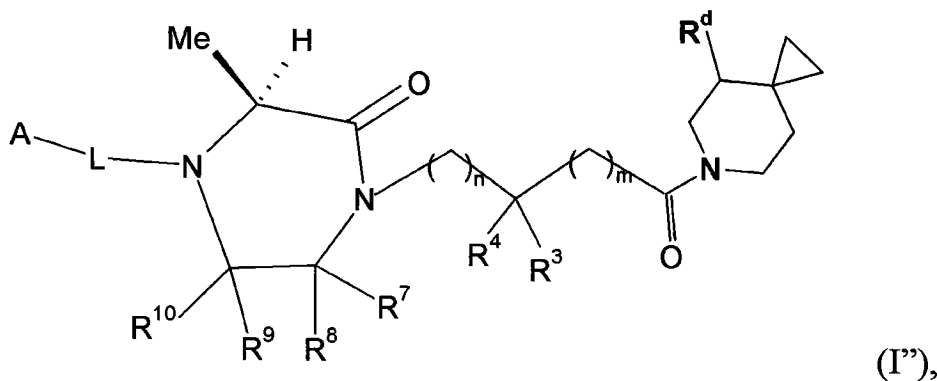
[0142]



[0143] 其中 A, L, n, m, p, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^d如上定义。

[0144] 在另一个实施方案中,本发明提供式(I'')的化合物:

[0145]



[0146] 其中 A, L, n, m, R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^d如上定义。

[0147] 一般合成方法

[0148] 在方案 1 中, A, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰和 n, m, p 如前定义。其中  是单键的式(I)化合物由方案 1 和 4 中的式(I_a)表示, 其中 A, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰和 n, m, p 如前定义。

[0149] 方案 1 的游离杂环 1 是商购的或可以用本领域公知的方法或随后描述的方法合成。可以通过在低温的脱质子化作用和烷基化随后进行第二次脱质子化作用和烷基化来将 R⁵, R⁶-基团引入在适合的被保护的杂环 1 上。还可以从相应的哌嗪酮(见例如 Design and synthesis of combinatorial scaffolds-diazepinone and homopiperazine (设计和合成组合支架-二氮杂草酮和高哌嗪))合成 7-元杂环 1。Sun, Chung-Ming. Department of

Chemistry, National Dong-Hwa University(国立东华大学化学系), Hualien, Taiwan. Letters in Drug Design & Discovery(2005), 2(1), 48-50)。

[0150] 式 2 的化合物 ($L = CH = CH-CO$) 可以通过与肉桂酸衍生物 $A-CH = CH-COOH$ 的反应从仲胺 1 合成 (步骤 a)。例如, 该反应典型地在存在或不存在碱如三乙胺, 二异丙基乙胺, 4-甲基吗啉, 和 / 或 4-(二甲基氨基) 吡啶, 和在存在偶联剂如 N,N' -二环己基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐, 0-(苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎓六氟-磷酸盐, 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎓六氟-磷酸盐或溴-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐时, 在 0℃ 和 80℃ 之间的温度, 在质子惰性溶剂 (如二氯甲烷、四氢呋喃、 N,N -二甲基甲酰胺, N -甲基吡咯烷酮及其混合物) 中进行。

[0151] 备选地, 该反应可以在两个步骤中进行, 包括首先形成肉桂酰氯 $A-CH = CH-COCl$, 和随后与胺 1 在存在碱时进行偶联反应。典型地, 用于形成酰基氯所用的试剂是亚硫酰氯, 五氯化磷, 草酰氯或氰尿酰氯, 并且反应通常在不存在溶剂或在存在质子惰性溶剂如二氯甲烷, 甲苯或丙酮时进行。可以任选地加入碱, 如例如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺或 4-甲基吗啉, 并且可以使用催化量的 N,N -二甲基甲酰胺。获得的肉桂酰氯可以被分离或原样与胺 1 在质子惰性溶剂 (如二氯甲烷, 四氢呋喃或丙酮) 中在存在碱时进行反应。典型的碱是三乙胺, 4-甲基吗啉, 吡啶, 二异丙基乙胺或 4-(二甲基氨基) 吡啶, 水性饱和的 $NaHCO_3$ 或其混合物。

[0152] 使用本领域已知的方法和试剂, 式 2 的化合物 ($L = 键$) 可以通过与卤化物 $A-Hal$ (Hal 是 F, Cl, Br , 或 I) 或硼酸 $A-B(OH)_2$ 反应自仲胺 1 来合成。

[0153] 例如, 反应可以用卤化物 $A-Hal$, 在 20℃ 和 200℃ 之间的温度, 在存在碱 (例如碳酸钾, 碳酸铯或三乙胺) 时在溶剂 (如乙腈, N,N -二甲基甲酰胺或 N -甲基吡咯烷酮) 中, 任选地在微波照射下进行。

[0154] 备选地, 反应可以用卤化物 $A-Hal$, 在存在铜 (I) 盐, 例如碘化铜 (I), 或氧化铜 (I) 时在存在碱 (例如磷酸钾, 叔丁醇钠或碳酸铯) 和任选地二醇配体, 例如 1,2-乙二醇时, 在溶剂如 2-丙醇或 N -甲基吡咯烷酮中, 在 60℃ 和 120℃ 之间的温度进行。

[0155] 备选地, 反应可以在 20℃ 和 120℃ 之间的温度, 在溶剂如甲苯, 1,2-二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷中, 在存在铯源, 例如双 (三-叔丁基膦) 铯 (0), 氯化铯 (II) 或乙酸铯 (II), 和膦配体, 例如, 2,2'-双 (二苯膦)-1,1'-联萘基或 2',4',6'-三异丙基-1,1'-联萘基-2-基二环己基膦, 碱例如磷酸三钾, 磷酸钾, 甲醇钠或碳酸铯时进行。可以使用微波加热。

[0156] 备选地, 反应可以在 0℃ 和 40℃ 之间的温度, 在溶剂如二氯甲烷中, 在碱 (例如三乙胺或吡啶) 存在时, 在存在无水乙酸铜 (II) 时, 任选地在存在分子筛时, 用硼酸 $A-B(OH)_2$ 进行。

[0157] 用例如 NaH 作为碱, 在 0℃, 任选地在室温, 在溶剂如 THF 或 N,N -二甲基甲酰胺中, 在存在 3 时进行酰胺 2 的脱质子化作用 ($L = CH = CH-CO$ 或键) (步骤 b)。结构单元 3 是商购的或可以用本领域公知的方法或如在实验部分中所述进行合成。

[0158] 酯 4 可以进一步进行操作, 例如可以引入或修饰 R^4 或 R^3 。备选地, 可以在溶剂如 THF 中用碱如六甲基二甲硅烷基叠氮化锂 / 钾或钠, 在 -78℃ 到 -10℃ 对酰胺 2 ($L = CH =$

CH-CO 或键) 进行脱质子化作用, 并且可以首先用溴代乙酸甲酯进行烷基化以提供酯 4 ($n, m = 0$ 并且 $R^3 = H, R^4 = H$)。优选地在 -78°C , 该酯可以进一步通过例如用六甲基二甲硅烷基叠氮化物在溶剂 (如 THF 中) 对酯 4 ($n, m = 0$ 和 $R^3 = H, R^4 = H$) 进行脱质子化作用和用溴代乙酸叔丁酯进行烷基化而被转化为 4 ($n = 0, m = 1$ 和 $R^3 = H, R^4 = \text{COOMe}, R^e = \text{叔丁基}$)。酯 4 ($n = 0, m = 1$ 和 $R^3 = H, R^4 = \text{COOMe}, R^e = \text{叔丁基}$) 也可以进一步例如用在乙醇中的 LiBH_4 选择性还原为 4 ($n = 0, m = 1$ 和 $R^3 = H, R^4 = \text{CH}_2\text{OH}, R^e = \text{叔丁基}$), 用在 N, N-二甲基甲酰胺中的甲基碘和 NaH 作为碱来进行烷基化以提供 4 ($n = 0, m = 1$ 和 $R^3 = H, R^4 = \text{CH}_2\text{OMe}, R^e = \text{叔丁基}$)。

[0159] 在步骤 c, 方案 1 中, 酯 4 被脱保护以提供酸 5。在 R^e 是叔丁基的情形中, 在 0°C 和 20°C 的温度, 在溶剂如 1, 4-二噁烷, 水或其混合物中, 例如用氯化氢进行脱保护。在 R^e 是苄基的情形中, 在存在适合的催化剂例如披钨活性炭时, 在溶剂如甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯或其混合物中, 在 1 巴到 10 巴的压力, 例如通过氢化进行脱保护。在 R^e 是低级烷基的情形中, 在 -20°C 和 120°C 之间的温度, 在溶剂如水、甲醇、四氢呋喃和其混合物中, 例如通过碱介导的水解来进行脱保护。典型的试剂是水性或氢氧化锂, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 碳酸氢钠, 碳酸钠, 碳酸氢钾和碳酸钾。

[0160] 在方案 1, 步骤 d 中, 使用本领域已知的试剂和方法, 通过与胺 $\text{HN}(R^1)(R^2)$ 的反应将羧酸 5 转化为酰胺 I_a 。例如, 反应在下述条件下进行: 在质子惰性溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮及其混合物中, 在 0°C 和 80°C 之间的温度, 在存在或不存在碱如三乙胺, 二异丙基乙胺或 4-甲基吗啉和在存在偶联剂如 N, N'-二环己基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐, 0-(苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟-磷酸盐, 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐或溴-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐和任选地在存在催化剂如 1-羟基苯并三唑或二甲基-吡啶-4-基-胺时。

[0161] 还可以直接将甲基酯 4 ($R^e = \text{Me}$) 转化为最终化合物 I_a (步骤 e)。将酯 4 溶解于溶剂如甲醇、乙醇、四氢呋喃或其混合物中并用过量的胺 HNR^1R^2 进行处理, 并在室温到 60°C 搅拌 1 夜到 3 天。

[0162] 在酯 4 ($n = 0, m = 1$ 和 $R^3 = H, R^4 = \text{CH}_2\text{OMe}, R^e = \text{叔丁基}$; 上述) 的情形中, 如上所述进行 R^e 脱保护和用胺 HNR^1R^2 进行偶联提供最终化合物 I_a ($n = 0, m = 1$ 和 $R^3 = H, R^4 = \text{CH}_2\text{OMe}$)。

[0163] 备选地, 可商购或通过 1 的保护获得的被保护的杂环 6 (步骤 f, PG^1 是适合的保护基, 例如, 叔丁基氧基羰基或苄氧基羰基, 其可以正交地 (orthogonally) 脱保护为 COOR^e 酯), 可以在前述步骤 b 和 c 后被转化为酸 7。使用前述的试剂和方法 (见步骤 d) 随后对 PG^1 进行脱保护 (步骤 g) 通过与胺 $\text{HN}(R^1)(R^2)$ 反应将羧酸 7 转化为酰胺 8。在其中 PG^1 是叔丁氧基羰基的情形中, 在 0°C 和 20°C 之间温度, 在溶剂如 1, 4-

[0164] 二噁烷, 二氯甲烷, 乙醇或其混合物中, 例如用氯化氢进行脱保护。在其中 PG^1 是苄氧基羰基的情形中, 任选地在存在酸如 HCl 或乙酸和存在适合的催化剂, 例如披钨活性炭时, 在溶剂如甲醇, 乙醇, 四氢呋喃, 乙酸乙酯或其混合物中, 在 1 巴和 10 巴之间的压力例如通过氢化作用进行脱保护。在其中 PG^1 是苄氧基羰基并且 $\text{N}(R^1)(R^2)$ 是包含环丙基的胺的情形中, 在 Pt_2O 上用氢在乙酸中进行氢化作用产生二甲基类似物酰胺 8 (步骤 g)。

[0165] 可以通过与上述关于步骤 a 的肉桂酸衍生物 $A-CH=CH-COOH$ 或 $A-CH=CH-COCl$ 反应自仲胺 8 合成式 I_a ($L = CH=CH-CO$) 的化合物。

[0166] 使用上述关于步骤 a 的方法和试剂,通过与卤化物 $A-Hal$ (Hal 是 F, Cl, Br, 或 I) 或硼酸 $A-B(OH)_2$ 反应,从仲胺 8 合成式 I_a ($L = \text{键}$) 的化合物。

[0167] 通过与通式 $A-N=C=O$ 的异氰酸酯或通式 $A-NH-C(=O)-O-Ph$ 的氨基甲酸苯酯反应,从仲胺 8 合成式 I_a 的化合物,其中 L 是 $NH-C(=O)$ 。

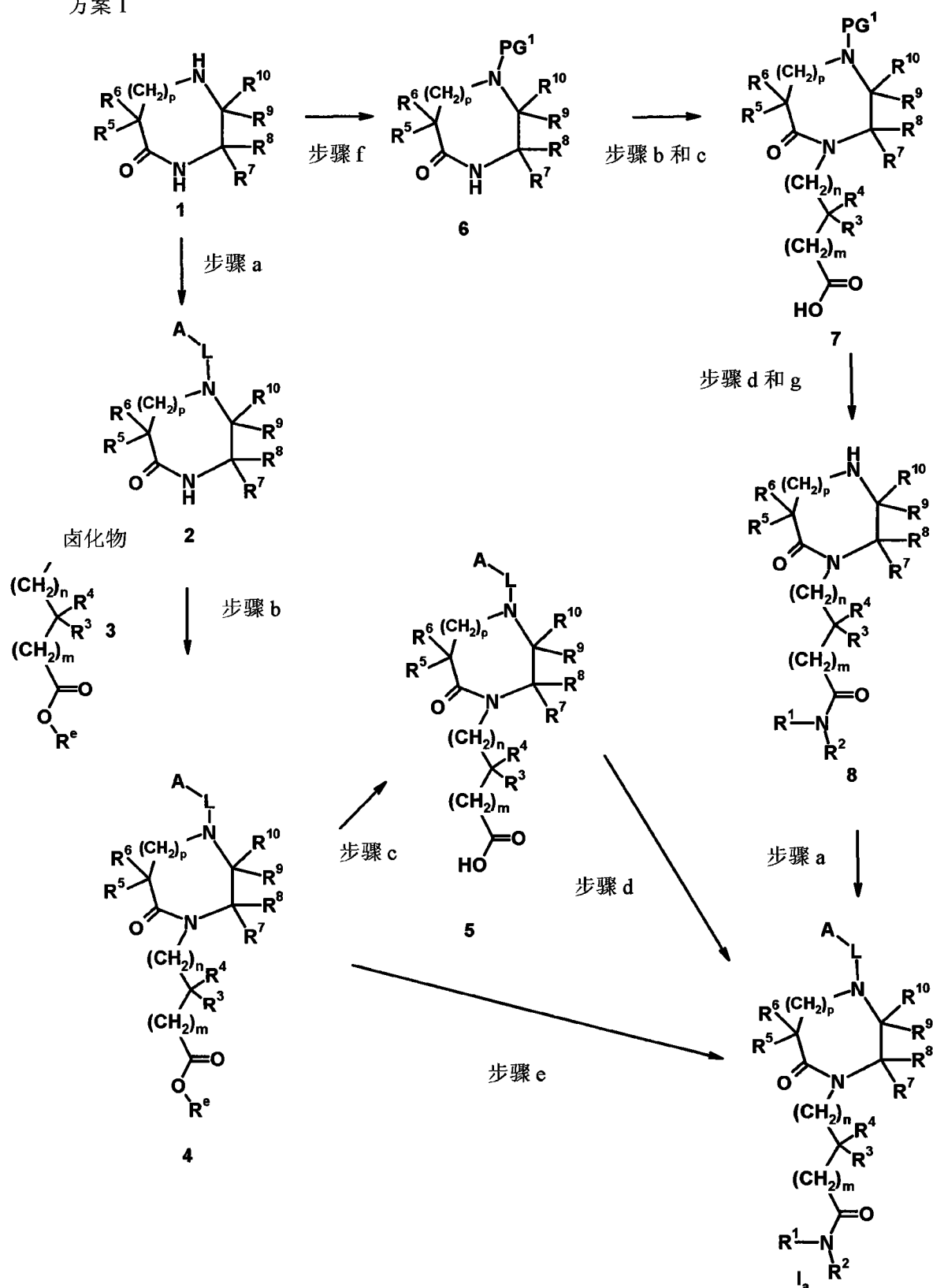
[0168] 反应典型地在存在或不存在碱如三乙胺,二异丙基乙胺,4-甲基吗啉和 / 或 4-(二甲基氨基)吡啶时,在 0°C 和 120°C 之间的温度,在质子惰性溶剂如二氯甲烷,四氢呋喃, N, N-二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮,二甲亚砜,乙腈及其混合物中进行。通式 $A-N=C=O$ 的异氰酸酯或氨基甲酸苯酯 $A-NH-C(=O)-O-Ph$ 可商购或可以通过本领域已知的方法进行合成。例如,异氰酸酯 $A-N=C=O$ 可以在 0°C 到 70°C 的温度,在溶剂如四氢呋喃中或在 0°C 到 90°C 的二氯乙烷中,在存在碱如吡啶时,通过与光气,二光气或三光气反应,从相应的芳基胺 $A-NH_2$ 进行合成。可以在 -20°C 和 20°C 之间的温度,在溶剂如四氢呋喃中,通过与氯甲酸苯酯的反应,从相应的芳基胺 $A-NH_2$ 制备氨基甲酸苯酯 $A-NH-C(=O)-O-Ph$ 。

[0169] 其中 L 是 $NH-C(=S)$ 的式 I_a 的化合物可以通过与通式 $A-N=C=S$ 的异硫氰酸酯反应,从仲胺 8 合成。典型地在存在或不存在碱如三乙胺,二异丙基乙胺,4-甲基吗啉和 / 或 4-(二甲基-氨基)吡啶时,在 0°C 和 120°C 之间的温度,在质子惰性溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、乙腈及其混合物中进行反应。通式 $A-N=C=S$ 的异硫氰酸酯可以在 0°C 和 70°C 之间的温度,在溶剂如四氢呋喃中,在存在碱如吡啶时,通过与硫光气反应从相应的芳基胺 $A-NH_2$ 合成。

[0170] 使用本领域已知的和在方案 4 中讨论的试剂和方法可以将在 I_a 或在任何合成中间体中的取代基 R^3 和 / 或 R^4 相互转化。

[0171]

方案 1



[0172] 在方案 1 中, $n, m, p, A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, PG^1$ 和 R^e 如上定义。

[0173] 中间体 15 可以如在方案 2 中概述进行合成。

[0174] 在方案 2 中, R^e 是叔丁基, 苄基, 或低级烷基, 例如甲基或乙基, R^f 是低级烷基, 例如甲基或乙基, R^h 是 C_{1-3} 烷基或苄基并且 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ 和 n, m, p 如前定义。

[0175] 在方案 2, 步骤 a 中, 用胺 10 对醛或酮 9 进行还原胺化作用, 形成 11a。用于该转化的适合的试剂是硼氢化试剂, 例如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠。该反应任选地在存在脱水剂如硫酸镁或分子筛时, 在 -20°C 到 50°C 的温度, 在溶剂如甲醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙酸、水或其混合物中进行。可以将有机 $-R^{10}$ 复合物用于引入 R^{10} 结构部分。式 9 的醛或酮可商购或可以按照本领域公知的方法进行合成。

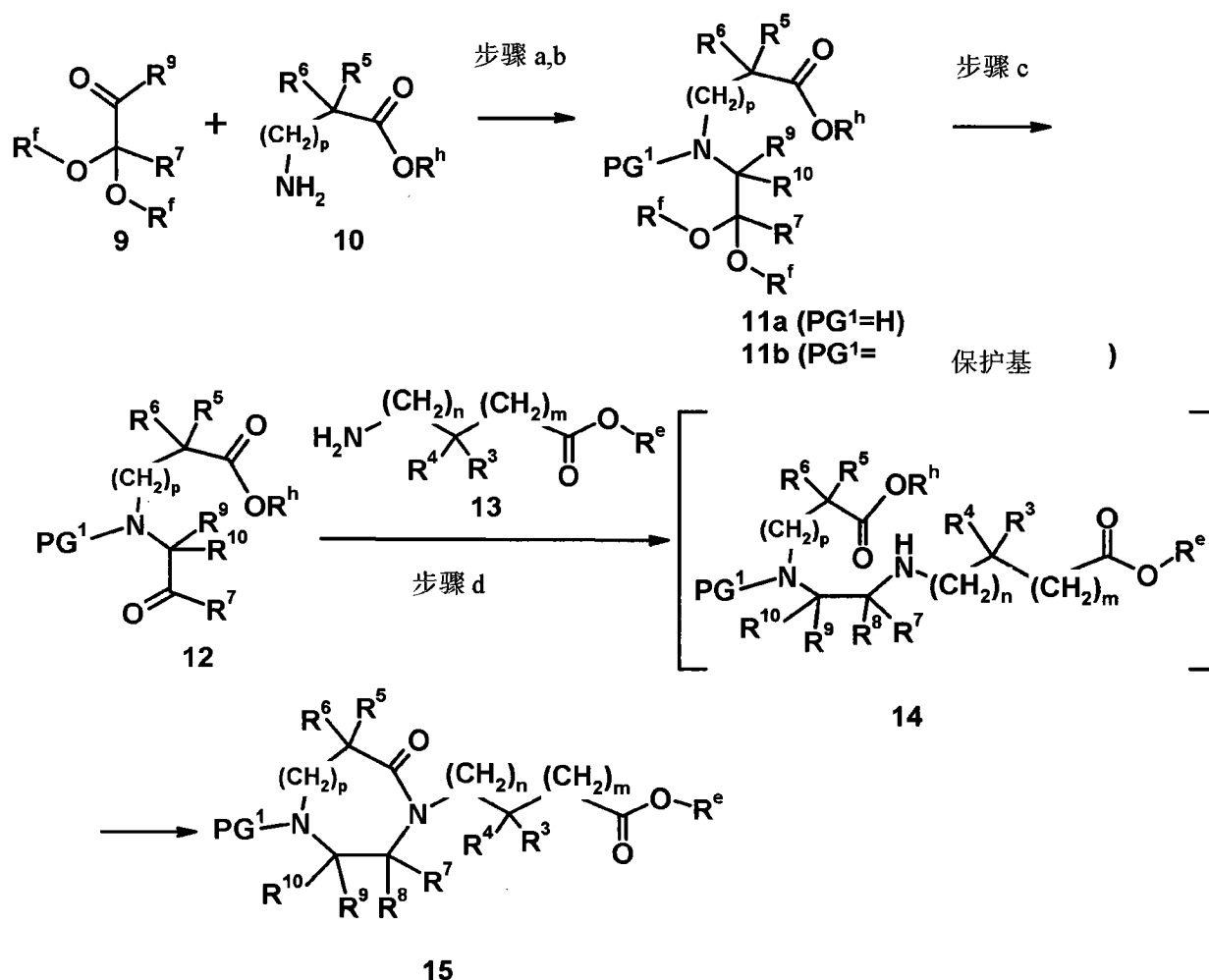
[0176] 在方案 2, 步骤 b 中, 使用本领域已知的方法和试剂将仲胺 11a 转化为被保护的衍生物 11b。例如, 在其中 PG^1 是苄氧基羰基的情形中, 在 0°C 和 30°C 的温度, 在溶剂如丙酮、四氢呋喃、水或其混合物中, 在存在碱, 例如碳酸氢钠时, 使用氯甲酸苄基酯进行反应。

[0177] 在方案 2, 步骤 c 中, 裂解 11b 的乙缩醛基团, 形成羰基化合物 12。在 0°C 和 100°C 之间的温度, 在溶剂如水、甲醇、丙酮、2-丁酮或其混合物中, 在存在酸性催化剂, 例如盐酸、甲酸、甲苯 4-磺酸或吡啶鎓甲苯 4-磺酸盐时进行反应。

[0178] 在方案 2, 步骤 d 中, 使用本领域公知的方法, 例如还原性胺化作用, 通过与胺 13 反应, 将醛或酮 12 转化为 15。 0°C 和 80°C 之间的温度, 在使用适合的还原剂, 例如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼烷吡啶复合物, 在溶剂如甲醇、乙醇、乙酸、1,2-二氯乙烷或其混合物中进行到中间体 14 的反应。一般地, 中间体 14 自发环化为杂环 15。在不完全的情形中, 用催化量的 1,5,7-三氮杂二环 [5.4.0] 癸-5-烯终止环化作用。

[0179]

方案 2



[0180] 在方案 2 中, $n, m, p, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, PG^1, R^f$ 和 R^e 如上定义。

[0181] 式 13 的胺可商购或可以如在实验部分中所述进行合成。

[0182] 在方案 3 中, $A, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ 和 n, m, p 如前定义。

[0183] 中间体 12 也可以如在方案 3 中所述进行合成。 R^h 是 C_{1-3} 烷基或苄基, PG^1 是适合的保护基如叔丁氧基羰基或苄氧基羰基。

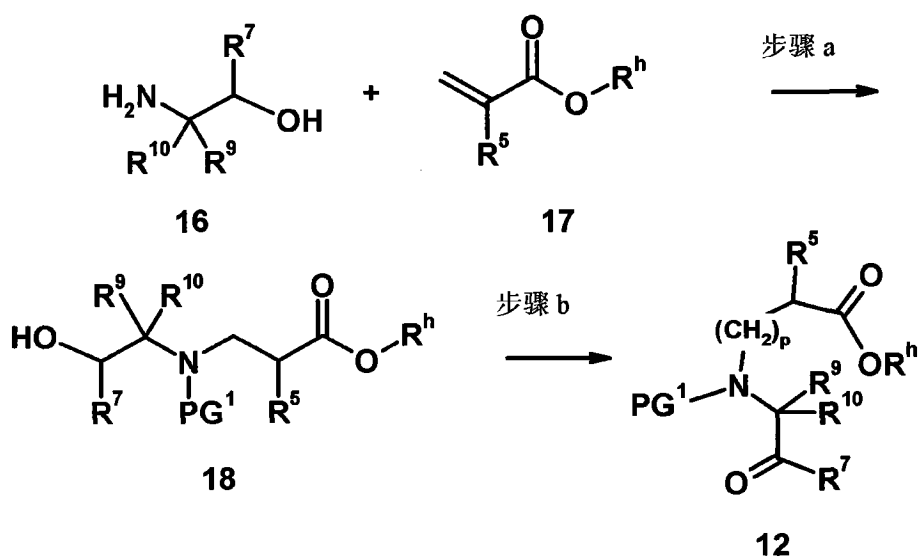
[0184] 在方案 3, 步骤 a 中, 在 0°C 和 60°C 之间的温度, 将氨基醇 16 与丙烯酸酯 17 反应, 其是纯净的或在溶剂如甲醇中。接着, 使用本领域已知的试剂和方法用适合的保护基对仲胺中间体进行保护, 由此形成 18。在 PG^1 是叔丁氧基羰基的情形中, 任选地在存在碱, 例如三乙胺时, 在溶剂如二氯甲烷或 N, N -二甲基甲酰胺中, 例如用二叔丁基二碳酸酯进行反应。在其中 PG^1 是苄氧基羰基的情形中, 在存在碱, 例如三乙胺或碳酸氢钠时, 在溶剂如水、丙酮、四氢呋喃或其混合物中, 例如用 N -(苄氧基羰氧基) 琥珀酰亚胺或氯甲酸苄基酯进行反应。

[0185] 式 16 的氨基醇可商购或可以如在实验部分中所述进行合成。

[0186] 在步骤 b, 方案 3 中, 使用本领域已知的试剂和方法, 将醇 18 氧化为醛或酮 12。例如, 在 0°C 和 25°C 之间的温度, 在存在碳酸氢钠和催化量的溴化钠或溴化钾时, 在水和二氯甲烷的两相混合物中, 用次氯酸钠进行氧化。备选地, 可以在 0°C 和 40°C 之间的温度, 在溶剂如二氯甲烷中, 在存在催化量的 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基原子团时, 用三氯异氰尿酸进行氧化。备选地, 可以在溶剂如二氯甲烷, 乙腈或其混合物中, 在 0°C 和 40°C 之间的温度, 在存在化学计量的共氧化剂如 4-甲基-吗啉-4-氧化物和分子筛时, 用催化量的四丙基铵过氧酸盐进行氧化。备选地, 在低于 0°C 的温度, 典型地在 -78°C 和 -60°C 之间, 在存在有机碱如三乙胺时, 在溶剂中如二氯甲烷中, 可以使用基于二甲亚砷的试剂, 如二甲亚砷-草酰氯, 或二甲亚砷-三氟乙酸酐。备选地, 在 0°C 和 25°C 之间的温度, 在存在有机碱如三乙胺时, 在二甲亚砷或二甲亚砷-二氯甲烷溶剂混合物中使用吡啶-三氧化硫。

[0187]

方案 3



[0188] 在方案 3 中, $p, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, PG^1$ 和 R^h 如上定义。

[0189] 在方案 4 中, A, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^e 和 n, m, p 如前定义。

[0190] 可以以两种方式将双重保护的中间体 15 转化为最终化合物 I_a (方案 4)。对于在 A-L 部分中关于固定的酰胺的变化, 用在方案 1 的步骤 c, 步骤 d 和步骤 g 中所述的条件, 将酯 15 进行水解 (步骤 a), 与胺 $HN(R^1)(R^2)$ 偶联为酰胺 19 (步骤 b) 并将其脱保护为游离胺 20 (步骤 c)。

[0191] 式 I_a 的化合物 ($L = CH = CH-CO$) 可以通过与肉桂酸衍生物 (步骤 d), 方案 1 中所述的 $A-CH = CH-COOH$ 或 $A-CH = CH-COCl$ 反应来从仲胺 20 合成。

[0192] 使用在方案 1 中所述的方法和试剂, 通过与卤化物 $A-Hal$ (Hal 是 F, Cl, Br, 或 I) 或硼酸 $A-B(OH)_2$ 反应 (步骤 d) 从仲胺 20 合成式 I_a 的化合物 ($L = 键$)。

[0193] 其中 L 是 $NH-C(=O)$ 的式 I_a 的化合物可以通过与在方案 1 中所述的通式 $A-N = C = O$ 的异氰酸酯或通式 $A-NH-C(=O)-O-Ph$ 的氨基甲酸苯酯 (步骤 d) 反应从仲胺 20 进行合成。

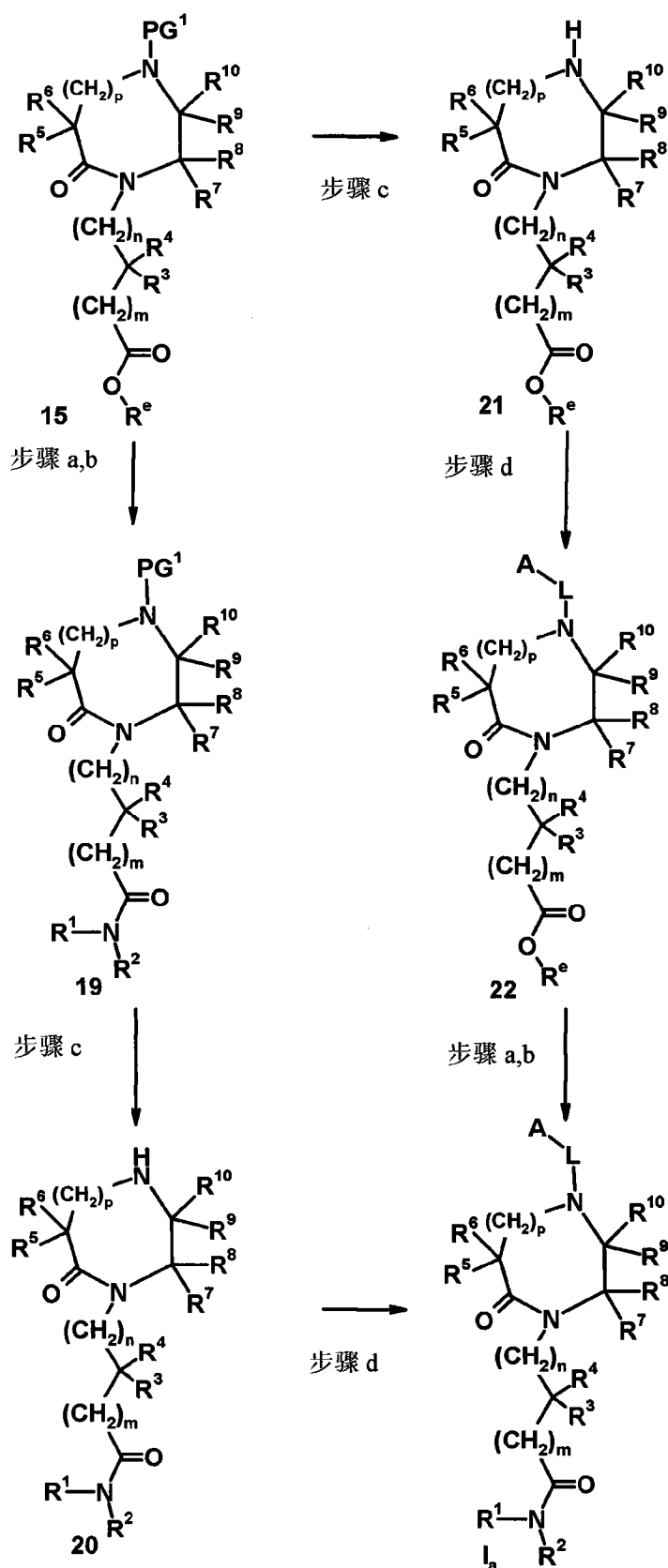
[0194] 其中 L 是 $NH-C(=S)$ 的式 I_a 的化合物可以通过与如在方案 1 中所述的通式 $A-N = C = S$ 的异硫氰酸酯反应 (步骤 d) 来从仲胺 20 进行合成。

[0195] 关于在酰胺部分和固定的 A-L 基团中的变化的第二途径, 将 15 进行脱保护 (步骤 c) 为胺 21, 并将 A-L 基团引入以提供 22 (步骤 d), 其全都用在方案 1 中所述的条件进行。还可以按照在方案 5 中所述的方法合成中间体 22 ($L = 键$, $p = 0$, R^8 和 $R^{10} = H$)。用在方案 1 中所述的条件进行水解为酸并与胺 $HN(R^1)(R^2)$ 偶联提供 I_a (步骤 a 和 b)。

[0196] 使用本领域已知的试剂和方法, 在 I_a 或在任何合成中间体中的取代基 R^3 和 / 或 R^4 可以相互转化。例如, 可以用在 THF 或 EtOH 中的硼氢化锂或用在 THF 中原位产生的 $LiBH_2(OMe)_2$, 将酯 (R^3 和 / 或 $R^4 = C1-6$ 烷氧基羰基) 选择性还原为相应的醇 (R^3 和 / 或 $R^4 = 羟甲基$)。可以例如在溶剂 (如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺) 中用烷基卤, 用氢化钠作为碱, 或在存在氧化银 (I) 时, 用烷基卤, 将这些醇进一步转化为醚 (R^3 和 / 或 $R^4 = CH_2OC1-6$ 烷基)。关于 I_a (R^3 和 / 或 $R^4 = CH_2OH$ 和 $L = NH-(CO$ 或 $CS)$), 在存在氧化银 (I) 时, 在乙腈中用烷基卤进行烷基化, 提供脲烷基化的 I_a (R^3 和 / 或 $R^4 = CH_2OH$ 和 $L = NC1-6$ 烷基 $-(CO$ 或 $CS)$)。类似地, 例如通过使用碱 (如氢氧化锂或氢氧化钠), 在溶剂 (如水、甲醇、四氢呋喃或其混合物) 中进行碱介导的水解, 可以将酯 (R^3 和 / 或 $R^4 = C1-6$ 烷氧基羰基) 水解为相应的羧酸 (R^3 和 / 或 $R^4 = COOH$)。如在方案 1, 步骤 d 中所述, 接着可以将这些酸转化为相应的酰胺 (R^3 和 / 或 $R^4 = 氨基羰氧基$, 单-或二- $C1-6$ 烷基取代的氨基羰氧基)。关于 I_a 或在任何合成中间体 (R^3 和 / 或 $R^4 = C1-6$ 烷基 $O-PG^2$) 中, 可以裂解保护基 PG^2 , 例如用在二噁烷中的 HCl 来裂解叔丁基-二甲基甲硅烷基保护基或在存在适合的催化剂, 例如披钨活性炭时, 存在或不存在酸如 HCl 水溶液时, 在溶剂如甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯或其混合物中在 1 巴到 10 巴的压力下通过氢化作用来裂解保护基, 从而提供醇 I_a 或中间体 (R^3 和 / 或 $R^4 = C1-6$ 烷基 OH)。

[0197]

方案 4



[0198] 化合物 22 也可以如在方案 5 中所述进行合成。

[0199] 在方案 5 中, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹和 n, m 如前定义。R^e是低级烷基, 苄基

或叔丁基并且 R^f 是低级烷基, 例如, 甲基或乙基, LG 是离去基团, 例如, 氯或溴。L = 键, $p = 0$, R^8 和 $R^{10} = H$ 。

[0200] 在方案 5, 步骤 a 中, 通过与羰基衍生物 23A 的还原胺化反应或通过与卤化物 23B 的亲核取代反应, 将伯胺 13 转化为仲胺 24。类似于方案 2, 步骤 d, 进行与 23A 的还原胺化反应。例如在溶剂 (如甲醇, 乙醇, N, N-二甲基甲酰胺或乙腈) 中, 在 0°C 到溶剂的沸点的温度, 在存在碱 (例如, 碳酸氢钾, 碳酸钾) 时, 任选地在存在碘化钠时, 进行与 23B 的亲核取代反应。

[0201] 在方案 5, 步骤 b 中, 使用本领域技术人员熟知的方法, 通过与 N-芳基氨基酸 25 反应, 将仲胺 24 转化为通式 26 的酰胺。例如, 反应在下述条件下进行: 在存在偶联剂如 N, N'-二环己基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐, 0-(苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐, 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐或溴-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐, 在质子惰性溶剂中如二氯甲烷, 四氢呋喃, N, N-二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮及其混合物中, 在 -40°C 和 80°C 之间的温度, 在存在或不存在碱如三乙胺, 二异丙基乙胺, 4-甲基吗啉, 和 / 或 4-(二甲基氨基) 吡啶时。

[0202] 备选地, 该反应可以在两个步骤中进行, 包括首先形成 25 的酰基卤衍生物, 随后在碱存在下与胺 24 进行偶联反应。典型地, 用于形成酰基氯所用的试剂是亚硫酸氯, 五氯化磷, 草酰氯或氰尿酰氯, 并且反应通常在不存在溶剂或在存在质子惰性溶剂如二氯甲烷, 甲苯或丙酮时进行。可以任选地加入碱, 如例如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺或 4-甲基吗啉, 并且可以使用催化量的 N, N-二甲基甲酰胺。获得的酰基氯可以被分离或原样与胺 24 在质子惰性溶剂 (如二氯甲烷, 四氢呋喃或丙酮) 中在存在碱时进行反应。典型的碱是三乙胺, 4-甲基吗啉, 吡啶, 二异丙基乙胺或 4-(二甲基氨基) 吡啶或其混合物。

[0203] 备选地, 所述反应可以在两个步骤中进行, 包括首先形成通过与试剂如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯或乙酸酐, 在溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中, 在 -30°C 和 20°C 之间的温度反应获得的 25 的混合酸酐衍生物, 随后如上所述与胺 24 进行反应。

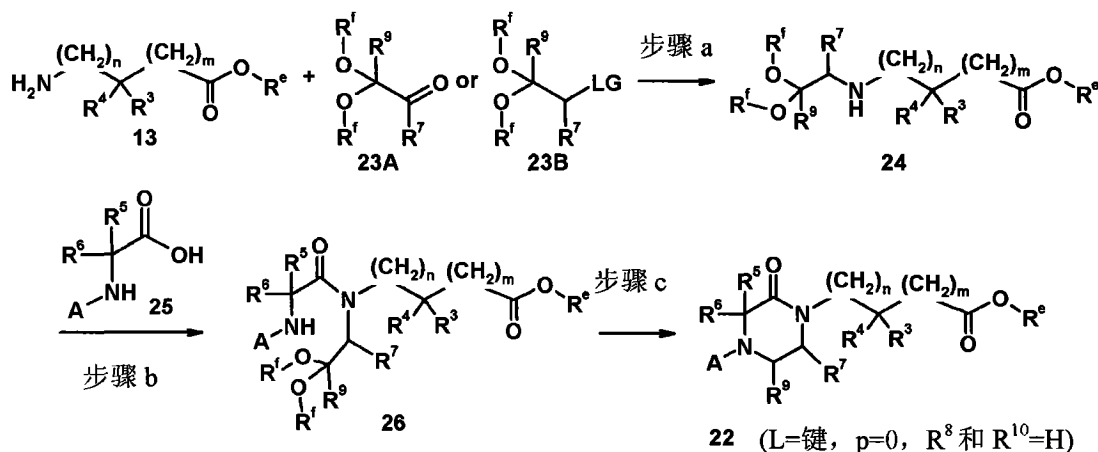
[0204] 在 R^3 或 R^4 中存在羟基 (例如, R^3 或 $R^4 =$ 羟基或羟甲基) 可能会干扰步骤 b 的酰胺偶联反应的情形中, 可以在存在碱如三乙胺或 N-甲基吗啉时, 通过与氯三甲基甲硅烷反应, 作为三甲基甲硅烷基醚来暂时保护 24 的羟基。

[0205] N-芳基氨基酸 25 可商购或可以如在实验部分中所述进行合成。

[0206] 在方案 5, 步骤 c 中, 乙缩醛的裂解和 26 的还原环化作用形成哌嗪酮 22 (L = 键, $p = 0$, R^8 和 $R^{10} = H$), 如关于方案 4 的中间体所述。这种转化使用酸, 例如三氟乙酸或甲磺酸, 和还原剂如硼氢化钠或三乙基甲硅烷, 在溶剂如二氯甲烷, 1,4-二噁烷, 四氢呋喃, 水或其混合物中, 在一个步骤中进行。备选地, 该反应可以在两个步骤中进行, 即首先在存在酸, 例如三氟乙酸或甲磺酸时, 在溶剂如水或二氯甲烷中形成 3,4-二氢-1H-吡嗪-2-酮中间体, 随后使用适合的催化剂, 例如披钨活性炭, 在溶剂如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或其混合物中, 在 0°C 到 50°C 之间的温度, 在 1 巴到 10 巴的压力进行催化氢化作用。

[0207]

方案 5



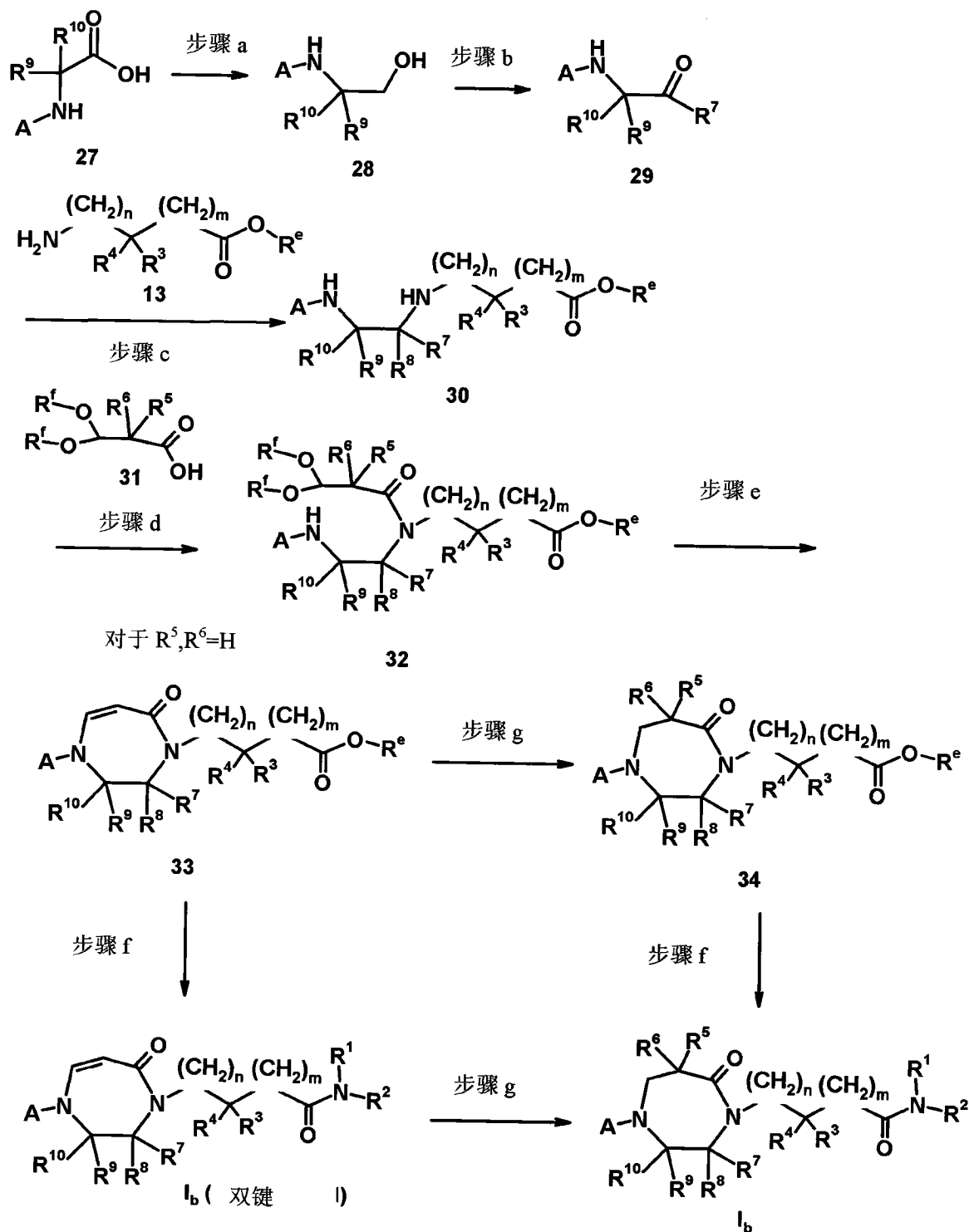
[0208] 在方案 5 中, n, m, p, A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, LG, R^f和 R^e如上定义。式 I_b 的化合物也可以如在方案 6 中所述来进行制备。

[0209] 在方案 6 中, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰和 n, m 如前定义。R^e是低级烷基, 苄基或叔丁基。在方案 6 和 7 中, 其中 $\diagup$ 是单键的式 (I) 化合物由式 (I_b) 代表, 其中 $\diagdown$ 是双键的式 (I) 化合物由式 (I_b(双键)) 代表, 并且其中 p 是 1, 其中 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, n 和 m 如前定义。

[0210] N-芳基氨基酸 27 可商购或可以如在实验部分中所述进行合成。硼烷-还原提供醇 28(步骤 a)。任选地, 可以通过 Weinreb-酰胺从酸 27 引入 R⁷, 随后与有机 -R⁷复合物反应从而提供酮 29。如在方案 3, 步骤 b 中所述, 可以将醇 28 氧化为醛 29(步骤 b)。按照在方案 2, 步骤 d 中所述的条件, 进行与胺 13 的还原胺化作用以提供胺 30(步骤 c)。使用 Mukaiyama 等 (Chemistry Letters, pp. 1045-1048, 1975) 所述的条件, 与酸 31 偶联, 所述酸 31 可商购或可以从相应的酯合成, 从而提供中间体 32(步骤 d), 该中间体 32 可以用 TFA 和三乙基硅烷(按照在方案 5, 步骤 c 中显示的条件) 进行环化为 33(R⁵, R⁶=H) 或 34(R⁵, R⁶不是 H)(步骤 e)。在方案 6 中的中间体 33 可以进行水解, 并与胺 HNR¹R²偶联(步骤 f) 以提供最终的不饱和化合物 I_b, 如在方案 4, 步骤 a 和步骤 b 中所述。烯烃可以在存在乙酸时, 用在甲醇中的 Pt₂O 进行选择性的氢化, 以提供相应的饱和 I_b(步骤 g)。备选地, 通过烯烃 33 的氢化作用(如与步骤 g 所述相同的条件) 形成的 34 也可以被水解并与胺 HNR¹R²偶联以提供最终的不饱和化合物 I_b(步骤 f), 如在方案 4 的步骤 a 和步骤 b 中所述。

[0211]

方案 6



[0212] 在方案 6 中, $n, m, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^f$ 和 R^e 如上定义。

[0213] 在方案 7 中, $A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ 和 n, m 如前定义。 R^e 是低级烷基或苄基, $R^9, R^{10} = H, p = 1$ 。

[0214] 也可以如在方案 7 中所概述来合成最终化合物 I_b ($L = \text{键}, p = 1$)。LG 是离去基团, 例如, 氯, 溴, 或碘。

[0215] 在方案 7, 步骤 a 中, 在 50°C 到 60°C 的温度, 用例如叔丁基 β -卤代 alkanoate 36 对苯胺 35 进行单烷基化, 其中用 2,6-二甲基吡啶作为碱, 开始不用溶剂, 接着在乙腈中进

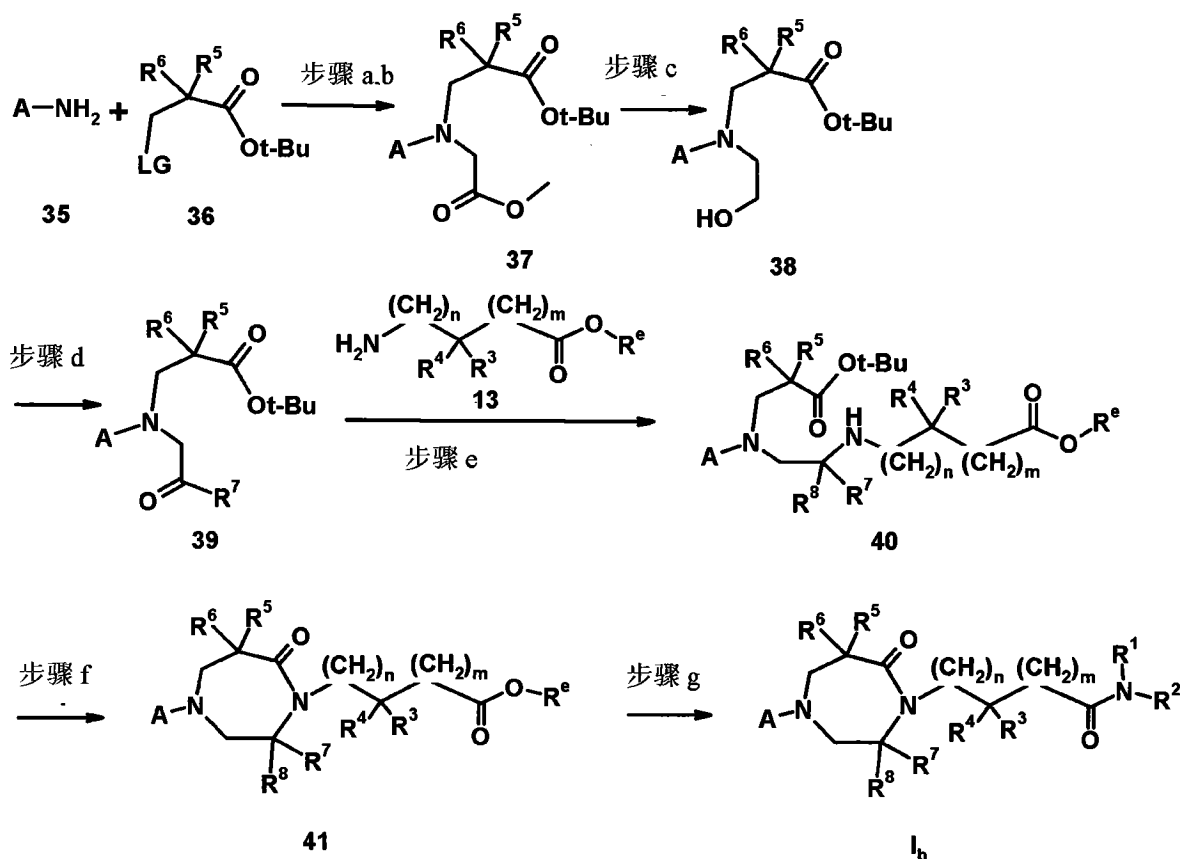
行单烷基化(步骤a)。接着,用相同的条件,用溴乙酸甲酯将该中间体第二次进行烷基化以提供中间体 37(步骤b)。

[0216] 在方案 7,步骤 c 中,对 37 的甲基酯进行选择还原,形成醇 38。在 0℃和 40℃之间的温度,在溶剂如甲醇或乙醇中,用适合的还原剂(例如硼氢化锂)或用在 THF 中原位产生的 $\text{LiBH}_2(\text{OMe})_2$ 完成该转化。

[0217] 任选地,可以通过选择性水解甲基酯 37, Weinreb-酰胺形成,随后与有机 $-\text{R}^7$ 复合物反应来引入 R^7 以提供酮 39。如在方案 3,步骤 b 中所述,可以将醇 38 氧化为醛 39(步骤 d)。按照在方案 2,步骤 d 中所述的条件,与胺 13 进行还原性胺化作用以提供胺 40(步骤 e)。可以将有机 $-\text{R}^8$ 复合物用于在亚氨基-中间体中引入 R^8 结构部分。用在方案 1,步骤 c 和步骤 d 中所述的条件,将叔丁酯 40 裂解并环化为 [1,4] 二氮杂草-5-酮 41(步骤 f)。水解和与胺 HNR^1R^2 的偶联提供最终化合物 I_b (步骤 g),如在方案 1,步骤 c 和步骤 d 中所述。

[0218]

方案 7



[0219] 在方案 7 中, $n, m, A, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{LG}$, 和 R^e 如上定义。

[0220] 式 5 的中间体也可以如在方案 8 中所述合成。 $A, L, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, m, n$ 和 p 如前定义。

[0221] 在方案 8,步骤 a 中,以类似于方案 1,步骤 a 的方式,将仲胺 42 转化为化合物 43。

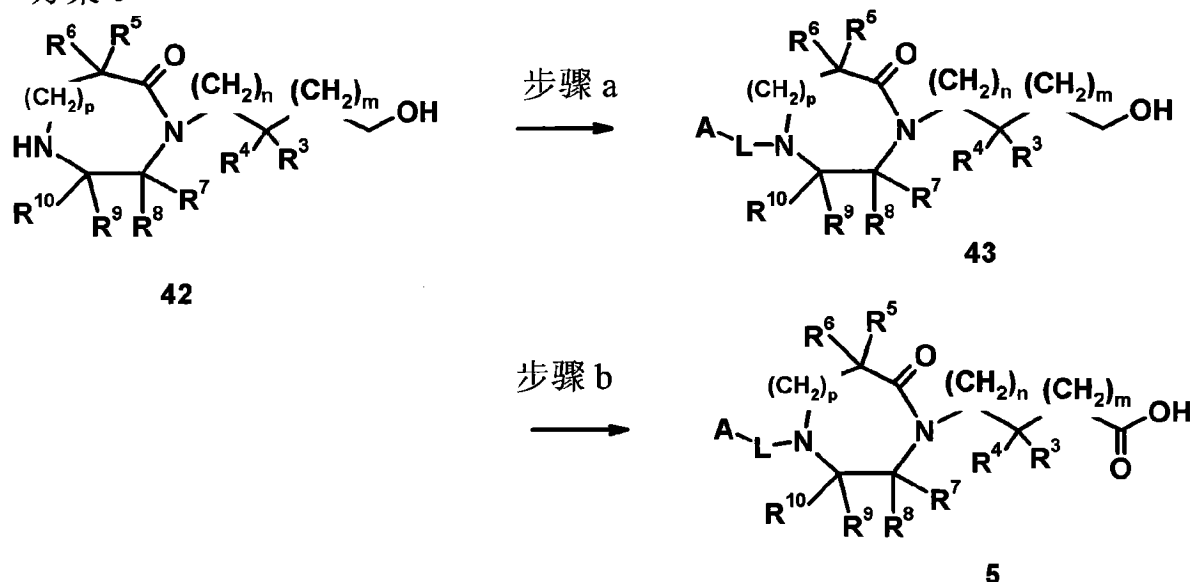
[0222] 在方案 8,步骤 b 中,使用本领域已知的试剂和条件,将醇 43 氧化为羧酸 5。例如,在 0℃和 25℃之间的温度,任选地在存在相转移催化剂如四丁基硫酸氢铵时,在存在碳酸氢钠和催化量的溴化钾和 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基原子团时,在水和二氯甲烷的两相混合物中,用次氯酸钠进行氧化。备选地,在 30℃和 70℃之间的温度,在水和乙腈的缓冲

(优选地在 pH 约 7 的磷酸盐缓冲液) 溶剂混合物中, 在存在催化量的次氯酸钠和 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基原子团时使用亚氯酸钠进行该反应。

[0223] 下面根据在 W02009/010429 中公开的方法描述式 42 的氨基醇的合成。

[0224]

方案 8



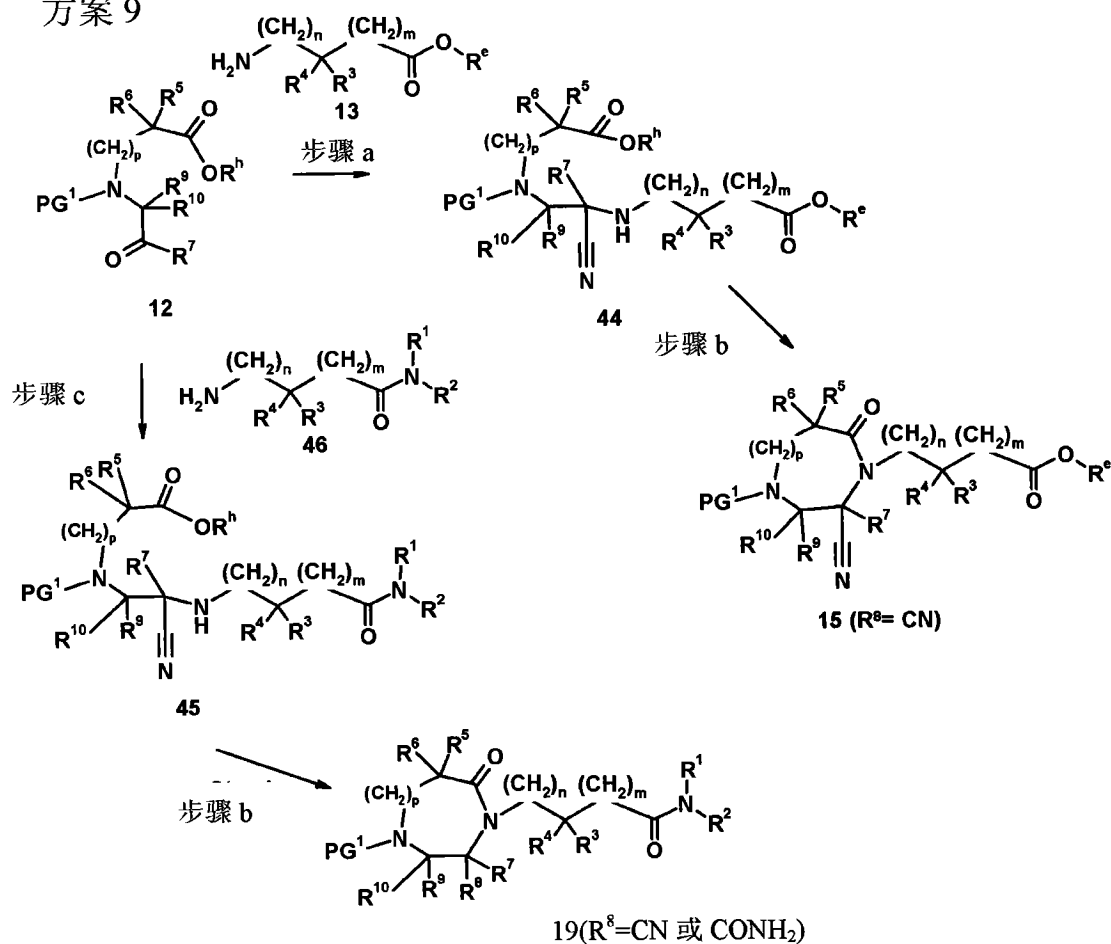
[0225] 在方案 8 中, n, m, p, A, L, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 和 R¹⁰ 如上定义。

[0226] 式 15 和 19 的中间体也可以如在方案 9 中所述进行合成。A, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n 和 p 如前定义。R^e 是叔丁基。R^h 是 C₁₋₃ 烷基或苄基。

[0227] 在方案 9, 步骤 a 和 c 中, 使用本领域已知的试剂和条件, 通过与胺 13 (或分别地 46) 的反应, 将醛 / 酮 12 (来自方案 2) 转化为氨基 - 腈 44 和 45。例如, 在 0°C 和 25°C 之间的温度, 在存在路易斯酸, 例如碘化锌时, 在二氯甲烷中, 将醛 / 酮 12 与三甲基甲硅烷基氰化物和胺 13 (或 46) 的盐酸盐反应。备选地, 在 0°C 和 25°C 之间的温度, 在存在胺碱, 例如三乙胺, N-甲基吗啉时, 例如, 通过在不存在任何溶剂时与三甲基甲硅烷基氰化物反应, 并接着在二氯甲烷中与胺 13 反应, 首先将醛 / 酮 12 转化为氰基醇。在步骤 b 中, 将化合物 44 和 45 分别环化为 15 和 19 (R⁸ = CN)。这可以使用两步法来实现, 即例如通过使用碱如氢氧化锂或氢氧化钠, 在非 - 亲核溶剂如水、四氢呋喃、1,4-二噁烷或其混合物中进行碱 - 介导的水解来选择性水解酯 R^e, 并随后以类似于方案 5, 步骤 b 的方法通过酰胺键形成进行环化。在关于化合物 45 的某些情形中, 前述水解条件可以直接导致环化产物 (不需要第二酰胺偶联步骤), 同时将腈水解为羧酰胺 19 (R⁸ = CONH₂)。备选地, 通过下述方式可以随后选择性水解化合物 15 和 19 (R⁸ = CN) 中的腈为羧酰胺: 使用本领域已知的试剂和条件, 例如用过氧化氢处理, 在存在催化或化学数量的无机碱如碳酸钾时, 在极性溶剂如甲醇, 二甲亚砜中, 在从 0°C 到 100°C 的温度, 进行或备选地, 使用本领域已知的试剂和条件, 例如用催化碱如甲醇钠、叔丁醇钾或化学数量的酸如无水氯化氢, 在亲核溶剂如甲醇, 乙醇, 2-丙醇中, 在 0°C 到 25°C 的温度, 通过烷氧基脒进行, 并且随后进行水解后处理。可以使用 Evans 等 (Tetrahedron Lett. (四面体通讯) 1997, 38, 4535.) 的条件实现羧酰胺向羧酸的进一步的选择性水解。

[0228]

方案 9



[0229] 在方案 9 中, $n, m, p, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, \text{PG}^1, R^e, R^h$ 和 R^e 如上定义。

[0230] 以类似于在 PCT 国际申请 W02009/010429 中所述方法的方式, 如在方案 10 中所述合成中间体 42。PG¹ 和 PG² 是适合的的保护基。例如, PG¹ 是叔丁氧基羰基并且 PG² 是苄基, LG 是离去基团, 例如, 氯或溴, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, m, n$ 和 p 如前所述。

[0231] 在方案 10, 步骤 a 中, 使用本领域已知的试剂和条件, 使氨基醇 46b 与卤化物 47 通过亲核取代进行反应, 形成仲胺 48。例如, 反应在 20°C 到溶剂的沸点的温度, 任选地在存在碱, 例如碳酸氢钾或碳酸钾时, 任选地在存在碘化钠时, 在溶剂如甲醇, 乙醇, 或乙腈中进行。

[0232] 式 46b 的氨基醇可商购或可以如在文献中所述进行合成。

[0233] 在方案 10, 步骤 b 中, 使用本领域技术人员熟知的方法, 通过与式 49 的 N-保护的氨基酸反应, 将仲胺 48 转化为通式 50 的酰胺。例如典型地在下述条件下进行反应: 在质子惰性溶剂中, 如二氯甲烷, 四氢呋喃, N, N-二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮和其混合物中, 在 0°C 和 80°C 之间的温度, 在存在或不存在碱如三乙胺, 二异丙基乙胺, 4-甲基吗啉和 / 或 4-(二甲基氨基) 吡啶时, 和在存在偶联剂如 N, N'-二环己基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐, 0-(苯并三唑-1-基)-N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐, 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐或溴-三-吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐时。

[0234] 式 49 的 N-保护的氨基酸可商购或可以使用在文献中所述的方法进行合成。

[0235] 在方案 10, 步骤 c 中, 使用本领域已知的方法和试剂, 将化合物 50 转化为仲胺 51。

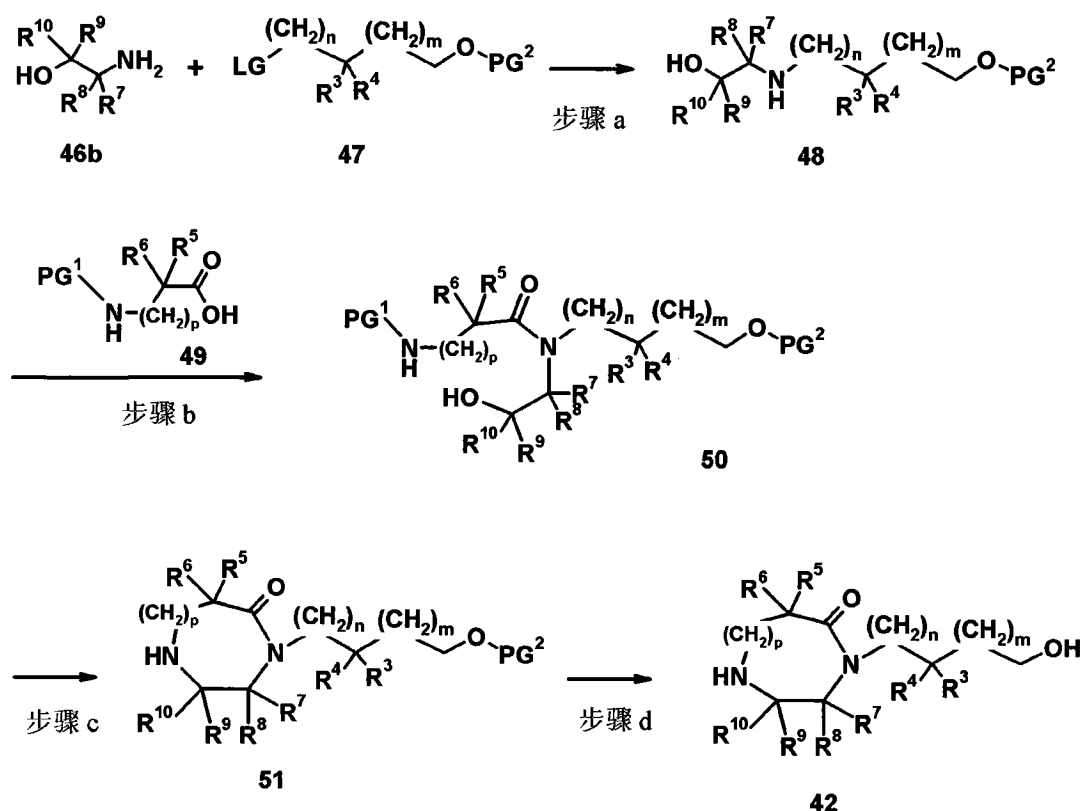
例如,在 PG¹是叔丁氧基羰基的情形中,例如使用在 1,4-二噁烷中的氯化氢或在二氯甲烷中的三氟乙酸来裂解保护基,PG¹。使用本领域熟知的方法,例如 Mitsunobu 反应,将得到的氨基醇环化为 51。该反应需要磷,优选地三苯磷和二烷基偶氮二羧酸酯,例如二乙基偶氮二羧酸酯或二异丙基偶氮二羧酸酯,并且在惰性溶剂(例如四氢呋喃或甲苯)中,在 0℃和 100℃之间的温度进行。可以加入碱从而中和来自脱保护步骤的任何残留的酸,所述碱例如三乙胺或 4-甲基吗啉。

[0236] 备选地,在其中 R¹⁰是 H 的情形中,以类似于方案 3 步骤 b 的方式进行 50 的羟基的氧化,形成半缩醛胺中间体,使其进行 PG¹的裂解并还原性环化为 51。例如,在 PG¹是叔丁氧基羰基的情形中,在 -78℃到 +20℃之间的温度,在溶剂如二氯甲烷中,在存在三乙基甲硅烷时,使用三氟乙酸进行后者。

[0237] 在方案 10,步骤 d 中,移去 51 的羟基保护基以产生 42。在适合条件下,例如通过在 1 巴到 100 巴的压力下进行氢化,在溶剂如甲醇,乙醇或乙酸中,在存在适合的氢化催化剂例如披钨活性炭时进行这种脱保护。

[0238]

方案 10



[0239] 在方案 10 中, PG¹, PG², LG, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, n 和 p 如前定义。

[0240] 在方案 11 中, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸和 n, m 如前定义。Pg¹是苄氧基羰基或叔丁氧基羰基, R⁹, R¹⁰= H, p = 1。

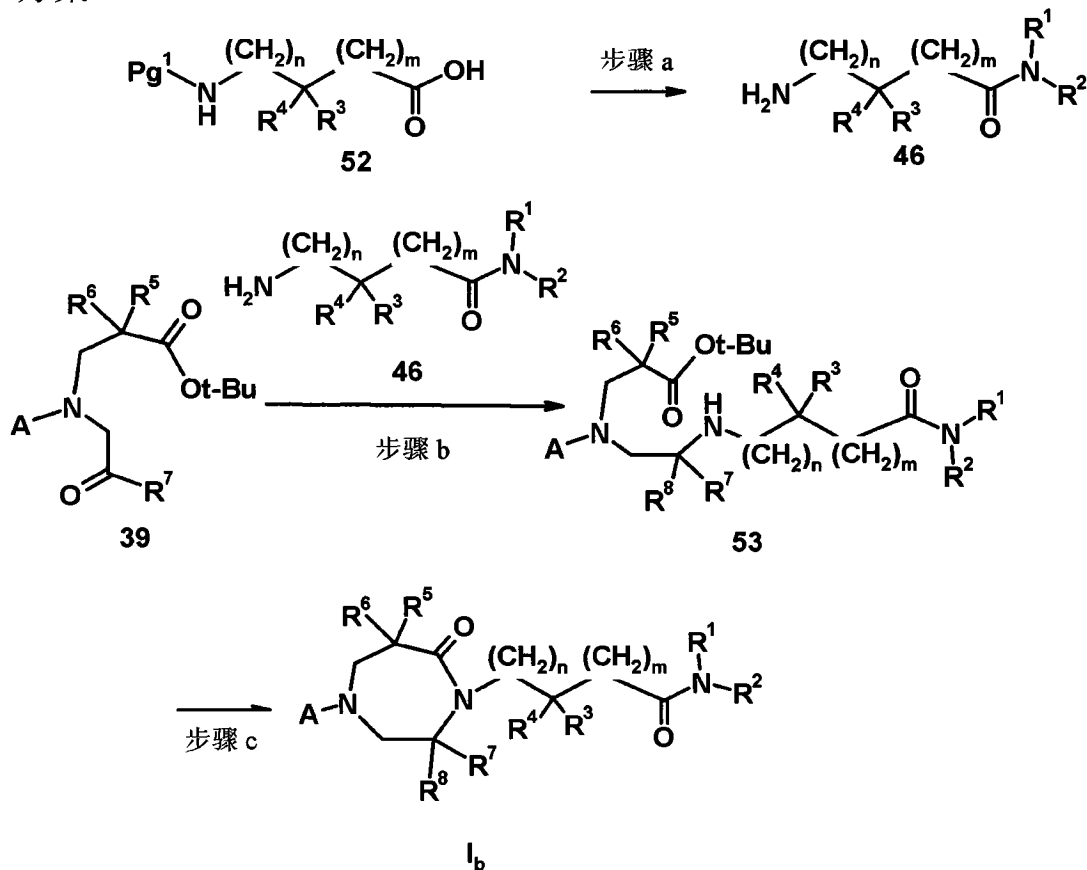
[0241] 还可以如在方案 11 中所述合成最终化合物 I_b(L = 键, p = 1)。

[0242] 在方案 11,步骤 a 中,如在方案 1 中所述,将被保护的氨基酸 52 与胺 HNR¹R²偶联并脱保护以提供胺 46。

[0243] 在方案 11, 步骤 b 中, 用与胺 46 的还原性胺化将醛或酮 39 转化为胺 53。可以将有机 $-R^8$ 复合物用于将 R^8 结构部分引入亚氨基-中间体。用在方案 1, 步骤 c 和步骤 d 中所述的条件, 裂解叔丁酯 53, 并将其环化为最终的 [1,4] 二氮杂萘-5-酮 I_b (步骤 c)。

[0244]

方案 11



[0245] 在方案 11 中, $n, m, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$, 和 Pg^1 如上定义。

[0246] 式 I 的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子并且可以以光学纯的对映异构体形式、对映异构体的混合物形式存在, 如例如外消旋物, 光学纯的非对映异构体, 非对映异构体、非对映异构体外消旋物的混合物或非对映异构体外消旋物的混合物存在。例如通过外消旋物的解析, 通过不对称合成或不对称色谱法 (用手性吸附剂或洗脱剂进行色谱法) 获得光学活性形式。本发明包括所有这些形式。

[0247] 如上所述, 式 (I) 化合物是 CCR2 受体拮抗剂, 还具有针对 CCR3 和 CCR5 的某些拮抗剂活性。因此, 这些化合物可以通过阻断 CCR2 刺激来预防多种白细胞群体的迁移。因此, 它们可以用于治疗和/或预防炎症和/或变应性疾病, 如周围动脉闭塞性疾病 (peripheral arterial occlusive disease)、重症肢体缺血 (critical limb ischemia) (CLI)、易损动脉粥样硬化斑块患者 (vulnerable atherosclerotic plaque patients)、不稳定型心绞痛 (unstable angina)、充血性心力衰竭 (congestive heart failure)、左心室肥大 (left ventricular hypertrophy)、局部缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury)、卒中 (stroke)、心肌病 (cardiomyopathy)、再狭窄 (restenosis)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis)、糖尿病 (diabetes) 和糖尿病性并发症 (diabetic complications)、糖尿病性肾病 (diabetic nephropathy)、肠易激综合征 (irritable bowel syndrome)、局限性回肠

炎 (Crohn's disease)、多发性硬化 (multiple sclerosis)、神经性疼痛、动脉粥样硬化血栓形成 (atherothrombosis) 和 / 或在糖尿病 / CLI 中的烧伤 / 溃疡, 和哮喘。

[0248] 预防和 / 或治疗炎性疾病, 特别是周围动脉闭塞性疾病或动脉粥样硬化血栓形成是优选的适应症。

[0249] 本发明因此还涉及包含如上定义的化合物和药用赋形剂的药物组合物。

[0250] 同样地, 本发明包括如上所述的化合物, 其用作治疗活性物质, 尤其作为治疗和 / 或预防炎性和 / 或变应性疾病的的治疗活性物质, 具体地作为治疗和 / 或预防下述疾病的治疗活性物质: 周围动脉闭塞性疾病、重症肢体缺血、易损动脉粥样硬化斑块患者、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭、左心室肥大、局部缺血再灌注损伤、卒中、心肌病、再狭窄、类风湿性关节炎、糖尿病性肾病、肠易激综合征、局限性回肠炎、多发性硬化、神经性疼痛、动脉粥样硬化血栓形成, 在糖尿病 / CLI 中的烧伤 / 溃疡, 和变态反应, 哮喘。

[0251] 本发明还涉及如上所述的化合物用于制备药剂的应用, 所述药剂用于治疗性治疗和 / 或预防性治疗炎性和 / 或变应性疾病, 具体地用于治疗性和 / 或预防性治疗下述疾病: 周围动脉闭塞性疾病、重症肢体缺血、易损动脉粥样硬化斑块患者、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭、左心室肥大、局部缺血再灌注损伤、卒中、心肌病、再狭窄、类风湿性关节炎、糖尿病性肾病、肠易激综合征、局限性回肠炎、多发性硬化)、神经性疼痛、动脉粥样硬化血栓形成, 在糖尿病 / CLI 中的烧伤 / 溃疡和哮喘。所述药剂包含如上所述的化合物。

[0252] 本发明还涉及用于制备式 (I) 化合物的方法和中间体以及用于制备中间体的方法。

[0253] 可以通过下述测定法来证实本发明化合物的 CCR2 受体拮抗剂活性。

[0254] 受体结合测定法

[0255] 用来自稳定过量表达人 CCR2B 的 CHOK1-CCR2B-A5 细胞 (Euroscreen) 的膜进行结合测定法。

[0256] 通过在 10mM Tris pH 7.4, 1mM EDTA, 0.05mM 苯甲脒, 亮抑酶肽 6mg/L 中对细胞进行匀浆化, 并在 1000g 分离碎片来进制备膜。接着, 在 50mM Tris pH 7.4, MgCl₂ 10mM, EGTA 1mM, 甘油 10%, 苯甲脒 0.05mM, 亮抑肽酶 6mg/1 中在 100000g 分离该膜。

[0257] 关于结合, 将在 50mM HEPES pH 7.2, 1mM CaCl₂, 5mM MgCl₂, 0.5% BSA, 0.01% NaN₃ 中多种浓度的 CCR2 拮抗剂化合物和 100pM ¹²⁵I-MCP-1 (PerkinElmer, 2200Ci/mmol) 一起加入约 5 fMol CCR2 膜并将其在室温温育 1 小时。关于非特异性对照, 加入 57.7nM MCP-1 (R&D Systems 或在罗氏 (Roche) 制备)。通过 GF/B (玻璃纤维滤器; PerkinElmer) 板收集膜, 用 0.3% 聚乙烯亚胺, 0.2% BSA 平衡, 风干, 结合通过在顶计数器 (topcounter) (NXT Packard) 中计数来确定。将特异性结合定义为总的结合减去非特异性结合并且典型地代表总结合的约 90-95%。拮抗剂活性表示为抑制 50% 特异性结合所需要的抑制剂浓度 (IC₅₀)。

[0258] 钙动员测定法

[0259] 将稳定过量表达人趋化因子受体 2 同种型 B 的 CHOK1-CCR2B-A5 细胞 (来自 Euroscreen) 在补充了 5% FBS, 100U/ml 青霉素, 100 μg/ml 链霉素, 400 μg/ml G418 和 5 μg/ml 嘌呤霉素的 Nutrient Hams F12 培养基中进行培养。

[0260] 关于测定法, 将细胞在 37℃ 在 5% CO₂, 在 384-孔黑色透明平底聚苯乙烯板

(Costar) 中培养过夜。在用 DMEM, 20mM Hepes, 2.5mM 丙磺舒, 0.1% BSA (DMEM 测定缓冲液) 洗涤后, 将细胞在相同的 DMEM 测定缓冲液中用 $4\text{ }\mu\text{M}$ Fluo-4 在 30°C 加载 2 小时。移去过量染料, 将细胞用 DMEM 测定缓冲液进行洗涤。用 DMEM 测定缓冲液 / 含有或不含有各种浓度的测试化合物的 0.5% DMSO 来制备 384-孔的化合物板。按照一般方法, 测试化合物的激动剂和拮抗剂活性。

[0261] 将测试化合物加入测定板中, 并将激动剂活性用 FLIPR (488nm 激发; 510–570nm 发射; Molecular Devices) 作为荧光监测 80 秒。在 30°C 温育 20–30min 后, 加入 20nM MCP-1 (R&D; Roche) 并再次监测荧光 80 秒。将细胞内钙的增加报告为激动剂曝光后减去曝光前的基底荧光的最大荧光。将拮抗剂活性表示为抑制特异性钙增加的 50% 所需要的抑制剂浓度。

[0262] 本发明的化合物在 Ca 动员测定法中显示关于 CCR2 1nM 到 $10\text{ }\mu\text{M}$, 优选地 1nM 到 $1.5\text{ }\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。下表显示关于本发明的某些选定化合物的测量值。

[0263] 可以将式 (I) 化合物和 / 或它们的药用盐用作药剂, 例如以用于肠、肠胃外或局部施用的药物制剂形式的药剂。例如, 可以将它们经口施用, 例如以片剂、包衣片剂、锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂形式施用, 经直肠施用, 例如以栓剂形式施用, 肠胃外施用, 例如以注射溶液剂或混悬剂或输注溶液剂形式施用, 或局部施用, 例如以软膏剂、乳膏或油进行施用。优选口服施用。

[0264] 药物制剂的制备可以以本领域任何技术人员熟悉的方式进行, 其通过将所述式 I 的化合物和 / 或它们的药用盐, 任选地与其它治疗活性物质组合与适合的无毒惰性治疗相容性固体或液体载体物质 (如果需要, 一般的药用辅剂) 一起配制为盖仑制剂施用形式进行制备。

[0265] 适合的载体物质不仅是无机载体物质, 还可以是有机载体物质。因此, 例如可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐用作片剂、包衣片剂、锭剂和硬明胶胶囊的载体物质。用于软明胶胶囊的适合的载体物质例如是植物油、蜡、脂肪和半固体和液体的多元醇 (这取决于活性成分的性质, 然而在软明胶胶囊中可能不需要载体)。用于制备溶液剂和糖浆剂的适合的载体物质例如是水、多元醇、蔗糖、转化糖。用于注射溶液剂的适合的载体物质例如是水、醇、多元醇、甘油和植物油。用于栓剂的适合的载体物质例如是天然或硬化油, 蜡, 脂肪和半液体或液体多元醇。用于局部制剂的适合的载体物质是甘油酯、半合成和合成甘油酯、氢化油、液态蜡、液态石蜡、液态脂肪醇、固醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0266] 考虑将一般的稳定剂、防腐剂、湿润剂和乳化剂、稠度改良剂、风味改良剂、改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂和掩蔽剂以及抗氧化剂作为药物辅剂。

[0267] 式 (I) 化合物的剂量可以在宽泛的范围内变化, 这取决于待控制的疾病、患者的年龄和个体状况以及施用方式, 当然也要适合每个具体个案的个体需求。对于成年患者, 考虑约 1 到 1000mg, 尤其是约 1 到 300mg 的每日剂量。取决于疾病的严重性和精确的药物动力学模式, 以一个或数个每日剂量单位, 例如 1–3 个剂量单位施用化合物。

[0268] 药物制剂方便地包含约 1–500mg, 优选地 1–100mg 的式 (I) 的化合物。

[0269]

实施例	IC50(μ M)
1	2.6628
2	1.9714
3	0.5630
4	0.3701
5	0.5830
6	2.0229
7	0.4535
8	0.8630
9	2.3540
10	0.7077
11	0.4645

实施例	IC50(μ M)
12	1.9352
13	0.7707
14	0.9073
15	0.2372
16	4.1057
17	3.1674
18	1.0430
19	3.8311
20	1.0767
21	0.8443
22	3.0737

[0270]

实施例	IC50(μ M)
23	3.8571
24	3.1704
25	0.0036
26	0.0181
27	0.0850
28	0.0549
29	0.0206
30	0.0204
31	0.0510
32	0.0059
33	0.0044
34	0.0017
35	0.0049
36	2.3419
38	0.0219
39	0.9650
40	0.0076
41	0.0056
42	0.0082
43	0.0040
44	0.0027
45	0.0020
46	0.0042
47	0.0054
48	0.0024
49	0.0058
50	1.1393
51	0.7498
52	0.7377
53	0.0043
54	0.2157
55	0.0018
56	0.3873
57	2.5674
59	0.0232
60	0.0050
62	0.0417
64	1.2352
65	0.6104

实施例	IC50(μ M)
66	0.1094
67	1.6038
68	0.7577
69	0.4807
70	1.3020
71	0.6814
72	0.1625
73	0.0659
74	1.5436
75	0.9688
76	0.9713
77	0.1294
78	0.0512
79	1.8247
80	3.2549
81	1.6828
82	1.8261
83	0.3066
84	0.0479
85	1.5181
86	0.3259
87	0.3372
88	1.7498
89	3.9984
90	0.1836
91	0.1459
92	0.9523
93	1.1565
94	1.7964
95	0.1504
96	3.2062
97	3.8502
98	1.7028
99	4.9611
100	0.4107
101	2.4772
102	0.1517
103	1.2877
104	0.1004

[0271]

实施例	IC50(μ M)
105	3.4149
106	3.1250
107	4.8685
108	4.0711
109	4.6488
110	1.3365
111	0.8927
112	3.2015
113	1.4161
114	0.0315
115	1.3606
116	1.2934
117	0.0202
118	0.0517
119	0.0176
120	0.3860
121	0.0110
122	0.1667
123	0.0631
124	0.0080
125	2.7468
126	2.6747
127	0.1911
128	0.0046

实施例	IC50(μ M)
130	0.0368
131	0.0131
132	0.3096
133	0.1337
134	0.1878
135	0.0622
136	0.0047
137	0.0105
138	0.0014
139	0.1518
140	0.7509
141	0.5000
142	1.3171
143	0.3373
144	0.0045
145	6.3123
146	0.1571
147	0.0035
148	0.0305
149	0.0022
150	0.0180
151	0.0621

[0272] 可以将式 (I) 化合物和 / 或它们的药用盐用作药剂, 例如以用于肠、肠胃外或局部施用的药物制剂形式的药剂。例如, 可以将它们经口施用, 例如以片剂、包衣片剂、锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂形式施用, 经直肠施用, 例如以栓剂形式施用, 肠胃外施用, 例如以注射溶液剂或混悬剂或输注溶液剂形式施用, 或局部施用, 例如以软膏剂、乳膏或油进行施用。优选口服施用。

[0273] 药物制剂的制备可以以本领域任何技术人员熟悉的方式进行, 其通过将所述式 I 的化合物和 / 或它们的药用盐, 任选地与其它治疗活性物质组合与适合的无毒惰性治疗相容性固体或液体载体物质 (如果需要, 一般的药用辅剂) 一起配制为盖仑制剂施用形式进行制备。

[0274] 适合的载体物质不仅是无机载体物质, 还可以是有机载体物质。因此, 例如可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐用作片剂、包衣片剂、锭剂和硬明胶胶囊的载体物质。用于软明胶胶囊的适合的载体物质例如是植物油、蜡、脂肪和半固体和液体的多元醇 (这取决于活性成分的性质, 然而在软明胶胶囊中可能不需要载体)。用于制备溶液剂和糖浆剂的适合的载体物质例如是水、多元醇、蔗糖、转化糖。用于注射溶液剂的适合的载

体物质例如是水、醇、多元醇、甘油和植物油。用于栓剂的适合的载体物质例如是天然或硬化油,蜡,脂肪和半液体或液体多元醇。用于局部制剂的适合的载体物质是甘油酯、半合成和合成甘油酯、氢化油、液态蜡、液态石蜡、液态脂肪醇、固醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0275] 考虑将一般的稳定剂、防腐剂、湿润剂和乳化剂、稠度改良剂、风味改良剂、改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂和掩蔽剂以及抗氧化剂作为药物辅剂。

[0276] 式 (I) 化合物的剂量可以在宽泛的范围内变化,这取决于待控制的疾病、患者的年龄和个体状况以及施用方式,当然也要适合每个具体个案的个体需求。对于成年患者,考虑约 1 到 1000mg,尤其是约 1 到 300mg 的每日剂量。取决于疾病的严重性和精确的药物动力学模式,以一个或数个每日剂量单位,例如 1-3 个剂量单位施用化合物。

[0277] 药物制剂方便地包含约 1-500mg,优选地 1-100mg 的式 (I) 的化合物。

实施例

[0278] 下列实施例用于更加详细地阐明本发明。不过,它们并不意欲以任何方式限制其范围。

[0279] 简称:

[0280] aq. = 水性的,EDCI = N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐,当量 = 当量 FTIR = 傅立叶转换红外光谱,GC = 气相色谱,HATU = O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐,HOBt = 1-羟基苯并-三唑,HPLC = 高压液相色谱,IPC = 过程质量控制 (In-process control),ISP = 离子喷射,MS = 质谱,NMR = 核磁共振光谱,sat = 饱和的,TEMPO = 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基,TLC = 薄层色谱。

[0281] 中间体 1

[0282] (外消旋)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-碘代-丁酸甲酯

[0283] A) (S)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-甲磺酰基氧基-丁酸甲酯

[0284] 用 2.09ml (15.00mmol, 1.5eq) 的三乙胺和在 0℃ 在 5 分钟内用 0.82ml (10.50mmol, 1.051eq) 的甲磺酰氯处理 50ml 二氯甲烷中的 2.48g (10.00mmol) 的 (S)-4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-2-羟基丁酸甲酯的溶液 (J. Am. Chem. Soc. (美国化学会会志) 2005, 127, 1090)。1 小时后在 0℃, 在 10% 水性磷酸二氢钾溶液 / 二乙醚 (x3) 之间分配反应物, 用饱和水性的碳酸氢钠溶液 (新鲜制备) 和 10% 水性的氯化钠溶液洗涤有机相, 在 Na₂SO₄ 上干燥并蒸发以给出作为黄色油的 2.91g (89%) 的标题化合物。MS : 327.1 (MH⁺)。

[0285] B) (外消旋)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-碘代-丁酸甲酯

[0286] 用 2.65g (17.70mmol) 的碘化钠处理 90ml 2-丁酮中的 2.89g (8.85mmol) 的 (S)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-甲磺酰基氧基-丁酸甲酯的溶液并于 90℃ 搅拌 1 ¼ 小时。冷却反应物, 过滤并蒸发。将残余物悬浮在用 Na₂SO₄ 处理的二氯甲烷中并过滤以在蒸发后给出 2.94g (93%) 暗褐色油的标题化合物。MS : 343.0 (M-CH₃)⁺。

[0287] 中间体 2

[0288] (S)-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-4-醇; 盐酸盐

[0289] a) 4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛烷-6-甲酸叔丁酯

[0290] ● 方法 A

[0291] 在氩气下, 于 0℃ 向 1,2-二氯乙烷 (80ml) 中的二乙基锌 (甲苯中的 1.1M 溶液,

37.5ml, 0.04mmol) 的溶液中加入氯碘代甲烷 (5.99ml, 0.08mmol)。将该混合物搅拌 15 分钟, 之后加入 3-羟基-4-亚甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯在 1,2-二氯乙烷 (10ml) 中的溶液 (J. Org. Chem. (有机化学杂志) 2001, 66, 2487) (4.19g, 19.6mmol), 其后将反应物于 0℃ 搅拌 0.5 小时并随后让其达到室温, 再搅拌 1 小时。随后通过加入饱和水性的氯化铵溶液猝灭反应, 分离, 并干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩有机相。通过快速柱色谱法 (SiO_2 ; 乙酸乙酯 / 庚烷 2 : 8-1 : 1) 纯化给出结晶固体状的标题产物 (2.4g, 54%)。MS : 228.2 (MH^+)。

[0292] ●方法 B

[0293] 于 25℃, 将 2.00g (9.4mmol, 1 当量) 3-羟基-4-亚甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯溶于甲苯中。以这样的速率添加甲苯中的 17.05ml (2 当量) 1.1M 二乙基锌溶液, 以保持反应温度在 30℃ 以下。于 25℃ 15-30 分钟后, 在 2-3 小时中加入 2.29ml (3 当量) 二碘代甲烷, 保持反应温度于 25℃ (通过 Tr-Tj 测量和 / 或线上 FTIR 反应监测可最佳跟踪反应)。结束添加后 30-60 分钟后, 以这样的速率向得到的白色混悬液中加入 4.57ml 2-乙基己酸, 以保持反应温度在 25-30℃ 之间。将浑浊的白色混悬液搅拌 30 分钟。加入 10ml 庚烷, 随后加入由 20ml 25% 水性的氨水溶液和 30ml 水组成的混合物。分离有机相并用由 10ml 25% 水性的氨水溶液和 30ml 水组成的混合物洗涤。用 20ml 半饱和的水性氯化钠溶液洗涤有机相, 合并, 在硫酸钠上干燥, 过滤并在减压下浓缩至油状 (可以在放置过程中结晶)。通过在庚烷或备选地在叔丁基甲醚 / 庚烷中结晶纯化粗制螺-哌啶醇, 以约 80% 产率给出白色粉末状的标题产物。

[0294] b) (S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯

[0295] ●方法 A

[0296] 通过在 Chiralpak® AD 柱 (庚烷 / 2 丙醇 95 : 5) 上进行 (外消旋)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的手性分离来制备标题化合物。

[0297] 方法 B

[0298] 将 4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯 (3.00g ; 13.07mmol) 溶于叔丁基甲醚 (20.5ml) 和丁酸乙烯酯 (6.5ml) 中。将溶液加热至 50℃ 并通过加入脂肪酶 TL (3.0g ; Meito Sangyo, Tokyo) 来起始反应。将溶液于 50℃ 搅拌 46h 直到残余醇的对映异构体过量为 > 99%。滤去酶, 用叔丁基甲醚洗涤滤饼并在真空中浓缩滤液。将残余油在硅胶上进行色谱 (80g ; 0.040-0.063mm ; 二氯甲烷 → 二氯甲烷 / 丙酮 9 : 1) 以便从残余的 (S)-醇中分离形成的光学富集的 (R)-丁酸酯 (1.18g 白色结晶 ; 40%)。解析学 : > 99GC ; > 99% ee (GC 于 BGB-176 上 ; 30m x 0.25mm ; H_2 ; 1.2 巴 ; 以 3℃ / min 80℃ 至 210℃ ; inj. 200℃ ; Det. 215℃ ; 停留时间 : (R)-醇 28.58min, (S)-醇 29.00min)。[α]_D = -43.35° (c = 1.00, CHCl_3)。

[0299] ●方法 C

[0300]

步骤 1: 4-氧代-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯

[0301] 通过 TEMPO / 漂白氧化作用或通过 Swern 氧化作用由 4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯生产标题化合物 :

[0302] a) TEMPO / 漂白氧化作用

[0303] 向 4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯 (20.0g, 88.0mmol) 在二氯甲

烷 (170ml) 中的溶液中加入溴化钠 (1.092g, 10.6mmol), 碳酸氢钠 (2.439g, 29.0mmol) 和 2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧基 (237.1mg, 1.49mmol)。将混合物冷却至 -5℃ 并在 10 分钟内加入次氯酸钠溶液 (9.5% 于水中, 55.16ml) 导致红色着色并且温度升至 9℃。将混合物于 0-5℃ 搅拌 35 分钟, 当转化尚未完成时 (剩余 2.5% 的起始物料), 在 30 分钟内加入另外的次氯酸钠溶液 (9.5% 在水中, 7.0ml) 并于 0℃ 将混合物再搅拌 30 分钟。GC 分析表明完全转化 (剩余 < 0.1% 的起始物料)。在 10 分钟内加入硫代硫酸钠溶液 (10% 在水中, 100ml) 导致脱色。分离有机相, 用水 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠 (50g) 上干燥, 过滤并蒸发 (15mbar, 40℃) 以给出微黄色粉末状的 4-氧代-6-氮杂-螺 [2.5] 辛烷-6-甲酸叔丁酯 (19.84g), GC 纯度 99a%。将粉末溶于加温的叔丁基甲醚 (20ml) 中, 加入庚烷 (60ml) 以诱导结晶并将白色混悬液于 0-5℃ 搅拌 1.5h。过滤, 用庚烷 (20ml) 洗涤并进行干燥 (10mbar, 45℃), 提供白色结晶物质样的 4-氧代-6-氮杂-螺 [2.5] 辛烷-6-甲酸叔丁酯 (17.25g, 87%), GC 纯度 100a%。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 4.08(s, CH₂(5)), 3.66(m, CH₂(7)), 1.88(m, CH₂(8)), 1.48(s, tert-Bu), 1.40(m, 2H), 0.81(m, 2H)。

[0304] b) Swern 氧化作用

[0305] 于 -70℃, 在 45 分钟内向草酰氯 (42.35ml, 0.480mol) 在二氯甲烷 (910ml) 中的溶液中加入二甲亚砜 (68.24ml, 0.961mol) 在二氯甲烷 (910ml) 中的溶液。将溶液搅拌 15 分钟并在 40 分钟内加入 4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛烷-6-甲酸叔丁酯 (91.00g, 0.400mol) 在二氯甲烷 (910ml) 中的溶液, 保持内部温度在 -60℃ 以下。将混合物搅拌 35 分钟并于 10 分钟内在 -60℃ 以下加入三乙胺 (280.4ml, 2.00mol)。移去冷却浴并将黄色混悬液搅拌 1 小时随后用水 (1.4l) 猝灭。分离有机相, 用水 (3x 1l) 和饱和的水性氯化钠 (3l) 溶液洗涤并蒸发。将残余的橙色粉末溶于叔丁基甲醚 (1.40l) 中, 过滤混浊溶液 (Hyflo Speedex) 以除去某些不可溶物质并蒸发澄清的滤液以提供黄色粉末状的粗制 4-氧代-6-氮杂-螺 [2.5] 辛烷-6-甲酸叔丁酯 (91.9g)。将物质再溶于叔丁基甲醚 (300ml) 中并通过使用 3:1 庚烷/叔丁基甲醚混合物 (6.5l) 在硅胶 (700g) 上过滤进行纯化。蒸发和干燥 (10mbar, 40℃) 给出微白色粉末状的 4-氧代-6-氮杂-螺 [2.5] 辛烷-6-甲酸叔丁酯 (80.58g, 89%), GC 纯度 100a%。

[0306]

步骤 2: (S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯

[0307] 将 D(+)-一水合葡萄糖 (300g) 和六水合氯化镁 (1.0g) 溶于 10mM MES 缓冲液 pH 6.5 (2.4L; Sigma M3671) 中。加入 4-氧代-6-氮杂-螺 [2.5] 辛烷-6-甲酸叔丁酯 (300g; 1.33mmol) 和 □-NAD (3.0g; 游离酸; Roche Diagnostics 批号 10004626) 后, 重新调节 pH 并加热混悬液至 35℃。通过加入酮还原酶 KRED-NADH-117 (3.0g; 前身是 Biocatalytics, 目前是 Codexis) 和葡萄糖脱氢酶 GDH-102 (300mg; Biocatalytics) 来起始反应。将混悬液于 35℃ 剧烈搅拌, 通过可控的添加 (pH-stat) 1.0M 水性的氢氧化钠溶液将 pH 保持恒定于 6.5。在消耗 1.307L (对应于 98% 的转化; 在 17h 后) 后, 用乙酸乙酯 (10L) 提取反应混合物。将有机相在硫酸钠上干燥并在真空中浓缩 (200mbar/45℃) 直到蒸发下降。冷却后, 油状残余物 (411g) 开始结晶并用庚烷 (1L) 搅拌 2 小时。滤去晶体并将滤液蒸发至干燥, 重溶于乙酸乙酯 (150ml) 中并如上述在真空中浓缩。用庚烷 (200ml; 2h) 搅拌在冷却后再次形成的结晶混悬液并滤去晶体。用庚烷洗涤两批次的晶体并在高真空下干燥以产生 93% 产

率的标题化合物 (250.77g 和 34.60g 白色晶体), 每一种都具有 > 98.5% GC 和 99.8% ee 的纯度。[α]_D = -44.97° (c = 1.00, CHCl₃).

[0308] ● 方法 D

[0309]

步骤 1: (S)-3-羟基-4-亚甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0310] 将 3-羟基-4-亚甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.50g; 21.10mmol) 溶于叔丁基甲醚 (63ml) 和丁酸乙烯酯 (22.5ml) 中。将溶液加热至 50℃ 并通过加入脂肪酶 TL 1M (1.08g (载体固定的); Novozymes, 丹麦) 起始反应。将溶液于 50℃ 搅拌 20 小时直到剩余醇的对映异构体过量为 > 99%。滤去酶, 用叔丁基甲醚洗涤滤饼并将滤液在真空中浓缩。将残余油在硅胶上进行色谱 (100g; 0.040-0.063mm; 二氯甲烷 → 二氯甲烷/丙酮 9:1) 以便从残余的 (S)-醇 (1.83g 白色晶体; 41%) 中分离形成的光学富集 (R)-丁酸酯。解析学: > 99GC; > 99% ee (GC 于 BGB-176 上; 30mx 0.25mm; H₂; 1.2bar; 以 3℃/min, 80℃ 至 210℃; inj. 200℃; Det. 210℃; 停留时间: (R)-醇 29.60 分钟, (S)-醇 29.81 分钟)。[α]_D = -17.70° (c = 1.00, CHCl₃).

[0311]

步骤 2: (S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯

[0312] 以类似于中间体 2a, 方法 B 的方式从 (S)-3-羟基-4-亚甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯生产标题化合物。

[0313] c) (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐

[0314] 用氯化氢溶液 (4M 于 1,4-二噁烷中, 30ml) 在室温处理 (S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯 (3.26g, 14.3mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液, 随后在 1 小时后加入叔丁基甲醚 (40ml)。将混悬液搅拌 1 小时, 随后通过过滤收集沉淀以提供标题化合物 (2.11g, 90%)。白色固体, MS: 128.1 (M+H)⁺.

[0315] (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐的备选制备

[0316] i) 环丙烷甲酸叔丁酯

[0317] 将 219.1g (1.91mol, 1 当量) 叔丁醇钾悬浮于 2.5L 叔丁基甲醚中并冷却至 0-5℃。在 60 分钟内加入 200g (1 当量) 环丙烷碳酰氯, 保持温度在 0-5℃ (冰-乙醇水浴冷却)。线上 FTIR 反应监测表明了进料控制反应。将反应混合物于 0-5℃ 搅拌 30 分钟并加入 1L 的 5% 水性碳酸氢钠溶液。分离水相并用 500ml 叔丁基甲醚提取。用 500ml 半饱和的水性氯化钠溶液洗涤有机相, 合并并在减压下 (30℃ / 150mbar) 浓缩以提供 271g 的标题化合物 (对于 8% 残余叔丁基甲醚校正的 91% 产率)。

[0318] ii) 1-烯丙基-环丙烷甲酸叔丁酯

[0319] 将 15.9ml (1.15 当量) 二异丙胺溶于 65ml 四氢呋喃中并冷却至约 -10℃。在 25 分钟内加入 65ml (1.08 当量) 己烷中的 1.6M 丁基锂溶液, 保持温度在 -10℃ 和 0℃ 之间。在约 -5℃ 50 分钟后, 将反应混合物冷却至 -75℃。在 15 分钟内加入 15g (96.7mmol, 1 当量, 92% w/w 纯度) 环丙烷甲酸叔丁酯在 20ml 四氢呋喃中的溶液, 保持温度在 -75℃ 和 -70℃ 之间。将反应混合物于 -75℃ 搅拌 5h (2.5 小时后获得乳状反应混合物。在 20 分钟内加入 12.87g (1.10 当量) 烯丙基溴溶液, 保持温度在 -75℃ 和 -60℃ 之间。将反应混合物于 -78℃ 搅拌 1h, 加温至室温并搅拌过夜。将反应混合物冷却至 0℃。加入 100ml 饱和的水性氯化

铵溶液,随后加入 30ml 水,提供澄清二相混合物。用 50ml 叔丁基甲醚提取混合物 3 次。合并有机相,在硫酸钠上干燥,过滤并在减压下 (40℃ /20mbar) 浓缩以给出 16.44g 的粗制产物。将粗制产物蒸馏 (2mbar ;约 40℃ 蒸馏头温度) 以约 65% 产率提供标题化合物。

[0320] iii) 1-(2-氧代-乙基)-环丙烷甲酸叔丁酯

[0321] 将 6.9g (36.34mmol, 1 当量, 通过 GC 96% a%) 1-烯丙基-环丙烷甲酸叔丁酯溶于 40ml 二氯甲烷和 40ml 甲醇中。将溶液冷却到 -72℃ 并将臭氧鼓泡通过反应混合物直到获得蓝色。接着,鼓泡氮气以去除过量臭氧直到获得无色溶液。加入 10ml (3.68 当量) 二甲基硫化物和 14ml (2.76 当量) 三乙胺。将反应混合物加温到室温并在该温度搅拌过夜 (过氧化物测试阴性, pH 7-8)。将微黄色反应混合物加入 100ml 饱和氯化铵水溶液 (放热) 并用 70ml 二氯甲烷提取 3 次。合并有机相,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以提供粗制醛,将其通过 SiO₂ (二氯甲烷;TLC:乙酸乙酯/庚烷 1:2) 过滤进行纯化以提供 3.90g (96% GC, 56% 产率) 作为油的标题化合物。

[0322] iv) 1-[2-(苄基-叔丁氧基羰基甲基-氨基)-乙基]-环丙烷甲酸叔丁酯

[0323] 将 10.5g (54.7mmol, 1 当量) 1-(2-氧代-乙基)-环丙烷甲酸叔丁酯和 13.21g (1.08 当量) N-苄基甘氨酸叔丁酯溶于 140ml 甲苯中。加入 21g (1.63 当量) 三乙酰氧基硼氢化钠 (从 25℃ 到 28℃ 放热) 并在室温将反应混合物搅拌 5h (通过 GC IPC)。加入 2ml (0.64 当量) 乙酸在 15ml 甲苯中的溶液。在室温 30 分钟后,将反应混合物冷却到 0℃ 并在 40 分钟内加入 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液 (起泡)。加入 50ml 乙酸乙酯。将混合物在室温搅拌 30 分钟。将混合物用 200ml 乙酸乙酯提取,并用 50ml 乙酸乙酯提取第二次。用 50ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机相,随后用 50ml 饱和氯化钠水溶液进行洗涤。合并有机相,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供 21.5g 作为油的标题化合物 (约 95% 产率,关于约 3% 残留甲苯和 3% 胺起始物料校正)。

[0324] v) 6-苄基-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-酮盐酸盐

[0325] 将 10.8g (24.4mmol, 1 当量) 1-[2-(苄基-叔丁氧基羰基甲基-氨基)-乙基]-环丙烷甲酸叔丁酯溶于 35ml 四氢呋喃中。在 2.5h 内逐滴加入 50ml (2.05 当量) 在四氢呋喃中的 1M 六甲基二硅基氨基锂 (lithium hexamethyldisilazanide) 溶液,保持温度在 20℃ 和 25℃ 之间。在室温 2h 后 (通过 HPLC IPC),将反应混合物 (包含 6-苄基-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-烯-5-甲酸叔丁酯的锂盐) 冷却到 -10℃ (冰乙醇冷却浴) 并加入 75ml 1M 的硫酸水溶液 (温度增加到 2℃)。将反应混合物加温到室温,并在 40℃,在减压下去除四氢呋喃。将得到的反应混合物加热到 40℃ 达 1h,在室温搅拌 15h,并在 40℃ 再搅拌 3h 以结束反应 (通过 GC 的 IPC;水解中间体 6-苄基-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-烯-5-甲酸叔丁酯,随后进行脱羧)。将反应混合物冷却到 0℃ 并通过加入 10ml 12M 的氢氧化钠水溶液来中和到 pH 7.4,加入 50ml 1M 碳酸氢钠水溶液,将 pH 调节到 9.4。将粗制溶液用叔丁基甲醚和乙酸乙酯提取。合并有机相,通过硫酸钠干燥,并通过 SiO₂ 填料过滤。将溶液在减压 (45℃ /20mbar) 下浓缩以提供 4.56g 作为游离碱的粗制产物。将粗制油溶于 8ml 乙酸乙酯中,冷却到 0℃ 并逐滴加入 5.1ml 氯化氢溶液 (4.3M 在乙酸乙酯中 (放热 2℃ 到 18℃))。将反应混合物在室温搅拌过夜 (胶状晶体) 并过滤。滤饼用 10ml 乙酸乙酯洗涤并在减压下干燥直到恒重以提供 4.54g 作为灰白色晶体的标题化合物 (74% 产率)。

[0326] vi) (S)-6-苄基-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇

[0327] 将 300mg 6-苄基-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-酮盐酸盐(1.19mmol, 1 当量), 1.5ml 的 2-丙醇和 28ml 的 30mM TRIS-HCl 水性缓冲液(pH 8.1)的混合物加热到 35℃。将 pH 再调节到 8.0。通过加入 □-NAD(1mg; 游离酸; Roche Diagnostics 批号 10 004 626) 和酮还原酶 KRED-NADH-117(29.3mg; Codexis[前身 Biocatalytics]) 起始反应。将混悬液在 35℃ 搅拌, 通过受控的添加(pH-stat) 1.0M 氢氧化钠水溶液, 将 pH 恒定在 8.0。在大约 80 面积%转化和 1d 后, 加入另外的 2-丙醇(0.3ml), □-NAD(3mg; 游离酸; Roche Diagnostics 批号 10 004 626), 酮还原酶 KRED-NADH-117(30mg; Codexis 前身 Biocatalytics) 和氯化镁(12.7mg)。4d 后, 98.5 面积%转化和消耗 5.9ml 1.0M 氢氧化钠水溶液, 通过加入氯化钠(9g), 乙酸乙酯(30ml) 和助滤剂(1g Dicalite Speedex) 来终止反应混合物。将混合物搅拌 30min 并过滤。将滤液用 30ml 乙酸乙酯提取 3 次。将合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供超过 99.9% e. e 的粗制产物。通过快速色谱法进行纯化提供作为无色的油的标题化合物。

[0328] vii) (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇

[0329] 将 100mg (S)-6-苄基-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇溶于 1ml 甲醇并通过在硫酸钡上的钯进行氢化。在脱苄基作用后(通过 GC IPC), 过滤催化剂, 并在减压下浓缩滤液以提供标题化合物。在存在三乙胺时, 将氨基醇用在甲醇中的二叔丁基-二碳酸酯处理。通过手性 GC 分析粗制的叔丁氧基羰基-保护的胺产物(BGB-176; 30m x 0.25mm; 在 43 分钟内 80℃到 210℃) 并证实与中间体 2b 相同。

[0330] 可以通过用在乙酸乙酯中的 HCl 处理氨基醇来获得标题化合物的盐酸盐。

[0331] 制备 N-苄基甘氨酸叔丁酯

[0332] 将 40g (205mmol, 1 当量) 溴代乙酸叔丁酯溶于 200ml 乙腈中。将溶液冷却到 0-5℃ 并在 15 分钟内, 加入在 90ml 乙腈溶液中的 47g 苄基胺(2.14 当量)。5 分钟后, 将反应混合物加温到室温并搅拌 3h(通过 GC 的 IPC)。过滤得到的混悬液并蒸发到恒重以提供 49g 黄色的油。

[0333] 将油溶于 200ml 庚烷并用 50ml 碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次。将有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并蒸发以提供 35.8g 的粗制产物。在高真空下的蒸馏提供 27.2g 的标题产物(通过 GC 95% 纯)。

[0334] 中间体 3

[0335] (3S, 4S)-4-甲基-哌啶-3-醇; 盐酸盐

[0336] A) (外消旋, 反式)-3-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0337] 将(外消旋, 反式)-1-苄基-4-甲基-哌啶-3-醇(Tetrahedron. Lett. (四面体通讯) 2000, 41, 5817) (13.0g, 63mmol) 与氢氧化钡(20%在活性炭上, 4g) 一起溶于甲醇中, 并在氢气氛(气囊)下搅拌 16h, 随后加入二叔丁基二碳酸酯(13.8g, 63mmol), 将反应物搅拌 1h, 通过 Hyflo 过滤并浓缩以提供作为结晶固体的标题产物(13.3g, 98%)。MS: 216.2 (MH⁺)。

[0338] B) (外消旋, 顺式)-4-甲基-3-(4-硝基-苄氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0339] 将(外消旋, 反式)-3-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.0g, 28mmol) 与三苯膦(8.9g, 34mmol), 4-硝基苯甲酸(5.7g, 34mmol) 一起溶于四氢呋喃(40ml) 中, 并冷却到 0℃, 之后逐滴加入二异丙基偶氮二甲酸酯(6.9g, 34mmol)。移去冰浴, 并使反应物达到

室温,搅拌 16h。接着,直接将反应物吸附到硅胶上,并通过快速柱色谱法(乙酸乙酯/庚烷 2 : 8)纯化以提供作为白色固体的标题产物(4.0g,40%)。MS :365.2(MH⁺)。

[0340] C) (外消旋,顺式)-3-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0341] 将(外消旋,顺式)-4-甲基-3-(4-硝基-苄氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g, 14mmol)溶于甲醇(70ml)中,并加入 6M 氢氧化钠水溶液(4.5ml,27mmol)。将反应物搅拌 1h,随后在真空下去除溶剂,将残余物在水和二氯甲烷之间分配,收集有机相,干燥(Na₂SO₄)并浓缩以提供作为结晶固体的标题产物(2.6g,87%)。MS :216.1(MH⁺)。

[0342] D) (3S,4S)-4-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐

[0343] 将(外消旋,顺式)-3-羟基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯在 Chiralpak AD 柱上分离(异丙醇/庚烷 5 : 95),随后,用在二噁烷中的氯化氢溶液对(-)-对映异构体进行脱保护以提供作为白色粉末的标题化合物。MS :116.2(MH⁺)。

[0344] 中间体 4

[0345] (3S,5S)-5-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐

[0346] A) (S)-3-(苄基-乙氧基羰基甲基-氨基)-丁酸乙酯

[0347] 向冷却到 0℃的乙醇(55ml)中逐滴加入乙酰基溴化物(41ml,0.6mol),随后加入(S)-4-甲基-二氢-呋喃-2-酮(Tetrahedron(四面体)1983,39,3107;18.6g,0.2mol)在乙醇(20ml)中的溶液。移去冰浴,并使反应物达到室温。2h 的搅拌后,浓缩反应物,并将残余物再次溶解于二氯甲烷中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,提供(S)-4-溴-3-甲基-丁酸乙酯(33.6g,定量的)。将其再次溶解于乙醇(100ml)中,冷却到 0℃并加入 N-苄基甘氨酸乙酯(28.2g,0.14mol)和三乙胺(22.4ml,0.16mmol)。接着,将反应物加温到 75℃达 4d,随后浓缩反应物,将残余物再次溶解于二氯甲烷中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过快速柱色谱法纯化(乙酸乙酯/庚烷 5 : 95)提供作为浅金色油的标题产物(20.3g,43%)。MS(ISP) = 322.2(M+H)⁺。

[0348] B) (S)-1-苄基-5-甲基-哌啶-3-酮

[0349] 向氢化钠(在矿物油中的 55%分散体,6.4g,14mmol)在甲苯(90ml)中的混悬液中加入在甲苯(10ml)中的(S)-3-(苄基-乙氧基羰基甲基-氨基)-丁酸乙酯(20.3g, 0.06mol),随后加入乙醇(1ml)。接着发生剧烈反应,在 15 分钟后,用乙酸乙酯稀释反应物,用 10%柠檬酸水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(乙酸乙酯/庚烷 1 : 9)纯化,提供非对映异构体的复合混合物(7.2g,42%)。将一份该物质(3.5g, 13mmol)溶于 25%的盐酸水溶液(20ml)中,并在 120℃在松散封闭的管中加热 36h。蒸发溶剂,将残余物再次溶解于二氯甲烷中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过快速柱色谱法纯化(乙酸乙酯/庚烷 1 : 4),提供作为结晶固体的标题产物(1.1g, 43%)。MS(ISP) = 204.3(M+H)⁺。

[0350] C) (3S,5S)-1-苄基-5-甲基-哌啶-3-醇

[0351] 在 -78℃,向(S)-1-苄基-5-甲基-哌啶-3-酮(1.1g,5mmol)在无水四氢呋喃(15ml)中的溶液中加入 K-selectride(10.8ml,11mmol,在四氢呋喃中的 1M 溶液)。在 -78℃ 2h 后,小心加入数滴水,使反应物达到室温,通过蒸发去除四氢呋喃,并将残余物再次溶解于二氯甲烷中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过快速柱色谱法(乙酸乙酯/庚烷 1 : 4)纯化,提供作为结晶固体的标题产物(0.9g,43%)。MS(ISP)

= 204.3 (M+H)⁺.

[0352] D) (3S,5S)-5-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐

[0353] 向溶于甲醇中的 (S)-1-苄基-5-甲基-哌啶-3-酮 (0.9g, 4mmol) 的溶液中, 加入 25% 盐酸水溶液直到 pH 是酸性的, 随后加入钯 (10% 在活性炭上, 0.2g)。将混合物在 1 氢气压 (气囊) 下搅拌 6h。接着, 通过 Hyflo 过滤反应物并浓缩以提供作为白色粉末的标题产物 (0.66g, 定量)。MS (ISP) = 116.1 (M+H)⁺.

[0354] 中间体 5

[0355] 3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸

[0356] A) 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮

[0357] 将 9.77g (43.65mmol) (E)-3,4-二氯肉桂酸在 250ml 二氯甲烷中的溶液在室温用 3 滴 DMF 处理。逐滴加入在 30ml 二氯甲烷中的 4.15ml (48.02mmol, 1.1eq) 草酰氯并持续搅拌 3h。蒸发该溶液, 将其再次溶解于 170ml 的二氯甲烷中, 冷却 (0℃), 并用 4.48g (39.29mmol, 0.9eq) 的 2,3,6,7-四氢-(1H)-1,4-二氮杂草-5(4H)-酮和 12.17ml (87.30mmol, 2eq) 的三乙胺在 80ml 二氯甲烷中的溶液处理。将反应物过夜加温到室温, 接着在二氯甲烷/MeOH 9:1(x3)/10% KHSO₄ 水溶液之间分配, 将有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液和 10% NaCl 水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 并蒸发。将残余物用甲苯溶解并蒸发, 并用二氯甲烷/Et₂O 结晶以提供作为白色固体的 7.99g (58%) 标题化合物。MS: 312.8 (MH⁺, 2Cl).

[0358] B) 3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸乙酯

[0359] 将 4.00g (12.77mmol) 的 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮和 1.63ml (12.77mmol) 的 3-溴丙酸乙酯在 60ml DMF 中的混悬液在 0℃ 用两份的 0.61g (14.05mmol) 的 NaH (55% 在油中) 进行处理。在室温 30 分钟后搅拌混悬液, 得到溶液, 并在 0℃ 进一步搅拌过夜。将反应物用冷 10% KHSO₄ 水溶液中和并用 EtOAc 提取 (3x)。将有机相用 10% NaCl 水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发并结晶 (二氯甲烷/MeOH) 以产生 3.71g (70%) 作为灰白色固体的标题化合物。MS: 413.1 (MH⁺, 2Cl).

[0360] C) 3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸

[0361] 在 0℃, 将 3.50g (8.47mmol) 的 3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸乙酯在 80ml 的四氢呋喃/乙醇 (1:1) 的溶液用 16.94ml (16.94mmol) 的 1M 氢氧化锂水溶液处理, 并在该温度保护 3h。将反应物用冷 10% KHSO₄ 水溶液中和并用 EtOAc (3x) 提取。将有机相用 10% NaCl 水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并蒸发以产生 3.20g (98%) 作为白色固体的标题化合物。MS: 385.0 (MH⁺, 2Cl).

[0362] 中间体 6

[0363] (外消旋)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-丁酸甲酯

[0364] A) (外消旋)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丁酸甲酯

[0365] 在 0℃, 将 0.313g (0.100mmol) 的 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 (中间体 5A) 在 10ml THF 中的混悬液用 0.135g (0.120mmol) 的叔丁醇钾进行处理。10 分钟后, 加入 0.394g (0.110mmol) 的 (外消旋)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-碘代-丁酸甲酯 (中间体 1)。将反应物在 0℃ 搅拌 1h, 在 RT 搅拌 15h, 接着用冷的 10% 硫酸氢钾水溶液中和, 并用二乙醚提取 (3x)。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液, 10% 氯化钠水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 并通过快速凝胶柱 (正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1 到 2 : 3) 纯化以产生 0.19g (35%) 作为浅黄色粘性油的标题化合物。MS : 543.3 (MH⁺, 2Cl).

[0366] B) (外消旋)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-丁酸甲酯

[0367] 在 0℃, 将 0.175g (0.320mmol) 的 (外消旋)-4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丁酸甲酯在 4.9ml 甲醇中的溶液用 0.8ml (3.22mmol, 4M 在二噁烷中) 的 HCl 处理, 并在室温保持 1.5h。用冷的饱和碳酸氢钠水溶液和二乙醚 (2x) 提取, 随后干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发, 提供 0.165g (定量) 的标题化合物以及作为白色胶的 50% 内酯 (1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(2-氧代-四氢-呋喃-3-基)-[1,4]二氮杂草-5-酮)。MS : 429.3 (MH⁺, 2Cl).

[0368] 中间体 7

[0369] 外消旋-(2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 1-甲酯)

[0370] A) {4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸甲酯

[0371] 在 -78℃, 将 2.60g (8.30mmol) 的 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 (中间体 5A) 在 46ml THF 中的混悬液用在 THF 中的 9.30ml (9.30mmol) 六甲基二甲硅烷基叠氮化锂 1M 缓慢进行处理。在 -78℃ 20 分钟后, 将混合物加温以使溶液整体都接近 -10℃, 并立刻冷却到 -78℃。接着, 将 1.18ml (12.45mmol) 的溴代乙酸甲酯在 15ml THF 的溶液逐滴加入。将溶液自然地过夜加温到室温, 倾注在 10% KHSO₄ 水溶液上并用 EtOAc (3x) 提取。将有机相干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发以提供 3.21g (定量) 包含最多 5% 溴代甲酯的浅褐色固体的标题化合物。MS : 385.3 (MH⁺, 2Cl).

[0372] B) 2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯

[0373] 在 -78℃, 将 0.50g (1.30mmol) 的 {4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸甲酯在 25ml THF 中的溶液用在 THF 中的 1.48ml (1.48mmol) 的六甲基二甲硅烷基叠氮化锂 1M 进行缓慢处理。在 -78℃ 30 分钟后, 逐滴加入 0.67ml (4.54mmol) 的溴代乙酸叔丁酯在 2.5ml THF 中的溶液。将溶液在 -78℃ 搅拌 5h, 倾在冷却的 10% KHSO₄ 水溶液上并用 Et₂O 提取 (3x)。将有机相用 10% NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。将残余物在 SiO₂-柱 (正庚烷 / EtOAc 1 : 1 到 2 : 3) 上进行纯化以提供 18% 产率作为浅黄色泡沫的标题化合物。MS : 499.1 (MH⁺, 2Cl).

[0374] C) 2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 1-甲酯

[0375] 将 0.30g (0.60mmol) 的 2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯在 1.2ml 二噁烷的溶液冷却到 ~6°, 并将 1.50ml (6.01mmol) 在二噁烷中的盐酸 4M, 接着将 1 滴水加入, 并在室温持续搅拌过夜。蒸发溶液, 将其溶解于乙腈中并蒸发 (2x) 以提供定量的作为黄色油的标题化合物。MS : 441.2 (M-H, 2Cl).

[0376] 中间体 8

[0377] 外消旋-(2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 1-甲酯)

[0378]

A) 1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮

[0379] 在室温, 将 20.00g (109.52mmol) (E)-3-氯肉桂酸在 500ml 二氯甲烷中的溶液用 6 滴 DMF 进行处理。逐滴加入在 60ml 二氯甲烷中的 10.08ml (115.00mmol) 草酰氯, 并持续搅拌 3h30。蒸发溶液, 将其再次溶解于 400ml 的二氯甲烷中, 冷却 (0°C) 并用 12.50g (109.52mmol) 的 [1,4] 二氮杂草-5-酮和 30.49ml (219.05mmol) 的三乙胺在 190ml 二氯甲烷中的溶液进行处理。将反应物过夜加温到室温, 接着蒸发。将沉淀物悬浮在 90ml 水中, 搅拌 30min, 并过滤, 用水洗涤, 以在减压下干燥过夜后提供 28.03g (92%) 作为灰白色粉末的标题化合物。MS : 278.9 (MH⁺, 1Cl).

[0380] B) {4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸甲酯

[0381] 类似于在中间体 7A 中所述的方法, 在 SiO₂-柱 (正庚烷 / EtOAc 4 : 1-0 : 1 梯度接着 EtOAc / MeOH 98 : 2) 上纯化后, 1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4] 二氮杂草-5-酮以 85% 的产率提供作为白色泡沫的标题化合物。MS : 351.1 (MH⁺, 1Cl).

[0382] C) 2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯

[0383] 类似于在中间体 7B 中所述的方法, 在 SiO₂-柱 (正庚烷 / EtOAc 1 : 1-0 : 1 梯度) 上纯化后, {4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4] 二氮杂草-1-基}-乙酸甲酯以 20% 产率提供作为白色泡沫的标题化合物。MS : 351.1 (MH⁺, 1Cl).

[0384] D) 2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 1-甲酯

[0385] 类似于在中间体 7C 中所述的方法, 2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4] 二氮杂草-1-基}-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯以定量产率提供作为浅黄色泡沫的标题化合物。MS : 407.2 (M-H, 1Cl).

[0386] 中间体 9

[0387] (顺式)-(外消旋)-3,4-双-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-哌啶

[0388] 通过 (顺式)-(外消旋)-3,4-二羟基-哌啶-1-甲酸苄酯 (Tetrahedron (四面体) 2006, 62, 3284-3291), 随后进行甲硅烷化 (在 DMF 中的叔丁基-氯-二甲基-硅烷 / 咪

唑)和氢化(10% Pd/C,在乙醇中的 H₂)进行制备。

[0389] 中间体 10

[0390] (外消旋,顺式)-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐

[0391] A) (外消旋)-1-苄基-4-甲基-3-氧代-哌啶-4-甲酸乙酯

[0392] 将 7.75g(69.02mmol)的叔丁醇钾在 125ml THF 中的乳状溶液冷却(0℃),并用 10.44g(34.00mmol)的乙基-N-苄基-3-氧代-4-哌啶-甲酸酯盐酸盐逐份处理,以使温度不会升高超过 5℃。在 RT 1h 后,将反应物冷却(0℃),并用 4ml 的 THF 中的 5.07ml(35.70mmol)碘代甲烷缓慢处理。在室温 4.5h 后,冷却反应物(0℃),并用 40ml 饱和 NH₄Cl 水溶液中和。将水相用 Et₂O 提取(3x)。将有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤,通过 Na₂SO₄干燥并蒸发以提供 4.97g(53%)的作为橙色油的标题化合物。MS:276.1(MH⁺)。

[0393] B) (外消旋,顺式)-1-苄基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇和(外消旋,反式)-1-苄基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇

[0394] 将 24.33ml(1.2M 在甲苯中,29.20mmol)的 DIBALH 滴入 2.01g(7.30mmol)(外消旋)-1-苄基-4-甲基-3-氧代-哌啶-4-甲酸乙酯在 37ml THF 中的干冰冷却(-30℃)的溶液。将溶液自然加温到室温,冷却(0℃),并再次用 6.08ml(1.2M 在甲苯中,7.30mmol)的 DIBALH 进行处理。在室温 4 小时后,将反应物用冰冷却的 10% KHSO₄水溶液进行中和。将混合物用醚提取(3x),将有机相用 10% KHSO₄水溶液和 10% NaCl 水溶液进行洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发以在快速硅胶柱(二氯甲烷/MeOH 99:1-95:5)后提供 0.28g(16%)作为粘性橙色油的(外消旋,顺式)-1-苄基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇,MS:236.1(MH⁺),

[0395] 0.20g(12%)(外消旋)-1-苄基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇的顺式/反式混合物

[0396] 和作为粘性橙色油的 0.19g(11%)(外消旋,反式)-1-苄基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇。MS:236.3(MH⁺)

[0397] C) (外消旋,顺式)-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐

[0398] 在 MeOH 中,在 H₂-气氛上,用 1 当量的 1N HCl 水溶液和 Pd/C(10%)对(外消旋,顺式)-1-苄基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇进行氢化,提供作为浅黄色固体的标题化合物。MS:146.1(MH⁺)。

[0399] 中间体 11

[0400] (3SR,4SR)-4-氟-哌啶-3-醇;盐酸盐

[0401] A) (3SR,4SR)-4-氟-哌啶-3-醇-1-甲酸叔丁酯

[0402] 将(外消旋)-7-氧杂-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(heterocycles(杂环化合物)1994,39,163)(2.0g,10mmol)溶于 DCE(1.5ml)和 triisHF. Et₃N(1.6g,10mmol)的混合物中,并加热到 80℃ 12h,其后将反应物用二氯甲烷进行稀释,用饱和的 NaHCO₃洗涤,接着用饱和的 NH₄Cl 洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过快速柱色谱法纯化(EtOAc:正庚烷 3:7),提供作为黄色液体的标题化合物(1.5g,66%)。MS:220.1(MH⁺)。还获得作为黄色油的区域异构体(外消旋,反式)-3-氟-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.26g,12%)。MS:220.1(MH⁺)。

[0403] B) (3SR,4SR)-4-氟-哌啶-3-醇;盐酸盐

[0404] 将 (外消旋, 反式)-4-氟-哌啶-3-醇-1-甲酸叔丁酯 (0.5g, 2mmol) 用二噁烷中的 HCl 进行脱保护, 提供作为白色粉末的标题产物 (0.34g, 95%)。MS: 120.1 (MH⁺)。

[0405] 中间体 12

[0406] 3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸

[0407] A) (S)-2-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-丙酸甲酯

[0408] 在 0℃, 向 L-丙氨酸甲酯盐酸盐 (5.00g, 35.8mmol) 在甲醇 (100mL) 的溶液中加入二甲氧基醛 (在叔丁基甲醚中的 45% 溶液, 12.0mL, 47mmol) 硬脂酸镁 (38.8g, 322mmol), 和氰基硼氢化钠 (3.08g, 46.6mmol)。移去冰浴, 接着, 在 16h 后, 在 0℃ 通过小心加入饱和碳酸氢钠水溶液来破坏过量试剂。将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间进行分配。将有机层用盐水进行洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并蒸发以提供标题化合物 (5.50g, 80%)。浅黄色液体, MS (ISP) = 192.2 (M+H)⁺。

[0409] B) (S)-2-[苄氧基羰基-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丙酸甲酯

[0410] 在 0℃, 将氯甲酸苄酯 (4.46g, 24.8mmol) 加入 (S)-2-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-丙酸甲酯 (4.75g, 24.8mmol) 和碳酸氢钠 (4.17g, 49.7mmol) 在丙酮 (25mL) 和水 (25mL) 的混合物中。移去冰浴, 接着在 2h 后, 将反应混合物倾在冰水上, 并用乙酸乙酯提取。干燥有机层 (MgSO₄), 过滤, 并蒸发。色谱法 (SiO₂; 庚烷-乙酸乙酯梯度) 提供标题化合物 (5.84g, 72%)。黄色油, MS (ISP) = 348.2 (M+Na)⁺。

[0411] C) (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯

[0412] 将 (S)-2-[苄氧基羰基-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丙酸甲酯 (26.0g, 80.0mmol) 和吡啶鎓甲苯-4-磺酸盐 (10.0g, 40.0mmol) 在 2-丁酮 (260mL) 和水 (8.6mL, 0.48mol) 中的溶液在回流下加热 16h, 接着将溶液分配在乙酸乙酯和水之间。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并蒸发以提供标题化合物 (24.3g), 将其直接用于下一步中。黄色油, MS (ISP) = 348.3 (M+Na)⁺。

[0413] D) (S)-4-(2-叔丁氧基羰基-乙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0414] 将 (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯 (1.25g, 4.50mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液在室温逐滴加入 3-氨基-丙酸叔丁酯盐酸盐 (0.86g, 4.70mmol), 三乙胺 (0.66mL, 4.70mmol), 乙酸 (0.51, 9.00mmol), 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.09g, 5.10mmol) 在二氯甲烷 (12.5mL) 中的混悬液中, 并搅拌过夜。将反应物用水性 10% KHSO₄/EtOAc 提取 (3x)。将有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液、10% NaCl 进行洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 在蒸发溶剂后产生 1.21g (58%) 的作为浅黄色油的标题化合物。MS: 377.3 (MH⁺)。

[0415] E) 3-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-丙酸叔丁酯与 0.1HCl

[0416] 将 1.19g (3.20mmol) (S)-4-(2-叔丁氧基羰基-乙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯在 15mL 甲醇中的溶液用 0.32mL 的 1M 盐酸水溶液和 0.12g 的 Pd/C (10%) 的溶液处理, 并在 H₂-气氛上搅拌 1h。过滤后, 蒸发溶液, 将其溶解于二氯甲烷中, 干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下蒸发, 产生 0.77g (90%) 作为浅黄色油的标题化合物。MS: 243.3 (MH⁺)。

[0417] F) 3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸叔丁酯

[0418] 在 0℃, 将 0.75g (3.10mmol) 3-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-丙酸叔丁酯与 0.1HCl 在 16mL 二氯甲烷中的溶液用 0.70g (3.70mmol) 的 3,4-二氯苯基异氰酸酯

和 0.52ml (3.70mmol) 的三乙胺进行处理。30 分钟后,将反应物加温到室温并用水性 10% $\text{KHSO}_4/\text{EtOAc}$ (3x) 提取 3 次。将有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液, 10% NaCl 洗涤, 并通过 Na_2SO_4 干燥, 在通过快速硅胶柱 ($\text{EtOAc}/$ 正庚烷 1 : 2 到 3 : 1) 纯化后, 产生 0.91g (68%) 作为白色泡沫的标题化合物。MS : 374.1 (MH^+ , 2Cl).

[0419] G) 3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸

[0420] 在 0°C, 将 0.45g (1.10mmol) 的 3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸叔丁酯在 3.0ml 二氯甲烷中的溶液用 5.40ml (21.60mmol, 4M 在二噁烷中) 的 HCl 处理, 并搅拌, 加温到室温过夜。蒸发反应物, 将其溶解于甲苯并蒸发 (3x), 提供 0.52g (定量) 的作为浅黄色泡沫的标题化合物。MS : 372.1 (M-H , 2Cl).

[0421] 中间体 13

[0422] (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0423] A) (S)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0424] 类似于中间体 12D, (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯 (中间体 12C) 和 4-氨基-丁酸叔丁酯盐酸盐以 98% 产率提供作为橙色的油的标题化合物。MS : 413.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0425] B) (S)-4-(3-羧基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0426] 类似于中间体 12G, (S)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯以定量产率提供作为褐色油的标题化合物。MS : 335.2 (MH^+).

[0427] C) (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0428] 类似于在实施例 15 中所述的方法, (S)-4-(3-羧基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 在快速色谱法 (SiO_2 , $\text{EtOAc}/2$ -丙醇 100% EtOAc 到 1/2) 后, 盐酸盐 (中间体 2) 以 64% 产率提供作为浅黄色泡沫的标题化合物。MS : 444.2 (MH^+).

[0429] D) (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0430] 类似于中间体 12E, 不用 HCl 水溶液来氢化 (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯, 以 98% 产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS : 310.2 (MH^+).

[0431] 中间体 14

[0432] 1-异氰酰-4-三氟甲氧基-苯

[0433] 向 0.41ml (3.00mmol) 的 4-(三氟甲氧基) 苯胺在 5.4ml THF 的溶液中加入 0.22ml (1.80mmol) 氯甲酸三氯甲酯并加热到回流 45 分钟。在减压下蒸发溶液, 将其溶解于甲苯并蒸发 (2x), 以提供 0.60g (99%) 的作为粉红色固体的标题化合物。MS : 203 M^+ .

[0434] 中间体 15

[0435] 1-异氰酰-3-三氟甲氧基-苯

[0436] 类似于中间体 14, 3-(三氟甲氧基) 苯胺提供 97% 的作为白色固体的标题化合物。

MS :203 M^+ .

[0437] 中间体 16

[0438] 2- 氯 -4- 异氰酰 -1- 三氟甲基 - 苯

[0439] 类似于中间体 14, 3- 氯 -4-(三氟甲基) 苯胺提供 73% 的作为浅褐色油的标题化合物。MS :221 (M^+ , 1Cl).

[0440] 中间体 17

[0441] 2- 氯 -4- 异氰酰 -1- 三氟甲氧基 - 苯

[0442] 类似于中间体 14, 3- 氯 -4-(三氟甲氧基) 苯胺提供 86% 的作为浅褐色油的标题化合物。MS :237 (M^+ , 1Cl).

[0443] 中间体 18

[0444] 1- 氯 -4- 异氰酰 -2- 三氟甲氧基 - 苯

[0445] 类似于中间体 14, 4- 氯 -3-(三氟甲氧基) 苯胺提供 87% 的作为浅褐色油的标题化合物。MS :237 (M^+ , 1Cl).

[0446] 中间体 19

[0447] 4-[(S)-4-(3- 氯 - 苯基氨基甲酰基)-3- 甲基 -2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基]- 丁酸

[0448] A) 4-[(S)-4-(3- 氯 - 苯基氨基甲酰基)-3- 甲基 -2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基]- 丁酸叔丁酯

[0449] 类似于实施例 25, 3-((S)-3- 甲基 -2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基)- 丙酸叔丁酯 (中间体 12E) 与 0.1HCl 和 3- 氯苯基异氰酸酯提供 79% 的作为白色泡沫的标题化合物。MS : 354. 12 (M -tBu+ H^+ , 1Cl).

[0450] B) 4-[(S)-4-(3- 氯 - 苯基氨基甲酰基)-3- 甲基 -2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基]- 丁酸

[0451] 类似于中间体 12G, 4-[(S)-4-(3- 氯 - 苯基氨基甲酰基)-3- 甲基 -2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基]- 丁酸叔丁酯和在二噁烷中的 HCl 提供定量的作为白色泡沫的标题化合物。MS : 354. 12 (MH^+ , 1Cl).

[0452] 中间体 20

[0453] 2- 氧杂 -7- 氮杂 - 螺 [3. 5] 壬烷三氟 - 乙酸盐

[0454] 在 0°C, 将三氟乙酸 (125mg, 1. 1mmol) 加入 2- 氧杂 -7- 氮杂螺 [3. 5] 壬烷 -7- 甲酸叔丁酯 (美国专利 7, 105, 507 B2 ;50mg, 0. 22mmol) 在二氯甲烷中的溶液中, 接着 1h 后, 浓缩反应混合物以提供标题化合物 (83mg), 其包含大约 1 当量另外的三氟乙酸。无色的油, 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) :8. 4 (br. s, 2H), 4. 32 (s, 4H), 3. 05-2. 95 (m, 4H), 1. 95-1. 9 (m, 4H).

[0455] 中间体 21

[0456] (S)-1-[5-((S)-4- 羟基 -6- 氮杂 - 螺 [2. 5] 辛 -6- 基)-5- 氧代 - 戊基]-3- 甲基 - 哌嗪 -2- 酮

[0457] A) (S)-4-(4- 叔丁氧基羰基 - 丁基)-2- 甲基 -3- 氧代 - 哌嗪 -1- 甲酸苄酯

[0458] 类似于中间体 12D, (S)-2-[苄氧基羰基 -(2- 氧代 - 乙基)- 氨基]- 丙酸甲酯 (中间体 12C) 和 4- 氨基 - 戊酸叔丁酯盐酸盐以 86% 产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS : 349. 18 (MH^+).

[0459] B) (S)-4-(4- 羧基 - 丁基)-2- 甲基 -3- 氧代 - 哌嗪 -1- 甲酸苄酯

[0460] 类似于中间体 12G, (S)-4-(4- 叔丁氧基羰基 - 丁基)-2- 甲基 -3- 氧代 - 哌

嗪-1-甲酸苄酯和在二噁烷中的 HCl 以 99% 产率提供作为褐色油的标题化合物。MS : 349.18 (MH⁺).

[0461] C) (S)-4-[5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊基-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯]

[0462] 类似于在实施例 15 中所述的方法, (S)-4-(4-羧基-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在快速色谱法后 (SiO₂, 二氯甲烷/MeOH 100% 二氯甲烷到 85/15) 以 61% 产率提供作为浅黄色非晶形固体的标题化合物。MS : 458.26 (MH⁺).

[0463] D) (S)-1-[5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊基-3-甲基-哌嗪-2-酮]

[0464] 类似于中间体 12E, 在不用 HCl 水溶液的条件下氢化 (S)-4-[5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊基-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯, 以 83% 产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS : 324.23 (MH⁺).

[0465] 中间体 22

[0466] (外消旋)-4-氨基-3-羟基-丁酸甲酯; HCl

[0467] 在 0 °C, 将 1.95ml (27.40mmol) 的乙酰氯小心加入 20ml 的 MeOH, 随后加入 1.19g (10.00mmol) 的 DL-4-氨基-3-羟基丁酸。在 0 °C, 持续搅拌 2h, 接着蒸发反应物并在减压下干燥以产生 1.76g (定量) 作为无色粘性油的标题化合物。MS : 134.08 (MH⁺).

[0468] 中间体 23

[0469] (S)-1-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0470] A) (S)-4-((R, S)-2-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0471] 注意: 使用前, 两种起始物料与甲苯一起蒸发 (2x) !

[0472] 在 0 °C, 将 0.88g (5.18mmol) 的 (外消旋)-4-氨基-3-羟基-丁酸甲酯; HCl (中间体 22) 和 1.38ml (9.89mmol) 的三乙胺在 23.6ml 的二氯甲烷中的溶液用 1.31ml (10.36mmol) 氯三甲基硅烷在 11.8ml 的二氯甲烷的溶液逐滴处理 (10 分钟)。移去冷却浴, 并在室温 1.5h 后, 在减压下蒸发溶剂。

[0473] 将粗制产物悬浮在 23.6ml 的二氯甲烷和 0.70ml (4.94mmol) 的三乙胺中, 并加入 0.54ml (9.42mmol) 的 AcOH (pH ~ 5) 和 1.18g (5.41mmol) 的三乙酰氧基硼氢化钠。冷却反应物 (0 °C) 并在 20 分钟内用在 20ml 二氯甲烷中的 (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯 (中间体 12C) 逐滴处理。移去冷却浴并将反应物在室温搅拌过夜。将反应物倾在水性 10% KHSO₄/Et₂O 上 (3x)。将有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液洗涤 (2x), 10% NaCl 洗涤并通过 Na₂SO₄ 干燥以在蒸发后产生 1.83g 的作为黄色油的粗制化合物。将该油溶于 80ml 的 THF 中, 加入 40ml 的 25% AcOH, 并在 1.5h 后, 用水性 10% KHSO₄/Et₂O 提取该混合物 (3x)。将有机相用水性饱和 NaHCO₃ (2x) 洗涤, 10% NaCl 洗涤, 并通过 Na₂SO₄ 上干燥, 以在快速色谱法 (SiO₂, 正庚烷/AcOEt 2 : 1-1 : 4) 后产生 1.15g (61%) 的作为无色粘性油的标题化合物。MS : 365.17 (MH⁺).

[0474] B) (S)-4-((R, S)-3-羧基-2-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄

酯

[0475] 在 0 °C, 将 0.91g (2.50mmol) 的 (S)-4-((R, S)-2-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯在 12.6ml 的四氢呋喃/乙醇 (1 : 1) 中的溶液用 5.0ml (5.00mmol) 的 1M 氢氧化锂水溶液进行处理, 并在室温搅拌 1.5h。将反应物用冷的水性 10% KHSO₄ 中和并用 Et₂O 提取 (3x)。将有机相用水性 10% NaCl 洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并蒸发以在沉淀后 (二氯甲烷/正戊烷) 产生 0.66g (75%) 作为浅黄色粘性油的标题化合物。MS : 351.15 (MH⁺)。

[0476] C) (S)-4-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0477] 类似于在实施例 15 中所述的方法, 在沉淀 (二氯甲烷/正戊烷) 后, (S)-4-((R, S)-3-羧基-2-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 以定量产率提供作为灰白色固体的标题化合物。MS : 460.24 (MH⁺)。

[0478] D) (S)-1-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0479] 类似于中间体 12E, 在不用 HCl 水溶液的条件下氢化 (S)-4-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯以在沉淀 (二氯甲烷/Et₂O) 后以定量产率提供作为白色非晶形固体的标题化合物。MS : 326.20 (MH⁺)。

[0480] 中间体 24

[0481] (S)-4-氨基-3-羟基-丁酸甲酯, 盐酸盐

[0482] 类似于中间体 22, (S)-(+)-4-氨基-3-羟基丁酸和在 MeOH 中的乙酰氯提供作为浅黄色油的定量标题化合物。MS : 134.08 (MH⁺)。

[0483] 中间体 25

[0484] (S)-1-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0485] A) (S)-4-((S)-2-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0486] 类似于在实施例 12D 中所述的方法, (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯 (中间体 12C) 和 (S)-4-氨基-3-羟基-丁酸甲酯, 盐酸盐 (中间体 24) 以 59% 产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS : 365.17 (MH⁺)。

[0487] B) (S)-4-((S)-3-羧基-2-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0488] 类似于在实施例 23B 中所述的方法, 在用 EtOAc 提取和沉淀 (二氯甲烷/正戊烷) 后, (S)-4-((S)-2-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1M 氢氧化锂水溶液以 81% 产率提供作为浅黄色蜡状固体的标题化合物。MS : 351.15 (MH⁺)。

[0489] C) (S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0490] 类似于在实施例 15 中所述的方法, 在沉淀 (二氯甲烷/正戊烷) 后, (S)-4-((S)-3-羧基-2-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1.1 当量的

(S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体2)以87%产率提供的作为白色固体的标题化合物。MS:460.24(MH⁺)。

[0491] D) (S)-1-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0492] 类似于中间体12E,在不用HCl水溶液的条件下氢化(S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯,以64%产率提供作为灰白色蜡状固体的标题化合物。MS:326.21(MH⁺)。

[0493] 中间体26

[0494] 4-异氰酰-1,2-双-三氟甲基-苯

[0495] 类似于中间体14,3,4-双(三氟甲基)苯胺提供79%的作为黄色固体的标题化合物。MS:255(M⁺)。

[0496] 中间体27

[0497] 4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯,盐酸盐

[0498] 类似于中间体22,4-氨基-2,2-二甲基丁酸和在MeOH中的乙酰氯提供98%的作为灰白色固体的标题化合物。MS:146.12(MH⁺)。

[0499] 中间体28

[0500] (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0501] A) (S)-4-(3-甲氧基羰基-3-甲基-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0502] 类似于在实施例12D中所述的方法,(S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯(中间体12C)和4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯,盐酸盐(中间体27),以90%产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS:377.21(MH⁺)。

[0503] B) (S)-4-(3-羧基-3-甲基-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0504] 类似于在实施例23B中所述的方法,(S)-4-(3-甲氧基羰基-3-甲基-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和1M氢氧化锂水溶液以70%产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS:363.19(MH⁺)。

[0505] C) (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0506] 类似于在实施例15中所述的方法,在用快速色谱法(SiO₂,二氯甲烷/甲醇98:2-95:5)纯化后,(S)-4-(3-羧基-3-甲基-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和1.7当量的(S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体2)以67%产率提供作为浅黄色泡沫的标题化合物。MS:472.28(MH⁺)。

[0507] D) (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0508] 类似于中间体12E,不用HCl水溶液氢化(S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯,以99%产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS:338.24(MH⁺)。

[0509] 中间体29

[0510] (S)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌

嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯;盐酸盐

[0511] A) (S)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯

[0512] 类似于在实施例 12D 中所述的方法, (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯(中间体 12C) 和 L-谷氨酸 γ -叔丁酯 α -甲酯;盐酸盐以 97% 产率提供作为浅黄色油的标题化合物。MS: 471. 21 (M+Na⁺).

[0513] B) (S)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 1-甲酯

[0514] 类似于在中间体 12G 中所述的方法, (S)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯和在二噁烷中的 HCl 以 97% 产率提供褐色油的标题化合物。MS: 393. 17 (MH⁺).

[0515] C) (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基羰基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0516] 类似于在实施例 15 中所述的方法, 在用快速色谱法 (SiO₂, 二氯甲烷/甲醇 98 : 2-9 : 1) 纯化后, (S)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 1-甲酯和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体 2) 以 71% 产率提供作为浅褐色油的标题化合物。MS: 502. 26 (MH⁺).

[0517] D) (S)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯;盐酸盐

[0518] 类似于中间体 12E, 用 1 当量的 HCl 水溶液氢化 (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基羰基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯以在沉淀(二氯甲烷/Et₂O) 后以定量产率提供作为灰白色固体的标题化合物。MS: 366. 20 (M-H).

[0519] 中间体 30

[0520] 4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-丁酸叔丁酯

[0521] 向 2.94g (15.00mmol) 的 4-氨基丁酸叔丁酯;盐酸盐在 75ml MeOH 中的冷却溶液(0 °C) 加入 2.51ml (18.00mmol) 的二甲氧基乙醛(45% 溶液在 TBME 中), 3.86ml (15.00mmol) 的三乙胺, 16.75g (135.00mmol) 的硫酸镁, 3.43ml (60.00mmol) 的 AcOH 和 1.29g (19.50mmol) 的氰基硼氢化钠(1.99g, 31.6mmol)。将反应在室温搅拌 2h, 再加入 0.39ml (1.50mmol) 的二甲氧基乙醛(45% 溶液, 在 TBME 中), 并且在 1.5h 后, 将反应混合物在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc/Et₂O (1 : 1) 之间分配 (3x)。将有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液, 10% NaCl 洗涤并通过 Na₂SO₄ 干燥以在溶剂蒸发后产生 1.87g (50%) 的作为浅黄色油的标题化合物。MS: 248. 18 (MH⁺).

[0522] 中间体 31

[0523] (R)-2-(3,4-二氯-苯基氨基)-丙酸 (62% ee)

[0524] 在氩气下, 将 6.00g (22.00mmol) 3,4-二氯碘代苯, 2.94g (33.00mmol) D-丙氨酸, 0.42g (2.20mmol) 碘化铜(I), 0.96g (4.40mmol) 2-羟基苯甲醛苯基脒, 14.00g (66.00mmol) 磷酸三钾在 32ml 的 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在 80 °C 搅拌 16h, 接着在冷却后用水稀释, 并通过加入 25% HCl 水溶液酸化到 pH 3。将混合物用 EtOAc 提取 (3x), 将有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发。快速色谱法 (SiO₂; 二氯甲烷/MeOH 95 : 5 到 4 : 1)

提供 3.11g(60%) 作为浅褐色固体的标题化合物 ((R) 和 (S) 立体异构体的 81 : 19 混合物, BGB-175*0.25 柱)。MS :231.9(M-H, 2Cl)。

[0525] 中间体 32

[0526] (S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸 (26% ee)

[0527] 类似于中间体 31, L-丙氨酸和 4-溴-2-氯苯并三氟化物提供 69% 的标题化合物 (作为 (S) 和 (R) 立体异构体的 63 : 37 混合物, BGB-175*0.25 柱), 其为浅褐色固体。MS : 266.02(M-H, Cl)。

[0528] 中间体 33

[0529] (S)-2-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酸 (22% ee)

[0530] 类似于中间体 31, L-丙氨酸和 5-溴-2-氯(三氟甲氧基)苯提供 38% 的作为浅褐色固体的标题化合物 (作为 (S) 和 (R) 立体异构体的 61 : 39 混合物, BGB-175*0.25 柱)。MS :282.01(M-H, Cl)。

[0531] 中间体 34

[0532] 4-[(R)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂~~草~~-1-基]-丁酸 (22% ee)

[0533] A) (R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸

[0534] 类似于中间体 31, D-丙氨酸和 4-溴-2-氯苯并三氟化物提供 73% 作为黄色固体的标题化合物 (作为 (R) 和 (S) 立体异构体的 61 : 39 混合物, BGB-175*0.25 柱)。MS : 266.02(M-H, Cl)。

[0535] B) (R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙-1-醇 (22% ee)

[0536] 在 0℃, 将 20.55ml (20.55mmol, 1M 在 THF 中) 的硼烷-四氢呋喃复合溶液逐滴加入 2.20g (8.20mmol) 的 (R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸 (22% ee) 在 33ml THF 中的溶液中, 接着在 10 分钟后, 去除冰浴, 并将溶液在室温搅拌 2.5h。冷却后, 加入 14ml 的 MeOH 和 0.7ml 的 H₂SO₄, 在室温 30 分钟, 和在回流 1 小时后, 在真空中浓缩反应混合物。将残余物在用 NaCl 溶液饱和的 1M 水性氢氧化钠和 EtOAc 之间分配 (3x)。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并蒸发。快速硅胶柱 (CH₂Cl₂/MeOH 99 : 1) 提供 1.94g (93%) 的标题化合物, 其为作为黄色油的 (R) 和 (S) 立体异构体的 61 : 39 混合物。MS :252.04(M-H, Cl)

[0537] C) 4-[(R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙基氨基]-丁酸叔丁酯 (22% ee)

[0538] 在 10 分钟内, 在 -50 到 -60℃, 向 0.36ml (4.10mmol) 的草酰氯在 10ml CH₂Cl₂ 中的溶液加入 0.60ml (8.50mmol) 二甲亚砜在 2.4ml 的 CH₂Cl₂ 中的溶液。将溶液搅拌 5 分钟, 并在 10 分钟内加入 0.90 (3.50mmol) (R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙-1-醇 (22% ee) 在 10ml 的 CH₂Cl₂ 中的溶液。将混合物搅拌 15 分钟, 并在 20 分钟内加入 2.47ml (17.70mmol) 的三乙胺。将混悬液搅拌 75 分钟, 并缓慢到 0℃ (完全氧化, 随后进行 TLC, SiO₂, EtOAc : 正庚烷 1 : 1)。加入 0.73g (3.70mmol) 的 4-氨基丁酸叔丁酯; 盐酸盐和 0.41ml (7.10mmol) 的乙酸将 pH 调节到 5, 随后加入 0.85g (3.90mmol) 的三乙酰氧基硼氢化钠。在 0℃ 5 分钟和在室温 1.5h 后, 将反应物倾在饱和 NaHCO₃ 水溶液的溶液上, 并用 EtOAc 提取 (3 次)。将有机相用 10% NaCl 水溶液的溶液洗涤。将合并的有机相通过 Na₂SO₄ 进行干燥, 并在真空

下去除溶剂以提供 1.31g(94%) 作为 (R) 和 (S) 非对映异构体的 61 : 39 混合物的标题化合物, 其为橙色的油。MS :395.17(MH⁺, Cl⁻).

[0539] D) 4-[[(R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙基]-(3,3-二甲氧基-丙酰)-氨基]-丁酸叔丁酯 (22% ee)

[0540] 将 1.25g(3.20mmol) 的 4-[(R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙基氨基]-丁酸叔丁酯 (22% ee) 在 25ml CH₂Cl₂ 中的溶液用 1.00g(3.80mmol) 的 2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物和 0.51g(3.80mmol) 的 3,3-二甲氧基-丙酸 (通过用 LiOH 水解, 从 3,3-二甲氧基-丙酸甲酯合成) 在 5ml CH₂Cl₂ 中的溶液进行处理。将混悬液冷却, 并用 1.89ml(7.90mmol) 的三丁胺在 0°C 处理。将反应物自然加温到室温过夜。将反应物用 10% KHSO₄ 水溶液 / 二乙醚提取 (3x)。将有机相用 10% KHSO₄ 水溶液 (2x)、饱和 NaHCO₃ 水溶液、10% NaCl 水溶液洗涤, 并通过 Na₂SO₄ 干燥以产生 1.68g(定量) 标题化合物, 其为 (R) 和 (S) 非对映异构体的 61 : 39 混合物, 其为浅褐色油。MS :511.22(MH⁺, Cl⁻).

[0541] E) 4-[(R)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂萘-1-基]-丁酸 (22% ee)

[0542] 将 1.00g(2.00mmol) 的 4-[[(R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙基]-(3,3-二甲氧基-丙酰)-氨基]-丁酸叔丁酯 (22% ee) 在 18ml CH₂Cl₂ 中的冷却溶液 (0°C) 用 2.25ml(29.40mmol) 的三氟乙酸处理并在室温 2h 后用 1.55ml(9.80mmol) 的三乙基硅烷处理。将反应物在室温搅拌 16h, 冷却 (0°C) 并用 4.09ml(29.40mmol) 的三乙胺中和。将残余物溶于二乙醚和冷水。将反应物用 10% KHHSO₄ 水溶液 / EtOAc 提取 (3x)。将有机相用 10% KHSO₄ 水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。快速硅胶柱 (CH₂Cl₂/MeOH 99 : 2 到 9 : 1) 提供 0.57g(74%) 的标题化合物, 其为作为褐色油的 (R) 和 (S) 非对映异构体的 61 : 39 混合物。MS :389.09(M-H, Cl⁻).

[0543] 中间体 35

[0544] 4-[(R)-4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂萘-1-基]-丁酸 (46% ee)

[0545] A) (R)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸 (46% ee)

[0546] 类似于中间体 31, D-丙氨酸和 1-氯-4-碘代-2-三氟甲基-苯提供 66% 的作为褐色固体的标题化合物 ((R) 和 (S) 立体异构体的 73 : 27 混合物, Reprosil 手性-NR 柱)。MS :266.02(M-H, Cl⁻).

[0547] B) (R)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-丙-1-醇 (46% ee)

[0548] 类似于中间体 34B, (R)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸 (46% ee) 和硼烷-四氢呋喃复合物提供 87% 的标题化合物, 其为浅褐色的油。MS :254.06(MH⁺, Cl⁻).

[0549] C) 4-[(R)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-丙基氨基]-丁酸甲酯 (46% ee)

[0550] 类似于中间体 34C, (R)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙-1-醇 (46% ee) 和 4-氨基丁酸甲酯盐酸盐提供 94% 的作为红色油的标题化合物。MS :353.12(MH⁺, Cl⁻).

[0551] D) 4-[[(R)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-丙基]-(3,3-二甲氧基-丙酰)-氨基]-丁酸甲酯 (46% ee)

[0552] 类似于中间体 34D, 4-[(R)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-丙基氨基]-丁酸甲酯 (46% ee) 和 3,3-二甲氧基-丙酸提供 87% 的作为褐色油的标题化合物。MS :

469.17 (MH⁺, C1).

[0553] E) 4-[(R)-4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸甲酯 (46% ee)

[0554] 类似于中间体 34E, 4-[(R)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-丙基]-(3,3-二甲氧基-丙酰)-氨基]-丁酸甲酯 (46% ee) 和 TFA/三乙基硅烷提供 37% 作为褐色蜡状固体的标题化合物。MS: 405.12 (MH⁺, C1).

[0555] F) 4-[(R)-4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸 (46% ee)

[0556] 类似于关于中间体 5C 所述的方法, 4-[(R)-4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸甲酯 (46% ee) 与在 THF/MeOH 中的 1M 氢氧化锂水溶液一起提供标题化合物, 其产率为 96%, 是浅褐色固体。MS: 391.10 (MH⁺, C1).

[0557] 中间体 36

[0558] {4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸

[0559] A) {4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸乙酯

[0560] 类似于在中间体 5B 中所述的方法, 在 SiO₂-柱 (正庚烷/EtOAc 1:2 到 100% EtOAc) 上纯化后, 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 (中间体 5A) 和溴代乙酸乙酯提供标题化合物, 其产率为 51%, 是白色泡沫。MS: 399.1 (MH⁺, 2C1).

[0561] B) {4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸

[0562] 类似于在中间体 5C 中所述的方法, {4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸乙酯和 1M 氢氧化锂水溶液在用水性 10% KHSO₄ 酸化、过滤和用水洗涤后, 以定量产率提供标题化合物, 其为白色固体。MS: 371.0 (MH⁺, 2C1).

[0563] 中间体 37

[0564] (外消旋)-(2-甲基-吡咯烷-2-基)-甲醇

[0565] 将 1.6g (6.4mmol) 的 2-羟甲基-2-甲基-吡咯烷-1-甲酸苄酯 (W02008/81910 A1) 溶于 10ml MeOH, 加入 0.1g 的 10% 披钨活性炭, 并将混合物在氢气压 (气囊) 下搅拌 30 分钟。接着, 通过 Hyflo 过滤反应物并浓缩, 以定量产率提供标题化合物, 其为白色泡沫。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 3.1 (s, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 4H), 0.98 (s, 3H).

[0566] 中间体 38

[0567] 3-{(R)-4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸

[0568] A) {(R)-2-[(叔丁氧基羰基)-(3-羟基-丙基)-氨基]-1-甲基-乙基}-氨基甲酸苄酯

[0569] 向 25g (0.12mol) Z-丙氨酸 (Z-alaninol) 在 200ml 的 CH₂Cl₂ 和 25ml (0.18mol)

的三乙胺的冰冷溶液中加入 10ml (0.13mol) 的甲磺酰氯。将反应物搅拌 0.5h, 随后将其用 10% 柠檬酸溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 提供 30.5g 的结晶甲磺酰盐 (mesylate)。接着, 将其逐份加入 43ml (0.84mol) 的预先加热到 70℃ 的 3-氨基-丙-1-醇。在 80℃ 再加热 1h 后, 使反应物冷却并倾入水 (200ml) 中, 用 EtOAc 进行提取。将 EtOAc 部分浓缩到约 200ml, 并加入 26g (0.12mol) 的 Boc_2O , 将混合物搅拌 3h, 随后将其用 10% 柠檬酸洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。在 SiO_2 -柱 (正庚烷/EtOAc 1 : 1 到 1 : 3) 上纯化, 以 63% 产率提供标题化合物, 其为无色胶。MS : 367.3 (MH^+)。

[0570] B) 3-{{(R)-2-[叔丁氧基羰基-(3-羟基-丙基)-氨基]-1-甲基-乙基}-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-氨基}-丙酸甲酯

[0571] 向在 300ml MeOH 中的 45.6g (0.12mol) 的 {(R)-2-[叔丁氧基羰基-(3-羟基-丙基)-氨基]-1-甲基-乙基}-氨基甲酸苄酯中加入 5g 10% Pd/C, 并将混合物在 1 氢气压 (气囊) 搅拌 2h。接着, 通过 Hyflo 过滤该混合物 (用 MeOH 洗涤) 并再次浓缩到约 150ml 体积。加入 11.2ml (0.12mol) 的甲基丙烯酸酯, 并将混合物搅拌 16h, 随后将反应物浓缩到干燥, 将残余物再次溶解于 50ml CH_2Cl_2 , 冷却到 0℃ 并通过导管迅速加入 24.3g (0.12mol) 3-氯-肉桂酰氯和 24ml (0.17mol) 三乙胺在 200ml CH_2Cl_2 的冷却 (-15℃) 溶液中。在添加结束时, 将反应物再搅拌 15 分钟, 随后将反应物用 10% 柠檬酸溶液, 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。在 SiO_2 -柱 (正庚烷/EtOAc 7 : 3-9 : 1) 上纯化, 以 64% 产率提供标题化合物, 其为无色胶。MS : 483.3 (MH^+ , Cl)。

[0572] C) (R)-1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(3-羟基-丙基)-2-甲基-[1,4]二氮杂草-5-酮

[0573] 将 63.1g (0.13mol) 的 3-{{(R)-2-[叔丁氧基羰基-(3-羟基-丙基)-氨基]-1-甲基-乙基}-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-氨基}-丙酸甲酯溶于 130ml 的在 MeOH 中的 4N HCl。将反应物搅拌 4h, 随后将其蒸发到干燥, 并将残余物再次溶解于 CH_2Cl_2 , 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并将混合物浓缩到 300ml。接着, 加入 3.6g (0.03mol) 的 1,5,7-三氮杂二环癸-5-烯, 并将混合物搅拌 16h, 随后蒸发溶剂。将残余物再次溶解于 100ml 的 MeOH 中, 并加入 6N NaOH 直到 pH 为碱性, 将混合物搅拌 1h。蒸发溶剂, 将残余物再次溶解于 CH_2Cl_2 , 用 10% 柠檬酸溶液洗涤, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。这提供了 62% 产率的标题化合物, 其为无色泡沫。MS : 351.2 (MH^+ , Cl)。

[0574] D) 3-{{(R)-4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸

[0575] 向在 5ml 的冰冷 CH_2Cl_2 中的 0.52g (1mmol) 的 (R)-1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(3-羟基-丙基)-2-甲基-[1,4]二氮杂草-5-酮, 0.002g (0.01mmol) TEMPO 中加入在用 NaHCO_3 饱和的 4.6ml (6mmol) 的 13% 次氯酸钠的溶液中的 0.018g (0.2mmol) 的溴化钾。将混合物快速搅拌 5 分钟, 随后加入数滴 MeOH, 并分离相。用 1N HCl 酸化水溶液, 并重复用 CH_2Cl_2 提取, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。这提供了 92% 产率的标题化合物, 其为无色泡沫。MS : 365.2 (MH^+ , Cl)。

[0576] 中间体 39

[0577] 4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-[1,4]二氮杂草-5-酮

[0578] A) 4-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂草e-1-甲酸苄酯

[0579] 向冷却到 0℃ 的在 15ml DMF 中的 1.4g (5mmol) 的 6-氨基-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯和 2.1g (7mmol) 的 (4-碘代丁氧基)-叔丁基二甲基甲硅烷中加入 0.4g (8mmol) 的氢化钠 (50% 分散体)。使反应物达到室温, 并搅拌 16h, 随后将反应物用叔丁基甲醚稀释, 并倾到冷的饱和 NH₄Cl 水溶液上。将有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。在 SiO₂-柱 (正庚烷/EtOAc 1 : 1) 上纯化, 提供 97% 产率的标题化合物, 其为无色的油。MS : 435.3 (MH⁺)。

[0580]

B) 4-(4-羟基-丁基)-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯

[0581] 在 0℃, 向在 5ml MeOH 中的 1.1g (3.0mmol) 4-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯中加入 0.03ml (0.3mmol) 乙酰氯。使反应物加温到室温, 20 分钟搅拌后, 蒸发反应物到干燥, 提供定量产率的标题化合物, 其为无色胶。MS : 321.2 (MH⁺)。

[0582] C) 4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯

[0583] 向 0.44g (1.4mmol) 的 4-(4-羟基-丁基)-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯在 5ml 乙腈: 水 (1 : 1) 的冰冷溶液中加入 0.043g (0.3mmol) TEMPO 和 0.97g (3.0mmol) 的 (二乙酰氧基碘代) 苯。搅拌混合物, 使其达到室温, 并再搅拌 3h, 随后将其蒸发到干燥。将粗制残余物再次溶解于 5ml 的 DMF, 加入 0.68g (2mmol) 的 HATU 和 0.6ml (4.0mmol) 的三乙胺, 随后加入 0.25g (2.0mmol) 的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇·盐酸盐 (中间体 2)。将反应物搅拌 16h, 随后将混合物倾到饱和 NaHCO₃ 水溶液上, 用 EtOAc 提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。在 SiO₂-柱 (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5) 上纯化, 提供 55% 产率的标题化合物, 其为无色泡沫。MS : 444.3 (MH⁺)。

[0584] D) 4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-[1,4]二氮杂草-5-酮

[0585] 向在 10ml MeOH 中的 0.44g (1mmol) 的 4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯中加入 0.05g 的 10% 披钼活性炭。在 1 氢气压下搅拌混合物 1.5h, 随后通过 Hyflo 过滤反应物并浓缩, 提供 85% 产率的标题化合物, 其为无色泡沫。MS : 310.4 (MH⁺)。

[0586] 中间体 40

[0587] 4-[4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸

[0588] A) 3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酸叔丁酯

[0589] 将 9.26g (42.4mmol) 的 3-氯-4-三氟甲氧基-苯基胺和 4.39ml (42.4mmol) 的 2,6-二甲基吡啶在 50ml 甲苯的溶液用 7.30ml (42.4mmol) 的 3-溴代丙酸叔丁酯缓慢处理, 并在回流温度搅拌 2 天。接着, 将反应物在水性 10% KHSO₄ 和 EtOAc 之间分配 (3x)。将有机相用 10% NaCl 洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 蒸发并通过快速硅胶柱 (正庚烷: EtOAc 9 : 1) 纯化以产生 9.59g (60%) 作为褐色液体的标题化合物。MS : 339 (M⁺, Cl⁻)。

[0590] B) 3-[(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-甲氧基羰基甲基-氨基]-丙酸叔丁酯

[0591] 将 8.50g (22.5mmol) 的 3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酸叔丁酯, 10.71ml (112.6mmol) 的溴代甲酸酯和 13.07ml (112.6mmol) 的 2,6-二甲基吡啶的净溶液在 60℃ 搅拌 14h, 用 30ml CH₃CN 稀释并在 11-15℃ 加热 20h。接着, 将反应物在 10% KHSO₄ 水溶液和 EtOAc 之间分配 (3x)。将有机相用水性 10% NaCl 洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 蒸发并通过快速硅胶柱 (正庚烷: EtOAc 95:5 到 85:1) 纯化以产生 5.94g (64%) 作为浅黄色油的标题化合物。MS: 412.11 (MH⁺, Cl⁻)。

[0592] C) 3-[(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[0593] 将 3.00g (7.3mmol) 的 3-[(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-甲氧基羰基甲基-氨基]-丙酸叔丁酯在 20ml THF 中的溶液用 4.44ml (8.9mmol) 的 LiBH₄ (2M 在 THF 中) 和 0.59ml (14.6mmol) 的 MeOH (在室温进行冷却浴) 进行处理。将反应物在室温搅拌 2h, 冷却到 0℃ 并用 2ml 丙酮终止。将反应物用 4.5ml 的环己烷进行稀释, 加入 18ml 的水性 2N NaOH, 并在 30 分钟后用 EtOAc 进行提取 (3x)。将有机相用水性 10% NaCl 进行洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发, 在快速硅胶柱 (EtOAc: 正庚烷 1:4-1:1) 后提供 2.21g (78%) 作为浅黄色油的标题化合物。MS: 384.12 (MH⁺, Cl⁻)。

[0594] D) 3-[(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[0595] 在 -50 到 -60℃, 在 20 分钟内, 向 0.55ml (6.3mmol) 草酰氯在 21ml CH₂Cl₂ 中的溶液中加入 0.93ml (13.1mmol) 二甲亚砜在 7ml CH₂Cl₂ 中的溶液。将溶液搅拌 5 分钟, 接着在 20 分钟内, 加入 2.10g (5.5mmol) 3-[(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯在 14ml CH₂Cl₂ 中的溶液。将混合物搅拌 15 分钟, 并在 20 分钟内加入 3.81ml (27.4mmol) 的三乙胺。将混悬液搅拌 3h 并缓慢加温到 -5℃。将反应物用冷的 10% KH₂PO₄ 水溶液中和 (用固体 KH₂PO₄ 调节到 pH 4-5) 并用 EtOAc 进行提取 (3x)。将有机相用水性饱和 NaHCO₃ (新鲜制备), 水性 10% NaCl 进行洗涤, 通过 Na₂SO₄ 进行干燥, 蒸发以产生 2.21g (定量) 的作为黄色油的标题化合物。MS: 381 (M⁺, Cl⁻)。

[0596] E) 4-{2-[(2-叔丁氧基羰基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-丁酸甲酯

[0597] 向 0.50g (1.3mmol) 3-[(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯在 6ml 二氯甲烷中的溶液中逐滴加入 0.22g (1.4mmol) 4-氨基丁酸甲酯盐酸盐, 0.18ml (1.3mmol) 三乙胺, 0.15ml (2.6mmol) 乙酸和 0.32g (1.5mmol) 三乙氧基硼氢化钠在 4ml 二氯甲烷中的冷却 (0℃, pH 约 5) 混悬液中并在 0℃ 搅拌 30 分钟。将反应物用水性饱和 NaHCO₃/EtOAc 进行提取 (3x)。将有机相用水性饱和 NaHCO₃ 进行洗涤, 并通过 Na₂SO₄ 干燥, 在溶剂蒸发后产生 0.61g (83%) 作为黄色油的标题化合物。MS: 483.19 (MH⁺, Cl⁻)。

[0598] F) 4-{2-[(2-羧基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-丁酸甲酯二盐酸盐

[0599] 将 0.30g (0.6mmol) 的 4-{2-[(2-叔丁氧基羰基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-丁酸甲酯在 2ml 二氯甲烷中的溶液冷却 (0℃), 用 3.10ml (12.4mmol) 的 HCl 溶液 (4M 在二噁烷中) 处理并在室温搅拌 16h。蒸发溶液, 将其悬浮在乙腈中并蒸发 (3x) 以产生 0.33g (97%) 作为浅黄色油的标题化合物。MS: 427.12 (MH⁺, Cl⁻)。

C1).

[0600] G) 4-[4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸甲酯

[0601] 将 0.16g (0.3mmol) 4-{2-[(2-羧基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-丁酸甲酯二盐酸盐在 2.5ml CH_2Cl_2 的溶液用 0.04ml (0.3mmol) 三乙胺处理并在 0℃ 用 0.08g (0.4mmol) EDCI 处理。使冷却浴达到室温并在 15h 后,将反应物用水性 10% $\text{KHSO}_4/\text{Et}_2\text{O}$ 进行提取 (3x)。将有机相用 10% KHSO_4 , 10% NaCl 洗涤,并通过 Na_2SO_4 干燥,在溶剂蒸发后产生 0.11g (76%) 作为黄色油的标题化合物。MS :409.11 (MH^+ , C1).

[0602]

H) 4-[4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸

[0603] 类似于关于中间体 5C 所述的方法,4-[4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸甲酯与在 THF/MeOH 中的 1M 氢氧化锂水溶液提供 99% 产率的作为浅黄色油的标题化合物。MS :395.10 (MH^+ , C1).

[0604] 中间体 41

[0605] (S)-2-氨基-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯;与 HCl 的化合物

[0606] A) (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[0607] 类似于关于实施例 15 所述的方法,BOC-L-谷氨酸 α 甲酯和 1.05 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐 (中间体 2) 提供 59% 产率的作为浅黄色油的标题化合物。MS :371.22 (MH^+).

[0608] B) (S)-2-氨基-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯;与 HCl 的化合物

[0609] 类似于关于中间体 12G 所述的方法, (S)-2-叔丁氧基羰基氨基-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯和 10 当量的在

[0610] 二噁烷中的 HCl 在 0℃ 30 分钟,室温 30 分钟,用乙腈蒸发并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 沉淀后,提供定量产率的作为灰白色粉末的标题化合物。MS :271.16 (MH^+).

[0611] 中间体 42

[0612] (S)-2-[(R, S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-戊二酸 1-甲酯

[0613] A) 2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸乙酯

[0614] 类似于中间体 40B,将 3,4-双(三氟甲基)苯胺和 2-溴代丙酸乙酯与 2,6-二甲基吡啶在 82℃ 加热 20h,用乙腈稀释,并用 1 当量的 2-溴代丙酸乙酯和 2,6-二甲基吡啶处理并回流 2 天,再次用 1 当量的 2-溴代丙酸乙酯和 2,6-二甲基吡啶处理,并持续回流 2 天。后处理和通过快速硅胶柱 (正庚烷 / 乙酸乙酯 9 : 1 到 2 : 1) 的纯化产生 49% 的作为黄色油的标题化合物。MS :328.08 (M-H).

[0615] B) 2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸

[0616] 类似于中间体 5C,2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸乙酯和 1M 氢氧化锂水溶液提供 97% 的作为灰白色固体的标题化合物。MS :300.05 (M-H).

[0617] C) 2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙-1-醇

[0618] 类似于中间体 34B, 2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸和硼烷-四氢呋喃复合溶液提供 71% 作为浅黄色油的标题化合物。MS :286.07 (M-H⁻).

[0619] D) (S)-2-[(R,S)-2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙基氨基]-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯

[0620] 类似于中间体 34C, 2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙-1-醇和 L-谷氨酸 γ -叔丁酯 α -甲酯盐酸盐提供定量的作为黄色油的标题化合物。

[0621] MS :487.20 (MH⁺).

[0622] E) (S)-2-[(R,S)-2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙基]-(3,3-二甲氧基-丙酰)-氨基]-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯

[0623] 类似于中间体 34D, (S)-2-[(R,S)-2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙基氨基]-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯和 3,3-二甲氧基-丙酸提供定量的作为橙色胶的标题化合物。MS :603.25 (MH⁺).

[0624] F) (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂草-1-基]-戊二酸 1-甲酯

[0625] 类似于中间体 34E, (S)-2-[(R,S)-2-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基)-丙基]-(3,3-二甲氧基-丙酰)-氨基]-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯和 TFA/三乙基硅烷提供 46% 作为浅褐色油的标题化合物。MS :483 (MH⁺).

[0626] G) (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-戊二酸 1-甲酯

[0627] 类似于关于实施例 126 所述的方法, 在 EtOH 中, 使用 PtO₂ 和 H₂-气压, (S)-2-[(R,S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂草-1-基]-戊二酸 1-甲酯提供 93% 产率的作为浅黄色泡沫的标题化合物。MS :485.15 (MH⁺).

[0628] 中间体 43

[0629] 4-[(S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸

[0630] A) 4-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-丁酸叔丁酯, 0.1 当量的 HCl

[0631] 类似于中间体 12E, 将 (S)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯 (中间体 13A) 用 Pd/C (10%) 氢化以产生 95% 产率作为橙色油的标题化合物。MS :257.19 (MH⁺).

[0632] B) 4-[(S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸叔丁酯

[0633] 将 0.20g (0.78mmol) 4-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-丁酸叔丁酯, 0.1 当量 HCl, 0.53g (1.56mmol) 4-碘代-1,2-双-三氟甲基-苯 (W02007034282), 0.04g (0.078mmol) 双(三叔丁膦)钯 (0) 和 0.33g (1.56mmol) 磷酸三钾在 2ml 1,2-二甲氧基乙烷中的混合物进行脱气并在微波照射下, 在 120℃ 加热 2h, 用二氯甲烷稀释, 过滤并蒸发。在 SiO₂-柱 (在正庚烷中的异丙醇, 2 到 5%) 上进行纯化, 提供 35% 产率的作为浅褐色油的标题化合物。MS :413.13 (M[-C₄H₈]⁺).

[0634] C) 4-[(S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸

[0635] 类似于中间体 12G, 4-[(S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌

嗪-1-基]-丁酸叔丁酯和 HCl (4M 在二噁烷中) 提供 84% 的标题化合物, 其为褐色泡沫。MS : 411. 11(M-H).

[0636] 中间体 44

[0637] (S)-4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-3-羟基-丁酸 (61% ds)

[0638] A) (S)-4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-3-羟基-丁酸甲酯

[0639] 将 2.50g (14.7mmol) (S)-4-氨基-3-羟基-丁酸甲酯; HCl (中间体 24) 在 18ml 甲醇中的溶液用 6.19g (73.7mmol) 碳酸氢钠, 2.2ml (14.7mmol) 的二甲氧基乙醛 (在 H₂O 中 60%), 0.250g 的 Pd/C (10%) 进行处理, 并在 H₂- 气压上搅拌 4h。过滤后, 蒸发溶液, 溶解于甲苯, 在减压下蒸发 (2x) 以产生 3.781g (70%) 作为黄色油的标题化合物。MS : 222. 13(MH⁺).

[0640] B) (S)-4-[[(S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-3-羟基-丁酸甲酯 (61% ds)

[0641] 在 0 °C, 向 0.915g (3.4mmol) (S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸 (26% ee) (中间体 32) 和 0.394ml (3.6mmol) 4-甲基吗啉在 10.0ml DMF 中的溶液中, 加入 1.86g (4.9mmol) HATU, 在 30 分钟后, 加入在 6.5ml DMF 中的 1.20g (3.3mmol) 的 (S)-4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-3-羟基-丁酸甲酯。搅拌溶液, 并加温过夜。将反应物倾入水性 10% KHSO₄/EtOAc 上 (3x)。将有机相用水性 10% KHSO₄, 饱和 NaHCO₃, 10% NaCl 洗涤, 并通过 Na₂SO₄ 干燥以产生 1.91g (62%) 作为浅褐色油的标题化合物。MS : 469. 14(MH⁺).

[0642] C) (S)-4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-3-羟基-丁酸甲酯 (61% ds)

[0643] 将 1.82g (3.9mmol) 的 (S)-4-[[(S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-3-羟基-丁酸甲酯在室温溶解于 39.0ml 二氯甲烷中, 冷却 (0 °C), 并用 4.4ml 三氟乙酸处理。在 0 °C 30 分钟和在室温 2.5h 后, 加入 3.2ml (19.3mmol) 的三乙基硅烷, 并在室温搅拌过夜。在 0 °C, 将反应物用 8.1ml (58mmol) 的三乙胺中和并在 10 分钟后, 倾在水性 10% KHSO₄/EtOAc 上 (3x)。将有机相用水性 10% KHSO₄, 饱和 NaHCO₃, 10% NaCl 洗涤, 并经过 Na₂SO₄ 干燥, 在快速色谱法 (SiO₂, EtOAc/ 庚烷从 1 : 1 到 4 : 1) 后产生 0.114g (7%) 作为黄色油的标题化合物。MS : 409. 2(MH⁺).

[0644] D) (S)-4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-3-羟基-丁酸 (61% ds)

[0645] 类似于中间体 3B, 将 (S)-4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-3-羟基-丁酸甲酯用 1M 水性氢氧化锂水解 (1h), 在提取 (EtOAc) 和沉淀 (二氯甲烷/正戊烷) 后, 提供 82% 产率的作为浅黄色泡沫的标题化合物。MS : 393. 08(MH⁺).

[0646] 中间体 45

[0647] (S)-4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-甲氧基-戊酸 (61% ds)

[0648] A) (S)-4-苄氧基羰基氨基-5-羟基-戊酸叔丁酯

[0649] 类似于 G. Kokotos (Synthesis (合成) 1990, 299), 在 -10 °C, 将 5.00g (14.8mmol) 的 Z-Glu(OtBu)-OH 在 74.0ml THF 中的溶液用 1.63ml (14.8mmol) 4-甲基吗啉,

1.41ml (14.8mmol) 氯甲酸乙酯进行处理。10 分钟后,将 1.682g (44.5mmol) 硼氢化钠以一份加入。接着,在 0℃,在 25 分钟的阶段中逐滴加入甲醇 (148ml)。将溶液搅拌 20 分钟,接着用 10% KHSO₄ 溶液中和。在减压下蒸发有机溶剂,并将获得的残余物倾在 10% KHSO₄ 上,用 EtOAc 提取 (3x)。将有机相用水性 10% KHSO₄, 10% NaCl 洗涤,通过 Na₂SO₄ 干燥并蒸发以产生 5.16g (定量的) 作为黄色油的标题化合物。MS :324.18 (MH⁺)。

[0650] B) (S)-4-苄氧基羰基氨基-5-甲氧基-戊酸叔丁酯

[0651] 将 4.82ml (77.3mmol) 的碘代甲烷和 2.50g (7.7mmol) (S)-4-苄氧基羰基氨基-5-羟基-戊酸叔丁酯在 25ml 乙腈中的溶液冷却 (0℃) 并用 2.72g (11.8mmol) 氧化银 (I) 处理。将反应混合物在室温搅拌 3 天。过滤反应物,并蒸发,在快速色谱法 (SiO₂, 二氯甲烷/醚 2.5%) 后产生 1.70g (65%) 作为浅黄色油的标题化合物。MS :360.18 (M+Na)。

[0652] C) (S)-4-氨基-5-甲氧基-戊酸叔丁酯 ;HCl

[0653] 类似于实施例 14H,将 (S)-4-苄氧基羰基氨基-5-甲氧基-戊酸叔丁酯用甲醇中的 Pd/C (10%),用 1 当量的 HCl 水溶液氢化 2h,在沉淀 (二氯甲烷/正戊烷) 后,提供 90% 产率的作为灰白色蜡状固体的标题化合物。MS :204.16 (MH⁺)。

[0654] D) (S)-4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-5-甲氧基-戊酸叔丁酯

[0655] 类似于中间体 44A, (S)-4-氨基-5-甲氧基-戊酸叔丁酯 ;HCl 和 1 当量的二甲氧基乙醛 (在 H₂O 中 60%) 提供 69% 产率的作为黄色油的标题化合物。MS :292.21 (MH⁺)。

[0656] E) (S)-4-[(S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-5-甲氧基-戊酸叔丁酯 (61% ds)

[0657] 类似于中间体 44B, (S)-4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-5-甲氧基-戊酸叔丁酯和 (S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸 (26% ee) (中间体 32) 提供 79% 产率的作为橙色油的标题化合物。MS :539.21 (MH⁺, 1Cl)。

[0658] F) (S)-4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-甲氧基-戊酸 (61% ds)

[0659] 类似于中间体 44C, 将 (S)-4-[(S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-5-甲氧基-戊酸叔丁酯用三氟乙酸/三乙基硅烷环化以提供 36% 产率的作为褐色油的标题化合物。MS :421.2 (MH⁺, 1Cl)。

[0660] 中间体 46

[0661] (S)-1-[(R, S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0662] A) (外消旋)-4-氨基-2-羟基-丁酸甲酯 ;HCl

[0663] 在 0℃, 将 7.79ml (109.6mmol) 的乙酰氯小心加入 70ml MeOH 中, 随后加入 8.60g (40.0mmol) 的 (外消旋)-4-氨基-2-羟基丁酸。在 0℃ 持续搅拌 2h, 接着将反应物蒸发并在减压下干燥以产生 6.98g (定量的) 作为白色固体的标题化合物。MS :134.08 (MH⁺)。

[0664] B) (S)-4-((R, S)-3-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0665] 将 0.840g (5.0mmol) (外消旋)-4-氨基-2-羟基-丁酸甲酯 ;HCl, 0.690ml (5.0mmol) 三乙胺, 0.514ml (9.0mmol) 乙酸, 1.13g (5.2mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠 (pH ~ 5) 在 17.5ml 的二氯甲烷中的溶液在室温用 1.26g (4.5mmol) 的 (S)-2-[苄氧基羰基

基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯(中间体 12C)在 35.0ml 二氯甲烷中的溶液逐滴处理(10 分钟)。将反应物在室温搅拌过夜。将反应物倾在水性 10% KHSO₄/EtOAc 上(3x)。将有机相用水性 10% KHSO₄,饱和的 NaHCO₃,10% NaCl 洗涤,通过 Na₂SO₄干燥,在快速色谱法(SiO₂,正庚烷/AcOEt 1:1 到 0:10)后,产生 0.428g(26%)作为浅黄色粘性油的标题化合物。MS:365.17(MH⁺)。

[0666] C) (S)-4-((R,S)-3-羧基-3-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0667] 在 0℃,将 0.556g(1.5mmol)的 (S)-4-((R,S)-3-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯在 8.0ml 的四氢呋喃/乙醇(1:1)中的溶液用 3.5ml(3.1mmol)的 1M 氢氧化锂水溶液进行处理,在室温搅拌 5h。将反应物用水性 10% KHSO₄中和,用 EtOAc 提取(3x)。将有机相用水性 10% KHSO₄,10% NaCl 洗涤,通过 Na₂SO₄干燥并蒸发以产生 0.585g(定量的)作为浅灰色油的标题化合物。MS:351.15(MH⁺)。

[0668] D) (S)-4-[(R,S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0669] 将 0.557g(1.6mmol)的 (S)-4-((R,S)-3-羧基-3-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯在室温溶解于 16ml DMF 中,随后加入 0.222g(1.7mmol) (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇,盐酸盐(中间体 2),0.443ml(3.2mmol)三乙胺,并在 0℃在 10 分钟后,加入 0.665g(1.7mmol)HATU。将溶液搅拌过夜,并加温到室温。将反应物用水性 10% KHSO₄中和并用 EtOAc 提取(3x)。将有机相用水性 10% KHSO₄,10% NaCl 洗涤,通过 Na₂SO₄干燥并蒸发,在沉淀(二氯甲烷/正戊烷)后产生 0.564g(77%)作为灰白色固体的标题化合物。MS:460.24(MH⁺)。

[0670] E) (S)-1-[(R,S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0671] 将 0.546g(1.2mmol) (S)-4-[(R,S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯在 18ml 甲醇中的溶液用 0.055g Pd/C(10%)处理,并在 H₂-气压上搅拌 1 夜。过滤后,蒸发溶液,将其溶解于二氯甲烷,在减压下蒸发(3x),并用醚沉淀以产生 0.363g(94%)作为灰白色粉末的标题化合物。MS:326.21(MH⁺)。

[0672] 中间体 47

[0673] (S)-1-[(S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl

[0674] A) (S)-4-氨基-2-羟基-丁酸甲酯;HCl

[0675] 类似于中间体 46A,在 MeOH 中的 (S)-(+)-4-氨基-2-羟基丁酸和乙酰氯定量提供作为白色蜡状固体的标题化合物。MS:134.1(MH⁺)。

[0676] B) (S)-4-((S)-2-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0677] 类似于中间体 46B, (S)-4-氨基-2-羟基-丁酸甲酯,盐酸盐和 (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯(中间体 12C)提供 15%产率作为浅黄色油的标题化合物。MS:365.17(MH⁺)

[0678] C) (S)-4-((S)-3-羧基-3-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0679] 类似于中间体 46C, (S)-4-((S)-3-羟基-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1M 氢氧化锂水溶液在用 EtOAc 提取后, 提供 98% 产率的作为浅黄色粘性油的标题化合物。MS :351. 15 (MH⁺).

[0680] D) (S)-4-[(S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0681] 类似于中间体 46D, (S)-4-((S)-3-羧基-3-羟基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在沉淀 (二氯甲烷 / 正戊烷) 后提供 75% 产率的作为白色固体的标题化合物。MS :460. 24 (MH⁺).

[0682] E) (S)-1-[(S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl

[0683] 类似于中间体 46E, (S)-4-[(S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯用在甲醇中的 Pd/C (10%), 用 1 当量的 HCl 水溶液氢化 1h, 在沉淀 (二氯甲烷 / 醚) 后提供 99% 产率作为白色固体的标题化合物。MS :370. 20 (MH⁺).

[0684] 中间体 48

[0685] (S)-1-[(R,S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl

[0686] A) 外消旋-4-氨基-2-氟-丁酸甲酯;HCl

[0687] 类似于中间体 46A, 在 MeOH 中的外消旋-4-氨基-2-氟-丁酸和乙酰氯提供 (在 22h 后) 90% 产率的作为灰白色蜡状固体的标题化合物。MS :136. 08 (MH⁺).

[0688] B) (S)-4-((R,S)-3-氟-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0689] 类似于中间体 46B, 外消旋-4-氨基-2-氟-丁酸甲酯;HCl 和 (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯 (中间体 12C) 提供 25% 产率的作为无色油的标题化合物。MS :367. 17 (MH⁺).

[0690] C) (S)-4-((R,S)-3-羧基-3-氟-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0691] 类似于中间体 46C, 在 30 分钟后并用 EtOAc 提取后, (S)-4-((R,S)-3-氟-3-甲氧基羰基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1M 氢氧化锂水溶液提供定量产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :353. 15 (MH⁺).

[0692] D) (S)-4-[(R,S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0693] 类似于中间体 46D, (S)-4-((R,S)-3-羧基-3-氟-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在沉淀 (二氯甲烷 / 正戊烷和二氯甲烷 / 醚) 后, 提供 84% 产率作为白色粉末的标题化合物。MS :462. 24 (MH⁺).

[0694] E) (S)-1-[(R,S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl

[0695] 类似于中间体 46E, 将 (S)-4-[(R,S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5]

辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯用在甲醇中的Pd/C(10%)用1当量的HCl水溶液氢化1h,以在用乙腈蒸发(3x)后,提供定量产率作为白色粉末的标题化合物。MS:328.20(MH⁺)。

[0696] 中间体 49

[0697] (S)-1-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl

[0698] A) (S)-4-((S)-3-叔丁氧基羰基-1-甲氧基甲基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0699] 类似于中间体 46B, (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯(中间体 12C)和(S)-4-氨基-5-甲氧基-戊酸叔丁酯;HCl(中间体 45C)提供39%产率的标题化合物,其为浅黄色油。MS:435.25(MH⁺)。

[0700] B) (S)-4-((S)-3-羧基-1-甲氧基甲基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0701] 在0℃,将0.620g(1.4mmol)的(S)-4-((S)-3-叔丁氧基羰基-1-甲氧基甲基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯在4.2ml二氯甲烷中的溶液用7.13ml(28.5mmol, 20当量)在二噁烷中的4N HCl水溶液进行处理。将溶液搅拌过夜,并加温到室温。蒸发溶液,将其悬浮在甲苯中,蒸发(3x),悬浮在乙腈中并蒸发(3x)以提供0.551g(定量的)标题化合物,其为浅黄色油。MS:379.19(MH⁺)。

[0702] C) (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0703] 类似于中间体 46D, (S)-4-((S)-3-羧基-1-甲氧基甲基-丙基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和1.1当量的(S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体 2)在沉淀(二氯甲烷/正戊烷)后,提供定量产率的作为灰白色固体的标题化合物。MS:488.28(MH⁺)。

[0704] D) (S)-1-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl

[0705] 类似于中间体 46E, 将(S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯用甲醇中的Pd/C(10%)用1当量的HCl水溶液氢化1h,在沉淀(二氯甲烷/醚)后,提供93%产率的标题化合物,其为白色固体。MS:354.24(MH⁺)。

[0706] 中间体 50

[0707] (R)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯;HCl。

[0708] A) (R)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯

[0709] 类似于在中间体 12D中所述的方法, (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯(中间体 12C)和D-谷氨酸γ叔丁酯α甲酯;盐酸盐提供97%产率的标题化合物,其为黄色的油。MS:449.22(MH⁺)。

[0710] B) (R)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 1-甲酯

[0711] 类似于在中间体 12G 中所述的方法, (R)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 5-叔丁酯 1-甲酯和在二噁烷中的 HCl 提供 96% 产率的标题化合物, 其为粘性褐色油。MS :393. 16 (MH⁺).

[0712] C) (S)-4-[(R)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基羰基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[0713] 类似于在实施例 15 中所述的方法, (R)-2-((S)-4-苄氧基羰基-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-戊二酸 1-甲酯和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在用快速色谱法 (SiO₂, EtOAc) 纯化和自二氯甲烷/正戊烷沉淀后, 提供 61% 产率的标题化合物, 其为非晶形灰白色固体。MS :502. 25 (MH⁺).

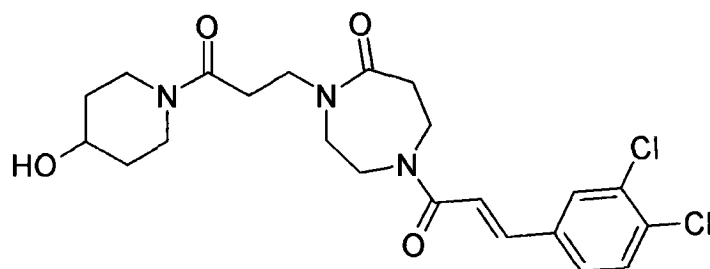
[0714] D) (R)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯; HCl

[0715] 类似于中间体 12E, 将 (S)-4-[(R)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基羰基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯用 1 当量的 HCl 水溶液氢化, 在沉淀 (二氯甲烷/Et₂O) 后提供定量产率的标题化合物, 其为灰白色非晶形固体。MS :368. 21 (MH⁺).

[0716] 实施例 1

[0717] 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂**草**-5-酮

[0718]

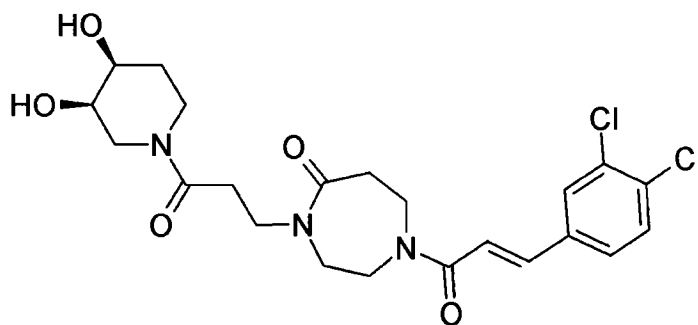


[0719] 在 0 °C, 将 0.100g (0.26mmol) 的 3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂**草**-1-基}-丙酸 (中间体 5) 和 0.032g (0.31mmol) 的 4-羟基哌啶在 5ml 二氯甲烷中的溶液用 0.060g (0.31mmol) 的 EDCI 进行处理。使冷却浴达到室温, 并在 4 小时后, 将反应物用水性 10% KHSO₄/EtOAc 进行提取 (3x)。将有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液, 10% NaCl 洗涤, 并通过 Na₂SO₄ 进行干燥, 在溶剂蒸发后产生 0.108g (89%) 的标题化合物, 其为白色固体。MS :468. 3 (MH⁺, 1Cl).

[0720] 实施例 2

[0721] 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-((3RS,4SR)-3,4-二羟基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂**草**-5-酮

[0722]



[0723] A) (外消旋)-顺式-3,4-双-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮类似于在实施例 1 中所述的方法, 3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸(中间体 5)和(顺式)-(外消旋)-3,4-双-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-哌啶(中间体 9)提供 95%产率的标题化合物, 其为白色固体。MS: 712.5 (MH^+ , 2Cl).

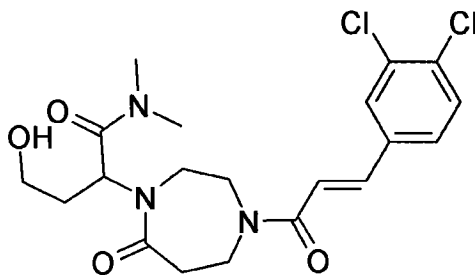
[0724] B) (外消旋)-顺式-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-((3R,4S)-3,4-二羟基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮

[0725] 类似于在中间体 6B 中所述的方法, 用在二噁烷中的 HCl 处理(外消旋)-顺式-3,4-双-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-哌啶-1-基]-3-氧代-丙基}-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮提供 82%产率的标题化合物, 其为灰白色泡沫。MS: 484.2 (MH^+ , 2Cl).

[0726] 实施例 3

[0727] (外消旋)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-N,N-二甲基-丁酰胺

[0728]

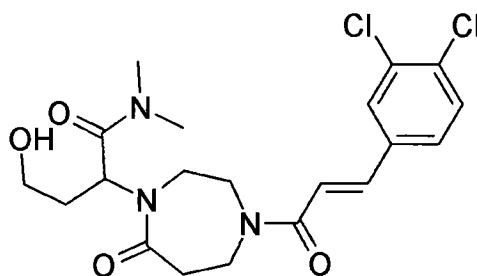


[0729] 将 0.081g (0.19mmol) 的(外消旋)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-N,N-二甲基-丁酰胺(具有 50%的内酯, 1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(2-氧代-四氢-呋喃-3-基)-[1,4]二氮杂草-5-酮)(中间体 6)悬浮在 1ml THF 中, 用 0.34ml (1.89mmol, 33%在 EtOH 中) 二甲基胺处理并在 50°C 加热 16h。溶剂蒸发和干燥提供 0.08g (96%) 标题化合物, 其为浅黄色泡沫。MS: 442.3 (MH^+ , 2Cl).

[0730] 实施例 4

[0731] (外消旋)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-N,N-二甲基-丁酰胺

[0732]

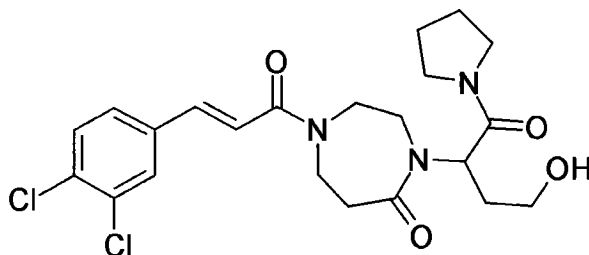


[0733] 以类似于在实施例 3 中所述的方法,用哌啶处理在 EtOH 中的 (外消旋)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-丁酸甲酯 (具有 50% 的内酯,1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(2-氧代-四氢-呋喃-3-基)-[1,4]二氮杂草-5-酮) (中间体 6),在 60℃ 处理 1.5 天,并在室温处理 2 天,提供 43% 的标题化合物,其为浅黄色泡沫。MS :482.2 (MH⁺,2Cl).

[0734] 实施例 5

[0735] 外消旋-(1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-羟基-1-(吡咯烷-1-羰基)-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮)

[0736]

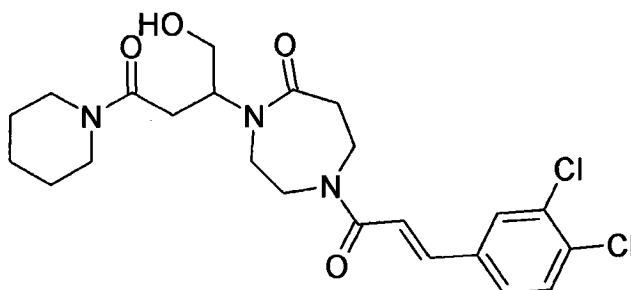


[0737] 类似于在实施例 3 中所述的方法,在室温用吡咯烷处理在 EtOH 中的 (外消旋)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-丁酸甲酯 (具有 50% 的内酯,1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(2-氧代-四氢-呋喃-3-基)-[1,4]二氮杂草-5-酮) (中间体 6) 过夜,提供了 88% 作为白色泡沫的标题化合物。MS :468.1 (MH⁺,2Cl).

[0738] 实施例 6

[0739] 外消旋-(1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(1-羟基甲基-3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)-[1,4]二氮杂草-5-酮)

[0740]



[0741] A) 外消旋-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-氧代-4-哌啶-1-基-丁酸甲酯

[0742] 将 0.286g (0.65mmol) 的 2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧

代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸1-甲酯(中间体7)在15ml二氯甲烷中的溶液用0.070ml(0.71mmol)的哌啶处理,并在0℃用0.148g(0.77mmol)的EDCI和0.009g(0.06mmol)的HOBT处理。将该混悬液自然加温到室温过夜,倾在10%KHSO₄水溶液上,并用EtOAc提取(3x)。将有机相用饱和的NaHCO₃水溶液和10%NaCl水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发,以提供0.332g(定量)的作为白色泡沫的标题化合物。MS:510.1(MH⁺, 2Cl).

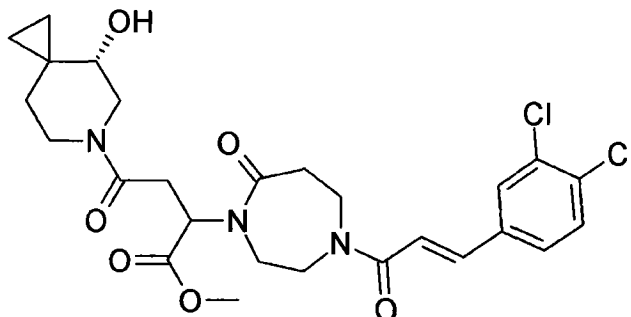
[0743] B) 外消旋-(1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(1-羟甲基-3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)-[1,4]二氮杂草-5-酮)

[0744] 将0.150g(0.29mmol)的2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-氧代-4-哌啶-1-基-丁酸甲酯在3.7ml EtOH中的冷却(0℃)溶液用0.013g(0.59mmol)的LiBH₄(在48h过程中以3份进行,直到反应结束)处理。将混合物在室温搅拌48h,冷却到0℃并缓慢加入10%KHSO₄水溶液。将混合物在水性饱和的NaHCO₃/EtOAc之间分配(3x)。将有机相干燥(Na₂SO₄)并蒸发以提供0.136g(96%)作为白色泡沫的标题化合物。MS:482.2(MH⁺, 2Cl).

[0745] 实施例7

[0746] (R,S)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁酸甲酯

[0747]

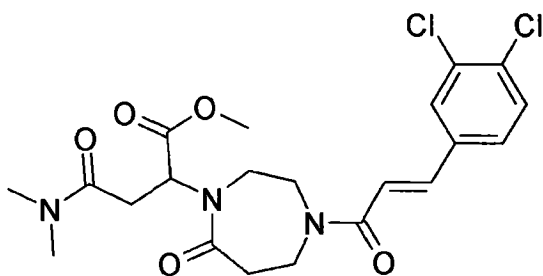


[0748] 类似于在实施例6A中所述的方法,将2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸1-甲酯(中间体7)用1.5当量的Et₃N(冷却前加入)和1.05当量的(S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体2)处理,在SiO₂-柱上纯化后(二氯甲烷/异丙醇97.5:2.5-9:1梯度)提供33%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS:552.0(MH⁺, 2Cl).

[0749] 实施例8

[0750] 外消旋-(2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-N,N-二甲基-琥珀酰胺酸甲酯)

[0751]

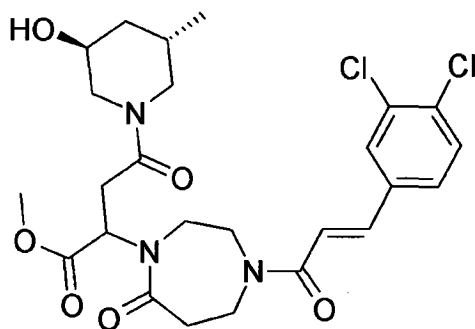


[0752] 类似于在实施例 6A 中所述的方法,用 4 当量的 Et_3N (冷却前加入)和二甲基胺盐酸盐处理 2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 1-甲酯(中间体 7),在 SiO_2 -柱上纯化后(二氯甲烷/MeOH 98 : 2),提供 57%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS :470.0 (MH^+ , 2Cl).

[0753] 实施例 9

[0754] (R, S)-2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-4-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁酸甲酯

[0755]

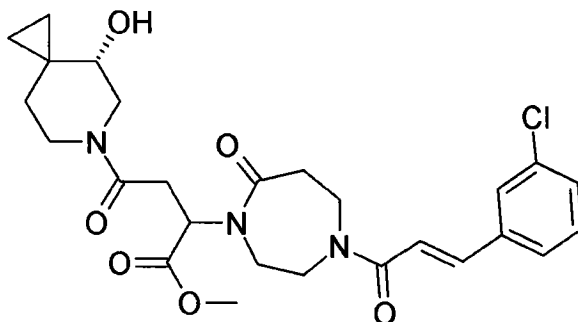


[0756] 类似于在实施例 6A 中所述的方法,2-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 1-甲酯(中间体 7),1.5 当量的 Et_3N (冷却前加入)和 1 当量的 (3S,5S)-5-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐(中间体 4)在 SiO_2 -柱上纯化(二氯甲烷/异丙醇 97 : 3-9 : 1 梯度)后,提供 54%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS :540.0 (MH^+ , 2Cl).

[0757] 实施例 10

[0758] (R, S)-2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁酸甲酯

[0759]



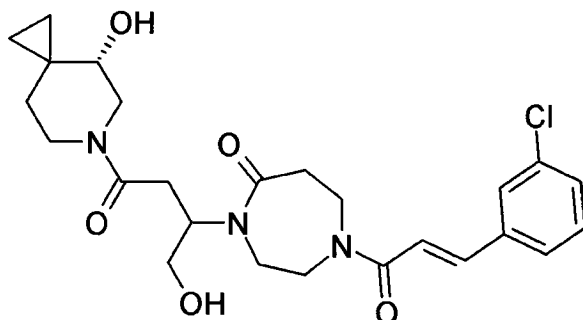
[0760] 类似于在实施例 6A 中所述的方法,2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 1-甲酯(中间体 8)以及 1.1 当量的 Et_3N (冷却前加

入)和1.05当量的(S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体2)在 SiO_2 -柱上(二氯甲烷/MeOH 98:2-95:5)纯化后提供76%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS:518.3(MH^+ ,1Cl)。

[0761] 实施例 11

[0762] 1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[(R,S)-3-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂**草**-5-酮

[0763]

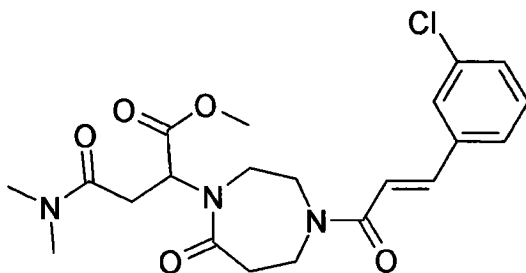


[0764] 类似于在实施例 6B 中所述的方法, (R,S)-2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂**草**-1-基}-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁酸甲酯(实施例 10)和2当量的 LiBH_4 在仅搅拌1夜和在 SiO_2 -柱(二氯甲烷/MeOH 98:2-95:5)上纯化后,提供88%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS:490.1(MH^+ ,1Cl)。

[0765] 实施例 12

[0766] 外消旋-(2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂**草**-1-基}-N,N-二甲基-琥珀酰胺酸甲酯)

[0767]

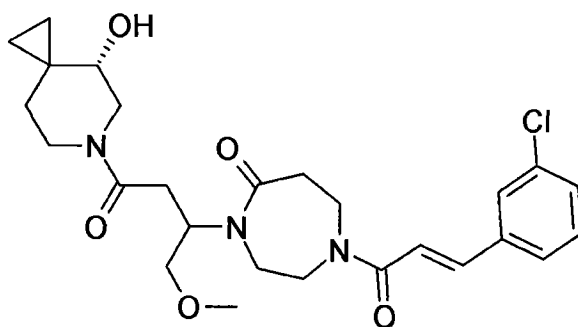


[0768] 类似于在实施例 6A 中所述的方法, 2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂**草**-1-基}-琥珀酸 1-甲酯(中间体 8), 1.2 当量的 Et_3N (冷却前加入)和二甲基胺盐酸盐在 SiO_2 -柱上(二氯甲烷/MeOH 99:1-95:5)纯化后提供73%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS:436.3(MH^+ ,1Cl)。

[0769] 实施例 13

[0770] 1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[(R,S)-3-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂**草**-5-酮

[0771]



[0772] A) 3-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-丁酸叔丁酯

[0773] 类似于在实施例 6B 中所述的方法, 2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-琥珀酸 4-叔丁酯 1-甲酯 (中间体 8C) 和 2 当量的 LiBH_4 在仅一夜搅拌和在 SiO_2 -柱 (二氯甲烷/MeOH 98 : 2-95 : 5) 上纯化后, 提供 84% 产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS : 436.9 (MH^+ , 1Cl).

[0774] B) 3-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-甲氧基-丁酸叔丁酯

[0775] 向 0.200g (0.46mmol) 的 3-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-丁酸叔丁酯在 0.73ml DMF 中的溶液逐滴加入 0.142ml (2.29mmol) 的碘代甲烷。将溶液在 0°C 用 0.024g (0.55mmol) 的 NaH (55% 在油中) 处理。将反应物在 0°C 搅拌 3h, 用冷的 0% KHSO_4 水溶液中和并用 EtOAc 提取 (3x)。将有机相用水性饱和的 NaHCO_3 和水性 10% NaCl 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸发并在 SiO_2 -柱 (二氯甲烷/异丙醇 99 : 1-98 : 2) 上纯化, 以提供 61% 产率的标题化合物, 其为无色胶。MS : 451.2 (MH^+ , 1Cl).

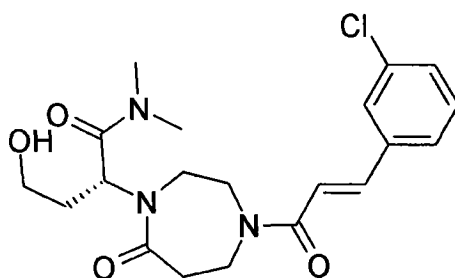
[0776] C) 3-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-甲氧基-丁酸 类似于在中间体 7C 中所述的方法, 3-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-甲氧基-丁酸叔丁酯提供定量产率的标题化合物, 其为浅黄色胶。MS : 393.0 (M-H, 1Cl).

[0777] D) 1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[(R, S)-3-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 类似于在实施例 6A 中所述的方法, 3-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-甲氧基-丁酸以及 1.1 当量的 Et_3N (冷却前加入) 和 1.05 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在 SiO_2 -柱上 (二氯甲烷/异丙醇 98 : 2-9 : 1) 纯化后提供 66% 产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS : 504.2 (MH^+ , 1Cl).

[0778] 实施例 14

[0779] (R)-2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-N,N-二甲基-丁酰胺

[0780]



[0781] A) 3-[苄氧基羰基 -(2- 羟基 - 乙基) - 氨基]- 丙酸叔丁酯

[0782] 将 6.11g (100mmol) 的乙醇胺冷却 (0℃), 用 14.52ml (100mmol) 的叔丁基 - 丙烯酸酯处理, 并在该温度搅拌 15 分钟。在加温到室温的过程中, 开始反应, 并将其 25-30℃ 冷却, 接着在室温搅拌 18h。将该油溶于 500ml 的四氢呋喃和 500ml 的水中, 在 0℃ 加入 27.42 (110mmol) 的 N-(苄氧基羰氧基) 琥珀酰亚胺, 随后加入 27.88ml (200mmol) 的三乙胺。将反应物在室温搅拌超过 3h, 接着在 10% 硫酸氢钾水溶液和二乙醚之间分配 (3x)。将有机相用 10% 硫酸氢钾水溶液, 饱和碳酸氢钠水溶液, 10% 氯化钠水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 并通过快速硅胶柱 (正庚烷 / 乙酸乙酯 4 : 1 到 1 : 1) 纯化, 以产生 27.53g (85%) , 作为浅黄色油的标题化合物。MS : 324.2 (MH⁺) .

[0783] B) 3-[苄氧基羰基 -(2- 氧代 - 乙基) - 氨基]- 丙酸叔丁酯

[0784] 在 -50 到 -60℃, 在 20 分钟内向 4.53ml (35.65mmol) 的草酰氯在 76ml 二氯甲烷中的溶液加入 5.81ml (74.40mmol) 二甲亚砜在 16ml 二氯甲烷中的溶液。将该溶液搅拌 5 分钟, 并在 20 分钟内加入 10.03g (31.0mmol) 3-[苄氧基羰基 -(2- 羟基 - 乙基) - 氨基]- 丙酸叔丁酯在 67ml 二氯甲烷中的溶液。将混合物搅拌 15 分钟, 并在 25 分钟内加入 21.6ml (155mmol) 的三乙胺。将混悬液搅拌 2h, 并缓慢加温到 0℃。将反应物用冷的 10% 磷酸二氢钾水溶液中和 (用固体磷酸二氢钾调节到 pH4-5) 并用二乙醚提取 (3x)。将有机相用 10% 磷酸二氢钾水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、10% 氯化钠水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发以产生 9.94g (99.8%) 标题化合物, 其为黄色油。MS : 322.1 (MH⁺) .

[0785] C) (S)-4- 苄氧基 -2- {2-[苄氧基羰基 -(2- 叔丁氧基羰基 - 乙基) - 氨基]- 乙基氨基 }- 丁酸甲酯

[0786] 将 3.71g (11.55mmol) 的 3-[苄氧基羰基 -(2- 氧代 - 乙基) - 氨基]- 丙酸叔丁酯和 3.00g (11.55mmol) 的 (S)-2- 氨基 -4- 苄氧基 - 丁酸甲酯 ; 盐酸盐 (中间体 7) 溶解在 1,2- 二氯乙烷 / 乙醇 1 : 180ml 中, 并用 1.93ml (13.86mmol) 的三乙胺, 3.03ml 的乙酸和 3.03ml (24.25mmol, 8M 在吡啶中) 的吡啶 - 硼烷复合物处理 (用水浴冷却到室温)。将反应物在室温搅拌, 历时 1¼ h, 接着在碳酸氢钠水溶液和二乙醚之间分配 (3x)。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液, 10% 氯化钠水溶液洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 并通过快速硅胶柱 (二氯甲烷 / 正庚烷 1 : 1 到二氯甲烷, 接着二氯甲烷 / 乙酸乙酯 4 : 1 到乙酸乙酯) 纯化以产生 4.81g (79%) 的标题化合物, 其为无色的油。MS : 529.2 (MH⁺) .

[0787] D) (S)-4- 苄氧基 -2- {2-[苄氧基羰基 -(2- 羧基 - 乙基) - 氨基]- 乙基氨基 }- 丁酸甲酯 ; 盐酸盐 .

[0788] 将 4.58g (8.66mmol) 的 (S)-4- 苄氧基 -2- {2-[苄氧基羰基 -(2- 叔丁氧基羰基 - 乙基) - 氨基]- 乙基氨基 }- 丁酸甲酯在 17ml 二噁烷中的溶液冷却 (10℃), 用 21.7ml (86.7mmol) 在二噁烷中的 4M 氯化氢溶液, 10 滴水处理, 并在室温搅拌 12h。蒸发

溶液,将其悬浮在乙腈中并蒸发 (2x),溶解于二氯甲烷,用 Na_2SO_4 处理,过滤并蒸发以产生 4.42g(定量的)标题化合物,其为浅黄色泡沫。MS:471.2(M-H)。

[0789] **E) 4-((S)-3-苄氧基-1-甲氧基羰基-丙基)-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯**

[0790] 将 4.40g(8.64mmol) 的 (S)-4-苄氧基-2-{2-[苄氧基羰基-(2-羧基-乙基)-氨基]-乙基氨基}-丁酸甲酯;盐酸盐在 85ml 二氯甲烷中的溶液用 1.20(8.64mmol) 的三乙胺处理,并在 0℃ 用 1.99g(10.37mmol) 的 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐处理。使冷却浴达到室温,并在 15h 后将反应物用 10% 硫酸氢钾水溶液 / 二乙醚进行提取 (3x)。将有机相用 10% 硫酸氢钾水溶液、10% 氯化钠溶液洗涤,并通过 Na_2SO_4 干燥,以在溶剂蒸发后产生 3.74g(95%) 标题化合物,其为浅黄色的油。MS:455.2(MH⁺)。

[0791] **F) 锂;(R)-4-苄氧基-2-(4-苄氧基羰基-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基)-丁酸酯**

[0792] 将 2.01g(4.40mmol) 的 4-((S)-3-苄氧基-1-甲氧基羰基-丙基)-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯在 12ml 的四氢呋喃 / 甲醇 (1:1) 中的溶液在 0℃ 用 4.43ml(4.40mmol) 的 1M 氢氧化锂水溶液处理,并在该温度保持 3h。蒸发反应物,将其溶解于乙腈并再次蒸发 (3x) 以提供 1.94g(98%) 标题化合物,其为浅黄色泡沫。MS:439.2(M-H)。

[0793] **G) 4-((R)-3-苄氧基-1-二甲基氨基甲酰基-丙基)-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯**

[0794] 在室温,将 1.90g(4.30mmol) 的锂;(R)-4-苄氧基-2-(4-苄氧基羰基-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基)-丁酸酯悬浮在 25ml N,N-二甲基甲酰胺中,随后加入 0.38g(4.70mmol) 二甲胺盐酸盐,2.37ml(17.00mmol) 的三乙胺并在 0℃ 加入 1.84g(4.70mmol) 的 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐。将该溶液搅拌过夜并加温直到室温。将反应物倾在 10% 硫酸氢钾水溶液上,随后用 Et_2O 提取 (3 次)。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并用 10% 氯化钠水溶液洗涤。将合并的有机相通过 Na_2SO_4 干燥,并在真空下去除溶剂以提供 2.00g(定量) 标题化合物,其为橙色的油。MS:468.3(MH⁺)。

[0795] **H) (R)-4-羟基-N,N-二甲基-2-(7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基)-丁酰胺盐酸盐**

[0796] 将 1.85g(4.00mmol) 4-((R)-3-苄氧基-1-二甲基氨基甲酰基-丙基)-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸苄酯在 57ml 甲醇中的溶液用 3.96ml 的 1M 盐酸水溶液和 0.20g 的 Pd/C(10%) 的溶液处理,并在 H_2 -气压上搅拌 16h。过滤后,蒸发溶液,溶解于甲醇并蒸发 (3x),随后用二氯甲烷,并在减压下蒸发 (3x),以产生 1.10g(99%) 的标题化合物,其为白色泡沫。MS:244.1(MH⁺)。

[0797] **I) (R)-2-{4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-4-羟基-N,N-二甲基-丁酰胺**

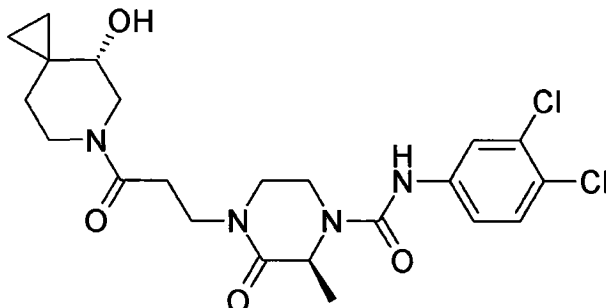
[0798] 类似于在实施例 1 中所述的方法,(R)-4-羟基-N,N-二甲基-2-(7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基)-丁酰胺盐酸盐和 (E)-3-氯肉桂酸与 1.1 当量的三乙胺提供 72% 产率

的标题化合物,其为白色泡沫。MS :408.1 (MH^+ ,1Cl).

[0799] 实施例 15

[0800] (S)-4-[3-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0801]

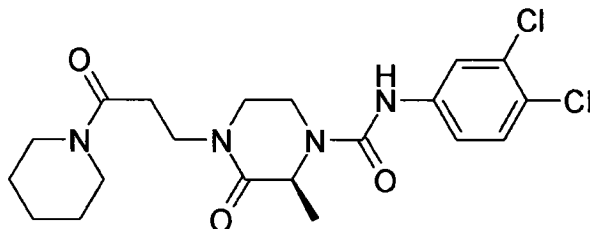


[0802] 将 0.070g (0.20mmol) 的 3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12) 在 1.5ml DMF 中的溶液用 0.045ml (0.28mmol) 的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体 2), 0.054ml (0.40mmol) 的三乙胺处理,并在 0℃用 0.081g (0.22mmol) 的 HATU 处理。将混悬液自然加温到室温过夜,倾在 10% KHSO_4 水溶液上,并用 EtOAc 提取 (3x)。将有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液和 10% NaCl 水溶液洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发以在用快速色谱法 (SiO_2 , 二氯甲烷/甲醇 99 : 1-96 : 4) 纯化后,提供 0.069g (70%) 作为白色泡沫的标题化合物。MS :483.2 (MH^+ ,2Cl)。

[0803] 实施例 16

[0804] (S)-2-甲基-3-氧代-4-(3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0805]

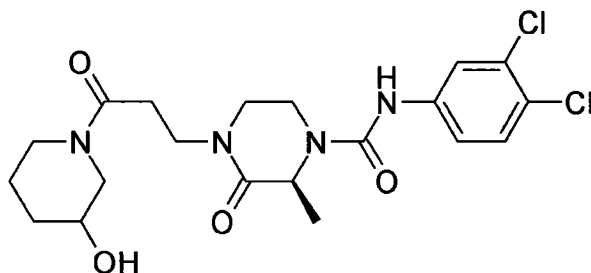


[0806] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12) 和哌啶提供 73%产率的标题化合物,其为白色固体。MS :441.1 (MH^+ ,2Cl)。

[0807] 实施例 17

[0808] (S)-4-[3-((R,S)-3-羟基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0809]

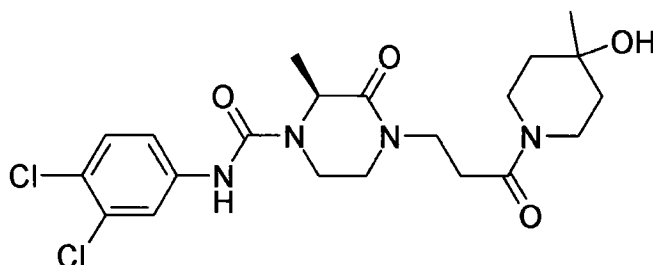


[0810] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和外消旋-3-羟基哌啶提供 56% 产率的标题化合物,其为灰白色固体。MS :457.1 (MH^+ , 2Cl).

[0811] 实施例 18

[0812] (S)-4-[3-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0813]

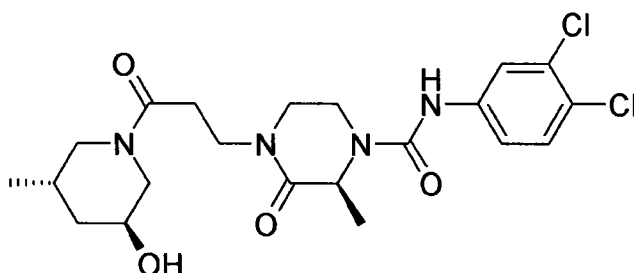


[0814] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和 4-甲基-哌啶-4-醇提供 51% 产率作为灰白色固体的标题化合物。MS :471.2 (MH^+ , 2Cl).

[0815] 实施例 19

[0816] (S)-4-[3-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0817]

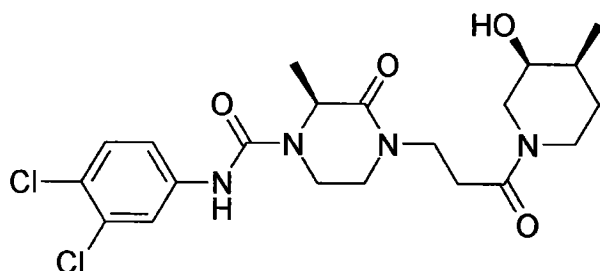


[0818] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和 1.1 当量 (3S,5S)-5-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐(中间体 4)提供 84% 产率作为灰白色固体的标题化合物。MS :471.3 (MH^+ , 2Cl).

[0819] 实施例 20

[0820] (S)-4-[3-((3S,4S)-3-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0821]

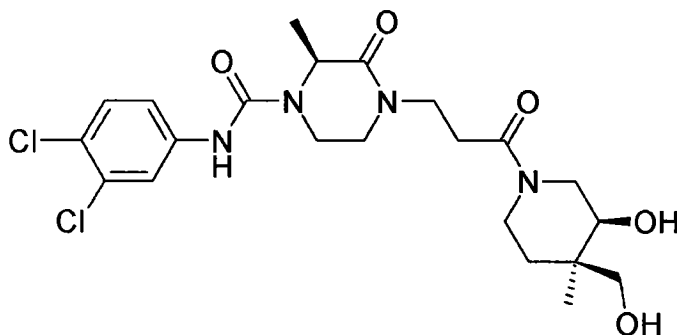


[0822] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和 1.1 当量 (3S,4S)-4-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐(中间体 3)提供 84%产率作为灰白色固体的标题化合物。MS :471.3(MH⁺, 2Cl).

[0823] 实施例 21

[0824] (S)-4-[3-((3SR,4RS)-3-羟基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0825]

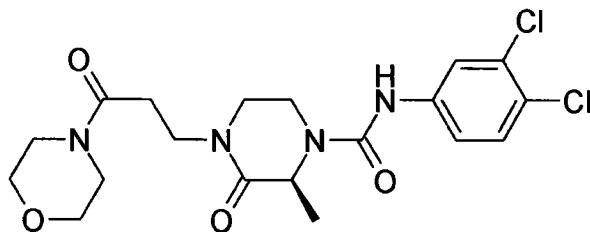


[0826] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和 1.1 当量(外消旋,顺式)-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇;盐酸盐(中间体 10)提供 81%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS :499.2(M-H, 2Cl).

[0827] 实施例 22

[0828] (S)-2-甲基-4-(3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0829]



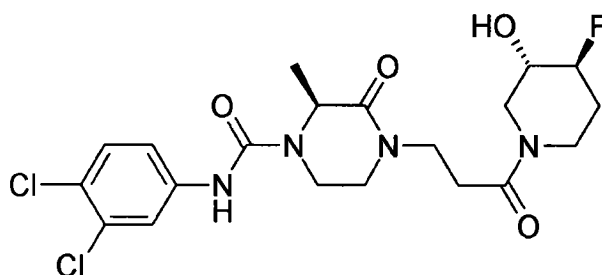
[0830] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和吗啉提供 45%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS :441.1(M-H, 2Cl).

[0831] 实施例 23

[0832] (S)-4-[3-((3SR,4SR)-4-氟-3-羟基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲

基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0833]

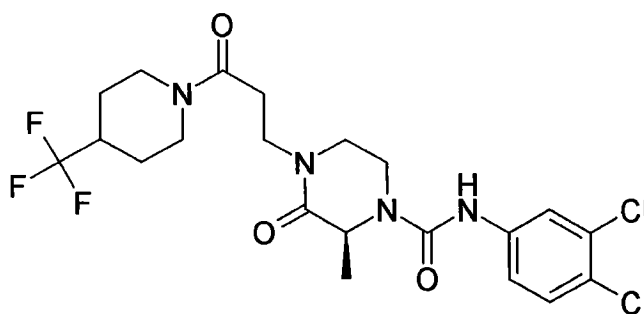


[0834] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和 1.1 当量(外消旋,反式)-4-氟-哌啶-3-醇;盐酸盐(中间体 11)提供 59%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS:475.13(MH⁺,2Cl).

[0835] 实施例 24

[0836] (S)-2-甲基-3-氧代-4-[3-氧代-3-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-丙基]-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0837]

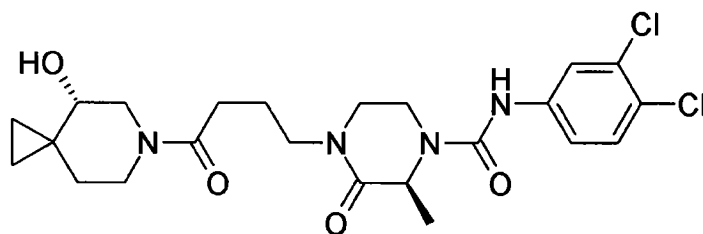


[0838] 类似于在实施例 15 中所述的方法,3-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丙酸(中间体 12)和 4-三氟甲基-哌啶盐酸盐提供 31%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS:509.13(MH⁺,2Cl).

[0839] 实施例 25

[0840] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0841]

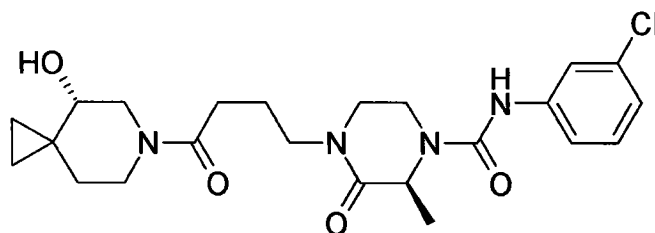


[0842] 将 0.050g(0.20mmol)的(S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13)在 1ml 二氯甲烷中的溶液用 0.030g(0.20mmol)的 3,4-二氯苯基异氰酸酯处理。1 小时后,将反应蒸发并通过快速硅胶柱(二氯甲烷/甲醇 98/2-9:1)纯化以产生 0.039g(48%)的作为白色泡沫的标题化合物。MS:495.2(M-H,2Cl).

[0843] 实施例 26

[0844] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺

[0845]

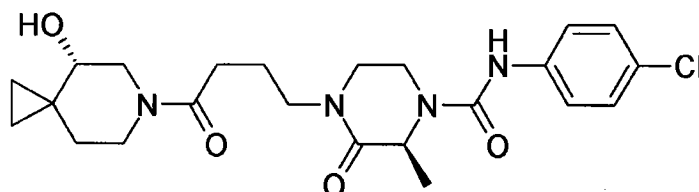


[0846] 类似于在实施例 25 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 3-氯苯基异氰酸酯提供 17%产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :463. 2(MH⁺, Cl⁻).

[0847] 实施例 27

[0848] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(4-氯-苯基)-酰胺

[0849]

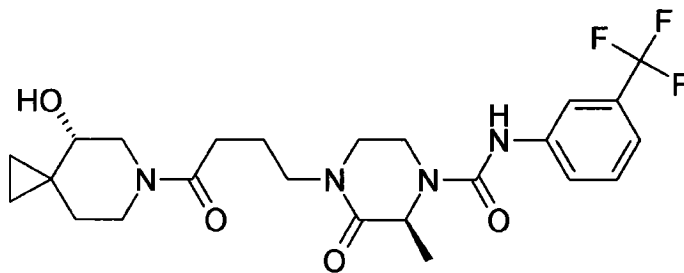


[0850] 类似于在实施例 25 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 4-氯苯基异氰酸酯提供 72%产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :463. 2(MH⁺, Cl⁻).

[0851] 实施例 28

[0852] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0853]

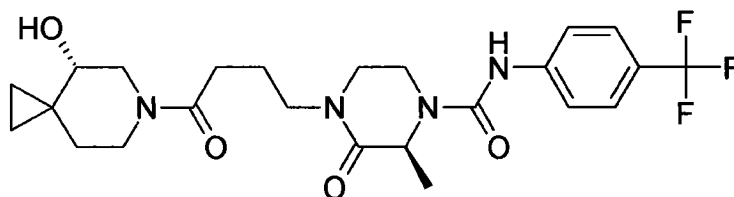


[0854] 类似于在实施例 25 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯提供 24%产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :497. 2(MH⁺).

[0855] 实施例 29

[0856] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0857]

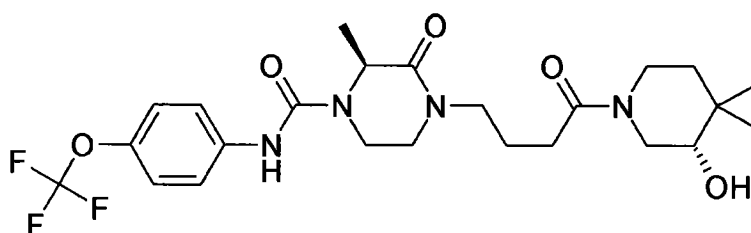


[0858] 类似于在实施例 25 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 4-(三氟甲基)苯基异氰酸酯提供 32% 产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :497. 2(MH⁺)。

[0859] 实施例 30

[0860] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0861]

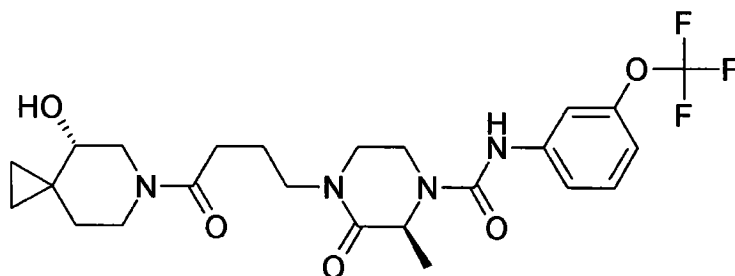


[0862] 将 0.050g(0.16mmol) 的 (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 0.053ml(0.48mmol) 的 4-甲基吗啉在 1ml 二氯甲烷中的溶液用在 1ml 二氯甲烷中的 0.033g(0.16mmol) 的 1-异氰酰-4-三氟甲氧基-苯(中间体 14) 在室温进行处理。1h 后, 再次加入 0.005g 的 0.033g(0.16mmol) 的 1-异氰酰-4-三氟甲氧基-苯(中间体 14), 并在 30 分钟后, 将反应物用水性 10% KHSO₄/EtOAc 进行提取(3x)。将有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液, 10% NaCl 洗涤并通过 Na₂SO₄ 干燥, 以在用二氯甲烷/戊烷沉淀后, 产生 0.077g(93%) 标题化合物, 其为白色非晶形固体。MS :513. 23(MH⁺)。

[0863] 实施例 31

[0864] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0865]

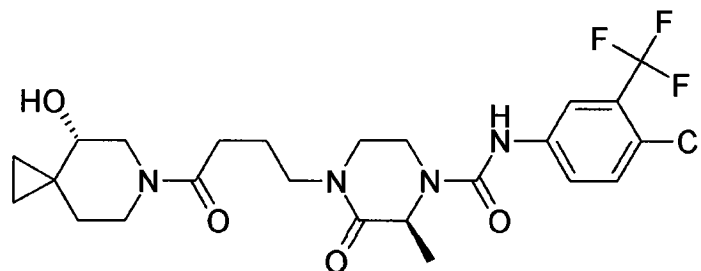


[0866] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 1-异氰酰-3-三氟甲氧基-苯(中间体 15) 提供 70% 产率的标题化合物, 其为白色非晶形固体。MS :513. 23(MH⁺)。

[0867] 实施例 32

[0868] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0869]

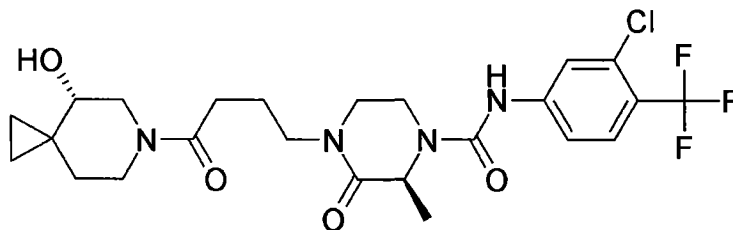


[0870] 类似于在实施例 25 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 1-氯-4-异氰酰-2-三氟甲基-苯提供定量产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :531.20(MH⁺, 1Cl).

[0871] 实施例 33

[0872] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0873]

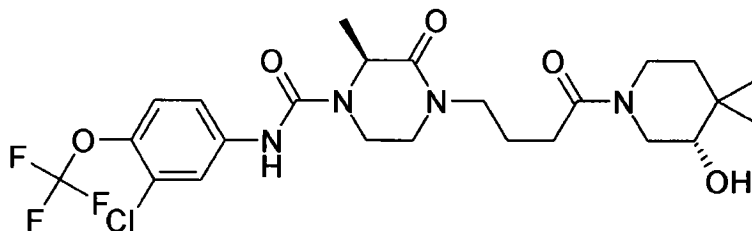


[0874] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体 16) 提供 83% 产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :531.20(MH⁺, 1Cl).

[0875] 实施例 34

[0876] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0877]



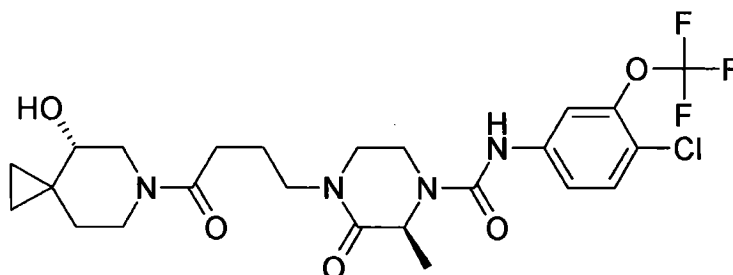
[0878] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲氧基-苯(中间体 17) 提供 68% 产率的标题化合物, 其为浅褐色泡沫。MS :547.19(MH⁺, 1Cl).

[0879] 实施例 35

[0880] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲

基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0881]

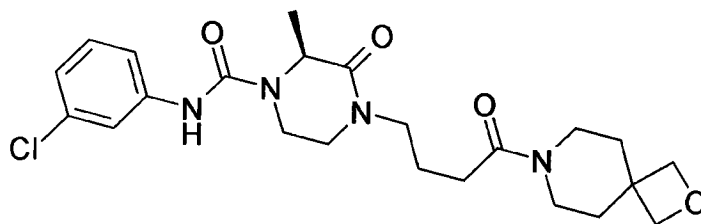


[0882] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 13) 和 1-氯-4-异氰酰-2-三氟甲氧基-苯(中间体 18) 提供 67% 产率的标题化合物, 其为浅褐色泡沫。MS: 547.19 (MH^+ , 1Cl).

[0883] 实施例 36

[0884] (S)-2-甲基-4-[4-(2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬-7-基)-4-氧代-丁基]-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺

[0885]

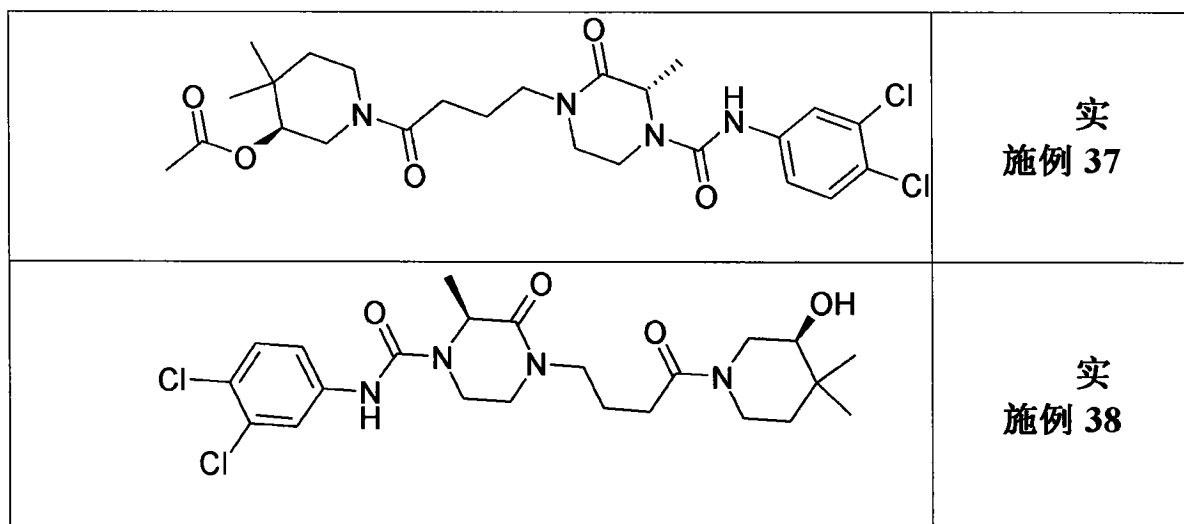


[0886] 将 0.035g (0.10mmol) 的 4-[(S)-4-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸(中间体 19) 和 0.012g (0.11mmol) N-羟基-2-吡啶酮在 1.5ml DMF 中的混悬液在 0℃ 用 0.021g (0.11mmol) 的 EDCI 处理并自然加温到室温过夜。接着加入 0.035g (0.10mmol) 的 2-氧杂-7-氮杂-螺[3.5]壬烷三氟-乙酸盐(1:2)(中间体 20) 和 0.030ml (0.30mmol) 的三乙胺在 1.5ml 的 DMF 中的溶液, 并将反应物在室温搅拌 1h。将该溶液倾在 10% $KHSO_4$ 水溶液上, 并用 Et_2O 提取 (3x)。将有机相用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液和 10% $NaCl$ 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发以提供 0.013g 标题化合物, 其最大纯度为 60%。将水相再次用 $EtOAc$ 提取 (3x), 干燥有机相 ($NaSO_4$), 蒸发并在减压下干燥以提供 0.029g (62%) 标题化合物, 其为浅黄色泡沫。MS: 463.21 (MH^+ , Cl).

[0887] 实施例 37 和 38

[0888] 乙酸 (S)-1-{4-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酰}-4,4-二甲基-哌啶-3-基酯和 (S)-4-[4-((S)-3-羟基-4,4-二甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0889]



[0890] A) (S)-1-[4-((S)-3-羟基-4,4-二甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;乙酸酯

[0891] 将 0.050g (0.1mmol) 的 (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯 (中间体 13C) 在 3ml 乙酸中的溶液用 0.026g 的 PtO_2 处理并在 H_2 -气压上搅拌 2 天。过滤和蒸发后,在 3ml 乙酸中,将粗制化合物再次用 0.026g 的 PtO_2/H_2 氢化 3 天。过滤和蒸发后,用甲苯再次蒸发残余物 (3 次) 并将溶剂在真空下移除以提供 0.057g (99%) 标题化合物,其为浅黄色油。MS: 312.23 (MH^+)。

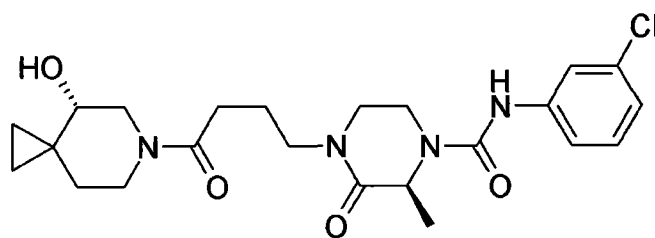
[0892] B) 乙酸 (S)-1-{4-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酰}-4,4-二甲基-哌啶-3-基酯和 (S)-4-[4-((S)-3-羟基-4,4-二甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0893] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-1-[4-((S)-3-羟基-4,4-二甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;乙酸酯和 3,4-二氯苯基异氰酸酯与 5 当量的 4-甲基吗啉在快速硅胶柱 (二氯甲烷/甲醇 100% 二氯甲烷至 85:15) 后提供:17% 的乙酸 (S)-1-{4-[(S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酰}-4,4-二甲基-哌啶-3-基酯 (实施例 37), 其为白色泡沫, MS: 563.18 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 2Cl), Rf 0.55 (二氯甲烷/甲醇 9:1) 和 38% 的 (S)-4-[4-((S)-3-羟基-4,4-二甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3,4-二氯-苯基)-酰胺 (实施例 38), 其为白色泡沫, MS: 499.19 (MH^+ , 2Cl), Rf 0.50 (二氯甲烷/甲醇 9:1)。

[0894] 实施例 39

[0895] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-苯基)-酰胺

[0896]

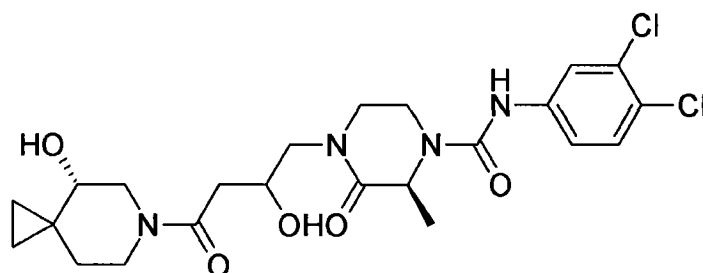


[0897] 类似于在实施例 25 中所述的方法, (S)-1-[5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊基-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 21)和 3,4-二氯苯基异氰酸酯提供 74%产率的标题化合物,其为白色泡沫。MS :511.19(MH⁺, 2Cl)。

[0898] 实施例 40

[0899] (S)-4-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0900]

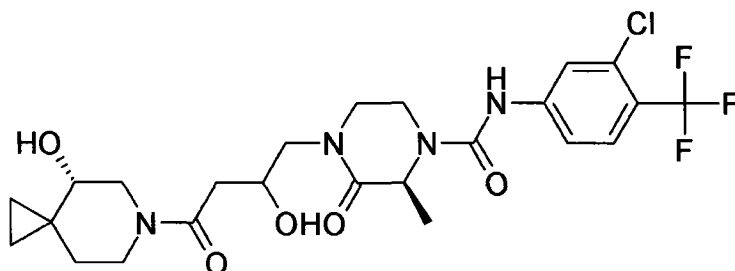


[0901] 类似于在实施例 25 中所述的方法,在二氯甲烷/DMF 中的 (S)-1-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 23)和 3,4-二氯苯基异氰酸酯提供 57%产率的标题化合物,其为白色粉末。MS : 513.16(MH⁺, 2Cl)。

[0902] 实施例 41

[0903] (S)-4-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0904]

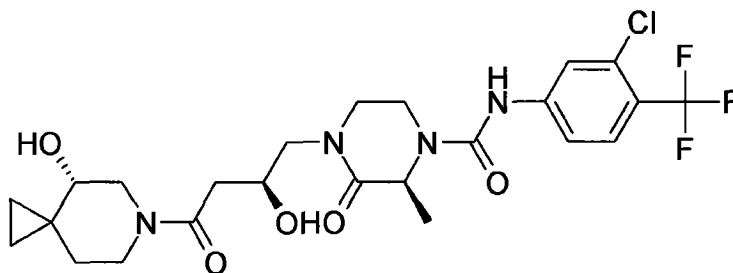


[0905] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-1-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 23)和 1.2 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体 16)提供 57%产率的标题化合物,其为白色粉末。MS :547.19(MH⁺, Cl)。

[0906] 实施例 42

[0907] (S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0908]

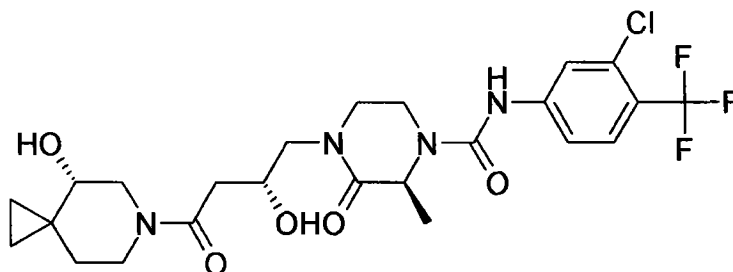


[0909] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-(S)-1-[2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 25) 和 1.2 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体 16) 提供 36% 产率的标题化合物, 其为白色粉末。MS : 547.19 (MH⁺, Cl⁻).

[0910] 实施例 43

[0911] (S)-4-[(R)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0912]

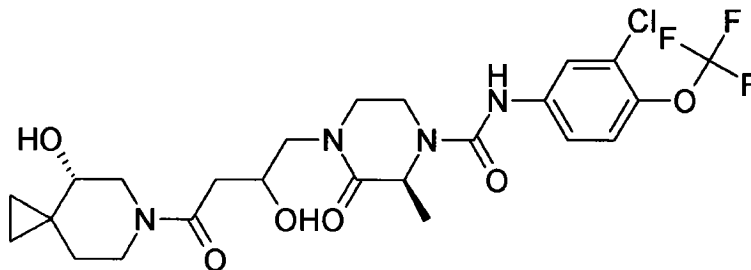


[0913] 通过在 Reprosil Chiral NR, (40 % 在正庚烷中的 2-丙醇) 上手性分离 (S)-4-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺 (实施例 41) 来制备标题化合物, 提供 36 % 的 (S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺 (实施例 42), 其为灰白色非晶形固体, MS :547.19(MH⁺, Cl) 和 30 % 的 (S)-4-[(R)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺 (实施例 43), 其为灰白色非晶形固体。MS :547.19(MH⁺, Cl).

[0914] 实施例 44

[0915] (S)-4-[(R,S)-2-羟基-4-(((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0916]



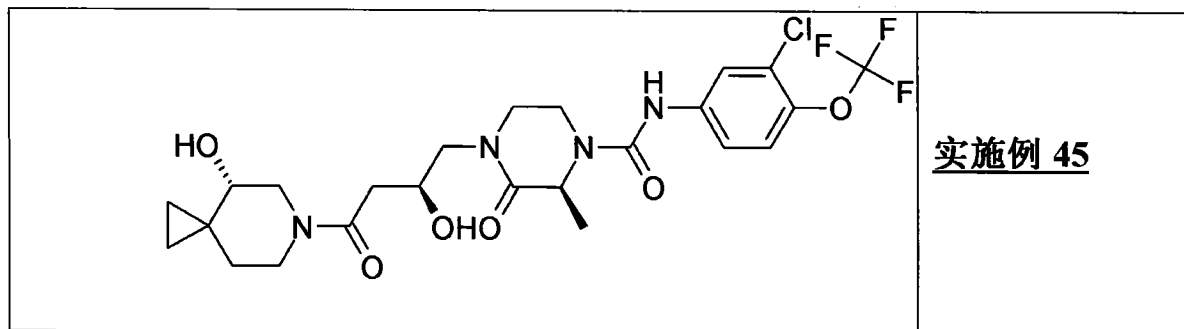
[0917] 类似于在实施例 30 中所述的方法, 在二氯甲烷 /DMF 中的 (S)-1-[(R, S)-2-羟

基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 23)和 1.3 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲氧基-苯(中间体 17)提供 52% 产率的标题化合物,其为白色固体。MS :563.19(MH⁺, Cl⁻).

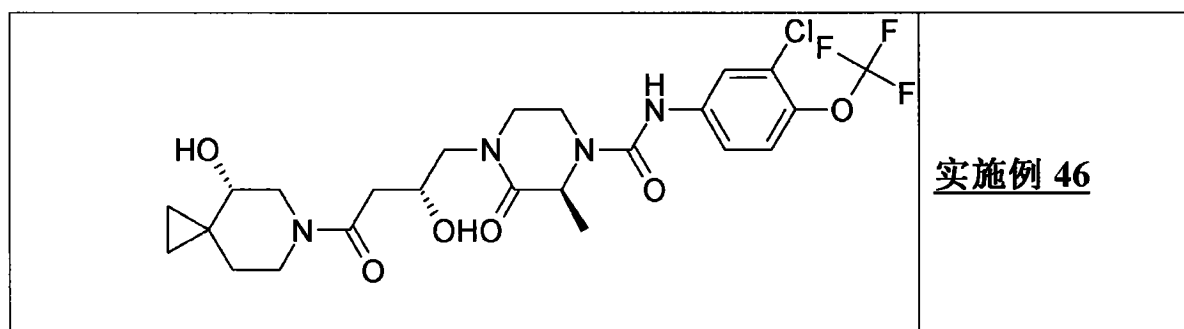
[0918] 实施例 45 和实施例 46

[0919] (S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺和 (S)-4-[(R)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0920]



[0921]

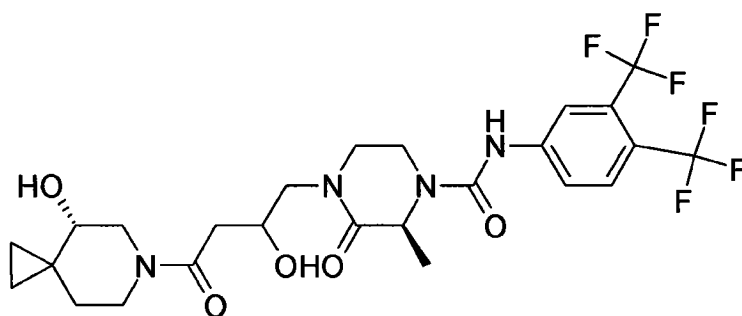


[0922] 通过在 Reprosil Chiral NR, (40 % 在正庚烷中的 2-丙醇) 上手性分离 (S)-4-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺(实施例 44) 来制备标题化合物,提供 39% 的 (S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺(实施例 45),其为白色固体,MS :563.19(MH⁺, Cl⁻) 和 38% 的 (S)-4-[(R)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺(实施例 46),其为白色固体。MS : 563.19(MH⁺, Cl⁻).

[0923] 实施例 47

[0924] (S)-4-[(R, S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0925]



[0926] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-1-[(R,S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体 23) 和 1.2 当量的 4-异氰酰-1,2-双-三氟甲基-苯(中间体 26) 提供 51% 产率的标题化合物, 其为白色粉末。MS: 581.21 (MH⁺)。

[0927] 实施例 48 和实施例 49

[0928] (S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺和 (S)-4-[(R)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0929]

	<u>实施例 48</u>
	<u>实施例 49</u>

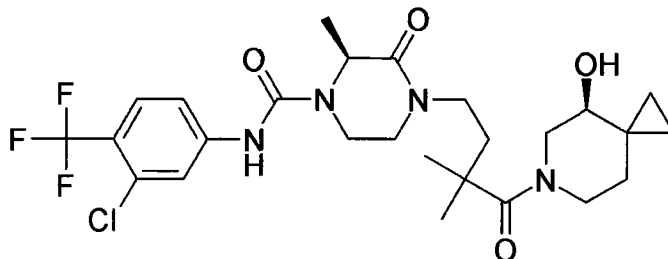
[0930] 通过在 Reprosil Chiral NR, (40% 在正庚烷中的 2-丙醇) 上手性分离 (S)-4-[(R,S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺(实施例 47) 制备标题化合物, 提供 41% 的 (S)-4-[(S)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺(实施例 48), 其为白色粉末, MS: 581.22 (MH⁺) 和 24% 的 (S)-4-[(R)-2-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧

代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺(实施例49),其为白色粉末。MS: 581.22(MH⁺).

[0931] 实施例 50

[0932] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0933]

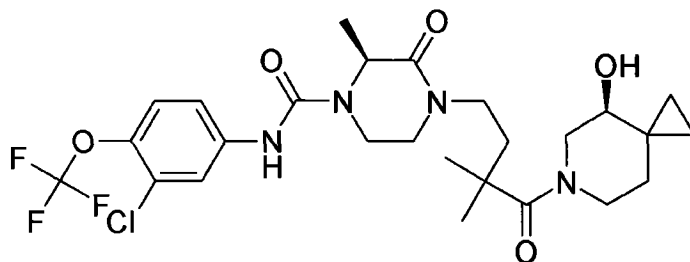


[0934] 类似于在实施例30中所述的方法,(S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体28)和1.2当量的2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体16)提供53%产率的标题化合物,其为灰白色泡沫。MS:559.23(MH⁺,Cl).

[0935] 实施例 51

[0936] (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0937]

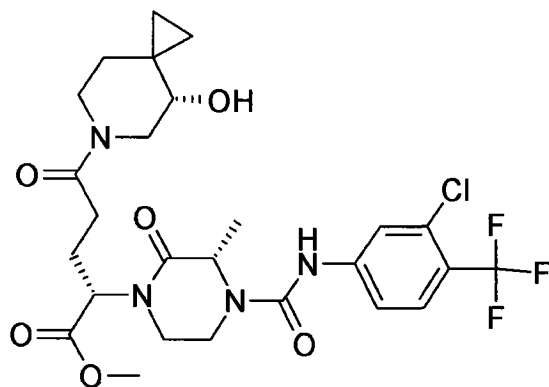


[0938] 类似于在实施例30中所述的方法,(S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3,3-二甲基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮(中间体28)和1.2当量的2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲氧基-苯(中间体17)提供53%产率的标题化合物,其为浅黄色泡沫。MS:575.22(MH⁺,Cl).

[0939] 实施例 52

[0940] (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[0941]

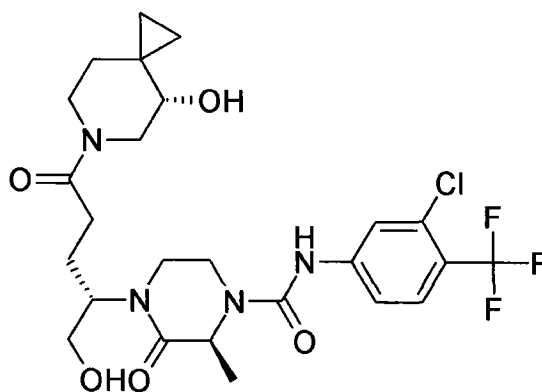


[0942] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯; 盐酸盐(中间体 29) 与 1.4 当量的 4-甲基吗啉和 1.4 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体 16) 提供 75% 产率的标题化合物, 其为灰白色泡沫。MS :589.20 (MH⁺, Cl⁻).

[0943] 实施例 53

[0944] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0945]

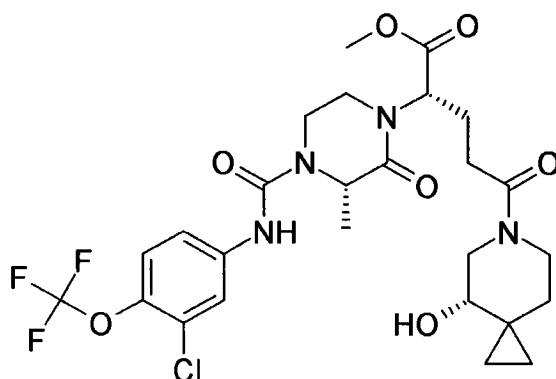


[0946] 将 0.29g (0.50mmol) 的 (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯在 1.5ml THF 中的冷却 (-20℃) 溶液用 0.25ml (0.50mmol) 的 LiBH₄ (2M 在 THF 中) 和 0.3ml THF 中的 0.04ml (1.00mmol) 的 MeOH 处理。将反应物加温到 +15℃ (在 3h 内), 并在室温搅拌 1.5h, 冷却到 0℃, 并用 0.17ml (2.28mmol) 的丙酮终止。将反应物在水性 10% KHSO₄/EtOAc 之间分配 (3x)。将有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液, 10% NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发, 在快速硅胶柱 (二氯甲烷/MeOH 96 : 4-95 : 5) 和沉淀 (二氯甲烷/醚) 后提供 0.19g (68%) 的标题化合物, 其为白色非晶形粉末。MS :561.21 (MH⁺, Cl⁻).

[0947] 实施例 54

[0948] (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[0949]

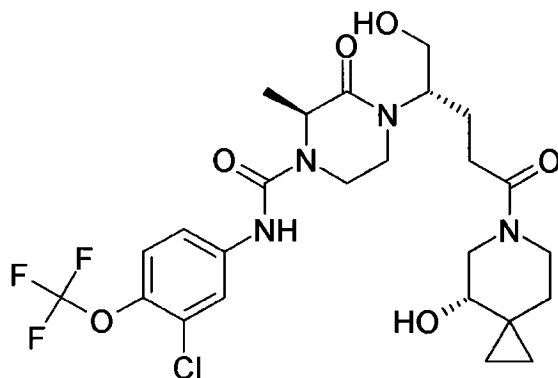


[0950] 类似于在实施例 30 中所述的方法, (S)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯(中间体 29)与 3 当量的 4-甲基吗啉和 1.2 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲氧基-苯(中间体 17)提供 67% 产率的标题化合物, 其为白色泡沫。MS :605. 20(MH⁺, Cl⁻)。

[0951] 实施例 55

[0952] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺

[0953]

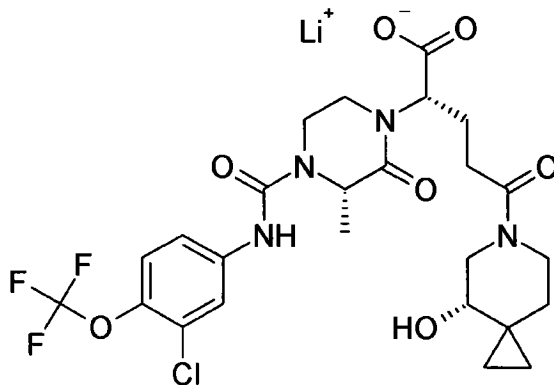


[0954] 将 0. 200g (0. 34mmol) 的 (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯(实施例 54) 在 1. 0ml THF 中的溶液用 0. 17ml (0. 34mmol) 的 LiBH₄ (2M 在 THF 中) 和 0. 027ml (0. 68mmol) 的 MeOH 处理(用在室温的冷却浴)。将反应物在室温搅拌 2h, 冷却到 0℃ 并用 0. 1ml 丙酮终止。将反应物用 0. 3ml 环己烷稀释, 加入 0. 9ml 2N NaOH 水溶液, 并在 30min 后用 EtOAc 提取 (3x)。将有机相用 10% NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发, 在快速硅胶柱 (二氯甲烷/MeOH 98 : 2 to 9 : 1) 后提供 0. 172g (88%) 作为白色泡沫的标题化合物。MS :577. 20 (MH⁺, Cl⁻)。

[0955] 实施例 56

[0956] 锂 ; (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸酯

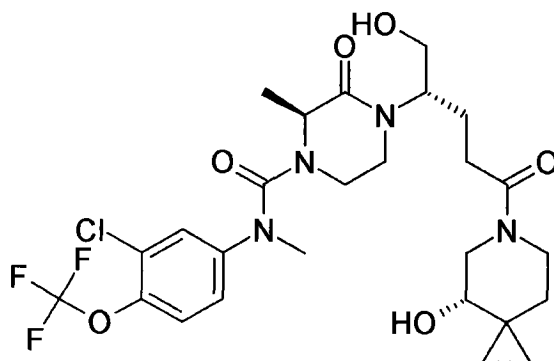
[0957]



[0958] 将 0.050g (0.10mmol) 的 (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯 (实施例 54) 在 0.2ml 的四氢呋喃/MeOH(1 : 1) 中的溶液在 0℃ 用 0.083ml (0.10mmol) 的 1M 氢氧化锂水溶液处理,并在该温度保持 2h,加温直到室温 (仍旧存在痕量的起始物料),并再次冷却以加入 0.008ml (0.01mmol) 的 1M 氢氧化锂溶液。在室温 2h 后,蒸发反应物,将其溶解于乙腈并蒸发 (3x),沉淀 (二氯甲烷/正戊烷) 以提供 0.027g (54%) 标题化合物,其为白色泡沫。MS :589.17 (M-H, Cl).

[0959] 实施例 57

[0960] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-甲基-酰胺
[0961]



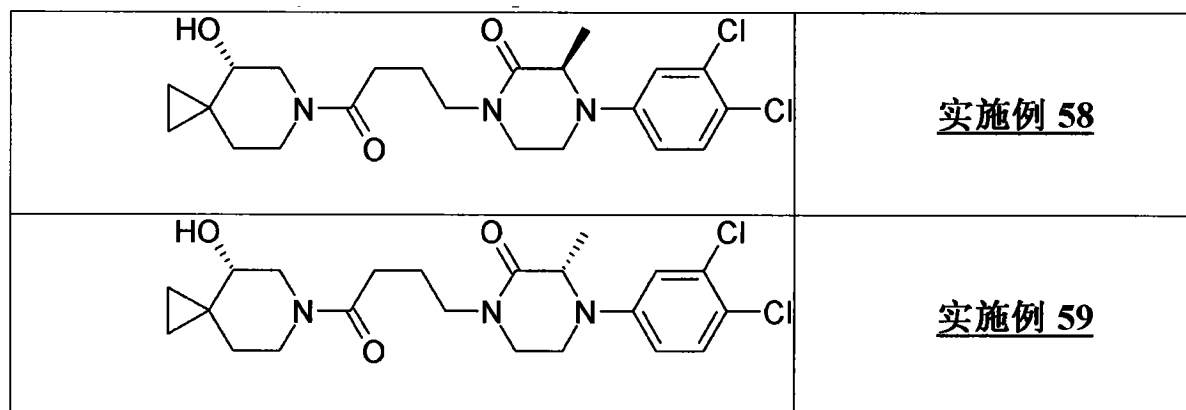
[0962] 将 0.02ml (0.345mmol) 的碘代甲烷和 0.040g (0.069mmol) (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-酰胺 (实施例 55) 在 1.5ml 乙腈中的溶液冷却 (0℃) 并用 0.023g (0.100mmol) 的氧化银 (I) 处理。将反应混合物在室温搅拌 1 天,再次用 0.02ml (0.345mmol) 的碘代甲烷处理,并搅拌 3 天。将反应物在水性 10% KHSO₄/EtOAc 之间分配 (3x)。将有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液,10% NaCl 水溶液洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发以提供 0.040g (88%) 标题化合物,其为灰白色泡沫。MS : 591.22 (MH⁺, Cl).

[0963] 实施例 58 和实施例 59

[0964] (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮和 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌

嗪-2-酮

[0965]



[0966] A) 4-[[(R)-2-(3,4-二氯-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丁酸叔丁酯 (62% ee)

[0967] 将 0.99g (4.00mmol) 的 4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-丁酸叔丁酯 (中间体 30) 在 24ml DMF 中的溶液用 1.03ml (4.40mmol) 的 (R)-2-(3,4-二氯-苯基氨基)-丙酸 (62% ee) (中间体 31), 0.48ml (4.40mmol) 的三乙胺处理并在 0℃ 用 2.28g (6.00mmol) 的 HATU 进行处理。将混悬液自然加温到室温过夜, 倾在 10% KHSO₄ 水溶液上, 并用 Et₂O 提取 (3x)。将有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和 10% NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发, 在用快速色谱法 (SiO₂, 二氯甲烷 / Et₂O 97.5 : 2.5-4 : 1) 纯化后, 提供 1.37g (74%) 作为浅黄色粘性油的标题化合物。MS : 463.17 (MH⁺, 2Cl⁻)。

[0968] B) 4-[(R)-4-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸 (62% ee)

[0969] 将 0.69ml (9.00mmol) 的三氟乙酸加入 0.28g (0.60mmol) 4-[[(R)-2-(3,4-二氯-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丁酸叔丁酯 (62% ee) 在 6ml 二氯甲烷中的冷却溶液 (0℃) 中。30 分钟后, 移去冰浴, 接着, 在 1h 后, 加入 0.49ml (3.00mmol) 的三乙基硅烷。16h 后, 将反应混合物冷却到 0℃ 并用 1.25ml (9.00mmol) 的三乙胺处理, 接着在 15 分钟后, 将其分配在 Et₂O (3x) / 水性 10% KHSO₄ 之间, 将有机相用水性 10% KHSO₄ 和水性 10% NaCl 洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。沉淀残余物 (二氯甲烷 / 正戊烷) 以提供 0.198g (96%) 的标题化合物, 其为褐色粘性油。MS : 345.07 (MH⁺, 2Cl⁻)。

[0970] C) (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (81% ds)

[0971] 类似于在实施例 15 中所述的方法, 4-[(R)-4-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸 (62% ee) 和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在沉淀 (Et₂O / 正戊烷) 后, 提供 77% 产率的标题化合物, 其为浅黄色泡沫。MS : 454.16 (MH⁺, 2Cl⁻)。

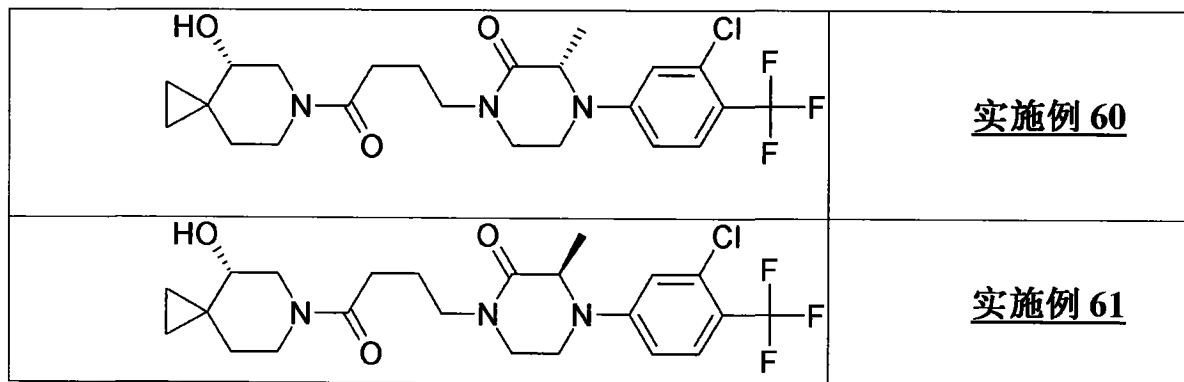
[0972] D) (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 和 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺 [2.5] 辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0973] 通过在 Reprosil Chiral NR, (40% EtOH 在正庚烷中) 上手性分离 (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (81% ds) 制备标题化合物, 提供 64% 的 (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (实施例 58), 其为浅黄色泡沫, MS :454.16 (MH⁺, 2Cl) 和 14% 的 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (实施例 59), 其为白色固体。MS :454.16 (MH⁺, 2Cl)。

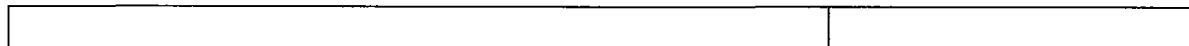
[0974] 实施例 60 和实施例 61

[0975] (S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮和 (R)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0976]



[0977]



[0978] A) 4-[[(S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丁酸叔丁酯 (26% ee)

[0979] 类似于实施例 58 和实施例 59A, 4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-丁酸叔丁酯 (中间体 30) 和 (S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酸 (26% ee) (中间体 32) 提供 73% 标题化合物, 其为浅黄色粘性油。MS :519.18 (M+Na⁺, Cl)。

[0980] B) 4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸 (26% ee)

[0981] 类似于实施例 58 和实施例 59B, 4-[[(S)-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丁酸叔丁酯 (26% ee) 提供 94% 的标题化合物, 其为浅绿色泡沫。MS :379.10 (MH⁺, Cl)。

[0982] C) (S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (63% ds)

[0983] 类似于在实施例 15 中所述的方法, 4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸 (26% ee) 和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在沉淀 (Et₂O/ 正戊烷) 后, 提供 95% 产率的标题化合物, 其为浅黄色泡

沫。MS :488. 19 (MH⁺, Cl⁻).

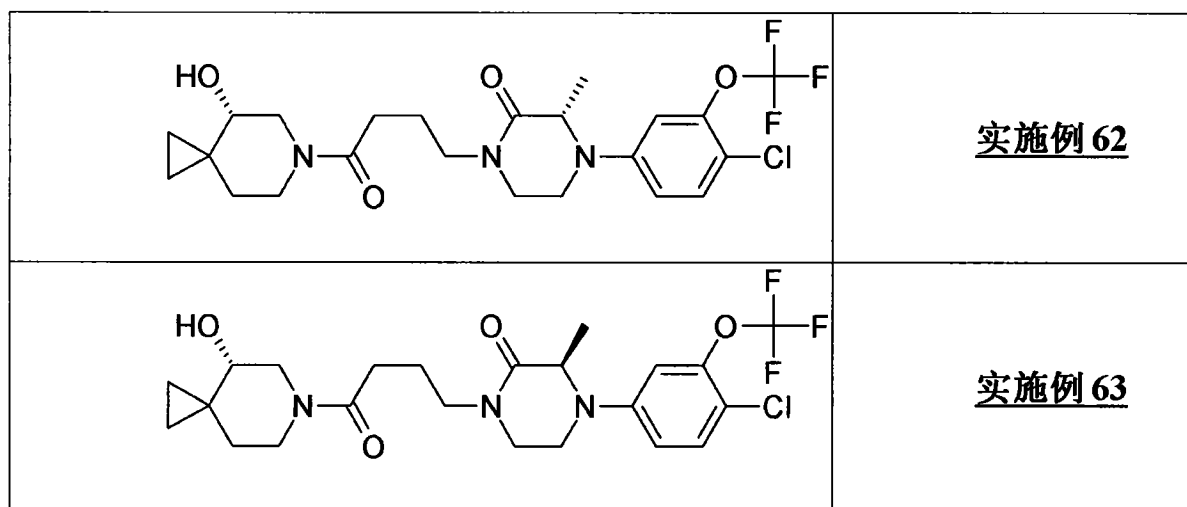
[0984] D) (S)-4-(3-氯-4-三甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮和 (R)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0985] 通过在 Reprosil Chiral NR, (40 % EtOH 在正庚烷中) 上手性分离 (S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (63 % ds) 来制备标题化合物, 提供 27 % 的 (R)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (实施例 61), 其为灰白色泡沫, MS : 488. 19 (MH⁺, Cl⁻) 和 42 % 的 (S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (实施例 60), 其为灰白色泡沫, MS : 488. 19 (MH⁺, Cl⁻).

[0986] 实施例 62 和实施例 63

[0987] (S)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮和 (R)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0988]



[0989] A) 4-[[(S)-2-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丁酸叔丁酯 (22 % ee)

[0990] 类似于实施例 58 和实施例 59A, 4-(2,2-二甲氧基-乙基氨基)-丁酸叔丁酯 (中间体 30) 和 (S)-2-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酸 (22 % ee) (中间体 33) 提供 46 % 的标题化合物, 其为浅黄色油。MS : 513. 19 (MH⁺, Cl⁻).

[0991] B) 4-[(S)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸 (22 % ee)

[0992] 类似于实施例 58 和实施例 59B, 4-[[(S)-2-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酰]-(2,2-二甲氧基-乙基)-氨基]-丁酸叔丁酯 (22 % ee) 提供 98 % 的标题化

合物,其为绿色粘性的。MS :395.09(MH⁺, Cl⁻).

[0993] C) (S)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (61% ds)

[0994] 类似于在实施例 15 中所述的方法,4-[(S)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸 (22% ee) 和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在沉淀 (Et₂O/ 正戊烷) 后,提供 63% 产率的标题化合物,其为浅黄色泡沫。MS :504.19(MH⁺, Cl⁻).

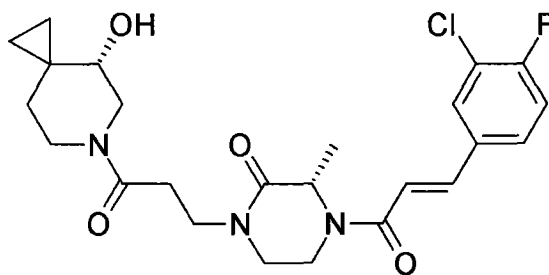
[0995] D) (S)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮和 (R)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0996] 通过在 Reprosil Chiral NR, (40 % EtOH 在正庚烷中) 上手性分离 (S)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (61% ds) 制备标题化合物,提供 25% 的 (R)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (实施例 63), 其为白色泡沫, MS : 504.19(MH⁺, Cl⁻) 和 33% 的 (S)-4-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (实施例 62), 其为白色泡沫。MS :504.19(MH⁺, Cl⁻).

[0997] 实施例 64

[0998] (S)-4-[(E)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-丙烯酰基]-1-[3-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-氧代-丙基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[0999]



[1000] A) 3-{(S)-4-[(E)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-丙烯酰基]-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基}-丙酸

[1001] 将饱和碳酸氢钠水溶液 (15ml) 加入 (S)-4-[(E)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-丙烯酰基]-1-(3-羟基-丙基)-3-甲基-哌嗪-2-酮 (PCT 国际申请 W0 2009010429A2 ;5.70g, 16.1mmol), 溴化钾 (191mg, 1.61mmol), 和 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基 (25mg, 0.16mmol) 在二氯甲烷 (300mL) 中的溶液。在 0℃, 逐份加入次氯酸钠溶液 (10% 在水中, 9.6ml, 16mmol), 并通过薄层色谱法监测氧化过程。在所有的原料反应后, 用碳酸氢钠洗涤反应混合物, 并将水层用二氯甲烷提取 2 次。合并有机相, 通过硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发, 由此提供 3-{(S)-4-[(E)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-丙烯酰基]-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基}-丙醛 (5.15g, 91%)。将水层用 1M 盐酸水溶液酸化到 pH 3, 用二氯甲烷提取。将有机层通过

硫酸镁干燥,过滤,并蒸发以提供标题化合物 (254mg, 4%)。无色胶, MS :367. 3(M-H, C1)。

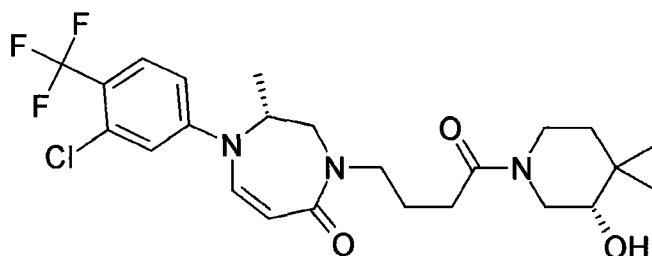
[1002] B) (S)-4-[(E)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-丙烯酰基]-1-[3-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-氧代-丙基]-3-甲基-哌嗪-2-酮

[1003] 在室温,向 3-{(S)-4-[(E)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-丙烯酰基]-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基}-丙酸 (50mg, 0.14mmol), (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇盐酸盐 (中间体 2; 24mg, 0.15mmol) 和 4-甲基吗啉 (41mg, 0.41mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液中加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (77mg, 0.20mmol), 接着, 在 16h 后, 将反应混合物分配在水和乙酸乙酯之间。将有机层用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发。色谱法 (SiO₂; 二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液 90 : 10 : 0.25) 产生标题化合物 (37mg, 54%)。白色固体, MS :478. 2(M+H, C1)⁺。

[1004] 实施例 65

[1005] (R)-1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]二氮杂草-5-酮 (61% ds)

[1006]

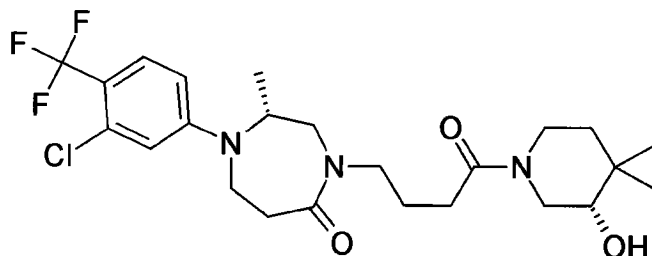


[1007] 类似于在实施例 15 中所述的方法, 4-[(R)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂草-1-基]-丁酸 (22% ee) (中间体 34) 和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在通过快速色谱法 (50g 胺-二氧化硅, 乙酸乙酯/正庚烷 1 : 1,4 : 1,9 : 1, 100%, 乙酸乙酯/乙醇 99 : 1-95 : 5) 纯化后, 提供 69% 的标题化合物, 其为灰白色泡沫。MS :500. 19(MH⁺, C1)。

[1008] 实施例 66

[1009] (R)-1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-[1,4]二氮杂草-5-酮 (61% ds)

[1010]



[1011] 将 0.066g (0.1mmol) 的 (R)-1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]二氮杂草-5-酮 (61% ds) (实施例 65) 在 2ml MeOH 中的溶液用 0.007g 的 PtO₂ 处理, 并在 H₂ 气压上搅拌 2 天。过滤和蒸发后, 再次用 0.007g 的 PtO₂/H₂, 在 2ml 的 MeOH 和 0.007ml (0.1mmol) 的乙酸中氢化粗制化合物过夜。过滤和蒸发后, 用甲苯再次蒸发残余物 (3 次) 并在真空下

去除溶剂以提供 0.057g (86%) 的作为白色泡沫的标题化合物。MS :502.21 (MH^+ , C1).

[1012] 实施例 67-94

[1013] 关于实施例 67-94 的一般方法

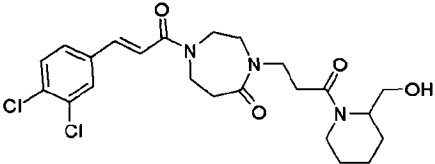
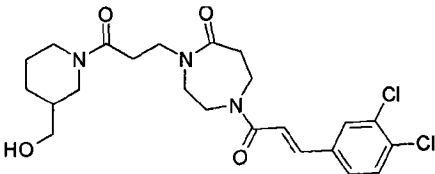
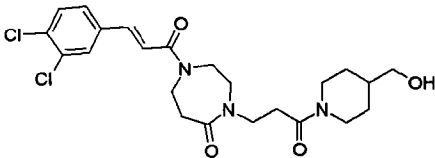
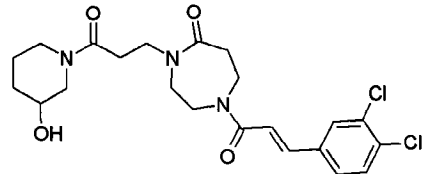
[1014] 向 0.04g (0.1mmol) 的 3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸 (中间体 5) 和 0.04ml 的三乙胺 (0.3mmol) 在 0.8ml DMF 中的溶液,加入 0.05g (0.12mmol) 的 HATU。摇动混合物 10 分钟,之后加入适合的胺 (0.12mmol),将混合物摇动过夜。接着,通过制备 HPLC 直接纯化混合物。

[1015] 表 1.

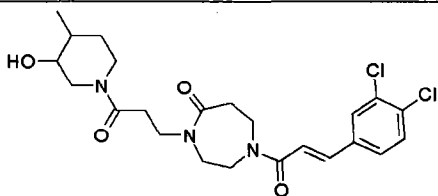
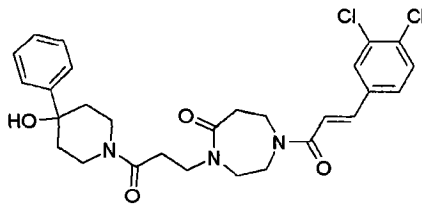
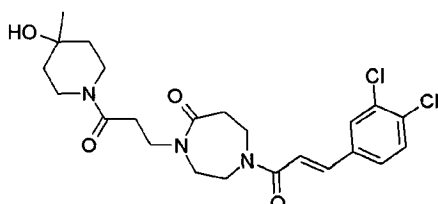
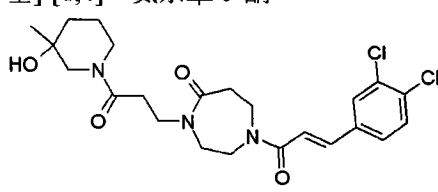
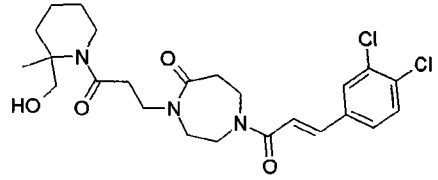
[1016]

实 施 例 编	化合物名称	胺	MS: (MH^+)

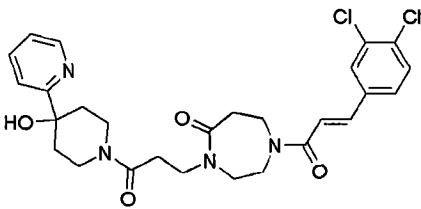
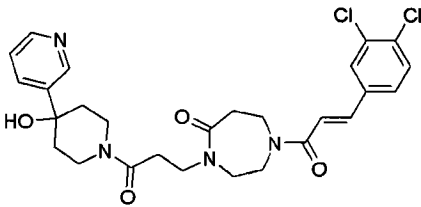
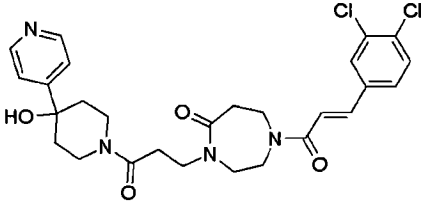
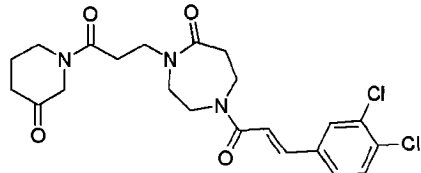
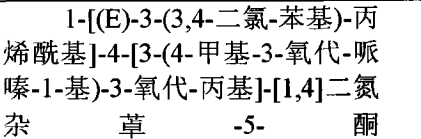
[1017]

号			
67	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(2-羟甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(外消旋)-哌啶-2-基-甲醇	482.3
68	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(3-羟甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(外消旋)-哌啶-3-基-甲醇	482.3
69	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	哌啶-4-基-甲醇	482.3
70	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(3-羟基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(外消旋)-哌啶-3-醇	468.3
71	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(3-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮	(外消旋)-4-甲基-哌啶-3-醇盐酸盐 (WO20	482.3

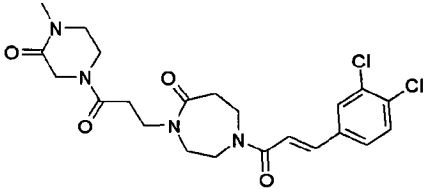
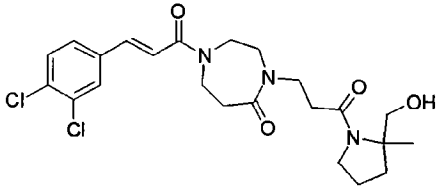
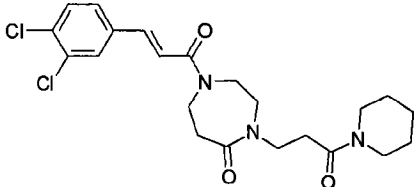
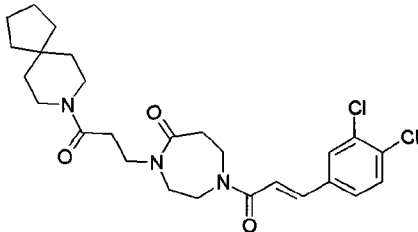
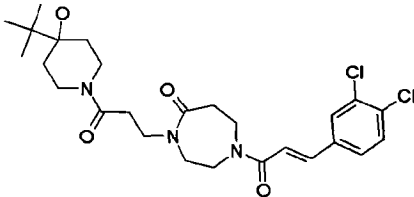
[1018]

		071221 03A1)	
72	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	4-苯基-哌啶-4-醇	544.3
73	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	4-甲基-哌啶-4-醇	482.3
74	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(3-羟基-3-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(外消旋)-3-甲基-哌啶-3-醇	482.3
75	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(2-羟基-2-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(外消旋)-2-甲基-哌啶-2-基-甲醇盐酸盐 (WO2007122103A1)	496.3

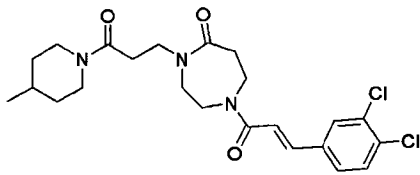
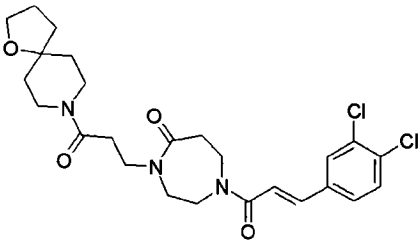
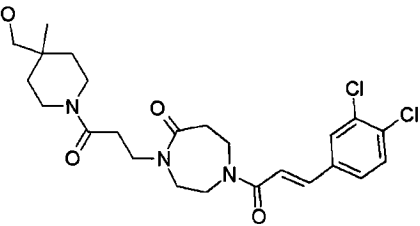
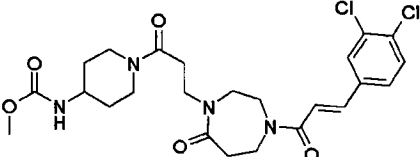
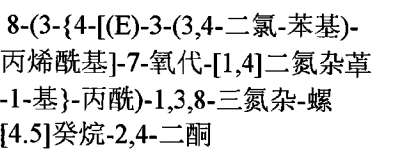
[1019]

76	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4'-羟基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶基-1'-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	2',3',5',6'-四氢-1'H-[2,4'] 联吡啶基-4'-醇	545.3
77	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4'-羟基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶基-1'-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	2',3',5',6'-四氢-1'H-[3,4'] 联吡啶基-4'-醇	545.3
78	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟基-3,4,5,6-四氢-2H-[4,4']联吡啶基-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	2,3,5,6-四氢-1H-[4,4']联吡啶基-4-醇	545.3
79	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-氧代-3-(3-氧代-哌啶-1-基)-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	哌啶-3-酮	466.4
80	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	甲基-哌嗪-2-酮	481.3

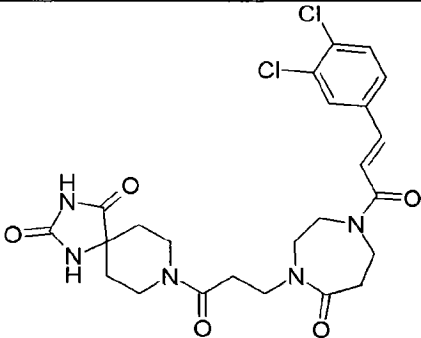
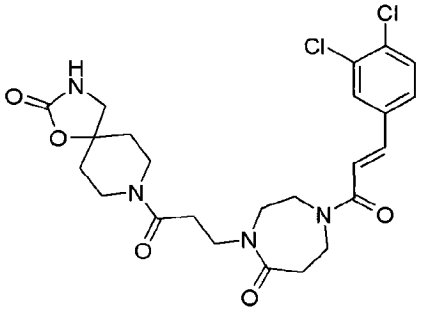
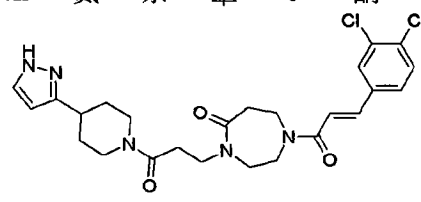
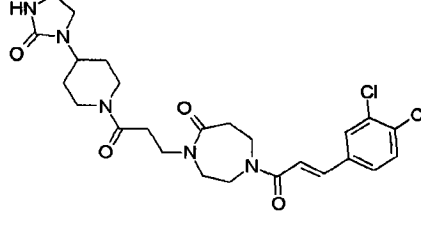
[1020]

			
81	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(2-羟甲基-2-甲基-吡咯烷-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(外消旋)-(2-甲基-吡咯烷-2-基)-甲醇 (中间体 37)	482.3
82	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)-[1,4]二氮杂草-5-酮 	哌啶	452.3
83	4-[3-(8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-氧代-丙基]-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	8-氮杂-螺[4.5]癸烷	506.3
84	4-[3-(4-叔丁基-4-羟基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	4-叔丁基-哌啶-4-醇 (Chem. Pharm. Bull. 1993, 41(11), 1971)	524.3

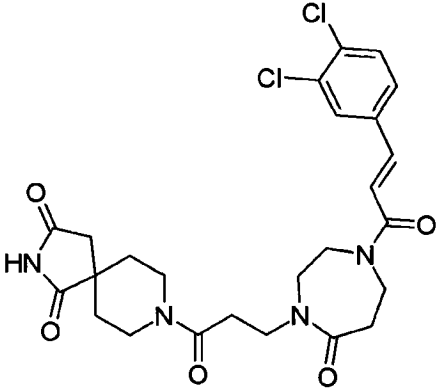
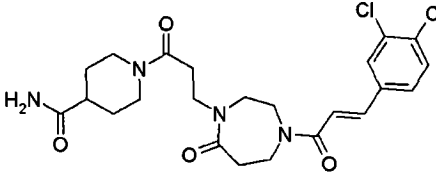
[1021]

85	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	4-甲基-哌啶	466.3
86	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(1-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	1-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷	508.3
87	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟甲基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(4-甲基-哌啶-4-基)-甲醇	496.3
88	[1-(3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酰)-哌啶-4-基]-氨基甲酸甲酯 	哌啶-4-基-氨基甲酸甲酯 (WO2007122103 A1)	525.3
89	8-(3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酰)-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 	1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (J. Org. Chem. (有机化学杂志) 1996, 61, 22, 7650-7651)	536.2

[1022]

			
90	8-(3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酰)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮 	1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮 (J. Med. Chem. 1995, 38, 3772)	523.3
91	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-{3-氧代-3-[4-(1H-吡唑-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-[1,4]二氮杂草-5-酮 	4-(1H-吡唑-3-基)-哌啶 (WO2004/094371A2)	518.3
92	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-{3-氧代-3-[4-(2-氧代-咪唑烷-1-基)-哌啶-1-基]-丙基}-[1,4]二氮杂草-5-酮 	1-哌啶-4-基-咪唑烷-2-酮 (WO2005/101989A2)	536.3
93	8-(3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酰)-2,8-二氮杂-螺[4.5]	2,8-二氮杂-螺[4.5]	535.3H

[1023]

	癸烷-1,3-二酮 	癸 烷 -1,3- 二 酮 (WO20 041692 56A1)	
94	1-(3-{4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)- 丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草 -1-基}-丙酰)-哌啶-4-甲酸酰胺 	哌 啶 -4- 甲 酸酰胺	495.3

[1024] 实施例 95-100

[1025] 关于实施例 95-100 的一般方法

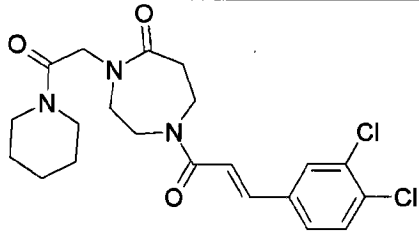
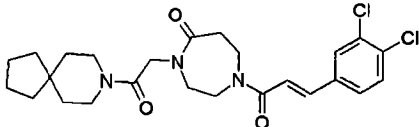
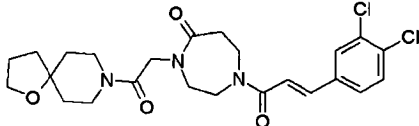
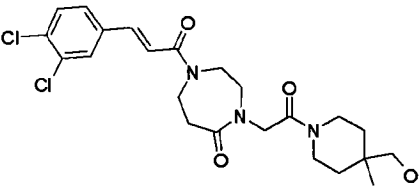
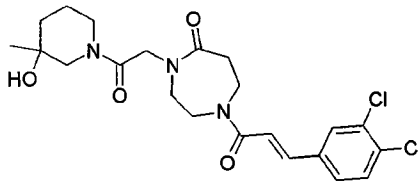
[1026] 向 0.04g (0.1mmol) 的 {4-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-乙酸 (中间体 36) 和 0.04ml 的三乙胺 (0.3mmol) 在 0.8ml DMF 中的溶液加入 0.05g (0.12mmol) 的 HATU。将混合物摇动 10 分钟,之后加入适合的胺 (0.12mmol),将混合物摇动过夜。接着,将混合物通过制备 HPLC 直接纯化。

[1027] 表 2.

[1028]

实施例编号	化合物名称	胺	MS: (MH ⁺)
95	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-(2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基)-[1,4]二氮杂草-5-酮	哌啶	438.2

[1029]

			
96	4-[2-(8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-乙基]-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	8-氮杂-螺[4.5]癸烷	492.3
98	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[2-(1-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代-乙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	1-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷	494.3
99	1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[2-(4-羟甲基-4-甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(4-甲基-哌啶-4-基)-甲醇	482.3
100	(外消旋)-1-[(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[2-(3-羟基-3-甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(外消旋)-3-甲基-哌啶-3-醇	468.3

[1030] 实施例 101-104

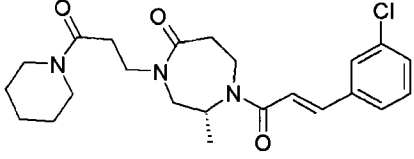
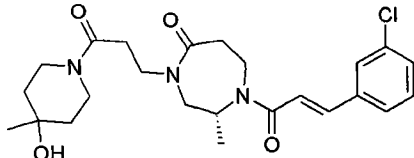
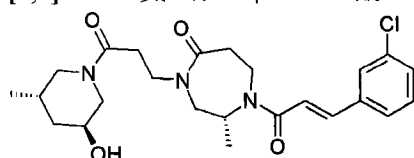
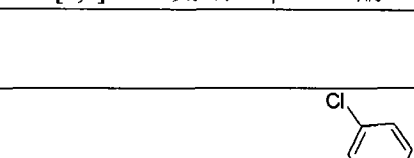
[1031] 关于实施例 101-104 的一般方法

[1032] 向 0.04g (0.1mmol) 的 3-{(R)-4-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基}-丙酸 (中间体 38) 和 0.04ml 的三乙胺 (0.3mmol) 在

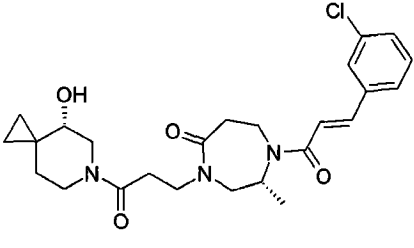
0.8ml DMF 中的溶液加入 0.05g (0.12mmol) 的 HATU。将混合物摇动 10 分钟,之后加入适合的胺 (0.12mmol),并将混合物摇动过夜。接着,通过制备 HPLC 直接纯化该混合物。

[1033] 表 3.

[1034]

实施例编号	化合物名称	胺	MS: (MH ⁺)
101	(R)-1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-2-甲基-4-(3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)-[1,4]二氮杂草-5-酮 	哌啶	432.3
102	(R)-1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-[1,4]二氮杂草-5-酮 	4-甲基-哌啶-4-醇	462.2
103	(R)-1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基-哌啶-1-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(3S,5S)-5-甲基-哌啶-3-醇 (中间体 4)	462.2
104	(R)-1-[(E)-3-(3-氯-苯基)-丙烯酰基]-4-[3-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-3-氧代-丙基]-2-甲基-[1,4]二氮杂草-5-酮 	(S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇 (中间体 2)	474.3

[1035]

			
--	---	--	--

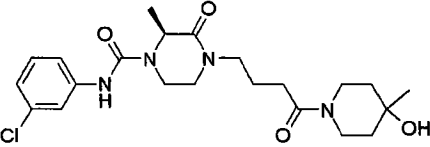
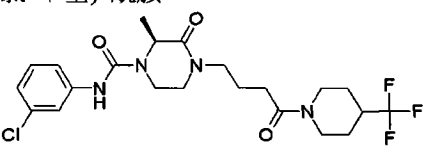
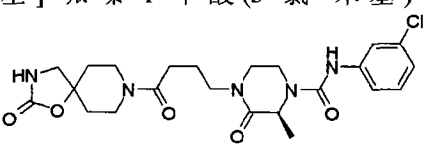
[1036] 实施例 105-115

[1037] 关于实施例 105-115 的一般方法

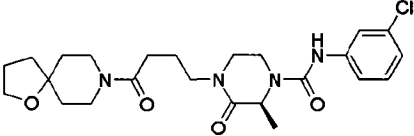
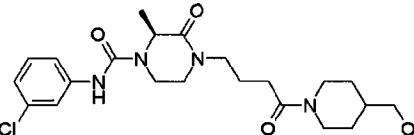
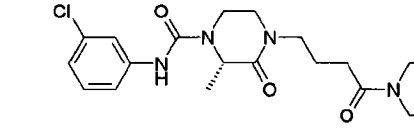
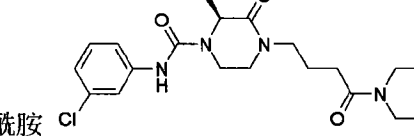
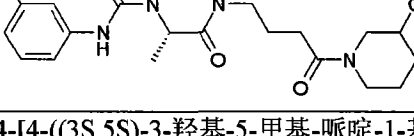
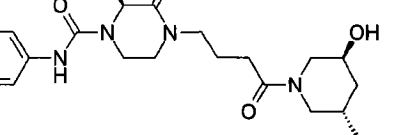
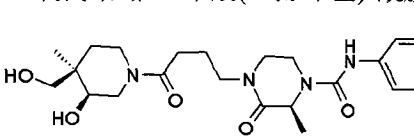
[1038] 向 0.04g (0.1mmol) 的 4-[(S)-4-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-丁酸 (中间体 19) 和 0.04ml 的三乙胺 (0.3mmol) 在 0.8ml DMF 中的溶液加入 0.05g (0.12mmol) 的 HATU。将混合物摇动 10 分钟, 之后加入适合的胺 (0.12mmol), 将混合物摇动过夜。接着, 通过制备 HPLC 直接纯化该混合物。

[1039] 表 4.

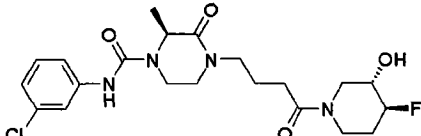
[1040]

实施例编号	化合物名称	胺	MS:(MH ⁺)
105	(S)-4-[4-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	4-甲基-哌啶-4-醇	451.11
106	(S)-2-甲基-3-氧代-4-[4-氧代-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-丁基]-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	4-三氟甲基-哌啶	489.1
107	(S)-2-甲基-3-氧代-4-[4-氧代-4-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-丁基]-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸-2-酮 (J. Med. Chem. (药物化学杂志) 1995, 38, 3772)	492.1

[1041]

108	(S)-2-甲基-4-[4-(1-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-氧代-丁基]-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	1-氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷	477.1
109	(S)-4-[4-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	哌啶-4-基-甲醇	451.1
110	(S)-4-[4-(1,1-二氧化-1λ*6*-硫代吗啉-4-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 手性 	硫代吗啉 1,1-二氧化物	471.1
111	(S)-4-[4-((3S,4S)-3-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	(3S,4S)-4-甲基-哌啶-3-醇 盐酸盐 (中间体 3)	451.1
112	(S)-4-[4-((RS)-3-羟基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	(外消旋)-哌啶-3-醇	437.1
113	(S)-4-[4-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	(3S,5S)-5-甲基-哌啶-3-醇 盐酸盐 (中间体 4)	451.1
114	(S)-4-[4-((3SR,4RS)-3-羟基-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	(3SR,4RS)-4-羟甲基-4-甲基-哌啶-3-醇 盐酸盐 (WO20071221 03 A1)	481.1

[1042]

115	(S)-4-[4-((3SR,4SR)-4-氟-3-羟基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	(3SR,4SR)-4-氟-哌啶-3-醇 盐酸盐 (中间体 11)	455.2
-----	---	--------------------------------------	-------

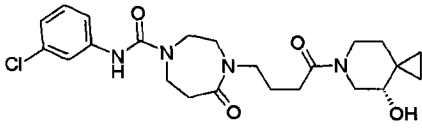
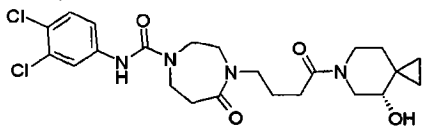
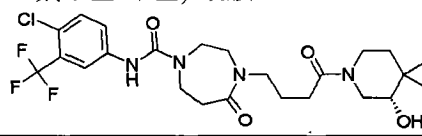
[1043] 实施例 116-119

[1044] 关于实施例 116-119 的一般方法

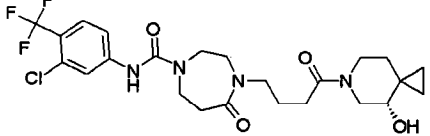
[1045] 将 0.03g (0.1mmol) 的 4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-[1,4]二氮杂草-5-酮 (中间体 39) 在 0.8ml DMF 中的溶液中加入适合的异氰酸酯 (0.1mmol), 并将混合物摇动 1h。通过制备 HPLC 将该混合物直接纯化。

[1046] 表 5.

[1047]

实施例编号	化合物名称	异氰酸酯	MS: (MH ⁺)
116	4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸(3-氯-苯基)-酰胺 	3-氯苯基异氰酸酯	463.1
117	4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺 	3,4-二氯苯基异氰酸酯	496.9
118	4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂草-1-甲酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺 	1-氯-4-异氰酰-2-三氟甲基-苯	531.0

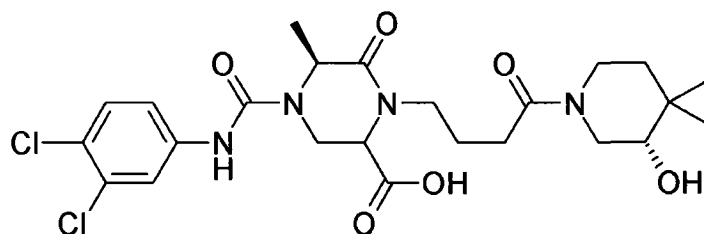
[1048]

119	4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-氧代-[1,4]二氮杂革-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺 	2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯 (中间体 16)	531.0

[1049] 实施例 120

[1050] (2RS,5S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸 (60% ds)

[1051]



[1052] A) 4-[(4-苄氧基羰基-((S)-1-甲氧基羰基-乙基)-氨基)-甲基]-氰基-甲基)-氨基]-丁酸叔丁酯

[1053] 向在 15ml CH_2Cl_2 中的 2.0g (7mmol) 的 (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯 (中间体 12C) 加入 1.4g (7mmol) 的 4-氨基丁酸叔丁酯盐酸盐, 0.7g (2mmol) 的 ZnI_2 并最终加入 1ml (8mmol) 三甲基甲硅烷基氰化物。将反应物搅拌 3h, 随后将其用饱和的 NaHCO_3 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 在快速硅胶柱 (正庚烷/EtOAc 4 : 6-1 : 1) 后, 提供 31% 产率的标题化合物, 其为无色胶。MS : 448.3 (MH^+)。B) (S)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-5-氰基-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[1054] 向在 2ml THF 中的 1.0g (2mmol) 的 4-[(4-苄氧基羰基-((S)-1-甲氧基羰基-乙基)-氨基)-甲基]-氰基-甲基)-氨基]-丁酸叔丁酯加入 0.1g (2mmol) 在 0.5ml 水中的一水合氢氧化锂。将反应物搅拌 16h, 随后将其蒸发到干燥。将残余物再次溶解于 2ml DMF, 并加入 0.5g (2mmol) 的 EDCI 和 0.3g (2mmol) HOBT, 并将混合物搅拌 2h。接着, 蒸发反应物, 将残余物再次溶解于 EtOAc, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 在快速硅胶柱 (正庚烷/EtOAc 4 : 6-1 : 1) 后提供 78% 产率的标题化合物, 其为无色胶。MS : 416.3 (MH^+)。

[1055] C) (S)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 1-苄酯 3-甲酯

[1056] 向在 10ml DMSO 中的 0.63g (2mmol) 的 (S)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-5-氰基-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯中加入 0.21g (2mmol) 的碳酸钾, 随后加入 0.6ml (6mmol) 的 35% 过氧化氢水溶液。将混合物加热直到反应物开始鼓泡, 接着终止加热。过滤反应物, 用水稀释, 并用叔丁基甲醚重复提取。干燥合并的有机物洗涤物 (Na_2SO_4) 并浓缩, 以提供粗制羧酰胺。接着, 将其溶解于 15ml 的乙酸酐/乙酸 (3 : 2), 冷却到 0°C

并加入 0.76g(11mmol) 的亚硝酸钠,将反应物搅拌 16h。接着,将反应物浓缩到干燥,在 CH_2Cl_2 和饱和的水性 NaHCO_3 之间分配,收集有机相,干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。将残余物溶于 10ml THF,加入在 0.5ml 水中的 0.1g 82mmol 一水合氢氧化锂,并将反应物搅拌 16h,随后加入 Amberlite IR120 树脂,直到 pH 是 5,将反应物过滤并浓缩。将残余物溶于 5ml 的 MeOH/ CH_2Cl_2 (1 : 1),并加入在二乙醚中的 0.83ml(2mmol) 的 2M 三甲基甲硅烷基二偶氮甲烷(剧烈鼓泡),将反应物搅拌 15 分钟。浓缩并通过快速硅胶柱(正庚烷/EtOAc 4 : 6 到 1 : 1)纯化,提供 30%产率的标题化合物,其为浅黄色胶。MS :449.3(MH^+)。

[1057] D) (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 1-苄酯 3-甲酯

[1058] 向在 5ml THF 中的 0.15g(0.3mmol) 的 (S)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 1-苄酯 3-甲酯中加入 1.5ml 的 37%盐酸。将反应物搅拌 2h,随后将其蒸发到干燥。将残余物再次溶解于 2m 的 DMF,并加入 0.14g(0.4mmol) 的 HATU 和 0.06g(0.4mmol) 的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇盐酸盐(中间体 2),随后加入 0.2ml(1.2mmol) 的三乙胺。将反应物搅拌 1h,随后蒸发溶剂,将残余物再次溶解于 EtOAc,用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩,在快速硅胶柱(CH_2Cl_2 /MeOH 95 : 5) 后提供定量产率的标题化合物,其为无色泡沫。MS :502.4(MH^+)。

[1059] E) (S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸甲酯

[1060] 向在 5ml MeOH 中的 0.17g(0.33mmol) 的 (S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 1-苄酯 3-甲酯加入 0.05g 的 10%披钼活性炭,将反应物在 1 氢气压下(气囊)搅拌 1h。接着,将混合物通过 Hyflo 过滤并浓缩。将残余物再次溶解于 2ml 的 CH_2Cl_2 ,并加入 0.06g(0.34mmol) 的 3,4-二氯苯基异氰酸酯。将反应物搅拌 0.5h,随后将其进行浓缩,在快速硅胶柱(EtOAc/MeOH 1 : 0-9 : 1) 后提供 77%产率的标题化合物,其为无色胶。MS :555.1(MH^+ , 2Cl)。

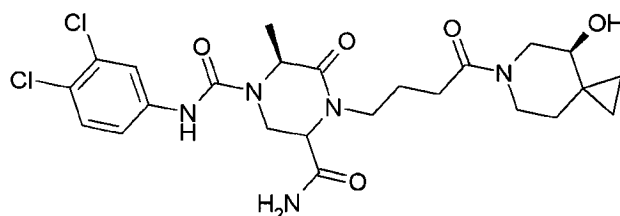
[1061] F) (2RS,5S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸(60% ds)

[1062] 向在 2ml MeOH 中的 0.15g(0.26mmol) 的 (S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸甲酯中加入 0.01g(0.26mmol) 的一水合氢氧化锂。将反应物搅拌 16h,随后加入 Amberlite IR120 树脂,直到 pH 是 5,将反应物过滤并浓缩以提供 73%产率的标题化合物,非对映异构体的 6 : 4 混合物,其为无色胶。MS :541.3(MH^+ , 2Cl)。

[1063] 实施例 121

[1064] (3RS,6S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 3-酰胺 1-[(3,4-二氯-苯基)-酰胺](50% ds)

[1065]

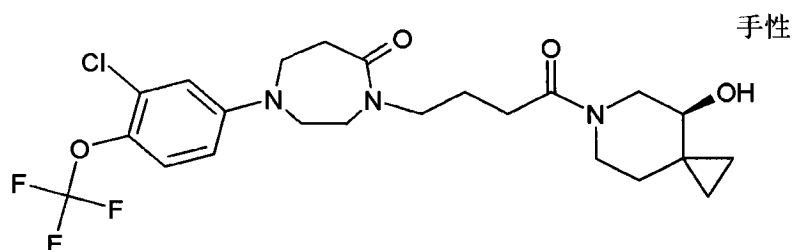


[1066] 向在 1ml DMF 中的 0.05g (0.1mmol) (S)-4-(3,4-二氯-苯基氨基甲酰基)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸中加入 0.04g (0.1mmol) HATU 和 0.05ml 的三乙胺, 随后加入 0.02g (0.03mmol) 的碳酸铵。将混合物搅拌 1h, 随后浓缩反应物, 将残余物再次溶解于 CH_2Cl_2 中, 用饱和 CH_2Cl_2 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 在快速硅胶柱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95 : 5) 后, 提供 89% 产率的标题化合物, 其为无色固体。MS : 540.3 (MH^+ , 2Cl)。

[1067] 实施例 122

[1068] 1-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-[1,4]二氮杂**草**-5-酮

[1069]

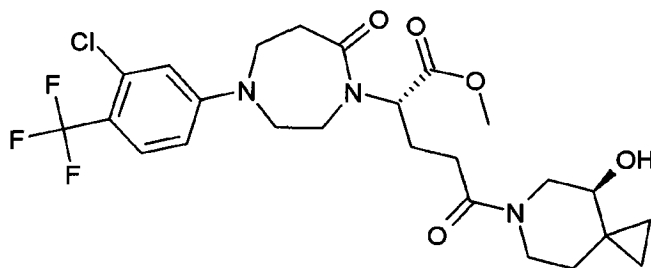


[1070] 类似于关于实施例 15 所述的方法, 4-[4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂**草**-1-基]-丁酸 (中间体 40) 和 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 提供 54% 产率的作为浅黄色油的标题化合物。MS : 504.19 (MH^+ , Cl)。

[1071] 实施例 123

[1072] (S)-2-[4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂**草**-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[1073]



[1074] A) 3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酸叔丁酯

[1075] 类似于关于中间体 31 所述的方法, 4-溴-2-氯-1-三氟甲氧基-苯和 3-溴丙酸叔丁酯提供 53% 产率的标题化合物, 其为黄色油。MS : 323 (M^+ , Cl)。

[1076] B) 3-[(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-甲氧基羰基甲基-氨基]-丙酸叔丁酯

[1077] 类似于关于中间体 40B 所述的方法, 3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-丙酸叔丁酯和溴代丙酸甲酯提供 34% 产率的作为黄色油的标题化合物。MS : 396.12 (MH^+ , Cl)。

[1078] C) 3-[(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[1079] 类似于关于中间体 40C 所述的方法, 3-[(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-甲氧基羰基甲基-氨基]-丙酸叔丁酯和 LiBH_4 (2M 在 THF 中)/MeOH 提供 84% 产率的标题化合物, 其为黄色油。MS : 368. 12 (MH^+ , Cl).

[1080] D) 3-[(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[1081] 类似于关于中间体 40D 所述的方法, 将 3-[(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯氧化为定量产率的标题化合物, 其为黄色油。MS : 365 (M^+ , Cl).

[1082] E) (S)-2-{2-[(2-叔丁氧基羰基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[1083] 类似于关于实施例 14C 所述的方法, 3-[(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯和 (S)-2-氨基-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯; 与 HCl 的化合物 (中间体 41) 提供 52% 产率的标题化合物, 其为浅黄色泡沫。MS : 620. 27 (MH^+ , Cl).

[1084] F) (S)-2-{2-[(2-羧基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯二盐酸盐

[1085] 冷却 (10 °C) 0. 47g (0. 8mmol) 的 (S)-2-{2-[(2-叔丁氧基羰基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯在 2. 2ml 二噁烷中的溶液, 用 1. 9ml (7. 6mmol) HCl 溶液 (4M 在二噁烷中), 2 滴水处理, 并在室温搅拌 22h. 蒸发溶液, 将其悬浮在乙腈中并蒸发 (3x) 以产生 0. 47g (92%) 的标题化合物, 其为浅黄色泡沫。MS (LC/MS) : 564 (MH^+ , Cl).

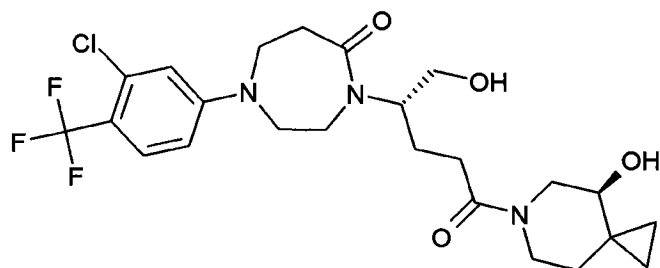
[1086] G) (S)-2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[1087] 类似于关于中间体 40G 所述的方法, 将 (S)-2-{2-[(2-羧基-乙基)-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-氨基]-乙基氨基}-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯二盐酸盐环化为 27% 产率的标题化合物, 其为灰白色固体。MS : 546. 20 (MH^+ , Cl).

[1088] 实施例 124

[1089] 1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-[1,4]二氮杂草-5-酮

[1090]



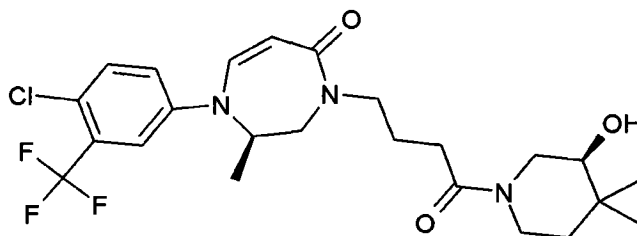
[1091] 类似于关于中间体 40C 所述的方法, (S)-2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-氧代-[1,4]二氮杂草-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊

酸甲酯 (实施例 123) 和 LiBH_4 (2M 在 THF 中) / MeOH 提供 62% 产率的标题化合物, 其为黄色油。MS : 518. 20 (MH^+ , Cl).

[1092] 实施例 125

[1093] (R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]二氮杂⁵-酮 (73% ds)

[1094]

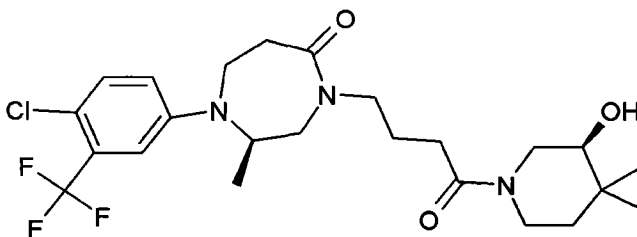


[1095] 类似于关于实施例 15 所述的方法, 4-[(R)-4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-2,3,4,7-四氢-[1,4]二氮杂⁵-1-基]-丁酸 (46% ee) (中间体 35) 和 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 提供 69% 产率的标题化合物, 其为浅黄色油。MS : 544. 19 ($\text{M}+\text{HCOO}$, Cl).

[1096] 实施例 126

[1097] (R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-[1,4]二氮杂⁵-酮 (73% ds)

[1098]

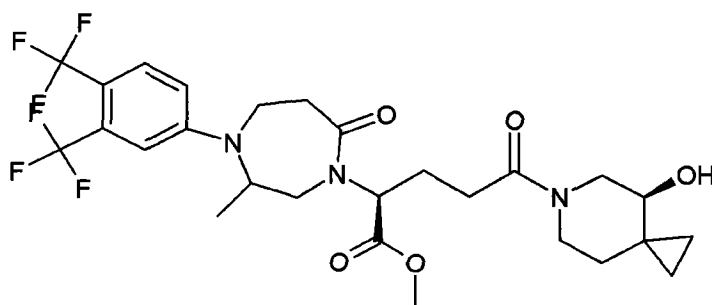


[1099] 将 0. 049g (0. 1mmol) 的 (R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]二氮杂⁵-酮 (73% ds) 和 0. 006ml (0. 1mmol) 的乙酸在 2ml MeOH 中的溶液用 0. 005g 的 PtO_2 处理, 并在 H_2 - 气压下搅拌 1 天。过滤和蒸发后, 将残余物用甲苯再次蒸发 (3 次), 在真空下去除溶剂以提供 0. 048g (98%) 作为白色泡沫的标题化合物。MS : 502. 21 (MH^+ , Cl).

[1100] 实施例 127

[1101] (S)-2-[(R, S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂⁵-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[1102]



[1103] 类似于关于实施例 15 所述的方法, (S)-2-[(R, S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂^草-1-基]-戊二酸 1-甲酯(中间体 42)和 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇;盐酸盐(中间体 2)提供 73%产率作为灰白色泡沫的标题化合物。MS:594.24(MH⁺)。

[1104] 实施例 128 和 129

[1105] (R)-1-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-[1,4]二氮杂^草-5-酮和 (S)-4-[4-((S)-3-羟基-4,4-二甲基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌啶-1-甲酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[1106]

	实施例 128
	实施例 129

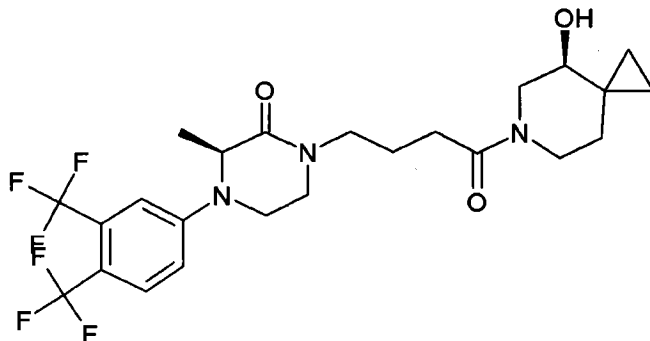
[1107] 类似于在实施例 53 中所述的方法, (S)-2-[(R, S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-3-甲基-7-氧代-[1,4]二氮杂^草-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯和 LiBH₄(2M 在 THF 中)/MeOH 在快速硅胶柱(二氯甲烷/甲醇 95:5)后提供:47%的 (R)-1-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-[1,4]二氮杂^草-5-酮(实施例 128),其为白色泡沫,MS:566.25(MH⁺),R_f 0.18(二氯甲烷/甲醇 9:1)和 29%的 (S)-1-(3,4-双-三氟甲基-苯基)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-[1,4]二氮杂^草-5-酮(实施例 129),

其为白色固体, MS :566. 25 (MH⁺), Rf0. 08(二氯甲烷 / 甲醇 9 : 1).

[1108] 实施例 130

[1109] (S)-4-(3,4- 双 - 三氟甲基 - 苯基)-1-[4-((S)-4- 羟基 -6- 氮杂 - 螺 [2.5] 辛 -6- 基)-4- 氧代 - 丁基]-3- 甲基 - 哌嗪 -2- 酮

[1110]

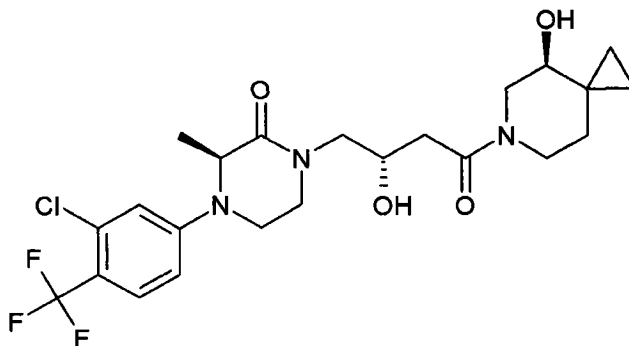


[1111] 类似于关于实施例 15 所述的方法, 4-[(S)-4-(3,4- 双 - 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基]-丁酸 (中间体 43) 和 (S)-6- 氮杂 - 螺 [2.5] 辛 -4- 醇 ; 盐酸盐 (中间体 2) 提供 39% 产率的标题化合物, 其为灰白色泡沫 (80% 非对映立体选择性, 可能由合成中间体 43 过程中的严格微波条件导致)。MS :522. 22 (MH⁺).

[1112] 实施例 131

[1113] (S)-4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基)-1-[(S)-2- 羟基 -4-((S)-4- 羟基 -6- 氮杂 - 螺 [2.5] 辛 -6- 基)-4- 氧代 - 丁基]-3- 甲基 - 哌嗪 -2- 酮 (80% ds)

[1114]

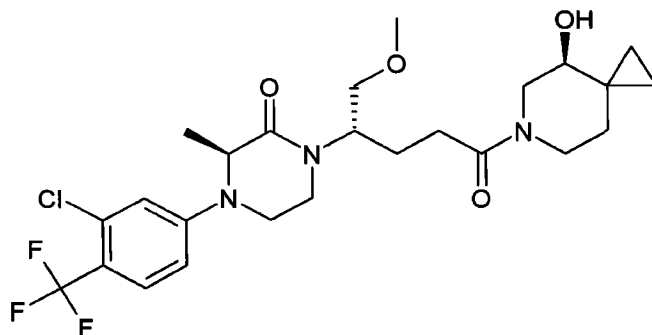


[1115] 类似于实施例 15, (S)-4-[(S)-4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基)-3- 甲基 -2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基]-3- 羟基 -丁酸 (61% ds) (中间体 44) 和 1.1 当量的 (S)-6- 氮杂 - 螺 [2.5] 辛 -4- 醇 ; 盐酸盐 (中间体 2) 在快速色谱法后 (SiO₂, 二氯甲烷 / 甲醇 2%) 和沉淀 (二氯甲烷 / 正戊烷) 后, 提供 61% 产率 (80% ds) 的标题化合物, 其为白色粉末。MS : 504. 19 (MH⁺, 1Cl).

[1116] 实施例 132

[1117] (S)-4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基)-1-[(S)-4-((S)-4- 羟基 -6- 氮杂 - 螺 [2.5] 辛 -6- 基)-1- 甲氧基甲基 -4- 氧代 - 丁基]-3- 甲基 - 哌嗪 -2- 酮 (90% ds)

[1118]

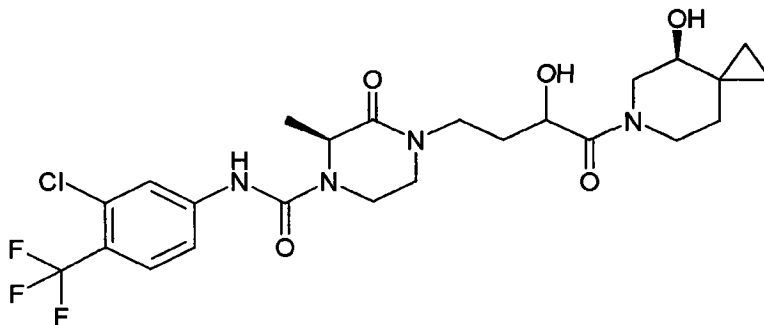


[1119] 类似于中间体 15, (S)-4-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-甲氧基-戊酸 (61% ds) (中间体 45) 和 1.1 当量的 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇; 盐酸盐 (中间体 2) 在快速色谱法后 (SiO_2 , 正庚烷 / 异丙醇 1 : 1) 提供 30% 产率 (90% ds) 的标题化合物, 其为灰白色蜡状固体。MS : 532. 22 (MH^+ , 1Cl).

[1120] 实施例 133

[1121] (S)-4-[(R, S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1122]

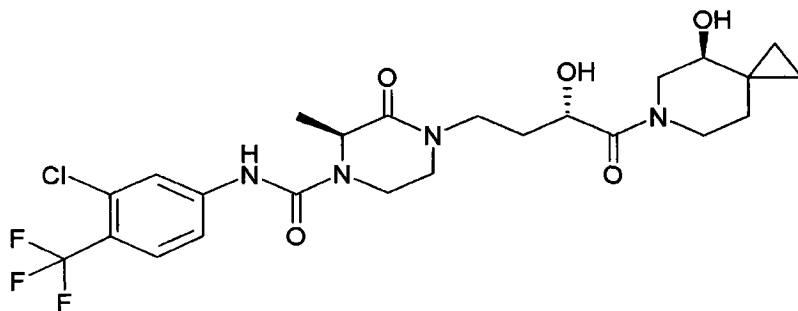


[1123] 将 0. 079g (0. 2mmol) 的 (S)-1-[(R, S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (中间体 46) 和 0. 080ml (0. 7mmol) 的 4-甲基吗啉在 1. 25ml 二氯甲烷中的溶液在室温用在 1. 25ml 二氯甲烷中的 0. 065g (0. 3mmol) 的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯 (中间体 16) 进行处理。1h 后, 将反应物用水性 10% $\text{KHSO}_4/\text{EtOAc}$ 提取 (3 $\times$)。将有机相用水性饱和的 NaHCO_3 , 10% NaCl 洗涤, 并通过 Na_2SO_4 干燥, 在快速色谱法 (SiO_2 , 二氯甲烷 / 甲醇 4%) 后产生 0. 087g (66%) 作为灰白色泡沫的标题化合物。MS : 547. 19 (MH^+ , 1Cl).

[1124] 实施例 134

[1125] (S)-4-[(S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1126]

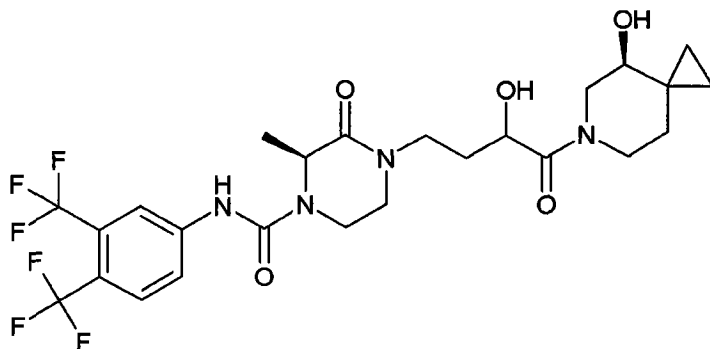


[1127] 类似于在实施例 133 中所述的方法, (S)-1-[(S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl (中间体 47) 和 1.2 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯 (中间体 16) 提供 74% 产率的标题化合物, 其为白色粉末。MS :547.2 (MH⁺, 1Cl).

[1128] 实施例 135

[1129] (S)-4-[(R, S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1130]

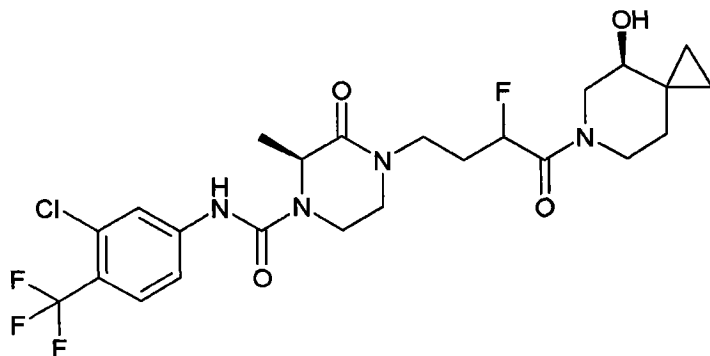


[1131] 类似于在实施例 133 中所述的方法, (S)-1-[(R, S)-3-羟基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮 (中间体 46) 和 1.2 当量的 4-异氰酰-1,2-双-三氟甲基-苯 (中间体 26) 提供 90% 产率的标题化合物, 其为灰白色粉末。MS :581.22 (MH⁺).

[1132] 实施例 136

[1133] (S)-4-[(R, S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1134]



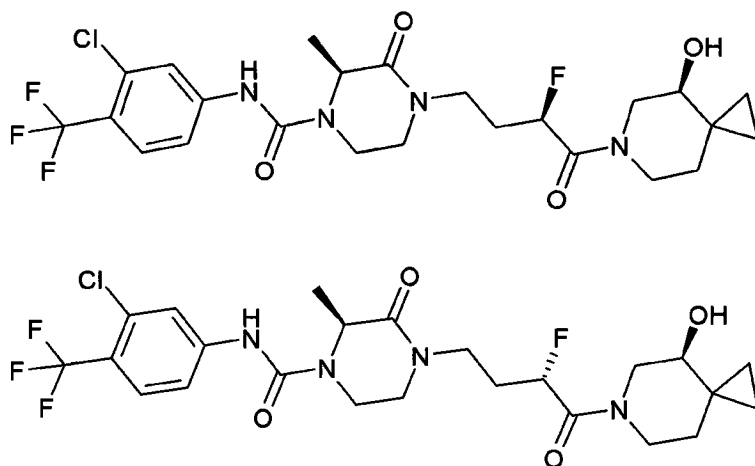
[1135] 类似于在实施例 133 中所述的方法, (S)-1-[(R, S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl (中间体 48) 和 1.2

当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体 16) 提供 57% 产率的标题化合物, 其为白色粉末。MS : 549.19 (MH^+ , 1Cl).

[1136] 实施例 137 和 138

[1137] (S)-4-[(R或S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺和 (S)-4-[(S或R)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1138]

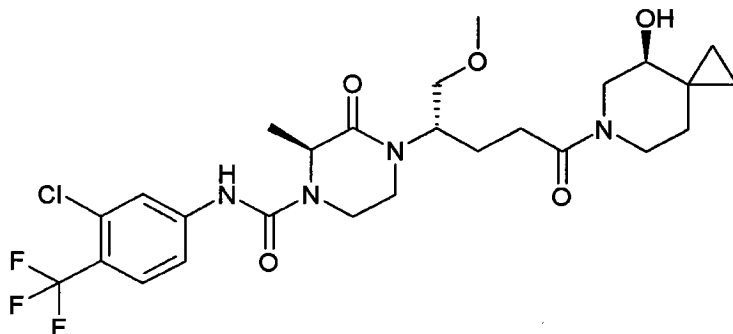


[1139] 通过在 Reprosil Chiral NR, (40% 异丙醇在正庚烷中) 上手性分离 ((S)-4-[(R, S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺(实施例 136) 制备标题化合物, 提供两种非对映异构体: 33% (7.9% 关于合成和分离计算) 的 (S)-4-[(R或S)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺(实施例 137), 其为白色粉末, MS : 549.19 (MH^+ , 1Cl) 和 37% (8.4% 关于合成和分离计算) 的 (S)-4-[(S或R)-3-氟-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺(实施例 138), 其为白色粉末, MS : 549.19 (MH^+ , 1Cl).

[1140] 实施例 139

[1141] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1142]

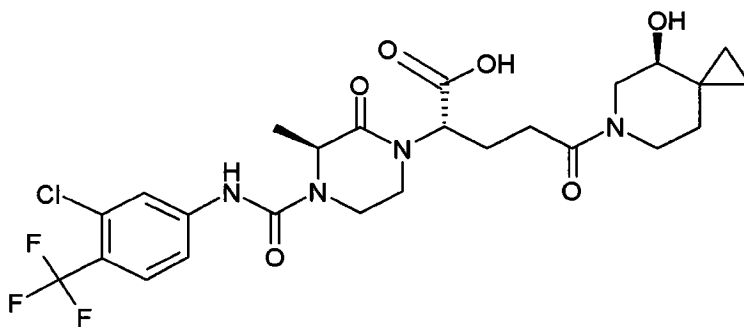


[1143] 类似于在实施例 133 中所述的方法, (S)-1-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲氧基甲基-4-氧代-丁基]-3-甲基-哌嗪-2-酮;HCl (中间体 49) 和 1.2 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯 (中间体 16) 提供 74% 产率的标题化合物, 其为白色粉末。MS :575.23 (MH⁺, 1Cl)。

[1144] 实施例 140

[1145] (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸

[1146]

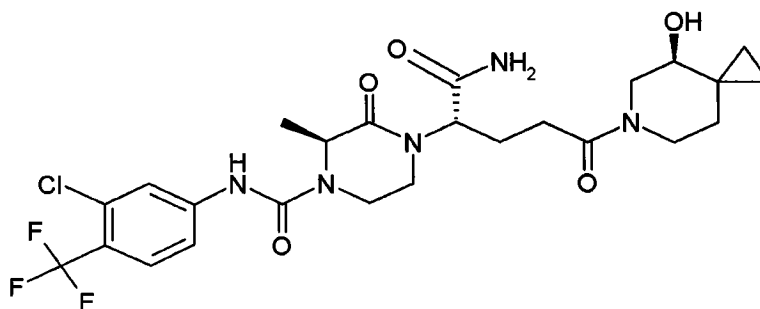


[1147] 类似于中间体 5C, (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯 (实施例 52) 与在 THF/MeOH 中的 1.1 当量的 1M 氢氧化锂水溶液在加温直到室温过夜后, 提供定量的标题化合物, 其为白色固体。MS :575.2 (MH⁺, 1Cl)。

[1148] 实施例 141

[1149] (S)-4-[(S)-1-氨基甲酰基-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺 (80% ds, 可能的 (S)-1-氨基甲酰基和 (R)-1-氨基甲酰基)

[1150]

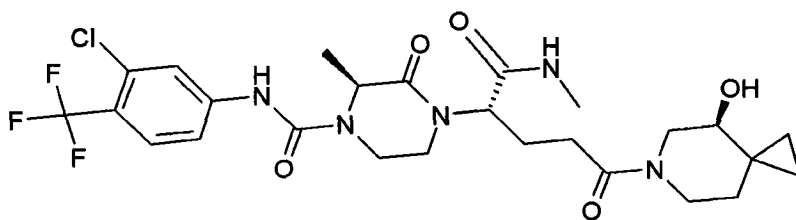


[1151] 将 0.068g (0.10mmol) 的 (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸 (实施例 140) 在 1ml DMF 中的溶液在 0℃ 用 0.033ml (0.20mmol) 的三乙胺和 0.049g (0.11mmol) 的 HATU 处理。1h 后, 加入 0.009g (0.10mmol) 的碳酸氢铵, 接着, 将混悬液自然加温到室温过夜, 倾在 10% KHSO₄ 水溶液上并用 EtOAc 提取 (3x)。将有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和 10% NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发, 用快速色谱法 (SiO₂, 二氯甲烷/MeOH 95 : 5) 纯化和沉淀 (二氯甲烷/正戊烷) 后, 提供 0.031g (46%) 标题化合物, 其为白色固体 (80% ds, ¹H-NMR 在 d₆-DMSO 中, 在 120℃)。MS :574.20 (MH⁺, 1Cl)。

[1152] 实施例 142

[1153] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-甲基氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺 (95.5% ds)

[1154]

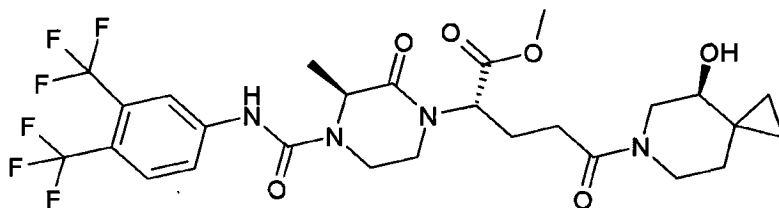


[1155] 类似于实施例 141, (S)-2-[(S)-4-(3-氯-4-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸 (实施例 140) 在用 HATU 和 1.5 当量的甲胺 (8M 在乙醇中) 预先激活 5 分钟后, 提供 53% 产率的标题化合物, 其为灰白色固体 (95.5% ds, repositil chiral-NR, 正庚烷:乙醇 3:2)。MS: 588.22 (MH⁺, 1Cl⁻)。

[1156] 实施例 143

[1157] (S)-2-[(S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[1158]

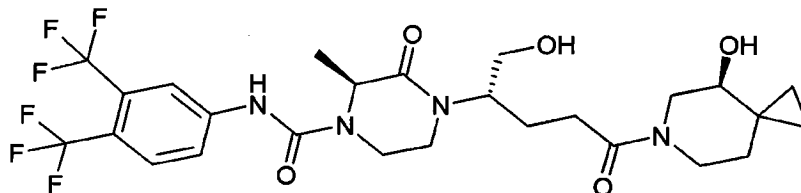


[1159] 类似于在实施例 133 中所述的方法, (S)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯; 盐酸盐 (中间体 29) 和 1.3 当量的 4-异氰酰-1,2-双-三氟甲基-苯 (中间体 26) 提供 89% 产率的标题化合物, 其为非晶形白色固体。MS: 623.22 (MH⁺)。

[1160] 实施例 144

[1161] (S)-4-[(S)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1162]

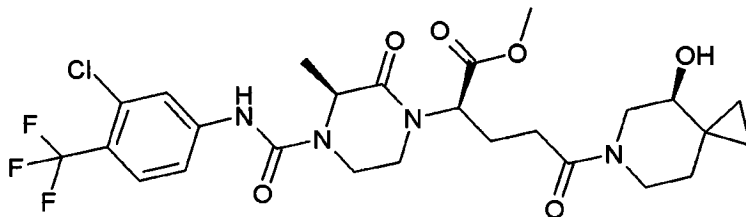


[1163] 类似于在实施例 53 中所述的方法, (S)-2-[(S)-4-(3,4-双-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯 (实施例 143) 和 LiBH₄ (2M 在 THF 中) / MeOH 提供 79% 产率的标题化合物, 其为非晶形白色固体。MS: 595.23 (MH⁺)。

[1164] 实施例 145

[1165] (R)-2-[(S)-4-(3-氯-4-(三氟甲基)-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯

[1166]

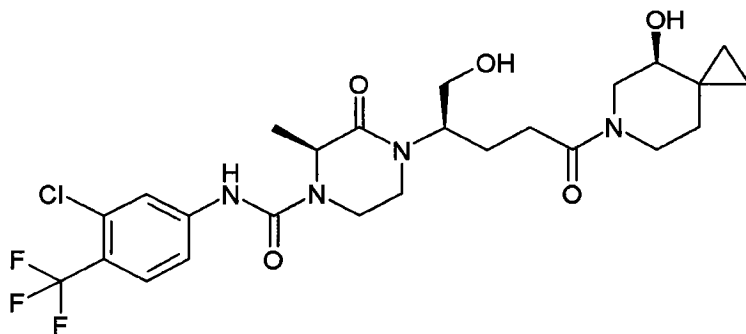


[1167] 类似于在实施例 133 中所述的方法, (R)-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-2-((S)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊酸甲酯; 盐酸盐 (中间体 50) 和 1.2 当量的 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯 (中间体 16) 提供 85% 产率的标题化合物, 其为白色非晶形固体。MS: 589.20 (MH^+ , Cl).

[1168] 实施例 146

[1169] (S)-4-[(R)-4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-1-羟甲基-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸 (3-氯-4-(三氟甲基)-苯基)-酰胺

[1170]

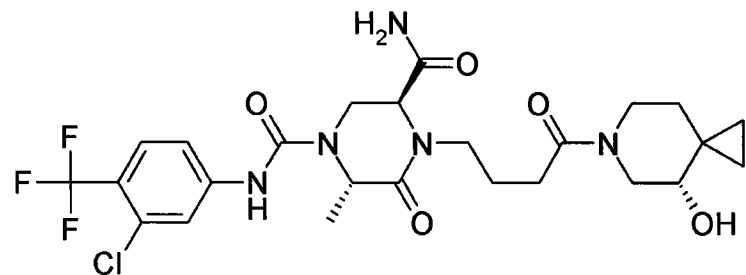


[1171] 类似于在实施例 53 中所述的方法, (R)-2-[(S)-4-(3-氯-4-(三氟甲基)-苯基氨基甲酰基)-3-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基]-5-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-5-氧代-戊酸甲酯 (实施例 145) 和 $LiBH_4$ (2M 在 THF 中) / MeOH 提供 66% 产率的标题化合物, 其为非晶形白色固体。MS: 561.20 (MH^+ , Cl).

[1172] 实施例 147

[1173] (3S,6S)-N1-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-(4-((S)-4-羟基-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代丁基)-6-甲基-5-氧代哌嗪-1,3-二甲酰胺

[1174]



[1175] A] (2S,5RS)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-5-氨基甲酰基-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[1176] 如在实施例 120 的制备 (步骤 C) 的第一步骤中所述制备标题化合物, 提供无色

胶。MS :434. 30 (MH⁺)

[1177] B] (2S,5R)-5-氨基甲酰基-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯和 (2S,5S)-5-氨基甲酰基-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯

[1178] 类似于在实施例 120 步骤 D 中所述的方法, (2S,5RS)-4-(3-叔丁氧基羰基-丙基)-5-氨基甲酰基-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯首先用 HCl 水解, 接着与 (S)-6-氮杂-螺[2.5]辛-4-醇盐酸盐(中间体 2) 偶联。可以通过快速柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/MeOH 1 : 0-9 : 1) 分离两种非对映异构体, 首先提供 22% 产率作为非晶形白色固体的 (2S,5R)-5-氨基甲酰基-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯, MS :487. 30 (MH⁺), 接着提供 20% 产率的 (2S,5S)-5-氨基甲酰基-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯, 其为无色泡沫, MS :487. 30 (MH⁺)。

[1179] C] (2S,5S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸酰胺

[1180] 类似于在实施例 120 步骤 E 的第一部分中所述的方法, 将 (2S,5S)-5-氨基甲酰基-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯用 10% 披钼活性炭进行处理, 并将反应物在 1 氢气气压下搅拌, 提供定量产率的标题化合物, 其为无色泡沫。MS :353. 4 (MH⁺)。

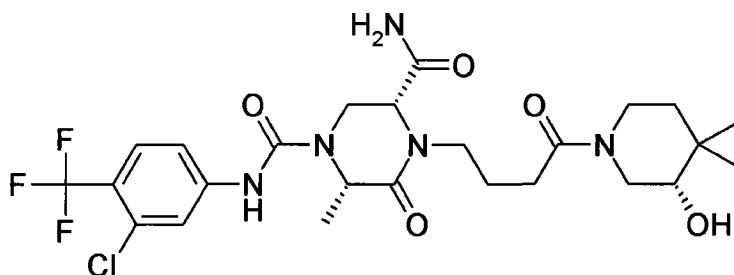
[1181] D] (3S,6S)-N1-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-(4-((S)-4-羟基-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代丁基)-6-甲基-5-氧代哌嗪-1,3-二甲酰胺

[1182] 类似于在实施例 120 步骤 E 的第二部分中所述的方法, 使 (2S,5S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸酰胺与 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体 16) 反应以提供 88% 产率的标题化合物, 其为无色固体。MS :574. 3 (MH⁺, 1Cl)。

[1183] 实施例 148

[1184] (3R,6S)-N1-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-(4-((S)-4-羟基-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代丁基)-6-甲基-5-氧代哌嗪-1,3-二甲酰胺

[1185]



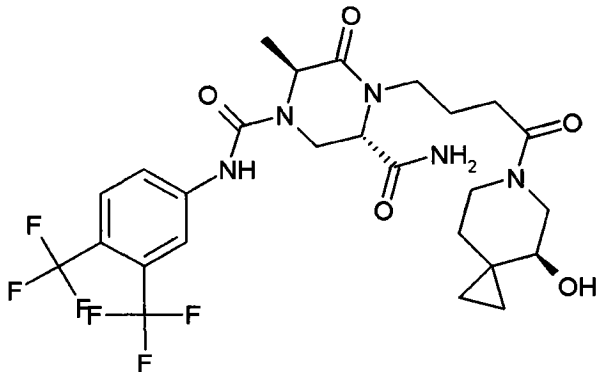
[1186] 类似于在实施例 120 步骤 E 中所述的方法, 首先使用 10% 披钼活性炭对 (2S,5R)-5-氨基甲酰基-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-2-甲基-3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯(实施例 147 步骤 B) 进行脱保护, 并随后与 2-氯-4-异氰酰-1-三氟甲基-苯(中间体 16) 反应以提供 73% 产率的标题化合物。MS :

574.3 (MH⁺, 1Cl).

[1187] 实施例 149

[1188] (3S,6S)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 3-酰胺 1-[(3,4-双-三氟甲基-苯基)-酰胺]

[1189]

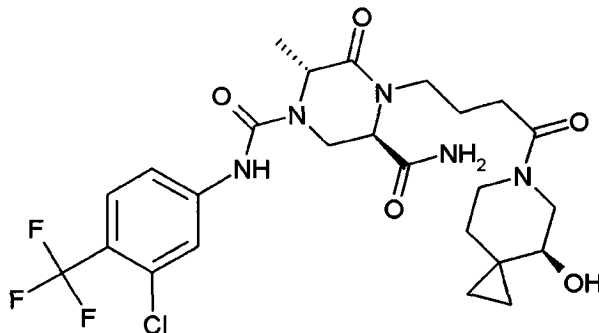


[1190] 类似于在实施例 147 步骤 D 中所述的方法,使 (2S,5S)-1-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-5-甲基-6-氧代-哌嗪-2-甲酸酰胺与 4-异氰酰-1,2-双-三氟甲基-苯(中间体 26) 反应以提供 70% 产率的标题化合物,其为无色固体。MS :608.1 (MH⁺).

[1191] 实施例 150

[1192] (3R,6R)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 3-酰胺 1-[(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-酰胺]

[1193]

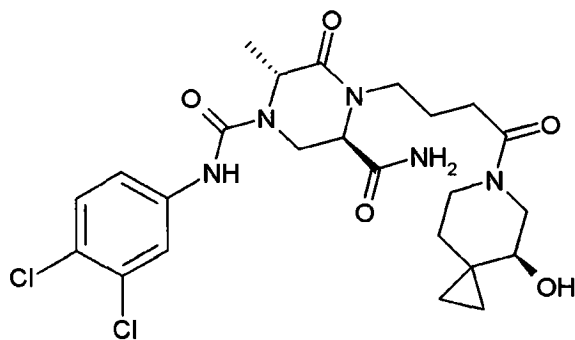


[1194] 类似于实施例 147 制备标题化合物,除了使用 (S)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯(中间体 12C), (R)-2-[苄氧基羰基-(2-氧代-乙基)-氨基]-丙酸甲酯起始(类似地自 D-丙氨酸甲酯进行制备)以提供白色固体。MS :574.2 (MH⁺, 1Cl).

[1195] 实施例 151

[1196] (3R,6R)-4-[4-((S)-4-羟基-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-4-氧代-丁基]-6-甲基-5-氧代-哌嗪-1,3-二甲酸 3-酰胺 1-[(3,4-二氯-苯基)-酰胺]

[1197]



[1198] 类似于实施例 150, 制备标题化合物, 在最后一个步骤中使用 3,4-二氯苯基异氰酸酯, 以提供白色固体。MS :540.3 (MH^+ , 2Cl).

[1199] 实施例 A

[1200] 可以以常规方式制备包含下述成分的薄膜衣片剂：

[1201]

成分	每片剂	
----	-----	--

[1202]

核		
式 (I) 的化合物	10.0mg	200.0mg
微晶纤维素	23.5mg	43.5mg
含水乳糖	60.0mg	70.0mg
聚乙烯吡咯烷酮 K30	12.5mg	15.0mg
淀粉羟乙酸钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(核重量)	120.0mg	350.0mg
薄膜衣：		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇 6000	0.8mg	1.6mg
滑石	1.3mg	2.6mg
氧化铁 (黄色)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

[1203] 筛分活性成分, 并将其与微晶纤维素混合, 将所述混合物用聚乙烯吡咯烷酮在水中的溶液成粒。将颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混合, 并压缩以分别产生 120 或 350mg

的核。将核用上述薄膜衣的水溶液 / 混悬液包被。

[1204] 实施例 B

[1205] 可以以常规方式制备包含下述成分的胶囊。:

[1206]

成分	每胶囊
式 (I) 的化合物	25.0mg
乳糖	150.0mg
玉米淀粉	20.0mg
滑石	5.0mg

[1207] 筛分成分,混合并将其填充到 2 号胶囊中。

[1208] 实施例 C

[1209] 注射溶液可以具有下述组成:

[1210]	式 (I) 的化合物	3.0 mg
	聚乙二醇 400	150.0 mg
	乙酸	适量 调节 pH 5.0
	注射溶液用水	调节 1.0 ml

[1211] 将活性成分溶解于聚乙二醇 400 和注射用水的混合物中 (部分)。用乙酸调节 pH 为 5.0。通过添加剩余量的水,将体积调节为 1.0ml。过滤溶液,使用适合的覆盖物填充到瓶子中并过滤。

[1212] 实施例 D

[1213] 可以以常规方式制备包含下述成分的软明胶胶囊:

[1214]

胶囊含量	
式 (I) 的化合物	5.0mg
黄色蜡	8.0mg
氢化大豆油	8.0mg
部分氢化的植物油	34.0mg
大豆油	110.0mg
胶囊内容物的重量	165.0mg

明胶胶囊	
明胶	75.0mg
甘油 85%	32.0mg
Karion 83	8.0mg(干物质)
二氧化钛	0.4mg
氧化铁黄色	1.1mg

[1215] 将活性成分溶解于其它成分的加温熔融物中,并将混合物填充到适合大小的软明胶胶囊中。使用一般方法,处理填充的软明胶胶囊。

[1216] 实施例 E

[1217] 可以以常规方式制备包含下述成分的囊剂。

[1218]

式 (I) 的化合物	50.0mg
乳糖,细粉	1015.0mg
微晶纤维素 (AVICEL PH 102)	1400.0mg
羧甲基纤维素钠	14.0mg
聚乙烯吡咯烷酮 K 30	10.0mg
硬脂酸镁	10.0mg
风味添加剂	1.0mg

[1219] 使活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合,并用聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物成粒。将颗粒与硬脂酸镁和风味添加剂混合,并填充到囊剂中。