



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102227429 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 28

(21) 申请号 200980147183. 7

A61P 29/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 11. 20

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/118, 053 2008. 11. 26 US

(56) 对比文件

US 6812234 B2, 2004. 11. 02, 全文.

CN 1950082 A, 2007. 04. 18, 全文.

CN 1976702 A, 2007. 06. 06, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 05. 26

李楠. 趋化因子受体 CXCR4 在人肝癌细胞中的表达及意义. 《第二军医大学硕士学位论文》. 2008, 第 3-4, 7-8, 38-45 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2009/055232 2009. 11. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/061329 EN 2010. 06. 03

审查员 李军勇

(73) 专利权人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

(72) 发明人 R·V·德弗拉耶 W·黄

R·O·休斯 D·J·小罗吉尔

J·I·特鲁吉罗 S·R·特纳

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07D 487/08 (2006. 01)

A61K 31/407 (2006. 01)

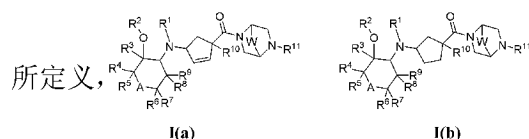
权利要求书9页 说明书80页

(54) 发明名称

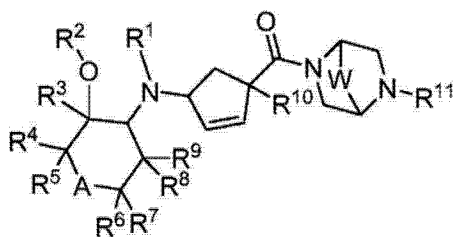
作为趋化因子受体调节剂的 3-氨基环戊烷
羧酰胺

(57) 摘要

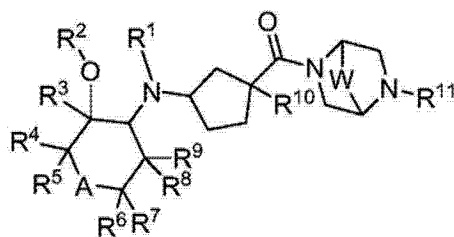
本发明提供了式 I(a) 或 I(b) 的化合物或其
药学上可接受的盐, 其中不同的取代基如说明书



1. 式 I (a) 或 I (b) 的化合物：



I(a)



I(b)

或其药学上可接受的盐,其中:

A 是 0 ;

W 是 $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$:

 R^1 是 H ;

R² 是甲基；

 R^3 是 H :

R^8 和 R^9 是 H ;

 R^4 和 R^5 是 H ;

R^6 和 R^7 是 H ;

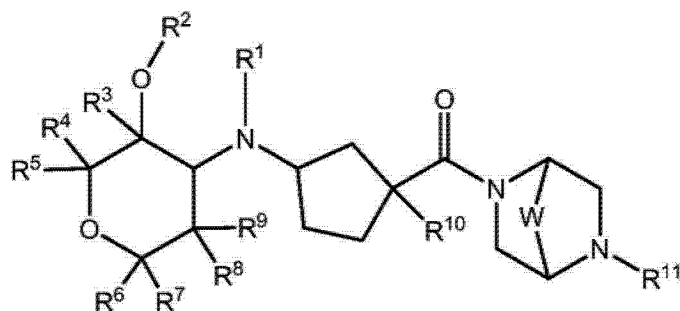
R¹⁰ 是 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 羟基烷基；

R¹¹ 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、或苯基, 所述 R¹¹ 任选地独立地被一个或多个下述取代基取代: 三氟甲基、氟或甲基;

R¹³ 是 H、卤素或 OH；

R¹⁴ 是 H、卤素或 OH。

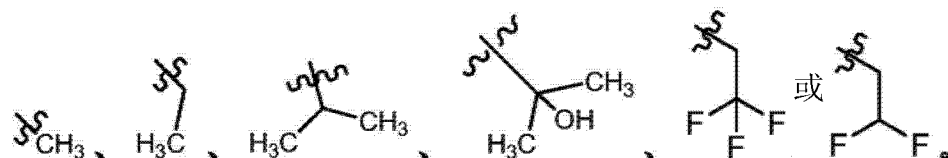
2. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物由式 II 所示:



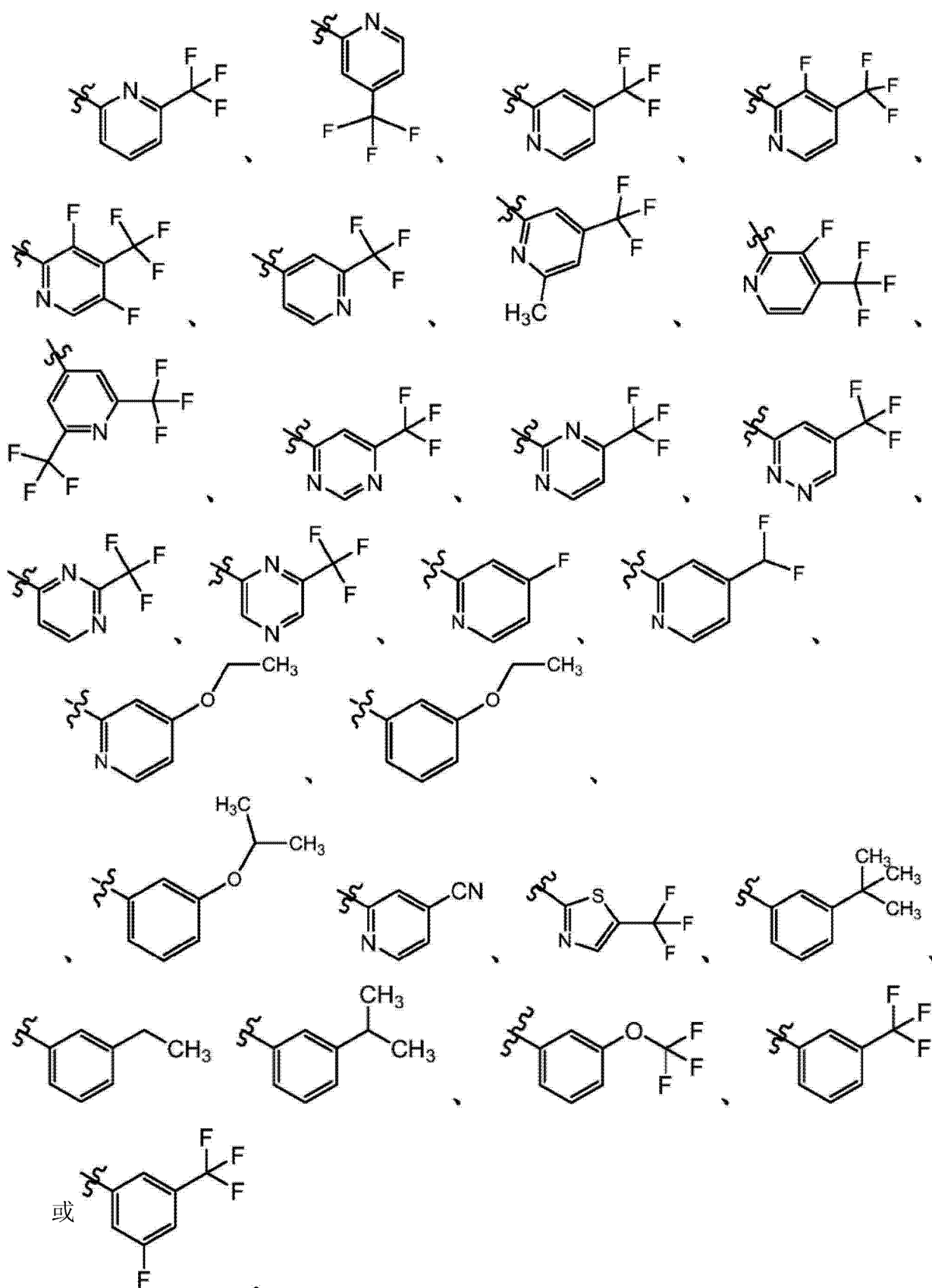
(II)

或其药学上可接受的盐。

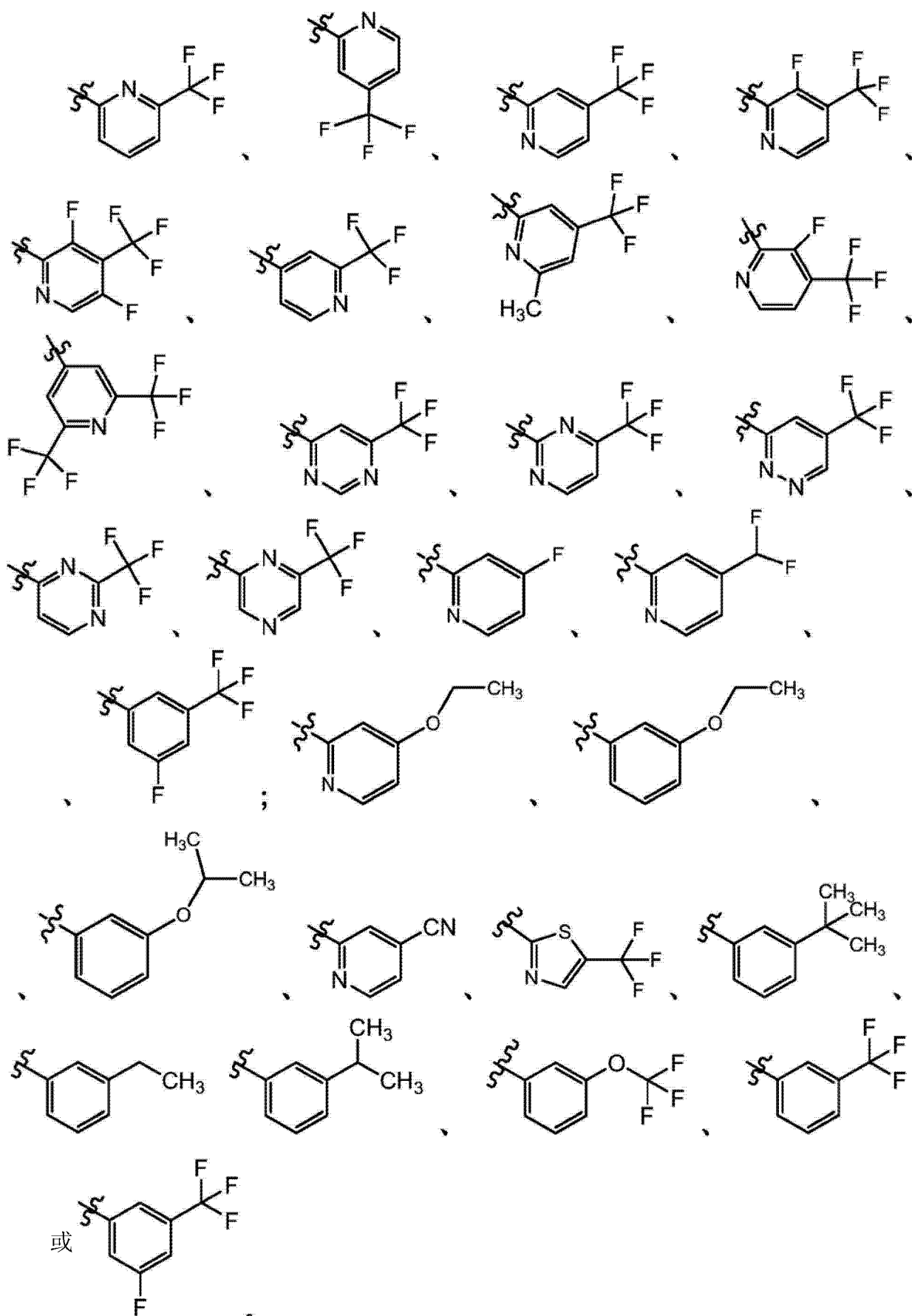
3. 权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^{10} 是



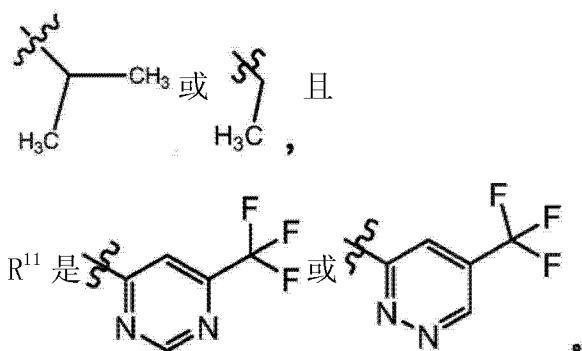
4. 权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{11} 是



5. 权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{11} 是



6. 权利要求 5 所述的化合物, 其中 R^{10} 是



7. 选自下述的化合物：

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [4- (三氟甲基) 吡啶 -2- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [4- (三氟甲基) 嘧啶 -2- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [6- (三氟甲基) 嘧啶 -4- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [6- (三氟甲基) 吡嗪 -2- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [2- (三氟甲基) 嘧啶 -4- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [6- (三氟甲基) 吡啶 -2- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [2- (三氟甲基) 吡啶 -4- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 乙基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [3- 氟 -4- (三氟甲基) 吡啶 -2- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 甲基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [4- (三氟甲基) 吡啶 -2- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1, 5- 脱水 -2, 3- 二脱氧 -3- {[(1R, 3S) -3- 甲基 -3- ({ (1S, 4S) -5- [6- (三氟甲基) 吡嗪 -2- 基] -2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基} 羰基) 环戊基] 氨基} -4-0- 甲基 -D- 赤式 -戊糖醇；

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[2,6-二(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)-3-异丙基环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-((1S,4S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)-3-异丙基环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-((1S,4S)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)-3-异丙基环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-0-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-0-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-0-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-0-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-0-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基-4-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基-4-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基-4-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基-4-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-3-{[(1R,3S)-3-{[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}-3-(2,2,2-三氟乙基)环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇;

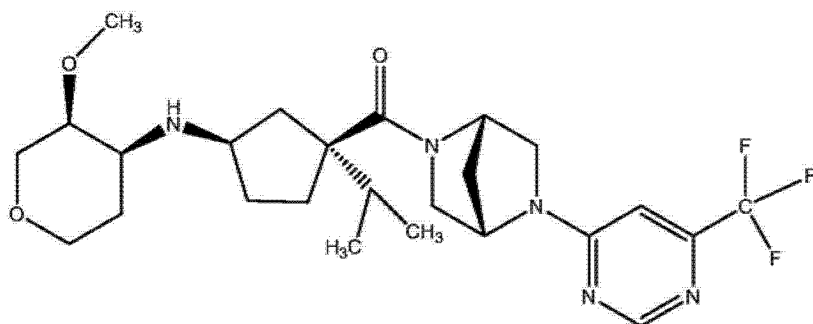
1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇;

1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇;和

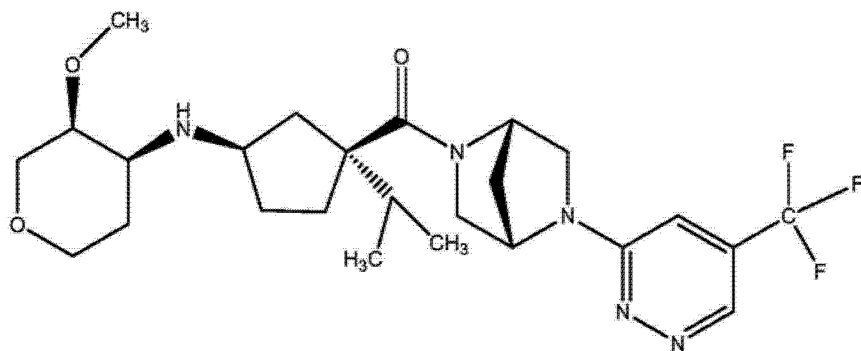
1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基戊糖醇。

8. 下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

9. 下式的化合物



或其药学上可接受的盐。

10. 组合物,其包含权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐和载体。

11. 权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在生产药物中的应用,所述药物用于治疗动脉粥样硬化、狼疮、多发性硬化、疼痛、移植排斥、糖尿病、病毒病、癌症、哮喘、季节性和常年性变应性鼻炎、鼻窦炎、结膜炎、老年性黄斑退化症、食物变态反应、鲑鱼肉中毒、银屑病、未分化的脊柱关节病、痛风、荨麻疹、瘙痒症、湿疹、炎性肠病、血栓性疾病、中耳炎、纤维化、肝硬化、心脏疾病、阿尔茨海默氏病、脓毒病、再狭窄、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征、超敏性肺病、慢性阻塞性肺病、关节炎、肾炎、特应性皮炎、中风、急性神经损伤、结节病、肝炎、子宫内膜异位症、过敏性肺炎、嗜酸细胞性肺炎、迟发型过敏反应、间质性肺病、眼障碍或肥胖症。

12. 权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在生产药物中的应用,所述药物用于治疗类风湿性关节炎、肝纤维化、药物造成的肺纤维化、神经性疼痛和糖尿病肾病。

作为趋化因子受体调节剂的 3- 氨基环戊烷羧酰胺

[0001] 本申请要求 2008 年 11 月 26 日提交的美国临时申请号 61/118, 053 的利益。

技术领域

[0002] 本发明涉及调节趋化因子受体（诸如 CCR2 和 CCR5）的活性的化合物。所述化合物可以用于例如治疗与趋化因子受体表达或活性有关的疾病。

背景技术

[0003] 白细胞从血管向患病组织的迁移和运输，涉及引发正常的抵抗疾病的炎症应答。该过程（也称作白细胞募集）也涉及炎性和自身免疫性疾病的发作和进展。这些疾病引起的病理学源自身体的免疫系统防御对正常组织的攻击。因此，阻止和阻断在炎性、自身免疫性疾病和癌症中白细胞向靶组织的募集，是治疗干预的有效方案。

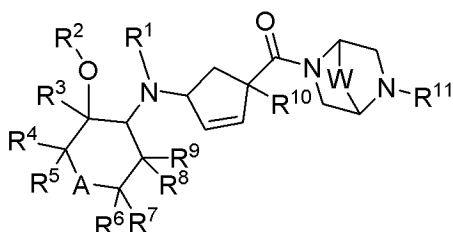
[0004] 单核细胞 / 巨噬细胞向炎症部位中的浸润与诸如单核细胞化学引诱物蛋白 -1 (MCP-1、CCL2) 等蛋白有关。巨噬细胞会生成趋化因子，诸如巨噬细胞炎性蛋白 -1- β (MIP-1 β 、CCL4)。这样的蛋白与诸如 CCR2 和 CCR5 等趋化因子受体相互作用。CCR2 或 CCR5 的调节（诸如拮抗或抑制）有助于治疗多种疾病。

[0005] 调节趋化因子受体活性的化合物的鉴别，代表开发药理学药剂的理想的药物设计方案，所述药剂用于治疗与趋化因子受体活性有关的疾病。本发明的化合物帮助实现了这些和其它需要。

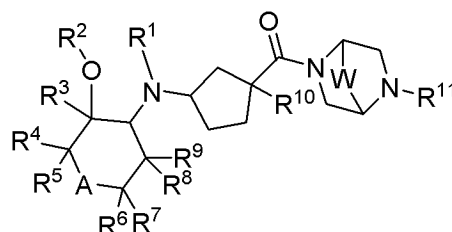
发明内容

[0006] 在本发明的一个实施方案中，提供了式 I(a) 或 I(b) 的化合物：

[0007]



I(a)



I(b)

[0008] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0009] A 是 O 或 CF₂；

[0010] W 是 CR¹³R¹⁴、C(O)、CHOR¹⁵、CHF、CF₂、O 或 S

[0011] R¹ 是 H 或任选地被 1-3 个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基，所述取代基选自：卤素、OH、CO₂H、CO₂-(C₁₋₆ 烷基) 或 C₁₋₃ 烷氧基；

[0012] R² 和 R³ 各自独立地是 H、(C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 卤代烷基、卤素、(C₃₋₆) 环烷基、CN、OH、CO₂R、OCOR¹²；其中所述 (C₁₋₆) 烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：F、(C₁₋₃) 烷氧基、OH、CN 或 CO₂R¹²；

[0013] R^8 和 R^9 各自独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷氧基 (cycloalkyloxy)、CN、OH、 CO_2R 、 $OCOR^{12}$ ；其中所述 (C_1-C_6) 烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：F、 (C_1-C_3) 烷氧基、OH、CN 或 CO_2R^{12} ；

[0014] R^2 和 R^9 一起可以形成 5-8 元环；

[0015] R^4 和 R^7 一起可以形成 5-8 元环；

[0016] R^4 和 R^5 各自独立地是 H、CN、 (C_1-C_6) 烷基、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、OH、 CO_2R^{12} 、 $OCOR^{12}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：F、 (C_1-C_3) 烷氧基、OH 或 CO_2R^{12} ；

[0017] R^6 和 R^7 各自独立地是 H、CN、 (C_1-C_6) 烷基、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、OH、 CO_2R^{12} 、 $OCOR^{12}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：F、 (C_1-C_3) 烷氧基、OH 或 CO_2R^{12} ；

[0018] 或 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环基团；

[0019] 或 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成 4-7 元螺环基团；

[0020] 或 R^3 和 R^4 与它们连接的 C 原子一起形成稠合的 3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基；

[0021] R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 羟基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基环烷基、OH、 (C_1-C_5) 杂环基、氨基、芳基或 CN，

[0022] R^{11} 是芳基或杂芳基，所述 R^{11} 任选地独立地被一个或多个下述取代基取代： (C_1-C_6) 烷基、卤素、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、氨基、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2SO_2 、 SF_5 、或 CN；

[0023] R^{12} 是 H、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_3-C_6) 环烷基；

[0024] R^{13} 是 H、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 OH；

[0025] R^{14} 是 H、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 OH；且

[0026] R^{15} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 环烷基。

具体实施方案

[0027] 这些发明不限于在本说明书中所述的实施方案，且可以修改。

[0028] A. 定义

[0029] 对于下面定义的术语，应当适用这些定义，除非在权利要求书中或在本说明书其它地方给出不同的定义。

[0030] 术语芳基意在包括芳族碳环基团，例如苯基、联苯基、茚基、萘基，以及与杂环稠合的芳族碳环，例如苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、异吲哚基、苯并三唑基、吡唑和吡啶基。

[0031] 术语杂芳基包括单-和多-环芳族环，其中含有 3 至 20 个、或 4 至 10 个环原子，其中至少一个是杂原子，例如氧、硫、磷或氮。这类基团的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基。

[0032] 术语“环烷基”表示环化的烃（单环和多环的），例如环化的烷基、烯基或炔基。在有些实施方案中，环烷基是 C_{3-14} 、 C_{3-10} 、 C_{3-8} 、 C_{3-7} 、 C_{3-6} 或 C_{3-5} 。在有些实施方案中，环烷基部分各自具有 3 至 14 个、3 至 10 个或者 3 至 6 个成环碳原子。在有些实施方案中，环烷基具有

0、1 或 2 个双键或三键。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基等。在本申请中，环烷基也意在包括桥连环状烃，例如金刚烷基等。

[0033] 杂环是碳环（单环或多环的），它们在环中包括一个或多个杂原子，例如氮、氧或硫。在有些实施方案中，杂环含有 3-8 个环成员。在有些实施方案中，杂环含有 3-6 个环成员。在有些实施方案中，杂环含有 1、2 或 3 个杂原子。杂环可以是饱和或不饱和的。在有些实施方案中，杂环含有 0、1 或 2 个双键或三键。成环碳原子和杂原子也可以携带氧代或硫化物取代基（例如 CO、CS、SO、SO₂、NO 等）。杂环的实例包括四氢呋喃基、四氢噻吩基、吗啉代基、硫吗啉代基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃、二噁烷和噻唑烷基。

[0034] 单取代的芳基表示具有一个取代基的芳基。多取代的芳基表示具有两个或多个取代基（例如 2-4 个取代基）的芳基。单取代的杂芳基表示具有一个取代基的杂芳基。多取代的杂芳基表示具有两个或多个取代基（例如 2-4 个取代基）的杂芳基。单取代的环烷基（或碳环）表示具有一个取代基的环烷基。多取代的环烷基（或碳环）表示具有两个或多个取代基（例如 2-4 个取代基）的环烷基。单取代的杂环表示具有一个取代基的杂环。多取代的杂环表示具有两个或多个取代基（例如 2-4 个取代基）的杂环。

[0035] 术语卤素本身或者作为另一取代基的一部分，表示氟、氯、溴或碘，另有规定除外。类似地，诸如卤代烷基等术语意味着包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语卤代烷基、例如卤代（C₁-C₄）烷基，意味着包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0036] 术语烷基在单独或作为后缀使用时，包括直链和支链（branched）结构，例如伯烷基、仲烷基和叔烷基。这些基团可以含有多达 15 个、或多达 8 个、或多达 4 个碳原子。在有些实施方案中，烷基是 C₁₋₁₀、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄ 或 C₁₋₃。烷基原子团的实例例如包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基和仲丁基。类似地，术语烯基和炔基表示不饱和的直链或支链结构，其中例如含有 2 至 12 个、或 2 至 6 个碳原子。在有些实施方案中，烯基或炔基是 C₂₋₁₀、C₂₋₈、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄ 或 C₂₋₃。烯基和炔基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2,4-戊二烯基、3-（1,4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基和高级同系物与异构体。

[0037] 术语“载体”描述除了化阳物以外的成分。载体可以是药学上可接受的物质或媒介物。实例包括液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。

[0038] 短语“接触趋化因子受体”是指体内、离体或体外接触趋化因子受体，且包括，将本发明的化合物或盐施用给具有趋化因子受体的受试者，以及例如将本发明的化合物或盐导入样品中，所述样品含有包含趋化因子受体的细胞的、未纯化的或纯化的制品。例如，接触包括所述化合物和所述受体之间的相互作用，诸如结合。

[0039] 术语“受试者”表示任意动物，包括哺乳动物诸如小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物、或人类。

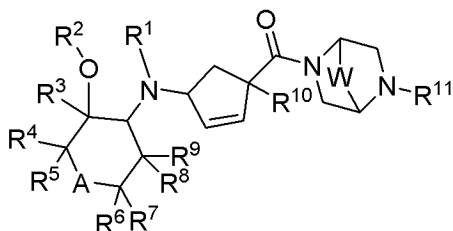
[0040] 术语“治疗”（和对应的术语“治疗”和“处理”）包括受试者的姑息性（palliative）、恢复性或预防性（“预防的”）治疗。术语“姑息性治疗”表示这样的治疗，其减轻或减少受试者的病症的效应或强度，而不治愈病症。术语“预防性治疗”（和对应的术语“预防治疗”）表示这样的治疗，其阻止受试者中病症的发生。术语“恢复性治疗”（“治愈的”）表示这样的治疗，其停止受试者中病症的进展、减少所述病症的病理学表现、或完全消除所述病症。治疗可以如下实现：使用治疗有效量的化合物、盐或组合物进行，其引起组

织、系统或受试者的生物学或医学应答,所述应答是诸如研究人员、医生、兽医、或临床医师等个体所追求的。

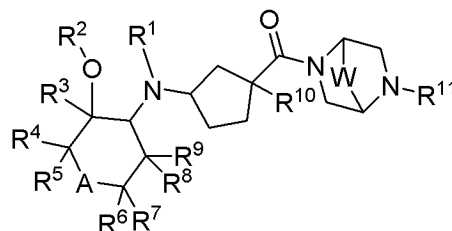
[0041] B. 化合物

[0042] 在本发明的一个实施方案中,提供了 I(a) 或 I(b) 的化合物:

[0043]



I(a)



I(b)

[0044] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0045] A 是 O 或 CF₂;

[0046] W 是 CR¹³R¹⁴、C(O)、CHOR¹⁵、CHF、CF₂、O 或 S

[0047] R¹ 是 H 或任选地被 1-3 个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基,所述取代基选自:卤素、OH、CO₂H、CO₂-(C₁₋₆ 烷基)或 C₁₋₃ 烷氧基;

[0048] R² 和 R³ 各自独立地是 H、(C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 卤代烷基、卤素、(C₃₋₆) 环烷基、CN、OH、CO₂R、OCOR¹²;其中所述 (C₁₋₆) 烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、(C₁₋₃) 烷氧基、OH、CN 或 CO₂R¹²;

[0049] R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是 H、(C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 卤代烷基、(C₃₋₆) 环烷基、CN、OH、CO₂R、OCOR¹²;其中所述 (C₁₋₆) 烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、(C₁₋₃) 烷氧基、OH、CN 或 CO₂R¹²;

[0050] R² 和 R⁹ 一起可以形成 5-8 元环;

[0051] R⁴ 和 R⁷ 一起可以形成 5-8 元环;

[0052] R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是 H、CN、(C₁₋₆) 烷基、卤素、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₃) 卤代烷氧基、(C₃₋₆) 环烷基、OH、CO₂R¹²、OCOR¹²,其中所述 (C₁₋₆) 烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、C₁₋₃ 烷氧基、OH 或 CO₂R¹²;

[0053] R⁶ 和 R⁷ 各自独立地是 H、CN、(C₁₋₆) 烷基、卤素、(C₁₋₃) 烷氧基、(C₁₋₃) 卤代烷氧基、(C₃₋₆) 环烷基、OH、CO₂R¹²、OCOR¹²,其中所述 (C₁₋₆) 烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、(C₁₋₃) 烷氧基、OH 或 CO₂R¹²;

[0054] 或 R² 和 R³ 与它们连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环基团;

[0055] 或 R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的碳原子一起形成 3-7 元螺环基团;

[0056] 或 R³ 和 R⁴ 与它们连接的 C 原子一起形成稠合的 3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基;

[0057] R¹⁰ 是 (C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 卤代烷基、(C₁₋₆) 羟基烷基、(C₁₋₆) 烷氧基、(C₃₋₆) 环烷基、羟基 (C₃₋₆) 环烷基、烷氧基环烷基、OH、(C₁₋₅) 杂环基、氨基、芳基或 CN,

[0058] R¹¹ 是芳基或杂芳基,所述 R¹¹ 任选地独立地被一个或多个下述取代基取代:

(C₁₋₆) 烷基、卤素、(C₁₋₆) 卤代烷基 (C₁₋₆) 烷氧基、OH、氨基、C(O)NH₂、NH₂SO₂、SF₅ 或 CN;

[0059] R¹² 是 H、(C₁₋₄) 烷基或 (C₃₋₆) 环烷基;

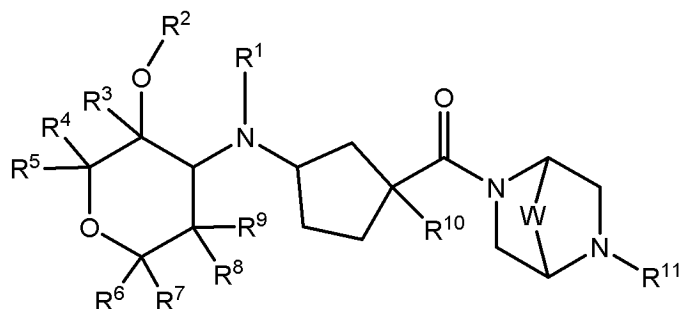
[0060] R¹³ 是 H、卤素、(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基或 OH;

[0061] R^{14} 是 H、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 OH；且

[0062] R^{15} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 环烷基。

[0063] 在本发明的另一个实施方案中,提供了式 II 的化合物:

[0064]



(II)

[0065] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0066] R^1 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或环丙基,所述 (C_1-C_6) 烷基任选地被卤素、CN、 $C(O)OH$ 或 OH 取代;

[0067] R^2 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基或 (C_3-C_6) 环烷基;

[0068] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 独立地是 H、 (C_1-C_4) 烷基、CN、卤素或氨基;

[0069] R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 羟基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基、烷氧基 (C_3-C_6) 环烷基、OH、 (C_1-C_5) 杂环基、氨基、芳基或 CN;

[0070] R^{11} 是芳基或杂芳基,所述 R^{11} 任选地独立地被一个或多个下述取代基取代:
 (C_1-C_6) 烷基、卤素、 (C_1-C_6) 卤代烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、氨基、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2SO_2 、 SF_5 或 CN;

[0071] W 是 $CR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)$ 、 $CHOR^{15}$ 、CHF、 CF_2 、O 或 S;

[0072] R^{13} 和 R^{14} 独立地是 H、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 OH;且

[0073] R^{15} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 环烷基。

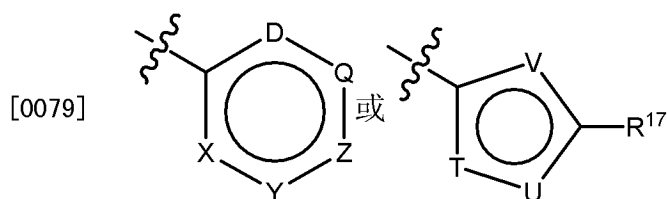
[0074] 在另一个实施方案中,提供了式 II 的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0075] R^1 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基

[0076] R^2 是 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 卤代烷基

[0077] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自是 H;

[0078] R^{11} 是



[0080] 其中 X、Y、Z、Q 和 D 独立地是 N 或 CR^{16} ,且其中 X、Y、Z、Q 和 D 中的 0、1、2 或 3 个是 N;且

[0081] 其中 T、U 和 V 独立地选自 CH、N、S 或 O,条件是, T 和 U 不同时是 O 或 S;

[0082] 每个 R^{16} 独立地是 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 CN;

[0083] R^{17} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基;且

[0084] W 是 $CR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)$ 、 $CHOR^{15}$ 、CHF 或 CF_2 。

[0085] 在式 II 化合物或其药学上可接受的盐的有些实施方案中, R² 是甲基。

[0086] 在式 II 化合物或其药学上可接受的盐的有些实施方案中,

[0087] R¹ 是 H、(C₁-C₆) 烷基或环丙基, 所述 (C₁-C₆) 烷基任选地被卤素、CN、C(O)OH 或 OH 取代;

[0088] R² 是甲基；

[0089] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 独立地是 H、 C_1 - C_4 烷基、CN、卤素或氨基；

[0090] R^{10} 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 羟基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基、烷氧基 (C_3-C_6) 环烷基、OH、 (C_1-C_5) 杂环基、氨基、芳基或 CN；

[0091] R^{11} 是芳基或杂芳基, 所述 R^{11} 任选地独立地被一个或多个下述取代基取代: (C_1-C_6) 烷基、卤素、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、氨基、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2SO_2 、 SF_5 或 CN;

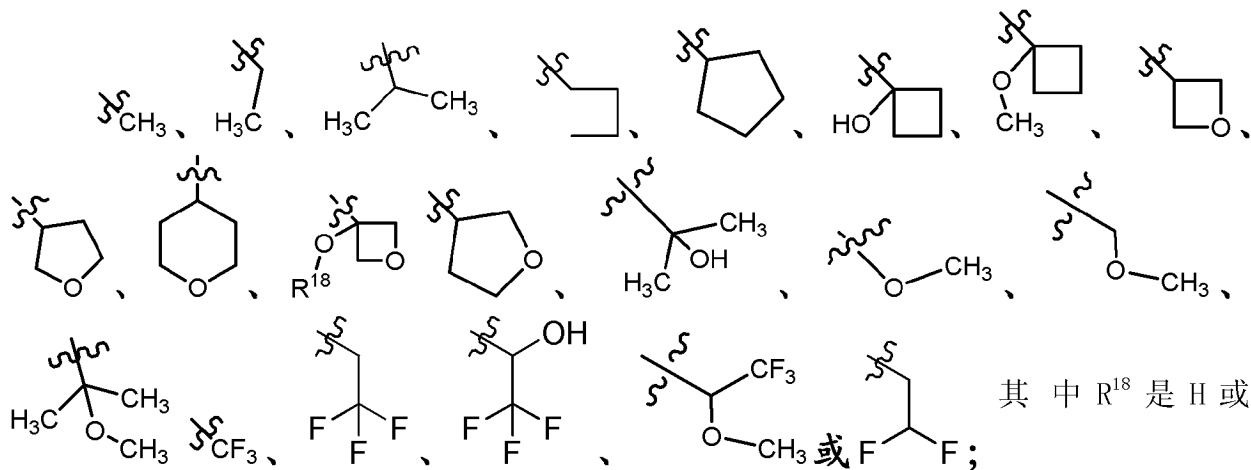
[0092] W 是 $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CHOR^{15} 、 CHF 、 CF_2 、 O 或 S ;

[0093] R^{13} 和 R^{14} 独立地是 H、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 OH；且

[0094] R¹⁵ 是 H、(C₁-C₆) 烷基或 (C₃-C₆) 环烷基。

[0095] 在式 II 化合物或其药学上可接受的盐的有些实施方案中, R¹⁰ 是

[0096]



(C₁-C₆) 烷基。

[0097] 在式 II 化合物或其药学上可接受的盐的有些实施方案中,

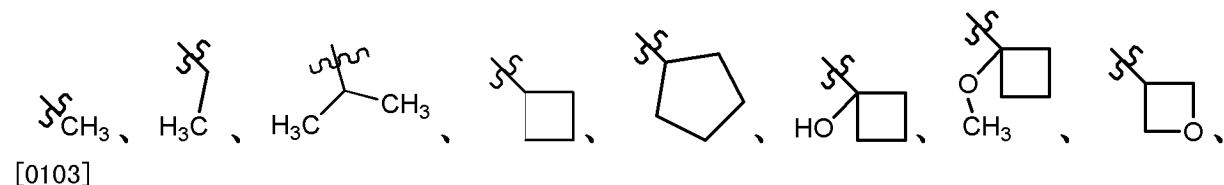
[0098] R¹ 是 H、(C₁-C₆) 烷基或环丙基, 所述 (C₁-C₆) 烷基任选地被卤素、CN、C(O)OH 或 OH 取代;

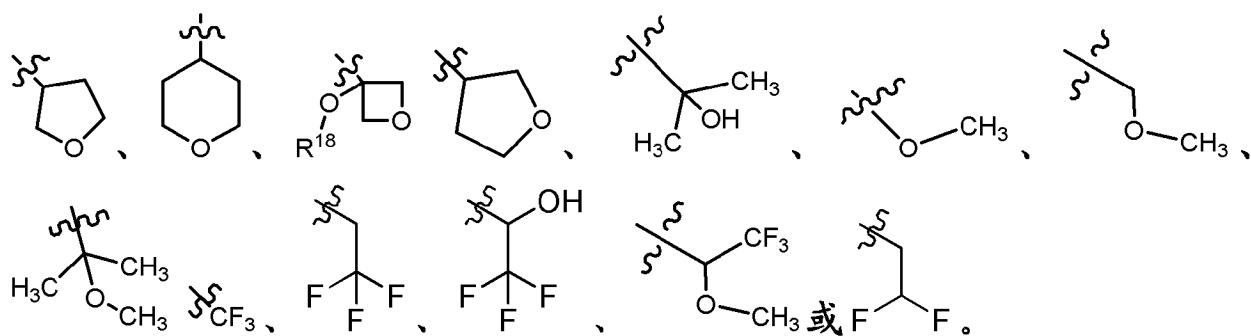
[0099] R² 是甲基；

[0100] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 独立地是 H、 C_1 - C_4 烷基、CN、卤素或氨基；

[0101] R¹⁰ 是

[0102]





[0104] R^{11} 是芳基或杂芳基, 所述 R^{11} 任选地独立地被一个或多个下述取代基取代: (C_1-C_6) 烷基、卤素、 (C_1-C_6) 卤代烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、氨基、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2SO_2 、 SF_5 或 CN;

[0105] W 是 $CR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)$ 、 $CHOR^{15}$ 、CHF、 CF_2 、O 或 S;

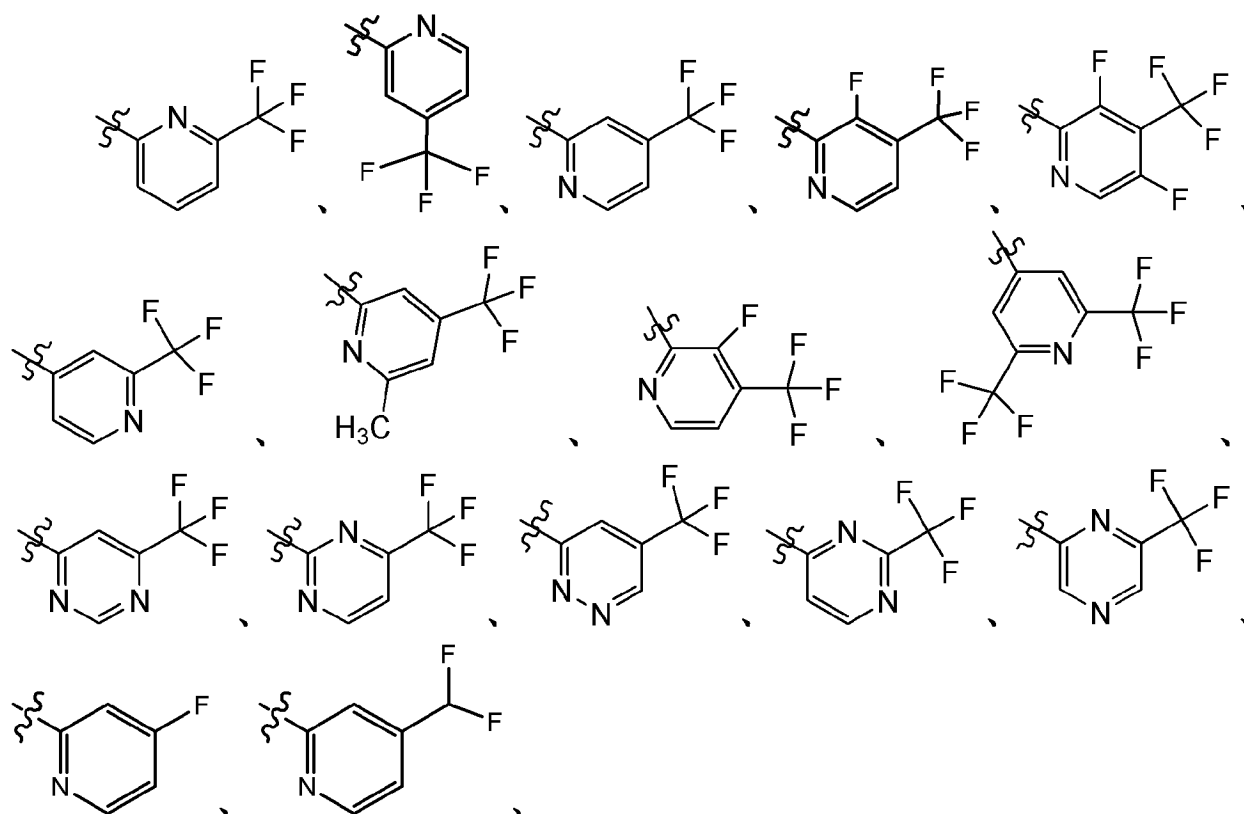
[0106] R^{13} 和 R^{14} 独立地是 H 卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 OH;

[0107] R^{15} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 环烷基; 且

[0108] R^{18} 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

[0109] 在本发明的有些实施方案中, 提供了式 II 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{11} 是

[0110]



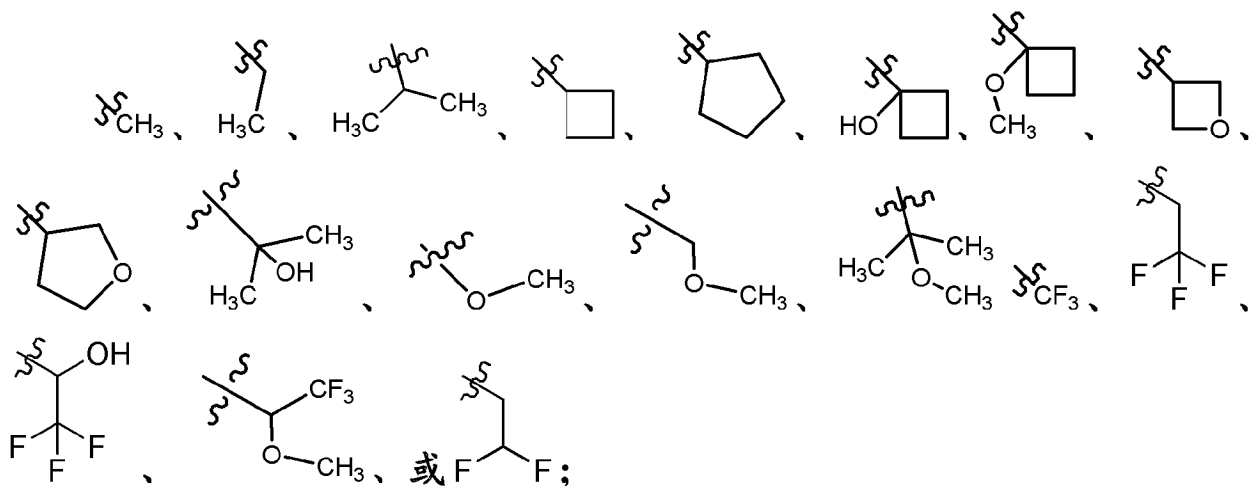
[0111]



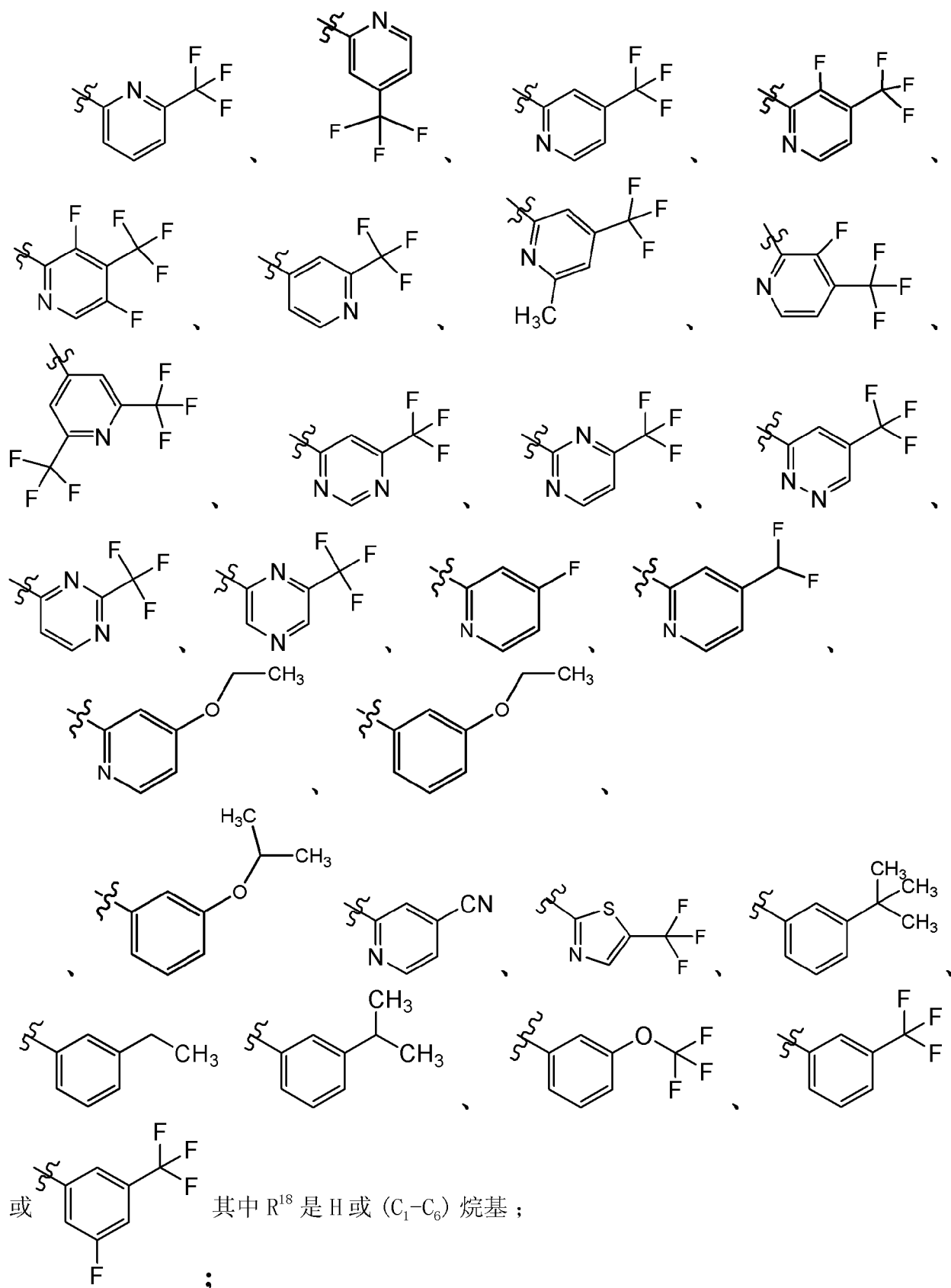
[0113] R^1 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或环丙基, 所述 (C_1-C_6) 烷基任选地被卤素、CN、 $C(O)OH$ 或 OH 取代;

[0115] R^3R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地是 H、 C_1 - C_4 烷基、CN、卤素或氨基；

[0117]



[0119]



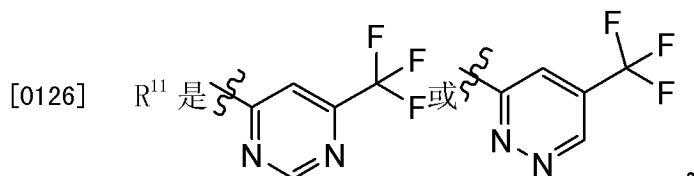
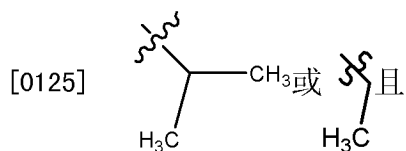
[0120] W 是 $CR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)$ 、 $CHOR^{15}$ 、 CHF 、 CF_2 、O 或 S；

[0121] R^{13} 和 R^{14} 独立地是 H、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或 OH；且

[0122] R^{15} 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 环烷基。

[0123] 在有些实施方案中，提供了式 II 化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0124] R^{10} 是



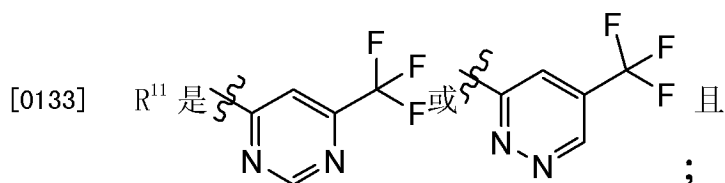
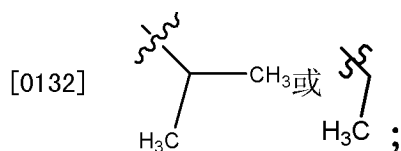
[0127] 在有些实施方案中,提供了式 II 化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0128] R^1 是 H;

[0129] R^2 是甲基;

[0130] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自是 H;

[0131] R^{10} 是



[0134] W 是 CH_2 。

[0135] 在另一个实施方案中,提供了选自下述的化合物或其药学上可接受的盐:

[0136] 1,5-脱水(anhydro)-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式(erythro)-戊糖醇(pentitol);

[0137] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0138] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0139] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0140] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0141] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤

式-戊糖醇；

[0142] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0143] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0144] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-甲基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0145] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-甲基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0146] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0147] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0148] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0149] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0150] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0151] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0152] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0153] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0154] 1,5-脱水-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[2,6-二(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)-3-异丙基环戊基]氨基}-2,3-二

脱氧-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0155] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-({(1S,4S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)-3-异丙基环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0156] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0157] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0158] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-({(1S,4S)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)-3-异丙基环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0159] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0160] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0161] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0162] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0163] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0164] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0165] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0166] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0167] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-0-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}

羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

[0168] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇(pentit);

[0169] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

[0170] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

[0171] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

[0172] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

[0173] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇

[0174] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇;

[0175] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基(isopropyl)-4-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0176] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基-4-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0177] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基-4-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0178] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1S,4S)-4-异丙基-4-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0179] 1,5-脱水-3-{[(1R,3S)-3-{[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}-3-乙基环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇;

[0180] 1,5-脱水-3-{[(1R,3S)-3-{[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}-3-(2,2,2-三氟乙基)环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲

基-D-赤式-戊糖醇；

[0181] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0182] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0183] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0184] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0185] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0186] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0187] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇；

[0188] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇；

[0189] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇；

[0190] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇；

[0191] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇；

[0192] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇；

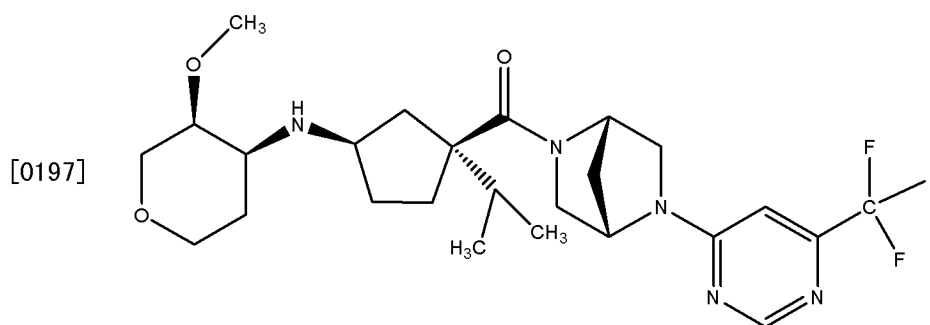
[0193] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇；

醇；

[0194] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-(5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇；和

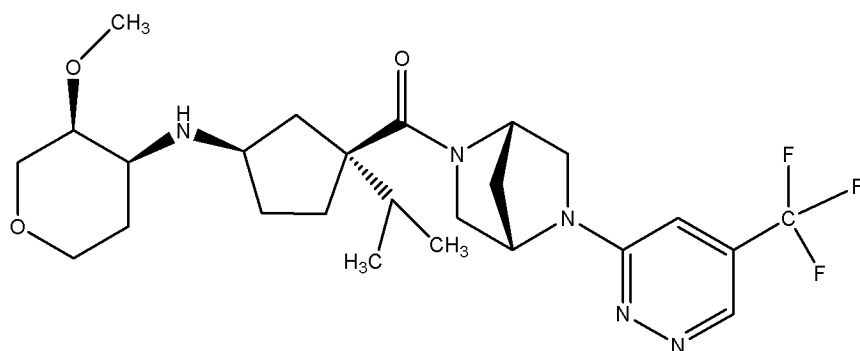
[0195] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-(5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇。

[0196] 在另一个实施方案中，提供了下式的化合物：



或其药学上可接受的盐。

[0198] 在另一个实施方案中，提供了下式的化合物



或其药学上可接受的盐。

[0199] 在本发明的另一个实施方案中，提供了一种组合物，其包含式 I 或 II 的化合物、或其药学上可接受的盐和载体。

[0200] 在另一个实施方案中，提供了治疗患者中与趋化因子受体的表达或活性有关的疾病的方法，所述方法包括，给所述患者施用式 I 或 II 的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0201] 在所述方法的一个实施方案中，所述趋化因子受体是 CCR2 或 CCR5。

[0202] 所述方法的另一个实施方案中，所述疾病是类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、狼疮、多发性硬化、疼痛、移植排斥、糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病病症、肝纤维化、病毒病、癌症、哮喘、季节性和常年性变应性鼻炎、鼻窦炎、结膜炎、老年性黄斑退化症、食物变态反应、鲑鱼肉中毒、银屑病、未分化的脊柱关节病 (undifferentiated spondyloarthritis)、痛风、荨麻疹、瘙痒症、湿疹、炎性肠病、血栓性疾病、中耳炎、纤维化、肝硬化、心脏疾病、阿尔茨海默氏病、脓毒病、再狭窄、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征、超敏性肺病、药物造成的肺纤维化、慢性阻塞性肺病、关节炎、肾炎、特应性皮炎、中风、急性神经损伤、结节病、肝炎、子宫内膜异位症、神经性疼痛、过敏性肺炎、嗜酸性细胞性肺炎 (eosinophilic pneumonias)、迟发型过敏反应、间质性肺病、眼障碍或肥胖症。

[0203] 在本发明的另一个实施方案中,提供了式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐在生产药物中的应用,所述药物用于治疗类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、狼疮、多发性硬化、疼痛、移植排斥、糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病病症、肝纤维化、病毒病、癌症、哮喘、季节性和常年性变应性鼻炎、鼻窦炎、结膜炎、老年性黄斑退化症、食物变态反应、鲑鱼肉中毒、银屑病、未分化的脊柱关节病、痛风、荨麻疹、瘙痒症、湿疹、炎性肠病、血栓性疾病、中耳炎、纤维化、肝硬化、心脏疾病、阿尔茨海默氏病、脓毒病、再狭窄、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征、超敏性肺病、药物造成的肺纤维化、慢性阻塞性肺病、关节炎、肾炎、特应性皮炎、中风、急性神经损伤、结节病、肝炎、子宫内膜异位症、神经性疼痛、过敏性肺炎、嗜酸细胞性肺炎、迟发型过敏反应、间质性肺病、眼障碍或肥胖症。

[0204] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗 CCR2 或 CCR2/CCR5 介导的疾病、障碍或病症的组合,所述组合包含如上定义的式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、和一种或多种额外的治疗剂。

[0205] 在另一个实施方案中,本发明涉及如上定义的式 I 或 II 的化合物或如上定义的其药学上可接受的盐,用作药物。

[0206] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者中 CCR2 或 CCR2/CCR5 介导的疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括,通过将治疗有效量的如上定义的式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用给所述受试者。

[0207] 在另一个实施方案中,本发明涉及如上定义的式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗 CCR2 或 CCR2/CCR5 介导的疾病、障碍或病症。

[0208] 在另一个实施方案中,本发明涉及如上定义的式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于生产药物的用途,所述药物用于治疗 CCR2 或 CCR2/CCR5 介导的疾病、障碍或病症。

[0209] 本发明化合物的盐可以包括其酸加成盐或碱加成盐(包括二盐)。所述盐可以是药学上可接受的。

[0210] 合适的酸加成盐从形成无毒盐的酸形成。实例包括醋酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、枸橼酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、蔗糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟醋酸盐。

[0211] 合适的碱盐从形成无毒盐的碱形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐(benzathine)、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。

[0212] 也可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0213] 对于合适的盐的综述,参见 Stahl 和 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

[0214] 通过将本发明化合物的溶液和希望的酸或碱(根据需要)混合到一起,可以容易地制备盐。所述盐可以从溶液沉淀出来,并通过过滤收集,或可通过蒸发溶剂而被回收。所

述盐的电离度可从完全离子化至几乎未离子化地变化。

[0215] 本发明的化合物可以作为前药施用。因而，其本身具有很小或没有药理学活性的某些衍生物当施用到体内或机体上时，通过例如水解裂解，转变为具有所需活性的本发明化合物。这样的衍生物称为“前药”。关于前药应用的进一步信息，可参见‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series (T Higuchi 和 W Stella) 和 ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (E B Roche 编, American Pharmaceutical Association)。

[0216] 例如通过用本领域技术人员已知的某些部分作为‘前体-部分 (pro-moieties)’ 替换在本发明化合物中存在的合适官能团 (functionalities), 可以生产前药, 如例如在 H. Bundgaard 的“Design of Prodrugs” (Elsevier, 1985) 中所述。

[0217] 这样的前药的一些实例包括：

[0218] (i) 在所述化合物含有醇官能团 (-OH) 的情况下，其醚，例如，用 (C₁-C₆) 烷酰基氧基甲基替换氢；和

[0219] (ii) 在所述化合物含有仲氨基官能团的情况下，其酰胺，例如，用 (C₁-C₁₀) 烷酰基替换氢。

[0220] 在本发明范围内包括所述化合物或盐的所有异构体，诸如立体异构体、几何（顺式 / 反式或 Z/E）异构体和互变异构体形式，包括具有超过一种类型的异构现象的化合物或盐，及其一种或多种的混合物。

[0221] 也包括酸加成盐或碱盐，其中抗衡离子是光学活性的（例如，D- 乳酸盐或 L- 赖氨酸）或外消旋的（例如，DL- 酒石酸盐或 DL- 精氨酸）。

[0222] 通过本领域技术人员所公知的常规技术，可以分离异构体。

[0223] 本发明包括同位素标记的本发明化合物，其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数与自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子替换。

[0224] 通过本领域技术人员所公知的常规技术，或通过与在所附实施例和制备方法中描述的那些类似的方法，使用合适的同位素标记的试剂代替以前采用的未标记的试剂，可以一般地制备同位素标记的本发明化合物。

[0225] 对于下面提及的病症的治疗，可以施用本发明的化合物。也可以使用本发明化合物的盐。

[0226] C. 组合物

[0227] 本发明的化合物或盐可以是组合物的一部分。组合物也可以包括一种或多种本发明的化合物或盐。所述组合物也可以包括对映体过量的一种或多种本发明的化合物。在组合物中可以包括其它药理活性物质和载体。

[0228] 一个实施方案是包含式 I 或 II 的化合物或其盐的组合物。另一个实施方案是包含式 I 或 II 的化合物或其盐和载体的组合物。

[0229] 例如，所述载体可以是赋形剂。赋形剂的选择在很大程度上取决于下述因素，诸如具体给药模式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响、和剂型的性质。

[0230] 所述组合物可以是固体、液体或二者，且可以与化合物一起配制成单元剂量 (unit-dose) 组合物，例如，片剂，其可以含有 0.05% 至 95%（按重量计算）的活性化合物。本发明的化合物或盐可以与作为可靶向的药物载体的合适聚合物偶联。

[0231] D. 方法

[0232] 在有些实施方案中,本发明的化合物可以用于调节一种或多种趋化因子受体的活性的方法中。因此,本发明包括这样的方法,其包括,使趋化因子受体接触式 I 或 II 的化合物或其盐。在有些实施方案中,所述趋化因子受体是 CCR2。在其它实施方案中,所述趋化因子受体是 CCR5。在其它实施方案中,本发明包括调节趋化因子受体的方法,其中使所述受体接触任意一种或多种本文所述的化合物或组合物。在有些实施方案中,本发明的化合物可以作为趋化因子受体的抑制剂或拮抗剂。在其它实施方案中,本发明的化合物可以用于在需要调节所述受体的个体中调节趋化因子受体的活性,其中通过施用调节量的式 I 或 II 的化合物或其盐。

[0233] 本发明化合物结合和 / 或调节的趋化因子受体包括任何趋化因子受体。在有些实施方案中,所述趋化因子受体属于 CC 家族趋化因子受体,包括,例如,CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8 和 CCR10。在有些实施方案中,所述趋化因子受体是 CCR2 或 CCR5。在有些实施方案中,所述趋化因子受体是 CCR2。在有些实施方案中,所述趋化因子受体是 CCR5。在有些实施方案中,所述趋化因子受体结合和 / 或调节 CCR2 和 CCR5。

[0234] 本发明化合物可以是选择性的,也就是与对于至少一种其它趋化因子受体相比,分别以更大的亲和力或效价 (potency) 结合或抑制趋化因子受体的化合物。

[0235] 本发明的化合物可以是 CCR2 和 CCR5 的双效抑制剂或结合剂,也就是说,与对于诸如 CCR1、CCR3、CCR4、CCR6、CCR7、CCR8 和 CCR10 等其它趋化因子受体相比,本发明的化合物可以分别以更大的亲和力或效价结合或抑制 CCR2 和 CCR5。在有些实施方案中,本发明的化合物具有超过任意其它趋化因子受体的对 CCR2 和 CCR5 的结合或抑制选择性。根据本领域的常规方法,诸如根据本文提供的试验,可以测量结合亲和力和抑制剂效价。

[0236] 本发明进一步提供在个体 (例如患者) 中治疗趋化因子受体 - 相关的疾病或障碍的方法,其中通过给需要这种治疗的个体施用治疗有效量或剂量的本发明化合物或其药物组合物。在其它实施方案中,本发明包括在受试者中治疗由趋化因子受体活性介导的病症的方法,所述方法包括,给所述受试者使用式 I 或 II 的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0237] 趋化因子受体 - 相关的疾病或病症可以包括任何这样的疾病、障碍或病症,它与趋化因子受体的表达或活性有直接或间接联系。趋化因子受体 - 相关的疾病或病症也可以包括任何这样的疾病、障碍或病症,它们能够通过调节趋化因子受体活性而得到预防、改善或治愈。趋化因子受体 - 相关的疾病可以进一步包括任何这样的疾病、障碍或病症,它以诸如病毒或病毒蛋白等传染因子与趋化因子受体的结合为特征。在有些实施方案中,所述趋化因子受体 - 相关的疾病是 CCR5- 相关的疾病,例如 HIV 感染。

[0238] 由趋化因子受体介导的病症的实例包括:炎症、炎性疾病、免疫障碍、疼痛、癌症或病毒感染。

[0239] 炎性疾病的实例包括被认为具有炎性组分的疾病,诸如哮喘、季节性和常年性变应性鼻炎、鼻窦炎、结膜炎、老年性黄斑退化症、食物变态反应、鲭鱼肉中毒、银屑病、未分化的脊柱关节病、青少年发作脊椎关节炎、痛风、荨麻疹、瘙痒症、湿疹、炎性肠病、血栓性疾病、中耳炎、纤维化、肝纤维化、肝硬化、心脏疾病、阿尔茨海默氏病、脓毒病、再狭窄、动脉粥样硬化、多发性硬化、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠应激综合征、炎性肠病、超敏性肺病、药物造成的肺纤维化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、关节炎、肾炎、溃疡性结肠炎、特应性皮炎、中风、

急性神经损伤、结节病、肝炎、子宫内膜异位症、神经性疼痛、过敏性肺炎、嗜酸细胞性肺炎、迟发型过敏反应、间质性肺病 (ILD) (例如,特发性肺纤维化或与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、系统性硬化症、干燥综合征、多肌炎或皮肤炎有关的 ILD)、眼障碍 (例如,视网膜神经变性、脉络膜新血管生成等) 等。

[0240] 免疫障碍的实例包括类风湿性关节炎、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、青少年发作糖尿病;肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎 (thyroiditis)、包括同种异体移植排斥和移植物抗宿主病在内的器官移植排斥。

[0241] 疼痛的实例包括感受伤害性和神经性疼痛。所述疼痛可以是急性的或慢性的。疼痛包括皮肤疼痛、躯体疼痛、内脏疼痛和幻肢疼痛。疼痛也包括纤维肌痛、类风湿性关节炎疼痛、骨关节炎疼痛和与本文详述的其它疾病和病症有关的疼痛。

[0242] 癌症的实例包括乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤等,其特征在于巨噬细胞 (例如,肿瘤有关的巨噬细胞, TAM) 向肿瘤或患病组织中的浸润。

[0243] 病毒感染的实例包括流感、禽流感、疱疹感染、HIV 感染或 AIDS。

[0244] 通过施用本发明化合物可治疗的其它炎性或免疫性疾病包括,例如,自身免疫性肾炎、狼疮肾炎、古德帕斯彻综合征肾炎和韦氏肉芽肿病肾炎、红斑狼疮、古德帕斯彻综合征和韦氏肉芽肿病。

[0245] 糖尿病病症的实例包括糖尿病、胰岛素抵抗、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、白内障、高血糖症、高胆固醇血症、高血压、超高胰岛素血症、高脂血症、动脉粥样硬化、组织缺血、糖尿病心肌病、糖尿病性微血管病、糖尿病性大血管病和足溃疡。糖尿病的治疗包括诸如神经病、肾病、视网膜病变或白内障等长期病症的预防或减轻。

[0246] 在有些实施方案中,要治疗的病症是类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、狼疮、多发性硬化、神经性疼痛、移植排斥、糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病病症或肥胖症。

[0247] 在有些实施方案中,所述病症是类风湿性关节炎。

[0248] 在有些实施方案中,所述病症是糖尿病。

[0249] 在有些实施方案中,所述病症是糖尿病肾病。

[0250] 在有些实施方案中,所述病症是肝纤维化。

[0251] 在有些实施方案中,所述病症是骨关节炎疼痛。

[0252] 在有些实施方案中,所述病症是乳腺癌、卵巢癌或多发性骨髓瘤。

[0253] 在有些实施方案中,所述病症是 HIV 感染。

[0254] E. 剂量和给药

[0255] 药物制剂和剂型

[0256] 当用作药物时,式 I 或 II 的化合物可以以药物组合物的形式施用。这些组合物可以以制药领域众所周知的方式来制备,且可以通过多种途径来使用,所述途径取决于希望局部还是全身治疗,以及要治疗的面积。给药可以是局部的 (包括眼和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺的 (例如,通过吸入或吹入散剂或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内的、鼻内的、表皮的和透皮的)、口服的或肠胃外的。肠胃外的给药包括静脉内的、动脉内的、皮下的、腹膜内的、肌肉内的或注射或输注;或颅内的,例如,鞘内的或心室内的给药。肠胃外的给药可以是快速灌注给药 (single bolus dose) 的形式,或可以是例如通过连续灌注泵。用于局部给药的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶、滴剂、

栓剂、喷雾剂、液体和散剂。常规药用载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必要的或合乎希望的。包衣的保险套、手套等也可能是有用的。

[0257] 本发明也包括药物组合物,其含有作为活性成分的一种或多种上述的式 I 或 II 的化合物与一种或多种药学上可接受的载体的组合。在制备本发明的组合物时,典型地通过将活性成分与赋形剂相混合,用赋形剂稀释,或包裹在诸如胶囊、药囊、纸或其它容器等形式的载体中。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体物质,其作为活性成分的媒介物、载体或介质。因而,所述组合物可以是下述形式:片剂、丸剂、散剂、锭剂、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如最多 10% (按重量计算) 的活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装散剂。

[0258] 在制备制剂时,在与其它成分混合之前,可以磨碎活性化合物,以提供适当的粒度。如果活性化合物是基本上不溶的,可以将它磨碎至小于 200 目的粒度。如果活性化合物是基本上水溶性的,通过研磨可以调节粒度,以提供在制剂中基本上均匀的分布,例如约 40 目。

[0259] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、金合欢树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆剂和甲基纤维素。所述制剂可以另外包括:润滑剂诸如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和助悬剂;防腐剂诸如甲基-和丙基羟基-苯甲酸酯;甜味剂;和矫味剂。通过采用本领域已知的规程,可以将本发明的组合物配制成,在施用给患者后,提供活性成分的快速的、持续的或延迟的释放。

[0260] 所述组合物可以配制成单元剂型(unit dosage form),每个剂量含有约 5 至约 1000mg(1g)、更通常约 100 至约 500mg 活性成分。术语“单元剂型”表示适合作为人受试者和其它哺乳动物的单元剂量的物理上离散的单元,每个单元含有经计算会产生希望的治疗效果的预定量的活性物质与合适的药用赋形剂的组合。

[0261] 在有些实施方案中,本发明的化合物或组合物含有约 5 至约 50mg 活性成分。本领域普通技术人员会理解,这会实现(embodies)含有约 5 至约 10、约 10 至约 15、约 15 至约 20、约 20 至约 25、约 25 至约 30、约 30 至约 35、约 35 至约 40、约 40 至约 45、或约 45 至约 50mg 活性成分的化合物或组合物。在另一个实施方案中,所述剂量可以是 35-45mg。

[0262] 在有些实施方案中,本发明的化合物或组合物含有约 50 至约 500mg 活性成分。本领域普通技术人员会理解,这会实现含有约 50 至约 75、约 75 至约 100、约 100 至约 125、约 125 至约 150、约 150 至约 175、约 175 至约 200、约 200 至约 225、约 225 至约 250、约 250 至约 275、约 275 至约 300、约 300 至约 325、约 325 至约 350、约 350 至约 375、约 375 至约 400、约 400 至约 425、约 425 至约 450、约 450 至约 475、或约 475 至约 500mg 活性成分的化合物或组合物。

[0263] 在有些实施方案中,本发明的化合物或组合物含有约 500 至约 1000mg 活性成分。本领域普通技术人员会理解,这会实现含有约 500 至约 550、约 550 至约 600、约 600 至约 650、约 650 至约 700、约 700 至约 750、约 750 至约 800、约 800 至约 850、约 850 至约 900、约 900 至约 950、或约 950 至约 1000mg 活性成分的化合物或组合物。

[0264] 所述活性化合物可以在宽剂量范围内是有效的,且通常以药学有效量施用。但是,

应当理解,实际施用的化合物的量将通常由医师根据有关的情况确定,包括要治疗的病症、选择的给药途径、施用的实际化合物、个别患者的年龄、体重和应答、患者症状的严重性等。

[0265] 为了制备诸如片剂等固体组合物,将主要活性成分与药用赋形剂混合,以形成包含本发明化合物的均匀混合物的固体预配制组合物。当提到这些预配制组合物为均匀时,活性成分通常均匀地分散在组合物中,使得该组合物可容易地细分成同样有效的单元剂型,如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预配制组合物细分为上述类型的单元剂型,其包含例如 0.1 至约 1000mg 本发明的活性成分。

[0266] 可对本发明的片剂或丸剂进行包衣或其它方式的混合,以提供具长效优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包括内部剂量和外部剂量组分,后者是在前者上的外膜的形式。这两种组分可被肠溶层分隔,所述肠溶层用于抵抗在胃中的崩解,并允许内部组分完整地进入十二指肠或被延迟释放。多种材料可用于这样的肠溶层或包衣,这些材料包括多种聚合酸和聚合酸与诸如紫胶、十六醇和醋酸纤维素等材料的混合物。

[0267] 用于口服或通过注射给药的本发明的化合物和组合物可以掺入其中的液体形式包括:水溶液、适当调味的糖浆剂、水性或油性悬浮液、和用食用油(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂、以及酞剂和类似的药用媒介物。

[0268] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液和粉末。液体或固体组合物可以包含合适的上述药学上可接受的赋形剂。在有些实施方案中,所述组合物可以通过口或鼻呼吸途径给药,以发挥局部或全身作用。通过使用惰性气体,可以雾化组合物。雾化的溶液可以从喷雾装置直接呼吸,或所述喷雾装置可以连接到面罩帐篷(face masks tent)或间歇正压呼吸机上。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻给药。

[0269] 施用给患者的化合物或组合物的量随施用的物质、给药目的(诸如预防或治疗)、患者的状态、给药方式等而变化。在治疗用途中,可以以足以治愈或至少部分地阻止所述疾病和它的并发症的症状的量,将组合物施用给已经遭受疾病的患者。有效剂量取决于治疗的疾病状况以及主治临床医师根据下述因素的判断:诸如疾病的严重性、患者的年龄、体重和一般状况等。

[0270] 给患者施用的组合物可以是上述药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规灭菌技术进行灭菌,或可以无菌过滤。可以将水溶液包装成原样使用,或低压冻干,冻干的制剂在施用前与无菌水性载体相混合。化合物制剂的 pH 通常是 3-11,或 5-9,或 7-8。应该理解,某些前述赋形剂、载体或稳定剂的应用将会导致药用盐的形成。

[0271] 本发明化合物的治疗剂量可以随例如治疗的具体用途、化合物的给药方式、患者的健康和状况以及主治医师的判断而变化。本发明化合物在药物组合物中的比例或浓度可以随许多因素而变化,包括剂量、化学特征(例如,疏水性)、和给药途径。例如,本发明的化合物可以提供在用于肠胃外给药的生理缓冲水溶液中,所述溶液含有约 0.1 至约 10% w/v 的化合物。一些典型的剂量范围是约 1 μ g/kg 至约 1g/kg 体重/天。在有些实施方案中,所述剂量范围是约 0.01mg/kg 至约 100mg/kg 体重/天。所述剂量可能取决于诸如疾病或障碍的类型和进展程度、特定患者的总健康状况、选择的化合物的相对生物效能、赋形剂的组成和它的给药途径等变量。从由体外或动物模型实验系统衍生出的剂量-响应曲线,可以外推出有效剂量。

[0272] 本发明的化合物也可以与一种或多种其它活性成分组合地配制,所述活性成分可以包括任意的药剂,诸如抗体、免疫抑制剂、抗炎剂、化疗剂、脂质降低剂、HDL 升高剂、胰岛素促分泌剂或敏化剂、用于治疗类风湿性关节炎的药物等。

[0273] 类风湿性关节炎 (RA) 治疗方案

[0274] 用疾病缓和剂 (modifying agent) (甲氨蝶呤、抗疟剂、金、青霉胺、柳氮磺胺吡啶、氨苯砜、来氟米特 (leflunamide) 或生物制品) 攻击性治疗的类风湿性关节炎 (RA) 患者可以实现不同程度的疾病控制,包括完全消退。这些临床反应与标准化疾病活动评分的提高有关,具体为 ACR 标准,它包括:疼痛、功能、触痛关节的数量、肿胀关节的数量、患者总体评估、医师总体评估、炎症的实验室测量 (CRP 和 ESR) 和关节结构损伤的放射学评估。目前的疾病缓和药 (DMARD) 需要持续给药以维持最佳益处。这些药物的长期服用与显著的毒性和宿主防御受损有关。另外,患者经常变得抗拒 (refractory) 特定疗法,需要替换的方案。出于这些原因,新的、有效的允许撤销标准 DMARD 的疗法将是临床上的重要进步。

[0275] 已经实现了疾病的临床消退的、对抗 TNF 疗法 (英利昔单抗、依那西普、阿达木单抗)、抗 -IL-1 疗法 (kinaret) 或其它疾病改善性抗风湿药 (DMARD) (包括但不限于甲氨蝶呤、环孢菌素、金盐、抗疟剂、青霉胺或来氟米特) 有显著反应的患者可以用抑制 CCR2 表达和 / 或活性的物质来治疗,例如核酸类 (例如反义或 siRNA 分子)、蛋白质 (例如抗 -CCR2 抗体)、小分子抑制剂 (例如本文公开的化合物和本领域已知的其它趋化因子受体抑制剂)。

[0276] 在有些实施方案中,抑制 CCR2 表达和 / 或活性的物质是小分子 CCR2 抑制剂 (或拮抗剂)。CCR2 拮抗剂可以每天口服 (q. d.) 或一天两次 (b. i. d.), 剂量不超过约 500mg/天。患者可以从当前疗法中撤出或者减少剂量,并坚持用 CCR2 拮抗剂治疗。用 CCR2 拮抗剂与当前疗法的组合治疗患者例如可以进行约一至约两天,然后中断 DMARD 或者减少其剂量,继续 CCR2 拮抗剂治疗。

[0277] 用 CCR2 拮抗剂取代传统 DMARD 的优点有很多。传统 DMARD 具有严重的蓄积剂量限制性副作用,最常见的是肝损伤以及免疫抑制作用。CCR2 拮抗性预期具有提高了的长期安全性,将不具有与传统 DMARD 有关的相似免疫抑制倾向。另外,生物制品的半衰期通常为数天或数周,在对付不良反应时这是一个问题。口服生物可利用的 CCR2 拮抗剂的半衰期预期在数小时的级别,因此与生物试剂相比在不良事件后持续暴露于药物的风险是非常微小的。而且,目前的生物试剂 (英利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、kinaret) 通常是静脉内或皮下施用的,需要医生施用或者患者自我注射。这引起输注反应或注射部位反应的可能性。使用口服给药的 CCR2 拮抗剂可避免这些问题。

[0278] 糖尿病和胰岛素抵抗治疗方案

[0279] 2 型糖尿病是西方社会的发病率和死亡率的主要原因之一。在大多数患者中,该疾病的特征在于胰腺 β -细胞功能障碍,伴有在肝中和在周围组织中的胰岛素抵抗。基于与该疾病有关的主要机理,2 个一般的口服治疗类别可用于治疗 2 型糖尿病:胰岛素促分泌剂 (磺酰脲类药物诸如格列本脲) 和胰岛素敏化剂 (二甲双胍和噻唑烷二酮诸如罗格列酮)。已经证实,实现两种机理的联合治疗会控制该疾病的代谢缺陷,且在许多情况下可以证实会改善对外源性胰岛素给药的需要。但是,胰岛素抵抗经常随时间进展,导致对进一步胰岛素补充的需求。另外,已经证实,糖尿病前期 (称作代谢综合征) 的特征在于受损的葡萄糖耐受性,尤其是与肥胖症有关。大多数发展 2 型糖尿病的患者从发展胰岛素抵抗开始,当这

些患者不再可以经受阻止葡萄糖体内稳态的丧失所需的超高胰岛素血症程度时,发生高血糖症。胰岛素抵抗组分的开始是疾病开始的高度前兆,且与发展 2 型糖尿病、高血压和冠心病的风险的增加有关。

[0280] 受损的葡萄糖耐受性和从胰岛素抵抗状态向 2 型糖尿病的进展的最强关联之一是向心性肥胖的存在。大多数具有 2 型糖尿病的患者是肥胖的,且肥胖症自身与胰岛素抵抗有关。显然,向心性肥胖是导致 2 型糖尿病的胰岛素抵抗的发展的重要危险因子,表明来自内脏脂肪的信号促成胰岛素抵抗的发展和向疾病的进展。除了分泌的蛋白因子以外,肥胖症会诱导细胞炎症应答,其中骨髓衍生的巨噬细胞积聚在脂肪蓄池(adipose depot)中,变成脂肪组织巨噬细胞。脂肪组织巨噬细胞与肥胖度量成比例地积聚在脂肪组织中。浸润组织的巨噬细胞是许多已经被证实会在脂肪细胞中诱导胰岛素抵抗的炎性细胞因子的来源。

[0281] 脂肪组织与肥胖成比例地生产 MCP-1,表明它通过 CCR2 发信号的活性也可能在脂肪组织中的巨噬细胞的积聚中起重要作用。不清楚 MCP-1/CCR2 相互作用是否直接引起单核细胞向脂肪组织募集、人类脂肪组织中减少的巨噬细胞的募集是否直接地导致减少的促炎症分子的生产、和促炎症分子生产是否与胰岛素抵抗直接相关。

[0282] 使用抑制 CCR2 的表达和 / 或活性的物质,包括,例如,核酸(例如,反义或 siRNA 分子)、蛋白(例如,抗-CCR2 抗体)、小分子抑制剂(例如,本文公开的化合物和本领域已知的其它趋化因子受体抑制剂),可以治疗表现出胰岛素抵抗(无论前驱糖尿病的(血糖正常的),还是糖尿病的(血糖过多的))的患者。在有些实施方案中,抑制 CCR2 的表达和 / 或活性的物质是小分子 CCR2 抑制剂(或拮抗剂)。CCR2 拮抗剂可以每天口服(q. d.)或一天两次(b. i. d.)。患者可以从它们的当前疗法中撤出或者减少剂量,并保持用 CCR2 拮抗剂治疗。或者,可以使用 CCR2 拮抗剂治疗来补充它们的当前疗法,以增强它的有效性或防止进一步的胰岛素依赖性的进展。

[0283] 用 CCR2 拮抗剂替换或补充传统药剂的优点很多。这样的药剂可以用于,例如,阻止从前驱糖尿病的胰岛素抵抗状态向糖尿病状态进展。这样的药剂可以减少或替换对胰岛素敏化剂(它们伴有毒性)的使用的需求。这样的药剂也可以减少对外源性胰岛素补充的需求,或延长该时段直到需要外源性胰岛素补充。

[0284] 动脉粥样硬化治疗方案

[0285] 动脉粥样硬化是特征在于脂质在动脉壁中的沉积的病症。斑块包括脂肪物质、胆固醇、细胞废物、钙和构成动脉的内衬的其它物质的这种沉积。斑块可以生长到大到足以显著减少穿过动脉的血流。但是,当斑块变得不稳定和破裂时,发生更显著的损伤。破裂的斑块造成血块形成,其可以阻断血流或使其中断,并移动到身体的其它部分。如果凝块阻断向心脏供血的血管,会造成心脏病发作。如果它阻断向脑供血的血管,会造成中风。动脉粥样硬化是一种缓慢的、复杂的疾病,其通常在童年开始,且经常随着人变老而进展。

[0286] 血液中的高水平的胆固醇是冠心病的一个重要危险因子。基于胆固醇是斑块的主要组分,通过减少循环胆固醇或通过升高携带胆固醇的高密度脂蛋白(HDL),可以控制斑块形成的发展。通过例如抑制它在肝中使用的合成,或通过减少从食物更新,也可以减少循环胆固醇。这样的通过这些机理发挥作用的药物可以包括用于降低高胆固醇水平的药物:胆酸吸收剂,脂蛋白合成抑制剂,胆固醇合成抑制剂和苯氧酸(fibric acid)衍生物。另外,

通过使用例如普罗布考 (probucol) 或高剂量的烟酸, 可以升高循环 HDL。已经证实, 实现多种机理的疗法会减慢疾病进展和向斑块破裂的进展。

[0287] 动脉粥样硬化通常伴有细胞炎症应答, 其中骨髓衍生的巨噬细胞沿着血管壁在脂肪纹中积聚, 变成泡沫细胞。泡沫细胞是许多炎性细胞因子 (已经被证实会诱导斑块进展) 和可以促进斑块去稳定的酶的来源。动脉粥样硬化的组织也生产 MCP-1, 表明它通过 CCR2 发信号的活性也可能在巨噬细胞 (作为斑块中的泡沫细胞) 的积聚中起重要作用。已经证实, CCR2^{-/-} 小鼠在脂肪纹中具有显著减少的巨噬细胞, 所述脂肪纹作为高脂肪饮食或脂质代谢的遗传改变的结果而产生。

[0288] 使用抑制 CCR2 的表达和 / 或活性的物质, 包括, 例如, 核酸 (例如, 反义或 siRNA 分子)、蛋白 (例如, 抗-CCR2 抗体)、小分子抑制剂 (例如, 本文公开的化合物和本领域已知的其它趋化因子受体抑制剂), 可以治疗表现出高循环胆固醇、低 HDL 或升高的循环 CRP 或通过成像呈现出血管壁斑块或存在动脉粥样硬化的任意其它证据的患者。在有些实施方案中, 抑制 CCR2 的表达和 / 或活性的物质是小分子 CCR2 抑制剂 (或拮抗剂), 诸如本发明的化合物。CCR2 拮抗剂可以每天口服 (q. d.) 或一天两次 (b. i. d.), 剂量不超过每天约 500mg。患者可以从它们的当前疗法中撤出或者减少剂量, 并坚持用 CCR2 拮抗剂治疗。或者, 可以使用 CCR2 拮抗剂治疗来补充它们的当前疗法, 以增强它在下述方面的有效性: 例如, 预防斑块进展, 稳定化已经形成的斑块, 或诱导斑块消退。

[0289] 用 CCR2 拮抗剂替换或补充传统药剂的优点很多。这样的药剂可以用于, 例如, 阻止斑块进展至伴有斑块破裂的危险的不稳定阶段。这样的药剂可以减少或替换对胆固醇调节药或 HDL 升高药 (它们伴有毒性, 包括, 但不限于潮红、肝损伤和肌肉损伤, 例如肌病) 的使用的需求。这样的药剂也可以减少对手术的需求, 或延长该时段直到需要手术来打开血管壁, 或直到需要使用抗凝血药来限制由潜在斑块破裂引起的损伤。

[0290] 标记的化合物和测定方法

[0291] 本发明的另一个方面涉及荧光染料、旋转标记、重金属或放射性标记的式 I 化合物, 它不仅可用于成像, 也可用于体外和体内测定法中, 用于定位和量化组织样品 (包括人类) 中的趋化因子受体, 和用于通过抑制标记的化合物的结合来鉴别趋化因子受体配体。因此, 本发明包括含有这类标记的化合物的趋化因子受体测定法。

[0292] 本发明进一步包括同位素标记的式 I 化合物。“同位素地”或“放射性标记的”化合物是这样一种本发明化合物, 其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见 (也就是天然存在) 的原子质量或质量数的原子所代替或取代。可以掺入在本发明化合物中的适合放射性核素包括但不限于 ²H、³H (也写为 T 或氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I 和 ¹³¹I。掺入在本发明放射性标记的化合物中的放射性核素取决于该放射性标记的化合物的具体应用。例如, 就体外趋化因子受体标记和竞争测定而言, 掺入 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I 或 ³⁵S 的化合物一般是最有用的。就放射成像应用而言, ¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或 ⁷⁷Br 一般是最有用的。

[0293] 应当理解, “放射性标记的”或“标记的”的化合物是掺入有至少一种放射性核素的化合物。在有些实施方案中, 该放射性核素选自: ³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 和 ⁸²Br。

[0294] 向有机化合物中掺入放射性同位素的合成方法可用于本发明化合物, 并且是本领域熟知的。放射性标记的本发明化合物可以在筛选测定法中用于鉴别 / 评价化合物。在一

般意义上,可以评价新合成或鉴别的化合物(也就是供试化合物)减少放射性标记的本发明化合物与趋化因子受体结合的能力。因此,供试化合物与放射性标记的化合物竞争与趋化因子受体的结合的能力直接与其结合亲和力相关。

[0295] 试剂盒

[0296] 本发明也包括例如可用于治疗或预防趋化因子-相关的疾病的药物试剂盒,该试剂盒包括一个或多个含有药物组合物的容器,该药物组合物包含治疗有效量的式 I 化合物。如果需要的话,这类试剂盒可以进一步包括一种或多种不同的常规药物试剂盒组分,例如含有一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器等,正如本领域技术人员所显而易见的。在试剂盒中也可以包括说明书,作为插页(inserts)或作为标签,其指示组分的给药量、给药的指导和/或混合各组分的指导。

[0297] 组合

[0298] 本发明的化合物或盐或其混合物可以与一种或多种其它治疗剂(诸如药物)组合施用。本发明的化合物或其盐可以与一种或多种其它治疗剂同时或不同时施用。

[0299] 例如,“组合”包括:将本发明的化合物或盐和治疗剂的组合同时施用给受试者(当这样的组分一起配制在基本上同时将所述组分释放给所述受试者的单个剂型中时);将本发明的化合物或盐和治疗剂的组合基本上同时施用给需要治疗的受试者(当这样的组分彼此分离地配制在单独剂型中时,所述单独剂型基本上同时被所述受试者摄入,于是所述组分基本上同时释放给所述受试者);将本发明的化合物或盐和治疗剂的组合相继施用给受试者(当这样的组分彼此分离地配制在单独剂型中时,所述单独剂型被所述受试者相继摄入,在每次给药之间间隔显著的时间段,于是所述组分基本上在不同时间释放给所述受试者);将本发明的化合物或盐和治疗剂的这种组合相继施用给受试者(当这样的组分一起配制在以受控方式释放所述组分的单个剂型中时,于是它们同时地、连续地和/或重叠地同时和/或不同时被所述受试者摄入,其中每个部分可以通过相同或不同途径给药)。

[0300] 一种或多种另外的药剂(例如抗体、抗炎剂、免疫抑制剂、化学治疗剂)可以与本发明化合物组合用于治疗趋化因子受体-相关的疾病、障碍或病症。

[0301] 一种或多种另外的药剂(例如抗病毒剂、抗体、抗炎剂、胰岛素促分泌剂和敏化剂、血清脂质和脂质-载体调节剂、和/或免疫抑制剂)可以与本发明化合物组合用于治疗趋化因子受体-相关的疾病、障碍或病症。这些药剂可以与本发明化合物组合在单一或连续剂型中,或者这些药剂可以作为单独的剂型同时或相继给药。

[0302] 预见到适合与本发明化合物组合使用的抗病毒剂可以包含核苷与核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其它抗病毒药。

[0303] 预见到适合与本发明化合物组合使用的抗病毒剂可以包含核苷与核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂、输入抑制剂(entry inhibitors)、融合抑制剂、成熟抑制剂(maturation inhibitors)、和其它抗病毒药。

[0304] 合适的 NRTI 实例包括齐多夫定(AZT)、去羟肌苷(ddI)、扎西他滨(ddC)、司他夫定(d4T)、拉米夫定(3TC)、阿巴卡韦(1592U89)、阿德福韦二匹伏酯[双(POM)-PMEA]、洛布卡韦(BMS-180194)、BCH-10652、恩曲他滨[(-)-FTC]、 β -L-FD4(也称 β -L-D4C和命名为 β -L-2',3'-二脱氧-5-氟-cytidine)、DAPD((-)- β -D-2,6-二氨基-嘌呤二氧戊环)

和洛德腺苷 (FddA)。

[0305] 典型合适的 NNRTI 包括奈韦拉平 (BI-RG-587)、delaviradine (BHAP, U-90152)、依法韦仑 (DMP-266)、PNU-142721、AG-1549、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 (+)-胡桐素 A (NSC-675451) 与 B。

[0306] 典型的合适的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦 (Ro 31-8959)、利托那韦 (ABT-538)、茚地那韦 (MK-639)、nelfinavir (AG-1343)、氨普那韦 (141W94)、拉西那韦 (BMS-234475)、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378 和 AG-1549。

[0307] 其它抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他夫西、恩夫韦地、C-34、环三氮杂二磺酰胺 CADA、PA-457 和 Yissum Project No. 11607。

[0308] 在有些实施方案中,预计可以与本发明化合物组合使用的抗炎或止痛剂例如可以包含阿片激动剂、脂加氧酶抑制剂 (例如 5-脂加氧酶抑制剂)、环加氧酶抑制剂 (例如环加氧酶-2 抑制剂)、白介素抑制剂 (例如白介素-1 抑制剂)、TNF 抑制剂 (诸如英夫利昔单抗、依那西普或阿达木单抗)、NNMA 拮抗剂、一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂、非甾族抗炎剂,或者细胞因子抑制性抗炎剂,例如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸 (ketodolac)、吗啡、萘普生、非那西汀、吡罗昔康、甾族止痛剂、舒芬太尼、舒林酸、替尼达普等。类似地,本发明化合物可以与下列药物一起给药:疼痛缓解剂;强化剂,例如咖啡因;H₂-拮抗剂,例如西甲硅油、铝或镁的氢氧化物;减充血剂,例如苯福林、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、ephinephrine、萘甲唑啉、赛洛唑啉、丙己君或左旋脱氧麻黄碱;antifitussive,例如可待因、氢可酮、卡拉米芬、喷托维林或右美沙芬 (dextromethorphan);利尿剂;和镇静或非镇静性抗组胺剂。

[0309] 在有些实施方案中,预计与本发明化合物组合使用的药剂可以包括、但不限于:(a) VLA-4 拮抗剂,例如在 US5,510,332、W095/15973、W096/01644、W096/06108、W096/20216、W096/229661、W096/31206、W096/4078、W097/030941、W097/022897、W098/426567、W098/53814、W098/53817、W098/538185、W098/54207 和 W098/58902 中所述那些;(b) 甾类,例如倍氯米松、甲泼尼龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松和氢化可的松;(c) 免疫抑制剂,例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素和其它 FK506 型免疫抑制剂;(d) 抗组胺剂 (H₁-组胺拮抗剂),例如溴苯那敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、普鲁米近、阿利马嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉敏、美吡拉敏 (pyrilarnine)、阿司米唑、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、非索非那定 (fexofenadine)、去乙酰基氯雷他定 (desearboethoxyloratadine) 等;(e) 非甾族抗哮喘剂,例如特布他林、奥西那林、非诺特罗、异他林、沙丁胺醇、比托特罗、吡布特罗、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴铵、白三烯拮抗剂 (例如扎鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、伊拉司特、泊比司特、SKB-106, 203)、白三烯生物合成抑制剂 (例如齐留通、BAY-1005);(f) 非甾族抗炎剂 (NSAID),例如丙酸衍生物 (例如阿明洛芬、苯噁洛芬、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、奥沙普秦、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸和硫噁洛芬)、乙酸衍生物 (例如吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萘酸、二氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、呋洛芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、氧平酸 (oxpinac)、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛和佐美酸)、芬那酸衍生物 (氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸和托芬那酸)、联苯羧酸衍生物 (二氟尼柳和氟苯柳)、昔康

类（伊索昔康、吡洛昔康、舒多昔康和替诺昔康）、水杨酸类（乙酰水杨酸、柳氮磺吡啶）和吡唑酮类（阿扎丙宗、bezpiperylon、非普拉宗、莫非布宗、羟布宗、保泰松）；(g) 环加氧酶-2(COX-2) 抑制剂；(h) 磷酸二酯酶 IV 型(PDE-IV) 抑制剂；(i) 其它趋化因子受体、尤其是 CXCR-4、CCR1、CCR2、CCR3 和 CCR5 的拮抗剂；(j) 胆固醇降低剂，例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂（洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和其它他汀类）、多价螯合剂（考来烯胺和考来替泊）、烟酸、非诺贝特酸衍生物（吉非贝齐、氯贝特、非诺贝特和苯扎贝特）和普罗布考；(k) 抗炎生物剂，诸如抗-TNF 疗法、抗-IL-1 受体、CTLA-4Ig、抗-CD20 和抗-VLA4 抗体；(l) 抗糖尿病剂，例如胰岛素、磺酰脲、双胍（甲福明）、U-糖苷酶抑制剂（阿卡波糖）和格列酮类（曲格列酮和吡格列酮）；(m) 干扰素 β 制备物（干扰素 β -1o、干扰素 β -1P）；(n) 其它化合物，例如氨基水杨酸，抗代谢产物，例如硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤，和细胞毒性癌症化疗剂。本发明化合物与第二活性成分的重量比可以是变化的且因每一成分的有效剂量而异。

[0310] 例如，CCR2 和 / 或 CCR5 拮抗剂可以与抗炎剂组合用于治疗炎症、代谢病、自身免疫病、疼痛、癌症或病毒感染，与单独治疗剂的应答相比，提高治疗应答，且不加重它的毒性作用。加合或协同效应是组合本发明的 CCR2 和 / 或 CCR5 拮抗剂与其它药剂的希望的结果。此外，在用本发明的 CCR2 和 / 或 CCR5 拮抗剂治疗后，癌细胞对诸如地塞米松等药剂的抗性可以是可逆的。

[0311] F. 在制备组合物或药物中的应用

[0312] 在一个实施方案中，本发明包括制备包括本发明的化合物或盐的组合物或药物的方法，所述组合物或药物用于治疗由趋化因子受体介导的病症。

[0313] 在另一个实施方案中，本发明包括一种或多种本发明的化合物或盐在制备组合物或药物中的应用，所述组合物或药物用于治疗炎症、炎性疾病、免疫障碍、疼痛、癌症或病毒感染。

[0314] 本发明也包括一种或多种本发明的化合物或盐用于制备组合物或药物的应用，所述组合物或药物用于治疗在方法部分中详述的一种或多种病症。

[0315] G. 方案

[0316] 使用在下面详述的一般合成方案和实验方法中所例证的方法，可以制备本发明的化合物。本文的合成方法的反应是在合适的溶剂中进行，所述合适的溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择，所述合适的溶剂通常是这样的任意溶剂：其在进行反应的温度，与原料（反应剂）、中间体或产物基本上无反应。给定的反应可以在一种溶剂中或在一种以上溶剂的混合物中进行。根据特定的反应步骤，可以选择适合于特定反应步骤的溶剂。

[0317] 本发明化合物的制备可能牵涉各种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以容易地决定保护与去保护的 Need 和适当保护基团的选择。保护基团的化学可以参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999), 其全部通过引用并入本文。

[0318] 可以按照本领域已知的任意适合方法监测反应。例如，可以借助光谱法监测产物的生成，例如核磁共振光谱（例如 ^1H 或 ^{13}C ）、红外光谱、分光光度法（例如 UV- 可见）或质谱法，或色谱法，例如高效液相色谱法 (HPLC) 或薄层色谱法。

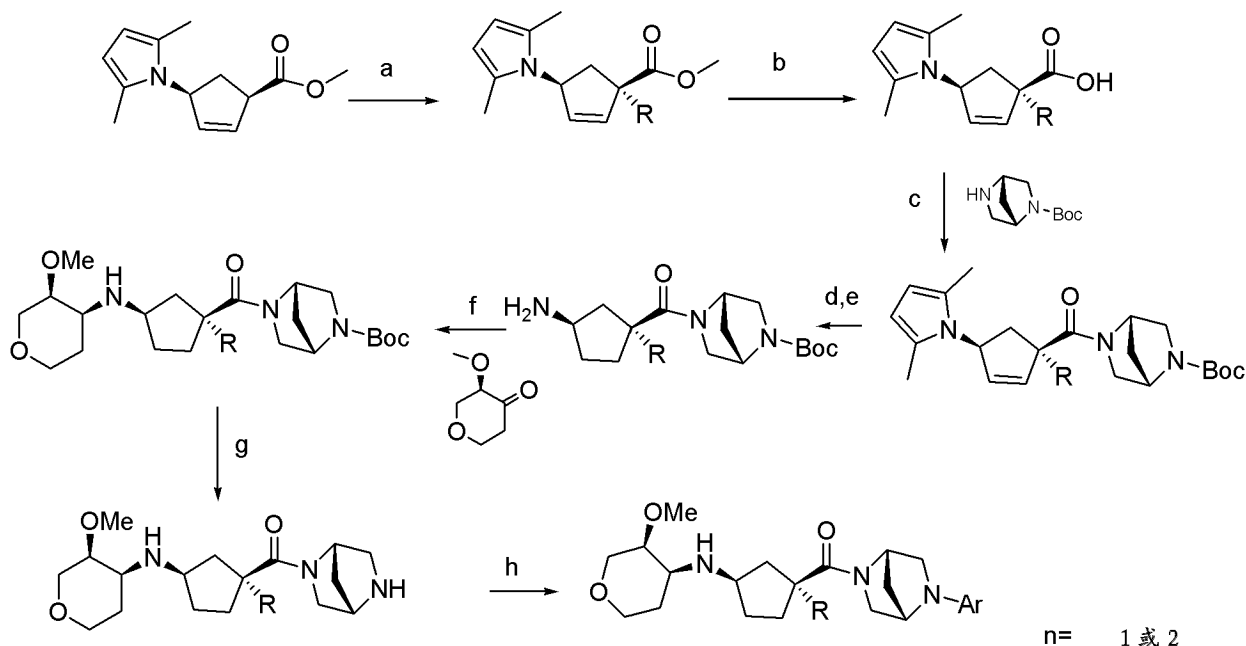
[0319] 本文使用的原料是可商业得到的，或可以通过常规合成方法制备。

[0320] 为了例证目的，提供了一般合成方案，且无意进行限制。

[0321] 方案 1 实施例 1-23 的制备

[0322] 方案 1

[0323]



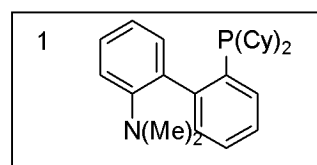
a) LDA 或 NaHMDS, R-X, THF; b) 2.5N NaOH, MeOH; c) 2.2.1-Boc, DMF, DIPEA, Bop; d) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, MeOH, $\text{NH}_2\text{OH(aq)}$; e) 5% Pd/C, MeOH, 50 psi H_2 ; f) 吡喃酮, DCM, $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$; g) 4N HCl/1,4-二噁烷; h) cond a 或 cond b 或 cond c 或 cond d

cond a = Ar-X, DMSO, Et_3N , 120 °C

cond b = Ar-X, Cs_2CO_3 , XantPhos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 二噁烷, DMSO

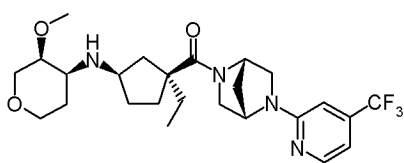
cond c = Ar-X, 1,4-二噁烷, Et_3N , 100 °C

cond d = Ar-X, NaOtBu, 催化剂 1, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 二噁烷, DMSO



[0324] 实施例 1

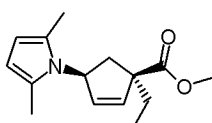
[0325]



[0326] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0327] 步骤 1: (1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-甲酸甲酯的制备

[0328]

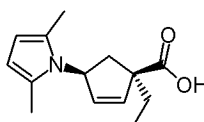


[0329] 用 (1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯 (14.02g,

63.9mmol) 处理 2M(在 THF/乙基苯/庚烷中) LDA(68ml, 138mmol) 在四氢呋喃 (120ml) 中的 -40°C 溶液, 同时保持温度小于 -33°C 。将冷却的反应物 (reaction) 搅拌 40 分钟, 然后缓慢地加入乙基碘 (13.63g, 87.4mmol) 在四氢呋喃 (5ml) 中的溶液, 同时保持温度小于 -33°C 。在原位 (in place) 冷水浴下搅拌反应物 4 小时, 并允许缓慢温热。将反应物倒入 NH_4Cl 溶液 (300ml), 然后用醋酸乙酯 (2x200ml) 萃取, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并在减压下浓缩。使用 10% 醋酸乙酯/己烷, 使得到的褐色油穿过硅胶柱, 得到 (1R, 4S)-4-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-甲酸甲酯, 为褐色油 (12.96g, 82%)。
 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.98-5.96 (1H), 5.93-5.91 (1H), 5.73 (2H), 5.30-5.24 (1H), 3.71 (3H), 2.45-2.34 (2H), 2.19 (6H), 1.79-1.73 (2H), 0.91-0.87 (3H)。

[0330] 步骤 2: (1R, 4S)-4-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-甲酸的制备

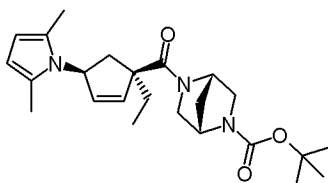
[0331]



[0332] 用 2.5N NaOH(30ml, 75.0mmol) 处理 (1R, 4S)-4-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-甲酸甲酯 (12.94g, 52.3mmol) 在甲醇 (100ml) 中的溶液, 并在室温搅拌。15 小时后, 加入更多的 2.5N NaOH(10ml, 25.0mmol), 并将反应物搅拌另外 4 天。在减压下去除甲醇, 并在二乙醚和水之间分配残余物。分离各层, 并用 4N HCl 酸化水层, 用醋酸乙酯萃取 2 次, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 得到 (1R, 4S)-4-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-甲酸, 为褐色油 (11.83g, 97%)。
 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.98-5.96 (2H), 5.73 (2H), 5.30-5.26 (1H), 2.47-2.35 (2H), 2.20 (6H), 1.82-1.77 (2H), 0.96-0.92 (3H)。

[0333] 步骤 3: (1S, 4S)-5-[(1R, 4S)-4-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-基]羰基}-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0334]



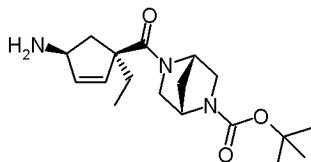
[0335] BOP = 苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)膦 鎓 六氟磷酸酯 (phosphoniumhexafluorophosphate)

[0336] 用 N, N-二异丙基乙胺 (14.7ml, 84.4mmol) 和 BOP(14.51g, 32.8mmol) 处理 (1R, 4S)-4-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-甲酸 (6.59g, 28.2mmol) 在 DMF(40ml) 中的溶液, 并在氮下在室温搅拌 20 分钟。加入 (1S, 4S)-2-BOC-2, 5-二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷 (5.66g, 28.5mmol) 在 DMF(5ml) 中的溶液, 并将反应物搅拌 24 小时。用醋酸乙酯 (100ml) 稀释反应物, 并用 60% 饱和 NaHCO_3 (125ml) 洗涤。用醋酸乙酯萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 得到褐色油 (21.25g)。使用 50% 醋酸乙酯/己烷, 使油穿过硅胶柱, 得到 (1S, 4S)-5-[(1R, 4S)-4-(2, 5-二甲基-1H-吡

咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯,为白色泡沫(8.14g,70%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.24-6.17(1H), 5.90-5.86(1H), 5.73-5.68(2H), 5.34-5.22(1H), 5.02-4.41(2H), 3.71-3.24(4H), 2.61-2.39(1H), 2.27-2.16(7H), 1.89-1.59(4H), 1.49-1.32(9H), 0.95-0.85(3H)。

[0337] 步骤4:(1S,4S)-5-{[(1R,4S)-4-氨基-1-乙基环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

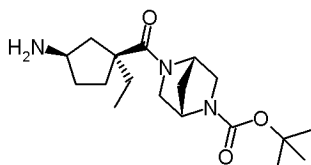
[0338]



[0339] 用盐酸羟胺(2.73g,39.1mmol)和50重量%羟胺溶液(2.4ml,39.2mmol),处理(1S,4S)-5-{[(1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-乙基环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.61g,6.3mmol)在甲醇(40ml)和水(10ml)中的溶液。在氮下搅拌反应物,并加热至68℃达38.5小时。将反应物冷却至室温,用水稀释,并通过加入2.5N NaOH来碱化(pH~11)。用醋酸乙酯(3x100ml)萃取反应混合物,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并在减压下浓缩,得到(1S,4S)-5-{[(1R,4S)-4-氨基-1-乙基环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的粗混合物,为黄色油(2.68g,理论产量2.12g),其不经进一步纯化地用于下一步。

[0340] 步骤5:(1S,4S)-5-{[(1S,3R)-3-氨基-1-乙基环戊基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

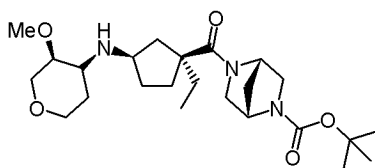
[0341]



[0342] 将(1S,4S)-5-{[(1R,4S)-4-氨基-1-乙基环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.12g,6.32mmol)和在甲醇(35ml)中的5%炭载钯的混合物在室温在48psi氢下搅拌21小时。通过硅藻土过滤反应物,并用甲醇洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液和洗涤液,得到(1S,4S)-5-{[(1S,3R)-3-氨基-1-乙基环戊基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯,为褐色油/泡沫(2.46g,理论产量2.13g),其不经进一步纯化地用于下一步。

[0343] 步骤6:(1S,4S)-叔丁基5-((1S,3R)-1-乙基-3-((3S,4R)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊烷羰基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯的制备

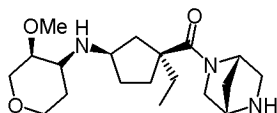
[0344]



[0345] 用三乙酰氧基硼氢化钠 (2.36g, 11.1mmol) 和 3R)-3-甲氧基四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.76g, 7.6mmol) 处理 (1S,4S)-5-{[(1S,3R)-3-氨基-1-乙基环戊基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (1.58g, 4.7mmol) 在二氯甲烷 (25ml) 中的 0℃ 溶液。在氮下在 0℃ 搅拌反应物 30 分钟, 然后温热至室温, 并搅拌 15 小时。用 2.5N NaOH (10mL) 处理反应物, 并搅拌 10 分钟。用水稀释反应物, 分离各层。用醋酸乙酯萃取水层 2 次。在减压下浓缩二氯甲烷层, 并在醋酸乙酯和水之间分配。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 在减压下浓缩, 并用 Biotage (0-100% 甲醇 / 醋酸乙酯, 15 个柱体积) 纯化, 得到希望的产物, 1,5-脱水-3-{[(1R,3S)-3-{[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}-3-乙基环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇。LC/MS (M+H) = 452.3124 预期值, 452.3135 实测值; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 4.94-4.41 (2H), 4.11-4.04 (1H), 3.97-3.91 (1H), 3.53-3.18 (11H), 2.83-2.75 (1H), 2.60-2.30 (1H), 2.03-1.55 (10H), 1.48-1.37 (11H), 0.85-0.78 (3H)

[0346] 步骤 7: (1S,4S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚(heptan)-2-基((1S,3R)-1-乙基-3-((3S,4R)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊基)甲酮的制备

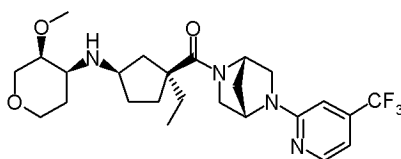
[0347]



[0348] 向 (1S,4S)-叔丁基 5-((1S,3R)-1-乙基-3-((3S,4R)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊基)甲酮的 HCl 盐 (1.22g, 2.89mmol) 在 1,4-二噁烷 (15ml) 中的溶液, 加入 4N HCl/1,4-二噁烷 (15ml)。将反应物在室温搅拌 18 小时。倾析液体, 剩下树胶状固体, 将其溶于甲醇中, 并在减压下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷中, 并浓缩, 得到产物 HCl 盐, 为褐色泡沫 (1.23g, 理论产量 1.03g), 其不经进一步纯化地用于下一步。

[0349] 步骤 8: 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-乙基-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇的制备

[0350]

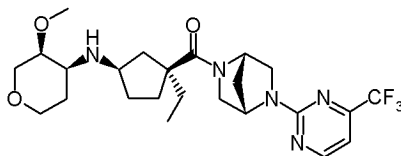


[0351] 向 (1S,4S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基((1S,3R)-1-乙基-3-((3S,4R)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊基)甲酮的 HCl 盐 (118mg, 0.33mmol) 在 DMSO (2ml) 中的溶液, 加入三乙胺 (0.15ml, 1.08mmol) 和 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶 (183mg, 1.01mmol)。将反应物加热至 120℃ 达 15 小时。将反应物冷却至室温, 并加入搅拌的冰水中。用醋酸乙酯 (3x) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机相, 经 MgSO_4 干燥, 在减压下浓缩, 并用 Biotage 纯化 (0-100% 甲醇 / 醋酸乙酯, 15 个柱体积), 得到产物, 为褐色泡沫 (40mg 26%)。LC/MS (M+H) = 497.2739 预期值, 497.2884 实测值; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.25-8.24 (1H), 6.75-6.74 (1H), 6.51-6.45 (1H), 5.13-4.76 (2H), 4.10-4.03 (1H),

3.95-3.90 (1H), 3.72-3.16 (11H), 2.82-2.67 (1H), 2.58-2.36 (1H), 2.06-1.36 (12H), 0.86-0.67 (3H)

[0352] 实施例 2

[0353]



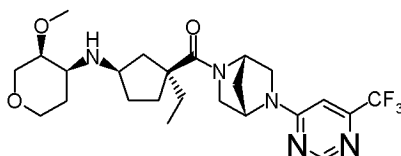
[0354] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0355] 其制备如实施例 1 所述,其中使用 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶替换 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶,并如下修改步骤 8。

[0356] 将胺的 HCl 盐 (91mg, 0.25mmol) 放入装有 1,4-二噁烷 (3ml) 的烧瓶中。加入三乙胺 (0.12ml, 0.86mmol) 以及 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶 (148mg, 0.81mmol)。加入 DMSO (0.3ml) 进行溶解,并将反应物加热至 100℃ 达 20 小时。将反应物冷却至室温,在减压下浓缩。在醋酸乙酯和水之间分配残余物。用醋酸乙酯萃取水层,并用盐水洗涤合并的有机相,经 MgSO₄ 干燥,在减压下浓缩,并用 Biotage 纯化 (0-100% 甲醇 / 醋酸乙酯, 15 个柱体积),得到产物,为褐色泡沫 (43mg, 58%)。LC/MS (M+H) = 498.2692 预期值, 498.2799 实测值; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48-8.47 (1H), 6.80-6.78 (1H), 5.16-4.71 (2H), 4.09-4.00 (1H), 3.93-3.86 (1H), 3.70-3.51 (3H), 3.45-3.13 (8H), 2.85-2.66 (1H), 2.60-2.33 (1H), 2.06-1.35 (12H), 0.87-0.66 (3H)

[0357] 实施例 3

[0358]



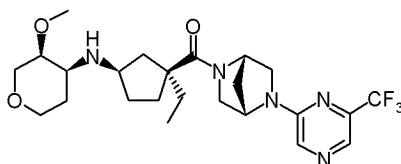
[0359] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0360] 其制备如实施例 1 所述,其中使用 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶替换 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶,并如下修改步骤 8。将胺的 HCl 盐 (227mg, 0.63mmol) 放入装有 1,4-二噁烷 (3ml) 的烧瓶中。向该搅拌的溶液中,加入溶解在 1,4-二噁烷 (1ml) 中的 Xantphos (26mg, 0.045mmol)、Pd₂(dba)₃ (39mg, 0.042mmol)、Cs₂CO₃ (258mg, 0.79mmol) 和 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶 (261mg, 1.43mmol)。加入 DMSO (0.3ml) 进行溶解,并将反应物加热至 100℃ 达 15 小时。使反应物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液,并用 Biotage 纯化 (0-100% 甲醇 / 醋酸乙酯, 15 个柱体积),得到产物,为褐色泡沫 (93mg, 37%)。LC/MS (M+H) = 498.2692 预期值, 498.2853 实测值; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (1H), 6.76-6.42 (1H), 5.31-4.54 (2H), 4.12-4.03 (1H), 3.96-3.85 (1H), 3.72-3.15 (11H),

2.80-2.66 (1H), 2.57-2.35 (1H), 2.09-1.33 (12H), 0.88-0.64 (3H)

[0361] 实施例 4

[0362]

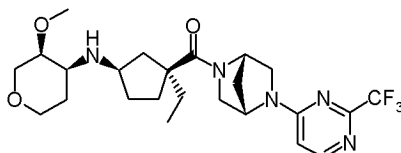


[0363] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-乙基-3-({ (1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0364] 其制备如实施例 3 所述,其中使用 2-碘-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 498.2692 预期值,498.2867 实测值;¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16(1H), 8.05-7.97(1H), 5.18-4.78(2H), 4.12-4.02(1H), 3.99-3.88(1H), 3.74-3.14(11H), 2.82-2.66(1H), 2.61-2.36(1H), 2.07-1.36(12H), 0.86-0.68(3H)

[0365] 实施例 5

[0366]

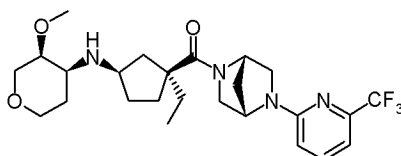


[0367] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-乙基-3-({ (1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0368] 其制备如实施例 3 所述,其中使用 4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶替换步骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 498.2692 预期值,498.2839 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.24-8.22(1H), 6.54-6.19(1H), 5.31-4.50(2H), 4.09-4.00(1H), 3.90-3.85(1H), 3.72-3.17(11H), 2.78-2.62(1H), 2.55-2.35(1H), 2.04-1.32(12H), 0.85-0.63(3H)

[0369] 实施例 6

[0370]



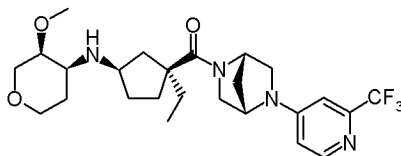
[0371] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-乙基-3-({ (1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0372] 其制备如实施例 1 所述,其中使用 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 497.2739 预期值,497.2641 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56-7.52(1H), 6.92-6.90(1H), 6.52-6.41(1H),

5.11-4.73 (2H), 4.08-4.03 (1H), 3.95-3.89 (1H), 3.73-3.13 (11H), 2.82-2.64 (1H), 2.58-2.35 (1H), 2.05-1.35 (12H), 0.85-0.66 (3H)

[0373] 实施例 7

[0374]

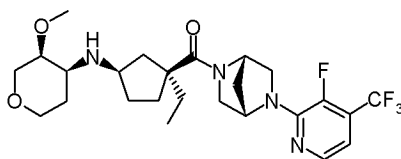


[0375] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0376] 其制备如实施例 3 所述,其中使用 4-碘-2-(三氟甲基)吡啶替换步骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 497.2739 预期值,497.2878 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.30-8.28 (1H), 6.76-6.69 (1H), 6.52-6.44 (1H), 5.16-4.79 (1H), 4.54 (1H), 4.07-4.04 (1H), 3.93-3.90 (1H), 3.68-3.14 (11H), 2.81-2.64 (1H), 2.59-2.31 (1H), 2.08-1.35 (12H), 0.87-0.65 (3H)

[0377] 实施例 8

[0378]

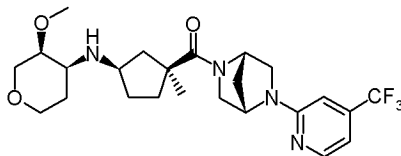


[0379] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-乙基-3-({(1S,4S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0380] 其制备如实施例 3 所述,其中使用 2-氯-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶替换步骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 515.2645 预期值,515.2772 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00-7.99 (1H), 6.75-6.73 (1H), 5.09-4.69 (2H), 4.09-4.04 (1H), 3.96-3.90 (1H), 3.86-3.78 (1H), 3.69-3.53 (3H), 3.42-3.17 (7H), 2.81-2.68 (1H), 2.57-2.38 (1H), 2.04-1.36 (12H), 0.88-0.69 (3H)

[0381] 实施例 9

[0382]



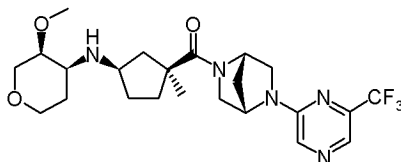
[0383] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[(1R,3S)-3-甲基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0384] 其制备如实施例 1 所述,其中使用甲基碘替换步骤 1 中的乙基碘。LC/MS(M+H) = 483.2583 预期值,483.2543 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25-8.24 (1H),

6.75-6.74(1H), 6.51-6.45(1H), 5.09-4.76(2H), 4.09-4.03(1H), 3.96-3.90(1H), 3.70-3.23(11H), 2.81-2.65(1H), 2.53-2.27(1H), 2.07-1.02(13H); HRMS m/z 483.2543(计算 $M+H$, 483.2583)。

[0385] 实施例 10

[0386]

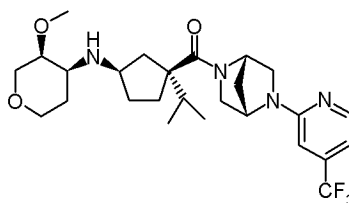


[0387] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-甲基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0388] 其制备如实施例 3 所述,其中使用甲基碘替换步骤 1 中的乙基碘,并用 2-碘-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS($M+H$) = 483.2583 预期值,483.2543 实测值; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25-8.24(1H), 6.75-6.74(1H), 6.51-6.45(1H), 5.09-4.76(2H), 4.09-4.03(1H), 3.96-3.90(1H), 3.70-3.23(11H), 2.81-2.65(1H), 2.53-2.27(1H), 2.07-1.02(13H)

[0389] 实施例 11

[0390]

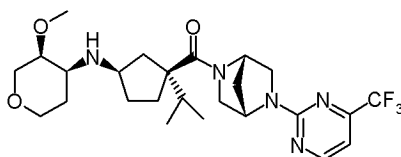


[0391] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0392] 其制备如实施例 1 所述,从 (1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤 1 和 2。LC/MS($M+H$) = 511.2896 预期值,511.3218 实测值; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23-8.22(1H), 6.73-6.72(1H), 6.49-6.44(1H), 5.11-4.73(2H), 4.06-4.03(1H), 3.92-3.89(1H), 3.67-3.52(2H), 3.44-3.22(8H), 3.12-3.03(1H), 2.80-2.61(1H), 2.51-2.40(1H), 2.09-1.72(6H), 1.68-1.42(4H), 1.35-1.25(1H), 0.92-0.75(6H)

[0393] 实施例 12

[0394]



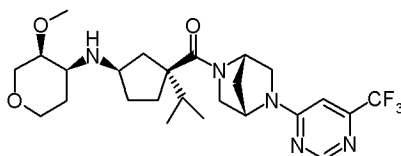
[0395] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲

基-D-赤式-戊糖醇

[0396] 其制备如实施例2所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2。LC/MS(M+H) = 512.2849 预期值,512.2827 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45-8.44(1H), 6.77-6.76(1H), 5.09-4.71(2H), 4.07-4.01(1H), 3.92-3.87(1H), 3.67-3.51(3H), 3.42-3.23(7H), 3.15-3.08(1H), 2.83-2.76(1H), 2.58-2.33(2H), 2.11-1.56(8H), 1.51-1.42(1H), 1.38-1.30(1H), 0.91-0.74(6H)

[0397] 实施例13

[0398]

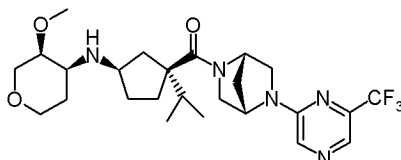


[0399] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-[(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0400] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2。LC/MS(M+H) = 512.2849 预期值,512.3227 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61(1H), 6.73-6.44(1H), 5.25-4.52(2H), 4.05-4.01(1H), 3.91-3.86(1H), 3.68-3.46(2H), 3.38-3.17(8H), 3.10-3.03(1H), 2.76-2.63(1H), 2.48-2.37(1H), 2.07-1.39(10H), 1.34-1.23(1H), 0.90-0.74(6H)

[0401] 实施例14

[0402]

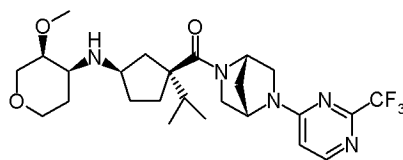


[0403] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-[(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0404] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用2-碘-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤8中的4-氯-6-(三氟甲基)吡啶。LC/MS(M+H) = 512.2849 预期值,512.3221 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12(1H), 8.01-7.97(1H), 5.14-4.75(2H), 4.05-4.01(1H), 3.90-3.87(1H), 3.67-3.56(2H), 3.44-3.20(8H), 3.11-3.02(1H), 2.78-2.60(1H), 2.48-2.39(1H), 2.10-1.86(4H), 1.82-1.71(2H), 1.68-1.53(2H), 1.50-1.38(2H), 1.33-1.24(1H), 0.91-0.74(6H)

[0405] 实施例15

[0406]

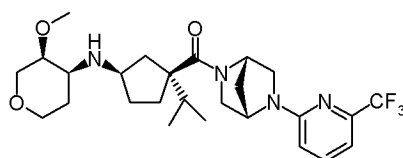


[0407] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0408] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶替换步骤8中的4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 512.2849 预期值,512.2891 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25-8.24(1H), 6.52-6.23(1H), 5.30-4.47(2H), 4.05-4.02(1H), 3.91-3.88(1H), 3.70-3.54(2H), 3.52-3.18(8H), 3.12-3.03(1H), 2.78-2.61(1H), 2.49-2.39(1H), 2.08-1.85(5H), 1.82-1.72(1H), 1.68-1.41(4H), 1.35-1.24(1H), 0.93-0.75(6H)

[0409] 实施例16

[0410]



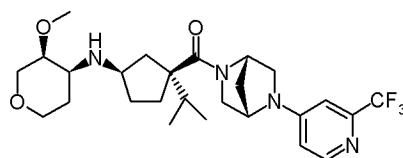
[0411] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0412] 其制备如实施例1所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用2-氯-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤8中的2-氯-4-(三氟甲基)吡啶。LC/MS(M+H) = 511.2896 预期值,511.2856 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54-7.50(1H), 6.90-6.88(1H), 6.50-6.41(1H), 5.08-4.70(2H), 4.08-3.99(1H), 3.94-3.87(1H), 3.73-3.46(2H), 3.46-3.13(8H), 3.13-2.97(1H), 2.81-2.58(1H), 2.52-2.38(1H), 2.10-1.70(5H), 1.70-1.40(5H), 1.36-1.25(1H), 0.94-0.73(6H)

[0413] 0.75(6H)

[0414] 实施例17

[0415]



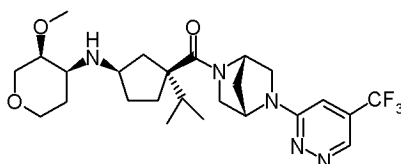
[0416] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0417] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异

丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用4-碘-2-(三氟甲基)吡啶替换步骤8中的2-氯-4-(三氟甲基)吡啶。LC/MS(M+H) = 511.2896 预期值,511.2958 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27-8.26(1H), 6.72-6.69(1H), 6.49-6.44(1H), 5.09-4.75(1H), 4.52(1H), 4.05-4.02(1H), 3.91-3.88(1H), 3.65-3.50(3H), 3.41-3.03(8H), 2.78-2.55(1H), 2.49-2.35(1H), 2.08-1.87(4H), 1.84-1.72(2H), 1.68-1.53(2H), 1.51-1.38(2H), 1.34-1.26(1H), 0.92-0.75(6H)

[0418] 实施例 18

[0419]

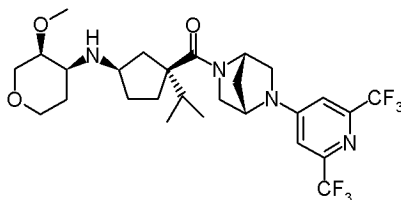


[0420] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0421] 其制备如实施例2所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用3-氯-5-(三氟甲基)哒嗪替换步骤8中的2-氯-4-(三氟甲基)吡啶。LC/MS(M+H) = 512.2849 预期值,512.2864 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73(1H), 6.75-6.68(1H), 5.32-4.79(2H), 4.07-4.04(1H), 3.93-3.89(1H), 3.80-3.55(2H), 3.52-3.16(8H), 3.13-3.03(1H), 2.82-2.63(1H), 2.51-2.38(1H), 2.09-1.42(10H), 1.36-1.24(1H), 0.93-0.75(6H)

[0422] 实施例 19

[0423]

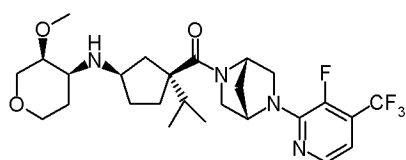


[0424] 1,5-脱水-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-((1S,4S)-5-[2,6-二(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)-3-异丙基环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0425] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用4-氯-2,6-二(三氟甲基)吡啶替换步骤8中的4-氯-6-(三氟甲基)吡啶。LC/MS(M+H) = 579.2770 预期值,579.2667 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.94-6.67(2H), 5.17-4.78(1H), 4.60(1H), 4.06-4.04(1H), 3.92-3.89(1H), 3.68-3.57(2H), 3.42-3.16(8H), 3.13-3.05(1H), 2.79-2.62(1H), 2.48-2.37(1H), 2.08-1.86(3H), 1.83-1.54(6H), 1.52-1.42(1H), 1.37-1.24(1H), 0.92-0.76(6H)

[0426] 实施例 20

[0427]

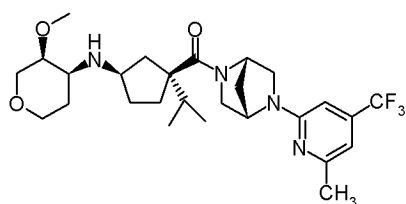


[0428] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-(((1S,4S)-5-[3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)羰基)-3-异丙基环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0429] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用2-氯-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶替换步骤8中的4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 529.2802 预期值,529.3431 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm7.98-7.97(1H), 6.73-6.71(1H), 5.07-4.67(2H), 4.08-4.02(1H), 3.94-3.88(1H), 3.84-3.78(1H), 3.64-3.47(3H), 3.40-3.21(6H), 3.13-3.04(1H), 2.80-2.69(1H), 2.49-2.39(1H), 2.10-1.56(9H), 1.54-1.42(1H), 1.37-1.28(1H), 0.92-0.75(6H)

[0430] 实施例21

[0431]

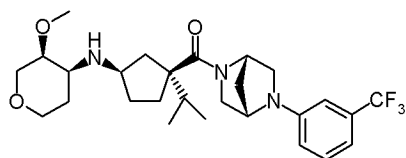


[0432] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-异丙基-3-(((1S,4S)-5-[6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0433] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶替换步骤8中的4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 525.3052 预期值,525.3242 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm6.61(1H), 6.29-6.24(1H), 5.14-4.71(2H), 4.17-4.04(2H), 3.98-3.90(1H), 3.70-3.49(3H), 3.48-3.13(7H), 2.91-2.72(1H), 2.50-2.32(4H), 2.11-1.39(11H), 0.94-0.71(6H)

[0434] 实施例22

[0435]



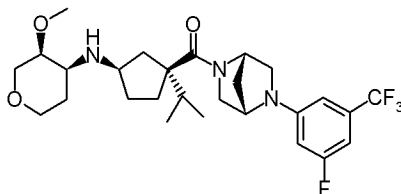
[0436] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-异丙基-3-(((1S,4S)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0437] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,并使用3-碘-三氟甲苯替换步

骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 510.2943 预期值, 510.2976 实测值; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30-7.25(1H), 6.92-6.90(1H), 6.72-6.65(2H), 5.06-4.68(1H), 4.44(1H), 4.07-3.99(1H), 3.94-3.86(1H), 3.71-3.51(2H), 3.48-3.19(7H), 3.14-3.01(1H), 2.81-2.69(1H), 2.61-2.35(1H), 2.09-1.54(9H), 1.51-1.40(1H), 1.35-1.27(1H), 0.94-0.72(6H)

[0438] 实施例 23

[0439]

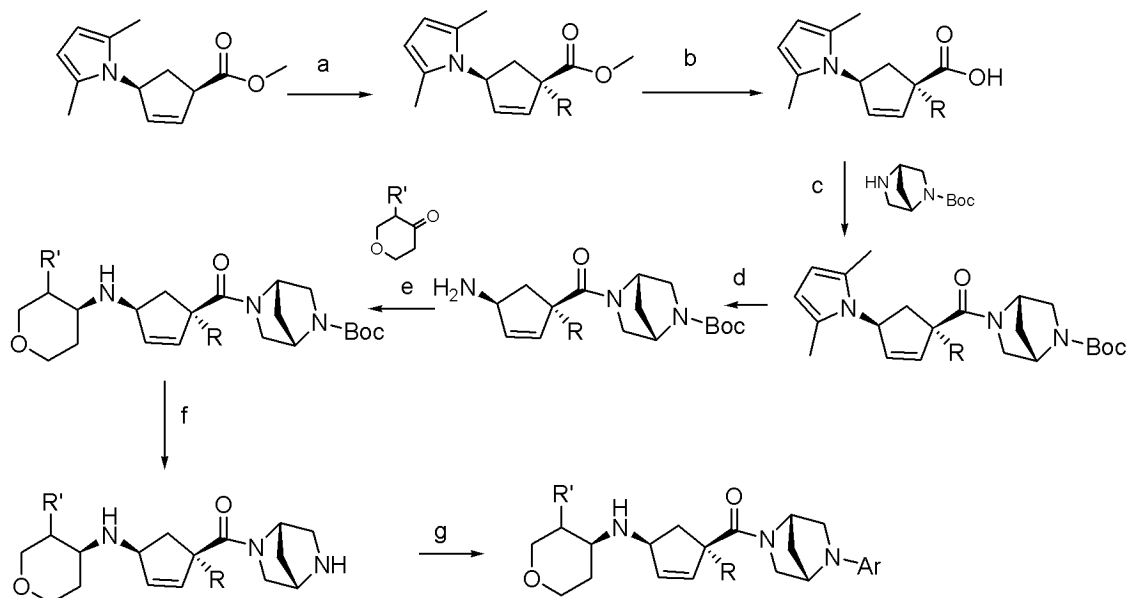


[0440] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-[(1S,4S)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基]-3-异丙基环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0441] 其制备如实施例 3 所述, 从 (1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始, 并跳过步骤 1 和 2, 并使用 3-溴-5-氟三氟甲苯替换步骤 8 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 528.2849 预期值, 528.2996 实测值; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.61-6.58(1H), 6.48(1H), 6.35-6.33(1H), 5.06-4.69(1H), 4.39(1H), 4.06-4.00(1H), 3.94-3.86(1H), 3.65-3.50(2H), 3.46-3.15(7H), 3.12-3.00(1H), 2.80-2.70(1H), 2.49-2.32(1H), 2.06-1.73(6H), 1.69-1.40(4H), 1.36-1.27(1H), 0.94-0.72(6H)

[0442] 方案 2. 实施例 24-44 的制备

[0443]



a) LDA或 NaHMDS, R-X, THF; b) 2.5N NaOH, MeOH; c) 2,2,1-Boc, DMF, DIPEA, Bop; d) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, MeOH, $\text{NH}_2\text{OH}(\text{aq})$; e) 吡喃酮, DCM, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$; f) 4N HCl/1,4-二噁烷; g) cond a或 cond b或 cond c

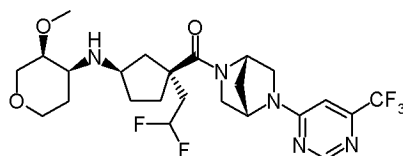
cond a = Ar-X, DMSO, Et_3N , 120 °C

cond b = Ar-X, Cs_2CO_3 , XantPhos, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 二噁烷, DMSO

cond c = Ar-X, 1,4-二噁烷, Et_3N , 100 °C

[0444] 实施例 24

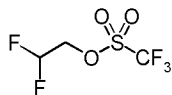
[0445]



[0446] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({[(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0447] 步骤 1: 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯的制备

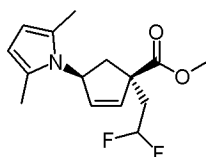
[0448]



[0449] 将三氟甲磺酸酐 (27.9g, 99.1mmol) 放入烧瓶中, 并用冰浴冷却。加入 2,2-二氟乙醇 (8.1g, 99.1mmol), 并将反应物加热至 84°C 达 1 小时。在冰浴中冷却反应物, 并倒入 100ml 冷的 5% NaHCO_3 溶液中。用二乙醚萃取混合物, 经 MgSO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 以去除醚。真空蒸馏残余物, 得到 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯, 为澄清的液体 (13.6g, 64%, 沸点 ~ 55°C)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.17-5.88 (1H), 4.61-4.13 (2H)

[0450] 步骤 2: (1S,4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯的制备

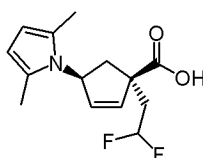
[0451]



[0452] 将 2M(在乙基苯/THF/庚烷中)LDA(36ml,72mmol)在 THF(80ml) 中的 -40°C 溶液放入装有 THF(80ml) 的烧瓶中,并用 (1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯(7.9g,36.3mmol)在 THF(17ml) 中的溶液处理,同时保持温度小于 -32°C 。将反应物搅拌 30min,然后缓慢地加入 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯,保持温度 $< -28^{\circ}\text{C}$ 。在原位冷水浴下搅拌反应物 4 小时,并允许缓慢温热。4 小时后,将反应物倒入 NH_4Cl 溶液中,并用醋酸乙酯萃取 2 次。用盐水洗涤合并的有机相,经 MgSO_4 干燥,并浓缩,得到褐色油。使用 10%醋酸乙酯/己烷,使油穿过硅胶柱,得到 (1S,4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯,为褐色油。(7.5g,73%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.07-6.04(1H),6.02-6.00(0.25H)5.98-5.96(1H),5.88-5.86(0.5H),5.75-5.72(2.25H),5.36-5.30(1H),3.74(3H),2.53-2.41(2H),2.39-2.22(2H),2.19(6H)

[0453] 步骤 3:(1S,4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸的制备

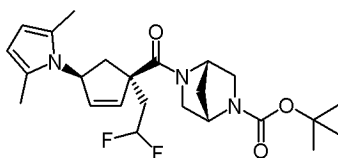
[0454]



[0455] 用 2.5N NaOH(15ml,37.5mmol)处理 (1S,4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯(7.54g,26.6mmol)在甲醇(60ml)中的溶液,并在室温搅拌 22 小时。在减压下去除甲醇,并在二乙醚和水之间分配残余物。分离各层,并用 4N HCl 酸化水层,用醋酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,并在减压下浓缩,得到 (1S,4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸,为褐色油(6.59g,92%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.12-6.09(1H),6.07-6.05(0.25H),5.99-5.96(1H),5.93-5.91(0.5H),5.79-5.76(0.25H),5.74(2H),5.38-5.32(1H),2.54-2.46(2H),2.43-2.25(2H),2.20(6H)。

[0456] 步骤 4:(1S,4S)-5-{[(1S,4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0457]



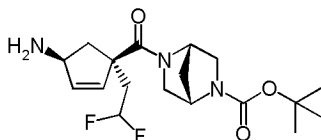
[0458] BOP = 苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)膦六氟磷酸酯

[0459] 用 N,N-二异丙基乙胺(11.7ml,67.2mmol)和 BOP(11.93g,27.0mmol)处理 (1S,4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲

酸 (6.12g, 22.6mmol) 在 DMF (45ml) 中的溶液, 并在氮下在室温搅拌 40 分钟。加入 (1S, 4S)-2-BOC-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 (4.46g, 22.5mmol), 并将反应物搅拌 18 小时。用醋酸乙酯 (100ml) 稀释反应物, 并用 60% 饱和 NaHCO_3 (125ml) 洗涤。用醋酸乙酯萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 得到褐色油 (16.8g)。使用 50% 醋酸乙酯 / 己烷, 使油穿过硅胶柱, 得到 (1S, 4S)-5-{[(1S, 4S)-1-(2, 2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯, 为褐色泡沫 (7.86g, 78%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.25-6.19 (1H), 6.04-5.96 (1.25H), 5.85-5.81 (0.5H), 5.74-5.68 (2.25H), 5.37-5.25 (1H), 4.98-4.43 (2H), 3.73-3.29 (4H), 2.77-2.29 (2H), 2.26-2.09 (8H), 1.93-1.67 (2H), 1.46-1.34 (9H)。

[0460] 步骤 5: (1S, 4S)-5-{[(1S, 4S)-4-氨基-1-(2,2-二氟乙基)环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

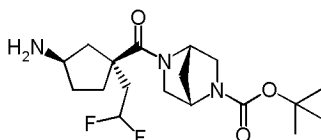
[0461]



[0462] 用盐酸羟胺 (6.35g, 91.0mmol) 和 50 重量 % 羟胺溶液 (5.0ml, 81.6mmol) 处理 (1S, 4S)-5-{[(1S, 4S)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (7.86g, 17.5mmol) 在甲醇 (100ml) 和水 (30ml) 中的溶液。在氮下搅拌反应物, 并加热至 66°C 达 39 小时。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 并通过加入 2.5N NaOH 来碱化 (pH ~ 11)。用醋酸乙酯 (3x150ml) 萃取反应混合物, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 得到 (1S, 4S)-5-{[(1S, 4S)-4-氨基-1-(2,2-二氟乙基)环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯的粗混合物, 为褐色油 (9.12g, 理论产量 6.50g), 其不经进一步纯化地用于下一步。

[0463] 步骤 6: (1S, 4S)-5-{[(1S, 3R)-3-氨基-1-(2,2-二氟乙基)环戊基]羰基}-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0464]

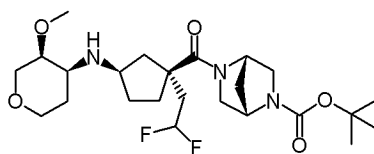


[0465] 将 (1S, 4S)-5-{[(1S, 4S)-4-氨基-1-(2,2-二氟乙基)环戊-2-烯-1-基]羰基}-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (6.50g, 17.5mmol) 和在甲醇 (100ml) 中的 5% 炭载钯的混合物在室温在 46psi 氢下搅拌 21 小时。通过硅藻土过滤反应物, 并用甲醇洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液和洗涤液, 得到 (1S, 4S)-5-{[(1S, 3R)-3-氨基-1-(2,2-二氟乙基)环戊基]羰基}-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯, 为褐色油 (6.67g, 理论产量 6.54g), 其不经进一步纯化地用于下一步。

[0466] 步骤 7: 1,5-脱水-3-{[(1R, 3S)-3-{[(1S, 4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚-2-基]羰基}-3-(2,2-二氟乙基)环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲

基-D-赤式-戊糖醇的制备

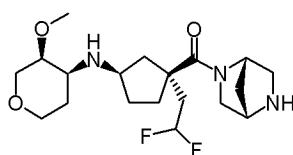
[0467]



[0468] 用三乙酰氧基硼氢化钠 (5.34g, 25.2mmol) 和 (3R)-3-甲氧基四氢-4H-吡喃-4-酮 (2.31g, 17.8mmol) 处理 (1S,4S)-5-[[(1S,3R)-3-氨基-1-(2,2-二氟乙基) 环戊基] 羰基]-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (3.45g, 9.2mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中的 0℃ 溶液。在氮下在 0℃ 搅拌反应物 30 分钟, 然后温热至室温, 并搅拌 47 小时。用 2.5N NaOH (35mL) 处理反应物, 并搅拌 10 分钟。用水稀释反应物, 分离各层。用醋酸乙酯萃取水层 2 次。在减压下浓缩二氯甲烷层, 并在醋酸乙酯和水之间分配。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 在减压下浓缩, 并用 Biotage 纯化 (0-100% 甲醇 / 醋酸乙酯, 15 个柱体积), 得到 1,5-脱水-3-[[(1R,3S)-3-[[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚-2-基] 羰基]-3-(2,2-二氟乙基) 环戊基] 氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇 (2.13g, 47%), 其不经进一步纯化地用于下一步。

[0469] 步骤 8: 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-[[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚-2-基] 羰基]-3-(2,2-二氟乙基) 环戊基] 氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇 (HCl 盐) 的制备

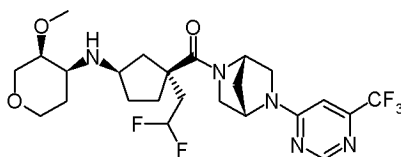
[0470]



[0471] 向 1,5-脱水-3-[[(1R,3S)-3-[[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚-2-基] 羰基]-3-(2,2-二氟乙基) 环戊基] 氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇 (2.13g, 4.4mmol) 在 1,4-二噁烷 (20ml) 中的溶液中, 加入 4NHC1/1,4-二噁烷 (20ml)。将反应物在室温搅拌 16 小时。倾析液体, 剩下树胶状固体, 将其溶于甲醇中, 并在减压下浓缩。将残余物溶于甲醇 / 二氯甲烷中, 并浓缩, 得到 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-[[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚-2-基] 羰基]-3-(2,2-二氟乙基) 环戊基] 氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇的 HCl 盐, 为褐色泡沫 (2.23g, 理论产量 1.85g), 其不经进一步纯化地用于下一步。

[0472] 步骤 9: 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基) 嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚-2-基] 羰基) 环戊基] 氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇的制备

[0473]

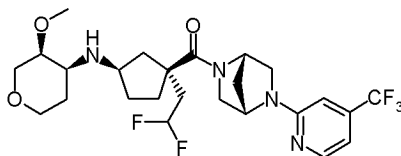


[0474] 将 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-[[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1]

庚-2-基]羰基}-3-(2,2-二氟乙基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇的HCl盐(177mg, 0.42mmol)放入装有1,4-二噁烷(3ml)的烧瓶中。向该搅拌的溶液中加入溶解在1,4-二噁烷(1ml)中的Xantphos(36mg, 0.062mmol)、Pd₂(dba)₃(22mg, 0.024mmol)、Cs₂CO₃(350mg, 1.07mmol)和4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶(195mg, 1.07mmol)。加入DMSO(0.5ml)进行溶解,并将反应物加热至100℃达21.5小时。使反应物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液,并用Biotage纯化(0-100%甲醇/醋酸乙酯, 15个柱体积),得到1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇,为白色泡沫(43mg, 20%)。LC/MS(M+H) = 534.2504预期值,534.2597实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.62(1H), 6.74-6.46(1H), 5.93-5.62(1H), 5.29-4.50(2H), 4.08-4.03(1H), 3.93-3.88(1H), 3.77-3.55(2H), 3.52-3.32(6H), 3.30-3.21(3H), 2.76-2.65(1H), 2.51-2.33(1H), 2.21-1.84(7H), 1.70-1.40(5H)

[0475] 实施例 25

[0476]

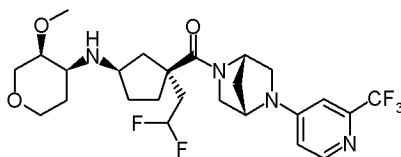


[0477] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0478] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 533.2551 预期值,533.2651 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.24-8.20(1H), 6.74-6.73(1H), 6.49-6.44(1H), 5.95-5.57(1H), 5.07-4.73(2H), 4.06-4.01(1H), 3.93-3.87(1H), 3.70-3.49(2H), 3.45-3.30(6H), 3.28-3.20(3H), 2.77-2.64(1H), 2.53-2.36(1H), 2.23-1.81(7H), 1.73-1.41(5H)

[0479] 实施例 26

[0480]



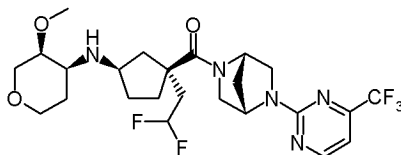
[0481] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0482] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 4-碘-2-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 533.2551 预期值,533.2598 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.29-8.27(1H), 6.74-6.70(1H), 6.50-6.43(1H),

5.93-5.59 (1H), 5.09-4.74 (1H), 4.54 (1H), 4.07-4.02 (1H), 3.93-3.88 (1H), 3.68-3.48 (2H), 3.39-3.20 (7H), 2.74-2.62 (1H), 2.51-2.37 (1H), 2.19-1.77 (7H), 1.70-1.40 (5H)

[0483] 实施例 27

[0484]

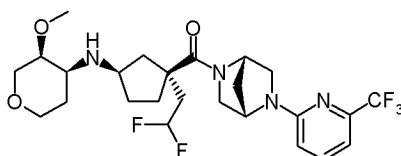


[0485] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0486] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶替换 4-氯-6-(三氟甲基)吡啶,并如下修改步骤 9。将 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)-3-(2,2-二氟乙基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇的 HCl 盐 (175mg, 0.41mmol) 放入装有 1,4-二噁烷 (3ml) 的烧瓶中。加入三乙胺 (0.2ml, 1.43mmol) 以及 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶 (237mg, 1.30mmol)。加入 DMSO (0.3ml) 进行溶解,并将反应物加热至 100℃ 达 14.5 小时。将反应物冷却至室温,并在醋酸乙酯和水之间分配。用醋酸乙酯萃取水层,并用盐水洗涤合并的有机相,经 MgSO₄ 干燥,在减压下浓缩,并用 Biotage 纯化 (0-100% 甲醇 / 醋酸乙酯, 15 个柱体积),得到 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇,为褐色泡沫 (126mg, 58%)。LC/MS (M+H) = 534.2504 预期值, 534.2452 实测值; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48-8.45 (1H), 6.79-6.78 (1H), 5.96-5.58 (1H), 5.10-4.71 (2H), 4.07-4.01 (1H), 3.93-3.87 (1H), 3.69-3.55 (4H), 3.39-3.32 (4H), 3.30-3.21 (3H), 2.77-2.66 (1H), 2.52-2.40 (1H), 2.23-1.82 (7H), 1.70-1.39 (5H)

[0487] 实施例 28

[0488]



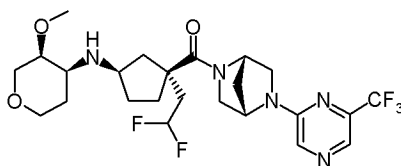
[0489] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0490] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶替换 4-氯-6-(三氟甲基)吡啶,并如下修改步骤 9。向 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[(1R,3S)-3-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)-3-(2,2-二氟乙基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇的 HCl 盐 (183mg, 0.43mmol) 在 DMSO (2ml) 中的溶液中,加入三乙胺 (0.2ml, 1.43mmol) 和 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶 (179mg, 1.05mmol)。将反应

物加热至 120℃ 达 14.5 小时。将反应物冷却至室温,并加入搅拌的冰水中。用醋酸乙酯 (3x) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机相,经 MgSO_4 干燥,在减压下浓缩,并用 Biotage 纯化 (0-100% 甲醇 / 醋酸乙酯, 15 个柱体积), 得到 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇,为褐色泡沫 (58mg 28%)。LC/MS(M+H) = 533.2551 预期值, 533.2546 实测值; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.54-7.51(1H), 6.91-6.89(1H), 6.51-6.38(1H), 5.94-5.54(1H), 5.11-4.70(2H), 4.06-4.01(1H), 3.93-3.87(1H), 3.70-3.53(2H), 3.51-3.31(6H), 3.27-3.20(3H), 2.78-2.61(1H), 2.53-2.36(1H), 2.20-1.80(7H), 1.68-1.38(5H)

[0491] 实施例 29

[0492]

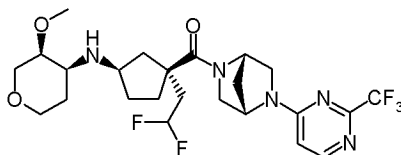


[0493] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0494] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 2-碘-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 534.2504 预期值, 534.2548 实测值; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.13(1H), 8.01-7.93(1H), 5.92-5.57(1H), 5.09-4.75(2H), 4.06-4.01(1H), 3.92-3.87(1H), 3.68-3.48(4H), 3.38-3.30(4H), 3.28-3.20(3H), 2.74-2.63(1H), 2.51-2.32(1H), 2.21-1.83(7H), 1.75-1.42(5H)

[0495] 实施例 30

[0496]

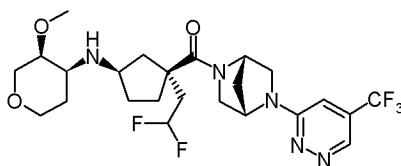


[0497] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0498] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶替换步骤 9 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 534.2504 预期值, 534.2521 实测值; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.28-8.26(1H), 6.52-6.24(1H), 5.93-5.62(1H), 5.33-4.38(2H), 4.08-4.03(1H), 3.94-3.89(1H), 3.71-3.57(2H), 3.49-3.33(6H), 3.29-3.21(3H), 2.75-2.66(1H), 2.50-2.36(1H), 2.22-1.86(7H), 1.69-1.41(5H)

[0499] 实施例 31

[0500]

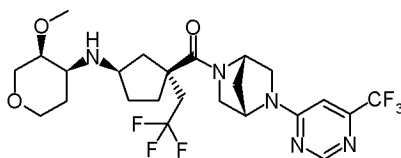


[0501] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2-二氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0502] 其制备如实施例 27 所述,其中使用 3-氯-5-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 534.2504 预期值,534.2531 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76(1H), 6.74-6.68(1H), 5.96-5.90(1H), 5.37-4.84(2H), 4.10-4.04(1H), 3.96-3.90(1H), 3.81-3.54(3H), 3.47-3.34(4H), 3.32-3.22(4H), 2.77-2.67(1H), 2.51-2.37(1H), 2.22-1.86(7H), 1.72-1.46(5H)

[0503] 实施例 32

[0504]

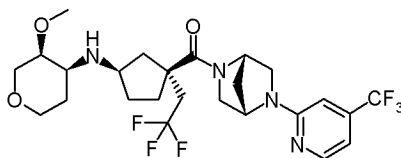


[0505] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-D-赤式-戊糖醇

[0506] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇。LC/MS(M+H) = 552.2409 预期值,552.2432 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61(1H), 6.70-6.45(1H), 5.26-5.21(1H), 5.08-4.96(1H), 4.08-4.03(1H), 3.92-3.87(1H), 3.68-3.61(2H), 3.53-3.44(1H), 3.42-3.20(8H), 2.72-2.65(1H), 2.56-2.27(3H), 2.08-1.88(5H), 1.80-1.47(5H)

[0507] 实施例 33

[0508]

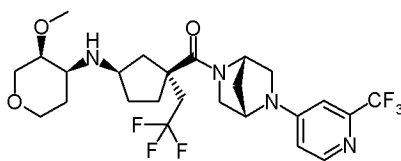


[0509] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基]-D-赤式-戊糖醇

[0510] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇,并使用 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶。LC/MS(M+H) = 551.2457 预期值,551.2703 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.22-8.21(1H), 6.74-6.73(1H), 6.47-6.43(1H), 5.06-4.71(2H), 4.06-4.01(1H), 3.92-3.87(1H), 3.65-3.50(3H), 3.40-3.20(8H), 2.72-2.63(1H), 2.53-2.27(3H), 2.08-1.82(5H), 1.78-1.45(5H)

[0511] 实施例 34

[0512]

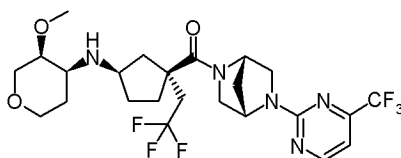


[0513] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({[(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-D-赤式-戊糖醇

[0514] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇,并使用 4-碘-2-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 551.2457 预期值,551.2610 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26-8.25(1H), 6.71-6.68(1H), 6.46-6.42(1H), 5.09-4.83(1H), 4.55-4.52(1H), 4.05-4.01(1H), 3.90-3.85(1H), 3.66-3.48(3H), 3.36-3.18(8H), 2.70-2.62(1H), 2.51-2.27(3H), 2.06-1.87(5H), 1.80-1.45(5H)

[0515] 实施例 35

[0516]

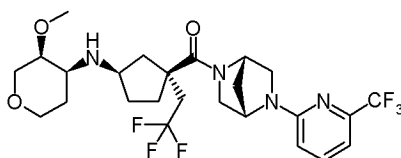


[0517] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({[(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-D-赤式-戊糖醇

[0518] 其制备如实施例 27 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇。LC/MS(M+H) = 552.2409 预期值,551.2426 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50-8.46(1H), 6.81-6.80(1H), 5.11-4.74(2H), 4.13-4.06(1H), 3.97-3.92(1H), 3.67-3.59(4H), 3.41-3.25(7H), 2.90-2.75(1H), 2.54-2.33(3H), 2.07-1.88(5H), 1.79-1.58(5H)

[0519] 实施例 36

[0520]



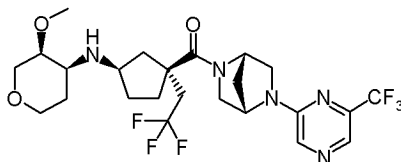
[0521] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-({[(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-D-赤式-戊糖醇

[0522] 其制备如实施例 27 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇,并使用 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 551.2457 预期值,551.2581 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm

7.55-7.51 (1H), 6.92-6.90 (1H), 6.47-6.40 (1H), 5.12-4.70 (2H), 4.07-4.03 (1H), 3.93-3.88 (1H), 3.72-3.47 (3H), 3.40-3.31 (5H), 3.28-3.20 (3H), 2.73-2.64 (1H), 2.53-2.25 (3H), 2.10-1.80 (5H), 1.77-1.44 (5H)

[0523] 实施例 37

[0524]

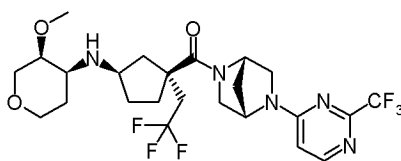


[0525] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-D-赤式-戊糖醇

[0526] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇,并使用 1-碘-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤 9 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 552.2409 预期值,552.2443 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16(1H), 8.01-7.96(1H), 5.09-4.96(2H), 4.09-4.04(1H), 3.94-3.89(1H), 3.68-3.57(3H), 3.53-3.49(1H), 3.39-3.23(7H), 2.74-2.67(1H), 2.54-2.29(3H), 2.09-1.90(5H), 1.81-1.49(5H)

[0527] 实施例 38

[0528]

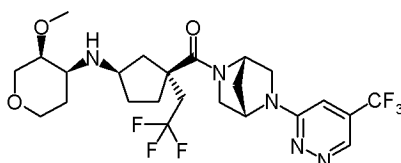


[0529] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-D-赤式-戊糖醇

[0530] 其制备如实施例 24 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇,并使用 4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶替换步骤 9 中的 4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 552.2409 预期值,552.3073 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23-8.21(1H), 6.49-6.22(1H), 5.25-4.93(2H), 4.04-3.99(1H), 3.89-3.83(1H), 3.65-3.57(2H), 3.46-3.17(9H), 2.68-2.62(1H), 2.52-2.26(3H), 2.05-1.85(5H), 1.76-1.43(5H)

[0531] 实施例 39

[0532]



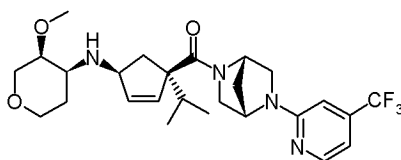
[0533] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-((1S,4S)-5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]

羰基)环戊基]氨基}-D-赤式-戊糖醇

[0534] 其制备如实施例 27 所述,其中使用 3,3,3-三氟乙醇替换步骤 1 中的 2,2-二氟乙醇,并使用 3-氯-5-(三氟甲基)吡嗪替换步骤 9 中的 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 552.2409 预期值,552.2344 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72(1H), 6.72-6.64(1H), 5.32-4.82(2H), 4.06-4.01(1H), 3.91-3.86(1H), 3.78-3.53(3H), 3.42-3.18(8H), 2.69-2.64(1H), 2.52-2.24(3H), 2.07-1.84(5H), 1.76-1.44(5H)

[0535] 实施例 40

[0536]

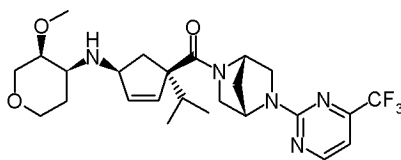


[0537] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1S,4S)-4-异丙基-4-[(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0538] 其制备如实施例 1 所述,从 (1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤 1、2 和 5。LC/MS(M+H) = 509.2739 预期值,509.2724 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19(1H), 6.72-6.68(1H), 6.46-6.38(1H), 5.90-5.75(2H), 5.09-4.82(2H), 4.02-3.12(13H), 2.86-2.67(1H), 2.46-2.16(1H), 2.08-1.47(7H), 0.84-0.64(6H)

[0539] 实施例 41

[0540]

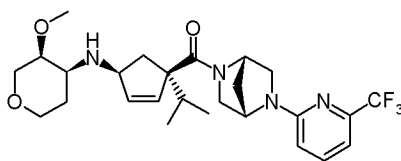


[0541] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1S,4S)-4-异丙基-4-[(1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0542] 其制备如实施例 2 所述,从 (1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤 1、2 和 5。LC/MS(M+H) = 510.2692 预期值,510.2926 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43-8.42(1H), 6.75-6.74(1H), 5.90-5.77(2H), 5.09-4.80(2H), 4.01-3.16(13H), 2.86-2.69(1H), 2.45-2.17(1H), 2.08-1.30(7H), 0.82-0.66(6H)

[0543] 实施例 42

[0544]



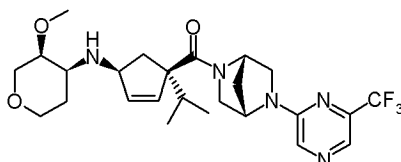
[0545] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1S,4S)-4-异丙基-4-[(1S,4S)-5-[6-(三氟甲

基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0546] 其制备如实施例1所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1、2和5。LC/MS(M+H) = 509.2739 预期值,509.2680 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.55-7.52(1H), 6.94-6.89(1H), 6.52-6.40(1H), 5.96-5.78(2H), 5.12-4.84(2H), 4.07-3.16(13H), 2.90-2.69(1H), 2.49-2.21(1H), 2.12-1.42(7H), 0.87-0.68(3H)

[0547] 实施例 43

[0548]

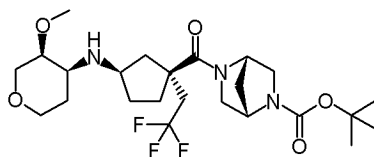


[0549] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1S,4S)-4-异丙基-4-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0550] 其制备如实施例3所述,从(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-异丙基环戊-2-烯-1-甲酸开始,并跳过步骤1和2,跳过步骤5,在步骤6中使用(3R)-3-甲氧基四氢-4H-吡喃-4-酮,并使用2-氯-6-(三氟甲基)吡啶替换步骤8中的4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶。LC/MS(M+H) = 510.2692 预期值,510.2699 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15(1H), 8.04-7.95(1H), 5.93-5.82(2H), 5.17-4.91(2H), 4.16-3.18(13H), 2.91-2.69(1H), 2.48-2.21(1H), 2.10-1.52(7H), 0.85-0.67(6H)

[0551] 实施例 44

[0552]

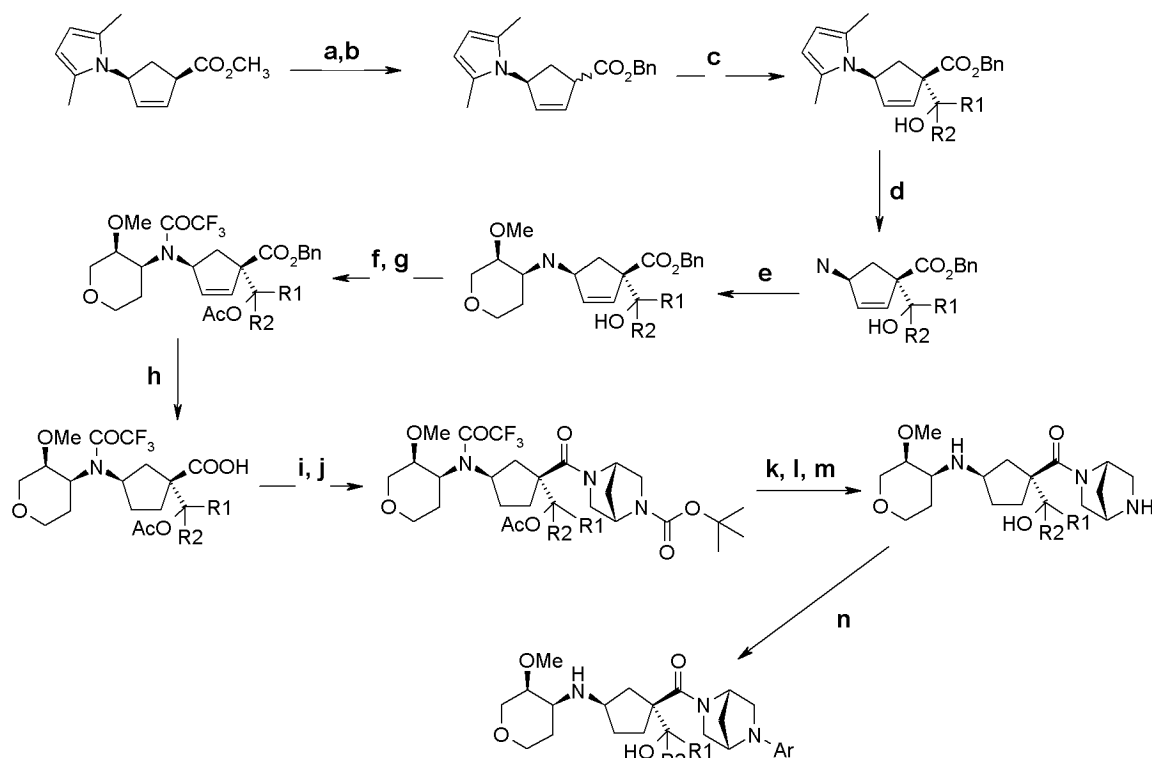


[0553] 1,5-脱水-3-[(1R,3S)-3-[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}-3-(2,2,2-三氟乙基)环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-0-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0554] 其制备如实施例24所述,其中使用2,2,2-三氟乙醇替换步骤1中的2,2-二氟乙醇,并跳过步骤8和9。LC/MS(M+H) = 506.2842 预期值,506.3033 实测值;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.86-4.65(1H), 4.52-4.38(1H), 4.09-4.03(1H), 3.93-3.87(1H), 3.68-3.23(11H), 2.73-2.68(1H), 2.55-2.24(3H), 2.10-2.03(1H), 1.96-1.89(1H), 1.85-1.59(7H), 1.54-1.47(1H), 1.44-1.39(9H)

[0555] 方案3. 实施例45-59的制备

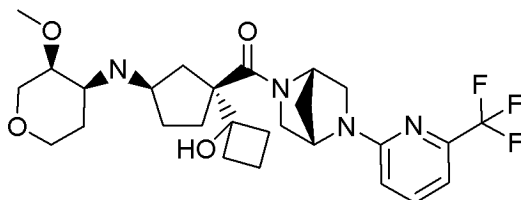
[0556]



[0557] a) NaOH, MeOH, H₂O ; b) BnOH, EDC, DMAP ; c) LDA, R₁COR₂ ; d) NH₂OH * HCl, NH₂OH * H₂O, MeOH ; e) MeO- 吡喃酮, Na(OAc)₃BH ; f) TFAA ; g) AcCl, 吡啶 ; h) H₂, Pt/C ; i) (COCl)₂ ; j) 芳基哌嗪 ; k) K₂CO₃, MeOH ; l) NaBH₄ ; m) HCl/ 二噁烷 ; n) Ar-Cl, 加热或 Pd 催化剂

[0558] 实施例 45

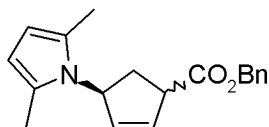
[0559]



[0560] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0561] 步骤 1. (4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯

[0562]



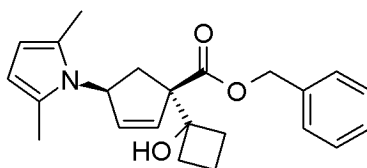
[0563] 将 11.04g (50.4mmol) (1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸甲酯和 40ml 2.5M 氢氧化钠在 100ml MeOH 中的溶液在环境温度搅拌 45 分钟,然后在减压下浓缩,以去除甲醇。将残余的水溶液加入搅拌的 20g 枸橼酸、100ml 水和 100ml 二氯甲烷的混合物中。分离各相,并用 2 个额外的二氯甲烷部分萃取水相。干燥 (Na₂SO₄) 有机相,并在减压下浓缩,得到对应的酸,为褐色树胶 (10.98g)。

[0564] 向搅拌的该酸、10mL (96mmol) 苯甲醇和 1.74g (14mmol) DMAP 在 50ml 二氯甲烷中的

溶液中,在 30min 内加入分成 5 等份的 13g (69mmol) EDC。18h 后,在减压下浓缩溶液,并在醚和水之间分配残余的浆状物。用水和盐水洗涤有机相,用醚反萃取 (back-extraction) 水相一次。干燥 (MgSO_4) 合并的有机相,并在减压下浓缩。使用在庚烷中的 10% 醋酸乙酯,在硅胶上对粗物质进行快速色谱法,得到 13.75g (93%) 标题化合物,为无色油。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) 证实差向异构体的 60 : 40 混合物: δ ppm 2.09-2.32 (m, 1H) 2.20 (s, 6H) 2.67-2.85 (m, 1H) 3.62-3.70 (m, 0.6H) 3.85-3.92 (m, 0.4H) 5.16 (2s, 2H) 5.26-5.34 (m, 0.6H) 5.49-5.56 (m, 0.4H) 5.74 (br. s., 2H) 5.93-6.04 (m, 2H) 7.30-7.42 (m, 5H)。TLC Rf 0.32 和 0.25 (10% 醋酸乙酯在己烷中)。LC-MS ES+296.2。

[0565] 步骤 2. (1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯

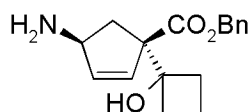
[0566]



[0567] 向在 Ar 下的冷的 (-78°C)、搅拌的 6.17g (20.9mmol) (4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯 (制备 SRT-0233) 在 40ml 无水 THF 中的溶液中,缓慢地加入 23.3ml 商业的 1.8M LDA 溶液。将得到的溶液温热至 0°C ,在该温度搅拌 10min,,然后再次冷却至 -78°C ,加入 2.3ml (31mmol) 环丁酮。将该溶液在 -78°C 搅拌 1h,然后通过缓慢地加入 4.0ml 12NHCl 在 10ml THF 中的溶液在 -78°C 猝灭。加入醋酸乙酯和过量的 1M 枸橼酸,并使混合物温热至室温。进行萃取后操作之后,在二氧化硅上进行快速色谱法,其中使用在庚烷中的 25% 醋酸乙酯,得到 5.55g (73%) 标题化合物,为稠琥珀色油。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.44-1.56 (m, 1H) 1.88-2.31 (m, 6H) 2.12 (s, 6H) 2.27 (dd, $J = 14.7, 7.5\text{Hz}$, 1H) 2.76 (dd, $J = 14.5, 9.0\text{Hz}$, 1H) 5.18 (s, 2H) 5.26-5.32 (m, 1H) 5.71 (s, 2H) 6.06 (dd, 1H) 6.10 (dd, 1H) 7.30-7.39 (m, 5H)。TLC Rf 0.36 (30% 醋酸乙酯在己烷中)。LC-MS ES+366.2。

[0568] 步骤 3. (1R,4S)-4-氨基-1-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯

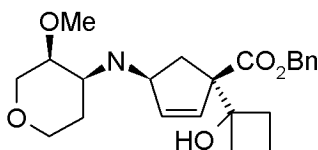
[0569]



[0570] 将 5.52g (15.1mmol) (1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯 (制备 SRT-0229)、8.20g (120mmol) 盐酸羟胺和 7.0ml 50% 羟胺水溶液 (100mmol) 在 50ml 甲醇中的混合物在 68°C 加热 8h,然后冷却。加入足够的水,以溶解沉积的晶体,并在减压下浓缩溶液,以去除甲醇。用 NaOH 水溶液将得到的混合物调至 pH ~ 10,然后用几部分二氯甲烷萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥,然后在减压下浓缩,得到 4.15g (96%) 标题胺,为几乎无色的油,其具有足以用于后续反应的纯度。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.42-1.53 (m, 1H) 1.85 (dd, 1H) 1.88-2.08 (m, 4H) 2.19-2.27 (m, 1H) 2.46 (dd, $J = 14.5, 8.3\text{Hz}$, 1H) 3.97-4.02 (m, 1H) 4.70 (s, 1H) 5.16 (s, 2H) 5.84 (dd, $J = 5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H) 5.98 (dd, $J = 5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H) 7.31-7.38 (m, 5H)。LC-MS ES+288.2。

[0571] 步骤 4. 1,5-脱水-3-{[(1S,4R)-4-[(苄氧基)羰基]-4-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

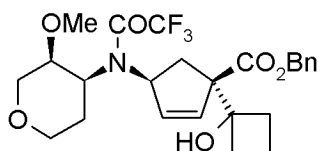
[0572]



[0573] 与活化的 3A 分子筛一起搅拌 3.83g (13.3mmol) (1R,4S)-4-氨基-1-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯 (制备 SRT-0235) 和 1.89g (14.5mmol) (3R)-3-甲氧基四氢-4H-吡喃-4-酮在 26ml 二氯甲烷中的溶液 10min, 然后冷却至 0℃。在 10min 内分成几份加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.35g, 15.8mmol), 并将混合物搅拌 1.5h。将浑浊的混合物加入二氯甲烷和 NaHCO₃+NaOH 水溶液 (pH ~ 14), 并用几份额外的二氯甲烷萃取水相。干燥 (Na₂SO₄) 有机相, 并在减压下浓缩。使用在二氯甲烷中的 3-5% 甲醇氨 (7M), 在二氧化硅上对残余物进行快速色谱法, 得到 3.94g (74%) 标题化合物, 为黄色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.41-1.52 (m, 1H) 1.55-1.64 (m, 1H) 1.64-1.79 (m, 2H) 1.86-2.09 (m, 5H) 2.19-2.29 (m, 1H) 2.41 (dd, J = 14.2, 7.7Hz, 1H) 2.84-2.91 (m, 1H) 3.17-3.44 (m, 4H) 3.34 (s, 3H) 3.88-3.96 (m, 2H) 4.00 (dd, J = 12.3, 4.4Hz, 1H) 5.10-5.20 (m, 2H) 5.88-5.93 (m, 1H) 6.00 (dd, J = 5.6, 1.9Hz, 1H) 7.28-7.39 (m, 5H)。TLC R_f 0.41 (4% 7M 甲醇氨在二氯甲烷中)。LC-MS ES+402.1。

[0574] 步骤 5. 1,5-脱水-3-{[(1S,4R)-4-[(苄氧基)羰基]-4-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-基](三氟乙酰基)氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0575]

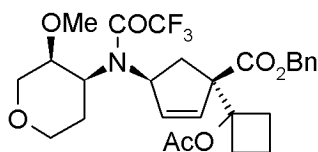


[0576] 向冷的 (0℃)、搅拌的 805mg (2.00mmol) 1,5-脱水-3-{[(1S,4R)-4-[(苄氧基)羰基]-4-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇和 0.87mL (5.0mmol) 二异丙基乙胺在 6ml 二氯甲烷中的溶液中, 逐滴加入 0.61mL (4.4mmol) 三氟醋酸酐。搅拌溶液 2h, 然后与枸橼酸钠水溶液一起搅拌 30min。分离有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压下浓缩至 1.36g 褐色油。将其溶于 5ml 甲醇中, 并用 2ml 7M 甲醇氨处理。1h 后, 在减压下浓缩溶液, 并使用在二氯甲烷中的 15-20% 醋酸乙酯, 在二氧化硅上色谱分离残余物, 得到 1.11g (111%) 标题化合物, 为琥珀色油, 其仍然保留一些溶剂。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.37-1.49 (m, 1H) 1.50-1.57 (m, 1H) 1.78-2.00 (m, 3H) 2.01-2.10 (m, 1H) 2.26-2.38 (m, 3H) 2.40-2.53 (m, 1H) 3.10 (br. s., 0H) 3.31 (d, J = 13.0Hz, 1H) 3.39-3.45 (m, 1H) 3.43 (s, 3H) 3.50 (t, J = 11.4Hz, 1H) 3.89 (d, J = 11.6Hz, 1H) 4.06-4.14 (m, 1H) 4.19 (d, J = 13.0Hz, 1H) 5.00 (t, 1H) 5.14 (d, J = 12.3Hz, 1H) 5.30 (d, J = 12.3Hz, 1H) 5.78 (dd, J = 5.8, 2.0Hz, 1H) 6.12 (dd, J = 5.8, 2.0Hz, 1H) 6.57 (br. s., 1H) 7.28-7.42 (m, 5H)。TLC R_f 0.34 (25% 醋酸乙酯在二氯甲烷中)。LC-MS ES+498.2。

[0577] 步骤 6. 3-{[(1S,4R)-4-[1-(乙酰基氧基)环丁基]-4-[(苄氧基)羰基]环戊-2-烯-1-基}(三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊

糖醇

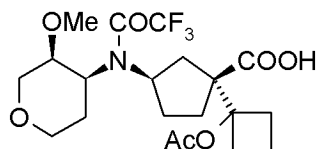
[0578]



[0579] 向搅拌的 3.58g (7.2mmol) 1,5-脱水-3-[[[(1S,4R)-4-[(苄氧基)羰基]-4-(1-羟基环丁基)环戊-2-烯-1-基](三氟乙酰基)氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇、1.6mL (9.2mmol) 二异丙基乙胺和 100mg (0.82mmol) DMAP 在 10ml 二氯甲烷中的溶液中,逐滴加入 5.1mL (72mmol) 乙酰氯。将该溶液在环境温度搅拌 18h,然后在冰中冷却,并用 NaHCO₃ 水溶液猝灭。用另外的二氯甲烷萃取水相,并干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相,在减压下浓缩。使用在二氯甲烷中的 8-10% 醋酸乙酯,在二氧化硅上对残余物进行快速色谱法,得到 2.63g (68%) 标题化合物,为粘稠的黄色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35-1.48 (m, 1H) 1.54-1.61 (m, 1H) 1.82-1.94 (m, 1H) 1.88 (s, 3H) 2.17-2.26 (m, 1H) 2.34 (dd, J = 14.7, 9.9Hz, 1H) 2.43-2.64 (m, 5H) 3.32 (d, J = 12.6Hz, 1H) 3.37-3.43 (m, 1H) 3.43 (s, 3H) 3.46-3.55 (m, 1H) 3.84-3.94 (m, 1H) 4.09-4.15 (m, 1H) 4.19 (d, J = 13.0Hz, 1H) 4.98-5.05 (m, 1H) 5.08 (d, J = 12.3Hz, 1H) 5.23 (d, J = 12.3Hz, 1H) 5.75 (dd, J = 5.8, 2.0Hz, 1H) 6.16 (dd, J = 5.8, 2.4Hz, 1H) 7.28-7.43 (m, 5H)。TLC Rf 0.39 (10% 醋酸乙酯-二氯甲烷)。LC-MS ES+540.2。

[0580] 步骤 7.3-[[[(1R,3S)-3-[1-(乙酰基氧基)环丁基]-3-羧基环戊基](三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

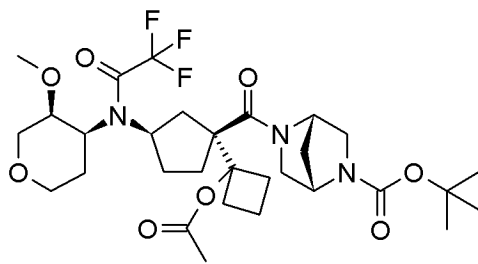
[0581]



[0582] 将 2.62g (4.86mmol) 3-[[[(1S,4R)-4-[1-(乙酰基氧基)环丁基]-4-[(苄氧基)羰基]环戊-2-烯-1-基](三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇和各 750mg 5% Pt/C 和 5% Pd/C 在 10ml 醋酸中的混合物在 50psi 氢气下快速搅拌 18h,然后通过硅藻土过滤,以去除催化剂。在减压下浓缩滤液,并加入甲苯共沸地去除醋酸,得到 2.25g (103%) 标题化合物,为白色泡沫。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.50-1.71 (m, 3H) 1.74-1.84 (m, 1H) 2.02 (s, 3H) 2.04-2.17 (m, 1H) 2.34-2.55 (m, 5H) 2.60 (dd, J = 14.3, 8.5Hz, 1H) 2.66-2.81 (m, 2H) 3.30 (d, J = 13.0Hz, 1H) 3.35-3.39 (m, 1H) 3.42 (s, 3H) 3.47-3.56 (m, 1H) 3.83-3.91 (m, 1H) 4.13 (dd, J = 11.6, 4.4Hz, 1H) 4.16-4.23 (m, 1H) 4.26-4.38 (m, 1H)。LC-MS ES+452.1。

[0583] 步骤 8.3-[[[(1R,3S)-3-[1-(乙酰基氧基)环丁基]-3-[[[(1S,4S)-5-(叔丁氧基)羰基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基]环戊基](三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0584]

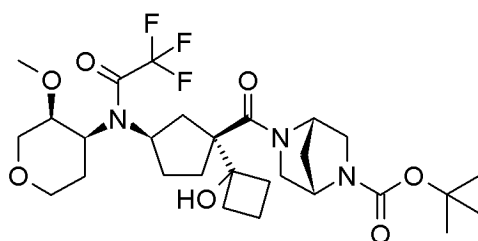


[0585] 在氩下,用 6.5ml 2M 草酰氯的二氯甲烷溶液和 2 滴无水 DMF 处理搅拌的 1.42g (3.15mmol) 3-[(1R,3S)-3-[1-(乙酰基氧基)环丁基]-3-羧基环戊基](三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇在 6ml 二氯甲烷中的溶液。2h 后,在减压下干燥溶液,得到酰基氯,为黄色泡沫。

[0586] 将该物质溶于 8ml 二氯甲烷中。向 6ml 搅拌的溶液中加入 562mg (2.84mmol) (1S,4S)-(-)-2-Boc-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷和 1.2mL (6.9mmol) 二异丙基乙胺。将反应混合物在环境温度搅拌 18h,然后在二氯甲烷和 1M 枸橼酸水溶液之间分配。干燥 (Na_2SO_4) 有机相,并在减压下浓缩。使用在二氯甲烷中的 40-50% 醋酸乙酯,在二氧化硅上对残余物进行快速色谱法,得到 1.44g (97%) 标题化合物,为白色泡沫。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.34-1.62 (m, 12H) 1.73-1.88 (m, 2H) 1.88-2.27 (m, 7H) 2.29-2.41 (m, 1H) 2.40-2.65 (m, 4H) 2.66-2.80 (m, 1H) 3.27-3.64 (m, 9H) 3.81-3.89 (m, 1H) 4.08-4.24 (m, 2H) 4.37-4.60 (m, 2H) 4.85-4.94 (m, 1H)。TLC R_f 0.36 (1 : 1 醋酸乙酯在二氯甲烷中)。LC-MS ES+632.3。

[0587] 步骤 9. 1,5-脱水-3-[(1R,3S)-3-[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羧基]-3-(1-羟基环丁基)环戊基](三氟乙酰基)氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

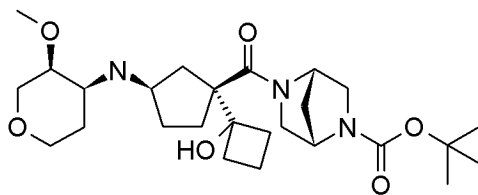
[0588]



[0589] 将 1.43g (2.26mmol) 3-[(1R,3S)-3-[1-(乙酰基氧基)环丁基]-3-[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羧基]环戊基](三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇和 1.60g (11.6mmol) 碳酸钾粉末在 8ml 甲醇中的混合物在环境温度搅拌 18h,然后在二氯甲烷和盐水之间分配,用足够的水溶解固体。干燥 (Na_2SO_4) 有机相,并在减压下浓缩。使用醋酸酯,在二氧化硅上对残余物进行快速色谱法,得到 1.33g (100%) 标题化合物,为白色泡沫。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.34-1.62 (m, 10H) 1.66-2.93 (m, 15H) 3.20-3.63 (m, 8H) 3.66-4.03 (m, 3H) 4.06-4.24 (m, 3H) 4.25-4.65 (m, 2H) 4.68-5.29 (m, 1H)。TLC R_f 0.33 (EtOAc)。LC-MS ES+590.3。

[0590] 步骤 10. 1,5-脱水-3-[(1R,3S)-3-[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羧基]-3-(1-羟基环丁基)环戊基]氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

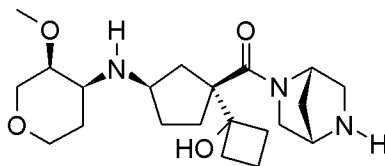
[0591]



[0592] 将 1.31g (2.23mmol) 1,5-脱水-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基]-3-(1-羟基环丁基)环戊基](三氟乙酰基)氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇和 860mg (23mmol) 硼氢化钠在 6.3ml 乙醇中的混合物在环境温度搅拌 18h, 然后在水和二氯甲烷之间分配。用另外的二氯甲烷萃取水相, 并干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机相, 并在减压下浓缩。使用在二氯甲烷中的 6-15% 甲醇, 在二氧化硅上进行快速色谱法, 得到 1.08g (98%) 标题化合物, 为白色泡沫。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.42-1.47 (m, 9H) 1.56-2.35 (m, 14H) 2.72 (br. s., 1H) 3.11-3.68 (m, 10H) 3.90-3.98 (m, 1H) 4.08 (dd, $J = 12.6, 2.7\text{Hz}$, 1H) 4.38-4.58 (m, 1H) 4.84-5.16 (m, 1H)。LC-MS ES+494.3。 $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6$ 的 HRMS 计算值: 494.3230; 实测: 494.3260。

[0593] 步骤 11. 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基]-3-(1-羟基环丁基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇二盐酸化物

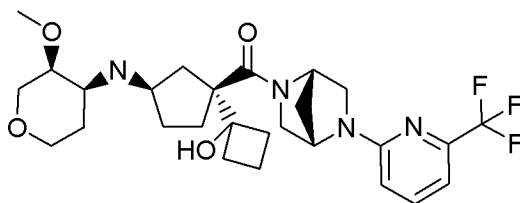
[0594]



[0595] 向 902mg (1.827mmol) 1,5-脱水-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基]-3-(1-羟基环丁基)环戊基]氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇中, 加入 10ml 在二噁烷中的 4M HCl 和几滴足以得到澄清溶液的甲醇。将该溶液在环境温度搅拌 45 分钟, 然后在减压下浓缩, 得到 973mg 中间体盐, 为泡沫。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.57-1.70 (m, 1H) 1.73-1.93 (m, 4H) 1.93-2.10 (m, 4H) 2.14-2.28 (m, 2H) 2.29-2.44 (m, 3H) 2.46-2.59 (m, 2H) 3.35-3.77 (m, 12H) 3.98 (dd, $J = 11.6, 4.4\text{Hz}$, 1H) 4.26 (d, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H) 4.45 (s, 1H) 5.21 (br. s., 1H)。LC-MS ES+394.2。

[0596] 实施例 45

[0597]

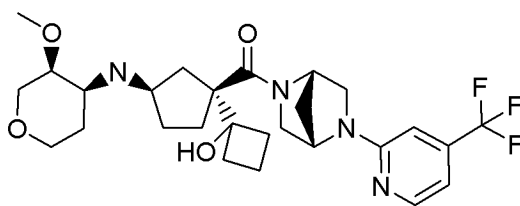


[0598] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0599] 将 93mg (0.20mmol) 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基]-3-(1-羟基环丁基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇二盐酸化物、91mg (0.49mmol) 2-氯-6-三氟甲基吡啶和 0.14mL (0.80mmol) 二异丙基乙胺在 0.5mL DMSO 中的溶液,在 80℃ 加热 18h,然后冷却,并在醋酸乙酯和水之间分配。干燥 (Na₂SO₄) 有机相,并在减压下浓缩。使用含有 0.05% TFA 的乙腈-水作为流动相,通过制备 RP-HPLC 纯化粗物质。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.46-2.52 (m, 16H) 3.26-3.54 (m, 8H) 3.53-3.92 (m, 4H) 4.02 (dd, J = 11.8, 4.3Hz, 1H) 4.22 (d, J = 13.0Hz, 1H) 5.01 (d, J = 14.3Hz, 2H) 6.47 (d, J = 8.5Hz, 1H) 6.93 (d, J = 7.5Hz, 1H) 7.56 (t, J = 8.0Hz, 1H)。C₂₇H₃₇N₄O₄F₃ 的 HRMS 计算值:539.2845;实测:539.2894。

[0600] 实施例 46

[0601]

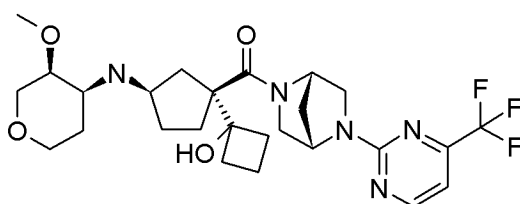


[0602] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0603] 以与在制备实施例 45 中所述类似的方式,制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.57-2.31 (m, 14H) 2.33-2.47 (m, 2H) 2.49-2.62 (m, 1H) 3.28-3.54 (m, 7H) 3.57-3.91 (m, 4H) 4.02 (dd, J = 11.8, 4.3Hz, 1H) 4.22 (d, J = 13.3Hz, 1H) 5.07 (br. s., 1H) 5.25 (s, 1H) 6.88-6.96 (m, 2H) 8.14 (d, J = 6.5Hz, 1H)。C₂₇H₃₇N₄O₄F₃ 的 HRMS 计算值:539.2845;实测:539.2894。

[0604] 实施例 47

[0605]

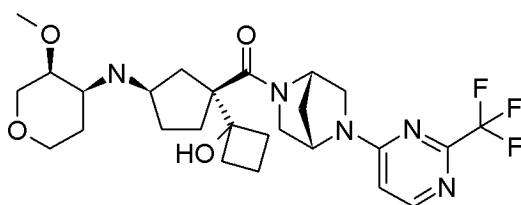


[0606] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基)环戊基]氨基]-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0607] 以与在制备实施例 45 中所述类似的方式,制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.65-2.51 (m, 15H) 2.52-2.64 (m, 1H) 3.35 (s, 3H) 3.44 (d, J = 13.7Hz, 1H) 3.49-3.98 (m, 7H) 4.19 (dd, J = 11.4, 4.6Hz, 1H) 4.35 (d, J = 14.0Hz, 1H) 5.07-5.48 (m, 2H) 7.16 (d, J = 6.5Hz, 1H) 8.49 (d, J = 6.5Hz, 1H)。C₂₆H₃₆N₅O₄F₃ 的 HRMS 计算值:540.2797;实测:540.2812。

[0608] 实施例 48

[0609]

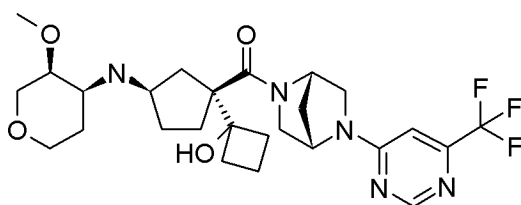


[0610] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0611] 以与在制备实施例 45 中所述类似的方式,制备标题化合物。¹HNMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.57-2.53(m, 16H) 3.31(d, J = 13.3Hz, 1H) 3.35-3.79(m, 10H) 4.03(dd, J = 11.4, 4.3Hz, 1H) 4.23(d, J = 12.6Hz, 1H) 5.11(s, 1H) 5.29(br. s., 1H) 6.23-6.75(m, 2H) 8.30(d, J = 6.1Hz, 1H)。C₂₆H₃₆N₅O₄F₃ 的 HRMS 计算值: 540.2797; 实测: 540.2891。

[0612] 实施例 49

[0613]

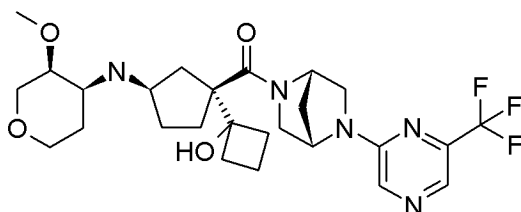


[0614] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0615] 以与在制备实施例 45 中所述类似的方式,制备标题化合物。¹HNMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.56-2.35(m, 14H) 2.36-2.44(m, 1H) 2.45-2.54(m, 1H) 3.32(d, J = 13.3Hz, 1H) 3.36-3.92(m, 10H) 4.04(dd, J = 12.3, 4.1Hz, 1H) 4.24(d, J = 13.0Hz, 1H) 5.15(s, 1H) 5.23-5.30(m, 1H) 6.45-7.05(m, 3H) 8.67(s, 1H)。C₂₆H₃₆N₅O₄F₃ 的 HRMS 计算值: 540.2797; 实测: 540.2830。

[0616] 实施例 50

[0617]



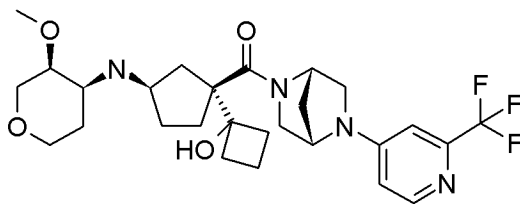
[0618] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-((1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0619] 将 93mg (0.20mmol) 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基羰基]-3-(1-羟基环丁基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇二盐酸化物、121mg (0.442mmol) 2-碘-6-三氟甲基吡嗪、326mg (1.0mmol) 碳酸铯、24mg (40 μ mol) XantPhos、和 16mg (28 μ mol) 三(二亚苄基丙酮)钯(0) 在 0.8ml 二噁烷

和 0.4ml DMSO 中的溶液在氩下在 80℃ 加热 18h, 然后冷却, 并在醋酸乙酯和水之间分配。干燥 (Na_2SO_4) 有机相, 并在减压下浓缩。使用在二氯甲烷中的 0-2-4% 甲醇氨和 3% 甲醇, 在二氧化硅上对残余物进行快速色谱法, 得到 89mg (82%) 标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.51-2.40 (m, 16H) 2.65-2.74 (m, 1H) 3.09-3.49 (m, 10H) 3.54 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H) 3.61-3.80 (m, 2H) 3.88-3.96 (m, 1H) 4.06 (dd, $J = 12.5, 2.9\text{Hz}$, 1H) 4.96 (br. s., 1H) 5.21 (br. s., 1H) 8.02 (s, 1H) 8.15 (s, 1H)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}_3$ 的 HRMS 计算值: 540.2797; 实测: 540.2896。

[0620] 实施例 51

[0621]

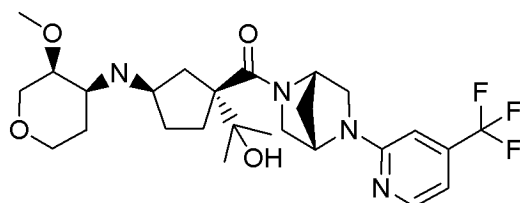


[0622] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-(1-羟基环丁基)-3-({(1S,4S)-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇

[0623] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.51-2.40 (m, 18H) 2.65-2.73 (m, 1H) 3.04-3.47 (m, 8H) 3.59 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H) 3.70 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H) 3.86-3.95 (m, 1H) 4.05 (dd, $J = 12.3, 2.4\text{Hz}$, 1H) 4.52 (s, 1H) 5.17 (br. s., 1H) 6.48 (br. s., 1H) 6.72 (br. s., 1H) 8.26 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$ 的 HRMS 计算值: 539.2845; 实测: 539.2979。

[0624] 实施例 52

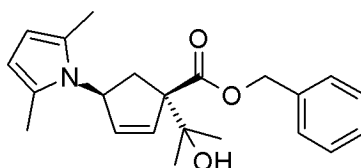
[0625]



[0626] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇

[0627] 步骤 1.4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯

[0628]

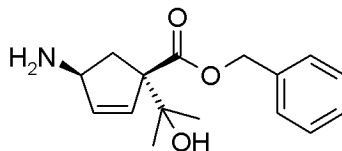


[0629] 以与在上面的实施例 45 步骤 2 中所述类似的方式, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.18 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 2.11 (s, 6H) 2.22 (dd, $J = 14.7, 7.5\text{Hz}$,

^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11(s, 3H) 1.14(s, 3H) 1.81(dd, $J = 14.5, 4.9\text{Hz}$, 1H) 1.85-1.92(m, 1H) 2.67(dd, $J = 14.3, 8.2\text{Hz}$, 1H) 3.97-4.03(m, 1H) 5.18(s, 2H) 5.83(dd, 1H) 5.89(dd, 1H) 7.32-7.42(m, 5H)。TLC Rf 0.29(30%醋酸乙酯在己烷中)。LC-MS ES+354.2。

[0630] 步骤 24-氨基-1-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊-2-烯-1-甲酸苄酯

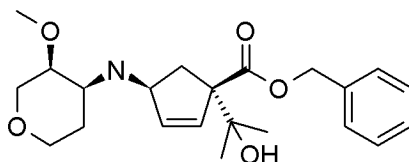
[0631]



[0632] 以与在上面的实施例 45 步骤 3 中所述类似的方式, 制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11(s, 3H) 1.14(s, 3H) 1.81(dd, $J = 14.5, 4.9\text{Hz}$, 1H) 1.85-1.92(m, 1H) 2.67(dd, $J = 14.3, 8.2\text{Hz}$, 1H) 3.97-4.03(m, 1H) 5.18(s, 2H) 5.83(dd, 1H) 5.89(dd, 1H) 7.32-7.42(m, 5H)。LC-MS ES+276.2。

[0633] 步骤 31,5-脱水-3-({4-[(苄氧基)羰基]-4-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊-2-烯-1-基}氨基)-2,3-二脱氧-4-O-甲基戊糖醇

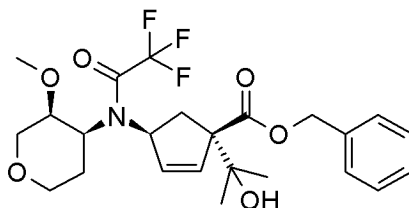
[0634]



[0635] 以与在上面的实施例 45 步骤 4 中所述类似的方式, 制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11(s, 3H) 1.15(s, 3H) 1.41-1.66(m, 2H) 1.68-1.80(m, 1H) 1.87-1.94(m, 1H) 2.56-2.65(m, 1H) 2.82-2.89(m, 1H) 3.24-3.46(m, 7H) 3.87-3.97(m, 2H) 3.98-4.07(m, 1H) 5.11-5.21(m, 2H) 5.84-5.97(m, 2H) 7.30-7.41(m, 5H)。TLC Rf 0.34(4%甲醇氨在二氯甲烷中)。LC-MS ES+390.2。

[0636] 步骤 4.1,5-脱水-3-[{4-[(苄氧基)羰基]-4-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊-2-烯-1-基}(三氟乙酰基)氨基]-2,3-二脱氧-4-O-甲基戊糖醇

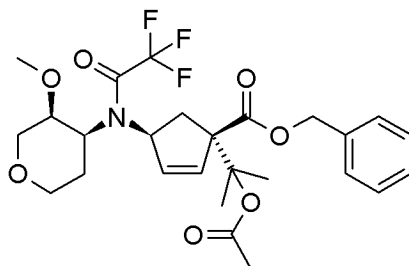
[0637]



[0638] 以与在上面的实施例 45 步骤 5 中所述类似的方式, 制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35-1.75(m, 2H) 1.78-2.08(m, 4H) 2.24-2.54(m, 4H) 3.31(d, $J = 12.6\text{Hz}$, 1H) 3.38-3.45(m, 2H) 3.43(s, 3H) 3.45-3.55(m, 1H) 3.84-3.94(m, 1H) 4.07-4.14(m, 1H) 4.19(d, $J = 13.0\text{Hz}$, 1H) 4.95-5.05(m, 1H) 5.14(d, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H) 5.31(d, 1H) 5.78(dd, $J = 5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H) 6.12(dd, $J = 5.8, 2.4\text{Hz}$, 1H) 7.27-7.44(m, 5H)。Rf ~ 0.34(25%醋酸乙酯-二氯甲烷)。LC-MS ES+498.2。

[0639] 步骤 5.3-[{4-[1-(乙酰基氧基)-1-甲基乙基]-4-[(苄氧基)羰基]环戊-2-烯-1-基}(三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基戊糖醇

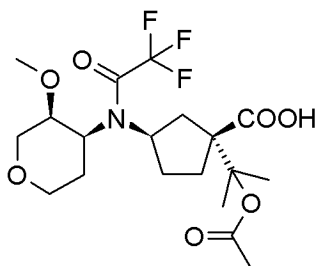
[0640]



[0641] 以与在上面的实施例 45 步骤 6 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.49(s, 3H) 1.53-1.61(m, 4H) 1.82-1.86(m, 3H) 2.38-2.57(m, 2H) 3.32(d, $J = 13.0$ Hz, 1H) 3.37-3.44(m, 3H) 3.45-3.56(m, 2H) 3.84-3.95(m, 1H) 4.05-4.23(m, 2H) 4.93-5.04(m, 1H) 5.08-5.15(m, 1H) 5.26-5.36(m, 3H) 6.11(dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H) 7.28-7.42(m, 5H)。TLC Rf 0.29(40 % 醋酸乙酯-己烷)。LC-MS ES+550.2(M+Na)。

[0642] 步骤 6. 3-[{3-[1-(乙酰基氧基)-1-甲基乙基]-3-羧基环戊基}(三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基戊糖醇

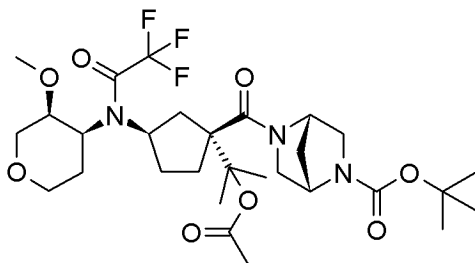
[0643]



[0644] 以与在上面的实施例 45 步骤 7 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.86(none, 1H) 1.51-1.91(m, 10H) 2.02-2.04(m, 3H) 2.24-2.54(m, 3H) 3.31(d, $J = 13.0$ Hz, 1H) 3.37(br. s., 1H) 3.41-3.46(m, 3H) 3.46-3.56(m, 1H) 3.82-3.91(m, 1H) 4.08-4.16(m, 1H) 4.16-4.23(m, 1H) 4.25-4.39(m, 1H)。LC-MS ES+440.2。

[0645] 步骤 7. 3-[{3-[1-(乙酰基氧基)-1-甲基乙基]-3-{[5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}环戊基}(三氟乙酰基)氨基]-1,5-脱水-2,3-二脱氧-4-O-甲基戊糖醇

[0646]

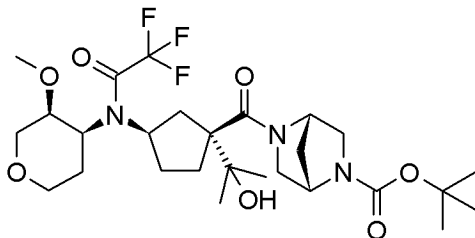


[0647] 以与在上面的实施例 45 步骤 8 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35-1.51(m, 9H) 1.54-1.66(m, 6H) 1.72-1.87(m, 2H) 1.97-2.33(m, 7H) 2.36-2.65(m, 2H) 3.25-3.68(m, 9H) 3.80-3.90(m, 1H) 4.06-4.25(m,

2H) 4.34-4.64(m, 2H) 4.88-4.99(m, 1H)。TLC Rf 0.38. LC-MS ES+642.3 (M+Na)。

[0648] 步骤 8.1,5-脱水-3-{[3-{[5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}-3-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊基](三氟乙酰基)氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基戊糖醇

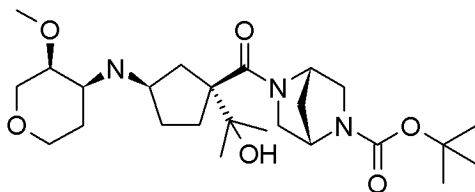
[0649]



[0650] 以与在上面的实施例 45 步骤 9 中所述类似的方式,制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.08-1.28(m, 5H) 1.36-2.77(m, 18H) 3.25-3.57(m, 8H) 3.68-3.91(m, 2H) 4.06-4.24(m, 2H) 4.37-4.73(m, 2H) 4.82-5.00(m, 1H)。TLC Rf 0.30(2% MeOH 在醋酸乙酯中)。LC-MS ES+578.3。

[0651] 步骤 9.1,5-脱水-3-{[3-{[5-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]羰基}-3-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊基]氨基}-2,3-二脱氧-4-O-甲基戊糖醇

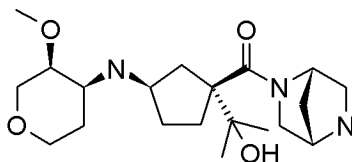
[0652]



[0653] 以与在上面的实施例 45 步骤 10 中所述类似的方式,制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.10-1.26(m, 6H) 1.37-1.90(m, 16H) 2.23-2.52(m, 2H) 2.63-2.74(m, 1H) 3.10-3.72(m, 10H) 3.84-3.97(m, 1H) 4.03-4.12(m, 1H) 4.34-4.62(m, 1H) 4.80-4.99(m, 1H)。TLC Rf0.19(4% 甲醇氨在二氯甲烷中)。C₂₅H₄₃N₃O₆ 的 HRMS 计算值: 482.3230; 实测: 482.3276。

[0654] 步骤 10.1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基羰基)-3-(1-羟基-1-甲基乙基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇

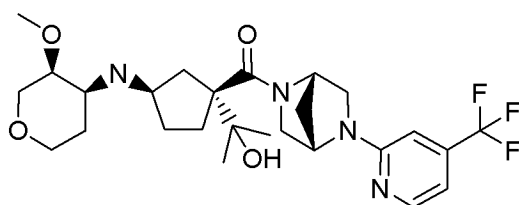
[0655]



[0656] 以与在上面的实施例 45 步骤 11 中所述类似的方式,制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16(s, 3H) 1.23-1.25(m, 3H) 1.62-2.34(m, 7H) 2.66(br. s., 2H) 3.33-3.68(m, 14H) 3.98(dd, J = 11.8, 4.6Hz, 1H) 4.26(d, J = 13.3Hz, 1H) 4.44(s, 1H)。LC-MS ES+382.3。

[0657] 实施例 52

[0658]

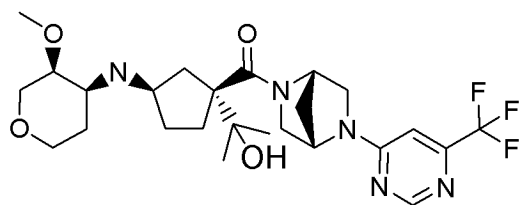


[0659] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-([3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基)-4-O-甲基戊糖醇

[0660] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00-1.20(m, 6H) 1.48-1.60(m, 1H) 1.65-2.47(m, 8H) 3.13-3.22(m, 1H) 3.23-3.54(m, 8H) 3.55-3.64(m, 1H) 3.80-3.90(m, 1H) 4.08-4.16(m, 1H) 4.87-5.02(m, 1H) 5.15-5.26(m, 1H) 6.84(d, J = 5.1Hz, 1H) 8.28(d, J = 5.5Hz, 1H)。C₂₆H₃₇N₄O₄F₃ 的 HRMS 计算值: 527.2845; 实测: 527.2939。

[0661] 实施例 53

[0662]

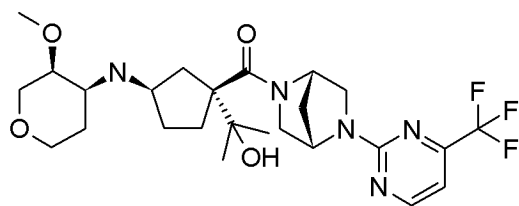


[0663] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-([3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基)-4-O-甲基戊糖醇

[0664] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92-1.19(m, 6H) 1.48-1.62(m, 1H) 1.64-2.47(m, 8H) 3.09-3.68(m, 10H) 3.81-3.91(m, 1H) 4.06-4.18(m, 1H) 4.87-5.04(m, 1H) 5.09-5.33(m, 1H) 8.29-8.64(m, 2H)。的 HRMS 计算值 C₂₅H₃₆N₅O₄F₃: 528.2797; 实测: 528.2812。

[0665] 实施例 54

[0666]

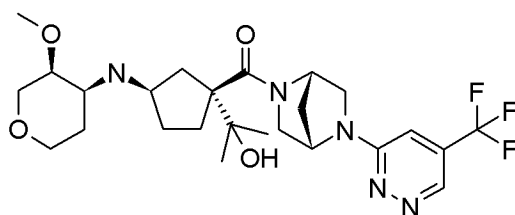


[0667] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-([3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基)-4-O-甲基戊糖醇

[0668] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99-1.20(m, 6H) 1.45-1.64(m, 1H) 1.63-2.18(m, 7H) 2.25-2.47(m, 2H) 3.13-3.65(m, 10H) 3.78-3.91(m, 1H) 4.12(dd, 1H) 4.87-5.04(m, 2H) 5.20(br. s., 1H) 8.67(d, J = 3.8Hz, 1H)。C₂₅H₃₆N₅O₄F₃ 的 HRMS 计算值: 528.2797; 实测: 528.2856。

[0669] 实施例 55

[0670]

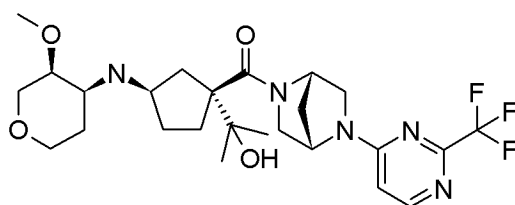


[0671] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[5-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇

[0672] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87-1.20(m, 7H) 1.49-2.46(m, 10H) 3.16-3.73(m, 10H) 3.79-3.89(m, 1H) 4.08-4.17(m, 1H) 5.20-5.31(m, 1H) 8.30-8.61(m, 2H) 8.84(s, 1H)。C₂₅H₃₆N₅O₄F₃ 的 HRMS 计算值: 528.2797; 实测: 528.2863。

[0673] 实施例 56

[0674]

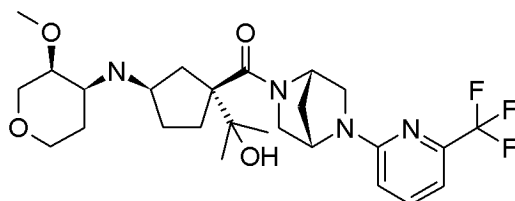


[0675] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇

[0676] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96-1.20(m, 6H) 1.45-2.48(m, 9H) 3.08-3.66(m, 10H) 3.80-3.89(m, 1H) 4.08-4.17(m, 1H) 4.85-5.11(m, 1H) 5.16-5.29(m, 1H) 8.27-8.34(m, 1H)。C₂₅H₃₆N₅O₄F₃ 的 HRMS 计算值: 528.2797; 实测: 528.2927。

[0677] 实施例 57

[0678]



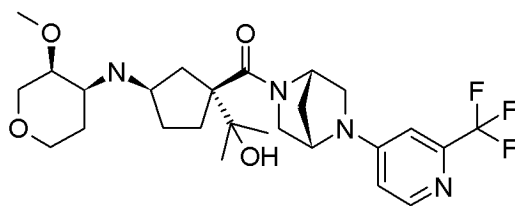
[0679] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇

[0680] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.82-1.37(m, 6H) 1.64-2.67(m, 10H) 3.19-3.78(m, 11H) 3.91-4.08(m, 1H) 4.15-4.28(m, 1H) 4.93-5.09(m, 1H) 6.40-6.54(m, 1H) 6.92(d, J = 7.2Hz, 1H) 7.55(t, J

= 8.0Hz, 1H)。C₂₆H₃₇N₄O₄F₃ 的 HRMS 计算值 :527.2845 ;实测 :527.2869。

[0681] 实施例 58

[0682]

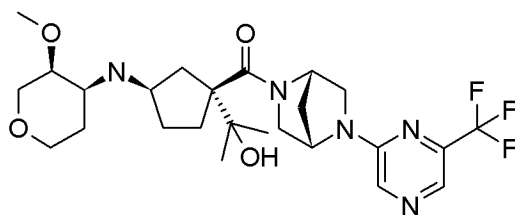


[0683] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇

[0684] 以与在实施例 45 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99-1.19(m, 6H) 1.47-1.62(m, 1H) 1.64-2.46(m, 9H) 3.08-3.68(m, 11H) 3.80-3.91(m, 1H) 4.07-4.18(m, 1H) 4.75-5.28(m, 2H) 8.24(d, J = 5.8Hz, 1H) 8.30-8.77(m, 2H)。C₂₆H₃₇N₄O₄F₃ 的 HRMS 计算值 :527.2845 ;实测 :527.2943。

[0685] 实施例 59

[0686]

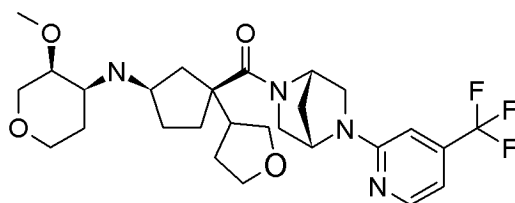


[0687] 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-{[3-(1-羟基-1-甲基乙基)-3-({5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基戊糖醇

[0688] 以与在实施例 50 中所述类似的方式, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99-1.19(m, 6H) 1.45-2.48(m, 10H) 3.15-3.69(m, 10H) 3.80-3.90(m, 1H) 4.07-4.17(m, 1H) 4.88-5.31(m, 2H) 8.20(s, 1H) 8.28-8.63(m, 3H)。C₂₅H₃₆N₅O₄F₃ 的 HRMS 计算值 :528.2797 ;实测 :528.2905。

[0689] 实施例 60/61

[0690]



[0691] ((1S, 3R)-3-((3S, 4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1-(四氢呋喃-3-基)环戊基)((1S, 4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

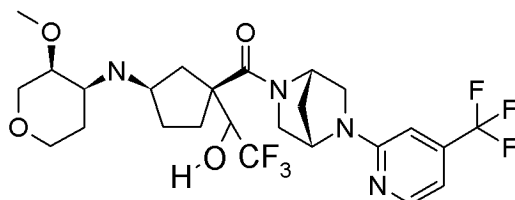
[0692] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.20(d, 1H), 7.18(s, 1H), 6.97(d, 1H), 5.11(m, 2H), 4.24(d, 1H), 3.38-3.99(m, 17H), 2.87(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.48(m, 1H), 1.90-2.39(m, 8H),

1.81 (m, 2H), 1.65 (m, 1H)。

[0693] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.24 (d, 1H), 3.38–3.99 (m, 17H), 2.87 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.90–2.39 (m, 8H), 1.81 (m, 2H), 1.65 (m, 1H)。

[0694] 实施例 62/63

[0695]



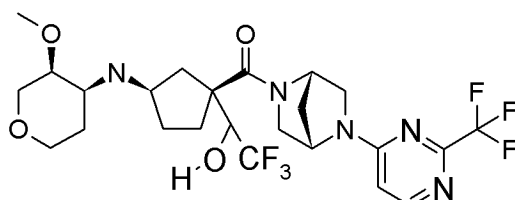
[0696] ((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环戊基)((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

[0697] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.8 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.2, (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.0 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (m, 4H)

[0698] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.8 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.2, (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.4 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.0 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (m, 4H)

[0699] 实施例 64

[0700]

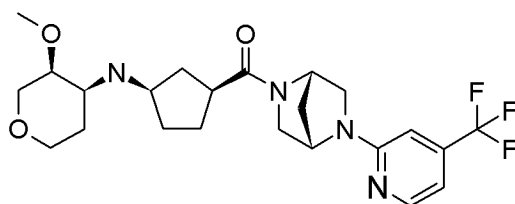


[0701] ((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)环戊基)((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

[0702] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (m, 1H), 6.6 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 1.6 (m, 2H)

[0703] 实施例 65

[0704]



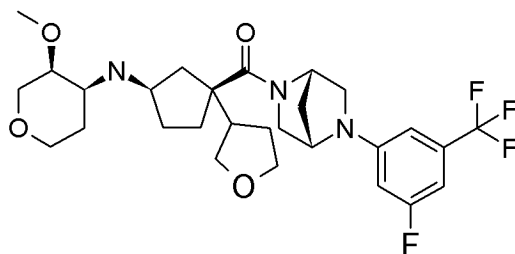
[0705] ((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊基)((1S,

4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

[0706] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.8 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.2, (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.30 (m, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.0 (m, 4H), 1.8 (m, 4H)

[0707] 实施例 66

[0708]



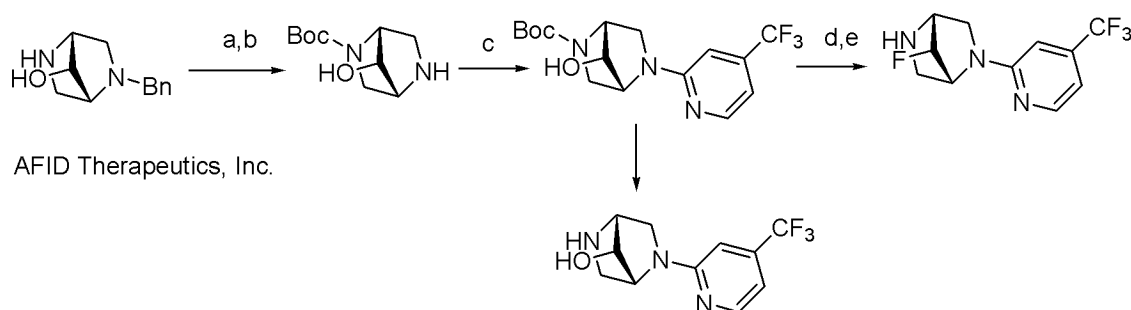
[0709] ((1S,4S)-5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1-(四氢呋喃-3-基)环戊基)甲酮

[0710] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD), δ 6.6 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.4 (3H), 3.2 (d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 2H)

[0711] 制备实施例 67-71

[0712] F-221 的制备方案

[0713]



a) Boc_2O , DIPEA; b) NBS, CCl_4 然后 10% Pd/C, H_2 ; c) Cl-吡啶-2-基, DIPEA, DMF; d) DAST, DCM, 0°C ; e) 4N HCl/二噁烷, rt

[0714] 步骤 1. (1R,4S)-叔丁基 7-羟基-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯的制备

[0715] 向醇 (2.48g, 11.6mmol) 在 DMSO (30mL) 中的溶液中, 加入 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶 (2.0g, 11.0mmol) 和 TEA (3.4mL, 24.2mmol)。在 95°C 加热混合物过夜后, 将混合物倒入 H_2O 中, 并用醚萃取水混合物 2X。干燥 (Na_2SO_4) 有机萃取物, 去除溶剂, 得到油, 其在色谱法 (二氧化硅, EtOAc:庚烷) 后生成产物 (1.0g)。LC/MS ($\text{M}+\text{Na}$) = 382 预期值, 382 实测值。

[0716] 步骤 2. (1R,4S)-叔丁基 7-氟-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯的制备

[0717] 向在 0°C 的醇在 DCM 中的溶液中, 逐滴加入 DAST。加入结束后, 使反应混合物温

热至室温,并在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{DCM}$,并分离各层。收集有机层,干燥 (Na_2SO_4),并去除溶剂,得到油,其在色谱法 (二氧化硅, EtOAc :庚烷) 后生成希望的产物 (750mg)。LC/MS(M+H) = 362.1491 预期值,362.1491 实测值。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.31(1H, d, J = 5.5Hz),6.85-6.96(2H, m),5.35(1H, d, J = 55.6Hz),4.90(1H, br. s.),4.47(1H, d, J = 22.7Hz),3.64(1H, dd, J = 10.2,1.8Hz),3.47-3.57(1H, m),3.39-3.46(1H, m),3.26-3.32(1H, m),1.39(9H, d, J = 12.4Hz)。

[0718] 步骤 3. (1S,4R)-7-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷的制备

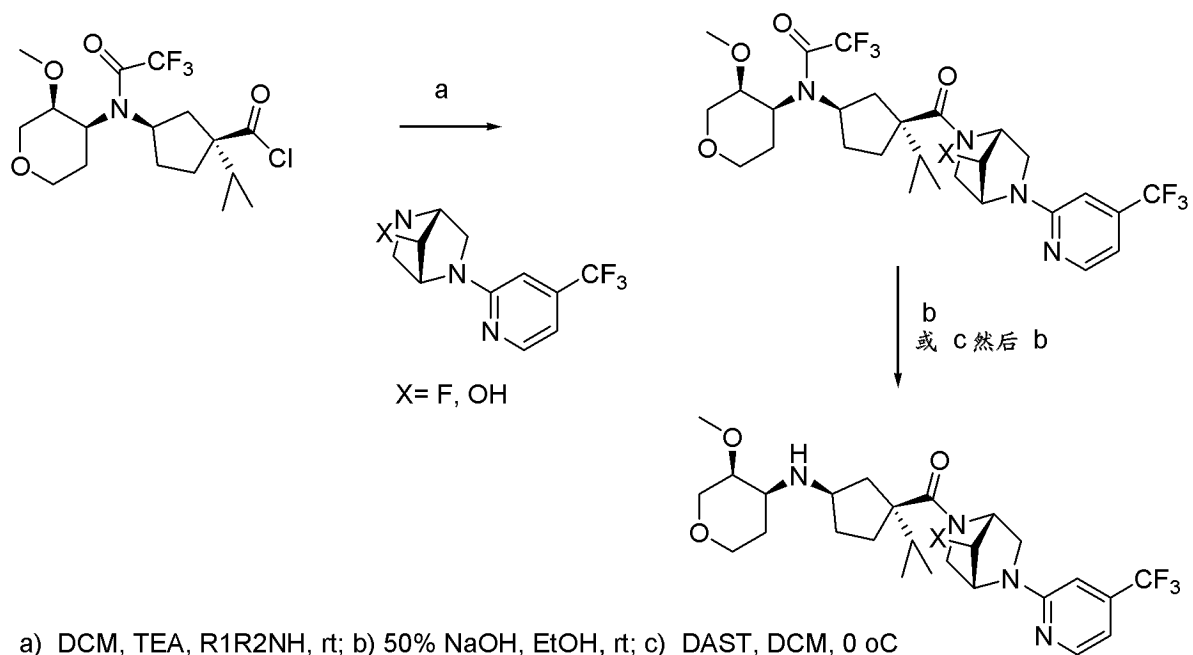
[0719] 向 (1R,4S)-叔丁基 7-氟-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯 (700mg,1.9mmol) 在二噁烷 (2ml) 中的溶液中,加入 4N HCl/二噁烷 (5mL)。将反应混合物在室温搅拌 5 小时,然后用醚稀释,得到沉淀,过滤并收集,得到产物,为 HCl 盐 (506mg)。LC/MS(M+H) = 262.0967 预期值,262.1308 实测值; ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.26(1H, d, J = 6.1Hz),7.40(1H, s),7.20(1H, dd, J = 6.3,1.0Hz),5.65(1H, dd, J = 52.4,1.9Hz),5.28(1H, s),4.70(1H, s),3.92-4.09(2H, m),3.66-3.81(2H, m),3.62(1H, s)

[0720] 步骤 4. (1S,4R)-7-羟基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷的制备

[0721] 向 (1R,4S)-叔丁基 7-羟基-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯 (5g,14mmol) 在二噁烷 (5ml) 中的溶液中,加入 4N HCl/二噁烷 (15mL)。将反应混合物在室温搅拌 6 小时,然后用醚稀释,得到沉淀,过滤并收集,得到产物,为 HCl 盐 (4.0g)。LC/MS(M+H) = 260.0 预期值,260.0 实测值; ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.42-3.50(m, 1H) 3.67-3.72(m, 1H) 3.75-3.82(m, 1H) 4.16(br. s., 1H) 4.50(d, J = 1.81Hz, 1H) 4.72(br. s., 1H) 6.95(d, J = 5.13Hz, 2H) 8.31(d, J = 5.43Hz, 1H) 9.34(br. s., 1H) 9.75(br. s., 1H)

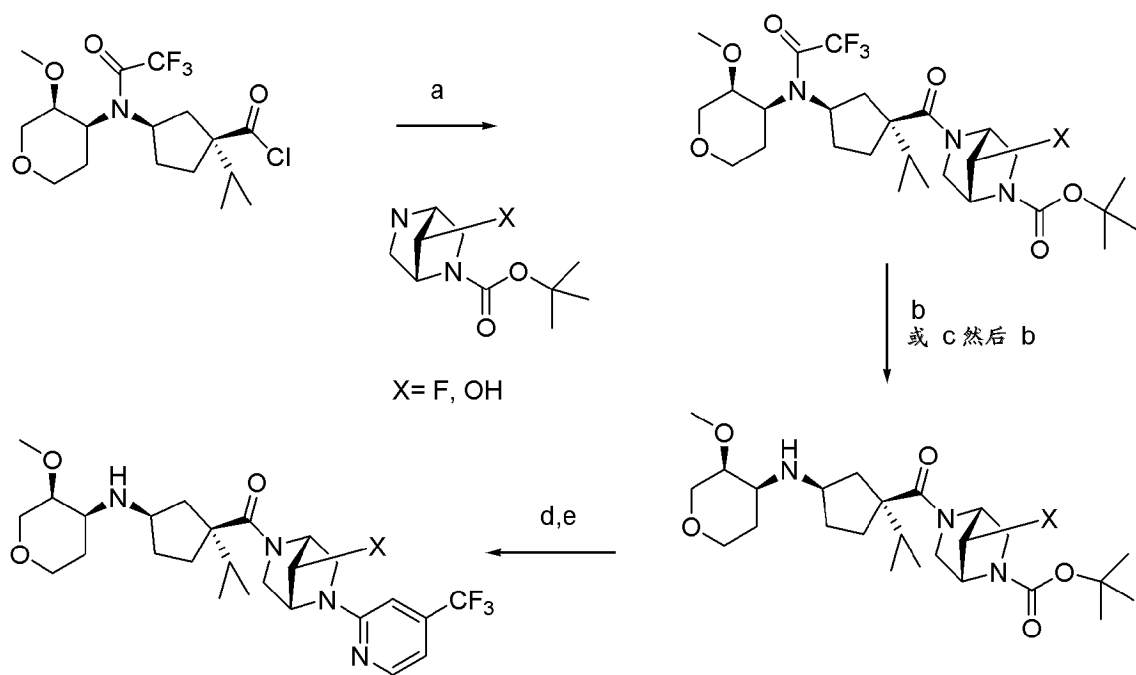
[0722] 方案 5

[0723]



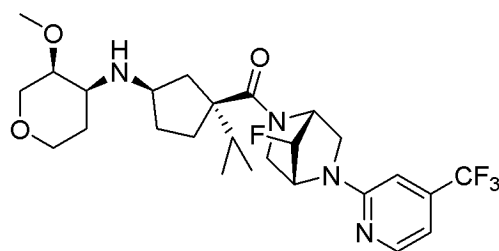
[0724] 方案 6

[0725]



[0726] 实施例 67

[0727]

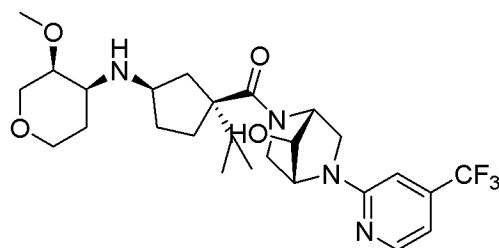


[0728] ((1R,4R,7S)-7-氟-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)((1S,3R)-1-异丙基-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊基)甲酮

[0729] 其制备方式与实施例1类似,但是使用(1R,4R,7R)-7-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷作为偶联胺。LC/MS(M+H) = 529 预期值, 529 实测值; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.31(1H, d, J = 5.1Hz), 6.92(2H, d, J = 5.1Hz), 5.39(1H, d, J = 55.6Hz), 4.81-4.98(2H, m), 3.78-3.88(1H, m), 3.66-3.75(2H, m), 3.57-3.65(1H, m), 3.37-3.43(1H, m), 3.23-3.31(2H, m), 3.15-3.22(4H, m), 3.06-3.10(1H, m), 2.95-3.03(1H, m), 2.68-2.77(1H, m), 2.22-2.32(1H, m), 1.93-2.09(2H, m), 1.61-1.72(2H, m), 1.35-1.53(3H, m), 1.21-1.29(1H, m), 1.08-1.20(1H, m), 0.82(2H, d, J = 6.2Hz), 0.64-0.77(4H, m)

[0730] 实施例68

[0731]



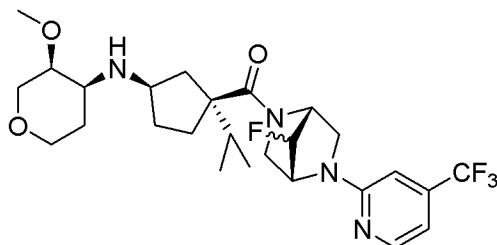
[0732] ((1R,4R,7S)-7-羟基-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)((1S,3R)-1-异丙基-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊基)甲酮

[0733] 向(1S,3R)-1-异丙基-3-(2,2,2-三氟-N-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基(acetamido))环戊烷碳酰氯(cyclopentanecarbonyl chloride)(185mg, 0.463mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中,加入Et₃N(0.161ml, 1.16mmol)和(1R,4R,7R)-7-羟基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷(100mg, 0.386mmol)。将该混合物在室温搅拌4小时。然后用NaHCO₃(1X3ml)和盐水(1X3ml)洗涤溶液。然后用MgSO₄干燥有机层,过滤,并浓缩,使用(100% EtOAc-70% MeOH/EtOAc)进行色谱纯化,得到TFA保护的产物,然后用在室温的在THF(2ml)中的2N NaOH(0.5ml, 1mmol)处理4小时,然后使用(100% EtOAc-100% MeOH)进行色谱纯化,得到60mg目标产物(30%)。LC/MS(M+H) = 527.2845 预期值, 527.2996 实测值; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.64-0.76(m, 4H) 0.77-0.88(m, 3H) 1.13(d, J = 1.83Hz, 1H) 1.34(br. s., 1H) 1.36-1.48(m, 3H) 1.66(dt, J = 7.69, 3.84Hz, 1H) 1.77-1.90(m, 1H) 1.99(dt, J = 13.55, 6.77Hz, 2H) 2.29(dd, J = 12.08, 8.05Hz, 1H) 2.73-2.79(m, 1H) 2.97-3.04(m,

1H) 3.07-3.14 (m, 2H) 3.15-3.24 (m, 5H) 3.59 (br. s., 1H) 3.61-3.72 (m, 2H) 3.75-3.88 (m, 1H) 4.26 (d, $J = 0.73\text{Hz}$, 1H) 4.44-4.55 (m, 2H) 5.72 (d, $J = 3.29\text{Hz}$, 1H) 6.75-6.85 (m, 2H) 8.27 (d, $J = 5.49\text{Hz}$, 1H)

[0734] 实施例 69

[0735]

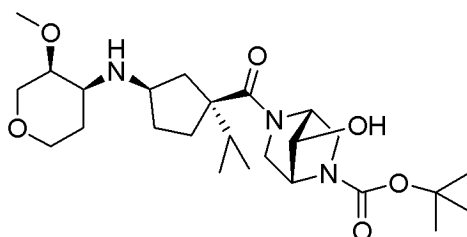


[0736] ((1R,4R)-7-氟-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)((1S,3R)-1-异丙基-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊基)甲酮

[0737] 将在 CH_2Cl_2 (2ml) 中的 2,2,2-三氟-N-((1R,3S)-3-((1R,4R,7S)-7-羟基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-3-异丙基环戊基)-N-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺 (30mg, 0.057mmol) 冷却至 0°C , 并将 DAST (0.025ml, 0.086mmol) 加入该溶液。将反应混合物搅拌过夜, 并通过色谱法 (10% EtOAc 至 100% MeOH) 纯化, 得到目标产物 (16mg, 32%)。LC/MS (M+H) = 529.2802 预期值, 529.3112 实测值; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.67-0.78 (m, 5H) 0.82 (d, $J = 6.59\text{Hz}$, 3H) 1.23 (br. s., 1H) 1.50 (d, $J = 3.66\text{Hz}$, 3H) 1.75 (d, $J = 4.39\text{Hz}$, 2H) 1.94-2.03 (m, 1H) 2.24-2.32 (m, 1H) 2.98 (s, 1H) 3.12 (br. s., 1H) 3.18-3.23 (m, 4H) 3.31-3.34 (m, 1H) 3.40 (d, $J = 10.98\text{Hz}$, 1H) 3.62 (d, $J = 12.08\text{Hz}$, 1H) 3.72 (d, $J = 10.62\text{Hz}$, 3H) 3.80-3.92 (m, 1H) 4.87 (br. s., 1H) 4.90-4.96 (m, 1H) 5.31 (d, $J = 1.83\text{Hz}$, 1H) 5.40-5.46 (m, 1H) 6.86-6.94 (m, 2H) 8.31 (d, $J = 5.49\text{Hz}$, 1H)

[0738] 实施例 70

[0739]



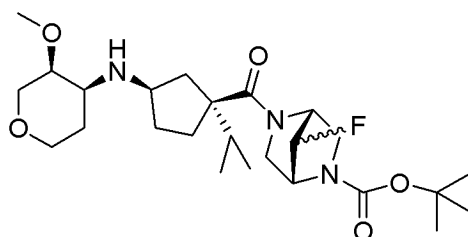
[0740] (1R,4R,7S)-叔丁基 7-羟基-5-((1S)-1-异丙基-3-(3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊烷羰基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

[0741] 向在 N_2 下在 0°C 的 (1S,3R)-1-异丙基-3-(2,2,2-三氟-N-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)环戊烷甲酸 (0.95g, 2.5mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中, 加入草酰氯 (623mg, 4.98mmol) 和 DMF (3 滴)。将混合物温热至室温, 并搅拌 2 小时, 然后浓缩。将酰基氯再溶于 DCM (10ml) 中, 冷却至 0°C , 并用 (1R,4R,7S)-叔丁基 7-羟基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯 (534mg, 0.249mmol)、随后用 Et₃N (0.1ml, 0.75mmol) 处理。将得到的混合物温热至室温, 并搅拌 2 小时。然后用 NaHCO_3 (1x5ml) 和盐

水 (1X5ml) 洗涤溶液。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 通过色谱法 (100% EtOAc-60% MeOH/EtOAc) 纯化, 得到粗中间体, 将其干燥和浓缩。然后将它溶于 EtOH (2ml) 中, 并用 NaOH (3ml, 7.5mmol) 处理过夜。然后通过色谱法 (100% EtOAc-100% MeOH) 纯化反应混合物, 得到目标产物 (300mg, 25%)。LC/MS (M+H) = 482. 3230 预期值, 482. 3334 实测值; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.67 (dd, $J = 6.95, 3.66\text{Hz}$, 3H) 0.80 (dd, $J = 6.59, 2.93\text{Hz}$, 3H) 1.22 (br. s., 1H) 1.35-1.41 (m, 12H) 1.43-1.48 (m, 2H) 1.55-1.68 (m, 2H) 1.85-1.93 (m, 1H) 1.95-2.04 (m, 1H) 2.16-2.28 (m, 1H) 2.66-2.80 (m, 1H) 2.97-3.02 (m, 1H) 3.03-3.10 (m, 2H) 3.17-3.29 (m, 5H) 3.37-3.47 (m, 1H) 3.47-3.58 (m, 1H) 3.61-3.74 (m, 1H) 3.81-3.89 (m, 1H) 3.94-4.04 (m, 2H) 4.24 (br. s., 1H) 5.65-5.77 (m, 1H)

[0742] 实施例 71

[0743]



[0744] 7-氟-5-((1S,3R)-1-异丙基-3-((3S,4S)-3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环戊烷羰基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0745] 将在 CH_2Cl_2 (2ml) 中的 7-羟基-5-((1S)-1-异丙基-3-(2,2,2-三氟-N-(3-甲氧基-四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)环戊烷羰基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.173mmol) 冷却至 0°C , 并将 DAST (0.036ml, 0.259mmol) 加入该溶液。将反应混合物搅拌过夜, 并通过色谱法 (10% EtOAc 至 100% MeOH) 纯化, 得到 TFA 保护的产物, 然后在室温的在 THF (2ml) 中的 2.5N NaOH (0.014ml, 0.5mmol) 处理它 4 小时, 然后通过色谱法 (100% EtOAc-100% MeOH) 纯化, 得到 12mg 目标产物 (14%)。LC/MS (M+H) = 484. 3187 预期值, 484. 3197 实测值; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.63-0.72 (m, 3H) 0.81 (dd, $J = 7.14, 1.65\text{Hz}$, 3H) 1.22 (br. s., 1H) 1.36-1.48 (m, 13H) 1.56-1.68 (m, 2H) 1.85-1.96 (m, 2H) 2.16-2.28 (m, 1H) 2.68-2.79 (m, 1H) 2.95-3.05 (m, 1H) 3.15 (br. s., 1H) 3.17-3.29 (m, 7H) 3.52 (d, $J = 10.62\text{Hz}$, 2H) 3.66-3.74 (m, 1H) 3.82-3.90 (m, 1H) 4.27-4.37 (m, 1H) 4.69 (br. s., 1H) 5.08-5.35 (m, 1H)

[0746] 生物学数据

[0747] CCR2 体外测定法

[0748] 使用合适的筛选法 (例如高通量测定法), 可以测定本发明的新的化合物拮抗趋化因子受体 (例如, CCR2) 功能的能力。例如, 可以在细胞外酸化测定法、钙流量测定法、配体结合测定法或趋化性测定法中, 测试药剂 (参见, 例如, Hesselgesser 等人, J Biol. Chem. 273 (25):15687-15692 (1998); WO 00/05265 和 WO 98/02151)。

[0749] 在合适的测定法中, 使用分离的或重组衍生的 CCR2 蛋白, 它具有哺乳动物 CCR2 蛋白的至少一种性质、活性或功能特征。具体的性质可以是结合性质 (结合例如配体或抑制剂)、发信号活性 (例如哺乳动物 G 蛋白的活化、胞质游离钙浓度 $[\text{Ca}^{++}]_i$ 的迅速短暂增加的诱导)、细胞应答功能 (例如趋化性的刺激或白细胞的炎性介质释放) 等。

[0750] 在一个实施例结合测定法中,在适合结合的条件下,维持含有 CCR2 蛋白或其变体的组合物。使 CCR2 受体与所要测试的化合物接触,并检测或测量结合。

[0751] 在一个实施例基于细胞的测定法中,使用稳定或瞬时转染了具有编码 CCR2 受体的核酸序列的载体或表达盒的细胞。在适合受体表达的条件下维持细胞,在适合于发生结合的条件下与药物接触。可以利用标准技术检测结合。例如,可以相对于合适的对照来测定结合的程度。而且,可以使用含有受体的细胞级分(例如膜级分)代替全细胞。

[0752] 可以直接或间接检测测定法中结合或复合物生成。例如,可以将药剂用合适的标记(例如荧光标记、标记、同位素标记、酶标记等)进行标记,通过检测标记来测定结合。借助竞争或置换研究,使用未标记的药剂或配体作为竞争剂,可以评估特异性和/或竞争性结合。

[0753] 本发明化合物的 CCR2 拮抗剂活性可以被报道为在受体结合测定法中抑制 50% 特异性结合所需的抑制剂浓度 (IC_{50} 值),在所述测定法中,使用 ^{125}I - 标记的 MCP-1 作为配体,并使用经由密度梯度离心从正常人全血制备的外周血单核细胞 (PBMC)。特异性结合被定义为总结合(例如滤器上的总 cpm)减去非特异性结合。非特异性结合被定义为在过量的未标记竞争剂(例如 MCP-1)的存在下仍然检测到的 cpm 量。

[0754] CCR2 结合 IC_{50}

[0755] 在结合测定法中使用人 PBMC 来测试本发明的化合物。例如,可以将 200,000 至 500,000 个细胞与 0.1 至 0.2nM ^{125}I - 标记的 MCP-1 温育,其中含有或没有未标记的竞争剂 (10nM MCP-1) 或者不同浓度的供试化合物。 ^{125}I - 标记的 MCP-1 可以借助合适的方法制备或者从供应商购买 (Perkin Elmer, Boston MA)。结合反应在 50 至 250 μ L 由 1M HEPES pH 7.2 和 0.1% BSA(牛血清白蛋白)组成的结合缓冲液中在室温进行 30min。通过玻璃纤维滤器 (Perkin Elmer) 迅速过滤收获膜,终止结合反应,所述滤器预先浸泡在 0.3% 聚乙烯亚胺或磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中。用大约 600 μ L 含有 0.5M NaCl 或 PBS 的结合缓冲液漂洗滤器,然后干燥,通过在 Gamma 计数器 (Perkin Elmer) 上计数,测定所结合的放射性的量。

[0756] 更具体地,可以采用下述测定法来测定本发明化合物的 IC_{50} 值。

[0757] hCCR2 (125-I hMCP-1) 小分子结合测定法

[0758] 下述试剂和辅助材料已经用于上述测定法中:

[0759] MCP-1

[0760] Biosource # PHC1013

[0761] 1mg

[0762] 用 2ml 结合缓冲液 (0.5mg/ml 或 60uM) 重配

[0763] ^{125}I MCP-1

[0764] Perkin Elmer #NEX332

[0765] 25uCi

[0766] 用 0.2ml PBS 重配

[0767] 含有 L- 谷氨酰胺的 RPMI 1640

[0768] MediaTech/Cellgro # 10-040-CM

[0769] BSA

[0770] Sigma # A2153

- [0771] HEPES
- [0772] 1M 溶液
- [0773] Media Tech/Cellgro # 25-060-CL
- [0774] NaCl
- [0775] Sigma # S7653
- [0776] 辅助材料
- [0777] Multiscreen BV 过滤板
- [0778] Millipore # MABVN1250
- [0779] Multiscreen Punch 吸头
- [0780] Millipore #MADP19650
- [0781] Multiscreen 过滤系统多头抽真空装置
- [0782] Millipore # MAVM0960R
- [0783] 用 PBS 1 : 1 稀释正常的人白细胞去除术 (leukophoresis) 包内含物 (购自 Biological Specialty Corporation, Colmar, PA.), 分入 50ml 锥形管 (优选地每个试管小于 40ml), 并在下面铺上 10ml Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare 17-1440-02)。在 2800rpm 在临床离心机中在室温离心试管 30 分钟, 不制动。吸出血浆层, 并收集棕黄层。用 50ml PBS 洗涤收集的棕黄层 2 次, 并在 1400rpm 离心, 制动。计数细胞。然后在结合缓冲液中将细胞稀释至 1×10^7 细胞 /ml。
- [0784] 用约 100 μ l 结合缓冲液 (RPMI+0.1% BSA+20mM HEPES) 预润湿 96 孔平板 (例如, Millipore MultiScreen96 平板), 并在即将加入化合物之前印迹。
- [0785] 可以有利地使用自动化的系统, 例如 TelCel (Hamilton Storage Technologies, Inc., 103 South Street, Hopkinton, MA 01748 USA), 储存或处理含有待测化合物的平板。
- [0786] 将 5 μ l 在 100% DMSO 中的 50 μ M 实验化合物点在 U- 底聚丙烯 96- 孔平板上。
- [0787] 将每孔 245 μ l 结合缓冲液加入每个孔, 得到在 2% DMSO 中的 1 μ M 化合物浓度。
- [0788] 将 50 μ l 1 μ M 化合物转移至预润湿的 Millipore 平板。
- [0789] 加入 50 μ l / 孔的 1×10^7 细胞 /ml 新鲜制备的人 PBMC。
- [0790] 将样品在室温预温育 30 分钟或 1 小时。
- [0791] 加入 50 μ l 450pM 125-I-hMCP-1 (Perkin-Elmer/NEN 目录号 NEX332025UC), 得到 150pM 125-I-hMCP-1/ 孔的终浓度。
- [0792] 在所有孔中最终的实验化合物浓度是 0.333 μ M, 在含有 0.67% DMSO 的 150 μ l 总体积中。该测定法的对照由 0% 抑制和含有 1 μ M hMCP-1 的 100% 抑制 (饱和条件) 组成。一式两份地运行所有孔。对照可以是 8 个的平行测定。
- [0793] 在室温温育样品 30 分钟。
- [0794] 通过 Millipore 平板, 吸出缓冲液。用洗涤缓冲液 (RPMI+0.1% BSA+20mM HEPES+0.4M NaCl) 洗涤平板 3 次。
- [0795] 取出平板暗渠。使平板过滤器干燥。然后将过滤器弹射到塑料试管中。
- [0796] 最后, 在 Gamma 计数器上计数样品。
- [0797] 重复所有 IC₅₀ 平板, $n = 2$ 。
- [0798] 下表总结了通过所述测定法鉴别出的 IC₅₀ 值。

[0799] 表 1. 生物学数据

实施例	IC ₅₀ (nM) 30 min 预温育	IC ₅₀ (nM) 1 小时预温育
1	2.47	
2	3.16	
3	17.8	
4	3.98	
5	13.3	
6	1.73	
7	17.1	
8	10.7	
9	30.7	
10	83.8	
11	6.72	2.44
12	11.1	1.7
13	25.4	3.68
14	10.4	2.3
15	40	4.6
16	9.95	1.1
17	13.7	5.8
18	37.6	8.5
19	20.4	6.35
20	8.59	
21		3.1
22		1.1
23		0.94
24	79.7	8.87

[0800]

[0801]

实施例	IC ₅₀ (nM) 30 min 预温育	IC ₅₀ (nM) 1 小时预温育
25	6.58	0.93
26	29.3	7.85
27	16.2	2.04
28		1.88
29		2.75
30	32.9	11.8
31		6.35
32	13.8	11.7
33	57.3	11.7
34	66.5	6.94
35	28.4	5.52
36	12.6	2.19
37		3.68
38	68.7	2.02
39	82.9	5.81
40	18.3	
41	63.6	
42	70.9	
43	47.3	
44		8.1
45	25.3	
46	3.19	
47	6.16	
48	25.3	
49	35.8	
50	7.14	

[0802]

实施例	IC ₅₀ (nM) 30 min 预温育	IC ₅₀ (nM) 1 小时预温育
51	22.8	
52	5.4	
53	27.6	
54	8.46	
55	28.3	
56	32.8	
57	4.34	
58	38.5	
59	17.7	
60	2.4	
61	5.9	
62	1.3	
63		1.1
64		4.7
65		1.5% @ 300nM
66	1.7	
67	3.4	
68	5.4	
69	4.3	
70	8.7	
71	3.7	

[0803] 糖尿病肾病大鼠模型

[0804] 使用糖尿病肾病的大鼠模型来测定 CCR2 的药理学抑制的肾保护作用。链脲霉素 (STZ) - 诱导的糖尿病大鼠模型已经被广泛地用于研究糖尿病肾病的进展。STZ 注射会造成胰腺 β - 细胞的立即破坏, 结果造成高血糖症和与在人糖尿病中观察到的类似的肾病进展。通过单次给药 STZ (45mg/kg, 静脉内), 在雄性 Wistar 大鼠中诱导糖尿病。诱导糖尿病后 3 天, 评估空腹血液葡萄糖水平。在研究中包括空腹血液葡萄糖水平高于 200mg/dL 的动物。然后开始所有治疗。在 0.03、0.3、1 和 10mg/kg (mpk) (在食物中) 的剂量, 施

用 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇 11 周。在治疗后 1、4、8 和 11 周,获得 24-小时尿液采集,用于评估 24-小时尿白蛋白排泄 (UAE)。如预期的,在诱导糖尿病后,在该研究的 11 周过程中, UAE 持续升高。与未治疗的 STZ 大鼠 ($4.32 \pm 1.34 \text{mg}/24\text{h}$) 相比,在第 8 周在 0.3mpk ($1.73 \pm 0.69 \text{mg}/24\text{h}$)、1mpk ($1.09 \pm 0.20 \text{mg}/24\text{h}$) 和 10mpk ($0.71 \pm 0.22 \text{mg}/24\text{h}$) 的剂量,和在第 11 周在所有剂量 (在 0.03、0.3、1 和 10mpk 剂量分别是 2.17 ± 1.31 、 1.96 ± 0.85 、 1.66 ± 0.65 和 $1.02 \pm 0.32 \text{mg}/24\text{h}$,其相对于未治疗的 STZ 大鼠的 $6.36 \pm 2.08 \text{mg}/24\text{h}$), 1,5-脱水-2,3-二脱氧-3-[(1R,3S)-3-异丙基-3-({(1S,4S)-5-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}羰基)环戊基]氨基}-4-O-甲基-D-赤式-戊糖醇治疗显著降低了 UAE。这些数据证实,CCR2 的药理学抑制会在糖尿病肾病的发展和进展过程中提供肾保护,并支持 CCR2 拮抗作用作为治疗糖尿病肾病的新的治疗策略。