

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580003340.9

[51] Int. Cl.

A01N 43/64 (2006.01)

A01N 43/66 (2006.01)

A01N 43/58 (2006.01)

A01N 43/60 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 14 日

[11] 公开号 CN 1913778A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/50 (2006.01)

C07D 253/08 (2006.01)

C07D 487/00 (2006.01)

C07D 471/00 (2006.01)

C07D 241/36 (2006.01)

[22] 申请日 2005.1.26

[21] 申请号 200580003340.9

[30] 优先权

[32] 2004.1.28 [33] US [31] 60/539,691

[86] 国际申请 PCT/US2005/002454 2005.1.26

[87] 国际公布 WO2005/072361 英 2005.8.11

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.27

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 G·布托拉 D·圭亚迪恩

S·科坦达拉曼 M·麦科斯

S·G·米尔斯 杨立虎

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 李炳爱

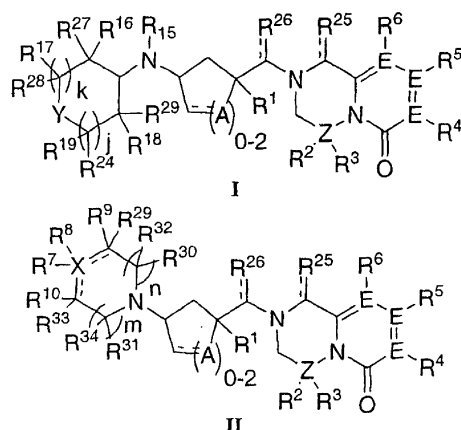
权利要求书 9 页 说明书 95 页

[54] 发明名称

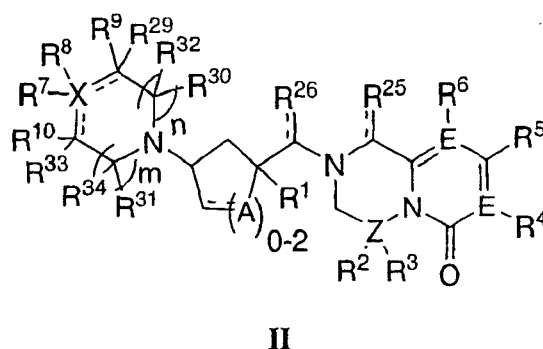
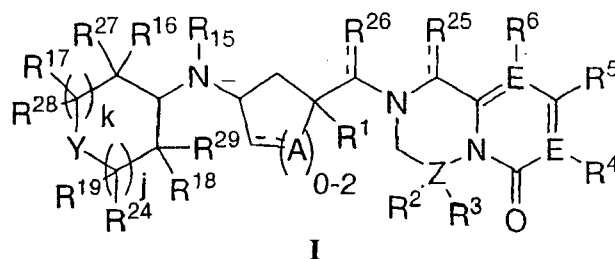
趋化因子受体活性的氨基环戊基吡啶并吡嗪
酮调节剂

[57] 摘要

式 I 和式 II 化合物(其中 A、E、j、k、m、n、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、
R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、
R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、X、Y 和 Z 如本
文所定义)是趋化因子受体活性的调节剂,并且可
用于预防或者治疗某些炎性和免疫调节性病症和疾
病、变应性疾病、特异反应性疾病,包括过敏性鼻炎、
皮炎、结膜炎和哮喘,以及自身免疫病理学疾
病例如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化。本发明也
涉及含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物
和组合物在预防或者治疗其中趋化因子受体参与的
此类疾病中的应用。



1. 式 I 或式 II 化合物:



其中:

A 选自: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{14})$ 和 $-\text{N}(\text{COR}^{13})-$;

E 独立地选自 N 和 C;

X 是 O、N、S、 SO_2 或 C;

Y 选自: $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 和 $-\text{C}(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{21})(\text{COR}^{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{21})(\text{OCOR}^{14})$ 和 $-\text{CO}-$;

Z 选自 C、N 或 O;

R^1 选自: 氢、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{C}_{0-6}$ 烷基) $-(\text{C}_{3-7}$ 环烷基) $-(\text{C}_{0-6}$ 烷基)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、羟基、杂环和苯基,

其中所述烷基和环烷基是未取代的或者被 1-7 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、-

$\text{NR}^{12}\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、
-杂环、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、苯基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、未取代
或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的
的 $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基和
 $-\text{O}-\text{COR}^{13}$,

其中所述苯基和杂环是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 $-\text{COR}^{11}$ 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基是未取代的或者被 1-6 个氟取代；

当 Z 是 O 时， R^2 和 R^3 不存在；

当 Z 是 N 时， R^2 不存在，且 R^3 是氢或 C_{1-3} 烷基；

当 Z 是 C 时， R^2 和 R^3 独立地为氢或未取代或者被 1-3 个氟取代的 C_{1-3} 烷基；

当 E 是 C 时， R^4 选自：氢、未取代或者被 1-3 个氟取代的 C_{1-3} 烷基、未取代或者被 1-3 个氟取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、羟基、氟、氯、溴、苯基和杂环；

当 E 是 C 时， R^5 选自：氟、氯、溴、-杂环、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 C_{4-6} 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{4-6}$ 环烷基、未取代或者被 1-6 个氟或羟基或氟和羟基取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，未取代或者被一个或多个选自卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基和 COR^{11} 的取代基取代的-吡啶基，未取代或者被一个或多个选自卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基和 COR^{11} 的取代基取代的-苯基，未取代或者被一个或多个选自卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基和 COR^{11} 的取代基取代的 $-\text{O}-$ 苯基，未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基，和未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基；

当 E 是 C 时， R^6 选自：氢、羟基、氟、氯、溴、苯基、杂环、未取代或者被 1-3 个氟取代的 C_{1-3} 烷基和未取代或者被 1-3 个氟取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基；

当 E 是 N 时， R^4 和 R^6 独立地选自不存在或 O（以形成 N-氧化物）；

当 X 是 N 或 C 时， R^7 选自：氢、 $(\text{C}_{0-6}$ 烷基)-苯基、 $(\text{C}_{0-6}$ 烷基)-杂环、 $(\text{C}_{0-6}$ 烷基)- C_{3-7} 环烷基、 $(\text{C}_{0-6}$ 烷基)- COR^{11} 、 $(\text{C}_{0-6}$ 烷基)- $(\text{链烯烃})-\text{COR}^{11}$ 、 $(\text{C}_{0-6}$ 烷基)- SO_3H 、 $(\text{C}_{0-6}$ 烷基)- $\text{W}-\text{C}_{0-4}$ 烷

基、(C₀₋₆ 烷基)-CONR¹²-苯基和(C₀₋₆ 烷基)-CONR²³-V-COR¹¹,
其中 W 选自: 单键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-CO₂-、-CONR¹²-
和-NR¹²-,

其中 V 选自 C₁₋₆ 烷基或苯基,

其中 R²³ 是氢或 C₁₋₄ 烷基, 或者 R²³ 是与 V 的一个碳原子连接以形成
环的具有 1-5 个碳原子的连接基团,

其中所述 C₀₋₆ 烷基是未取代的或者被 1-5 个独立地选自下列的取代
基取代: 卤素、羟基、-C₀₋₆ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、三氟甲基和-C₀₋₂
烷基-苯基,

其中所述苯基、杂环、环烷基和如果存在的话 C₀₋₄ 烷基是未取代的
或者被 1-5 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、三氟甲基、羟
基、C₁₋₃ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、-C₀₋₃-COR¹¹、-CN、-NR¹²R¹²、-
CONR¹²R¹² 和-C₀₋₃-杂环,

或者其中所述苯基或杂环与另一杂环稠合, 所述另一杂环是未取代的
或者被 1-2 个独立地选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、-COR¹¹
和-C₁₋₃ 烷基,

并且其中所述链烯烃是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取
代基取代: 卤素、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、苯基和杂环;

当 X 是 O、S 或 SO₂ 时, R⁷ 不存在;

当 X 是 C 时, R⁸ 选自: 氢、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-羟基、-O-
C₁₋₃ 烷基、-COR¹¹、-CONR¹²R¹² 和-CN;

当 X 是 O、S、SO₂ 或 N 时, 或者当双键连接 R⁷ 和 R¹⁰ 所连接的碳原
子时, R⁸ 不存在;

或者, R⁷ 和 R⁸ 连接以形成选自下列的环: 1H-茚、2,3-二氢-1H-茚、
2,3-二氢-苯并呋喃、1,3-二氢-异苯并呋喃、2,3-二氢-苯并噻吩、1,3-
二氢-异苯并噻吩、6H-环戊二烯并[d]异噻唑-3-醇、环戊烷和环己烷,
其中所述环是未取代的或者被 1-5 个独立地选自下列的取代基取代:
卤素、三氟甲基、羟基、C₁₋₃ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、-C₀₋₃-COR¹¹、-
CN、-NR¹²R¹²、-CONR¹²R¹² 和-C₀₋₃ 烷基-杂环;

R⁹ 和 R¹⁰ 独立地选自: 氢、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-COR¹¹、C₁₋₆
烷基-羟基、-O-C₁₋₃ 烷基、卤素;

或者 R⁹ 和 R¹⁰ 一起是 O (其中 O 经由双键与环连接);

或者, R^7 与 R^9 或者 R^8 与 R^{10} 连接以形成是苯基或杂环的稠合环, 其中所述稠合环是未取代的或者被 1-7 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、三氟甲基、羟基、C1-3 烷基、-O-C1-3 烷基、-COR¹¹、-CN、-NR¹²R¹² 和 -CONR¹²R¹²;

R^{11} 独立地选自: 羟基、氢、C1-6 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基、C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R^{12} 选自: 氢、C1-6 烷基、苄基、苯基和 C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

或者, 当两个单独的 R^{12} 基团位于同一碳原子或相邻碳原子上时, 所述两个 R^{12} 基团任选经由 C₁₋₇ 烷基连接基团连接而形成 3-9 元环, 所述连接基团是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R^{13} 选自: 氢、C1-6 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基和 C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R^{14} 选自: 羟基、C1-6 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基和 C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R^{15} 是氢或 C₁₋₆ 烷基, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆ 烷基和 -O-C₁₋₃ 烷基;

R^{16} 选自: 氢、氟、C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、羟基、-COR¹¹、-OCOR¹⁴, 未取代或者被 1-6 个选自氟、C₁₋₃ 烷氧基、羟基和 -COR¹¹ 的取代基取代的 C1-6 烷基, 和未取代或者被 1-3 个氟取代的 -O-C1-3 烷基;

或者, R^{15} 和 R^{16} 一起是 C_{2-4} 烷基或 C_{0-2} 烷基- O - C_{1-3} 烷基, 形成环, 所述环是 5-7 元环;

R^{17} 选自: 氢、 COR^{11} 、羟基, 未取代或者被 1-6 个选自氟、 C_{1-3} 烷氧基、羟基和 $-COR^{11}$ 的取代基取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 和未取代或者被 1-6 个选自氟、 C_{1-3} 烷氧基、羟基和 $-COR^{11}$ 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 或者, 如果 R^{28} 是经由双键与环碳连接, 则 R^{17} 不存在;

或者, R^{16} 和 R^{17} 一起是 C_{1-4} 烷基或 C_{0-3} 烷基- O - C_{0-3} 烷基, 形成环, 所述环是 3-7 元环;

R^{18} 选自: 氢、氟、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基和未取代或者被 1-6 个氟取代的 C_{1-6} 烷基;

或者, R^{16} 和 R^{18} 一起是 C_{2-3} 烷基, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 $-COR^{11}$ 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

或者, R^{16} 和 R^{18} 一起是 C_{1-2} 烷基- O - C_{1-2} 烷基, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 $-COR^{11}$ 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

或者, R^{16} 和 R^{18} 一起是 $-O-C_{1-2}$ 烷基- $O-$, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 $-COR^{11}$ 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R^{19} 选自: 氢、 COR^{11} 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2NR^{12}R^{12}$ 和未取代或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代的 C_{1-3} 烷基;

R^{20} 选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、苄基、苯基和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基和三氟甲基;

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自: 氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、苄基、苯基和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基可以是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基和三氟甲基;

R^{24} 选自: 氢、 COR^{11} 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2NR^{12}R^{12}$ 和 C_{1-3} 烷基, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代;

或者, R^{24} 和 R^{17} 一起是 C_{1-3} 烷基桥;

R^{25} 和 R^{26} 独立地选自： $=O$ ，其中 R^{25} 和/或 R^{26} 是氧并且经由双键连接，氢、苯基和 C_{1-6} 烷基，所述烷基是未取代的或者被 1-6 个选自 $-COR^{11}$ 、羟基、氟、氯和 C_{1-3} 烷基的取代基取代；

R^{27} 选自：氢、 COR^{11} 、 SO_2R^{14} 、 $SO_2NR^{12}R^{12}$ 和 C_{1-3} 烷基，其中所述烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代；

R^{28} 选自：氢、羟基、卤素、未取代或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代的 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{13}$ 、 $-OCONR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}CONR^{12}R^{12}$ 、-杂环、 $-CN$ 、 $-NR^{12}-SO_2-NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}-SO_2-R^{14}$ 、 $-SO_2-NR^{12}R^{12}$ 和 $=O$ ，其中 R^{28} 经由双键与环连接，并且在同一位置上的 R^{17} 不存在；

R^{29} 和 R^{33} 选自：氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- COR^{11} 、 C_{1-6} 烷基-羟基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、三氟甲基和卤素，或者，如果取代位点是不饱和的， R^{29} 或 R^{33} 独立地不存在；

或者， R^{29} 和 R^{16} 一起是 C_{1-3} 烷基桥；

R^{30} 和 R^{31} 独立地选自：羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- COR^{11} 、 C_{1-6} 烷基-羟基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、卤素和氢，其中所述烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代；

或者， R^{30} 和 R^{31} 一起是 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C_{0-2}$ 烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基-或 $-C_{1-3}$ 烷基- $O-C_{0-2}$ 烷基-，其中所述烷基是未取代的或者被 1-2 个选自下列的取代基取代：氧基，其中氧经由双键与桥连接，氟、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基；

R^{32} 和 R^{34} 独立地选自：氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- COR^{11} 、 C_{1-6} 烷基-羟基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、三氟甲基和卤素；

j 是 0、1 或 2；

k 是 0、1 或 2；

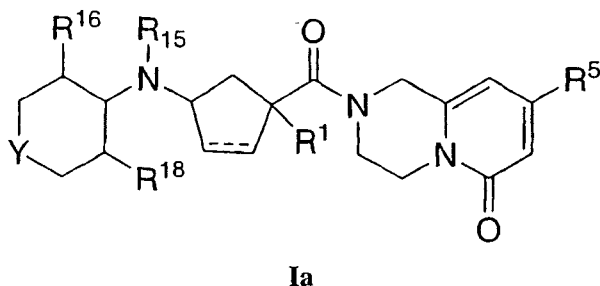
m 是 0、1 或 2；

n 是 1 或 2；

虚线代表任选的单键；

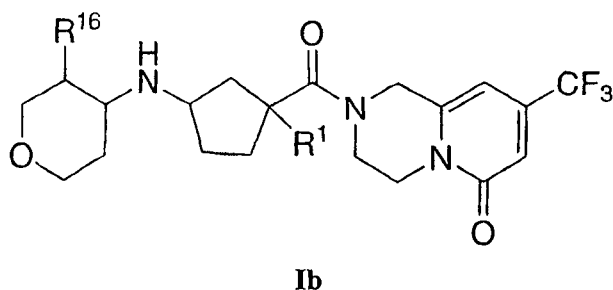
及其可药用盐和单独的非对映体。

2. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是式 Ia 化合物：



及其可药用盐和单独的非对映体。

3. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是式 Ib 化合物：



及其可药用盐和单独的非对映体。

4. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体，其中：
A 是 CH₂。

5. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体，其中：
Y 是 O 或 CH₂。

6. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体，其中：
E 是 C。

7. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体，其中：
Z 是 C。

8. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体，其中
R¹ 选自：-C1-6 烷基、-C0-6 烷基-O-C1-6 烷基、杂环和-(C0-6 烷基)-
-(C3-7 环烷基)-(C0-6 烷基)，其中所述烷基、杂环和环烷基是未
取代的或者被 1-7 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-
O-C1-3 烷基、三氟甲基、C1-3 烷基、-O-C1-3 烷基、-COR¹¹、-CN、
-NR¹²R¹²、-CONR¹²R¹² 和-NCOR¹³。

9. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体，其中

R^1 选自: C1-6 烷基、被羟基取代的 C1-6 烷基和被 1-6 个氟取代的 C1-6 烷基。

10. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^1 选自: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

11. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个或多个是氢。

12. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^5 选自: 被 1-6 个氟取代的 C1-6 烷基、被 1-6 个氟取代的 $-\text{O}-\text{C1-6}$ 烷基、氯、溴和苯基。

13. 权利要求 12 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^5 是三氟甲基。

14. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{15} 是甲基或氢。

15. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{16} 选自: 氢、未取代或者被 1-6 个氟取代的 C1-3 烷基、 $-\text{O}-\text{C1-3}$ 烷基、氟和羟基。

16. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{16} 选自: 氢、三氟甲基、甲基、甲氧基、乙氧基、乙基、氟和羟基。

17. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{17} 是氢。

18. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{18} 选自: 氢、甲基和甲氧基。

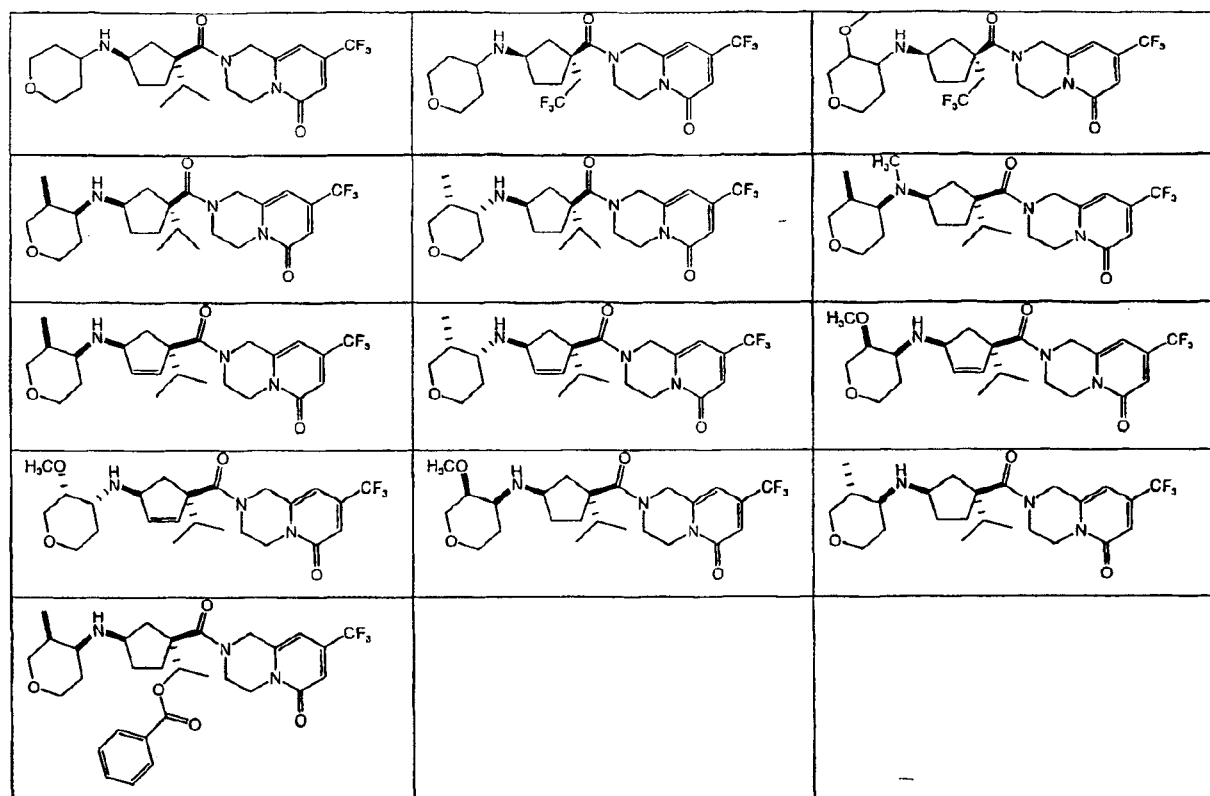
19. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{16} 和 R^{18} 一起是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

20. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{19} 、 R^{24} 和 R^{25} 中的一个或多个是氢。

21. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{26} 是 O。

22. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐和单独的非对映体, 其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 中的一个或多个是氢。

23. 选自下列的化合物:



及其可药用盐和单独的非对映体。

24. 包含惰性载体和权利要求 1 的化合物的药物组合物。

25. 调节哺乳动物中趋化因子受体活性的方法，所述方法包括施用有效量的权利要求 1 的化合物。

26. 治疗、改善、控制炎症和免疫调节性病症或疾病或者降低炎症和免疫调节性病症或疾病危险性的方法，所述方法包括给患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

27. 治疗、改善、控制类风湿性关节炎或者降低类风湿性关节炎危险性的方法，所述方法包括给患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

趋化因子受体活性的氨基环戊基吡啶并吡嗪酮调节剂

发明背景

趋化因子是具有强力趋化活性的小的(70-120个氨基酸)促炎细胞因子的家族。趋化因子是由多种细胞释放以吸引各种细胞例如单核细胞、巨噬细胞、T细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞至炎症位点的趋化性细胞因子(Schall, *Cytokine*, 3, 165-183(1991)和Murphy, *Rev. Immun.*, 12, 593-633(1994)中综述)。这些分子最初通过四种保守的半胱氨酸定义并基于第一个半胱氨酸对的排布分为两个亚家族。在CXC-趋化因子家族中,它包括IL-8、CRO α 、NAP-2和IP-10,这两种半胱氨酸被单一氨基酸分开,而在CC-趋化因子家族中,它包括RANTES、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MIP-1 α 、MIP-1 β 和嗜酸细胞活化趋化因子,这两个残基是相邻的。

α -趋化因子例如白介素-8(IL-8)、嗜中性白细胞活化蛋白-2(NAP-2)以及黑素瘤生长刺激活性蛋白(MGSA)主要趋化于嗜中性白细胞,而 β -趋化因子例如RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、MCP-2、MCP-3和eotaxin趋向于巨噬细胞、单核细胞、T-细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞(Deng, 等人, *Nature*, 381, 661-666(1996))。趋化因子通过多种细胞类型分泌并且与存在于白细胞和其它细胞上的特异性G-蛋白偶联受体(GPCR)结合(在Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165(1994)中综述)。这些趋化因子受体形成GPCR的亚家族,其目前由15个已鉴定的成员和多个孤儿受体组成。不像混栖化学引诱物例如C5a、fMLP、PAF和LTB₄的受体那样,趋化因子受体更选择性地在白细胞亚组上表达。因此,特异性趋化因子的生成提供特殊白细胞亚组的募集机制。

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

(或“CKR-2A”/“CKR-2A”或“CC-CKR-2A”/“CC-CKR-2A”) [MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4]; CCR-3 (或“CKR-3”或“CC-CKR-3”) [Eotaxin、Eotaxin 2、RANTES、MCP-2、MCP-3] (Rollins, 等人, Blood, 90, 908-928 (1997)); CCR-4 (或“CKR-4”或“CC-CKR-4”) [MIP-1 α 、RANTES、MCP-1] (Rollins, 等人, Blood, 90, 908-928 (1997)); CCR-5 (或“CKR-5”或“CC-CKR-5”) [MIP-1 α 、RANTES、MIP-1 β] (Sanson, 等人, Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)); 和 Duffy 血型抗原 [RANTES、MCP-1] (Chaudhun, 等人, J. Biol. Chem., 269, 7835-7838 (1994)). β -趋化因子包括 eotaxin、MIP (“巨噬细胞炎性蛋白”)、MCP (“单核细胞趋化蛋白”) 和 RANTES (“向上调节活化, 正常 T 细胞表达和分泌”) 等其它趋化因子。

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

一个亚组的趋化因子为单核细胞和巨噬细胞的有效化学诱导物。这些中鉴定最充分的为 MCP-1 (单核细胞化学诱导物蛋白-1), 其初级受体为 CCR2。各种物种, 包括啮齿动物和人, 在对炎性刺激的反应中, 会在多种细胞类型中产生 MCP-1, 并且刺激单核细胞和一个亚组的淋巴细胞中的趋化性。具体地说, MCP-1 产生与炎症部位的单核细胞和巨噬细胞浸润相关。通过小鼠体内同源重组消除 MCP-1 或者 CCR2 导致对巯基乙酸注射和单核细胞增生李司忒氏菌 (*Listeria monocytogenes*) 感染的应答的单核细胞募集的显著减弱 (Lu 等人, J. Exp. Med., 187, 601-608 (1998); Kurihara 等人 J. Exp. Med., 186, 1757-1762 (1997); Boring 等人 J. Clin. Invest., 100, 2552-2561 (1997); Kuziel 等人 Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 12053-12058 (1997)).

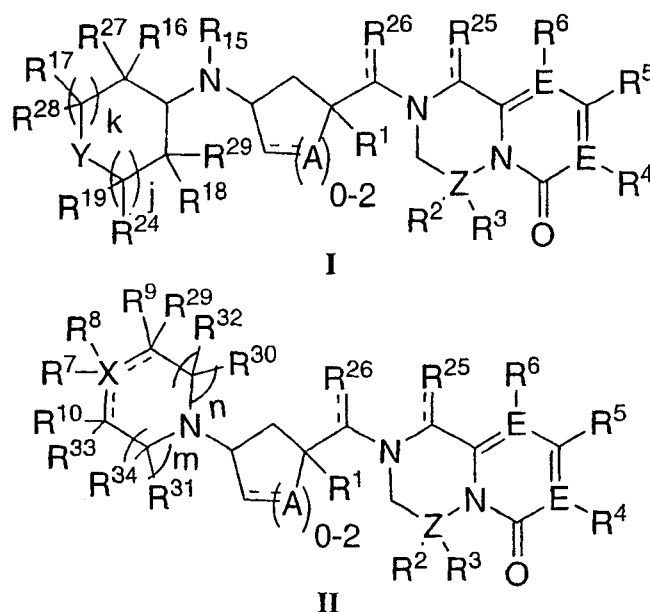
另外, 这些动物显示由注射血吸虫或者分枝杆菌抗原诱导的单核细胞浸润进入肉芽肿性病变部位的减少 (Boring 等人 *J. Clin. Invest.*, 100, 2552-2561 (1997); Warmington 等人 *Am J. Path.*, 154, 1407-1416 (1999)). 这些数据提示 MCP-1 诱导的 CCR2 激活在单核细胞对炎症部位的募集中起主要作用, 并且这种活性的拮抗作用应产生足够的免疫应答抑制以在免疫炎症疾病和自身免疫疾病中产生治疗效果。

因此, 调节趋化因子受体例如 CCR-2 受体的活性剂在这样的病症和疾病中应是有用的。

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

发明概述

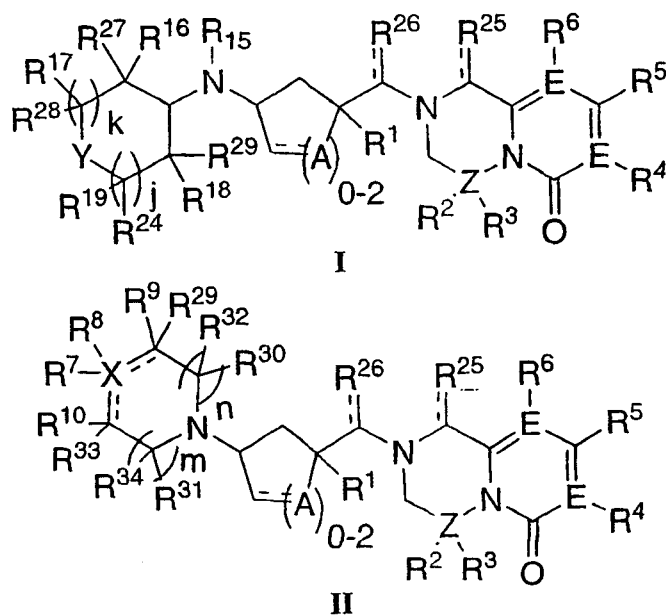
本发明涉及式 I 和式 II 化合物:



(其中 A、E、j、k、m、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、X、Y 和 Z 如本文所定义), 所述化合物是趋化因子受体活性的调节剂并且用于预防或者治疗某些炎性和免疫调节性病症和疾病、变应性疾病、特异反应性疾病, 包括过敏性鼻炎、皮炎、结膜炎和哮喘, 以及自身免疫病理学疾病例如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化。本发明也涉及含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物和组合物在预防或者治疗其中趋化因子受体参与的此类疾病中的应用。

发明详述

本发明涉及式 I 和式 II 化合物:



其中:

A 选自: -CH₂-, -O-, -N(R²⁰)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(SO₂R¹⁴)-和-N(COR¹³)-;

E 独立地选自 N 和 C;

X 是 O、N、S、SO₂ 或 C;

Y 选自: -O-, -N(R²⁰)-, -S-, -SO-, -SO₂-和-C(R²¹)(R²²)-, -N(SO₂R¹⁴)-, -N(COR¹³)-, -C(R²¹)(COR¹¹)-, -C(R²¹)(OCOR¹⁴)-和-CO-;

Z 选自 C、N 或 O;

R^1 选自: 氢、-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-SO-C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-SO₂NR¹²R¹²、-NR¹²-SO₂-NR¹²R¹²、-(C₀₋₆ 烷基)-(C₃₋₇ 环烷基)-(C₀₋₆ 烷基)、-CN、-NR¹²R¹²、-NR¹²COR¹³、-NR¹²SO₂R¹⁴、-COR¹¹、-CONR¹²R¹²、-NR¹²CONR¹²R¹²、-O-CO-C₁₋₆ 烷基、-O-CO₂-C₁₋₆ 烷基、羟基、杂环和苯基,

其中所述烷基和环烷基是未取代的或者被 1-7 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、未取代或者被 1-6 个氟取代的-O-C₁₋₆ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的 C₁₋₆ 烷基、-CONR¹²R¹²、-NR¹²CONR¹²R¹²、-COR¹¹、-SO₂R¹⁴、-NR¹²COR¹³、-NR¹²SO₂R¹⁴、-杂环、=O、-CN、苯基、-SO₂NR¹²R¹²、-NR¹²-SO₂-NR¹²R¹²、未取代或者被 1-6 个氟取代的-S-C₁₋₆ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的-SO-C₁₋₆ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的-SO₂-C₁₋₆ 烷基和-O-COR¹³,

其中所述苯基和杂环是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、-COR¹¹、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基是未取代的或者被 1-6 个氟取代;

当 Z 是 O 时, R^2 和 R^3 不存在;

当 Z 是 N 时, R^2 不存在, 且 R^3 是氢或 C₁₋₃ 烷基;

当 Z 是 C 时, R^2 和 R^3 独立地为氢或未取代或者被 1-3 个氟取代的 C₁₋₃ 烷基;

当 E 是 C 时, R^4 选自: 氢、未取代或者被 1-3 个氟取代的 C₁₋₃ 烷基、未取代或者被 1-3 个氟取代的-O-C₁₋₃ 烷基、羟基、氟、氯、溴、苯基和杂环;

当 E 是 C 时, R^5 选自: 氟、氯、溴、-杂环、-CN、-COR¹¹、C₄₋₆ 环烷基、-O-C₄₋₆ 环烷基、未取代或者被 1-6 个氟或羟基或氟和羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的-O-C₁₋₆ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的-CO-C₁₋₆ 烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的-S-C₁₋₆ 烷基, 未取代或者被一个或多个选自卤素、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基和 COR¹¹ 的取代基取代的-吡啶基, 未取代或者被一个或多个选自卤素、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基和 COR¹¹ 的取代基取代的-苯基, 未取代或者被一个或多个选自卤素、三氟甲基、C₁₋₄ 烷基和 COR¹¹

的取代基取代的-O-苯基, 未取代或者被 1-6 个氟取代的-C₃₋₆ 环烷基, 和未取代或者被 1-6 个氟取代的-O-C₃₋₆ 环烷基;

当 E 是 C 时, R⁶ 选自: 氢、羟基、氯、氟、溴、苯基、杂环、未取代或者被 1-3 个氟取代的 C₁₋₃ 烷基和未取代或者被 1-3 个氟取代的-O-C₁₋₃ 烷基;

当 E 是 N 时, R⁴ 和 R⁶ 独立地选自不存在或 O (以形成 N-氧化物);

当 X 是 N 或 C 时, R⁷ 选自: 氢、(C₀₋₆ 烷基)-苯基、(C₀₋₆ 烷基)-杂环、(C₀₋₆ 烷基)-C₃₋₇ 环烷基、(C₀₋₆ 烷基)-COR¹¹、(C₀₋₆ 烷基)-(链烯烃)-COR¹¹、(C₀₋₆ 烷基)-SO₃H、(C₀₋₆ 烷基)-W-C₀₋₄ 烷基、(C₀₋₆ 烷基)-CONR¹²-苯基和 (C₀₋₆ 烷基)-CONR²³-V-COR¹¹, 其中 W 选自: 单键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-CO₂-、-CONR¹²-和-NR¹²-,

其中 V 选自 C₁₋₆ 烷基或苯基,

其中 R²³ 是氢或 C₁₋₄ 烷基, 或者 R²³ 是与 V 的一个碳原子连接以形成环的具有 1-5 个碳原子的连接基团,

其中所述 C₀₋₆ 烷基是未取代的或者被 1-5 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、-C₀₋₆ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、三氟甲基和-C₀₋₂ 烷基-苯基,

其中所述苯基、杂环、环烷基和如果存在的话 C₀₋₄ 烷基是未取代的或者被 1-5 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、三氟甲基、羟基、C₁₋₃ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、-C₀₋₃-COR¹¹、-CN、-NR¹²R¹²、-CONR¹²R¹² 和-C₀₋₃-杂环,

或者其中所述苯基或杂环与另一杂环稠合, 所述另一杂环是未取代的或者被 1-2 个独立地选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、-COR¹¹ 和-C₁₋₃ 烷基,

并且其中所述链烯烃是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、苯基和杂环;

当 X 是 O、S 或 SO₂ 时, R⁷ 不存在;

当 X 是 C 时, R⁸ 选自: 氢、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-羟基、-O-C₁₋₃ 烷基、-COR¹¹、-CONR¹²R¹² 和-CN;

当 X 是 O、S、SO₂ 或 N 时, 或者当双键连接 R⁷ 和 R¹⁰ 所连接的碳原子时, R⁸ 不存在;

或者, R^7 和 R^8 连接以形成选自下列的环: 1H-茛、2,3-二氢-1H-茛、2,3-二氢-苯并呋喃、1,3-二氢-异苯并呋喃、2,3-二氢-苯并噻吩、1,3-二氢-异苯并噻吩、6H-环戊二烯并[d]异噻唑-3-醇、环戊烷和环己烷, 其中所述环是未取代的或者被 1-5 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、三氟甲基、羟基、C1-3 烷基、-O-C1-3 烷基、-C₀₋₃-COR¹¹、-CN、-NR¹²R¹²、-CONR¹²R¹² 和 -C₀₋₃ 烷基-杂环;

R^9 和 R^{10} 独立地选自: 氢、羟基、C1-6 烷基、C1-6 烷基-COR¹¹、C1-6 烷基-羟基、-O-C1-3 烷基、卤素;

或者 R^9 和 R^{10} 一起是 O (其中 O 经由双键与环连接);

或者, R^7 与 R^9 或者 R^8 与 R^{10} 连接以形成是苯基或杂环的稠合环, 其中所述稠合环是未取代的或者被 1-7 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、三氟甲基、羟基、C1-3 烷基、-O-C1-3 烷基、-COR¹¹、-CN、-NR¹²R¹² 和 -CONR¹²R¹²;

R^{11} 独立地选自: 羟基、氢、C1-6 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基、C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R^{12} 选自: 氢、C1-6 烷基、苄基、苯基和 C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

或者, 当两个单独的 R^{12} 基团位于同一碳原子或相邻碳原子上时, 所述两个 R^{12} 基团任选经由 C₁₋₇ 烷基连接基团连接而形成 3-9 元环, 所述连接基团是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R^{13} 选自: 氢、C1-6 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基和 C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R^{14} 选自: 羟基、C1-6 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基和 C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个

独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆ 烷基和三氟甲基；

R¹⁵ 是氢或 C₁₋₆ 烷基，其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ 烷基和-O-C₁₋₃ 烷基；

R¹⁶ 选自：氢、氟、C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、羟基、-COR¹¹、-OCOR¹⁴，未取代或者被 1-6 个选自氟、C₁₋₃ 烷氧基、羟基和-COR¹¹ 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基，和未取代或者被 1-3 个氟取代的-O-C₁₋₃ 烷基；

或者，R¹⁵ 和 R¹⁶ 一起是 C₂₋₄ 烷基或 C₀₋₂ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基，形成环，所述环是 5-7 元环；

R¹⁷ 选自：氢、COR¹¹、羟基，未取代或者被 1-6 个选自氟、C₁₋₃ 烷氧基、羟基和-COR¹¹ 的取代基取代的-O-C₁₋₆ 烷基，和未取代或者被 1-6 个选自氟、C₁₋₃ 烷氧基、羟基和-COR¹¹ 的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基，或者，如果 R²⁸ 是经由双键与环碳连接，则 R¹⁷ 不存在；

或者，R¹⁶ 和 R¹⁷ 一起是 C₁₋₄ 烷基或 C₀₋₃ 烷基-O-C₀₋₃ 烷基，形成环，所述环是 3-7 元环；

R¹⁸ 选自：氢、氟、-O-C₃₋₆ 环烷基、未取代或者被 1-6 个氟取代的-O-C₁₋₃ 烷基和未取代或者被 1-6 个氟取代的 C₁₋₆ 烷基；

或者，R¹⁶ 和 R¹⁸ 一起是 C₂₋₃ 烷基，由此形成 5-6 元环，其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-COR¹¹、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

或者，R¹⁶ 和 R¹⁸ 一起是 C₁₋₂ 烷基-O-C₁₋₂ 烷基，由此形成 6-8 元环，其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-COR¹¹、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

或者，R¹⁶ 和 R¹⁸ 一起是-O-C₁₋₂ 烷基-O-，由此形成 6-7 元环，其中所述烷基是未取代的或者被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、-COR¹¹、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

R¹⁹ 选自：氢、COR¹¹、SO₂R¹⁴、SO₂NR¹²R¹² 和未取代或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代的 C₁₋₃ 烷基；

R²⁰ 选自：氢、C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基和 C₃₋₆ 环烷基，其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列

的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R²¹ 和 R²² 独立地选自: 氢、羟基、C1-6 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、苄基、苯基和 C3-6 环烷基, 其中所述烷基、苯基、苄基和环烷基可以是未取代的或者被 1-6 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、C1-3 烷基、C1-3 烷氧基、-CO₂H、-CO₂-C1-6 烷基和三氟甲基;

R²⁴ 选自: 氢、COR¹¹、SO₂R¹⁴、SO₂NR¹²R¹² 和 C1-3 烷基, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代;

或者, R²⁴ 和 R¹⁷ 一起是 C₁₋₃ 烷基桥;

R²⁵ 和 R²⁶ 独立地选自: =O (其中 R²⁵ 和/或 R²⁶ 是氧并且经由双键连接)、氢、苯基和 C₁₋₆ 烷基, 所述烷基是未取代的或者被 1-6 个选自 -COR¹¹、羟基、氟、氯和 C₁₋₃ 烷基的取代基取代;

R²⁷ 选自: 氢、COR¹¹、SO₂R¹⁴、SO₂NR¹²R¹² 和 C1-3 烷基, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代;

R²⁸ 选自: 氢、羟基、卤素、未取代或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代的 C1-3 烷基、-NR¹²R¹²、-COR¹¹、-CONR¹²R¹²、-NR¹²COR¹³、-OCONR¹²R¹²、-NR¹²CONR¹²R¹²、-杂环、-CN、-NR¹²-SO₂-NR¹²R¹²、-NR¹²-SO₂-R¹⁴、-SO₂-NR¹²R¹² 和 =O (其中 R²⁸ 经由双键与环连接, 在这种情况下, 在同一位置上的 R¹⁷ 不存在);

R²⁹ 和 R³³ 选自: 氢、羟基、C1-6 烷基、C1-6 烷基-COR¹¹、C1-6 烷基-羟基、-O-C1-3 烷基、三氟甲基和卤素, 或者, 如果取代位点是不饱和的, R²⁹ 或 R³³ 独立地不存在;

或者, R²⁹ 和 R¹⁶ 一起是 C₁₋₃ 烷基桥;

R³⁰ 和 R³¹ 独立地选自: 羟基、C1-6 烷基、C1-6 烷基-COR¹¹、C1-6 烷基-羟基、-O-C1-3 烷基、卤素和氢, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-6 个独立地选自氟和羟基的取代基取代;

或者, R³⁰ 和 R³¹ 一起是 -C₁₋₄ 烷基-、-C₀₋₂ 烷基-O-C1-3 烷基-或 -C₁₋₃ 烷基-O-C0-2 烷基-, 其中所述烷基是未取代的或者被 1-2 个选自下列的取代基取代: 氧基 (其中氧经由双键与桥连接)、氟、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基;

R³² 和 R³⁴ 独立地选自: 氢、羟基、C1-6 烷基、C1-6 烷基-COR¹¹、C1-6

烷基-羟基、-O-C₁₋₃ 烷基、三氟甲基和卤素；

j 是 0、1 或 2；

k 是 0、1 或 2；

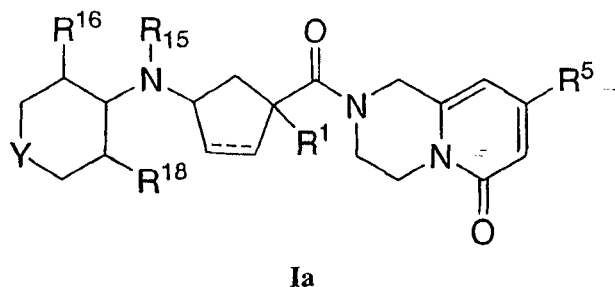
m 是 0、1 或 2；

n 是 1 或 2；

虚线代表任选的单键；

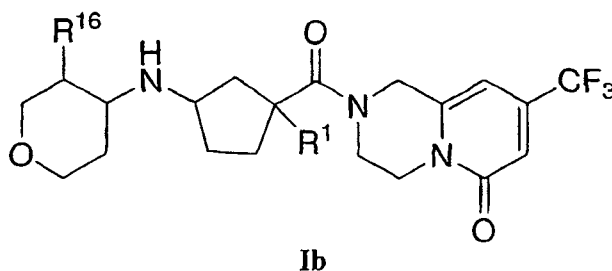
及其可药用盐和单独的非对映体。

另外的本发明化合物包括式 Ia 化合物：



其中 R¹、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁸ 和 Y 如本文所述，
及其可药用盐和单独的非对映体。

其它本发明化合物还包括式 Ib 化合物：



其中 R¹ 和 R¹⁶ 如本文所述，
及其可药用盐和单独的非对映体。

一些本发明实施方案还包括：其中 A 是 CH₂ 的那些；其中 Y 是 O 或 CH₂ 的那些，其中 Y 是 O 的那些，其中 E 是 C 的那些和/或其中 Z 是 C 的那些。

本发明另外的实施方案包括定义如下的那些，其中 R¹ 选自：-C₁₋₆ 烷基、-C₀₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基、杂环和-(C₀₋₆ 烷基)-(C₃₋₇ 环烷

基)-(C0-6 烷基), 其中所述烷基、杂环和环烷基是未取代的或者被 1-7 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、-O-C1-3 烷基、三氟甲基、C1-3 烷基、-O-C1-3 烷基、-COR¹¹、-CN、-NR¹²R¹²、-CONR¹²R¹² 和-NCOR¹³。本发明还包括其中 R¹ 选自: C1-6 烷基、被羟基取代的 C1-6 烷基和被 1-6 个氟取代的 C1-6 烷基的实施方案。还包括其中 R¹ 选自: -CH(CH₃)₂、-C(OH)(CH₃)₂、-CH(OH)CH₃、-CH₂CF₃ 的实施方案。

在本发明的一些实施方案中, R² 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R³ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R⁴ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R⁵ 选自: 被 1-6 个氟取代的 C1-6 烷基、被 1-6 个氟取代的-O-C1-6 烷基、氟、溴和苯基。还包括其中 R⁵ 是三氟甲基的本发明实施方案。

在本发明的一些实施方案中, R¹⁵ 是甲基或氢。还包括其中 R¹⁵ 是氢的实施方案。

在本发明的一些实施方案中, R¹⁶ 选自: 氢、未取代或者被 1-6 个氟取代的 C1-3 烷基、-O-C1-3 烷基、氟和羟基。在本发明的一些其它实施方案中, R¹⁶ 选自: 氢、三氟甲基、甲基、甲氧基、乙氧基、乙基、氟和羟基。

在本发明的一些实施方案中, R¹⁷ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R¹⁸ 选自: 氢、甲基和甲氧基。在本发明的一些其它实施方案中, R¹⁸ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R¹⁶ 和 R¹⁸ 一起是-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-, 由此形成环戊基环或环己基环。

在本发明的一些实施方案中, R¹⁹ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R²⁴ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R²⁵ 是氢, 并且是经由单键连接的。

在本发明的一些实施方案中, R²⁶ 是 O, 并且是经由双键连接的。

在本发明的一些实施方案中, R²⁷ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R²⁸ 是氢。

在本发明的一些实施方案中, R²⁹ 是氢。

如本领域已知的, 通过在此公开的方法学的合适改进, 可以实现

非对映体和对映体的独立合成或者它们的色谱分离。如果必要，用含已知绝对构型的不对称中心的试剂，通过它们衍生的结晶产物或者结晶中间体的 X-射线结晶学，可以测定它们的绝对立体化学。

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

如本领域技术人员所理解的，本文所用的卤素或卤原子意在包括氯、氟、溴和碘。

如本文所用的术语“烷基”是指不具有双键或三键的直链、支链和环状碳结构。如 C_{1-8} 烷基中的 C_{1-8} 被定义为以直链或支链排列的具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的基团，如 C_{1-8} 烷基具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基。更广义地， C_{a-b} 烷基（其中 a 和 b 代表整数）被定义为以直链或支链排列的具有 $a-b$ 个碳原子基团。如 C_0 烷基中的 C_0 被定义为存在直接的共价键。“环烷基”是这样的烷基，其一部分或全部形成 3 或更多个碳原子的环。

如本文所用的术语“杂环”意在包括下列基团：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡唑基、吡啶基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、噁唑基、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢三唑基、二氢氮杂丁烷基、亚甲二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。

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

如在此使用的，“可药用盐”指衍生物，其中通过制备它们的酸性或者碱性盐修饰母体化合物。可药用的盐的实例包括但不限于碱性残基例如胺的矿物酸或者有机酸盐、酸性残基例如羧酸的碱或者有机盐等。可药用的盐包括所形成母体化合物例如非毒性无机或者有机酸的常规非毒性盐或者季铵盐。例如，这样的常规非毒性盐包括衍生自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些盐；和由有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羧萆酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羧乙磺酸等制备的盐。

通过常规化学方法，自含碱性或者酸性部分的母体化合物可制备本发明的可药用的盐。通常，在水或者在有机溶剂中，或者在两者的混合物中，通过使这些化合物的游离的酸或者碱形式与化学计算量的合适的碱或者酸反应，可制备这样的盐；通常，非水介质例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或者乙腈为优选。合适的盐从参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418。

使用实施例和此处公开的化合物举例说明本发明。

本发明中的具体的化合物包括选自实施例的标题化合物的化合物及其可药用盐和它们单独的非对映体。

本发明化合物可用于调节需要这样调节的患者体内趋化因子受体活性的方法，所述方法包括给予有效量的所述化合物。

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

通过本领域已知的方法学，例如由 Van Riper, 等人, *J. Exp. Med.*, 177, 851-856 (1993) 公开的趋化因子结合试验，其可方便地适用于测量 CCR-2 结合，可以证实作为趋化因子受体活性的调节剂的本发明化合物的应用。

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

在趋化性试验中，采用分离自静脉全血或者 leukophoresed 的血的排除了 PBMC 的 T 细胞进行趋化性并且通过 Picoll-Hypaque 离心纯化，随后用神经氨酸酶处理的绵羊红细胞进行玫瑰花瓣试验。一旦分离后，用含 0.1mg/ml BSA 的 HBSS 冲洗细胞并以 1×10^7 个细胞/ml 悬浮。于 37°C 在暗处用 $2\mu\text{M}$ Calcien-AM（分子探针）荧光标记细胞 30 分钟。把已标记的细胞冲洗两次并在 RPMI 1640 中以 5×10^6 个细胞/ml 用含 0.1 mg/ml BSA 的 L-谷氨酰胺（无酚红）悬浮。把在相同的培养基中于 10 ng/ml 稀释的 MCP-1（Peprotech）或者培养基单独加入到底部孔（27 μl ）中。用 DMSO 或者用各种浓度的受试化合物预温育 15 分钟后，将单核细胞（150000 个细胞）加入到滤膜（30 μl ）的顶部。将等浓度的受试化合物或者 DMSO 加入到底部孔中以防止通过扩散稀释。于 37°C 在 5% CO_2 下温育 60 分钟后，移去滤器并用含 0.1 mg/ml BSA 的 HBSS 冲洗顶部以除去未迁移至滤膜上的细胞。在化学引诱物不存在下测量自发迁移（化学激活现象）。

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

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

化的风险。

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

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

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

可用趋化因子受体功能抑制剂治疗的人或其它物种的疾病或状况包括但不限于：炎性或变应性疾病和病情，包括呼吸道变应性疾病如哮喘（特别是支气管哮喘）、变应性鼻炎、过敏性肺疾病、过敏性肺炎、嗜酸性肺炎（例如吕弗勒氏综合征、慢性嗜酸性肺炎）、迟发型过敏、间隙肺疾病（ILD）（例如特发性肺纤维化或与类风湿性关节炎相关的ILD、系统性红斑狼疮、关节强硬性脊椎炎、全身性硬皮症、斯耶革伦氏综合征、多肌炎或皮肤肌炎）；全身性过敏反应或过敏性应答、药物过敏（例如对青霉素、头孢菌素过敏）、昆虫蛰伤性过敏；自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、青少年糖尿病发作；肾小球性肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特氏疾病；移植排斥（例如在移植术中），包括同种异体移植物排斥或移植物抗宿主疾病；炎性肠疾病例如克隆氏病和溃疡性结肠炎；椎关节病；硬皮病；牛皮癣（包括T-细胞介导的牛皮癣）和炎性皮肤病例如皮炎、湿疹、特异反应性皮炎、变应性接触性皮炎、荨麻疹；脉管炎（例如引起坏死的、皮肤的和过敏性脉管炎）；嗜酸性肌炎、嗜酸性筋膜炎；伴有皮肤或器官白血球浸润的癌症。其中不合需要的炎性应答被抑制的其它疾病或病征可被治疗，包括但不限于：再灌注损伤、动脉粥样硬化、某些血液学恶性病变、细胞因子诱导的毒性（例如脓毒性休克、嗜伊红趋化原性休克）、多

肌炎、皮肤肌炎。

人或其它物种的可用趋化因子受体功能调节剂治疗的疾病或状况包括但不限于：免疫抑制，例如在患有免疫缺陷综合征如 AIDS 或其它的病毒感染的个体，经历引起免疫抑制放射疗法、化学疗法、用于自身免疫疾病的疗法或药物治疗（例如皮质类固醇疗法）的个体中；由于先天性的受体功能缺陷或其它原因引起的免疫抑制；和感染疾病例如牛皮癣病，包括但不限于蠕虫感染例如线虫（园线虫）、（鞭虫病、蛲虫病、蛔虫病、钩虫、类圆线虫病、旋毛虫病、丝虫病）、吸虫（吸虫）（恤吸虫病、华支睾吸虫病）、绦虫（绦虫）（棘球蚴病、牛肉绦虫病、囊尾蚴病）、内脏蠕虫、内脏蛔虫偏头痛（例如弓蛔虫）、嗜酸性胃肠炎（例如异尖属、*Phocanemasp.*）和皮肤幼虫偏头痛（巴西钩口线虫、犬钩口线虫）。另外，上述炎性、变应性和自身免疫疾病的治疗也期待趋化因子受体功能的促进剂，如果人们期待传递足够的化合物以通过诱导趋化因子受体内在化引起在细胞上的受体表达减少或者以导致细胞迁移的错误指向的方式传递化合物。

本发明化合物因此可用于治疗、预防、改善、控制或减少广泛范围的炎性和免疫调节性病症和疾病、变应性疾病、特异反应性疾病以及自身免疫病理学的风险。在具体的实施方案中，本发明涉及本发明化合物用于治疗、预防、改善、控制或减少自身免疫疾病例如类风湿性关节炎或牛皮癣性关节炎的风险的应用。

在另一个方面，本发明可用于评价趋化因子受体包括 CCR-2 的推定的特异性激动剂或拮抗剂。因此，本发明涉及这些化合物在制备和实施调节趋化因子受体活性的化合物的筛选实验中的应用。例如，本发明的化合物用于分离受体突变体，后者是优越的筛选更有效化合物的工具。另外，本发明的化合物用于建立或确定其它的化合物与趋化因子受体的结合位点，例如通过竞争性抑制。本发明的化合物也用于评价趋化因子受体包括 CCR-2 的推定的特异性调节剂。如本领域所认识到的，以上趋化因子受体的特异性激动剂和拮抗剂的充分评价因缺乏可利用的对这些受体具有高结合亲和力的非肽基（代谢抗性）化合物而受到阻碍。因此，本发明化合物是用于这些目的的可以购买获得的商业产品。

本发明另外涉及用于制备在人和动物中调节趋化因子受体活性的

药物的方法，所述方法包括使本发明的化合物与药用载体或稀释剂混合。

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

在本发明的一个优选方面，本发明化合物可用于抑制靶细胞的趋化因子结合于趋化因子受体比如 CCR-2 的方法，所述方法包括使靶细胞与一定量的有效抑制趋化因子与趋化因子受体结合的化合物接触。

用以上方法治疗的受治疗者为哺乳动物，优选为人，男性或女性，其中趋化因子受体活性的调节是需要的。如在此使用的“调节”打算包括拮抗作用、激动作用、部分拮抗作用、反向激动作用和/或部分激动作用。在本发明的一个优选方面，调节指趋化因子受体活性的拮抗作用。术语“治疗有效量”意欲被研究人员、兽医、医生或其他临床医师探寻的对组织、系统、动物或人产生生物学或医学反应的本发明化合物的量。

如在此使用的术语“组合物”打算包括包含以特定量存在的特定成分的产物以及直接或间接由以特定量存在的特定成分的组合产生的任何产物。“可药用的”意指载体、稀释剂或赋形剂，必须与制剂中的其它成分相适配并且对其接受者无害。

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

如在此使用的，术语“治疗”指治疗和预防或预防性治疗以上提及的疾病。

调节趋化因子受体活性因而用于治疗、预防、改善、控制或减少炎性和免疫调节性病症和疾病，包括哮喘和变应性疾病，以及自身免

疫病理学如类风湿性关节炎和动脉粥样硬化和以上指出的那些病理学的风险的联合疗法通过本发明化合物和已知用于这些应用的其它化合物的联合来阐述。

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

同样地，本发明化合物可与用于治疗/预防/抑制或改善本发明化合物是有用的疾病或状况的其它药物联合使用。这样的其它药物可以通过途径和以常规使用的量，与本发明化合物同时或连续给药。当本发明化合物与一种或更多种其它药物同时使用时，除本发明化合物以外，还包含这样的其它药物的药物组合物为优选。因此，本发明的药物组合物包括除包含本发明化合物以外，还包含一种或更多种其它活性成分的那些药物组合物。

可与本发明化合物联合给药（或者分开给药或者以在相同的药物组合物中给药）的其它活性成分的实例包括但不限于：(a) VLA-4 拮抗剂，例如在 US 5510332、WO 95/15973、WO 96/01644、WO 96/06108、WO 96/20216、WO 96/22966、WO 96/31206、WO 96/40781、WO 97/03094、WO 97/02289、WO 98/42656、WO 98/53814、WO 98/53817、WO 98/53818、WO 98/54207 和 WO 98/58902 中描述的那些；(b) 甾体类例如倍氯米松、甲泼尼龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松和氢化可的松；(c) 免疫抑制剂例如环孢菌素、他克莫司、雷帕

霉素和其它的 FK-506 型免疫抑制剂; (d) 抗组胺药 (H1-组胺拮抗剂) 例如溴苯那敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、阿利马嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉明、美吡拉敏、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、去乙氧羰基氯雷他定 (descarboethoxyloratadine) 等; (e) 非甾体抗哮喘药例如 β_2 -激动剂 (特布他林、奥西那林、非诺特罗、异他林、沙丁胺醇、比托特罗和吡布特罗)、茶碱、色甘酸二钠、阿托品、异丙托溴铵、白三烯拮抗剂 (乙鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106203)、白三烯生物合成抑制剂 (齐留通、BAY-1005); (f) 非甾体抗炎药 (NSAID) 例如丙酸衍生物 (阿明洛芬、苯噁洛芬、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、噁丙嗪、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、塞洛芬酸和硫噁洛芬)、乙酸衍生物 (吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯茛酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、吠罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、oxpinac、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛和佐美隆)、灭酸类衍生物 (氟芬那酸、甲氧芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸和托芬那酸)、联苯羧酸衍生物 (二氟尼柳和氟苯柳)、昔康类 (伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康)、水杨酸酯类 (乙酰水杨酸、柳氮磺吡啶) 和吡唑酮类 (阿扎丙宗、bezpiperylon、非普拉宗、莫非布宗、羟布宗、保泰松); (g) 环加氧酶-2 (COX-2) 抑制剂; (h) 磷酸二酯酶 IV (DE-IV) 抑制剂; (i) 趋化因子受体尤其是 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CXCR-3 和 CCR-5 的其它的拮抗剂; (j) 降低胆固醇药物例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和其它的他汀类)、螯合剂 (考来烯胺和考来替泊)、胆固醇吸收抑制剂 (依泽替米贝)、烟酸、非诺贝酸衍生物 (吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特) 和丙丁酚; (k) 抗糖尿病药例如胰岛素、磺酰脲类、双胍类 (二甲双胍)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (阿卡波糖) 和格列酮类 (曲格列酮和吡格列酮); (l) 干扰素 β 的制剂 (干扰素 β -1 α 、干扰素 β -1 β); (m) 其它的化合物例如 5-氨基水杨酸和它们的前药、抗代谢药例如硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤以及细胞毒的癌化学治疗药物。

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

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

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

用于给予本发明的化合物的药物组合物可便利地以剂型存在并且可通过药学领域熟知的任何方法制备。所有的方法包括使活性成分与构成一种或更多种辅助成分的载体混合在一起的步骤。通常，通过使活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀和紧密地混合在一起，然后如果必要，使产物成型为所需的制剂来制备药物组合物。除了药物组合物以外，活性的本发明化合物以足以对疾病的过程或状况产生所需作用的量被包括在内。如在此使用的，术语“组合物”打算包括包含以具体量存在的具体成分的产物以及其直接或间接由以具体量存在的具体成分的组合产生的任何产物。

含活性成分的药物组合物可以适合于口服应用，例如作为片剂、糖锭剂（boches）、锭剂、含水或油混悬剂、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊或者糖浆剂或酏剂的形式存在。按照对药物组合物制备领域已知的任何方法可制备打算用于口服应用的组合物，并且这样的组合物可包含一种或更多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质，以提供药学上精致的和适口的制剂。片剂包含与非毒性可药用的适合于制备片剂的赋形剂混合在一起的活性成分。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯胶

和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可为未包衣的或者它们可通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，并且因此提供较长时间的持续作用。例如，可使用时间延迟原料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可通过在美国专利 4256108、4166452 和 4265874 号中描述的技术包衣，以形成用于控制释放的渗透治疗片剂。

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

含水悬浮液包含与适合于制备含水悬浮液的赋形剂混合在一起的活性原料。这样的赋形剂为悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或甜味剂可为天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或者环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七碳乙烯氧基十六烷醇的缩合产物，或者环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯，或者环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯山梨糖单油酸酯。含水悬浮液也可包含一种或更多种防腐剂例如乙基或正丙基、对羟基苯甲酸酯，一种或更多种着色剂、一种或更多种矫味剂和一种或更多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

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

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

本发明的药物组合物也可以以水包油乳剂的形式存在。油相可为植物油例如橄榄油或花生油，或者矿物油例如液体石蜡或这些油的混

合物。合适的乳化剂可为天然存在的树胶例如阿拉伯胶或黄蓍胶、天然存在的磷脂例如豆油、卵磷脂和衍生于脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯例如山梨醇单油酸酯，和所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物例如脱水聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。乳剂也可包含甜味剂和矫味剂。

糖浆剂和酏剂也可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制。这样的制剂也可包含湿润剂、防腐剂和矫味剂及着色剂。

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

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

对于局部使用，使用包含本发明的化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或悬浮液等。（为了这个应用的目的，局部应用应包括口腔洗剂和漱口水）

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

在治疗、预防、改善、控制或减少需要趋化因子受体调节的疾病的风险中，合适的剂量水平通常为约每天 0.01 - 500 mg/kg 患者体重，其可以单或多剂量给药。优选地，剂量水平为每天约 0.1 - 250 mg/kg，或者为每天约 0.5 - 100 mg/kg。合适的剂量水平可为每天约 0.01 - 250mg/kg、约每天 0.05 - 100 mg/kg，或每天约 0.1 - 50 mg/kg。在这个范围内，剂量范围可为每天 0.05 - 0.5、0.5 - 5 或 5 - 50 mg/kg。为了口服给药，组合物优选以包含 1.0 - 1000 mg 的活性成分，优选 2.0 - 500，更优选 3.0 - 200，特别是 1、5、10、15、20、25、30、50、75、100、125、150、175、200、250、300、400、500、600、750、800、

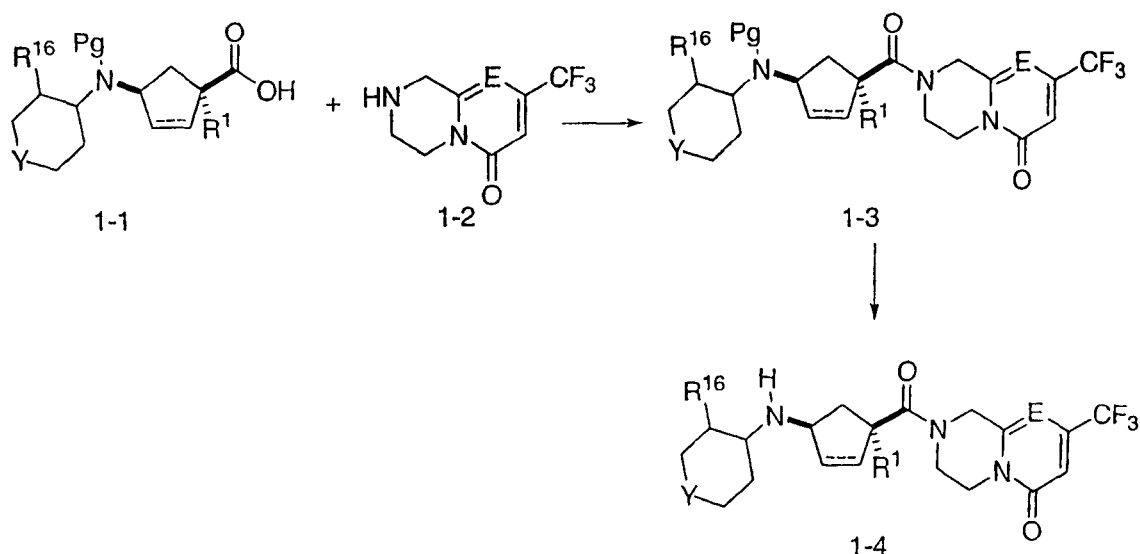
900 和 1000 mg 活性成分的片剂形式提供, 根据症状调节给予所治疗患者的剂量。化合物可按照每天 1-4 次, 优选每天一或两次的方案给药。

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

下面的反应方案和实施例描述了制备本发明化合物的几种方法。原料是通过已知方法或者如下所示制得的。

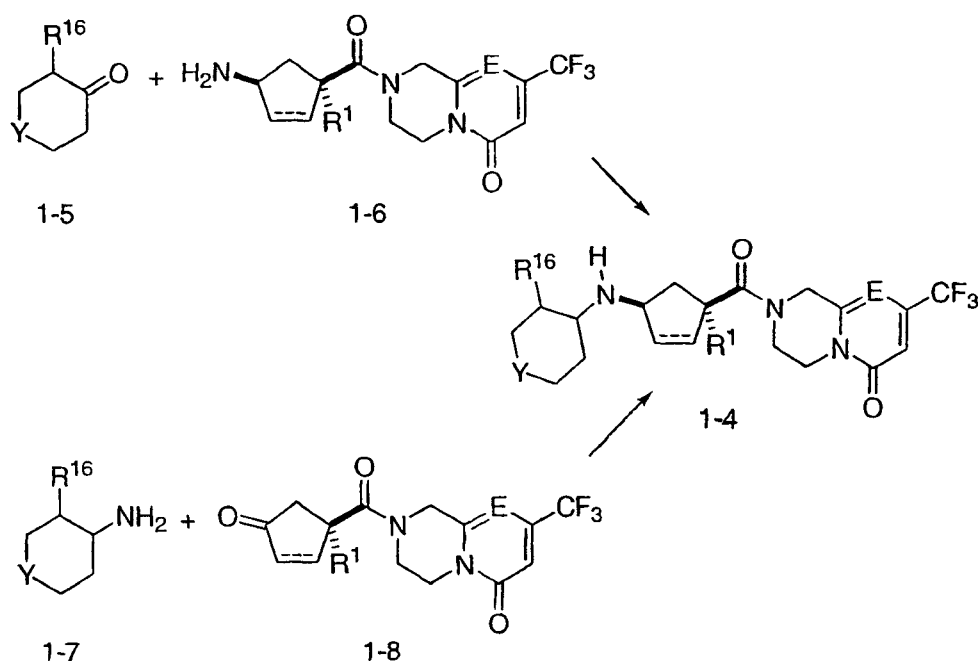
上述趋化因子活性调节剂 1-4 可通过两种几本途径中的一种成功地合成。根据其中的一种途径, 在合适的活化后, 将保护的纯手性 (Eliel, E. E., Wilen, S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York) 氨基酸 1-1 与 8-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-6H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6-酮 (1-2, 中间体 3, 或其类似物) 偶联, 然后除去保护基 (Greene, T., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991)。该途径如反应方案 1A. 所示。

反应方案 1A



在另一方法，反应方案 1B 中，将完全装配的纯手性 3-氨基-取代的环戊烷甲酰胺 1-6 用酮 1-5 还原烷基化，如果需要的话，通过合适的色谱法或通过其它物理方法来分离所形成的非对映体。该环戊烷甲酰胺还可能携带 3-氧代-基团 (1-8)，通过用合适的，如果需要的话，纯手性胺 1-7 进行还原胺化，可类似地将其转化成所需终产物。后一方法可不变地生成非对映体混合物，可通过合适的色谱法或其它物理方法来分离这些非对映体混合物。

反应方案 1B

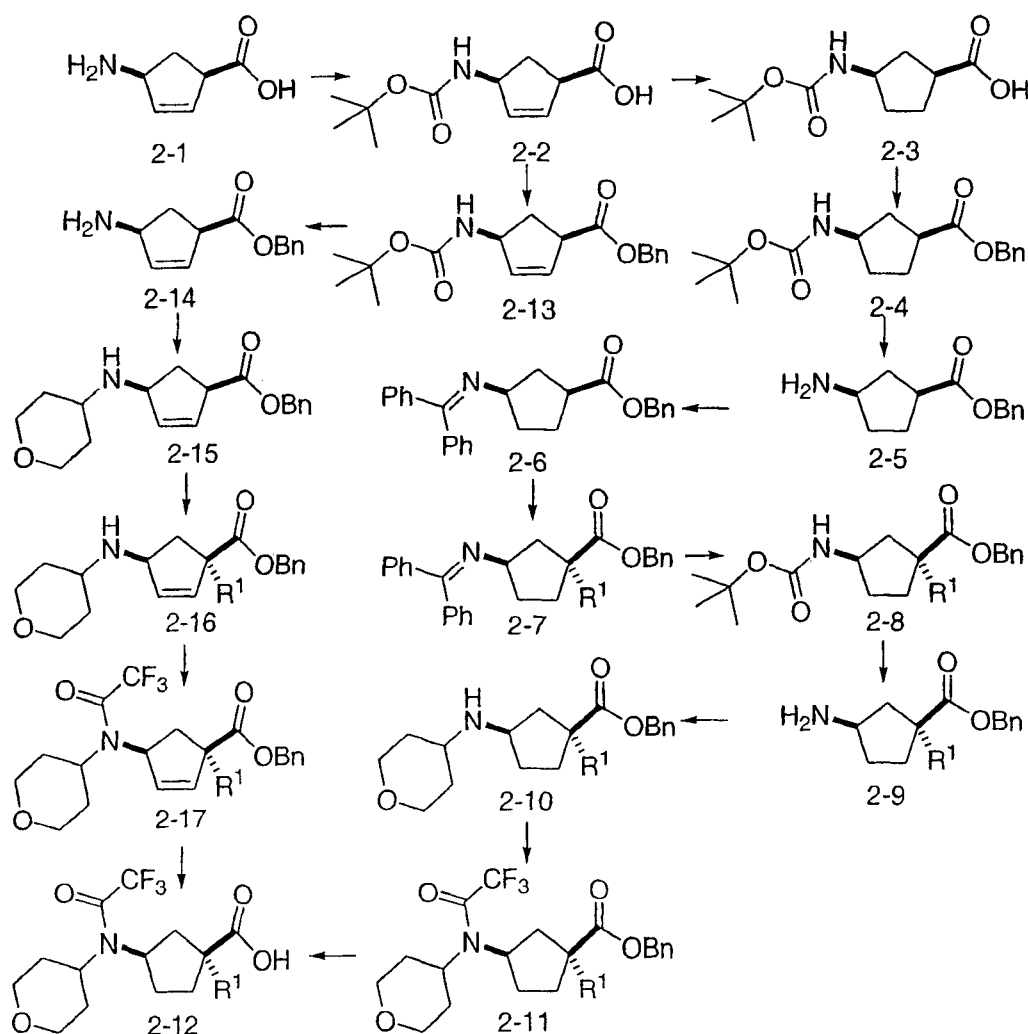


这两种一般方法都具有它们的优点和缺点：反应方案 1A 中描述的合成途径的优点在于，手性合成步骤以及非对映体分离可以以大规模用易于获得的材料进行。酰胺形成是作为倒数第二个步骤进行的，减少了合成操作的数目，在所述合成操作中必须进行敏感的吡啶酮操作。另一方面，在反应方案 1B 中描述的合成途径使得在合成中有更大的可变性，并且通常更短。然而，该途径需要非对映体分离作为最后的步骤。

反应方案 2 中描绘了第一种一般合成途径的实例。当 R^1 基团是简单的或支链烷基例如异丙基，并且胺携带没有任何取代基的简单的脂环族基团时 ($R^{16} = H$)，该合成顺序可以最成功地施用。

根据该方法, 将商购获得的 (1*R*,4*S*)-4-氨基环戊烯甲酸的氨基用例如叔丁氧基羰基保护 (Greene, T., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991), 然后将包含在 5 元环内的双键饱和 (2-3)。酯 2-4 可以通过用苄基溴将合适的酸式盐烷基化来生成, 但是其它方法也是合适的。在标准酸性条件下除去保护基, 形成了二苯甲酮席夫碱 (2-6), 以随后帮助引入 R^1 基团。碱介导的 2-6 的 C1-烷基化可与氨基在同一侧发生, 生成反式异构体, 或者可从相反一侧发生 (主产物), 生成顺式异构体 2-7。这些异构体可通过柱色谱法容易地进行, 并且用所需的顺式异构体继续进行以后的操作。

反应方案 2



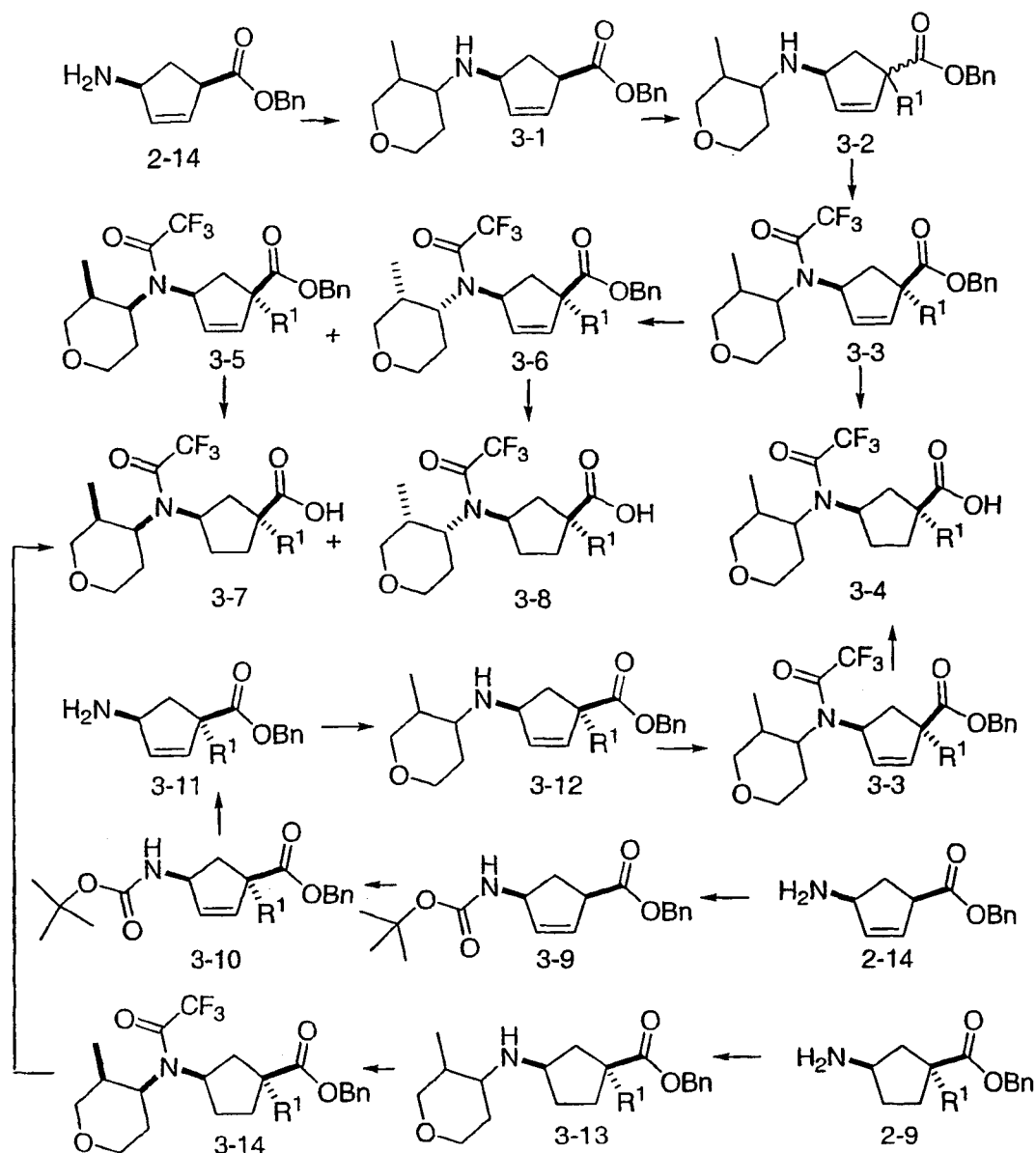
为了帮助分离和纯化 2-8, 在酸催化的席夫碱裂解之后, 进行标准 BOC-保护 (2-8), 在合适的保护之后, 在常用条件下除去 BOC-基团。通过例如用合适的酮进行还原烷基化, 可完成该分子的胺部分, 获得 2-10。必须保护 2-11 中的仲胺, 三氟乙酰基是特别合适的。可通过多种方法将苄基酯裂解, 发现可采用钨催化的氢解, 以获得 2-12。

反应方案 2 中还描绘了稍短一些的制备 2-12 的方法。根据该方法, 如上所述将在 2-13 中的 BOC 保护基除去, 在 2-14 与合适的酮例如四氢吡喃-4-酮之间进行还原胺化, 生成完全的胺部分。然后将仲胺保护, 例如作为三氟乙酰胺保护起来, 在“一勺烩”钨催化的氢化中除去包含在该分子的环戊烷核内的双键以及苄基酯, 获得 2-12。

当 R^{16} 代表氢以外的取代基时, 就产生另外的手性中心。这进一步增加了必须在合成操作期间分离的非对映体的数目。施用在反应方案 1A 中描绘的一般操作仍然是有利的。有关合成操作的顺序和特征类似于反应方案 2 描述的那些, 并且方法描述在反应方案 3 中。根据该方法, 将不饱和苄基酯 2-14 用合适的酮 (在该实例中是 3-甲基-四氢吡喃-4-酮) 还原烷基化, 获得 3-1。该胺代表非对映体混合物, 其分离在该阶段相当困难。因此, 将混合物 3-1 通过 C1-烷基化步骤, 其中连接上 R^1 取代基。这是通过碱介导的烯醇化物形成, 然后用低级卤代烷烃烷基化来完成的。可使用多种碱来产生烯醇化物, 六甲基二硅氮烷钾是特别有用的。因为烷基化剂可以从与胺在相同或相反的一侧接近烯醇化物, 所以由此形成了两种异构体产物 (3-2)。在该阶段, 将该混合物分离成各个成分是一个问题, 因此, 让该化合物直接进入下一步骤是有利的。通过将 3-2 与三氟乙酸酐在合适的碱创造性反应, 将仲胺以三氟乙酰胺形式保护起来。在该阶段, 可通过硅胶柱色谱法将在烯醇化物烷基化步骤中产生的各顺式和反式异构体分离成两种非对映体。然后将顺式产物 3-3 氢化成饱和双键以及除去苄基酯保护基, 获得 3-4, 或者通过制备手性柱色谱法将其分离成单独异构体 (3-5 和 3-6)。制备手性柱色谱法可使用 Chiralpak AD 柱 (Diacel) 和乙醇与己烷的混合物作为洗脱剂来容易地进行。如在 3-3 的情况下, 在“一勺烩”氢化中除去苄基酯保护基和双键。或者, 将不饱和苄基酯 2-14 在碱性氮上作为氨基甲酸叔丁酯 3-9 保护起来, 然后如上所述经由其烯醇化物来烷基化, 获得顺式/反式异构体混合物。可通过上述硅胶柱

色谱法将其分离成单独的非对映体。然后将各自的顺式异构体 3-10 脱保护,把使得胺 3-11 进行还原烷基化。然后如上所述将仲胺 3-12 作为三氟乙酰胺 3-3 保护起来。

反应方案 3

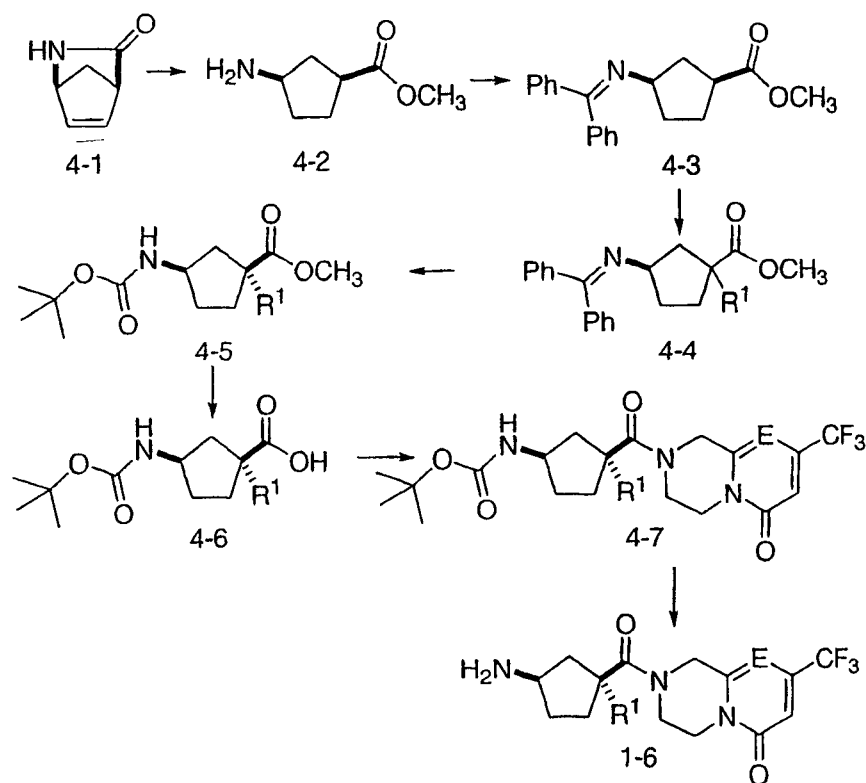


对映体纯的样本 3-7 也可以通过这样的合成方法获得,其中使用合适的酮将苄基酯 2-9 还原烷基化,在该实例中,合适的酮是 3-甲基-四氢吡喃-4-酮,获得 3-12,反应方案 3。将该异构体混合物转化成各自的三氟乙酰胺,通过小心进行的硅胶色谱分离将其分离。然后将 3-

13 进行简单的例如氢解脱苄基化, 获得酸中间体 3-7。

其制备描述在该文件中的更大数目的中间体和实例可按照反应方案 1B 中描绘的一般方法来合成, 根据该方法, 用酮 1-5 将完全装配的氨基衍生物 1-6 还原烷基化, 或者, 将 3-氧代-衍生物 1-8 还原胺化, 获得所需产物。前一方法易于适用于这样的情况, 其中 R^1 是低级烷基例如三氟乙基, 并且酰胺键可通过简单的偶联方法产生。相关化学步骤总结在反应方案 4 中。

反应方案 4

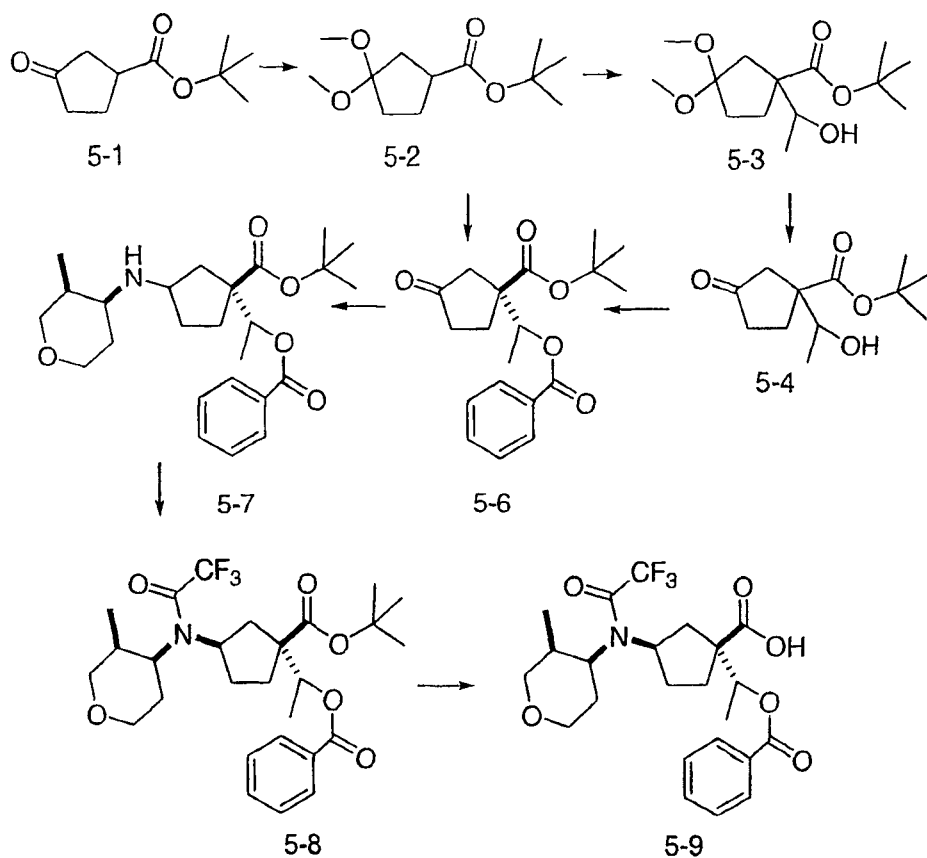


根据该方法, 将可商购获得的 (1S) - (+) -2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮 (4-1) 氢化, 以把 5 元环内存在的双键饱和, 并且在酸性条件下将内酰胺水解打开。酸催化的酯化引入甲基酯 (4-3), 并且可以如上所述将氨基以席夫碱形式保护起来。可以使用强碱例如二异丙基氨基锂形成酯烯醇化物, 然后用合适的卤代烷烃烷基化。前一步骤使得在环戊烷环的 C1 上的立体化学混乱, 因为烷基化剂可从与 C3 的氨基在相同一侧 (生成反式产物) 或相反一侧 (生成顺式产物) 接近烯醇化物。然后可用酸将亚胺保护基裂解, 然后用叔丁氧基羰基再保护

(4-5)。在该阶段,可使用柱色谱法将两种异构体容易地分离,然后用所需的顺式异构体进一步操作。碱催化的酯水解将释放羧基,标准酰胺键形成将获得异喹啉酮 1-2。然后可用酸除去 BOC-保护基,获得 1-6。

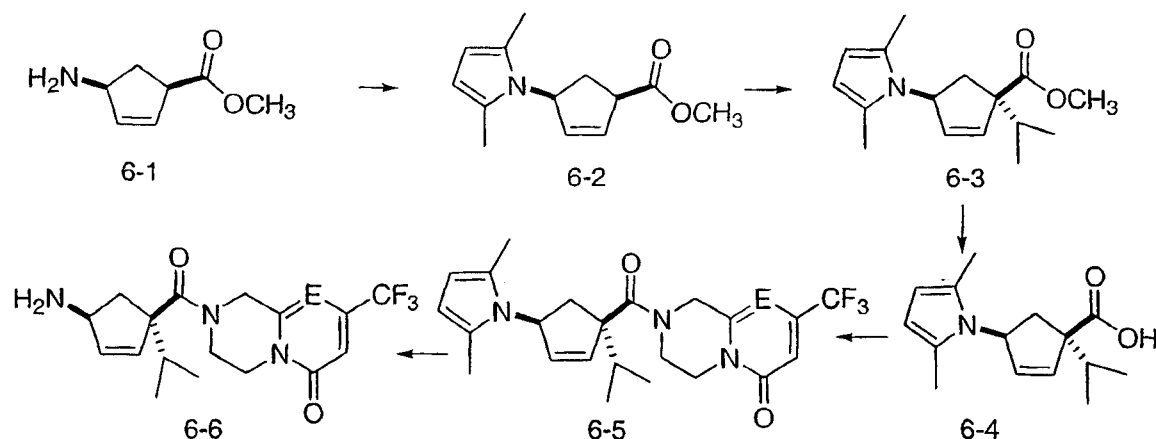
在这种情况下,当结构 1-4 中的 R^1 基团代表更复杂的取代的烷基时,或者,当其含有手性中心时,通过完全装配的中间体 1-1 来合成上述趋化因子活性调节剂,反应方案 1A。反应方案 5 中描述了该方法的一个实例。在这种情况下, R^1 基团代表 1-苯甲酰基-1-乙基。根据该方法,将 3-氧代环戊烷甲酸(Stetter, H., Kuhlmann, H., Liebigs Ann. Chem., 1979, 7, 944-9)转化成其叔丁酯。可使用多种方法进行该转化。在较小规模,使用 O-叔丁基-N,N'-二异丙基脲是特别有利的。然后将 3-氧代基团作为缩醛保护起来,烯醇化物(用强碱形成的)与乙醛之间的 Claisen 缩合就形成所希望的 C1-羟基乙基中间体 5-3。该缩合可用多种同系醛和酮成功地进行。在该阶段,有利的是,除去缩醛保护基(酸性条件),然后用例如苯甲酰基保护侧链的羟基(5-6)。该中间体含有两个手性中心,因此由两个非对映体对(苏型和赤型)组成。这些非对映体可使用硅胶柱色谱法来成功地分离,然后使用含有 C1-(S)-绝对立体化学的非对映体对(5-6)进一步操作。然后通过用手性或如果可能的话纯手性胺(1-7)进行还原烷基化来完成氨基。使用硅胶柱分离所需的顺式非对映体,将并且使用半制备 chiralcel OD 柱将该侧链非对映体的混合物分离出单独的对映体。为了保证胺和羧基都可以正交操作,将仲胺以三氟乙酰胺形式保护起来(5-8)。这时可除去酯保护基,并且这将提供倒数第二个酸 5-9。

反应方案 5



在这种情况下，当希望保留包含在环戊烷核内的双键时，经由反应方案 1B 中描绘的途径来进行是有利的。根据该方法（反应方案 6），将纯手性不饱和 4 (*S*)-氨基环戊烷甲酸甲酯 (6-1) 以 2,5-二甲基吡咯的形式保护起来，将可通过将胺与 2,5-戊二酮在高温下反应来获得 (6-2)。然后将用强碱形成的烯醇化物用合适的卤代烷烃，在该实例中用 2-碘丙烷烷基化。然后再一次使用柱色谱法分离出所希望的顺式产物，并且在该合成中进一步进行。可在多种条件下将该酯裂解，在该实例中，可成功地使用高温下碱催化的水解。酰胺键形成需要酸的活化，可通过形成混合酸酐，在该实例中使用甲磺酰氯形成混合酸酐来实现酸的活化。根据胺的性质，活化的酸将在室温或稍高温下反应以形成所需的酰胺。在该制备阶段，可使用例如羟基胺盐酸盐溶液于高温下除去胺保护基。

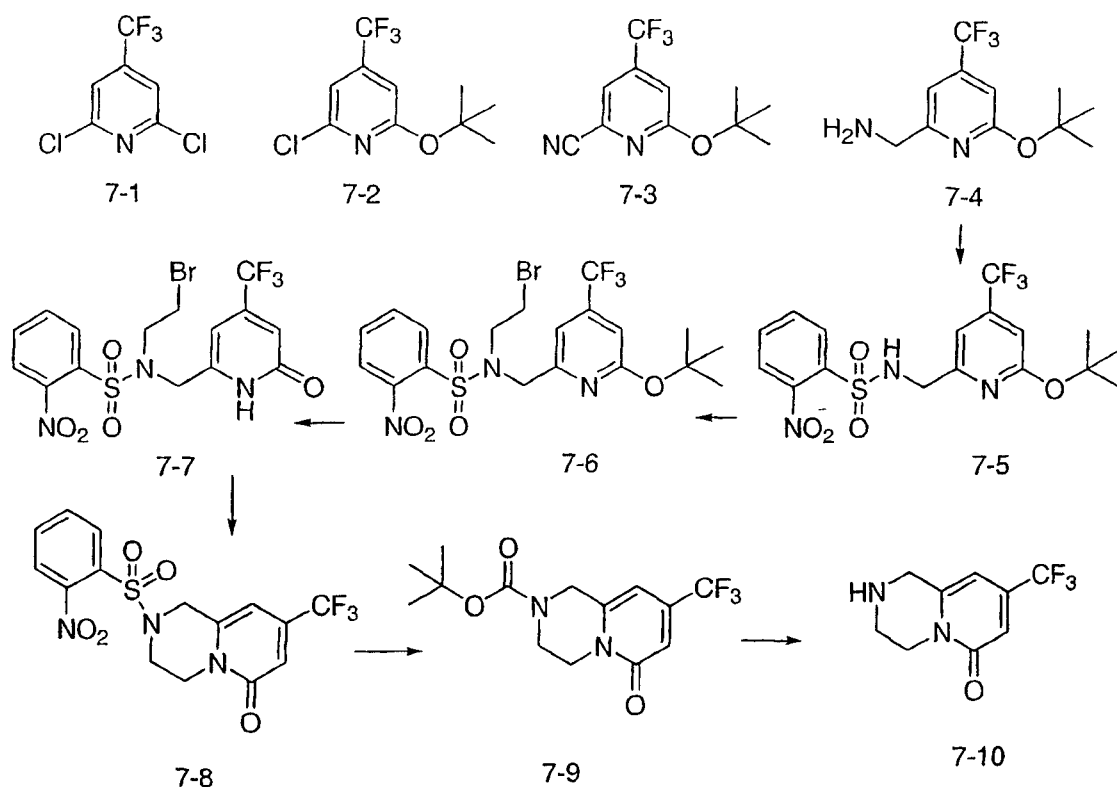
反应方案 6



最终的趋化因子活性调节剂可通过将这些预先获得的中间体与胺或酮根据一般反应方案 1A 和 1B 反应来合成。用于这些转化的简单的胺或酮可商购获得或者通过下述方法获得。

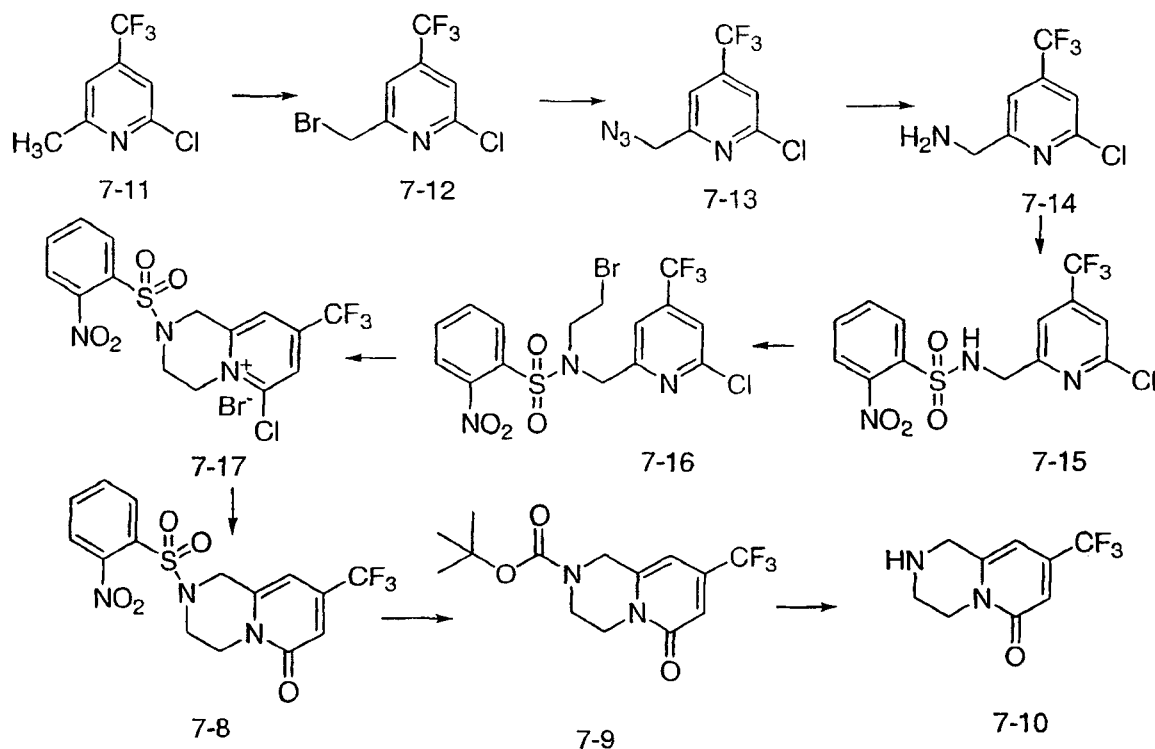
关键的 8-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-6H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-6-酮的制备描述在反应方案 7 中。根据其中一个开发的方法(反应方案 7A), 将商购获得的 2,6-二氯-4-三氟甲基吡啶与叔丁醇钾反应。在该转化中, 起始吡啶中存在的一个氯原子被醇盐置换, 形成掩蔽的吡啶基团。在下一步中, 第二个氯被氰化物基团置换, 该转化最好使用 Pd^0 催化来进行。腈的氢化生成氨基甲基, 然后与邻硝基苯磺酰氯反应, 生成 7-5。由于磺酰胺基团的酸性特征, 可使用弱碱(例如碳酸钾)来用 1,2-二溴乙烷进行所希望的 N-烷基化, 并且由于掩蔽的吡啶基团, 烷基化剂可大大过量使用。使用酸进行吡啶的去掩蔽, 碱介导的闭环完成第二个环, 7-8。最好用苯硫酚钾来进行磺酰胺的除去, 并且为了帮助产物分离, 在标准条件下使用 BOC_2O 将粗产物保护。这时可通过例如快速柱色谱法纯化产物, 并且标准酸催化的 BOC-裂解完成该合成。

反应方案 7A



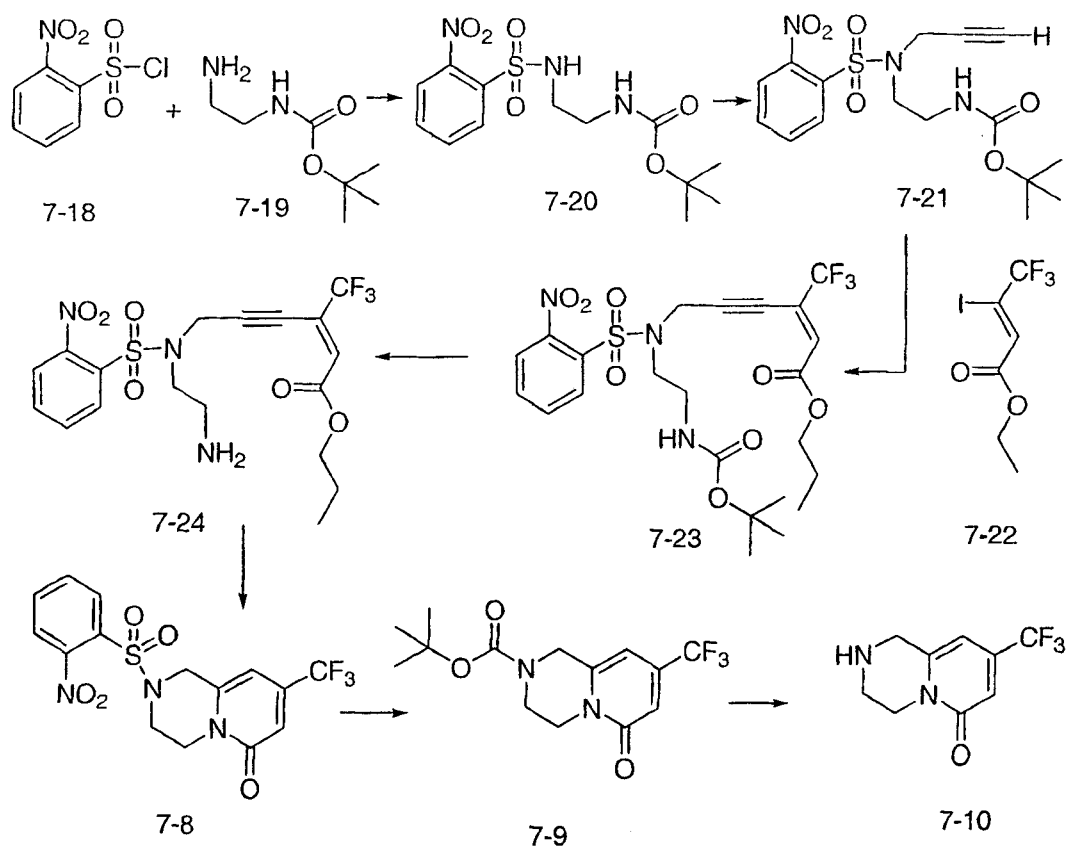
另一方法描述在反应方案 7B 中。在标准条件下使用 NBS 将商购获得的 4-三氟甲基-6-氯-2-甲基吡啶进行侧链溴化。然后用叠氮基置换卤化物 (7-13), 将其还原成各自的胺。之后可如上所述进行磺酰胺形成和随后的烷基化。随后的芳环氯置换依赖于通过分子内闭环的邻近氮的活化。形成该吡啶鎓物质 7-17 之后, 在高温下使用水来影响所希望的置换。这避免了不希望的副反应, 在该转化期间采用酸性条件。加入抗氧化剂例如 L-抗坏血酸来保持高产率是有利的。然后如上所述进行最后一组操作。

反应方案 7B



反应方案 7C 中描述了另一种合成方案，通过该方案，可合成吡啶酮 7-10。根据该方法，二取代的乙炔在一系列分子内亲核加成中环合，在一连串过程中形成环系。根据该方法，将单保护的乙二胺 7-19 与硝基苯磺酰氯 7-18 如上所述进行反应。将酸性磺酰胺基团在弱碱例如碳酸钾存在下用炔丙基溴进行烷基化。然后 β -碘 γ -三氟丙酸乙酯的 Pd^0 催化的偶联引入吡啶环的构成单元。这时除去 BOC-保护基，然后加入氯化汞 (II) 以引起环合。随后的步骤如上所述。

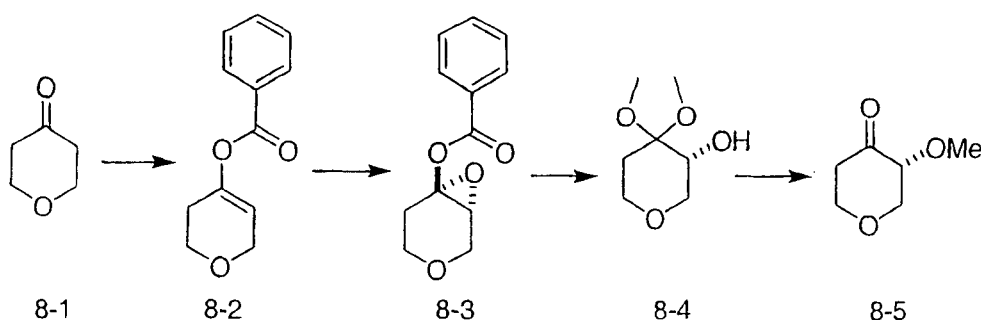
反应方案 7C



在这些合成操作中经常使用 2,3,5,6-四氢吡喃-4-酮的某些 3-取代的类似物。这些化合物是购买的或者根据已知方法制备的。然而，为了制备某些尤其是纯手性物质，必须独立地开发合成方法。反应方案 8A 和 8B 显示了这些方法的实例。

手性 3-甲氧基四氢吡喃-4-酮的制备描述在反应方案 8A 中。根据该反应方案，将商购获得的 2,3,5,6-四氢吡喃-4-酮用强碱处理，以形成各自的烯醇化物，可将烯醇化物酰化，以获得各自的 O-苯甲酰基烯醇醚 8-2。手性环氧化可以用 L-Epoxone 成功地进行，次要的不希望的对映体可以通过手性 HPLC (Chiralpak AD) 容易地分离。纯手性环氧-酯的酸催化的甲醇分解，生成 3-羟基-4,4-二甲氧基-四氢吡喃 8-4。

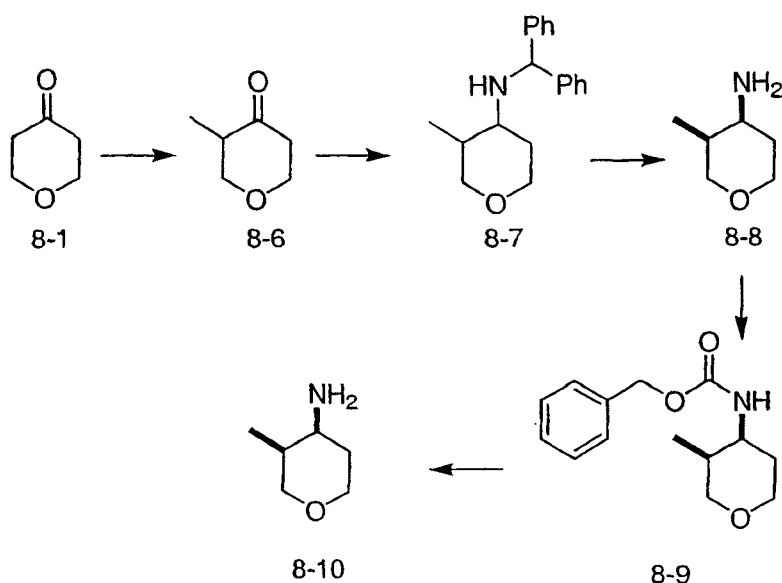
反应方案 8



其各自的甲基醚可以通过标准 Williamson 醚化来形成。显然，该方法也适于制备外消旋体。

3-甲基-2,3,5,6-四氢吡喃-4-酮和相应的对映体纯的 4 (*S*)-氨基-3 (*R*)-甲基-2,3,5,6-四氢吡喃 的制备描述在反应方案 8B 中。

反应方案 8B



该合成方案用上述四氢吡喃酮 8-1 开始，使用六甲基二硅氮烷锂将其转化成其烯醇化物，用甲基碘进行烷基化。可通过用二苯甲胺进行还原胺化，然后催化裂解掉二苯甲基来引入氮。然后可用例如苄氧基羰基将所得胺 8-8 保护，可使用柱色谱法分离出不希望的（次要）反式异构体。各个单独的异构体可使用 Chiralpak AD 柱，通过制备手性 HPLC 分离来获得。苄氧基羰基的裂解可使用披钨炭作为催化剂

通过氨来容易地进行。

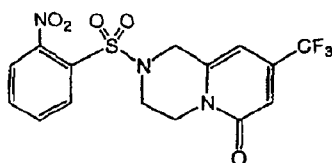
可使用其制备如上所述的中间体，按照反应方案 1A 和 1B 中描绘的一般合成途径来制备最终的趋化因子活性调节剂。

下面是用于制备在下列实施例中使用的化合物或可用来代替不能商购获得的在下列实施例中使用的化合物的化合物的代表性方法。

在某些情况下，为了有助于反应或避免不希望的反应产物，可改变进行上述反应方案的顺序。提供下列实施例仅是为了举例说明，并且不是限制本发明。

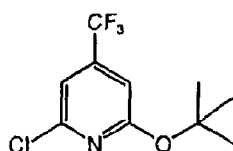
溶液的浓缩通常在减压下于旋转蒸发仪中进行。快速色谱法在硅胶（230 - 400 目）上进行。除非另有说明，在 CDCl_3 溶液中获得 NMR 光谱。偶合常数（J）的单位为赫兹（Hz）。缩写：二乙基醚（乙醚）、三乙胺（TEA）、N,N-二异丙基乙胺（DIEA）、饱和水溶液（sat'd）、室温（rt）、小时（h）、分钟（min）。

中间体 1



方法 A

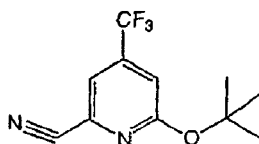
步骤 A



将叔丁醇钾（13.16 g, 117.29 mmol）在无水二甲基甲酰胺（60 mL）中的溶液冷却至 0°C ，滴加 2,6-二氯-4-三氟甲基吡啶（Lancaster, 12184）（16.89 g, 78.20 mmol）在二甲基甲酰胺（40 mL）中的溶液，继续在 0°C 搅拌 2 小时。通过倒入饱和氯化铵溶液（100 mL）内来中止反应，用己烷（3×100 mL）萃取粗产物。将合并的有机相干燥（无水硫酸镁）并将溶剂蒸发至干。通过梯度硅胶柱色谱进一步纯化产物，

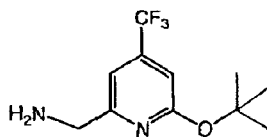
使用乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂，将乙酸乙酯浓度逐渐从 0 增加至 10%，获得了 16.54 g (65.21 mmol, 84%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.04 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 1.62 (s, 9H)。

步骤 B



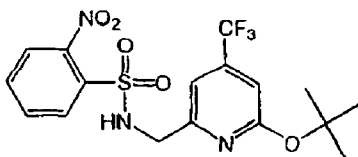
将得自前一步骤的氯化物 (11.14 g, 44 mmol)、氰化锌 (10.33 g, 88 mmol) 和四 (三苯基膦) 钨 (0) (3.90 g, 3.52 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (50 mL) 中的混合物通过氮气/真空循环来充分脱气，在 95°C 搅拌过夜。通过倒入 200 mL 水内来中止反应，把产物萃取到己烷内。经由硅藻土塞过滤有机层，蒸发至干，获得了 12.10 g 含有三苯基膦作为主要污染物的粗产物。将该残余物溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中。加入过氧化氢水溶液 (10 mL, 30%)，将该混合物在室温搅拌 30 分钟。将溶剂蒸发至干，通过在步骤 A 中描述的柱色谱法 (乙酸乙酯在己烷中的混合物, 0 - 5%) 将产物与三苯基膦氧化物分离开。根据该方法，获得了 4.59 g (18.79 mmol, 43%) 纯产物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.40 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 1.63 (s, 9H)。

步骤 C



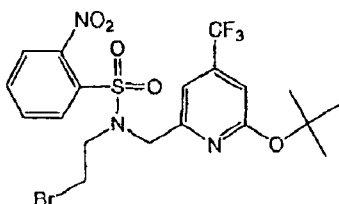
将得自步骤 B 的腈 (4.39 g, 18 mmol) 和阮内镍 (27 g) 在乙醇 (160 mL) 与氢氧化铵水溶液 (40 mL) 的混合物中的溶液在帕尔摇动器内于 50 psi 的压力下氢化 4 小时。过滤出催化剂，在旋转蒸发仪上除去溶剂。所得粗产物 (4.01 g) 不用进一步纯化直接用于下一步骤。

步骤 D



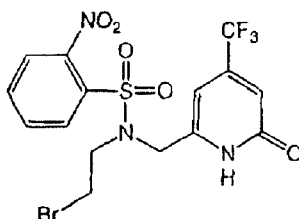
将得自前一步骤的胺 (997 mg, 4.01 mmol) 和二异丙基乙胺 (1.40 mL, 8.03 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液冷却至 0°C, 通过注射器加入 2-硝基苯磺酰氯 (Aldrich) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液。将该反应混合物在没有冷却的情况下搅拌 30 分钟, 用水中止反应。用二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取粗产物, 将合并的有机萃取液干燥 (硫酸镁), 并将溶剂蒸发至干。将残余物 (1.9261 g) 通过如上所述的硅胶柱进行纯化, 使用 0–80% 的乙酸乙酯进行梯度洗脱。通过该方法获得了 964 mg (2.15 mmol, 53%) 纯产物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.08 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.25 (bt, J = 5.26 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H)。

步骤 E



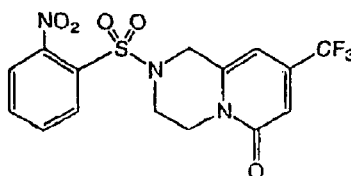
将其合成描述在步骤 D 中的磺酰胺 (333 mg, 0.769 mmol)、碳酸钾 (1.29 g, 15.38 mmol) 在二甲基甲酰胺 (6 mL) 中的混合物用二溴乙烷 (1.44 g, 7.69 mmol) 处理, 在 60°C 加热 2 小时。将该反应混合物倒入 30 mL 水内, 用己烷 (3×30 mL) 萃取。将合并的有机相用盐水回洗, 用无水硫酸镁干燥, 蒸发至干, 获得了 336.8 mg (0.623 mmol, 82%) 纯产物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.02 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (bm, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H)。

步骤 F



向得自前一步骤的叔丁基醚 (330 mg, 0.611 mmol) 在二氯甲烷 (9 mL) 内的溶液中加入三氟乙酸 (1.0 mL), 将该混合物在室温搅拌 15 分钟。将溶剂蒸发至干, 用己烷稀释残余物, 蒸发几次, 获得了 367 mg 灰白色固体形式的粗产物。¹H NMR (500 MHz, DMSO- D_6): 8.07 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = J = 7.78$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.81 (t, $J = 6.86$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.87$ Hz, 2H) .

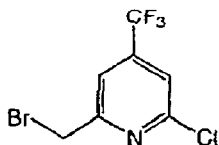
步骤 G



将得自前一步骤的溴化物 (164 mg, 0.338 mmol) 在 THF (12 mL) 中的溶液和无水碳酸钾 (140 mg, 1.014 mmol) 通过氮气/真空循环来充分脱气, 在室温搅拌 3 小时。将该反应混合物用乙醚 (50 mL) 稀释, 用含有 3% L-抗坏血酸的 10% 柠檬酸水溶液中止反应。将水层再萃取 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 获得了 108.3 mg (0.269 mmol, 80%) 纯产物。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.23 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H) .

方法 B

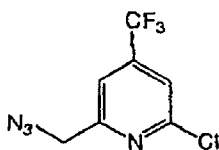
步骤 A



将 2-氯-6-甲基-4-三氟甲基吡啶 (21.18 g, 108.3 mmol, Maybridge CD 10452)、N-溴琥珀酰亚胺 (21.20 g, 119.2 mmol, Aldrich) 在四氯甲烷 (200 mL) 中的溶液于轻微回流下搅拌, 同时滴加 2,2'-偶氮二异丁腈 (1.87 mL) 在四氯甲烷 (50 mL) 中的溶液。继续加热 3 小时, 然后让该反应混合物冷却至室温, 用水 (4×100 mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发至干。将粗产物 (34 g) 通过硅胶柱纯化, 使用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 其中乙酸乙酯浓度从 0% 逐渐增加至分离结束时的 5%。以该方式获得了: 9.6 g 2-(α,α -二溴甲基)-6-氯-4-三氟甲基吡啶, 13.1 g 所需的 2-(α -溴甲基)-6-氯-4-三氟甲基吡啶 (44%) 和 9.03 g 未反应的原料。

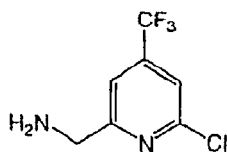
2-(α,α -二溴甲基)-6-氯-4-三氟甲基吡啶: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.62 (s, 1H). 2-(α -溴甲基)-6-氯-4-三氟甲基吡啶: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.55 (s, 2H).

步骤 B



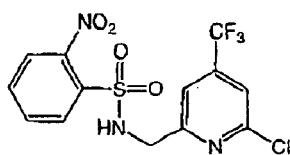
将得自前一步骤的溴化物 (3.78 g, 13.62 mmol) 和叠氮化钠 (8.85 g, 136.2 mmol) 在二甲基甲酰胺 (15 mL) 中的混合物于室温和氮气下搅拌 24 小时。加入水 (50 mL), 用己烷:乙醚/9:1 (3×50 mL) 混合物萃取产物。将合并的有机相用无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。如步骤 1 中所述进一步纯化残余物 (3.75 g), 但是在纯化结束时乙酸乙酯的浓度达到 20%。以该方式可获得 2.51 g (78%) 纯产物。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.61 (s, 2H).

步骤 C



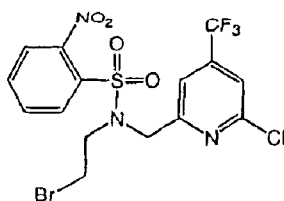
将得自前一步骤的叠氮化物 (10.4 g, 44.25 mmol) 和三苯基膦 (13.93 g, 53.11 mmol) 在含有 10 mL 水的 THF (200 mL) 中的溶液于室温搅拌过夜, 然后将其在 60°C 加热 1 小时。将溶剂真空蒸发, 把残余物溶解在 100 mL 2 N HCl 中。将非碱性副产物用二氯甲烷 (4×50 mL) 萃取, 将合并的有机萃取液用 2N HCl 回洗。将合并的有机相经由硅藻土过滤, 并蒸发至干, 获得了盐酸盐形式的粗产物。其不用任何进一步纯化直接用于下一步骤。

步骤 D



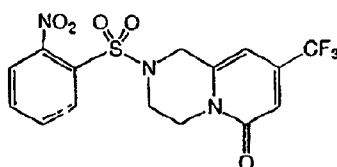
将胺盐酸盐 (6.07 g, 24.57 mmol) 和 2-硝基苯磺酰氯 (5.44 g, 24.57 mmol) 在甲苯 (100 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 的混合物中的溶液剧烈搅拌 3 小时。分离出有机层, 用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机萃取液用无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。通过硅胶柱快速色谱法进一步纯化粗产物 (11.05 g), 使用二氯甲烷 (100%) 作为洗脱剂, 获得了 6.13 g (63%) 纯产物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.01 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.46 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.5 Hz, 2H)。

步骤 E



将得自前一步骤的酰胺 (3.0 g, 7.58 mmol)、二溴乙烷 (3.3 mL, 37.9 mmol) 和无水碳酸钾 (10.47 g, 75.8 mmol) 在 DMF (25 mL) 中的溶液于 60°C 搅拌 2 小时。让该反应混合物冷却至室温, 通过倒入 10% 柠檬酸水溶液 (200 mL) 来中止反应。将产物用己烷和乙醚的混合物 (4:1, 4×100 mL) 萃取。将合并的有机萃取液用无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。将粗产物 (5.91 g) 通过硅胶柱色谱进一步纯化, 使用二氯甲烷 (100%) 作为洗脱剂。以该方式获得了 1.876 g (49%) 纯产物。其不耽搁直接用于下一反应。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.07 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (bm, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

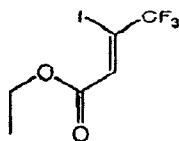
步骤 F



将得自前一步骤的溴化物 (1.87 g, 3.72 mmol) 和 L-抗坏血酸 (1.1 g, 6.23 mmol) 在乙酸 (25 mL) 和水 (25 mL) 的混合物中的溶液于 110°C 搅拌 1 小时。将溶剂蒸发至干, 把残余物水 (100 mL) 与二氯甲烷 (100 mL) 之间分配。将水相用 DCM 萃取 4 次, 浓缩 (2.51 g) 并如上所述通过梯度色谱法纯化, 使用 0 - 100% 的乙酸乙酯梯度。将产物 (952 mg, 67%) 通过用乙醚研制来脱色, 获得了 899 mg 灰白色固体。该化合物的光谱和色谱特性都与标准样品匹配。

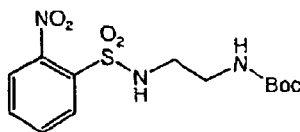
方法 C

步骤 A



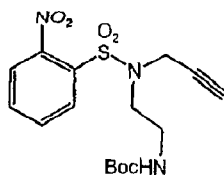
于 0°C, 将 10.0 g (60.2 mmol) 4,4,4-三氟-2-丁酸乙酯在乙醚 (150 ml) 中的溶液用 HI (80.0 mmol, 10.01 mL, 57%水溶液) 处理, 将该混合物在 0°C 搅拌 1 小时。在室温反应 1 小时后, 用硫代硫酸钠水溶液中止反应, 用碳酸氢钠水溶液萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。获得了本标题产物 (不用进一步纯化), 为黄色油状物, 14.6 g (82%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.11 (s, 1H), 4.24-4.30 (q, 2H), 1.29-1.33 (t, 3H)。

步骤 B



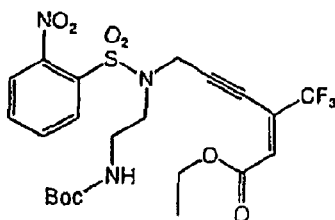
于 0°C 和氮气氛围下, 向 10.0g (62.4 mmol) N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯在无水 DCM (200 ml) 内的搅拌着的溶液中加入 26.0 ml (187.2 mmol) 三乙胺, 然后以少量多次的方式加入 2-硝基苯磺酰氯。然后将所得澄清黄色溶液在 0°C 搅拌 30 分钟, 之后在室温搅拌 2 小时。将溶剂蒸发, 把所得油状物用乙醚稀释, 用水 ($\times 2$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。获得了本标题产物 21.49 g (100%), 为油状物, 不用进一步纯化。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.14-8.16 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H) 7.75-7.78 (m, 2H), 4.86 (b, 1H), 3.28-3.31 (t, 2H), 3.24-3.26 (t, 2H), 1.44 (s, 9H)。LC-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 346.10, 实测值: 346.25。

步骤 C



将 21.40 g (61.96 mmol) 磺酰胺中间体 (其制备描述在步骤 B 中) 和碳酸钾 (17.10 g, 123.9 mmol) 在无水的 DMF (200 ml) 中的悬浮液冷却至 0°C, 通过注射器缓慢地加入炔丙基溴。将该混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 在室温搅拌 2 小时。将所得混合物用乙酸乙酯稀释, 用水萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并真空浓缩。通过快速色谱法纯化 (洗脱剂是 20% 乙酸乙酯/己烷), 获得了本标题化合物 (22.76 g, 96%), 为固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.01-8.04 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H), 4.47 (b, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.48-3.52 (t, 2H), 3.33-3.35 (t, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)。

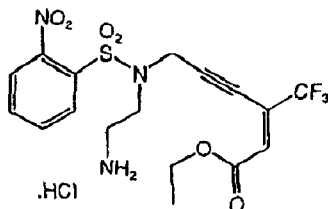
步骤 D



在氮气氛围下, 向火焰干燥的 250 ml 三颈圆底烧瓶内加入 14.6 g (49.65 mmol) 碘代中间体 (其合成描述在步骤 A 中)、0.895 g (4.51 mmol) 碘化铜 (I)、2.62 g (2.26 mmol, 5 mole%) $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Pd}]_4$ 和 24.95 g (180.56 mmol) 碳酸钾。加入无水 THF (125 ml), 然后加入 17.3 g (45.14 mmol) 得自步骤 C 的炔烃, 将所得混合物在 70°C 搅拌 5 小时。过滤出过量碳酸钾, 将所得黑色滤液浓缩。通过快速色谱法纯化 (洗脱剂是 15-25% 乙酸乙酯/己烷), 获得了 17.69 g (71%) 本标题产物, 为油状物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.00-8.02 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 4.69 (b, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.55-3.58 (t, 2H), 3.36-3.38 (t, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24-1.30 (t, 3H)。LC-MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计

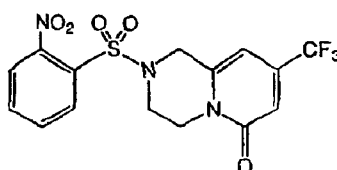
算值: 550.14, 实测值: 450.05, (m-100) .

步骤 E



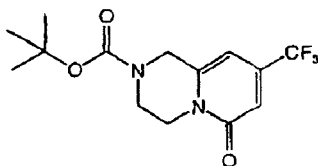
在 0°C, 将得自前一步骤的 BOC-保护的胺 (17.69 g, 32.19 mmol) 在 EtOAc (100 ml) 中的溶液用 200 ml EtOAc/HCl 的饱和溶液处理, 将该混合物搅拌 2 小时。将溶剂蒸发, 获得了 14.70 g 本标题化合物, 为黄褐色固体结晶 (HCl 盐)。LC-MS: $C_{17}H_{18}F_3N_3O_6S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 450.09, 实测值: 450.05.

步骤 F



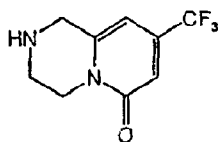
在室温和氮气氛围下, 将得自前一步骤的炔烃 (14.6 g, 30.04 mmol) 在无水 1,4-二氧杂环己烷 (100 ml) 内的搅拌着的溶液用 0.81 g (3.00 mmol) 氯化汞 (II) 和 8.22 mL (60.08 mmol) 三乙胺处理。将所得悬浮液于室温搅拌 5 分钟, 然后在 65°C 搅拌 30 分钟, 将溶剂蒸发。通过快速色谱法纯化 (用 15 - 35% 乙酸乙酯/甲基叔丁基醚洗脱), 获得了 10.09g (83%) 本标题化合物 (用乙醚研制的)。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.09-8.12 (dd, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.24-4.26 (t, 2H), 3.78-3.80 (t, 2H). LC-MS: $C_{15}H_{12}F_3N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 404.04, 实测值: 404.05.

中间体 2



向 250 mL 反应烧瓶内加入碳酸钾 (8.55 g, 61.88 mmol), 在高度真空下进行火焰干燥。让其在氮气氛下冷却至室温。向其中加入固体中间体 1 (8.32 g, 20.63 mmol), 将该反应烧瓶置于静态氮气氛下, 通过注射器加入 DMF (50 mL)。通过真空/氮气循环将该悬浮液脱气, 在室温通过注射器加入苯流酚 (2.65 mL, 25.8 mmol)。继续在室温搅拌 1 小时, 之后 HPLC 分析证实磺酰胺原料消失。加入固体 BOC_2O (13.50 g, 61.88 mmol), 将该悬浮液于室温再搅拌 3 小时。将该反应混合物用乙醚 (300 mL) 稀释, 通过倒入柠檬酸 (100 g) 和 L-抗坏血酸 (25 g) 在 500 mL 水中的溶液内来中止反应。用乙醚 (5×100 mL) 萃取产物, 将合并的萃取液用无水硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。将残余物 (22 g) 通过梯度 MPLC 纯化, 使用乙酸乙酯-己烷混合物 (0-100% 乙酸乙酯) 作为洗脱剂, 获得了 4.95 g (75%) 纯产物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 6.76 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.70 (bt, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。LC-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 319.12 实测值: 319.10。

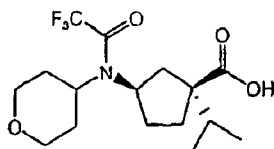
中间体 3



将中间体 2 (4.54 g, 14.26 mmol) 在 20 mL 4N HCl 的二氧杂环己烷溶液中的溶液于室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 将残余物与甲苯一起共蒸馏几次, 在高度真空下干燥直至不再有进一步的重量损失。获得了盐酸盐形式的所需产物 (3.65 g, 100%)。把该固体在室

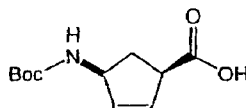
温用 50 mL 乙醚研制并过滤，实现了进一步的纯化 (2.87 g, 79%, 灰白色粉末)。LC-MS: $C_9H_9F_3N_2O$ $[M+H^+]$ 的计算值: 219.07, 实测值: 219.05.

中间体 4



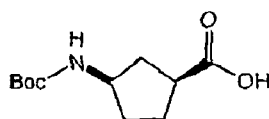
方法 A

步骤 A



将 (1*R*,4*S*)-4-氨基-环戊-2-烯甲酸 (127 g, 1.0 mol)、水 (250 mL)、碳酸氢钠 (168 g, 2.0 mol) 和 THF (750 mL) 的混合物搅拌 30 分钟，然后加入固体 Boc_2O (230 g, 1.05 mol)。继续搅拌一个周末，过滤并蒸发以除去 THF。在 0°C，向残余物中加入 2N 盐酸 (~500 mL) 直至 pH = 3.0。通过过滤收集所得沉淀，用水洗涤，并真空干燥过夜。以该方式获得了白色固体形式的酸需要的酸 (227 g, 100%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 5.95 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

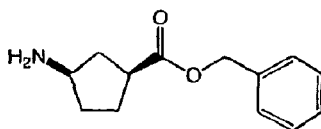
步骤 B



将酸 (步骤 A, 方法 A, 中间体 4) (227 g, 1.0 mol) 和 10% Pd/C (5.0 g) 在 500 mL 甲醇中的溶液于 50 lb 氢气下氢化 1 小时。通过过滤除去催化剂，将滤液蒸发至干。把残余物溶解在二氯甲烷中，用无

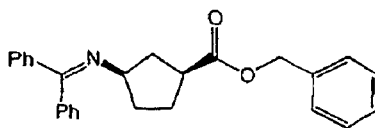
水硫酸钠干燥。将滤液蒸发至干，并真空干燥。获得了本标题化合物，为浅黄色固体 (226.0 g, 99%)。LC-MS: $C_{11}H_{19}NO_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 230, 实测值: 230.13718080890

步骤 C



向酸 (步骤 B, 方法 A, 中间体 4) (226.0 g, 1.0 mol) 在 500 mL DMF 内的机械搅拌着的溶液中加入固体碳酸钾 (210 g, 1.5 mol)。将所得混合物搅拌 20 分钟, 然后一次性加入纯净的苄基溴 (118 mL, 1.0 mol)。观察到放热反应。于室温搅拌 3 小时后, 将整个混合物倒入冰水混合物 (1000 mL) 内, 用乙醚 (2×800 mL) 萃取粗产物。将合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 获得了黄色固体。将该固体与 4N HCl/二氧杂环己烷 (400 mL) 混合, 搅拌过夜并浓缩。通过过滤收集所得固体, 用乙醚洗涤, 并真空干燥。获得了盐酸盐形式的本标题产物 (140 g, 55%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 5.15 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.02 (q, $J=8$ Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。

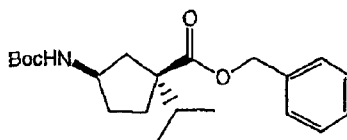
步骤 D



将氨基苄基酯盐酸盐 (步骤 C, 方法 A, 中间体 4) (127 g, 0.5 mol) 悬浮在 500 mL 二氯甲烷中。加入二苯甲酮亚胺 (91 g, 0.5 mol)。将所得混合物搅拌过夜, 过滤以除去无机盐。将滤液用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发至干。将残余物溶解在 200 mL 甲苯中, 再次蒸发。将该操作再重复一次。获得了 (1*S*,3*R*)-3-[(二苯基亚甲基)氨基]环戊烷甲酸苄酯 (178 g), 为棕色油状物, 不用进一步纯化用于下一步骤。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.80 (m, 1H), 1.95 (m,

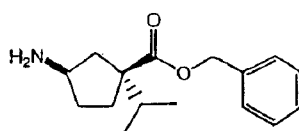
2H), 2.15 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.38 (m, 8H), 7.47 (m, 3H), 7.64 (d, 2H)。

步骤 E



在氮保护气氛下, 将在 300 mL THF 中的席夫碱 (步骤 D, 方法 A, 中间体 2) (76.6 g, 200 mmol) 冷却至 -78°C 。在搅拌下, 用 20 分钟加入 LDA (2.0 M, 110 mL, 220 mmol) 在庚烷中的溶液。将该混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 加入 68 mL 异丙基碘 (440 mmol) 在 50 mL THF 中的溶液。继续搅拌 30 分钟。通过移去冷却浴让反应温度升至 0°C 。搅拌 2 小时后, 将该反应混合物蒸发以除去 THF。将残余物溶解在乙醚 (1000 mL) 中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。将粗产物溶解在 500 mL THF 中, 与 400 mL 1N HCl 混合, 搅拌 1 小时, 在 50°C 蒸发以除去 THF。将水溶液用己烷 (3 $\times$) 萃取, 用饱和碳酸钠水溶液碱化 (pH > 9), 与 Boc₂O (53 g) 在 500 mL 二氯甲烷中的溶液混合, 搅拌 30 分钟。分离出有机相, 用二氯甲烷 (3 $\times$) 萃取水相。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 并蒸发。通过快速色谱法纯化残余物 (10% EtOAc/己烷), 获得了本标题化合物, 为顺式和反式异构体的混合物 (~1:1, 24 g)。在 MPLC 上进一步纯化 (5% EtOAc/己烷), 获得了单独的顺式异构体 (快洗脱下来的, 5.0 g) 和反式异构体 (慢洗脱下来的, 4.3 g)。ESI-MS, C₂₁H₃₁NO₄ 的计算值: 361; 实测值: 362 (M+H)⁺。

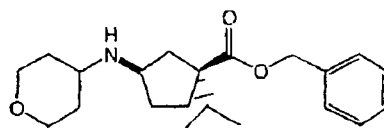
步骤 F



将上述顺式-Boc 氨基酯 (1.25 g, 3.45 mmol) 与 20 mL 4N HCl/

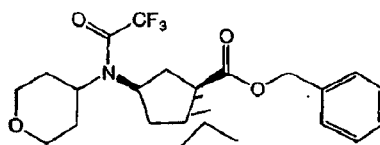
二氧杂环己烷一起搅拌 1 小时, 蒸发并在高度真空下干燥, 获得了 (1*S*,3*R*)-3-氨基-1-异丙基环戊烷甲酸苄酯盐酸盐 (1.05 g, 100%). ESI-MS, $C_{16}H_{23}NO_2$ 的计算值: 261; 实测值: 262 ($M+H$)⁺.

步骤 G



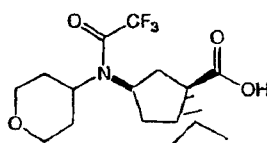
将上述氨基酯 (HCl salt, 1.05 g, 3.45 mmol)、四氢-4*H*-吡喃-4-酮 (1.0 g, 10 mmol)、分子筛 (4Å, 1.0 g)、DIEA (0.78 g, 6 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.33 g, 6 mmol) 在 30 mL 二氯甲烷中的混合物搅拌过夜。用饱和碳酸钠水溶液中止反应, 过滤并除去不溶物。将粗产物萃取到二氯甲烷内, 用无水硫酸钠干燥, 蒸发并在高度真空下干燥。粗产物不用进一步纯化直接用于下一步骤。

步骤 H



向氨基酯粗产物 (步骤 G, 方法 A, 中间体 4) (6.85 g, 19.84 mmol)、 Et_3N (5.6 mL, 39.68 mmol) 和 DCM (50 mL) 的混合物中缓慢地加入 TFAA (6.91 mL, 49.6 mmol)。将该反应于室温搅拌 1 小时。将其用 1*N* HCl 和盐水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过 MPLC 纯化 (20/80, EtOAc/己烷), 获得了本标题化合物 (3.7 g, 42.2%)。LC-MS: $C_{23}H_{31}F_3NO_4$ [$M+H$]⁺ 的计算值: 442.21, 实测值: 442.3.

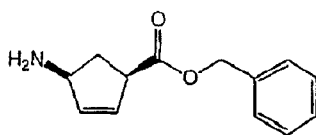
步骤 I



将酰胺(步骤 H, 方法 A, 中间体 2) (4.7 g, 10.7 mmol)、10% Pd/C (500 mg) 和 MeOH (50 mL) 的混合物在氢气囊下搅拌 2 小时, 然后经由硅藻土过滤, 并真空浓缩, 获得了目标酸 (3.92 g, 99%)。LC-MS: $C_{16}H_{25}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 352.17, 实测值: 352.15。

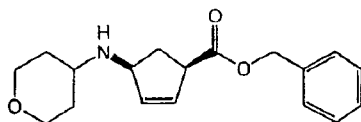
方法 B

步骤 A



向 Boc-氨基酸 (步骤 A, 方法 A, 中间体 4) (159 g, 0.7 mol) 在 500 mL DMF 内的机械搅拌着的溶液中加入固体碳酸钾 (138 g, 1.0 mol)。将所得混合物搅拌 20 分钟, 一次性加入纯净的苄基溴 (84 mL, 0.7 mol)。观察到放热反应。在室温搅拌过夜后, 将整个混合物倒入冰水混合物 (1000 mL) 内。将粗产物用乙酸乙酯 (2×800 mL) 萃取。将合并的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 获得了棕色油状物。将该油状物与 4N HCl/二氧杂环己烷 (350 mL) 混合, 搅拌直至不再观察到气体释放。加入乙醚 (500 mL), 通过过滤收集沉淀, 用乙醚和己烷洗涤。获得了盐酸盐形式的所需产物 (164 g, 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.38 (m, 5H), 6.25 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.14 (m, 1H)。

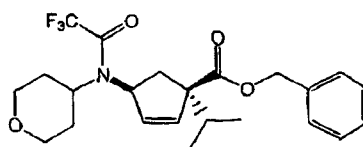
步骤 B



向氨基酯 HCl 盐 (步骤 A, 方法 B, 中间体 4) (38 g, 150 mmol)、四氢-4-*H*-吡喃-4-酮 (15 g, 150 mmol)、DIEA (20.6 g, 160 mmol) 和分子筛 (4Å, 20 g) 在 200 mL 二氯甲烷内的混合物中以少量多次的方式加入三乙酰氧基硼氢化钠 (42.4 g, 200 mmol)。加入完成后,

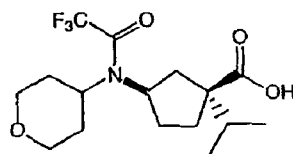
将该混合物在室温搅拌过夜，用饱和碳酸钠水溶液中止反应，经由硅藻土过滤。将粗产物萃取到二氯甲烷（3×）内，用硫酸钠干燥并蒸发。通过快速色谱法纯化残余物（NH₄OH 水溶液+ MeOH/1:9）/DCM（1:9）。合并所需级份并蒸发。将残余物与 THF 混合并蒸发，溶解在搅拌中，蒸发并真空干燥，获得了浅棕色油状物（38 g，84%）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）： 7.38（m，5H），5.98（m，1H），5.85（m，1H），3.98（m，3H），3.54（m，1H），3.40（m，2H），2.82（m，1H），2.44（m，1H），1.90（m，1H），1.79（m，2H），1.70（m，1H），1.44（m，2H）。

步骤 C



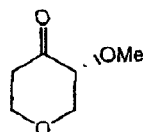
在氮气氛围下，向含有二-（三甲基甲硅烷基）氨基钾（30 g，151 mmol）的圆底烧瓶中加入 500 mL 无水 THF，在-78℃ 冷却。用 20 分钟加入氨基酯（步骤 B，方法 B，中间体 4）（38 g，126 mmol）在 100 mL THF 中的溶液。将干冰-丙酮浴替换为干冰-水（~-15℃）。将该混合物在-15℃ 搅拌 1 小时，再次冷却至-78℃。加入异丙基碘的纯净溶液（65 mL，378 mmol）。将烧瓶置于-15℃ 浴内。几分钟后，观察到形成了大量白色沉淀。将该反应混合物再搅拌 1 小时，倒入冰水混合物内，用乙醚（3×）萃取。将乙醚层用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷中，再次用硫酸钠干燥，并蒸发。把粗产物在二氯甲烷（200 mL）中的溶液冷却至 0℃。向该溶液中滴加吡啶（33 mL，400 mmol）和三氟乙酸酐（27 mL，190 mmol）。1 小时后，用水中止该反应。分离出有机相，用 2N 盐酸、水和盐水洗涤。通过快速色谱法纯化粗产物（20% EtOAc/己烷），获得了浅棕色油状物（41 g，74%）。¹H-NMR 表明 5:1 的顺式/反式异构体混合物。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）： 顺式-异构体：6.06（m，1H），5.68（m，1H），反式：5.92（m，0.2 H），5.79（m，0.2H）。LC-MS：C₂₃H₂₈F₃NO₄ [M+H⁺] 的计算值：440，实测值：440。

步骤 D



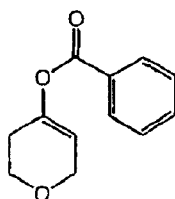
将不饱和苄基酯(步骤 C, 方法 B, 中间体 4)(41 g)和 10% Pd/C (2.0 g) 在乙酸乙酯(100 mL) 50 psi 氢气下氢化过夜。通过经由硅藻土垫过滤除去催化剂。将滤液蒸发, 溶解在二氯甲烷中, 蒸发并且真空干燥过夜。获得了所需的酸, 为树胶状白色固体(32.5 g, 100%)。LC-MS: $C_{16}H_{24}F_3NO_4$ $[M+H^+]$ 的计算值: 352, 实测值: 352。

中间体 5



方法 A

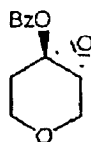
步骤 A



在 16°C(水浴), 用 60 分钟经由插管向 Bz_2O (58.8 g, 259.8 mmol)、DMAP (1.3 g, 10.8 mmol)、THP 酮 (20 mL, 216.5 mmol) 在 THF (600 mL) 中的溶液加入 KHMDS (0.5 M 在甲苯中的溶液, 520 mL)。加入后, 将悬浮液再搅拌 1 小时, 然后真空浓缩至约 200 mL。然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (500 mL) 中止该反应。将该混合物在己烷与水之间分配。分离出水层, 用己烷 (3×400 mL) 萃取。合并有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将所需产物 1 (21 g, 47%) 从剩余油状

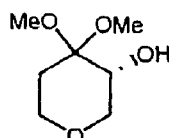
物中蒸馏出来 (115-118°C, 1.0 mmHg)。H1 NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.75 – 7.40 (m, 3H), 5.61 (bs, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.99 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.45 (bs, 2H)。

步骤 B



使用机械搅拌器, 将得自步骤 A 的烯醇醚 (12.34 g, 60.5 mmol)、Bu₄HSO₄ (820 mg, 2.42 mmol)、CH₃CN (750 mL)、缓冲溶液 (500 mL 0.05M Na₂B₄O₇ 在 4 × 10⁻⁴ M Na₂EDTA 中) 和 D-Epoxone® (4.7 g, 18.1 mmol) 的混合物在冰浴中搅拌。同时在冰浴中, 使用两个加液漏斗用 1.5 小时向该冰冷混合物中加入 Oxone (52 g, 84.7 mmol) 在 250 mL 4 × 10⁻⁴ M Na₂EDTA 溶液和 K₂CO₃ (48.5 g, 350 mmol) 在水 (250 mL) 中的溶液。加入后, 将该混合物再搅拌 0.5 小时, 然后在乙醚 (1.5 L) 与 H₂O (1 L) 之间分配。分离出水层, 进一步用乙醚 (3 × 1 L) 萃取。合并有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过快速色谱法纯化 (15% EtOAc/己烷), 获得了所需的环氧化物 2 (6 ~ 7 g, 50 ~ 60%, 80% ee)。某些原料可能与产物一起洗脱出来。手性 HPLC 分离 (AD 柱) 后可除去该杂质。R_f = 0.2 (50% EtOAc/己烷)。NMR (500 MHz, CDCl₃) H1 δ 8.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65-7.20 (m, 3H), 4.05 (dd, J = 13.7 Hz, 2.1 Hz 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.45 (d, J = 1.5 Hz), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H); C13 δ 200.4, 165.0, 133.7, 129.9, 128.6, 80.9, 64.8, 62.4, 56.6, 29.0。

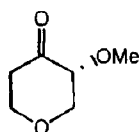
步骤 C



于室温, 向得自前一步骤的环氧化物 (11 g, 100% ee, 50 mmol) 在 CH₂Cl₂ (120 mL) 和无水甲醇 (38 mL) 内的溶液中加入 CSA (580

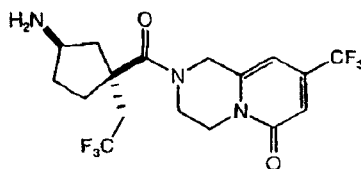
mg, 2.5 mmol)。4 小时后, 将该反应用三乙胺 (1.05 mL) 中止反应, 然后浓缩至油状物。将该油状物直接在 MPLC 上纯化 (50-60% EtOAc/己烷), 获得了 3 (8 g, 99%)。H1 NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.85-3.80 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.50 (dt, $J = 14, 1.8$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.0-1.95 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H)。

步骤 D

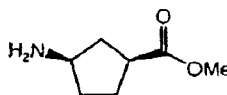


在冰浴内, 向 NaH (2.37 g of 95%, 98.8 mmol) 在 THF (200 mL) 内的悬浮液中非常缓慢地加入得自步骤 C 的醇 (8 g, 49.4 mmol) 在 THF (30 mL) 中的溶液。当气体释放停止后, 移去冰浴, 加入 MeI (9.2 mL, 98.8 mmol)。将该反应在室温搅拌过夜。TLC 表明反应完全。然后用浓盐酸 (2 mL of 37%, ~20 mmol) 处理该反应直至 PH ~ 7。加入水 (5 mL)。再加入 2 mL 浓盐酸以使得 PH ~ 1。将该反应再搅拌 1 小时, TLC 表明该二甲基醚完全水解。把该溶液直接负载到大的硅胶柱上, 用乙酸乙酯洗脱, 获得了所需的甲氧基酮 5 (5.5-6 g, 85%-90%)。

中间体 6



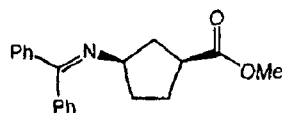
步骤 A



将 (1S) - (+) - 2-氮杂二环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮 (10.3 g, 94.4 mmol)

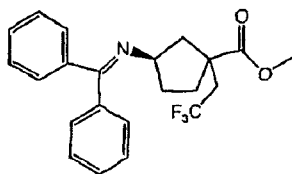
在乙酸乙酯 (200 mL) 和 10% Pd/C (0.5 g) 的混合物于室温氢化。24 小时后, 将该混合物过滤并蒸发, 获得了 10.4 g (100%) 粗产物。将其置于 250 mL 甲醇中, 加入 HCl (12 M, 6 mL)。将所得混合物在室温搅拌直至反应完全 (72 小时)。将溶剂蒸发, 把粗产物在高度真空下干燥, 获得了本标题化合物, 为灰白色固体 (16.0 g, 96%)。 ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 3.70 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.16-1.73 (m, 6H)。

步骤 B



To a suspension of the ester 中间体 from 向得自步骤 A 的酯中间体 (10.2 g, 56.8 mmol) 在无水二氯甲烷 (200 mL) 内的悬浮液中加入二苯甲酮亚胺 (10.2 g, 56.8 mmol), 将所得混合物于室温搅拌 24 小时。将该反应混合物过滤, 将滤液蒸发。把剩余油状物用乙醚 (100 mL) 研制, 过滤并蒸发。过滤出氯化铵沉淀, 该操作重复再 2 次以保证产物不含氯化铵。将所得油状物在真空下充分干燥, 获得了本标题化合物 (18.03 g, >100%), 无需进一步纯化。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5-7.18 (m, 10H), 3.75 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.26-1.71 (m, 6H)。

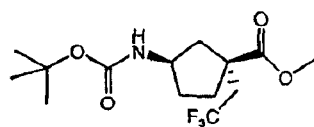
步骤 C



向火焰干燥的 1000 mL 圆底烧瓶中加入 400 mL 无水四氢呋喃, 置于氮气下并且使用丙酮/干冰浴冷却至 -78°C 。通过注射器加入二异丙基胺 (27.4 mL, 195 mmol)。将所得溶液缓慢地用正丁基锂 (55 mL, 140 mmol, 2.5M 在己烷中的溶液) 处理。搅拌 5 分钟后, 通过注射器滴加在 100mL 四氢呋喃中的其制备描述在步骤 B 中的亚胺 (40 g,

130 mmol), 将所得混合物在 -78°C 搅拌 2 小时。然后通过注射器滴加 2-碘-1,1,1-三氟乙烷 (47 mL, 480 mmol), 将所得混合物搅拌过夜, 让其缓慢地温热至室温。用饱和氯化铵溶液 (400 mL) 中止反应, 分离出有机层。用乙酸乙酯 ($3\times 150\text{ mL}$) 萃取水层, 将有机萃取液合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发。粗产物不用进一步纯化直接用于下一步骤。LC-MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2$ 的计算值: 389.26, 实测值: $[\text{M}+\text{H}^+]$ 390.4。

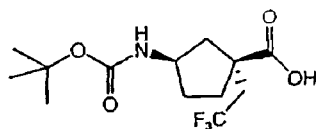
步骤 D



向得自步骤 C 的产物 (130 mmol, 假定 100%转化) 在 200 mL 四氢呋喃内的溶液中加入 200 mL 2N 盐酸, 将所得混合物于室温搅拌过夜。将该溶液真空浓缩以除去大部分四氢呋喃, 用二氯甲烷 (300 mL) 稀释。在剧烈搅拌下, 通过缓慢地加入 5N 氢氧化钠将水层的平衡调节至 10。分离出有机层, 用二氯甲烷 ($2\times 150\text{ mL}$) 萃取水层。合并有机萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 并过滤。向滤液中加入二异丙基乙胺 (22.7 mL, 130 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (32.7 g, 150 mmol), 将所得溶液在室温搅拌过夜。用 1N 盐酸洗涤该混合物, 然后用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压蒸发至干。通过 MPLC 纯化 (分几批, 每次运转约 5 g), 获得了 5.87g (14%) 所需的顺式 (*R, S*) 异构体和 12.31 g (29%) 反式 (*S, S*) 异构体以及 5.22 g (12%) 两种非对映体的 1:1 混合物。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (第一种所需异构体) 5.05 and 4.40 (单峰, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.73 (ddd, $J = 11.0, 12.8, 14.8\text{ Hz}$, 1H), 2.38 (ddd, $J = 10.7, 12.8, 15.0\text{ Hz}$, 1H) 2.32-2.26 (m, 1H), 2.21 (br dd, $J = 3.6, 14.5\text{ Hz}$, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 8.8, 14.4\text{ Hz}$, 1H), 1.61 (dd, $J = 7.8, 13.2\text{ Hz}$, 1H) 1.52 (br s, 10H). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (第二种异构体) 4.52 and 4.06 (单峰, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.72 (dd, $J = 7.1, 13.5\text{ Hz}$, 1H), 2.66 (ddd, $J = 10.6, 12.8, 15.0\text{ Hz}$, 1H), 2.53 (ddd, $J = 11.0, 12.8, 14.9\text{ Hz}$, 1H) 2.26

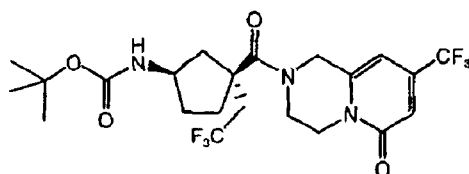
(app dd, $J = 7.1, 13.5$ Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.78 (dd, $J = 8.6, 13.5$ Hz, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H) 1.46 (s, 9H)。

步骤 E



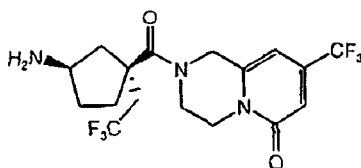
向其制备描述在前一步骤中的顺式 (*R,S*) 产物 (4.0 g, 12 mmol) 在四氢呋喃/甲醇/水的 1:1:1 溶液 (84 mL) 内的混合物中加入固体 LiOH (2.60 g, 62.0 mmol), 将所得溶液在 60°C 搅拌 18 小时。让该混合物冷却至室温, 浓缩以除去有机溶剂。通过加入 6N 盐酸将水层酸化 (pH 4-5), 用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取产物。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸发, 获得了中间体 6 (3.86 g, 99%), 为黄色油状物。

步骤 F



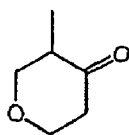
向其合成描述在前一步骤中的酸中间体 (46 mg, 0.1475 mmol)、中间体 3 (49 mg, 0.1475 作为三氟乙酸盐)、二异丙基乙胺 (26 μ L, 0.1475 mmol) 和催化量的二甲基氨基吡啶二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液用 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC, 85 mg, 0.4425 mmol) 处理, 在室温搅拌过夜。将该反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水 (2×) 萃取。将合并的水萃取液用 DCM 回洗, 将有机萃取液合并, 干燥 (无水硫酸钠) 并真空除去溶剂。通过制备 TLC 纯化粗产物 (131 mg), 获得了 18 mg 纯产物。LC-MS: $C_{22}H_{27}F_6N_3O_3$ [M+H-BOC]⁺ 的计算值: 412.19, 实测值: 412.50。

步骤 G



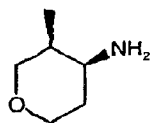
将得自前一步骤的 BOC-中间体 (18 mg, 0.0352 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液用三氟乙酸 (1 mL) 处理, 继续在室温搅拌 4 小时。真空除去溶剂, 粗产物盐不用进一步纯化直接用于下面的还原胺化。LC-MS: $C_{22}H_{27}F_6N_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 412.19, 实测值: 412.10.

中间体 7

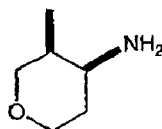


该制备是用 6 批同时进行的, 将这 6 批合并进行后处理: 将 500 mL 火焰干燥的反应烧瓶置于静态氮气氛围下, 加入 150 mL 无水 THF。通过注射器加入纯净的二异丙基胺 (8.76 mL, 62.5 mmol), 将该溶液冷却至 -78°C 。通过注射器向该溶液中加入正丁基锂 (25 mL, 2.5M 在己烷中的溶液, 62.5 mmol), 然后加入无水 HMPA (8.70 mL), 继续冷搅拌 15 分钟。然后通过注射器加入纯净的四氢-4H-吡喃-4-酮 (5 g, 50 mmol), 让阴离子在 -50°C 形成 2 小时。加入甲基碘 (12.45 mL, 200 mmol), 让该溶液温热至室温并保持过夜。用饱和氯化铵溶液 (50 mL) 中止该反应, 将所有 6 批反应合并。将粗产物用乙醚 (4×250 mL) 萃取。将合并的有机萃取液在 Vigreux 柱上于常压下浓缩。通过梯度色谱法纯化残余物, 使用乙醚与戊烷的混合物洗脱 (开始用 10% 乙醚, 最后乙醚浓度是 40%)。合并含有纯产物的级份, 再次使用 Vigreux 蒸馏柱于常压下除去溶剂。通过将该残余物在常压下蒸馏来获得纯产物 (11.05 g, 33%), 沸点为 $169-171^{\circ}\text{C}$ 。

中间体 8

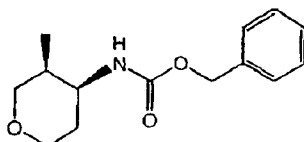


步骤 A



按照类似于文献中描述的方法 (Allergretti, M., Berdini, V., Cesta, M.C., Curti, R., Nicolini, L., 和 Topai, A., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, (25), 4257-9) 由 3-甲基四氢吡喃-4-酮 (中间体 7) 获得 3-甲基-4-氨基-四氢吡喃的顺式-外消旋体。

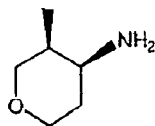
步骤 B



在氮气氛围下于室温，将得自前一步骤的胺 (1.54 g, 10.3 mmol) 和二异丙基乙胺 (4.46 mL, 25.6 mmol) 在无水二氯甲烷中的溶液用纯净的苄氧羰基氯 (1.61 mL, 11.3 mmol) 处理，将所得混合物于室温搅拌 2 小时。将其用二氯甲烷稀释，用 10% 柠檬酸水溶液萃取。将水相用二氯甲烷反萃取，将合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。干燥 (无水硫酸镁) 后，真空除去溶剂，通过柱色谱法纯化 (硅胶, 乙酸乙酯: 己烷/2:3), 获得了 1.8347 g (72%) 纯产物。使用 ChiralPak AD 半制备柱，通过手性 HPLC 获得各个对映体。通过将游离胺衍生化，然后进行 NMR 光谱测定以及单晶 X-射线衍射分析表明，较快洗脱下来的异构体 ($T_r = 13.0$ 分钟, 己烷: EtOH/93:7, 9 mL/分钟) 的绝对构型是 (3*R*,4*S*)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.47 (bm, 5H), 5.12 (bs, 2H), 4.65 (bd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.44$, 3.43 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.4$, 4.3 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H),

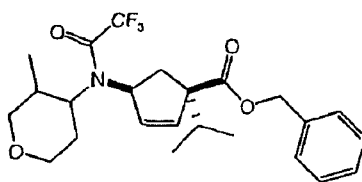
3.08 (t, $J = 11.40$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 11.60$ Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.63$ Hz, 3H)。

步骤 C



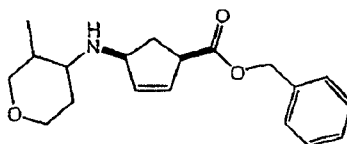
将得自前一步骤的 CBZ-保护的胺 (284 mg, 1.14 mmol) 在乙醇 (15 mL) 中的溶液使用 133 mg Pd/C (10%) 于气囊的常压氢气下氢化 30 分钟。过滤出催化剂, 将溶液真空浓缩, 获得了 158 mg (91%) 所需产物。

中间体 9



方法 A

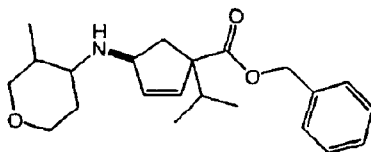
步骤 A



将 (1*R*,4*S*)-1-氨基-4-苄氧基羰基-环戊-2-烯盐酸盐 (8.94 g, 35.0 mmol) (其制备描述在中间体 4, 步骤 A-C 下面)、酮中间体 8 (7.04 g, 69.91 mmol) 在 50 mL 二氯乙烷中的溶液用粉碎的 4Å 分子筛 (10 g)、二异丙基乙胺 (6.1 mL, 35 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (29.5 g, 140 mmol) 处理, 将该反应混合物在室温搅拌 36 小时。加入二氯甲烷 (300 mL), 用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 中止反应。将水层用 DCM 再萃取 3 次, 将合并的有机相干燥, 过滤, 并真空除去溶剂。

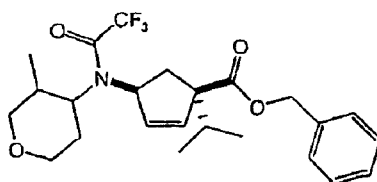
该异构体的粗制混合物 (15.0711 g) 不用进一步纯化直接用于下一反应步骤。

步骤 B



向火焰干燥的 500 mL 反应烧瓶中加入六甲基二硅氮烷钾 (9.07g, 45.50 mmol), 置于静态氮气气氛下。通过套管加入四氢呋喃 (300 mL), 将该溶液冷却至 -78°C 。然后通过注射器加入得自前一步骤的酯粗产物 (15.07 g) 在四氢呋喃 (20 mL) 中的溶液, 继续冷搅拌 90 分钟。然后加入纯净的异丙基碘 (10.48 mL, 105.0 mmol), 继续在 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后让其温热至 -40°C 。将该反应混合物倒入饱和氯化铵溶液 (200 mL) 内, 用二氯甲烷 (4×150 mL) 萃取粗产物。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并真空除去溶剂, 获得了异构体的粗制混合物。在这时不进行任何纯化, 将该混合物以所获得的形式用于下一步骤。

步骤 C

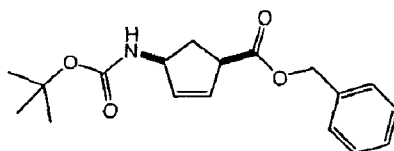


在 0°C , 将其制备描述在前一步骤中的胺 (11.74 g, max. 32.9 mmol) 和二异丙基乙胺 (28.6 mL, 164.2 mmol) 在二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液用三氟乙酸酐 (13.8 mL, 65.8 mmol) 处理。移去冷却浴, 继续搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 中止该反应, 用二氯甲烷 (4×100 mL) 萃取粗产物。将合并的有机萃取液干燥 (无水硫酸钠) 并真空除去溶剂、粗产物通过梯度色谱法纯化 (0% - 30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 9.93 g (66%, 三步)。在这些条件下, 主要的环戊烷-顺式-异构体可以与次要的反式异构体成功地分

离开。该产物仍然是在四氢吡喃环上的异构体的混合物。LC-MS: $C_{24}H_{30}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 424.21, 实测值: 454.10.

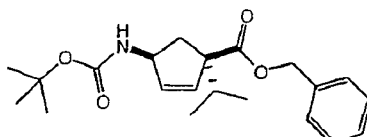
方法 B

步骤 A



将 (1*R*,4*S*) -4-叔丁氧基羰基氨基-环戊-2-烯甲酸 (15.0 g, 66.0 mmol) (其制备描述在中间体 4, 步骤 A 下面)、苄基溴 (7.85 g, 66 mmol) 在 DMF (30 mL) 中的溶液和碳酸钾 (13.7 g, 99 mmol) 于室温剧烈搅拌 2 小时。将该反应混合物用己烷 (200 mL) 稀释, 用水 (100 mL) 中止反应。分离出有机相, 萃取再重复 3 次。将合并的有机相干燥 (无水硫酸钠) 并真空除去溶剂。通过梯度色谱法纯化粗产物, 使用乙酸乙酯和己烷的混合物作为洗脱剂。将乙酸乙酯的浓度从 0% 逐渐增加至最终的 40%。这获得了 19.39 g (93%) 所需产物。LC-MS: $C_{18}H_{23}NO_4$ $[M+Na]^+$ 的计算值: 340.20, 实测值: 340.10. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 to 7.40 (m, 5H), 5.90 (bs, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 14.0, 4.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1, 135.6, 134.9, 131.0, 128.6, 128.3, 128.0, 66.7, 55.7, 49.3, 34.5, 28.4.

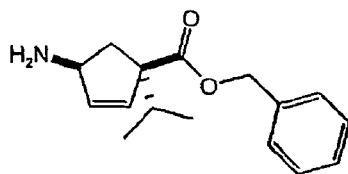
步骤 B



向火焰干燥的 500 mL 烧瓶中加入六甲基二硅氮烷锂 (10.9 g, 65.18 mmol), 置于静态氮气氛下。通过套管加入 THF (40 mL), 将该溶液冷却至 $-78^\circ C$ 。然后通过注射器加入得自前一步骤的酯 (9.40 g, 29.63 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液, 让阴离子形成 30 分钟。然后通

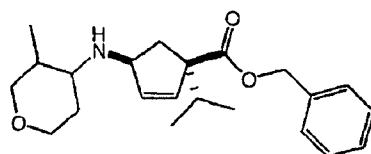
过注射器加入纯净的异丙基碘 (3.55 mL, 35.56 mmol), 将该反应混合物在 -40°C 搅拌 30 分钟, 然后在 -15°C 搅拌 3 小时。用 10% 柠檬酸水溶液中止反应, 用乙醚 ($3 \times 150\text{ mL}$) 萃取产物。将合并的溶剂干燥 (无水硫酸钠) 并真空除去溶剂。通过梯度色谱法纯化粗产物, 使用乙酸乙酯和己烷的混合物作为洗脱剂。在纯化期间, 乙酸乙酯的浓度从 0% 逐渐增加至 35%。以该方式获得了 4.1211 g (39%) 纯的顺式异构体。LC-MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 的计算值: 382.21, 实测值: 382.25. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (bm, 5H), 5.80 (m, 2H), 5.13 (ABq, $J = 12.3\text{ Hz}$, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H), 0.8 (d, $J = 6.6$, 3H).

步骤 C



将得自前一步骤的 BOC-保护的胺中间体 (4.66 g, 13.0 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液用三氟乙酸 (2.0 mL) 处理, 在室温搅拌 6 小时。真空除去溶剂, 所获得的胺—三氟乙酰胺 (6.1 g) 不用进一步纯化直接用于随后的步骤。LC-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 260.16, 实测值: 260.15.

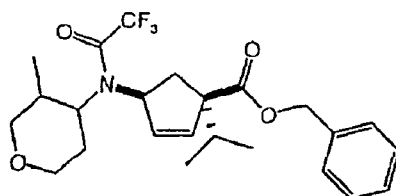
步骤 D



将得自前一步骤的胺 (6.12 g, 12.96 mmol)、中间体 7 (2.76 g, 24.18 mmol)、二异丙基乙胺 (2.26 mL, 12.96 mmol)、粉碎的 $4\text{ \AA}$ 分子筛 (5.0 g) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (8.25 g, 38.88 mmol) 在二氯甲烷 (40 mL) 中的混合物于室温搅拌过夜。将其倒入饱和碳酸氢钠溶液内, 用二氯甲烷萃取粗产物。将合并的萃取液用无水硫酸钠干燥,

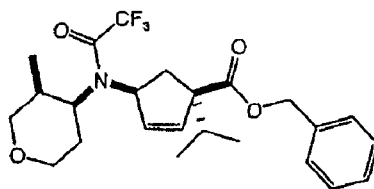
过滤，并真空除去溶剂，获得了 4.66 g (100%，2 步) 异构体混合物形式的所需产物。其不用进一步纯化直接用于随后的步骤。LC-MS: $C_{22}H_{31}NO_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 358.23, 实测值: 358.25.

步骤 E



将其制备描述在前一步骤中的胺 (2.51 g, 7.04 mmol) 和二异丙基乙胺 (6.13 mL, 35.21 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中的溶液冷却至 0°C, 用三氟乙酸酐 (1.98 mL, 14.08 mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 用 10% 柠檬酸水溶液 (50 mL) 中止反应。用二氯甲烷萃取产物, 将合并的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 并真空除去溶剂。将该粗产物 (3.81 g) 通过梯度色谱法进一步纯化 (乙酸乙酯-己烷 s, 0 to 50% of 乙酸乙酯), 获得了 2.49 g (78%) 所需产物, 为四氢吡喃衍生的异构体的混合物。LC-MS: $C_{24}H_{30}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 424.21, 实测值: 454.10.

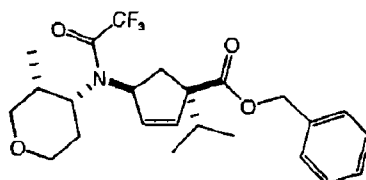
中间体 10



具有所指定的绝对立体化学的单独异构体, 中间体 10 是使用 ChiralPak AD 半制备柱通过色谱分离而由中间体 9 获得的, 是作为较快洗脱下来的主要异构体分离出来。洗脱剂由己烷与乙醇的比例为 4:1 的混合物组成, 采用的流速为 9 mL/分钟。在类似分析柱上 (流速为 1.0 mL/分钟) 的保留时间为 8.58 分钟。NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 bs, 5H, 6.01 (dd, $J = 5.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.76, bs 1H, 5.21 s, 2H,

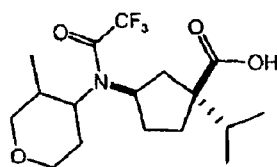
5.0 s, 1H, 3.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.30 (m, 3H), 1.74 bs, 1H), 1.20 m, 5H, 0.84 m, 6H.

中间体 11



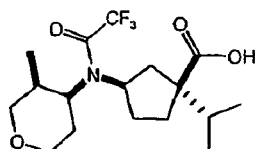
中间体 11 是使用分离中间体 10 所述的条件, 从异构体混合物 (该异构体混合物的制备描述在中间体 9 下面) 获得的, 是作为较慢洗脱下来的主要异构体分离出来。该异构体在分析 ChiralPak AD 柱上的保留时间为 9.55 分钟, 保持 1.0mL/分钟的流速。

中间体 12

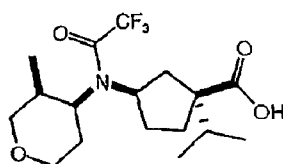


将苄基酯中间体 9 (9.93 g, 21.89 mmol) 在乙醇 (100 mL) 中的溶液和披钨炭 (520 mg, 10%) 一起在帕尔摇动器上于 50 psi 氢化 4 小时。过滤出催化剂, 真空除去溶剂, 获得了所需产物 (8.21 g, 定量), 为在四氢吡喃环上的异构体混合物。LC-MS: $C_{17}H_{26}F_3NO_4 [M+H]^+$ 的计算值: 366.18, 实测值: 366.20.

中间体 13



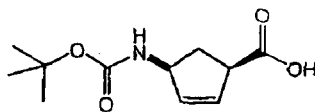
方法 A



将中间体 10 (650 mg, 1.43 mmol) 在乙醇中的溶液 (50 mL) 在帕尔摇动器上于 Pd/C (10%, 200 mg) 存在下在 50 psi 压力下氢化 4 小时。过滤出催化剂, 并将溶剂蒸发至干, 获得了白色固体 (512 mg, 98%)。LC-MS: $C_{17}H_{27}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 366.18, 实测值: 366.05.

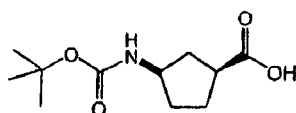
方法 B

步骤 A



将 (1R,4S)-4-氨基-环戊-2-烯甲酸 (130 g, 1.0 mol)、水 (250 mL)、碳酸氢钠 (170 g, 2.0 mol) 和四氢呋喃 (750 mL) 的混合物搅拌 30 分钟, 然后加入二碳酸二叔丁酯 (230 g, 1.05 mol)。将该混合物搅拌一个周末, 过滤以除去不溶物, 蒸发以除去四氢呋喃, 并冷却至 0°C。向该残余物中加入 2N 盐酸直至 pH 达到 3 (~500 mL)。通过过滤收集使得沉淀, 用水洗涤, 并真空干燥过夜。获得了所需的酸, 为白色固体 (230 g, 100%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.95 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

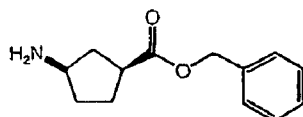
步骤 B



将在 500 mL 甲醇中的步骤 A 中制备的酸 (230 g, 1.0 mol) 和 10%

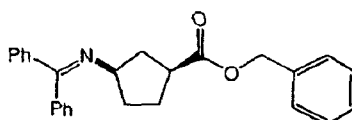
Pd/C (5.0 g) 放置在帕尔装置上, 于 50 psi 氢气下氢化 1 小时。通过过滤除去催化剂, 将滤液蒸发。把残余物溶解在二氯甲烷中, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 将滤液蒸发, 真空干燥。获得了本标题化合物, 为浅黄色固体 (230 g, 99%)。LC-MS: $C_{11}H_{19}NO_4$ 的计算值: 229, 实测值: $[M+H]^+$ 230.

步骤 C



向在步骤 B 中制得的酸、中间体 9 (230 g, 1.00 mol) 在 500 mL N,N-二甲基甲酰胺内的机械搅拌着的溶液中加入固体碳酸钾 (210 g, 1.5 mol)。将使得混合物搅拌 20 分钟, 一次性加入纯净的苄基溴 (120 mL, 1.0 mol)。观察到放热反应, 在室温搅拌 3 小时后, 将整个混合物倒入冰水混合物 (1000 mL) 内。用乙醚 (2×800 mL) 萃取粗产物。将合并的乙醚层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 获得了黄色固体。将该固体与 4 N HCl 在二氧杂环己烷中的溶液 (400 mL) 混合, 搅拌过夜, 并浓缩。通过过滤收集使得固体, 用乙醚洗涤并真空干燥。获得了本标题产物, 为盐酸盐 (140 g, 55%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.15 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.02 (q, J=8 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。

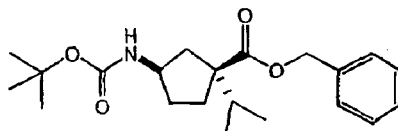
步骤 D



将在步骤 C 中制得的氨基苄基酯 HCl 盐 (130 g, 0.50 mol) 悬浮在 500 mL 二氯甲烷中。加入二苯甲酮亚胺 (91 g, 0.50 mol)。将使得混合物搅拌过夜, 过滤以除去无机盐。将滤液用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并蒸发。将残余物溶解在 200 mL 甲苯中, 并蒸发。该操作再重复一次。获得了本标题化合物 (178 g), 为棕色油状物, 其

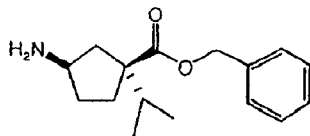
不用进一步纯化直接用于下一步骤。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.38 (m, 8H), 7.47 (m, 3H), 7.64 (d, 2H).

步骤 E:



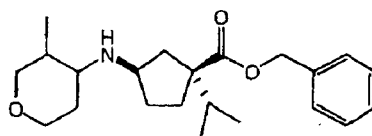
在氮气下, 将在 300 mL 四氢呋喃中的得自步骤 D 的席夫碱苄基酯 (76.6 g, 200 mmol) 冷却至 -78°C 。在搅拌下用 20 分钟加入二异丙基氨基锂 (2.0 M, 110 mL, 220 mmol) 在庚烷中的溶液。将该混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后加入 68 mL 异丙基碘 (440 mmol) 在 50 mL 四氢呋喃中的溶液, 让该混合物搅拌 30 分钟。通过移去冷却浴将该反应混合物升至 0°C 。搅拌 2 小时后, 将整个混合物蒸发以除去四氢呋喃。把残余物溶解在乙醚 (1000 mL) 中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并蒸发。将该粗产物溶解在 500 mL 四氢呋喃中, 与 400 mL 1N 盐酸混合, 搅拌 1 小时, 并在 50°C 蒸发以除去四氢呋喃。将该水溶液用己烷 (3 $\times$) 萃取, 用饱和碳酸钠水溶液碱化 (pH>9), 用二碳酸二叔丁酯 (53 g) 在 500 mL 二氯甲烷中的溶液处理。将所得反应混合物搅拌 30 分钟。分离出有机相, 用二氯甲烷 (3 $\times$) 萃取水相。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 并蒸发。通过快速色谱法纯化残余物 (硅胶, 10% 乙酸乙酯/己烷), 获得了本标题化合物的混合物, 为顺式和反式异构体的混合物 ($\sim 1:1$, 24 g)。通过 MPLC 进一步纯化 (8% 乙酸乙酯/己烷), 获得了所需的单独顺式异构体 (较快洗脱下来的, 7.3 g) 和不希望的反式异构体 (较慢洗脱下来的)。ESI-MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ 的计算值: 361; 实测值: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.99-1.53 (m, 5H), 1.42 (m, 9H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

步骤 F



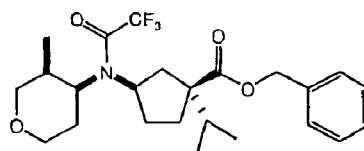
于室温，将在二氯甲烷（100 mL）中的 BOC-保护的胺（15.73 g, 43.52 mmol）用三氟乙酸（25 mL）处理，在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂，将残余物再与甲苯共蒸馏 2 次。减压除去溶剂，获得了纯的盐酸盐形式的所需的胺。

步骤 G



将其制备描述在前一步骤中的胺盐酸盐（1.82 g, 6.11 mmol）、酮中间体 7（697 mg, 6.11 mmol）、粉碎的 4Å 分子筛（3.2 g）、二异丙基乙胺（1.0 mL, 6.11 mmol）在无水二氯甲烷中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠（3.9 g, 18.33 mmol）处理，在室温搅拌过夜。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液（100 mL）来中止反应，用二氯甲烷（4×100 mL）萃取。将合并的有机萃取液用盐水回洗，用无水硫酸钠干燥并真空除去溶剂。获得了 2.54 g 粗产物，其不用另外的纯化直接用于下一反应步骤。ESI-MS: $C_{22}H_{33}NO_3$ 的计算值: 359.25; 实测值: $[M+H]^+$ 360.25.

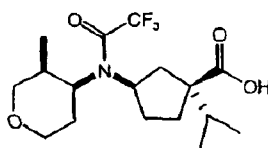
步骤 H



将粗产物（2.54 g）溶解在无水二氯甲烷（40 mL）中，加入二异丙基乙胺（3.7 mL, 21.21 mmol），将该混合物冷却至 0°C。向该冷溶液中加入纯净的三氟乙酸酐（1.20 mL, 8.49 mmol），将该反应混合物冷搅拌 30 分钟。将其倒入 1N 盐酸内，分离出有机层，将水层用二

氯甲烷再萃取 3 次。将合并的有机萃取液干燥并真空除去溶剂。通过小心地进行梯度快速硅胶色谱, 使用乙酸乙酯和己烷的混合物, 其中乙酸乙酯的浓度从开始时的 0% 逐渐增加至洗脱结束时的 40%, 来获得具有所需立体化学的特定对映体。在这些条件下, 首先洗脱下来所需的顺式异构体 (910 mg)。

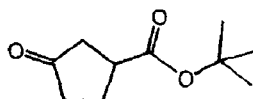
步骤 I



将其制备描述在前一步骤中的苄基酯中间体 (3.20 g, 8.90 mmol) 和披钨炭 (520 mg, 10%) 在乙醇 (250 mL) 中的溶液于常压下氢化 2 小时。过滤出催化剂, 并真空除去溶剂。获得了 2.27 g (70%) 所需的酸。

中间体 14

步骤 A



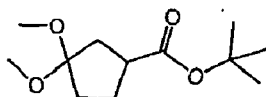
方法 A

将 3-氧代-环戊烷甲酸 (Stetter, H., Kuhlmann, H. Liebigs Ann. Chem., 1979, 7, 944-9) (5.72 g, 44.6 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 中的溶液用 N,N'-二异丙基-O-叔丁基-异脲 (21.2 mL, 89.3 mmol) 处理, 将该反应混合物于室温搅拌过夜。过滤出沉淀的 N,N'-二异丙基脲, 将滤液真空浓缩, 通过蒸馏来纯化残余物 (bp: 125-129°C @ 18 mmHg), 获得了 4.74 g (58%) 纯产物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.02 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.05 – 2.50 (m, 6H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 217.00, 173.47, 80.99, 41.88, 41.14, 27.94, 26.57.

方法 B

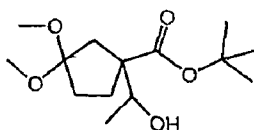
向 2 L RBF 内加入无水硫酸镁 (113 g, 940 mmol) 和二氯甲烷 (940 mL)。在搅拌下, 将该悬浮液用浓硫酸 (12.5 mL, 235 mmol) 处理, 然后用 15 分钟加入 3-氧代-环戊烷甲酸 (30.1 g, 235 mmol)。搅拌 15 分钟后, 加入叔丁醇 (87 g, 1.2 mol)。用塞子将该反应容器密封, 以帮助保留异丁烯, 在室温搅拌 72 小时。经由硅藻土塞过滤出固体, 把滤液的体积降至约 500 mL, 用饱和碳酸氢钠溶液 (2×150 mL) 洗涤。将有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并通过减压蒸馏 (180 mmHg) 除去溶剂。通过蒸馏来纯化粗产物, 获得了 39.12 g (90%) 纯产物。

步骤 B



在对甲苯磺酸 (400 mg) 存在下, 将 3-氧代环戊烷甲酸叔丁酯 (11.54 g, 62.64 mmol) 在二氯甲烷 (200 mL) 中的溶液用原甲酸三甲酯 (41.4 mL, 251 mmol) 处理, 在室温搅拌 48 小时。将该深色反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液内, 用二氯甲烷萃取粗产物。将合并的有机萃取液用无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 通过蒸馏来纯化粗产物 (bp.: 104°C @ 4 mmHg), 获得了 12.32 g (85%) 所需产物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.21 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.10 to 1.80 (bm, 6H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.9, 111.2, 80.3, 67.8, 49.2, 42.5, 37.4, 33.8, 28.3, 22.0.

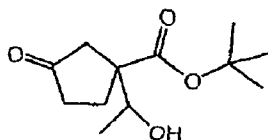
步骤 C:



向火焰干燥的 500 mL 园底烧瓶中加入 100 mL 无水 THF, 置于氮气下, 使用丙酮/干冰浴冷却至 -78°C。通过注射器向冷却的溶剂中加入二异丙基胺 (7.9 mL, 56 mmol), 然后缓慢地加入 2.5 M 正丁基

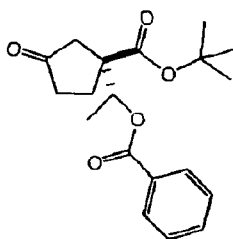
锂在己烷中的溶液 (22.6 mL, 56.45 mmol)。搅拌 5 分钟后, 通过注射器滴加在 50 mL THF 中的缩醛(描述在步骤 B 中, 中间体 6, 10.0 g, 43.4 mmol), 将所得混合物在 -78°C 搅拌 2 小时。然后通过注射器滴加乙醛 (7.3 mL, 130 mmol), 将所得混合物在 -78°C 搅拌 2 小时。通过将该混合物倒入 10% 柠檬酸溶液 (300 mL) 来中止该反应, 然后用二氯甲烷 (2×150 mL) 萃取。合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并减压蒸发。在反应或后处理期间有某些缩醛水解为酮, 因此, 粗产物混合物不用纯化直接用于下一步骤。

步骤 D



将中间体粗产物(描述在步骤 C 中, 中间体 6, 56.45 mmol, 假定步骤 C 是 100% 转化)用 10% 三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 将所得混合物在室温搅拌过夜。将该反应真空浓缩, 然后用水稀释, 用二氯甲烷萃取。合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并减压蒸发, 获得了 8.04 g (83%) 粗产物, 其不用纯化直接使用。

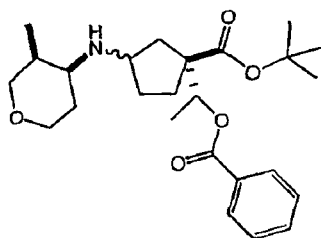
步骤 E



将得自前一步骤的醇 (2.86 g, 12.529 mmol)、苯甲酸 (1.54 g, 13.782 mmol)、DMAP (300 mg) 在二氯甲烷 (50 mL) 中的溶液用 EDC 处理, 将该反应混合物在室温搅拌过夜。用水 (50 mL) 中止反应, 把粗产物萃取到二氯甲烷 (4×50 mL) 内。将合并的有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并真空除去溶剂 (4.92 g)。各赤型和苏型非对映体对可易于使用梯度柱色谱法分离开, 使用乙酸乙酯和己烷的混合物作为洗脱剂。将乙酸乙酯的浓度从开始分离时的 0% 增加到结束时

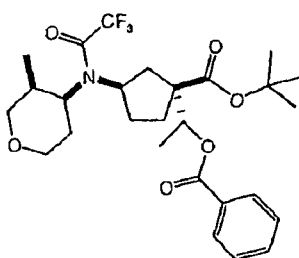
的 50%。以该方式,可获得 1.309 g (32%) 较高洗脱下来的和 1.322 g 较低洗脱下来的非对映体对。使用半制备手性柱色谱将较低洗脱下来的非对映体对进一步分离成其成分: Chiralcel OD, 己烷+乙醇 (98:2), 流速 9.0 mL/分钟。在这些条件下, 活性异构体第二个被洗脱下来, 获得了 518 mg 纯产物。其在类似分析条件 (1.0 mL/分钟流速) 的保留时间: 第一个异构体以 10.01 分钟的保留时间被洗脱下来, 而所需的第二个异构体以 11.39 分钟的保留时间被洗脱下来。LC-MS: $C_{19}H_{24}O_5$ $[M+H+Na]^+$ 的计算值: 355.15, 实测值: 355.10.

步骤 F



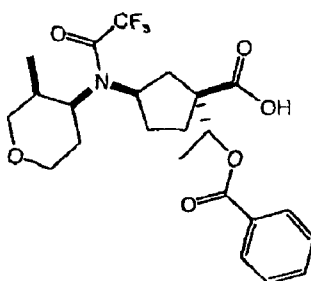
将得自前一步骤的酮 (500 mg, 1.5043 mmol)、中间体 8 (228 mg 盐酸盐, 1.5043 mmol)、粉碎的 4Å 分子筛 (2.5 g)、二异丙基乙胺 (263 μ L, 1.5043 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠 (956 mg, 4.51 mmol) 处理, 在室温搅拌 72 小时。然后将该反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 内, 用二氯甲烷 (4×50 mL) 萃取产物。将合并的有机相干燥 (无水硫酸镁), 过滤, 并真空除去溶剂。将残余物 (590 mg) 通过制备 TLC 纯化 (二氯甲烷+甲醇+氢氧化铵/ 90+9+1), 获得了 538 mg 所需产物, 为环戊烷衍生的顺式和反式异构体的混合物。该混合物不用进一步纯化直接用于下一步骤。LC-MS: $C_{25}H_{37}NO_5$ $[M+H]^+$ 的计算值: 432.27, 实测值: 432.20.

步骤 G



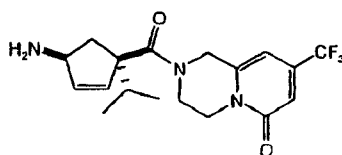
将得自前一步骤的胺 (478 mg, 1.1 mmol)、三乙胺 (460 mg, 3.3 mmol) 在二氯甲烷 (6 mL) 中的溶液冷却至 0°C, 在搅拌下通过注射器加入三氟乙酸酐 (253 μ L, 1.66 mmol)。继续在 0°C 搅拌 30 分钟, 通过倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 来中止反应。用二氯甲烷萃取产物 (4 $\times$ 30 mL), 将合并的有机萃取液干燥 (无水硫酸镁), 减压除去溶剂。将残余物 (676 mg) 通过梯度色谱法纯化 (乙酸乙酯: 己烷/0-60% 乙酸乙酯), 获得了 460 mg 所需产物, 为环戊烷衍生的顺式和反式异构体的混合物。顺式异构体是通过半制备手性色谱法, 使用 Chiralcel OD 柱, 并且使用己烷和乙醇 (98:2) 的混合物作为洗脱剂获得的。在这些条件下, 反式异构体是首先洗脱下来的 (在分析柱上的保留时间是 6.36 分钟, 流速 1.0 mL/分钟) (38%), 顺式异构体是第二个洗脱下来, 分析保留时间是 9.34 分钟 (68%)。该分离获得了 240 mg 单独异构体形式的所需产物。LC-MS: $C_{23}H_{28}F_3NO_6$ $[M+H-tBuO-]^+$ 的计算值: 454.18, 实测值: 432.454.10.

步骤 H

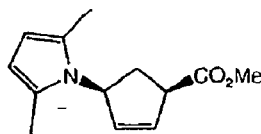


将得自前一步骤的酯 (159 mg, 0.3016 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液用三氟乙酸 (2 mL) 处理, 在室温搅拌 90 分钟。真空除去溶剂, 粗产物不用进一步纯化直接用于随后的步骤。LC-MS: $C_{23}H_{28}F_3NO_6$ $[M-OH]^+$ 的计算值: 454.18, 实测值: 432.454.10.

中间体 15

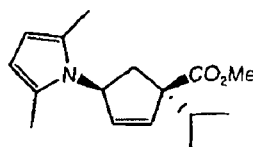


步骤 A



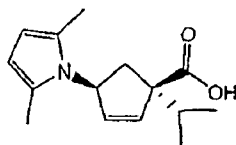
在 20°C 于氮气下，将固体氨基环戊烯甲酯盐 (1.076 kg, 6.059 mol) 溶解在 MeOH (3 L, 2M) 中。加入二异丙基乙胺 (DIEA, 0.78 kg, 6.059 mol)，然后加入丙酮基丙酮 (0.711 kg, 6.241 mol)。该混合物具有放热，使得温度增加至 32 - 35°C。然后将该反应混合物在 25°C 老化 16 天。将该混合物用 IPAc (9-10 L) 稀释，用 10% NH₄Cl (2×3 L) 和 5% 盐水 (2×3 L) 洗涤。将该 IPAc 混合物用硫酸钠干燥，过滤并浓缩至油状物。使用 THF (3 L) 作为冲洗液，再次浓缩至油状物。将该空气敏感的吡咯-保护的氨基环戊烯甲酸酯 (1189 g, 92% 产率) 在氮气下于 5 - 7°C 贮存直至用于烷基化步骤。

步骤 B



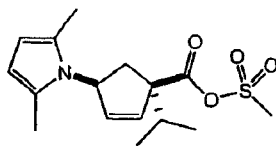
在 -20°C，用 40 分钟将溶解在 THF (1.2 L) 中的吡咯甲基酯 (1189 g) 滴加到 1M 六甲基二硅氮烷锂 (LHMDS) 在 THF (8.65 L, 8.650 mol) 内的溶液中。将该反应混合物老化 30 分钟，用 1 小时加入 2-碘丙烷。将该反应混合物老化 1 小时，然后用 2 小时让其温热至 20°C，在 20°C 老化直至通过 HPLC 表明反应完全 (<0.5% 原料)。将该反应混合物倒入 6% NH₄Cl 溶液 (10 L) 内。加入 IPAc (20 L)，分离各层。将有机层用 6% NH₄Cl 水溶液 (10 L)、5% 盐水 (2×10 L) 洗涤，浓缩至油状物。将该空气敏感的烷基化吡咯甲基酯 (1419 g, 98% 产率) 在氮气下于 5 - 7°C 贮存直至进行皂化。

步骤 C



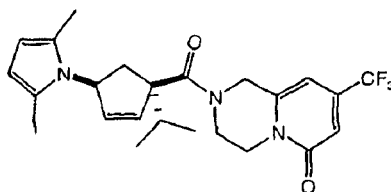
将烷基化吡咯甲基酯 (1.38 kg, 5.197 mol) 溶解在 MeOH (7.7 L) 中。加入 DI 水 (2.5 L), 然后加入 10N NaOH (2.08 L, 20.786 mol)。将该反应混合物在 65°C 加热 16 小时。将该混合物冷却至 10°C。通过用浓盐酸将 pH 调节至 4.5 来将产物结晶。将该浆液老化 1 小时, 向该混合物中加入 DI 水 (15 L)。将该浆液在 20–25°C 老化 18 小时。过滤该固体, 用 10% MeOH/DI 水洗涤, 在真空烘箱中干燥 (40–50°C, 25-26" Hg), 获得了烷基化吡咯环戊烯酸 (1223 g, 95% 产率)。

步骤 D



将得自前一步骤的酸 (1.50 g, 6.05 mmol)、二异丙基乙胺 (2.11 mL, 12.1 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液冷却至 0°C, 在搅拌下加入纯净的甲磺酰氯 (468 µL, 6.05 mmol)。移去该冷却浴, 在室温继续搅拌 45 分钟。将反应混合物的少量样本用甲醇中止反应, 然后进行 HPLC 分析, 证实完全转化成甲基酯。LC-MS: C₁₆H₂₃NO₂ [M+H]⁺ (甲基酯) 的计算值: 262.17, 实测值: 262.10。该混合酸酐的溶液不用进一步延迟直接用于酰胺形成步骤。

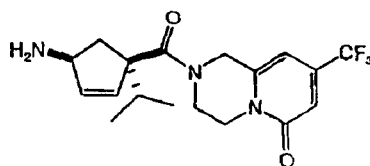
步骤 E



将中间体 3 (盐酸盐, 1.54 g, 6.05 mmol) 和二异丙基乙胺 (2.11 mL, 12.10 mmol) 在四氢呋喃 (10 mL) 中的溶液冷却至 0°C, 通过

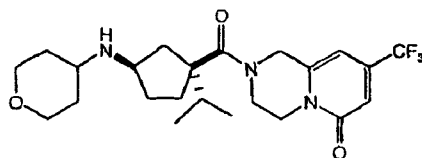
注射器加入得自前一步骤的混合酸酐溶液。移去冷却浴,继续在室温搅拌 1 小时。这时通过上述甲醇处理不能检测到任何活性混合酸酐,并且观察到出现了与所需产物相对应的新峰。加入水 (50 mL),用二氯甲烷 (4×50 mL) 萃取产物。将合并的有机萃取液干燥,并真空除去溶剂。将粗产物 (3.76 g) 通过梯度色谱法进一步纯化 (硅胶,乙酸乙酯/己烷, 0% - 100% 的乙酸乙酯), 获得了 2.51 g (93%) 所需产物。LC-MS: $C_{24}H_{28}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值: 448.21, 实测值: 448.20。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6.80 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.20 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 6.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.81 (bs, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.68 (dd, $J = 13.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.20 (bm, 7 H), 2.05 (s, 1H), 1.28 () m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.64$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

步骤 F

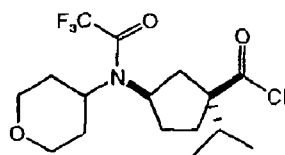


将得自前一步骤的吡咯 (2.51 g, 5.61 mmol) 在乙醇 (80 mL) 中的溶液用羟基胺盐酸盐 (7.8 g, 112.2 mmol) 处理, 然后加入氢氧化钠水溶液 (11.2 mL, 5N, 水溶液), 将该反应混合物在轻微回流条件下搅拌过夜。真空除去溶剂, 将残余物置于 50 mL 碳酸氢钠水溶液内, 用氯仿与异丙醇的混合物 (85:15, 6×100 mL) 萃取产物。将合并的萃取液干燥, 减压除去溶剂。该产物不用进一步纯化直接用于随后的还原胺化步骤。

实施例 1

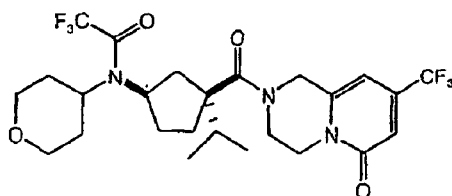


步骤 A



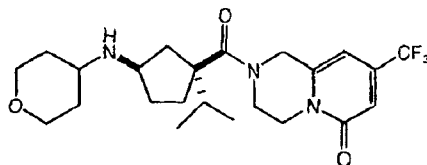
将酸中间体 4 (289 mg, 0.8225 mmol) 在无水二氯甲烷 (6 mL) 中的溶液冷却至 0°C, 通过注射器加入纯净的草酰氯 (215 μ L, 2.47 mmol), 然后加入 3 滴无水 DMF。移去冷却浴, 将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 将残余物使用 kugelrohr 装置蒸馏 (250°C @ 0.01 mmHg), 获得了 303 mg (100%) 不稳定的氯化物, 其不用任何延迟直接在下一反应步骤中反应。用甲醇处理后分析样本: LC-MS: $C_{17}H_{26}F_3NO_4$ (甲基酯) $[M+H]^+$ 的计算值: 365.18, 实测值: 366.20.

步骤 B



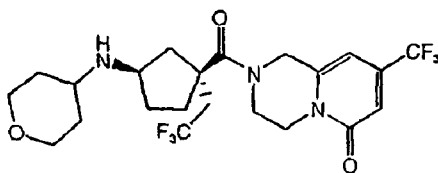
将中间体 3 的盐酸盐 (142 mg, 0.5561 mmol) 在无水二氯甲烷 (8 mL) 中的悬浮液用二异丙基乙胺 (773 μ L, 4.44 mmol) 处理, 冷却至 0°C。在搅拌下, 通过注射器加入其合成描述在步骤 A 中的酰氯 (302 mg, 0.8166 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中的溶液。将该反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 倒入饱和碳酸氢钠水溶液内。分离出有机层, 用含有 10% 柠檬酸和 3% L-抗坏血酸的溶液洗涤。将有机相干燥, 真空除去溶剂, 获得了具有令人满意纯度的所需产物 (302 mg, 100%)。LC-MS: $C_{25}H_{31}F_6N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 551.22, 实测值: 366.20.

步骤 C



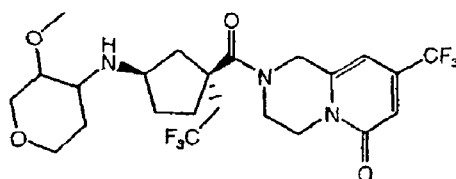
将得自前一步骤的酰胺 (150 mg, 0.278 mmol) 在乙醇 (12 mL) 中的溶液用硼氢化钠 (210 mg, 5.56 mmol) 在 2 个小时的时间内分批处理。将溶剂蒸发至干, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 处理残余物, 用氯仿萃取粗产物。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 真空除去溶剂, 将残余物 (135.6 mg) 通过制备 TLC 纯化, 使用乙酸乙酯、乙醇和氢氧化铵 (90:8:2) 的混合物作为洗脱剂, 获得了纯的所需产物 (60.4 mg 47%)。LC-MS: $C_{23}H_{32}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 456.24, 实测值: 456.20。

实施例 2



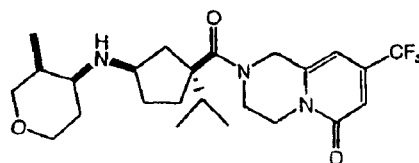
将中间体 6 (28 mg, 0.0352 mmol)、四氢吡喃-4-酮 (10.6 mg, 0.106 mmol)、二异丙基乙胺 (6.1 μ L) 在 4 mL 二氯甲烷中的溶液用粉碎的 4Å 分子筛 (170 mg) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (37 mg, 0.176 mmol) 处理, 在室温搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠中止该反应, 用二氯甲烷萃取粗产物。将合并的有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空除去溶剂。将剩余粗产物 (47.5 mg) 通过制备 TLC 进一步纯化, 使用乙酸乙酯/乙醇/氢氧化铵 (90:8:2) 的混合物作为洗脱剂。以该方式获得了 22 mg 纯产物。LC-MS: $C_{22}H_{27}F_6N_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 496.20, 实测值: 496.10。

实施例 3



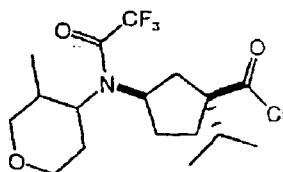
由中间体 6 (85 mg, 0.1171 mmol) 和外消旋形式的中间体 5 (91 mg, 0.6992) 开始, 按照类似于制备实施例 2 所述的方法, 制得了在本实施例下面描述的最终化合物。LC-MS: $C_{23}H_{29}F_6N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 526.21, 实测值: 526.30。两种顺式-THP 非对映体是使用 Chiralcel OD 半制备手性柱分离的, 使用己烷/乙醇 (85:15) 混合物, 流速为 9 mL/分钟。

实施例 4



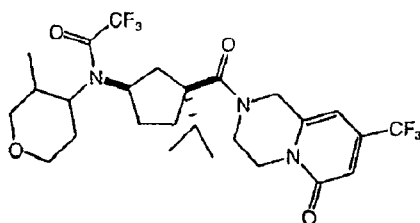
方法 A

步骤 A



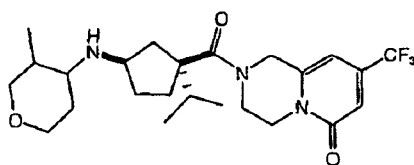
将酸中间体 12 (757 mg, 2.17 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液冷却至 0°C, 用草酰氯 (568 μ L, 6.52) 处理, 然后加入 3 滴 DMF。移去冷却浴, 将该反应混合物在室温搅拌 2 小时, 然后用甲醇中止反应, HPLC 分析证实了酸全部转化成了酰氯。真空除去反应溶剂, 将残余物进行 Kugelrohr 蒸馏 (250°C, 0.1 mmHg), 获得了纯的酰氯 (730 mg, 87%)。LC-MS: $C_{18}H_{28}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ (甲基酯) 的计算值: 380.20, 实测值: 380.15。

步骤 B



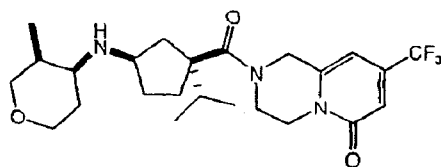
在 0°C, 将胺中间体 3 (248 mg, 0.974 mmol 盐酸盐) 和二异丙基乙胺 (678 μ L, 3.896 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液用得自前一步骤的酰氯 (448 mg, 1.169 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液处理。移去冷却浴, 将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。碳酸氢钠 (饱和水溶液, 40 mL) 中止反应, 用二氯甲烷萃取粗产物 (654 mg)。通过制备 TLC 纯化, 使用乙酸乙酯和己烷 (1:1) 的混合物作为洗脱剂, 获得了 309 mg (47%) 所需产物, 为四氢吡喃环衍生的异构体的混合物。LC-MS: $C_{26}H_{33}F_6N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 566.24, 实测值: 566.20.

步骤 C



将得自前一步骤的三氟乙酰胺中间体 (310 mg, 0.5484 mmol) 在乙醇 (15 mL) 中的溶液用硼氢化钠 (207 mg, 5.48 mmol) 分几批处理。用饱和碳酸氢钠水溶液中止反应, 用氯仿萃取产物。将合并的有机萃取液干燥 (无水硫酸钠), 真空除去溶剂, 获得了粗产物 (246 mg), 该粗产物含有两种主要的四氢吡喃-顺式-异构体以及各种部分饱和的六氢异喹啉酮的混合物。

步骤 D

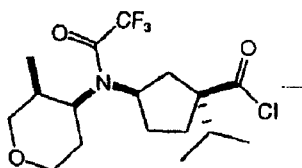


The respective isomers were separated using a 使用 Chiralpak AD 半制备手性柱分离各个异构体, 用己烷和乙醇 (85:15) 的混合物作为洗脱剂, 流速为 9.0 mL/分钟。获得了本标题化合物, 为较快洗脱下来的异构体 ($Tr = 10.70$ 分钟, $m = 24.4$ mg). LC-MS: $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 470.26, 实测值: 470.15.

方法 B

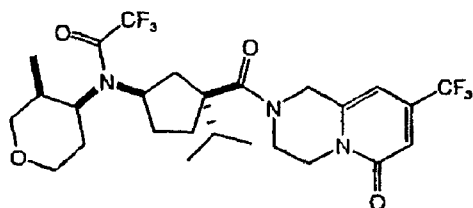
步骤 A

步骤 B



将酸中间体 13 (120 mg, 0.328 mmol) 在二氯甲烷 (6 mL) 中的溶液于氮气的惰性气氛下冷却至 $0^{\circ}C$, 通过注射器加入草酰氯 (85 μL , 0.9852 mmol), 然后加入 3 滴 DMF。移去冷却浴, 将该反应混合物搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 通过如本实施例方法 A 步骤 A 中所述的 Kugelrohr 蒸馏进一步纯化酰氯粗产物, 获得了 170 mg 所需的酰氯。所得酰氯立即使用。

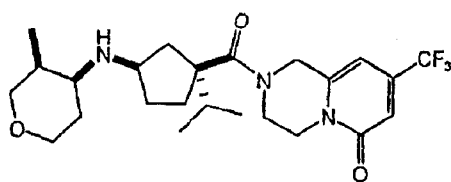
步骤 C



将中间体 3 (盐酸盐形式, 84 mg, 0.328 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液用二异丙基乙胺 (285 μL , 1.64 mmol) 处理, 向该溶液中

加入其制备描述在前一步骤中的酰氯溶液。将该反应混合物在室温搅拌过夜，然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液（20 mL）来中止反应。用二氯甲烷（3×30 mL）萃取粗产物，将合并的有机萃取液浓缩（212 mg），通过制备 TLC 纯化（100% 乙酸乙酯作为洗脱剂），获得了 70 mg（37%）纯产物。LC-MS: $C_{26}H_{33}F_6N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值：566.24，实测值：566.22。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6.79 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.20, (m, 2H), 3.91 (m, 3H), 3.71 (dd, (J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1), 3.42 (dt, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.09 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.54 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.92 (bm, 4H), 1.60 (m, 3H), 1.0 (d, J = 6.9 H, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

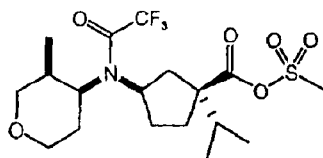
步骤 D



将得自前一步骤的三氟乙酰胺（70 mg, 0.1238 mmol）在乙醇（6 mL）中的溶液用硼氢化钠（46 mg, 1.24 mmol）在 3 小时期间内分批处理。真空除去溶剂，把残余物置于饱和碳酸氢钠水溶液内，用二氯甲烷萃取几次。将合并的有机萃取液干燥（无水硫酸钠），过滤，并真空浓缩。把残余物（47 mg）通过制备 TLC 纯化（DCM + (MeOH + NH_4OH /9:1) /9:1)，获得了 31.3 mg（54%）纯产物。其光谱和色谱特性与本实施例方法 A 步骤 C 中描述的较快洗脱下来的异构体相同。

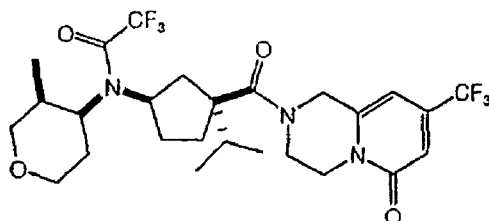
方法 C

步骤 A



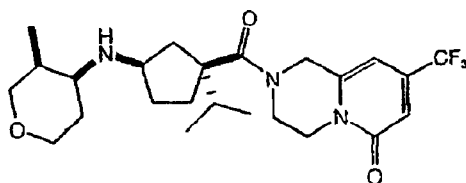
将中间体 13 (487 mg, 1.33 mmol) 和二异丙基乙胺 (923 μ L, 2.66 mmol) 在无水 THF 中的溶液冷却至 0°C, 通过注射器加入纯净的甲烷磺酰氯。通过定期对反应混合物取样并且比较起始酸与通过最小处理所产生的甲基酯的峰强度来监测反应进程。在室温 1 小时后, 酸酐的形成完全。该中间体不用任何进一步的后处理或纯化、不用任何不必要的延迟而用于下面的步骤。

步骤 B



向其制备描述在前一步骤中的中间体酸酐的溶液中加入含有二异丙基乙胺 (923 μ L, 2.66 mmol) 的中间体 3 (380 mg, 1.59 mmol) 的二氯甲烷溶液中。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液内。把粗产物萃取到二氯甲烷内, 合并有机萃取液, 干燥并真空除去溶剂。如本实施例方法 步骤 C 中所述进一步纯化粗产物, 获得了 793 mg 纯产物。

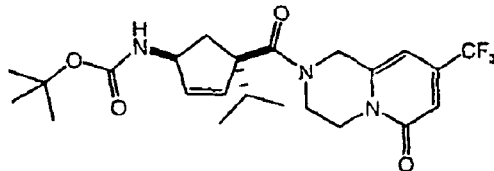
步骤 C



将得自前一步骤的三氟乙酰胺 (790 mg, 1.44 mmol) 在乙醇 (10 mL) 中的溶液用硼氢化钠 (550 mg, 14.4 mmol) 分几批处理。2 小时后, 真空除去溶剂, 加入碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 用氯仿与异丙醇的混合物 (4:1, 3 $\times$ 30 mL) 萃取粗产物。将合并的有机萃取液干燥, 并真空除去溶剂。如本实施例方法 B 步骤 D 所述进一步纯化, 或者使用 Chiralcel OD 柱通过制备色谱法进一步纯化, 使用己烷与乙醇的混合物 (95:5) 作为洗脱剂。光谱和色谱特性与标准样本相同。

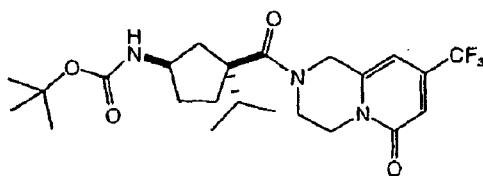
方法 D

步骤 A



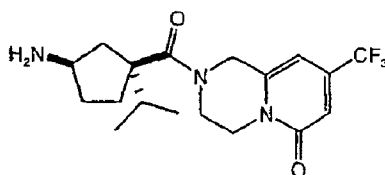
将中间体 15 (684 mg, 1.156 mmol)、 BOC_2O (510 mg, 2.31 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 处理, 并在室温剧烈搅拌 2 小时。分离出有机层, 将水层用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水回洗, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并真空除去溶剂。通过梯度硅胶色谱法纯化残余物, 使用乙酸乙酯-己烷混合物作为洗脱剂。乙酸乙酯的浓度从 0 逐渐增加至 100%。以该方式获得了 304 mg (56%) 所需产物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.8 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.80 (dd, 5.7, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (m, 4H), 4.2 (bt, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.91 (bt, 5.7 Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 13.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.86 (dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

步骤 B



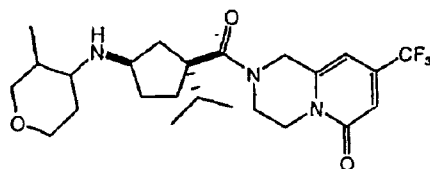
将得自前一步骤的烯烃 (84 mg, 0.1789 mmol) 和 Pd/C (83 mg, 10%) 在乙醇 (10 mL) 中的溶液于常压下氢化 2 小时。过滤出催化剂, 减压除去溶剂, 获得了 84 mg 粗产物。使用制备 TLC 进一步纯化 (乙酸乙酯+己烷/4:1), 获得了 10.4 mg 纯净的产物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6.8 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.82 (m, 7H)。

步骤 C



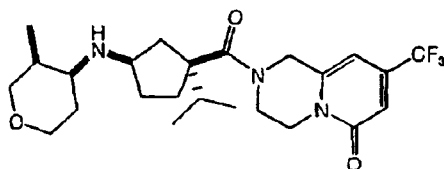
将得自前一步骤的 BOC-保护的胺 (275 mg, 0.584 mmol) 溶解在 4N HCl 的二氧杂环己烷溶液中, 在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 获得了 240.6 mg 盐酸盐形式的纯产物。LC-MS: $C_{18}H_{24}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值: 382.18, 实测值: 382.4.

步骤 D



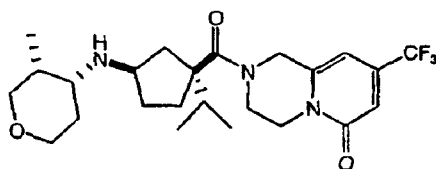
将其制备描述在前一步骤中的胺 (240.6 mg, 0.584 mmol)、酮中间体 7 (200 mg, 1.752 mmol)、4Å 分子筛 (1.7 g)、二异丙基乙胺 (100 μ L, 0.584 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠 (618 mg, 2.92 mmol) 处理, 在室温搅拌 24 小时。将该反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液内, 用二氯甲烷 (4×50 mL) 萃取产物。将合并的萃取液干燥 (无水硫酸钠) 并真空除去溶剂。把残余物通过制备 TLC 纯化, 使用二氯甲烷+甲醇+氢氧化铵/90:9:1 混合物作为洗脱剂。该非对映体混合物在反相色谱分析上显示单峰, 该峰的质谱分析证实了预计的分子量: LC-MS: $C_{24}H_{34}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 470.26, 实测值: 470.50.

步骤 E



使用 Chiralcel OD 柱, 通过半制备手性色谱法获得了该单独的异构体, 使用己烷与乙醇的 87:13 混合物, 以 9.0 mL/分钟的流速洗脱。在这些条件下, 本标题化合物作为第三个色谱峰洗脱下来, 其分析 (分析 Chiralcel 柱, 相同洗脱剂, 流速为 1.0 mL/分钟) 保留时间为 47.4 分钟。该样本的所有光谱以及所记录的色谱参数与独立地合成的标准样本匹配。

实施例 5

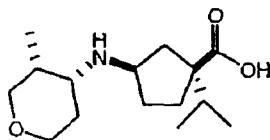


方法 A

本标题化合物是使用半制备 Chiralpak AD 柱, 通过色谱分离而由异构体混合物获得的, 所述异构体混合物的制备描述在实施例 4 步骤 A - C 下面。采用在实施例 4 步骤 C 下面描述的条件, 并且本标题化合物是作为较慢洗脱下来的异构体获得的 (Tr = 12.01 分钟, m = 25.4 mg)。

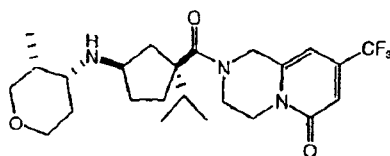
方法 B

步骤 A



该酸是按照类似于中间体 13 方法 A 中描述的方法由酯中间体 11 制得的。

步骤 B

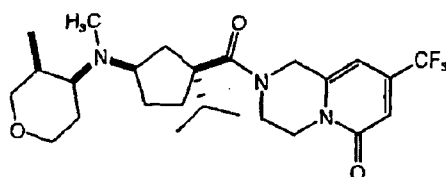


本标题化合物是按照与实施例 4 方法 B 步骤 A - C 中描述的相同方法，但是使用中间体 11 作为原料合成的。其光谱和色谱特性与较慢洗脱下来的异构体（其制备描述在实施例 4 步骤 C 中）相同。

方法 C

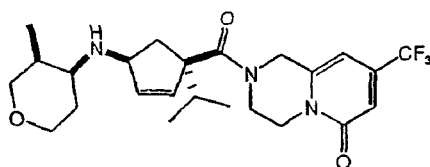
使用 Chiralcel OD 柱，通过半制备手性色谱法获得了该单独的异构体，使用己烷与乙醇的 87:13 混合物，以 9.0 mL/分钟的流速洗脱。在这些条件下，本标题化合物作为第四个色谱峰洗脱下来，其分析（分析 Chiralcel 柱，相同洗脱剂，流速为 1.0 mL/分钟）保留时间为 47.4 分钟。该样本的所有光谱以及所记录的色谱参数与独立地合成的标准样本匹配。

实施例 6

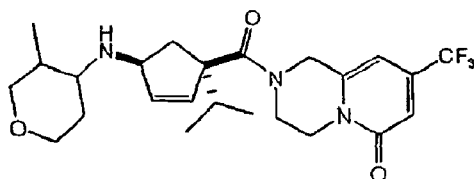


将得自实施例 4 的胺（22.7 mg, 0.0483 mmol）、甲醛（100 μ L, 0.96 mmol）、二异丙基乙胺（9 μ L, 0.0483 mmol）和粉碎的 4Å 分子筛（400 mg）在二氯甲烷（6 mL）中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠（53 mg, 0.24 mmol）处理，在室温搅拌过夜。通过倒入饱和碳酸氢钠水溶液（10 mL）来中止反应，用二氯甲烷（4×10 mL）萃取粗产物。将合并的有机萃取液干燥，并真空除去溶剂。通过制备 TLC 进一步纯化（二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵（90:9:1），获得了 7.2 mg 所需产物。LC-MS: $C_{25}H_{36}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值：484.27，实测值：484.60。

实施例 7

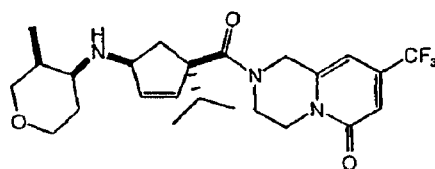


步骤 A



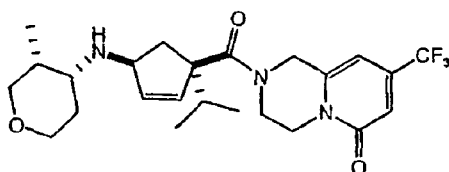
将胺中间体 15 (2.00 g, 5.41 mmol)、酮中间体 7 (1.00 g, 8.13 mmol)、粉碎的 4Å 分子筛 (4 g) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠 (3.44 g, 16.22 mmol) 处理, 在室温搅拌 24 小时。将该反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液 (80 mL) 内, 用氯仿 (5×80 mL) 萃取产物。将合并的有机萃取液干燥, 减压除去溶剂。将残余物 (2.72 g, 浓油状物) 通过柱色谱法纯化 (硅胶, 二氯甲烷+甲醇+氢氧化铵 (90:9:1), 获得了 1.2979 g 两种顺式非对映体的非对映体混合物。

步骤 B



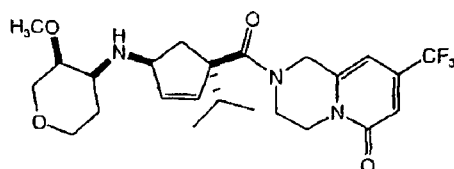
通过手性半制备 Chiralcel OD 柱, 使用己烷与乙醇的混合物 (9:1) 作为洗脱剂, 并且使用 9.0 mL/分钟的流速, 将两种顺式非对映体的混合物分离成本标题 (THP-3*S*,4*S*) 异构体。在 U 类似分析条件下 (1.0 mL 流速, 相同柱), 本标题异构体第一个洗脱下来, Tr = 23.30 分钟, 而 THP-3*R*,4*R* 异构体 (实施例 8) 第二个洗脱下来, Tr = 25.65 分钟。

实施例 8



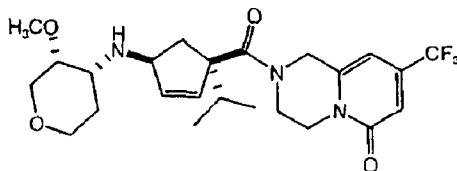
本标题化合物是在实施例 7 描述的分离中, 作为第二个洗脱下来的异构体获得的。

实施例 9



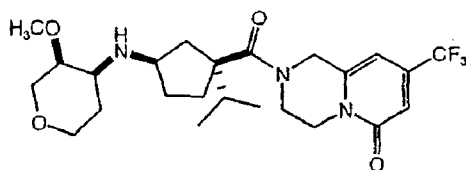
本标题化合物是按照类似于制备实施例 7 中描述的方法, 由中间体 15 和中间体 5 合成的。使用类似于实施例 8 中描述的手性半制备 HPLC 分离, 可以分离出少量其它非对映 THP-顺式异构体 (结构参见实施例 10)。LC-MS: $C_{24}H_{32}F_3N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 484.23, 实测值: 484.50. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 6.80 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.03 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 12.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.34 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 13.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.8 (bm, 7H), 1.3 (m, 1H), 0.87 (m, 7H)。

实施例 10



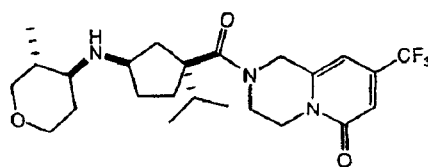
通过如实施例 9 所述的半制备手性色谱分离, 可以获得少量该异构体。LC-MS: $C_{24}H_{32}F_3N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 484.23, 实测值: 484.50.

实施例 11



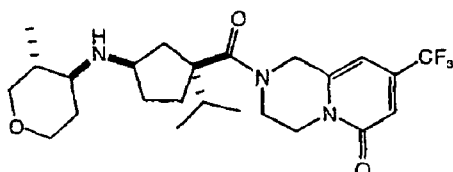
将得自实施例 9 的烯烃 (69 mg, 0.144 mmol) 和 Pd/C (51 mg, 10%) 在乙醇中的溶液于常压和常温下氢化。过滤出催化剂, 将滤液真空蒸发至干。如果需要的话, 可以通过半制备手性 HPLC 柱 (Chiralcel OD, 80% 己烷, 20% 乙醇) 来除去异构体污染物。LC-MS: C₂₄H₃₄F₃N₃O₄ [M+H]⁺ 的计算值: 486.25, 实测值: 486.55.

实施例 12



该单独的异构体是通过半制备手性色谱法, 使用 Chiralcel OD 柱, 用己烷与乙醇的 87:13 混合物洗脱, 使用 9.0 mL/分钟的流速, 由异构体混合物 (其制备描述在实施例 4 方法 D 中) 获得的。在这些条件下, 本标题化合物作为第一个色谱峰洗脱下来, 其分析 (分析 Chiralcel 柱, 相同洗脱剂, 1.0 mL/分钟的流速) 保留时间为 29.4 分钟。

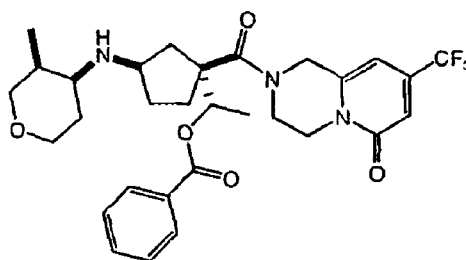
实施例 13



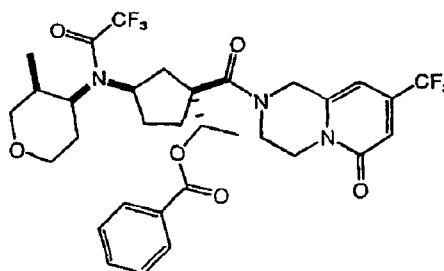
该单独的异构体是通过半制备手性色谱法, 使用 Chiralcel OD 柱, 用己烷与乙醇的 87:13 混合物洗脱, 使用 9.0 mL/分钟的流速, 由

异构体混合物（其制备描述在实施例 4 方法 D 中）获得的。在这些条件下，本标题化合物作为第二个色谱峰洗脱下来，其分析（分析 Chiralcel 柱，相同洗脱剂，1.0 mL/分钟的流速）保留时间为 34.2 分钟。

实施例 14

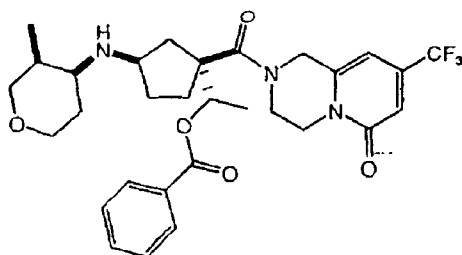


步骤 A



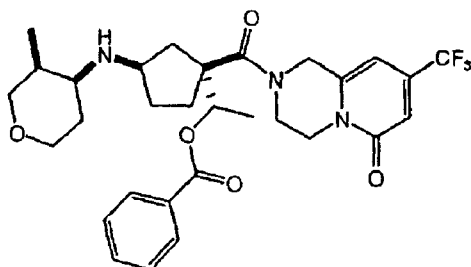
将酸中间体 14 (171 mg, 0.3016 mmol)、二异丙基乙胺 (105 μ L, 0.6032 mmol) 在 THF 中的溶液冷却至 0°C, 加入纯净的甲磺酰氯 (302 μ L, 0.3016 mmol)。继续在 0°C 搅拌, 直至用甲醇进行微处理, HPLC 表明完全形成甲基酯, 这是表示完全形成了混合酸酐的信号。向该溶液中加入中间体 3 (77 mg, 0.3016 mmol, 作为盐酸盐)、三乙胺 (105 μ L, 0.6032 mmol) 在 THF (2 mL) 中的混合物, 移去冷却浴。继续在室温搅拌 1 小时。真空除去溶剂, 加入水 (20 mL), 将产物萃取到二氯甲烷 (4 $\times$ 20 mL) 内。将合并的有机萃取液干燥 (无水硫酸钠), 过滤并减压除去溶剂。通过制备 TLC 纯化残余物, 获得了 24 mg 纯的所需产物。LC-MS: $C_{32}H_{35}F_6N_3O_6$ $[M+H]^+$ 的计算值: 672.24, 实测值: 672.25。

步骤 B



将得自前一步骤的三氟乙酰胺 (25 mg, 0.0372 mmol) 在乙醇 (6 mL) 中的溶液以少量多次的方式用硼氢化钠 (38 mg, 1 mmol) 处理, 在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 通过制备 TLC 纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵 (90:9:1) 作为洗脱剂。以该方式获得了 15.4 mg 纯产物。LC-MS: $C_{30}H_{36}F_3N_3O_5$ $[M+H]^+$ 的计算值: 576.26, 实测值: 576.30。

实施例 15



将得自实施例 14 的酯 (15 mg, 0.0261 mmol) 在甲醇 (3.0 mL) 中的溶液用氢氧化锂水溶液 (600 μ L, 1N) 处理, 在室温搅拌 3 小时。减压除去挥发物, 用二氯甲烷萃取产物。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并将溶剂真空蒸发。通过制备 TLC 纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵 (90:9:1) 作为洗脱剂。以该方式获得了 5.4 mg 所需产物。LC-MS: $C_{23}H_{32}F_3N_3O_4$ $[M+H]^+$ 的计算值: 472.23, 实测值: 472.25。

虽然已经描述了本发明, 并且用一些其具体实施方案举例说明了本发明, 但是本领域技术人员应当理解, 在不背离本发明的实质和范围的情况下, 可以进行方法和方案的各种适应性改变、改动、修饰、替换、删除或加入。例如, 对于任何适应症, 作为进行治疗的哺乳动

物对于上述本发明化合物的反应性的改变的结果，可以采用在本文提出的特定剂量之外的有效剂量。同样，所观察到的特定药理反应可根据和依赖于所选择的特定活性化合物或者是否存在药物载体以及采用的制剂类型和给药方式而改变，并且这样的预计的结果改变或不同根据本发明的目的和实施是可以涉及的。因此，本发明应当通过权利要求书来限定，并且这样的权利要求书应当做最宽的合理解释。