



(10) 授权公告号 CN 114008059 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 12

(21) 申请号 202080044033.X

(22) 申请日 2020.06.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114008059 A

(43) 申请公布日 2022.02.01

(30) 优先权数据
62/862,897 2019.06.18 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.15(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/037881 2020.06.16(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/257161 EN 2020.12.24(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 P·S·希鲁德

A·K·查托帕德哈耶 E·K·基克
N·R·乌尔茨(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴(51) Int.Cl.
C07F 9/6558 (2006.01)
C07F 9/59 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)(56) 对比文件
CN 1741996 A, 2006.03.01

审查员 夏家栋

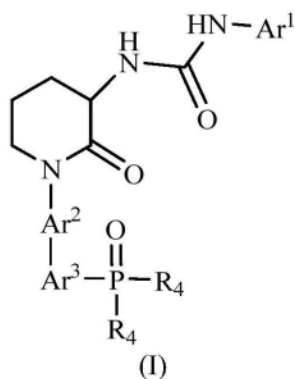
权利要求书7页 说明书31页

(54) 发明名称

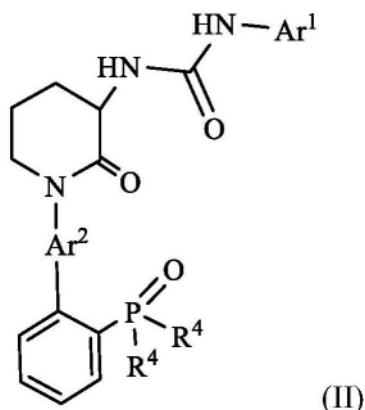
联芳基二烷基氧化膦FPR2激动剂

(57) 摘要

本公开文本涉及作为甲酰肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰肽1 (FPR1) 受体激动剂的式 (I) 的化合物。本公开文本还提供了组合物和使用所述化合物例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和相关疾病的方法。



1. 一种式 (II) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

Ar¹ 是被 1 个 R^{1a} 和 1-2 个 R^{1b} 取代的苯基或具有 1-2 个氮原子并且被 1 个 R^{1a} 和 1-2 个 R^{1b} 取代的 6 元杂芳基;

Ar² 是被 1-3 个 R² 取代的苯基或被 1-3 个 R² 取代的吡啶基;

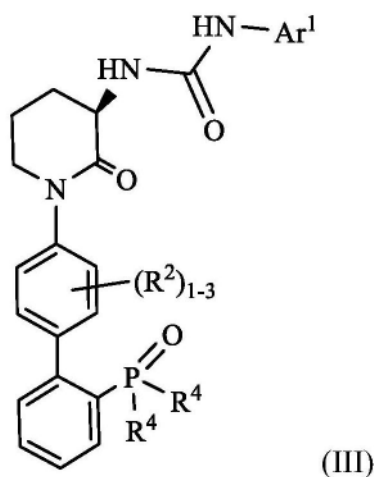
R^{1a} 是氢或卤基;

R^{1b} 是卤基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基;

R² 是氢、卤基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基; 并且

R⁴ 是 C₁₋₃ 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 具有式 (III):



或其药学上可接受的盐, 其中:

Ar¹ 是被 1 个 R^{1a} 和 1-2 个 R^{1b} 取代的苯基、被 1 个 R^{1a} 和 1-2 个 R^{1b} 取代的吡啶基或被 1 个 R^{1a} 和 1-2 个 R^{1b} 取代的吡嗪基;

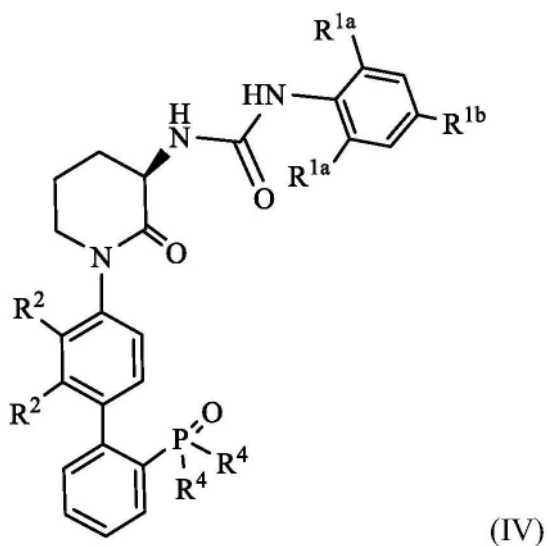
R^{1a} 是氢或卤基;

R^{1b} 是卤基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基;

R² 是氢、卤基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基; 并且

R⁴ 是 C₁₋₂ 烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 具有式 (IV):



或其药学上可接受的盐,其中:

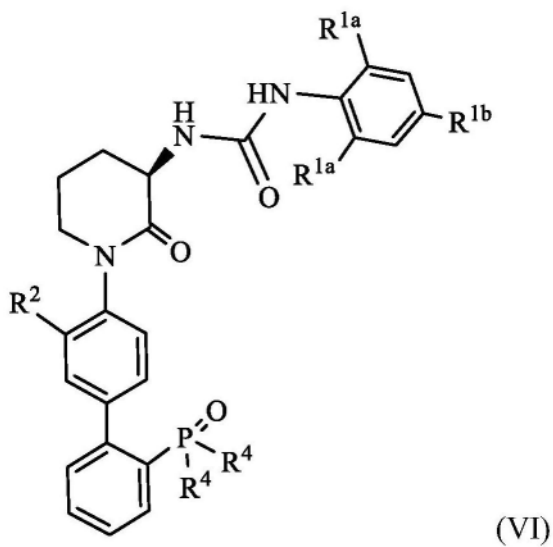
R^{1a} 是氢或F;

R^{1b} 是卤基、 C_{1-2} 卤代烷基或 C_{1-2} 烷氧基;

R^2 是氢、卤基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;并且

R^4 是甲基或乙基。

4. 根据权利要求3所述的化合物,具有式(VI):



或其药学上可接受的盐,其中:

R^{1a} 是氢或F;

R^{1b} 是卤基、 C_{1-2} 卤代烷基或 C_{1-2} 烷氧基;

R^2 是卤基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;并且

R^4 是甲基或乙基。

5. 根据权利要求3或4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

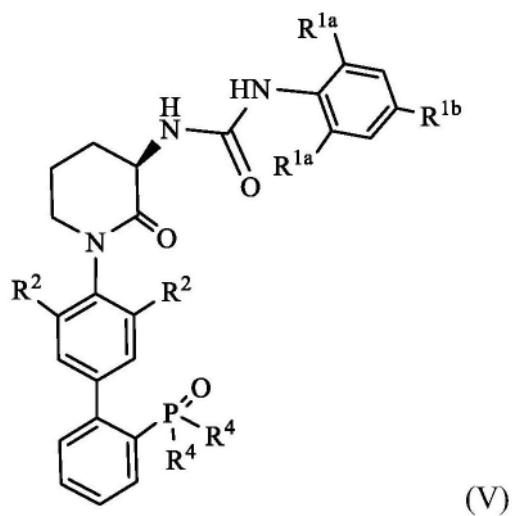
R^{1a} 是氢或F;

R^{1b} 是F、Cl或 CF_3 ;

R^2 是氢、F、Cl、异丙基、 CF_3 或环丙基;并且

R⁴是甲基。

6. 根据权利要求2所述的化合物, 具有式 (V) :



或其药学上可接受的盐, 其中:

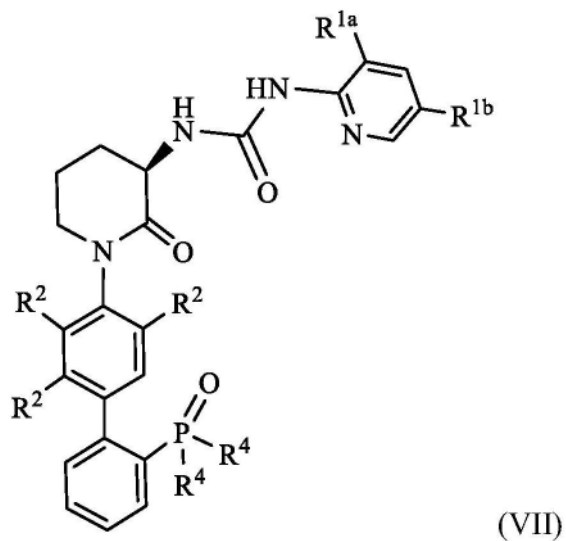
R^{1a}是氢或F;

R^{1b}是卤基、C₁₋₂卤代烷基或C₁₋₂烷氧基;

R²是卤基; 并且

R⁴是甲基或乙基。

7. 根据权利要求2所述的化合物, 具有式 (VII) :



或其药学上可接受的盐, 其中:

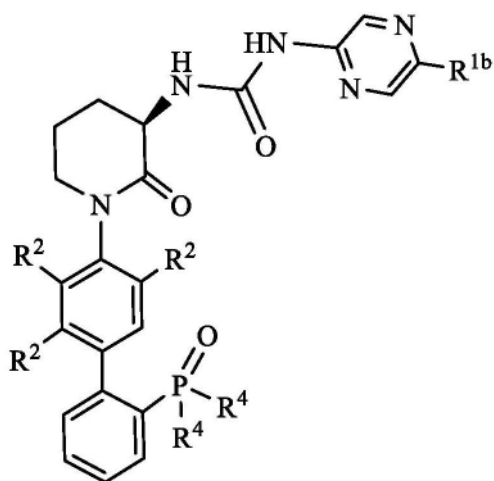
R^{1a}是氢或卤基;

R^{1b}是卤基、C₁₋₂卤代烷基或C₁₋₂烷氧基;

R²是氢、卤基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基; 并且

R⁴是C₁₋₂烷基。

8. 根据权利要求2所述的化合物, 具有式 (VIII) :



(VIII)

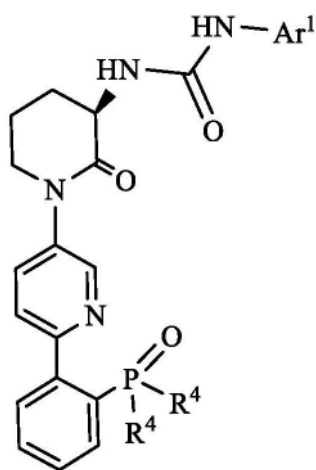
或其药学上可接受的盐,其中:

R^{1b} 是卤基、 C_{1-2} 卤代烷基或 C_{1-2} 烷氧基;

R^2 是氢、卤基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;并且

R^4 是 C_{1-2} 烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物,具有式 (IX):



(IX)

或其药学上可接受的盐,其中:

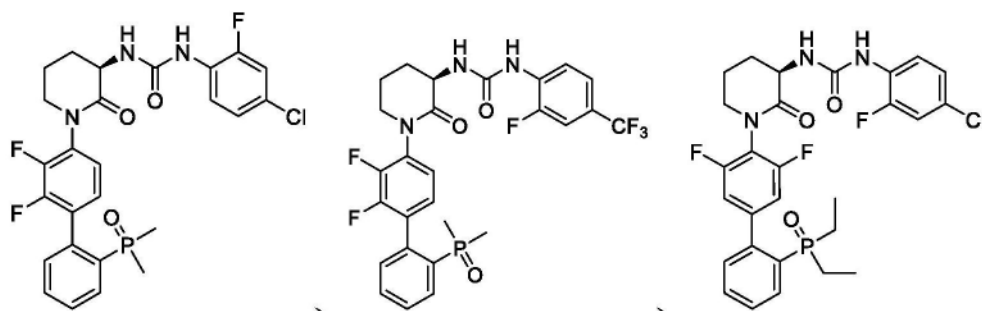
Ar^1 是被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的苯基、被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的吡啶基或被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的吡嗪基。

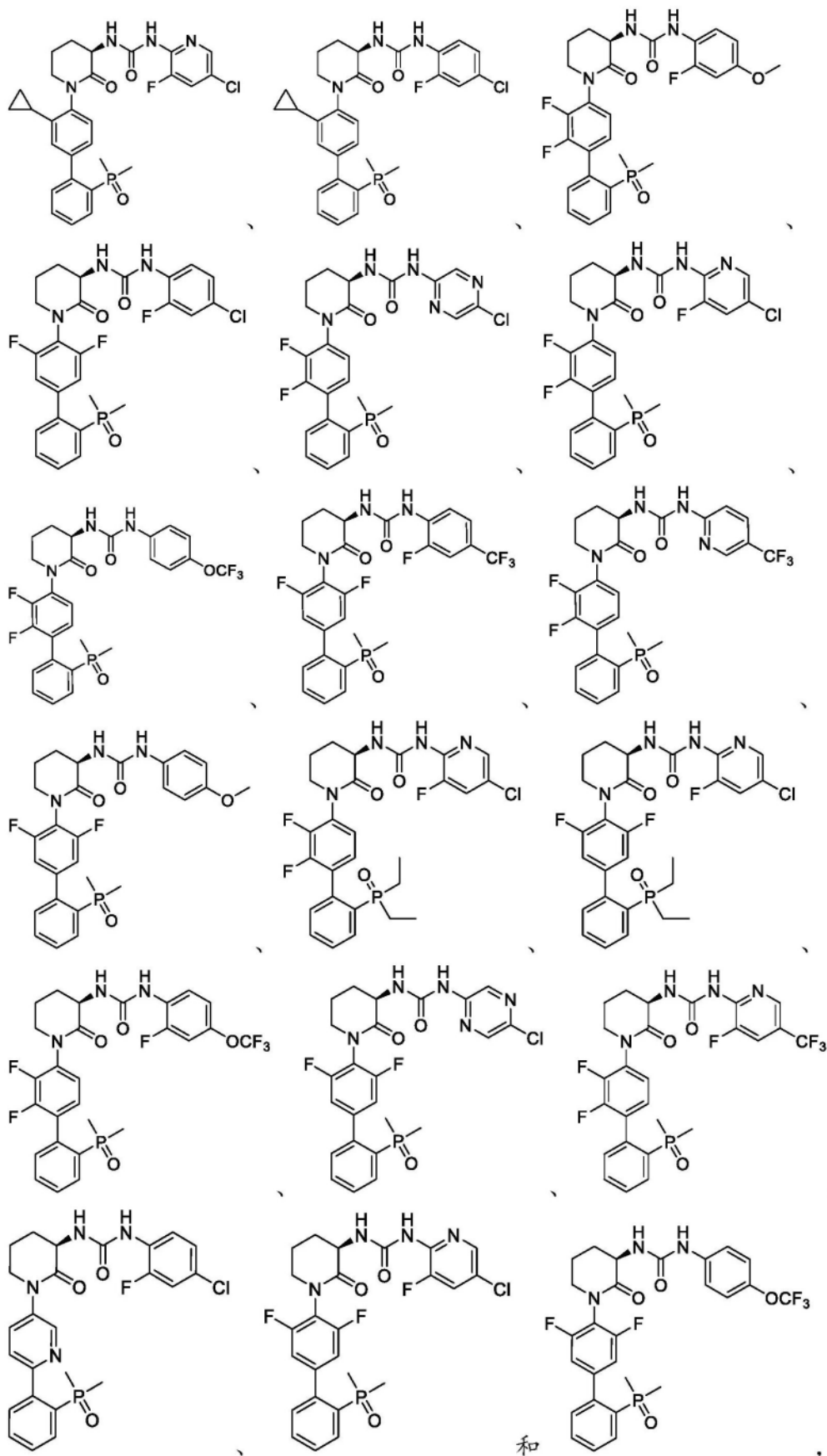
R^{1a} 是氢或卤基;

R^{1b} 是卤基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;并且

R^4 是 C_{1-2} 烷基。

10. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:





或其药学上可接受的盐。

11. 一种组合物, 所述组合物包含根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学

上可接受的盐,和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

12.根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求11所述的组合物在制备用于治疗心脏病的药物中的用途。

13.根据权利要求12所述的用途,其中所述心脏病选自心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、急性冠状动脉疾病和心脏医源性损害。

14.根据权利要求12所述的用途,其中所述心脏病是不稳定型心绞痛。

15.根据权利要求13所述的用途,其中所述心力衰竭选自充血性心力衰竭、收缩性心力衰竭、舒张性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭(HF_rEF)、射血分数保留的心力衰竭(HF_pEF)、急性心力衰竭、缺血性和非缺血性起源的慢性心力衰竭。

联芳基二烷基氧化膦FPR2激动剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35 U.S.C. §119(e), 本申请有权享有2019年6月18日提交的美国临时专利申请号62/862,897的优先权, 将所述美国临时专利申请以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 本发明涉及作为甲酰肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰肽1 (FPR1) 受体激动剂的新型联芳基二烷基氧化膦化合物, 包含它们的组合物, 以及使用它们例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、和相关疾病的方法。

[0004] 甲酰肽受体2 (FPR2) 属于七跨膜结构域G蛋白偶联受体的小组, 所述G蛋白偶联受体在包括免疫细胞的多种人组织中表达并且已知在宿主防御和炎症中很重要。FPR2与FPR1和FPR3具有显著的序列同源性 (Chen K等人, *Journal of Autoimmunity* 85, 2017, 64-77)。这些受体共同结合许多结构上多样的激动剂, 包括充当化学引诱剂并且激活吞噬细胞的N-甲酰基肽和非甲酰基肽。内源性肽膜联蛋白A1及其N末端片段是结合人FPR1和FPR2的配体的例子。属于一类小型促消退介质 (SPM) 的脂肪酸 (诸如类花生酸脂氧素A4) 已经被鉴定为针对FPR2的激动剂 (Ye RD. 等人, *Pharmacol. Rev.*, 2009, 61, 119-61)。

[0005] 内源性FPR2促消退配体 (诸如脂氧素A₄和膜联蛋白A1) 已经被报道为会触发一系列广泛的细胞质级联反应, 诸如Gi偶联、Ca²⁺动员和β-抑制蛋白募集 (Cattaneo, F等人, *Int J Mol Sci.* 2013 April; 14 (4): 7193-7230)。FPR2调节先天免疫系统和适应性免疫系统二者, 包括嗜中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞和B细胞。在嗜中性粒细胞中, FPR2配体调节运动、细胞毒性和寿命。在巨噬细胞中, FPR2的激动作用阻止细胞凋亡并且增强胞葬作用。 (Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N, .J. *Inflamm. Res.*, 2015, 8, 181-92)。通过FPR2激动作用消退炎症的启动负责增强抗纤维化伤口愈合和使受伤组织恢复稳态 (Romano M. 等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 5, 49--63)。

[0006] 慢性炎症是许多人类疾病发病机理途径的一部分, 并且用FPR2激动剂刺激消退途径可能具有保护作用 and 修复作用。局部缺血再灌注 (I/R) 损伤是若干种与高发病率和高死亡率相关的疾病 (诸如心肌梗塞和中风) 的共同特征。与局部缺血再灌注损伤引起的心肌细胞死亡和病理学重塑相关的非生产性伤口 (non-productive wound) 愈合会导致疤痕形成、纤维化、和心脏功能的逐步丧失。提出FPR2调节以增强损伤后的心肌伤口愈合并且减少不良的心肌重塑 (Kain V., 等人, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015, 84, 24-35)。此外, 在中枢神经系统中, FPR2促消退激动剂可能是用于治疗多种临床I/R病症 (包括脑中风) (Gavins FN., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, 31, 266-76) 和I/R诱导的脊髓损伤 (Liu ZQ. 等人, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, 8, 12826-33) 的有用的治疗剂。

[0007] 除了用新型促消退激动剂靶向FPR2受体来治疗I/R诱导的损伤治疗剂的有益作用外, 这些配体的效用也可应用于其他疾病。在心血管系统中, 发现FPR2受体及其促消退激动剂均负责致动脉粥样硬化斑块的稳定和愈合 (Petri MH. 等人, *Cardiovasc. Res.*, 2015, 105, 65-74; 和Fredman G. 等人, *Sci. Trans. Med.*, 2015, 7 (275): 275ra20)。在慢性炎症人类疾病

的临床前模型中,FPR2激动剂也已经被显示为有益的,所述慢性炎症人类疾病包括:感染性疾病、银屑病、皮炎、炎性肠综合征、克罗恩病、眼部炎症、败血症、疼痛、代谢疾病/糖尿病、癌症、COPD、哮喘和过敏性疾病、囊性纤维化、急性肺损伤和纤维化、类风湿性关节炎和其他关节疾病、阿尔茨海默病、肾脏纤维化、和器官移植 (Romano M. 等人, Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M. 等人, Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755)。

发明内容

[0008] 本发明提供了可用作FPR2激动剂的新型联芳基二烷基氧化膦化合物及其类似物,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0009] 本发明还提供了用于制造本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物的方法和中间体。

[0010] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0011] 本发明化合物可用于疗法。

[0012] 本发明化合物可用于治疗和/或预防与FPR2相关的多种疾病或障碍,诸如炎症性疾病、心脏病、慢性气道疾病、癌症、败血症、过敏症状、HIV逆转录病毒感染、循环障碍、神经炎症、神经障碍、疼痛、朊病毒疾病、淀粉样变性和免疫障碍。所述心脏病选自心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、急性冠状动脉疾病、心脏医源性损害和心力衰竭,所述心力衰竭包括但不限于急性心力衰竭、缺血性和非缺血性起源的慢性心力衰竭、收缩性心力衰竭、舒张性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭(HF_REF)和射血分数保留的心力衰竭(HF_pEF)。

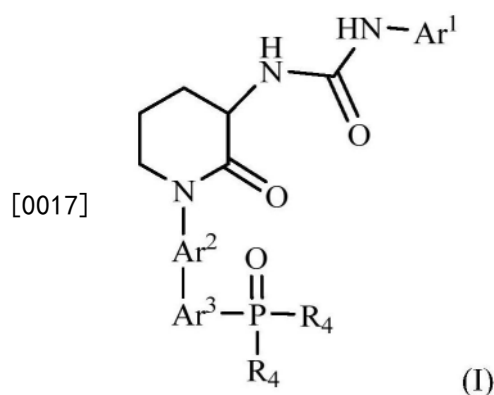
[0013] 本发明化合物可以单独使用,与本发明的其他化合物组合使用,或与一种或多种其他药剂组合使用。

[0014] 从以下具体实施方式和权利要求书中,本发明的其他特征和优点将变得清楚。

发明内容

[0015] 本发明涵盖作为甲酰肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰肽1 (FPR1) 受体激动剂的式(I)的化合物,包含它们的组合物,以及例如在动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)和相关疾病的治疗中使用它们的方法。

[0016] 本发明的一方面是一种式(I)的化合物:



[0018] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0019] Ar¹是被1-2个R^{1a}和1-2个R^{1b}取代的苯基或具有1-3个氮原子并且被1-2个R^{1a}和1-2

个 R^{1b} 取代的6元杂芳基；

[0020] Ar^2 是被1-4个 R^2 取代的苯基或具有1-3个氮原子并且被1-4个 R^2 取代的6元杂芳基；

[0021] Ar^3 是被0-4个 R^3 取代的苯基或被0-4个 R^3 取代的吡啶基；

[0022] R^{1a} 是氢或卤基；

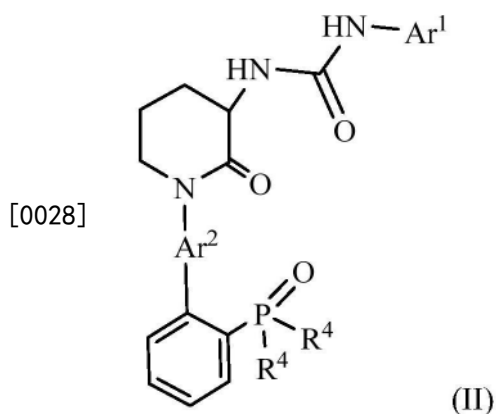
[0023] R^{1b} 是卤基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基；

[0024] R^2 是氢、氰基、卤基、烷基、羟烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基或卤代烷氧基；

[0025] R^3 是氰基、卤基、烷基、烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基或卤代烷基；并且

[0026] R^4 是烷基或烷氧基。

[0027] 本发明的另一方面是一种式(II)的化合物：



[0029] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0030] Ar^1 是被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的苯基或具有1-2个氮原子并且被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的6元杂芳基；

[0031] Ar^2 是被1-3个 R^2 取代的苯基或被1-4个 R^2 取代的吡啶基；

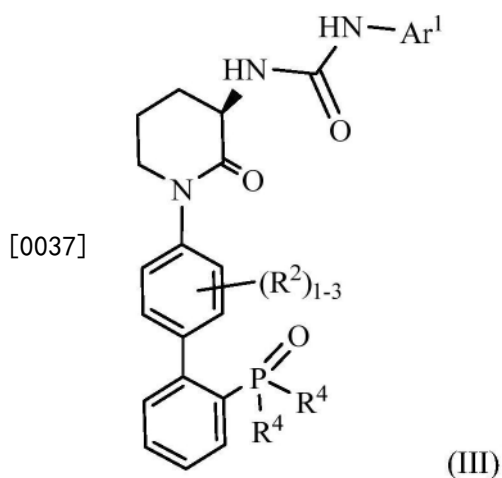
[0032] R^{1a} 是氢或卤基；

[0033] R^{1b} 是卤基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；

[0034] R^2 是氢、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；并且

[0035] R^4 是 C_{1-3} 烷基。

[0036] 本发明的另一方面是一种式(III)的化合物：



[0038] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0039] Ar^1 是被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的苯基、被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的吡啶基或被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的吡嗪基；

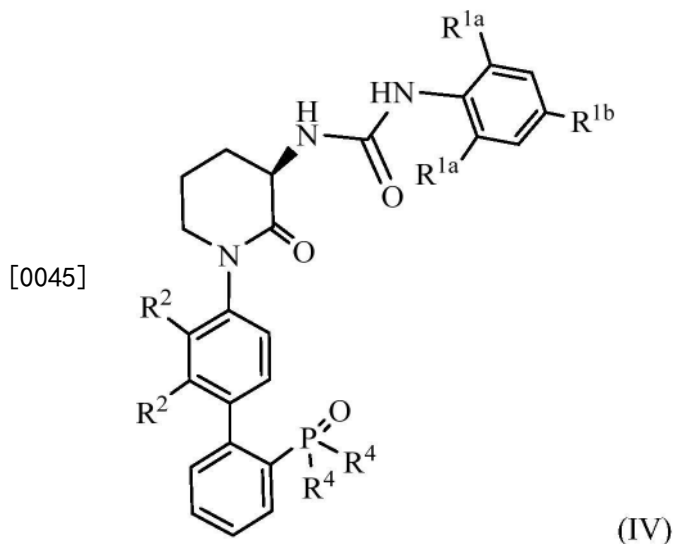
[0040] R^{1a} 是氢或卤基；

[0041] R^{1b} 是卤基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；

[0042] R^2 是氢、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；并且

[0043] R^4 是 C_{1-2} 烷基。

[0044] 本发明的另一方面是一种式(IV)的化合物：



[0046] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0047] R^{1a} 是氢或F；

[0048] R^{1b} 是卤基、 C_{1-2} 卤代烷基或 C_{1-2} 烷氧基；

[0049] R^2 是氢、卤基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；并且

[0050] R^4 是甲基或乙基。

[0051] 本发明的另一方面是一种式(IV)或(VI)的化合物，或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0052] R^{1a} 是氢或F；

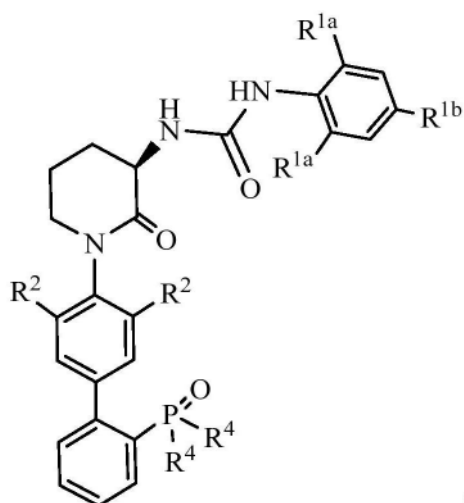
[0053] R^{1b} 是F、Cl或 CF_3 ；并且

[0054] R^2 是氢、F、Cl或环丙基；并且

[0055] R^4 是甲基。

[0056] 本发明的另一方面是一种式(V)的化合物：

[0057]



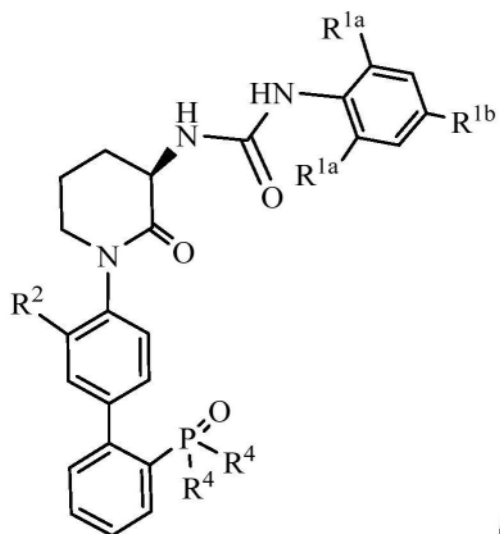
(V)

[0058] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0059] R^{1a}是氢或F;[0060] R^{1b}是卤基、C₁₋₂卤代烷基或C₁₋₂烷氧基;[0061] R²是卤基;并且[0062] R⁴是甲基或乙基。

[0063] 本发明的另一方面是一种式(VI)的化合物:

[0064]



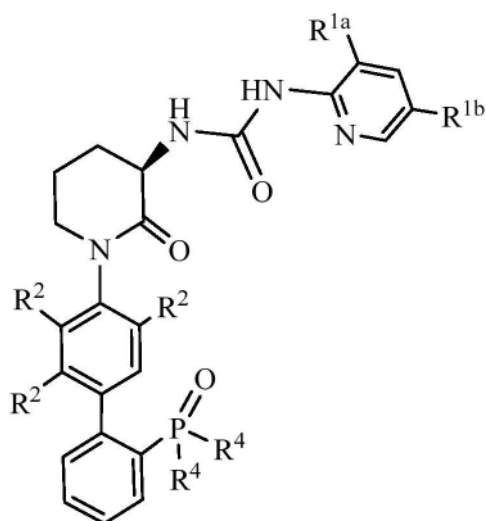
(VI)

[0065] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0066] R^{1a}是氢或F;[0067] R^{1b}是卤基、C₁₋₂卤代烷基或C₁₋₂烷氧基;[0068] R²是卤基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或C₃₋₆环烷基;并且[0069] R⁴是甲基或乙基。

[0070] 本发明的另一方面是一种式(VII)的化合物:

[0071]



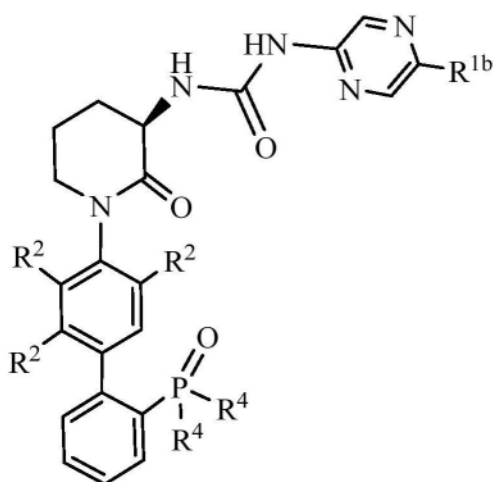
(VII)

[0072] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0073] R^{1a} 是氢或卤基;[0074] R^{1b} 是卤基、 C_{1-2} 卤代烷基或 C_{1-2} 烷氧基;[0075] R^2 是氢、卤基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;并且[0076] R^4 是 C_{1-2} 烷基。

[0077] 本发明的另一方面是一种式(VIII)的化合物:

[0078]

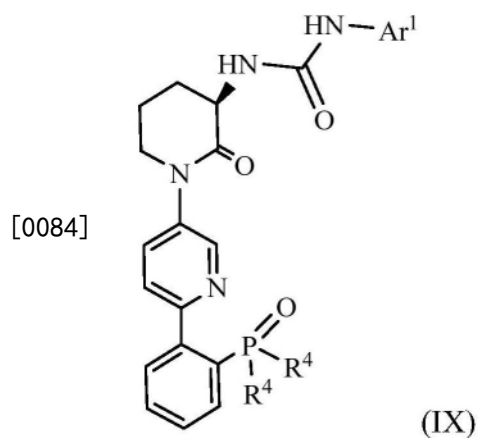


(VIII)

[0079] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0080] R^{1b} 是卤基、 C_{1-2} 卤代烷基或 C_{1-2} 烷氧基;[0081] R^2 是氢、卤基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;并且[0082] R^4 是 C_{1-2} 烷基。

[0083] 本发明的另一方面是一种式(IX)的化合物:



[0085] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

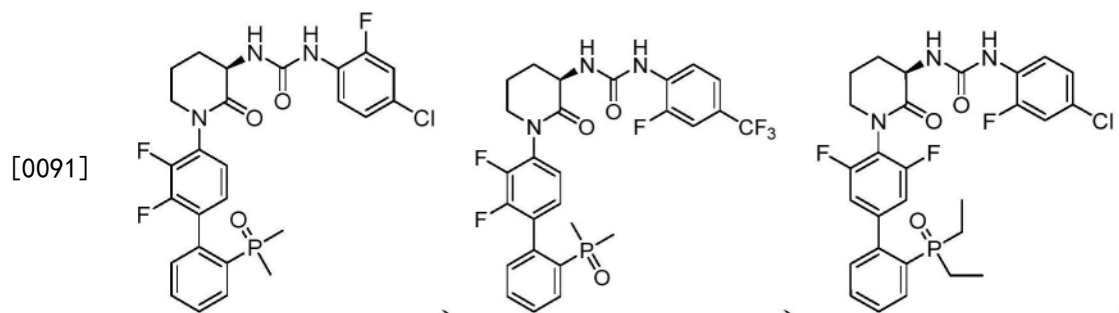
[0086] Ar^1 是被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的苯基、被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的吡啶基或被1个 R^{1a} 和1-2个 R^{1b} 取代的吡嗪基。

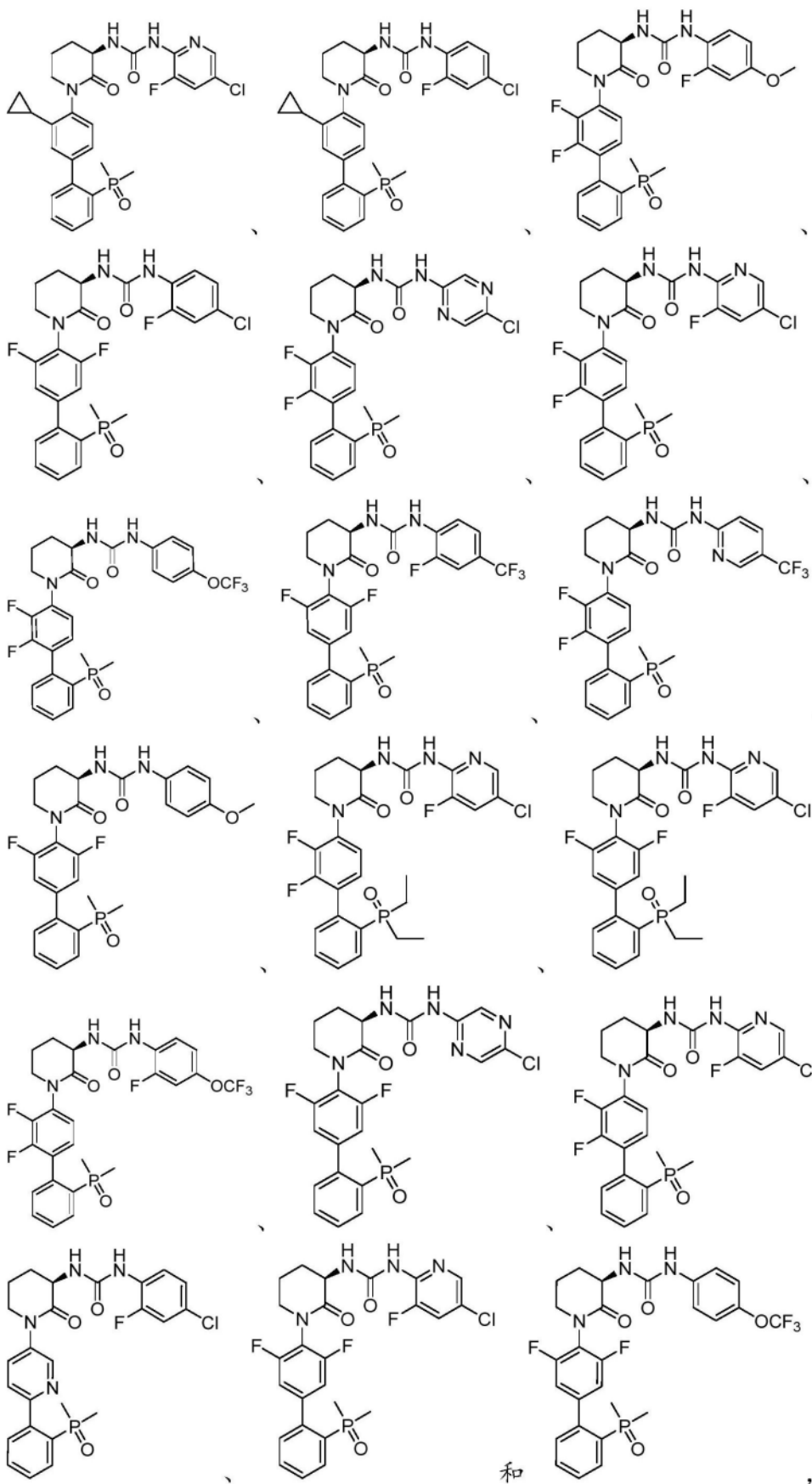
[0087] R^{1a} 是氢或卤基;

[0088] R^{1b} 是卤基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;并且

[0089] R^4 是 C_{1-2} 烷基。

[0090] 本发明的另一方面是一种选自以下的化合物:





[0092]

[0093] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0094] 对于式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII) 或 (IX) 的化合物, 可变更

代基(包括 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 和 R^4)的任何实例的范围可以独立地与可取代基的任何其他例子的范围一起使用。因此,本发明包括不同方面的组合。

[0095] 除非另有说明,否则这些术语具有以下含义。“烷基”意指由1至6个碳构成的直链或支链烷基。“烯基”意指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“炔基”意指具有至少一个三键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“环烷基”意指由3至7个碳构成的单环的环体系。具有烃部分的术语(例如,烷氧基)包括对于烃部分的直链和支链异构体。“卤基”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤代到全卤代的所有卤代异构体。“芳基”意指具有6至12个碳原子的单环或双环芳族烃基团,或其中一个或两个环是芳族的双环稠环体系。双环稠环体系由与四元至七元芳族或非芳族碳环的环稠合的苯基组成。芳基的代表性例子包括但不限于苯基、茛满基、茛基、萘基、和四氢萘基。“杂芳基”意指具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元至7元单环的或8元至11元双环的芳族环体系。如果不指定键合附接位置,那么所述键合可以在如本领域从业者所理解的任何适当的位置附接。取代基和键合模式的组合只是产生如本领域从业者所理解的稳定化合物的那些组合。括号中的和多重括号中的术语旨在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,术语诸如((R)烷基)意指被取代基R进一步取代的烷基取代基。

[0096] 本发明包括所述化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中抗衡离子不显著促进所述化合物的生理活性或毒性并因此起药理学等效物作用的那些盐。这些盐可以根据常用的有机技术采用可商购的试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苯乍生(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0097] 一些本发明的化合物以立体异构形式存在,包括以下具有所指示的碳的结构。本发明包括所述化合物的所有立体异构形式,包括对映异构体和非对映异构体。制造和分离立体异构体的方法在本领域是已知的。本发明包括所述化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

[0098] 本发明旨在包括在所述化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。通过一般举例而非限制的方式,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途,例如在确定生物活性中用作标准品和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学、或药代动力学特性的潜力。

[0099] 生物学方法

[0100] N-甲酰肽受体(FPR)是化学引诱剂受体家族,其促进炎症过程中的白细胞反应。FPR属于七跨膜G蛋白偶联受体超家族,并且与抑制性G蛋白(Gi)相关。已经在人类中鉴定出三个家族成员(FPR1、FPR2和FPR3),并且主要以不同的分布存在于骨髓细胞中,并且也已经报道在多个器官和组织中。激动剂结合后,FPR激活多种生理途径,诸如细胞内信号传导转

导、 Ca^{2+} 动员和转录。所述家族与一组多样的配体相互作用,所述配体包括激活促炎症和促消退下游反应的蛋白质、多肽和脂肪酸代谢物。FPR2和FPR1环腺苷一磷酸(cAMP)测定用于测量本专利中化合物的活性。

[0101] FPR2和FPR1环腺苷一磷酸(cAMP)测定。将毛喉素(对于FPR2为最终 $5\mu\text{M}$ 或对于FPR1为最终 $10\mu\text{M}$)和IBMX(最终 $200\mu\text{M}$)的混合物添加到预先用在DMSO中的测试化合物(最终1%)以在 0.020nM 至 $100\mu\text{M}$ 范围内的最终浓度点样的384孔Proxiplate (Perkin-Elmer)中。在补充有10%合格FBS、 $250\mu\text{g/mL}$ 博莱霉素和 $300\mu\text{g/mL}$ 潮霉素(Life Technologies)的F-12 (Ham's)培养基中培养过表达人FPR1或人FPR2受体的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)。通过在补充有0.1%BSA (Perkin-Elmer)的达尔伯克PBS (Dulbecco's PBS) (含钙和镁) (Life Technologies)中添加2,000个人FPR2细胞/孔或4,000个人FPR1细胞/孔来开始反应。将反应混合物在室温下孵育30min。根据制造商的说明,使用HTRF HiRange cAMP测定试剂盒 (Cisbio) 确定细胞内cAMP的水平。分别在提供的裂解缓冲液中制备缀合穴状物的抗cAMP和d2荧光团标记的cAMP的溶液。反应完成后,将细胞用等体积的d2-cAMP溶液和抗cAMP溶液裂解。室温孵育1h后,使用Envision (Perkin-Elmer) 在400nm激发下以及在590nm和665nm处的双重发射下测量时间分辨的荧光强度。用浓度在从 $1\mu\text{M}$ 至 0.1pM 范围内的外部cAMP标准品通过绘制从665nm发射的荧光强度与从590nm发射的荧光强度比率与cAMP浓度的关系曲线来构建校准曲线。然后通过从cAMP水平与化合物浓度的关系图拟合4参数逻辑斯谛方程来确定化合物抑制cAMP产生的效力和活性。

[0102] 以下公开的实施例在上述FPR2和FPR1cAMP测定中进行测试,并且发现具有FPR2和/或FPR1激动剂活性。下表1列出了针对以下实施例测量的在FPR2和FPR1cAMP测定中的 EC_{50} 值。

[0103] 表1

[0104]

实施例	hFPR2cAMP 2EC_{50} (μM)	hFPR1cAMP EC_{50} (μM)
1	0.00012	0.11
2	0.00018	0.30
3	0.00017	0.42
4	0.00063	0.0071
5	0.00076	0.017
6	0.00086	0.43
7	0.00079	2.6
8	0.0015	1.1
9	0.0022	1.4
10	0.0014	0.37
11	0.0026	1.7
12	0.0027	1.3
13	0.0056	2.4
14	0.0060	1.5
15	0.0083	7.0
16	0.0084	1.8

17	0.0086	>10
18	0.0116	>10
19	0.0167	0.14
20	0.0432	>10
21	0.0221	>10

[0105] 药物组合物和使用方法

[0106] 本发明的化合物可以施用于哺乳动物(优选人)以治疗与FPR2受体相关的多种病症和障碍,诸如白塞氏病(Behcet's disease)、斯威特病(Sweet disease)、系统性红斑狼疮(SLE)、韦格纳肉芽肿病、病毒感染、糖尿病、截肢、癌症、细菌感染、身体外伤、物理障碍(包括暴露于辐射)、血管收缩、过敏(anaphylactic)反应、过敏性(allergic)反应、鼻炎、休克(内毒素休克、出血性休克、创伤性休克、内脏缺血性休克和循环休克)、类风湿性关节炎、痛风、银屑病、良性前列腺增生、心肌缺血、心肌梗塞、心力衰竭、脑损伤、肺病、COPD、COAD、COLD、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、慢性支气管炎、肺气肿、哮喘(过敏性哮喘和非过敏性哮喘)、囊性纤维化、肾纤维化、肾病、肾小球疾病、溃疡性结肠炎、IBD、克罗恩病、牙周炎、疼痛、阿尔茨海默病、艾滋病、葡萄膜炎并发青光眼、结膜炎、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、鼻炎、动脉粥样硬化、神经炎性疾病包括(多发性硬化症)、中风、脓毒症等。

[0107] 除非另有说明,否则以下术语具有所叙述的含义。术语“受试者”是指可以从用如本领域从业者所理解的FPR2和/或FPR1激动剂的治疗中潜在受益的任何人或其他哺乳动物物种。一些受试者包括具有心血管疾病风险因素的任何年龄的人类。常见风险因素包括年龄、性别、体重、家族史、睡眠呼吸暂停、饮酒或吸烟、缺乏运动性心律不齐、或胰岛素抵抗迹象,诸如黑棘皮病、高血压、血脂异常、或多囊卵巢综合征(PCOS)。术语“患者”意指如由本领域从业者确定的适合于疗法的人。“治疗”(Treating或treatment)包括如本领域从业者所理解的对患者或受试者的治疗。“预防”(Preventing或prevention)包括对患者或受试者的亚临床疾病-状态的预防性治疗(即,预防和/或降低风险),目的在于降低如本领域从业者所理解的临床疾病-状态发生的可能性。基于已知与普通群体相比增加患上临床疾病状态的风险的因素,选择患者进行预防性疗法。“治疗有效量”意指如本领域从业者所理解的有效化合物的量。

[0108] 本发明的另一方面是这样的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式(I) - (IX)的化合物与药物载体的组合。

[0109] 本发明的另一方面是这样的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式(I) - (IX)的化合物与至少一种其他治疗剂和药物载体的组合。

[0110] “药物组合物”意指这样的组合物,所述组合物包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合。“药学上可接受的载体”是指本领域中普遍接受的用于向动物(特别是哺乳动物)递送生物活性剂的介质,包括即佐剂、赋形剂或媒介物,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流量调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,取决于施用方式和剂型的性质。

[0111] 药学上可接受的载体是根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;待施用含有所述药剂的组合物的受试者;所述组合物的预期施用途径;以及目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非

水性液体介质两者、以及各种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘结剂等的稳定化)被包含在配制品中。合适的药学上可接受的载体以及其选择中涉及的因素的描述可在多种可易获得的来源例如像Allen, L.V., Jr. 等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 第22版, Pharmaceutical Press (2012) 中找到。

[0112] 特别是当作为单一剂量单位提供时,组合的活性成分之间存在化学相互作用的可能性。出于这种原因,当将本发明的化合物和第二治疗剂以单一剂量单位组合时,将它们配制成使得尽管活性成分以单一剂量单位组合,但是活性成分之间的物理接触是最小化的(也就是说,减少的)。例如,一种活性成分可以是肠溶包衣的。通过对活性成分之一进行肠溶包衣,不仅可以使组合的活性成分之间的接触最小化,而且还可以控制这些组分之一在胃肠道中的释放,使得这些组分之一不在胃中释放,而是在肠道中释放。也可以将活性成分之一用一种材料包衣,所述材料在整个胃肠道中影响持续释放并且还用于使组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,可以将持续释放的组分另外进行肠溶包衣,使得此组分的释放仅在肠道中发生。再另一种方法涉及配制组合产品,其中将一种组分用持续释放和/或肠溶释放聚合物包衣,并且也将另一种组分用聚合物(诸如低粘度级羟丙基甲基纤维素(HPMC))或如本领域中已知的其他适当材料包衣,以进一步将活性组分分开。聚合物包衣用于形成针对与另一种组分相互作用的另外的屏障。

[0113] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I) - (IX)的化合物施用于患者。

[0114] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,其中所述心脏病选自心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、急性冠状动脉疾病、急性心力衰竭、慢性心力衰竭和心脏医源性损害。

[0115] 应当理解,心力衰竭的治疗或预防也可以涉及心血管事件的治疗或预防。如本文所指的治疗或预防可以指治疗或预防与心血管事件相关或由心血管事件引起的某些阴性症状或病症。举例来说,治疗或预防可以涉及减少或预防与心血管事件相关或由心血管事件引起的短轴缩短率、心脏重量、肺重量、肌细胞横截面积、压力超负荷诱导的心脏纤维化、应激诱导的细胞衰老和/或心脏肥大特性或其任何组合的负面变化。可以施用治疗以准备或响应于心血管事件以减轻负面影响。预防可以涉及主动或预防类型的治疗,以预防心血管事件或减少心血管事件的负面影响的发生。

[0116] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I) - (IX)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防心力衰竭的药物组合物中的用途,例如,心力衰竭是由以下引起的:高血压、缺血性心脏病、非缺血性心脏病、暴露于心脏毒性化合物、心肌炎、川崎病、I型和II型糖尿病、甲状腺疾病、病毒感染、牙龈炎、药物滥用、酗酒、心包炎、动脉粥样硬化、血管疾病、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、心肌梗塞、心房纤维化、左心室收缩功能不全、左心室舒张功能不全、冠状动脉搭桥手术、起搏器植入手术、饥饿、进食障碍、肌营养不良和遗传缺陷。优选地,待治疗的心力衰竭是舒张性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭($HF_{R}EF$)、射血分数保留的心力衰竭($HF_{P}EF$)、急性心力衰竭、和缺血性和非缺血性起源的慢性心力衰竭。

[0117] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I) - (IX)的化合物治疗收缩和/或舒张功能

不全的用途,其中所述化合物以治疗有效量施用以增加心肌细胞收缩和放松的能力,从而增加右心室和左心室(优选左心室)的充盈和排空。

[0118] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I) - (IX)的化合物治疗心力衰竭的用途,其中所述化合物以治疗有效量施用以增加左心室中的射血分数。

[0119] 在仍另一个实施方案中,本发明提供了式(I) - (IX)的化合物治疗心力衰竭的用途,其中所述化合物以治疗有效量施用以减少心脏组织中的纤维化。

[0120] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,其中所述治疗是在心肌梗塞后进行的。

[0121] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I) - (IX)的化合物与其他治疗剂联合施用于患者。

[0122] 可以通过任何以下合适的方式施用本发明的化合物:例如口服,诸如片剂、胶囊剂(其中的每一种包括持续释放或定时释放配制品)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥分散体)、糖浆剂、和乳剂;舌下地;经颊地;肠胃外地,诸如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);鼻内地,包括施用至鼻膜,诸如通过吸入喷雾;局部地,诸如以乳膏或软膏的形式;或直肠地,诸如以栓剂的形式。它们可以单独施用,但是通常将与基于所选择的施用途径和标准药学实践而选择的药物载体一起施用。

[0123] 当然,本发明的化合物的给药方案将根据已知因素(诸如特定药剂的药效学特征及其施用方式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况和体重;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;施用途径、患者的肾和肝功能和所希望的效果)而变化。

[0124] 作为一般指导,当用于所指示的作用时,每种活性成分的每日口服剂量的范围将在约0.01至约5000mg/天之间、优选在约0.1至约1000mg/天之间、并且最优选在约0.1至约250mg/天之间。静脉内地,在恒定速率输注期间,最优选的剂量的范围将为从约0.01至约10mg/kg/分钟。可以将本发明的化合物以单一日剂量施用,或者可以将每日总剂量以每日两次、三次或四次的分剂量施用。

[0125] 适用于施用的剂型(药物组合物)可以含有从约1毫克至约2000毫克活性成分/剂量单位。在这些药物组合物中,活性成分将通常以基于组合物的总重量按重量计约0.1% - 95%的量存在。用于口服施用的典型胶囊含有至少一种本发明的化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使混合物通过60目筛并且装入1号明胶胶囊中。通过将至少一种本发明的化合物(250mg)无菌放入小瓶中、无菌冷冻干燥和密封来生产典型的可注射制剂。使用时,将小瓶中的内容物与2mL生理盐水混合以产生可注射制剂。

[0126] 本发明的化合物可以与可用于治疗上述疾病或障碍的其他合适治疗剂组合使用,所述其他合适治疗剂包括:抗动脉粥样硬化药剂、抗血脂异常药剂、抗糖尿病药剂、抗高血糖药剂、抗高胰岛素血症药剂、抗血栓形成药剂、抗视网膜病变药剂、抗神经病药剂、抗肾病药剂、抗局部缺血药剂、抗高血压药剂、抗肥胖症药剂、抗血脂过多药剂、抗高甘油三酯血症药剂、抗高胆固醇血症药剂、抗再狭窄药剂、抗胰腺药剂、降血脂药剂、厌食药剂、记忆增强药剂、抗痴呆药剂、认知促进药剂、食欲抑制剂、用于治疗心力衰竭的药剂、用于治疗外周动脉疾病的药剂、用于治疗恶性肿瘤的药剂、以及抗炎症药剂。

[0127] 本发明的化合物可以与以下至少一种心力衰竭药剂一起使用,所述心力衰竭药剂

选自髓袢利尿剂、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂 (ARB)、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (ARNI)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、硝酰基供体、RXFP1激动剂、APJ激动剂和强心剂。这些药剂包括但不限于呋塞米、布美他尼、托拉塞米、沙库必曲-缬沙坦 (sacubitril-valsartan)、噻嗪类利尿剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、卡维地洛、美托洛尔、比索洛尔、serelaxin、螺旋内酯甾酮、依普利酮、伊伐布雷定、坎地沙坦、依普沙坦、irbestarin、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、和缬沙坦。

[0128] 可以在治疗动脉粥样硬化中将本发明的化合物与以下治疗剂中的至少一种组合使用：抗高脂血症药剂、血浆HDL升高药剂、抗高胆固醇药剂、胆固醇生物合成抑制剂 (诸如HMG CoA还原酶抑制剂)、LXR激动剂、普罗布考、雷洛昔芬、烟酸、烟酰胺、胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂 (诸如阴离子交换树脂、或季胺 (例如，消胆胺或考来替泊))、低密度脂蛋白受体诱导剂、氯贝特、非诺贝特、苯扎贝特 (benzofibrate)、环丙贝特 (ciprofibrate)、吉非罗齐 (gemfibrozil)、维生素B₆、维生素B₁₂、抗氧化维生素、 β -阻断剂、抗糖尿病药剂、血管紧张素II拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血小板凝集抑制剂、纤维蛋白原受体拮抗剂、阿司匹林和纤维酸衍生物。

[0129] 可以在治疗中将本发明的化合物与以下治疗剂中的至少一种组合使用：胆固醇生物合成抑制剂，特别是HMG-CoA还原酶抑制剂。合适的HMG-CoA还原酶抑制剂的例子包括但不限于洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、和罗舒伐他汀。

[0130] 可以将本发明的化合物与以下抗糖尿病药剂中的至少一种组合使用，取决于所希望的目标疗法。研究表明，通过向治疗方案中添加第二药剂可以进一步改善糖尿病和高脂血症调节。抗糖尿病药剂的例子包括但不限于磺酰脲类药物 (诸如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、甲磺吡啶脲、格列本脲 (glyburide)、格列齐特、格列本脲 (glynase)、格列美脲、和格列吡嗪)、双胍类药物 (诸如二甲双胍)、噻唑烷二酮类 (诸如环格列酮、吡格列酮、曲格列酮、和罗格列酮)、和相关的胰岛素增敏剂 (诸如PPAR α 、PPAR β 和PPAR γ 的选择性和非选择性激活剂)；脱氢表雄酮 (也称为DHEA或其缀合的硫酸酯，DHEA-SO₄)；抗糖皮质激素类；TNF α 抑制剂；二肽基肽酶IV (DPP4) 抑制剂 (诸如西他列汀、沙格列汀)、GLP-1激动剂或类似物 (诸如艾塞那肽)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (诸如阿卡波糖、米格列醇、和伏格列波糖)、普兰林肽 (人类激素胰淀肽的合成类似物)、其他胰岛素促泌剂 (诸如瑞格列奈、格列喹酮、和那格列奈)、胰岛素以及用于治疗动脉粥样硬化的上述治疗剂。

[0131] 可以将本发明的化合物与选自以下的至少一种抗肥胖症药剂组合使用：苯丙醇胺、苯丁胺、安非拉酮、马吲哚、苯氟拉明、右芬氟拉明、非尼拉敏 (phentiramine)、 β_3 -肾上腺素能受体激动剂；西布曲明、胃肠脂肪酶抑制剂 (诸如奥利司他) 和瘦蛋白。用于治疗肥胖症或肥胖症相关的障碍的其他药剂包括神经肽Y、肠抑素、胆囊收缩素、铃蟾肽、胰淀素、组胺H₃受体、多巴胺D₂受体调节剂、黑素细胞刺激激素、促肾上腺皮质激素释放因子、甘丙肽和 γ 氨基丁酸 (GABA)。

[0132] 本发明的化合物在涉及FPR2的测试或测定中也可用作标准或参比化合物，例如作为质量标准或对照。可以将此类化合物以商业试剂盒提供，例如用于在涉及FPR2活性的药物研究中使用。例如，可以将本发明的化合物在测定中用作参比，以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定，并且提供比较基础，特别是如果测试化合物是参比化合物的衍生物。当开发新的测定或方案时，可以使用根据本发明的

化合物来测试它们的有效性。本发明的化合物也可以用于涉及FPR2的诊断测定。

[0133] 本发明还涵盖一种制品。如本文所用,所述制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含:第一治疗剂,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式;以及(c)包装说明书,其说明所述药物组合物可以用于治疗血脂异常及其后遗症。在另一个实施方案中,所述包装说明书说明所述药物组合物可以与用于治疗血脂异常及其后遗症的第二治疗剂组合(如先前所定义的)使用。所述制品还可以包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于第二容器内,并且组分(c)位于第二容器内或外。位于第一容器和第二容器内意指相应的容器将物品保持在其边界内。第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可以用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、保持、储存或分配药物产品的任何其他容器。第二容器是用于保持第一容器和任选地包装说明书的容器。第二容器的例子包括但不限于盒(例如,纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋(例如,纸或塑料袋)、小袋和包。所述包装说明书可以通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接到第一容器的外侧,或者它可以静置在第二容器内侧而无需与第一容器附接的任何物理装置。可替代地,所述包装说明书位于第二容器的外侧。当位于第二容器外侧时,优选的是,所述包装说明书通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接。可替代地,它可以与第二容器外侧相邻或接触,而不是物理附接。所述包装说明书是标签(label)、签条(tag)、标记(marker)等,其列举了与位于第一容器内的药物组合物有关的信息。所列举的信息将通常由管理其中销售制品的地地区的管理机构(例如,United States Food and Drug Administration)来确定。优选地,所述包装说明书具体列举了已被批准药物组合物所针对的适应症。所述包装说明书可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。优选地,所述包装说明书是可印刷材料(例如,纸、塑料、硬纸板、箔、背胶纸或塑料等),在其上已形成(例如,印刷或施加)所希望的信息。

[0134] 化学方法

[0135] 将如本文所用的缩写定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“°C”表示摄氏度,“aq”表示水性,“Col”表示柱,“eq”表示一个或多个当量,“g”表示克,“mg”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示毫升,“μL”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔,“nM”表示纳摩尔,“mol”表示摩尔,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“ON”表示过夜,“atm”表示大气压,“psi”表示磅/平方英寸,“conc.”表示浓缩的,“aq”表示“水性”,“sat”或“sat'd”表示饱和的,“MW”表示分子量,“mw”或“μ波”表示微波,“mp”表示熔点,“Wt”表示重量,“MS”或“Mass Spec”表示质谱,“ESI”表示电喷雾电离质谱,“HR”表示高分辨率,“HRMS”表示高分辨率质谱,“LCMS”表示液相色谱质谱,“HPLC”表示高压液相色谱,“RP HPLC”表示反相HPLC,“TLC”或“tlc”表示薄层色谱,“NMR”表示核磁共振光谱,“nOe”表示核欧弗豪塞(Overhauser)效应光谱,“¹H”表示质子,“δ”表示德尔塔,“s”代表单峰,“d”表示二重峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹,并且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0136]

Ac	乙酸的
AcOH	乙酸
Acn(或MeCN)	乙腈
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
BISPIN	双(频那醇合)二硼
Bn	苄基
Boc	叔丁基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二-叔丁酯
Bu	丁基
如在(Pd ₂ (dba) ₃)中的dba	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
<i>i</i> -Bu	异丁基
<i>i</i> -Pr	异丙基
LAH	氢化铝锂
Me	甲基
MeOH	甲醇
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NMM	N-甲基吗啉
NMP	N-甲基吡咯烷酮
Pet	石油
Ph	苯基
Pr	丙基
rt	室温
<i>t</i> -Bu	叔丁基

[0137]

TBDMS-Cl	叔丁基二甲基氯硅烷
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Ts	甲苯磺酰基
Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

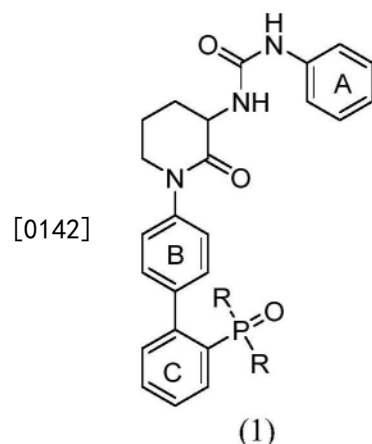
[0138] 所公开的化合物可以通过本领域已知的多种方法来制造,所述方法包括以下方案和具体实施方案部分中的那些方法。合成方案中所示的结构编号和变量编号不同于权利要求

求书或说明书其余部分中的结构或变量编号,并且不应与其混淆。方案中的变量仅意图说明如何制备本发明的一些化合物。

[0139] 本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且所述实施例在所有方面中都应视为说明性而不是限制性的,并且因此意图包含在权利要求的等效内容的含义和范围内的所有变化。

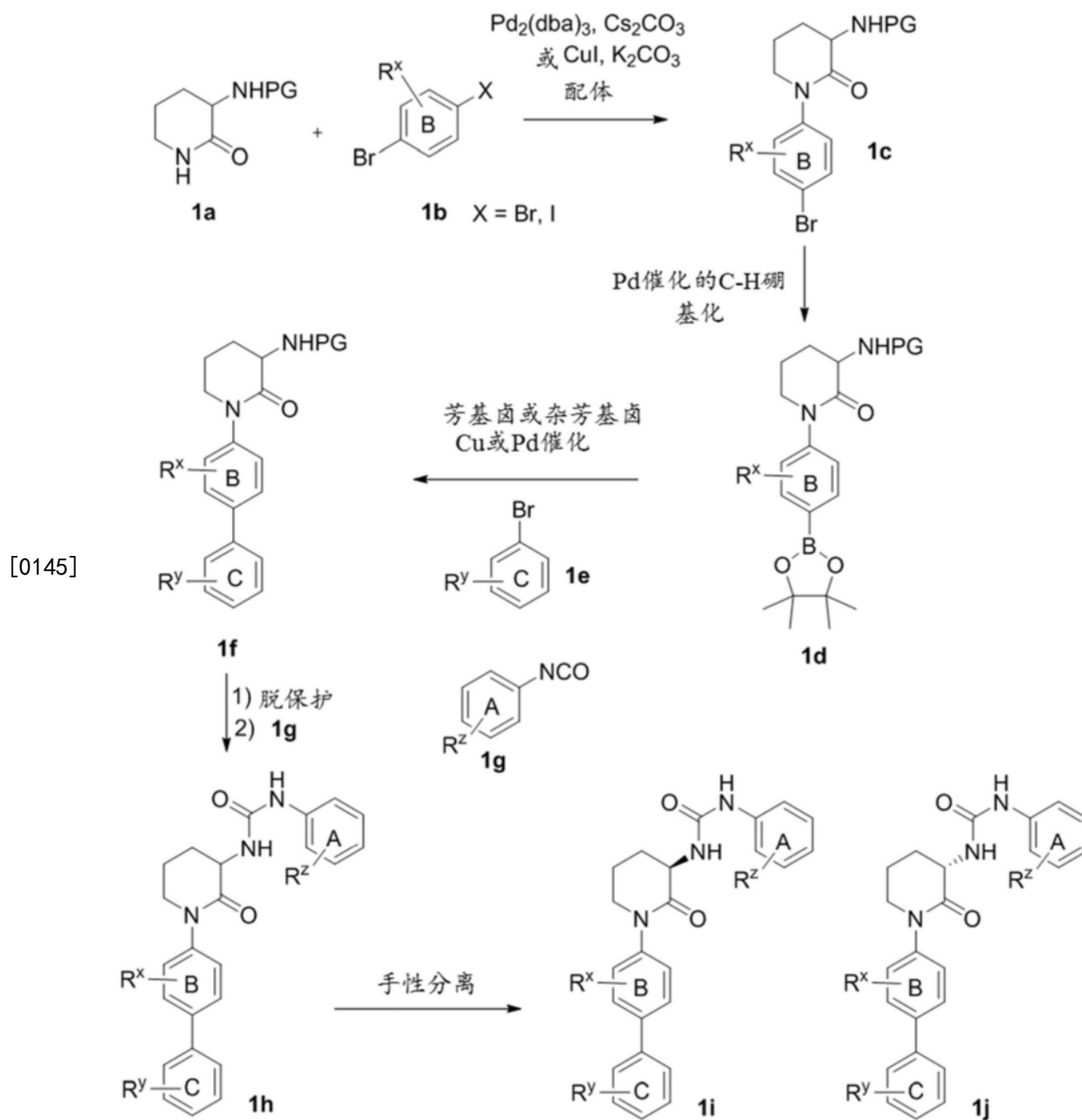
[0140] 在本领域的任何合成途径的规划中的考虑因素是选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团。向训练有素的从业者描述的权威性报道是 Greene, T.W. 等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)。

[0141] 具有通式 (I) 的化合物可以通过以下一种或多种合成方案来制备。



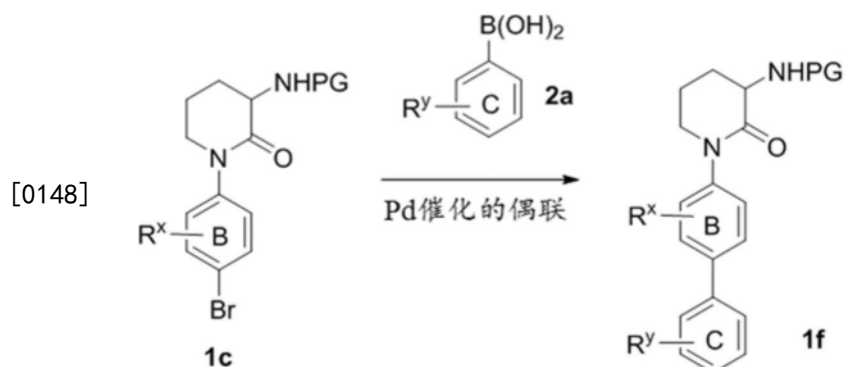
[0143] 其中环A、B和C是经取代的苯基的本发明的1-芳基哌啶酮化合物可以通过方案1所示的通用途径,从适当保护的3-氨基哌啶-2-酮1a(其中PG是保护基团,诸如Boc或Cbz)开始制备。在碱(诸如碳酸钾或碳酸铯)和合适的配体(诸如N,N'-二甲基乙二胺或xantphos)的存在下,在合适的溶剂(诸如丁醇或二噁烷)中,1a与经取代的溴苯1b的铜或钯催化的偶联可以得到1-苯基哌啶酮1c。用于这种转化的另外的方法包括Ullmann、Goldberg、Buchwald铜催化的酰胺化或Buchwald Pd催化的酰胺化的其他变型(取决于B的性质,使用本领域已知的用于这些类型的偶联的方法)(参见例如,Yin和Buchwald *Organic Lett.* 2000, 2, 1101; Klappers等人 *JACS*, 2001, 123, 7727; Klappers等人 *JACS*, 2002, 124, 7421; Yin和Buchwald *JACS*, 2002, 124, 6043; Kiyomori, Madoux和Buchwald, *Tet. Lett.*, 1999, 40, 2657)。根据 Ishiyama等人 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 3056)的方法使1c进行随后的钯或铱催化的C-H硼基化以得到硼酸酯1d,然后使用钯或铜催化方法将所得的频哪醇硼物质与芳基卤化物或杂芳基卤1e缩合提供联芳基化合物1f。从1f上去除Boc或Cbz保护基团,然后将所得的游离胺与经适当取代的异氰酸苯酯1g缩合,可以提供脲1h。合适的异氰酸酯是可商购的,或者可以通过本领域技术人员已知的方法容易地从相应的苯胺获得。本领域技术人员还将认识到,也可以使用方案1中概述的方法通过用适当的杂芳基碘或杂芳基溴取代1b以及用杂芳基异氰酸酯取代1g来制备其中环A、B或C是杂芳基环(诸如吡啶、噻啶、噻唑等)的本发明的另外的化合物。使用手性HPLC或SFC使外消旋脲1h进一步经受对映异构体分离,以提供呈单一对映异构体的1i和1j。

[0144] 方案1



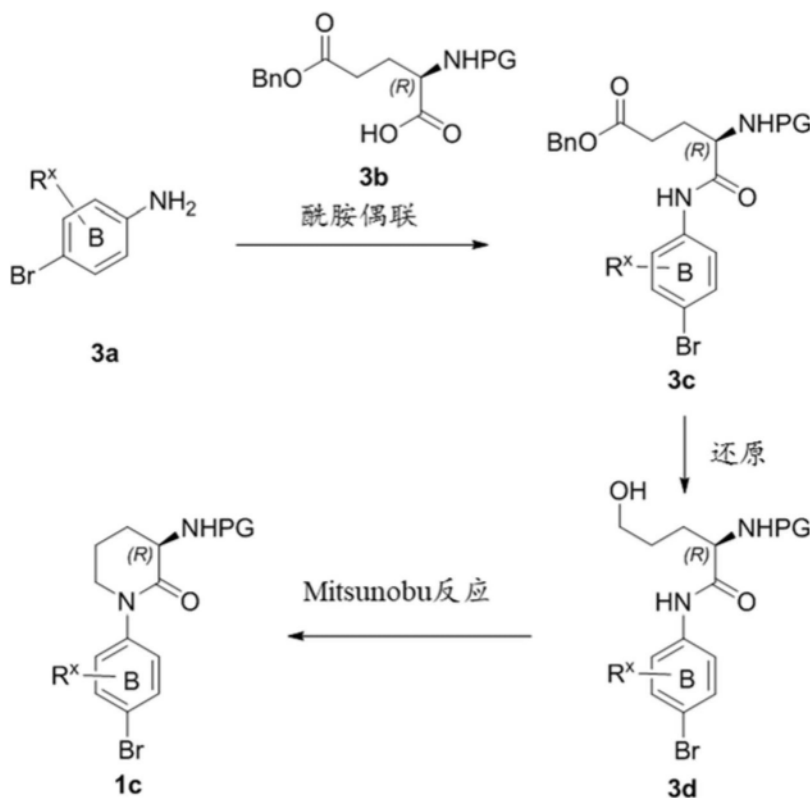
[0146] 可替代地如方案2所述,本发明的化合物可以由中间体1c制备,通过与经适当取代的苯基硼酸2a或类似的硼酸盐或三氟硼酸盐试剂进行钯催化的偶联,可以提供联芳基化合物1f。获得脲化合物1h的随后的转化类似于方案1。

[0147] 方案2



[0149] 此外,本发明的化合物可以由可商购的经取代的苯胺3a制备,或可以通过本领域技术人员已知的方法通过使用与经保护的(R)-2-氨基-5-(苄氧基)-5-氧代戊酸的酰胺偶联转化为中间体3c容易地获得。苄氧基酯随后还原为对应的醇3d可以使用文献方案获得,然后进行分子内Mitsunobu反应以提供化合物1c。获得脲化合物1i的随后的转化类似于方案1。

[0150] 方案3



[0151]

[0152] 在为说明本发明并且不旨在限制本发明而给出的示例性实施方案的以下描述过程中,本发明的其他特征将变得显而易见。

[0153] 除了在另有说明的情况下,在示例性实施例中使用以下方法。中间体和最终产物的纯化通过正相或反相色谱法进行。除非另有指示,否则使用预填充的SiO₂柱用己烷和EtOAc或DCM和MeOH的梯度洗脱进行正相色谱。使用C18柱用UV 220nm或制备型LCMS检测进行反相制备型HPLC,其中用溶剂A (90%水、10% MeOH、0.1% TFA) 和溶剂B (10%水、90% MeOH、0.1% TFA) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (95%水、5% Acn、0.1% TFA) 和溶剂B (5%水、95% Acn、0.1% TFA) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (95%水、2% Acn、0.1% HCOOH) 和溶剂B (98% Acn、2%水、0.1% HCOOH) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (95%水、5% Acn、10mM NH₄OAc) 和溶剂B (98% Acn、2%水、10mM NH₄OAc) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (98%水、2% Acn、0.1% NH₄OH) 和溶剂B (98% Acn、2%水、0.1% NH₄OH) 的梯度进行洗脱。

[0154] 用于表征实施例的LC/MS方法。在与Waters MICROMASS® ZQ质谱仪偶联的Waters Acquity系统上进行反相分析型HPLC/MS。

[0155] 方法A:经3min 0至100%B的线性梯度,在100%B下的保持时间为0.75min;

[0156] 在220nm处的UV可视化

[0157] 柱:Waters BEH C18 2.1x50mm

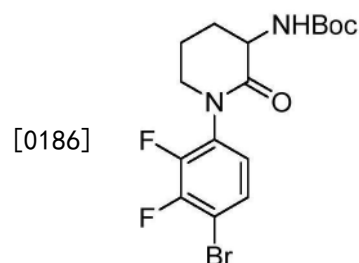
- [0158] 流速:1.0mL/min
- [0159] 溶剂A:0.1%TFA、95%水、5%Acn
- [0160] 溶剂B:0.1%TFA、5%水、95%Acn
- [0161] 方法B:经3min 0至100%B的线性梯度,在100%B下的保持时间为0.75min;
- [0162] 在220nm处的UV可视化
- [0163] 柱:Waters BEH C18 2.1x50mm
- [0164] 流速:1.0mL/min
- [0165] 溶剂A:10mM乙酸铵、95%水、5%Acn
- [0166] 溶剂B:10mM乙酸铵、5%水、95%Acn
- [0167] 分析型HPLC:用于表征实施例的方法
- [0168] 通过反相分析型HPLC分析产物:在Shimadzu分析型HPLC上进行:系统运行Discovery VP软件。RT=保留时间。
- [0169] 方法C:Ascentis Express C18,2.1x50mm,2.7- μ m颗粒;溶剂A:95%水、5%Acn、0.05%TFA;溶剂B:95%Acn、5%水、0.1%TFA;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。
- [0170] 方法D:Ascentis Express C18,2.1x50mm,2.7- μ m颗粒;溶剂A:95%水、5%Acn,含10mM乙酸铵;溶剂B:95%Acn、5%水,含10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。
- [0171] SFC和手性纯度方法
- [0172] 方法I:Chiralpak AD-H,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:40%{在IPA中的0.2%DEA:Acn(1:1)},总流量:4.0g/min,背压:100巴,温度:25℃,UV:218nm。
- [0173] 方法II:Chiralpak OD-H,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:40%{在IPA中的0.2%DEA:Acn(1:1)},总流量:4.0g/min,背压:104巴,温度:24.9℃,UV:287nm。
- [0174] 方法III:Chiralpak OJ-H,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:30%(在甲醇中的0.3%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:272nm。
- [0175] 方法IV:Chiralpak AS-H,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.3%DEA),总流量:4.0g/min,背压:102巴,温度:25.4℃,UV:272nm。
- [0176] 方法V:Chiralcel OJ-H,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:102巴,温度:24.6℃,UV:272nm。
- [0177] 方法VI:Luxcellulose-2,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:35%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:3.0g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:260nm。
- [0178] 方法VII:Chiralcel AS-H,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270nm。
- [0179] 方法VIII:Chiralpak IC,250x4.6mm,5.0- μ m颗粒;%CO₂:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270nm。
- [0180] 方法IX:柱:chiralpakIF (250X4.6mm),5微米,流动相:-在甲醇中的0.2%DEA,流量:1.0mL/min。
- [0181] 方法X:柱:LUX AMYLOSE 2(250X4.6mm),5微米,流动相:在正己烷中的0.2%DEA:乙醇:5:95,流量:1.0mL/min。

[0182] 方法XI:柱:CHIRALCEL OD-H (250X4.6mm), 5微米, 流动相:在正己烷中的0.2% DEA:乙醇:70:30, 流量:1.0mL/min。

[0183] 方法XII:柱:CHIRAL PAK ID 250X4.6mm), 5微米, 流动相:在甲醇中的0.1% DEA, 流量:1.0mL/min。

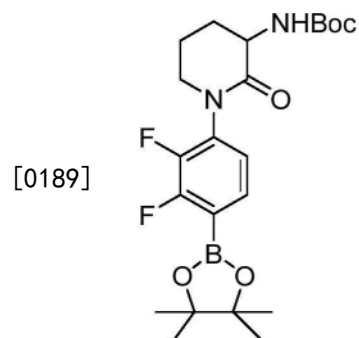
[0184] 用于表征实施例的NMR。使用在以下频率下运行的Bruker或JEOL®傅立叶变换光谱仪获得¹H NMR光谱:¹H NMR:300MHz (Bruker或JEOL®) 或400MHz (Bruker或JEOL®) 或500MHz (Bruker或JEOL®)。¹³C NMR:100MHz (Bruker或JEOL®)。光谱数据以以下格式报告:化学位移(多重性、偶合常数和氢数)。化学位移在四甲基硅烷内标物的低场以ppm指定(δ单位, 四甲基硅烷=0ppm)和/或参考溶剂峰, 所述溶剂峰在¹H NMR光谱中出现在对于CD₂HSOCD₃的2.49ppm处、对于CD₂HOD的3.30ppm处、对于CD₃CN的1.94处和对于CHCl₃的7.24ppm处, 并且在¹³C NMR光谱中出现在对于CD₃SOCD₃的39.7ppm处、对于CD₃OD的49.0ppm处和对于CDCl₃的77.0ppm处。所有的¹³C NMR光谱都是质子去耦的。

[0185] 中间体1: (1-(4-溴-2,3-二氟苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0187] 向1,4-二溴-2,3-二氟苯(4.0g, 15mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加(2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5g, 16mmol)和碳酸铯(9.6g, 29mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min并且装入Xantphos(0.85g, 1.5mmol)和Pd₂(dba)₃(0.67g, 0.74mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min并且在110℃下加热16h。将混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物经由柱色谱法(石油醚-EtOAc)纯化以得到呈黄色固体的中间体1(1.9g, 4.7mmol, 20%产率)。MS (ESI) m/z: 405.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.47 (m, 9H)。

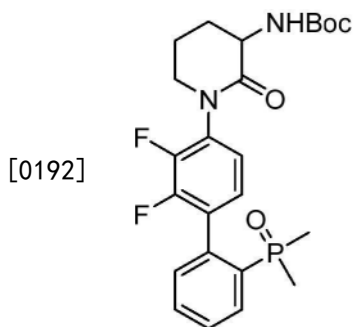
[0188] 中间体2: (1-(2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0190] 向中间体2(250mg, 0.62mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(240mg, 0.93mmol)和乙酸钾(150mg, 1.5mmol)。将所得的反应混合物用氩气吹扫5min并且装入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II).DCM络合物(35mg, 0.043mmol)。

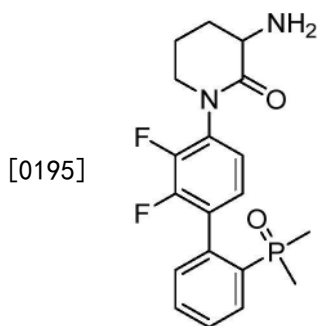
然后,将反应混合物再次用氩气吹扫3min并且加热至80℃持续16h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,在减压下浓缩并且不经进一步纯化用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 453.5 ($M+H$)⁺。

[0191] 中间体3: (1-(2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



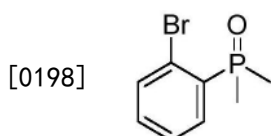
[0193] 向中间体2 (230mg, 0.50mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的搅拌溶液中添加 (2-溴苯基) 二甲基氧化膦 (120mg, 0.50mmol) 和磷酸钾 (210mg, 1.0mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min并且装入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)·DCM络合物 (41mg, 0.050mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min并且在80℃下加热16h。将反应混合物冷却,通过硅藻土垫过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物经由快速色谱法 ($CHCl_3$ -MeOH) 纯化以得到呈深棕色液体的中间体3 (140mg, 0.23mmol, 47% 产率)。MS (ESI) m/z : 496.5 ($M+NH_4$)⁺。¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.08-7.86 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.15-1.83 (m, 4H), 1.53-1.46 (s, 9H), 1.42-1.34 (m, 6H)。

[0194] 中间体4: 3-氨基-1-(2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基)哌啶-2-酮



[0196] 在室温下在氩气气氛下向中间体3 (130mg, 0.27mmol) 在1,4-二噁烷 (1.5mL) 中的冰冷的溶液中添加在1,4-二噁烷中的4M HCl (1.0mL, 4.0mmol) 并且将混合物在室温下搅拌2h。将溶剂在减压下蒸发以获得胶状固体。将它与石油醚 (5mL x 2) 一起进一步研磨并且干燥以得到呈棕色液体的中间体4 (95mg, 0.25mmol, 92% 产率)。MS (ESI) m/z : 379.2 ($M+H$)⁺。

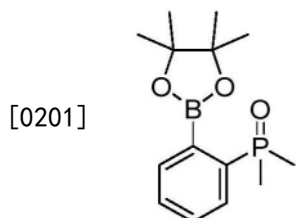
[0197] 中间体5: (2-溴苯基) 二甲基氧化膦



[0199] 向1-溴-2-碘苯 (10g, 35mmol) 在DMF (80mL) 中的搅拌溶液中添加二甲基氧化膦 (3.3g, 42mmol) 和 K_3PO_4 (8.3g, 39mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min并且装入Xantphos

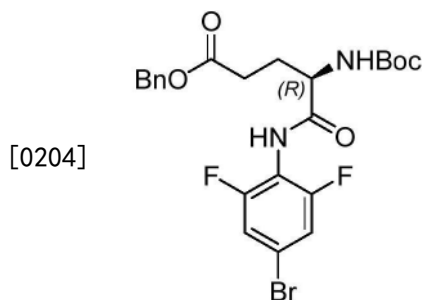
(1.2g, 2.1mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.40g, 1.8mmol)。将反应混合物用氮气再次吹扫3min并且在100℃下加热6h。将反应混合物冷却,通过硅藻土垫过滤并且在减压下浓缩。将粗产物经由色谱法(MeOH-DCM)纯化以得到呈黄色固体的中间体5(5.0g, 21mmol, 60%产率)。MS (ESI) m/z : 232.9 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 7.98-7.94 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.76-7.48 (m, 2H), 1.83 (d, J=14Hz, 6H)。

[0200] 中间体6: 二甲基 (2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 氧化膦



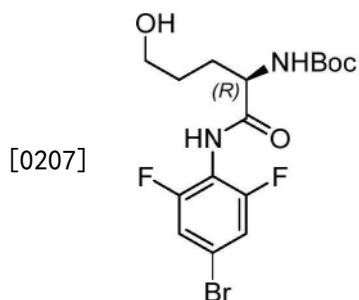
[0202] 向中间体5(1.0g, 4.3mmol)的搅拌溶液中添加双(频哪醇合)二硼(1.3g, 5.2mmol)和乙酸钠(0.39g, 4.7mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min并且装入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.025g, 0.043mmol)和X-phos(0.041g, 0.086mmol)。将反应混合物用氮气再次吹扫3min并且在110℃下加热3h。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,通过硅藻土垫过滤并且在减压下蒸发。将粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 281.0 (M+H)⁺。

[0203] 中间体7: (R)-5-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸苄酯



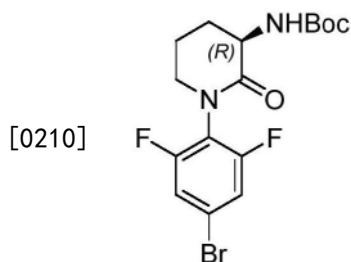
[0205] 在室温下在氩气气氛下向中间体6(5.0g, 15mmol)在Acn(40mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(7.8mL, 45mmol)、HATU(6.8g, 18mmol)和4-溴-2,6-二氟苯胺(3.2g, 16mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16h。然后,将反应混合物在减压下浓缩,用饱和 NH_4Cl (10mL)水溶液淬灭并且用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下浓缩并且经由柱色谱法(35%EtOAc-石油醚)纯化以得到呈白色固体的中间体7(1.4g, 2.7mmol, 18%产率)。MS (ESI) m/z : 527.1 (M+H)⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.35 (m, 5H), 7.16 (d, J=5.4Hz, 2H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 2H), 2.72-2.48 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.53-1.50 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 1H)。

[0206] 中间体8: (R)- (1-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)-5-羟基-1-氧代戊烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0208] 在0℃下在氩气下向中间体7 (1.4g, 2.7mmol) 在THF (12mL) 中的搅拌溶液中添加MeOH (0.32mL, 8.0mmol) 和LiBH₄ (4.0mL, 8.0mmol)。将所得的反应混合物逐渐温热至室温并且搅拌另外的30min。将反应混合物用NH₄Cl水溶液 (15mL) 以逐滴的方式淬灭并且用EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用水 (15mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩。将粗产物经由柱色谱法 (70% EtOAc-石油醚) 纯化以得到呈白色固体的中间体8 (860mg, 2.0mmol, 77% 产率)。MS (ESI) m/z: 423.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.28 (br s, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 5.36 (br s, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.79 (q, J=5.5Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 9H)。

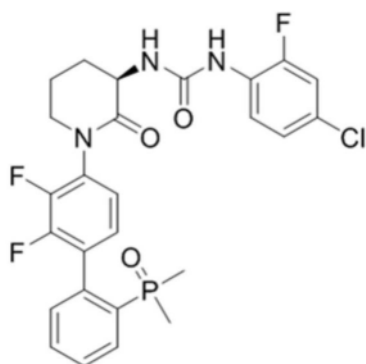
[0209] 中间体9: (R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0211] 在室温下在氩气气氛下向偶氮二甲酸二叔丁酯 (1.0g, 4.4mmol) 在THF (5mL) 中的冰冷的溶液中添加三正丁基膦 (1.1mL, 4.4mmol)。5min后, 将中间体8 (1.3g, 3.0mmol) 在THF (5mL) 中的冰冷的溶液插管到烧瓶中并且将反应混合物经2h温热至室温。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 淬灭并且用EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用NH₄Cl水溶液 (15mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将粗产物经由柱色谱法 (20% 石油醚-EtOAc) 纯化以得到呈白色固体的中间体9 (800mg, 2.0mmol, 67% 产率)。MS (ESI) m/z: 405.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.18 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.57-1.45 (s, 9H)。

[0212] 实施例1: (R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(1-(2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基) 脲

[0213]



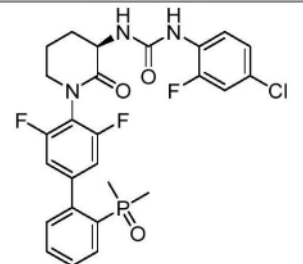
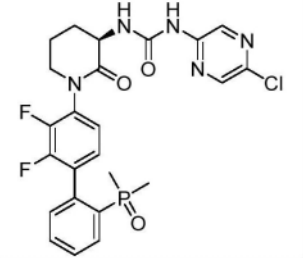
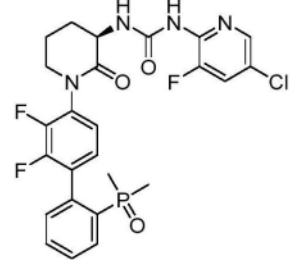
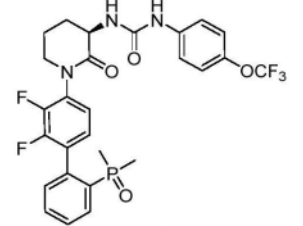
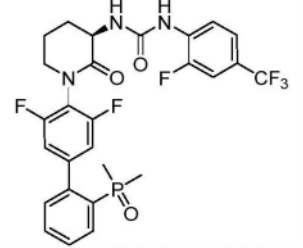
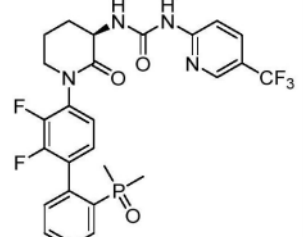
[0214] 在室温下在氩气气氛下向中间体4 (100mg, 0.26mmol) 在DMF (2mL) 中的冰冷的悬浮液中添加DIEA (0.14mL, 0.79mmol) 和 (4-氯-2-氟苯基) 氨基甲酸苯酯 (70mg, 0.26mmol)。将所得的溶液在45℃下加热16h。将反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过反相HPLC纯化然后通过手性HPLC纯化以得到呈白色固体的实施例1 (22mg, 0.039mmol, 15% 产率)。MS (ESI) m/z : 550.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.74-7.57 (m, 2H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.21-7.05 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 2H), 2.31 (dd, $J=12.3, 6.5$ Hz, 1H), 2.17-1.93 (m, 2H), 1.86 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=13.5$ Hz, 6H)。RT=1.539min, 99.2% (方法D)。

[0215] 通过使用与实施例1中所示相同的程序制造表2中的以下实施例。

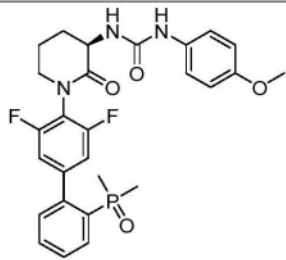
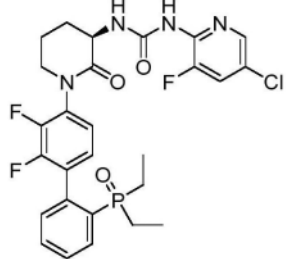
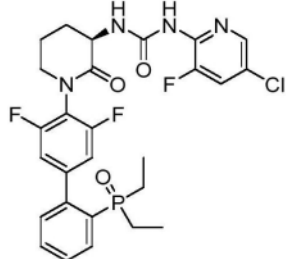
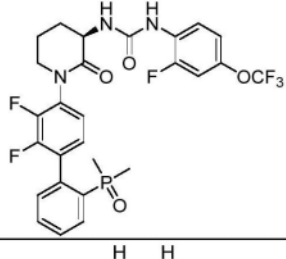
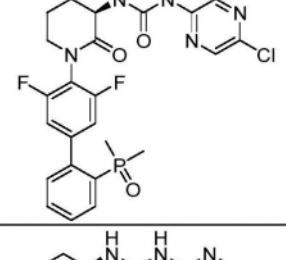
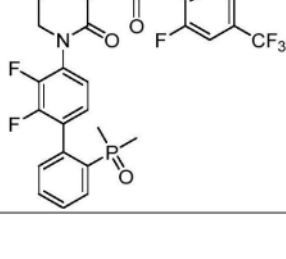
[0216]

实施例编号	结构	IUPAC名称	LCMS (M+H) ⁺	HPLC方法, RT(min)和纯度
2		3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲	584.2	方法D, RT = 1.946 min, 99.8%
3		1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-[2'-(二乙基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	578.2	方法D, RT = 1.957 min, 100%
4		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[(3R)-1-[3-环丙基-2'-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	555.2	方法D, RT = 1.776 min, 97.8%
5		1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-[3-环丙基-2'-(二甲基磷酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	571.3 (M+NH ₄) ⁺	方法D, RT = 1.957 min, 100%
6		3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)脲	546.2	方法D, RT = 1.445 min, 100%

[0217]

7		1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	550.2	方法D, RT = 1.957 min, 100%
8		1-(5-氯吡啶-2-基)-3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	534.2	方法C, RT = 1.569 min, 100%
9		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	551.2	方法C, RT = 1.691 min, 99.6%
10		3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲	582.2	方法D, RT = 1.909 min, 99.7%
11		3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]脲	584.3	方法C, RT = 1.797 min, 99.7%
12		3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]脲	567.2	方法C, RT = 1.797 min, 100%

[0218]

13		3-[(3 <i>R</i>)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-(4-甲氧基苯基)脲	528.3	方法C, RT = 1.378 min, 100%
14		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[(3 <i>R</i>)-1-[2'-(二乙基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	579.3	方法C, RT = 1.378 min, 100%
15		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[(3 <i>R</i>)-1-[2'-(二乙基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	579.2	方法D, RT = 1.378 min, 100%
16		3-[(3 <i>R</i>)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]脲	617.3 (M+NH ₄) ⁺	方法D, RT = 1.790 min, 98.6%
17		1-(5-氯吡嗪-2-基)-3-[(3 <i>R</i>)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	534.2	方法C, RT = 1.401 min, 100%
18		3-[(3 <i>R</i>)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]脲	585.3	方法C, RT = 1.804 min, 99.8%

[0219]

19		1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-{6-[2-(二甲基磷酰基)苯基]吡啶-3-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲	515.2	方法D, RT = 1.565 min, 100%
20		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲	551.2	方法C, RT = 1.521 min, 95.3%
21		3-[(3R)-1-[2'-(二甲基磷酰基)-3,5-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲	567.1	方法C, RT = 1.622 min, 100%

[0220] 针对表2中的实施例的NMR数据:

[0221] 实施例2: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (br. s., 1H), 8.42 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.73-7.56 (m, 3H), 7.50 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.15 (m, 3H), 4.52-4.39 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.49 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0222] 实施例3: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.17 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.73-7.44 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.29 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.09 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.1-2.02 (m, 2H), 1.84 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.07-0.79 (m, 6H)。

[0223] 实施例4: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.32-7.14 (m, 2H), 7.10 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.44-1.14 (m, 6H), 1.04-0.85 (m, 3H), 0.64-0.60 (m, 1H)。

[0224] 实施例5: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.01-7.87 (m, 1H), 7.64-7.44 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.23-6.95 (m, 3H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 6H), 0.87-0.84 (m, 3H), 0.64-0.61 (m, 1H)。

[0225] 实施例6: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 6.90 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.82-3.59 (m, 5H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.59-1.34 (m, 6H)。

[0226] 实施例7: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.92 (m,

1H), 7.69-7.52 (m, 2H), 7.49-7.24 (m, 4H), 7.22-7.05 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 2H), 2.32 (dd, J=12.0, 5.9Hz, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.46 (d, J=13.5Hz, 6H)。

[0227] 实施例8: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 2H), 8.40 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34-7.17 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 6H)。

[0228] 实施例9: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.54 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.49 (d, J=13.5Hz, 6H)。

[0229] 实施例10: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 1H), 7.73-7.56 (m, 2H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.33-7.14 (m, 4H), 6.62 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.16-1.94 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.48 (d, J=13.5Hz, 6H)。

[0230] 实施例11: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.75-3.59 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.21-1.94 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.46 (d, J=13.5Hz, 6H)。

[0231] 实施例12: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.63-8.52 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.48 (d, J=13.5Hz, 6H)。

[0232] 实施例13: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.72-7.53 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.35-7.22 (m, 2H), 6.91-6.75 (m, 2H), 6.47 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.46 (d, J=13.5Hz, 6H)。

[0233] 实施例14: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93-8.82 (m, 1H), 8.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.11-0.68 (m, 6H)。

[0234] 实施例15: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.74-7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.61-4.48 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.78-1.54 (m, 4H), 1.03-0.77 (m, 6H)。

[0235] 实施例16: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.95 (m, 7.6, 1.3Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.45-7.22 (m, 4H), 7.20-7.09 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.58-1.41 (m, 6H)。

[0236] 实施例17: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 8.88 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.72-7.54 (m, 2H), 7.50 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.26 (m, 3H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.77-3.55 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.21-1.94 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.46 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0237] 实施例18: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.52 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75-7.53 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.07 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.49 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0238] 实施例19: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (br.s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75-7.55 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.40 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.28 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.16-1.91 (m, 2H), 1.86 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.46 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0239] 实施例20: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.40-9.15 (br.s., 1H), 8.80 (br.s., 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.96-7.84 (m, 1H), 7.71-7.51 (m, 2H), 7.48-7.27 (m, 3H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 1H), 1.46 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0240] 实施例21: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17-8.04 (m, 2H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 3H), 4.59-4.49 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.46 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0241] 对于本领域技术人员来说应清楚的是,本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且其可以在不背离本公开文本的基本属性的情况下体现为其他具体形式。因此,希望所述实施例在所有方面都被视为说明性的而非限制性的,参考所附的权利要求而不是前述实施例,并且因此落入权利要求的等同内容的含义和范围内的所有变化均旨在包含在其中。