

[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 200680007409.X

[51] Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 471/00 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 5 日

[11] 公开号 CN 101137376A

[22] 申请日 2006.3.3

[21] 申请号 200680007409.X

[30] 优先权

[32] 2005.3.9 [33] US [31] 60/659,898

[86] 国际申请 PCT/US2006/007717 2006.3.3

[87] 国际公布 WO2006/098912 英 2006.9.21

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.7

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

共同申请人 默克弗罗斯特加拿大有限公司

[72] 发明人 H·M·阿姆斯特隆 L·L·常

R·弗雷内特 D·麦唐纳

H·O·区 M·特里恩

F·乌贾因瓦拉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹 锋 黄可峻

权利要求书 8 页 说明书 103 页

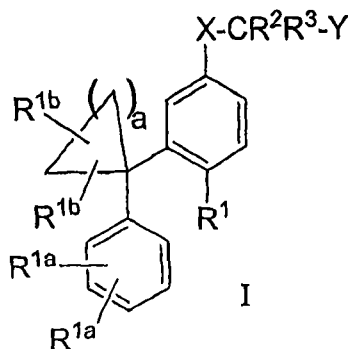
[54] 发明名称

二苯基取代的环烷、含有这种化合物的组合物
和使用方法

[57] 摘要

本发明提供了式(I)的化合物, 其是 5-脂氧化
酶活化蛋白抑制剂。式(I)的化合物用作抗动脉粥
样硬化、抗哮喘、抗过敏、抗炎症和细胞保护药
剂。

1. 式 I 代表的化合物:



和其药学可接受的盐、酯和溶剂化物，其中：

a 是选自 1、2、3 和 4 的整数；

每个 R^{1a} 独立地选自：-H，-F，-Cl，-Br，-C₁₋₆ 烷基，-CN，-OH，C₁₋₆ 烷基-OH，-OC₁₋₆ 烷基，-氟代 C₁₋₆ 烷基，-氟代 C₁₋₆ 烷氧基，-NH₂，-NHC₁₋₆ 烷基，-N(C₁₋₆ 烷基)₂，-C₁₋₆ 烷基-NH₂，-C₁₋₆ 烷基-NHC₁₋₆ 烷基，-C₁₋₆ 烷基-N(C₁₋₆ 烷基)₂，-NHC(O)C₁₋₆ 烷基，-CO₂C₁₋₆ 烷基，-C(O)NHC₁₋₆ 烷基和 -C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂；

每个 R^{1b} 独立地选自：-H，-F，-C₁₋₆ 烷基，-OH，-OC₁₋₆ 烷基，-氟代 C₁₋₆ 烷基，-氟代 C₁₋₆ 烷氧基，-N(R^a)₂ 和 -C₁₋₆ 烷基-N(R^a)₂，

或一个 R^{1b} 基团可以表示氧代，另一个如先前所定义；

R^1 选自：

a) Z^1 ，

b) -CO₂R^a，-C(O)NR^aR^b，-N(R^a)₂，-NR^bSO_pR^a，-NR^bC(O)R^a，-NR^bC(O)NR^aR^b，-NR^bCO₂R^a，-OC(O)NR^aR^b，-OH 和 -CN，

c) -C₁₋₆ 烷基，-C₂₋₆ 烯基，-C₂₋₆ 炔基，-OC₁₋₆ 烷基，-OC₂₋₆ 烯基和 -OC₂₋₆ 炔基，所述基团任选被 R^4 取代、并任选被 R^5 取代，其中 R^4 选自：-CO₂R^a，-C(O)NR^aR^b，-N(R^a)₂，-NR^bSO_pR^a，-NR^bC(O)R^a，-NR^bC(O)NR^aR^b，-NR^bCO₂R^a，-OC(O)NR^aR^b，-C(O)SO_pNR^aR^b，-C(O)NR^bNR^aR^b，-S(O)_pNR^aR^b，-SO_pNR^bC(O)R^a，-S(O)_pR^a，-F，-CF₃，苯基，Hetcy 和 Z^1 ； R^5 选自 -F 和 -OH，和

d) 苯基，任选被 1-2 选自下列的成员取代：-F，-Cl，-C₁₋₆

烷基, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{氟代 } \text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{氟代 } \text{C}_{1-6}$ 烷氧基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

R^2 选自 $-\text{H}$ 和任选被选自 $-\text{OH}$ 和 $-\text{F}$ 的基团取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

R^3 选自 $-\text{H}$ 和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

每个 “p” 独立地表示选自 0、1 和 2 的整数;

每个 R^a 独立地选自:

a) $-\text{H}$,

b) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 烯基和 $-\text{C}_{2-4}$ 炔基, 其中每个任选被 1-2 个选自下列的成员取代: $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{F}$ 和 $-\text{CF}_3$,

c) 苯基和苯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, 苯基部分任选被 1-2 个选自下列的成员取代: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{氟代 } \text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{氟代 } \text{C}_{1-4}$ 烷氧基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基 $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基 $-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$,

苯基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- 的烷基部分任选被下列取代: $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, 和 1-3 个氟,

d) Hetcy 和 Hetcy $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, Hetcy 部分在碳上任选被 1-2 个选自下列的成员取代: $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基, 氧代, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$; 并且当氮存在时任选在氮上被选自 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{C}_{1-4}$ 酰基的基团取代,

Hetcy $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- 的烷基部分任选被选自下列的成员取代: $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和 1-3 个氟,

e) Z^2 和 $\text{Z}^2-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, 并且 $\text{Z}^2-\text{C}_{1-4}$ 烷基- 的烷基部分任选被选自下列的成员取代: $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和 1-3 个氟;

每个 R^b 独立地选自 $-H$ 和任选被 1-2 个选自 NH_2 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 和 $-CF_3$ 的成员取代的 $-C_{1-3}$ 烷基；

X 选自 $-O-$ 和 $-CHR^6-$ ，其中 R^6 选自 $-H$ 、 $-OH$ 和任选被选自 $-OH$ 和 $-F$ 的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基；

Y 选自：

a) 9-元不饱和的单边稠合双环系统，包括 2-3 个选自下列的杂原子： $-N=$ ， $-NH-$ ， $-N(Me)-$ ， $-S-$ 和 $-O-$ ，其中环系任选被 1-3 个氟取代，

b) 10 元芳香单边稠合双环系统，包括 1-3 个 $-N=$ ，其中环系任选被 1-3 个氟取代，和

c) 被选自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-F$ 、 $-CF_2H$ 和 CF_3 的基团取代的吡啶基，并且任选具有第二取代基，其是 $-C_{1-4}$ 烷基；

Hetcy 选自氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，四氢呋喃基和 β -内酰胺基， δ -内酰胺基和 γ -内酰胺基；

Z^1 选自：

a) 包括 2-4 个氮原子的 5-元不饱和杂环，其中环中的一个氮任选被选自 $-C_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-C_{1-4}$ 烷基所取代： $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 1-3 个氟，环中的一个碳任选被选自下列的基团取代： $=O$ ， $=S$ ， $-SMe$ ， $-NH_2$ ， $-CF_3$ ， $-Cl$ ， $-C_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-C_{1-4}$ 烷基： $-NH_2$ ， $-OH$ ， $-OC_{1-4}$ 烷基， $-CN$ 和 1-3 个氟，

b) 包括 2-3 个选自一个氧或一个硫和 1-2 个氮的杂原子的 5-元不饱和杂环，其中环中的一个氮任选被选自 C_{1-4} 烷基和被选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基所取代： $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 1-3 个氟，环中的一个碳任选被选自下列的基团取代： $=O$ ， $=S$ ， $-SMe$ ， $-NH_2$ ， $-CF_3$ ， $-Cl$ ， $-C_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-C_{1-4}$ 烷基： $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-CN$ 和 1-3 个氟，

c) 包括 1-2 个氮原子的 6-元不饱和杂环，其中环中的一个氮任选被选自 $-C_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-C_{1-4}$ 烷基所取代： $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 1-3 个氟，环中的一个碳任选被选自下列的基团取代： $=O$ ， $=S$ ， $-SMe$ ， $-NH_2$ ， $-CF_3$ ， $-Cl$ ， $-C_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-C_{1-4}$ 烷基： $-NH_2$ ， $-OH$ ， $-OC_{1-4}$ 烷基， $-CN$

和 1-3 个氟,

d) 包括 3-5 个选自一个硫和 2-4 个氮的杂原子的 8 元不饱和单边稠合双环系统, 其中环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基、-CN 和 1-3 个氟, 和

e) 包括 3-4 个氮原子的 9-元不饱和单边稠合双环系统, 其中环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基、-CN 和 1-3 个氟; 和

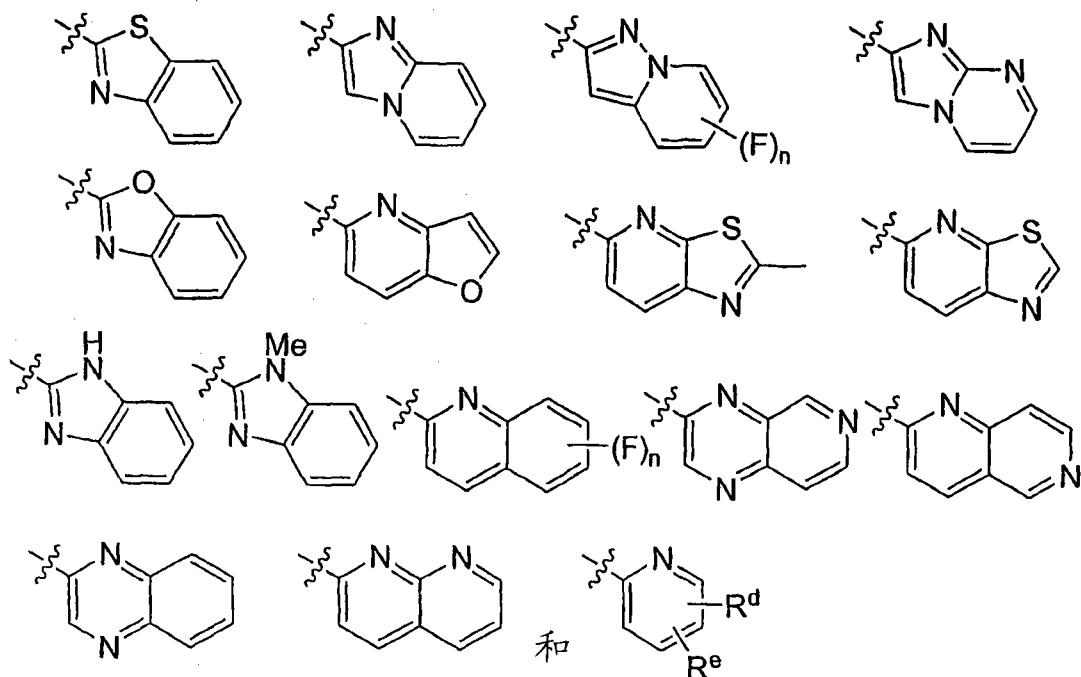
Z² 选自:

a) 包括 2-4 个氮原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟,

b) 包括 2-3 个选自一个氧或一个硫和 1-2 个氮的杂原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl 和任选被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基、-CN 和 1-3 个氟, 和

c) 包括 1-2 个氮原子的 6-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 选自:

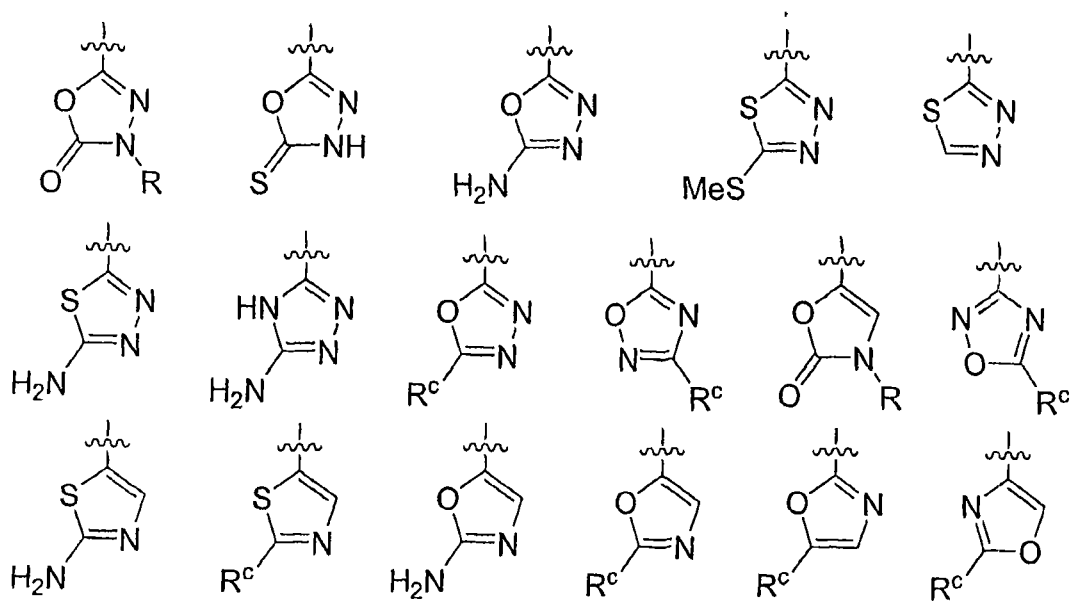


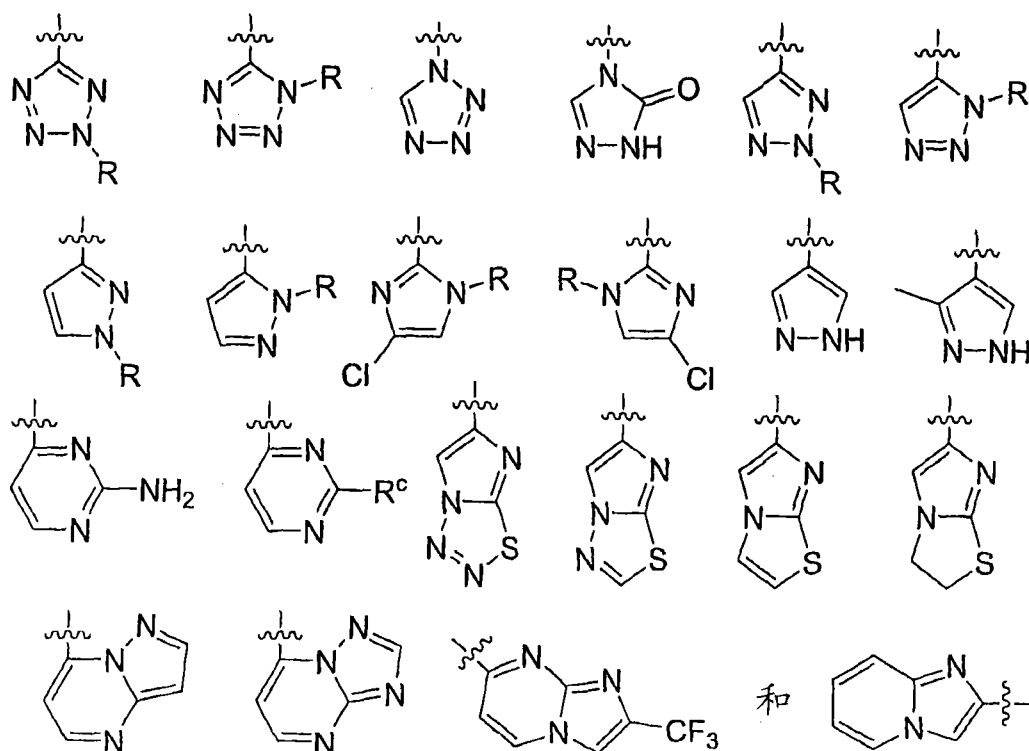
其中 R^d 选自 $-C_{1-4}$ 烷基, $-F$, $-CF_2H$ 和 $-CF_3$; R^e 选自 $-H$ 和 $-C_{1-4}$ 烷基; n 是选自 0、1、2 和 3 的整数。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 选自: $-\text{COOH}$, $-\text{COOC}_{1-3}$ 烷基, $-\text{C(O)}-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC(O)}-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CH}_2\text{C(O)}-\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 Z^1 。

4 权利要求 3 的化合物，其中 X 是 -O-。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 Z^1 选自:





其中 R 选自 -H, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基:
-NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, R^c 选自 -H, =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基:
-NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟。

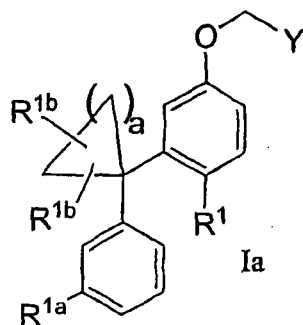
6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^a 选自 -H 和 Z², R^b 选自 -H, 甲基, 乙基, 丙基和异丙基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 Z² 选自吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基, 噻二唑基, 三唑基和吡唑基, 每个是任选取代的。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R⁴ 选自: -H, -CONR^aR^b, -OCONR^aR^b 和 -CO₂R^a。

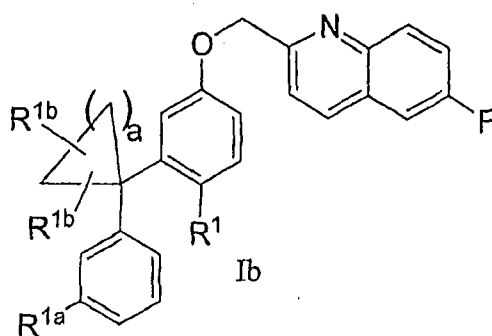
9. 权利要求 8 的化合物, 其中 a 选自 2、3 和 4; 每个 R^{1a} 独立地选自 -H 和 -F; 每个 R^{1b} 独立地选自 -H 和 -CH₃; R² 是 -H; R³ 是 -H; Hetcy 选自吡咯烷基和哌啶基。

10. 具有结构式 Ia 的权利要求 1 的化合物



和其药学可接受的盐、酯和溶剂化物。

11. 具有结构式 Ib 的权利要求 1 的化合物



和其药学可接受的盐、酯和溶剂化物。

12. 一种药物组合物，包括治疗有效量的权利要求 1 的化合物和药学可接受的载体。

13. 一种治疗白细胞三烯介导的医学病症的方法，包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

14. 一种治疗炎症性病症的方法，包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

15. 一种治疗动脉粥样硬化的方法，包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

16. 权利要求 15 的方法，用于中止或减缓动脉粥样硬化斑块的发展。

17. 权利要求 15 的方法，用于实现动脉粥样硬化斑块的退化。

18. 权利要求 15 的方法，在具有动脉粥样硬化斑块的患者中用于预防或降低动脉粥样硬化斑块破裂的危险。

19. 一种预防或降低动脉粥样硬化疾病事件危险的方法，包括给予

具有动脉粥样硬化疾病事件危险的患者预防有效量的权利要求 1 的化合物。

20. 权利要求 19 的治疗动脉粥样硬化的方法, 进一步包括给予患者选自下列的化合物: HMG - CoA 还原酶抑制剂, 胆固醇吸收抑制剂, CETP 抑制剂, PPAR γ 激动剂, PPAR α 激动剂, PPAR 双重 α/γ 激动剂, 和其组合。

二苯基取代的环烷、含有这种化合物的组合物和使用方法

发明领域

本发明涉及抑制 5-脂氧化酶活化蛋白(FLAP)的化合物、含有这种化合物的组合物、和使用这种化合物来治疗和预防动脉粥样硬化与相关疾病和病症的治疗方法。

发明背景

许多年来,抑制白细胞三烯生物合成已经成为药学研究中的活跃领域。白细胞三烯是通过 5-脂氧化酶造成的花生四烯酸的氧化所衍生得到的有效的收缩性和炎症性介质。

一类白细胞三烯生物合成抑制剂是已知通过抑制 5-脂氧化酶(5-LO)来起作用的那些。通常,寻求用 5-LO 抑制剂来治疗过敏性鼻炎、哮喘和炎症性病症,包括关节炎。5-LO 抑制剂的一个例子是上市药物齐留通,其适应症是用于治疗哮喘。近来,据报道,5-LO 可能是致动脉粥样化过程的重要因素;参见 Mehrabian, M. 等人 *Circulation Research*, 2002 Jul 26, 91(2):120-126。

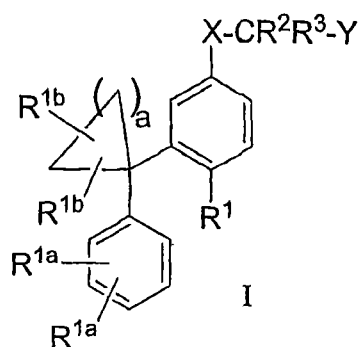
不同于 5-LO 抑制剂的新的一类白细胞三烯生物合成抑制剂(现在称为 FLAP 抑制剂)描述在下文中: Miller, D.K. 等人 *Nature*, vol. 343, No. 6255, pp. 278-281, 18 Jan 1990。这些化合物抑制细胞的白细胞三烯的形成,但对于可溶性 5-LO 活性没有直接影响。这些化合物用于鉴别和分离内核膜 18,000 dalton 的蛋白 5-脂氧化酶-活化蛋白(FLAP)。在细胞中,在胞质磷脂酶 2 的作用下,从膜磷脂中释放出花生四烯酸。这种花生四烯酸通过 FLAP 转入到结合了 5-脂氧化酶的核膜中。在细胞中,FLAP 的存在对白细胞三烯的合成是必不可少的。另外,基于 Helgadottir, A., 等人 *Nature Genetics*, vol 36, no. 3(2004 年 3 月)233-239 中所描述的研究,人们相信,编码 5-脂氧化酶活化蛋白的基因给人类带来心肌梗塞和中风的危险。

尽管对于动脉粥样硬化和因其产生的动脉粥样硬化疾病的治疗和预防取得了显著的治疗学进展,例如用 HMG-CoA 还原酶抑制剂已经得到的改善,但明显需要进一步的治疗选择方案。本发明通过提供治疗

或预防动脉粥样硬化以及相关病症的化合物、组合物和方法，满足了上述需求。

发明概述

本发明涉及式 I 的化合物，其是 FLAP 抑制剂，涉及它们的制备方法，和在哺乳动物特别是人类中使用这些化合物的方法和药制剂。本发明提供了结构式 I 的化合物



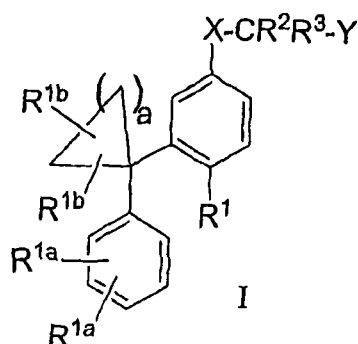
和其药学可接受的盐、酯和溶剂化物。本发明也涉及本文所描述化合物用于减缓或中止动脉粥样硬化形成的用途。因此，本发明的一个目标是提供治疗动脉粥样硬化的方法，其包括：一旦动脉粥样硬化疾病临床上变得明显，则中止或减缓动脉粥样硬化疾病的发展，包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式 I 的化合物。另一个目标是提供预防或降低形成动脉粥样硬化和动脉粥样硬化疾病事件的危险的方法，包括给予处于形成动脉粥样硬化或具有动脉粥样硬化疾病事件的危险之中的患者预防有效量的式 I 的化合物。

式 I 的化合物也用作抗哮喘、抗过敏、抗炎症和细胞保护药剂。它们也用于治疗绞痛、大脑性痉挛、肾小球性肾炎、肝炎、内毒素血症、眼色素层炎和同种异体移植排斥。本发明提供了治疗方法，包括给予需要上述治疗的患者治疗有效量的式 I 的化合物。

进一步的目标是提供式 I 的 FLAP 抑制剂在与其它治疗有效药剂包括其它抗动脉粥样硬化药物的组合中的用途。从本文所包括的说明书可看出，这些及其它目标是明显的。

本发明的详细说明

本发明提供了结构式 I 代表的化合物:



和其药学可接受的盐、酯和溶剂化物, 其中:

a 是选自 1、2、3 和 4 的整数;

每个 R^{1a} 独立地选自: $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 烷基 $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-$ 氟代 C_{1-6} 烷基, $-$ 氟代 C_{1-6} 烷氧基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6}$ 烷基 $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基 $-NHC_{1-6}$ 烷基, $-C_{1-6}$ 烷基 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

每个 R^{1b} 独立地选自: $-H$, $-F$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-$ 氟代 C_{1-6} 烷基, $-$ 氟代 C_{1-6} 烷氧基, $-N(R^a)_2$ 和 $-C_{1-6}$ 烷基 $-N(R^a)_2$,

或一个 R^{1b} 基团可以表示氧代, 另一个如先前所定义;

R^1 选自:

a) Z^1 ,

b) $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-N(R^a)_2$, $-NR^bSO_pR^a$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)NR^aR^b$, $-NR^bCO_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OH$ 和 $-CN$,

c) $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基, $-C_{2-6}$ 炔基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-OC_{2-6}$ 烯基和 $-OC_{2-6}$ 炔基, 所述基团任选被 R^4 取代、并任选被 R^5 取代, 其中 R^4 选自: $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-N(R^a)_2$, $-NR^bSO_pR^a$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)NR^aR^b$, $-NR^bCO_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-C(O)SO_pNR^aR^b$, $-C(O)NR^bNR^aR^b$, $-S(O)_pNR^aR^b$, $-SO_pNR^bC(O)R^a$, $-S(O)_pR^a$, $-F$, $-CF_3$, 苯基, Hetcy 和 Z^1 ; R^5 选自 $-F$ 和 $-OH$, 和

d) 苯基, 任选被 1-2 选自下列的成员取代: $-F$, $-Cl$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-CN$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-$ 氟代 C_{1-6} 烷基, $-$ 氟代 C_{1-6} 烷

氧基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}-\text{NH}_2$,
 $-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}-\text{NHC}_{1-6} \text{ 烷基}$, $-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}-\text{CN}$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6} \text{ 烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

R^2 选自 $-\text{H}$ 和任选被选自 $-\text{OH}$ 和 $-\text{F}$ 的基团取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

R^3 选自 $-\text{H}$ 和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

每个“p”独立地表示选自 0、1 和 2 的整数;

每个 R^a 独立地选自:

a) $-\text{H}$,

b) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{C}_{2-4}$ 烯基和 $-\text{C}_{2-4}$ 炔基, 其中每个任选被 1-2 个选自下列的成员取代: $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{F}$ 和 $-\text{CF}_3$,

c) 苯基和苯基- C_{1-4} 烷基-, 苯基部分任选被 1-2 个选自下列的成员取代: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{氟代 } \text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$, $-\text{氟代 } \text{C}_{1-4} \text{ 烷氧基}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}-\text{NH}_2$, $-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}-\text{NHC}_{1-4} \text{ 烷基}$, $-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$,

苯基- C_{1-4} 烷基-的烷基部分任选被下列取代: $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, 和 1-3 个氟,

d) Hetcy 和 Hetcy- C_{1-4} 烷基-, Hetcy 部分在碳上任选被 1-2 个选自下列的成员取代: $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$, 氧代, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$; 并且当氮存在时任选在氮上被选自 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{C}_{1-4}$ 酰基的基团取代,

Hetcy- C_{1-4} 烷基-的烷基部分任选被选自下列的成员取代: $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和 1-3 个氟,

e) Z^2 和 $\text{Z}^2-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, 并且 $\text{Z}^2-\text{C}_{1-4}$ 烷基-的烷基部分任选被选自下列的成员取代: $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和 1-3 个氟;

每个 R^b 独立地选自 $-\text{H}$ 和任选被 1-2 个选自 NH_2 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、

-CN 和 -CF₃ 的成员取代的 -C₁₋₃ 烷基;

X 选自 -O- 和 -CHR⁶-, 其中 R⁶ 选自 -H、-OH 和任选被选自 -OH 和 -F 的基团取代的 -C₁₋₆ 烷基;

Y 选自:

a) 9-元不饱和的单边稠合双环系统, 包括 2-3 个选自下列的杂原子: -N=, -NH-, -N(Me)-, -S- 和 -O-, 其中环系任选被 1-3 个氟取代,

b) 10 元芳香单边稠合双环系统, 包括 1-3 个 -N=, 其中环系任选被 1-3 个氟取代, 和

c) 被选自 -C₁₋₄ 烷基、-F、-CF₂H 和 CF₃ 的基团取代的吡啶基, 并且任选具有第二取代基, 其是 -C₁₋₄ 烷基;

Hetcy 选自氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 四氢呋喃基和 β -内酰胺基, δ -内酰胺基和 γ -内酰胺基;

Z¹ 选自:

a) 包括 2-4 个氮原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂、-OH、-CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟,

b) 包括 2-3 个选自一个氧或一个硫和 1-2 个氮的杂原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂、-OH、-CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-CN 和 1-3 个氟,

c) 包括 1-2 个氮原子的 6-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂、-OH、-CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟,

d) 包括 3-5 个选自一个硫和 2-4 个氮的杂原子的 8 元不饱和单边稠合双环系统, 其中环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟, 和

e) 包括 3-4 个氮原子的 9-元不饱和单边稠合双环系统, 其中环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟; 和

Z² 选自:

a) 包括 2-4 个氮原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟,

b) 包括 2-3 个选自一个氧或一个硫和 1-2 个氮的杂原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl 和任选被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟, 和

c) 包括 1-2 个氮原子的 6-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基所取代: -NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟。

本文使用下面所定义的术语详细地描述了本发明, 除非另作说明。

“烷基”, 以及具有前缀“烷”的其他基团, 例如烷氧基、烷酰基等等, 是指可以是直链、支链或环状、或其组合的、含有指明数目碳原子的碳链。“非环状的烷基”是烷基的子集, 并且是指直链和支链烷基, 不包括环烷基。如果数目没有详细说明, 直链或支链烷基意味着 1-10 个碳

原子。环烷基，其必须具有最少 3 个碳以形成碳环，是烷基的子集，并且当烷基的碳原子具体数包括三个或更多个碳原子时、或当没有具体说明碳原子数时，也包括在“烷基”的含义内。结果，术语“烷基”的每次出现独立地表示由下列组成的组：(a)非环状的烷基，(b)环烷基和(c)非环状烷基与环烷基的组合。因此应当理解，当列举“C₁₋₃ 烷基”时，其包括直链和支链的 1-3 个碳的链和环丙基。类似地，当列举“C₁₋₄ 烷基”时，其包括直链和支链的 1-4 个碳的链、以及环丙基、-CH₂-环丙基、-环丙基-CH₃和环丁基。类似地，当列举“C₁₋₆ 烷基”时，其包括直链和支链的 1-6 个碳的链和 C₃₋₆ 环烷基，以及包括总数至多六个碳原子的非环状烷基与 C₃₋₅ 环烷基的组合。烷基的例子包括但不限于甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲-和叔-丁基，1,1-二甲基丁基，戊基，异戊基，己基，庚基，辛基，壬基等等，以及环烷基：环丙基，环丁基，环戊基和环己基。环丙基和环丁基是优选的环烷基。

“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键、且可以是直链或支链或其组合的碳链，含有指明数量的碳原子，且更尤其是 3-6 个碳。烯基的例子包括乙烯基，烯丙基，异丙烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基，1-丙烯基，2-丁烯基，2-甲基-2-丁烯基，等等。

“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键、且可以是直链或支链或其组合的碳链，含有指明数量的碳原子，且更尤其是 3-6 个碳。炔基的例子包括乙炔基，炔丙基，3-甲基-1-戊炔基，2-庚炔基等等。

“酰基”是指通过羰基连接的如上所述的烷基。优选的例子是乙酰基，CH₃C(O)-。“芳基”(Ar)是指含有 6-12 个碳原子的单和双环的芳香环。芳基的例子包括苯基，萘基，蒽基等等。“卤素”(卤代)包括氟、氯、溴和碘，优选 -F 和 -Cl，更优选 -F。

本文中使用的短语“8-元不饱和单边稠合双环系统”，是指 5 元环与 5 元环稠合，其中环具有两个且仅仅两个相邻原子共用，即它们是单边稠合的。本文中使用的短语“9 元不饱和单边稠合双环系统”，是指 6 元环和 5 元环单边稠合在一起。本文中使用的短语“10 元芳香单边稠合双环系统”，是指两个 6 元环单边稠合在一起。所述双环系统由碳原子和指明数量和种类的杂原子组成，并且可以按照本文所定义进行取代。术语“不饱和的”包括芳香环以及非芳香不饱和环两种。

“Hetcy”可以通过 Hetcy 环中的碳或氮与结构式 I 的化合物连接。

每个“Z¹”和“Z²”可以通过 Z¹ 或 Z² 环或环系中的碳或氮与结构式 I 的化合物连接，并且优选通过碳连接。“Y”可以通过 Y 环或环系中的碳或氮与结构式 I 的化合物连接，并且优选通过碳连接。

术语“任选取代的”是指“未取代或取代的”，因此，本文中描述的种类包括含有具体任选取代基的化合物、以及不含有任选取代基的化合物。例如，短语“任选被选自 -OH 和 -F 的基团取代的 -C₁₋₃ 烷基”包括未取代的 -C₁₋₃ 烷基、氟取代的 -C₁₋₃ 烷基和羟基取代的 -C₁₋₃ 烷基。

关于本发明化合物，例如“式 I”、“式 Ia”、“式 Ib”或本文中描述的任一另外的一般结构式，意味着涵盖属于这些结构式中每一个的范围内的化合物，在其药学可接受的盐、酯和溶剂化物可能存在的情况下包括这类盐、酯和溶剂化物。术语“药学可接受的盐”是指由药学可接受的无毒碱或酸包括无机或有机碱和无机或有机酸制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌等等的盐。尤其优选的是铵、钙、锂、镁、钾和钠盐。衍生自药学可接受的有机无毒碱的盐包括下列的盐：伯、仲和叔胺，取代的胺包括天然存在的取代的胺，环胺，和阳离子离子交换树脂，例如精氨酸，甜菜碱，咖啡因，胆碱，N,N'-二苄基乙二胺，二乙胺，2-二氨基乙醇，2-二甲氨基乙醇，乙醇胺，乙二胺，N-乙基-吗啉，N-乙基哌啶，葡糖胺，氨基葡糖，组氨酸，哈胺(hydrabamine)，异丙胺，赖氨酸，葡甲胺，吗啉，哌嗪，哌啶，聚胺树脂，普鲁卡因，嘌呤，可可碱，三乙胺，三甲胺，三丙胺，氨基丁三醇，等等。当本发明的化合物是碱性时，可以由药学可接受的无毒酸包括无机和有机酸来制备盐。这类酸包括乙酸，苯磺酸，苯甲酸，樟脑磺酸，柠檬酸，乙磺酸，甲酸，富马酸，葡糖酸，谷氨酸，氢溴酸，盐酸，羟乙磺酸，乳酸，马来酸，苹果酸，扁桃酸，甲磺酸，丙二酸，粘酸，硝酸，双羟萘酸，泛酸，磷酸，丙酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，对甲苯磺酸，三氟乙酸等等，尤其是柠檬酸、富马酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

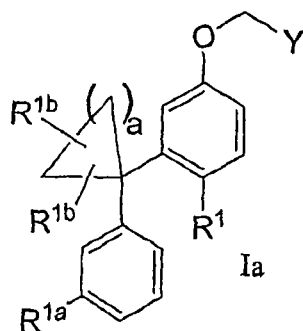
同样可以任选形成适宜羟基或羧酸基的药学可接受的酯。药学可接受的酯的例子包括但不限于：-C₁₋₄ 烷基和被苯基-、二甲基氨基-和乙酰氨基取代的 -C₁₋₄ 烷基。

式 I 的化合物可以含有一个或多个不对称中心，并因此可以以消旋

体和外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体的形式出现。在所有的实施方案中，本发明包括所有上述对映体，以及上述消旋体、混合物、对映体和非对映异构体的盐、酯和溶剂化物。此外，本发明化合物的一些结晶形状可以以多晶型物存在，并因此包括在本发明范围内。此外，一些本发明化合物可以与水或常见的有机溶剂形成溶剂化物。所述溶剂化物和水合物同样包含在本发明范围内。本文中描述的一些化合物含有烯双键。本发明包括 E 和 Z 几何异构体两者。本文描述的一些化合物可以以互变异构体的形式存在，例如酮-烯醇互变异构体。单一互变异构体以及其混合物包括在本发明范围内。

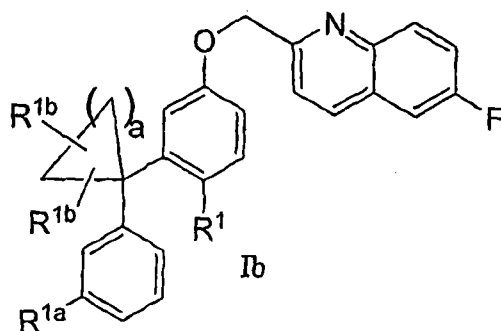
通过例如用合适的溶剂例如二氯甲烷/己烷或乙酸乙酯/己烷进行分级结晶，或通过使用旋光固定相的手性色谱，可以将结构式 I 的化合物分离成它们的各个非对映异构体。绝对立体化学可以通过结晶产物或被衍生的结晶中间体的 X-射线晶体学确定，如果需要的话，用含有已知构型的立构中心的试剂。另外，通式 I 化合物的任何立体异构体可以通过立体有择合成、使用已知绝对构型的光学纯的起始原料或试剂来获得。

在本发明的一个实施方案中，是在式 I 范围内、具有结构式 Ia 的化合物



和其药学可接受的盐、酯和溶剂化物，其中 R¹、R^{1a}、R^{1b}、a 和 Y 如式 I 所定义。

在本发明的另一个实施方案中，是在式 I 和式 Ia 范围内、具有结构式 Ib 的化合物



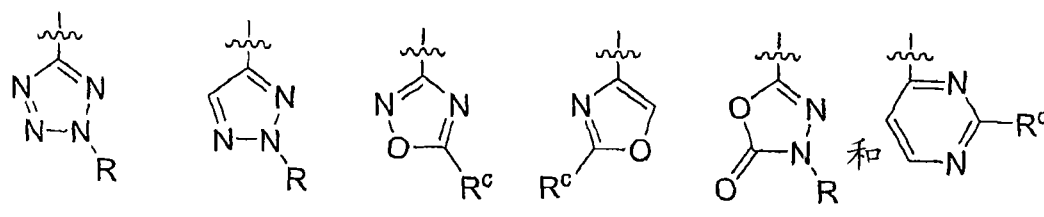
和其药学可接受的盐、酯和溶剂化物，其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 和 a 如式 I 所定义。

在本发明的另一个实施方案中，是式 I、Ia 和 Ib 的化合物，其中 a 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中， a 选自 2、3 和 4。在该实施方案的一个子类中， a 是 2。

在本发明的另一个实施方案中，是式 I、Ia 和 Ib 的化合物，其中 R^{1a} 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中，每个 R^{1a} 独立地选自 $-H$ 和 $-F$ 。在该实施方案的一个子类中， R^{1a} 是 $-H$ 。

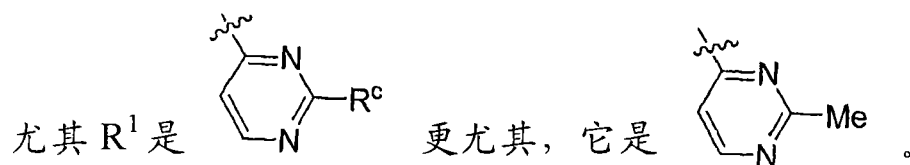
在本发明的另一个实施方案中，是式 I、Ia 和 Ib 的化合物，其中 R^{1b} 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中，每个 R^{1b} 独立地选自 $-H$ 和 $-CH_3$ 。

在本发明的另一个实施方案中，是式 I、Ia 和 Ib 的化合物，其中 R^1 如式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中， R^1 选自： $-COOH$ ， $-COOC_1-6$ 烷基， $-C(O)-NR^aR^b$ ， $-OC(O)-NR^aR^b$ ， $-CH_2C(O)-NR^aR^b$ 和 Z^1 。在该实施方案的一个子类中， R^1 选自： $-C(O)-NR^aR^b$ ， $-OC(O)-NR^aR^b$ 尤其是 $-OC(O)-N(H)-$ 吡啶-3-基，和 Z^1 。在进一步的子类中， R^1 选自



其中 R 选自 $-H$ ， $-C_1-4$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-C_1-4$ 烷基：
 $-NH_2$ ， $-OH$ ， $-CN$ 和 1-3 个氟，尤其是 R 选自 $-H$ ，甲基和乙基和

- 氟乙基; R^c 选自 $-H$, $=O$, $=S$, $-SMe$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-Cl$, $-C_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-C_{1-4}$ 烷基: $-NH_2$, $-OH$, $-OC_{1-4}$ 烷基, $-CN$ 和 1-3 个氟, 尤其是 R^c 选自 $-H$, 甲基, $-NH_2$, $=O$, $-羟乙基$, 氟乙基和 1-甲基-1-羟乙基。



在本发明的另一个实施方案中, R^2 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中, R^2 是 $-H$ 。

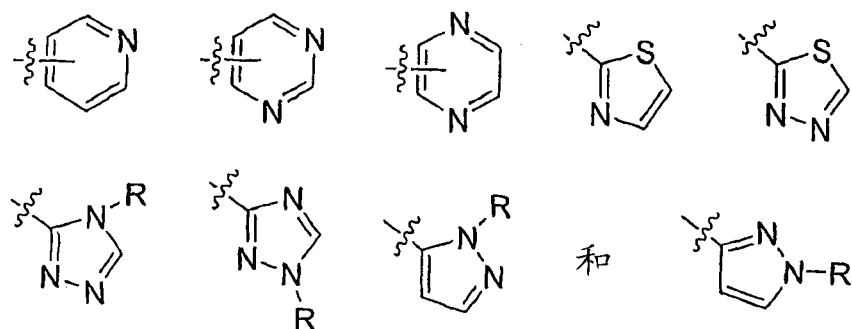
在本发明的另一个实施方案中, R^3 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中, R^3 是 $-H$ 。

在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中 R^4 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中, R^4 选自: $-H$, $-CONR^aR^b$, $-OCONR^aR^b$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基和 Z^1 。

在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中 R^5 如以上式 I 所定义。

在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中 “p” 是选自 0、1 和 2 的整数, 尤其 p 是 2。

在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中 R^a 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中, R^a 选自 $-H$ 和 Z^2 。在该实施方案的一个子类别中, R^a 选自吡啶基尤其是吡啶-3-基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基, 噻二唑基, 三唑基和吡唑基。在该实施方案的一个进一步子类别中, R^a 选自:

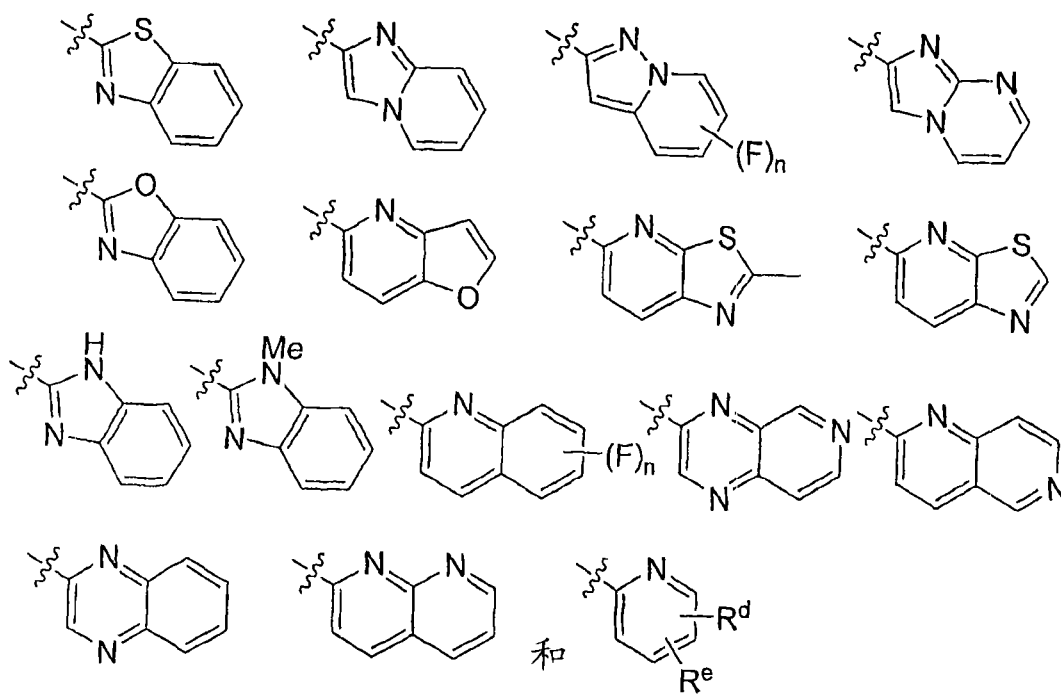


其中 R 如以上所定义。

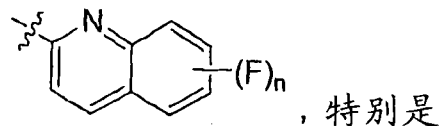
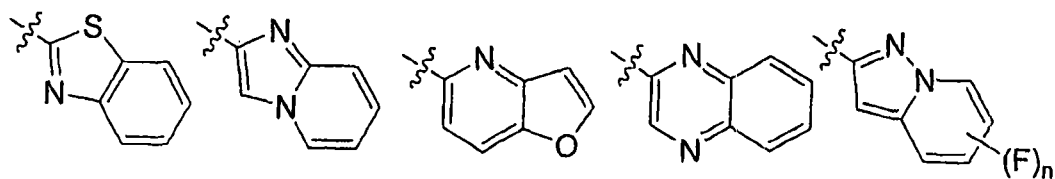
在本发明的另一个实施方案中，是式 I、Ia 和 Ib 的化合物，其中 R^b 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中， R^b 选自 -H，甲基，乙基，丙基和异丙基。在该实施方案的一个子类别中， R^b 是 -H 和甲基。

在本发明的另一个实施方案中，X 如以上式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中，X 是 -O-。

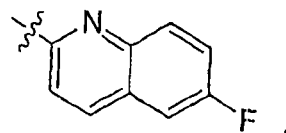
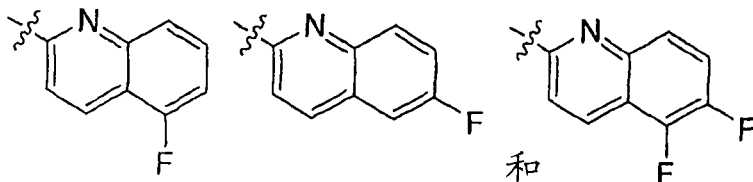
在本发明的另一个实施方案中，是式 I 和 Ia 的化合物，其中 Y 如式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中，Y 选自：



其中 R^d 选自 -C₁₋₄ 烷基，-F，-CF₂H 和 -CF₃； R^e 选自 -H 和 -C₁₋₄ 烷基；n 是选自 0、1、2 和 3 的整数。在该实施方案的一个子类别中，Y 选自：



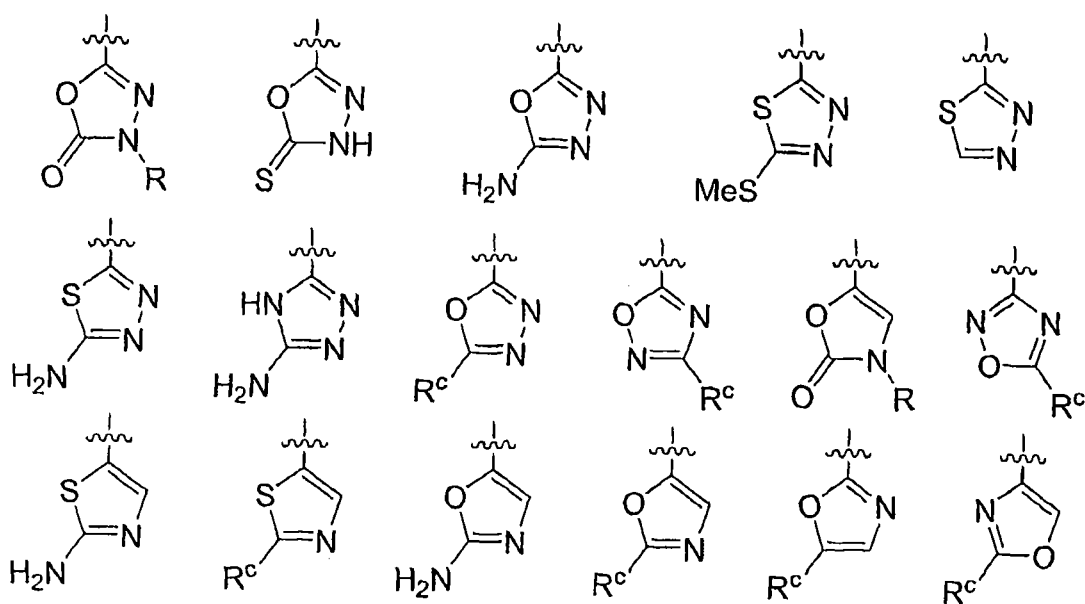
n 是选自1、2和3的整数

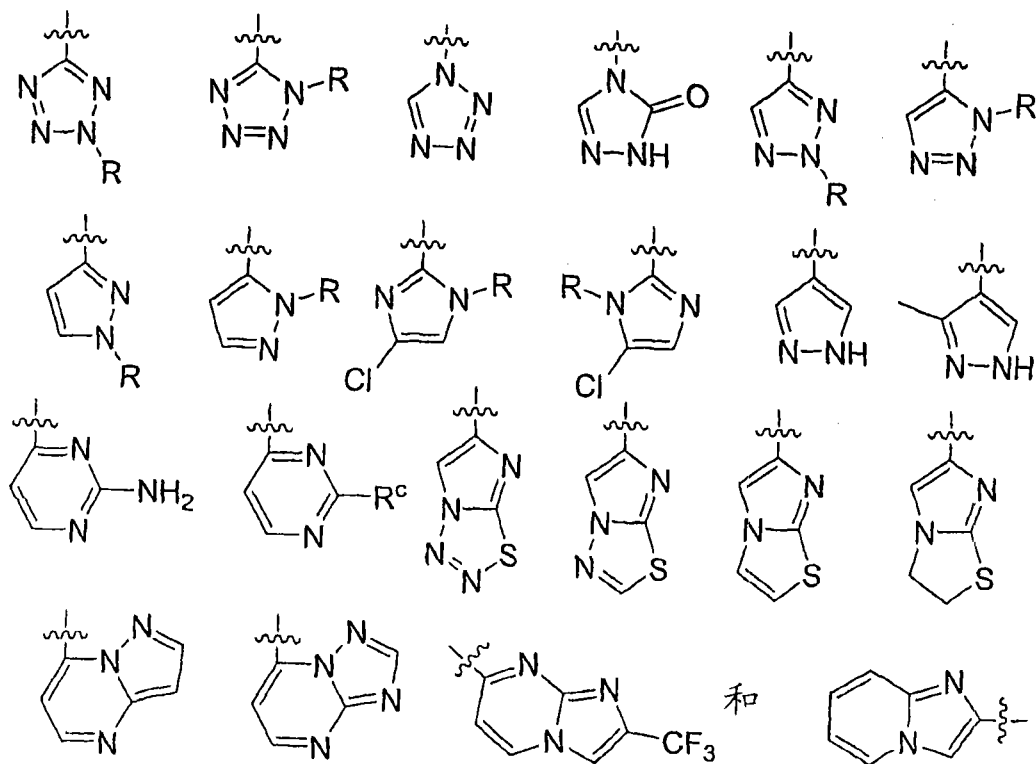


在该实施方案的进一步的子类别中, Y 是

在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中 Hetcy 如式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中, Hetcy 选自吡咯烷基和哌啶基, 每个成员按照式 I 所定义的方式任选被取代。

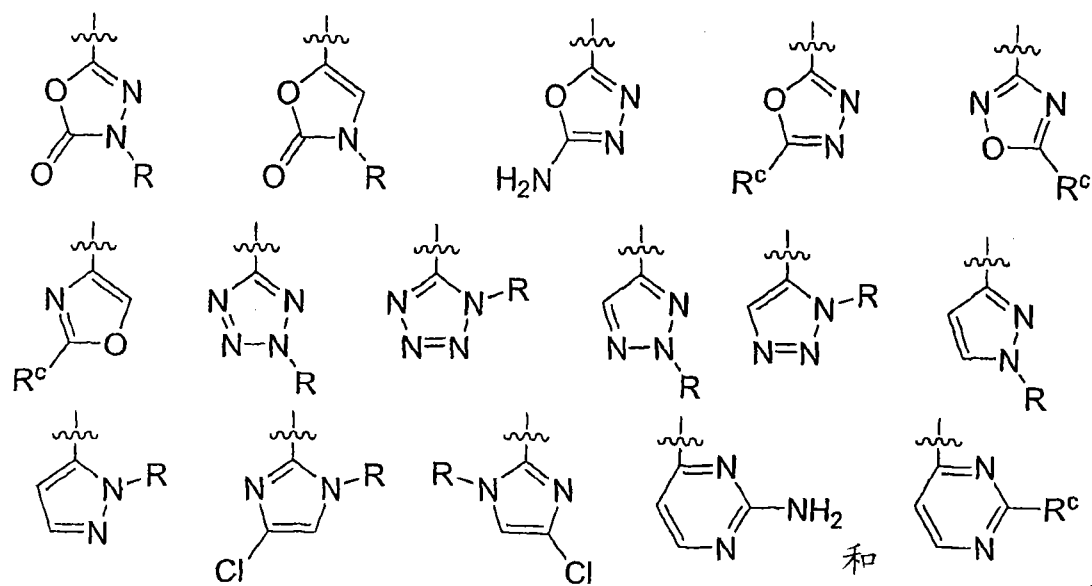
在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中 Z^1 如式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中, Z^1 选自:



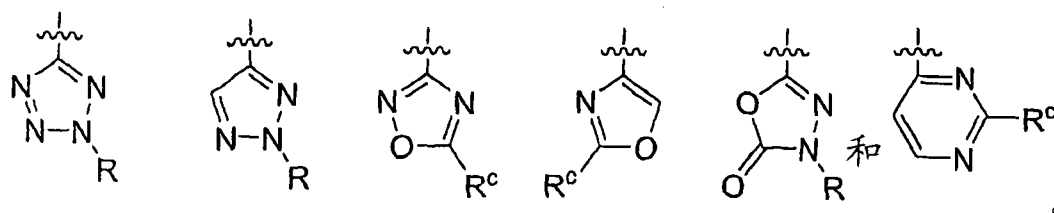


其中 R 选自 -H, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基:

-NH₂, -OH, -CN 和 1-3 个氟, 尤其是 R 选自 -H, 甲基和乙基和 -氟乙基; R^c 选自 -H, =O, =S, -SMe, -NH₂, -CF₃, -Cl, -C₁₋₄ 烷基和被选自下列的基团取代的 -C₁₋₄ 烷基: -NH₂, -OH, -OC₁₋₄ 烷基, -CN 和 1-3 个氟, 尤其是 R^c 选自 -H, 甲基, -NH₂, =O, -羟乙基, 氟乙基和 1-甲基-1-羟乙基。在该实施方案的一个类别中, Z¹ 选自:

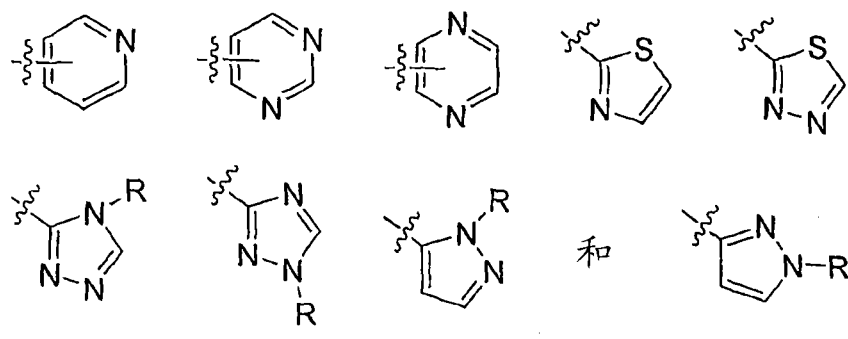


在该实施方案的一个子类别中, Z^1 选自:



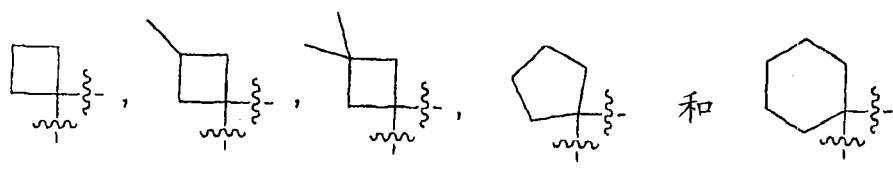
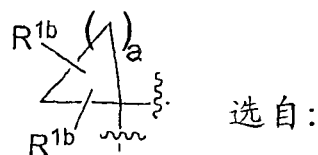
尤其 Z^1 是 更尤其, 它是 。

在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中 Z^2 如式 I 所定义。在该实施方案的一个类别中, Z^2 选自吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基, 噻二唑基, 三唑基和吡唑基, 每个成员按照式 I 所定义的方式任选被取代。在该实施方案的一个进一步子类别中, Z^2 选自:

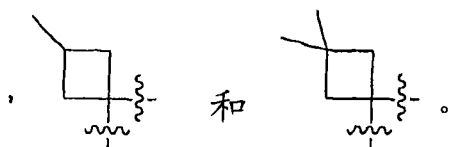


其中 R 如以上所定义。

在本发明的另一个实施方案中, 是式 I、Ia 和 Ib 的化合物, 其中:

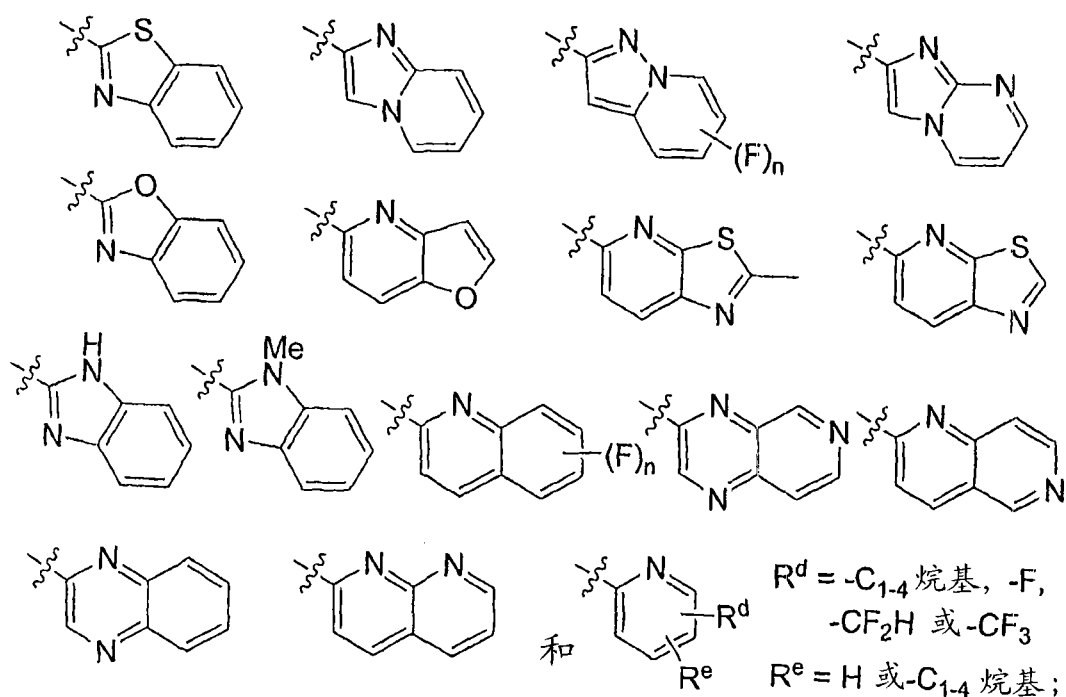


且更尤其是, 它选自

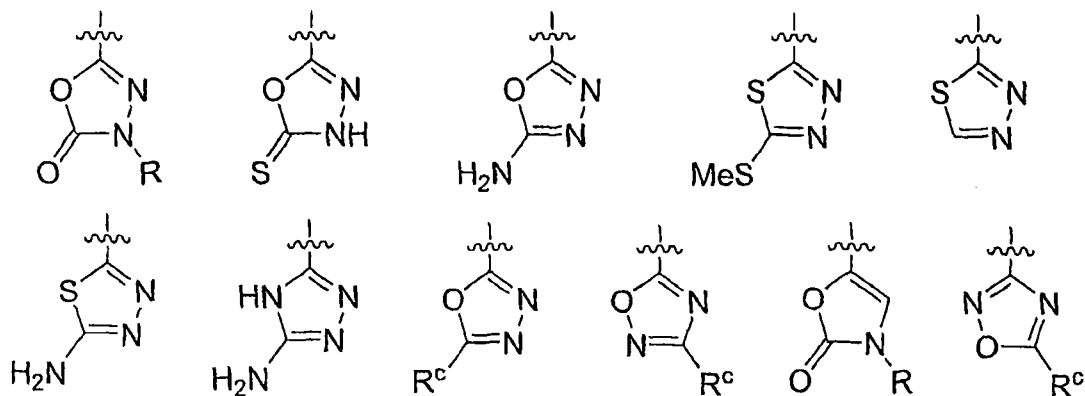


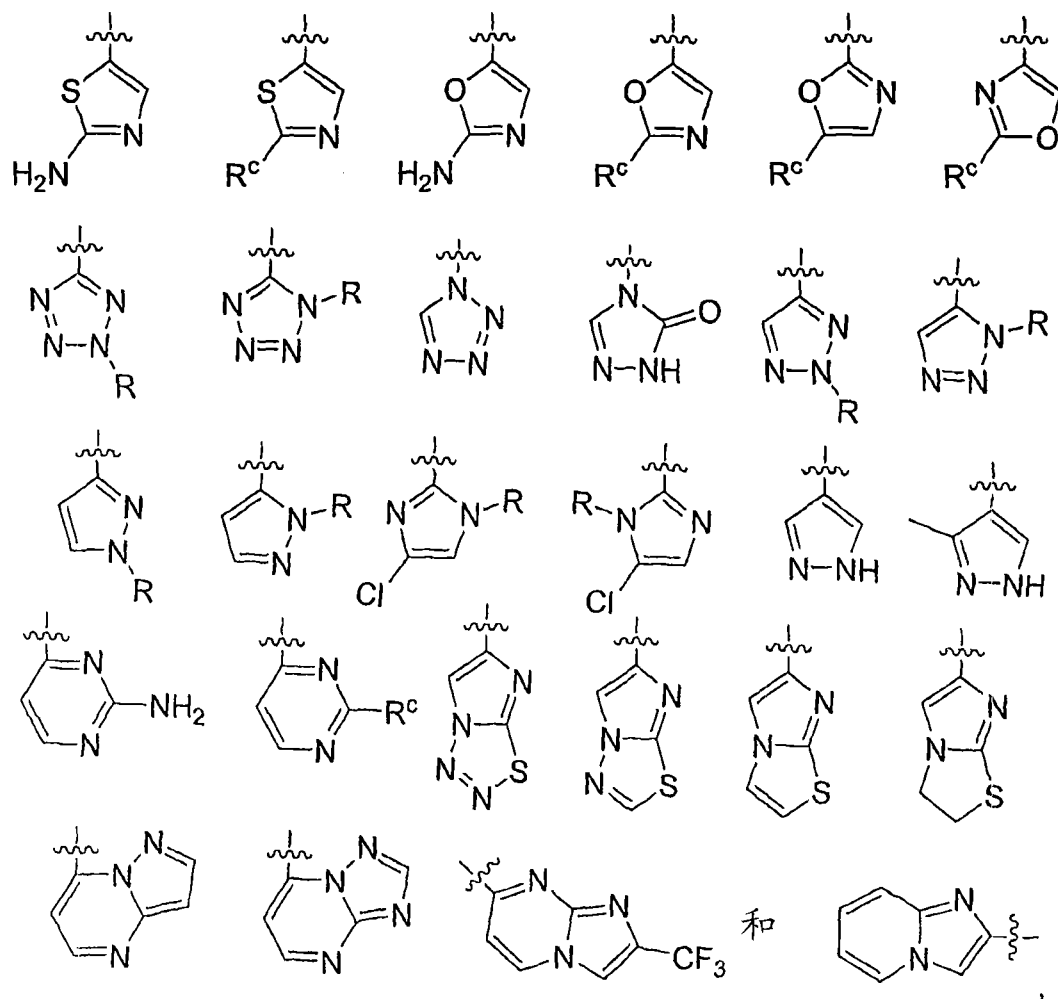
在本发明的一个具体实施方案中, 是式 I 的化合物, 其中:

Y 选自



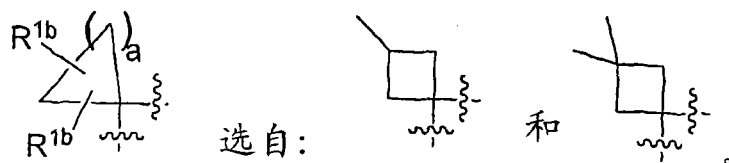
在其一个类别中, R^1 选自 $-COOH$, $-COOC_{1-6}$ 烷基, $-C(O)-NR^aR^b$, $-OC(O)-NR^aR^b$, $-CH_2C(O)-NR^aR^b$ 和 Z^1 ; 在其一个子类别中, X 是 $-O-$; 在其进一步的子类别中, Z^1 选自:





在其再进一步的子类别中, R^a 选自 $-H$ 和 Z^2 , R^b 选自 $-H$, 甲基, 乙基, 丙基和异丙基; 在其再进一步的子类别中, Z^2 选自吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基, 噻二唑基, 三唑基和吡唑基; 在其再进一步的子类别中, R^4 选自 $-H$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{OCONR}^a\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基和 Z^1 ; 在其再进一步的子类别类别中, a 选自 2、3 和 4; 在其再进一步的一个子类中, 每个 R^{1a} 独立地选自 $-H$ 和 $-F$; 在再其进一步的一个子类中, 每个 R^{1b} 独立地选自 $-H$ 和 $-\text{CH}_3$; 在其再进一步的一个子类中, R^2 是 $-H$, R^3 是 $-H$; 在其最后的一个子类别中, Hetcy 选自吡咯烷基和哌啶基。

在更具体的实施方案中, 是式 Ia 和式 Ib 的化合物, 其中 R^{1a} 选自 $-H$ 和 $-F$; 和

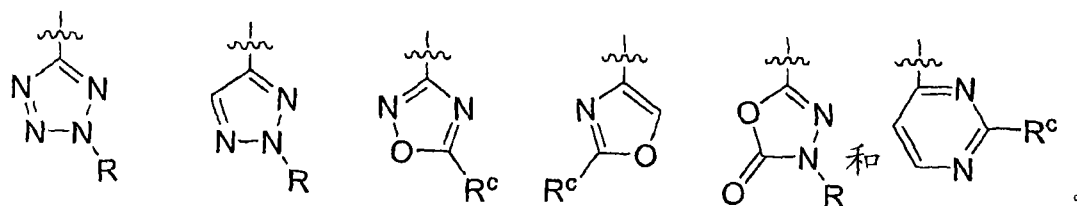


在该实施方案的一个类别中, R^1 选自: $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 Z^1 , 其中 Z^1 选自:

(a) 包括 2-4 个氮原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基所取代: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CN}$ 和 1-3 个氟,

(b) 包括 2-3 个选自一个氧或一个硫和 1-2 个氮的杂原子的 5-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 C_{1-4} 烷基和被选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基所取代: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 和任选被选自下列的基团取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CN}$ 和 1-3 个氟, 和

(c) 包括 1-2 个氮原子的 6-元不饱和杂环, 其中环中的一个氮任选被选自 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基所取代: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 和 1-3 个氟, 环中的一个碳任选被选自下列的基团取代: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基和被选自下列的基团取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基, $-\text{CN}$ 和 1-3 个氟。在该实施方案的一个子类别中, R^1 选自:



属于本发明的化合物的例子包括示于本文所包括的实施例中的那些, 以及其盐和溶剂化物。当表示外消旋混合物时, 也包括具体对映体,

以及具体对映体的盐和溶剂化物。

式 I 的化合物可以用于治疗动脉粥样硬化，包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的式 I 化合物。本发明的进一步方面涉及预防或降低动脉粥样硬化形成的危险的方法，包括给予需要这种治疗的患者预防有效量的式 I 化合物。动脉粥样硬化特征为：含有胆固醇和脂质的动脉粥样斑块在大和中型动脉壁的最内层上淀积。动脉粥样硬化包括在药物的相关领域实践的医师所能认识和理解的血管疾病和病症。动脉粥样硬化性心血管疾病包括再血管化过程之后的再狭窄、冠心病(又名冠状动脉病或缺血性心脏病)、脑血管疾病包括多种梗塞性痴呆、和周围血管疾病包括勃起功能异常，这些全部是动脉粥样硬化的临床表现，并因此被术语“动脉粥样硬化”和“动脉粥样硬化性疾病”所包括。

可以给予 FLAP 抑制剂，以预防或降低潜在存在的冠心病事件、脑血管事件和/或间歇性跛行的出现或复发的危险。冠心病事件包括 CHD 死亡，心肌梗塞(即心脏病发作)和冠状动脉的再血管化过程。脑血管的事件包括缺血性的或出血性的中风(又名脑血管意外)和暂时性缺血性发作。间歇性跛行是周围血管疾病的临床表现。本文中使用的术语“动脉粥样硬化的疾病事件”包括冠心病事件，脑血管事件和间歇性跛行。先前感受一或多种非致命性动脉粥样硬化疾病事件的人员，是那些潜在存在重复出现这种事件的人员。

相应地，本发明也提供了预防或降低第一次或随后出现动脉粥样硬化疾病事件的方法，包括给予处于这种事件危险之中的患者预防有效量的 FLAP 抑制剂。在给药的时候，患者可以已经患有动脉粥样硬化疾病，或可以处于其形成的危险之中。

本发明的方法尤其用来预防或减缓新的动脉粥样硬化病变或斑块形成，并预防或减缓现有病变或斑块的发展，以及引起现有病变或斑块的退化。相应地，本发明的一个方面涉及中止或减缓动脉粥样硬化的进展的方法，包括中止或减缓动脉粥样硬化斑块的发展，包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的 FLAP 抑制剂。本方法也包括：中止或减缓本发明治疗开始时存在的动脉粥样硬化斑块的进展(即“现有动脉粥样硬化斑块”)，以及在患有动脉粥样硬化的患者中中止或减缓新的动脉粥样硬化斑块的形成。

本发明的另一个方面涉及动脉粥样硬化的退化方法，包括本发明治

疗开始时存在的动脉粥样硬化斑块的退化,该方法包括给予需要这种治疗的患者治疗有效量的 FLAP 抑制剂。本发明的进一步方面涉及预防或降低动脉粥样硬化斑块破裂危险的方法,包括给予需要这种治疗的患者预防有效量的 FLAP 抑制剂。

式 I 化合物抑制白细胞三烯的生物合成的能力,使得它们在人类受试者中可用于预防或逆转白细胞三烯所引起的症状。对于哺乳动物中的白细胞三烯的生物合成的这种抑制,表明该化合物和其药物组合物可用于治疗、预防或改善哺乳动物特别是人类的下列症状: 1)肺部病症,包括疾病例如哮喘,慢性支气管炎,和相关的阻塞性呼吸道疾病, 2)变态反应和过敏性反应,例如过敏性鼻炎,接触性皮炎,变应性结膜炎,等等, 3)炎症,例如关节炎或炎症性肠病, 4)疼痛, 5)皮肤病,例如变应性皮炎,等等, 6)心血管病症,例如心绞痛,动脉粥样硬化斑块的形成,心肌缺血,高血压症,血小板聚集等等, 7)由于免疫或化学(环孢菌素)病源造成局部缺血所引起的肾功能不全, 8)偏头痛或丛集性头痛, 9)眼睛病症,例如眼色素层炎, 10)由化学、免疫或传染性刺激引起的肝炎, 11)外伤或休克状态,例如灼伤,内毒素血症等等, 12)同种异体移植排斥, 13)与治疗性给予细胞因子例如白介素 II 和肿瘤坏死因子相关的副作用的预防, 14)慢性肺疾病,例如囊性纤维化,支气管炎及其它小和大气道疾病, 15)胆囊炎, 16)多发性硬化,和 17)成肌细胞的白血病细胞的增殖。

由此,本发明的化合物也可以用于治疗或预防哺乳动物(特别是人类)的疾病状态,例如糜烂性胃炎;侵蚀性食管炎;腹泻;大脑性痉挛;习惯性早产;自然流产;痛经;局部缺血;有毒药剂-引起的肝脏、胰腺、肾或心肌组织的损伤或坏死;由肝毒剂例如 CCl_4 和 D-软骨糖胺所引起的肝实质性损伤;缺血性肾衰竭;疾病-引起的肝脏损伤;胆汁盐引起的胰腺或胃的损伤;外伤-或应激反应-引起的细胞损伤;和丙三醇-引起的肾衰竭。该化合物也充当肿瘤转移的抑制剂,并显示了细胞保护作用。

还可以给予本发明的 FLAP 抑制剂,用于预防、改善和治疗肾小球肾炎(参见 Guasch A., Zayas C.F., Badr K.F.(1999), "MK-591 acutely restores glomerular size selectivity and reduces proteinuria in human glomerulonephritis", *Kidney Int.*, 56:261-267); 以及预防、改善和治

疗由糖尿病并发症引起的肾脏损伤(参见 Valdivielso JM, Montero A., Badr KF., Munger KA.(2003), "Inhibition of FLAP decreases proteinuria in diabetic rats", J. Nephrol., 16(1):85 - 940)。

此外,本发明的化合物还可以用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)。如 S. Kilfeather, Chest, 2002, vol 121, 197 中所述,认为在 COPD 患者中的呼吸道中性白细胞,是炎症的促进源,并与呼吸道重塑有关。嗜中性白细胞的存在部分由 LTB₄ 介导,用本发明化合物治疗,可用于降低患有 COPD 患者中的嗜中性的炎症。

在动物和人类两者中,通过观察胃肠粘膜对于强烈刺激剂的有害作用(例如阿司匹林或吲哚美辛的致溃疡作用)的耐受性增加,可以观察化合物的细胞保护活性。除了减少非甾族抗炎药物对于胃肠道的影响之外,动物研究表明,细胞保护化合物可以预防由于口服强酸、强碱、乙醇、高渗盐水溶液等等引起的胃病变。两个试验可用于测定细胞保护能力。这些试验是:(a)乙醇引起的病变试验和(b)吲哚美辛引起的溃疡试验,描述在 EP 140,684 中。

尤其是,本发明的化合物可以降低由共同给予环加氧酶-2 选择性抑制剂和低剂量阿司匹林所引起的胃侵蚀。环加氧酶-2 选择性抑制剂广泛地用作有效的抗炎药物,与传统的非选择性非甾族抗炎药物相比较,其具有较小的胃肠并发症的可能性。然而,对于心脏保护,环加氧酶-2 选择性抑制剂与低剂量阿司匹林的组合使用,可以危害这种类别化合物的胃肠安全性。由于本发明的化合物具有 5-脂氧化酶抑制剂的活性,可以希望其具有胃肠保护方面的作用。参见 Fiorucci 等人 FASEB J. 17:1171 - 1173, 2003。用于本发明的环加氧酶-2 选择性抑制剂包括但不限于艾托考昔(ARCOXIA™)、塞来考昔(CELEBREX®)和伐地考昔(BEXTRA™)。对于低剂量阿司匹林疗法的患者,在与环加氧酶-2 选择性抑制剂的组合中,可以以单位剂型或单独给予本发明化合物。另外,可以在与低剂量阿司匹林的单位剂型中,给予环加氧酶-2 抑制剂,在这样的情况下,可以单独给予本发明的化合物。在单位剂型中也可以包括所有三个活性组分。可以使用常规剂量的环加氧酶-2 选择性抑制剂和阿司匹林(用于心保护)。例如,每日可以给予一次 81 毫克阿司匹林。

通常,可以将 FLAP 抑制剂确定为:在“FLAP 结合试验”中,具有

IC₅₀ 值小于或等于 1 μ M 的那些化合物，优选 500 nM 或更小。

术语“患者”包括使用本发明活性剂预防或治疗医学病症的哺乳动物，特别是人类。将药物给予患者，包括自我给予和通过他人给予患者两种方式。患者可能需要治疗所存在的疾病或医学病症，或可能期望预防性治疗，以预防或降低动脉粥样硬化发病的危险。

术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医生或其它临床医师所探寻的、在组织、系统、动物或人类中可引起生物学或医学响应的药物或药学药剂的数量。术语“预防有效量”是指可以预防或降低由研究人员、兽医、医生或其它临床医师在组织、系统、动物或人类中设法预防的生物学或医学事件出现危险的药学药物的数量。

本发明方法中的 FLAP 抑制剂的有有效量，在大约每天约 0.001 毫克/千克体重至大约 100 毫克/千克体重范围之内，优选 0.01 毫克至大约 10 毫克/千克，最优选 0.1 至 1 毫克/千克，以单一或分开剂量形式。优选单一剂量，但不是必需的。另一方面，在某些情况下，使用剂量需要超出这些限制的范围。作为例子，每日的剂量可以选自但不限于 25 毫克，50 毫克，75 毫克，100 毫克，125 毫克，150 毫克，200 毫克和 250 毫克。然而，应当理解，用于任何具体患者的特定剂量水平将取决于各种因素，包括年龄、体重、常规健康、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合和患者病症的严重度。对确定需要预防、对抗或延滞病症进展的治疗有效或预防有效剂量来说，考虑这些因素完全在普通熟练临床医师的职责范围之内。可以预期，以每天为基础长期给予 FLAP 抑制剂会持续一段适合于治疗或预防有关患者的医学病症的时间，包括持续几个月、几年或一生来治疗患者的过程。

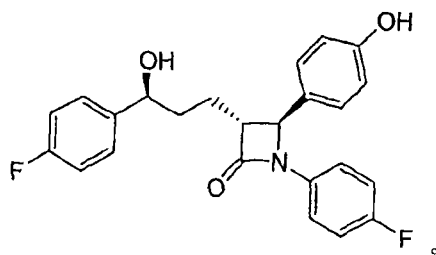
在宽泛的实施方案中，任何合适的其它活性剂或药剂，包括但不限于抗动脉粥样硬化药剂，可以在单一剂量制剂中与式 I 的化合物组合使用，或可以以单独剂量制剂的形式给予患者，允许同时或顺序给予活性剂。可以与式 I 的化合物一起给予一或多种其它活性剂。其它活性剂可以是脂类修饰的化合物，或具有其它药物活性的药剂，或具有脂类-修饰效果及其它药物活性两者的药剂。可以使用的其它活性剂的例子包括但不限于 HMG-CoA 还原酶抑制剂，包括它们的内酯化或二羟基开链酸(open acid)形式的抑制素，和其药学可接受的盐和酯，包括但不限于：洛伐他汀(见 US 专利 No. 4,342,767)，辛伐他汀(见 US 专利 No.

4,444,784), 二羟基开环 - 酸辛伐他汀, 特别是其铵或钙盐, 普伐他汀, 特别是其钠盐(见 US 专利 No. 4,346,227), 氟伐他汀, 特别是其钠盐(见 US 专利 No. 5,354,772), 阿托伐他汀, 特别是其钙盐(见 US 专利 No. 5,273,995), 匹伐他汀, 也称为 NK - 104(见 PCT 国际出版物 No. WO 97/23200)和罗苏伐他汀, 又名 ZD - 4522,(CRESTOR®; 见 US 专利 No. 5,260,440, 和 *Drugs of the Future*, 1999, 24(5), pp. 511 - 513); 5 - 脂氧化酶抑制剂; 胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂, 例如 JTT - 705 和 torcetrapib, 又名 CP529,414; HMG - CoA 合酶抑制剂; 角鲨烯环氧酶抑制剂; 鲨烯合成酶抑制剂(又名鲨烯合酶抑制剂), 脂酰辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂, 包括 ACAT - 1 或 ACAT - 2 的选择性抑制剂以及 ACAT - 1 和 - 2 的双重抑制剂; 微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂; 烟酸; 胆汁酸多价螯合剂; LDL(低密度脂蛋白)受体诱导剂; 血小板聚集抑制剂, 例如糖蛋白 IIb/IIIa 纤维蛋白原受体拮抗剂和阿司匹林; 人类的过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPAR γ)激动剂, 包括通常称为格列酮类的化合物, 例如吡格列酮和罗格列酮, 并包括包含在被称为噻唑烷二酮结构类别内的那些化合物, 以及噻唑烷二酮结构类别外的那些 PPAR γ 激动剂; PPAR α 激动剂, 例如氯贝特, 非诺贝特, 包括微粉化非诺贝特, 和吉非贝齐; PPAR 双重 α/γ 激动剂; 维生素 B₆(又名吡哆醇)和其药学可接受的盐例如 HCl 盐; 维生素 B₁₂(又名氰钴胺); 叶酸或其药学可接受的盐或酯, 例如钠盐和葡甲胺盐; 抗氧化剂维生素例如维生素 C 和 E 和 β 胡萝卜素; β - 阻断剂; 血管紧张素 II 拮抗剂例如氯沙坦; 血管紧张素转化酶抑制剂例如依那普利和卡托普利; 钙通道阻断剂例如硝苯地平和地尔硫䓬(diltiazam); 内皮素(endothelin)拮抗剂; 增加 ABCA1 基因表达的药剂; FXR 和 LXR 配体, 包括抑制剂和激动剂两者; 双膦酸盐化合物例如阿仑膦酸钠; 和环加氧酶 - 2 抑制剂例如塞来考昔。

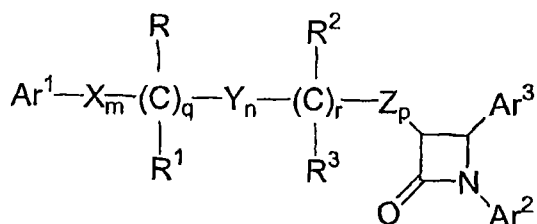
可以在与本发明化合物的组合中使用的另一种类型的药剂是胆固醇吸收抑制剂。胆固醇吸收抑制剂阻断胆固醇从肠腔进入小肠壁的肠道细胞中的移动。这种阻断是它们降低血清胆固醇水平的基本作用方式。这些化合物不同于主要通过下列作用机理来降低血清胆固醇水平的化合物: 例如脂酰辅酶 A - 胆固醇转酰酶(ACAT)抑制, 甘油三酯合成的抑制, MTP 抑制, 胆汁酸多价螯合, 和转录调节例如核激素的激动剂或拮

抗剂。胆固醇吸收抑制剂描述在下列中：U.S.专利 5,846,966, U.S.专利 5,631,365, U.S.专利 5,767,115, U.S.专利 6,133,001, U.S.专利 5,886,171, U.S.专利 5,856,473, U.S.专利 5,756,470, U.S.专利 5,739,321, U.S.专利 5,919,672, WO 00/63703, WO/0060107, WO 00/38725, WO 00/34240, WO 00/20623, WO 97/45406, WO 97/16424, WO 97/16455, 和 WO 95/08532。

示范性的胆固醇吸收抑制剂是依泽替米贝, 又名 SCH-58235, 其是 1-(4-氟苯基)-3(R)-[3(S)-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4(S)-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁酮, 描述在 U.S.专利 Nos.5,767,115 和 5,846,966 中, 如下所示:



其它示范性的羟基-取代的氮杂环丁酮胆固醇吸收抑制剂具体描述在下列中：U.S.专利 5,767,115, 第 39 栏, 第 54-61 行和第 40 栏, 第 1-51 行, 由第 2 栏第 20-63 行所定义的下式表示。



可以如 U.S.专利 5,767,115 的第 19 栏第 47-65 行描述的使用高脂血症仓鼠, 按照低脂血化合物的试验, 鉴别这些及其它胆固醇吸收抑制剂, 其中用控制的胆固醇食物饲喂仓鼠、并给予试验化合物七天。进行血浆脂质分析, 并以与对照组比较所降低的脂质百分比的方式来报道数据。

治疗有效量的胆固醇吸收抑制剂包括每天从大约 0.01 毫克/千克至大约 30 毫克/千克体重的剂量, 优选大约 0.1 毫克/千克至大约 15 毫克/

千克。对于 70 千克的平均体重，剂量水平是每天从大约 0.7 毫克至大约 2100 毫克药物，例如每天 10、20、40、100 或 200 毫克，优选以单一日剂量或分开剂量的方式给予，一天给予二至六次，或以持续释放剂型给予。当胆固醇吸收抑制剂与本发明化合物组合使用时，可以调节这种给药方案，以提供最佳的治疗响应。

在本发明的治疗方法中，可以通过任何合适的给药途径给予 FLAP 抑制剂，例如口服、胃肠外或直肠给予，以含有常规无毒药学可接受的载体、助剂和赋形剂的剂量单位制剂形式。本文中使用的术语肠胃外，包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或灌输技术。优选口服制剂。

对于口服使用，含有活性组分的本发明药物组合物可以是例如片剂、锭剂、糖锭，水或油悬浮液、可分散性粉剂或颗粒剂、乳状液、硬或软胶囊、或糖浆或酏剂的形式。为口服使用而设计的组合物，可以按照药物组合物制备领域的任何已知的方法来制备，且为了提供药学上精美的和适口的制剂，这种组合物可以包含一或多种选自下列的附加剂：甜味剂，调味剂，着色剂和防腐剂。在与无毒的、药学可接受的、适合于制备片剂的赋形剂的混合物中，片剂含有活性组分。这些赋形剂可以是例如，惰性稀释剂，例如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；粘结剂，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。

可以采用口服的快速释放和定时控制释放剂型，以及完全包衣的口服剂型。片剂可以是无包衣的，或可以通过已知的技术进行包衣，以在胃肠道中延迟分解和吸收，从而在比较长时间内提供持续作用。例如，可以使用延时物质例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。定时控制释放装置的一个例子描述在 U.S. 专利 No. 5,366,738 中。它们也可以按照 U.S. 专利 Nos. 4,256,108、4,166,452 和 4,265,874 中描述的技术进行包衣，以形成可以控制释放的渗透性治疗片剂。

用于口服的制剂还可以以硬胶囊的形式提供，其中将活性组分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或以软胶囊的形式，其中将活性组分与水或可溶混的溶剂例如丙二醇、PEGs 和乙醇、或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水悬浮液含有在与适合于制备水悬浮液的赋形剂的混合物中的活

性物质。这种赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟甲基-丙基甲基纤维素，海藻酸钠，聚乙烯-吡咯烷酮，黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或氧化烯与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物，例如十七烯氧基鲸蜡醇，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇一油酸酯，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐混合物的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。水悬浮液还可以含有一或多种防腐剂，例如，乙基、或正丙基、对羟基苯甲酸酯，一或多种着色剂，一或多种调味剂和一或多种甜味剂，例如蔗糖、邻磺酰苯甲酰亚胺或阿司帕坦。

油性的悬浮液可以通过将活性组分悬浮在植物油比如花生油，橄榄油，芝麻油或椰子油，或矿物油比如液体石蜡中加以配制。油性的悬浮液可以含有增稠剂比如蜂蜡，硬石蜡，或鲸蜡醇。可以加入甜味剂，例如上面列出的那些，和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

通过加入水而适合于制备水悬浮液的可分散性粉剂和颗粒剂，提供了在具有分散剂或润湿剂、悬浮剂和一或多种防腐剂的混合物中的活性组分。适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂已经通过如上所述的那些例子举例说明。也可以提供另外的赋形剂，例如甜味剂，调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物还可以以水包油乳化液的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，比如液体石蜡，或这些的混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇酐混合物的酯或偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物，例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可以含有甜味剂和调味剂。

糖浆和酏剂可以用甜味剂比如，甘油，丙二醇，山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂还可以含有缓和剂，防腐剂，调味剂和着色剂。药物组合物可以是无菌可注射的水或油性悬浮液的形式。该悬浮液可以按照已知的技术、使用如上所述的适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的赋形剂和溶剂有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。也可以使用共溶剂例

如乙醇、丙二醇或聚乙二醇。另外，通常使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发油包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外，脂肪酸比如油酸在制备注射剂方面得到应用。

用于本发明治疗方法中的化合物还可以以栓剂的形式进行直肠给药。这些组合物可以通过将药物与适宜的无刺激性的赋形剂混合制备，其中赋形剂在普通的温度下是固体，但在直肠温度下是液体，因此在直肠中融化释放出药物。这种材料是可可脂和聚乙二醇。

本发明也包括制备药物组合物的方法，包括将式 I 的化合物与药学可接受的载体混合。也包括通过将式 I 化合物与药学可接受的载体混合来制备的药物组合物。

在本文所描述的剂量中，可以使用治疗有效量的式 I 化合物，制备用于治疗或预防本文所描述的任一项医学病症的药物。例如，可以使用式 I 化合物来制备用于治疗哮喘、变态反应和过敏病症、炎症、COPD 或糜烂性胃炎的药物。另外，该药物可以用于预防或降低形成动脉粥样硬化疾病的危险，一旦动脉粥样硬化疾病临床上变得明显，可以中止或减缓其进展，和预防或降低动脉粥样硬化疾病事件的最初或随后出现的危险。包含式 I 化合物的药物也可以与一或多种其它活性剂一起制备，例如本文描述的那些活性剂。

本发明的结构式 I 化合物，可以按照下列反应路线和实施例的方法、使用合适的原料来制备，并通过其后的具体实施例来进一步举例说明。此外，通过使用本文中描述的方法，本领域普通技术人员可以容易地制备本文要求专利保护的其它的本发明化合物。然而，不能将实施例中举例说明的化合物理解为形成本发明的唯一种类。实施例进一步详细说明了本发明化合物的制备。本领域技术人员容易理解，下列制备方法的条件和方法的已知变种可用于制备这些化合物。通常将本发明化合物分离为它们的药学可接受的盐的形式，例如上文预先描述的那些。相当于分离盐的游离胺碱可以通过下述步骤来产生：与合适的碱进行中和，例如碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾水溶液，并将释放出的胺游离碱提取到有机溶剂中，而后蒸发。用这样的方式分离的胺游离碱，可以通过溶解在有机溶剂中、而后加入合适的酸、随后蒸发、沉淀或结晶，进一步转变为别的药学可接受的盐。所有的温度是摄氏温度，除非另作说明。质谱(MS)是通过电喷雾离子质谱法测定的。

短语“标准肽偶合反应条件”是指使用酸活性剂例如 HATU、EDC 和 PyBOP, 在惰性溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中, 在助剂亲核物质例如 HOAT 或 HOBT 的存在下, 羧酸与胺偶合。有现有文献记载了通过利用胺和羧酸官能团保护基可以促进所需要的反应、并使不希望有的反应减到最小。所需要的添加和除去保护基的条件, 可以在标准教科书中得到, 例如 Greene, T, and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1999。在有机合成中, CBZ 和 BOC 是通常使用的氨基保护基, 它们的除去条件本领域技术人员是已知的。例如, 在贵金属或其氧化物例如钯/活性碳的存在下, 在质子溶剂例如甲醇或乙醇中, 通过催化氢化可以除去 CBZ。如果由于存在其它的潜在反应性官能团而不允许催化氢化, 还可以通过用溴化氢的醋酸溶液处理、或通过用 TFA 和甲硫醚的混合物处理来完成 CBZ 基团的除去。BOC 保护基的除去是在溶剂例如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙酸乙酯中用强酸进行的, 例如三氟乙酸、盐酸、或氯化氢气体。

本文使用的一些缩写如下:

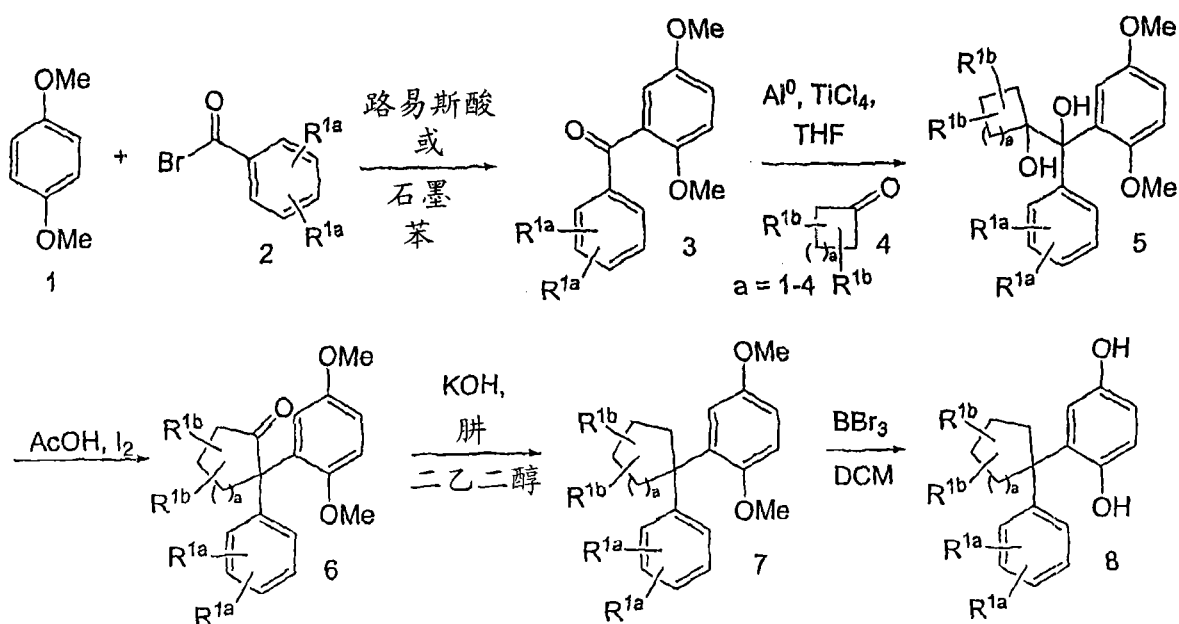
Ac 是乙酰基; aq. 是水溶液, 含水的; Ar 是芳基; 9-BBN 是 9-硼二环[3.3.1]壬烷; BOC(Boc) 是叔丁氧羰基; Bn 是苄基; Bu 是丁基; celite 是 Celite[®] 硅藻土; CBZ(Cbz) 是苄氧羰基; DCM 是二氯甲烷; DEAD 是偶氮二羧酸二乙基酯; Dess - Martin 高碘烷(Periodinane) 是 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-benzodioxol-3-(1H)-酮; DIAD 是偶氮二羧酸二异丙基酯; DIBAL-H 是二异丁基氢化铝; DIPEA 是二异丙基乙胺; DMAP 是 4-二甲基氨基吡啶; DMF 是 N,N-二甲基甲酰胺; dppf 是 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁; EDC 是 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺.HCl; equiv. 是当量; ES 是电喷雾离子质谱法; Et 是乙基; EtOAc 是乙酸乙酯; EtOH 是乙醇; HATU 是 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐; HCl 是氯化氢; HAR 是杂芳基; HOAt 是 1-羟基-7-氮杂苯并三唑; HOBt 是 1-羟基苯并三唑水合物; HPLC 是高效液相色谱; i 是异; LDA 是二异丙基氨基化锂; LG 是离去基团; m 是间位; Me 是甲基; MeOH 是甲醇; m.p. 是熔点; MS 是质谱; Ms 是甲磺酰基; NMM 是 N-甲基吗啉; NMO 是 N-甲基吗啉-N-氧化物; NMP 是 N-甲基吡咯烷; NMR 是核磁共振; nOe 是奥氏核效应; o 是邻位; OAc 是乙酰氧基, p 是对位; PCC 是氯铬酸

吡啶鎓; Ph 是苯基; Pr 是丙基; p-TSA 是对甲苯磺酸; PyBOP 是苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷磷鎓六氟磷酸盐; R^o 、 R^p 、 R^f 、 R^s 、 R^t 、 R^u 、 R^v 、 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 是未指定的取代基, 以满足本发明式 I 的定义; sat. 是饱和的; SFC 是超临界流体色谱法; t 是叔; ^tBu 是叔丁基; Tf 是三氟甲磺酰基; TFA 是三氟乙酸; THF 是四氢呋喃; TLC 是薄层色谱法; ; TPAP 是四丙基过钨酸铵。

反应路线 A-Q 举例说明了在结构式 I 的本发明化合物的合成中采用的方法。所有的缩写如上所述, 除非另外注明。

反应路线 A 举例说明了类型 8($a \geq 1$)化合物的优选合成法。在该方法中, 在通常称为 Friedel-Crafts 酰化反应的亲电芳族取代方法中, 用类型 2 的酰基卤处理类型 1 的对苯二酚衍生物。该反应通常在路易斯酸例如三氯化铝或三氟化硼等等的存在下进行, 但还可以用石墨催化。通常在惰性有机溶剂例如苯或甲苯中进行该反应, 温度在室温和溶剂的沸点之间。然后将得到的酮 3 与类型 4 的第二个酮进行频哪醇偶合, 得到类型 5 的不对称二醇。可以用许多活泼金属例如钠、镁或铝促进频哪醇偶合, 近来使用低价的钛。低价的钛(LVT)尤其具有反应性, 并可以用还原剂例如钠、镁、锌、锌铜偶、铝等等, 由四氯化钛或三氯化钛的还原来制备。为了避免任何一个羰基组份的大量自偶合, 典型地用过量的偶合体来进行该反应。当用 LVT 进行反应时, 通常采用醚溶剂例如乙醚, 或 THF 等等, 温度在室温和溶剂沸点之间, 进行 6-48 小时。通过众所周知的频哪醇-频哪酮重排作用, 将产物二醇 5 脱水为酮 6。进行这种转化的传统条件包括使用强布朗斯台德酸例如硫酸等等, 或者也可以在与催化剂数量的碘的联合中使用较弱的布朗斯台德酸例如醋酸, 以实现这种转化。可以使用化学文献中已知的各种方法, 例如 Wolff-Kishner 还原, 完成 6 的羰基官能团的除去。在这种方法中, 在碱(典型地是氢氧化钾)的存在下, 在至多 200°C 的高温下, 在溶剂例如二乙二醇中, 使水合肼与 6 反应。在惰性有机溶剂例如 DCM 或 1,2-二氯乙烷中, 用试剂例如三溴化硼或溴代二甲基硼烷等等完成 7 的脱甲基化, 该反应的产物是类型 8 的二羧苯基衍生物, 可以将其加工为本发明的化合物, 如随后的反应路线所述。

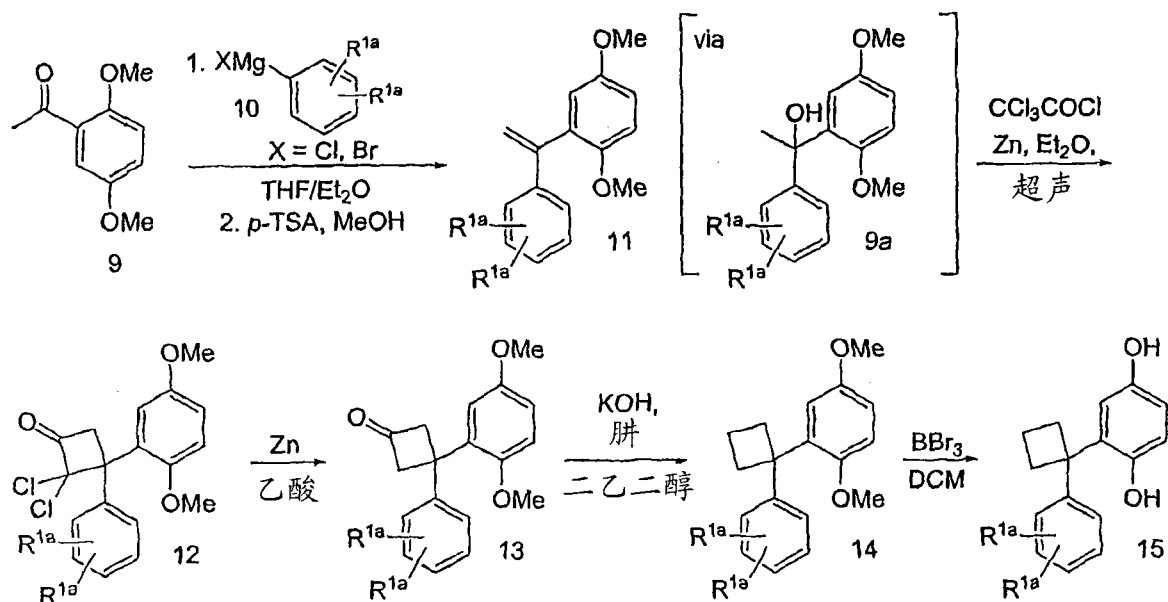
反应路线 A



反应路线 B 举例说明了产生结构式 15 化合物的另一种方法。在这种方法中，用能够转移芳基基团的类型 10 的有机金属试剂处理类型 9 的苯乙酮。用于这种转化的优选有机金属试剂包括有机镁(格氏试剂)或有机锂化合物。当如反应路线 B 所示采用格氏试剂时，反应通常在合适的醚溶剂例如乙醚或 THF 或其混合物中、在 -78°C 和溶剂沸点温度之间的温度下进行。在有机锂试剂的情况下，反应可以在各种溶剂例如乙醚或己烷中、在 -78°C 和室温之间的温度下进行。格氏试剂和有机锂试剂常常可以商业上购买，但可以按照有机合成中的已知方法来合成制备。在合适的质子酸例如 p-TSA 等等的存在下，可以将得到的醇 9a 脱水为类型 11 的烯烃。反应通常在有机溶剂例如 MeOH 或苯等等中、在室温和溶剂沸点之间的温度下进行 1-12 小时。然后在包含烯酮或烯酮同等物的[2+2]环加成方法中，烯烃 11 转变为类型 12 的环丁酮。由于烯酮是高度毒性气体，通常使用原位产生的烯酮同等物更方便。产生烯酮的便利方法包括酰基氯的脱卤化氢作用，或 α -卤代酰基氯的脱卤作用。相应地，三氯乙酰氯与锌粉的超声处理，可以产生二氯乙烯酮，其参加与 11 的[2+2]环化加成反应，得到环加成产物 12。反应通常在醚溶剂例如乙醚或 THF 中、在室温下进行 12-24 小时。12 的脱卤作用可以在锌粉和温和质子酸例如醋酸的存在下、在 $50-100^\circ\text{C}$ 之间的温度下、经过 6-12 小时完成。然后按照反应路线 A 的讨论所描述的方法，将得到的

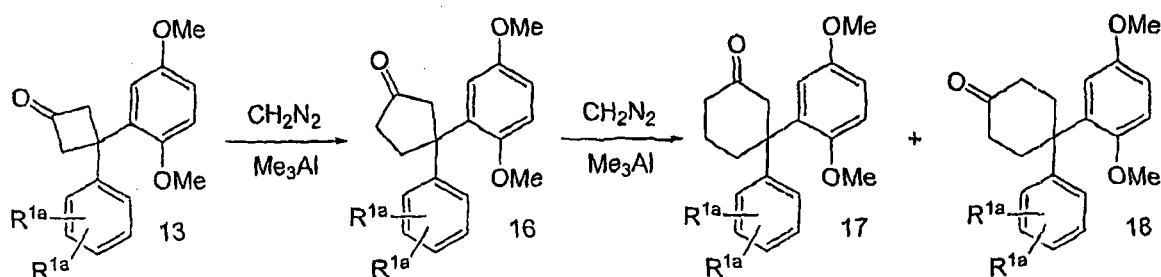
酮 13(其形式上是 11 和乙烯酮之间的环加成产物)转化为 15, 然后将其加工为本发明的化合物, 如随后的反应路线所述。

反应路线 B



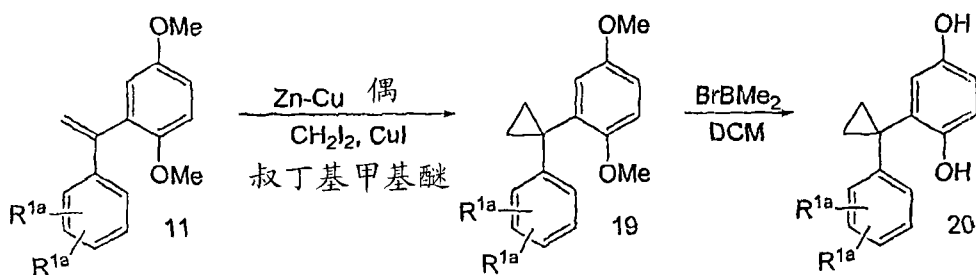
反应路线 C 举例说明了将类型 13 的化合物转化为结构式 16、17 和 18 的化合物的优选策略。在这种方法中, 环丁酮 13 的单一环状同系化, 得到类型 16 的环戊酮, 其经过随后的第二次环状同系化之后, 提供类型 17 和类型 18 的区域异构(regionsomeric)环己酮的混合物。实现环扩展的优选条件包括 Yamamoto 的方法(K. Maruoka, A. B. Concepcion and H. Yamamoto, Synthesis 1994, 1283 - 1290), 其中在有机铝试剂例如三甲基铝或双(2,6 - 二 - 叔丁基 - 4 - 苯甲醚)甲基铝(MAD)等的存在下、用重氮甲烷处理酮衍生物。反应通常在惰性有机溶剂例如 DCM 中、在低温下(优选 - 78℃)进行 1 - 3 小时。按照上述 Wolff - Kishner 方法, 将 16 还原, 得到 7(a=1), 同时进行 17 和 18 两者或任何一个的类似还原, 得到 7(a=2)。

反应路线 C



反应路线 D 举例说明了结构式 20 化合物的优选合成法。在这种方法中，在卡宾或合适的卡宾体的存在下，类型 11 的烯烃可以转化为类型 19 的环丙烷。产生卡宾体物质的便利方法包括用锌铜偶或二烷基锌试剂处理二卤代的前体物例如二碘甲烷或氯碘甲烷等等。将得到的锌卡宾体加入到 11 中，形成环丙烷 19。反应通常在醚溶剂例如乙醚或叔丁基甲基醚等等中、在室温和溶剂沸点之间的温度下进行 12-24 小时。按照反应路线 A 的讨论中所描述的条件，完成 19 的脱甲基化，可以将得到的二羟苯基衍生物 20 加工为本发明的化合物，如随后的反应路线所示。

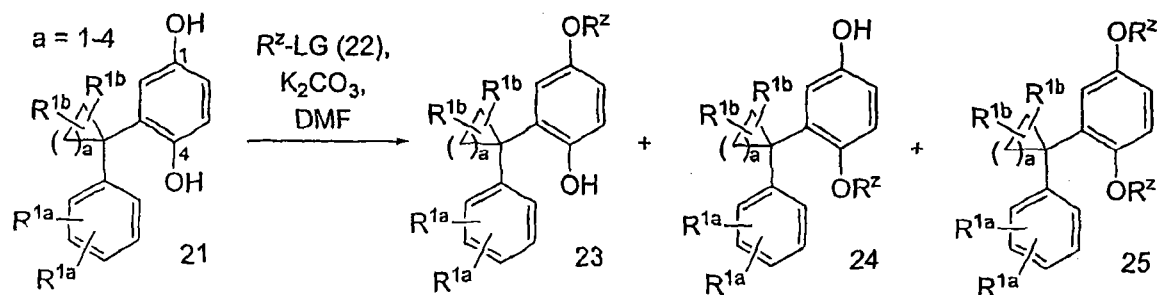
反应路线 D



反应路线 E 举例说明了结构式 23 化合物的合成，其中首先将 21 的更具反应性的羟基(1-位置)进行加工是合乎需要的。例如，使用类型 22 的烷基化剂可以直接将 21 烷基化。反应典型地在合适的碱例如碳酸钾或碳酸铯的存在下、在极性非质子溶剂例如 DMF 中进行的，其中 22 的取代基 LG 是良好的离去基团，例如卤素、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

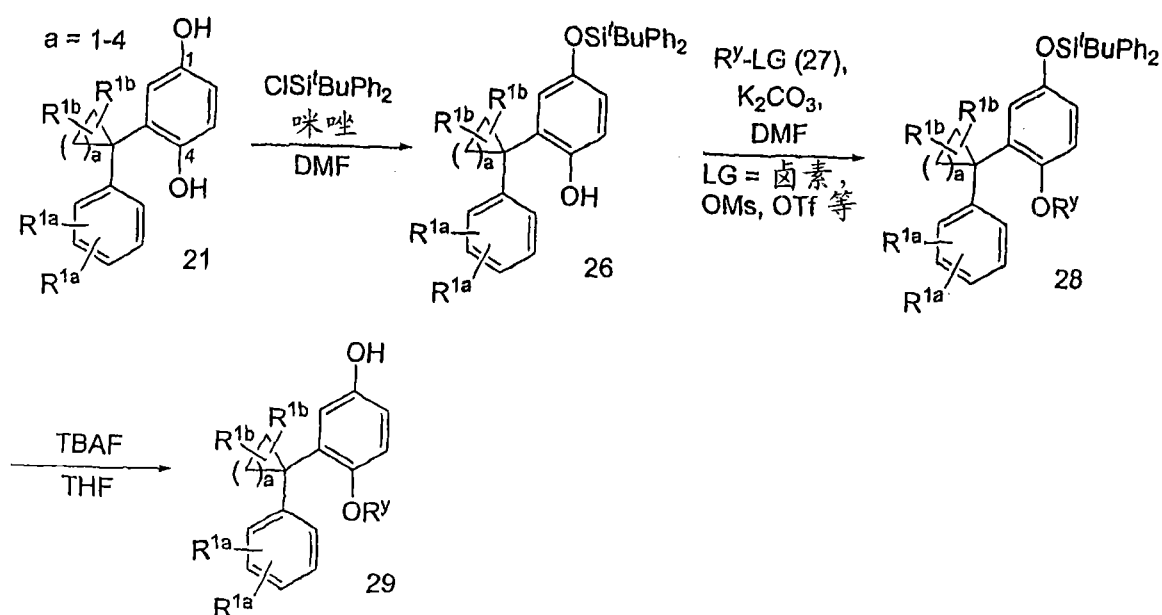
反应的主要产物是结构式 23 的单烷基化产物和结构式 25 的双烷基化产物，通过快速色谱可以将其很容易地分开。在某些情况下，可以观察到少量的区域异构单烷基化产物。

反应路线 E



反应路线 F 举例说明了关于类型 29 化合物的合成的保护基团策略，其中将 21 的反应性较小的羟基(4-位置)进行加工是合乎需要的。例如，可以用有机合成中已知的大量基团选择性地保护 21 中的反应性较大的羟基(1-位置)，作为这种情况下的例子是通过基于硅的保护基方法。在这种方法中，在咪唑的存在下，在溶剂例如 DMF 中，用合适的甲硅烷基化试剂例如氯-叔丁基二苯基硅烷处理 21。反应典型地在 $0^\circ C$ 和室温之间的温度下进行 12-24 小时。产物是类型 26 的硅醚，使用反应路线 E 的讨论中所描述的条件，可以直接将其烷基化，得到类型 28 的产物。可以通过任何合适的脱甲硅基方法除去硅保护基，例如用在 THF 中的 TBAF 或在吡啶中的氟化氢处理，这种反应的产物是类型 29 的酚。

反应路线 F

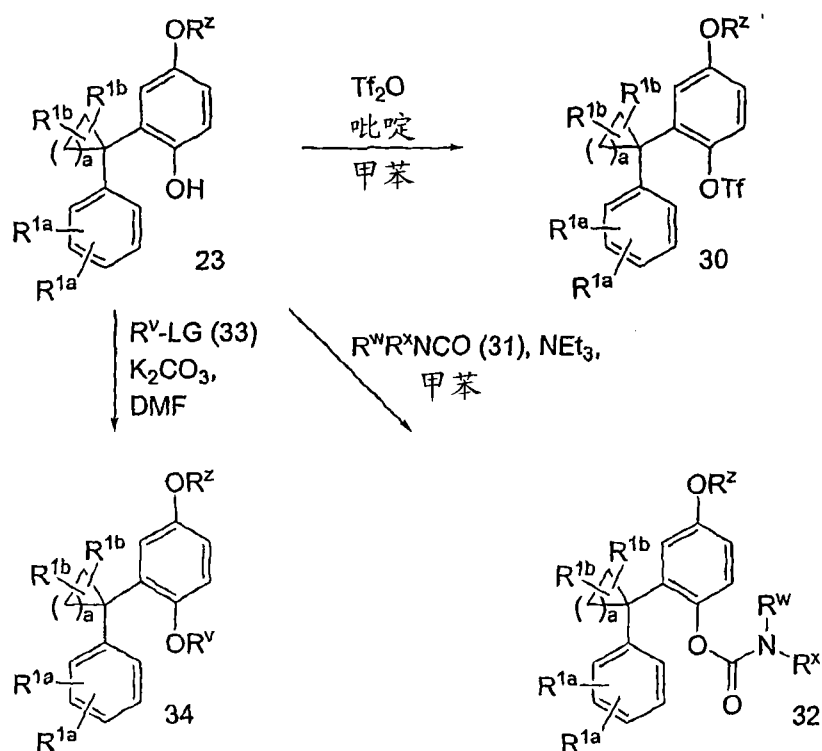


反应路线 G 举例说明了修饰 23 的一些优选方法。例如，在合适的碱例如吡啶或三乙胺的存在下，在非质子溶剂例如甲苯中，可以用三氟甲磺酸化试剂例如三氟甲磺酸酐等等处理 23。反应通常在 -78°C 和室温之间的温度下进行 1-24 小时。反应产物是结构式 30 的三氟甲磺酸酯，可以通过有机合成技术人员已知的各种合成方法将其加工，其中的三个方法在反应路线 H、I 和 J 中列出。

另外，在合适的碱例如三乙胺的存在下，在惰性溶剂例如甲苯(反应路线 F)中，可以用类型 31 的异氰酸酯处理 23。典型地，异氰酸酯试剂 31 可以商业上购买，或合成制备，反应产物是类型 32 的氨基甲酸酯。在某些情况下，优选原位产生 31，并且可以典型地由合适的前体物例如酰基叠氮将其实现。在另一种方法中，可以用合适的羰基同等物例如光气或三光气或羰基二咪唑处理 23。短时间之后，典型地在 0.1-1 小时之间，加入伯或仲胺，反应产物是结构式 32 的氨基甲酸酯。在合适的惰性有机溶剂例如 DCM 中，在 0°C 和室温之间的温度下，反应顺序进行 1-24 小时。

在又一个实施例中，可以使用反应路线 D 的讨论中所描述的条件直接将 23 烷基化，得到类型 34 的衍生物。

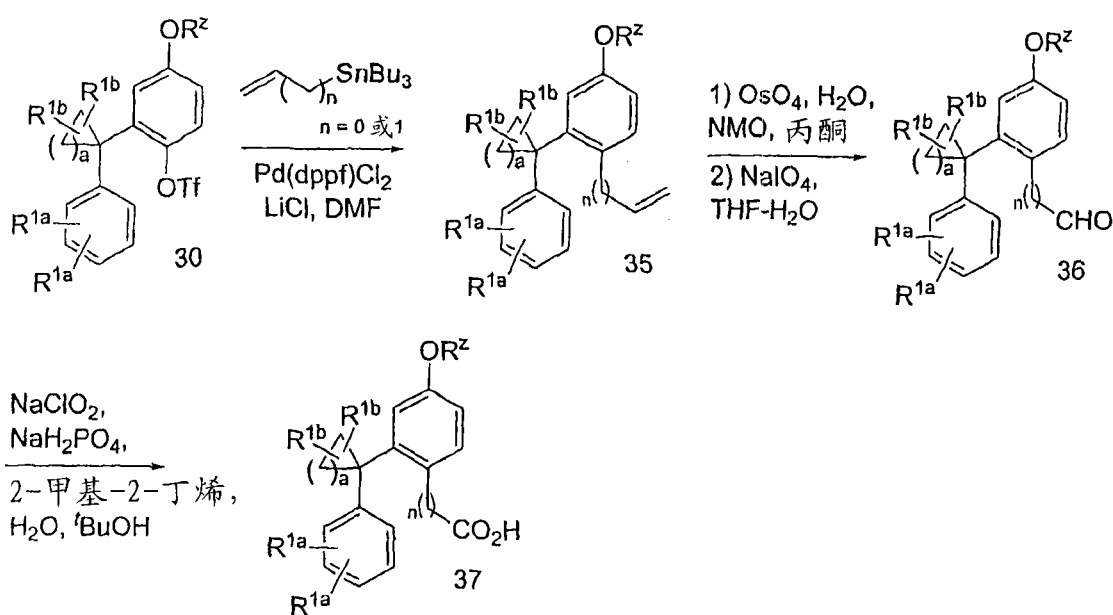
反应路线 G



反应路线 H 举例说明了结构式 35、36 和 37 化合物的优选合成方法。在这种方法中，在合适的钌催化剂例如[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]合二氯钌(II)的存在下，在惰性有机溶剂例如 DMF 或 NMP 中，用烯丙基三丁基锡烷或乙烯基三丁基锡烷中的任何一个处理 30。反应通常在高温(典型地在 50 - 120℃ 之间)下进行 2 - 24 小时。在某些情况下，使用添加剂例如氯化锂来促进反应可能是必要的。如果在微波照射下进行反应，反应时间常常可以显著地降低。反应产物是结构式 35 的烯烃，可以使用有机合成已知的各种方法将其合成加工。例如，可以将 35 氧化裂解，得到类型 36 的醛，可以将其进一步氧化为结构式 37 的羧酸衍生物。氧化裂解反应的优选方法是示于反应路线 H 中的两步法。首先在化学计量的再次氧化试剂例如 NMO 的存在下，在溶剂系统例如丙酮-水中，使用催化剂四氧化钌将烯烃 35 氧化为邻位二醇。通常不将形成的中间体邻位二醇进行分离，但随后在合适的混合溶剂系统例如 THF-水中，用高碘酸钠进行裂解，得到 36。在氧化裂解顺序中的两步骤通常在几分钟至几小时期间、在 0℃ 和室温之间的温度下完成。另外，也可以使用臭氧或通过本领域技术人员已知的其它方法完成 35 的氧化裂

解。然后使用缓冲的亚氯酸盐氧化系统,进一步将醛 36 氧化为 37。在这种方法中,在氯净化剂例如 2-甲基-2-丁烯的存在下,用亚氯酸钠和磷酸二氢钠处理 36。反应典型地在溶剂系统例如正丁醇-水中、在 0℃和室温之间的温度下进行 1-6 小时。在某些情况下,使用高碘酸钠/三氯化钨试剂系统,可以直接将 35 转变为 37。可以用已知的许多有机合成方法,加工 36 和 37 两者,提供本发明的其它化合物。

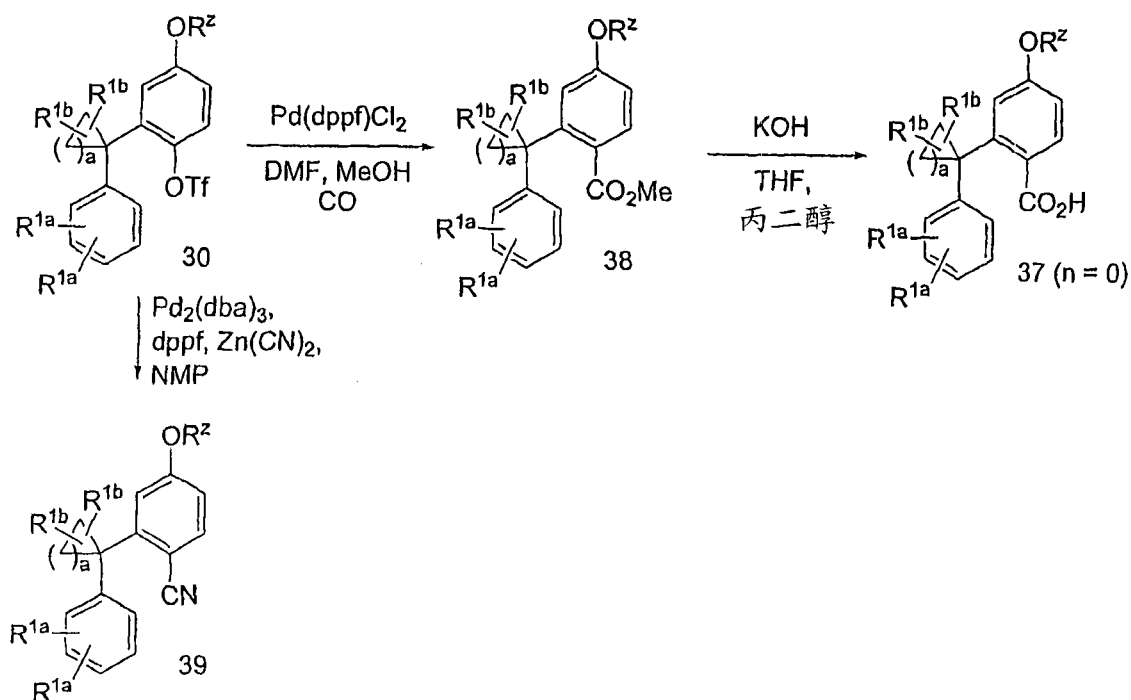
反应路线 H



反应路线 I 举例说明了结构式 37 化合物($n=0$)的另一种合成方法。在这种方法中,在合适的钌催化剂例如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合二氯钌(II)的存在下,在惰性有机溶剂例如 DMF 中,用 MeOH 处理 30。在一氧化碳氛围中,反应通常在高温(典型地在 50-100℃之间)下进行 6-24 小时。在某些情况下,优选使用高压一氧化碳或添加剂例如氯化锂来促进或加速反应。在某些情况下,可以优选在微波照射的影响下进行反应。反应产物是结构式 38 的酯,使用有机合成技术人员已知的各种水解方法,可以将其转变为 37。再次使用基于有机钌的方法,类型 30 的化合物还可以转变为结构式 39 的化合物。例如,在合适的钌催化剂/配体试剂系统的存在下,可以用氰化物源例如氰化锌、或氰化钾等等处理 30。反应通常在惰性有机溶剂(优选偶极非质子溶剂例如 DMF 或 NMP

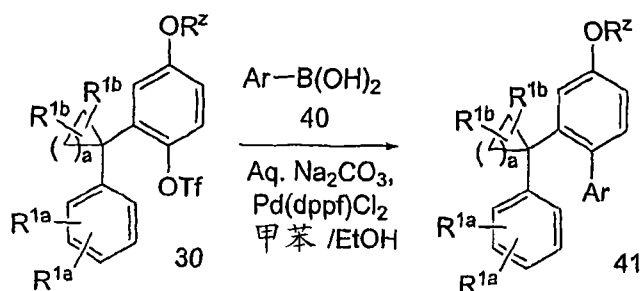
等等)中、在高反应温度(典型地在 50 - 140℃之间)下进行 6 - 24 小时。反应产物是类型 39 的腈衍生物,其类似 33 和 32,可以加工为本发明的其它化合物。

反应路线 I



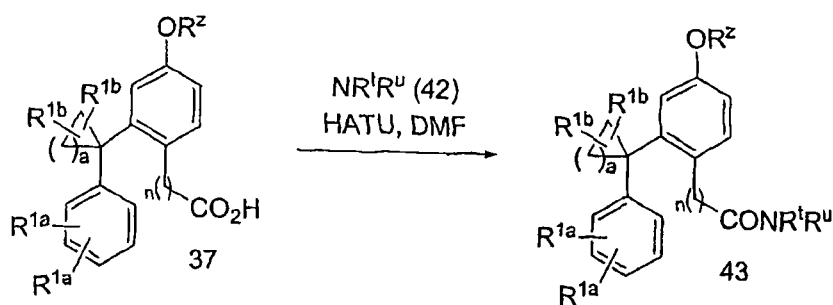
反应路线 J 举例说明了结构式 41 化合物的优选合成法。在这种方法中,通常称为 Suzuki 反应,在合适的钯催化剂例如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合二氯钯(II)和碳酸钠水溶液的存在下,用类型 40 的芳基-或杂芳基-硼酸处理 30。反应通常在合适的惰性有机溶剂的组合例如甲苯-EtOH 中、在大约 80℃进行 6 - 24 小时,产物是结构式 41 的(杂)联芳。

反应路线 J



反应路线 K 举例说明了在大多数一般情况下用类型 42 的胺处理 37 得到类型 43 的酰胺的合成工艺。在反应路线 J 中举例说明的酰胺键偶合反应是在合适的惰性溶剂例如 DMF、DCM 等等中进行的，并且可以用适合于酰胺偶合反应的各种试剂例如 HATU、EDC 或 PyBOP 进行。示于反应路线 J 中的酰胺键偶合反应的优选条件，对于有机合成技术人员是已知的。这种改进可以包括但不限于：使用碱性试剂例如三乙胺、DIPEA 或 NMM，或加入添加剂例如 HOAt 或 HOBt。另外，用 37 的活化酯或酰基氯衍生物处理 42，也可以得到 43。示于反应路线 J 中的酰胺键偶合通常在 0℃和室温之间的温度(偶而在高温下)下进行，偶合反应典型地进行 1 到 24 小时。

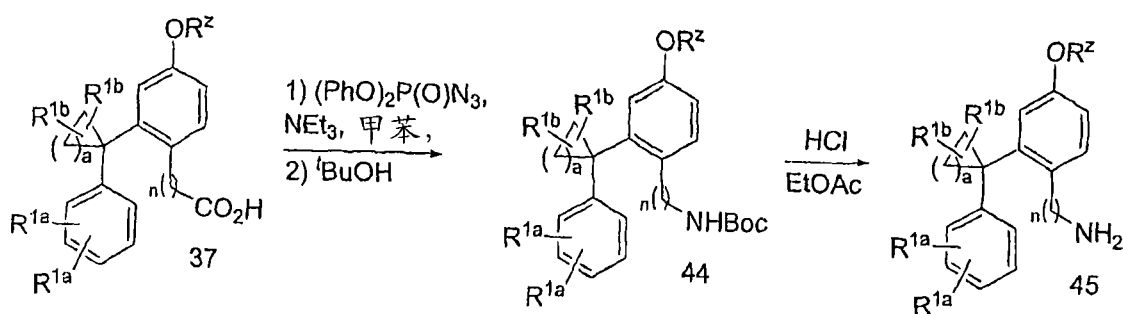
反应路线 K



反应路线 L 举例说明了类型 45 化合物的优选合成方法。在这种方法中，使 37 进行库尔修斯反应，得到结构式 44 的 N-Boc 保护的胺。在叔胺例如三乙胺或 DIPEA 的存在下，在溶剂例如甲苯中，通过 37 与叠氮化磷酸二苯酯反应来进行该反应。通常接受的初始产物是酰基叠

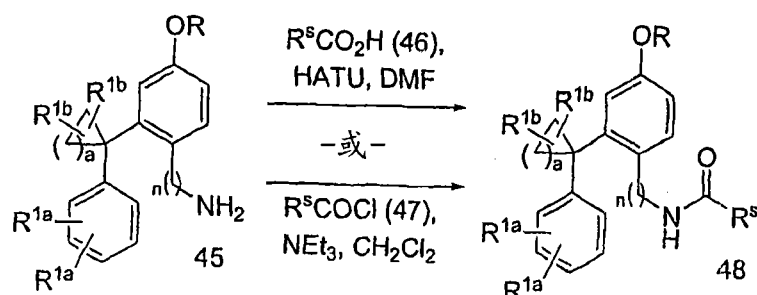
氮，将其在类似于酰基卡宾的 Wolff 重排的热过程中重排为异氰酸酯。重排典型地在溶剂的回流温度下进行，例如 110℃，重排通常在 1-5 小时的时间内完成。通常不将形成的中间体异氰酸酯分离，但随后与合适的醇例如叔丁醇进行原位反应，得到氨基甲酸酯 44。通过合适的脱保护方法例如用在 EtOAc 中的氯化氢或在 DCM 中的 TFA 处理，可以除去 N-Boc 基团。脱保护典型地在 0℃ 和室温之间的温度下进行，反应通常用 0.5-3 小时完成。结构式 45 的产物胺可以用作反应路线 M 的偶合体，或使用有机合成已知的各种方法进行合成修饰，得到本发明的化合物。

反应路线 L



反应路线 M 举例说明了类型 48 化合物的优选合成方法。例如，使用示于反应路线 K 中的一般酰胺偶合方案所描述的试剂和条件，45 可以参与与 46 类型的羧酸的酰胺键偶合反应，得到结构式 48 的酰胺。另外，也可以用活化酯或类型 47 的酰基氯衍生物处理 45，也得到 48。实现这种转化的典型条件包括：在叔胺碱例如三乙胺的存在下，用酰基氯 47 处理 45。通常在惰性有机溶剂例如 DMF 或 DCM 中、在 0℃ 和溶剂回流温度之间的温度下、经常在室温下，进行反应 1-24 小时。

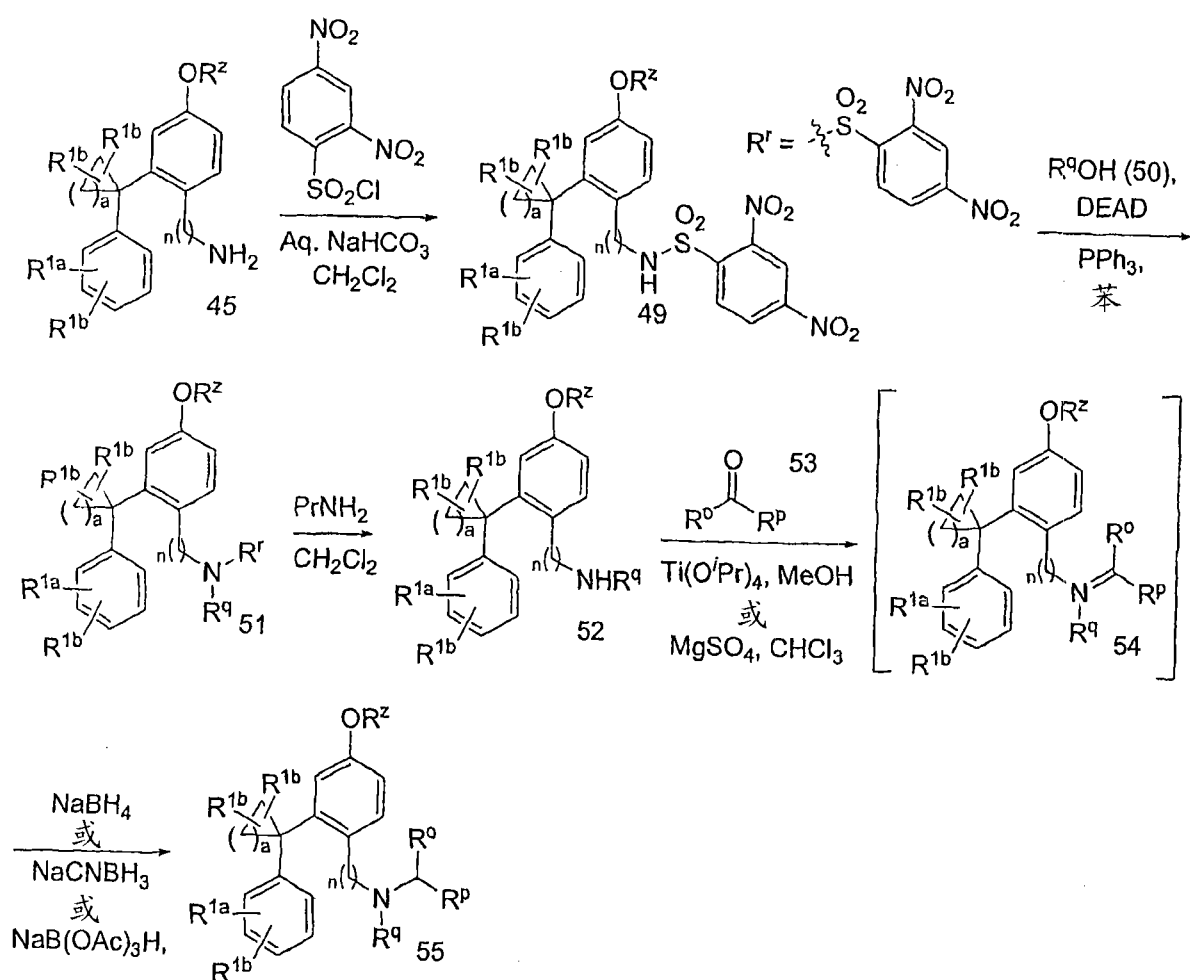
反应路线 M



如反应路线 N 所示, 还可以使用 Mitsunobu 反应的 Fukuyama 改进来加工 45 (Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6373-74)。例如, 在惰性有机溶剂例如 DCM 中, 可以使 45 与芳基磺酰氯例如 2-硝基苯磺酰氯、4-硝基苯磺酰氯或 2,4-二硝基苯磺酰氯与叔胺碱例如 2,4,6-三甲基吡啶或 2,6-二甲基吡啶反应。另外, 反应还可以在传统的 Schotten-Baumann 条件下进行, 如反应路线 M 所示, 其中 45 和芳基磺酰氯在碱性水溶液中反应。该反应的产物是类型 49 的磺酰胺, 其能够通过在三苯基膦和活性剂例如 DEAD、DIAD 等等的存在下, 与类型 50 的醇反应来进一步修饰。该反应在合适的惰性有机溶剂例如苯、甲苯、THF 或其混合物中、典型地在室温下进行的, 并且反应通常在 0.5-3 小时内完成。该反应的产物是类型 51 的磺酰胺, 其可以在任何一种亲核胺例如正丙胺的存在下、在溶剂例如 DCM 中, 或者用巯基乙酸和三乙胺在 DCM 中的组合, 去磺酰化。在任一情况下, 反应都典型地在室温下进行 5 分钟到 1 小时。当采用 2-或 4-硝基苯磺酰衍生物时, 用在溶剂例如 DMF 中的苯硫酚和碳酸钾组合、或用巯基乙酸和氢氧化锂在 DMF 中的组合, 完成磺酰胺的裂解。在任一情况下, 反应在室温下进行 1-3 小时。可以进一步使用有机合成已知的各种方法来修饰类型 52 的仲胺产物, 提供本发明的其它化合物。例如, 52 可以与类型 53 的醛或酮进行还原胺化反应, 得到类型 55 的化合物。实现这种还原胺化的典型条件包括: 由醛/酮 53 和胺 52 预先形成亚胺 54, 而后用能够还原碳-氮双键的试剂例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠等等来还原中间体亚胺。中间体亚胺 54 的形成可以在溶液中自然地发生, 或可以用路易斯酸类型试剂例如异丙醇钛(IV)或硫酸镁等等来促进。亚

胺的形成通常在 0°C 和溶剂回流温度之间的温度下进行，常常在室温下。通常在还原步骤之前几小时至 1 天期间内使亚胺形成步骤进行结束，这使得由通式 53 化合物的酮基基团的简单还原所形成的醇副产物降到最低。可以在某些情况下将中间体亚胺 54 分离和纯化，然而通常优选在还原步骤中直接使用它。亚胺 54 的还原典型地在基于醇的溶剂例如 MeOH 或 EtOH 中、在 0°C 和室温之间的温度下进行，并且还原通常在几小时或更少时间内完成。

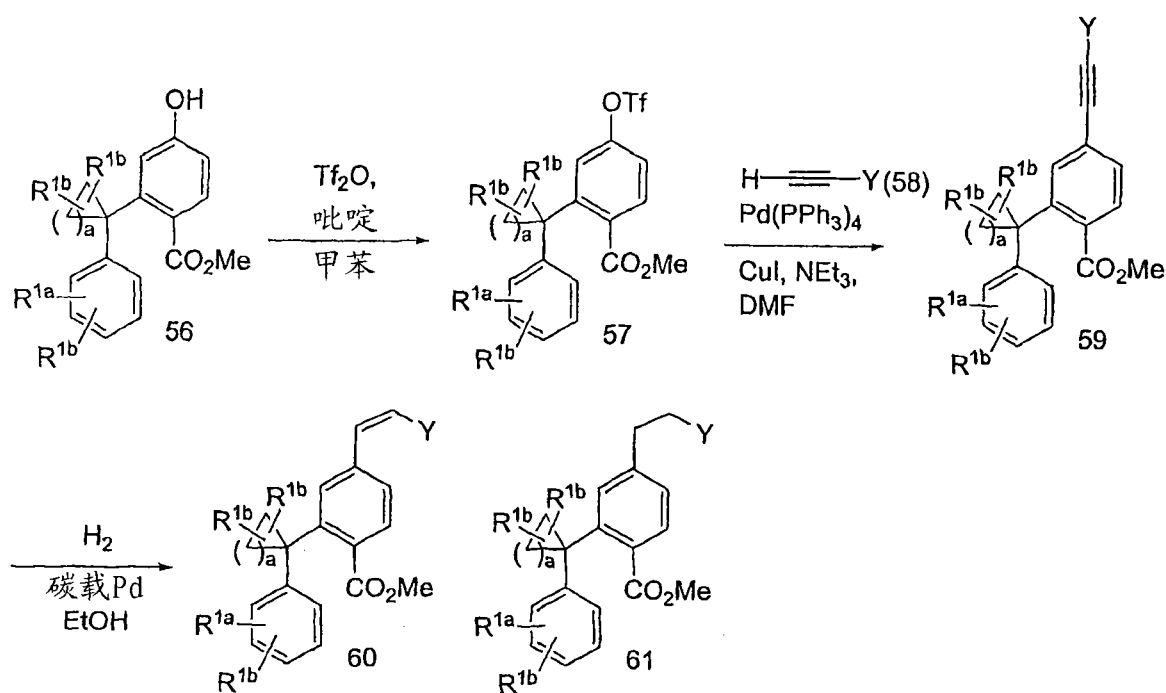
反应路线 N



反应路线 O 举例说明了结构式 60 和 61 化合物的优选合成方法，其中本发明的基团 $\text{X}(\text{X}-\text{CR}^2\text{R}^3-\text{Y})$ 是碳原子。在该方法中，使用或反应路线 G 中描述的条件或其变体，56 开始转变为三氟甲磺酸酯 57。在合适的钯催化剂的存在下，57 与类型 58 的末端炔烃的交叉耦合被称为

Sonogashira 反应。在后者方法中,铜(I)盐例如碘化铜(I)也用作助催化剂,并且该反应典型地在过量胺碱例如三乙胺或二乙胺等等的存在下进行。反应在惰性有机溶剂例如 DMF 中、在从室温至大约 100℃ 的温度下进行 6-24 小时。反应产物是类型 59 的炔烃,然后使其转变为类型 60 的烯烃衍生物或类型 61 的饱和烷烃衍生物。如果 60 是所需要的,进行 59 的部分还原的优选条件包括使用 Lindlar 催化剂试剂系统、在常压或高压氢气条件下。反应通常在惰性有机溶剂例如 EtOH 或 EtOAc 或其组合中、在室温下进行 3-15 小时。如果 61 是所需要的,然后用各种碳载钯催化剂的任何一种、在常压或高压氢气条件下进行 59 的还原。

反应路线 O



反应路线 P 举例说明了使用有机合成领域技术人员已知的方法、可以将结构式 62 的化合物加工为结构式 63 的各种杂环衍生物。这种转化的具体例子示于实施例部分中。实现这种转化的代表性参考文献包括:

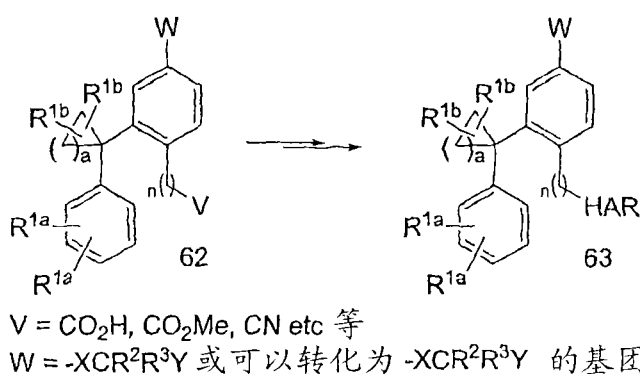
1) Joule, J.A.; Mills, K and Smith, G.F. *Heterocyclic Chemistry*, Chapman & Hall, 1995, 3rd Edn., 和其中引用的参考文献。

2) Katritzky, A.R.; Rees, C.W.(Eds), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic*

Compounds, Pergamon Press, Oxford, 1984, 8v, 和其中引用的参考文献。

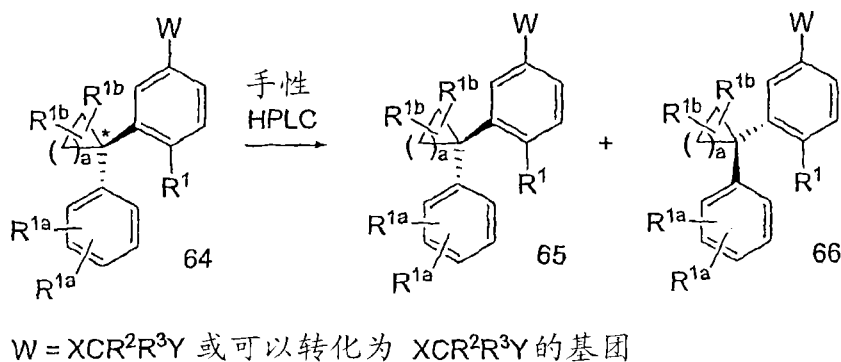
3) Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Review of the Literature 1982 – 1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York, 2nd Edn., 1996, 11v, 和其中引用的参考文献。

反应路线 P



反应路线 Q 举例说明了拆分结构式 64 化合物的优选方法, 其中星号碳是手性中心。通常, 后者或制备它们路线中的中间体, 可以通过手性固定相液相色谱技术或有机合成中已知的其它合适方法拆分得到对映体纯化合物例如 65 和 66。

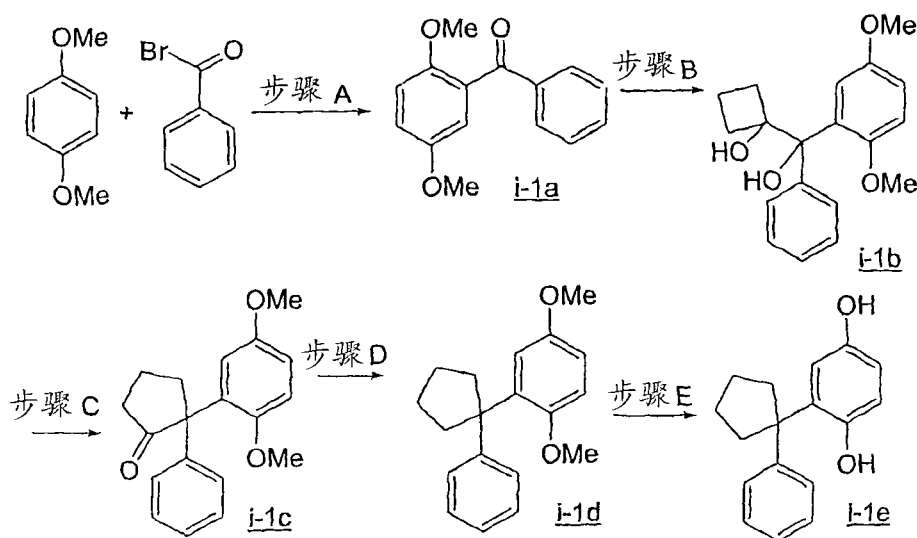
反应路线 Q



提供下面的实施例来举例说明本发明，不应将其理解为以任何方式限本发明的范围。

中间体的制备:

反应路线 i - 1



2 - (1 - 苯基环戊基) 苯 - 1,4 二醇(i - 1e)

步骤 A: (2,5 - 二甲氧基苯基)(苯基)甲酮(i - 1a)的制备

在室温下，将苯甲酰溴(2.6 毫升，21.8 mmol)和石墨(1.0 克)加入到 1,4 - 二甲氧苯(2.0 克，14.5 mmol)的苯(36 毫升)搅拌溶液中，并将得到的混合物回流加热 8 小时。冷却至室温之后，将反应混合物通过 Celite® 短塞过滤。将滤液用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱；0 - 25% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化，得到标题化合物 i - 1a，以及单去甲基产物(2 - 羟基 - 5 - 甲氧基苯基)(苯基)甲酮和(5 - 羟基 - 2 - 甲氧基苯基)(苯基)甲酮，将其收集用于下一步。

步骤 B: 化合物 1 - [(2,5 - 二甲氧基苯基)(羟基)苯基甲基]环丁醇(i - 1b)的制备

在室温下，将铝粉(1.28 克，47.8 mmol)加入到 i - 1a、(2 - 羟基 - 5 - 甲氧基苯基)(苯基)甲酮和(5 - 羟基 - 2 - 甲氧基苯基)(苯基)甲酮(1.93

克)和环丁酮(1.19 毫升, 15.9 mmol)在 THF(100 毫升)中的混合物中。冷却至大约 0℃之后, 通过注射器加入四氯化钛(3.42 毫升, 31.9 mmol), 并将得到的混合物回流加热 90 分钟。冷却至室温后, 将反应混合物进一步搅拌 2 天。将反应混合物用乙醚沉淀, 过滤并真空浓缩滤液。将粗品残余物再悬浮于乙醚中, 用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 20% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 i - 1b。

步骤 C: 2 - (2,5 - 二甲氧基苯基) - 2 - 苯基环戊酮(i - 1c)的制备

在室温下, 将碘(几粒晶体)加入到 i - 1b(315 毫克, 1.0 mmol)的醋酸(15 毫升)溶液中, 并将得到的溶液回流加热 1 小时。冷却至室温之后, 真空蒸发挥发物, 将残余物悬浮在 EtOAc 中, 用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 25% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 i - 1c。

步骤 D: 1,4 - 二甲氧基 - 2 - (1 - 苯基环戊基)苯(i - 1d)的制备

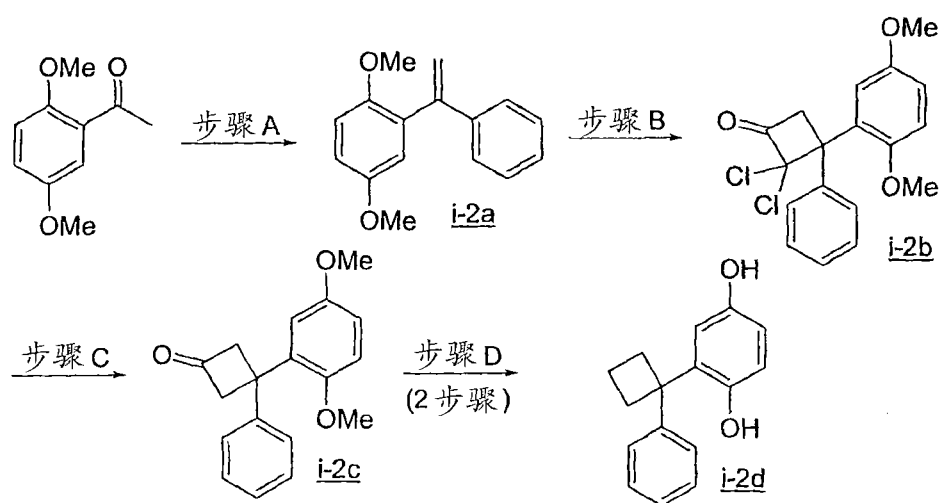
将胍一水合物(624μL, 12.8 mmol)加入到 i - 1c(173 毫克, 0.58 mmol)的二乙二醇(8.0 毫升)溶液中, 并将得到的溶液加热到 160℃, 除去挥发物。45 分钟之后, 将反应混合物冷却至室温, 加入氢氧化钾(1.08 克, 19.1 mmol), 并将得到的溶液加热到 175 - 195℃, 保持 18 小时。冷却至室温后, 将反应混合物用 1 N 盐酸中和, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 25% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 i - 1d, 以及单去甲基衍生物: 4 - 甲氧基 - 2 - (1 - 苯基环戊基)酚和 4 - 甲氧基 - 3 - (1 - 苯基环戊基)酚, 将其收集用于下一步。

步骤 E: 2 - (1 - 苯基环戊基)苯 - 1,4 二醇(i - 1e)的制备

将三溴化硼(333μL, 1 M 溶液, 在 DCM 中)加入到 i - 1d、4 - 甲氧基 - 2 - (1 - 苯基环戊基)酚和 4 - 甲氧基 - 3 - (1 - 苯基环戊基)酚(94.0 毫克)的 DCM(3.33 毫升)溶液中, 并将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。

将反应混合物倒入冰水中，并用 DCM 提取两次。将合并的有机提取液用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱；0 - 30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化，得到标题化合物 i - 1e。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.76 - 1.82(m, 4H), 2.23 - 2.35(m, 4H), 6.66(d, J=6.6 Hz, 2H), 7.03(t, J=1.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.28(m, 1H), 7.32 - 7.32(m, 4H)。

反应路线 i - 2



2 - (1 - 苯基环丁基)苯 - 1,4 二醇(i - 2d)的制备

步骤 A: 1,4 - 二甲氧基 - 2 - (1 - 苯基乙烯基)苯(i - 2a)的制备

在 0℃，将 2,5 - 二甲氧基苯乙酮(1.13 克, 6.27 mmol)逐滴加入到苯基溴化镁(9.4 毫升, 1 M 溶液, 在 THF 中, 9.4 mmol)的乙醚(30 毫升)溶液中，并将得到的溶液在 0℃ 搅拌 72 小时。将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液中，并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液干燥(MgSO₄)，并真空浓缩。将粗品悬浮在 MeOH(30 毫升)中，用 p - TSA(300 毫克)处理，回流加热 1.5 小时。冷却至室温后，将反应混合物倾倒入饱和氯化铵水溶液中，并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液干燥(MgSO₄)，并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱；0 - 20% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化，得到标题化合物 i - 2a。

步骤 B: 2,2 - 二氯 - 3 - (2,5 - 二甲氧基苯基) - 3 - 苯基环丁酮(i -

2b)的制备

在超声处理条件下, 将三氯乙酰氯(408 μ L, 3.66 mmol)慢慢地加入到 i-2a(879 毫克, 3.66 mmol)和锌粉(239 毫克, 3.66 摩尔)的乙醚(12 毫升)溶液中。18 小时之后, 加入另外的等量物锌粉(239 毫克, 3.66 mmol), 而后缓慢加入三氯乙酰氯(408 μ L, 3.66 mmol)。加入完毕后, 将反应混合物倾倒入饱和氯化铵水溶液中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 25% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 i-2b。

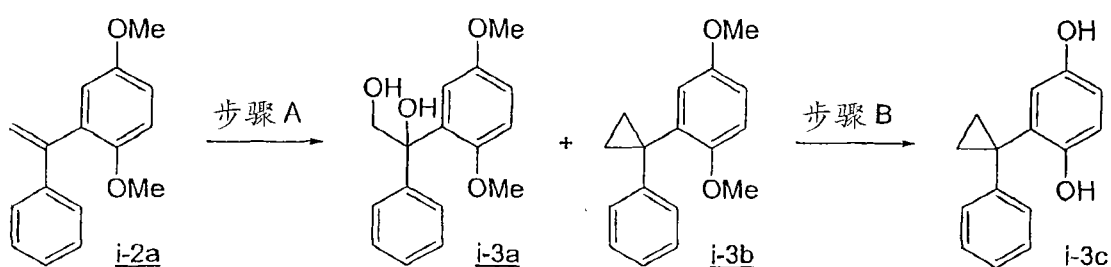
步骤 C: 3-(2,5-二甲氧基苯基)-3-苯基环丁酮(i-2c)的制备

在室温下, 将锌粉(79.0 毫克, 1.21 mmol)加入到 i-2b(71.0 毫克, 0.20 mmol)的醋酸(1.0 毫升)溶液中, 并将得到的混合物在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 8 小时。冷却到室温之后, 真空蒸发挥发物, 并将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和 EtOAc 之间分配。分离有机相, 将水相用 EtOAc 提取一次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 i-2c。

步骤 D: 2-(1-苯基环丁基)苯-1,4-二醇(i-2d)的制备

可以如步骤 D 和 E(反应路线 i-1)所述制备中间体 i-2d。
¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.05 - 1.96(m, 1H), 2.04 - 2.12(m, 1H), 2.67 - 2.77(m, 4H), 6.60(d, J=1.6 Hz, 2H), 6.95(t, J=1.6 Hz, 1H), 7.21(tt, 1H, J=7.6, 1.2 Hz), 7.33(m, 2H), 7.44(m, 2H)。

反应路线 i-3



2-(1-苯基环丙基)苯-1,4-二醇(i-3c)的制备

步骤 A: 1,4-二甲氧基-2-(1-苯基环丙基)苯(i-3b)的制备

在室温下,将二碘甲烷(190 μ L, 2.36 mmol)加入到锌/铜偶(699 毫克)和碘化铜(48 毫克, 0.25 mmol)的叔丁基甲基醚(30 毫升)搅拌溶液中。然后通过小管加入 i-2a(500 毫克, 2.08 mmol)的叔丁基甲基醚(5.5 毫升)溶液,并将得到的混合物回流加热 18 小时。冷却到室温之后,加入第二部分锌/铜偶(622 毫克)、碘化铜(42 毫克, 0.22 mmol)和二碘甲烷(200 μ L),并将得到的混合物重新回流加热另外的 18 小时。冷却至室温后,将反应混合物通过 Celite[®]短塞过滤,并用 EtOAc 充分冲洗。将滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(无梯度洗脱; 60:10:1 己烷/DCM/EtOAc 作为洗脱液)纯化,得到不可分离的 i-2a 和标题化合物 i-3b 的混合物。

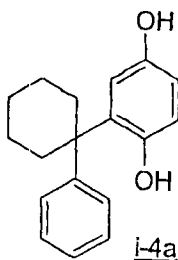
在室温下,将 N-甲基吗啉-N-氧化物(303 毫克, 2.59 mmol)、而后四氧化钨(750 μ L, 4 wt%水溶液, 0.118 mmol)加入到 i-2a/i-3b 混合物的丙酮(10 毫升)搅拌溶液中。将得到的溶液在室温下陈化大约 15 小时,而后用 10%(w/v)亚硫酸氢钠水溶液猝灭。大力搅拌大约 20 分钟之后,将反应混合物倾倒入水中,并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(逐步洗脱; 60:10:1 己烷/DCM/EtOAc、而后 2:1 己烷/EtOAc 作为洗脱液)纯化,按照洗脱次序得到标题化合物 i-3b、而后得到 i-3a。

步骤 B: 2-(1-苯基环丙基)苯-1,4-二醇(i-3c)的制备

在 0 $^{\circ}\text{C}$,将溴代二甲基硼烷(599 μ L, 6.12 mmol)加入到 i-3b(598 毫克, 2.35 mmol)的 DCM(4.0 毫升)搅拌溶液中。将得到的溶液升温至室温,并陈化 15 小时。6 小时和 12 小时之后,分别加入另外部分的溴代二甲基硼烷(150 和 450 μ L)。冷却到 0 $^{\circ}\text{C}$ 之后,用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应,并在 EtOAc 和水之间分配。将分离的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(无梯度洗脱; 25% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化,得到标题化合物 i-3c。¹HNMR(500 MHz, CDCl_3): δ 1.33(dd, J=6.4, 4.4 Hz, 2H), 1.43(dd, J=6.6, 4.3 Hz, 2H), 5.08(s, 1H), 5.12(s, 1H), 6.73(dd, J=8.7, 3.0 Hz,

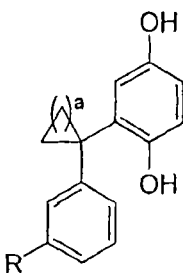
1H), 6.80(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.05(dd, J=9.9, 0.5 Hz, 2H), 7.18(brt, J=7.3 Hz, 1H), 7.27(m, 2H)。

2-(1-苯基环己基)苯-1,4-二醇(i-4a)的制备



在上述制备中间体 i-1e 的合成方法(反应路线 i-1)中, 使用环戊酮代替环丁酮, 可以制备中间体 i-4a。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.52(m, 1H), 1.58(m, 1H), 1.65(m, 4H), 2.21-2.26(m, 2H), 2.36-2.41(m, 2H), 6.61(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.64(dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.12(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.25(tt, J=7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.35(m, 2H), 7.41(m, 2H)。

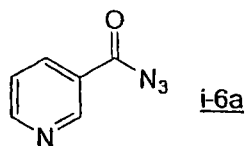
按照与上述中间体 i-1e、i-2d、i-3c 和 i-4a 相似的方法, 可以制备下列其它的中间体:



Ex. #i-5	a	R
a	1	F
b	2	F

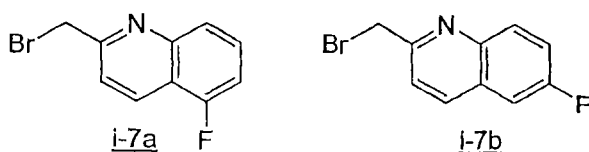
Ex. #i-5	a	R
c	3	F
d	4	F

烟酰基叠氮化物(i-6a)的制备

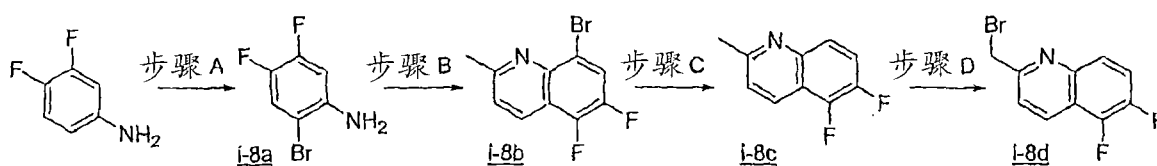


向烟酸(1.23 克, 10 mmol)的 DMF(15 毫升)悬浮液中加入叠氮化磷酸二苯酯(2.6 毫升, 12 mmol), 而后加入三乙胺(1.67 毫升, 12 mmol)。将混合物在室温下搅拌 2.5 小时, 而后倾倒入水(50 mL)中。将混合物用 EtOAc 提取三次, 并将合并的有机提取液用水洗涤三次, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(无梯度洗脱; 30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 i-6a。

按照 Bioorg. Med. Chem. Lett 1998, 8, 965 - 970 中描述的方法, 制备 2-(溴甲基)-5-氟喹啉(i-7a)和 2-(溴甲基)-6-氟喹啉(i-7b)。



反应路线 i-8



2-(溴甲基)-5,6-二氟喹啉(i-8d)的制备

步骤 A: 2-溴-4,5-二氟苯基胺(i-8a)的制备

在室温下, 将碳酸钾(2.76 克, 20.0 mmol)加入到 3,4-二氟苯胺(2.58 克, 20.0 mmol)的 DCM(100 毫升)搅拌溶液中, 并将得到的混合物冷却至 -15℃。通过注射器逐滴加入溴(3.20 g, 20.0 mmol)的 DCM(10 毫升)溶液。15 分钟之后, 将反应混合物倾倒入冰/水中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 10 - 20% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 i-8a。

液)纯化, 得到标题化合物 i - 8a。m/z(ES)210(MH)⁺。

步骤 B: 8 - 溴 - 5,6 - 二氟 - 2 - 甲基喹啉(i - 8b)的制备

将 i - 8a(733 毫克, 4.46 mmol)的 6N 盐酸(25 毫升)搅拌悬浮液在 100 °C 加热, 直到反应混合物变成均匀为止。加入甲苯(6.0 毫升), 而后逐滴加入巴豆醛(740 毫克, 8.92 mmol)。3 小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 并将分离的水层冷却至大约 0 °C, 小心地用 5 N 氢氧化钠水溶液中和。然后将水相用 EtOAc 提取三次, 并将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 5 - 10% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 i - 8b。m/z(ES)260(MH)⁺。

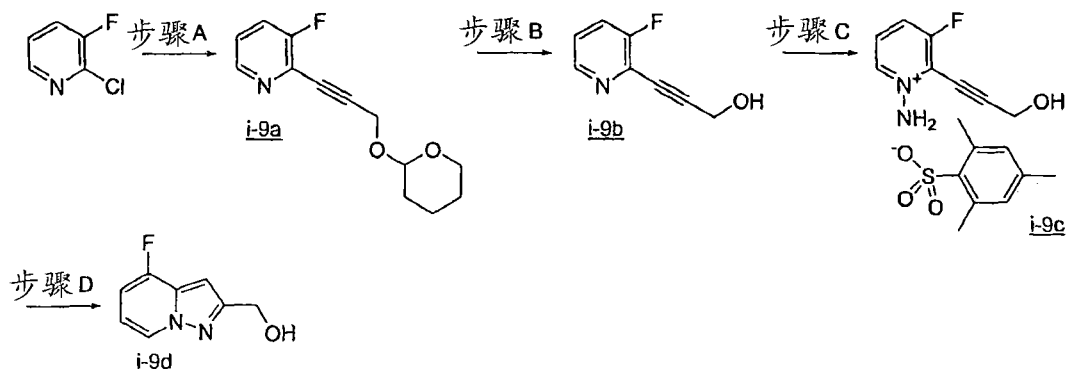
步骤 C: 5,6 - 二氟 - 2 - 甲基喹啉(i - 8c)的制备

在常压(气球)下, 将 i - 8b(520 毫克, 2.00 mmol)、2 N 氢氧化钠水溶液(1.25 毫升, 2.50 mmol)和活性碳载氢氧化钡(20%, 100 毫克)的混合物在 EtOAc/MeOH(25 毫升, 9:1)中氢化 1 小时。将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 并将滤液真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 5 - 25% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 i - 8c。m/z(ES)180(MH)⁺。

步骤 D: 2 - (溴甲基) - 5,6 - 二氟喹啉(i - 8d)的制备

在室温下, 将 N - 溴代琥珀酰亚胺(399 毫克, 2.20 mmol)、而后过氧化苯甲酰(50.0 毫克)加入到 i - 8c(300 毫克, 1.68 mmol)的四氯化碳(20 毫升)搅拌溶液中。将得到的混合物加热至 76 °C, 搅拌 3 小时。冷却至室温后, 将反应混合物过滤并浓缩真空。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 5 - 15% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 i - 8d。m/z(ES)260(MH)⁺。 ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 4.71(s, 2H), 7.60(dd, J=18.1 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.67(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88(m, 1H), 8.45(d, J=8.6 Hz, 1H)。

反应路线 i - 9



(4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(i-9d)的制备

步骤 A: 3-氟-2-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-炔-1-基]吡啶(i-9a)的制备

在室温下, 将三丁基[3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-炔-1-基]锡烷(13.8 克, 32.0 mmol, 按照 Kyler 等人, J. Org. Chem., 1987, 52, 4296-4298 制备)和双(三苯基膦)合氯化钯(II)(4.92 克, 6.98 mmol)依次加入到 2-氯-3-氟吡啶(6.32 克, 48.1 mmol)的二噁烷(100 毫升)搅拌溶液中。将得到的混合物用平缓的氮气流脱气 10 分钟, 而后加热到 100℃, 保持大约 6 小时。冷却至室温后, 将反应混合物用饱和 KF 水溶液猝灭, 并用 EtOAc 稀释。大力搅拌大约 15 分钟之后, 通过过滤除去沉淀的固体。从滤液中分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速柱色谱(梯度洗脱: 10-60% EtOAc/己烷)纯化, 得到标题化合物 i-9a。m/z(ES)236(MH)⁺。

步骤 B: 3-(3-氟吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇(i-9b)的制备

将 i-9a(2.20 克, 9.35 mmol)的醋酸/水(95ml/15ml)搅拌溶液在 40℃ 加热 8 小时。冷却到室温之后, 真空除去挥发物, 并将残余物在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机相, 将水相用 EtOAc 再提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速柱色谱(梯度洗脱: 10-80% EtOAc/己烷)纯化, 得到标题化合物 i-9b。m/z(ES)134(MH)⁺-H₂O。

步骤 C: 1-氨基-3-氟-2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)吡啶
鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐(i-9c)的制备

在 0℃, 将 2-[(氨基氧基)磺酰基]-1,3,5-三甲苯(1.15 克, 5.30 mmol, 按照 Tamura 等人 Synthesis, 1977, 1-17 制备)的 DCM(15 毫升)溶液通过注射器逐滴加入到 i-9b(536 毫克, 3.55 mmol)的 DCM(15 毫升)搅拌溶液中。2 小时之后, 将反应混合物温热至室温, 陈化 10 分钟, 而后用乙醚(30 毫升)稀释。通过过滤收集沉淀的晶体, 真空干燥, 得到标题化合物 i-9c。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): δ 2.01(s, 3H), 2.60(s, 6H), 4.62(s, 2H), 6.82(s, 2H), 7.91(m, 1H), 8.19(m, 1H), 8.64(d, J=8.2 Hz, 1H)。

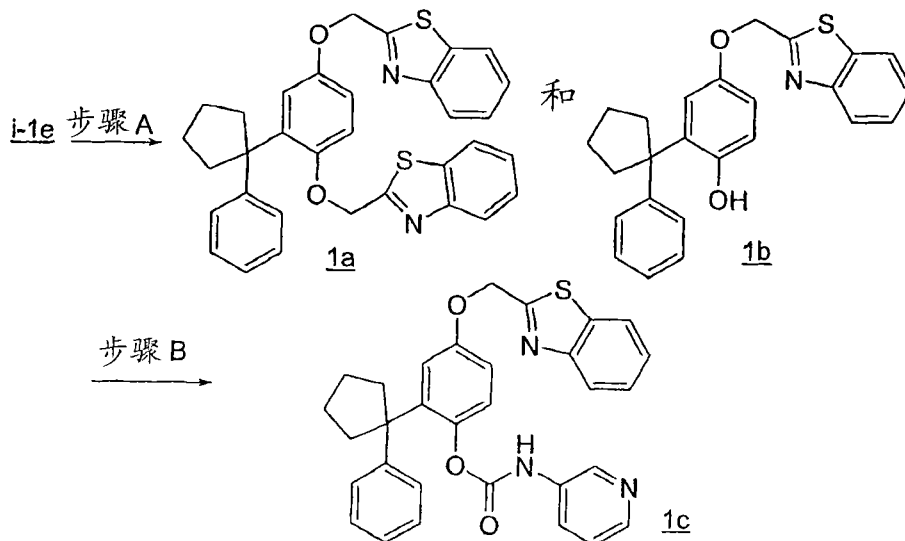
步骤 D: (4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(i-9d)的制备

在室温下, 将碳酸钾(340 毫克, 2.46 mmol)加入到 i-9c(450 毫克, 1.23 mmol)的 DMF(10 毫升)搅拌溶液中。18 小时之后, 将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速柱色谱(梯度洗脱: 20-60% EtOAc/己烷)纯化, 得到标题化合物 i-9d。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 4.92(s, 2H), 6.06(m, 1H), 6.61(s, 1H), 6.80(dd, J=8.2Hz, 8.1 Hz, 1H), 8.64(d, J=8.2 Hz, 1H); m/z(ES)149(MH)⁺-H₂O。

按照与上述中间体 i-9d 相似的方法, 分别从 2-溴-4-氟吡啶、2-溴-5-氟吡啶和 2-溴-6-氟吡啶开始, 制备(5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇、(6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇和(7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇。

实施例 1

反应路线 1



步骤 A: 2,2' - [[2 - (1 - 苯基环戊基) - 1,4 - 亚苯基]双(氧亚甲基)]双 - 1,3 - 苯并噻唑(1a)和 4 - (1,3 - 苯并噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 2 - (1 - 苯基环戊基)酚(1b)的制备

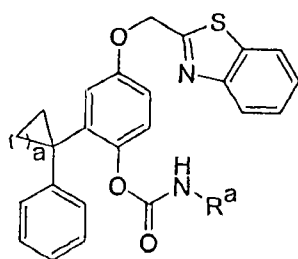
在室温下, 将 2 - (氯甲基) - 1,3 - 苯并噻唑(57.0 毫克, 0.31 mmol; 按照 Mylari, B.L.; Scott, P.J.; Zembrowski, W. J. Synth. Commun, 1989, 19, 2921 - 2924 制备)、碘化钾(51.0 毫克, 0.31 mmol)和碳酸钾(71.0 毫克, 0.52 mmol)加入到 i - 1e(65.0 毫克, 0.26 mmol)的 DMF(0.75 毫升)搅拌溶液中。18 小时之后, 将反应混合物倾倒入饱和氯化铵水溶液中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 30% EtOAc/己烷作为洗脱液; 4%三乙胺改性剂)纯化, 得到标题化合物 1a 和 1b。

步骤 B: 4 - (1,3 - 苯并噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 2 - (1 - 苯基环戊基)苯基吡啶 - 3 - 基氨基甲酸酯(1c)的制备

将烟酰叠氮化物(i - 6a)(10.0 毫克, 0.07 mmol)在甲苯(0.5 毫升)中回流加热 30 分钟。然后加入 1b(17.8 毫克, 0.44 mmol)的甲苯溶液, 而后加入 DIPEA, 并将得到的混合物回流加热 6 小时。将反应混合物倾倒在

水中，并用 EtOAc 提取两次。将合并的有机提取液用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱；0 - 80% EtOAc/ 己烷作为洗脱液)纯化，得到标题化合物 1c。
m/z(ES)522(MH)⁺。

按照与上述实施例 1c 相似的方法制备下列化合物：

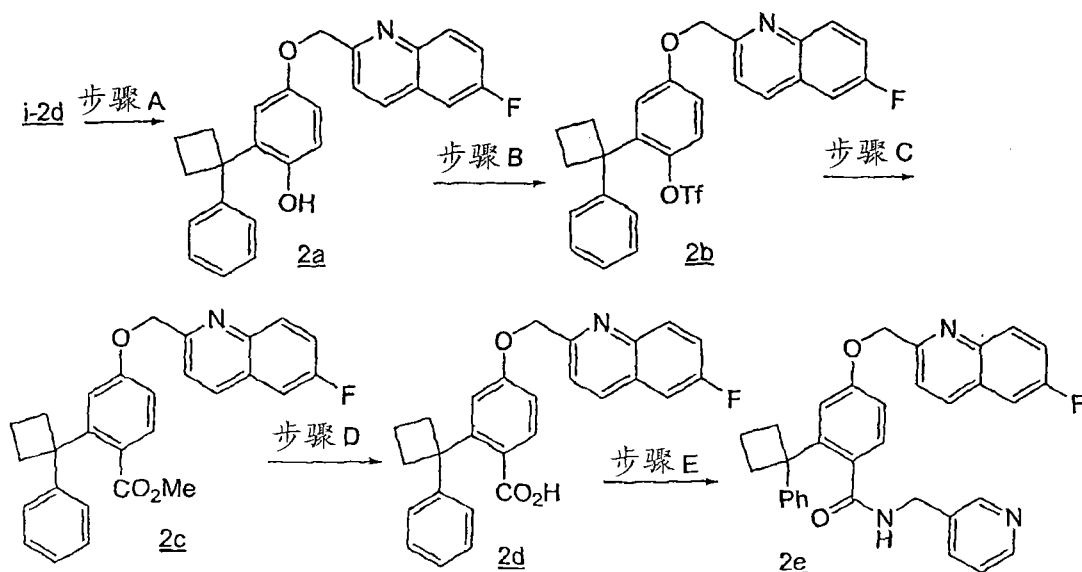


Ex. #1	a	Ra	(MH) ⁺
d	1	环丙基	457
e	1	3-吡啶基	494
f	2	环丙基	471
g	2	3-吡啶基	508
h	3	3-吡啶基	522
i	4	3-吡啶基	536

在上面显示的实施例中，还可以用喹啉、5-氟喹啉，6-氟喹啉、5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替苯并噻唑基团。

实施例 2

反应路线 2



步骤 A: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (1 - 苯基环丁基)酚
(2a)的制备

可以按照反应路线 1 的步骤 A 列出的方法,由中间体 i-2d 和 2-(溴甲基)-6-氟喹啉制备化合物 2a。

步骤 B: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (1 - 苯基环丁基)苯基
三氟甲磺酸酯(2b)的制备

在 0℃,将三氟甲磺酸酐(1.3 当量)逐滴加入到 2a(1.0 当量)的吡啶/甲苯(1:1)搅拌溶液中。将得到的混合物温热至室温,然后陈化,直到认为反应完成为止。将反应混合物倾倒入水中,并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物,得到标题化合物 2b。

步骤 C: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (1 - 苯基环丁基)苯甲
酸甲酯(2c)的制备

将 2b(1 当量)、乙酸钯(II)(0.2 当量)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(0.8 当量)和三乙胺(2.4 当量)在 MeOH/DMF(1:1)中的搅拌混合物用一氧化碳吹扫大约 10 分钟,而后加热到 80℃。认为反应完成之后,将反应混合

物冷却至室温，而后通过 celite[®]短柱过滤，用 EtOAc 充分洗脱。将滤液倾倒在水中，并分离有机相。将水相用 EtOAc 提取两次，并将合并的有机提取液用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物，得到标题化合物 2c。

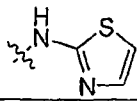
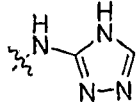
步骤 D: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (1 - 苯基环丁基)苯甲酸(2d)的制备

将氢氧化钾水溶液(23 当量, 8M 溶液)加入到 2c(1.0 当量)的 THF:1,2 - 丙二醇(1:1)的搅拌溶液中，并将得到的混合物加热到大约 110℃。认为反应完成之后，将反应混合物冷却至室温，用 1 N 盐酸酸化至大约 pH 值 6.0，并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水洗涤，干燥(MgSO₄)，并真空浓缩。将粗品残余物通过反相制备 HPLC 在 YMC Pack Pro C18 相上(梯度洗脱: 5 - 95%乙腈/水作为洗脱液, 0.1% TFA 作为改性剂)纯化。将纯化馏份冷冻干燥，得到标题化合物 2d。

步骤 E: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (1 - 苯基环丁基) - N - (吡啶 - 3 - 基甲基)苯甲酰胺(2e)的制备

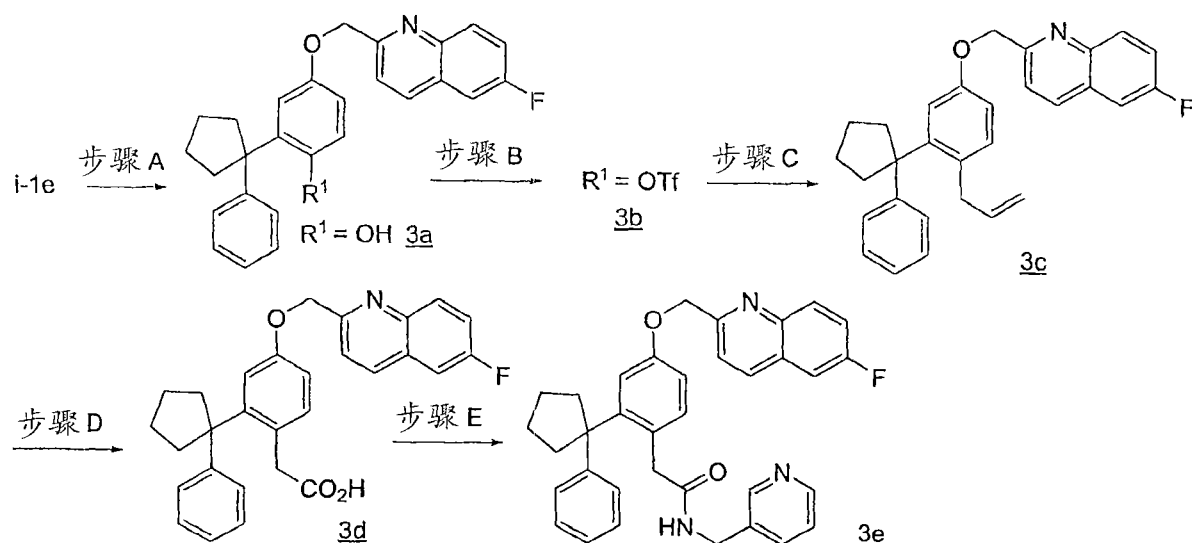
在室温下，将 DIPEA(3.0 当量)加入到 2d(1.0 当量)、3 - (氮甲基)吡啶(1.0 当量)和 HATU(1.5 当量)的 DMF 搅拌溶液中。认为反应完成之后，将反应混合物倾倒在水中，并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物，得到标题化合物 2e。

按照与上述实施例 2e 相似的方法，可以制备下列化合物:

n	n	n	
o	o	o	
-	p	p	-OMe
-	q	q	-OH

在上面显示的实施例中, 还可以用喹啉、5-氟喹啉, 5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替 6-氟喹啉基团。

实施例 3 反应路线 3



步骤 A: 4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(1-苯基环戊基)酚 (3a) 的制备

可以按照反应路线 1 的步骤 A 中列出的方法, 由中间体 i-1e 和 2-(溴甲基)-6-氟喹啉制备化合物 3a。

步骤 B: 4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(1-苯基环戊基)苯基三氟甲磺酸酯(3b)的制备

可以按照反应路线 2 的步骤 B 列出的方法，由中间体 3a 制备化合物 3b。

步骤 C: 2 - {[4 - 烯丙基 - 3 - (1 - 苯基环戊基)苯氧基]甲基} - 6 - 氟喹啉(3c)的制备

将氯化锂(5.0 当量)、[1,1' - 双(二苯基膦基)二茂铁]合二氯钯(II)(0.016 当量)和烯丙基(三丁基)锡烷(2.0 当量)加入到 3a 的 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮溶液中，并将得到的混合物在微波装置(300 W)中、在 120℃ 照射，直到认为反应完成为止。将反应混合物用 EtOAc 稀释，并用 1,8 - 二氮杂双环[5.4.0]十一碳(unced) - 7 - 烯(6.6 当量)处理大约 20 分钟。将反应混合物通过二氧化硅过滤，并在 50℃ 将滤液与饱和氟化钾水溶液一起搅拌 24 小时。分离有机相，将水相用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物，得到标题化合物 3c。

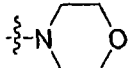
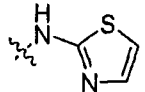
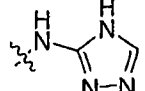
步骤 D: [4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (1 - 苯基环戊基)苯基]醋酸(3d)的制备

将高碘酸钠(4.1 当量)和氯化钨(III)(0.01 当量)加入到 3c 的四氯化碳 - 水 - 乙腈溶液中，并将得到的溶液在室温下搅拌 1 小时，如果需要的话，再加入高碘酸钠和氯化钨(III)。认为反应完成之后，将反应混合物倾倒入水中，并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物，得到标题化合物 3d。

步骤 E: 2 - [4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (1 - 苯基环戊基)苯基] - N - (吡啶 - 3 - 基甲基)乙酰胺(3e)的制备

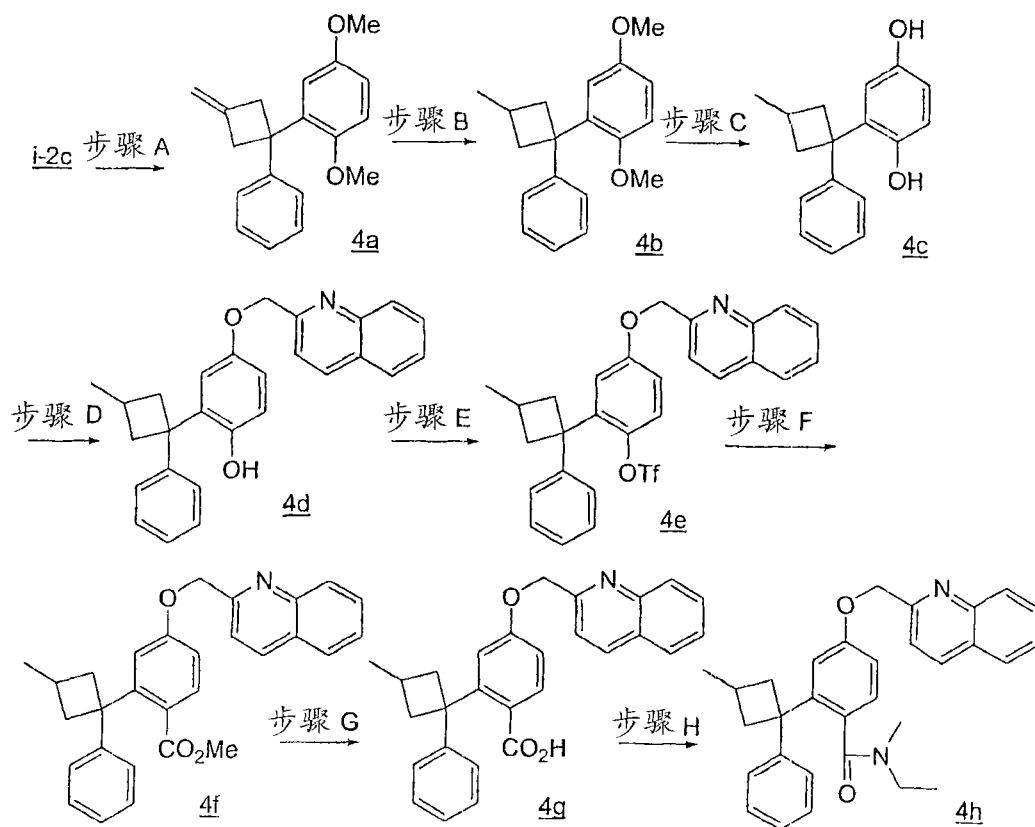
在室温下，将 DIPEA(3.0 当量)加入到 3d(1.0 当量)、3 - (氨基甲基)吡啶(1.0 当量)和 HATU(1.5 当量)的 DMF 搅拌溶液中。认为反应完成之后，将反应混合物倾倒入水中，并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物，得到标题化合物 3e。

按照与上述实施例 3d 相似的方法，可以制备下列化合物：

m	m	m	
n	n	n	
o	o	o	
-	p	p	-OMe
-	q	q	-OH

在上面显示的实施例中，还可以用喹啉、5-氟喹啉，5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替 6-氟喹啉基团。

实施例 4 反应路线 4



步骤 A: 1,4-二甲氧基-2-(3-亚甲基-1-苯基环丁基)-苯(4a)

的制备

在大约 0℃, 将双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾(7.27 毫升, 0.5 M 溶液, 在甲苯中, 3.64 mmol)加入到甲基三苯基溴化磷(1.30 克, 3.63 mmol)的 THF(20 毫升)溶液中。30 分钟之后, 通过注射器逐滴加入 i-2c(0.73 克, 2.59 mmol)的 THF(5 毫升)溶液, 并将得到的混合物升温至室温。大约 4 小时之后, 将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0-20% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 4a。m/z(ES)281(MH)⁺. ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 3.42(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.91(quin., J=2.3 Hz, 2H), 6.81(m, 2H), 7.00(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.19(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.31(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.43(d, J=7.6 Hz, 2H)。

步骤 B: 1,4-二甲氧基-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯(4b)的制备

在常压下, 将(4a)(670 毫克, 2.39 mmol)、钯(66.0 毫克, 10 wt %, 在活性碳上)在 EtOH(15 毫升)中的混合物氢化大约 15 小时。将得到的混合物通过 celite[®]短柱过滤, 并用 EtOAc 充分洗脱。真空浓缩滤液, 得到 4b 的顺式/反式非对映体的 1:1 混合物, 其在随后的反应中不用进一步纯化就可以使用。m/z(ES)282(MH)⁺。

步骤 C: 2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯-1,4-二醇(4c)的制备

在大约 0℃, 将三溴化硼(7.20 毫升, 1 M 溶液, 在 DCM 中, 7.20 mmol)逐滴加入到粗品 4b(2.39 mmol)的 DCM 搅拌溶液中。将得到的混合物升温至室温, 并陈化 2.5 天。将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0-30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 4c, 其是顺式/反式非对映体的 1:1 混合物。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.13(d, J=3.4 Hz, 3H), 1.14(d, J=3.4 Hz, 3H), 2.32(m, 4H), 2.40(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.90(m, 4H), 4.11(s, 1H), 4.16(s, 1H), 4.51(s, 1H), 4.54(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.87(m, 1H), 7.15(t, J=1.1 Hz, 1H), 7.23(m,

2H), 7.33(m, 6H), 7.50(m, 2H)。

步骤 D: 2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)酚(4d)的制备

在室温下, 将 2-(氯甲基)喹啉(505 毫克, 2.84 mmol)、而后碘化钾(473 毫克, 2.85 mmol)和碳酸钾(603 毫克, 4.36 mmol)加入到 4c(557 毫克, 2.19 mmol)的 DMF(3 毫升)搅拌溶液中。大约 15 小时之后, 将反应混合物用水稀释, 并用 1N 盐酸酸化至 pH 值 6。将水相用 EtOAc 提取三次, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0-35% EtOAc/己烷, 4%三乙胺改性剂)纯化, 提供标题化合物 4d。m/z(ES)396(MH)⁺。

步骤 E: 2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基三氟甲磺酸酯(4e)的制备

在大约 0℃, 将氢化钠(23.0 毫克, 0.96 mmol)加入到 4d(322 毫克, 0.81 mmol)的 THF(8 毫升)搅拌溶液中。20 分钟之后, 加入 2-[N,N-双(三氟甲基磺酰基)氨基]-5-氯吡啶(480 毫克, 1.22 mmol), 并将得到的混合物升温至室温。大约 30 分钟之后, 将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过快速色谱(梯度洗脱; 0-20% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 4e。m/z(ES)528(MH)⁺。

步骤 F: 2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲酸甲酯(4f)的制备

将 4e(352 毫克, 0.67 mmol)、乙酸钡(II)(30.0 毫克, 0.13 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(296 毫克, 0.53 mmol)和三乙胺(223 μl, 1.60 mmol)在 MeOH(3 毫升)和 DMF(3 毫升)中的搅拌混合物用一氧化碳吹扫大约 10 分钟, 而后加热到 80℃。1 天之后, 将反应混合物冷却至室温, 而后通过 celite[®]短柱过滤, 用 EtOAc 充分洗脱。将滤液倾倒入水中, 并分离有机相。将水相用 EtOAc 再提取两次, 并将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0-15% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 4f,

$m/z(\text{ES})438(\text{MH})^+$ 。通过手性制备 HPLC(Chiralpak AD 柱, 5%异丙醇/庚烷作为洗脱液), 将混合物 4f 拆分为其非对映异构体组分, 按照洗脱次序提供:

4f-A(非对映异构体 A): 保留时间=13.66 min 在分析 Chiralpak AD 柱上(4.6 x 250 mm; 10 微米, 流速=0.75 mL/min, λ =254 nm UV 检测); $^1\text{HNMR}(500 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 1.04(d, J =6.4 Hz, 3H), 2.20(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.93(m, 2H), 3.71(s, 3H), 5.52(s, 2H), 6.91(dd, J =8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.14(t, J =7.3 Hz, 1H), 7.17(d, J =2.6 Hz, 1H), 7.22(t, J =7.4 Hz, 2H), 7.42(d, J =8.7 Hz, 2H), 7.64(m, 2H), 7.72(d, J =8.5 Hz, 1H), 7.80(t, J =7.8 Hz, 1H), 7.90(d, J =8.0 Hz, 1H), 8.14(d, J =8.7 Hz, 1H), 8.26(d, J =8.5 Hz, 1H)。

4f-B(非对映异构体 B): 保留时间=16.39 min 在分析 Chiralpak AD 柱上(4.6 x 250 mm; 10 微米, 流速=0.75 mL/min, λ =254 nm UV 检测); $^1\text{HNMR}(500 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 1.09(d, J =6.6 Hz, 3H), 2.24(octet, J =6.9 Hz, 1H), 2.42(m, 2H), 2.87(m, 2H), 3.55(s, 3H), 5.54(s, 2H), 6.96(dd, J =8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.12(m, 1H), 7.21(m, 4H), 7.50(d, J =2.5 Hz, 1H), 7.62(t, J =7.8 Hz, 1H), 7.70(d, J =8.7 Hz, 1H), 7.75(d, J =8.5 Hz, 1H), 7.80(t, J =7.1 Hz, 1H), 7.90(d, J =8.0 Hz, 1H), 8.15(d, J =8.5 Hz, 1H), 8.27(d, J =8.5 Hz, 1H)。

步骤 G: 2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲酸(4g)的制备

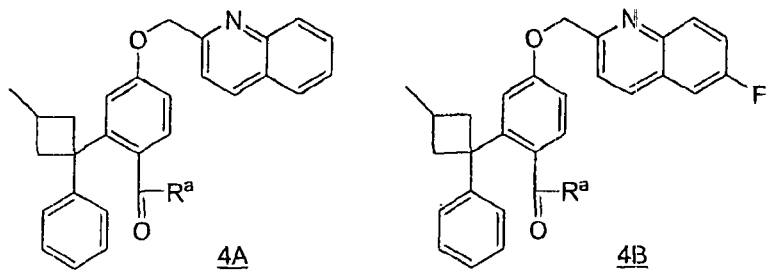
将氢氧化钾水溶液(187 μ L, 8 M 溶液, 1.50 mmol)加入到 4f-B(28.5 毫克, 0.065 mmol)的 THF(1.5 毫升)和丙二醇(1.5 毫升)搅拌溶液中, 并将得到的混合物加热到大约 110 $^{\circ}\text{C}$ 。大约 15 小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 而后用 1N 盐酸酸化至 pH 值 6。将水相用 EtOAc 提取三次, 并将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 真空浓缩。将粗品残余物通过反相制备 HPLC 在 YMC Pack Pro C18 相(梯度洗脱: 5-95%乙腈/水作为洗脱液, 0.1% TFA 改性剂)上纯化。将纯化馏份冷冻干燥, 提供标题化合物 4g。 $m/z(\text{ES})424(\text{MH})^+$ 。 $^1\text{HNMR}(500 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 1.09(d, J =6.6 Hz, 3H), 2.23(m, 1H), 2.46(m, 2H), 2.90(m, 2H), 5.70(s, 2H), 6.70(dd, J =8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.11(m, 1H), 7.22(m,

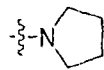
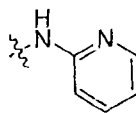
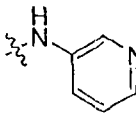
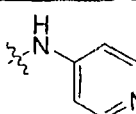
3H), 7.53(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.73(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.90(m, 4H), 7.99(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.32(d, J=8.6 Hz, 1H), 8.46(d, J=8.3 Hz, 1H)。

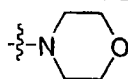
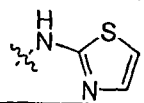
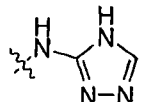
步骤 H: N-乙基-N-甲基-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲酰胺(4h)的制备

在室温下, 将 4g(9.6 毫克, 23 μ mol)、HATU(17 毫克, 45 μ mol)、N-乙基甲胺(19 μ L, 23 μ mol)和 DIPEA(39 μ L, 230 μ mol)在 DMF(1.1 毫升)中的混合物搅拌大约 15 小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢盐水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0-50% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 4h, 其是旋转异构体的混合物。m/z(ES)465(MH)⁺。 ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 0.78(t, J=7.1 Hz, 1.5H), 0.97(d, J=6.6 Hz, 1.5H), 0.99(d, J=6.6 Hz, 1.5H), 1.07(t, J=7.1 Hz, 1.5H), 1.55(sext., J=7.3 Hz, 0.5H), 1.87(m, 0.5H), 1.92(s, 1.5H), 2.26(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.70(s, 1.5H), 2.88(m, 0.5H), 2.97(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.63(m, 0.5H), 5.53(s, 2H), 6.88(dd, J=8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.94(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.09(m, 1H), 7.19(m, 3H), 7.51(dd, J=11.5, 2.3 Hz, 1H), 7.62(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.80(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.90(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.17(d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28(d, J=8.5 Hz, 1H)。

按照与上述实施例 4h 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



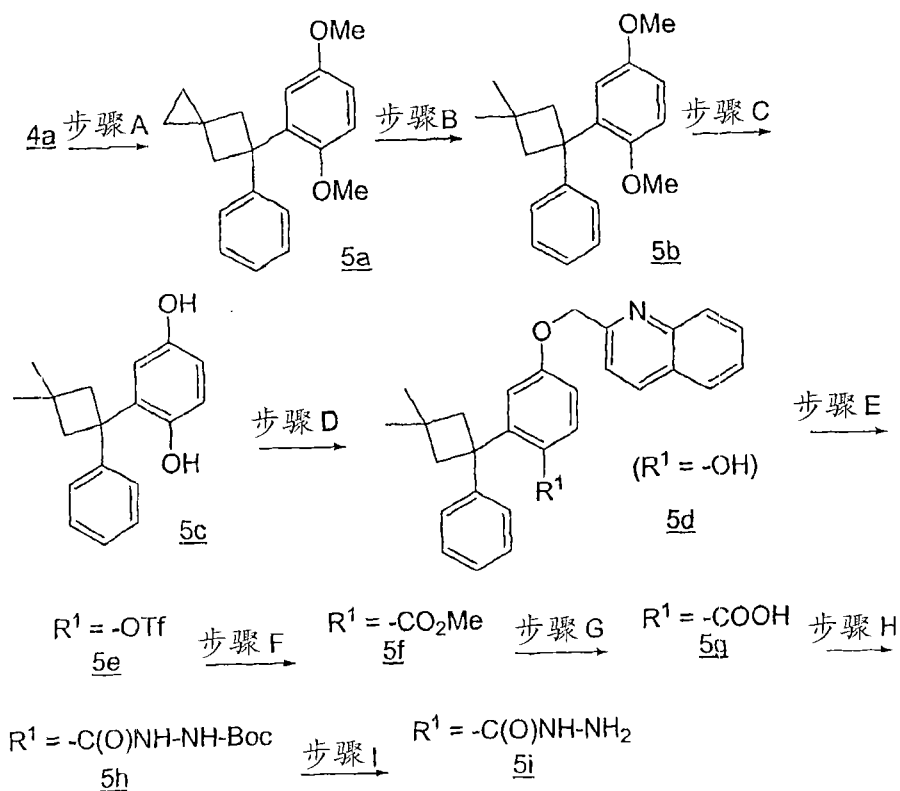
Ex. #4A*	Ex. #4B*	R ^a
a	a	-N(H)Me
b	b	-NMe ₂
c	c	-N(H)Et
d	d	-NEt ₂
e	e	-N(H)Pr
f	f	-N(H)iPr
g	g	-N(H) 环丙基
h	h	-N(Me)Et
i	i	
j	j	
k	k	
l	l	

m	m	
n	n	
o	o	
-	p	-OMe
-	q	-OH

在上面显示的实施例中，还可以用 5-氟喹啉、6-氟喹啉、5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替 6-氟喹啉基团。

实施例 5

反应路线 5



步骤 A: 5-(2,5-二甲氧基苯基)-5-苯基螺[2.3]己烷(5a)的制备

在 0℃, 将二乙基锌(3.02 毫升, 1 M 溶液, 在己烷中, 3.02 mmol)、而后氯碘甲烷(438μL, 6.04 mmol)加入到 4a(425 毫克, 1.51 mmol)的二氯乙烷搅拌溶液中。大约 2 小时之后, 通过加入饱和氯化铵水溶液猝灭反应。将得到的混合物倾倒入水中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过快速色谱(梯度洗脱; 0 - 15% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 5a。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 0.44(d, J=9.8 Hz, 1H), 0.45(d, J=9.0 Hz, 1H), 0.57(d, J=9.0 Hz, 1H), 0.59(d, J=9.8 Hz, 1H), 2.74(dd, J=13.2, 8.8 Hz, 2H), 3.06(dd, J=13.2, 8.8 Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.77(m, 2H), 7.00(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.17(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.30(t, J=8.3 Hz, 2H), 7.48(d, J=8.3 Hz, 2H)。

步骤 B: 2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 1,4 - 二甲氧基苯(5b)的制备

在常压下, 将(5a)(376 毫克, 1.28 mmol)、铂(245 毫克, 5 wt%, 在活性碳上)在 MeOH(7 毫升)和醋酸(2 毫升)中的混合物氢化大约 24 小时。将得到的混合物通过 celite[®]短柱过滤, 并用 DCM 充分洗脱。真空浓缩滤液, 得到 5b, 其不用进一步纯化就可以在随后的反应中使用。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.00(s, 3H), 1.08(s, 3H), 2.68(d, J=12.8 Hz, 2H), 2.78(d, J=12.8 Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 3.81(s, 3H), 6.68(m, 2H), 7.0(d, J=2.7 Hz, 1H), 7.10(t, J=9.3 Hz, 1H), 7.25(t, J=7.8 Hz, 2H), 7.48(d, J=7.8Hz, 1H)。

步骤 C: 2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基)苯 - 1,4 - 二醇(5c)的制备

在大约 0℃, 将三溴化硼(3.71 毫升, 1 M 溶液, 在 DCM 中, 3.71 mmol)逐滴加入到 5b 的 DCM 搅拌溶液中。24 小时之后, 将反应混合物倾倒入水中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 5c。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.04(s, 3H), 1.05(s, 3H), 2.68(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.72(d, J=11.3 Hz, 2H), 6.60(m, 2H), 6.95(s, 1H), 7.18(t, J=7.4 Hz,

1H), 7.32(d, J=7.4 Hz, 2H), 7.42(d, J=7.4 Hz, 2H)。[2 × OH未发现]

步骤 D: 2-(3,3-二甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)酚(5d)的制备

在室温下, 将 2-(氯甲基)喹啉(226 毫克, 1.27 mmol)、而后碘化钾(211 毫克, 1.27 mmol)和碳酸钾(270 毫克, 1.96 mmol)加入到 5c(263 毫克, 0.98 mmol)的 DMF(1.4 毫升)搅拌溶液中。大约 5 小时之后, 将反应混合物用水稀释, 并用 1N 盐酸酸化至 pH 值 6。将水相用 EtOAc 提取三次, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0-40% EtOAc/己烷, 在每个相中 4%三乙胺作为改性剂)纯化, 提供标题化合物 5d。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 1.05(s, 3H), 1.07(s, 3H), 2.68(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.72(d, J=11.3 Hz, 2H), 4.50(s, 1H), 5.40(s, 2H), 6.62(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72(dd, J=8.1 Hz, 1H), 7.14(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.17(d, J=3.7 Hz, 1H), 7.24(t, J=7.4 Hz, 2H), 7.38(d, J=7.4 Hz, 2H), 7.62(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.78(m, 2H), 7.89(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.26(d, J=8.1 Hz, 1H)。

步骤 E: 2-(3,3-二甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯基三氟甲磺酸酯(5e)的制备

在大约 0℃, 将氢化钠(29.0 毫克, 60%分散体, 在矿物油中, 0.72 mmol)加入到 5d(184 毫克, 0.45 mmol)的 THF(6.2 毫升)搅拌溶液中。30 分钟之后, 加入 2-[N,N-双(三氟甲基磺酰基)氨基]-5-氯吡啶(318 毫克, 0.81 mmol), 并将得到的混合物维持在 0℃大约 4 小时。将反应混合物倾倒在水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过快速色谱(梯度洗脱; 0-30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 得到标题化合物 5e。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 0.99(s, 3H), 1.05(s, 3H), 2.66(d, J=12.8 Hz, 2H), 2.85(d, J=10.7 Hz, 2H), 5.45(s, 2H), 6.84(dd, J=9.1, 3.2 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.11(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.19(t, J=7.8 Hz, 2H), 7.26(d, J=3.2 Hz, 1H), 7.34(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.62(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.69(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.80(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.89(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.25(d, J=8.3 Hz, 1H)。

步骤 F: 2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯甲酸甲酯(5f)的制备

将 5e(146 毫克, 0.27 mmol)、乙酸钨(II)(61.0 毫克, 0.27 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(299 毫克, 0.54 mmol)和三乙胺(90.0 μ L, 0.65 mmol)在 MeOH(2 毫升)和 DMF(2 毫升)中的搅拌混合物用一氧化碳吹扫大约 10 分钟, 而后加热到 80 $^{\circ}$ C。大约 16 小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 而后通过 celite[®]短柱过滤, 用 EtOAc 充分洗脱。将滤液倾倒在水中, 并分离有机相。将水相用 EtOAc 再提取两次, 并将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 30% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 5f。m/z(ES)452(MH)⁺。 ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 0.95(s, 3H), 1.04(s, 3H), 2.54(d, J=13.1 Hz, 2H), 2.77(d, J=13.0 Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 5.51(s, 2H), 6.89(dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.08(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.16(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.40(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.61(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.14(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.23(d, J=8.5 Hz, 1H)。

步骤 G: 2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯甲酸(5g)的制备

将氢氧化钾水溶液(526 μ L, 8 M 溶液, 4.21 mmol)加入到 5f(83.0 毫克, 0.18 mmol)的 THF(1.8 毫升)和丙二醇(1.8 毫升)搅拌溶液中, 并将得到的混合物加热到大约 110 $^{\circ}$ C。大约 15 小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 而后用 1N 盐酸酸化至 pH 值 6。将水相用 EtOAc 提取三次, 并将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。在随后的反应中, 粗品 5g(m/z(ES)438(MH)⁺)不用进一步纯化就可以使用。

步骤 H: 2 - [2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯甲酰]胍羧酸叔丁基酯(5h)的制备

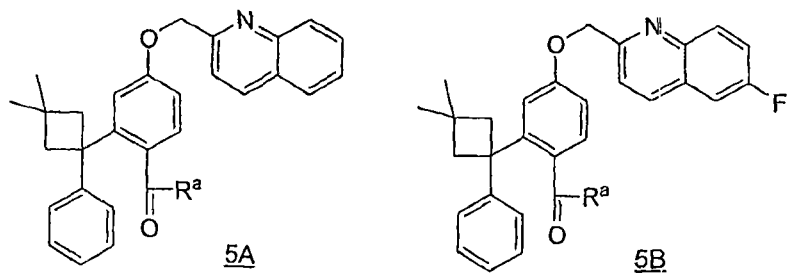
在室温下, 将粗品 5g(0.18 mmol)、HATU(139 毫克, 0.37 mmol)、

肼基甲酸叔丁基酯(121 毫克, 0.92 mmol)和 DIPEA(159 μ L, 0.92 mmol)在 DMF 中的混合物搅拌大约 1 小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢盐水中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 50% EtOAc/ 己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 5h。
 m/z (ES)552(MH)⁺. ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 0.98(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.49(s, 9H), 2.65(d, J=12.8 Hz, 2H), 2.72(d, J=12.8 Hz, 2H), 2.82(s, 1H), 5.50(s, 2H), 6.42(br s, 1H), 6.87(dd, J=8.5, 2.6 Hz, 2H), 7.09(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.17(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.25(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.39(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.61(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.69(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.80(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.88(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16(br s, 1H), 8.25(d, J=8.2 Hz, 1H)。

步骤 I: 2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯并酰肼(5i)的制备

在室温下, 将氯化氢(3 毫升, 1 M 溶液, 在乙醚中, 过量)加入到 5h(99.3 毫克, 0.18 mmol)的 DCM(3 毫升)搅拌溶液中。反应混合物几乎立即变得不均匀。1 小时之后, 加入第二部分氯化氢(4 毫升, 4M 溶液, 在二噁烷中)。大约 3 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将粗品残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和 DCM 之间分配。分离有机相, 将水相用 DCM 提取两次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩, 得到粗品 5i。 m/z (ES)452(MH)⁺. ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 0.96(s, 3H), 1.04(s, 3H), 2.56(d, J=13 Hz, 2H), 2.74(d, J=13.1 Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 6.95(dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.07(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.15(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.31(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.38(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.47(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.63(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.73(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.81(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.90(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.19(br s, 1H), 8.28(d, J=8.2 Hz, 1H), 9.74(s, 1H)。

按照与上述实施例 5h 相似的方法, 可以制备下列化合物:



Ex. #5A	Ex. #5B	R ^a
a	a	-N(H)Me
b	b	-NMe ₂
c	c	-N(H)Et
d	d	-NEt ₂
e	e	-N(H)Pr
f	f	-N(H) <i>i</i> Pr
g	g	-N(H) 环丙基
h	h	-N(Me)Et
i	i	
j	j	
k	k	

步骤 A: 5 - [2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯基] - 1,3,4 - 噁二唑 - 2(3H) - 硫酮(6a)的制备

在 -78℃, 通过注射器将硫光气(1.2 当量)逐滴加入到 5i(1 当量)的 THF 搅拌溶液中。认为反应完成之后, 将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并真空浓缩。通过硅胶快速色谱或反相制备 HPLC 纯化粗品残余物, 得到标题化合物 6a。

步骤 B: 5 - [2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯基] - 1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 胺(6b)的制备

在室温下, 通过注射器将碳酸氢钠水溶液(1.2 当量, 0.5 N 水溶液)逐滴加入到 5i(1 当量)的二噁烷搅拌溶液中。然后加入溴化氰(1.1 当量)的二噁烷溶液, 并将反应混合物在室温下陈化, 直到认为反应完成为止。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并真空浓缩。通过硅胶快速色谱或反相制备 HPLC 纯化粗品残余物, 得到标题化合物 6b。

步骤 C: 2 - {[3 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基)苯氧基]甲基}喹啉(6c)的制备

将 5i.HCl 盐(1 当量)和 p-TSA(催化剂数量)的原甲酸三乙酯溶液在室温下陈化, 直到认为反应完成为止。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并真空浓缩。通过硅胶快速色谱或反相制备 HPLC 纯化粗品残余物, 得到标题化合物 6c。

步骤 D: 2 - ({3 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - [5 - (甲硫基) - 1,3,4 - 噻二唑 - 2 - 基]苯氧基}甲基)喹啉(6d)的制备

在 0℃, 将氢氧化钾(0.95 当量)加入到 5i(1 当量)和二硫化碳(2.1 当量)的 MeOH 溶液中。大约 2 小时之后, 将反应混合物温热至室温, 并陈化另外 4 小时。加入碘代甲烷(1 当量), 并将得到的混合物陈化, 直到认为反应完成为止。将反应混合物倾倒入水中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)

并真空浓缩。将粗品中间体肼二硫代羧酸酯(hydrazinecarbodithioate)溶于甲苯中, 并加入对甲苯磺酸(1.1 当量)。将得到的混合物回流加热, 直到认为反应完成为止。冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入水中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶快速色谱或反相制备 HPLC 纯化粗品残余物, 得到标题化合物 6d。

步骤 E: 2 - {[3 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (1,3,4 - 噁二唑 - 2 - 基)苯氧基]甲基}喹啉(6e)的制备

将 5i(1 当量)的甲酸(96%, 过量)溶液在室温下陈化, 直到起始原料耗尽为止。将反应混合物真空浓缩, 并将残余物在 DCM 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机相, 将水相用 DCM 再提取两次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并真空浓缩。在二噁烷中, 将粗品中间体甲酰基酰肼用五硫化磷(1.1 当量)处理。将得到的混合物在大约 50℃加热, 直到认为反应完成为止。冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入 1N 氢氧化钠水溶液中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并真空浓缩。通过硅胶快速色谱或反相制备 HPLC 纯化粗品残余物, 得到标题化合物 6e。

步骤 F: 5 - [2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯基] - 1,3,4 - 噁二唑 - 2(3H) - 酮(6f)的制备

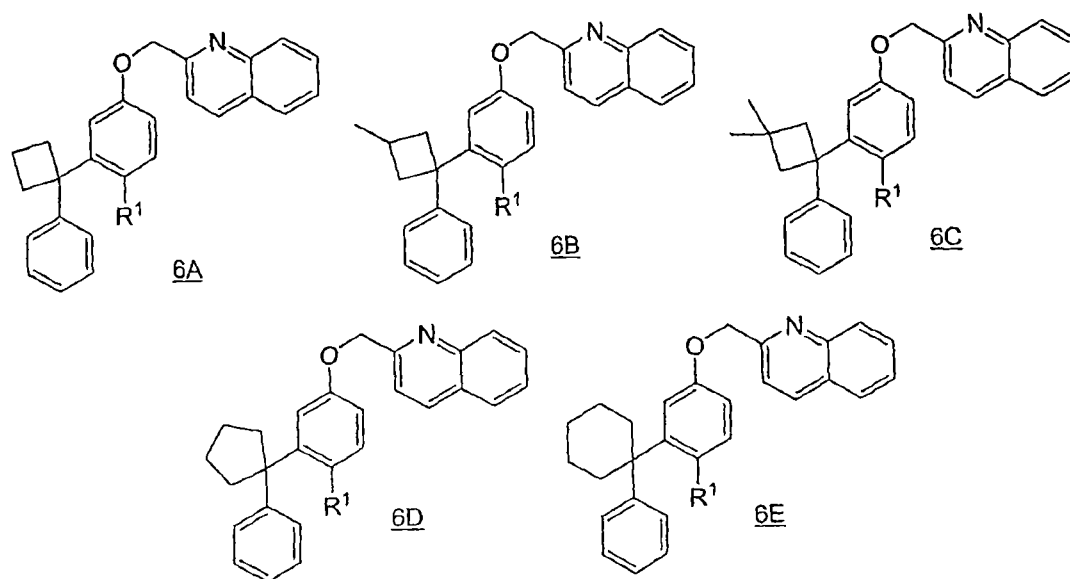
在 -78℃, 将光气(174 毫升, 20%溶液, 在甲苯中, 0.33 mmol)通过注射器逐滴加入到粗品 5i(0.18 mmol)的 DCM(2.2 毫升)搅拌溶液中。大约 50 分钟之后, 将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用 DCM 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 并真空浓缩。将粗品残余物通过硅胶快速色谱(梯度洗脱; 0 - 50% EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化, 提供标题化合物 6f。m/z(ES)478(MH)⁺。

步骤 G: 5 - [2 - (3,3 - 二甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)苯基] - 3 - 乙基 - 1,3,4 - 噁二唑 - 2(3H) - 酮(6g)的制备

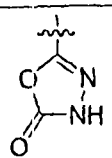
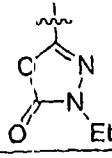
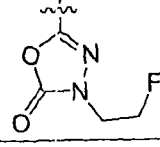
在 0℃, 将氢化钠(2 当量)加入到 6f(1 当量)和碘乙烷(1.5 当量)的

DMF 溶液中。认为反应完成之后, 将反应混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭, 倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机物依次用水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物, 得到标题化合物 6g。

按照与上述实施例 6a - g 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



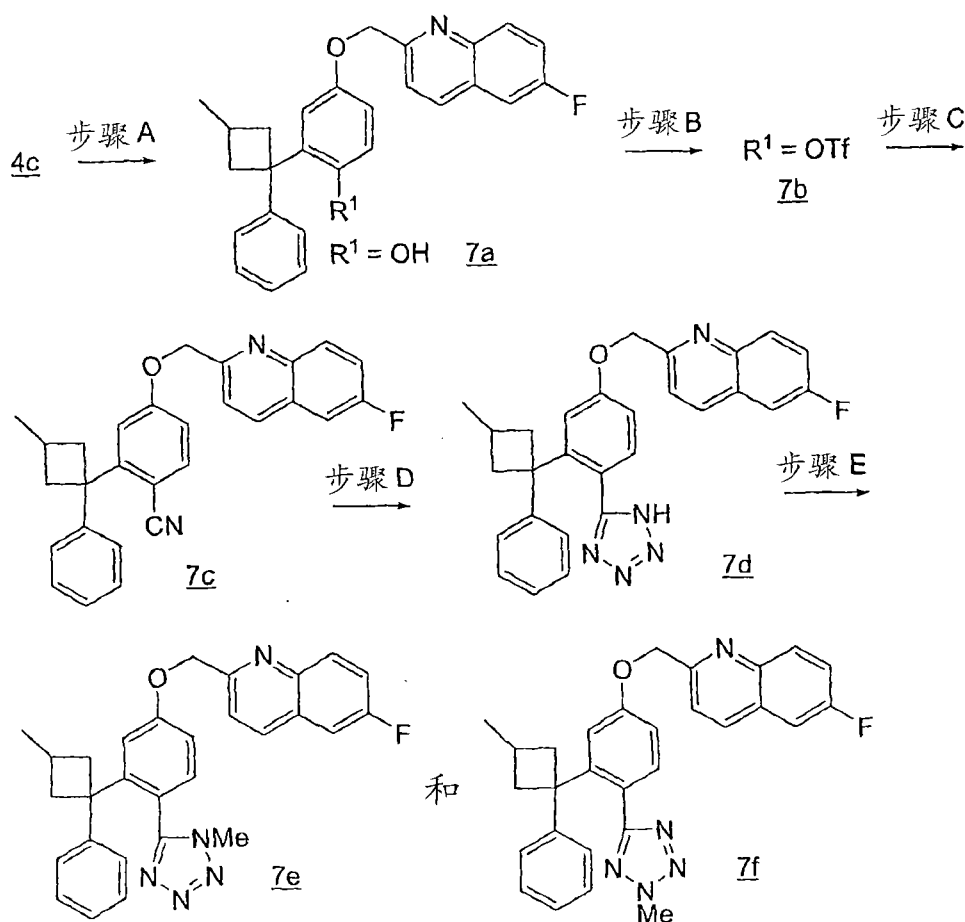
Ex. #6A	Ex. #6B*	Ex. #6C	Ex. #6D	Ex. #6E	R ¹
a	a	-	a	a	
b	b	-	b	b	
c	c	-	c	c	
d	d	-	d	d	
e	e	-	e	e	

f	f	-	f	f	
g	g	-	g	g	
h	h	h	h	h	

在上面显示的实施例中，还可以用 6-氟喹啉、5-氟喹啉，5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替喹啉基团。

实施例 7

反应路线 7



步骤 A: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (3 - 甲基 - 1 - 苯基环丁基)酚(7a)的制备

可以按照反应路线 4 的步骤 D 列出的方法, 由 4c 制备化合物 7a。

步骤 B: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (3 - 甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 苯基三氟甲磺酸酯(7b)的制备

可以按照反应路线 4 的步骤 E 列出的方法, 由 7a 制备化合物 7b。

步骤 C: 4 - [(6 - 氟喹啉 - 2 - 基)甲氧基] - 2 - (3 - 甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 苄腈(7c)的制备

将氰化锌(1 当量)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)(0.2 当量)和 dppf(0.5 当量)依次加入到 4e(1 当量)的 NMP 搅拌溶液中。用平缓的干燥氮气流将得到的混合物脱气大约 10 分钟之后, 将反应混合物加热至 140℃。认为反应完成之后, 将反应混合物冷却至室温, 通过硅胶的短柱过滤, 用 EtOAc 洗脱。将滤液用水、盐水洗涤两次, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物, 得到标题化合物 7c。

步骤 D: 6 - 氟 - 2 - {[3 - (3 - 甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (1H - 四唑 - 5 - 基)苯氧基]甲基}喹啉(7d)的制备

在室温下, 将叠氮基三甲锡(4 当量)加入到 7c(1 当量)的甲苯搅拌溶液中, 并将得到的混合物加热至 140℃。认为反应完成之后(典型地 2 - 3 天), 将反应混合物冷却至室温, 真空除去挥发物。将残余物承载在冷氯化氢/MeOH(饱和溶液)中, 并在室温下搅拌大约 30 分钟。将反应混合物真空浓缩, 并将粗品残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 提供标题化合物 7d。

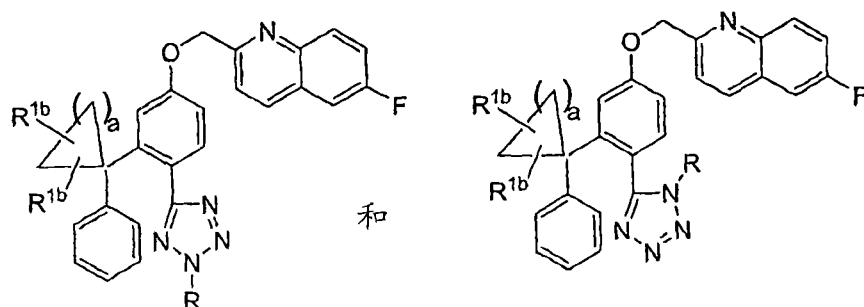
步骤 E: 6 - 氟 - 2 - {[3 - (3 - 甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (1 - 甲基 - 1H - 四唑 - 5 - 基)苯氧基]甲基}喹啉(7e)和 6 - 氟 - 2 - {[3 - (3 - 甲基 - 1 - 苯基环丁基) - 4 - (2 - 甲基 - 2H - 四唑 - 5 - 基)苯氧基]甲基}喹啉(7f)的制备

在室温下, 将新研磨的无水碳酸钾(4 当量)加入到 7d(1 当量)的 DMF 搅拌溶液中。1 小时后, 通过注射器加入碘甲烷(2 当量)。认为反应完成之后, 将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机

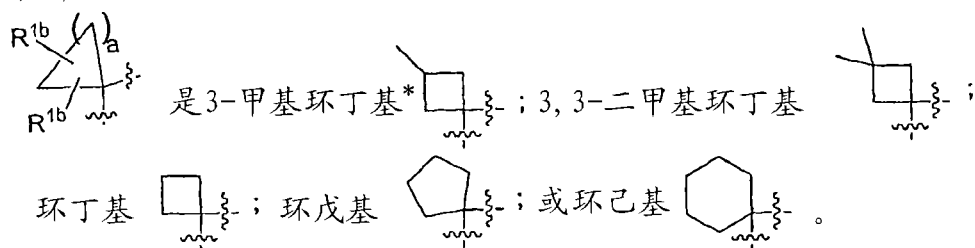
提取液用水、盐水反复地洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物，得到标题化合物 7e 和 7f。

可以使用手性 HPLC 技术，将 7e 和 7f 分别拆分为它们的对映体组分。

按照与上述实施例 7e 和 7f 相似的方法，可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



其中



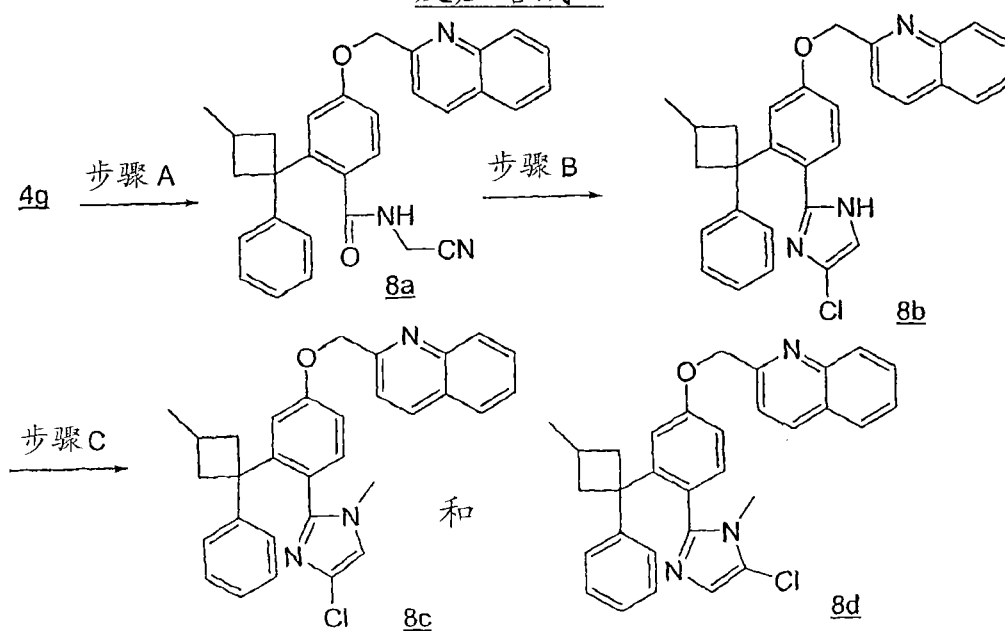
Ex. #7		R
g*	3-甲基环丁基	Et
h*	3-甲基环丁基	iso-Pr
i*	3-甲基环丁基	CHF ₂
j*	3-甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ F
k	3,3-二甲基环丁基	Me
l	3,3-二甲基环丁基	Et
m	3,3-二甲基环丁基	iso-Pr
n	3,3-二甲基环丁基	CHF ₂
o	3,3-二甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ F
p	环丁基	Me
q	环丁基	Et

r	环丁基	iso-Pr
s	环丁基	CHF ₂
t	环丁基	CH ₂ CH ₂ F
u	环戊基	Me
v	环戊基	Et
w	环戊基	iso-Pr
x	环戊基	CHF ₂
y	环戊基	CH ₂ CH ₂ F
z	环己基	Me
aa	环己基	Et
ab	环己基	iso-Pr
ac	环己基	CHF ₂
ad	环己基	CH ₂ CH ₂ F

在上面显示的实施例中，还可以用喹啉、5-氟喹啉，5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替 6-氟喹啉基团。

实施例 8

反应路线 8



步骤 A: N-(氰基甲基)-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲酰胺(8a)的制备

在室温下, 将盐酸氨基乙腈(1.05 当量)、三乙胺(2.5 当量)、HATU(1.05 当量)和 DMAP(0.20 当量)依次加入到 4g(1 当量)的 DCM/DMF(9:1)搅拌溶液中。认为反应完成之后, 将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用 5%枸橼酸洗涤两次, 用水、盐水洗涤三次, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物, 得到标题化合物 8a。

步骤 B: 2- {[4-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}喹啉(8b)的制备

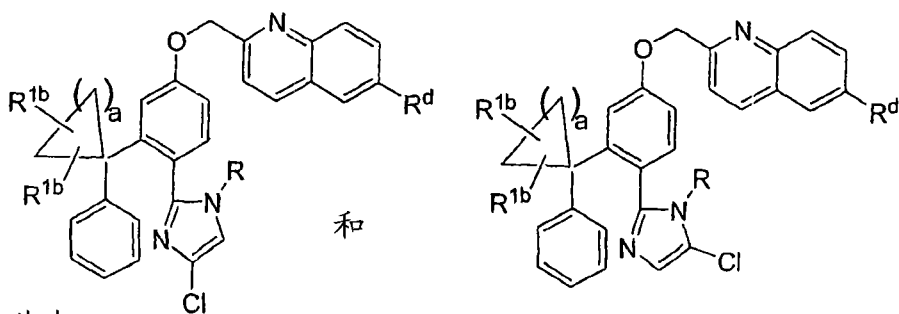
在室温下, 将三苯基膦(2.4 当量)加入到 8a(1 当量)的乙腈搅拌溶液中。当溶解时, 通过注射器逐滴加入四氯化碳(2.4 当量)。将得到的混合物加热至大约 50℃, 搅拌, 直到认为反应完成为止。冷却至室温后, 真空除去挥发物。在室温下, 将残余物承载在 DCM 中, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并将得到的双相混合物大力搅拌大约 15 分钟。分离有机相, 将水相用 EtOAc 提取两次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物, 提供标题化合物 8b。

步骤 C: 2- {[4-(4-氯-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}喹啉(8c)和 2- {[4-(5-氯-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}喹啉(8d)的制备

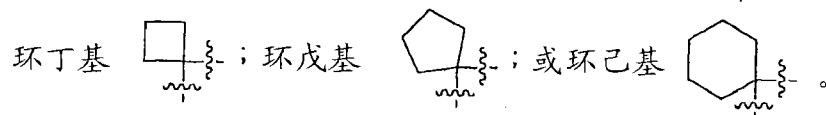
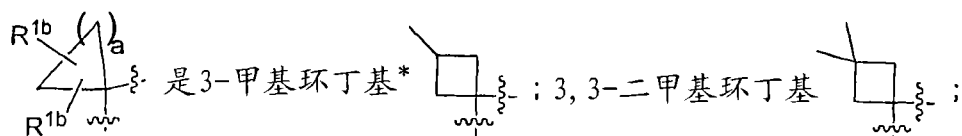
在室温下, 将新研磨的无水碳酸钾(1.5 当量)加入到 8b(1 当量)的 DMF 搅拌溶液中。1 小时之后, 通过注射器加入碘甲烷(1.5 当量), 并在室温下将得到的混合物搅拌, 直到认为反应完成为止。将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤三次, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物, 提供标题化合物 8c 和 8d。

可以使用手性 HPLC 技术, 将 8c 和 8d 分别拆分为它们的对映体组分。

按照与上述实施例 8a-d 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



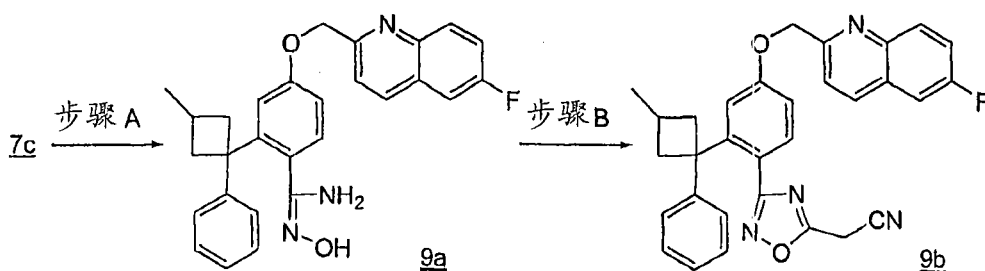
其中



Ex. #8		R	R ^d
e*	3-甲基环丁基	H	F
f*	3-甲基环丁基	Me	F
g	3,3-二甲基环丁基	H	H
h	3,3-二甲基环丁基	H	F
i	3,3-二甲基环丁基	Me	F
l	环丁基	H	H
m	环丁基	H	F
n	环丁基	Me	F
q	环戊基	H	H
r	环戊基	H	F
s	环戊基	Me	F
v	环己基	H	H
w	环己基	H	F
z	环己基	Me	F

在上面显示的实施例中, 还可以用 5-氟喹啉, 5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替喹啉或 6-氟喹啉基团。

实施例 9 反应路线 9



步骤 A: 4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-N'-羟基-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯甲脒(benzenecarboximidamide) (9a)的制备

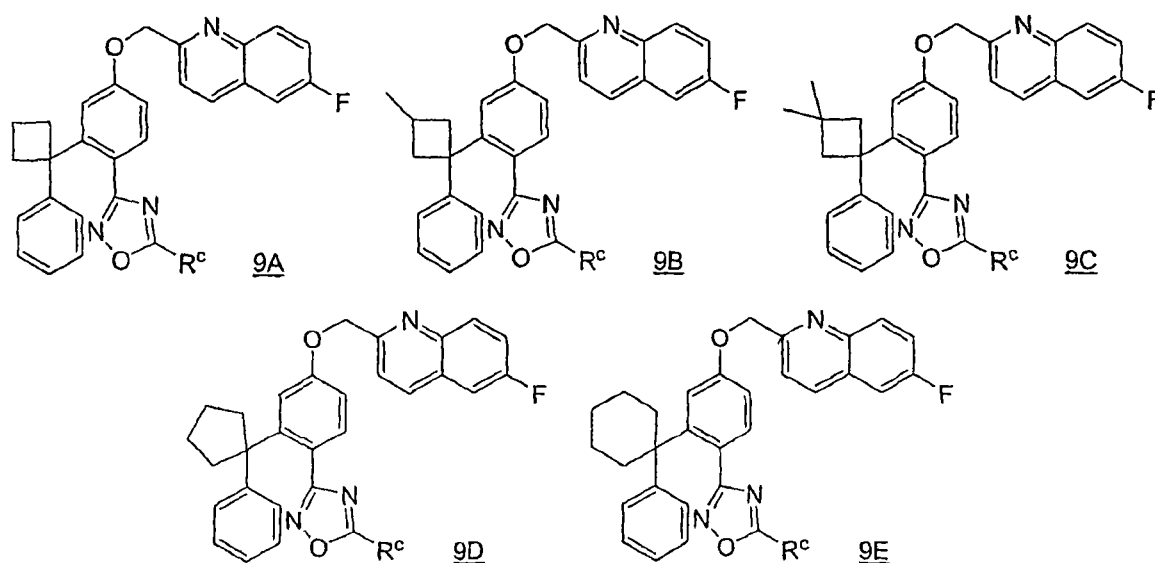
将厚壁管装入 7c(1 当量)的无水 EtOH 溶液(0.3 M)。加入羟胺(5 当量, 50%重量水溶液), 并将得到的混合物密封, 在 120℃下搅拌, 直到认为反应完成为止。冷却到室温之后, 真空浓缩反应混合物, 并将粗品通过硅胶快速色谱纯化, 提供标题化合物 9a。

步骤 B: {3-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}乙腈(9b)的制备

将氰基乙酸(5 当量)和二环己基碳二亚胺(2.5 当量)的 DCM(1.0 M 浓度, 在氰基乙酸中)溶液在室温下搅拌, 直到认为反应完成为止。将反应混合物真空浓缩, 并将残余物承载在无水乙醚中。过滤除去沉淀(二环己基脬), 浓缩滤液至干, 而后溶于无水吡啶(0.5 M, 在 9a 中)中。向该混合物中加入 9a(1 当量), 并将得到的混合物在 140℃加热, 直到全部起始原料已经耗尽为止。冷却到室温之后, 真空浓缩反应混合物, 并将粗品通过硅胶快速色谱纯化, 提供标题化合物 9b。

按照与上述实施例 9b 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既

可以是外消旋的、也可以是手性的):



Ex. #9A	Ex. #9B*	Ex. #9C	Ex. #9D	Ex. #9E	R ^c
a	a	a	a	a	Me
b	b	b	b	b	Et
c	c	c	c	c	iso-Pr
d	d	d	d	d	CH ₂ F
e	e	e	e	e	CHF ₂
f ¹	f ¹	f ¹	f ¹	f ¹	CH ₂ OH
g ¹	g ¹	g ¹	g ¹	g ¹	
h ¹	h ¹	h ¹	h ¹	h ¹	
i	-	i	i	i	CH ₂ CN

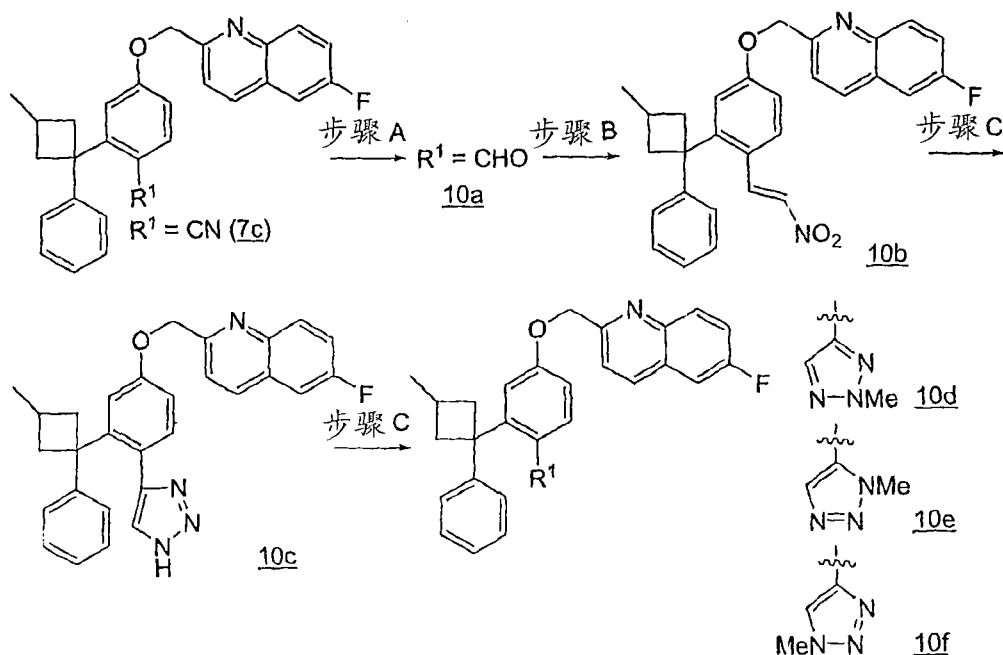
¹ 醇官能团在步骤 B 中被屏蔽为二苄醚的形式。用甲磺酸完成二苄醚的脱保护(按照 J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 4560), 提供所需要的醇产物。

在上面显示的实施例中, 还可以用喹啉、5-氟喹啉, 5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑

并[1,5-a]吡啶代替 6-氟喹啉基团。

实施例 10

反应路线 10



步骤 A: 4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)-苯甲醛(10a)的制备

在 -78°C ，将 DIBAL-H (4 当量) 加入到 7c (1 当量) 的 DCM 搅拌溶液 (0.1 M) 中。认为反应完成之后，将反应混合物用湿硅胶 (过量) 猝灭，并将得到的混合物大力搅拌约 30 分钟。将浆液过滤，用 EtOAc 洗涤残余物。用水、盐水洗涤滤液，干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过快速色谱纯化粗品残余物，得到标题化合物 10a。

步骤 B: 6-氟-2-({3-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-[(E)-2-硝基乙烯基]苯氧基}甲基)喹啉(10b)的制备

将微波管装入硝基甲烷 (5 当量)、乙酸铵 (0.25 当量) 和 10a (1 当量)。将得到的混合物在微波装置 (300W) 中、在 100°C 照射，直到认为反应完成为止。冷却至室温后，将反应混合物过滤，并用 EtOAc 充分洗涤残余物。将滤液真空蒸发，并将残余物通过快速色谱法纯化，提供标题化合物。

物 10b。

步骤 C: 6-氟-2- {[3-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]甲基}喹啉(10c)的制备

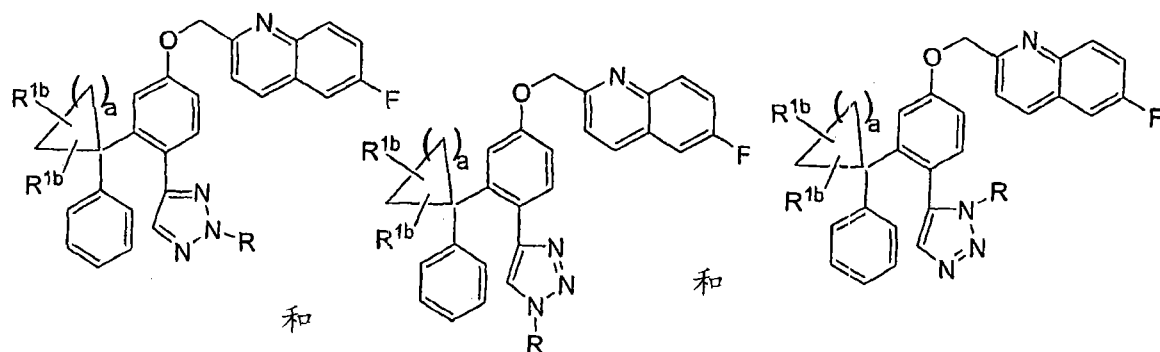
在室温下, 将叠氮化钠(3 当量)加入到 10b(1 当量)的 DMSO 搅拌溶液(0.8 M)中, 并将得到的混合物在 50℃搅拌, 直到认为反应完成为止。将反应混合物冷却至室温, 倾倒入水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤三次, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗品残余物, 得到标题化合物 10c。

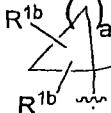
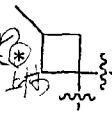
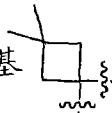
步骤 D: 6-氟-2- {[3-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]甲基}喹啉(10d)、6-氟-2- {[3-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯氧基]甲基}喹啉(10e)和 6-氟-2- {[3-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基]甲基}喹啉(10f)的制备

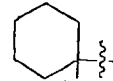
在室温下, 将新研磨的无水碳酸钾(1.7 当量)加入到 10c(1 当量)的 DMF 搅拌溶液(0.2 M)中。大约 1 小时后, 通过注射器加入碘甲烷(1.3 当量)。认为反应完成之后, 将反应混合物倾倒入水中, 用枸橼酸水溶液调节 pH 值至 5, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水反复地洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过快速色谱纯化粗品残余物, 提供 10d、10e 和 10f 的可分离混合物。

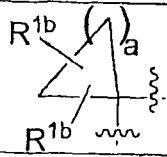
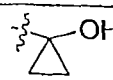
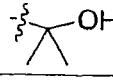
注意: 在最初获得不可分离的混合物、并且要求单一化合物特性的情况下, 可以采用其它色谱技术完成拆分, 例如反相 HPLC、正相手性 HPLC、正相手性 SFC 等等。典型地使用分光技术包括例如 ¹H-NMR、¹H-nOe 等等的组合来确定结构归属。

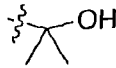
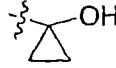
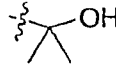
按照与上述实施例 10c-f 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):

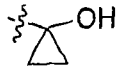
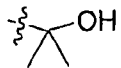
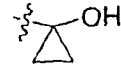
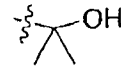


其中  是 3-甲基环丁基  ; 3,3-二甲基环丁基  ;

环丁基  ; 环戊基  ; 或环己基  。

Ex. #10		R
g*	3-甲基环丁基	Et
h*	3-甲基环丁基	iso-Pr
i*	3-甲基环丁基	CH ₂ CN
j*	3-甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ CN
k*	3-甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ F
l*	3-甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ OH
m*	3-甲基环丁基	
n*	3-甲基环丁基	
o	3,3-二甲基环丁基	H

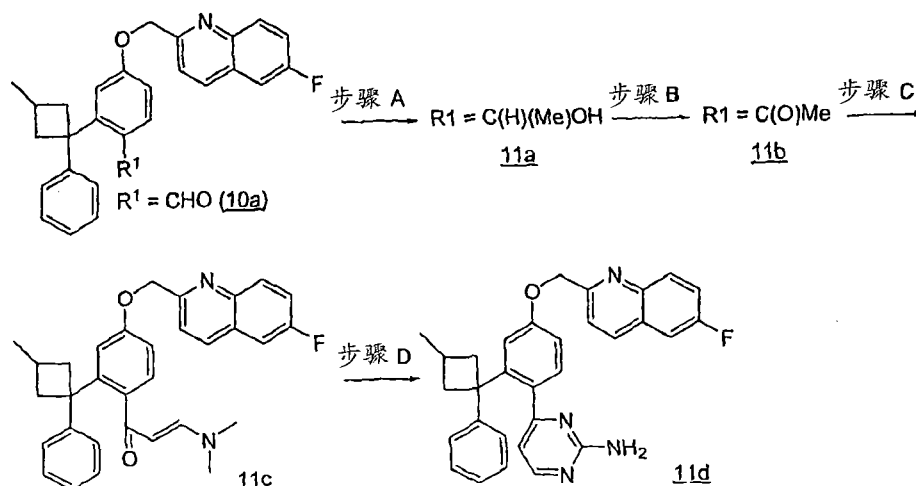
p	3,3 - 二甲基环丁基	Me
q	3,3 - 二甲基环丁基	Et
r	3,3 - 二甲基环丁基	iso-Pr
s	3,3 - 二甲基环丁基	CH ₂ CN
t	3,3 - 二甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ CN
u	3,3 - 二甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ F
v	3,3 - 二甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ OH
w	3,3 - 二甲基环丁基	
x	3,3 - 二甲基环丁基	
y	环丁基	H
z	环丁基	Me
aa	环丁基	Et
ab	环丁基	iso-Pr
ac	环丁基	CH ₂ CN
ad	环丁基	CH ₂ CH ₂ CN
ae	环丁基	CH ₂ CH ₂ F
af	环丁基	CH ₂ CH ₂ OH
ag	环丁基	
ah	环丁基	
ai	环戊基	H
aj	环戊基	Me
ak	环戊基	Et

al	环戊基	iso-Pr
am	环戊基	CH ₂ CN
an	环戊基	CH ₂ CH ₂ CN
ao	环戊基	CH ₂ CH ₂ F
ap	环戊基	CH ₂ CH ₂ OH
aq	环戊基	
ar	环戊基	
as	环己基	H
at	环己基	Me
au	环己基	Et
av	环己基	iso-Pr
aw	环己基	CH ₂ CN
ax	环己基	CH ₂ CH ₂ CN
ay	环己基	CH ₂ CH ₂ F
az	环己基	CH ₂ CH ₂ OH
ba	环己基	
bb	环己基	

在上面显示的实施例中，还可以用喹啉、5-氟喹啉，5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替 6-氟喹啉基团。

实施例 11

反应路线 11



步骤 A: 1-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯基]乙醇(11a)的制备

在 0℃, 将甲基溴化镁(1.5 当量)加入到 10a(1 当量)的 THF 搅拌溶液(0.1 M)中。认为反应完成之后, 将反应混合物用氯化铵水溶液猝灭, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过快速色谱纯化粗品残余物, 得到标题化合物 11a。

步骤 B: 1-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯基]乙酮(11b)的制备

在室温下, 将氧化锰(IV)(10 当量)、而后 Celite[®](过量; 与氧化锰(IV)重量~相等)加入到 11a(1 当量)的甲苯搅拌溶液(0.3 M)中。将得到的混合物加热至大约 100℃, 搅拌, 直到认为反应完成为止。冷却至室温后, 将反应混合物过滤, 并用 EtOAc 充分洗涤残余物。将滤液真空浓缩, 并将粗品残余物通过快速色谱法纯化, 提供标题化合物 11b。

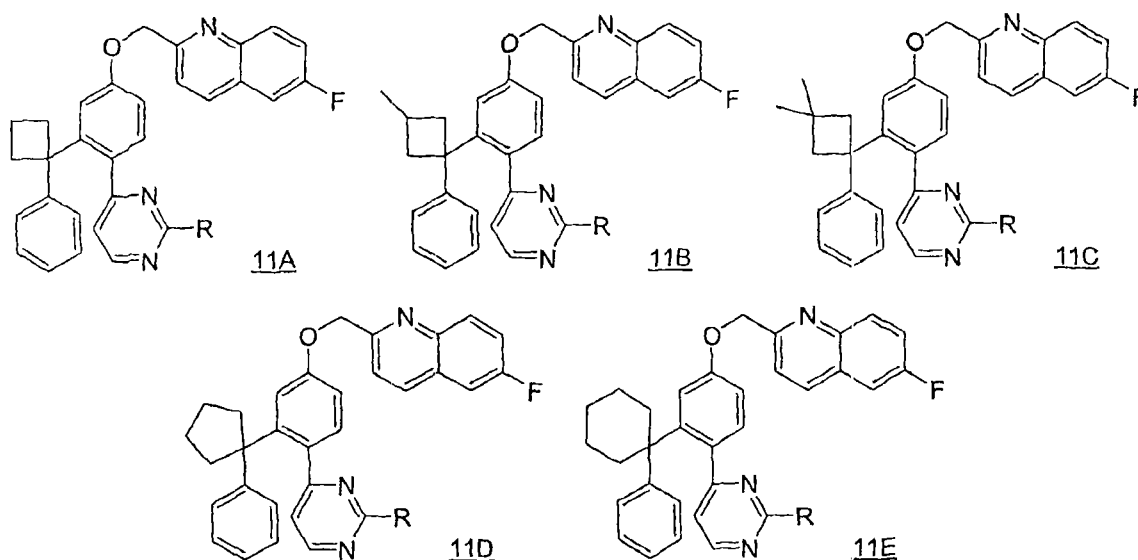
步骤 C: (2E)-3-(二甲基氨基)-1-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯基]丙-2-烯-1-酮(11c)的制备

将厚壁压力管中装入 11b 和 N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇(过量)。将得到的混合物在微波装置(300W)中、在 120℃照射, 直到认为反应完成为止。冷却到室温之后, 真空浓缩反应混合物, 并将粗品残余物通过快速色谱纯化, 得到标题化合物 11c。

步骤 D: 4-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯基]嘧啶-2-胺(11d)的制备

在室温下, 将盐酸胍(2 当量)、而后甲醇钠(2.4 当量)加入到 11c(1 当量)的 EtOH 搅拌溶液(0.1 M)中。将得到的混合物密封, 在 78℃ 搅拌, 直到认为反应完成为止。冷却到室温之后, 真空浓缩反应混合物, 并将残余物在 EtOAc 和水之间分配。分离有机相, 将水层用 EtOAc 提取。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。通过快速色谱或制备 TLC 纯化粗品残余物, 提供标题化合物 11d。

按照与上述实施例 11d 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



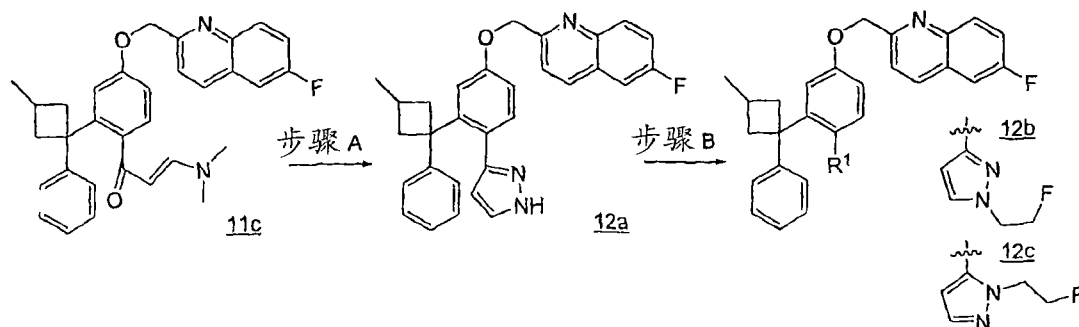
Ex. #11A	Ex. #11B*	Ex. #11C	Ex. #11D	Ex. #11E	R
a	a	a	a	a	Me
b	b	b	b	b	Et
c	c	c	c	c	iso-Pr
c	c	c	c	c	环丙基

在上面显示的实施例中, 还可以用喹啉、5-氟喹啉, 5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑

并[1,5-a]吡啶代替6-氟喹啉基团。

实施例 12

反应路线 12



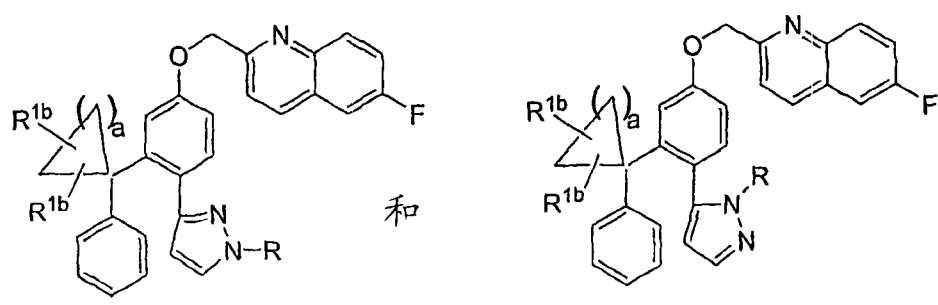
步骤 A: 6-氟-2-{[3-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-(1H-吡唑-3-基)苯氧基]甲基}喹啉(12a)的制备

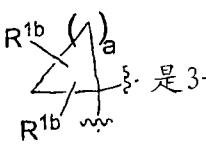
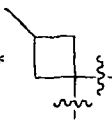
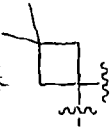
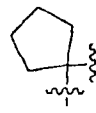
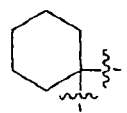
将无水肼(过量)加入到 11c 的 EtOH 搅拌溶液(0.1 M)中, 并将得到的混合物在 110℃ 油浴中加热, 直到认为反应完成为止。冷却至室温后, 真空除去挥发物。通过快速色谱或制备 TLC 纯化粗品残余物, 提供标题化合物 12a。

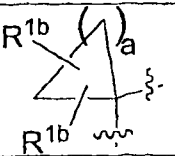
步骤 B: 6-氟-2-{[4-[1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-3-基]-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}喹啉(12b)和 6-氟-2-{[4-[1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-5-基]-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}-喹啉(12c)的制备

在 0℃, 将氢化钠(1.4 当量)加入到 12a(1 当量)的 DMF 搅拌溶液(0.05 M)中。10 分钟之后, 通过注射器加入 1-溴-2-氟代乙烷(1.3 当量)。将得到的混合物温热至室温, 陈化, 直到认为反应完成为止。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭, 而后用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过快速色谱或制备 TLC 纯化残余物, 得到标题化合物 12b 和 12c 的可分离的混合物。

按照与上述实施例 12a-c 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



其中  是3-甲基环丁基*  ; 3,3-二甲基环丁基  ;
环丁基  ; 环戊基  ;或环己基  。

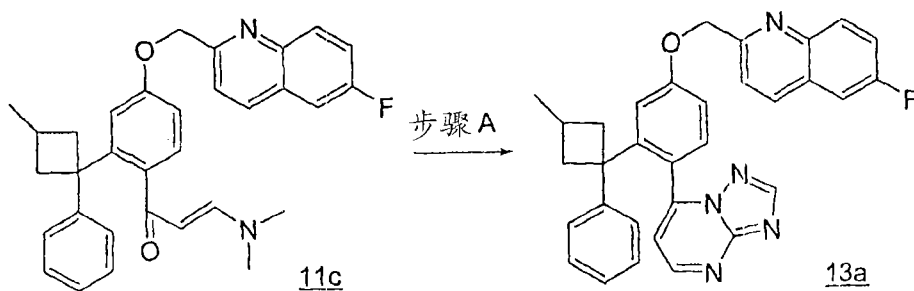
Ex. #12		R
d*	3 - 甲基环丁基	Me
e*	3 - 甲基环丁基	Et
f*	3 - 甲基环丁基	iso-Pr

g	3,3 - 二甲基环丁基	Me
h	3,3 - 二甲基环丁基	Et
i	3,3 - 二甲基环丁基	iso-Pr
j	3,3 - 二甲基环丁基	CH ₂ CH ₂ F
l	环丁基	Me
m	环丁基	Et
n	环丁基	iso-Pr
o	环丁基	CH ₂ CH ₂ F
p	环戊基	Me
q	环戊基	Et
r	环戊基	iso-Pr
s	环戊基	CH ₂ CH ₂ F
t	环己基	Me
u	环己基	Et
v	环己基	iso-Pr
w	环己基	CH ₂ CH ₂ F

在上面显示的实施例中，还可以用喹啉、5-氟喹啉，5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替6-氟喹啉基团。

实施例 13

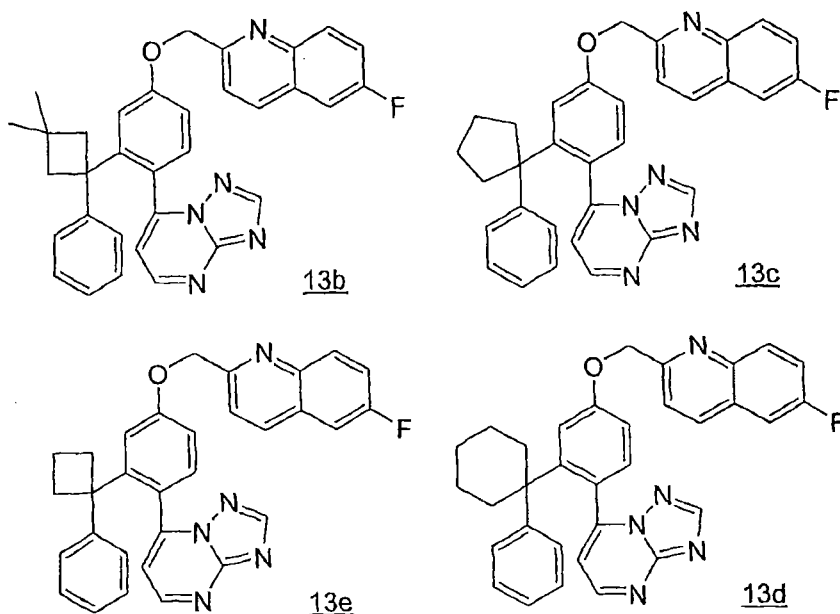
反应路线 13



步骤 A: 6-氟-2- {[3-(3-甲基-1-苯基环丁基)-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基苯氧基]甲基}喹啉(13a)的制备

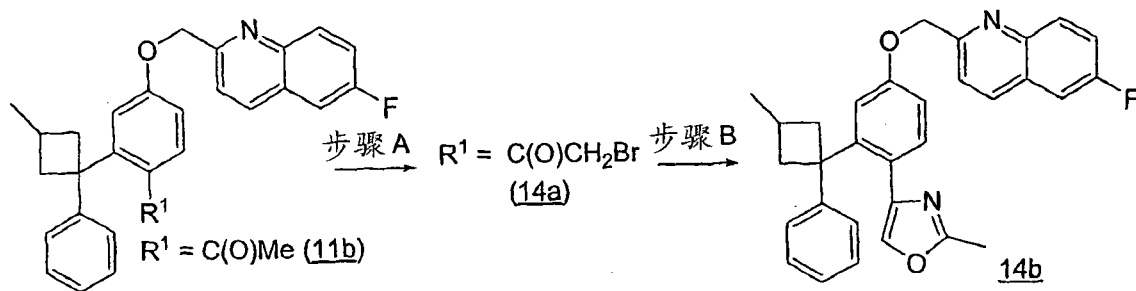
在室温下, 将 1H-1,2,4-三唑-5-胺(2 当量)加入到 11c(1 当量)的醋酸搅拌溶液(0.1 M)中。将得到的混合物加热至 117°C, 搅拌, 直到认为反应完成为止。冷却到室温之后, 真空除去挥发物, 并将残余物在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机相, 将水相用 EtOAc 提取。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过快速色谱或制备 TLC 纯化粗品残余物, 得到 13a。

按照与上面实施例 13a 相似的方法, 可以制备下列化合物, 其中所述 6-氟喹啉基团还可以被喹啉、5-氟喹啉、5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替。



实施例 14

反应路线 14



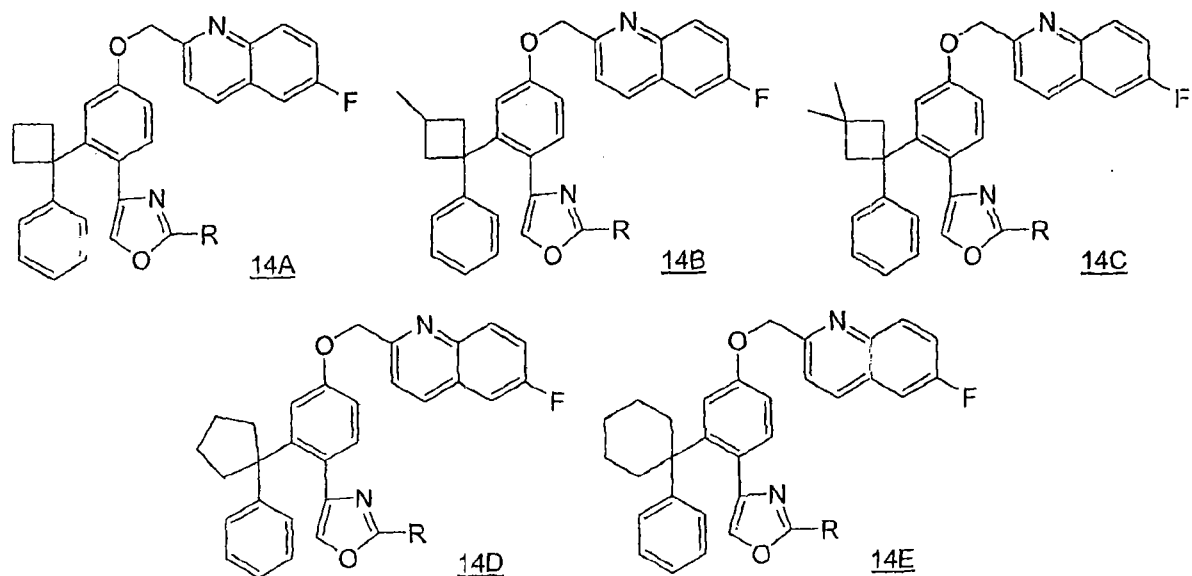
步骤 A: 2-溴-1-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯基]乙酮(14a)的制备

在室温下,将吡咯烷酮(pyrrolidinone)氢化三溴化物(1.1 当量)加入到 11b(1 当量)的 THF 搅拌溶液(0.5 M)中。将得到的混合物温热至 40℃,陈化,直到认为反应完成为止。冷却至室温后,将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。通过快速色谱纯化粗品残余物,得到标题化合物 14a。

步骤 B: 6-氟-2-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}喹啉(14b)的制备

将乙酰胺(过量, >25 当量)和 14a(1 当量)的搅拌混合物加热至 170℃,陈化,直到认为反应完成为止。冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过制备 TLC 或快速色谱法纯化粗品残余物,得到标题化合物 14b。

按照与上述实施例 14b 相似的方法,可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



Ex. #14A	Ex. #14B*	Ex. #14C	Ex. #14D	Ex. #14E	R
a ¹	a ¹	a ¹	a ¹	a ¹	H
b	b	b	b	b	CH ₃
c	c	c	c	c	CH ₂ CH ₃
d	d	d	d	d	
e ²	e ²	e ²	e ²	e ²	NH ₂

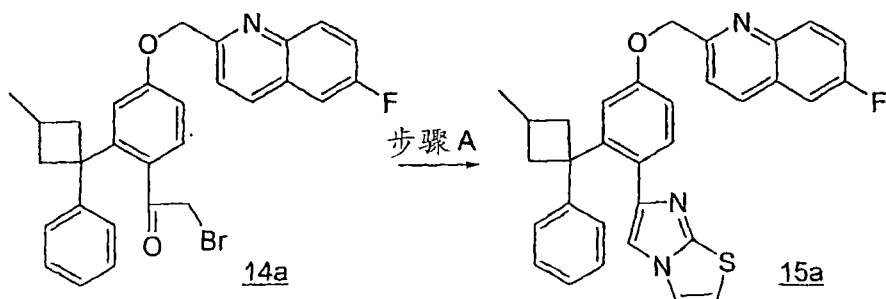
¹ 在步骤 B 中使用甲酰胺。

² 在步骤 B 中使用脲。

在上面显示的实施例中，还可以用喹啉、5-氟喹啉，5,6-二氟喹啉、5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶、6-氟吡唑并[1,5-a]吡啶和 7-氟吡唑并[1,5-a]吡啶代替 6-氟喹啉基团。

实施例 15

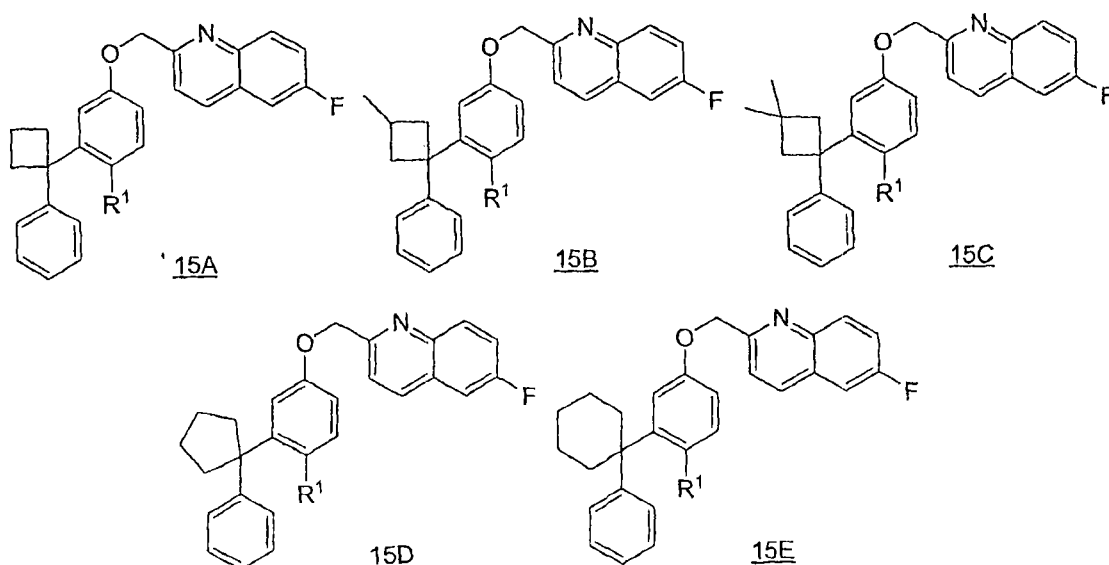
反应路线 15

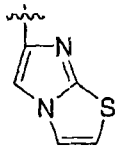
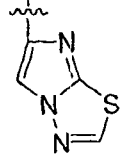
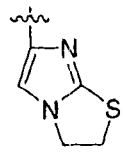
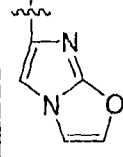


步骤 A: 6-氟-2-{[4-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}喹啉(15a)的制备

在室温下, 将 1,3-噻唑-2-胺(1.05 当量)加入到 14a(1 当量)的 EtOH 搅拌溶液(0.05 M)中。将反应混合物密封, 加热到 78℃, 陈化, 直到认为反应完成为止。冷却到室温之后, 真空除去挥发物, 并将残余物在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机相, 将水相用 EtOAc 提取。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过制备 TLC 或快速色谱法纯化粗品残余物, 得到标题化合物 15a。

按照与上述实施例 15a 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



Ex. #15A	EX. #15B*	EX. #15C	EX. #15D	EX. #15E	R ¹
a	-	a	a	a	
b ¹	b	b ¹	b ¹	b ¹	
c ²	c ²	c ²	c ²	c ²	
d ³	d ³	d ³	d ³	d ³	

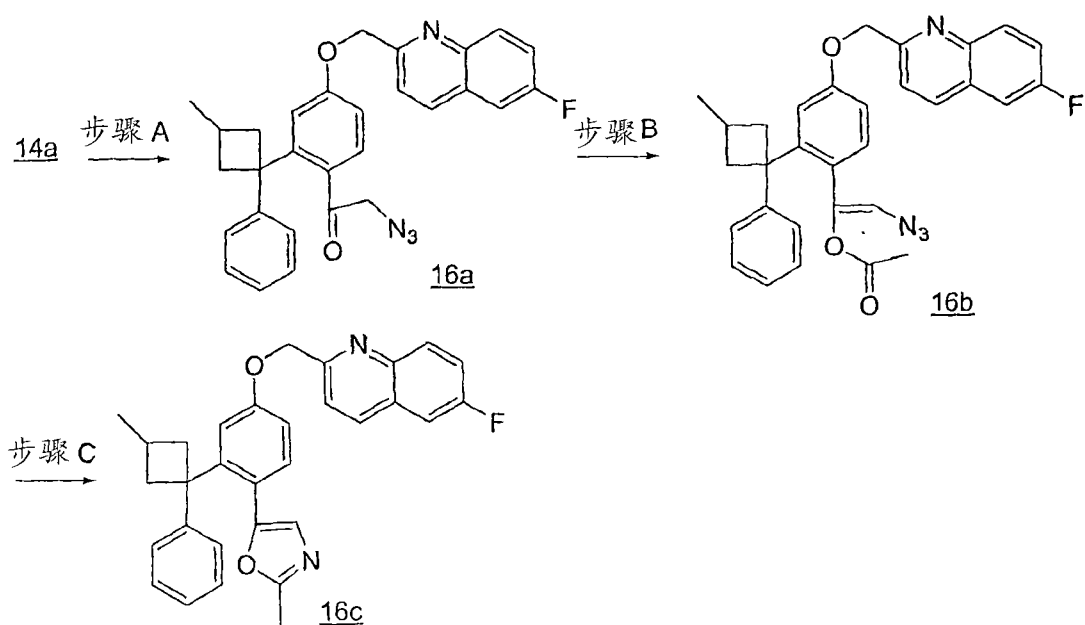
¹ 在步骤 A 中使用 1,3,4-噻二唑-2-胺。

² 在步骤 A 中使用 4,5-二氢-1,3-噻唑-2-胺。

³ 在步骤 A 中使用 1,3-噻唑-2-胺。

实施例 16

反应路线 16



步骤 A: 2-叠氮基-1-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯基]乙酮(16a)的制备

在 0℃, 将叠氮化钠(3.3 当量)加入到 14a(1 当量)的 DMF 搅拌溶液(0.1 M)中。温热至室温之后, 将反应混合物陈化, 直到认为反应完成为止。将反应混合物倾倒在水中, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过快速色谱纯化粗品残余物, 提供标题化合物 16a。

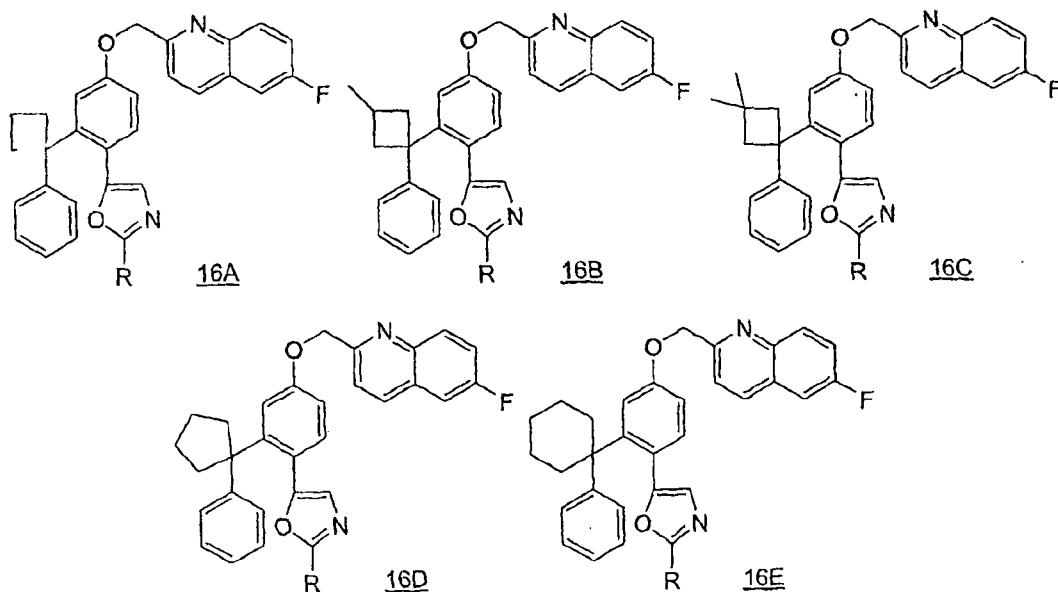
步骤 B: (Z)-2-叠氮基-1-[4-[(6-氟喹啉-2-基)甲氧基]-2-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯基]乙烯基乙酸酯(16b)的制备。

在 -78℃, 将二异丙基氨基化锂(1.2 当量)加入到 16a(1 当量)的 THF 搅拌溶液(0.05 M)中。5 分钟之后, 加入乙酸酐(1.2 当量), 并将得到的混合物在 -78℃ 搅拌, 直到认为反应完成为止。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭, 并用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取液用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过快速色谱纯化粗品残余物, 得到标题化合物 16b。

步骤 C: 6-氟-2-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-3-(3-甲基-1-苯基环丁基)苯氧基]甲基}喹啉(16c)的制备。

在室温下, 将亚磷酸三乙基酯(Triethylphosphite)(1.7 当量)逐滴加入到 16b(1 当量)的环己烷搅拌溶液(0.05 M)中。将得到的混合物加热至 80℃, 陈化, 直到认为反应完成为止。冷却到室温之后, 真空浓缩反应混合物, 并将粗品残余物通过快速色谱纯化, 提供标题化合物 16c。

按照与上述实施例 16c 相似的方法, 可以制备下列化合物(*化合物既可以是外消旋的、也可以是手性的):



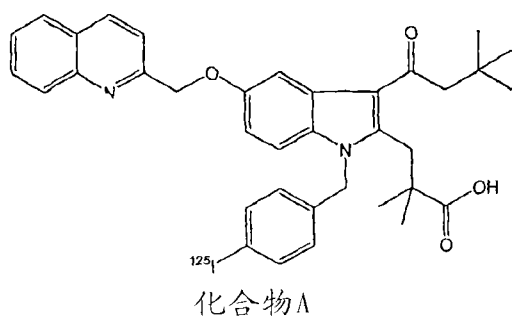
Ex. #16A	Ex. #16B	Ex. #16C	Ex. #16D	Ex. #16E	R
a	a	a	a	a	Me
b	b	b	b	b	Et
c ¹	c ¹	c ¹	c ¹	c ¹	CH ₂ OH
d ²	d ²	d ²	d ²	d ²	CH ₂ F
e ³	e ³	e ³	e ³	e ³	

¹ 可以将醇官能团在步骤 B 中屏蔽为二苄醚的形式。用甲磺酸完成二苄醚的脱保护(按照 J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 4560), 提供所需要的醇产物。

² 在步骤 B 中使用源于商购氟乙酸的氟乙酸酐。

³ 在步骤 B 中使用源于商购 3-氟丙酸的 3-氟丙酸酐。

FLAP 结合试验



FLAP 来源于人类白细胞 10,000 x g 上清液(1)的 100,000 x g 小丸。将 100,000 x g 小丸膜再悬浮在 Tris - Tween 试验缓冲液(100 mM Tris HCl, pH 值 7.4, 140 mM NaCl, 2 mM EDTA, 0.5 mM 二硫苏糖醇, 5% 丙三醇, 0.05% Tween 20)中, 得到 50 μ g 至 150 μ g/ml 的最终蛋白浓度。将等份(100 μ l)的膜悬浮液加入到含有下列的 12 mm x 75 mm 聚丙烯试管中: 100 μ l Tris - Tween 试验缓冲液, 30,000 cpm 的化合物 A(在 5 μ l MeOH: 试验缓冲液(1:1)中), 和 2 μ l 二甲亚砜或竞争物质(即所试验的化合物)(在二甲亚砜中)。化合物 B(10 μ M 最后浓度)用于测定非特异性的结合。在室温下培养 20 分钟之后, 将试管中的内含物用冷 0.1 M Tris HCl(pH 值 7.4)、0.05% Tween 20 洗涤缓冲液稀释至 4 毫升, 通过在洗涤缓冲液中预浸的 GFB 过滤器来过滤收集膜。将试管和过滤器用 2 x 4 毫升等份的冷洗涤缓冲液冲洗。将滤料转入 12 mm x 3.5 mm 聚苯乙烯试管中, 通过 γ - 闪烁计数测定放射性。

将特异性结合定义为: 全部结合减去非特异性结合。全部结合是在没有竞争物质情况下与膜结合的化合物 A; 非特异性结合是在 10 μ M 化合物 B 存在下所结合的化合物 A。化合物 A 的制备描述在下面的参考文献 1 中。通过试验数据的计算机分析(参见下面的参考文献 2)获得 IC₅₀ 值。测定本发明的代表性试验化合物具有 IC₅₀ 值 < 1 μ M, 优选化合物具有 IC₅₀ 值 < 200 nM。

参考文献:

1. Charleson, S., Prasti, P., Leger, S., Gillard, J.W., Vickers, P.J., Mancini, J.A., Charleson, P., Guay, J., Ford - Hutchinson, A.W., and Evans, J.F. (1992) Characterization of a 5 - lipoxxygenase - activating protein binding assay: correlation of affinity for 5 - lipoxxygenase - activating protein with leukotriene synthesis inhibition. Mol Pharmacol 41:873 - 879.

2. Kinetic, EBDA, Ligand, Lowry: A collection of Radioligand Binding Analysis Programs by G.A. McPherson. Elsevier - BIOSOFT.

尽管已经参考本发明的某些具体实施方案对本发明进行了描述, 但根据本文所描述的内容, 许多可供选择的实施方案对本领域技术人员是显而易见的。本文中所引用的全部专利、专利申请和出版物, 引入其全部作为参考。