

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/4468

A61K 31/4523 A61P 31/12

A61P 37/06 A61P 37/02

A61P 29/00 A61P 19/02

A61P 17/06 A61P 17/00

A61P 11/06

[21] 申请号 200410028286.0

[43] 公开日 2004年9月1日

[11] 公开号 CN 1524527A

[22] 申请日 2000.5.1

[21] 申请号 200410028286.0

分案原申请号 00807168.3

[30] 优先权

[32] 1999.5.4 [33] US [31] 09/305187

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·M·巴罗蒂 J·W·克拉德
H·B·约斯恩 S·W·麦坎比
B·A·麦基特里克 M·W·米勒
B·R·纽斯塔德特 A·帕拉尼
R·斯特恩斯马 J·R·塔加特
S·F·维斯 M·A·劳林

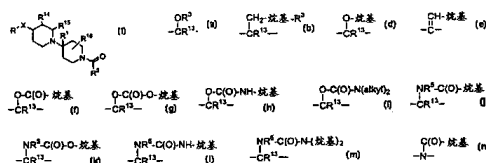
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 徐雁漪

权利要求书 4 页 说明书 84 页

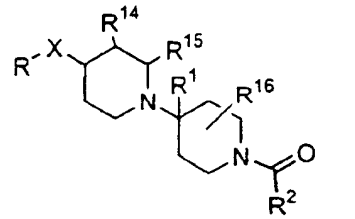
[54] 发明名称 用作 CCR5 拮抗剂的哌啶衍生物

[57] 摘要

本发明提供了式(I) CCR5 拮抗剂或其可药用盐在治疗 HIV、实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎症性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘、变态反应或多发性硬化中的用途,基团定义公开在说明书中。本发明还提供了新的化合物、包含这些化合物的药物组合物、以及本发明的 CCR5 拮抗剂与用于治疗 HIV 的抗病毒剂或用于治疗炎症性疾病的药物的联合用药。

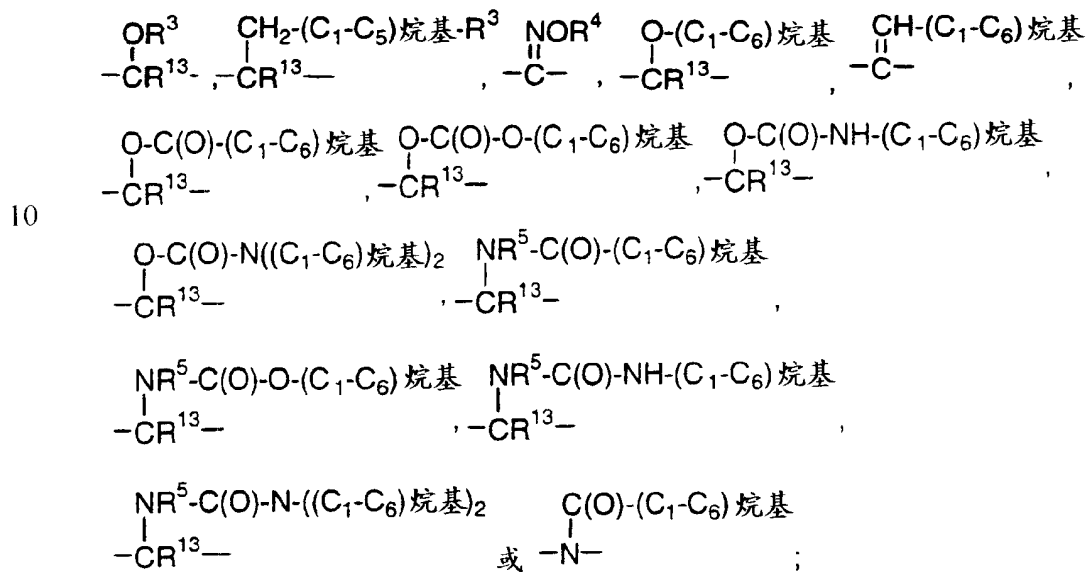


1. 式 I 的 CCR5 拮抗剂在制备用于治疗人免疫缺陷病毒、实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎症性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘、变态反应或多发性硬化的药物中的应用，其中的 CCR5 拮抗剂如结构式 I 所示或其可药用盐：



其中：

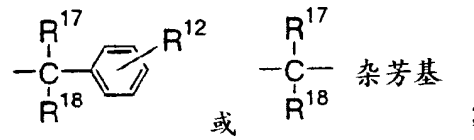
X 为 $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})-$,



R 是 R^6 -苯基, R^6 -吡啶基, R^6 -噻吩基或 R^6 -萘基;

R^1 是氢原子, C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 链烯基;

- 15 R^2 是 R^7, R^8, R^9 -苯基; R^7, R^8, R^9 -取代的 6-员杂芳基; R^7, R^8, R^9 -取代的 6-元杂芳基 N-氧化物; R^{10}, R^{11} -取代的 5-元杂芳基; 萘基; 苄基; 二苯基甲基

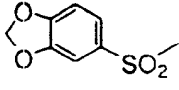


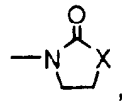
R^3 是 R^6 -苯基, R^6 -杂芳基或 R^6 -萘基;

R^4 为氢, C_1 - C_6 烷基, 氟代- C_1 - C_6 烷基, 环丙基甲基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) $_2$;

R^5 和 R^{11} 独立地选自氢和 (C_1-C_6) -烷基;

R^6 是 1 至 3 个分别选自下列的取代基: 氢, 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6
10 烷氧基, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CN}$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -苯基,
 R^{14} -苜基,

$\text{CH}_3\text{C}(\text{=NOCH}_3)-$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{=NOCH}_2\text{CH}_3)-$, , $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCF}_3$,
15 $-\text{NHCONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基), $-\text{NHCO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基), $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基), 5-
元杂芳基和



其中 X 是 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;

R^7 和 R^8 独立地选自 (C_1-C_6) 烷基, 卤素, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$,
20 $-\text{O}-$ 酰基和 $-\text{OCF}_3$;

R^9 是 R^7 , 氢, 苯基, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{20}$,
吡啶基, 吡啶基 N-氧化物, 嘧啶基, 吡嗪基, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NHCONH}(\text{氯}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基), $-\text{NHCONH}((\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基 (C_1-C_6) 烷基), $-\text{NHCO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) $_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$
25 烷基, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, C_3-C_{10} 环烷基, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, $-\text{OSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, 羟基 (C_1-C_6) 烷基, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$;

R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷基, $-NH_2$ 或 R^{12} -苯基;

R^{12} 是 1 至 3 个独立选自下列的取代基: 氢, (C_1-C_6) 烷基, $-CF_3$, $-CO_2R^{20}$, $-CN$, (C_1-C_6) 烷氧基和卤素;

R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基;

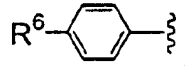
5 R^{17} 和 R^{18} 独立选自氢原子和 C_1-C_6 烷基, 或者 R^{17} 和 R^{18} 一起表示 C_2-C_5 亚烷基并且与和它们相连的碳原子形成含有 3 至 6 个碳原子的螺环;

R^{19} 是 R^6 -苯基, R^6 -杂芳基, R^6 -萘基, C_3-C_{10} 环烷基, (C_3-C_{10}) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基;

R^{20} , R^{21} 和 R^{22} 独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基; 且

10 R^{23} 是 C_1-C_6 烷基或苯基。

2. 权利要求 1 的用途, 其中 R 为

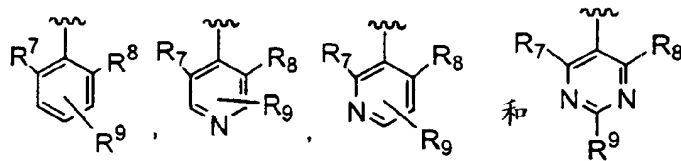


3. 权利要求 1 的用途, 其中 X 为 $-CHOR^3$, $-C(R^{13})(R^{19})-$ 或 $-C(=NOR^4)-$ 。

4. 权利要求 3 的用途, 其中 R^3 为吡啶基, R^4 为 (C_1-C_6) 烷基, 或者 R^{13} 为氢, 而 R^{19} 为 R^6 -苯基。

5. 权利要求 1 的用途, 其中 R^2 为 R^7, R^8, R^9 -苯基, R^7, R^8, R^9 -吡啶基或其 N-氧化物, 或 R^7, R^8, R^9 -嘧啶基。

20 6. 权利要求 5 的用途, 其中 R^2 选自:



其中 R^7 和 R^8 取代基选自 (C_1-C_6) 烷基, 卤素, 和 $-NH_2$, 且 R^9 为氢。

7. 权利要求 1 用于治疗人免疫缺陷病毒的用途, 其进一步包括一种多多种抗病毒剂或用于治疗人免疫缺陷病毒的其它药物。

8. 权利要求 7 的用途, 其中的抗病毒剂选自核苷类逆转录酶抑制剂、非-核苷类逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂。

9. 权利要求 1 用于治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、炎症性肠病、类风湿性关节炎或多发性硬化的用途，其进一步包括一种或多多种用于治疗所述疾病的其它药物。

用作CCR5拮抗剂的哌啶衍生物

本申请是国际申请日为2000年5月1日、申请号为00807168.3
5 的中国专利申请的分案申请。

背景技术

本发明涉及用作选择性CCR5拮抗剂的哌啶衍生物、含有该化合物的
药物组合物、以及使用该化合物的治疗方法。本发明也涉及本发明的
CCR5拮抗剂与一种或多种抗病毒剂或用于治疗人类免疫缺陷病毒
10 (HIV)的其它药物联合用药的用途。本发明进一步涉及本发明的CCR5
拮抗剂单独或与其它药物联合在治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿
主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎症性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、
哮喘、变态反应或多发性硬化中的用途。

由获得性免疫缺陷综合症(AIDS)的病原体HIV引起的全球性健康危
15 机是不容置疑的,虽然药物治疗领域的最新进展已经成功地减缓了AIDS
的发展,但仍然需要发现更安全,更有效,更价廉的途径来控制该病毒。

已经有报道CCR5基因担任着拮抗HIV感染的作用。HIV感染始于病
毒通过与细胞受体CD4和次级趋化因子辅助受体分子相互作用而与靶细
胞膜连接,然后通过血液和其它组织中复制和传播感染细胞而继续进
20 行。已知存在多种趋化因子受体,但对于巨噬细胞嗜向性HIV(一种被认为
是感染早期在体内复制的关键致病菌株),HIV进入细胞所需的重要趋
化因子受体是CCR5。因此,干扰病毒受体CCR5与HIV之间的相互作用
可以阻止HIV进入细胞。本发明涉及为CCR5拮抗剂的小分子化合物。

据报道CCR-5受体在诸如关节炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、
25 牛皮癣、哮喘、变态反应等炎症性疾病中介导细胞转移,预期这类受
体的抑制剂可用于这些疾病和其它炎症性疾病或症状,如炎症性肠
病、多发性硬化、实体器官移植排斥和移植物抗宿主病的治疗。

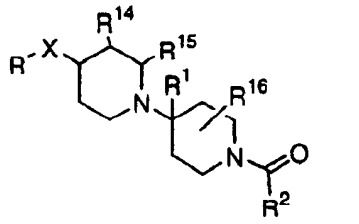
作为毒蕈碱拮抗剂用于认知疾病如阿尔茨海默氏病治疗的有关哌
啶衍生物公开于美国专利5,883,096;6,037,352;5,889,006;
30 5,952,349;和5,977,138。

A. M. Vandamme等在 Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9:
187-203(1998)中公开了当今用于人类HIV-1感染的临床治疗方法,

包括至少三种药物联合或所谓高活性抗逆转录病毒治疗 (Highly Active antiretroviral Therapy) (“HAART”); HAART 包括核苷类逆转录酶抑制剂 (“NRTI”)、非核苷类逆转录酶抑制剂 (“NNRTI”) 和 HIV 蛋白酶抑制剂 (“PI”) 的各种不同联合用药。对于未用过药 (drug-naive) 的病人, HAART 可有效地降低死亡率和由 HIV-1 向 AIDS 的发展。但是, 这种多药物的治疗并不能消除 HIV-1 并且长期治疗通常会导致多药抗药性。开发能提供更好的 HIV-1 治疗的新的药物治疗始终是优先的。

发明概述

10 本发明涉及 HIV 的治疗, 其包括对需要这种治疗的人给药有效量结构式 I 所示的 CCR5 拮抗剂或其药用盐:



其中:

X 为 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})-$,

$-\text{CR}^{13}-$, $-\text{CR}^{13}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-(\text{C}_1-\text{C}_5)\text{烷基}-\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NOR}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$,

$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$,

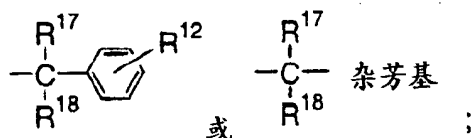
$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$;

R 是 R⁶-苯基, R⁶-吡啶基, R⁶-噻吩基或 R⁶-萘基;

R¹ 是氢原子, C₁-C₆ 烷基或 C₂-C₆ 链烯基;

R² 是 R⁷, R⁸, R⁹-苯基; R⁷, R⁸, R⁹-取代的 6-元杂芳基; R⁷, R⁸, R⁹-取代的 6-元杂芳基 N-氧化物; R¹⁰, R¹¹-取代的 5-元杂芳基; 萘基; 苄基;

5 二苯基甲基

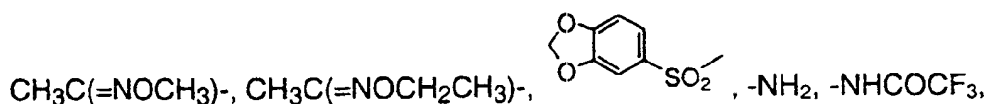


R³ 是 R⁶-苯基, R⁶-杂芳基或 R⁶-萘基;

R⁴ 为氢, C₁-C₆ 烷基, 氟代-C₁-C₆ 烷基, 环丙基甲基, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-O-(C₁-C₆) 烷基, -CH₂C(O)-O-(C₁-C₆) 烷基, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH(C₁-C₆) 烷基或 -CH₂C(O)-N((C₁-C₆) 烷基)₂;

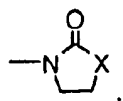
R⁵ 和 R¹¹ 独立地选自氢和 (C₁-C₆)-烷基;

R⁶ 是 1 至 3 个分别选自下列的取代基: 氢原子, 卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-苯基, R¹⁴-苄基,



-NHCONH(C₁-C₆ 烷基), -NHCO(C₁-C₆ 烷基), -NHSO₂(C₁-C₆ 烷基), 5-元杂芳基和

20



其中 X 是 -O-, -NH- 或 -N(CH₃)-;

R⁷ 和 R⁸ 独立地选自 (C₁-C₆) 烷基, 卤素, -NR²⁰R²¹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-酰基和 -OCF₃;

25 R⁹ 是 R⁷, 氢, 苯基, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR²⁰,

吡啶基, 吡啶基 N-氧化物, 嘧啶基, 吡嗪基, $-N(R^{20})-CONR^{21}R^{22}$, $-NHCONH$ (氯-(C₁-C₆)烷基), $-NHCONH$ ((C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₆)烷基), $-NHCO$ (C₁-C₆)烷基, $-NHCOCF_3$, $-NHSO_2N$ ((C₁-C₆)烷基)₂, $-NHSO_2$ (C₁-C₆)烷基, $-N(SO_2CF_3)_2$, $-NHCO_2$ (C₁-C₆)烷基, C₃-C₁₀环烷基, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$,
 5 $-SO_2R^{23}$, $-SO_2NH$ (C₁-C₆)烷基, $-OSO_2$ (C₁-C₆)烷基, $-OSO_2CF_3$, 羟基(C₁-C₆)烷基, $-CONR^{20}R^{21}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH$ (C₁-C₆)烷基, $-CO_2R^{20}$, $-Si(CH_3)_3$ 或 $-B(OC(CH_3)_2)_2$;

R¹⁰ 是 (C₁-C₆) 烷基, $-NH_2$ 或 R¹²-苯基;

R¹² 是 1 至 3 个独立选自下列的取代基: 氢, (C₁-C₆) 烷基, $-CF_3$,
 10 $-CO_2R^{20}$, $-CN$, (C₁-C₆) 烷氧基和卤素;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基;

R¹⁷ 和 R¹⁸ 独立选自氢原子和 C₁-C₆ 烷基, 或者 R¹⁷ 和 R¹⁸ 一起表示 C₂-C₅ 亚烷基并且与和它们相连的碳原子形成含有 3 至 6 个碳原子的螺环;

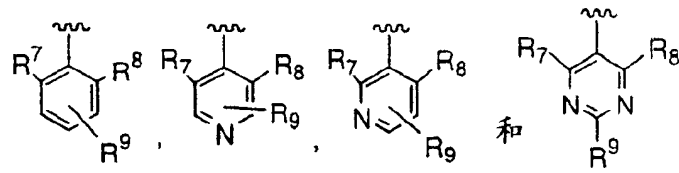
15 R¹⁹ 是 R⁶-苯基, R⁶-杂芳基, R⁶-萘基, C₃-C₁₀ 环烷基, (C₃-C₁₀) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆ 烷氧基) (C₁-C₆) 烷基;

R²⁰, R²¹ 和 R²² 独立地选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基; 且

R²³ 是 C₁-C₆ 烷基或苯基。

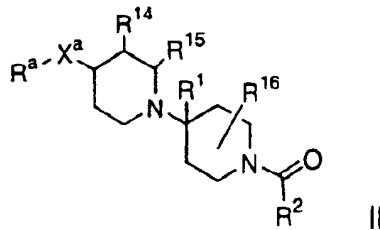
20 优选的式 I 化合物是其中 R 是 R⁶-苯基, 特别是其中 R⁶ 是单个取代基, 并且尤其是其中 R⁶ 取代基位于 4-位。也优选的式 I 化合物是其中 R¹³、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自是氢或甲基, 特别是氢也优选其中 X 为 $-CHOR^3$, $-C(R^{13})(R^{19})-$ 或 $-C(=NOR^4)-$ 的式 I 化合物; R³ 的优选定义为吡啶基、尤其是 2-吡啶基, R⁴ 的优选定义为 (C₁-C₆) 烷基, 尤其是甲基、
 25 乙基或异丙基, R¹³ 的优选定义为氢, 并且 R¹⁹ 的优选定义为 R⁶-苯基。对于式 I 化合物, R¹ 优选 (C₁-C₆) 烷基, 尤其是甲基。

在式 I 化合物中, R² 优选是 R⁷, R⁸, R⁹-苯基, R⁷, R⁸, R⁹-吡啶基或其 N-氧化物, 或 R⁷, R⁸, R⁹-嘧啶基。当 R² 是吡啶基时, 优选为 3-或 4-吡啶基, 而当为嘧啶基时, 则优选为 5-嘧啶基。R⁷ 和 R⁸ 取代基优选
 30 连接在与连接该环和分子中其他部分的碳原子相邻的环碳原子上, 且 R⁹ 取代基可以连接在任何剩余未取代的环碳原子上, 例如下列结构所示:



R^7 和 R^8 取代基优选为: (C₁-C₆) 烷基, 特别是甲基; 卤素, 特别是氯, 和 -NH₂。 R^9 取代基优选为氢。

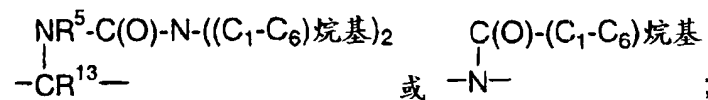
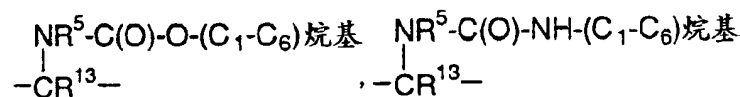
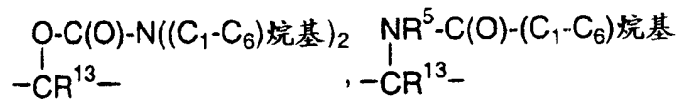
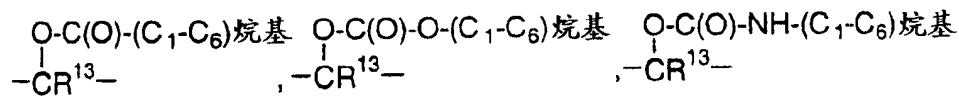
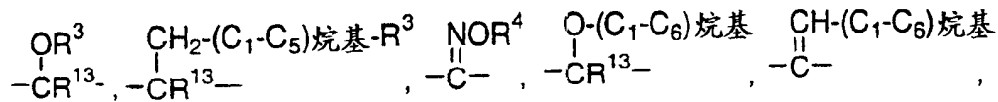
- 5 本发明还要求保护结构式 II 所示的新的 CCR5 拮抗剂化合物或其药用盐:



其中:

10

- (1) X^a 为 $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)\text{烷基})-$,

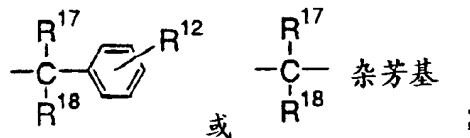


R^a 为 R^{6a} -苯基, R^{6a} -吡啶基, R^{6a} -噻吩基或 R^{6a} -萘基;

R^1 是氢原子, C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 链烯基;

R^2 是 R^7, R^8, R^9 -苯基; R^7, R^8, R^9 -取代的 6-元杂芳基; R^7, R^8, R^9 -取代的 6-员杂芳基 N-氧化物; R^{10}, R^{11} -取代的 5-员杂芳基; 萘基; 茚基; 二苯基甲基

5



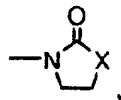
R^3 是 R^{10} -苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基或噻唑基;

R^4 为氢, C_1-C_6 烷基, 氟代- C_1-C_6 烷基, 环丙基甲基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(C_1-C_6)$ 烷基, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(C_1-C_6)$ 烷基, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$;

10

R^5 和 R^{11} 独立地选自氢和 (C_1-C_6) -烷基;

R^{6a} 是 1 至 3 个独立选自下列的取代基: 氢原子, 卤素, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{CN}$, CF_3SO_2- , R^{12} -苯基, $-\text{NHCOCF}_3$, 5-员杂芳基和



15

其中 X 是 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;

R^6 独立选自 R^{6a} 和 CH_3SO_2- ;

R^7 和 R^8 独立地选自 (C_1-C_6) 烷基, 卤素, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}-$ 酰基和 $-\text{OCF}_3$;

R^9 是 R^7 , 氢, 苯基, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{20}$, 吡啶基, 吡啶基 N-氧化物, 嘧啶基, 吡嗪基, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NHCONH}(\text{氯}-(C_1-C_6)$ 烷基), $-\text{NHCONH}((C_3-C_{10})$ 环烷基 (C_1-C_6) 烷基), $-\text{NHCO}-(C_1-C_6)$ 烷基, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{N}((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$, $-\text{NHSO}_2-(C_1-C_6)$ 烷基, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2-(C_1-C_6)$ 烷基, C_3-C_{10} 环烷基, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{NH}-(C_1-C_6)$ 烷基, $-\text{OSO}_2-(C_1-C_6)$ 烷基, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, 羟基 (C_1-C_6) 烷基, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCONH}-(C_1-C_6)$ 烷基, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$;

25

R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷基, $-NH_2$ 或 R^{12} -苯基;

R^{12} 是 1 至 3 个独立选自下列的取代基: 氢, (C_1-C_6) 烷基, $-CF_3$, $-CO_2R_{20}$, $-CN$, (C_1-C_6) 烷氧基和卤素;

R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基;

5 R^{17} 和 R^{18} 独立选自氢原子和 C_1-C_6 烷基, 或者 R^{17} 和 R^{18} 一起表示 C_2-C_5 亚烷基并且与和它们相连的碳原子一起形成含有 3 至 6 个碳原子的螺环;

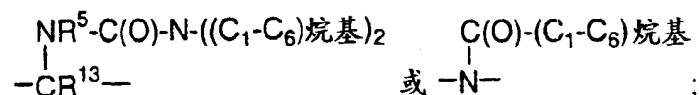
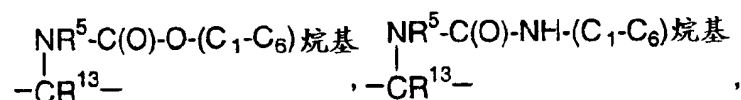
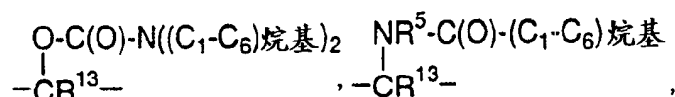
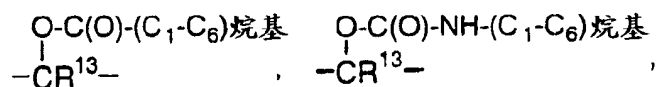
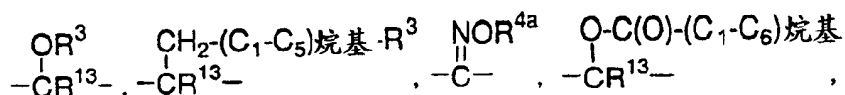
R^{19} 是 R^6 -苯基, R^6 -杂芳基, R^6 -萘基, C_3-C_{10} 环烷基, (C_3-C_{10}) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基;

10 R^{20} , R^{21} 和 R^{22} 独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基; 且

R^{23} 是 C_1-C_6 烷基或苯基; 或

(2):

X^a 为 $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-N((C_1-C_6)烷基)-$,



R^a 为 R^{6b} -苯基, R^{6b} -吡啶基或 R^{6a} -噻吩基;

15 R^{4a} 为氟代- C_1-C_6 烷基, 环丙基甲基, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-CH_2C(O)-O-(C_1-C_6)$ 烷基, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-CH_2C(O)-N((C_1-C_6)烷基)_2$;

R^{6b} 为 CH_3SO_2- ; 且

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} 和 R^{19} 如 (1) 中定义。

5 优选这些式 II (1) 化合物, 其中 R^a 是 R^{6a} -苯基, 尤其是其中的 R^{6a} 为单个取代基, 并且特别是 R^{6a} 取代基位于 4-位上的这些化合物。也优选其中 X^a 为 $-\text{CHOR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ 或 $-\text{C}(=\text{NOR}^4)-$ 的式 II(1) 化合物; R^3 的优选定义为吡啶基、尤其是 2-吡啶基, R^4 的优选定义为 (C_1-C_6) 烷基, 尤其是甲基、乙基或异丙基, R^{13} 的优选定义为氢, 并且 R^{19} 的优选定义为 R^6 -苯基。对于式 II(1) 化合物, R^1 优选 (C_1-C_6) 烷基, 尤其是甲基。同样对于式 II(1) 化合物, R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 都优选为氢。

10 优选这些式 II (2) 化合物, 其中 R^a 是 R^{6b} -苯基, 尤其是其中的 R^{6b} 为单个取代基, 并且特别是 R^{6b} 取代基位于 4-位上的这些化合物。也优选其中 X^a 为 $-\text{CHOR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ 或 $-\text{C}(=\text{NOR}^{4a})-$ 的式 II(2) 化合物; R^3 的优选定义为吡啶基、尤其是 2-吡啶基, R^{4a} 的优选定义为环丙基甲基和三氟乙基, R^{13} 的优选定义为氢, 并且 R^{19} 的优选定义为 R^6 -苯基。对于式 II(2) 化合物, R^1 优选 (C_1-C_6) 烷基, 尤其是甲基。同样对于式 II(2) 化合物, R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 都优选为氢。

20 在式 II(1) 和 (2) 的化合物中, R^2 优选是 R^7, R^8, R^9 -苯基, R^7, R^8, R^9 -吡啶基或其 N-氧化物, 或 R^7, R^8, R^9 -嘧啶基。当 R^2 是吡啶基时, 优选为 3-或 4-吡啶基, 而当为嘧啶基时, 则优选为 5-嘧啶基。 R^7 和 R^8 取代基优选连接在与连接该环和分子中其他部分的碳原子相邻的环碳原子上, 且 R^9 取代基如上面式 I 化合物所示可以连接在任何剩余未取代的环碳原子上。对于式 II 化合物, R^7 和 R^8 取代基优选: (C_1-C_6) 烷基, 尤其是甲基; 卤素, 尤其是氯; 以及 $-\text{NH}_2$; 优选的 R^9 取代基为氢。

25 本发明的另一方面涉及治疗 HIV 的药物组合物, 该组合物含有有效量的式 II CCR5 拮抗剂和可药用载体。本发明另一方面还涉及用于治疗实体器官移植排斥, 移植物抗宿主病, 关节炎, 类风湿性关节炎, 炎症性肠病, 特应性皮炎, 牛皮癣, 哮喘, 变态反应或多发性硬化的药物组合物, 该组合物含有有效量的式 II CCR5 拮抗剂和可药用载体。

30 本发明的又一方面还涉及治疗 HIV 的方法, 包括给需要这种治疗的人施用有效量式 II 的 CCR5 拮抗剂化合物。本发明的另一方面涉及用于治疗实体器官移植排斥, 移植物抗宿主病, 关节炎, 类风湿性关节炎,

炎症性肠病，特应性皮炎，牛皮癣，哮喘，变态反应或多发性硬化的方法，该方法包括给需要这种治疗的人施用有效量的式 I 或式 II 的 CCR5 拮抗剂化合物。

5 本发明的再一方面涉及用本发明式 I 或式 II 的 CCR5 拮抗剂与一种或多种抗病毒剂或用于治疗人免疫缺陷病毒的其它药物联合用药在治疗 AIDS 中的用途。本发明的又一方面还涉及用本发明式 I 或式 II 的 CCR5 拮抗剂与一种或多种用于治疗实体器官移植排斥，移植物抗宿主病，炎症性肠病，类风湿性关节炎或多发性硬化的药物联合用药的用途。CCR5 拮抗剂与抗病毒剂或联合用药中的其它活性成分可以以单一剂量形式施用或分开施用；本发明还涉及含有分开的剂量形式活性成分的药盒。

发明详述

本文所用下列术语除另有说明外定义如下。

15 烷基（包括烷氧基、烷基氨基和二烷基氨基的烷基部分）代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链碳链。

链烯基代表含有一个或两个不饱和键的 C_2-C_6 碳链，条件是两个不饱和键彼此不相邻。

取代苯基是指苯基可以在苯环上任何可能的位置被取代。

20 酰基是指具有下式的羧酸残基：烷基-C(O)-，芳基-C(O)-，芳烷基-C(O)-， (C_3-C_7) 环烷基-C(O)-， (C_3-C_7) 环烷基-(C_1-C_6) 烷基-C(O)-，和杂芳基-C(O)-，其中烷基和杂芳基如本文定义；芳基是 R^{12} -苯基或 R^{12} -萘基；且芳烷基是指芳基-(C_1-C_6) 烷基，其中的芳基定义如上。

25 杂芳基代表含有 1 或 2 个独立选自 O、S 或 N 的杂原子的 5 或 6 个原子环状芳香基团或 11 或 12 个原子的二环基，所述杂原子插入碳环结构中并且有足够数量的离域 π 电子使其具有芳香性，条件是环中不能含有相邻的氧原子和/或硫原子。对于 6-元杂芳环，碳原子可以被 R^7 、 R^8 或 R^9 取代。氮原子可以形成 N-氧化物。包括所有的区域异构体，如 2-吡啶基，3-吡啶基和 4-吡啶基。典型的 6-元杂芳基是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基和其 N-氧化物形式。对于 5-元杂芳环，碳原子可以被 R^{10} 或 R^{11} 基团取代。典型的 5-元杂芳环是咪唑基，噻吩基，吡咯基，噻唑基，异噻唑基，咪唑基和

异噁唑基。具有一个杂原子的 5-元环可以通过 2-位或 3-位连接；具有两个杂原子的 5-元环优选通过 4-位连接。典型的二环基是由上述杂芳基衍生得到的苯并-稠合环系，例如喹啉基，2,3-二氮杂萘基，喹唑啉基，苯并咪唑基，苯并噻吩基和吲哚基。

- 5 R^2 中的 6-元杂芳环的取代位置优选如上所述。当 R^2 是 5-元杂芳基时， R^{10} 和 R^{11} 取代基优选连接在与连接环与分子中其它部分的碳原子相邻的碳原子上，并且 R^{11} 优选为烷基；但是，如果杂原子与连接环与分子中其它部分的碳原子相邻时（即例如 2-吡咯基的情形下）， R^{10} 优选连接在与连接环与分子中其它部分的碳原子相邻的环碳原子上。
- 10

卤素代表氟、氯、溴和碘。

氟代 (C_1-C_6) 烷基代表被 1-5 个氟原子取代的直链或支链烷基链，这些氟原子可以连接在相同或不同的碳原子上。例如 $-CH_2F$ ， $-CHF_2$ ， $-CF_3$ ， F_3CCH_2- 和 $-CF_2CF_3$ 。

- 15 CCR5 拮抗剂的治疗有效量是指足以降低 HIV-1-RNA 血浆水平的量。

一种或多种，优选一 - 四种用于抗 HIV-1 治疗的抗病毒剂可以与本发明的 CCR5 拮抗剂联合使用。抗病毒剂或其它药物可以与 CCR5 拮抗剂以单剂量形式联合用药，或 CCR5 拮抗剂与抗病毒剂或其它药物同时给药或者以分开的剂量形式顺序给药。可以用于与本发明化合物联合用药的抗病毒剂包括核苷和核苷酸类逆转录酶抑制剂，非-核苷类逆转录酶抑制剂，蛋白酶抑制剂和如下所列的不属于这些种类的其它抗病毒药物。特别是，已知的联合用药 HAART 也可以与本发明的 CCR5 拮抗剂联合用药。

20

- 25 本文所用术语“核苷和核苷酸类逆转录酶抑制剂”（“NRTI”s）是指具有抑制 HIV-1 逆转录酶活性的核苷和核苷酸及其类似物，这种逆转录酶催化病毒基因 HIV-1 RNA 向原病毒 HIV-1DNA 的转化。

典型的适宜的 NRTIs 包括可以从 Glaxo-Wellcome Inc. Research Triangle NC27709 商购的商品名为 RETROVIR 的齐多夫定 (AZT)；可以从 Bristol-Myers Squibb Co. (Princeton, NJ08543) 商购的商品名为 VIDEX 的二脱氧肌苷 (ddi)；可以从 Roche Pharmaceuticals (Nutely, NJ07110) 商购的商品名为 HIVID 的扎西他宾 (ddC)；可以从

30

Bristol-Myers Squibb Co. (Princeton, NJ08543) 商购的商品名为 ZERIT 的司他夫定 (d4T); 可以从 Glaxo-Wellcome Inc. Research Triangle, NC27709 商购的商品名为 EPIVIR 的拉米夫定 (3TC); 公开于 W096/30025 并且可以从 Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC27709 商购的商品名为 ZIAGEN 的 abacavir (1592U89); 5 可以从 Gilead Sciences (Foster City, CA94404) 商购的商品名为 PREVON 的 adefovir dipivoxil [双 (POM)-PMEA]; Bristol-Myers Squibb Co. (Princeton, NJ08543) 开发的并且公开于 EP-0358154 和 EP-0736533 中的核苷逆转录酶抑制剂 lobucavir (BMS-180194); 由 10 Biochem Pharma (Laval, Quebec H7V, 4A7, 加拿大) 开发的逆转录酶抑制剂 BCH-10652 (BCH-10618 和 BCH-10619 的外消旋体混合物形式); Emory University 许可的 Emory Univ. 的美国专利 5, 814, 639 并且由 Triangle Pharmaceuticals (Durham, NC27707) 开发的 emitricitabine [(-)FTC]; 由 Yale University 许可给 Vion 15 Pharmaceuticals (New Haven CT06511) 的 β -L-FD4 (也称为 β -L-D4C, 并命名为 β -L-2', 3'-二脱氧-5-氟-cytidine); 公开于 EP 0656778 中并且由 Emory University 和 University of Georgia 许可给 Triangle Pharmaceuticals (Durham, NC27707) 的 DAPD, 为一种嘌呤核苷, (-)- β -D-2, 6, -二氨基-嘌呤二氧戊环。NIH 研制的并且 20 由 U. S. Bioscience Inc. (West Conshohoken, PA19428) 开发的酸稳定性嘌呤基逆转录酶抑制剂 lodensine (FddA), 9-(2, 3-二脱氧-2-氟-b-D-苏五呋喃糖基)腺嘌呤。

本文所用术语“非-核苷类逆转录酶抑制剂”(“NNRTI”s)是指具有 HIV-1 逆转录酶抑制活性的非-核苷类化合物。

25 典型的 NNRTIs 包括可以从 Boehringer Ingelheim 商购的商品名为 VIRAMUNE 的萘韦拉平 (BI-RG-587), 生产商为 Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; 可以从 Pharmacia&Upjohn Co. (Bridgewater NJ 08807) 商购的商品名为 RESCRIPTOR 的 delaviradine (BHAP, U-90152); 公开于 W094/03440 并且可以从 30 DuPont Pharmaceutical Co. (Wilmington, DE19880-0723) 商购的商品名为 SUSTIVA 的 efavirenz (DMP-266) 是一种苯并噁嗪-2-酮; 由 Pharmacia 和 Upjohn, Bridgewater NJ 08807 开发的氟吡啶-硫-噻

啉 PNU-142721; AG-1549(以前为 Shionogi# S-1153); 公开于 W096/10019 并由 Agouron Pharmaceuticals, Inc. (LaJolla CA92037-1020) 临床开发的 5-(3,5-二氯苯基)-硫-4-异丙基-1-(4-吡啶基)甲基-1H-咪唑-2-基甲基碳酸酯; 由 Mitsubishi Chemical Co. 发现并由 Triangle Pharmaceuticals (Durham, NC27707) 开发的 MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮); 和 NIH 在美国专利 5489,697 中公开的香豆素衍生物, 已经许可于 Med Chem Research 的 (+)-calanolide A (NSC-675451) 和 B, 该公司与 Vita-Invest 共同开发 (+)calanolide A 作为口服产品。

本文所用术语“蛋白酶抑制剂”(“PI”)是指 HIV-1 蛋白酶的抑制剂, 该酶是病毒多蛋白前体(例如病毒 GAG 和 GAG Pol 多蛋白)的水解蛋白裂解为见于感染 HIV-1 中的单功能的蛋白质所必须的酶。HIV 蛋白酶抑制剂包括具有类肽结构, 高分子量(7600 道尔顿)和基本上具有肽特性的化合物, 如 CRIXIVAN(可以从 Merck 商购)和非肽类蛋白抑制剂, 如 VIRACEPT(可以从 Agouron 商购)。

典型的适宜的 PIs 包括沙奎那韦(Ro31-8959), 包括从 Roche Pharmaceuticals (Nutley, NJ07110-1199) 商购得到商品名为 INVIRASE 的硬胶囊和商品名为 FORTOUASE 的软胶囊; 可以从 Abbott Laboratories (Abbott Park, IL60064) 商购得到的商品名为 NORVIR 的 ritonavir (ABT-538); 可以从 Merck&Co., Inc. (West Point, PA19486-0004) 商购得到的商品名为 CRIXIVAN 的 indinavir (MK-639); 可以从 Agouron Pharmaceuticals, Inc. (LaJolla CA92037-1020) 商购得到的商品名为 VIRACEPT 的 nelfnavir (AG-1343); 由 Vertex Pharmaceuticals, Inc. (Cambridge, MA02139-4211) 开发并且可以从 Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 发展为自己的项目后商购得到的商品名为 AGENRASE 的非-肽蛋白酶抑制剂 amprenavir (141W94); 可以从 Bristol-Myers Squibb Co. (Princeton, NJ08543) 商购得到的 Iasinavir (BMS-234475) (最初由 Novaritis, Basel, Switzerland (CGP-61755) 发现); DMP-450, 由 Dupont 发现并由 Triangle Pharmaceuticals 开发的环脲; BMS-2322623, 由 Bristol-Myers Squibb Co. (Princeton, NJ08543) 开

发的氮杂肽，是第二代 HIV-1 PI；由 Abbott, Abbott Park, IL60064 开发的 ABT-378；以及由 Shionogi (Shionogi#S-1153)发现的并由 Agouron Pharmaceuticals, Inc., (Lajolla CA92037-1020)开发的作为口服活性咪唑氨基甲酸酯的 AG-1549。

5 其它抗病毒剂包括羟基脲，利巴韦林，IL-2, IL-12, pentafuside 和 Yissum Project No. 11607。羟基脲(Droxia)，是一种核糖核苷三磷酸还原酶抑制剂，该酶可以激活 T-细胞，并在 NCI 中被发现并由 Bristol-Myers Squibb 开发；临床前研究显示对二脱氧肌苷具有协同作用并与 stavudine 进行了研究。IL-2 公开于 Ajinomoto 的 EP-10 0142268, Takeda 的 EP-0176299, 和 Chiron 的美国专利 Nos RE33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585, 和 4949314 中，并可以从 Chiron Corp., Emeryville, CA94608-2997 以商品名为 PROLEUKIN(aldesleukin)商购的用于静脉输注或肌肉注射的需要用水重建和稀释的冻干粉；剂量为约 1-约 20 百万 IU/天，优选肌肉注射；15 剂量为约 15 百万 IU/天，更优选肌肉注射。IL-12 公开于 W096/25171 并可以从 Roche Pharmaceuticals (Nutley, NJ07110-1199)和 American Home Products (Madison, NJ07940)商购得到；剂量约 0.5 毫克/kg 体重/天至约 10 毫克/kg 体重/天，优选肌肉注射。Pentafuside(DP-178, T-20)为具有 36 个氨基酸的合成多肽，公20 开于由 Duke University 转让于 Trimeris 的美国专利 5,464,933, 并且由 Trimeris 与 Duke University 合作开发 pentafuside; pentafuside 通过抑制 HIV-1 的融合体作用于靶膜。Pentafuside(3-100mg/天)可以连续的肌肉输注或与 efavirenz 和 2 种 PI's 一起注射给抗三联治疗的 HIV-1 阳性患者；优选 100mg/天。25 Yissum Project No. 11607, 是一种基于 HIV-1 Vif 蛋白的合成蛋白，正由 Yissum Research Development Co. (Jerusalem 91042, Israel) 进行临床前开发。利巴韦林，即 1-β-D-咪唑核糖基-1H-1, 2, 4-三唑-3-甲酰胺，可以从 ICN Pharmaceuticals Inc., Costa Mesa, CA 商购得到；其生产和制剂见美国专利 4,211,771 的描述。

30 本文所用术语“抗-HIV-1 治疗物”是指单独或作为多药联合治疗物（特别是 HAART 三联和四联联合治疗药）中一部分用于治疗人 HIV-1 感染的任何抗 HIV-1 药物。典型适宜的已知抗-HIV-1 治疗物

包括但不限于多药联合治疗物，例如 (i) 选自两种 NRTIs、一种 PI、另一种 PI、和一种 NNRTI 的至少三种抗-HIV-1 药物；和 (ii) 至少两种选自 NNRTIs 和 PIs 的抗-HIV-1 药物。典型适宜的 HAART-多药联合治疗物包括：

- 5 (a) 三联治疗物如两种 NRTIs 和一种 PI；或 (b) 两种 NRTIs 和一种 NNRTI；和 (c) 四联治疗物如两种 NRTIs，一种 PI 和第二种 PI 或一种 NNRTI。对于初次用药的患者，优选三联治疗物开始抗-HIV-1 的治疗；优选两种 NRTIs 和一种 PI 除非其对 PI 不能耐受。药物的耐受性是基本的。应该每 3-6 个月检测 CD4⁺ 和 HIV-1-RNA 血
- 10 浆水平。如果病毒负荷高，可以加入第四种药物，如一种 PI 或一种 NNRTI。见下表其中进一步描述了典型的治疗物：

抗-HIV-1 多药联合治疗物

A. 三联治疗物

1. 两种 NRTIs¹+一种 PI²
- 15 2. 两种 NRTIs¹+一种 NNRTI³

B. 四联治疗物⁴

两种 NRTIs¹+一种 PI+第二种 PI 或一种 NNRTI

C. 可替换物⁵

- 两种 NRTI¹
- 20 一种 NRTI⁵+一种 PI²
- 两种 PIs⁶±一种 NRTI⁷或 NNRTI³
- 一种 PI²+一种 NRTI⁷+一种 NNRTI³

上表脚注

1. 下列药物之一：齐多夫定+拉米夫定；齐多夫定+二脱氧肌苷；
- 25 司他夫定+拉米夫定；司他夫定+二脱氧肌苷；齐多夫定+扎西他定
2. Indinavir, nelfinavir, ritonavir 或沙奎那韦软胶囊。
3. 奈韦拉平或 delavirdine.
4. 见 A-M Vandamme 等：Antiviral Chemistry&Chemotherapy 9:187 P193-197 和图 1+2.
- 30 5. 可替换的方案是用于由于耐受性问题或毒性而不能接受推荐方案的患者，和对于推荐方案失败或复发的患者。两种核苷联合会使很多患者产生 HIV-耐药性和临床失败。

6. 大多数数据来自沙奎那韦和 ritonavir (各服 400mg)
7. 齐多夫定, 司他夫定或二脱氧肌苷。

可以与本发明的 CCR5 拮抗剂联合用药用于治疗类风湿性关节炎, 移植和移植物抗宿主病, 炎症性肠病和多发性硬化的已知药物如下:

实体器官移植排斥和移植物抗宿主病: 免疫抑制剂如环孢菌素和白细胞介素-10 (IL-10), 藤霉素, 抗淋巴细胞球蛋白, OKT-3 抗体和类固醇;

10 炎症性肠病: IL-10 (见美国专利 5,368,854), 类固醇和柳氮磺胺吡啶;

类风湿性关节炎: 甲氨喋呤, 硫唑嘌呤, 环磷酰胺, 类固醇和霉酚酸莫非替克;

多发性硬化: β -干扰素, α -干扰素和类固醇。

15 本发明的某些 CCR5 拮抗剂化合物以不同的异构体形式存在 (如对映异构体, 非对映异构体和阻转异构体)。本发明包括所有这些纯异构体形式和其混合形式, 包括外消旋混合物。

某些化合物本身是酸性的, 如具有羧基和酚羟基的化合物。这些化合物可以形成药用盐。这些盐的实例可以包括钠, 钾, 钙, 铝, 金和银盐。也包括与药用胺如氨水, 烷基胺, 羟基烷基胺, N-甲基葡糖胺等等形成的盐。

某些碱性化合物也可以形成药用盐, 如酸加成盐。例如, 吡啶-氮原子可以与强酸形成盐, 当化合物具有碱性取代基如氨基时也可以与弱酸形成盐。成盐用的适宜酸的实例是盐酸, 硫酸, 磷酸, 乙酸, 柠檬酸, 草酸, 丙二酸, 水杨酸, 苹果酸, 富马酸, 琥珀酸, 抗坏血酸, 马来酸, 甲磺酸和其它本领域已知的无机酸和羧酸。盐可以通过本领域常规方法将游离碱与足量的所需酸接触而形成。可以通过将盐用适宜稀碱水溶液如稀 NaOH, 碳酸钾, 氨水和碳酸氢钠水溶液处理而再生成游离碱形式。游离碱形式和它们的各种盐形式在某些物理性质上多少有些不同, 如在极性溶剂中的溶解性, 但就本发明目的而言, 所述酸和碱的盐与它们的相应游离碱形式在其它方面的性质却是等同的。

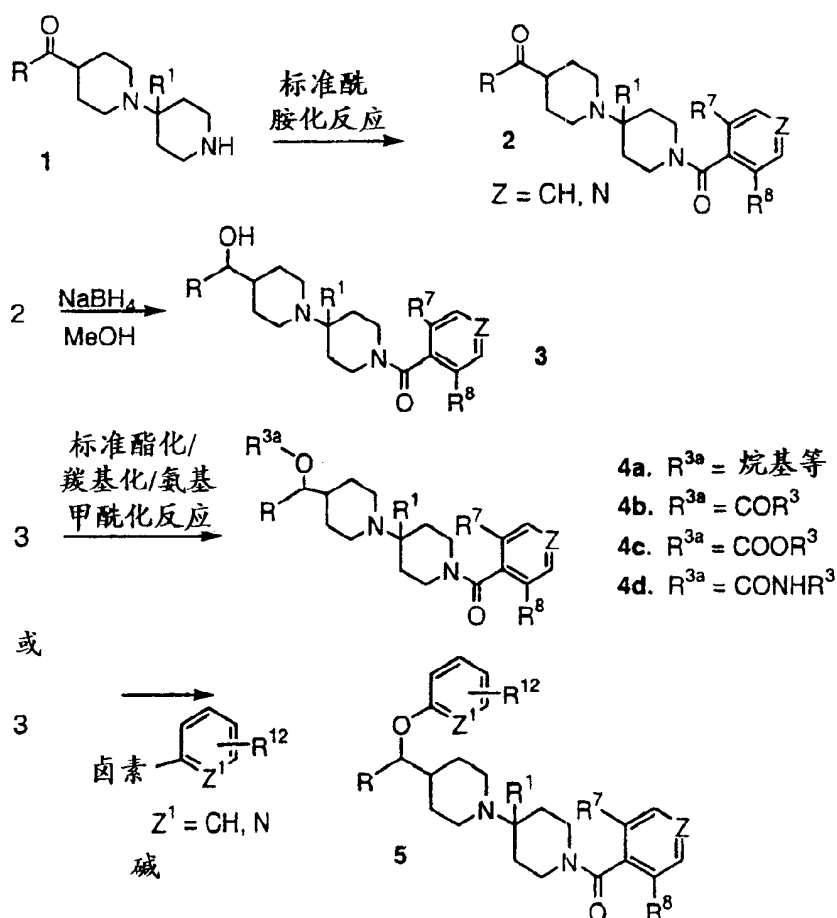
所有这些酸和碱的盐都为本发明范围内的可药用盐,而且对本发明的目的而言,所有酸和碱的盐与相应化合物的游离形式是等同的。

本发明化合物可以用本领域已知的方法生产,例如用下列反应方案中所述的方法,用下列实施例所述的方法以及美国专利 5,883,096; 5 6,037,352; 5,889,006; 5,952,349;和 5,977,138 中描述的方法。

下列溶剂和试剂可以用下列缩写表示: 四氢呋喃 (THF); 乙醇 (EtOH); 甲醇 (MeOH); 乙酸 (HOAc 或 AcOH); 乙酸乙酯 (EtOAc); N, N-二甲基甲酰胺 (DMF); 三氟乙酸 (TFA); 三氟乙酸酐 (TFAA); 1-羟基苯并三唑 (HOBT); 间-氯过苯甲酸 (MCPBA); 三乙胺 (Et₃N); 乙醚 10 (Et₂O); 叔丁氧羰基 (BOC); 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU); 二甲亚砜 (DMSO); 对-甲苯磺酸 (p-TSA); 双(三甲基甲硅烷基)氯化钾 (KHMDA); 4-二甲氨基吡啶 (DMAP); N,N,N-二异丙基乙胺 (Dipea); 和 1-(3-二甲基-氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (DEC)。RT 是指室温。

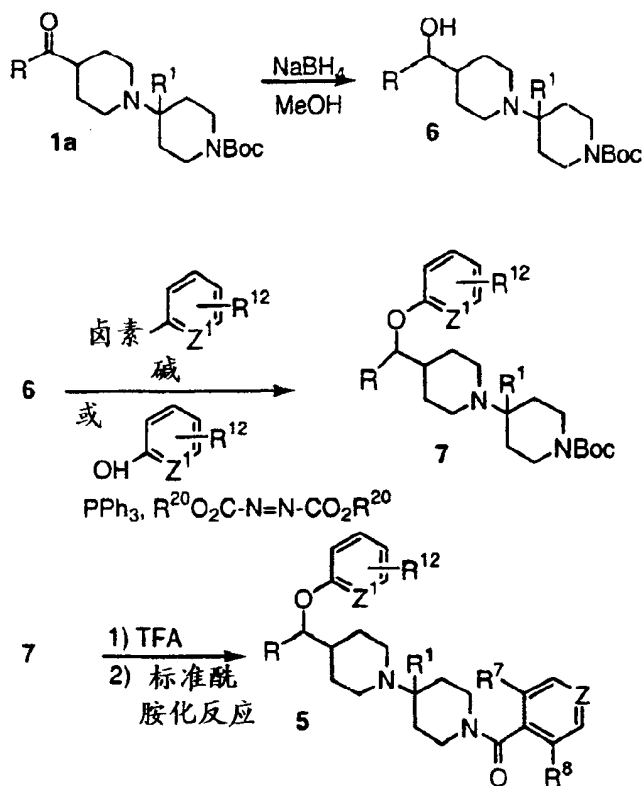
15 其中 X 为 CHO (C=O)-(C₁-C₆) 烷基, CHO (C=O)-(C₁-C₆) 烷氧基, CHO (C=O)-NH-(C₁-C₆) 烷基, CHNR⁵ (C=O)-(C₁-C₆) 烷基, CHNR⁵ (C=O)-(C₁-C₆) 烷氧基, CHNR⁵ (C=O)-NH-(C₁-C₆) 烷基或 -CHOR³ (其中的 R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 均为氢) 的式 I 和 II 化合物按照方案 1-4 制备:

方案 1



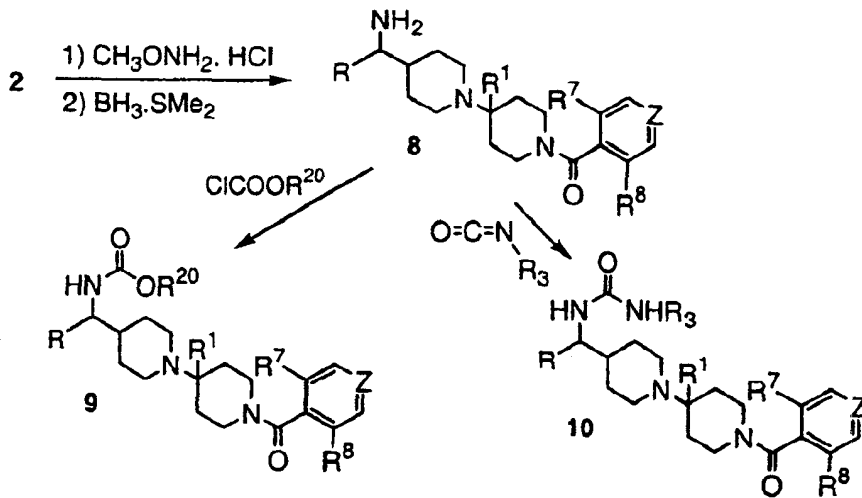
- 其中 R、 R^7 和 R^8 如式 I 中定义，Z 为 CH 或 N，且 R^1 为诸如甲基之类烷基的式 3 化合物的制备如方案 1 所示。将酮 1 (其合成见 W098/05292 所述) 与 ArCOOH 、EDCI 或 DEC，和 HOBT，或 ArCOCl (其中 Ar 为 R^7 、 R^8 -取代的苯基或吡啶基) 进行标准酰胺化反应，继而用 NaBH_4 还原，得 3。羟基基团用烷基卤、酰氯 (R^3COCl)、氯甲酸烷基酯 (ClCOOR^3) 和异氰酸酯 ($\text{O}=\text{C}=\text{NR}^3$) 衍生化分别得到醚 4a、酯 4b、碳酸酯 4c 和氨基甲酸酯 4d，其中的 R^3 为低级烷基。芳氧基化合物 5 是由羟基 3 与苯基或吡啶基卤化物在碱存在下缩合得到。

方案 2



- 5 另一方面，式 5 化合物可以如方案 2 所述制备，即首先将 N-Boc 酮 1a 还原为醇 6，继而在碱存在下用用卤素-取代的芳基官能化游离羟基，或者在 PPh₃ 和式 R¹⁹O₂C-N=N-CO₂R²⁰（其中 R²⁰ 为 C₁-C₆ 低级烷基）的偶氮二羧酸酯存在下用羟基-取代的芳基或杂芳基（其中 Z¹ 如方案 1 中定义）官能化。如方案 1 所述除去 Boc 保护基并转化为酰胺。利
- 10 用对中间体 6 的亲核置换反应或 Mitsunobu-型反应，该路线允许在 R³ 中引入各种不同的芳氧基和杂芳氧基基团。

方案 3

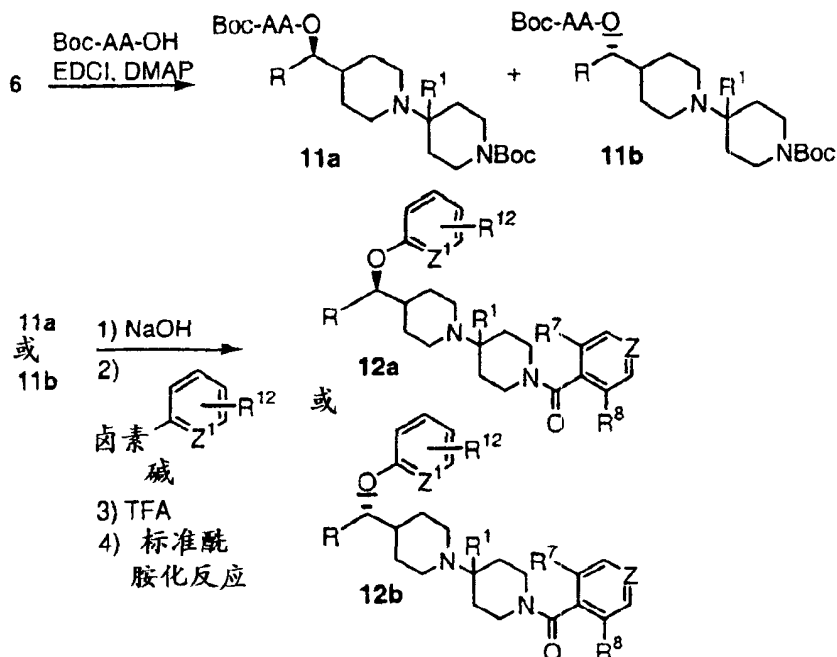


其中 R、R¹、R⁷、R⁸ 和 Z 如方案 1 中所述的式 8 化合物的制备如下:

- 5 用 CH₃ONH₂ · HCl 将酮 2 转化为脞基, 进而用 BH₃ · S(CH₃)₂ 还原得到胺 8。游离胺部分用氯甲酸烷基酯(ClCOOR²⁰, 其中 R²⁰ 为 C₁ - C₆ 烷基)或异氰化物(O=C=NR³) 衍生化, 分别得到氨基甲酸酯化合物 9 和脞化合物 10。

方案 4

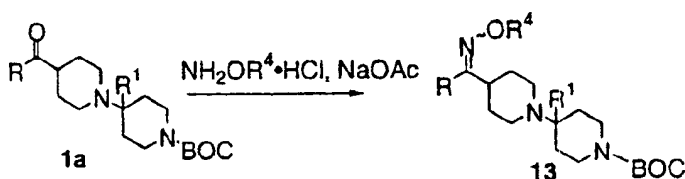
10



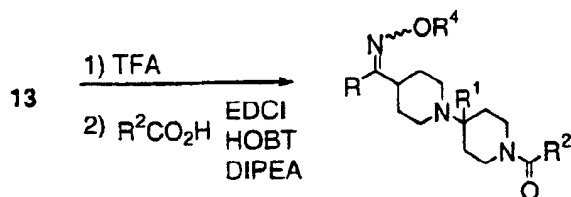
手性类似物的制备通过化学拆分方式进行。醇 6 与手性 Boc-被
 保护氨基酸偶联得到非对映异构体 11a 和 11b, 它们通过色谱法分离。
 然后用 NaOH 除去每种非对映异构体中的手性助剂, 并且使各单一对
 映体进行方案 2 所述的相同次序反应, 得到单一的对映异构体化合物
 5 12a 和 12b。

其中 X 为 C=NOR⁴ 的式 I 或 II 脞化合物可以用任一种本领域技术
 人员已知的方法由相应的酮制备。

方案 5



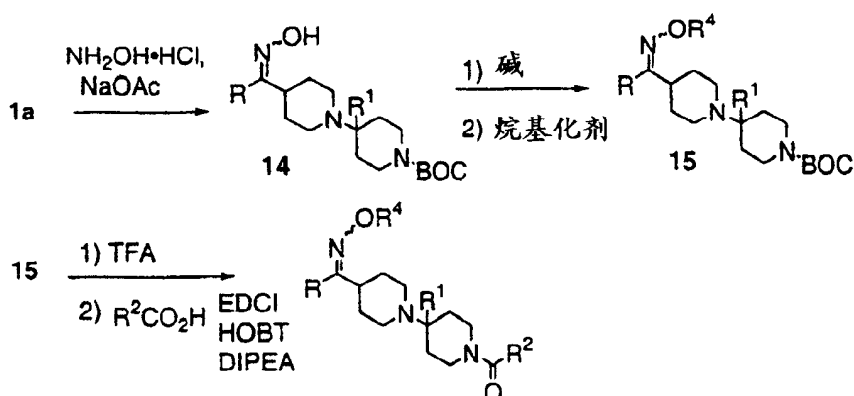
10



15

在方案 5 中, 将酮 1a (其中 R 和 R¹ 如式 I 和 II 中定义) 溶于诸
 如 CH₃OH 或乙醇之类溶剂中, 并且在碱如乙酸钠存在下用 R⁴-取代的
 羟胺如 O-甲基羟胺盐酸盐处理。所得 Z-和 E-O-取代的脞混合物 13
 可以先加以分离, 或者以这种混合物形式继续进行反应, 最后再进行
 分离。用酸如盐酸或三氟乙酸水溶液处理除去 Boc 保护基, 进而在标
 准条件下偶联所得胺与酸, 得到式 I 或 II 化合物。

方案 6

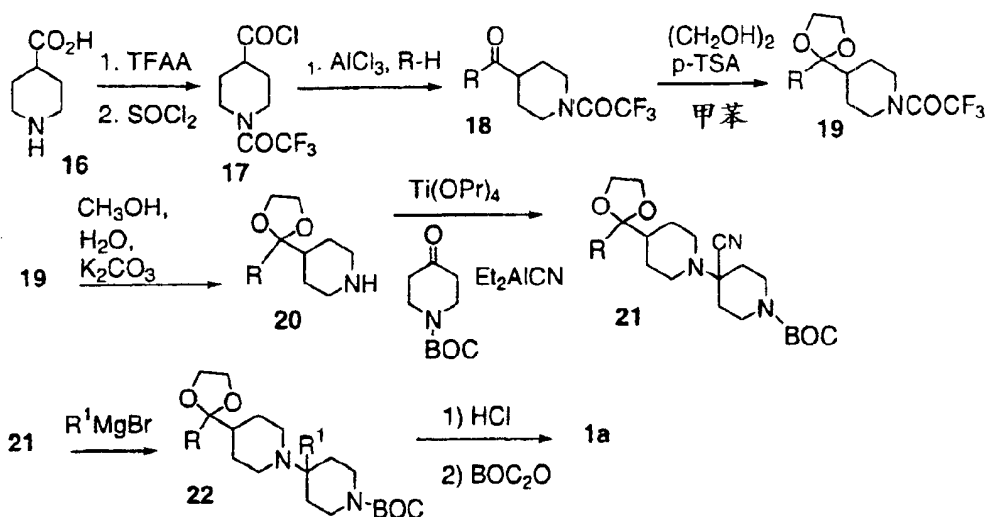


另一方面，酮 1a 还可以在类似条件下用 $HONH_2 \cdot HCl$ 处理，经分离后得到 E-和 Z-肟化合物。每种肟化合物然后在适当溶剂如 DMF 中用碱如六甲基二硅烷基氨基化钾处理，继而用烷基化剂如 CH_3I 、硫酸二甲酯、 CH_3CH_2I 、三氟甲磺酸三氟乙酯或类似的亲电子试剂处理，得到所需 O-取代的肟。

式 1a 酮起始原料可以用方案 7 和 8 中所示的已知方法制备。

10

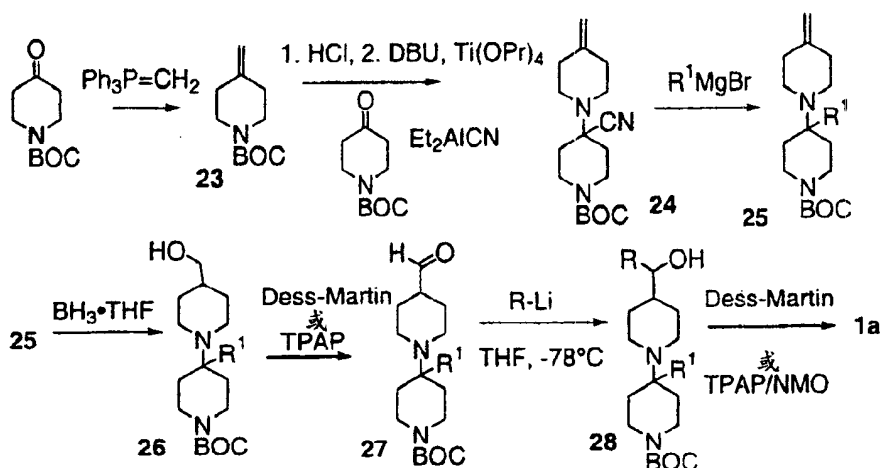
方案 7:



在方案 7 中，N-三氟乙酰基六氢异烟酰氯 17 与芳基 R-H 的 Friedel-Crafts 缩合反应是在适当催化剂如 $AlCl_3$ 存在下任选地在溶剂如 CH_2Cl_2 中进行，所得酮 18 进而在标准条件下转化为其酮缩乙

二醇 19。除去 N-三氟乙酰基，所得游离胺 20 在脱水剂如异丙氧基钛存在下用 N-BOC-哌啶-4-酮处理，进而再用二乙基氰化铝处理生成氨基腈 21。氨基腈用格氏试剂 (R^1Mg -卤) 如 CH_3MgBr 或乙烯基溴化镁处理，得到烷基化产物 22。用含水酸处理除去缩酮，进而在标准条件下用 BOC 酐再保护，生成 1a。

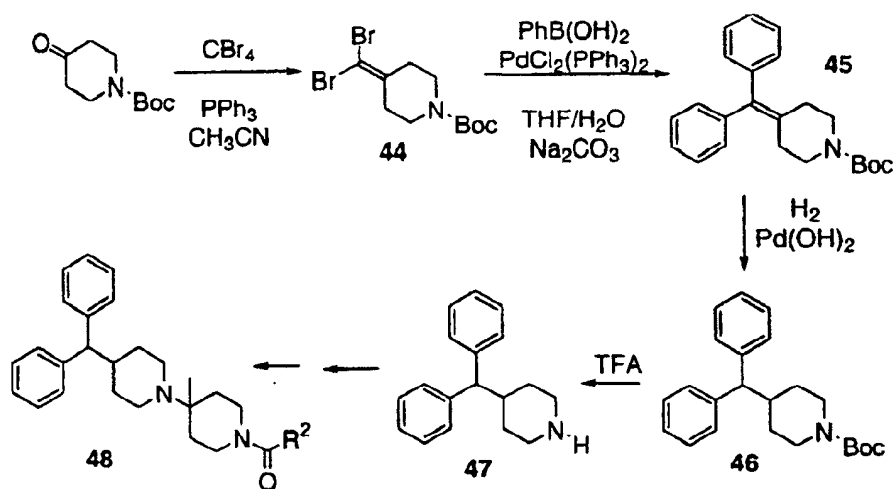
方案 8:



另一方面，用方案 7 所述的类似方法将 23 (经 Wittig 烯化 N-BOC-哌啶酮制备，Chen 等，*Tetrahedron Lett.*, 37, 30 (1996), 5233-5234) 转化为中间体 25。25 通过硼氢化/氧化反应转化为醇 26。醇 26 用合适氧化剂如四丙基过钨酸铵 (TPAP) 和 N-甲基吗啉 N-氧化物 (NMO) 处理，得到醛 27。将该醛用芳基锂试剂在适当溶剂如乙醚或 THF 中处理，所产生的醇 28 进而再用氧化剂如 Dess-Martin 过碘烷 (Dess-Martin periodinane) 或 TPAP/NMO 处理，生成所需酮。

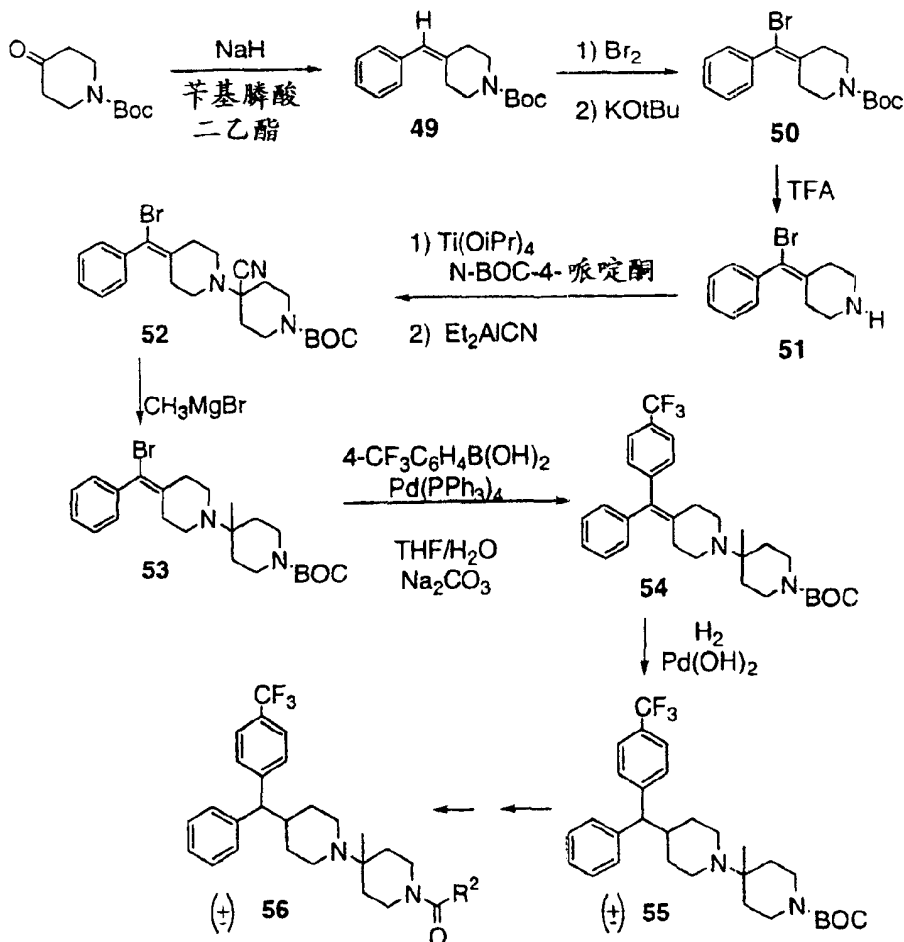
其中 X 为 $-C(R^{13})(R^{19})$ 的式 I 或 II 化合物 (其中的 R 与 R^{19} 相同，或者其中的 R 与 R^{19} 不同) 分别按照方案 9 和 10 制备。这些方案分别由其中 R 和 R^{19} 均为苯基以及其中 R 为苯基而 R^{19} 为 CF_3 -苯基的方法举例说明，但这种通用方法适用于其它 R 和 R^{19} 基团。

方案 9



- 5 N-BOC-4-哌啶酮用 CBr_4 处理得到式 44 的二-溴化合物，后者然
 后用苯基硼酸处理，得到式 45 的 BOC-保护二苯基亚甲基-哌啶。利
 用标准条件还原亚甲基键，得到式 46 的 BOC-保护二苯基甲基-哌啶，
 进而除去 BOC 基团，所得式 47 的胺再方案 7 中化合物 20-22 加以处
 理。随后通过用 TFA 处理除去 BOC 基团，并将所产生的胺进行标准酰
 10 胺化步骤，例如用试剂 R^2COOH 和偶联剂如 EDC1, HOBT 和碱处理，从
 而得到式 48 化合物。

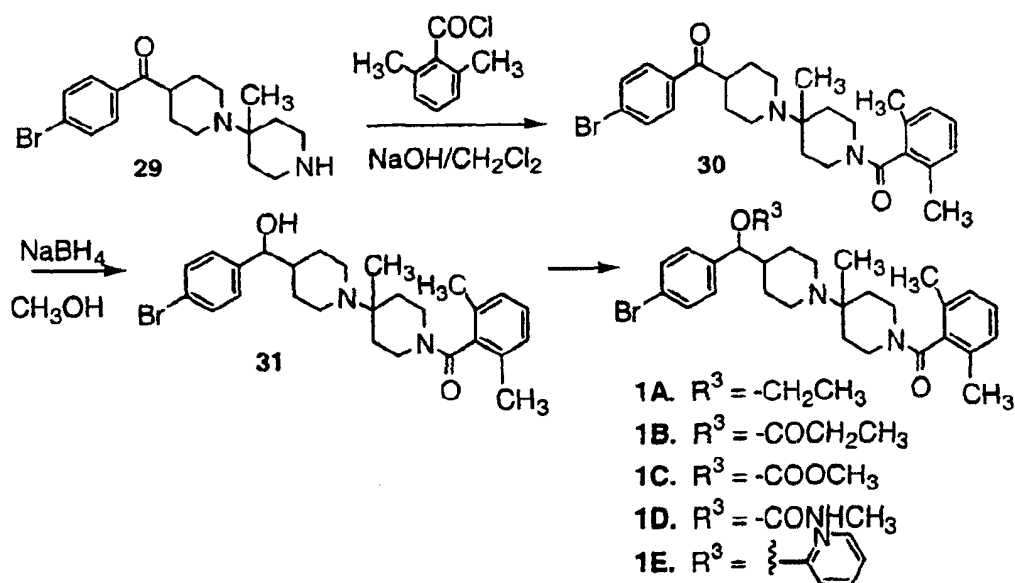
方案 10



- N-BOC-4-哌啶酮用试剂如苄基膦酸二乙酯处理，得到式 49 的苯
 5 基亚甲基-哌啶，然后再溴化得到式 50 溴苯基亚甲基-哌啶。采用标
 准条件例如用 TFA 处理除去 BOC 保护基，得到胺 51，进而如方案 7
 中化合物 20-22 所述处理胺 51，先得到氨基腈 52，然后得到被护胺
 53。用试剂如 4-CF₃-苯基硼酸处理胺 53，得到化合物 54，进而利用
 标准条件还原亚甲基键，获得外消旋物 55。再用 TFA 处理除去 BOC
 10 基团，然后将所生成的胺进行标准酰胺化步骤，例如用试剂 R²COOH
 和偶联剂如 EDC1、HOBT 和碱处理，从而得到式 56 的外消旋化合物。

本发明所用化合物用下列制备实施例举例说明，它们不得认作是
 对本发明范围的限制。而且本发明范围内的其它机制途径和相似结构
 对本领域技术人员来讲是显而易见的。

实施例 1



5 室温搅拌游离胺 29 (1.45g, 3.97 mmol) 与 2,6-二甲基-苯甲酰氯 (840mg, 5.0 mmol) 在 1N NaOH 水溶液 (20ml) 与二氯甲烷 (20 ml) 中的溶液过夜。反应混合物用二氯甲烷萃取, 硫酸钠干燥并且高真空浓缩, 得到浅黄色泡沫物 30 (1.97g, 87%)。

10 向酮 30 (550mg, 1.11 mmol) 的 CH_3OH (6 ml) 溶液内加入 $NaBH_4$ (60mg, 1.59 mmol), 室温搅拌所得溶液过夜。然后将反应混合物倾入 0.1N NaOH 内, 用二氯甲烷萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩得到 31 (543mg, 98%), 系浅黄色泡沫物。

实施例 1A:

15 向醇 31 (50mg, 0.10 mmol) 的无水 DMF (0.5ml) 溶液中加入 NaH (6.0mg, 0.25 mmol), 接着再加入乙基碘 (12 μ l, 0.15 mmol), 然后 40 $^{\circ}C$ 搅拌反应物 4 小时。将反应混合物倾入 0.1N NaOH 水溶液内, 用二氯甲烷萃取, 硫酸钠干燥, 并且浓缩。用制备色谱纯化 (以 CH_2Cl_2/CH_3OH , 9:1 洗脱), 得无色油状物 1A (31mg, 59%):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.10-3.35 (m, 4H), 2.60-3.00 (m, 3H), 2.19 (br s, 6H), 1.60-2.10 (m, 5H), 1.05-1.50 (m, 5H), 1.08 (br t, 3H), 0.94 (s, 3H); HRMS (MH^+) 527.2271.

实施例 1B:

5 向醇 31 (50mg, 0.10 mmol) 与吡啶 (16.2 μl , 0.20 mmol) 在无水二氯甲烷 (0.5 mL) 中的溶液内加入丙酰氯 (30 μl , 0.30 mmol), RT 搅拌所得溶液过夜。如 1A 所述处理反应混合物, 经制备色谱纯化 (以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1 洗脱) 后得到无色油状物 1B (44.7mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 5.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.21 (d, 3H), 1.60-2.10 (m, 5H), 1.05-1.45 (m, 5H), 1.08 (m, 3H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH^+) 555.2230.

10 实施例 1C: 向醇 31 (29.4mg, 0.059 mmol) 与吡啶 (9.5 μl , 0.118 mmol) 在无水二氯甲烷 (0.3mL) 中的溶液内加入氯甲酸甲酯 (13.8 μl , 0.18 mmol), 并且室温搅拌所得溶液过夜。如 1A 所述处理反应混合物, 经制备色谱纯化 (以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1 洗脱) 后得到无色油状物 1C (15mg, 46%)。

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.22 (br s, 3H), 1.60-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH^+) 557.2017.

实施例 1D:

45 $^\circ\text{C}$ 搅拌醇 31 (30mg, 0.060 mmol)、吡啶 (9.7 μl , 0.12 mmol)

和异氰酸甲酯(40 μ l, 0.68 mmol)在无水 THF (0.3mL)中的溶液 5 小时。然后如 1A 所述处理反应混合物,经制备色谱纯化(以 CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1 洗脱)后得到无色油状物 1D (25mg, 75%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.55-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.95 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 556.2169.

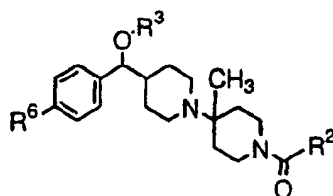
5

实施例 1E:

90 °C 搅拌醇 31(50mg, 0.10 mmol)、NaH 60%/矿物油(6mg, 0.15mmol)、和 2-氯吡啶(28.2 μ l, 0.30 mmol)在无水 DMF (0.5ml)中的溶液 16 小时。然后如 1A 所述处理反应混合物,经制备色谱纯化
10 (以 CH₂Cl₂/CH₃OH, 9:1 洗脱)后得到无色油状物 1E (50mg, 86%)。

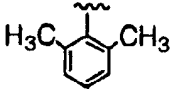
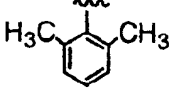
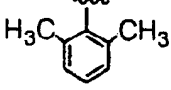
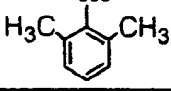
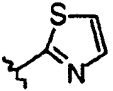
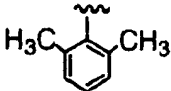
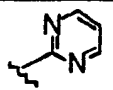
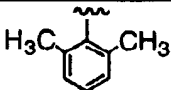
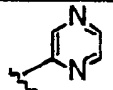
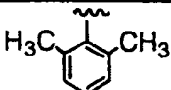
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (m, 1H), 7.47 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95-7.15 (m, 3H), 6.65-6.80 (m, 2H), 5.74 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.22 和 2.23 (s, 3H), 1.60-2.15 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.87 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 576.2230.

使用相似方法制备具有下列结构的化合物:



15

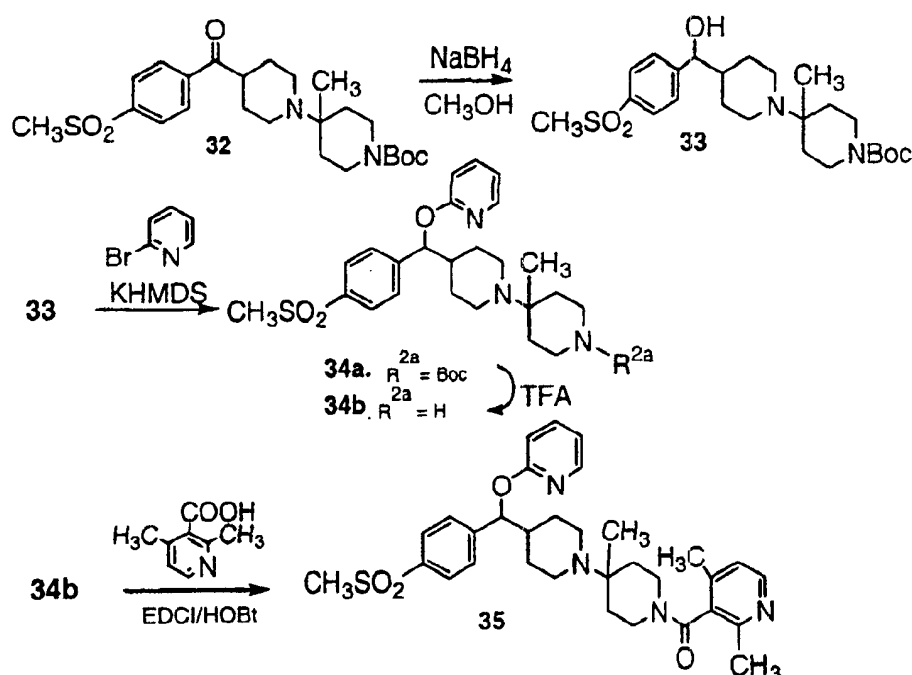
其中 R³, R⁶ 和 R² 如下表中定义:

Ex.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) 实测值
1F	Br	-C(O)OCH ₂ CH ₃		571.2181
1G	Br	-C(O)CH ₃		541.2054
1H	Br	-C(O)-(CH ₂) ₂ CH ₃		569.2392
1I	Br	-C(O)NHCH ₂ CH ₃		572.2322
1J	Br			584.1786
1K	Br			577.2162
1L	Br			577.2183

实施例 1 中化合物的其它数据:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
1J	7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.58 和 5.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.25-3.60 (m, 2H), 2.70-3.10 (m, 3H), 2.28 和 2.29 (s, 3H), 1.65-2.20 (m, 5H), 1.20-1.55 (m, 5H), 0.92 (br s, 3H)
1K	8.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.70 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.23 和 2.25 (s, 3H), 1.55-2.10 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.88 (br s, 3H)

实施例 2



室温搅拌酮 32 (0.60g, 1.29 mmol) 和 NaBH_4 (60mg, 1.59 mmol) 在 CH_3OH (5ml) 中的溶液过夜。将反应混合物倒入 0.1N NaOH 内，用二氯甲烷萃取，硫酸钠干燥，浓缩得到白色泡沫物 33 (0.60g, 100%)。

向醇 33 (543mg, 1.2mmol) 的无水甲苯 (4ml) 溶液内加入 KHMDA (0.5N 甲苯溶液, 2.6ml, 1.30 mmol), 15 分钟后再加入 2-溴吡啶 (125 μl , 1.30mmol)。60 $^\circ\text{C}$ 加热反应物 5 小时，然后冷却至 RT，倒入 5% 碳酸氢钠水溶液 (25ml) 内。用二氯甲烷萃取，硫酸钠干燥并且浓缩，所得油状物进而通过硅胶闪式色谱纯化 (以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}/\text{Et}_3\text{N}$ 50:50:1 - 40:60:1 洗脱)，得到黄色泡沫物 34a (310mg, 49%)。

室温搅拌 34a (310mg, 0.57 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (2ml) 和 TFA (2 ml) 中的溶液 30 分钟。浓缩后，将残留物吸收到 1N NaOH 水溶液内，以二氯甲烷萃取，硫酸钠干燥并且浓缩，得到白色泡沫物 34b (220mg, 87%)。

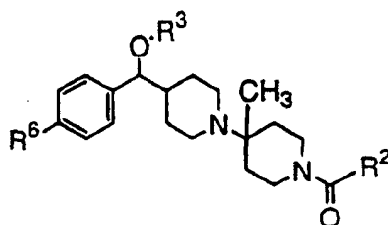
40 $^\circ\text{C}$ 搅拌游离胺 34b (85mg, 0.19 mmol)、2,4-二甲基烟酸 (50mg, 1.45 mmol)、DEC (60mg, 0.31 mmol)、HOBt (50mg, 0.37 mmol) 与 N-甲基吗啉 (80 ml, 0.72 mmol) 在无水 DMF (1ml) 中的溶液过夜。

浓缩后，将残留物吸收到 0.1N NaOH 水溶液内，以二氯甲烷萃取，并用硫酸钠干燥。浓缩溶剂后得到的残留物进而通过硅胶制备色谱纯化（以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:1 洗脱），得到无色油状物 35 (95mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 4.8$ 和 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.47 和 2.48 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.25 和 2.26 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH^+) 577.2858.

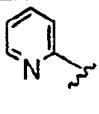
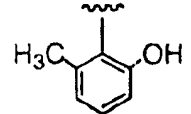
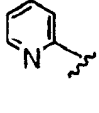
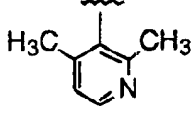
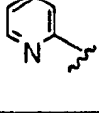
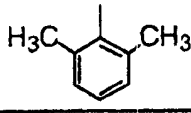
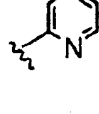
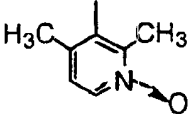
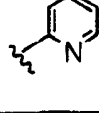
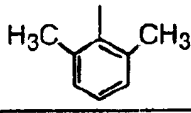
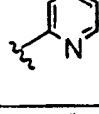
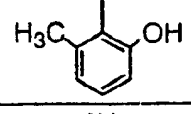
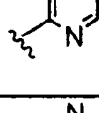
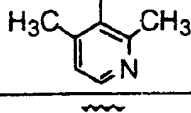
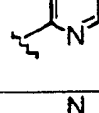
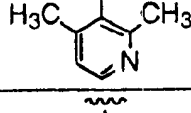
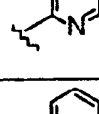
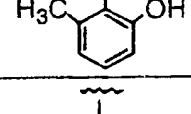

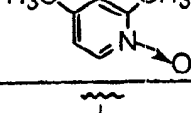
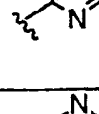
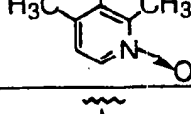
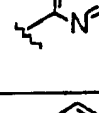
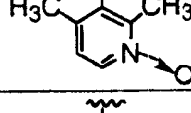
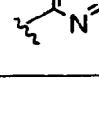
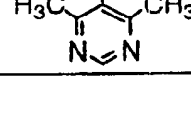
5

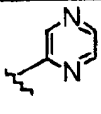
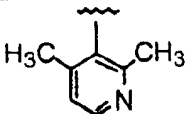
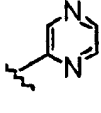
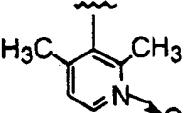
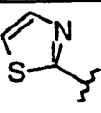
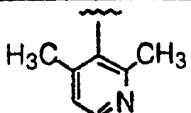
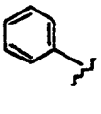
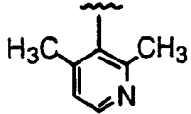
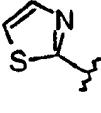
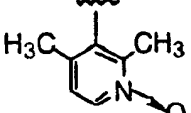
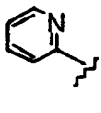
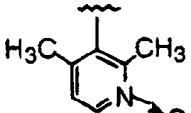
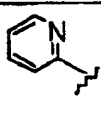
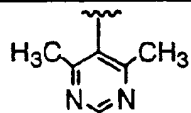
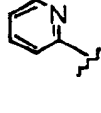
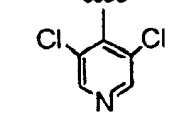
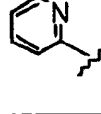
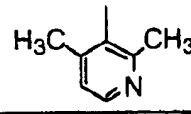
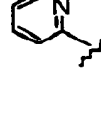
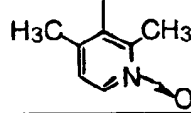
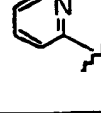
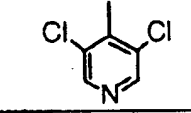
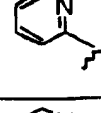
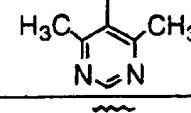
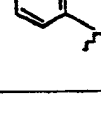
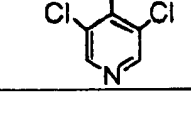
使用相似方法制备具有下列结构的化合物：

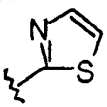
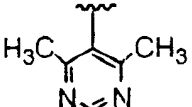
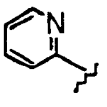
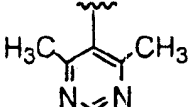
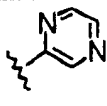
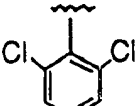
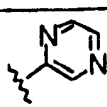
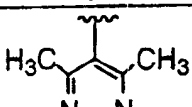
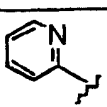
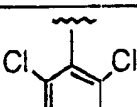
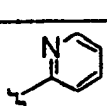
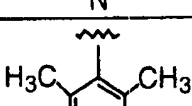
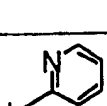
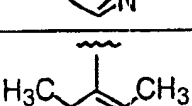

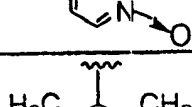
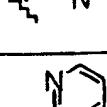
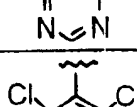

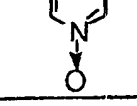
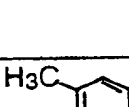
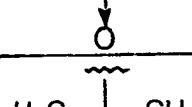
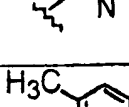
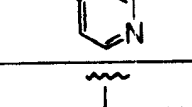


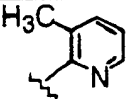
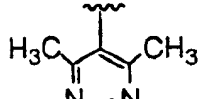
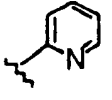
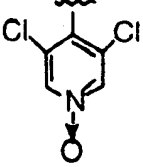
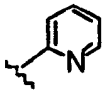
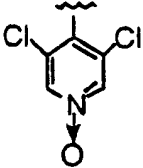
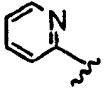
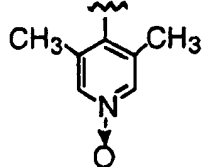
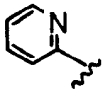
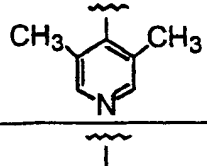
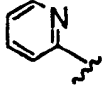
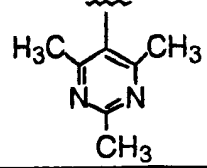
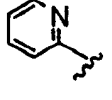
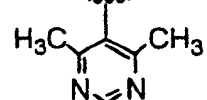
其中 R^3 , R^6 和 R^2 如下表中定义：

Ex.	R^6	R^3	R^2	HRMS (MH^+) 实测值
2A	Br			599.1062
2B	Br			578.2006
2C	Br			577.2172
2D	Br			577.2172
2E	H_3CSO_2-			597.2296

2F	H ₃ CSO ₂ -			578.2697
2G	F ₃ C-			567.2947
2H	H ₃ CSO ₂ -			576.2890
2I	H ₃ CSO ₂ -			593.2805
2J	F ₃ CO-			582.2969
2K	F ₃ CO-			584.2744
2L	F ₃ CO-			583.2913
2M	Br			580.2123
2N	Br			579.1986
2O	F ₃ CO-			599.2847
2P	Br			595.2114
2Q	Br			594.2072
2R	H ₃ CSO ₂ -			578.2792

2S	H ₃ CSO ₂ ⁻			578.2801
2T	H ₃ CSO ₂ ⁻			594.2750
2U	H ₃ CSO ₂ ⁻			583.2426
2V	H ₃ CSO ₂ ⁻			576.2896
2W	H ₃ CSO ₂ ⁻			599.2362
2X	F ₃ C-			583.2905
2Y	F ₃ CO-			584.2848
2Z	F ₃ CO-			623.1790
2AA	Cl			533.2673
2BB	Cl			549.2646
2CC	Cl			573.1606
2DD	Cl			534.2637
2EE	Br			619.1062

2FF	H ₃ CSO ₂ -			584.2375
2GG	F ₃ C-			568.2913
2HH	H ₃ CSO ₂ -			618.1722
2II	H ₃ CSO ₂ -			579.2749
2JJ	F ₃ C-			607.1871
2KK	F			517.2696
2LL	F			533.2916
2MM	F			518.2944
2NN	Cl			589.1534
2OO	F			573.1818
2PP	Br			591.2330
2QQ	Br			607.2291

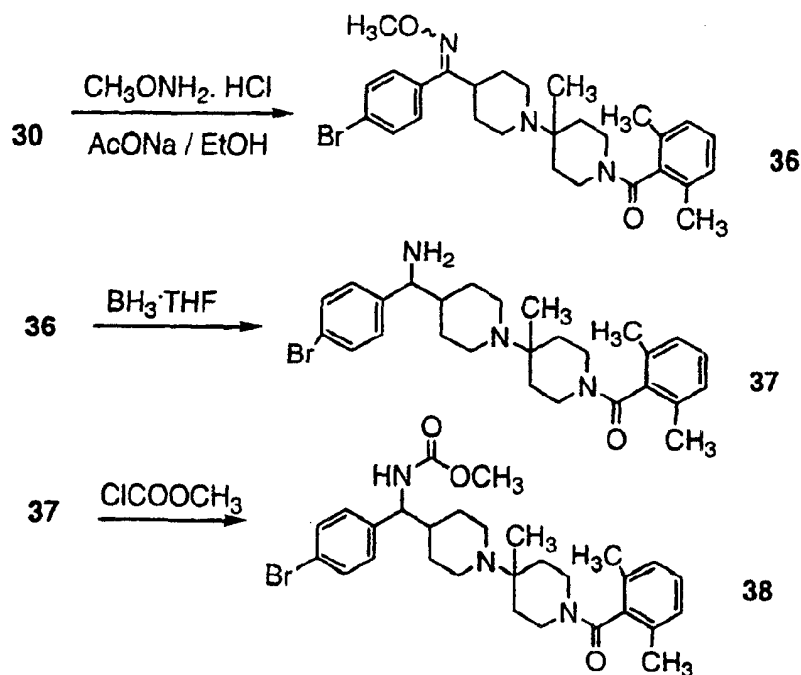
2RR	Br			592.2294
2SS	Br			633.1040
2TT	F ₃ C-			623.1809
2UU	F ₃ C-			583.2909
2VV	F ₃ C-			567.2961
2WW	F			532.3106
2XX	H			500.3023

实施例 2 中化合物的其它数据:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
2A	7.98 (m, 1H), 7.49 (br t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.80 (m, 3H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.95-4.20 (m, 1H), 3.89 和 3.92 (s, 2H), 3.30-3.55 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.70-3.00 (m, 2H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.20-1.60 (m, 5H), 0.95 和 0.99 (s, 3H)
2G	8.31 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.25-3.55 (m, 2H), 2.80-3.15 (m, 3H), 2.50 (d, 3H), 2.30 (d, 3H), 1.80-2.15 (m, 7H), 1.20-1.60 (m, 5H), 0.92 (s, 3H)

2K	7.97 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (m, 2 H), 7.01 (m, 1H), 6.60-6.75 (m, 4H), 5.77 和 5.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.78 和 0.91 (s, 3H)
2M	8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.65-3.05 (m, 3H), 2.41 和 2.42 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.60-2.20 (m, 5H), 1.05-1.50 (m, 5H), 0.85 (br s, 3H)
2P	8.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.44 和 2.46 (s, 3H), 2.23 和 2.25 (s, 3H), 1.65-2.10 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)
2HH	8.49 (s, 2H), 8.26 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.75-2.15 (m, 5H), 1.25-1.50 (m, 5H), 0.89 (s, 3H)
2MM	8.93 (s, 1H), 8.04 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.44 和 2.46 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.15-1.50(m, 5H), 0.90(s, 3H)
2NN	8.17 (s, 1H), 8.01 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.50 (br t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H), 6.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.70-2.15 (m, 5H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)
2PP	8.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.68 (br t, $J = 6.0$ Hz 1H), 5.89 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.47 和 2.49 (s, 3H), 2.23 和 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)

实施例 3



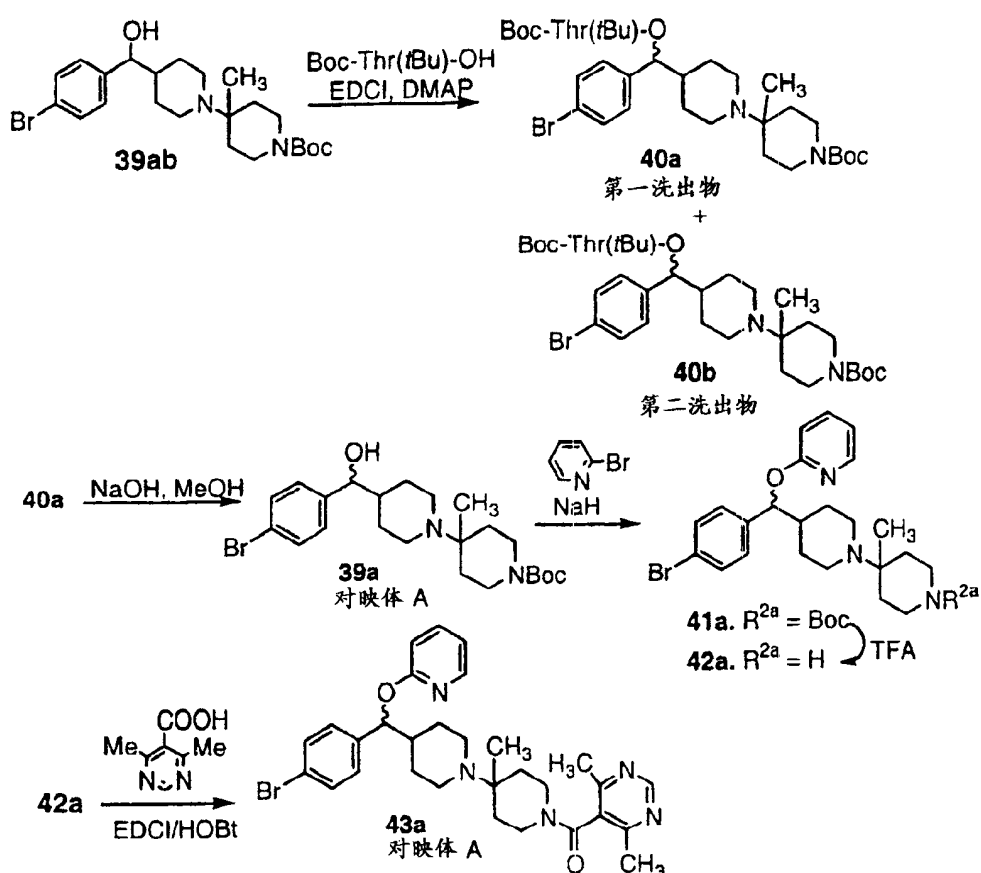
向酮 30 (1.5g, 3.22 mmol) 的甲醇 (50ml) 溶液内加入乙酸钠
 5 (5.0g, 47 mmol) 和 O-甲基羟胺盐酸盐 (3.26g, 47 mmol), 并且室温
 搅拌此溶液 24 小时。然后将所得混合物倒入 NaOH 水溶液内, 进而用
 二氯甲烷萃取。干燥合并的萃取物, 浓缩后层析得到 1.50g (94%) 脞
 36, 系 E 与 Z 异构体混合物。

0℃ 及搅拌下, 向脞 36 (0.200g, 0.380 mmol) 的 THF (5 ml) 溶
 10 液内加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M THF 溶液), 然后温热溶液至 RT, 搅拌 1 小
 时。随后冷却反应混合物至 0℃, 加入 1N 氢氧化钾甲醇溶液 (5ml)。
 缓慢温热反应物至 60℃ 保持 2 小时, 冷却至 RT, 加水终止反应, 并
 用二氯甲烷萃取。浓缩合并的有机层, 进而通过硅胶层析 (以 20%
 EtOH/EtOAc 洗脱), 得到 0.100g (50%) 胺 37。

15 搅拌下, 向胺 37 (0.015g, 0.030 mmol) 的溶液内加入吡啶 (0.5
 ml) 和 ClCOOCH_3 (0.25 ml), 并且搅拌所形成的溶液过夜。将溶液倾
 入水中, 以 EtOAc 萃取, 干燥、浓缩并且通过制备色谱纯化, 得到
 0.010g 所需产物 38。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, 2H), 7.05-7.12 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.88-3.10 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.20-2.10 (m, 12H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH^+) 558.3013.

实施例 4



5

室温搅拌醇 39ab (660mg, 1.41 mmol)、Boc-Thr(t-Bu)-OH (413mg, 1.50 mmol)、DEC (290mg, 1.50 mmol) 与 DMAP (190mg, 1.55 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (5ml) 中的溶液过夜。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液内，以二氯甲烷萃取，并用硫酸钠干燥。将浓缩溶剂后

10 得到的残留物通过硅胶闪式色谱 (以二氯甲烷/丙酮, 9:1) 洗脱, 按照洗脱次序首先得到 (i) 白色泡沫物 40a (391mg, 38%); 其后得到 (ii) 白色泡沫物 40b (391mg, 38%)。

向非对映异构体 40a (391mg, 0.54 mmol) 的 CH₃OH (3 ml) 溶液内加入 NaOH (110mg, 2.75 mmol; 5 equiv), 65°C 搅拌此溶液 3 小时。然后将最终混合物倾入 0.1 N NaOH 水溶液内, 用二氯甲烷萃取, 得到白色泡沫物 39a (对映体 A) (246mg, 98%)。 (按照相同方法, 5 由 40b 制得 39b (对映体 B), 由 40a 制得 43a (对映体 A) 以及由 40b 制得 43b (对映体 B))。

75°C 搅拌 39a (210mg, 0.45 mmol)、NaH 60%/矿物油 (23mg, 0.96 mmol)、和 2-溴吡啶 (60 μ l; 0.62 mmol) 在无水的 DMF (1.5 ml) 中的溶液 2 小时。然后将反应混合物倾入饱和碳酸氢钠水溶液内, 用二氯甲
10 烷萃取, 硫酸钠干燥并且通过硅胶闪式色谱纯化 (以 CH₂Cl₂/AcOEt/Et₃N, 60:40:0.5 - 40:60:0.5 洗脱), 得到 41a (143mg, 59%)。

41a (93mg, 0.17 mmol) 中 Boc-保护基的去除如前面 34b 所述进行, 从而得到白色泡沫 42a (68mg, 91%)。

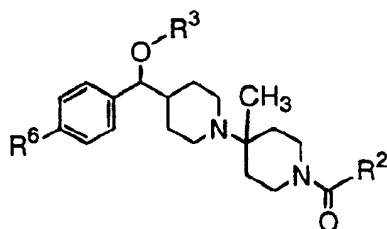
15 按照合成 35 所述的条件, 偶联胺 42a (50mg, 0.11 mmol) 与 4,6-二甲基嘧啶-5-羧酸, 得 43a (28mg, 44%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ


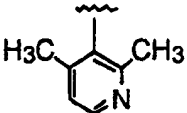

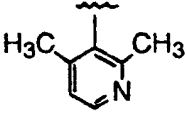

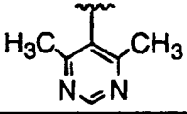

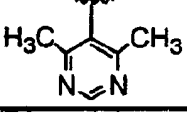

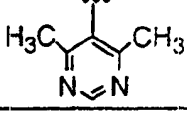

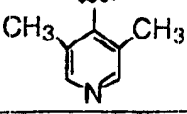

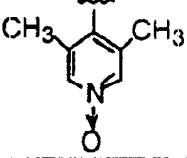

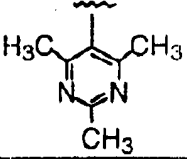

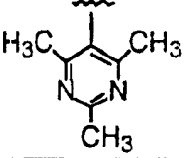
8.92 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.51 (br t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.44 和 2.46 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH⁺) 578.2140.


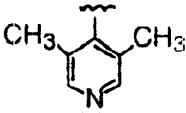

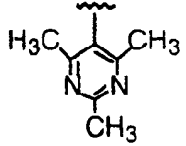

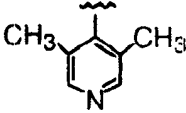

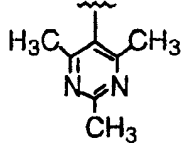

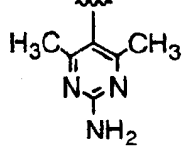

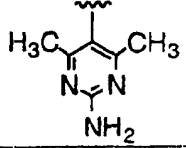
采用相似方法制备下列化合物:

20



其中 R³、R⁶ 和 R² 如下表中定义:

Ex.	对映体 r	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) 实测值
4A	A	Br			577.2172
4B	B	Br			577.2162
4C	B	Br			578.2119
4D	A	F ₃ CO-			584.2864
4E	B	F ₃ CO-			583.2862
4F	A	F ₃ CO-			583.2904
4G	A	F ₃ CO-			599.2857
4H	A	F ₃ CO-			598.2994
4I	B	F ₃ CO-			598.3000

4J	A	Cl			534.2639
4K	A	Cl			548.2784
4L	B	Cl			534.2644
4M	B	Cl			548.2784
4N	A	F ₃ CO-			599.2947
4O	B	F ₃ CO-			599.2947

实施例 4 中化合物的其它数据:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
4G	8.05 (m, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.20 和 2.22 (s, 3H), 1.70-2.15 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.91 (s, 3H)
4I	8.03 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.41 和 2.43 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 5H), 0.91 (s, 3H)

6) 室温下, 向步骤 5 产物 (7.3g, 14.03 mmol) 的 THF (100 ml) 搅拌溶液内加入 3.0M CH_3MgBr 的 Et_2O 溶液 (14.0ml, 42 mmol), 搅拌所得混合物 2 小时。然后用饱和氯化铵水溶液骤冷反应混合物, 并用二氯甲烷萃取。浓缩萃取物得到 7.0g 所需甲基化化合物。

5 7) 将步骤 6 的醛粗品溶于 EtOAc (100 ml), 加入 6N HCl (40 ml) 和浓盐酸 (10 ml), RT 搅拌此混合物 24 小时。反应混合物然后用 20% NaOH 中和, 并用 EtOAc 萃取, 干燥并且浓缩, 得到 5.0g (98%) 胺。

10 8) 搅拌下, 向步骤 7 产物 (5.0g, 13.6 mmol) 在乙醚 (200 ml) 中的溶液内加入 10% NaOH (50 ml) 和 BOC_2O , 并且室温搅拌此混合物过夜。分离各层, 有机层用盐水洗涤, 然后干燥、浓缩并且层析 (20% EtOAc /己烷), 得到 5.1g (79%) 所需产物。

15 9) 搅拌下, 向步骤 8 产物 (1.5g, 3.22 mmol) 的甲醇 (50 ml) 溶液内加入乙酸钠 (5.0g, 47 mmol) 和 *O*-甲基羟胺盐酸盐, 并且室温搅拌此混合物 24 小时。将所形成的混合物然后倒入氢氧化钠水溶液内, 用二氯甲烷萃取。干燥合并的萃取物, 浓缩、进而层析, 得 1.5g (94%) 脞, 为 *E* 和 *Z* 异构体混合物。

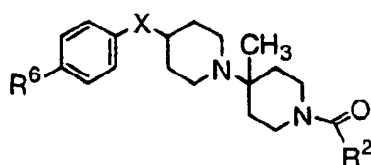
20 10) 搅拌下, 向步骤 9 产物 (1.5g, 3.0 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液内加入 TFA (3 mL), 并且室温搅拌此混合物 2 小时。浓缩反应混合物, 残留物倒入 10% NaOH 内, 用二氯甲烷萃取。干燥合并的萃取物, 浓缩得到 1.2g (100%) 胺。

25 11) 搅拌下, 向步骤 10 产物 (1.3g, 3.2 mmol) 的二氯甲烷溶液内加入 2,6-二甲基苯甲酸 (0.74g, 4.96 mmol)、EDCI (0.94 g, 4.94 mmol)、DIPEA (0.84g, 6.58 mmol) 和 HOBT (0.66g, 4.94 mmol), 并且 RT 搅拌此混合物 12 小时。用 NaHCO_3 骤冷反应混合物, 进而以二氯甲烷萃取。干燥合并的萃取物, 浓缩得到 1.6g 脞, 系 *E* 与 *Z* 异构体混合物。利用色谱法分离各异构体, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ (4:1) 洗脱, 得 0.77g *E* 异构体和 0.49g *Z* 异构体。

E 异构体: 300 MHz-¹H NMR (CDCl₃) δ 7.5 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.00 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.80-1.20 (m, 5H), 0.92 (s, 3H); MS FAB+ 观测值 = 526.2070; 估计值 = 526.2069

Z 异构体: 300 MHz-¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (d, 2H), 7.15-6.95 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 3), 3.25 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 7H), 0.92 (s, 3H); MS FAB+ 观测值 = 526.2072; 估计值 = 526.2069.

采用相似方法制备下列化合物:



5

其中 X、R⁶ 和 R² 如下表中定义:

Ex.	R ⁶	X	R ²	HRMS (MH ⁺) 实测值
5A (E/Z 混合物)	Br			529.1017
5B (E/Z 混合物)	Br			549.1023
5C	Br			542.2210
5D	Br			549.1011

5E	Br			529.1128
5F	Br			530.1020
5G	Br			529.1017
5H	Br			542.1997
5I	Br			541.2178
5J	Br			527.2787
5K	Br			543.1000
5L	Br			528.1971
5M	Br			541.2194
5N	Br			542.2132
5O	Br			583.1061
5P	Br			595.1895
5Q	Br			596.1831
5R	Br			541.2188

5S	Br			597.4911
5T	Br			569.0909
5U	Br			571.2270
5V	Br			556.2291
5W	Br			557.2119
5X	Br			557.2124
5Y	Br			570.2454
5Z	Br			671.0058
5AA	Br			568.2286
5BB	Br			556.2286
5CC	Br			527.2015
5DD	Br			592.1000
5EE	Br			656.9889

5FF	Br			686.9989
5GG	Br			556.2290
5HH	F ₃ C-			546.3056
5II	F ₃ C-			531.2956
5JJ	F ₃ C-			547.2902
5KK	F ₃ C-			517.2812
5LL	Br			555.2336
5MM	Br			567.2327
5NN	Br			555.2341
5OO	Br			610.2016
5PP	F ₃ CO-			616.2746
5QQ	F ₃ C-			600.2788

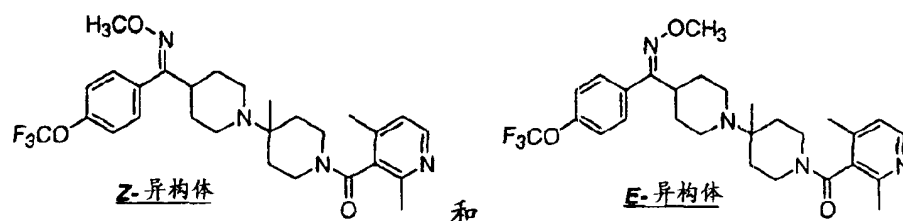
5RR	Br			593.2131
5SS	Br			590.1995
5TT	Br			627.1729
5UU	Br			556.218
5VV	Br			542.2002
5WW	Br			555.2336
5XX	Br			655.287
5YY	Br			566.2407
5ZZ	Br			603.2349
5AB	Br			617.2488
5AC	Br			640.2868

实施例 5 中化合物的其它数据:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
5J	7.50 (d, 2H), 7.15-6.95 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 7H), 0.92 (s, 3H)
5L	8.95 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.99-2.20 (m, 4H), 1.73 (m, 3H), 1.20-1.62 (m, 4H), 0.94 (s, 3H)
5N	8.92 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.02 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.75-2.92 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.90-2.20 (m, 4H), 1.73 (m, 3H), 1.27-1.62 (m, 4H), 1.15 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H)

实施例 6

5



A) 中间体 27 的制备 (流程 8 ($R^1=CH_3$)).

1) 在 EtOAc (200 ml) 和浓盐酸水溶液 (80 ml) 中剧烈搅拌 23 (40.0g, 0.203 mol) 1.5 小时。浓缩所得溶液, 加 Et₂O (300ml) 和水 (150 ml) 稀释, 分出水层, 并将有机层用水 (20 ml) 萃取一次。浓缩合并的水层, 残留物进而在高真空下干燥 24 小时, 得到 26.7g (84%) 白色固体。0℃ 下, 向此盐酸盐和 N-叔丁氧羰基-4-吡啶酮 (43.8g, 0.22 mol) 在含有 4A 分子筛的无水 ClCH₂CH₂Cl (80ml) 中顺序加入 DBU (33.2 ml, 0.22 mol) 和异丙氧基钛 (IV) (65.5 ml, 0.22 mol), 温热反应混合物至 RT, 并且室温搅拌过夜。然后冷却混合物至 0℃, 在剧烈搅拌下加入二乙基氯化铝 [1N 甲苯溶液 (260ml, 0.26 mol)]。温热反应物至 RT, 另搅拌 3 小时。然后加入二氯甲烷 (300

ml)、EtOAc (300 ml)和硅藻土(50g)。冷却反应混合物至 0℃, 在剧烈搅拌下缓慢加入水(40ml), 尔后在 RT 下另外搅拌 5 分钟。过量的水用硫酸钠吸收。然后通过硅藻土过滤最终混合物, 蒸发并通过硅胶进行闪式层析(以己烷/EtOAc, 8:2 洗脱), 得到 50.3g (83%) 24, 系
5 无色油状物, 放置后固化。

2) 0℃及剧烈搅拌下, 向 24 (27.7g, 90.6mmol)的无水 THF (200 mL)溶液内缓慢加入 CH₃MgBr 的 3M 乙醚溶液(91ml, 3 equiv.)。加毕后, 温热反应物至 RT, 搅拌 3 小时。然后将反应物倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙醚萃取(4 遍), 进而以盐水洗涤、硫酸钠干燥
10 并且浓缩, 得到 27.1g (100%)无色油状物 25。

3) 0℃下, 向 25 (11.6g, 39.3 mmol)的无水 THF (50 ml)溶液中缓慢加入 BH₃·S(CH₃)₂的 2N THF 溶液(14ml, 28 mmol), 并且室温搅拌此溶液 2 天。浓缩最终混合物至大约 50ml, 并缓慢倒入冰冷 EtOH/THF 1:1 (50ml)内。0℃放置 15 分钟后, 加入 50ml pH 7 的缓
15 冲液, 接着缓慢加入 30% H₂O₂ 水溶液(50 ml)。室温搅拌反应混合物过夜, 加 1N NaOH 稀释并且用二氯甲烷萃取。以硫酸钠干燥合并的有机层, 浓缩, 然后通过硅胶闪式层析(以 EtOAc/EtOH, 8:2 洗脱), 得到 9.69g (79%)无色油状物 26。

4) 室温搅拌 26 (11.2g, 35.8 mmol)和 N-甲基吗啉 N-氧化物
20 (4.67g, 39.4 mmol)在无水 CH₂Cl₂ (100 ml)中的溶液 1 小时, 然后冷却到 0℃, 分批加入 TPAP (885 mg)。温热反应物至 RT, 搅拌 1 小时。然后再加入 N-甲基-吗啉 N-氧化物(1.30g, 11 mmol)和 TPAP (300 mg)以推动反应在 1 小时后完成。反应混合物通过硅藻土过滤, 浓缩, 然后通过硅胶闪式层析(洗脱剂为: CH₂Cl₂/丙酮, 8:2 - 7:3), 得到
25 5.91g (53%)黄色油状物 27。

B) 实施例 6 标题化合物的制备

1) 冷却 1-溴-4-(三氟甲氧基)-苯(4.20 ml, 28.0 mmol)的无水 THF (100 mL)溶液至-78℃, 注射加入 n-BuLi 的 2.5N 己烷溶液
30 (11.2 ml, 28.0 mmol)。温热反应混合物至-50℃保持 10 分钟, 再冷却到-78℃, 逐滴加入醛 27 (6.20g, 20.0 mmol)在无水 THF (15 ml)中的溶液。-78℃搅拌 30 分钟后, 继续于-20℃再搅拌 30 分钟, 然后将溶液倒入半饱和盐水内, 用二氯甲烷(3 x 100 ml)萃取。合并的有

机层用硫酸钠干燥，浓缩得到 8.85g (94%) 醇，系黄色油状物。

2) 0℃下，向步骤 1 产物 (8.85g, 39.3 mmol) 的二氯甲烷 (100 ml) 溶液内加入 Dess-Martin periodinane (19.70g, 2.5 equiv.)，并且室温搅拌反应混合物 2 小时。再加入 8.0g Dess-Martin periodinane，另搅拌反应 4 小时。将所得溶液倒入 1:1 碳酸氢钠饱和水溶液与 Na₂S₂O₃ 饱和水溶液的混合液内 (200 ml)，搅拌 10 分钟，用二氯甲烷萃取，并且用硫酸钠干燥。浓缩溶剂后得到的残留物通过硅胶闪式色谱纯化 (以己烷/EtOAc, 7:3 洗脱)，得 5.48g (63%) 酮，为一黄色油状物。

10 3) 氮气氛下，加热回流步骤 2 产物 (2.85g, 6.05 mmol)、HONH₂·HCl (2.08g, 30 mmol)、和 AcONa (2.46g, 30 mmol) 在 EtOH (50 mL) 中的溶液 4 小时。蒸发溶剂后，将残留物溶于 0.1N NaOH 水溶液，并用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂后得到的残留物进而通过硅胶闪式层析，首先得到 E-羟肟异构体 (洗脱剂:CH₂Cl₂/EtOAc, 7:3; 0.84g; 15 29%)，然后得到 Z-羟肟 (洗脱剂:CH₂Cl₂/EtOAc 1:1; 1.10g; 37%)。二者均为白色固体物。

4) 0℃下，向 Z-羟肟 (0.89g, 1.84 mmol) 的无水 DMF (5ml) 悬浮液内缓慢加入 KHMDA 的 0.5N 甲苯溶液 (4.0 ml, 2.02 mmol)，产生黄色溶液。在此温度保持 2 分钟后，缓慢加入硫酸二甲酯 (350μl, 20 3.7 mmol)，并且温热溶液至 RT，搅拌 1 小时。将混合物倒入 0.1N NaOH 水溶液，用二氯甲烷萃取，并以硫酸钠干燥。浓缩溶剂后得到的残留物进而通过硅胶闪式色谱纯化 (洗脱剂: 己烷/EtOAc, 75;25)，得到 0.55g (62%) 浅黄色油状物 Z-甲基肟 (Z-methoxime)。

5) 室温搅拌 Z-甲基肟 (0.59g, 1.18 mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (6ml) 和 TFA (3ml) 中的溶液 1 小时。浓缩后，将残留物溶于 1N NaOH 水溶液，以二氯甲烷萃取，硫酸钠干燥，进而浓缩得到 0.47g (100%) 游离胺，为白色泡沫物。

6) 搅拌步骤 5 产物 (470mg, 1.18 mmol)、2,4-二甲基烟酸 (220mg, 1.45 mmol)、DEC (280 mg, 1.45 mmol)、HOBT (243 mg, 1.80 mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.33ml, 3.0 mmol) 在无水 DMF 中的溶液 14 小时。浓缩后，将残留物溶于 0.1N NaOH 水溶液，以二氯甲烷萃取，并用硫酸钠干燥。浓缩溶剂后得到的残留物进而通过硅胶闪式色谱纯化

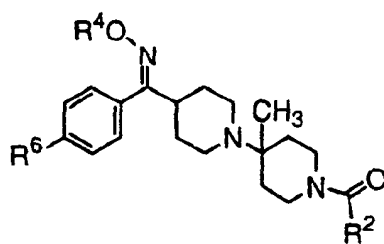
(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{丙酮}$, 7:3 - 1:1), 得到 640mg (100%) 无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25 (AB 体系, 4H), 6.98 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.49 (s, 3H, 阻转异构体 a) 和 2.51 (s, 3H, 阻转异构体 b), 2.26 (s, 3H, 阻转异构体 a) 和 2/28 (s, 3H, 阻转异构体 b), 1.95-2.21 (m, 3H), 1.20-1.90 (m, 7H), 0.92 (s, 3H).

HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 533.2747.

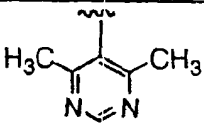

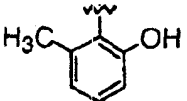

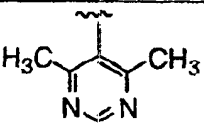

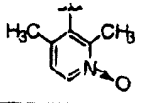
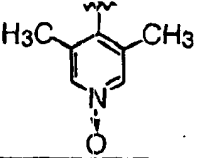
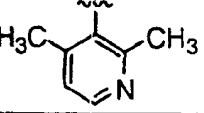
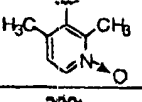
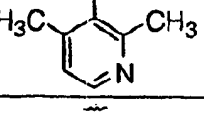
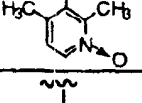
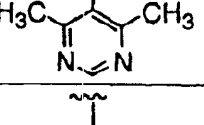
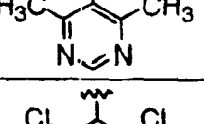
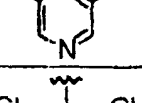
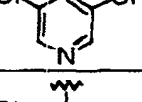
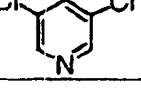
按照步骤 B-4, B-5, 和 B-6, 使用 E-肼制得相应的 E-甲基肼产物。

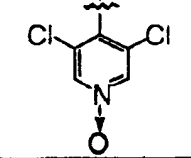
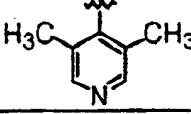
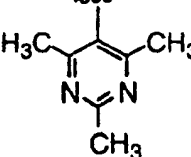
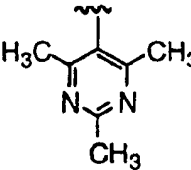
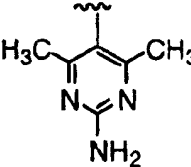
采用相似方法制备下列化合物:



10 其中 R^4 、 R^6 和 R^2 如下表中定义:

Ex.	R^6	R^4	R^2	HRMS (MH^+) 实测值
6A	Br			554.3000
6B	Br			555.2335
6C	Br			556.2175
6D	Br			571.2284
6E	Br			570.2331
6F	Br			569.1000
6G	$\text{F}_3\text{CO}-$			601.2628
6H	$\text{F}_3\text{CO}-$			617.2549

6I	F ₃ CO-	-CH ₃		534.2708
6J	F ₃ CO-			602.2465
6K	F ₃ CO-			602.2579
6L	F ₃ CO-			589.3013
6M	Cl	CH ₃ CH ₂ -		513.2633
6N	Cl	CH ₃ -		483.2516
6O	F ₃ C-	CH ₃ -		533.2758
6P	Cl	CH ₃ CH ₂ -		497.2683
6Q	Cl	CH ₃ CH ₂ -		513.2642
6R	Cl	CH ₃ CH ₂ -		498.2633
6S	F ₃ C-	CH ₃ -		518.2749
6T	Cl	CH ₃ CH ₂ -		537.1603
6U	F ₃ C-	CH ₃ -		557.1680
6V	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		571.1838

6W	Cl	CH ₃ CH ₂ -		555.8401
6X	Cl	CH ₃ CH ₂ -		497.2682
6Y	F ₃ CO-	CH ₃ -		548.2853
6Z	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		562.3017
6AA	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		563.2939

实施例 6 中化合物的其它数据:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
6F	8.31 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.80-3.05 (m, 5H), 2.45 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 1.25-2.20 (m, 10H), 0.50 (m, 2 H), 0.22 (m, 2H), 0.90 (s, 3H)
6G	8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (br s, 4H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.46 和 2.49 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.24 和 2.27 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.15-1.90 (m, 7H), 0.92 (s, 3H)
6I	8.92 (s, 1H), 7.23 (br s, 4H), 4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.45 和 2.42 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 1.90-2.20 (m, 3H), 1.15-1.90 (m, 7H), 0.92 (s, 3H)

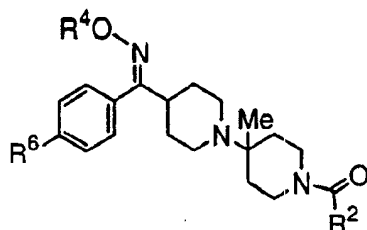
实施例 7

合成实施例 6 化合物的替换方法

1) 应用与实施例 6 步骤 B-3 所述类似的条件, 用 $\text{H}_3\text{CONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 处理实施例 6 步骤 B-2 的产物 (566mg, 1.20 mmol)。所得 Z-与 E-甲基肼混合物粗品在制备硅胶 TLC 板上分离 (以己烷/EtOAc, 80:20 洗脱), 按照洗脱次序首先得到 E-甲基肼 (175mg; 29%), 然后获得 Z-甲基肼 (175mg; 29%), 这两种产物均为油状物。

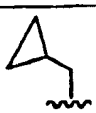
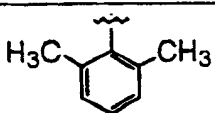
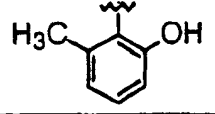
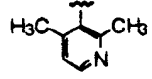
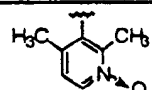
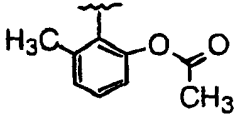
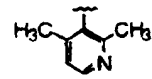
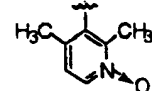
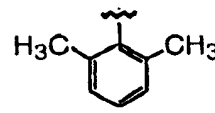
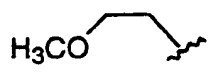
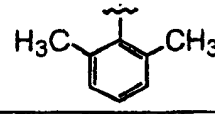
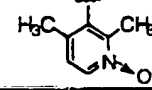

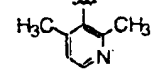
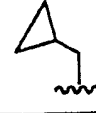
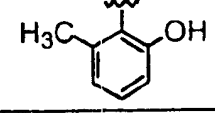
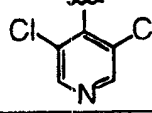
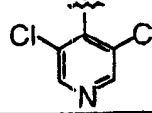
2) 按照实施例 6、步骤 B-5 所示的类似条件脱保护步骤 1 的 Z-甲基肼 (75mg; 0.15 mmol), 然后利用实施例 6、步骤 B-6 所述的类似条件将所得游离胺 (46mg) 直接用 2,4-二甲基烟酸酰胺化, 从而得到 50mg (82%) 无色油状物。

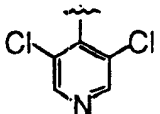
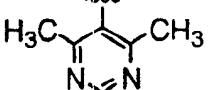
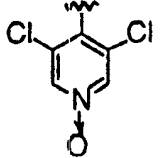
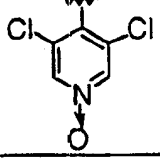
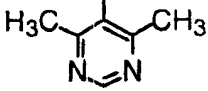
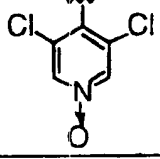
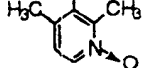
利用相似方法制备下列化合物:



15 其中 R⁴、R⁶ 和 R² 如下表中定义:

Ex.	R ⁶	R ⁴	R ²	HRMS (MH ⁺)实测值
7A	F ₃ CO-	CH ₃ -		532.2795
7B	F ₃ CO-	CH ₃ -		553.2192
7C	F ₃ CO-	CH ₃ -		533.2730
7D	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		546.2940
7E	F ₃ C-	CH ₃ -		516.2833
7F	F ₃ CO-	CH ₃ -		534.2571
7G (E 异构体)	F ₃ C-	CH ₃ -		537.2234
7H	F ₃ C-	CH ₃ -		537.2234
7I	F ₃ C-	CH ₃ -		537.2234
7J	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		567.2362
7K	F ₃ C-	CH ₃ -		517.2812
7L	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		532.2787
7M	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		547.2888

7N	F ₃ CO-			572.3093
7O	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		548.2732
7P (E 异构体)	F ₃ C-	CH ₃ -		517.2831
7Q	F ₃ CO-	CH ₃ -		549.2686
7R	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		590.2854
7S	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		531.1002
7T	F ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -		547.1348
7U (E 异构体)	F ₃ CO-	CH ₃ -		532.2784
7V	F ₃ CO-			576.3049
7W	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		563.2855
7X	F ₃ CO-			573.3052
7Y	F ₃ CO-			574.2889
7Z	F ₃ CO-	CF ₃ CH ₂ -		641.1537
7AA	F ₃ CO-	CH ₃ -		573.1638

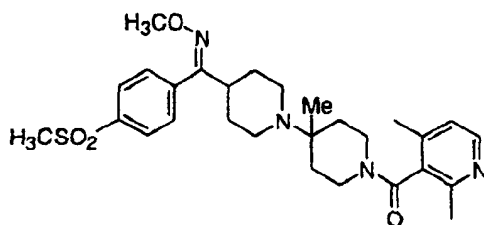
7BB	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		587.1821
7CC	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		548.2861
7DD	F ₃ CO-	CH ₃ -		589.1610
7EE	F ₃ CO-	CH ₃ CH ₂ -		603.1748
7FF	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		562.3030
7GG	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		617.1918
7HH	F ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		577.3019

实施例 7 中化合物的其它数据:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
7H	7.55 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.80-3.20 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.40-2.20 (m, 13H), 0.90 (s, 3H)

7K	8.31 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.20-3.50 (m, 2H), 2.75-3.05 (m, 3H), 2.45 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 1.45-2.20 (m, 11H), 0.92 (s, 3H)
7Q	8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (br s, 4H), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 3H), 2.41 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.85-2.20 (m, 3H), 1.15-1.85 (m, 7H), 0.88 (s, 3H)
7R	7.13-7.30 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15-3.50 (m, 2H), 2.86-3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 6H), 1.85-2.15 (m, 3H), 1.10-1.85 (m, 7H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (br s, 3H)
7S	8.31 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.20-3.50 (m, 2H), 2.80-3.15 (m, 3H), 2.45 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 1.45-2.20 (m, 9H), 1.20 (t, 3H), 0.90 (s, 3H)

实施例 8



5

1) 向实施例 5 步骤 8 产物 (0.500g, 1.07 mmol) 的 DMF (25ml) 搅拌溶液内加入甲硫醇钠 (0.113g, 1.62 mmol), 并且加热混合物至 70℃ 保持 12 小时。然后冷却反应混合物至 RT, 加乙醚稀释, 用盐水洗涤, 继而干燥并且浓缩, 从而得到 0.437g (97%) 硫醚。

10 2) 在氮气氛围中加热回流步骤 1 产物 (1.00g; 2.31 mmol)、 $\text{H}_3\text{CONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (3.80g, 46.2 mmol) 和 AcONa (3.79g, 46.2 mmol) 在 EtOH (30ml) 中的溶液 4 小时。蒸发溶剂后, 将残留物溶于 0.1N NaOH 水溶液, 并用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂后得到的残留物通过硅胶闪式层析, 首先得到 E-肟 (洗脱剂: $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:4; 0.45g; 24%), 然
15 后得到 Z-肟 (0.25g, 15%)。

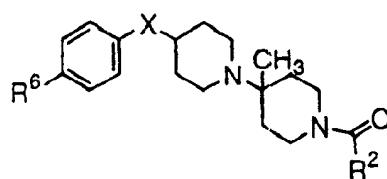
3) 0℃下, 向步骤2的Z-肟(0.250g, 0.543 mmol)在CH₃OH (5 ml)中的溶液内加入过硫酸氢钾制剂(1.00g, 1.627 mmol, 溶在5ml 甲醇中), 并且0℃搅拌此混合物4小时。然后加10% NaOH终止反应, 进而浓缩并倒入水(10 ml)中, 随后用二氯甲烷萃取、干燥并加以浓
5 缩, 从而得到0.220g (82%) 肟。

4) 搅拌下向步骤3产物(0.300g, 0.608 mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液内加入TFA (1ml), 并且室温搅拌此混合物2小时。浓缩反应混合物, 进而倒入10% NaOH中, 并用二氯甲烷萃取。干燥合并的萃取物, 浓缩后得到0.240g (100%) 胺。

10 5) 搅拌下向步骤4 (0.45g, 0.114 mmol)的二氯甲烷溶液内加入2,6-二甲基烟酸(0.26g, 0.172 mmol)、DEC (0.33g, 0.172 mmol)、N,N,N-二异丙基乙胺(DIPEA) (0.2ml)和HOBT (0.24g, 0.172 mmol), 并且室温搅拌混合物12小时。反应混合物用NaHCO₃骤冷, 以二氯甲烷萃取, 干燥、浓缩并且通过制备色谱纯化(20%
15 EtOH/EtOAc), 从而得到0.046g (76%) Z-肟酰胺。

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 3H), 2.50 (d, 2H), 2.25 (d, 2H), 1.30-2.20 (m, 12H), 0.92 (s, 3H).

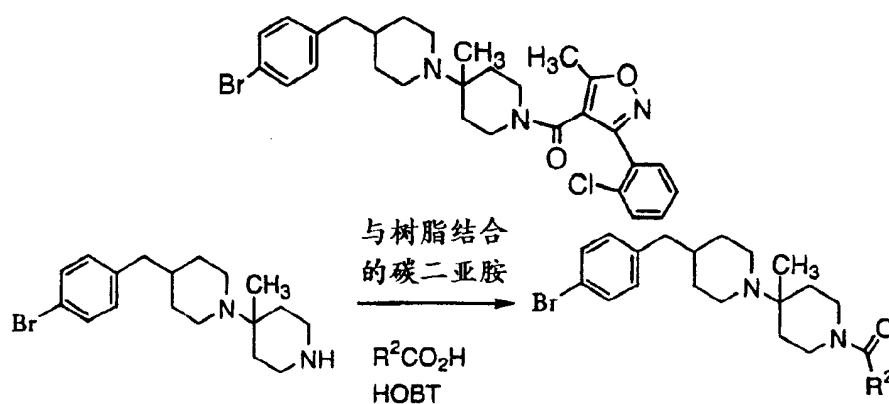
利用相似方法制备下列化合物:



其中 X、R⁶ 和 R² 如下表中定义：

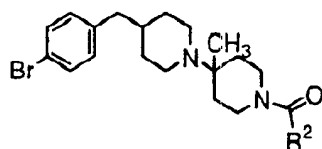
Ex.	R ⁶	X	R ²	HRMS (MH ⁺) 实测值
8A (E/Z混合物)				526.2753
8B				547.2135
8C	Br			549.2133
8D				541.2849
8E				557.2798
8F				543.2641
8G				527.2692
8H	F ₃ C-			532.2895
8I				542.2796

实施例 9

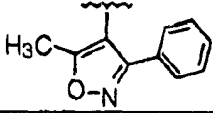
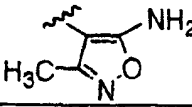
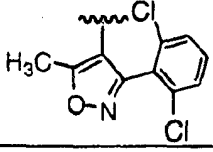
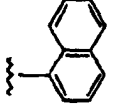
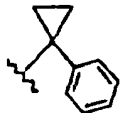


将原料胺 (2.0g, 5.7 mmol) 溶于 $CHCl_3$ (57ml; = 储液 A ~
5 0.1M)。向处于聚乙烯 SPE 滤筒内的 0.25g (~0.22 mmol) 树脂结合
碳二亚胺 (由 Argopore-C1 树脂与 1-(3-二甲氨基丙基)3-乙基碳二亚
胺在 DMF 中 100°C 反应制备) 的 DMF (2ml) 浆液中加入 430 μ l 储液 A
(0.043 mmol)。在这一混合物内再加入 0.12 ml 1M 5-甲基-3-[2-
氯苯基]异噁唑-4-羧酸的 DMF 溶液 (0.12 mmol)、HOBT (86 μ l, 0.5M
10 DMF 溶液) 和 DMAP (25 μ l, 0.05M DMF 溶液)。摇动此混合物 14 小时,
过滤, 并向滤液中加入 0.3g Amberlyst-15 树脂 (~1.5 mmol)。摇
动 1-2 小时, 过滤, 并将树脂用下列溶剂各自洗涤两遍: THF、 CH_2Cl_2
和 CH_3OH , 然后再用 THF 和 CH_2Cl_2 洗涤。树脂用 2M NH_3 的甲醇溶液处
理 (一次 30 分钟, 另一次 5 分钟)。合并并且减压浓缩滤液, 得到
15 标题化合物。LCMS: 实测值 (MH^+) = 570, 572 (计算 MW 571); TLC
 $R_f=0.45$ ($CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ (95/5/0.5))。

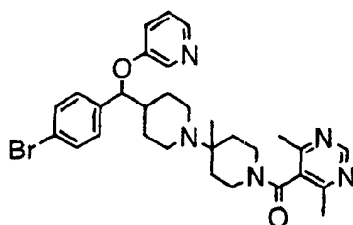
利用相似方法制备下列化合物:



20 其中 R^2 如下表中定义:

Ex.	R ²	Data	TLC R _f 值
9A		LCMS: MH ⁺ = 538.1 R _t = 6.27 min	0.58
9B		MS m/e = 475.2, 477.2 (电喷射)	
9C		LCMS: MH ⁺ = 606	0.57
9D		LCMS: MH ⁺ = 507.1 R _t = 6.39 min	0.49
9E		LCMS: MH ⁺ = 497.1 R _t = 6.32 min	0.48

实施例 10



5

步骤 1: 0℃下, 向醇 39ab (406mg; 0.87 mmol)、3-羟基吡啶 (95.1mg; 1 mmol) 和 PPh₃ (262mg; 1 mmol) 在无水 THF (2ml) 中的溶液内加入偶氮二羧酸二乙酯 (160ml; 1 mmol), 并且温热混合物至 RT 过夜。将反应物倾入 5% 碳酸氢钠水溶液内, 用二氯甲烷萃取, 进而以硫酸钠干燥。浓缩溶剂后, 将所得油状物通过硅胶闪式色谱纯化 (以 CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3 - 95:5) 洗脱, 得到所需化合物 (290mg; 61%), 为一油状物。

10

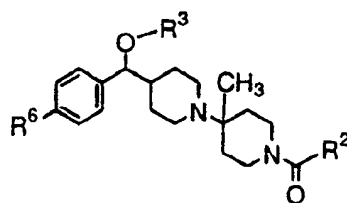
步骤 2: 如实施例 2 所述除去步骤 1 产物 (290mg; 0.53 mmol) 的 BOC-保护基, 得到白色泡沫状所需胺 (210mg; 89%)。

步骤 3: 按照实施例 2 中所述条件偶联步骤 2 的胺 (50mg; 0.11 mmol) 与 4,6-二甲基吡啶-5-羧酸, 得到无色油状标题化合物 (32mg; 49%)。

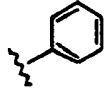
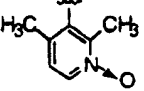
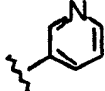
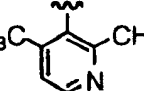
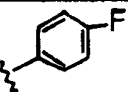
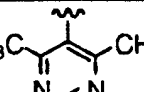
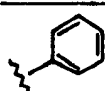
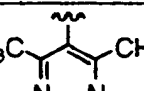
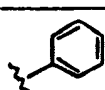
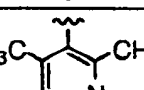
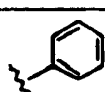
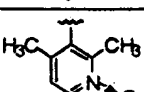
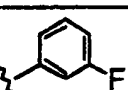
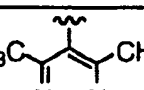
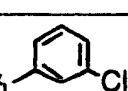
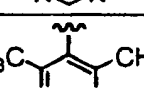
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95-7.10 (m, 2H), 4.75 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.42 和 2.44 (s, 3H), 1.85-2.15 (m, 3H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H); HRMS (MH^+) 578.2115.


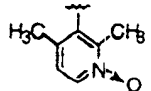

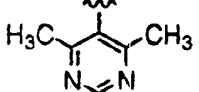

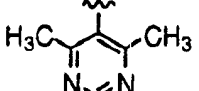

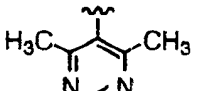

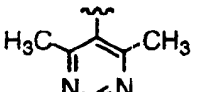

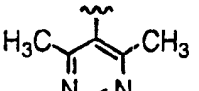

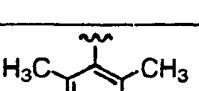

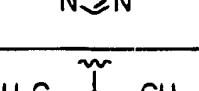

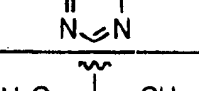

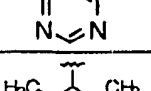

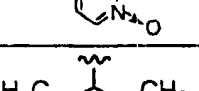

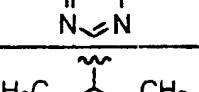

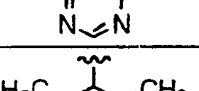
5

采用相似方法制备具下列结构的化合物:



其中 R³、R⁶ 和 R² 如下表中定义:

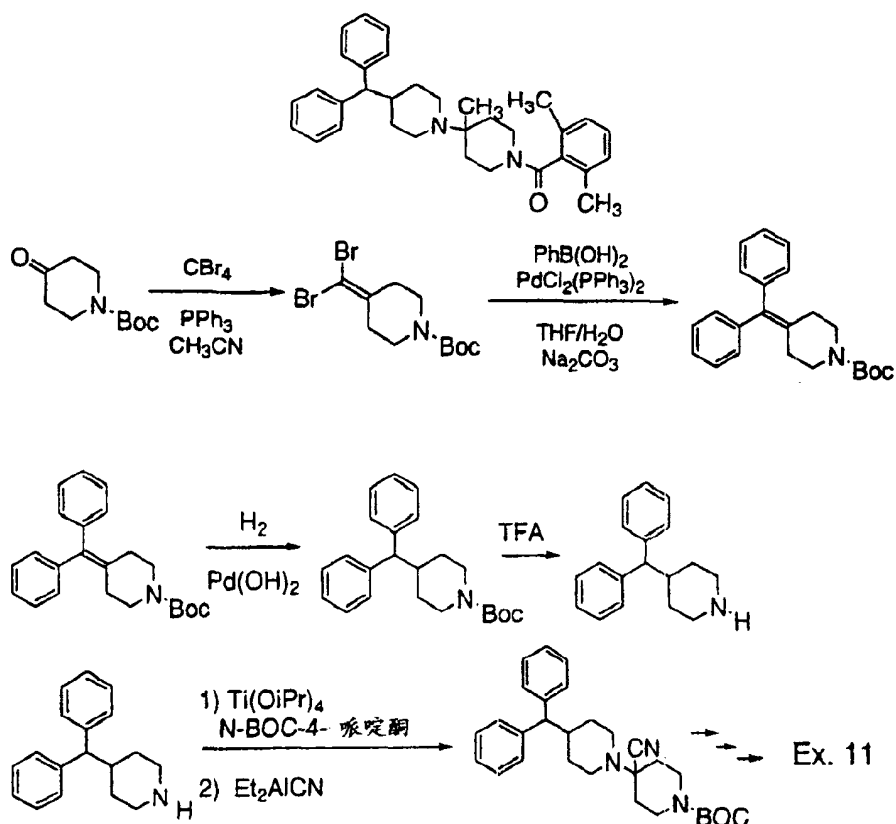
Ex.	R ⁶	R ³	R ²	HRMS (MH ⁺) 实测值
10A	CH ₃ SO ₂ -			592.2848
10B	Br			577.2166
10C	Br			595.2078
10D	F			517.2992
10E	F			516.3031
10F	F			532.2981
10G	Br			595.2072
10H	Cl			567.2308

10I	F ₃ C-			582.2955
10J	CH ₃ SO ₂ -			577.2853
10K	CH ₃ SO ₂ -			595.2764
10L	F ₃ CO-			601.2817
10M	F ₃ CO-			617.2514
10N	CH ₃ SO ₂ -			611.2460
10O	CH ₃ SO ₂ -			595.2749
10P	F ₃ C-			597.2951
10Q	F ₃ CO-			583.2905
10R	F ₃ CO-			598.2903
10S	F ₃ C-			601.2556
10T	F ₃ C-			585.2559
10U	F ₃ CO-			584.2860

实施例 10 中化合物的其它数据:

Ex.	¹ H-NMR (300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃))
10C	8.95 (s, 1H), 7.46 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 6.70-6.72 (m, 2H), 4.69 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.47 和 2.50 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.65-1.90 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 5H), 0.93 (s, 3H)
10F	8.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 3H), 6.87 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.43 (br s, 3H), 2.24 (br s, 3H), 1.65-2.20 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)
10H	8.95 (s, 1H), 7.32 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 4.77 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.47 和 2.49 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 1.65-1.90 (m, 2H), 1.20-1.50 (m, 5H), 0.93 (s, 3H)
10K	8.81 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 3H), 2.35 (br s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.50 (m, 5H), 0.87 (s, 3H)
10L	8.33 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 4.8 和 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.47 和 2.48 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.25 和 2.26 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 5H), 1.15-1.55 (m, 5H), 0.90 (s, 3H)

实施例 11



5 1) 将 N-Boc-4-哌啉酮 (10g, 50 mmol) 和 PPh_3 (53g, 200 mmol) 溶于 CH_3CN (100ml)。冷却此溶液至 0°C ，并且在 0°C 下向溶液内加入 CBr_4 (33g, 100 mmol)。 0°C 搅拌反应溶液 15 分钟，进而 25°C 搅拌 2 小时。加入 Et_2O (200 ml)，并且通过 SiO_2 塞过滤所形成的混合物。浓缩得到黄色固体物。经闪式色谱纯化 (9/1 己烷/ Et_2O , SiO_2) 得到

10 10g (56%) 白色固体二溴产物。

2) 在 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1, 20 ml) 中形成步骤 1 产物 (1g, 2.8 mmol)、 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (1.2g, 9.9 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (197mg, 0.28 mmol) 和 Na_2CO_3 (897mg, 8.5 mmol) 的溶液，并且在 65°C 、氮气氛围中搅拌 24 小时。将所得溶液分配到 EtOAc 与水之间，水层进而用乙酸乙酯萃取，并将合并的有机层用盐水洗涤，然后硫酸钠干燥。过滤，浓缩得到深棕色油状物。经闪式色谱纯化 (9/1 己烷/ Et_2O , SiO_2)，得到

15

941mg (96%) 白色固体所需产物，m. p. = $152-153^\circ\text{C}$ 。

3) 在 CH_3OH (20 ml) 中形成步骤 2 产物 (500mg, 1.4 mmol) 和

Pd(OH)₂/C (100mg, 20 wt% Pd (干基重), 50 wt%水)的溶液, 在 Parr 装置内于 H₂ (50 psi)下摇动 15 小时。过滤混合物, 浓缩得到 501mg (99%)无色油状二苯基甲基哌啶。

4) 向步骤 3 产物(500mg, 1.4 mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液内加入 TFA (1.4ml)。25℃搅拌所得溶液 23 小时。浓缩溶液, 将残留物分配到二氯甲烷与 1N NaOH 之间。水层用二氯甲烷萃取, 以硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并浓缩, 得 349mg (99%)黄色油状游离胺, m. p. (HCl)=高于 20-230℃分解。HRMS 计算值(C₁₈H₂₂N (MH⁺): 252.1752, 实测值: 252.1751。

5) 氮气氛下, 在 CH₂Cl₂(15ml)中形成步骤 4 产物(349mg, 1.4 mmol)、N-Boc-4-哌啶酮(280mg, 1.4 mmol)、和 Ti(OiPr)₄ (0.42ml, 1.4 mmol)的溶液。25℃搅拌 17 小时, 加入 Et₂AlCN (2.8 mmol, 2.8 ml 1.0M 甲苯溶液), 25℃再搅拌反应溶液 18 小时。加饱和碳酸氢钠骤冷反应溶液, 然后用 EtOAc 稀释, 并通过硅藻土过滤。水层用乙酸乙酯萃取, 进而用硫酸钠干燥合并的 EtOAc 层。过滤并浓缩, 得到一黄色油状物。经制备层色谱纯化(3/1 己烷/EtOAc, SiO₂), 得到 430mg (67%)油状所需产物。

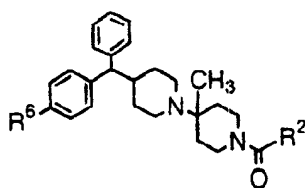
6) 氮气氛下, 冷却步骤 5 产物(430mg, 0.94 mmol)的 THF (20 ml)溶液至 0℃。0℃加入 CH₃MgBr (1.6ml, 3.0M Et₂O 溶液, 4.7 mmol), 然后 25℃搅拌反应溶液 19 小时。加饱和氯化铵骤冷反应混合物, 并用二氯甲烷和 1N NaOH 稀释(用 pH 试纸检测水层, pH = 8-10)。分离各层, 并用二氯甲烷萃取水层。硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤、浓缩得到一黄色油状物。进而通过闪式色谱纯化(3/1 己烷/EtOAc, SiO₂), 得到 275mg (65%)黄色油状产物。

7) 向步骤 6 产物(275mg, 0.61 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液内加入 TFA (0.60 ml), 25℃搅拌反应溶液 18 小时。浓缩溶液, 将残留物分配到二氯甲烷与 1N 氢氧化钠之间。水层用二氯甲烷萃取, 以硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并加以浓缩, 得 209mg (99%)黄色油状胺。HRMS 计算值(C₂₄H₃₃N₂(MH⁺): 349.2644, 实测值: 349.2638。

8) 在二氯甲烷(3 ml)中形成步骤 7 产物(50mg, 0.14 mmol)、2,6-二甲基苯甲酸(63mg, 0.42 mmol)、EDCI (54mg, 0.28 mmol)、HOBT (38mg, 0.28 mmol)和 iPr₂NEt (0.10ml)的溶液。25℃搅拌所

得溶液 18 小时，然后加二氯甲烷稀释，并用 1N 氢氧化钠溶液洗涤。水层用二氯甲烷萃取，尔后用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤并且浓缩，得到一黄色油状物。进而通过制备薄层色谱纯化 (3/1 己烷/EtOAc SiO₂)，得到 47mg (70%) 无色油状标题化合物，m. p. (HCl 盐) = 195-201 °C. HRMS 计算值 (C₃₃H₄₁N₂O (MH⁺)): 481.3219, 实测值: 481.3225.

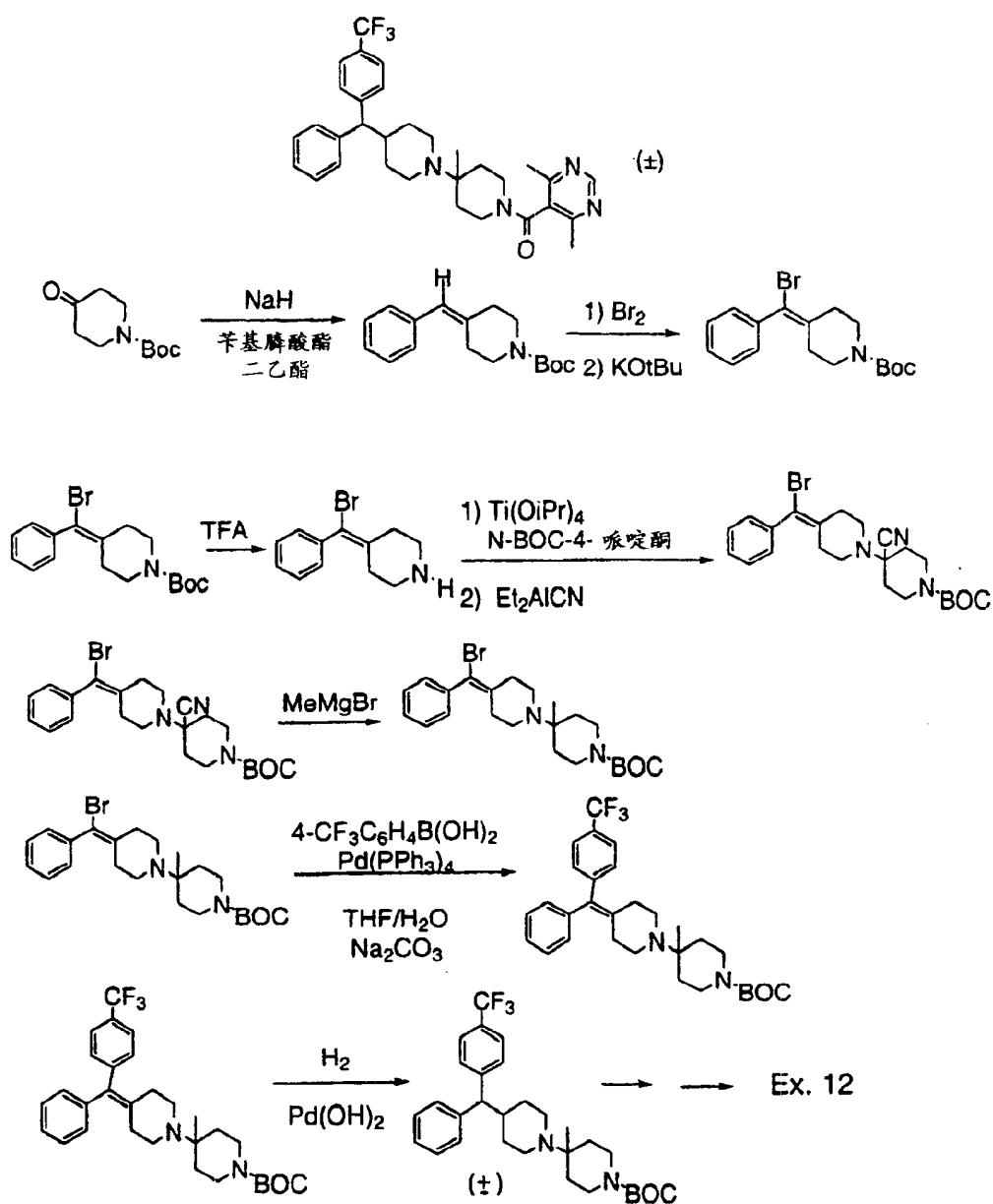
采用相似方法制备具有下列结构的化合物:



10 其中 R⁶ 和 R² 如下表中定义:

Ex.	R ⁶	R ²	HRMS (MH ⁺) 实测值	M.p., °C (HCl 盐)
11A	H		482.3156	201-207
11B	F ₃ CO-		565.3069	204-209
11C	H		482.3168	187-192
11D	F ₃ CO-		567.2957	175-181
11E	F ₃ CO-		582.2966	92-98
11F	F ₃ CO-		566.3020	175-181

实施例 12



- 5 1) 氮气氛下，将 N-Boc-4-哌啶酮(10g, 50 mmol)和苄基膦酸二乙酯(12.6g, 55 mmol)溶于无水 THF (50ml)。25℃下向此溶液中加入 NaH (2.4g, 60 mmol, 60 wt%油分散物)。加热回流所产生的混合物 3.5 小时。然后将溶液分配到乙酸乙酯与饱和氯化铵之间，水层用乙酸乙酯萃取，将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤，然后硫酸镁干燥。
- 10 过滤，浓缩后得到黄色油状物。闪式色谱纯化(10/1 己烷/Et₂O, SiO₂)得到 9.85g (72%)所需化合物固体，m. p. =63-65℃。

- 2) 0℃下向步骤 1 产物(5.0g, 18 mmol)的二氯甲烷(100 ml)溶液内逐滴加入溴(1 ml, 20 mmol; 溶在 10ml CH₂Cl₂内)。0℃搅拌此溶液 15 分钟, 然后减压浓缩。将粗产物溶于叔丁醇/THF (4/1, 100 ml), 向溶液中分批加入 KOtBu (4.1g, 36 mmol)。25℃5 小时搅拌形成的黄色混合物, 尔后减压浓缩。将残留物分配到 EtOAc 与饱和 NH₄Cl 内, 用 EtOAc 萃取水层, 然后用盐水洗涤合并的 EtOAc 层, 进而硫酸镁干燥。过滤、浓缩得到一黄色固体物。经闪式色谱纯化(7/1 己烷/Et₂O, SiO₂)得到 5.2g (81%)黄色固体所需产物, m. p. = 80-83℃.
- 10 3) 向步骤 2 产物(2.1g, 5.9 mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液内加入 TFA (5.9 ml)。25℃搅拌此溶液 5 小时, 浓缩并将残留物分配到二氯甲烷与 1N NaOH 之间。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层以硫酸钠干燥、过滤并且浓缩, 得到 1.46g(98%)橙色油状胺, m. p. (HCl 盐)=高于 185-189℃分解。HRMS 计算值(C₁₂H₁₅BrN(MH⁺)): 254.0367, 15 实测值: 254.0374.
- 4) 氮气氛围下, 在二氯甲烷(30ml)中形成步骤 3 产物(1.4g, 5.6 mmol)、N-Boc-4-哌啶酮(1.1g, 5.6 mmol)和 Ti(OiPr)₄ (1.7ml, 5.6 mol)的溶液。25℃搅拌 18 小时后, 向溶液中加入 Et₂AlCN (6.7 mmol, 6.7 ml, 1.0M 甲苯溶液), 并且于 25℃再搅拌 18 小时。反应溶液用 20 饱和碳酸氢钠骤冷, 然后加 EtOAc 稀释, 并且通过硅藻土过滤。水层用 EtOAc 萃取, 以硫酸钠干燥合并的 EtOAc 层。过滤、浓缩得到一黄色油状物。经闪式色谱纯化(3/1 己烷/EtOAc, SiO₂)得到 2.9g (78%)灰白色固体所需产物。
- 5) 在氮气氛围中冷却步骤 4 产物(2.0g, 4.3 mmol)的 THF 25 (30ml)溶液到 0℃。在 0℃下向溶液中加入 CH₃MgBr (7.2 ml, 3.0 M 乙醚溶液, 21 mmol)。温热溶液至 25℃, 并在此温度下搅拌 16 小时。反应混合物用饱和 NH₄Cl 骤冷, 继之加二氯甲烷和 1N NaOH 稀释(用 pH 试纸检测, pH=8-10)。分离各层, 水层进而用二氯甲烷萃取, 并将合并的有机层以硫酸钠干燥。过滤、浓缩得到一黄色油状物。经闪 30 式色谱纯化(3/1 己烷/EtOAc, SiO₂)得到 1.56g (82%)黄色油状所需产物。
- 6) 在 THF/H₂O(4/1, 15ml)中形成步骤 5 产物(300mg, 0.67

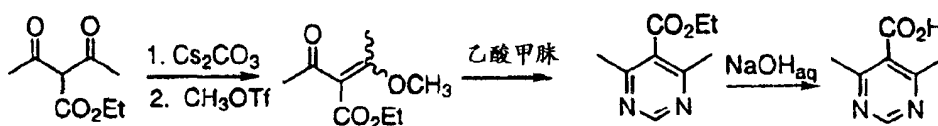
mmol)、4-CF₃C₆H₄B(OH)₂ (380mg, 2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (50mg, 0.067 mmol)和碳酸钠(210mg, 2 mmol)的溶液, 并且于氮气气氛中 65℃搅拌 18 小时。将反应溶液分配到 EtOAc 与水之间, 并用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤, 继而以硫酸钠干燥。过滤、浓缩得到
5 深棕色油状物。经闪式色谱纯化(4/1 己烷/EtOAc, SiO₂)得到 229mg (67%)无色油状所需产物。

7) 在 CH₃OH(35ml)中形成步骤 6 产物(229mg, 0.45mmol)和 Pd(OH)₂/碳(200mg, 20 wt% Pd (干基重), 50 wt.% H₂O)的溶液, 并在 Parr 装置内于 H₂ (50 psi)下摇动 20 小时。过滤混合物, 浓缩得
10 到 232mg (100%)无色泡沫状(±)-产物。HRMS 计算值(C₃₀H₄₀O₂N₃(MH⁺)): 517.3042, 实测值: 517.3050。

8) 向步骤 7 产物(235mg, 0.45 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液内加入 TFA (0.45 ml)。25℃搅拌溶液 24 小时, 然后浓缩, 并将残留物分配到二氯甲烷与 1N NaOH 之间。水层用二氯甲烷萃取, 进而以
15 硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并且浓缩, 得到 146mg (78%)黄色油状(±)-胺。

9) 在 CH₂Cl₂ (3 ml)中形成步骤 8 产物(102mg, 0.25 mol)、4,6-二甲基嘧啶-5-羧酸(110mg, 0.75 mmol)、EDC1 (96mg, 0.50 mmol)、HOBT (70mg, 0.50 mmol)和 iPr₂NEt (0.17 ml)的溶液。25℃搅拌此
20 溶液 18 小时, 然后加二氯甲烷稀释, 并用 1N NaOH 洗涤。水层用二氯甲烷萃取, 以硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤后浓缩得到一黄色油状物。经制备薄层色谱纯化(1/1 丙酮/己烷 SiO₂), 得到 121mg (88%)无色油状标题化合物, m. p. (HCl 盐) = 186-191℃. HRMS 计算值(C₃₂H₃₈N₄OCF₃ (MH⁺)): 551.2998, 实测值: 551.3012。

25 步骤 9 中使用的 4,6-二甲基嘧啶-5-羧酸按下述方法制备:



步骤 1: 利用高架机械搅拌器一同混合二乙酰乙酸乙酯 (93.4g)、Cs₂CO₃(185g)和 CH₃CN (550ml)。加入 CH₃CN (50 ml), 冷

却所形成的混合物至 0℃。逐滴加入三氟甲磺酸甲酯(88.6g)。加毕后,移去冷却浴。室温搅拌混合物 1 小时,过滤,并用乙醚(2 x 50 ml)洗涤盐。合并有机萃取物,加入乙醚(300 ml)。过滤所得混合物,滤饼用乙醚(2 x 100 ml)洗涤,然后合并乙醚萃取物,并且蒸发至一半体积。在冰浴中冷却此溶液,并且用冷(0℃)的 2N NaOH (pH=11)洗涤一遍。硫酸镁干燥乙醚层,过滤后蒸发,得到黄色液体所需产物(64.7g),产率 65%。该产物直接用于下步中。

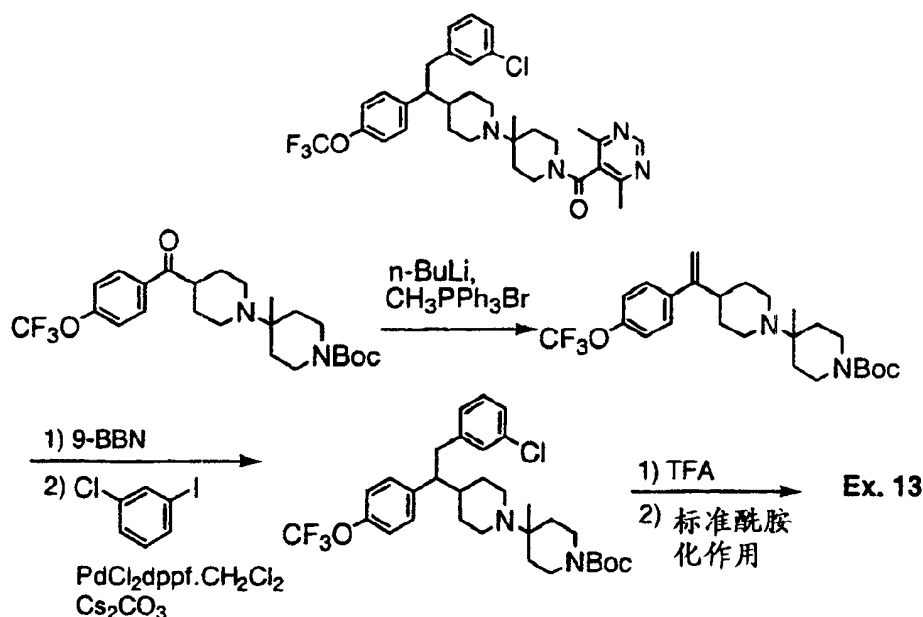
步骤 2: 在室温下一同混合步骤 1 产物(64.2g),乙醇钠乙醇液(市售溶液; 21 wt%; 113g)和乙酸甲脒(36.2g)。回流 4 小时后,冷却混合物至 RT,滤除所产生的沉淀物,并且真空除去乙醇。将所得液体分配到水与二氯甲烷之间,并用二氯甲烷(3 x 150 ml)萃取水层。硫酸镁干燥二氯甲烷萃取物,过滤后蒸发,得到深色粗液体(50.7g),进而通过硅胶色谱(980g; 4:1 己烷:EtOAc 为洗脱剂)纯化。蒸发适当馏分,分离得到所需产物(28.5g,产率 46%)。该产物直接用于下一步骤。

步骤 3: 在室温下一起混合步骤 2 产物(28.1g)、NaOH(6.72g)、水(65ml)与 EtOH(130ml),并且加热回流 1 小时。冷却所得溶液至 RT,真空除去挥发物直至产生粘稠糊状物为止。加入水(20ml),冷却混合物至 0℃,在搅拌下逐滴加入浓盐酸(14.3 ml)。过滤收集产生的白色沉淀物,用冰水洗涤(2 x 10 ml),在抽吸下风干 30 分钟。所得白色固体用甲苯(2 x 20 ml)处理,然后 50℃下真空除去溶剂,并且在真空(1 mm Hg)下干燥 18 小时。分离得到所需产物(14.9g),产率 63%。m. p. 176-178℃。元素分析 C₇H₈N₂O₂: 计算值 C 55.26%, H 5.30%, N 18.41%; 实测值: C 55.13%, H 5.44%, N 18.18%。

按下所述可以分离得到第二批产物:蒸发上面的含水滤液至干,加入水(20 ml),室温搅拌所得混合物 5 分钟,然后在冰浴中冷却,并且过滤收集产生的沉淀物。所得固体物用冰水(2 x 5 ml)洗涤,并且如上所述干燥,从而得到乳白色固体产物(4.68g),合并产率 83%。

30

实施例 13



步骤 1: -40°C 下，利用注射器向溴化甲基三苯膦 (1.89g; 4.80 mmol) 的无水 THF (15 ml) 悬浮液中加入 $n\text{-BuLi}$ 的 2.5N 己烷溶液 (2.12 ml; 5.3 mmol)。温热反应物至 0°C ，在此温度下搅拌 30 分钟，然后加入实施例 6、步骤 B-2 的产物 (2.24g; 4.8 mmol)。温热反应溶液至 RT 过夜，随后倒入二氯甲烷内，顺序用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。浓缩有机层后得到的残留物进而通过硅胶闪式色谱纯化 (以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1 洗脱)，得到 0.56g (25%) 油状物。

步骤 2: 在惰性气氛中回流步骤 1 产物 (0.56g; 1.2 mmol) 与 9-BBN (0.5N THF 液, 3ml; 1.5 mmol) 的溶液 2 小时。取部分这种溶液 (1.5ml; 0.59 mmol 理论中间体) 加到 1-氯-3-碘苯 ($88\mu\text{l}$; 0.71 mmol)、 PdCl_2dppf 、 CH_2Cl_2 (19.8mg)、三苯膦 (24.1mg) 和 Cs_2CO_3 (250mg) 在 DMF (0.40 ml) 和水 ($80\mu\text{l}$) 中的混合物内。 60°C 搅拌反应物 2 小时，接着室温搅拌过夜，随后将反应物倾入 5% 碳酸氢钠水溶液内，并且用二氯甲烷萃取。合并的有机层以硫酸钠干燥，进而浓缩并通过硅胶色谱纯化 (以 $\text{EtOAc}/\text{己烷}$, 8:2 洗脱)，得到 100mg (29%) 油状物。

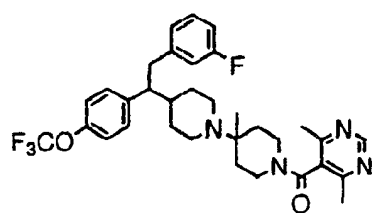
步骤 3: 如实施例 2 所述除去步骤 2 产物 (100mg; 0.17 mmol) 中的 Boc-保护基，得到所需胺 (70mg; 86%)。然后仿照实施例 2 中描述的条件，将此胺 (45mg ; 0.09 mmol) 与 4,6-二甲基嘧啶-5-羧酸偶

联，得到无色油状标题化合物 (32mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.90-7.10 (m, 5H), 6.88 (br s, 1H), 6.71 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.50-3.10 (m, 5H), 2.47 和 2.48 (s, 3H), 2.42 和 2.43 (s, 3H), 1.70-2.20 (m, 5H), 1.20-1.65 (m, 5H), 0.92 (s, 3H); HRMS (MH^+) 615.2722.

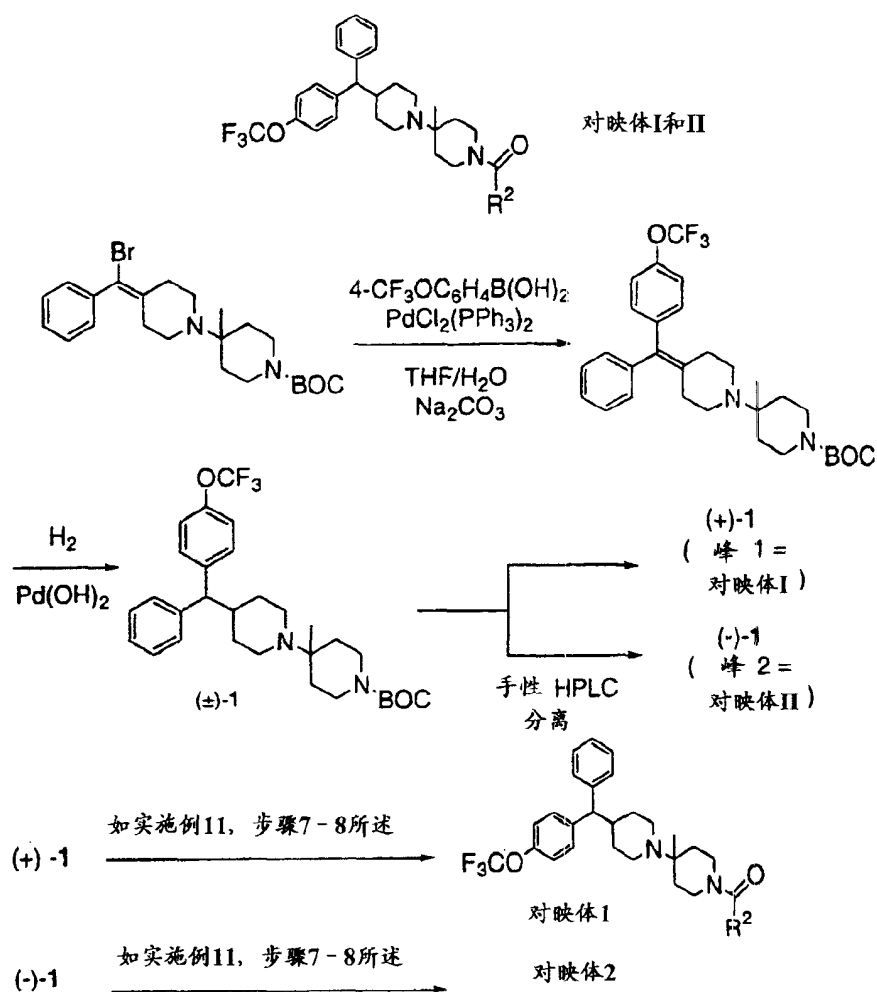
利用相似方法还可以制备下述化合物:

5



13A HRMS (MH^+) 599.3015

实施例 14



制备其中 R² 为 2,6-二甲基苯基的化合物:

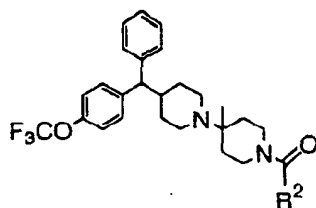
- 5 1) 在 THF/H₂O (4/1, 15 ml) 中溶解实施例 12 (300mg, 0.67 mmol)、4-CF₃OC₆H₄B(OH)₂ (410mg, 2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (50mg, 0.067 mmol) 和碳酸钠 (210mg, 2 mmol) 形成溶液, 并且在氮气氛围中于 65℃ 搅拌 19 小时。将反应溶液分配到 EtOAc 与水之间, 水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤、硫酸钠干燥。过滤后浓缩得到深棕色油状物。经闪式色谱纯化 (4/1 己烷/Et₂O, SiO₂) 得到 356mg
- 10 到深棕色油状物。经闪式色谱纯化 (4/1 己烷/Et₂O, SiO₂) 得到 356mg (100%) 所需产物, 系黄色油状物。

2) 在 CH₃OH (35 ml) 中形成步骤 1 产物 (340mg, 0.64 mmol) 和 Pd(OH)₂/碳 (300mg, 20 wt.% Pd (干基重), 50 wt.% 水) 的溶液, 并且在 Parr 装置内于 H₂ (50 psi) 下摇动 18 小时。过滤混合物, 浓

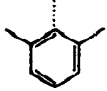
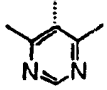
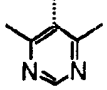
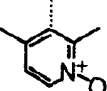
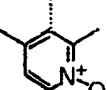
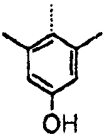
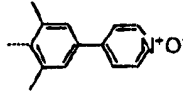
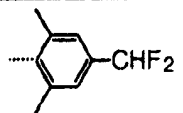
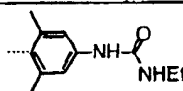
缩得到 341mg (100%) 产物, (\pm)-1, 系无色泡沫物。

- 3) 通过手性 HPLC 分离拆分胺 (\pm)-1。色谱条件如下:
 CHIRALCEL® OD™ (5cm x 30cm); 己烷/异丙醇/二乙胺
 75/25/0.05), 25℃; 254nm 检测。峰 1, (+)-对映体, 和峰 2, (-)-
 对映体的保留时间分别为 3.8 和 4.9 分钟 [CHIRALCEL® OD™ (己烷/
 乙醇/二乙胺 90/10/0.1), 25℃, 254nm]。峰 1 和峰 2 分别为第一
 和第二柱洗脱峰。利用实施例 11、步骤 7 和 8 中描述的条件, 将
 (CH₂Cl₂/TFA) 对映体 (I 和 II) 脱保护, 并且将游离胺偶联到 2,6-二甲
 基苯甲酸上。盐酸盐通过将游离碱溶于 EtOAc、进而用 1M HCl/Et₂O
 10 研制获得。

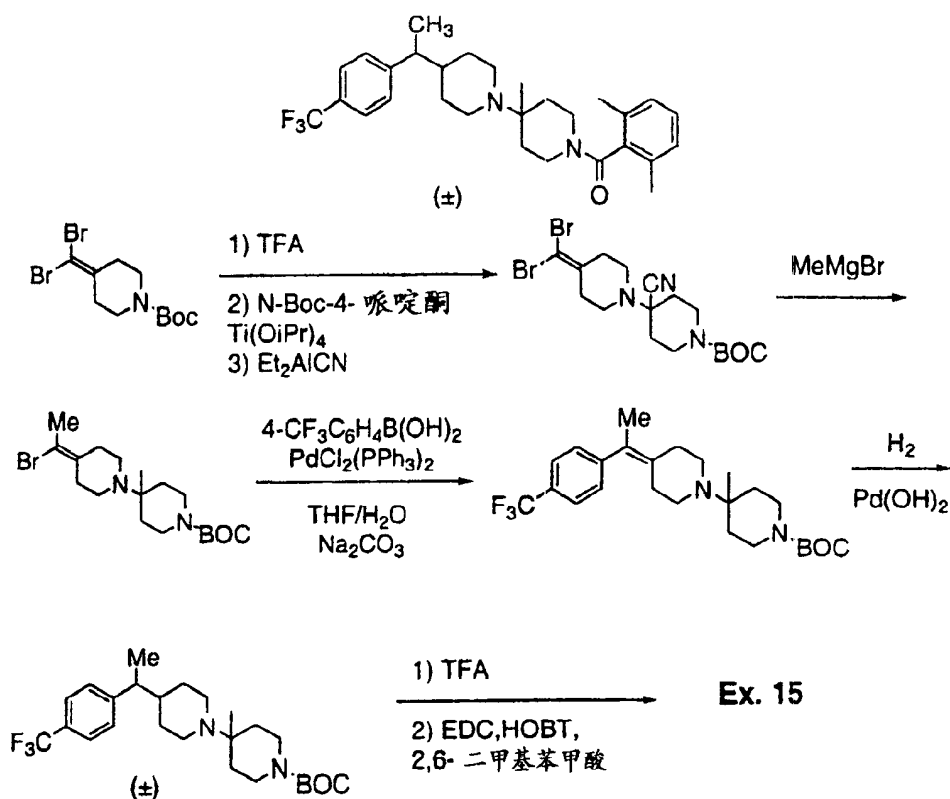
上述化合物 14A 和 14B 以及按照相似方法获得的其它化合物的数据由下表给出。在每种情形下, 对映体指示符 I 表示由 (+)-1 衍生得到, 而对映体指示符 II 表示由 (-)-1 衍生得到。



Ex.	Ar	对映体	m.p. (HCl)	HRMS	
				计算值	实测值
14A		I	185-190	565.3042	565.3050

14B		II	175-180	565.3042	565.3050
14C		I	168-174	567.2947	567.2951
14D		II	170-175	567.2947	567.2957
14E		I	195-201	582.2944	582.2944
14F		II	180-185	582.2944	582.2958
14G		II	214-218	581.2991	581.2984
14H		II	145-151	658.3257	658.3251
14I		II	193-198	615.3010	615.3016
14J		II	195-200	651.3522	651.3526

实施例 15



- 5 1) 将二溴-烯烃 (3.55g, 10 mmol) 和 TFA (10 ml) 溶于二氯甲烷, 并且于 25°C 搅拌 20 小时。浓缩反应溶液。将残留物分配到二氯甲烷与 1N NaOH 之间。水层用二氯甲烷萃取。干燥 (硫酸钠) 合并的有机层。过滤并加以浓缩, 得到 2.4g (94%) 无色油状游离哌啶。游离哌啶 (2.41g, 9.45 mmol) 顺序用 (a) N-Boc-4-哌啶酮/ Ti(OiPr)_4 ,
10 和 (b) Et_2AlCN 处理, 得到如实施例 11 中步骤 5 所述的氨基-胺。

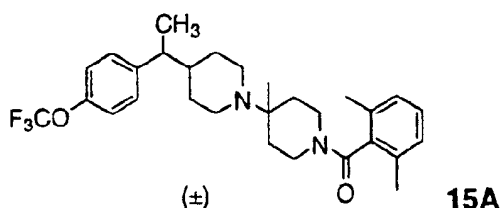
2) 将步骤 1 产物和 MeMgBr (16 ml, 3.0M 乙醚溶液) 溶于 THF (30ml), 25°C 搅拌 19 小时。溶液用 1N NaOH 和 EtOAc 骤冷。过滤 (硅藻土) 混合物。水层用 EtOAc 萃取, 合并的 EtOAc 层用盐水洗涤, 尔
15 后干燥 (硫酸钠)。过滤后浓缩得到一黄色油状物。经闪式色谱纯化 (6/1 己烷/EtOAc, SiO_2) 得到 2.54g (69%, 按游离哌啶计) 乙烯基溴固体。m. p. (游离碱) 85-90°C。HRMS (MH^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$ 的计算值: 387, 1647; 实测值: 387.1638。

3) 将步骤 2 产物 (200mg, 0.52 mmol)、 $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$ (344mg, 1.8 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (36mg, 0.052 mmol) 和碳酸钠 (165mg, 1.56

mmol)溶于 THF/H₂O (4/1, 10 ml), 并且于 75°C (油浴) 加热 21 小时。然后将溶液分配到 EtOAc 与水之内。水层用 EtOAc 萃取, 合并的 EtOAc 层用盐水洗涤, 进而干燥 (硫酸钠)。过滤后浓缩得到一黄色油状物。经闪式色谱纯化 (3/1 - 1/1 己烷/EtOAc, SiO₂) 得到 210mg (89%) 油状物苯基取代烯烃。HRMS (MH⁺) C₂₅H₃₆O₂N₂F₃ 的计算值: 453.2729; 实测值: 453.2728。

4) 如实施例 11 步骤 3 中所述氢化步骤 3 的产物。然后如实施例 11、步骤 7-8 中所述脱保护还原产物, 并与 2,6-二甲基苯甲酸进行偶联。得到黄色油状标题化合物 (37mg, 55%)。m. p. (HCl 盐) 130-140°C。HRMS (MH⁺) C₂₉H₃₈ON₂F₃ 的计算值: 487.2936; 实测值: 487.2928。

利用相似方法制备下述化合物:



m. p. (HCl 盐) 135-145°C。HRMS (MH⁺) C₂₉H₃₈O₂N₂F₃ 的计算值: 503.2885; 实测值: 503.2896。

下列试验可以用来测定本发明化合物的 CCR5 抑制与拮抗活性。

CCR5 膜结合测定试验

20 利用 CCR5 膜结合试验的高流通量筛选法确定 RANTES 结合的抑制剂。该测定使用由表达人 CCR5 趋化因子受体的 NIH 3T3 细胞制备的膜制品, 它们具有与 RANTES (即受体的天然配体) 结合的能力。利用 96-孔平板格式, 在有或无化合物存在下用 ¹²⁵I-RANTES 温育膜制品 1 小时。在 0.001 μg/ml - 1 μg/ml 宽范围内连续稀释化合物, 并且一式三份进行试验。反应混合物通过玻璃纤维滤器收获, 并且充分洗涤。求出复制物总计数的平均值, 数据以抑制 50% 总 ¹²⁵I-RANTES 结合所需浓度报道。在膜结合试验中具有强活性的化合物进一步用辅助的细胞基 HIV-1 进入和复制试验表征。

HIV-1 进入试验:

如 Connor 等, *Virology*, 206 (1995), p. 935-944 所述, 通过共转染编码 HIV-1 NL4-3 株(其已经通过突变包膜基因和引入荧光素酶报告质粒修饰)的质粒以及编码数个 HIV-1 包膜基因之一的质粒, 产生复制缺损型 HIV-1 报告病毒颗粒。在用磷酸钙沉淀法共转染两种质粒后第 3 天收获病毒上清液, 并测定功能性病毒滴定量。这些原种然后用于感染稳定表达 CD4 和趋化因子受体 CCR5 的 U87 细胞, 这些细胞已经用或未用试验化合物预温育过。感染在 37°C 下进行 2 小时, 然后洗涤细胞, 并将培养基更换成含化合物的新鲜培养基。温育细胞 3 天, 裂解并测定荧光素酶活性。结果以抑制 50%对照培养基中荧光素酶活性所需浓度报道。

HIV-1 复制试验

该试验使用原始外周血液单核细胞或稳定的 U87-CCR5 细胞系来测定抗-CCR5 化合物阻止初级 HIV-1 株感染的效果。纯化得自正常健康供体的原始淋巴细胞, 感染前三天用 PHA 和 IL-2 体外刺激。利用 96-孔平板格式, 37°C 用药物预处理细胞 1 小时, 随后用巨噬细胞嗜向性 HIV-1 (M-tropic HIV-1) 分离物感染。感染后, 洗涤细胞除去残留的接种物, 在化合物存在下培养 4 天。收集培养物上清液, 通过测定病毒 p24 抗原浓度测量病毒复制情况。

钙流出试验

加入化合物或天然 CCR5 配体之前, 在表达 HIV 辅助受体 CCR5 的细胞上负载钙敏感染料。具有激动剂特性的化合物将能在细胞中诱导钙流出信号, 而 CCR5 拮抗剂则被认为是不能诱导它们本身发出信号但能阻止天然配体 RANTES 发出信号的化合物。

GTP γ S 结合试验(次级膜结合试验):

GTP γ S 结合试验用来测量 CCR5 配体引起的受体活化。该试验测量合适配体引起受体活化而产生的 ³⁵S 标记-GTP 与 G-蛋白偶联受体的结合。在该试验中, CCR5 配体 RANTES 用 CCR5 表达细胞的膜制品温育, 并且通过分析结合 ³⁵S 标记物测定与活化受体的结合。通过诱导受体活化, 该试验能定量测定化合物是否显示出激动剂性质, 或者通过以竞争或非竞争方式测量对 RANTES 结合的抑制, 该试验能定量测定化合物是否显示出拮抗剂性质。

趋化试验：

趋化试验是表征试验化合物的激动剂-拮抗剂性质的功能性试验。该试验测量表达人 CCR5 的非粘附鼠细胞系 (BaF-550) 应答试验化合物或天然配体 (即 RANTES, MIP-1 β) 穿膜移动的能力。细胞跨越透性膜向具有激动剂活性的化合物一侧移动。拮抗剂化合物不仅不能诱导趋化性, 而且还会抑制细胞应答已知 CCR5 配体的移动。

文献中已经报道了 CC 趋化因子受体如 CCR-5 受体在炎症中的作用, 这些文献如 Immunology Letters, 57, (1997), 117-120 (关节炎); Clinical & Experimental Rheumatology, 17 (4) (1999), p. 419-425 (类风湿性关节炎); Clinical & Experimental Immunology, 117 (2) (1999), p. 237-243 (特应性皮炎); International Journal of Immunopharmacology, 20 (11) (1998), p. 661-7 (牛皮癣); Journal of Allergy & Clinical Immunology, 100 (6, Pt 2) (1997), p. S52-5 (哮喘); 以及 Journal of Immunology, 159(6) (1997), p. 2962-72 (变态反应)。

在测定抑制 RANTES 结合的试验中, 本发明化合物具有 K_i 值为 0.1 - 2000 nM 的活性, 优选化合物具有 0.1 - 1000 nM、更优选 0.1 - 500 nM、最优选 0.1-100 nM 的活性。下表中给出了测定抑制 RANTES 结合的试验中优选及代表性的式 I 与 II 化合物的结果。表中 “Ex. No.” 代表 “实施例序号”, 且 “nM” 代表 “纳摩尔”。

Ex. No.	K_i (nM) 对 RANTES 结合的抑制
1B	14
1J	1
2	9.6
2G	1.8
2S	17.9
2JJ	0.58
4B	0.5
4C	0.5
5L	7.9
5N	1.7

50	0.4
5Z	0.3
5AB	0.1
6V	0.8
7U	62.5
9D	588

使用本发明描述的 CCR5 拮抗剂化合物制备药物组合物时，惰性可药用载体可以为固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散性颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可以含约 5-约 95% 的活性成分。合适的固体载体是本领域已知的，例如碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，蔗糖或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂均可用作适合口服的固体剂型。可药用载体以及制备各种不同组合物方法的实例可见于 A. Gennaro 编辑的 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液。可提及的实例有适合非肠道注射用的水或水-丙二醇溶液，或者对于口服溶液、悬浮液和乳液可以加入甜味剂和遮光剂。液体形式制剂还包括鼻内给药溶液。

适合吸入给药的气雾剂可以包含溶液和粉末形式的固体，它们可与可药用载体如惰性压缩气体（例如氮气）混合。

同样还包括临用前转化为供口服或非肠道给药用液体形式制剂的固体制剂。这种液体形式包括溶液，悬浮液和乳液。

本发明化合物也可以透皮给药。透皮组合物可以为霜剂，洗剂，气雾剂和/或乳剂形式，并且它们可以包括在本领域惯常用于此目的的基质型或储库型透皮贴剂内。

优选所述化合物通过口服给药。

优选所述药物制剂为单位剂型。在此类剂型中，所述制剂可细分为含有适当量（如达到所需目的的有效量）活性成分的单位剂量。

根据具体应用，单位剂量制剂中的活性化合物的量可以在大约 10mg - 约 500mg 之间变化和调整，优选大约 25mg - 大约 300mg，更优选大约 50mg - 大约 250mg，并且最优选大约 55mg - 大约 200mg。

CCR5 化合物的实际使用剂量可能会随患者的需要和受治疗疾病的严重程度而变化。本领域技术人员可以确定特定情况下的适宜剂量。为了方便起见，可以将总日剂量细分，并根据需要全天分数次给药。

5 本发明 CCR5 化合物和/或其可药用盐的给药量与给药频率由临床主治医师根据下列因素加以判断调整：如患者的年龄、身体状况和身高体重以及所治疗疾病的严重程度。口服给药的典型推荐日剂量为大约 100mg/天 - 大约 300 mg/天，优选 150mg/天 - 250mg/天，更优选大约 200mg/天，并且分成 2 - 4 个分剂量服用。

10 与 CCR5 拮抗剂联用的 NRTIs、NNRTIs、PIs 和其它药物的剂量与剂量方案由临床主治医师根据包装内附说明书中的批准剂量与剂量方案或如治疗方案所述，并考虑患者的年龄、性别和身体状况以及所治疗疾病的严重程度而定。

15 本发明 HIV-1 疗法的目的是降低 HIV-1-RNA 病毒负荷量低于检测限。本发明上下文中的“HIV-1-RNA 的检测限”是指按照定量、多循环逆转录酶 PCR 方法测得的每 ml 患者血浆中含有低于约 200-低于约 50 拷贝数 HIV-1-RNA。在本发明中，HIV-1-RNA 优选按照 Amplicor-1 Monitor 1.5 (得自 Roche Diagnostics) 或 Nuclisens HIV-1 QT-1 的方法学测量。

20 尽管本发明已经结合上述具体方案进行了说明，但对本领域技术人员来讲，对其进行的各种改进、修饰和改变都将是显而易见的。而且所有这些替换、修饰和改进都落在本发明的宗旨与范围之内。