



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101925383 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 22

(21) 申请号 200880125585. 2

(22) 申请日 2008. 12. 11

(30) 优先权数据

61/012, 819 2007. 12. 11 US

61/036, 675 2008. 03. 14 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/086388 2008. 12. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/076512 EN 2009. 06. 18

(71) 申请人 赛特帕斯凡德株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 E·本-泽夫 陈东立 M·菲克曼

S·高希 S·克尔纳 J·林

Y·马兰茨 R·梅林德兹

P·莫汉蒂 S·沙哈姆 Z·张

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 周海燕

(51) Int. Cl.

A61P 37/06 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 17/00 (2006. 01)

A61K 31/4375 (2006. 01)

C07D 471/04 (2006. 01)

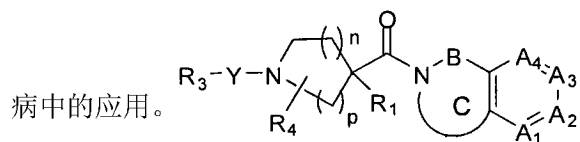
权利要求书 11 页 说明书 77 页

(54) 发明名称

甲酰胺化合物及其作为趋化因子受体激动剂的应用

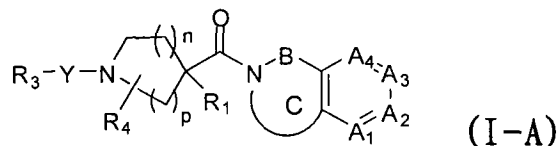
(57) 摘要

本发明公开了趋化因子受体拮抗剂、特别是为趋化因子CCR2受体拮抗剂起作用的式(I-A)的化合物包括其药物组合物和在治疗或预防与单核细胞蓄积、淋巴细胞蓄积或白细胞蓄积相关的疾病中的应用。



(I-A)

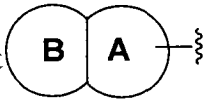
1. 式 I-A 的化合物：



或其药学可接受的盐，其中：

R_1 是氢；烷基、烷氧基烷基、烷氧基苯基、烷硫基烷基、烷氨基、 $-SO_2$ (烷基)， C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，它们各任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代；或 R_1 是任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-R_{1a}$ ，其中 R_{1a} 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基或杂芳基，它们各任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代；

Y 是直接键或是 CO 、 SO_2 、 $-N(H)CO$ 、 $-N(H)SO_2$ 、 $C(=NH)$ ， C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基、 C_{3-6} 环亚烷基、亚芳基、杂环亚烷基、杂亚芳基、 $-C(O)$ 亚烷基、 $-N(H)C(O)$ 亚烷基或 $-O-$ 亚烷基；它们可以各任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代；

R_3 是氢；烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基或 $-N(R_6)(R_7)$ ；它们各任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代；或 R_3 是  其为包含至少一个氮原子的任选取代的稠合芳族或部分芳族双环或三环；

R_4 是氢；卤素；任选被氧或硫插入的 C_{1-8} 烷基、烯基或炔基；环烷基；烷氧基；芳基烷氧基；或杂芳基烷氧基；

R_5 存在时独立地表示每次出现的氢、卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、氧代、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-$ 芳基、 $-N(H)$ 烷基、 $-N(H)SO_2-$ 烷基、 $-N(H)C(O)$ 烷基、 $-SO_2N(H)$ 烷基、 $-SO_2N(C(O) \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)N(H)SO_2$ 烷基；

R_6 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R_7 是氢或 C_{1-3} 烷基；

n 是 0、1、2 或 3；

p 是 1 或 2；

A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 独立地是 N 或 $C-R_5$ ，条件是至少两个 A_1 、 A_2 、 A_3 或 A_4 是 $C-R_5$ ；且

 是任选包含一个选自 O、S、 SO 、 SO_2 、 $N-H$ 、 $N-$ 烷基和 $N-CO-$ 烷基的杂原子的任选取

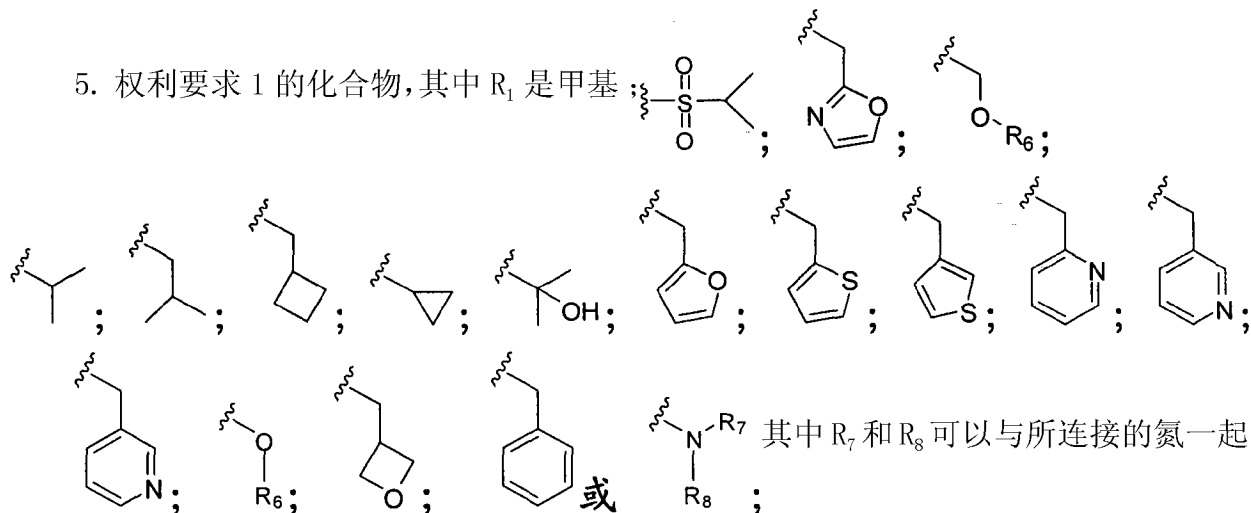
代的 5、6 或 7- 元单-或双环，其中 B 是 C_1-C_2 亚烷基或 C_2-C_4 亚烯基，且其中该环任选被 1 或 2 个卤素、甲基或乙基取代或成对地被取代成环丙基环。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R_1 是氢；烷基、烷氧基烷基、烷氧基 $-CHF_2$ 、烷氧基 $-CH_2F$ 、烷氧基 $-CF_3$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基、杂芳基或 $(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-R_{1a}$ ；其中 R_{1a} 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基或杂芳基，它们可以各自独立地任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代。

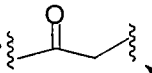
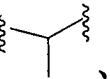
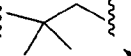
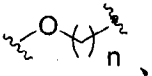
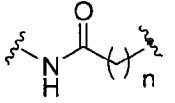
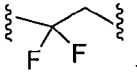
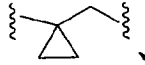
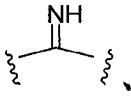
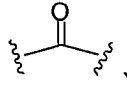
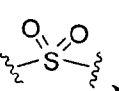
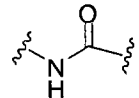
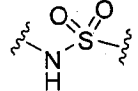
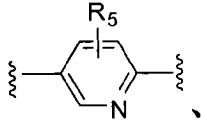
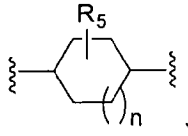
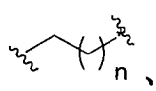
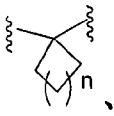
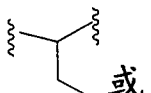
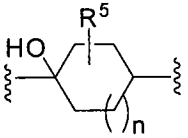
其中

x 是 0、NH、CH₂、CF₂ 或 N(C₁₋₈ 烷基)。

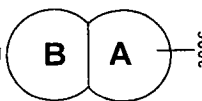
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是甲基

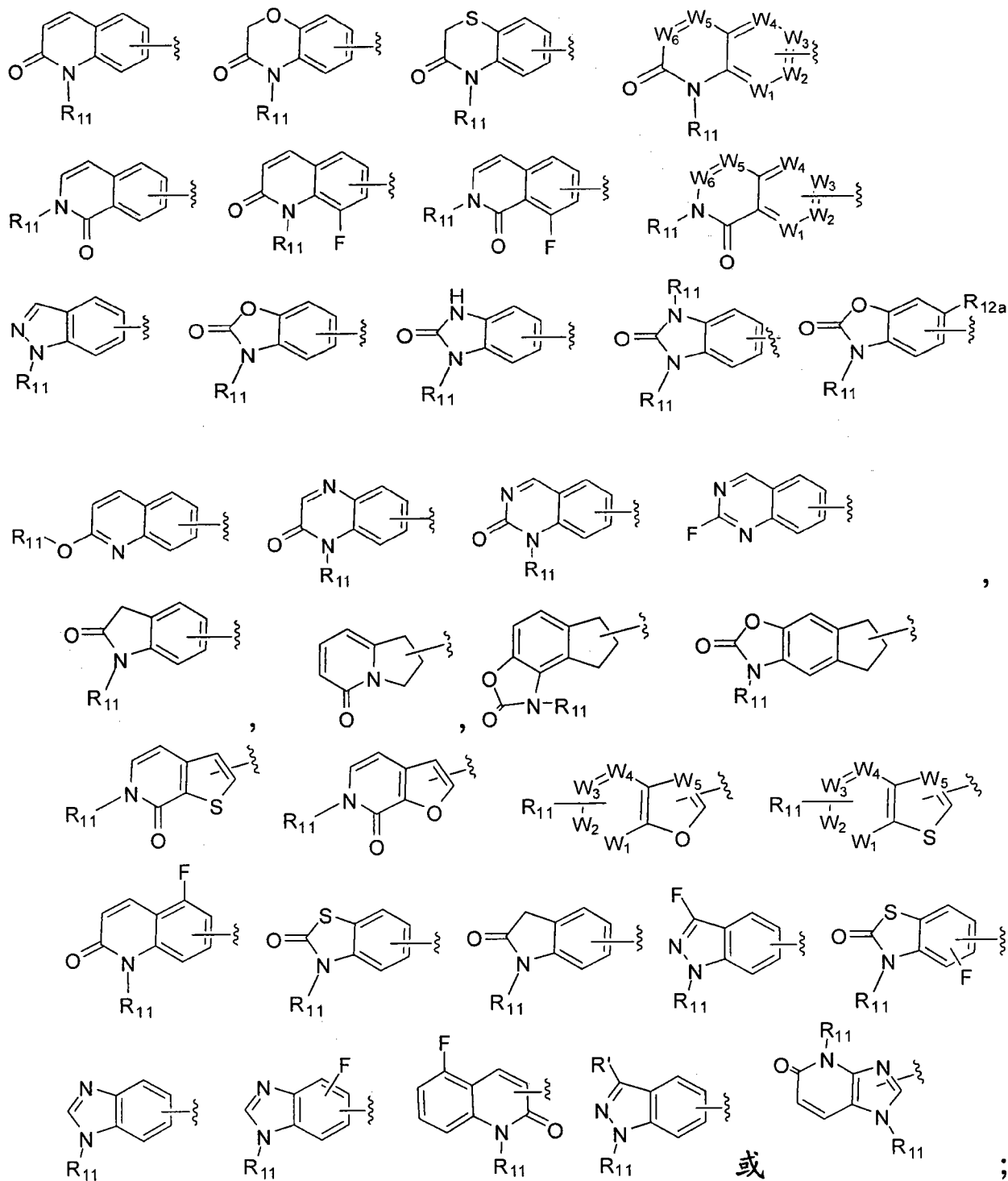


R₈ 是烷基、脂环族、芳族、杂环或杂芳族基团。

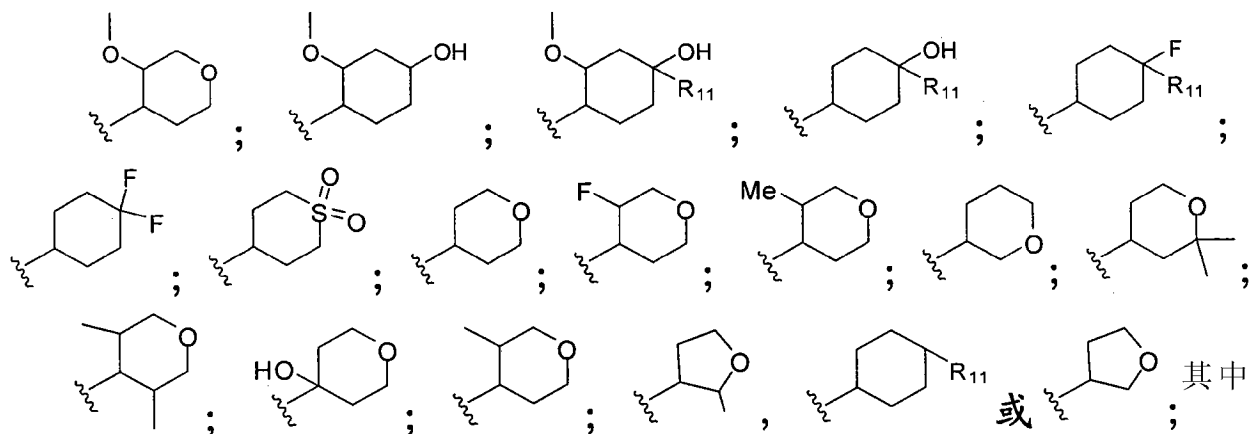
6. 权利要求 1-5 任一项的化合物, 其中 Y 是 CH_2 、、、、、、、、、、、、、、、、、、 或  ; 其中 n 是 0、1 或 2。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 $\left(\begin{array}{|c|c|} \hline \mathbf{B} & \mathbf{A} \\ \hline \end{array} \right) \text{---}$ 表示如下:

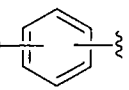




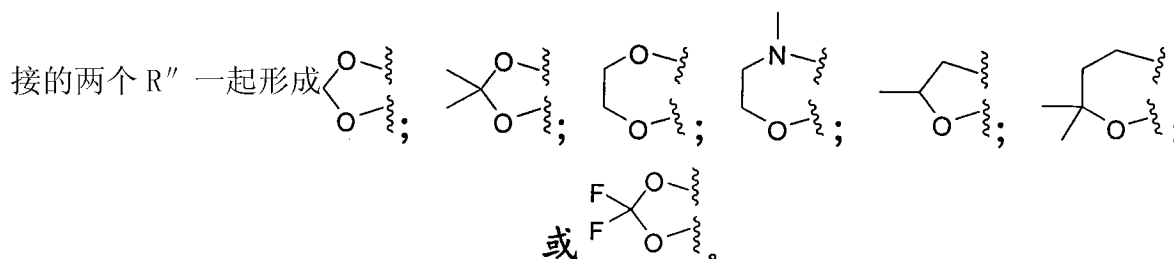
8. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R_3 是

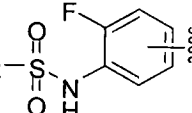


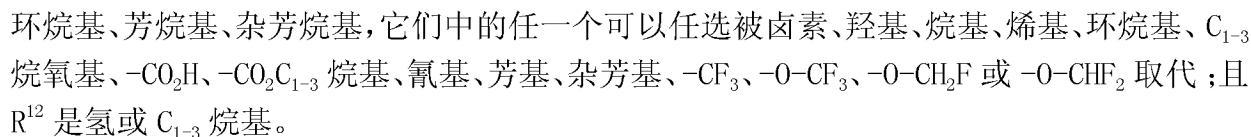
R_{11} 是氢或是 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂芳基、(C_1-C_6 亚烷基) 环烷基、芳烷基或杂芳烷基, 它们中的任一个可以任选被卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 或 $-O-CHF_2$ 取代。

9. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R_3 是 $(R'')_m$ , 其中 m 是 1、2 或 3; 且 R''

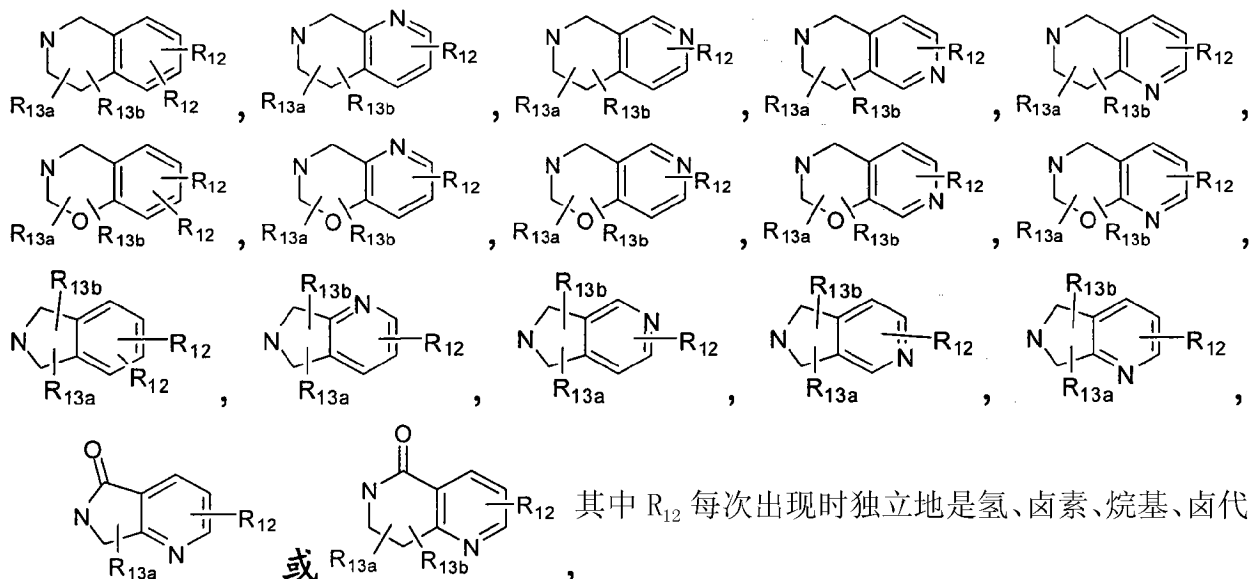
在每次出现时独立地表示羟基、卤素、烷氧基、卤素-烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-CO_2H$ 、 C_{1-3} 烷基 $-C(O)-NH-$ 、烷基 $-SO_2NHCO-$ 、芳基、卤素-取代的芳基或杂芳基; 或其中与相邻碳连



10. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 R_3 是 ,



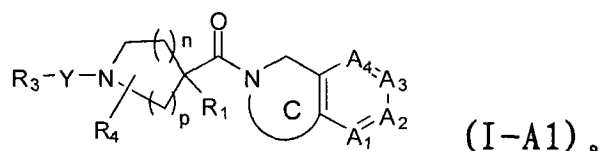
6



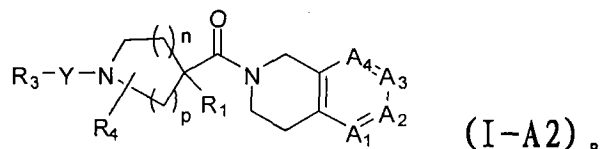
烷基、卤代烷氧基、烷氧基或氰基；且

R_{13a} 和 R_{13b} 各自独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或如果 R_{13a} 和 R_{13b} 连接在同一碳上，则它们可以与所连接的碳一起形成 $C=O$ 。

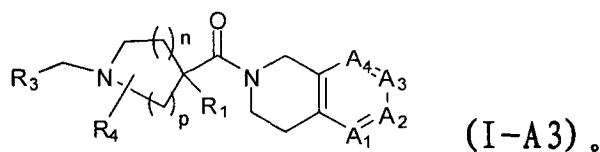
12. 权利要求 1 的化合物，其为式 I-A1 的化合物：



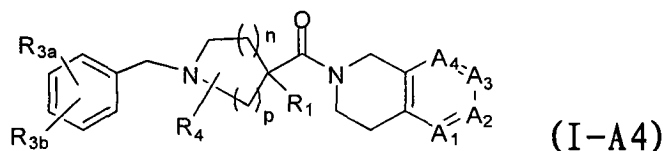
13. 权利要求 1 的化合物，其为式 I-A2 的化合物：



14. 权利要求 1 的化合物，其为式 I-A3 的化合物：



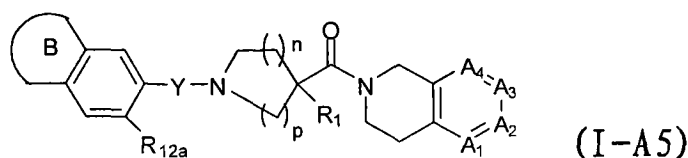
15. 权利要求 1 的化合物，其为式 I-A4 的化合物：



其中 R_{3a} 和 R_{3b} 各自独立地是氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、

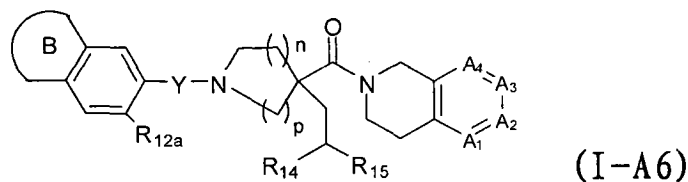
氰基或 $-CF_3$ ；或 R_{3a} 和 R_{3b} 一起形成 或 。

16. 权利要求 1 的化合物，其为式 I-A5 的化合物：



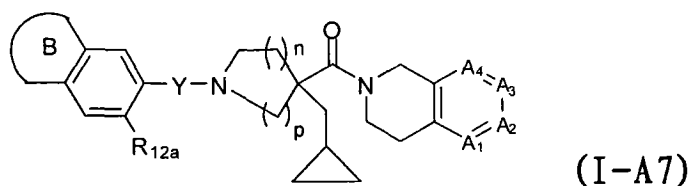
其中 B 是可以任选被 1 或 2 个基团取代的芳族或部分芳族环, 所述基团选自卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ 烷基、和 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})$ 烷基; 且 R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

17. 权利要求 1 的化合物, 其为式 I-A6 的化合物:



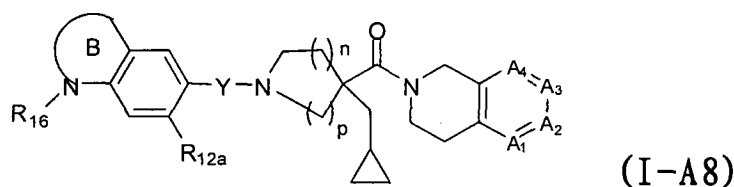
其中 R_{14} 和 R_{15} 各自独立地是任选取代的烷基或与所连接的碳一起形成 3, 4, 5 或 6-元环, 其任选包含一个选自 O、S、NH 和 N- 烷基的杂原子, 该环任选被 1, 2 或 3 个基团取代, 所述基团选自卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基; 且 R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

18. 权利要求 1 的化合物, 其为式 I-A7 的化合物:



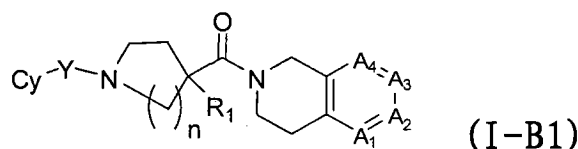
其中 R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

19. 权利要求 1 的化合物, 其为式 I-A8 的化合物:



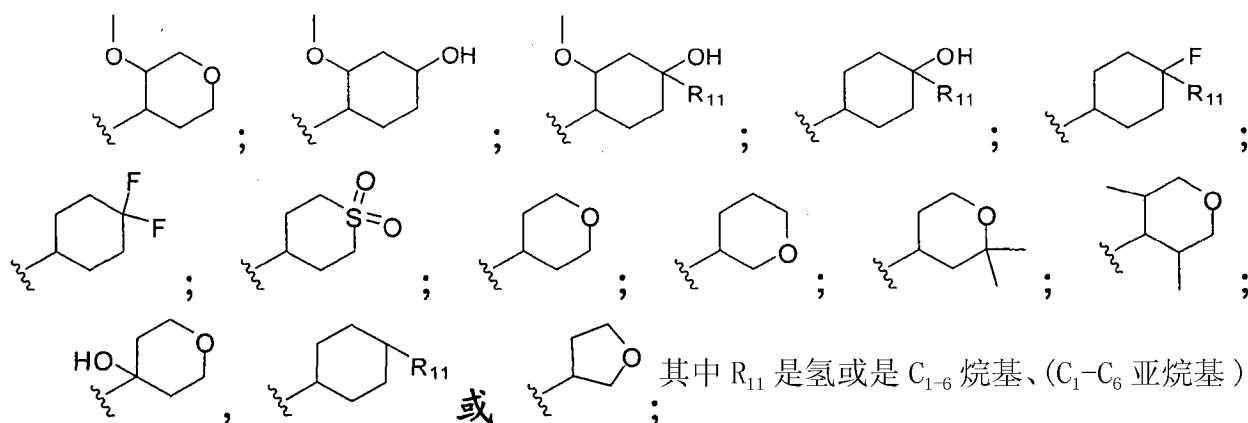
其中 R_{16} 是 H 或是烷基、环烷基、 (C_1-C_6) 亚烷基、芳烷基、杂芳烷基, 它们中的任一个可以任选被卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 或 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 取代; 且 R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

20. 权利要求 1 的化合物, 其为式 I-B1 的化合物:



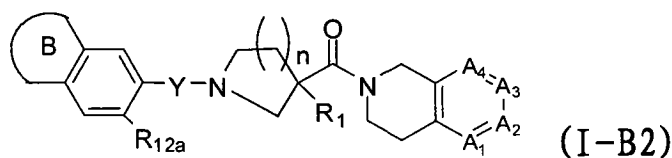
其中 Cy 是任选具有部分芳香性和任选具有一个或多个杂原子的不饱和环或双环; 或其药学可接受的盐; 且 Y 选自直接键或烷基。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中 Cy 是



环烷基、芳烷基或杂芳烷基,它们中的任一个可以任选被卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 或 $-O-CHF_2$ 取代。

22. 权利要求 1 的化合物,其为式 I-B2 的化合物:



其中 B 是任选被 1 或 2 个选自卤素、烷基和氧代的基团取代的不饱和杂环;Y 是 C_1-C_3 亚烷基; R_1 是烷氧基烷基;且 R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

23. 权利要求 1-22 任一项的化合物,其中 A_1 是 N 或 $C-R_5$;且 A_2 、 A_3 和 A_4 是 $C-R_5$ 。

24. 权利要求 1 的化合物,其为:

(1-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-4-异丁基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;7-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-3-甲氧基苄基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(S)-7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(R)-7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(3-(环丙基甲基)-1-(3-氟-4-羟基苄基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-((4-氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;或其药学可接受的盐。

25. 权利要求 1 的化合物,其为:

(3-(环丙基甲基)-1-((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-((5-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

烷-1-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-(2,2-二甲基chromoa-6-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮;5-(1-(3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;(1-((1H-吲唑-5-基)甲基)-3-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;6-((3-(环丁基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;6-((3-异戊基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;6-((3-苄基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;6-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]**噻**唑-2(3H)-酮;5-((3-异丁基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]**噻**唑-2(3H)-酮;7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(S)-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(R)-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;5-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;(1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-甲基-2H-苯并[b]1,4**噁**嗪-3(4H)-酮;6-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-3-甲基苯并[d]**噁**嗪-3(4H)-酮;5-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-3-甲基苯并[d]**噁**嗪-2(3H)-酮;(1-(4-环丙基-4-羟基环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;6-氯-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;6-氯-5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]**噁**嗪-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)

7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;(R)-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮和(S)-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;3-乙基-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-溴-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3,5-二甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-((3-(乙氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-((3-异丙基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;2-(1-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-3-基)乙腈;5-((3-(羟基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;(3-(甲氧基甲基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(1-(4-羟基-4-(嘧啶-5-基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(甲氧基甲基)-1-(4-(嘧啶-5-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(1-(4-(4-氟苯基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;6-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;6-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;2-(3-(甲氧基甲基)-1-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羰基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-腈;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;6-(3-(甲氧基甲基)-1-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羰基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-腈;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-(2-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)环丙基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;6-(1-(3-(乙氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁

嗟-3(4H)-酮;7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;7-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;5-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-3,5,6,7-四氢-2H-茚并[5,6-d]噻唑-2-酮;6-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)-1-甲基-7,8-二氢-1H-茚并[4,5-d]噻唑-2(6H)-酮;6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基二氢吡啶-2-酮;6-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1-甲基二氢吡啶-2-酮;(1-(4-(5-氟吡啶-2-基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(1-(4-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(甲氧基甲基)-1-(4-(噻啶-2-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;或其药学可接受的盐。

26. 药物组合物,包含权利要求 1-25 任一项的化合物和药学可接受的载体。

27. 治疗或预防如下疾病的方法:器官移植排斥、类风湿性关节炎、慢性接触性皮炎、炎性肠病、狼疮、系统性红斑狼疮、多发性硬化、动脉粥样硬化、银屑病、结节病、特发性非纤维化、皮炎、皮肤类天疱疮和相关疾病、肾小球肾炎、血管炎病、肝炎、同种异体移植排斥、移植物抗宿主病、动脉粥样硬化、代谢综合征、糖尿病或肥胖,该方法包括对有此需要的患者给予治疗有效量的权利要求 1-25 任一项的化合物。

28. 治疗疼痛的方法,包括对有此需要的患者给予治疗有效量的权利要求 1-25 任一项的化合物。

29. 权利要求 1-25 任一项的化合物在制备治疗或预防如下疾病的药物中的应用:器官移植排斥、类风湿性关节炎、慢性接触性皮炎、炎性肠病、狼疮、系统性红斑狼疮、多发性硬化、动脉粥样硬化、银屑病、结节病、特发性非纤维化、皮炎、皮肤类天疱疮和相关疾病、肾小球肾炎、血管炎病、肝炎、同种异体移植排斥、移植物抗宿主病、动脉粥样硬化、代谢综合征、糖尿病、疼痛或肥胖。

甲酰胺化合物及其作为趋化因子受体激动剂的应用

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2007 年 12 月 11 日提交的美国临时专利申请顺序号 US61/012,819 和 2008 年 3 月 14 日提交的美国临时专利申请顺序号 US61/036,675 的优先权利益,将每篇文献的内容引入本文参考。

[0003] 领域

[0004] 本发明一般涉及趋化因子受体拮抗剂领域,特别是作为趋化因子 CCR2 受体拮抗剂起作用的化合物,包括药物组合物;及其在治疗或预防与例如单核细胞蓄积、淋巴细胞蓄积或白细胞蓄积相关的疾病中的应用。

[0005] 背景

[0006] 白细胞从血管迁移和转运入患病组织表现为正常抵抗疾病的炎症应答的关键要素。该过程—白细胞募集—还涉及威胁生命的炎症和虚弱性自身免疫病的发作和发展。

[0007] 这些疾病产生的病理学情况来源于身体免疫系统对正常组织的攻击。因此,防止和阻断白细胞募集至炎症和自身免疫病中的靶组织可以是治疗干预的高效手段。

[0008] 牵连细胞免疫应答的不同类型白细胞包括单核细胞、淋巴细胞、中性白细胞、嗜酸细胞和嗜碱细胞。在大部分情况中,淋巴细胞是引起、协调和维持慢性炎症应答的白细胞类型且由此一般是阻断进入炎症部位的最重要细胞类型。淋巴细胞将单核细胞吸引至组织部位,其与淋巴细胞一起负责出现在炎症疾病中的大部分的实际上组织损害。已知淋巴细胞和 / 或单核细胞浸润导致广泛的慢性自身免疫病,且还有器官移植排斥。这些疾病包括类风湿性关节炎、慢性接触性皮炎、炎性肠病、狼疮、系统性红斑狼疮、多发性硬化、动脉粥样硬化、银屑病、结节病、特发性非纤维化、皮炎、皮肤类天疱疮和相关疾病(例如寻常型天疱疮、落叶性天疱疮、红斑性天疱疮)、肾小球肾炎、血管炎病、肝炎、糖尿病、同种异体移植物排斥和移植物抗宿主病。

[0009] 白细胞离开血流和蓄积在炎症部位并且引起疾病的过程具有至少三个步骤,它们被描述为:(1)滚动、(2)活化/牢固粘附和(3)跨内皮迁移。第二步由化学引诱物受体在分子水平上介导。白细胞表面上的化学引诱物受体然后结合由受损或感染部位上的细胞分泌的化学引诱物细胞因子。

[0010] 受体结合使白细胞活化、增加介导跨内皮迁移的粘附分子的粘附性并且促进细胞朝化学引诱物细胞因子源的定向迁移。

[0011] 趋化性细胞因子(白细胞化学引诱物/活化因子也称作趋化因子、内分泌素和 SIS 细胞因子)是一组 6-15kDa 炎症/免疫调节多肽因子,它们由炎症部位上的各种细胞释放例如巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞和肥大细胞。

[0012] 趋化因子具有刺激经定向的细胞迁移即称作趋化作用的过程的能力。每种细胞因子包含 4 个半胱氨酸残基(C)和 2 个内部二硫键。可以基于两个氨基末端半胱氨酸残基是否紧密相邻(“CC”)或被氨基酸分隔开(“CXC”)将趋化因子分类成两个亚族。这些差异与两个亚族组合成单点的基因簇相关。在每一基因簇内,趋化因子典型地显示 25-60%的序

列相似性。CXC 趋化因子例如白细胞介素-8 (IL-8)、嗜中性粒细胞-活化蛋白-2 (NAP-2) 和黑素瘤生长刺激活性蛋白 (MGSA) 主要对中性白细胞和 T 淋巴细胞具有趋化性。CC 趋化因子例如 RANTES、MIP-1a、MIP-1p、单核细胞趋化蛋白 (MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4 和 MCP-5) 和嗜酸细胞活化趋化因子 (-1 和 -2) 在巨噬细胞、T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、树突细胞和嗜碱性粒细胞等其他细胞类型中具有趋化性。未进入主要趋化因子亚族的趋化因子包括淋巴细胞趋化蛋白-1、淋巴细胞趋化蛋白-2 (均为 C 趋化因子) 和趋化因子 (CXXXC 趋化因子)。

[0013] MCP-1 (也称作 MCAF (巨噬细胞趋化和活化因子) 或 JE) 是单核细胞 / 巨噬细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞产生的 CC 趋化因子。它导致细胞迁移和单核细胞、记忆 T 淋巴细胞、T 淋巴细胞和天然杀伤细胞粘附并且介导嗜碱性粒细胞的组胺释放。在认为单核细胞 / 巨噬细胞和 / 或 T 细胞蓄积在疾病发生或发展中是重要的疾病中报道了 MCP-1 高表达, 所述疾病例如动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、肾炎、肾病、肺纤维化、肺结节病、哮喘、多发性硬化、银屑病、炎性肠病、心肌炎、子宫内膜异位症、腹膜内粘连、充血性心力衰竭、慢性肝病、病毒性脑膜炎、川崎病和脓毒症。

[0014] 此外, 据报道抗-MCP-1 抗体显示在类风湿性关节炎、多发性硬化、肾炎、哮喘、动脉粥样硬化、迟发型超敏反应、肺动脉高压和腹膜内粘连动物模型中的抑制效果或治疗效果。还报道了 MCP-1 的肽拮抗剂 MCP-1 (9-76) 在小鼠模型中抑制关节炎, 且在 MCP-1- 缺乏小鼠中的研究显示 MCP-1 是体内单核细胞募集必不可少的。

[0015] 公布的文献显示趋化因子例如 MCP-1 和 MIP-1a 将单核细胞和淋巴细胞吸引至疾病部位且介导其活化且由此认为与深度牵连单核细胞和淋巴细胞的疾病的发生、发展和维持紧密相关, 所述疾病例如动脉粥样硬化、再狭窄、类风湿性关节炎、银屑病、哮喘、溃疡性结肠炎、肾炎 (肾病)、多发性硬化、肺纤维化、心肌炎、肝炎、胰腺炎、结节病、克罗恩病、子宫内膜异位症、充血性心力衰竭、病毒性脑膜炎、脑梗死、神经病、川崎病和脓毒症。趋化因子结合到特异性细胞表面受体, 它属于称作“趋化因子受体”的 G 蛋白偶联七跨膜结构域蛋白家族。在结合其相关配体时, 趋化因子受体通过相关三聚化 G 蛋白转导胞内信号, 导致胞内钙浓度快速增加、细胞形状改变、细胞粘附分子的表达增加、脱粒和促进细胞迁移等响应。

[0016] 已经克隆了特异性趋化因子的基因编码受体, 且目前已知这些受体是各种白细胞群上存在的 G 蛋白偶联七跨膜受体。迄今为止, 已经鉴定了至少 5 种 CXC 趋化因子受体 (CXCR1 CXCR5) 和 8 种 CC 趋化因子受体 (CCR1-CCR8)。例如, IL-8 是 CXCR1 和 CXCR2 的配体; MIP-1a 是 CCR1 和 CCR5 的配体, 且 MCP-1 是 CCR2A 和 CCR2B 的配体。已经报道肺部炎症和肉芽肿 (granuloma) 形成在 CCR1- 缺乏小鼠中得到抑制, 且巨噬细胞募集和粥样硬化病变形成在 CCR2- 缺乏小鼠中减少。例如, 参见 Murdoch 等人, “Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases”, Blood 95(10):3032-3043 (2000), 将该文献引入本文参考。

[0017] CCR2 (也称作 CKR-2、MCP-1RA 或 MC1RB) 主要在单核细胞和巨噬细胞上表达并且对巨噬细胞依赖性炎症而言是必不可少的 (Bruhl 等人 1970)。CCR2 是 G 蛋白偶联受体 (GPCR), 它以高度亲和力结合 (1nMkd) 到趋化因子 MCP 家族中的几个成员 (CCL2、CCL7、CCL8 等), 从而引起导致具有受体的细胞定向迁移的趋化信号 (Dunzendorfer 等人 2001)。

[0018] CCR2 牵连几种炎症疾病例如类风湿性关节炎、多发性硬化和动脉粥样硬化的发病机制 (Rodriguez-Frade 等人 2005)。CCL2-CCR2 途径作为单核细胞组织流入调节剂的关键作用在受体 CCR2 或配体 CCL2 缺乏小鼠中得以证实, 这些小鼠的表现型正常, 但在巨噬细胞迁移至炎症部位中显示选择性缺陷 (Boring 等人 1997 ;Lu 等人 1998)。

[0019] 目前还证实 CCR2 的 mRNA 水平随大鼠佐剂诱导的关节炎 (AIA) 即类风湿性关节炎模型中的峰值炎症增加 (Shahrara 等人 2003)。此外, 证实对小鼠 CCR2 受体具有高度亲和力的小分子 CCR2 拮抗剂减轻倾向于实验性自身免疫性脑脊髓炎的小鼠即多发性硬化模型和炎症关节炎大鼠模型疾病 (Brodmerkel 等人 2005)。还参见 deBoer, “Perspectives for Cytokine Antagonist therapy in COPD”, Drug Discov. Today, 10 (2) :93-106 (2005), 将该文献引入本文参考。这些结果一起支持了使用 CCR2 化学拮抗剂治疗慢性炎症疾病的能力。

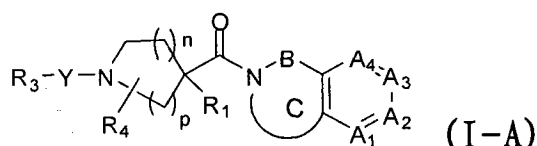
[0020] 发明概述

[0021] 认为抑制趋化因子结合其受体的化合物例如趋化因子受体拮抗剂用作抑制趋化因子对其靶细胞的作用的药物活性剂。调节 CCR2 功能的化合物的鉴定代表了用于研发药理学活性剂的极佳药物设计手段, 所述药理学活性剂用于治疗与 CCR2 活化相关的炎症病症和疾病例如类风湿性关节炎、狼疮和其他炎症疾病。

[0022] 本发明提供了趋化因子受体调节剂, 例如拮抗剂及其作为药物活性剂的应用。本发明还提供了治疗炎症和尤其是与淋巴细胞或单核细胞蓄积相关这样的其它疾病的新化合物和医学方法, 所述疾病例如动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、狼疮、移植物抗宿主病和 / 或移植排斥。本发明还提供了治疗代谢综合征、例如与骨关节炎或类风湿性关节炎相关这样的疼痛、非胰岛素依赖性 II 型糖尿病 (NIDDM) 和肥胖以及本文公开的其他疾病或病症的新化合物和医学方法。

[0023] 更具体地说, 本发明提供了式 I-A 的化合物 :

[0024]

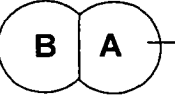


[0025] 或其药学可接受的盐, 其中 :

[0026] R_1 是氢 ; 烷基、烷氧基烷基、烷氧基苯基、烷硫基烷基、烷氨基、 $-SO_2$ (烷基)、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基, 它们各任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代 ; 或 R_1 是任选取代的 (C_1-C_6 亚烷基) $-R_{1a}$, 其中 R_{1a} 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基或杂芳基, 它们各任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代 ;

[0027] Y 是直接键或是 CO 、 SO_2 、 $-N(H)CO$ 、 $-N(H)SO_2$ 、 $C(=NH)$, C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基、 C_{3-6} 环亚烷基、亚芳基、杂环亚烷基、杂亚芳基、 $-C(O)$ 亚烷基、 $-N(H)C(O)$ 亚烷基或 $-O-$ 亚烷基 ; 它们各任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代 ;

[0028] R_3 是氢 ; 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基或 $-N(R_6)(R_7)$; 它们各

任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代 ; 或 R_3 是  它是包含至少一个氮原子的任选

取代的稠合芳族或部分芳族双环或三环；

[0029] R_4 是氢；卤素；任选被氧或硫打断的 C_{1-8} 烷基、烯基或炔基；环烷基；烷氧基；芳基烷氧基；或杂芳基烷氧基；

[0030] R_5 存在时独立地表示每次出现的氢、卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、氧代、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-$ 芳基、 $-N(H)$ 烷基、 $-N(H)SO_2-$ 烷基、 $-N(H)C(O)$ 烷基、 $-SO_2N(H)$ 烷基、 $-SO_2N(C(O))$ 烷基或 $-C(O)N(H)SO_2$ 烷基；

[0031] R_6 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0032] R_7 是氢或 C_{1-3} 烷基；

[0033] n 是 0、1、2 或 3；

[0034] p 是 1 或 2；

[0035] A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 独立地是 N 或 $C-R_5$ ，条件是至少两个 A_1 、 A_2 、 A_3 或 A_4 是 $C-R_5$ ；且

[0036]  是任选包含选自 O、S、SO、 SO_2 、N-H、N- 烷基和 N-CO- 烷基的任选取代的 5,6

或 7- 元单或双环，其中 B 是 C_1-C_2 亚烷基或 C_2-C_4 亚烯基，且其中所述环是任选被 1 或 2 个卤素、甲基乙基取代或成对地被取代成环丙基环。

[0037] 本发明还提供了包含式 I 化合物例如式 I-A、I-A1、I-A2、I-A3、I-A4、I-A5、I-A6、I-A7、I-A8、I-B1 和 I-B2 的药物组合物和这些化合物和组合物在预防或治疗涉及 CCR2 趋化因子受体的疾病中的应用。

[0038] 本发明还提供了在哺乳动物中治疗炎症、疼痛、类风湿性关节炎、狼疮、系统性红斑狼疮、动脉粥样硬化、再狭窄、免疫病变和移植排斥的方法，包括对有此需要的哺乳动物给予治疗有效量的包含式 I 的化合物与药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体的混合物的组合物。

[0039] 本发明还提供了包含本发明化合物和药学可接受载体的组合物。

[0040] 本发明还提供了调节趋化因子受体活性的方法，包括使所述趋化因子受体接触本发明的化合物。

[0041] 本发明还提供了治疗与患者趋化因子受体表达或活性相关的疾病的方法，包括对该患者给予治疗有效量的本发明化合物。

[0042] 本发明还提供了式 I 化合物在疗法中的应用。

[0043] 本发明还提供了式 I 化合物在制备治疗与趋化因子受体表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0044] 本发明还提供了本发明的化合物在制备治疗或预防炎症相关疾病的药物中的应用，所述炎症相关疾病包括器官移植排斥、类风湿性关节炎、慢性接触性皮炎、炎性肠病、狼疮、系统性红斑狼疮、多发性硬化、动脉粥样硬化、银屑病、结节病、特发性非纤维化、皮炎、皮肤类天疱疮和相关疾病、肾小球肾炎、血管炎病、肝炎、同种异体移植物排斥、移植物抗宿主病、动脉粥样硬化、代谢综合征、糖尿病、疼痛或肥胖。

[0045] 本文还关注公开的化合物在疼痛中的应用，所述疼痛或者与炎症相关，例如与上述疾病之一相关、或任意内脏、身体或神经性疼痛包括慢性痛。

[0046] 更具体地说，本发明提供了新的抗炎和免疫调节化合物及其药物组合物，它们通

过拮抗 CCR2 受体、由此导致 MCP-I 抑制起作用。本发明还提供了用于组合物的新化合物、其制备方法、用于其制备的中间体和所述化合物作为治疗剂的使用方法。

[0047] 本发明的趋化因子受体调节剂 / 拮抗剂可以有效地作为治疗剂和 / 或预防剂用于下述疾病例如动脉粥样硬化、哮喘、肺纤维化、心肌炎、溃疡性结肠炎、银屑病、哮喘、溃疡性结肠炎、肾炎（肾病）、多发性硬化、狼疮、系统性红斑狼疮、肝炎、胰腺炎、结节病、器官移植、克罗恩病、子宫内膜异位症、充血性心力衰竭、病毒性脑膜炎、脑梗死、神经病、川崎病和脓毒症，其中血白细胞例如单核细胞和淋巴细胞的组织浸润在疾病发生、发展或维持中起主要作用。

[0048] 详细描述

[0049] 现在更具体地描述本发明的特征和其他详细内容。将要被理解的是本文所述的具体实施方案作为示例显示并且不作为对本发明的限定。可以在不脱离本发明范围的情况下以不同实施方案使用本发明的主要特征。除非另做陈述，否则所有份数和百分比均按重量计。如果变量与定义不符，则由在先的变量定义控制。

[0050] 定义

[0051] 为方便起见，在此收集了用于本说明书、实施例和待批权利要求的一些术语。

[0052] “CCR2 受体调节剂”或“CCR2 调节剂”包括对 CCR2 受体具有效果的化合物包括主要对 CCR2 具有调节效果这样的化合物。

[0053] “治疗”包括任意的效果例如减轻、减少、调节或消除，从而导致病症、疾病、障碍等改善。

[0054] 符号“”表示连接点。

[0055] “烷基”包括饱和脂族基团，例如直链烷基例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基；支链烷基（例如异丙基、叔丁基和异丁基）；环烷基（脂环族）基团如环丙基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基）；低级烷基 - 取代的环烷基；和环烷基 - 取代的烷基。在一个实施方案中，脂环族环不包括桥连环。在一个实施方案中，烷基被取代。

[0056] “烷基”还可以任选包括杂原子，即其中氧、氮、硫或磷原子替代了一个或多个烃骨架碳原子，特别是其中取代不会对得到化合物的功效产生不良影响。

[0057] 直链或支链烷基可以在其骨架上具有 6 个以下碳原子（例如 C₁-C₆ 直链、C₃-C₆ 支链），且更优选 4 个以下。优选的环烷基在其环结构上具有 3-8 个碳原子，且更优选在环结构上具有 5 或 6 个碳原子。“C₁-C₆”包括包含 1-6 个碳原子的烷基。

[0058] “取代的烷基”意指在烃骨架的一个或多个碳上具有替代氢的取代基的烷基部分。这种取代基可以包括烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯（盐）、膦酸酯基、次膦酸酯基、氰基、氨基、酰氨基、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基或杂环基。

[0059] 除非另有指示，否则“亚烷基”意指具有所示碳原子数的直链或支链饱和脂族二价基团（例如（C₁₋₆）亚烷基包括亚甲基（-CH₂-）、亚乙基（-CH₂CH₂-）、三亚甲基（-CH₂CH₂CH₂-）等。亚烷基可以如烷基所示的那样任选被取代，否则如其它所示的任选被取代。

[0060] 除非另有指示，否则“亚烯基”意指包含双键和所示碳原子数的直链或支链二价基

团;例如亚乙基和亚丙基。亚烷基可以如烷基所示的那样的任选被取代,否则如其它所示的任选被取代。

[0061] 除非另有指示,否则“亚炔基”意指包含三键和所示碳原子数的直链或支链不饱和的二价基团;例如亚乙炔基和亚丙炔基。亚炔基可以如烷基所示的那样的任选被取代,否则如其它所示的任选被取代。

[0062] “芳基”包括具有芳香性的基团,包括可以包括 0-4 个杂原子的 5- 和 6- 元未共轭的(即单环)芳族基团以及具有至少一个是芳族的环的共轭(即多环)系统。芳基的实例包括苯、苯基、甲基苯基等。多环芳基包括三环和双环系统,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、蔡啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、去氮杂嘌呤(deazapurine)、吲嗪、四氢萘和亚甲二氧基苯基(methylenedioxyphenyl)。

[0063] 在环结构上具有杂原子的芳基还可以称作“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳族化合物”;例如吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶。芳族环可以在一个或多个环位置上被如下基团取代:例如卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷氨基羰基、芳烷氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯、膦酸酯基、次膦酸酯基、氰基、氨基、酰氨基、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0064] 除非另有指示,否则“亚芳基”意指芳族二价基团。芳族基团包括可以包括 0-4 个杂原子的 5- 和 6- 元未共轭(即单环)芳族部分和具有至少一个是芳族的环的共轭(即多环)系统。亚芳基可以如对芳基所示的那样任选被取代,否则如其它所示的任选被取代。

[0065] 除非另有指示,否则“杂亚芳基”意指杂芳族二价基团。杂亚芳基可以如芳基所示的那样任选被取代,否则如其它所示的任选被取代。

[0066] “烷基芳基”或“芳烷基”部分是被芳基取代的烷基(例如苯基甲基(苄基))。

[0067] “烯基芳基”或“芳烯基”部分是被芳基取代的烯基。

[0068] “烷基杂芳基”或“杂芳烷基”部分是被杂芳基取代的烷基(例如苯基甲基(苄基))。

[0069] “烯基杂芳基”或“杂芳烯基”部分是被杂芳基取代的烯基。

[0070] “烯基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基类似、但包含至少一个双键的不饱和脂族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基和癸烯基)、支链烯基、环烯基例如环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基;烷基或烯基-取代的环烯基和环烷基或环烯基-取代的烯基。

[0071] “烯基”还可以任选包括杂原子,即其中氧、氮、硫或磷原子替代了一个或多个烃骨架碳原子,特别是其中取代对得到化合物的功效没有不良影响。

[0072] 直链或支链烯基可以在其骨架上具有 6 个以下碳原子(例如 C_2-C_6 直链、 C_3-C_6 支链)。优选的环烯基在其环结构上具有 3-8 个碳原子,且更优选在环结构上具有 5 或 6 个碳原子。术语“ C_2-C_6 ”包括包含 2-6 个碳原子的烯基。

[0073] “取代的烯基”意指在一个或多个烃骨架碳原子上具有替代氢的取代基的烯基部

分。这种取代基可以包括烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯基、次膦酸酯基、氰基、氨基、酰氨基、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基或杂环基。

[0074] “炔基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基类似、但包含至少一个三键的不饱和脂族基团。例如，术语“炔基”包括直链炔基（例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基和癸炔基）、支链炔基和环烷基或环烯基取代的炔基。

[0075] “炔基”还可以任选包括杂原子，即其中氧、氮、硫或磷原子替代了一个或多个烃骨架碳原子，特别是其中取代对得到化合物的功效没有不良影响。

[0076] 直链或支链炔基可以在其骨架上具有 6 个以下碳原子（例如 C_2-C_6 直链、 C_3-C_6 支链）。“ C_2-C_6 ”包括包含 2-6 个碳原子的炔基。

[0077] “取代的炔基”意指在一个或多个烃骨架碳原子上具有替代氢的取代基的炔基部分。这种取代基可以包括烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯基、次膦酸酯基、氰基、氨基（包括烷氨基、二烷氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基）、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基或杂环基。

[0078] 除非在碳数量方面另有规定，否则“低级烷基”包括如上述所定义的烷基，但在其骨架结构上具有 1-10 个、更优选 1-6 个碳原子。“低级烯基”和“低级炔基”具有相应的链长例如 2-5 个碳原子。

[0079] “酰基”包括包含酰基基团 (CH_3CO-) 或羰基的化合物和部分。“取代的酰基”包括酰基，其中一个或多个氢原子被如下基团替代：例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯基、次膦酸酯基、氰基、氨基（包括烷氨基、二烷氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基）、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0080] “酰氨基”包括其中酰基部分与氨基键合的部分。例如，该术语包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基。“烷氨基”包括烷基部分与氨基键合的部分；类似地命名“二烷氨基”、“芳基氨基”、“二芳基氨基”和“烷基芳基氨基”。在一些实施方案中，“氨基”可以包括酰氨基和 / 或烷氨基。

[0081] “烷氧基烷基”包括其中烷氧基与烷基键合的部分；类似地命名“烷氧基芳基”、“硫代烷氧基烷基”、“烷氨基烷基”和“烷硫基烷基”。

[0082] “烷氧基”或“烷氧基”包括与氧原子共价连接的烷基、烯基和炔基。烷氧基或烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。在一个实施方案中，

烷氧基或烷氧基被取代。取代烷氧基或取代烷氧基的实例包括卤代烷氧基。取代的烷氧基可以包括烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯基、次膦酸酯基、氰基、氨基、酰氨基、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基或杂环基取代基。卤代烷氧基的实例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0083] 术语“杂环烷基”、“杂环基”或“杂环基”包括闭环结构，例如 3- 至 10- 或 4- 至 7- 元环，其包括一个或多个杂原子。杂环基可以是饱和或不饱和的并且包括吡咯烷、氧戊环、硫戊环、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯类、内酰胺类例如氮杂环丁酮类和吡咯烷酮类、磺内酰胺类、磺内酯类等。杂环基可以具有芳香性例如吡咯和呋喃。杂环基包括稠合环结构例如喹啉和异喹啉。杂环基的其他实例包括吡啶和嘌呤。杂环基还可以在一个或多个组成原子上被如下基团取代：例如卤素、低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷氨基、低级烷基羧基、硝基、羟基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。杂环烷基、杂环基或杂环基包括螺环基团。

[0084] 杂环可以在一个或多个位置上被如上所述这样的取代基取代，例如卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸酯基、次膦酸酯基、氰基、氨基、酰氨基、脒基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基或芳族或杂芳族部分。在一个实施方案中，杂环不包括桥连环。

[0085] 除非另有指示，否则术语“杂环亚烷基”意指闭环结构的二价基团例如包括一个或多个杂原子的 3- 至 10- 或 4- 至 7- 元环。杂环亚烷基可以任选如杂环基中所述的那样被取代。

[0086] 术语“硫羰基”或“硫代羧基”包括包含与键合硫原子的双键连接的碳的化合物和部分。

[0087] 术语“醚”包括包含与两个不同碳原子或杂原子键合的氧的化合物或部分。例如，术语包括“烷氧基烷基”意指与共价键合另一个烷基的氧原子共价键合的烷基、烯基或炔基。

[0088] 术语“酯”包括包含与键合羰基碳的氧原子键合的碳或杂原子的化合物和部分。术语“酯”包括烷氧基羧基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。烷基、烯基或炔基如上述所定义。

[0089] 术语“硫醚”包括包含与两个不同碳或杂原子键合的硫原子的化合物和部分。硫醚的实例包括、但不限于烷硫烷基、烷硫烯基和烷硫炔基。术语“烷硫烷基”包括具有与键合烷基的硫原子键合的烷基、烯基或炔基的化合物。类似地，术语“烷硫烯基”和“烷硫炔基”意指化合物或部分，其中烷基、烯基或炔基与共价键合炔基的硫原子键合。

[0090] 术语“羟基”或“羟基”包括具有 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}^-$ 的基团。

[0091] 术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤代”一般意指其中所有氢被卤原子替代的部分。

[0092] “杂原子”包括非碳或氢的任意元素的原子。杂原子的实例包括氮、氧、硫和磷。

[0093] “至少部分芳族双环系统”意指双环环系,其中形成双环的任一或两个环均为芳族的。

[0094] 注意本发明一些化合物的结构包括不对称碳原子。因此,应理解除非另有指示剂,否则来源于这种不对称性的异构体(例如所有对映体和非对映异构体)均包括在本发明范围内。可以通过传统分离技术和通过立体化学控制的合成得到基本上纯的这种异构体。此外,本申请中讨论的结构和其他化合物和部分还包括其所有互变体。如果适合,烯类可以包括 E- 或 Z- 几何异构体。

[0095] “接触”意指所示部分一起在体外或体内系统中接触。例如,使趋化因子受体“接触”本发明的化合物包括对具有趋化因子受体的个体或患者例如人给予本发明的化合物,并且例如将本发明的化合物导入含有包含趋化因子受体的细胞或纯化制品的样品。

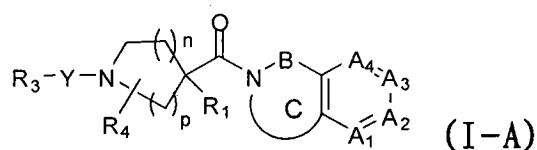
[0096] “选择性”意指与至少一种其他趋化因子受体或优选与相同类型的所有其他趋化因子受体(例如所有 CC- 型受体)相比化合物分别以更大的亲和力或效力结合或抑制趋化因子受体。在一些实施方案中,本发明的化合物对 CCR2 具有超过任意其他趋化因子受体的结合或抑制选择性。选择性可以是至少约 10- 倍、至少约 20- 倍、至少约 50- 倍、至少约 100- 倍、至少约 200- 倍、至少约 500- 倍或至少约 1000- 倍。可以根据本领域的常规方法测定结合亲和力和抑制剂效力。

[0097] 本文所用的“阴离子基团”意指在生理 pH 下带负电荷的基团。优选的阴离子基团包括羧酸盐、硫酸盐、磺酸盐、亚磺酸盐、氨基磺酸盐、四唑基、磷酸盐、膦酸盐、次膦酸盐或硫代磷酸盐或其功能等效部分。阴离子基团的“功能等效部分”意指包括生物电子等排体例如羧酸盐的生物电子等排体。生物电子等排体包括典型生物电子等排体等效物和不典型生物电子等排体等效物。典型和不典型生物电子等排体为本领域公知的(例如参见 Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc. ;San Diego, Calif., 1992, pp. 19-23)。

[0098] 本发明的化合物

[0099] 本发明的一个方面提供了趋化因子受体调节剂例如拮抗剂及其作为药物活性剂的应用,以式 I-A 化合物为代表。

[0100]



[0101] R_1 的具体值是氢。 R_1 的另一个具体值是烷基。 R_1 的其他具体值包括烷氧基烷基、烷氧基- CHF_2 、烷氧基- CH_2F 、烷氧基- CF_3 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基、杂芳基或 $(\text{C}_1-\text{C}_6$ 亚烷基)- R_{1a} , 其中 R_{1a} 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基或杂芳基, 它们各独立地任选被 1、2 或 3 个 R_5 取代基取代。典型的 R_1 部分是 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CN}$ 。

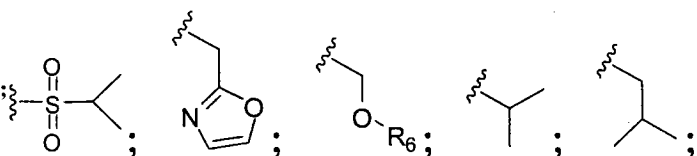
[0102] R_1 的另一个具体值是

其中

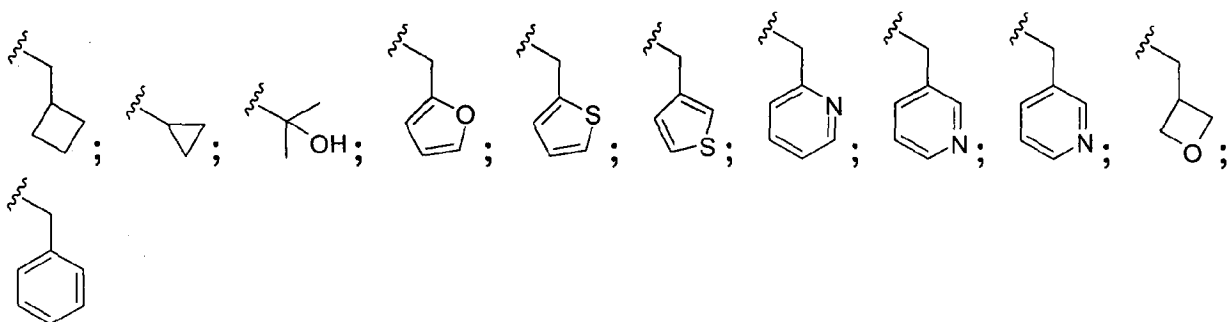
[0103] z 是 1、2 或 3；

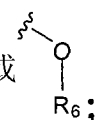
[0104] y 是 1、2、3 或 4；且

[0105] x 是 O、NH、CH₂、CF₂ 或 N(C₁₋₈ 烷基)。

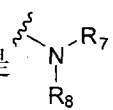
[0106] R_1 的另一个具体值是甲基；

[0107]



[0108] 或  它们中的任一个可以任选在碳上被 1、2 或 3 个 R₅ 取代，其中

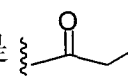
[0109] R₆ 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或 SO₂R₈；R₈ 是烷基、脂环族基团、芳基、杂环或杂芳基。

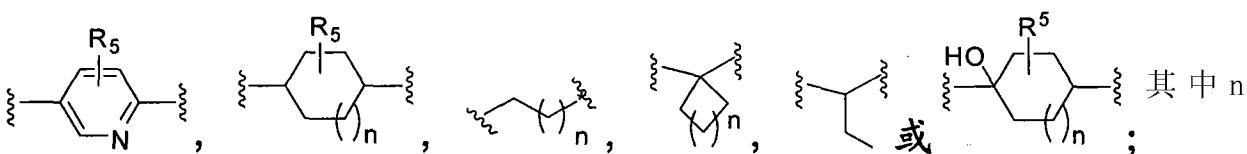
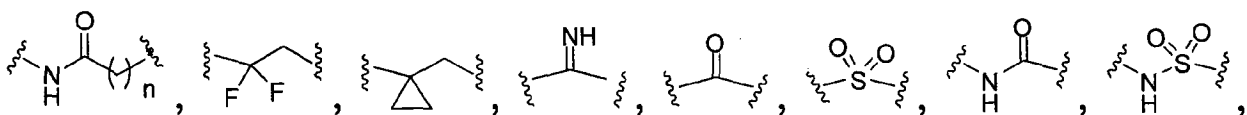
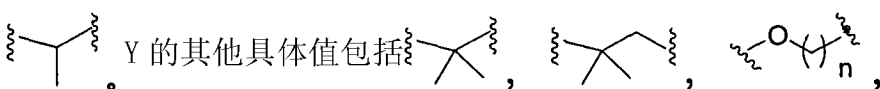
[0110] R_1 的另一个具体值是  其中 R₇ 和 R₈ 可以与所连接的氮一起形成 3、4、5 或

6-元环，其自身可以任选被 1、2 或 3 个 R₅ 取代；或

[0111] R₇ 是氢或 C₁₋₃ 烷基；且

[0112] R₈ 是烷基、脂环族基团、芳基、杂环或杂芳基。

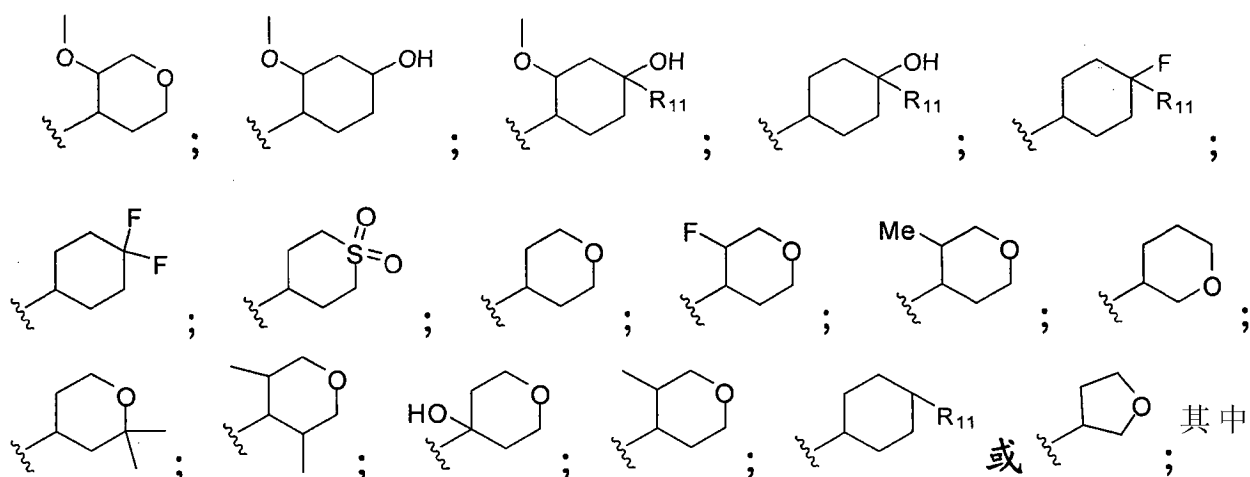
[0113] Y 的另一个具体值是 CH₂。Y 的另一个具体值是  Y 的另一个具体值是



是 0、1 或 2。

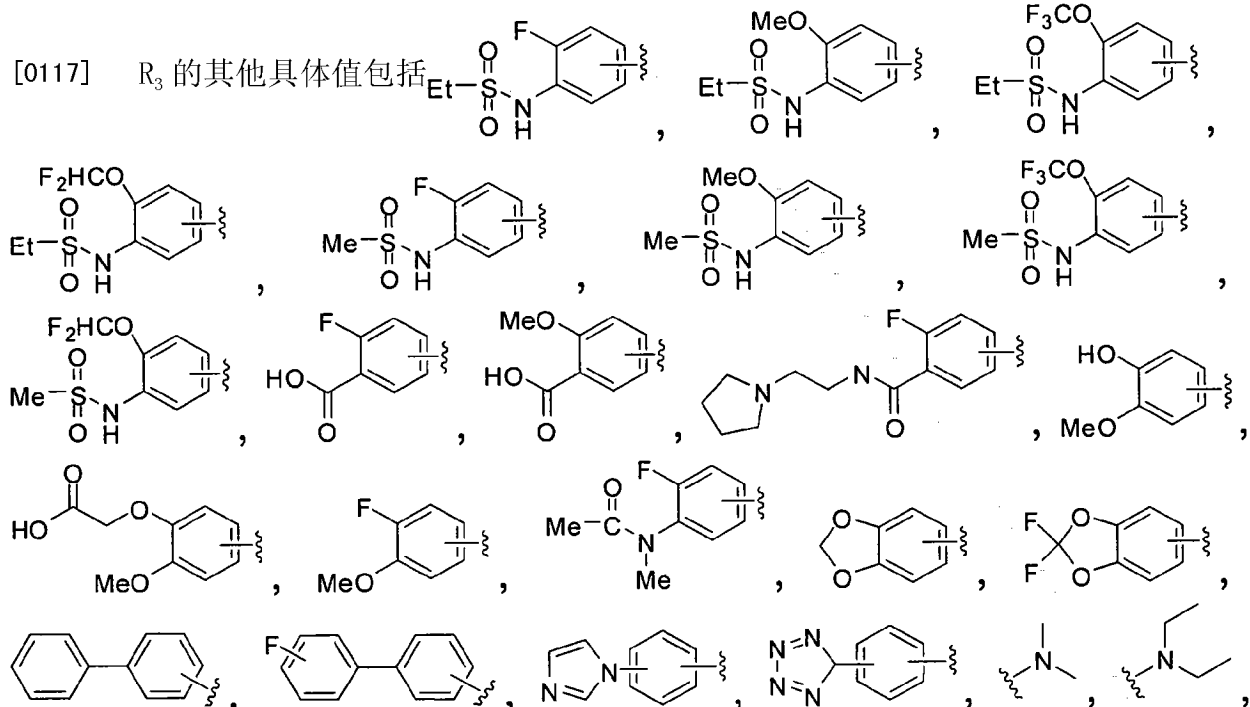
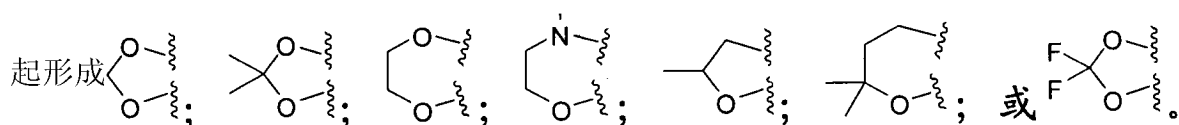
[0114] R₃ 的具体值包括：

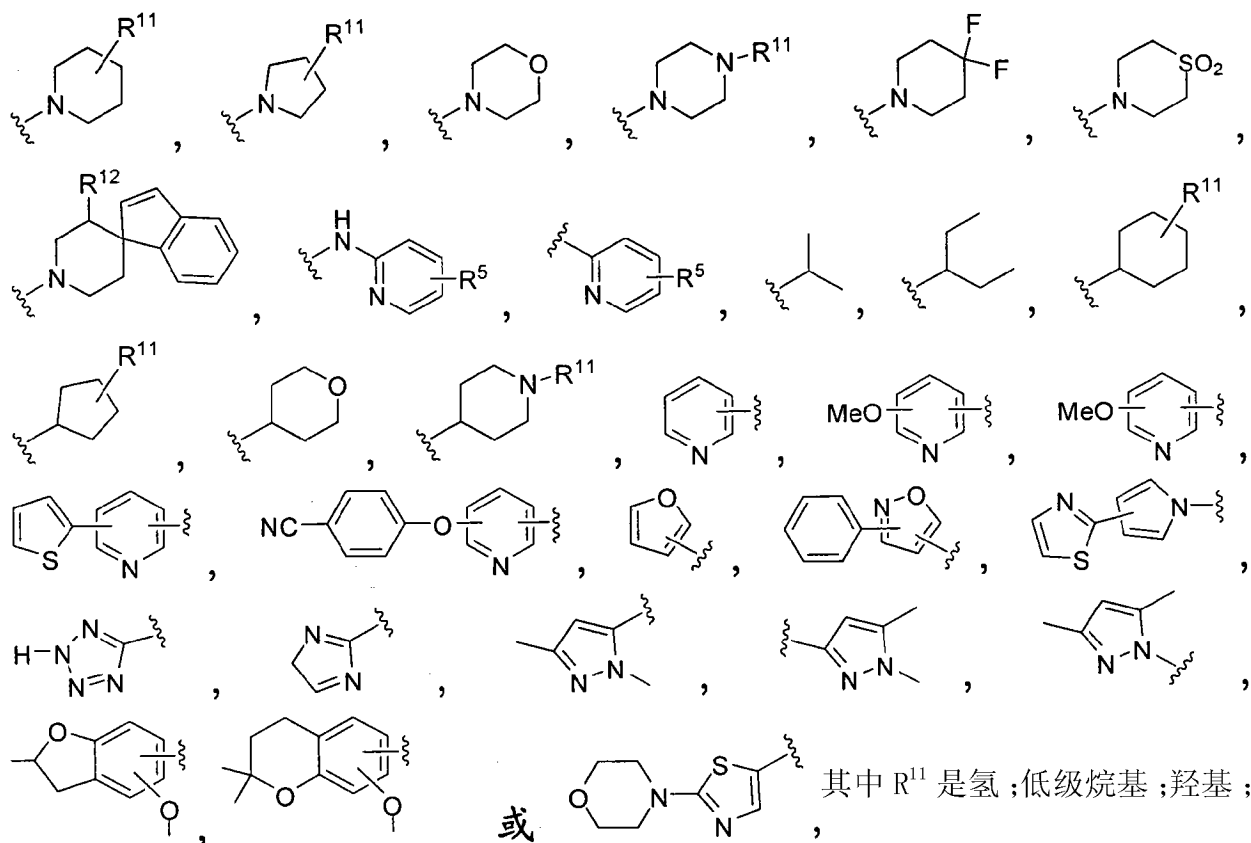
[0115]



R_{11} 是氢或是 C_{1-6} 烷基、(C_1-C_6 亚烷基) 环烷基、芳烷基或杂芳烷基, 它们中的任一个可以任选被卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 或 $-O-CHF_2$ 取代;

[0116] R_3 的另一个具体值是 $m(R'')$ 其中 m 是 1、2 或 3; R'' 在每次出现时独立地表示羟基、卤素、烷氧基、卤素-烷氧基、 C_{1-3} 烷基 $-S(O)_2-NH-$ 、 $-CO_2H$ 、 C_{1-3} 烷基 $-C(O)-NH-$ 、烷基 $-SO_2NHC(O)-$ 、芳基、卤素-取代的芳基或杂芳基; 或其中两个 R'' 与所连接的相邻碳原子一起形成

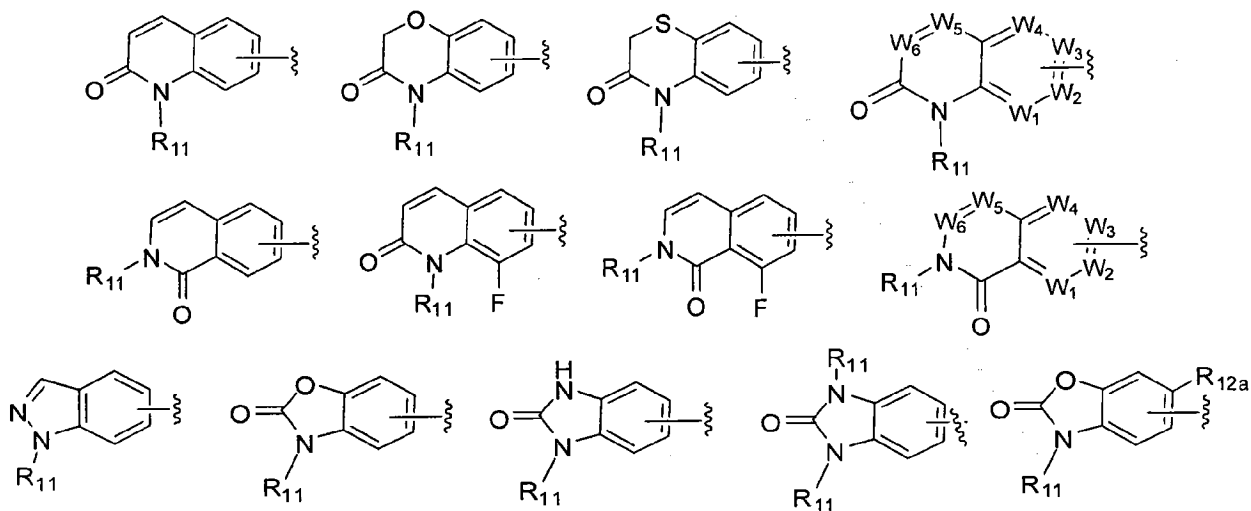




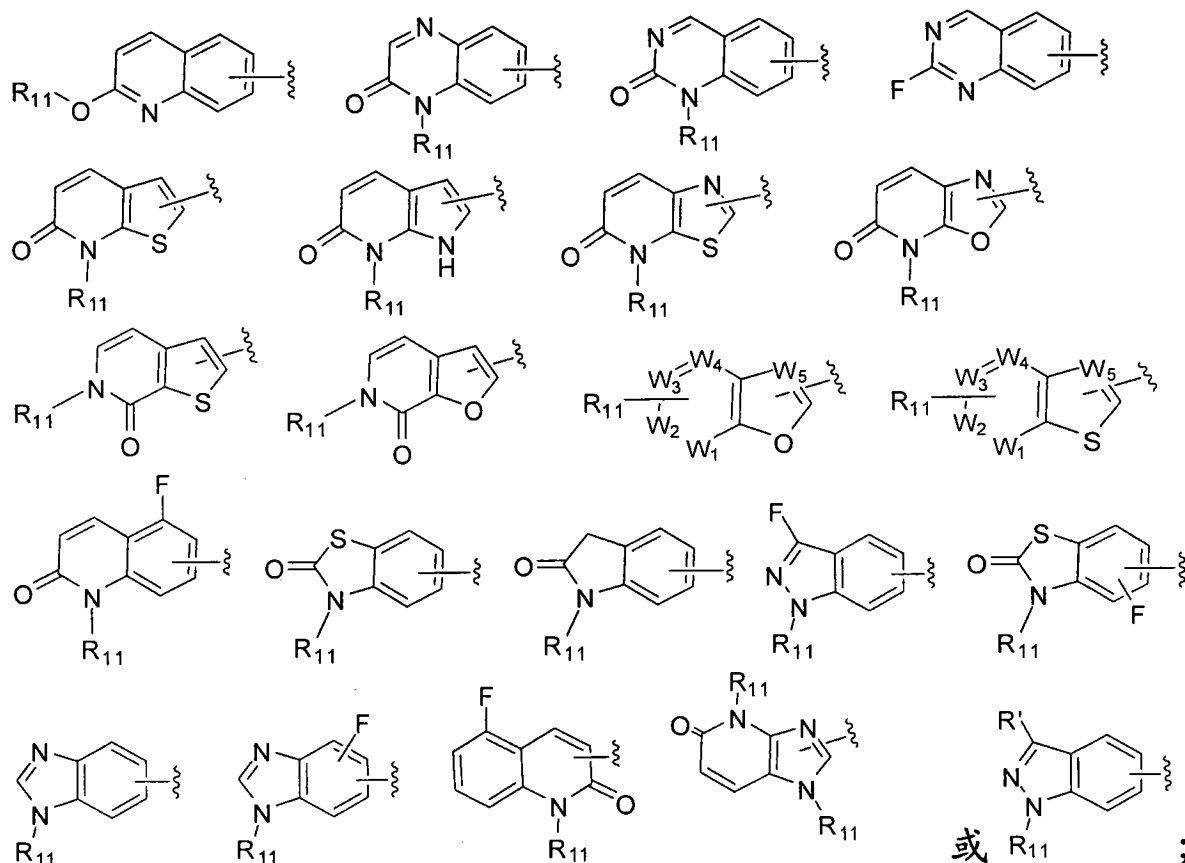
氨基;烷氧基;SO₂-低级烷基;或未取代的脂环族、芳族、杂环或杂芳族环;R¹² 是氢或C₁₋₃ 烷

基。 $(\mathbf{B} \mid \mathbf{A})^{-1}$ 的具体值包括

[0118]



[01 19]



[0120] 其中 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 或 W_5 独立地是 C、N、C=O、C-OH、C-OR₁₀ 或 C-R₁₀；

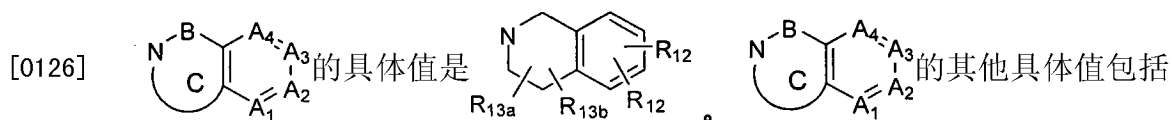
[0121] R_{10} 是氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷硫基、C₁₋₅ 烷氧基、卤素、羟基、氰基、卤素-取代的 C₁₋₆ 烷基或卤素-取代的 C₁₋₅ 烷氧基；

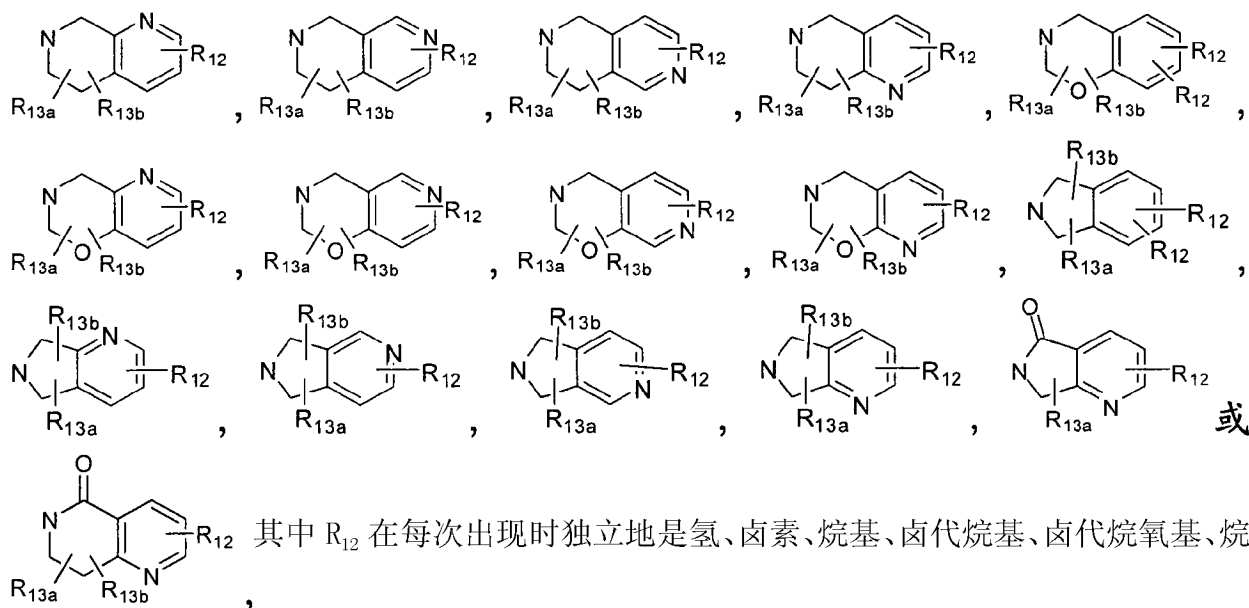
[0122] R_{11} 是氢或是 C₁₋₆ 烷基、(C₁-C₆ 亚烷基) 环烷基、芳烷基、杂芳烷基，它们中的任何一个可以任选被卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-CO₂H，-CO₂C₁₋₃ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、-CF₃、-O-CF₃、-O-CH₂F 或 -O-CHF₂ 取代；

[0123] R_{12a} 是 H、卤素、烷氧基或烷基；且

[0124] R' 是烷基、卤代烷基或环烷基。

[0125] R_5 的具体值是氟。 R_5 的另一个具体值是氯。 R_5 的其他具体值包括甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基或三氟甲氧基。当 2 个 R_5 基团与同一碳连接时，它们可以一起形成 3, 4, 5 或 6-元环或氧代（即 C=O）基团。





[0127] R_{13a} 和 R_{13b} 各独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或如果 R_{13a} 和 R_{13b} 与同一碳连接, 则它们可以与所连接的碳一起形成 $C=O$ 。

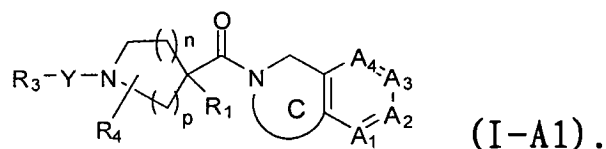
[0128] R_{12} 的具体值是氢、卤素、烷基或卤代烷基。更具体地说, R_{12} 是氟、氯、甲基、乙基或三氟甲基。

[0129] R_{13a} 和 R_{13b} 的具体值各自独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基。更具体地说, R_{13a} 和 R_{13b} 各自独立地是氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基。

[0130] n 的具体值是 1。 n 的另一个具体值是 2。 p 的具体值是 1。 p 的另一个具体值是 2。在一些实施方案中, p 是 1, n 是 1 或 2。在一些实施方案中, p 是 2, n 是 1。

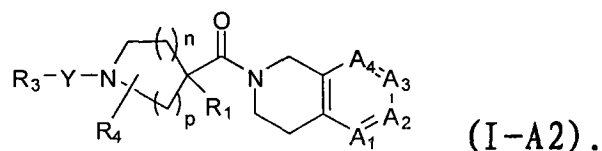
[0131] 本发明的一组具体的化合物是式 I-A1 的化合物：

[0132]



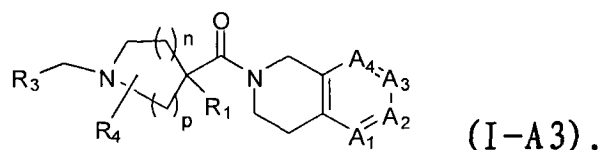
[0133] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-A2 的化合物：

[0134]



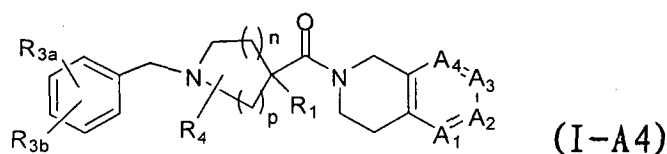
[0135] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-A3 的化合物：

[0136]



[0137] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-A4 的化合物：

[0138]

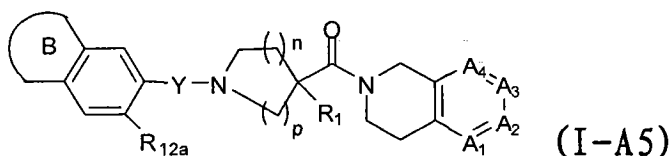


[0139] 其中 R_{3a} 和 R_{3b} 各独立地是氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、

氰基或 CF_3 , 或 R_{3a} 和 R_{3b} 一起形成 或

[0140] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-A5 的化合物：

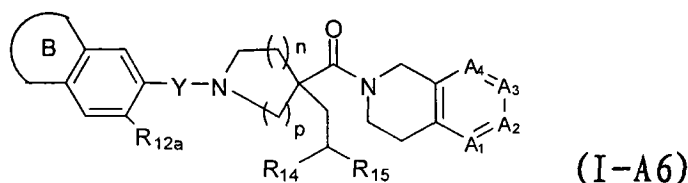
[0141]



[0142] 其中 $\textcircled{B}$ 是芳族或不饱和环, 其可以任选被 1 或 2 个基团取代, 所述基团选自卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、 $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$, $-N(H)$ 烷基、 $-N(H)SO_2-$ 烷基、 $-N(H)C(O)$ 烷基或 $-SO_2N(H)$ 烷基; R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

[0143] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-A6 的化合物：

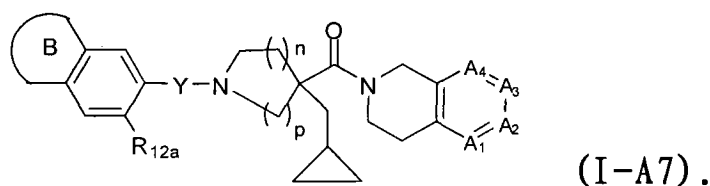
[0144]



[0145] 其中 R_{14} 和 R_{15} 各独立地是任选取代的烷基或与所连接的碳一起形成 3, 4, 5 或 6-元环, 其任选包含一个选自 O、S、NH 和 N- 烷基的基团, 该环任选被 1, 2 或 3 个基团取代, 该基团选自卤素、烷基、烷氧基和卤代烷氧基; R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

[0146] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-A7 的化合物：

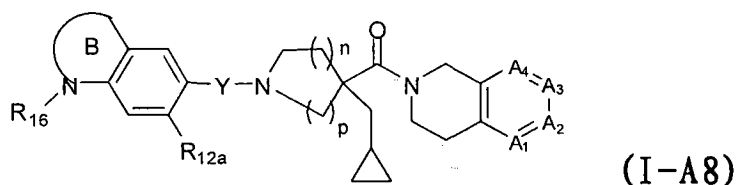
[0147]



[0148] 其中 R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

[0149] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-A8 的化合物：

[0150]

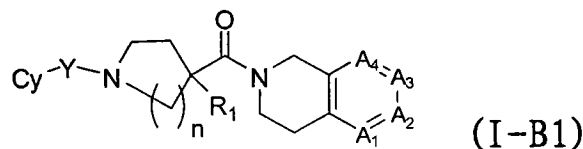


[0151] 其中 R_{16} 是 H 或是烷基、环烷基、 (C_1-C_6) 亚烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基, 它们中的任一个可以任选被卤素、羟基、烷基、烯基、环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基、氰基、芳基、杂芳基、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 或 $-O-CHF_2$ 取代; R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

[0152] 在一些实施方案中, 本发明提供了上述化合物之一, 其中 p 是 1。在一些其他实施方案中, p 是 2。在一些其他实施方案中, p 是 2, n 是 1。

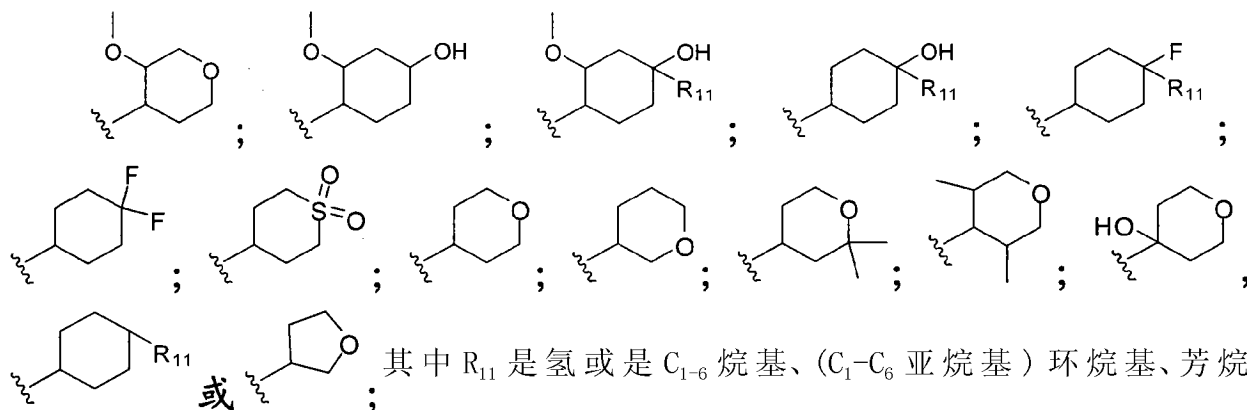
[0153] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-B1 的化合物:

[0154]



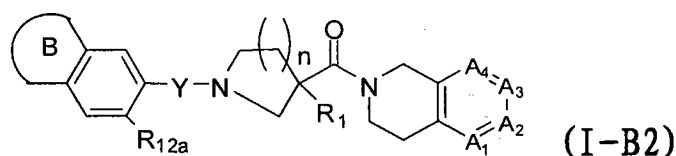
[0155] 其中 Cy 是任选具有部分芳香性和任选具有一个或多个杂原子的未取代的环或双环; 或其药学可接受的盐; Y 可以是直接键或烷基。Cy 的具体值包括

[0156]



[0157] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-B2 的化合物:

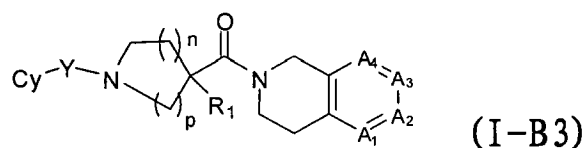
[0158]



[0159] 其中 B 是任选被 1 或 2 个选自卤素、烷基和氧代的基团取代的不饱和杂环; Y 是 C_1-C_3 亚烷基; R_1 是烷氧基烷基或烷基; R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

[0160] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-B3 的化合物:

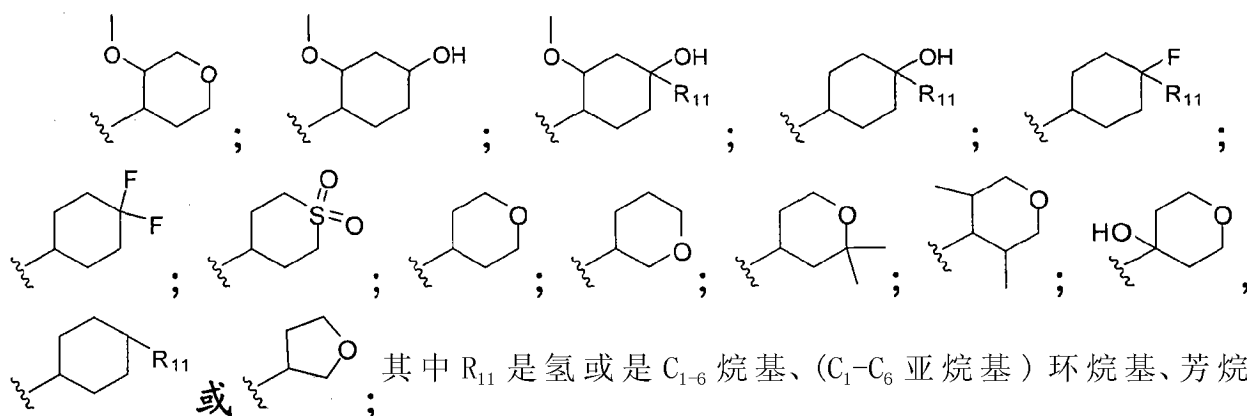
[0161]



[0162] 其中 Cy 是任选具有部分芳香性和任选具有一个或多个杂原子的未取代的环或双

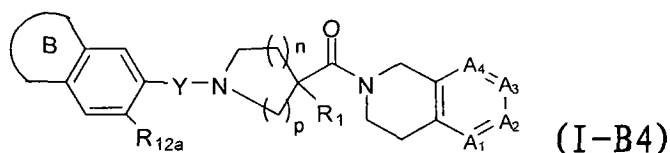
环;或其药学可接受的盐;Y 可以是直接键或烷基。Cy 的具体值包括

[0163]



[0164] 本发明的另一种具体的化合物是式 I-B4 的化合物:

[0165]



[0166] 其中 B 是任选被 1 或 2 个选自卤素、烷基和氧代的基团取代的不饱和杂环;Y 是 C_1-C_3 亚烷基; R_1 是烷氧基烷基或烷基; R_{12a} 选自 H、卤素、烷基或烷氧基。

[0167] 在一些实施方案中,本发明提供了上述化合物之一,其中 p 是 1。在一些其他实施方案中,p 是 2。在一些其他实施方案中,n 是 1 或 2。在一些其他实施方案中,p 是 2,n 是 1。

[0168] 在一些实施方案中,化合物是 (1-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-4-异丁基哌啶-4-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;7-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-3-甲氧基苄基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(S)-7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(R)-7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;3-(环丙基甲基)-1-(3-氟-4-羟基苄基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;或其药学可接受的盐。

[0169] 在一些其他实施方案中,化合物是 (3-(环丙基甲基)-1-((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘

啉-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-((5-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啉-6(5H)-基)甲酮;5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啉-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-(2,2-二甲基chromoa-6-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啉-6(5H)-基)甲酮;7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮;5-(1-(3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;(1-((1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啉-6(5H)-基)甲酮;(3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啉-6(5H)-基)甲酮;6-((3-(环丁基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;6-((3-异戊基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;6-((3-苄基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;6-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;5-((3-异丁基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(S)-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;(R)-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;5-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;(1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啉-6(5H)-基)甲酮;6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;6-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;5-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;(1-(4-环丙基-4-羟基环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啉-6(5H)-基)甲酮;6-氯-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,

6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;
6-氯-5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡
咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三
氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1,3-二甲基-1H-苯
并[d]咪唑-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘
啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;(R)-6-((3-(甲
氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)
甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮和(S)-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲
基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁
唑-2(3H)-酮;3-乙基-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,
6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-溴-6-((3-(甲
氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲
基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,
8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3,5-二甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;
5-((3-(乙氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯
烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(7-(三
氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁
唑-2(3H)-酮;5-((3-异丙基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)
吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;2-(1-((3-甲基-2-氧代-2,
3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰
基)吡咯烷-3-基)乙腈;5-((3-(羟基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,
6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;(3-(甲氧基
甲基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二
氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(1-(4-羟基-4-(嘧啶-5-基)环己基)-3-(甲氧基甲
基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(3-(甲氧
基甲基)-1-(4-(嘧啶-5-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,
6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;(1-(4-(4-氟苯基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)
(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮;6-((4-异丁基-4-(3-(三氟
甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁
唑-2(3H)-酮;6-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)
哌啶-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;2-(3-(甲氧基甲基)-1-((3-甲
基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羰基)-7-(三氟甲基)-1,
2,3,4-四氢异喹啉-5-腈;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹
啉-2-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;6-(3-(甲氧基甲
基)-1-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯烷-3-羰基)-5,
6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-腈;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)
吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮;5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三
氟甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲

基苯并 [d] 噁唑 -2(3H)- 酮 ;5-(2-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基) 丙 -2- 基)-3- 甲基苯并 [d] 噁唑 -2(3H)- 酮 ;5-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基) 环丙基)-3- 甲基苯并 [d] 噁唑 -2(3H)- 酮 ;6-(1-(3-(乙氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基) 乙基)-4- 甲基 -2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪 -3(4H)- 酮 ;7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基) 甲基)-1- 甲基喹喔啉 -2(1H)- 酮 ;7-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基) 乙基)-1- 甲基喹喔啉 -2(1H)- 酮 ;5-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基)-3- 甲基 -3,5,6,7- 四氢 -2H- 茛并 [5,6-d] 噁唑 -2- 酮 ;6-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基)-1- 甲基 -7,8- 二氢 -1H- 茛并 [4,5-d] 噁唑 -2(6H)- 酮 ;6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基) 甲基)-1- 甲基二氢吡啶 -2- 酮 ;6-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6- 羰基) 吡咯烷 -1- 基) 乙基)-1- 甲基二氢吡啶 -2- 酮 ;(1-(4-(5- 氟吡啶 -2- 基) 环己基)-3-(甲氧基甲基) 吡咯烷 -3- 基) (3-(三氟甲基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 甲酮 ;(1-(4- 氟 -4-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) 环己基)-3-(甲氧基甲基) 吡咯烷 -3- 基) (3-(三氟甲基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 甲酮 ;(3-(甲氧基甲基)-1-(4-(噻啶 -2- 基) 环己基) 吡咯烷 -3- 基) (3-(三氟甲基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 甲酮 ;或其药学可接受的盐。

[0170] 本发明还提供了包含选自式 I 组的化合物的药物组合物和这些化合物和组合物在预防或治疗其中牵连 CCR2 趋化因子受体的疾病中的应用。

[0171] 本发明还提供了在有此需要哺乳动物中治疗炎症、类风湿性关节炎、狼疮、系统性红斑狼疮、动脉粥样硬化、再狭窄、免疫病症或移植排斥的方法,包括对有此需要的哺乳动物给予治疗有效量的包含式 I 化合物与药学可接受赋形剂、稀释剂或载体的混合物的药物组合物。

[0172] 本发明还提供了包含本发明化合物和可接受载体的组合物。

[0173] 本发明还提供了调节趋化因子受体活性的方法,包括使所述趋化因子受体接触本发明的化合物。

[0174] 本发明还提供了治疗与患者趋化因子受体表达或活性相关的疾病的方法,包括对该患者给予治疗有效量的本发明化合物。

[0175] 本发明还提供了式 I 化合物在疗法中的应用。

[0176] 本发明还提供了式 I 的化合物在制备治疗与趋化因子受体表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0177] 可以使用适当的筛选(例如高通量试验)测定本发明化合物拮抗 CCR2 功能的能力。例如,可以在胞外酸化试验、钙流量试验、配体结合试验或趋化试验中测试活性剂(例如,参见 Hesselgesser 等人, J Biol. Chem. 273(25):15687-15692(1998)、WO 00/05265 和 WO 98/02151)。

[0178] 本发明式 I 的化合物及其组合物用于调节趋化因子受体活性,特别是 CCR2。因此,

本发明的化合物抑制至少一种哺乳动物 CCR2 蛋白例如人 CCR2 蛋白的功能或特征。可以在结合试验（例如配体结合或促进剂结合）、信号传导试验（例如哺乳动物 G 蛋白活化、胞质游离钙的快速和瞬间升高的诱导）和 / 或细胞响应功能（例如刺激白细胞的趋化、胞吐或炎症介体释放）中证实化合物抑制这种功能的能力。

[0179] “前体药物”包括在体内转化成式 (I) 的化合物或化合物的药学可接受的盐、水合物或溶剂合物的化合物。转化可以通过各种机制进行,例如通过在血液中水解。例如,如果式 (I) 的化合物或化合物的药学可接受的盐、水合物或溶剂合物包含羧酸官能团,则前体药物可以包含通过用例如如下这样的基团替代酸性基团的氢原子形成的酯: (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烷酰氧基甲基、具有 4-9 个碳原子的 1-(烷酰氧基)乙基、具有 5-10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有 3-6 个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有 4-7 个碳原子的 1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 5-8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有 3-9 个碳原子的 N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有 4-10 个碳原子的 1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酰丁内酯基 (4-crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N- (C_1-C_2) 烷氨基 (C_2-C_3) 烷基 (例如 β -二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基- (C_1-C_2) 烷基、N,N-二 (C_1-C_2) 烷基氨基甲酰基- (C_1-C_2) 烷基和哌啶子基-、吡咯烷-(pyrrolidino) 或吗啉代 (C_2-C_3) 烷基。

[0180] 类似地,如果式 (I) 的化合物包含醇官能团,则可以通过用如下这样的基团替代醇基的氢原子形成前体药物:例如 (C_1-C_6) 烷酰氧基甲基、1- $((C_1-C_6)$ 烷酰氧基)乙基、1-甲基-1- $((C_1-C_6)$ 烷酰氧基)乙基 (C_1-C_6) 烷氧基羰基氧基甲基、N- (C_1-C_6) 烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、 (C_1-C_6) 烷酰、 α -氨基 (C_1-C_4) 烷酰、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中 α -氨基酰基独立地选自天然存在的 L-氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$ 或糖基 (因除去碳水化合物半缩醛形式的羟基得到的基团)。

[0181] 如果式 (I) 的化合物掺入了胺官能团,则可以通过用如下这样的基团替代胺基上的氢原子来形成前体药物:例如 R-羰基、RO-羰基、 NRR' -羰基,其中 R 和 R' 各自独立地是 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、苄基,或 R-羰基是天然 α -氨基酰基或天然 α -氨基酰基-天然 α -氨基酰基、 $-C(OH)C(O)OY^1$ (其中 Y^1 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或苄基)、 $-C(OY^2)Y^3$ (其中 Y^2 是 (C_1-C_4) 烷基且 Y^3 是 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_4) 烷基或一-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷氨基烷基)、 $-C(Y^4)Y^5$ (其中 Y^4 是 H 或甲基且 Y^5 是一-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷氨基、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基)。

[0182] 式 (I) 的化合物可以包含不对称或手性中心,且由此以不同立体异构体形式存在。预计式 (I) 的化合物的所有立体异构体形式及其混合物 (包括外消旋混合物) 构成本发明的组成部分。此外,本发明包括所有几何和位置异构体。例如,如果式 (I) 的化合物掺入了双键或稠合环,则顺式-和反式-形式和混合物包括在本发明范围内。

[0183] 可以通过本领域技术人员众所周知的方法,例如通过色谱法和 / 或分级结晶,将立体异构体混合物基于其理化差异分离成各非对映异构体。可以通过将对映体混合物转化成非对映异构体混合物分离对映体:通过与适宜的旋光化合物 (例如手性助剂例如手性醇或 Mosher's 酰氯) 反应、分离非对映异构体和将各非对映异构体转化 (例如水解) 成相应的纯对映体来进行。还可以通过使用手性 HPLC 柱分离对映体。

[0184] 式 (I) 的化合物可以以非溶剂化和与药学可接受的溶剂例如水、乙醇等的溶剂化

形式存在化合物,并且预计本发明包括溶剂化和非溶剂化形式。

[0185] 本发明还包括本发明化合物的同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被具有原子量或原子数不同于实际通常发现的原子量或原子数的原子替代之外,它们与本文所述这样的化合物相同。可以并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0186] 式(I)的一些同位素标记的化合物(例如被 ^3H 和 ^{14}C 标记这样的化合物)用于化合物和/或基质组织分布试验。特别优选氚标记的(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素,因为它们易于制备和可检测。此外,用重同位素例如氘(即 ^2H)取代因较高的代谢稳定性而可以提供一些治疗优势(例如体内半衰期增加或剂量需求降低),且由此在一些情况中可以优选。同位素标记的式(I)的化合物一般可以通过下列与下文合成路线和/或实施例中公开展这样类似的方法,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂制备。

[0187] 本发明的化合物是有用的 MCP-1 拮抗剂;因此,本发明的另一个实施方案是包含本发明化合物和药学可接受赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。

[0188] 本发明的另一个方面是治疗或预防与单核细胞和/或淋巴细胞蓄积相关的疾病的方法,包括对此需要的动物给予治疗有效量的本发明化合物。已经证实 CCR2 受体拮抗剂抑制 MCP-1 结合其受体。本发明的化合物由此用作治疗动物(优选人)的炎症疾病的活性剂,尤其是那些与单核细胞蓄积相关的疾病,包括、但不限于动脉粥样硬化、再狭窄、牙龈炎、肾小球肾炎、银屑病、结肠炎、多发性硬化、肺纤维化、克罗恩病、脑脊髓炎、脓毒症、肾炎、哮喘、类风湿性关节炎、伤口愈合和组织移植排斥。因此,本发明的化合物(包括其中所述的药物组合物和方法)可以用于制备用于本文所述治疗应用的药物(例如治疗或预防与单核细胞和/或淋巴细胞蓄积相关的疾病/病症)。

[0189] 一种或多种其他药物活性剂例如抗病毒药、抗体、抗炎药、免疫抑制剂、化疗剂可以与本发明的化合物联合用于治疗趋化因子受体相关疾病、障碍或病症。这些活性剂可以与本发明的化合物合并并在单一剂型中或可以将这些活性剂作为单独的剂型同时或相继给予。

[0190] 关注的与本发明化合物联用的适宜抗病毒药可以包括核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂和其他抗病毒药。

[0191] 适宜的实例 NRTIs 包括齐多夫定(AZT);去羟肌苷;扎西他滨;司他夫定;拉米夫定;阿巴卡韦;阿德福韦和洛德腺苷。典型的适宜 NNRTIs 包括奈韦拉平;地位韦啉(delaviradine);依法韦仑;和(+)-红厚壳属植物提取物((+)-calandide)A和B。适宜的蛋白酶抑制剂包括利托那韦;茚地那韦;奈非那韦(nelfinavir);氨普那韦;和拉西那韦。其他抗病毒药包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12 和喷他夫西。

[0192] 在一些实施方案中,关注的与本发明化合物联用的抗炎药或止痛药可以包括,例如阿片激动剂;脂氧合酶抑制剂例如 5-脂氧合酶抑制剂;环加氧酶抑制剂例如环加氧酶-2 抑制剂;白细胞介素抑制剂例如白细胞介素-1 抑制剂;NNMA 拮抗剂;一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂;非类固醇抗炎药或细胞因子抑制抗炎药,例如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、布洛芬、吲哚美辛、吗啡、萘普生等。类似地,可以将本发明的化合物与如下药物一起给予:疼痛缓解剂;增效剂例如咖啡因;H₂ 拮抗剂、西甲硅油、氢氧化铝或氢氧化镁;减充血剂例如去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素(epinephrine)、萘甲

唑林、赛洛唑啉、丙己君 (propylhexedrine) 或左旋 - 去氧麻黄碱;镇咳药例如可待因、氢可酮、卡拉美芬、咳必清或右美沙芬 (dextramethorphan);利尿药;和镇静或非镇静抗组胺药。

[0193] “个体”、“患者”或“受试者”可以互换使用并且包括任意的动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类,且最优选人。可以将本发明的化合物对哺乳动物例如人给药,但也可以是其他哺乳动物例如有兽医治疗需要的动物,例如家养动物(例如狗、猫等)、农场动物(例如牛、绵羊、猪、马等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。用本发明方法治疗的哺乳动物期望是哺乳动物,其中趋化因子受体活性调节是期望的。“调节”包括拮抗(例如抑制)、激动、部分拮抗和/或部分激动。在一些实施方案中,本发明的化合物是趋化因子受体拮抗剂(例如抑制剂)。

[0194] 在本说明书中,术语“治疗有效量”意指研究人员、兽医、医生或其他临床医师寻找的引起组织、系统、动物或人的生物或医学响应的受试化合物的用量。可以以治疗有效量给予本发明的化合物以治疗疾病例如类风湿性关节炎。化合物的治疗有效量是导致趋化因子结合具有与异常白细胞募集和/或活化相关的疾病的受试者的受体例如 CCR2 介导的一个或多个过程抑制的用量。这种过程的典型实例包括白细胞迁移、整联蛋白活化、胞内游离钙浓度短暂升高和促炎介质的颗粒释放。或者,化合物的治疗有效量是实现期望的治疗和/或预防效果的用量,例如预防或减轻与涉及异常白细胞募集和/或活化相关的疾病相关的症状的用量。

[0195] 可以用本发明的趋化因子受体功能抑制剂或调节剂治疗的人类或其他种类的其他疾病或病症包括、但不限于:炎症或过敏性疾病和病症包括呼吸道过敏性疾病例如哮喘、过敏性鼻炎、超敏反应肺病、过敏性肺炎、嗜酸性蜂窝织炎(例如 Weill 综合征)、嗜酸细胞性肺炎(例如勒夫勒综合征、慢性嗜酸粒细胞性肺炎)、嗜酸细胞性筋膜炎(例如舒尔曼综合征)、迟发型超敏反应、间质性肺疾病(ILD)(例如特发性非纤维化或与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、系统性硬化病、斯耶格仑综合征、多肌炎或皮肌炎相关的ILD);全身性过敏反应或超敏反应响应、药物过敏(例如对青霉素、头孢菌素类过敏)、因摄入污染的色氨酸导致的嗜酸细胞增多性肌痛综合征、昆虫叮咬过敏;自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、青少年糖尿病;肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特病;移植物排斥(例如在移植中)包括同种异体移植物排斥或移植物抗宿主病;炎性肠病例如克罗恩病和溃疡性结肠炎;脊椎关节病;硬皮病;银屑病(包括 T-细胞介导的银屑病)和炎性皮肤病例如皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹;血管炎(例如坏死性、皮肤性和超敏感性血管炎);嗜酸性肌炎、嗜酸细胞性筋膜炎;具有皮肤或器官的白细胞浸润的癌症。可以治疗不期望的炎症应答被抑制的其他疾病或病症,包括、但不限于再灌注损伤、动脉粥样硬化、再狭窄、一些恶性血液病、细胞因子诱导的毒性(例如脓毒性休克、内毒素性休克)、多肌炎和皮肌炎。病毒感染的实例包括 HIV 感染。

[0196] 可以与本发明化合物联用的适宜药物活性剂包括营养制品、胆固醇吸收抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、MTP/Apo B 分泌抑制剂、HMG-CoA 合酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶转录抑制剂、HMG-CoA 还原酶翻译抑制剂、CETP 抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯环化酶抑制剂、合并的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂、ACAT 抑制剂、脂酶

抑制剂（包括胰脂酶抑制剂和胃脂肪酶抑制剂）和过氧化物酶体增生物激活受体（PPAR）激动剂（优选 PPAR α 激动剂）。

[0197] 可以将起减低血浆胆固醇水平的任意天然存在的化合物与本发明的化合物联合给予。这些天然存在的化合物在本文中称作“营养制品”并且包括例如大蒜提取物和烟酸。

[0198] 任意的胆固醇吸收抑制剂可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。术语“胆固醇吸收抑制”意指化合物防止肠腔内包含的胆固醇进入肠细胞和 / 或从肠细胞内通过血流的能力。这种胆固醇吸收抑制活性易于由本领域技术人员根据标准试验测定（例如参见 J. Lipid Res. 34, 377-395 (1993)）。适合的胆固醇吸收抑制剂是本领域技术人员众所周知的并且包括描述在 WO 94/00480 中例如甾体糖糖苷类这样的化合物。

[0199] 任意的 HMG-CoA 还原酶抑制剂可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”意指抑制由 HMG-CoA 还原酶催化的羟甲基戊二酰辅酶 A 生物转化成甲羟戊酸的化合物。这种抑制易于由本领域技术人员根据标准试验测定（例如参见 Meth. Enzymol., 71, 455-509 (1981) 和其中引述的参考文献）。适合的 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括他汀类药物例如洛伐他汀；辛伐他汀；氟伐他汀；普伐他汀；rivastatin；阿托伐他汀及其半钙盐；伊伐他汀（itavostatin）（aka nisvastatin、匹伐他汀、NK-104）和瑞舒伐他汀。

[0200] 任意的 MTP/Apo B 分泌（微粒体甘油三酯转移蛋白和 / 或载脂蛋白 B 分泌）抑制剂可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。术语“MTP/Apo B 分泌抑制剂”意指抑制甘油三酯、胆固醇酯和磷脂的化合物。这种抑制易于由本领域技术人员根据标准试验测定（例如 Wetterau, J. R., Science, 258, 999 (1992)）。适合的 MTP/Apo B 分泌抑制剂包括联苯-2-甲酸-4-氢-异喹啉-6-基酰胺衍生物例如如美国专利 US 5, 919, 795 和 6, 121, 283 中所述。

[0201] 任意的 HMG-CoA 合酶抑制剂可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。术语“HMG-CoA 合酶抑制剂”意指抑制 HMG-CoA 合酶催化的羟甲基戊二酰辅酶 A 从乙酰辅酶 A 和乙酰乙酰辅酶 A 生物合成的化合物。这种抑制易于由本领域技术人员根据标准试验测定（例如 Meth. Enzymol., 35, 155-160 (1975)；Meth. Enzymol. 110, 19-26 (1985) 和其中引述的参考文献）。HMG-CoA 合酶抑制剂是本领域技术人员公知的，例如描述在美国专利 US 5, 120, 729（ β -内酰胺衍生物）；5, 064, 856（螺内酯衍生物）；和 4, 847, 271（环氧丙烷化合物例如 11-（3-羟基甲基-4-氧代-2-环氧丙烷基）-3, 5, 7-三甲基-2, 4-十一-二烯酸衍生物）中。

[0202] 减少 HMG-CoA 还原酶基因表达的任何化合物可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。这些活性剂可以是阻断或减少 DNA 转录的 HMG-CoA 还原酶转录抑制剂或防止或减少编码 HMG-CoA 还原酶的 mRNA 翻译成蛋白质的翻译抑制剂。这种化合物可以直接影响转录或翻译或可以通过胆固醇生物合成级联中的一种或多种酶生物转化成具有上述活性的化合物或可以导致具有上述活性的异戊二烯代谢物蓄积。这种调节易于由本领域技术人员根据标准试验测定（例如参见 Meth. Enzymol., 110, 9-19 (1985)）。HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂是本领域技术人员众所周知的，例如美国专利 US 5, 041, 432（15-取代的羊毛甾醇衍生物）；和抑制 HMG-CoA 还原酶合成的氧合固醇（Prog. Lip. Res., 32, 357-416 (1993)）。

[0203] 具有作为 CETP 抑制剂活性的任意化合物可以用作本发明联合疗法方面中的第二种化合物。术语“CETP 抑制剂”意指抑制胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 介导的各种胆固醇酯和甘油三酯从 HDL 至 LDL 和 VLDL 转运的化合物。这种 CETP 抑制活性易于由本领域技术人员根据标准试验测定 (例如美国专利 US6,140,343)。各种 CETP 抑制剂是本领域技术人员公知的;例如美国专利 US6,140,343(4-氨基取代的-2-取代的-1,2,3,4-四氢喹啉);5,512,548(多肽衍生物)和 CETP-抑制性玫瑰酮内酯衍生物和包含磷酸酯的胆固醇酯类似物(分别在 J. Antibiot., 49(8), 815-816(1996);和 Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1951-1954(1996)中)。

[0204] 任意的角鲨烯合成酶抑制剂可以用作本发明的第二种化合物。术语“角鲨烯合成酶抑制剂”意指抑制角鲨烯合成酶催化的法尼基焦磷酸酯的 2 个分子缩合成角鲨烯的化合物。所述抑制易于由本领域技术人员根据标准试验测定 (例如 Meth. Enzymol, 15, 393-454(1969) 和 Meth. Enzymol, 110, 359-373(1985))。各种这些化合物是本领域技术人员公知的,例如在美国专利 US 5,026,554 中,公开了微生物的发酵产物 MF5465(ATCC 74011) 包括 zaragozic acid。已经编辑了其他角鲨烯合成酶抑制剂的综述 (Curr. Op. Ther. Patents, 3, 861-4(1993))。

[0205] 任意的鲨烯环氧酶抑制剂可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。术语“鲨烯环氧酶抑制剂”意指抑制鲨烯环氧酶催化的角鲨烯和分子氧生物转化成角鲨烯-2,3-环氧化物的化合物。这种抑制易于由本领域技术人员根据标准试验测定 (例如 Biochim Biophys Acta, 794, 466-471(1984))。各种这些化合物是本领域技术人员公知的,例如在美国专利 US 5,011,859 和 5,064,864(角鲨烯的氟类似物);EP 公开号 395,768 A(取代的烯丙胺衍生物);PCT 公开号 WO 9312069(氨基醇衍生物);和美国专利 US 5,051,534(环丙基氧基-角鲨烯衍生物)。

[0206] 任意的角鲨烯环化酶抑制剂可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。术语“角鲨烯环化酶抑制剂”意指抑制角鲨烯环化酶催化的角鲨烯-2,3-环氧化物生物转化成羊毛甾醇的化合物。所述抑制易于由本领域技术人员根据标准试验测定 (例如 FEBS Lett., 244, 347-350(1989))。角鲨烯环化酶抑制剂是本领域技术人员公知的,例如美国专利 US 5,580,881(1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢-5,5,8a-三甲基-(8a β)-6-异喹啉胺衍生物)。

[0207] 任意合并的鲨烯环氧酶/鲨烯环化酶抑制剂可以用作本发明联合用药方面中的第二种化合物。术语“合并的鲨烯环氧酶/鲨烯环化酶抑制剂”意指抑制羊毛甾醇生物转化成角鲨烯-2,3-环氧化物的化合物。在一些试验中,不能够区别鲨烯环氧酶抑制剂与鲨烯环化酶抑制剂。然而,这些试验是本领域技术人员认可的。因此,合并的鲨烯环氧酶/鲨烯环化酶抑制剂的抑制作用易于由本领域技术人员根据上述用于鲨烯环氧酶或鲨烯环化酶抑制剂的标准试验测定。各种鲨烯环氧酶/鲨烯环化酶抑制剂是本领域技术人员众所周知的,例如美国专利 US5,084,461 和 5,278,171(氮杂十氢化萘衍生物);EP 公开号 468,434(哌啶基醚和硫醚衍生物例如 2-(1-哌啶基)戊基异戊基亚砷和 2-(1-哌啶基)乙基乙基硫化物);PCT 公开号 WO 94/01404(酰基-哌啶类例如 1-(1-氧代戊基-5-苯基硫)-4-(2-羟基-1-甲基)-乙基)哌啶;和美国专利 US5,102,915(环丙基氧基-角鲨烯衍生物)。

[0208] 任意的 ACAT 抑制剂可以用作本发明联合疗法方面中的第二种化合物。术语“ACAT 抑制剂”意指通过酶酰基 CoA :胆固醇酰基转移酶抑制膳食胆固醇胞内酯化的化合物。这种抑制易于由本领域技术人员根据标准试验测定,例如 Heider 等人, *Journal of Lipid Research.*, 24, 1127 (1983) 所述的方法。各种这些化合物是本领域技术人员众所周知的,例如美国专利 US5, 510, 379 (羧基磺酸酯类)、WO 96/26948 和 WO 96/10559 (具有 ACAT 抑制活性的脲衍生物); DL- 甲亚油脂酰胺 (GB 专利号 1, 123, 004 和 *Japan. J. Pharmacol.*, 42, 517-523 (1986)); 2, 2- 二甲基 -N-(2, 4, 6- 三甲氧基苯基) 十二烷酰胺 (美国专利 US4, 716, 175); 和 N-[2, 6- 双 (1- 甲基乙基) 苯基] -N' -[[1-(4- 二甲基氨基苯基) 环戊基]- 甲基] 脲 (美国专利 US 5, 015, 644)。

[0209] 任意的脂酶抑制剂可以与本发明的化合物联用。术语“脂酶抑制剂”意指抑制膳食甘油三酯代谢裂解成游离脂肪酸和单酸甘油酯类的化合物。在正常生理条件下, 脂解通过两步过程发生, 所述两步过程涉及脂酶的活化丝氨酸部分酰化。这导致脂肪酸-脂酶半缩醛中间体产生, 然后裂解以释放二脂酰甘油酯。在进一步脱酰化后, 脂酶-脂肪酸中间体被裂解, 得到游离脂酶、单酸甘油酯和脂肪酸。得到的游离脂肪酸和单酸甘油酯类被掺入胆汁酸-磷脂胶束, 然后在小肠刷状缘水平被吸收。这些胶束最终作为乳糜微粒进入外周循环。这种脂酶抑制活性易于由本领域技术人员根据标准试验测定。

[0210] 胰脂肪酶介导脂肪酸从 1- 和 3- 碳位置代谢裂解。摄入脂肪被胰脂肪酶代谢的基本位点在十二指肠和近端空肠, 所述胰脂肪酶通常以上端小肠内脂肪分解所必不可少的明显过量分泌。因为胰脂肪酶是膳食甘油三酯类吸收所需的主要酶, 所以抑制剂具有治疗肥胖和其他相关疾病的应用。这种胰脂肪酶抑制活性易于由本领域技术人员根据标准试验测定 (例如 *Methods Enzymol.*, 286, 190-231 (1997))。

[0211] 胃脂肪酶是负责约 10-40% 膳食脂肪消化的免疫学不同的脂酶。胃脂肪酶被分泌以响应机械刺激、食物摄入、脂肪膳食的存在或交感神经试剂。摄入的脂肪的胃脂解在提供引起肠中胰脂肪酶活性所必需的脂肪酸方面具有生理学重要性, 并且还对与胰腺功能不全相关的各种生理和病理情况中的脂肪吸收而言具有重要性。胃脂肪酶抑制活性易于由本领域技术人员根据标准试验测定 (例如 *Methods Enzymol.*, 286, 190-231 (1997))。

[0212] 各种胃和 / 或胰脂酶抑制剂是本领域技术人员众所周知的, 例如泥泊司它汀、四氢泥泊司它汀 (奥利司他)、valilactone、脂酶素、抑脂酶免疫酮 A 和抑脂酶免疫酮 B; N-3- 三氟甲基苯基 -N' -3- 氯 -4' - 三氟甲基苯基脲及其衍生物 (美国专利 US4, 405, 644); esteracin; 环 -0, 0' -[(1, 6- 己二基)- 双-(亚氨基羰基)] 二脲; 和双 (亚氨基羰基) 二脲类。

[0213] (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2- 甲酰氨基 -4- 甲基 - 戊酰氧基]-2- 己基 -3- 羟基 - 十六烷 1, 3 酸内酯和各种取代的 N- 甲酰基亮氨酸衍生物及其立体异构体 (U. S. Pat. No. 4, 598, 089) 四氢泥泊司它汀 (tetrahydrolipstatin) (美国专利 US 5, 274, 143; 5, 420, 305; 5, 540, 917; 和 5, 643, 874); FL-386, 1-[4-(2- 甲基丙基) 环己基]-2-[(苯基磺酰基) 氧基]- 乙酮和与之相关的取代的磺酸酯衍生物 (美国专利 US 4, 452, 813) 和 WAY-121898, 4- 苯氧基苯基 -4- 甲基哌啶 -1- 基 - 羧酸酯和氨基甲酸酯衍生物及其药学可接受的盐 (美国专利 US 5, 512, 565; 5, 391, 571 和 5, 602, 151); valilactone (Kitahara 等人)。

[0214] 销售用于高脂血症的其他化合物也可以与本发明的化合物联用,包括销售用于高胆固醇血症的指定用于辅助预防或治疗动脉粥样硬化这样的化合物,例如胆汁酸多价螯合剂,例如 Welchol®、Colestid®、LoCholest®和 Questran®;和纤维酸衍生物例如 Atromid®、Lopid®和 Tricor®。胆汁酸多价螯合剂的实例还讨论在下列文献中:美国专利 US 3,692,895 和 3,803,237(考来替泊);美国专利 US 3,383,281(考来烯胺)和 Casdorff R. Lipid Pharmacology, 1976;2:222-256, Paoletti C., Glueck J., eds. Academic Press, N. Y.

[0215] 任意的过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR) 激动剂(优选 PPAR 激动剂)可以与本发明的化合物联用。适合的 PPAR 激动剂包括贝特类(例如苯扎贝特、环丙贝特、氯贝丁酯、非诺贝特和吉非贝齐,它们均为商购的)和格列酮类(例如吡格列酮和罗格列酮,两者均为商购的)。吉非贝齐描述在美国专利 US3,674,836 中;苯扎贝特描述在美国专利 US3,781,328 中;氯贝丁酯描述在美国专利 US3,262,850 中;且非诺贝特描述在美国专利 US4,058,552 中。

[0216] 可以与本发明化合物联用的其他化合物包括 NSAIDs、COX-2 抑制剂和抗变态反应药。适合的非类固醇抗炎药 (NSAIDs) 包括如下这样的化合物:例如布洛芬 (Motrin™, Advil™)、萘普生 (Naprosyn™)、舒林酸 (Clinori™)、双氯芬酸 (Voltare™)、吡罗昔康 (Feldene™)、酮洛芬 (Orudis™)、二氟尼柳 (Dolobid™)、萘丁美酮 (Relafen™)、依托度酸 (Lodine™)、奥沙普秦 (Daypr™) 和吲哚美辛 (Indocin™)。适合的 COX-2 抑制剂(环加氧酶抑制剂)包括例如塞来昔布 (Celebrex™) 和罗非昔布 (Vioxx™) 这样的化合物。

[0217] “联合疗法”(或“共同-疗法”)包括给予作为具体治疗方案的组成部分的本发明的 5-HT 调节剂和至少第二种活性剂,目的在于从这些治疗剂的共同作用中提供有益效果。这种联合用药的有益效果包括、但不限于因联用治疗剂产生的药代动力学或药效学共同作用。以联用方式给予这些治疗剂典型地在确定时间期限内进行(根据选择的组合的不同通常是分钟、小时、天或周的时间期限)。“联合疗法”可以、但一般并非指定包括给予两种或多种这些治疗剂作为单独的单一疗法方案的组成部分(这些方案随机和任意地产生本发明的联合用药)。“联合疗法”的目的在于以依次方式给予这些治疗剂,即在不同时间给予各治疗剂,以及以基本上同时的方式给予这些治疗剂或至少两种治疗剂。例如,可以通过对受试者给予具有固定比例的各治疗剂的单粒胶囊或多个各治疗剂的单粒胶囊进行基本上同时的给药。可以通过任意适合的途径依次或基本上同时给予各治疗剂,包括、但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和直接通过粘膜组织吸收。治疗剂可以通过相同途径或不同途径给予。例如,可以通过静脉内注射给予选择组合中的第一种治疗剂,而通过口服给予组合中的另一种治疗剂。或者,可以通过口服给予全部治疗剂,或通过静脉内注射给予全部治疗剂。对给予治疗剂的次序没有明确限定。“联合疗法”还可以包括给予如上所述的治疗剂与其他生物活性成分和非药物治疗法(例如手术或放射治疗)的进一步组合。如果联合疗法还包括非药物治疗,则在任意适合的时间进行非药物治疗,条件是从治疗剂和非药物治疗组合的共同作用中得到有益效果。例如,在适当的情况中,当暂时脱离给予治疗剂、可能是数天乃至数周时,仍然获得有益效果。

[0218] 可以同时、依次或以组合方式对患者给予本发明的化合物和另一种药理学活性剂。喜欢的是当使用本发明的组合,本发明的化合物和另一种药理学活性剂可以在同一药

学可接受的载体中且由此同时给药。它们可以在单独的药用载体例如常规的口服剂型中被同时摄入。术语“组合”进一步意指将化合物提供在分别的剂型并且依次给予的情况。

[0219] 可以将本发明的化合物对有这种治疗需要的患者（动物和人）以提供最佳药学功效的剂量给予。将要被理解的是，用于任何特定应用所需的剂量根据患者与患者的不同改变，不仅取决于选择的具体化合物或组合、而且取决于给药途径、所治疗疾病的性质、患者年龄和病情、同时应用的药物或随后由患者摄入的特定膳食以及本领域技术人员公认的其他因素，其中适宜的剂量最终由巡诊医生决定。

[0220] 可以以约 0.01– 约 100mg/ 天的剂量水平对患者给予本发明的化合物。本文所用的术语“单位剂量”或“单元剂量”意指包含为产生期望治疗效果计算的本发明化合物预定量的物理分散单位。所给予的剂量可以根据患者身体特征、患者症状的严重性和用于给药的方式的不同改变。用于指定患者的具体剂量通常根据主治医师的判定设定。还应注意本发明的化合物可以以缓释、控释和延迟释放制剂形式使用，这些剂型也是本领域技术人员众所周知的。

[0221] 可以将本发明的组合物和组合与各种药物赋形剂联用，包括如本文所述的稳定剂、载体和 / 或包胶囊制品。

[0222] 本发明的含水组合物包含有效量的本发明肽类，其溶于或分散于药学可接受的载体或含水介质中。

[0223] “药学或药理学可接受的”包括对动物或人给予时（如果适合）不产生不良、过敏或其他不需要的反应的分子本体和组合物。“药学可接受的载体”包括任意和所有的溶剂、分散介质、包衣衣料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和延缓吸收剂等。这种介质和用于药物活性物质的试剂的应用时本领域众所周知的。除任何与活性成分不相容的常用介质或试剂外，关注其治疗组合物中的应用。还可以将补充的活性成分掺入组合物。

[0224] 为了对人体给药，制剂应满足 FDA Office of Biologics 标准所要求的无菌性、致热原性、一般安全性和纯度标准。

[0225] 本发明的药物组合物可以以药物制剂形式使用，例如固体、半固体或液体形式，其包含作为活性成分的一种或多种本发明的化合物与适合于体外、肠或胃肠外施用的有机或无机载体或赋形剂的混合物。例如，可以将活性成分与常用无毒性药学可接受的载体混合成片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳剂、混悬液和任意其他适用形式。可以使用的载体是水、葡萄糖、乳糖、阿拉伯树胶、明胶、甘露糖醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石粉、玉米淀粉、高岭土、胶态二氧化硅、马铃薯淀粉、脲和其他适用于制备制剂的载体，它们可以是固体、半固体或液体形式，此外，可以使用助剂、稳定剂、增稠剂和着色剂和香料。药物组合物中包括活性成分化合物的量在疾病过程或情况下足以产生期望的效果。

[0226] 为了制备固体组合物例如片剂，将主要活性成分与药用载体混合，例如常用压片成分例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶，和其他药用稀释剂例如水，以形成包含本发明化合物或其无毒性药学可接受的盐的均匀混合物的固体预配制组合物。当意指这些预配制组合物为均匀时，其含义是活性成分均匀分散在组合物中，使得该组合物易于以等效单位剂型再分，例如片剂、丸剂和颗粒。然后将这种固体预配制组合物再分成上述类型的单位剂型，其包含约 0.1– 约 500mg 的本发明活性成分。可以给新组合物的片剂或丸剂包衣，否则就将其混合成产生延长作用优点的剂型。例如，片

剂或丸剂可以包含内部剂量和外部剂量成分,后者是前者外部的包封形式。两种成分可以被肠溶衣层隔开,所述肠溶衣用于防止在胃中崩解并且允许内部成分完整通过十二指肠或延缓释放。各种材料可以用于这种肠溶衣或包衣层,这种测量包括许多聚合酸和聚合酸与例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素这样材料的混合物。

[0227] 可以为口服给药或通过注射给药掺入本发明组合物的液体剂型包括水溶液、适当矫味的糖浆剂、水或油混悬液和使用可接受油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油或适合于静脉内应用的增溶剂或乳化剂的乳剂以及酞剂和类似药物介质。用于含水混悬液的适宜分散剂或助悬剂包括合成和天然树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0228] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学可接受水或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液和粉末。液体或固体组合物可以包含适宜的如上所述的药学可接受的赋形剂。优选通过口服或鼻呼吸途径给予组合物以达到局部或全身效果。可以通过使用惰性气体喷雾在优选无菌药学可接受溶剂中的组合物。喷雾溶液可以直接从喷雾装置吸入或可以将喷雾装置与面罩、帐篷或间歇正压呼吸机连接。可以优选通过口服或鼻部从以适当方式递送制剂的装置中给予溶液、混悬液或粉末组合物。

[0229] 为了治疗上述临床病症和疾病,可以通过口服、局部、胃肠外、通过吸入喷雾剂或直肠以单位制剂的形式给予本发明的化合物,所述单位剂型包含常用的无毒性药学可接受的载体、佐剂和介质。本文所用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。

[0230] 包含本发明组合物或活性成分或组分的含水组合物的制备是本领域技术人员根据本发明公开的内容公知的。典型地,可以将这种组合物制备成作为溶液或混悬液的注射剂;还可以制备适用于制备溶液或混悬液的在注射前通过添加液体的固体形式;且还可以将制剂乳化。

[0231] 适合于注射应用的药物剂型包括无菌水溶液或分散液;制剂包括芝麻油、花生油或含水丙二醇;和用于当时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况中,剂型必须是无菌的并且必须可流动至易于具有注射能力的程度。它在制备和贮存条件下必须稳定并且必须防微生物例如细菌和真菌的污染作用。

[0232] 可以用适当含有表面活性剂例如羟丙基纤维素的水制备作为游离碱或药学可接受盐的活性化合物的溶液。还可以在甘油、液体聚乙二醇和其混合物和油中制备分散液。在通常的贮存和应用条件下,这些制剂包含防腐剂以防止微生物生长。

[0233] 药学可接受的盐包括酸加成盐并且与无机酸或有机酸形成,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硼酸、磷酸、硫酸或磷酸,所述有机酸例如乙酸、草酸、酒石酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、扁桃酸、琥珀酸、苯甲酸、抗坏血酸、甲磺酸、 α -酮戊二酸、 α -甘油磷酸、葡糖-1-磷酸等。与游离羧基形成的盐还可以衍生自无机碱和有机碱,所述无机碱例如钠、钾、铵、钙、镁或铁的氢氧化物,所述有机碱例如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等。药学可接受的盐的其他实例包括式 I 化合物的季化衍生物,例如被化合物 R_x-T 季化的化合物,其中 R_x 是 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{5-7} 环烷基,T 是相当于酸的阴离子的基团。 R_x 的适合的实例包括甲基、乙基和正-和异-丙基;和苄基和苯乙基。T 的适合的实施例包括卤化物,例如氯化物、溴化物或碘化物。药学可接受的盐的其他实例还包括内盐例如 N-氧

化物。关注本文所述的化合物可以以盐形式存在。

[0234] 本发明的治疗或药理学组合物一般包含有效量的溶于或分散于药学可接受的介质的联合疗法的成分。药学可接受的介质或载体包括任意和所有溶剂、分散介质、包衣衣料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和延缓吸收剂等。这种介质和用于药物活性物质的试剂的应用是本领域众所周知的。除任何与活性成分不相容的常用介质或试剂外,关注其治疗组合物中的应用。还可以将补充的活性成分掺入本发明的治疗组合物。

[0235] 药物或药理学组合物的制备是本领域技术人员根据本发明公开的内容公知的。典型地,可以将这种组合物制备成作为溶液或混悬液的注射剂;适合于在注射前在液体中的溶液或混悬液的固体形式;口服给药用片剂或其他固体;定时释放胶囊;或目前使用的任意其他形式,包括霜剂、水剂、漱口剂、吸入剂等。

[0236] 通过下列步骤制备无菌注射溶液:将活性化合物以所需量掺入按需要含有上述其他成分的适宜溶剂,然后无菌过滤。一般而言,通过下列步骤制备分散液:将各种无菌活性成分掺入包含碱性分散介质和所需的来自上述的其他成分的无菌介质。就制备无菌注射溶液的无菌粉末而言,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,这些技术会从其先前的无菌过滤的溶液得到活性成分与任意其他期望成分的粉末。

[0237] 还关注用于直接注射的更高浓度溶液的制备,其中关注将 DMSO 用作溶剂以产生极其快速的透入,从而将高浓度的活性剂递送至小区域。

[0238] 在配制时,以与剂型相容的方式给予溶液,且这种用量是治疗有效的。易于以各种剂型给予制剂,例如上述的注射溶液类型,但还可以使用药物释放胶囊等。

[0239] 为了以水溶液进行胃肠外给药,例如,如果必要,应适当缓冲溶液,并且液体稀释剂首先赋予与足够的盐水或葡萄糖等渗。这些具体的水溶液尤其适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内给药。在这方面,可以使用的无菌含水介质是本领域技术人员根据本说明书公开的内容已知的。

[0240] 除为胃肠外给药配制的化合物外,例如静脉内或肌内注射,其他药学可接受的剂型还包括,例如用于口服给药的片剂或其他固体;脂质体制剂;定时释放胶囊;和目前使用的任意其他剂型,包括霜剂。

[0241] 外科医师、临床医师或医护人员为清洁手术区特定区域应用的无菌制剂例如基于盐水的洗剂也是特别有用的。本发明的治疗制剂还可以再溶解成漱口液形式或与抗真菌试剂结合。还关注吸入剂型。还可以制备适合于局部给药的剂型例如霜剂和水剂的本发明治疗制剂。

[0242] 用于这种溶液的适宜防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、氯丁醇、硫柳汞等。适合的缓冲剂包括硼酸、碳酸氢钠和碳酸氢钾、硼酸钠和硼酸钾、碳酸钠和碳酸钾、乙酸钠、磷酸氢钠等,其用量足以维持 pH 在约 pH 6 和 pH 8,优选约 pH 7 和 pH 7.5。适合的张度剂包括右旋糖酐 40、右旋糖酐 70、葡萄糖、甘油、氯化钾、丙二醇、氯化钠等,使得眼用溶液的氯化钠当量在 $0.9 \pm 0.2\%$ 的范围。适合的抗氧化剂和稳定剂包括亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、硫代亚硫酸氢钠、硫脲等。适合的湿润剂和澄清剂包括聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、泊洛沙姆 282 和泰洛沙泊。适合的增粘剂包括右旋糖酐 40、右旋糖酐 70、明胶、甘油、羟乙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、羊毛脂、甲基纤维素、凡士林油、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素等。

[0243] 在配制时,以与剂型相容的方式给予治疗剂,且这种用量是药理学有效的。易于以各种剂型给予制剂,例如上述的注射溶液类型,但还可以使用释放药物的胶囊等。

[0244] 在上下文中,所给予的活性成分的量 and 组合物的体积依赖于所治疗的宿主动物。给药所需的活性化合物确切用量依赖于从业医师的判断并且对每一个体是特定的。

[0245] 典型地使用分散活性化合物所需的最小体积的组合物。适当的给药方案也是可变的,但以最初给予化合物并且监测结果、然后在进一步的间隔给予额外的受控剂量为典型。例如,为了胃肠外给药,可以制备适当缓冲的且如果必要等渗的水溶液并且用于静脉内、肌肉内、皮下乃至腹膜内给药。可以将一个剂量溶于 1mL 等渗 NaCl 溶液并且或者加入到 1000mL 皮下输液流体中或在指定输注部位注射(例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 15 版,1035-1038 和 1570-1580 页)。

[0246] 在一些实施方案中,可以通过口服给予活性化合物。对一般产生抗性或因消化酶导致的蛋白水解被赋予抗性的活性剂而言关注这一情况。关注这种化合物包括经化学设计或修饰的活性剂;右旋肽类;和为避免肽酶和脂酶降解的在定时释放胶囊中的肽和脂质体制剂。

[0247] 载体还可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其适当的混合物和植物油。例如,可以通过使用包衣衣料例如卵磷脂、就分散液而言通过维持所需的粒度和通过使用表面活性剂维持适当的流动性。可以用各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟苯甲酸类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等预防微生物的作用。在许多情况中,优选包括等渗剂,例如糖类或氯化钠。可以通过在组合物中使用延缓吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶延长可注射组合物的吸收。

[0248] 适合于其他给药方式的其他制剂包括栓剂。就栓剂而言,传统的粘合剂和载体可以包括,例如聚亚烷基二醇类或甘油三酯类;这种栓剂可以由包含 0.5%-10%、优选 1%-2% 的活性成分的混合物形成。

[0249] 口服制剂包括这种常用的赋形剂,例如药用级甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。这些组合物采用溶液、混悬液、片剂、丸剂、胶囊、缓释制剂或粉末的形式。

[0250] 在一些确定的实施方案中,口服药物组合物包含惰性稀释剂或可同化的可食用载体,或将它们包封在硬或软壳胶囊中,或可以将它们压制成片剂,或可以将它们直接掺入膳食。就口服治疗给药而言,可以将活性化合物与赋形剂掺合并且以可摄入片剂、口含片、药片、胶囊、酏剂、混悬液、糖浆剂、糯米纸囊剂等形式使用。这种组合物和制剂应包含至少 0.1% 的活性化合物。当然,组合物和制剂的百分比可变,并且可以便利地在约 2-约 75% 重量的单位或优选 25-60%。活性化合物在这种治疗有用组合物中的量是将得到适合的剂量的量。

[0251] 片剂、药片、丸剂、胶囊等还可以包含如下成分:粘合剂如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂例如磷酸二钙;崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等;润滑剂例如硬脂酸镁;并且可以加入甜味剂例如蔗糖、乳糖或糖精或矫味剂例如薄荷、冬青油或樱桃矫味剂。当单位剂型是胶囊时,它除上述类型的物质外还可以包含液体载体。各种其他物质可利用作为包衣衣料存在,否则就用来改变剂量单位的物理形式。例如,可以用虫胶、糖或它们两者给片剂、丸剂或胶囊包衣。酏剂的糖浆可以包含活性化合物、作为甜味剂的蔗

糖和作为防腐剂的 对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和矫味剂例如樱桃或橙矫味剂。

[0252] 有利的是,本发明还提供了由具有与单核细胞、淋巴细胞或白血病蓄积相关的可以用 CCR2 拮抗剂改善的疾病或病症或处于其风险中的消费者使用的试剂盒。这种试剂盒包括例如如上所述这样适合的剂型和描述这种调节、减轻或预防炎症的剂型的使用方法的说明书。该说明书可以指导消费者或医务人员根据本领域技术人员公知的给药方式给予所述剂型。可以有利地包装这种试剂盒并且以单一或多试剂盒单元的形式销售。

[0253] 由于本发明具有涉及使用可以单独给予的各活性成分的联合用药治疗本文所述疾病/病症的方面,所以本发明还涉及将分别的药物组合物合并并在试剂盒形式中。该试剂盒包含两种分别的药物组合物:本发明的化合物和如上所述的第二种药物活性剂。该试剂盒包括容器(例如分开的瓶或分开的箔袋)。典型地,该试剂盒包含分别的各成分的给药说明书。该试剂盒形式在优选在不同剂型(例如口服和胃肠外)中给予单独成分时、在不同剂量间隔给药时或在开处方的临床医师期望递增组合中的各成分时特别有利。

[0254] 这种试剂盒的实例是所谓的泡罩包。泡罩包是包装工业众所周知的并且广泛应用于药物单位剂型(片剂、胶囊等)的包装。泡罩包一般由相对硬的材料片组成,上面覆盖有优选透明塑料的箔。在包装过程中,在塑料箔中形成凹陷。这些凹陷的具有所包装的片剂或胶囊的大小和形状。接下来,将片剂或胶囊放入这些凹陷并且在箔表面上面对塑料箔密封相对硬的材料片,所述箔的表面面对形成凹陷的方向。结果,片剂或胶囊被密封在塑料箔与片之间的凹陷中。优选片的强度使得可以用手施加压力在凹陷上、由此在片上凹陷位置形成开口从泡罩包中取出片剂或胶囊。然后可以通过所述开口取出片剂或胶囊。

[0255] 期望在试剂盒上提供记忆辅助器例如紧邻片剂或胶囊的号码形式,由此这些号码相当于应如此具体地摄入片剂或胶囊的方案的天数。这种记忆辅助器的另一个实例是印刷在卡片上的日历例如如下:“第一周、周一、周二、... 等... 第二周、周一、周二、... “等。记忆辅助器的其他变化形式易于显而易见。“每日剂量”可以是在指定天摄取的单片或单粒胶囊或几粒丸剂或胶囊。此外,第一种化合物的每日剂量可以由一片或一粒胶囊组成,而第二种化合物的每日剂量可以由几片或几粒胶囊组成,且反之亦然。记忆辅助器应反映出这一情况。

[0256] 化合物的生物活性

[0257] 可以通过本领域公知的方法和试验测定本文所述化合物在本文所述应用中的适合性。发现下列试验特别有利。

[0258] 为了测定化合物影响趋化性的能力,可以使用两种方式的试验:

[0259] 使用博伊登室(Boyden chambers)的方法:用含有 0.1% BSA 的 RPMI 将细胞洗涤两次,在 37°C、5% CO₂ 下在 RPMI 0.1% BSA 中饥饿 2 小时。饥饿后,将细胞以 1x10⁶ 个细胞/mL 重新混悬(在一些情况中,改变细胞密度以研究可以用于试验的最佳细胞数量)于 RPMI 0.1% BSA。将约 1x10⁵/100 μL 细胞加入配有 8 μm 孔径滤膜的博伊登室装置的上部孔。用 RPMI 0.1% BSA 将趋化因子稀释至所示浓度,并且将 200 μL 混合物加入到博伊登室装置的下部孔。在 37°C、5% CO₂ 下 2 小时后,取出上部室内剩余的细胞。用甲醇固定滤膜在下表面的迁移细胞并且用 15% 吉耶姆萨染色。在 10 高倍视野中计数细胞。

[0260] 使用神经探针的方法:用含有 0.1% BSA 的 RPMI 将细胞洗涤两次,在 37°C、5% CO₂

下在 RPMI 0.1% BSA 中饥饿 2 小时。饥饿后,将细胞以 1×10^6 个细胞/mL 重新混悬于 RPMI 0.1% BSA 并且在 37°C 、5% CO_2 下用 $1 \mu\text{g/mL}$ 钙黄绿素 AM 染色 30min。用 PBS 将染色的细胞洗涤两次并且以 1×10^6 个细胞/mL 重新混悬于 RPMI 0.1% BSA。将约 $25 \mu\text{L}$ 细胞加入到配有 $8 \mu\text{m}$ 孔径滤膜的 96-孔神经探针培养板的上部室。用 RPMI 0.1% BSA 将趋化因子稀释至所示浓度并且将 $30 \mu\text{L}$ 该混合物加入到 96-孔神经探针培养板的下部室。在 37°C 、5% CO_2 下 2 小时后,取出上部室内剩余的细胞并且用 PBS 冲洗一次。将滤膜下表面和下部室内的迁移细胞测定为用 Cytofluor 在 λ 450–530 测定的荧光值。

[0261] 为了测定化合物结合 CCR2 和阻断 MCP-1 结合的能力,下列试验是有用的。为了使可靠性和可再现性最大化,在本试验中使用超表达 CCR2 的人重组 CHO-K1 细胞。将增加浓度的拮抗剂与细胞在 1% DMSO、25mM HEPES pH:7.4、1mM CaCl_2 、0.5% BSA、5mM MgCl_2 、0.1% 叠氮化钠的存在下一起温育。将化合物的效力计算为 ^{125}I -标记的 MCP-1 (1nM) 结合受体的能力的量减少的函数。将参比标准品作为每一试验的完整组成部分运行以确保得到结果的有效性。当表示时,通过非线性最小二乘法回归分析、使用 Data Analysis Toolbox (MDL Information Systems, San Leandro, CA, USA) 测定 IC_{50} 值。如果提供抑制常数 K_i ,则使用 Cheng 和 Prusoff 方程 (Cheng, Y., Prusoff, W. H., Biochem. Pharmacol. 22 : 3099–3108, 1973)、应用观察到的测试化合物的 IC_{50} 、在本试验中使用的放射性配体浓度和该配体的 K_D 历史值 (在 MDS Pharma Services 以实验方式得到) 计算 K_i 值。如果提供,则使用 Data Analysis Toolbox 计算定义竞争性结合取曲线斜率的希尔系数 (n_H)。明显不同于 1.0 的希尔系数启示结合替代不遵循使用单一结合位点的质量作用定律。如果提供无平均值标准误差 (SEM) 的 IC_{50} 、 K_i 和 / 或 n_H 数据,则数据不足以定量,并且由此应解释提供的值 (K_i 、 IC_{50} 、 n_H)。

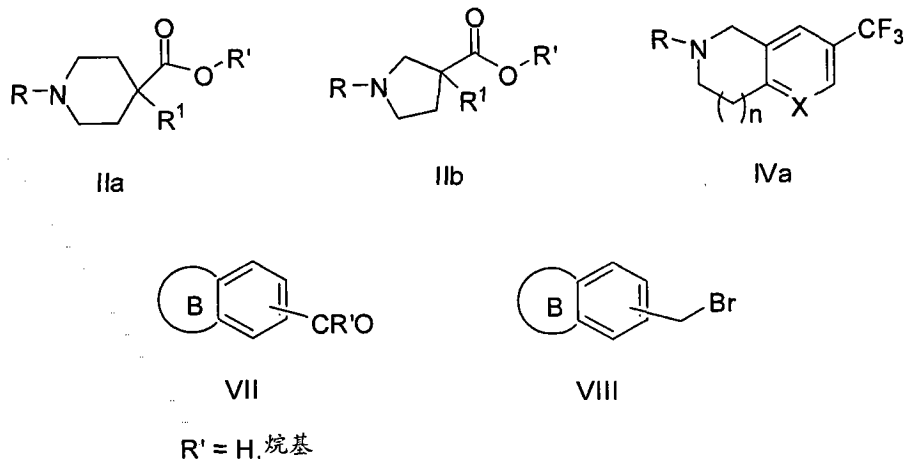
[0262] 可以使用 (GTP γ S) 试验进一步测定本发明化合物的效力,其中根据在放射性标记的 GTP 结合细胞膜或完整细胞中观察到的抑制评价指定拮抗剂的效力。以几种浓度一式两份测试化合物 ($n = 2$),以得到剂量响应曲线并且估计 IC_{50} 值。试验缓冲剂是 20mM HEPES pH 7.4、100mM NaCl、 $10 \mu\text{g/mL}$ 皂苷、1mM MgCl_2 。本试验对在冰上融化的膜进行并且用试验缓冲液稀释得到 $250 \mu\text{g/mL}$ ($5 \mu\text{g}/20 \mu\text{L}$),保持在冰上 $20 \mu\text{L}$ $5 \mu\text{M}$ GDP (最终 $1 \mu\text{M}$)。将增加浓度的 $10 \mu\text{L}$ 拮抗剂与 $20 \mu\text{L}$ 膜 ($5 \mu\text{g}$) 一起依次加入到 Optiplate (Perkin Elmer) 的各孔中,在室温预温育 15min。向其中加入 $10 \mu\text{L}$ 试验缓冲液或在 EC_{80} (10x) 的参比激动剂 (MCP-1 R&D Systems, 279-MC)、 $20 \mu\text{L}$ GTP γ S (最终 0.1nM)、 $20 \mu\text{L}$ PVT-WGA 珠 (Amersham, RPNQ001)。用试验缓冲液稀释的对照拮抗剂 RS 102895 (Tocris, 2089) 用于每一试验作为参比物。用顶盖密封覆盖培养板,放置在定轨振荡器上 2min.,在室温温育 30min,以 2000rpm 离心 10min,在室温孵育 2h,用 TopCount (Packard) 计数 1min。

[0263] 给出下列合成路线、实施例和生物学数据的目的在于示例本发明,但不用来限定本发明的范围或精神。

[0264] 化合物的制备

[0265] 可以如下列合成路线中所述制备本发明的化合物。原料是商购的或可以通过文献中报道的或如示例的制备。本发明提供了制备如上述所定义的式 I 的化合物的制备方法,包括以不同顺序装配式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (VII) 和式 (VIII) 的中间体。

[0266]

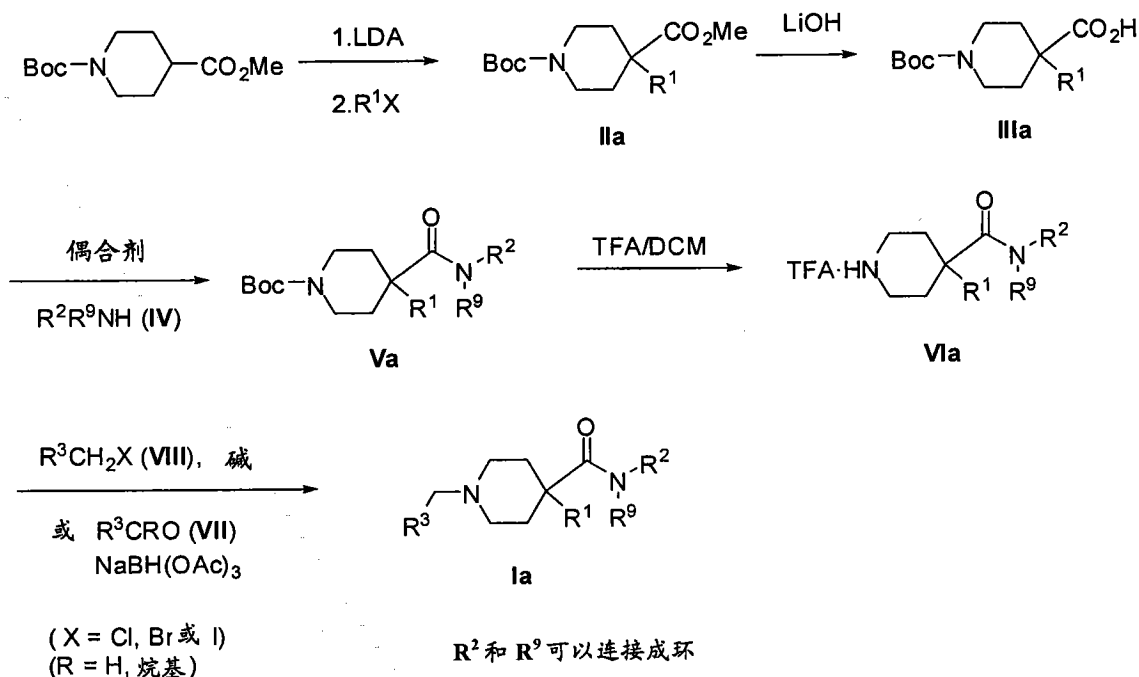


[0267] 其中 B 和 R^1 如式 I 所定义, X 和 Y 可以是 C 或 NR' , R' 是 H 或烷基, R 表示氢或保护基。

[0268] 将通过使用中间体 II、III、IV、V、VI、VII 和 VIII 制备靶分子 Ia 和 Ib 的一般方法概括在合成路线 1 和合成路线 2 中。使用活化试剂例如 HOBt/EDCI、PyBrop/EDCI 与或不与催化剂 DMAP 在标准酰胺键形成条件下偶合酸 (III) 和胺 (IV) 得到中间体 Va 和 Vb。除去 Boc 保护基, 得到胺类 (VI)。使用醛类或酮类 (VII) 在还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠和氰基硼氢化钠的存在下进行还原氨基化, 最终得到化合物 I。在合并有机碱例如 DIEA 或 TEA 的碱例如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 的存在下、在升温下使用烷基卤或芳基卤 (VIII) 对胺 (VI) 进行烷基化也得到式 I 的化合物。可以通过手性盐技术、使用正相、反相或手性柱的色谱法、根据分离性质的不同将得自该方法的对映体、非对映异构体、顺式 / 反式异构体的混合物分离成其单一成分。

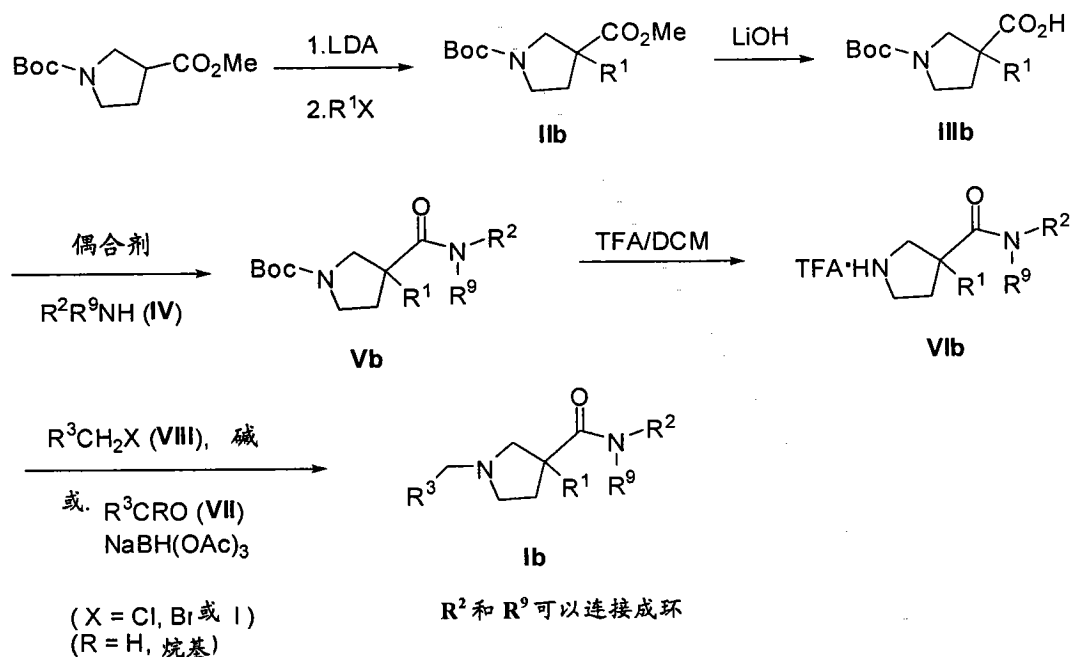
[0269] 合成路线 1

[0270]



[0271] 合成路线 2

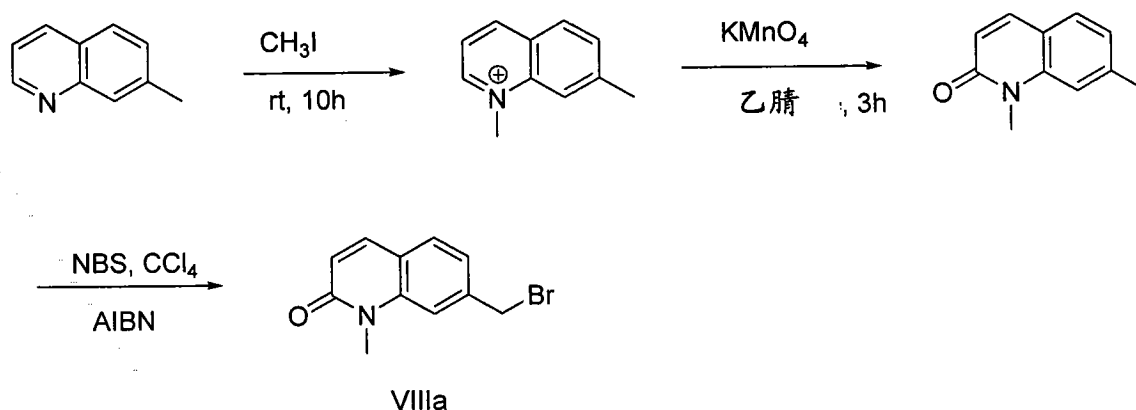
[0272]



[0273] 中间体 VIIIa、VIIIb 的制备方法示例在合成路线 3 中。通过下列文献方法制备中间体 (VIIa), 即 7-(溴甲基)-1- 甲基喹啉-2(1H)- 酮 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(4), 874-878 ;2007)。

[0274] 合成路线 3

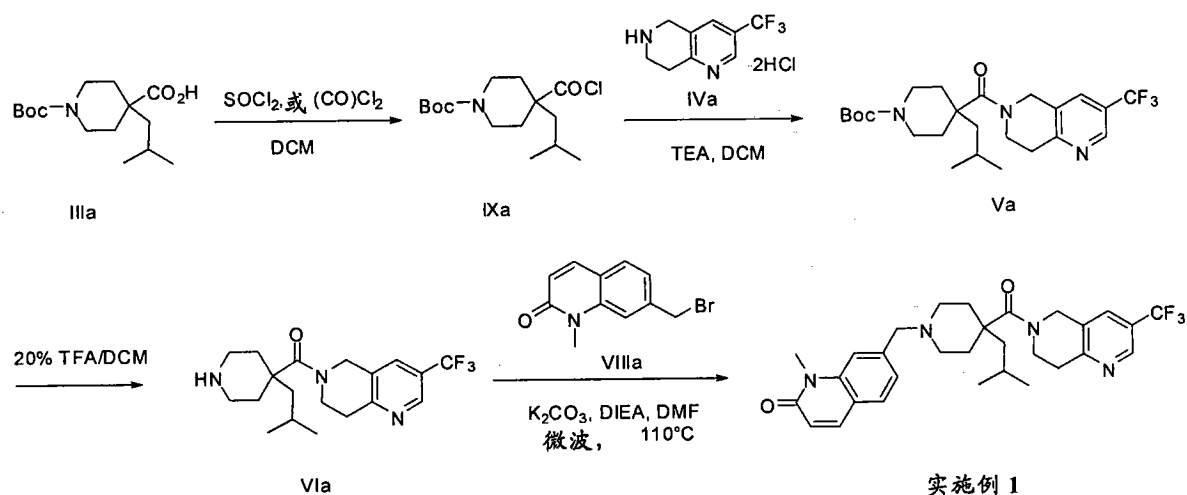
[0275]



[0276] 3-(三氟甲基)-5,6,7,8- 四氢-1,6- 萘啶 (IVa) 的合成报道在文献中 (WO 2005/105092)。靶分子实施例 1 和 3 的制备方法示例在合成路线 4 和 5 中。使用活化试剂例如 HOBt/EDCI 在标准酰胺键形成条件下偶合酸 (III) 和胺 (IV) 无法成功地得到期望的中间体 Va 和 Vb。可替代方法是使用亚硫酰氯将酸 (III) 转化成酰氯 (IX), 然后与胺 (IV) 在三乙胺的存在下进行偶合反应。使用 20% TFA 的 DCM 溶液除去 Boc 保护基, 得到胺类 (VI)。使用中间体 (VIII) 在 K_2CO_3 和 DIEA 的存在下对胺 (VI) 在 110°C 、在微波仪器中进行烷基化, 得到实施例 1 和 3。

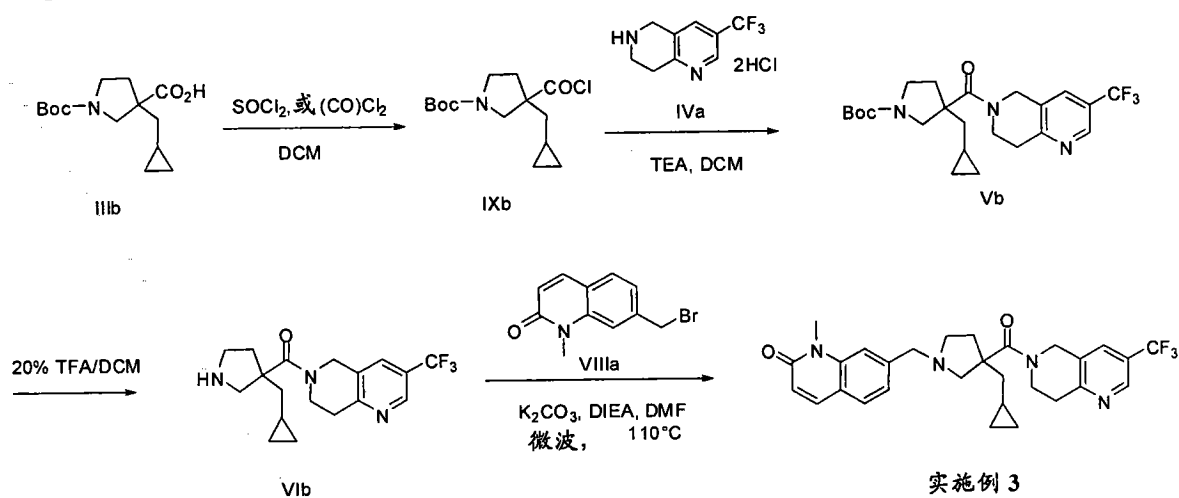
[0277] 合成路线 4

[0278]



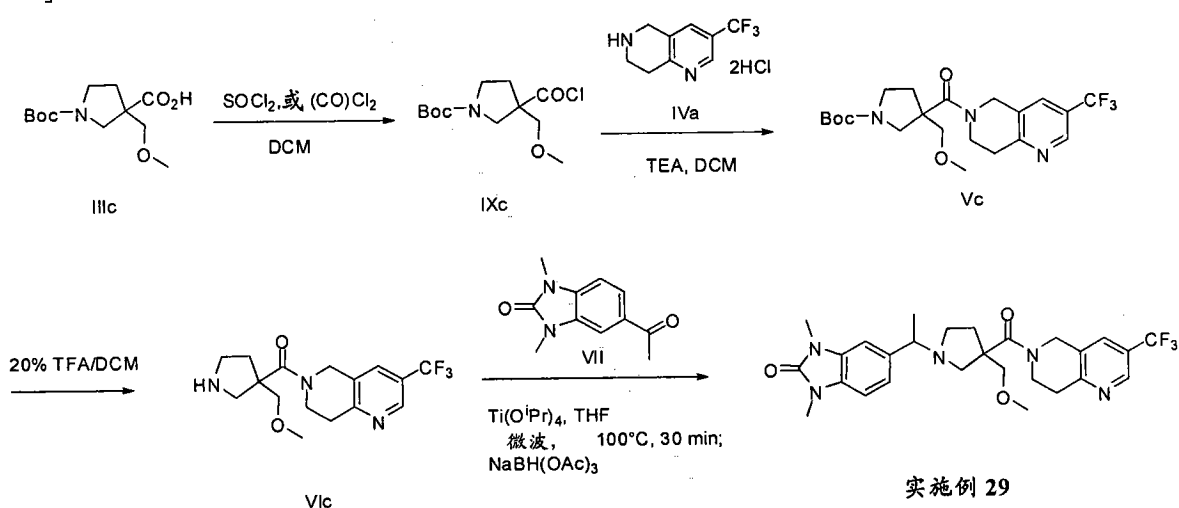
[0279] 合成路线 5

[0280]



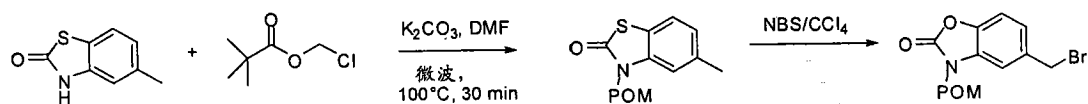
[0281] 合成路线 6

[0282]

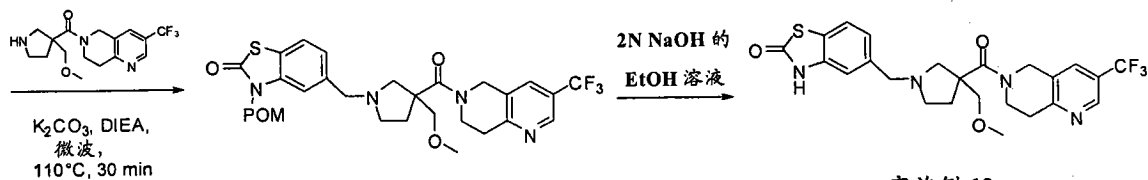


[0283] 合成路线 7

[0284]



POM = 新戊酰氧基甲基

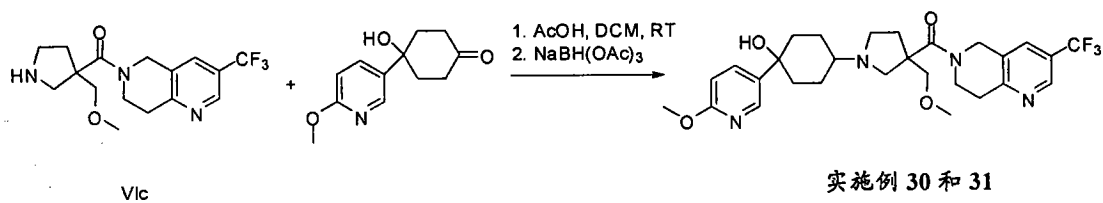


021-4

实施例 12

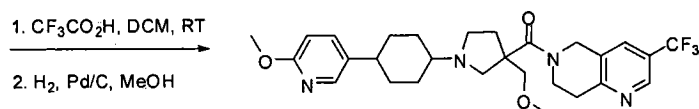
[0285] 合成路线 8

[0286]



Vlc

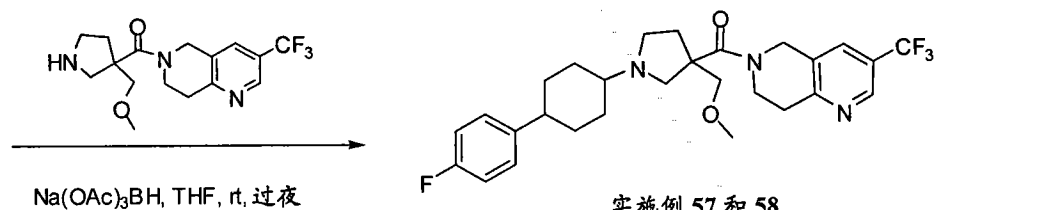
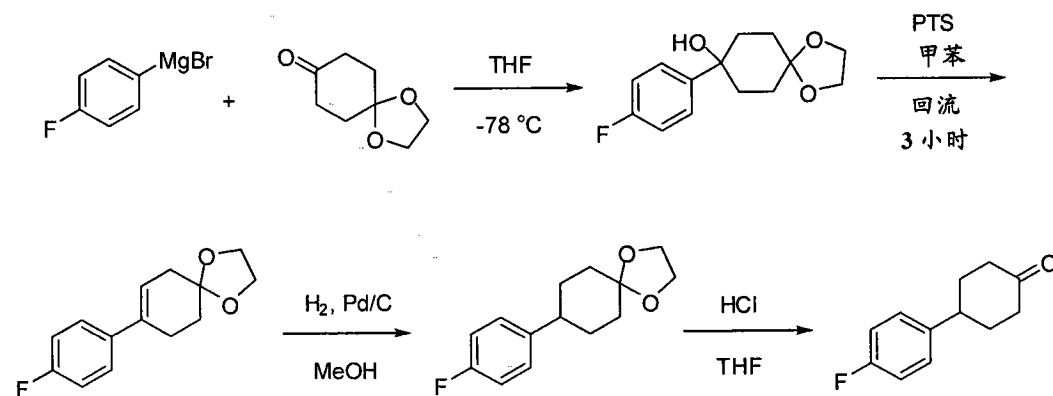
实施例 30 和 31



实施例 50 和 51

[0287] 合成路线 9

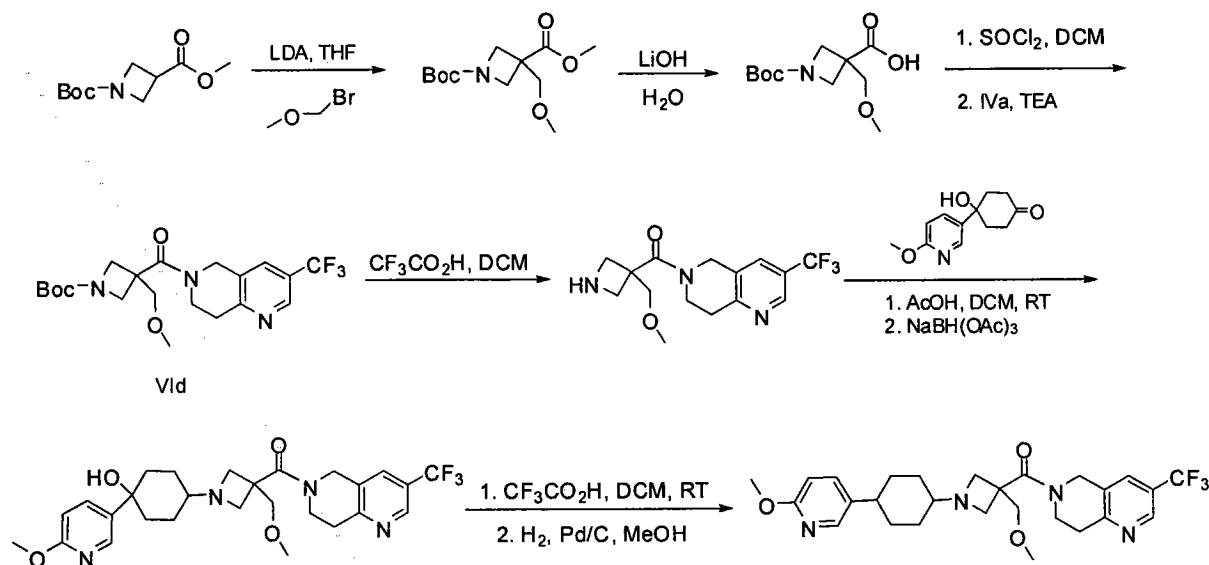
[0288]



实施例 57 和 58

[0289] 合成路线 10

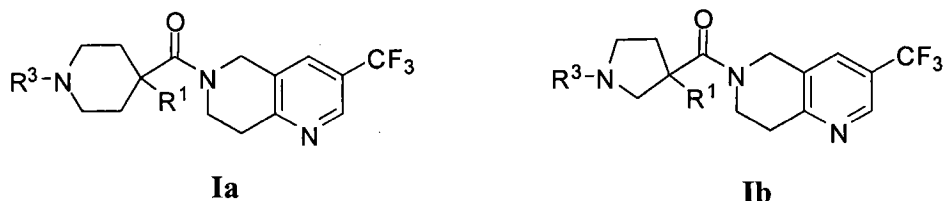
[0290]



[0291] 实验部分

[0292] 下面提供了式 Ia 和 Ib 包括的化合物的有代表性的制备方法：

[0293]



[0294] A: 酯烷基化的一般方法 (合成路线 1 或合成路线 2 的步骤 1)

[0295] 向在 -78°C 冷却的 Boc-保护的哌啶-4-羧酸酯或吡咯烷-3-甲酸酯 (1eq.) 在四氢呋喃 (THF) 中的溶液中加入新近制备的二异丙基酰胺锂 (LDA) 溶液 (1eq.)。将该溶液在 -78°C 搅拌 15min, 在 0°C 搅拌 45min。加入适宜的烷基卤, 持续搅拌过夜。通过使用 ISCO 系统 (5-10% EtOAc/己烷) 的硅胶色谱法纯化粗产物, 收集式 IIa 或 IIb 的化合物, 50-75% 收率。

[0296] B: 皂化的一般方法 (合成路线 1 或合成路线 2 的步骤 2)

[0297] 在 90°C 将酯 IIa 或 IIb (1eq.) 与 LiOH 或 KOH (10eq.) 一起在 MeOH/H₂O/THF (2.5/2.5/1.0) 混合物中加热 2-16h。真空除去溶剂。用乙酸乙酯洗涤残余物以除去未反应的酯。用 1M HCl 将分离的水层酸化至 pH 4, 然后用乙酸乙酯 (x 3) 萃取。除去溶剂和/或通过使用 5% MeOH/DCM 的硅胶色谱法纯化后收集式 IIIa 或 IIIb 的产物。

[0298] C: 酰胺形成的一般方法 (合成路线 4 和 5 中的步骤 1 和 2)

[0299] 向在二氯甲烷 (DCM) 中的酸 IIa 或 IIb (1eq.) 中加入 2M 草酰氯或 SOCl₂ 的 DCM 溶液 (3eq.) 和几滴二甲基甲酰胺 (DMF)。将该混合物在 RT 搅拌 2h, 减压浓缩。在 0°C 将产物加入到 IVa (1eq.) 在 DCM 和三乙胺 (2.6eq.) 中的溶液中。将该混合物在 0°C 搅拌 1h, 用 DCM 稀释, 用碳酸氢钠溶液和水洗涤。用硫酸钠干燥该溶液, 通过硅胶色谱法纯化, 收集期望产物。

[0300] D:除去 Boc 基团的一般方法(合成路线 1 或合成路线 2 的步骤 4)

[0301] 将 Boc-保护的胺 Va 或 Vb(1eq.) 在 DCM、在 0℃ 搅拌,缓慢加入三氟乙酸(TFA)。在添加三氟乙酸(TFA)后即刻除去冰浴。将得到的溶液在室温搅拌 1.5h,然后加入少量异丙醇。减压浓缩该溶液,得到未保护的胺 VIa 或 VIb,为三氟乙酸盐,将其不经进一步纯化用于下一步。可以通过碱(碳酸氢钠溶液)后处理将化合物 VIa 或 VIb 转化成游离碱。

[0302] E:还原氨基化的一般方法(合成路线 1 或合成路线 2 的步骤 5)

[0303] 将醛或酮 VII(1eq.)、乙酸(1.5eq.)和胺 VI(1.2-1.5eq.)在 DCM/MeOH(1:2)中的混合物在室温搅拌 1h。加入三乙酰氧基硼氢化钠(2-3eq.),将该反应混合物在室温搅拌 16h。减压浓缩溶剂后,将得到的残余物溶于乙酸乙酯,然后用水和盐水洗涤。干燥有机萃取物,过滤,浓缩。通过使用 ISCO 系统的硅胶色谱法或反相制备型 HPLC 纯化粗产物,得到期望的终产物 I,具有的纯度大于 95%。

[0304] F:使用烷基或苄基卤烷基化的一般方法(合成路线 1 或合成路线 2 的步骤 5)

[0305] 将哌啶或吡咯烷中间体 VI(1eq.)、烷基/苄基卤 VIII(1.2eq.)、二异丙基乙胺(1.5eq.)和碳酸钾(2.5eq.)在 DMF 中的混合物在微波仪器中、在 110℃ 照射大致 20-30min(Personal Chemistry Emrys™Optimizer 微波反应器)。冷却该反应混合物,用乙酸乙酯稀释。用盐水(x3)洗涤合并的有机层,然后用硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。通过使用 ISCO 系统的柱色谱法(终产物为游离碱)或反相制备型 HPLC 纯化粗产物,得到期望的终产物 I,为三氟乙酸盐,具有的纯度大于 95%。

[0306] G:苄型溴化的一般方法(合成路线 3)

[0307] 向 1,7-二甲基喹啉-2(1H)-酮(5eq.)在 20mL CCl_4 中的溶液中加入偶氮双(异丁腈)(AIBN)(1eq.)和 N-溴琥珀酸酐(1eq.)的溶液。将该溶液在 80℃ 搅拌 6h。用 DCM 萃取产物,用水洗涤,用硫酸钠干燥。蒸发产物至干,通过硅胶色谱法纯化,得到期望产物。

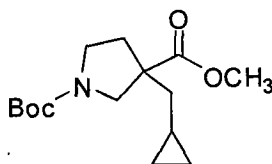
[0308] H:还原氨基化的一般方法(合成路线 6 的步骤 4)

[0309] 在 100℃ 向在 THF 中的 VIc(1eq.)、适宜酮(1eq.)和 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.25eq.)中用微波仪器照射 30min(Personal Chemistry Emrys™Optimizer 微波反应器)。冷却该反应混合物,加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3eq.)。将该混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠洗涤。用盐水洗涤有机层,然后用硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。通过反相制备型 HPLC 纯化粗产物,得到期望的终产物三氟乙酸盐,具有的纯度大于 95%。

[0310] 中间体 IIb

[0311] 1-叔丁基 3-甲基 3-(环丙基甲基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯

[0312]

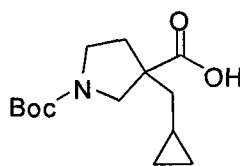


[0313] 根据涉及合成路线 2 所述的一般方法 A 制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 3.93-3.77(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.45-3.22(m, 3H), 2.45-2.32(m, 1H), 1.89-1.79(m, 1H), 1.65-1.59(m, 2H), 1.48(s, 9H), 0.67-0.57(m, 1H), 0.48-0.42(m, 2H), 0.06-0.01(m, 2H); MS(ESI)m/z: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 的计算值:283.2;测定值:306(M+Na) $^+$ 。

[0314] 中间体 IIIb

[0315] 1-(叔-丁氧羰基)-3-(环丙基甲基)吡咯烷-3-甲酸

[0316]

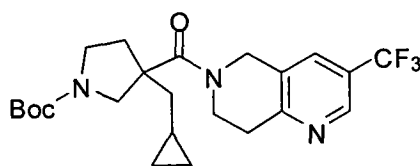


[0317] 根据涉及合成路线 2 所述的一般方法 B 制备标题化合物。将 1-叔-丁基 3-甲基 3-(环丙基甲基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯 (1.00g, 3.5mmol) 溶于 2mL MeOH, 加入 KOH (0.59g, 10.6mmol) 的 2mL H₂O 溶液。将该反应混合物在 130℃微波照射 30min。蒸发甲醇, 向残余物中加入 10mL 10% KHSO₄ 溶液。用 EtOAc (2x20mL) 萃取酸。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机级分; 蒸发溶剂, 得到 0.98g 期望的产物, 为橙色油状物, 在静置时结晶 (定量收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.81-3.93 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 2.28 (d, 1H), 2.33-2.46 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.62-0.75 (m, 1H), 0.42-0.50 (m, 2H), 0.05-0.12 (m, 2H); MS (ESI) m/z: C₁₄H₂₃NO₄ 的计算值: 269.2; 测定值: 292 (M+Na)⁺。

[0318] 中间体 Vb

[0319] 叔丁基 3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-甲酸酯

[0320]

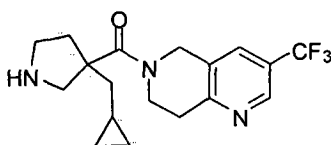


[0321] 根据涉及合成路线 5 所述的一般方法 C 制备标题化合物。向 1-(叔-丁氧羰基)-3-(环丙基甲基)吡咯烷-3-甲酸 IIIb (300mg, 1.11mmol) 在 16mL CH₂Cl₂ 中的溶液中加入亚硫酸氯 (0.24mL, 3.34mmol) 和 2 滴 DMF。将该混合物在室温搅拌大致 1-2h。除去溶剂后, 将残余物再溶于 CH₂Cl₂ (13mL), 然后添加 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶盐酸盐 (IVa) (320mg, 1.16mmol) 和三乙胺 (0.78mL, 5.5mmol)。LC-MS 分析显示在 RT 搅拌 1 小时后反应完成。用水 (x2) 和盐水 (x3) 洗涤该混合物。浓缩溶剂后, 通过硅胶快速色谱法纯化粗残余物, 得到 300mg (60% 收率) 期望的产物。MS (ESI) m/z: C₂₃H₃₀F₃N₃O₃ 的计算值: 453.2; 测定值: 453.7 (M+Na)⁺。

[0322] 中间体 VIb

[0323] (3-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0324]



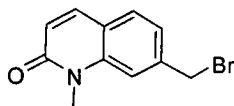
[0325] 根据涉及合成路线 5 所述的一般方法 D 制备标题化合物。将叔丁基 3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-甲酯溶于 8mL CH₂Cl₂, 然后在 RT 将 2mL TFA 加入到该溶液中。将该反应混合物搅拌 4h, 蒸发溶剂。得到

期望的产物,为 TFA 盐,不经进一步处理应用于下一步。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.78(s, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 6.86(br s, 1H), 4.88(dd, 2H), 3.98(m, 3H), 3.42(d, 1H), 3.33(m, 1H), 3.22(br s, 2H), 2.63(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.01-1.73(m, 3H), 0.68(s, 1H), 0.53(br s, 2H), 0.066(m, 2H); MS(ESI)m/z 的 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 计算值:353.2;测定值 354.1(M+H) $^+$ 。

[0326] 中间体 VIIIa

[0327] 7-(溴甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0328]



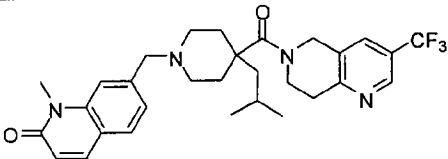
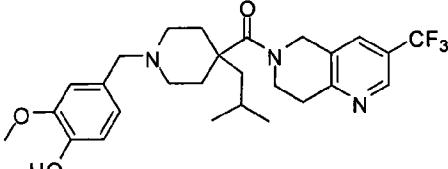
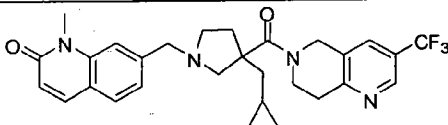
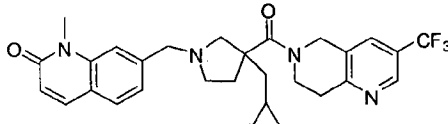
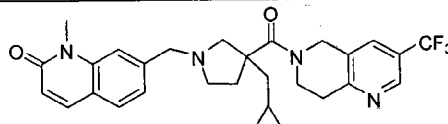
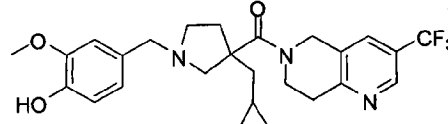
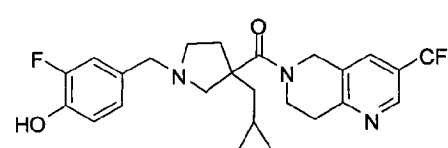
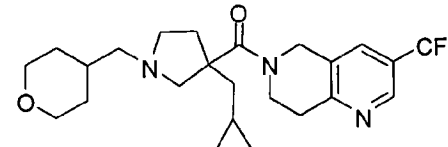
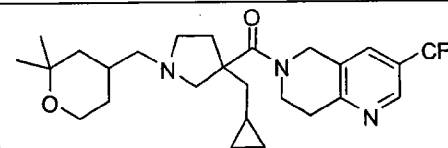
[0329] 根据涉及合成路线 3 所述的一般方法 G 制备标题化合物。将 7-甲基喹啉(3g, 20.95mmol)溶于 20mL 碘甲烷,在 RT 搅拌 3h。将该反应混合物溶于 30mL 乙腈,逐步加入 KMnO_4 (6.62g, 41.90mmol)。将该反应混合物搅拌 1h,同时紫色变成棕色。谨慎加入偏亚硫酸氢钠饱和溶液。然后加入 10% HCl,用二氯甲烷萃取。用 Na_2SO_4 干燥溶剂,通过旋转蒸发器蒸发。通过 ISCO 快速色谱法纯化粗产物(1-4% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$),得到 2.75g(76%) 纯产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.63(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.12(d, 1H), 6.61(d, 1H), 3.75(s, 3H), 2.57(s, 3H); MS(ESI)m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ 的计算值:173.21;测定值:173.2(M) $^+$ 。

[0330] 向 1,7-二甲基喹啉-2(1H)-酮(1.2g, 6.92mmol)在 20mL CCl_4 中的溶液中加入 AIBN(0.227g, 1.38mmol)和 N-溴琥珀酸酰胺(1.23g, 6.92mmol)。将该溶液在 80°C 搅拌 6h。用二氯甲烷萃取产物,用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。蒸发产物至干,通过 ISCO 系统纯化(1-4% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$),得到 1.25g(72%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.64(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.38(s, 1H), 7.27(d, 1H), 6.73(d, 1H), 4.60(s, 2H), 3.73(s, 3H); MS(ESI)m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ 的计算值:252.11;测定值:252.1(M) $^+$ 。

[0331] 基于上述方法合成一系列化合物。如果可得到,则将化合物的结构和 MS-特征概括在表 1 中:

[0332] 表 1

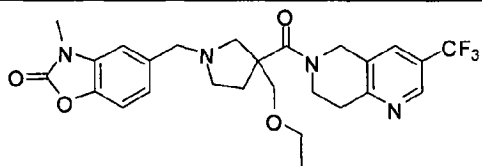
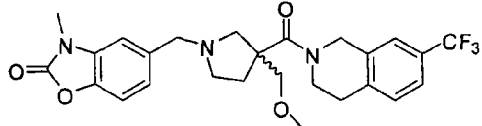
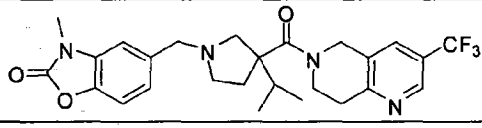
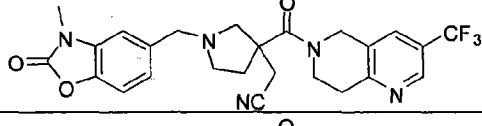
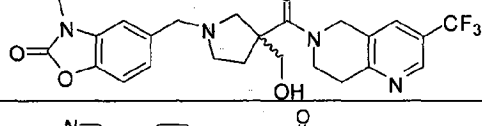
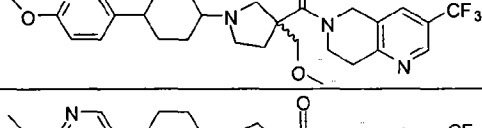
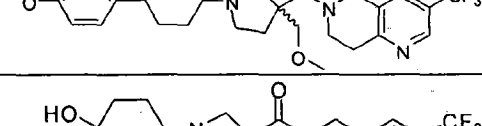
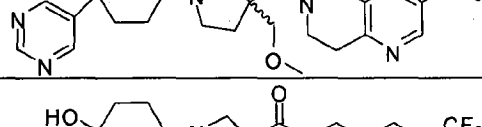
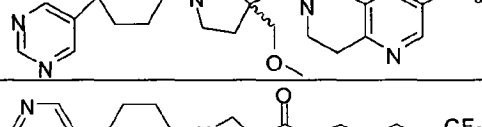
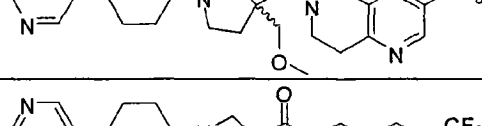
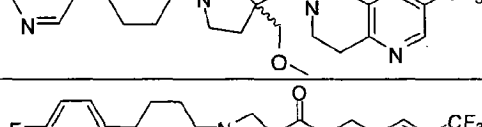
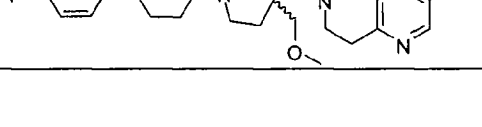
[0333]

实施例编号	结构	m/z	计算值 MW	合成方法
1		541.2	540.3	合成路线 4
2		506.1	505.3	合成路线 4
3		525.2	524.2	合成路线 5
4, 5	 (对映体 I)	525.2	524.2	合成路线 5
4, 5	 (对映体 II)	525.2	524.2	合成路线 5
6		490.1	489.2	合成路线 5
7		478.1	477.2	合成路线 5
8		452.2	451.2	合成路线 5
9		480.2	479.3	合成路线 5

[0334]

实施例编号	结构	m/z	计算值 MW	合成方法
10		530.2	529.3	合成路线 5
11		531.1	530.2	合成路线 5
12		517.1	516.2	合成路线 7
13		559.2	558.3	合成路线 5
14		528.1	527.3	合成路线 5
15		511.2	510.2	合成路线 7
16		542.4	541.3	合成路线 6
17		484	483.2	合成路线 5
18		559	558.3	合成路线 8
19		539.4	538.3	合成路线 5
20		541.4	540.3	合成路线 5
21		561.3	560.2	合成路线 5

[0335]

实施例编号	结构	m/z	计算值 MW	合成方法
45		519.2	518.53	合成路线 5
46		504.2	503.51	合成路线 5
47		503.1	502.53	合成路线 5
48		500.3	499.48	合成路线 5
49		491.2	490.47	合成路线 5
50, 51 (异构体 I)		533.2	532.60	合成路线 8
50, 51 (异构体 II)		533.2	532.60	合成路线 8
52, 53 (异构体 II)		520.2	519.26	合成路线 8
52, 53 (异构体 II)		520.2	519.26	合成路线 8
54, 55 (异构体 II)		504.3	503.55	合成路线 8
54, 55 (异构体 II)		504.3	503.55	合成路线 8
56, 57 (异构体 I)		520.2	519.57	合成路线 9

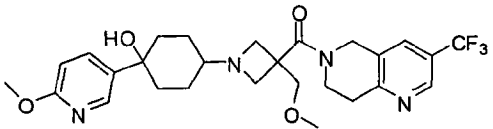
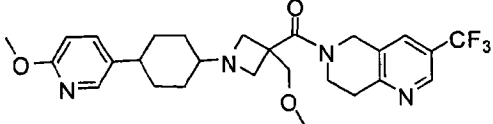
[0338]

实施例编号	结构	m/z	计算值 MW	合成方法
56, 57 (异构体 II)		520.2	519.57	合成路线 9
58		547.0	546.65	合成路线 4
59		531.2	530.58	合成路线 4
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 6
--		--	--	合成路线 6
--		--	--	合成路线 6

[0339]

实施例编号	结构	m/z	计算值 MW	合成方法
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 6
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 5
--		--	--	合成路线 6
--		--	--	合成路线 8
--		--	--	合成路线 8
--		--	--	合成路线 8
--		--	--	合成路线 8
--		--	--	合成路线 10
--		--	--	合成路线 10

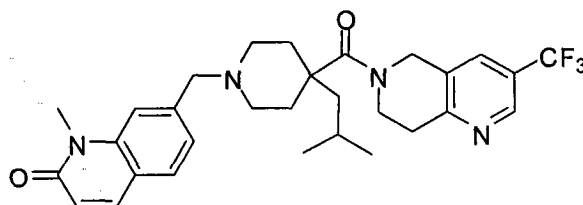
[0340]

实施例编号	结构	m/z	计算值 MW	合成方法
---		---	---	合成路线 10
---		---	---	合成路线 10

[0341] 实施例 1

[0342] 7-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0343]

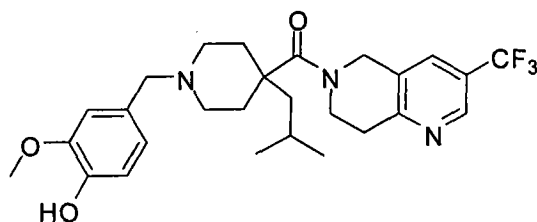


[0344] 根据合成路线 4 中所述的一般方法制备标题化合物：将 (4-异丁基哌啶-4-基) (3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基) 甲酮 VIa (56mg, 0.094mmol)、中间体 VIIa (25mg, 0.098mmol)、二异丙基乙胺 (70 μ L, 0.39mmol) 和碳酸钾 (33mg, 0.235mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物在微波仪器中、在 110 $^{\circ}$ C 照射 30min (PersonalChemistry EmrysTM Optimizer 微波反应器)。冷却该混合物，用乙酸乙酯稀释。用盐水 (x3) 洗涤有机层，然后用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压浓缩。通过反相制备型 HPLC 纯化粗产物，得到期望的终产物，为三氟乙酸盐，具有的纯度大于 95% (36.2mg, 71% 收率)：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.72 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 2H), 1.70 (m, 5H), 0.81 (m, 6H) ; MS (ESI) m/z : C₃₀H₃₅F₃N₄O₂ 的计算值 : 540.3 ; 测定值 : 541.2 (M+H)⁺。

[0345] 实施例 2

[0346] (1-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-4-异丁基哌啶-4-基) (3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基) 甲酮

[0347]



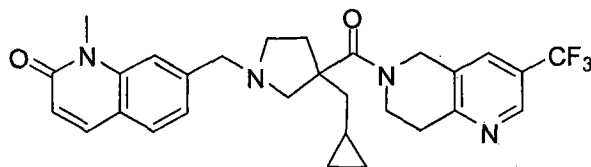
[0348] 根据合成路线 4 中所述的一般方法制备标题化合物 (2.0mg, 4% 收率)：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (m,

2H), 2.65 (d, 2H), 1.67 (m, 5H), 0.82 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $C_{27}H_{34}F_3N_3O_3$ 的计算值: 505.3; 测定值: 506.1 (M+H)⁺。

[0349] 实施例 3

[0350] 7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0351]

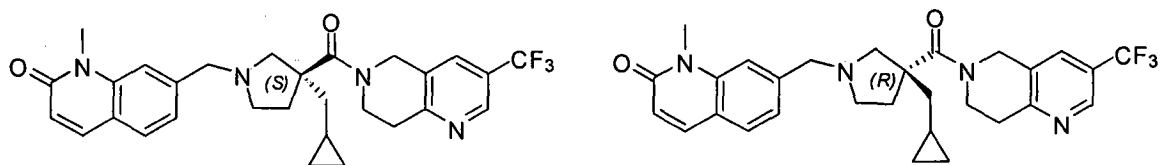


[0352] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (9.1mg, 39% 收率): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.57 (q, 2H), 3.96 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.54 (s, 1H), 0.42 (s, 2H), 0.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $C_{29}H_{31}F_3N_4O_2$ 的计算值: 524.2; 测定值: 525.2 (M+H)⁺。

[0353] 实施例 4 和 5

[0354] (S)-7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和 (R)-7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0355]

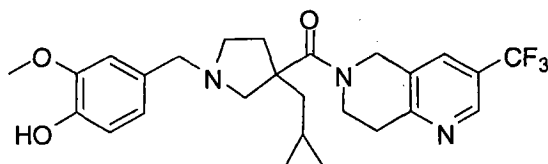


[0356] 通过正相制备型 HPLC、使用手性柱将外消旋混合物 (约 1:1 之比) 分离成两种对映体, 得到对映体 I (>95% ee; 在 4.79min 洗脱) 和对映体 II (>95% ee; 在 8.03min 洗脱)。

[0357] 实施例 6

[0358] (1-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-3-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0359]



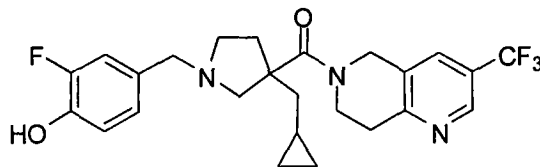
[0360] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (5.6mg, 7% 收率): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (dd, 2H), 0.53 (d, 1H), 0.433 (d, 2H),

0.02(m, 2H); MS (ESI) m/z: $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ 的计算值: 489.2; 测定值: 490.1 (M+H)⁺。

[0361] 实施例 7

[0362] (3-(环丙基甲基)-1-(3-氟-4-羟基苄基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0363]

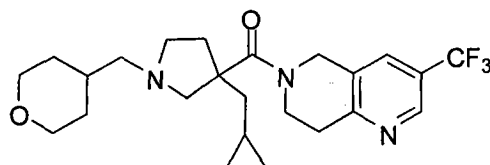


[0364] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (4.0mg, 5% 收率): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.53-0.44 (m, 3H), 0.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z: $C_{25}H_{27}F_4N_3O_2$ 的计算值: 477.2; 测定值: 478.1 (M+H)⁺。

[0365] 实施例 8

[0366] (3-(环丙基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0367]

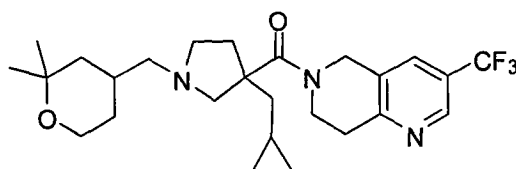


[0368] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (5.6mg, 4% 收率): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.72 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.98-3.94 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.12 (m, 6H), 2.48 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.86-1.80 (dd, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.49-1.29 (m, 3H), 0.58-0.47 (m, 3H), 0.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z: $C_{24}H_{32}F_3N_3O_2$ 的计算值: 451.2; 测定值: 452.2 (M+H)⁺。

[0369] 实施例 9

[0370] (3-(环丙基甲基)-1-((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0371]



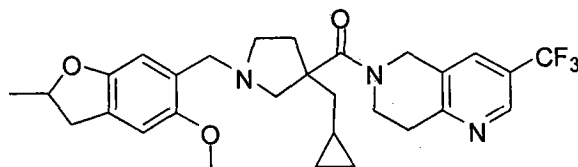
[0372] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (36.5mg, 29.6% 收率): ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 9.04 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.04 (d, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.24 (m, 10H), 0.55 (m, 3H), 0.10 (d, 2H); MS (ESI) m/z: $C_{26}H_{36}F_3N_3O_2$ 的计算值: 479.3; 测定值:

480.2 (M+H)⁺。

[0373] 实施例 10

[0374] (3-(环丙基甲基)-1-((5-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0375]

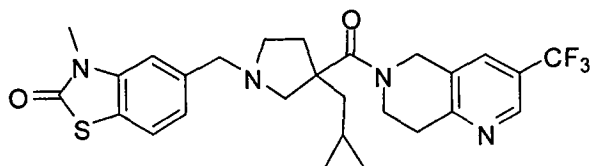


[0376] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (30.5mg, 22.5% 收率)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) : δ 8.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.32 (bs, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (d, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 0.44 (m, 3H), 0.10 (m, 2H); MS (ESI) m/z : C₂₉H₃₄F₃N₃O₃ 的计算值 : 529.3; 测定值 : 530.2 (M+H)⁺。

[0377] 实施例 11

[0378] 5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[0379]

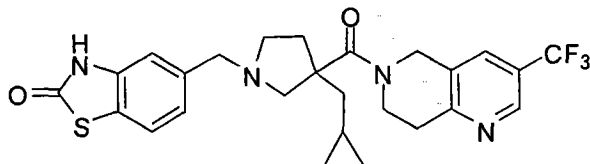


[0380] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (42.0mg, 35.5% 收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.13 (q, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 0.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z : C₂₇H₂₉F₃N₄O₂S 的计算值 : 530.2; 测定值 : 531.1 (M+H)⁺。

[0381] 实施例 12

[0382] 5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[0383]



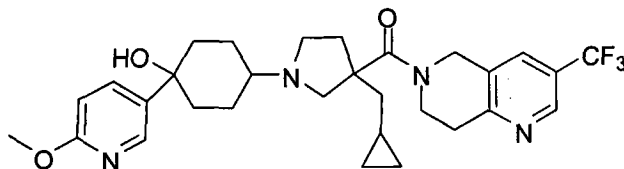
[0384] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (73.9mg, 56.4% 收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.11 (q, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z : C₂₆H₂₇F₃N₄O₂S 的计算值 : 516.2; 测定值 :

517.1 (M+H)⁺。

[0385] 实施例 13

[0386] 3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0387]

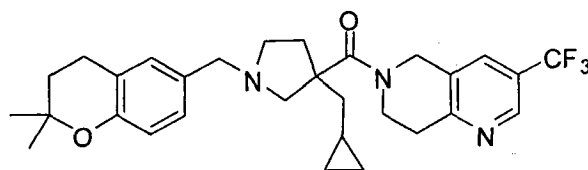


[0388] 根据与实施例 30 所述相同的方法制备标题化合物 (70.0mg, 73.7% 收率)。¹H NMR (300MHz, CD₃Cl₃) : δ 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.96 (m, 7H), 3.72 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (bs, 1H), 1.95-1.82 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 0.60 (bs, 1H), 0.46 (bs, 2H), 0.02 (bs, 2H); MS (ESI) m/z : C₃₀H₃₇F₃N₄O₃ 的计算值 : 558.3 ; 测定值 : 559.2 (M+H)⁺。

[0389] 实施例 14

[0390] (3-(环丙基甲基)-1-(2,2-二甲基-6-氧-2,3-二氢-1H-吡喃-6-基)甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0391]



[0392] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (35mg, 16% 收率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.60-3.90 (m, 6H), 3.62-3.01 (m, 4H), 2.90-2.20 (m, 8H), 1.80 (d, 2H), 1.36 (s, 6H), 0.61-0.02 (m, 5H); MS (ESI) m/z : C₃₀H₃₆F₃N₃O₂ 的计算值 : 527.3 ; 测定值 : 528.1 (M+H)⁺。

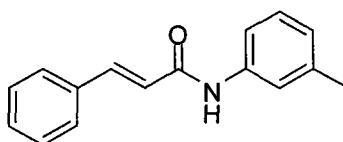
[0393] 实施例 15

[0394] 7-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮

[0395] 使用下述方法、通过下列中间体制备标题化合物。

[0396] N-间-甲苯基肉桂酰胺

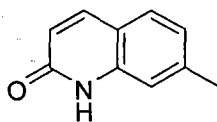
[0397]



[0398] 将间-甲苯胺 (5g, 46.64mmol) 和吡啶 (3.77mL, 46.64mmol) 溶于干二氯甲烷 (25mL)。向该反应混合物中加入肉桂酰氯 (7.72g, 46.64mmol), 在 0℃ 搅拌 3h。用二氯甲烷萃取该反应混合物, 用水和 2N HCl 洗涤。除去溶剂, 将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[0399] 7-甲基喹啉-2(1H)-酮

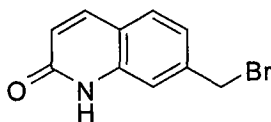
[0400]



[0401] 将N-间-甲苯基肉桂酰胺 (2g, 0.834mmol) 和 AlCl_3 (1.12g, 0.834mmol) 在 100°C 加热 1h。加入水, 过滤固体, 得到 1.2g 粗产物。

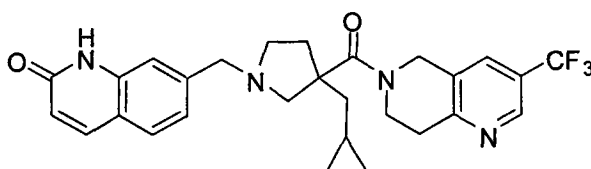
[0402] 7-(溴甲基)喹啉-2(1H)-酮

[0403]



[0404] 根据合成路线 3 中所述的一般方法制备标题化合物 (90mg, 24% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.60 (s, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}$ 的计算值: 236.9; 测定值: 238.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0405]



[0406] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (20mg, 27% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.70-4.40 (m, 6H), 4.00-3.01 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 0.60-0.02 (m, 5H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值: 510.2; 测定值: 511.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

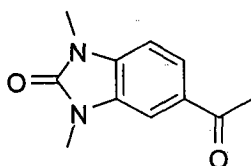
[0407] 实施例 16

[0408] 5-(1-(3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0409] 使用下述方法通过如下所示的中间体制备标题化合物。

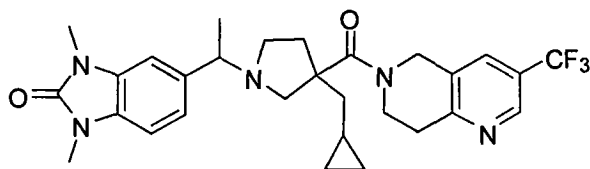
[0410] 5-乙酰基-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0411]



[0412] 将 5-乙酰基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (1g, 5.67mmol)、碘甲烷 (3.22g, 22.71mmol) 和碳酸铯 (4.62g, 14.19mmol) 溶于 DMF (2mL)。在 100°C 用微波将该反应混合物照射 30 分钟。除去溶剂, 用二氯甲烷萃取。通过硅胶色谱法纯化 (ISCO), 得到 5-乙酰基-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (0.95g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.50 (s, 6H), 2.62 (s, 3H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值: 204.1; 测定值: 205.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0413]

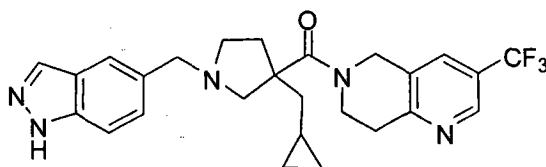


[0414] 根据合成路线 6 中所述的一般方法、使用 1 当量 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 制备标题化合物 (14mg, 4 % 收率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40–6.90 (m, 3H), 4.90–4.65 (m, 4H), 4.20–3.80 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.95–2.36 (m, 4H), 2.01–1.82 (m, 2H), 1.80 (d, 3H), 0.60–0.02 (m, 5H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的计算值 : 541.3 ; 测定值 : 542.4 (M+H) $^+$ 。

[0415] 实施例 17

[0416] (1-((1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0417]

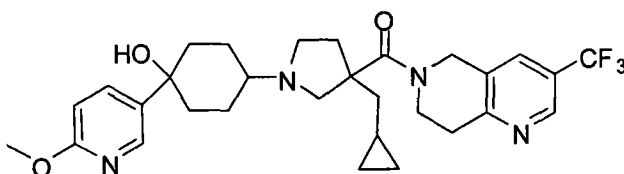


[0418] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (38mg, 16 % 收率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 13.28 (bs, 2H), 9.94 (bs, 1H), 9.77 (bs, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.85–1.78 (m, 16H), 0.49–0.32 (m, 3H), -0.01 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 的计算值 : 483.2 ; 测定值 : 484 (M+H) $^+$ 。

[0419] 实施例 18

[0420] (3-(环丙基甲基)-1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0421]

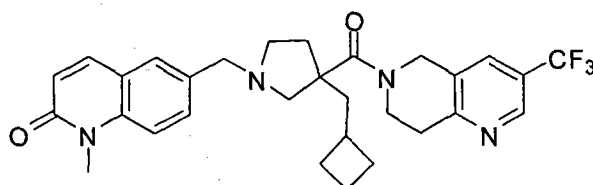


[0422] 根据实施例 30 中所述的方法制备标题化合物 (15mg, 8 % 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.88–3.60 (m, 6H), 3.24–3.04 (m, 6H), 2.42–1.56 (m, 12H), 0.59–0.37 (m, 3H), -0.04–0.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值 : 558.3, 测定值 : 559 (M+H) $^+$ 。

[0423] 实施例 19

[0424] 6-((3-(环丁基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0425]

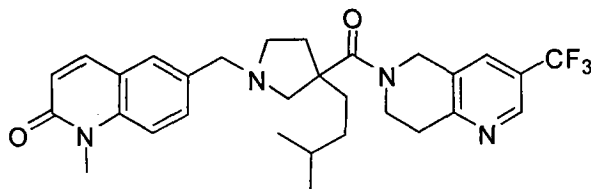


[0426] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (7.1mg TFA-盐, 4% 收率): ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4): δ 8.71 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 4.56 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.35 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.82-1.5 (m, 5H), 1.3-0.7 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值: 538.3; 测定值 539.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0427] 实施例 20

[0428] 6-((3-异戊基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0429]

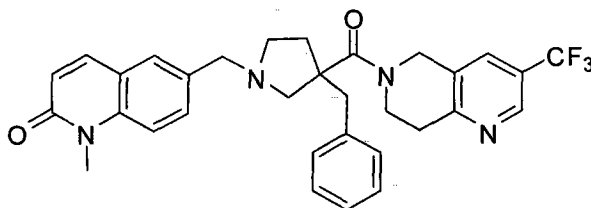


[0430] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (9.0mg TFA-盐, 2.4% 收率): ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4): δ 8.71 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.75 (dd, 2H), 4.55 (m, 4H), 3.98-3.39 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.63-1.20 (m, 3H), 1.10-0.50 (m, 9H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值: 540.3; 测定值 541.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0431] 实施例 21

[0432] 6-((3-苄基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0433]

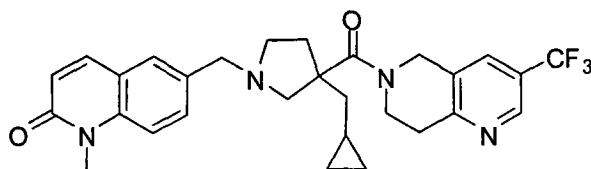


[0434] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (17.0mg TFA-盐, 3% 收率): ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.10 (m, 5H), 6.69 (d, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.91 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (m, 6H), 2.97 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.3 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值: 560.2; 测定值 561.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0435] 实施例 22

[0436] 6-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0437]

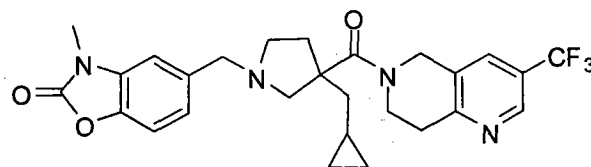


[0438] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (21.0mg TFA- 盐, 15% 收率) :
 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) : δ 8.82 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.35-3.77 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.27 (m, 5H), 3.03 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 0.58-0.00 (m, 5H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值 : 524.2 ; 测定值 525.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0439] 实施例 23

[0440] 5-((3-(环丙基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0441]

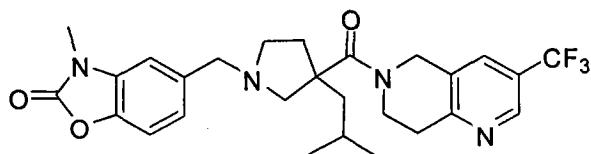


[0442] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (5.2mg TFA- 盐, 1% 收率) :
 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) : δ 8.71 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 4.80 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.15-3.50 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.45-3.32 (m, 1H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.32-1.88 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.6-(-0.16) (m, 5H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值 : 514.2 ; 测定值 515.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0443] 实施例 24

[0444] 5-((3-异丁基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0445]



[0446] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (21mg TFA- 盐, 19% 收率) :
 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) : δ 8.71 (s, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 3H), 4.85 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 4H), 4.15-3.90 (m, 4H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.48-1.36 (m, 2H), 0.89-0.60 (m, 7H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值 : 516.2 ; 测定值 517.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

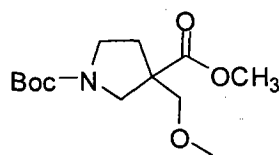
[0447] 实施例 25

[0448] 7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0449] 使用下述方法、通过如下所示的中间体制备标题化合物。

[0450] 1-叔丁基 3-甲基 3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯

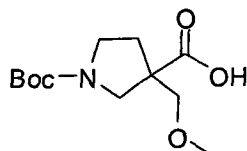
[0451]



[0452] 根据涉及合成路线 2 中所述的一般方法 A 制备标题化合物。在氩气气氛中将 1-叔丁基 3-甲基吡咯烷-1,3-二甲酸酯 (7.27g, 31.7mmol) 溶于 80mL THF。在 -78℃ 至 -68℃ 在 30min 内加入 2M LDA 的庚烷/THF/乙基苯 (19mL, 38mmol) 溶液。将该反应混合物在 -78℃ 搅拌 45min。在 -78℃ 在 11min 内加入净溴 (甲氧基) 甲烷 (5.25g, 41.2mmol)。将该反应体系缓慢温至 RT, 搅拌 20h。将该反应混合物冷却至 -20℃, 用 50mL 10% NH₄Cl 猝灭。用 50mL EtOAc 萃取水层。用 50mL 盐水洗涤有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂, 通过 2 次使用己烷/EtOAc 10 : 1-2 : 1 和 1/3 的硅胶快速色谱法纯化得到的残余物, 得到 4.5g (52% 收率) 期望的产物。MS (ESI) m/z : C₁₃H₂₃NO₅ 的计算值 : 273.2 ; 测定值 : 295 (M+Na)⁺。

[0453] 1-(叔-丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-甲酸, IIIc

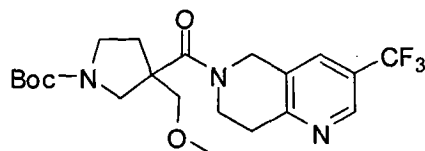
[0454]



[0455] 根据涉及合成路线 2 中所述的一般方法 B 制备标题化合物。将 1-叔丁基 3-甲基 3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯 (4.5g, 16.5mmol) 溶于 30mL MeOH。加入 20mL LiOH 溶液 (0.79g, 33mmol)。将该反应混合物在 130℃ 在 5 支小瓶中进行微波照射搅拌 25min。蒸发甲醇, 用 KHSO₄ 固体将残余物酸化至 pH1-2。用 EtOAc (3x50mL) 萃取酸。用 1N KHSO₄ 和盐水洗涤合并的有机级分, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂, 得到 7.09g 期望的酸 (91% 粗收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 10.70 (bs, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.62-3.41 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z : C₁₂H₂₁NO₅ 的计算值 : 259.1 ; 测定值 : 260 (M+1)⁺。

[0456] 3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 Vc

[0457]



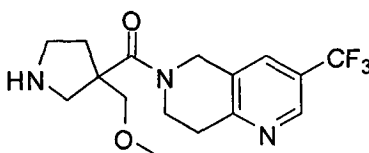
[0458] 根据涉及合成路线 2 中所述的一般方法 C 制备标题化合物。在室温向 1-(叔-丁氧羰基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-甲酸 (3g, 11.6mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中加入 2M 草酰氯的二氯甲烷溶液 (17mL, 34mmole) 和几滴 DMF。将该混合物在 RT 搅拌 2 小时, 减压浓缩至干。在 0℃ 将在 30 二氯甲烷和三乙胺 (3.1g, 30mmole) 中的 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶二氯化物 (3.19g, 11.6mmole) 加入到上述残余物中。将该混合物在 0℃ 搅拌 1h, 用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用碳酸氢钠溶液 (2x50mL) 和水 (3x100mL)

洗涤,用硫酸钠干燥,通过硅胶色谱法纯化,使用 2.5% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液,得到产物 (1.7g, 33% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.10-2.95 (m, 13H), 2.40-2.15 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 的计算值: 443.2; 测定值: 466 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

[0459] (3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮 2,2,2-三氟乙酸盐 Vic

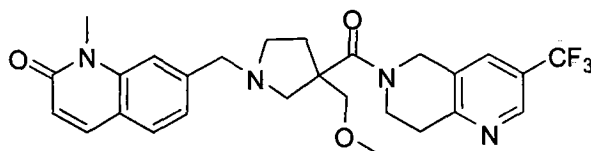
[0460] 使用下述方法、通过下列中间体制备标题化合物。

[0461]



[0462] 根据涉及合成路线 2 中所述的一般方法 D 制备标题化合物。将 3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.7g, 3.84mmole) 溶于 50mL CH_2Cl_2 , 在 RT 加入 16mL TFA。将该反应混合物搅拌 17h, 蒸发溶剂。将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用 50mL 饱和 NaHCO_3 将有机层洗涤两次, 然后用 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂, 得到产物 (1.3g, 定量收率), 为期望的产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.13-3.89 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 5H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 (游离碱): 343.2; 测定值: 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0463]

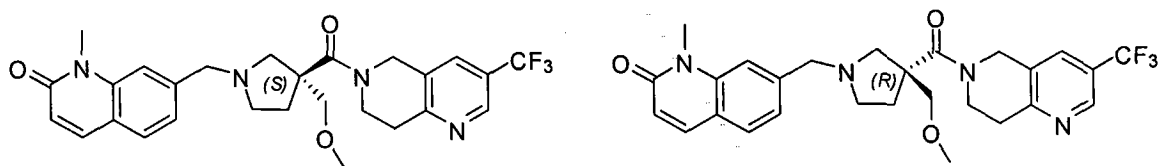


[0464] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物。将 3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮 2,2,2-三氟乙酸盐 (128.5mg, 0.505mmole)、7-(溴甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮 (289mg, 0.505mmole)、 K_2CO_3 (139mg, 1mmole) 和 DIEA (130mg, 1mmole) 在 DMF (3mL) 中的混合物在 100 $^\circ\text{C}$ 微波照射 30min, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过反相制备型 HPLC 纯化, 得到期望的终产物, 具有的纯度大于 98% (32mg TFA-盐, 8.5% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.11 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.8-4.28 (m, 4H), 3.87-2.21 (m, 18H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值: 514.2; 测定值: 515 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0465] 实施例 26 和 27

[0466] (S)-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮和 (R)-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0467]

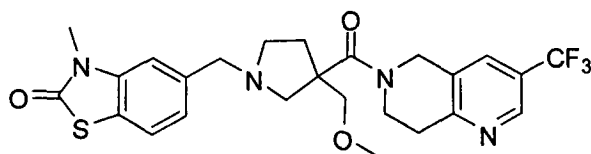


[0468] 通过正相制备型 HPLC、使用手性柱将外消旋混合物（约 1 : 1 之比）分离成两种对映体，得到对映体 I（> 95% ee；在 6.38min 洗脱）和对映体 II（> 95% ee；在 9.01min 洗脱）。

[0469] 实施例 28

[0470] 5-((3-((3-((3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[0471]

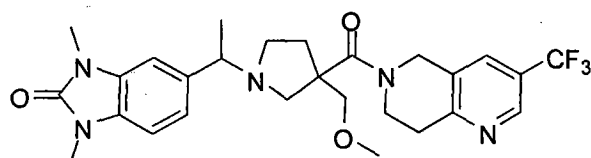


[0472] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物（44.6mg, 58.7% 收率）。¹H NMR (400MHz, CD₃Cl₃) : δ 8.74 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.31 (dd, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 1H) ; MS (ESI) m/z : C₂₅H₂₇F₃N₄O₃S 的计算值 : 520.2 ; 测定值 : 521.1 (M+H)⁺。

[0473] 实施例 29

[0474] 5-(1-(3-((3-((3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0475]

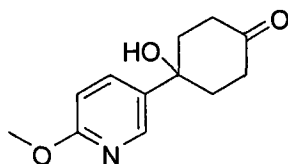


[0476] 根据合成路线 6 中所述的一般方法制备标题化合物：将 (3-((3-((3-((3-(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮 VIc (50mg, 0.146mmol)、5-乙酰基-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (30mg, 0.146mmol) 和 Ti(OⁱPr)₄ (51mg, 0.182mmol) 在 THF (2.5mL) 中的混合物在 100℃ 微波照射 30min (Personal Chemistry Emrys™ Optimizer 微波反应器)。冷却该混合物，加入 NaBH(OAc)₃ (93mg, 0.438mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物溶于 30mL 乙酸乙酯，用饱和 NaHCO₃ 洗涤。用盐水 (x3) 洗涤有机层，然后用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压浓缩。通过反相制备型 HPLC 纯化粗产物，得到期望的终产物，为三氟乙酸盐，具有的纯度大于 95% (18.0mg, 23.2% 收率) : ¹H NMR (300MHz, CD₃Cl₃) : δ 8.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.10-3.86 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.32-3.24 (m, 6H), 3.12 (m, 3H), 2.91 (bs, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.81 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z : C₂₇H₃₂F₃N₅O₃ 的计算值 : 531.3 ; 测定值 : 532.0 (M+H)⁺。

[0477] 实施例 30 和 31

[0478] 4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己酮

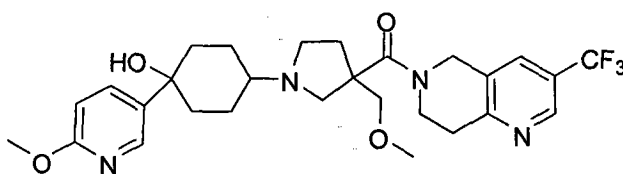
[0479]



[0480] 基于国际专利申请公开号 W0 2004/050024 中所述的方法制备标题化合物,将该文献引入本文参考。

[0481] (1-(4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0482]



[0483] 根据合成路线 2 中所述的一般方法制备标题化合物:将 4-羟基-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己酮(71mg, 0.32mmol)、(3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮 VIc(100mg, 0.29mmol) 和乙酸(20 μ L, 0.34mmol) 在二氯乙烷(3mL) 中的混合物在室温搅拌 0.5h。加入三乙酰氧基硼氢化钠(123mg, 0.576mmol), 将该反应混合物在室温搅拌 2h。减压浓缩溶剂后,将得到的残余物溶于乙酸乙酯,然后用 NaHCO_3 、水和盐水洗涤。干燥有机萃取物,过滤,浓缩。得到粗产物,为异构体混合物,通过反相制备型 HPLC 进一步分离,得到异构体 A(在 10.092min 洗脱)和异构体 B(在 11.269min 洗脱)。

[0484] 异构体 I(10.2mg): ^1H NMR(300MHz, MeOH-d_4): δ 8.71(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.98(d, 1H), 6.93(d, 1H), 4.87(m, 2H), 3.94(m, 5H), 3.90(s, 1H), 3.66(m, 3H), 3.36(m, 1H), 3.10(bs, 2H), 2.65(s, 7H), 2.36-2.33(m, 5H), 1.82(m, 2H), 1.68(m, 2H); MS(ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 的计算值:548.3;测定值:549.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0485] 异构体 II(4.4mg): ^1H NMR(300MHz, MeOH-d_4): δ 8.72(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(dd, 1H), 6.86(d, 1H), 4.87(m, 2H), 4.00(t, 2H), 3.92(s, 4H), 3.70-3.65(m, 3H), 3.36(m, 1H), 3.12(t, 2H), 2.65(s, 7H), 2.37-2.30(m, 1H), 2.16(m, 1H), 2.06(m, 3H), 1.94(m, 4H); MS(ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 的计算值:548.3;测定值:549.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

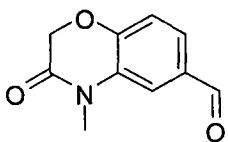
[0486] 实施例 32

[0487] 6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0488] 使用下述方法、通过如下所示的中间体制备标题化合物。

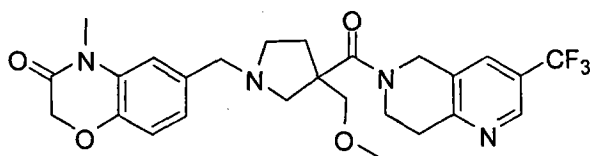
[0489] 4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-醛

[0490]



[0491] 将 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-醛 (0.5g, 2.82mmol)、碘甲烷 (0.6g, 4.23mmol) 和碳酸铯 (1.37g, 4.23mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (2mL)。在 100℃ 用微波将该反应混合物照射 30 分钟。除去溶剂, 用水洗涤残余物, 用二氯甲烷萃取。通过硅胶色谱法纯化 (ISCO), 得到 4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-醛 (0.46g, 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z: C₁₀H₉NO₃ 的计算值: 191.1; 测定值: 192.1 (M+H)⁺。

[0492]



[0493] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物 (20mg, 22% 收率): ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50-3.01 (m, 10H), 3.52 (s, 3H), 3.31 (s, 3H); MS (ESI) m/z: C₂₆H₂₉F₃N₄O₄ 的计算值: 518.2; 测定值: 519.3 (M+H)⁺。

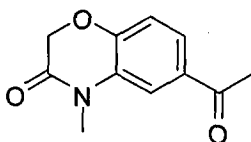
[0494] 实施例 33

[0495] 6-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮

[0496] 使用下述方法、通过如下所示的中间体制备标题化合物。

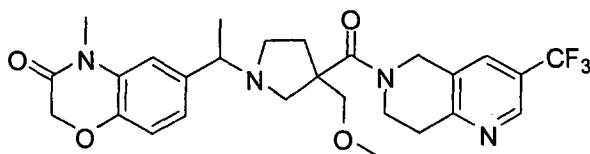
[0497] 6-乙酰基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮

[0498]



[0499] 将 6-乙酰基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮 (1g, 5.23mmol)、碘甲烷 (1.13g, 7.84mmol) 和碳酸铯 (2.55g, 7.84mmol) 溶于 DMF (2mL)。在 100℃ 用微波将该反应混合物照射 30 分钟。除去溶剂, 用二氯甲烷萃取。通过硅胶色谱法纯化 (ISCO), 得到 6-乙酰基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮 (0.9g, 84%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS (ESI) m/z: C₁₁H₁₁NO₃ 的计算值: 205.1; 测定值: 206.1 (M+H)⁺。

[0500]



[0501] 根据合成路线 6 中所述的一般方法、使用 1 当量的 Ti(OiPr)₄ 制备标题化合物 (5mg, 4% 收率): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.22 (m, 1H),

7.12-6.98 (m, 2H), 5.01-4.50 (m, 5H), 4.22-3.70 (m, 6H), 3.40-3.22 (m, 8H), 2.61-2.30 (m, 4H), 1.80 (d, 3H); MS (ESI) m/z : $C_{27}H_{31}F_3N_4O_4$ 的计算值: 532.2; 测定值: 533.2 (M+H)⁺。

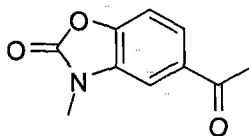
[0502] 实施例 34

[0503] 5-(1-(3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)乙基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0504] 使用下述方法、通过如下所示的中间体制备标题化合物。

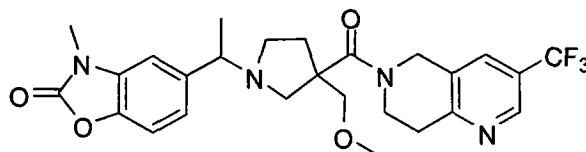
[0505] 5-乙酰基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0506]



[0507] 将 5-乙酰基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (0.5g, 2.82mmol)、碘甲烷 (0.6g, 4.23mmol) 和碳酸铯 (1.37g, 4.23mmol) 溶于 DMF (2mL)。在 100℃ 用微波将该反应混合物照射 30 分钟。除去溶剂, 用二氯甲烷萃取。通过硅胶色谱法纯化 (ISCO), 得到 5-乙酰基-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (0.4g, 74%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS (ESI) m/z : $C_{10}H_9NO_3$ 的计算值: 191.1; 测定值: 192.1 (M+H)⁺。

[0508]



[0509] 根据合成路线 6 中所述的一般方法、使用 1 当量的 Ti(OiPr)₄ 制备标题化合物 (9mg, 7% 收率): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.20-4.03 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.31-3.05 (m, 6H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.80 (d, 3H); MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{29}F_3N_4O_4$ 的计算值: 518.2; 测定值: 519.2 (M+H)⁺。

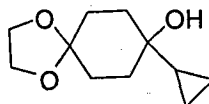
[0510] 实施例 35

[0511] (1-(4-环丙基-4-羟基环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0512] 使用下述方法、通过如下所示的中间体制备标题化合物。

[0513] 8-环丙基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇

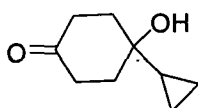
[0514]



[0515] 将 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮 (2g, 12.80mmol) 溶于干四氢呋喃 (20mL)。将该混合物冷却至 -78℃。在 10min 期限内滴加溴化环丙基镁 (51.2mL, 25.61mmol)。将该反应混合物搅拌 4h, 用饱和 NH₄Cl 猝灭, 用乙酸乙酯萃取。蒸发溶剂, 将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

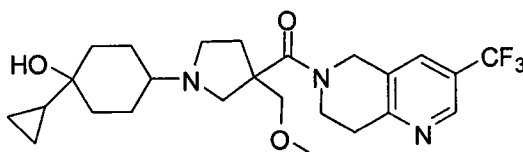
[0516] 4-环丙基-4-羟基环己酮

[0517]



[0518] 将 8-环丙基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇 (1.8g) 溶于丙酮 (30mL)。加入水 (15mL) 和浓 HCl 溶液。将该反应混合物搅拌过夜。将该反应混合物溶于乙酸乙酯, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤。通过硅胶色谱法纯化, 得到 4-环丙基-4-羟基环己酮 (0.5g, 27 %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.80-2.69(m, 2H), 2.50-2.42(m, 2H), 1.99-1.78(m, 4H), 1.01-0.99(m, 1H), 0.50-0.47(m, 4H); MS (ESI) m/z : C₉H₁₄O₂ 的计算值: 154.1; 测定值: 155.1 (M+H)⁺。

[0519]



[0520] 根据合成路线 8 中所述的一般方法制备标题化合物 (12mg, 6 % 收率): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11.50(br s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.82(s, 1H), 4.90-4.68(m, 4H), 3.99-3.03(m, 8H), 3.35(s, 3H), 2.77-2.72(m, 1H), 2.60-1.50(m, 10H), 0.05-0.01(m, 5H); MS (ESI) m/z : 的计算值 C₂₅H₃₄F₃N₃O₃: 481.3; 测定值: 482.2 (M+H)⁺。

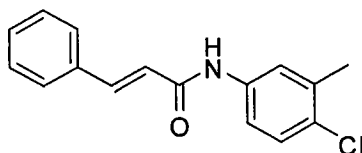
[0521] 实施例 36

[0522] 6-氯-7-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羧基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0523] 使用下述方法、通过如下所示的中间体制备标题化合物。

[0524] N-(4-氯-3-甲基苯基)肉桂酰胺

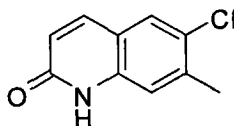
[0525]



[0526] 在 0℃ 向在二氯甲烷 (100mL) 和吡啶 (20mL) 中的 4-氯-3-甲基苯胺 (3.33g, 19.98mmole) 中加入肉桂酰氯 (2.83g, 19.98mmole)。将该混合物在室温搅拌 2h。通过旋转蒸发器减压除去溶剂和吡啶。用乙酸乙酯稀释残余物, 用 1N HCl (2x100mL)、水 (2x100mL)、碳酸氢钠溶液 (2x100mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂后, 回收白色固体 (5.38g, 99% 收率)。将产物不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.76-7.24(m, 10H), 6.58(d, 1H), 2.55(s, 3H); MS (ESI) m/z : C₁₆H₁₄ClNO 的计算值: 271.1; 测定值: 272 (M+H)⁺。

[0527] 6-氯-7-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0528]

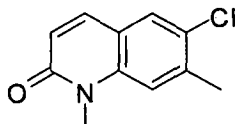


[0529] 将 N-(4-氯-3-甲基苯基)肉桂酰胺 (2.75g, 10.15mmole) 和氯化铝 (1.35g,

10.15mmole) 的混合物在 100℃加热 2h。将冰加入到该反应混合物中。用二氯甲烷萃取该混合物,用硫酸钠干燥,通过硅胶快速色谱法纯化(用 4% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱),得到异构体 (1 : 1) (600mg) 6-氯-7-甲基喹啉-2(1H)-酮和 6-氯-5-甲基喹啉-2(1H)-酮的混合物。将该混合物不经进一步纯化用于下一步。MS (ESI) m/z : $C_{10}H_8ClNO$ 的计算值: 193.0; 测定值: 194 (M+H)⁺。

[0530] 6-氯-1,7-二甲基喹啉-2(1H)-酮

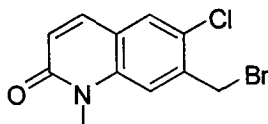
[0531]



[0532] 将 6-氯-7-甲基喹啉-2(1H)-酮, 6-氯-5-甲基喹啉-2(1H)-酮、 CS_2CO_3 和碘甲烷在 DMF 中的混合物在微波反应器中、在 100℃加热 30min。用二氯甲烷稀释该混合物,用水洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂后,将粗产物 (600mg) 不经纯化用于下一步。MS (ESI) m/z : $C_{11}H_{10}ClNO$ 的计算值: 207.1; 测定值: 208 (M+H)⁺。

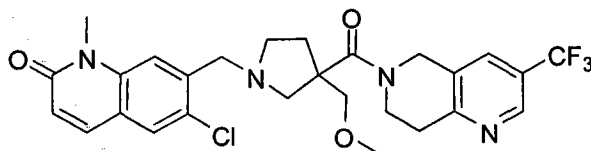
[0533] 7-(溴甲基)-6-氯-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0534]



[0535] 将溶于四氯化碳 (30ml) 的粗 6-氯-1,7-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (600mg) 加入到 NBS (515.9mg, 2.9mmole) 和 AIBN (23.8mg, 0.145mmole) 中。将该混合物在回流状态下加热 3h,用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液和水洗涤,用硫酸钠干燥,通过硅胶色谱法纯化(用二氯甲烷洗脱),得到两种异构体的混合物 (550mg)。将该混合物不经进一步纯化用于下一步。MS (ESI) m/z : $C_{11}H_9BrClNO$ 的计算值: 285; 测定值: 286 (M+H)⁺。

[0536]

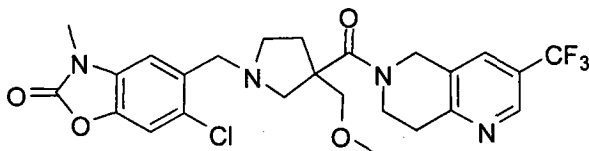


[0537] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物 (5mg, 1% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.12 (bs, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.80-2.21 (m, 20H); MS (ESI) m/z : $C_{27}H_{28}ClF_3N_4O_3$ 的计算值: 548.2; 测定值: 549 (M+H)⁺。

[0538] 实施例 37

[0539] 6-氯-5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0540]

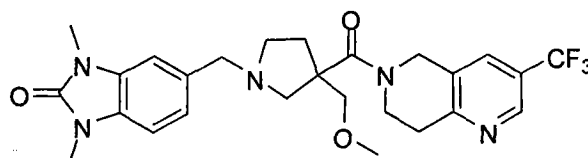


[0541] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物 (10mg, 6% 收率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.61 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88-2.47 (m, 18H), 2.49-2.47 (m, 2H); MS (ESI) m/z : C₂₅H₂₆ClF₃N₄O₄ 的计算值 : 538.2; 测定值 : 539 (M+H)⁺。

[0542] 实施例 38

[0543] 5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0544]

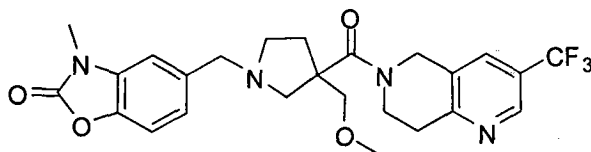


[0545] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (15mg, 8% 收率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.61 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.86-2.24 (m, 23H); MS (ESI) m/z : C₂₆H₃₀F₃N₅O₃ 的计算值 : 517.2, 测定值 : 518 (M+H)⁺。

[0546] 实施例 39

[0547] 5-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0548]

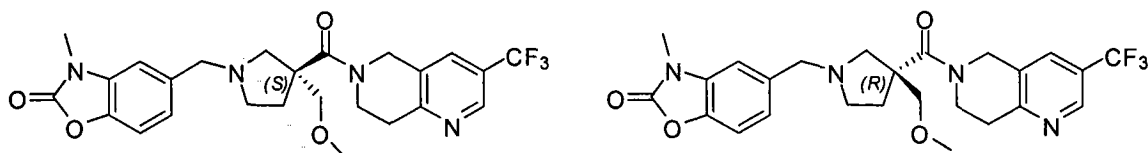


[0549] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物 (15.3mg TFA-盐, 17% 收率) : ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) : δ 8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 4.84 (m, 2H), 4.45 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 3.78-3.52 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.65 (s, 2H); MS (ESI) m/z : C₂₅H₂₇F₃N₄O₄ 的计算值 : 504.2; 测定值 505.1 (M+H)⁺。

[0550] 实施例 40 和 41

[0551] (R)-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮和 (S)-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0552]



[0553] 通过正相制备型 HPLC、使用手性柱将外消旋混合物 (约 1 : 1 之比) 分离成两种对映体, 得到对映体 I (在 6.98min 洗脱) 和对映体 II (在 14.47min 洗脱)。

[0554] 对映体 I > 99% ee; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.98-3.62 (m, 4H), 3.23 (m,

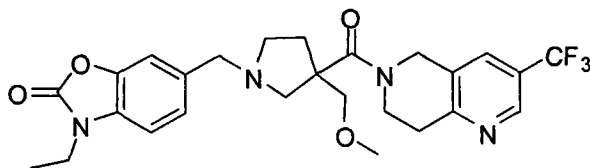
3H), 3.08-2.96 (m, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.63 (m, 1H); MS (ESI) m/z: $C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$ 的计算值: 504.54; 测定值 505.1 (M+H)⁺。

[0555] 对映体 II > 98.6 % ee; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.06-3.74 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.23 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z: $C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$ 的计算值: 504.54; 测定值 505.1 (M+H)⁺。

[0556] 实施例 42

[0557] 3-乙基-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0558]

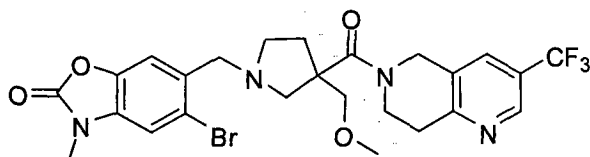


[0559] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物 (9.0mg TFA-盐, 3 % 收率): ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.75 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.28 (t, 3H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.85 (m, 5H), 3.75-3.35 (m, 4H), 3.34-2.92 (m, 7H), 2.30-2.05 (m, 1H), 1.28 (t, 3H); MS (ESI) m/z: $C_{26}H_{29}F_3N_4O_4$ 的计算值: 518.2; 测定值 519.2 (M+H)⁺。

[0560] 实施例 43

[0561] 5-溴-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0562]

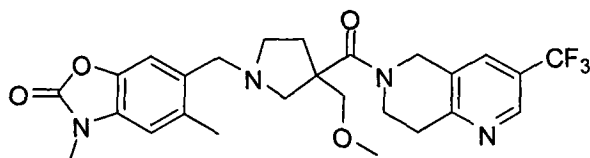


[0563] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物 (45.0mg TFA-盐, 3 % 收率): ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄): δ 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.70-4.30 (m, 3H), 3.88 (m, 3H), 3.80-3.50 (m, 4H), 3.34 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z: $C_{25}H_{26}BrF_3N_4O_4$ 的计算值: 582.1; 测定值 583.2 (M+H)⁺。

[0564] 实施例 44

[0565] 6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3,5-二甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0566]

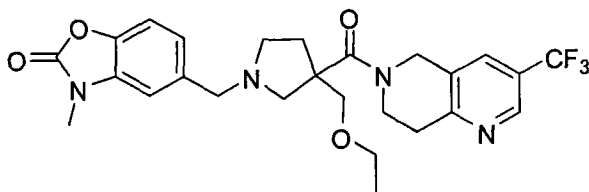


[0567] 在氮气气氛中、在微波试管内将 5-溴-6-((3-(甲氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (30mg, 0.04mmol) 溶于 THF。加入氯化甲基锌 (0.06mL 的 2M 溶液, 0.12mmol) 和 Pd(PtBu₃)₂ (1mg, 0.002mmol)。用氮气将该反应混合物净化 5min, 然后在 100℃、在微波照射中 (Personal Chemistry Emrys™ Optimizer) 加热 30min。在反应完成时, 用乙酸乙酯稀释该混合物, 用 1N HCl 水溶液、盐水洗涤, 通过 C 盐过滤。用 Na₂SO₄ 干燥滤液。浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到纯产物 (1mg TFA-盐, 19% 收率): ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.52 (m, 4H), 3.97 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z: C₂₆H₂₉F₃N₄O₄ 的计算值: 518.2; 测定值 519.2 (M+H)⁺。

[0568] 实施例 45

[0569] 5-((3-(乙氧基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0570]

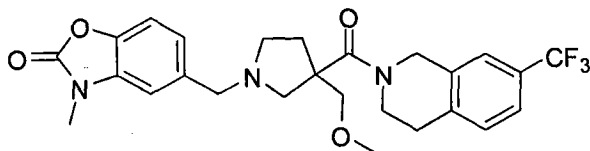


[0571] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (110.0mg): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13-6.94 (m, 3H), 4.60-4.03 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 5H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 的计算值 C₂₆H₂₉F₃N₄O₄: 518.53; 测定值 519.2 (M+H)⁺。

[0572] 实施例 46

[0573] 5-((3-(甲氧基甲基)-3-(7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮的盐酸盐

[0574]



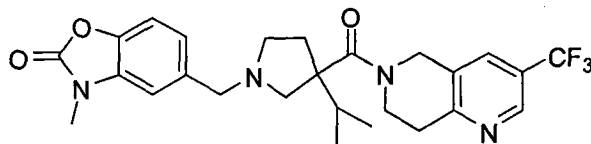
[0575] 根据合成路线 5 中所述的一般方法、使用 VIc 制备标题化合物 (100.0mg): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.80-4.63 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H),

2.30-2.20 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{28}F_3N_3O_4$ 的计算值 : 503.51 ; 测定值 504.2 (M+H)⁺。

[0576] 实施例 47

[0577] 5-((3-异丙基-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮的盐酸盐

[0578]

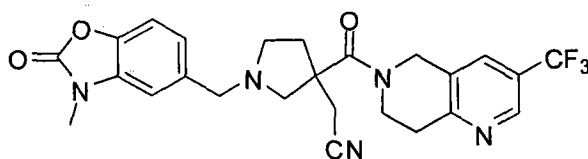


[0579] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (48.5mg) : ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.45-4.19 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.22-2.03 (m, 1H), 0.98 (d, 6H); MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{29}F_3N_4O_3$ 的计算值 : 502.53 ; 测定值 503.1 (M+H)⁺。

[0580] 实施例 48

[0581] 2-(1-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-3-基)乙腈的盐酸盐 :

[0582]

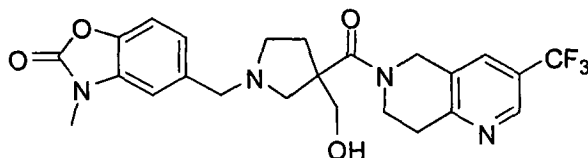


[0583] 根据合成路线 5 中所述的一般方法制备标题化合物 (480.0mg) : ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.61-7.30 (m, 3H), 4.81-4.79 (m, 2H), 4.50-4.39 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 3H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ 的计算值 : 499.48 ; 测定值 500.3 (M+H)⁺。

[0584] 实施例 49

[0585] 5-((3-(羟基甲基)-3-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 :

[0586]



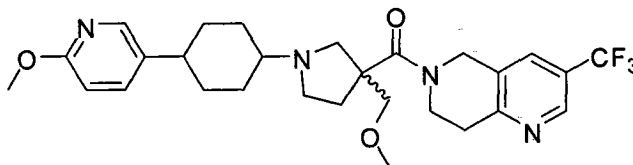
[0587] 在 -78℃ 向来自实施例 39 的化合物 (770mg, 1.52mmol) 在 14mL DCM 中的搅拌溶液中加入 BBr₃ (4.58mmol) 的 DCM 溶液。1 小时后, 将该反应混合物温至 -25℃, 通过 TLC 监测该反应体系。完成后, 用饱和 NaHCO₃ 使该混合物猝灭。分离有机层, 用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 得到粗产物, 通过闪蒸塔色谱法纯化, 得到 172mg 标题化合物 (0.351mmol, 23%) : ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.63 (s,

1H), 7.89 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.15-3.85 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.00 (m, 3H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H); MS (ESI) m/z : $C_{24}H_{25}F_3N_4O_4$ 的计算值 : 490.47 ; 测定值 491.1 (M+H)⁺。

[0588] 实施例 50 和 51

[0589] (3-(甲氧基甲基)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0590]



[0591] 根据合成路线 8(步骤 2)中所述的方法、使用来自实施例 52 和 53 的化合物制备标题化合物。得到粗产物,为异构体混合物,再通过反相制备型 HPLC 纯化,得到异构体 I 和异构体 II。

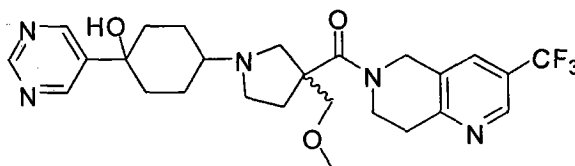
[0592] 异构体 I (1.3mg): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.258 (m, 8H), 1.50 (m, 6H); MS (ESI) m/z : 的计算值 $C_{28}H_{35}F_3N_4O_3$: 532.60 ; 测定值 : 533.4 (M+H)⁺。

[0593] 异构体 II (16.1mg): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.258 (m, 8H), 1.50 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $C_{28}H_{35}F_3N_4O_3$ 的计算值 : 532.60 ; 测定值 : 533.2 (M+H)⁺。

[0594] 实施例 52 和 53

[0595] (1-(4-羟基-4-(嘧啶-5-基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0596]



[0597] 根据实施例 30 和 31 合成路线 8 的方法制备标题化合物。得到粗产物,为异构体混合物,再通过反相制备型 HPLC 纯化,得到异构体 I 和异构体 II。

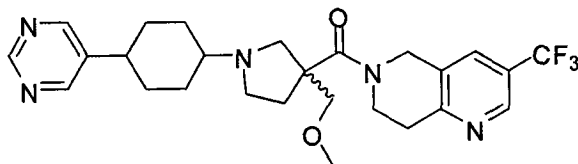
[0598] 异构体 I : MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3$ 的计算值 : 519.56 ; 测定值 : 520 (M+H)⁺。

[0599] 异构体 II : MS (ESI) m/z : $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3$ 的计算值 : 519.56 ; 测定值 : 520 (M+H)⁺。

[0600] 实施例 54 和 55

[0601] (3-(甲氧基甲基)-1-(4-(嘧啶-5-基)环己基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0602]



[0603] 根据合成路线 8 (步骤 2) 中所述的方法、使用来自实施例 52 和 53 的化合物制备标题化合物。得到粗产物,为异构体混合物,再通过反相制备型 HPLC 纯化,得到异构体 I 和异构体 II。

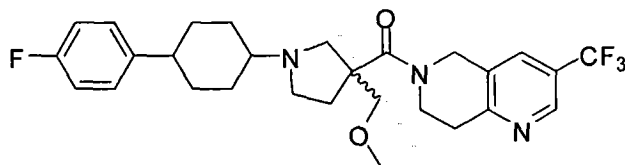
[0604] 异构体 I (33.8mg) : ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.89 (s, 1H), 8.74-8.70 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 4H), 2.55-2.12 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 5H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的计算值 : 503.55 ; 测定值 : 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0605] 异构体 II : ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.30-1.35 (m, 23H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的计算值 : 503.56 ; 测定值 : 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0606] 实施例 56 和 57

[0607] (1-(4-(4-氟苯基)环己基)-3-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基)(3-(三氟甲基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)甲酮

[0608]



[0609] 根据合成路线 8 中所述的一般方法制备标题化合物。得到粗产物,为异构体混合物,再通过反相制备型 HPLC 纯化,得到异构体 I 和异构体 II。

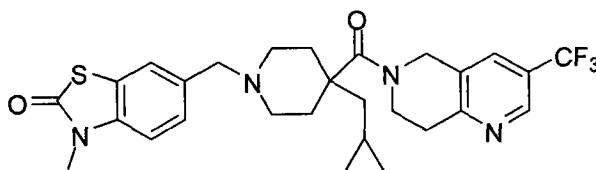
[0610] 异构体 I (60mg) : ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.95 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.45-1.70 (m, 17H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 : 519.57 ; 测定值 : 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0611] 异构体 II : (30mg) : ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.45-1.60 (m, 17H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 : 519.57 ; 测定值 : 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0612] 实施例 58

[0613] 6-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮二-TFA 盐

[0614]



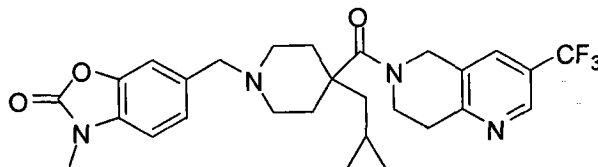
[0615] 根据合成路线 4 中所述的一般方法制备标题化合物 (15mg, 4.5% 收率) : ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.56 (b s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H),

7.43 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.00–4.84 (m, 2H), 4.31–4.30 (m, 2H), 4.02–3.90 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.34–2.80 (m, 6H), 2.20–1.31 (m, 7H), 0.90–0.80 (m, 6H); MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{33}F_3N_4O_2S$ 的计算值: 546.65; 测定值 547 (M+H)⁺。

[0616] 实施例 59

[0617] 6-((4-异丁基-4-(3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-羰基)哌啶啶-1-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0618]



[0619] 根据合成路线 4 中所述的一般方法制备标题化合物 (48mg): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.24–7.13 (m, 3H), 4.80 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.32 (m, 5H), 3.10 (m, 4H), 2.56 (d, 2H), 1.59 (m, 4H), 0.713 (m, 6H); MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{33}F_3N_4O_3$ 的计算值: 530.58; 测定值 531.2 (M+H)⁺。

[0620] 实施例 60

[0621] 可以使用本领域公知的试验例如 AequoScreen™ 试验评价本文所述化合物的生物活性。

[0622] 用于 AequoScreen™ 试验的一般方法:

[0623] 用 PBS-EDTA 使在不含抗生素的培养基中生长至对数中期的 AequoScreen™ CCR2b (FAST-060A) 细胞分离、离心并且以 1×10^6 细胞/mL 的浓度重新混悬于试验缓冲液中 (含有 HEPES 的 DMEM/HAM' sF12, 不含酚红 +0.1% 不含蛋白酶的 BSA)。将细胞在室温与 coelenterazine h 一起孵育至少 4 小时。在测试前完成剂量响应曲线。参比激动剂是 MCP-1。

[0624] 为了进行激动剂测试, 在 96-孔培养板上将 50 μL 细胞混悬液与 50 μL 测试化合物混合。使用 Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000 (FDSS 6000) 记录得到的光发射。

[0625] 在第一次注射后孵育 15 分钟后, 将 100 μL 包含测试化合物的细胞混悬液与 100 μL 参比激动剂在 96 孔测试培养板上混合。使用与激动剂测试相同的发光计记录得到的光发射。

[0626] 为了标准化通过培养板和标题实验的记录的光发射 (测定“100%信号”), 一些孔包含 100 μM 洋地黄皂苷、饱和浓度的 ATP (20 μM) 和与测试确认过程中得到的 EC₅₀ 相当的浓度的参比激动剂。

[0627] 可以将测试化合物的激动剂活性表示为在其 EC₁₀₀ 浓度下参比激动剂活性的百分比。可以将测试化合物的拮抗剂活性表示为在其 EC₈₀ 浓度下参比激动剂活性的抑制百分比。

[0628] 结果:

[0629] 将使用上述方法采集的几种化合物的生物学数据提供在表 2 中。

[0630] 表 2.

[0631]

实施例编号	结构	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 流量
1		++
2		+
3		+++
4, 5 (对映体 I)		+++
4, 5 (对映体 II)		+++
6		++
7		+
8		++
25		+++
9		++

实施例编号	结构	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 流量
17		+
10		+
26, 27 (对映体 II)		+
26, 27 (对映体 I)		+++
11		+++
12		++
22		+
23		+++
15		+
28		+++
39		+++

[0632]

[0633]

实施例编号	结构	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 流量
32		+++
42		+++
29		+++
33		+++
36		++
34		+++
40, 41 (对映体 I)		+++
40, 41 (对映体 II)		++
37		+++
38		+
43		+++
44		+++

实施例编号	结构	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 流量
35		++
30, 31 (异构体 I)		+++
30, 31 (异构体 II)		+
16		+
24		+++
45		+++
46		+++
47		+++
48		++
49		+
50, 51 (异构体 I)		+++

[0635]

实施例编号	结构	IC ₅₀ (μM) Ca ²⁺ 流量
50, 51 (异构体 II)		+++
52, 53 (异构体 II)		++
52, 53 (异构体 II)		+
54, 55 (异构体 II)		++
54, 55 (异构体 II)		++
56, 57 (异构体 I)		+++
56, 57 (异构体 I)		+++
58		+

[0636] d. 当 IC₅₀ > 1000nM 时:命名为“+”;当 1000nM > IC₅₀ > 200nM 时;命名为“++”;当 IC₅₀ < 200nM 时,命名为“+++”。

[0637] 等效方案

[0638] 本领域技术人员公认或能够使用不超过常规的实验确定与本文所述具体方法等效的大量方案。认为这种等效方案属于本发明的范围。可以在不脱离本发明精神和范围的情况下对本发明进行各种替代、改变和变型。其他方面、优点和变型属于本发明的范围。为所有目的将本申请上下文中的所有参考文献、授权专利和公布的专利申请的内容引入本文参考。可以为本发明及其实施方案选择那些专利、申请和其他对比文件的适宜的成分、工艺和方法。