



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109336865 A

(43)申请公布日 2019.02.15

(21)申请号 201811189530.X

A61K 31/4439(2006.01)

(22)申请日 2014.03.07

A61P 13/10(2006.01)

(30)优先权数据

61/778546 2013.03.13 US

(62)分案原申请数据

201480014091.2 2014.03.07

(71)申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72)发明人 邓刚 D.黄 J.O.奥丁戈

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 郭慧 万雪松

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

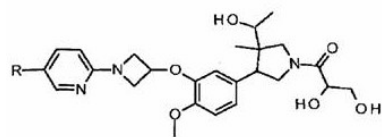
权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

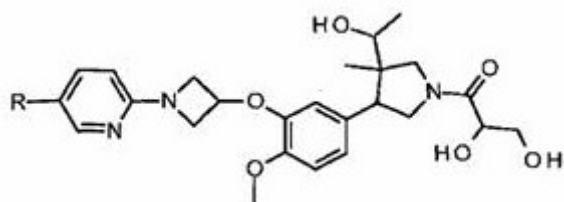
氮杂环丁烷基氧基苯基吡咯烷化合物

(57)摘要

本发明涉及氮杂环丁烷基氧基苯基吡咯烷化合物。本发明提供某些氮杂环丁烷基氧基苯基吡咯烷化合物,特别是式I化合物,其中R为氢或甲基,和其药物组合物。本发明进一步提供使用式I化合物治疗膀胱过度活动症的方法。

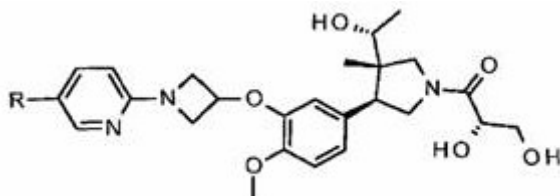


1. 下式的化合物



或其药学上可接受的盐,其中R为氢或甲基。

2. 权利要求1的化合物或盐,所述化合物为下式



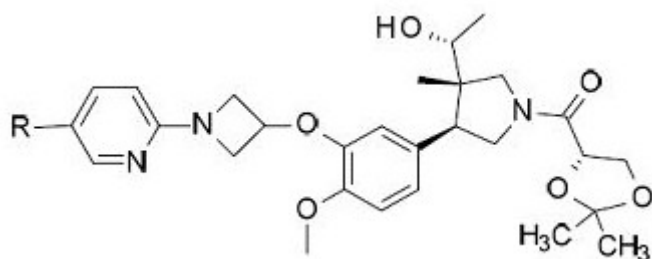
其中R为氢或甲基。

3. 权利要求1或2的化合物或盐,其中R为甲基。

4. 化合物,其为 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇。

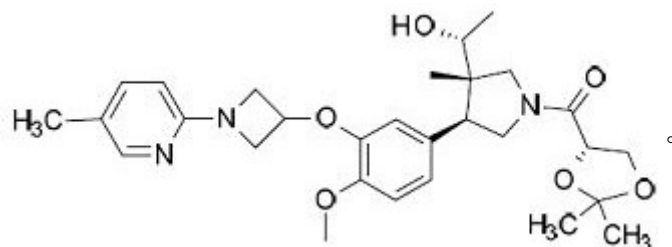
5. 药物组合物,其包含根据权利要求1至4任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

6. 下式的化合物



其中R为氢或甲基。

7. 权利要求1所述的化合物,其为 (1R)-1-[(3S,4S)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇,其在结构上可以由下式表示



氮杂环丁烷基氧基苯基吡咯烷化合物

[0001] 本申请是申请日为2014年3月7日、申请号为201480014091.2、发明名称为“氮杂环丁烷基氧基苯基吡咯烷化合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供某些氮杂环丁烷基氧基苯基吡咯烷化合物,其药物组合物,使用它们的方法和用于制备它们的方法。

背景技术

[0003] 膀胱过度活动症 (OAB) 为症状限制的医学病症,是指具有或没有急迫性尿失禁的尿频和尿急的症状。OAB为负面影响成年人口的约17%的生活品质和社交功能的病症。即使OAB治疗取得进展,但很多患者患有OAB很多年而没有解决。用于OAB的一线治疗为具有良好的初始响应的抗毒蕈碱药,但由于副作用和降低的功效而长时间经历逐渐降低的患者依从性。一直存在对安全和有效OAB治疗的显著的未满足的要求。

[0004] 环核苷酸 (cAMP和cGMP) 为调制平滑肌收缩性的重要次级信使。环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 水解环核苷酸并且在调节细胞内环核苷酸作用的水平和持续时间中是重要的。抑制PDE的化合物升高环核苷酸的细胞水平,从而松弛很多类型的平滑肌。早先研究已经示出膀胱平滑肌的松弛主要受升高cAMP的试剂调制。磷酸二酯酶4 (PDE4) 为cAMP特异性的并且在膀胱中大量地表达。因此,PDE4已经参与膀胱过度活动症的体外和动物模型中的膀胱平滑肌张力的控制 (Kaiho, Y. 等人. *BJU International* 2008, 101 (5), 615-620)。

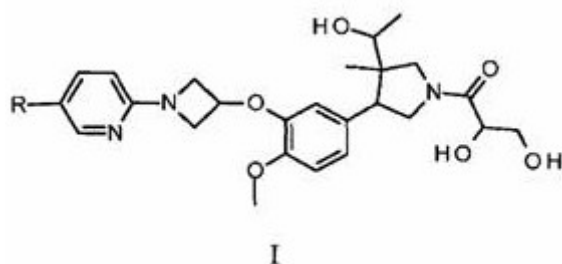
[0005] 本发明化合物为磷酸二酯酶4 (PDE4) 的抑制剂并证明对PDE4的选择性。因此, 据信本发明的化合物可用于治疗其中PDE4起作用的病症, 例如膀胱过度活动症, 包括相关症状例如频繁和急促的缓解。

[0006] 国际申请公开W0 01/47905公开了某种吡咯烷衍生物化合物作为磷酸二酯酶,特别是PDE4的抑制剂,并且述及所述化合物可用于治疗多种疾病包括哮喘。

发明内容

[0007] 本发明提供作为PDE4的抑制剂的新型化合物,因此可用于治疗膀胱过度活动症和其他障碍。提供的化合物解决了对与PDE4相关的病症例如膀胱过度活动症的安全和有效治疗的需要。

[0008] 本发明提供式I化合物



其中R为氢或甲基,或其药学上可接受的盐。

[0009] 特定的式I化合物为其中R 为甲基的那种或其药学上可接受的盐。

[0010] 特定的式I化合物为 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇,或其药学上可接受的盐。

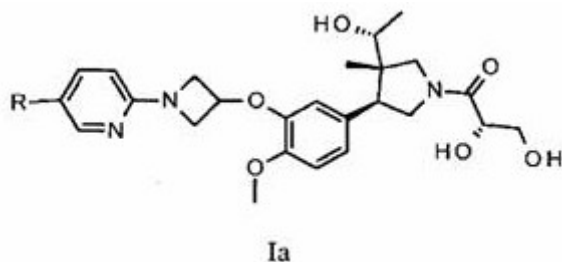
[0011] 此外,本发明提供包含式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在特定实施方案中,所述药物组合物还包含一种或多种其他治疗剂例如他达拉非。同样地,本发明提供包含为式I化合物或其药学上可接受的盐的第一组分和为他达拉非的第二组分和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0012] 此外,本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0013] 此外,本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗膀胱过度活动症。

[0014] 此外,本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗膀胱过度活动症的药物的用途。

[0015] 特定的式I化合物为式Ia化合物



其中R为氢或甲基,或其药学上可接受的盐。

[0016] 特定的式Ia化合物为其中R为甲基的那种或其药学上可接受的盐。

[0017] 特定的式Ia化合物为 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇,或其药学上可接受的盐。

[0018] 此外,本发明提供治疗膀胱过度活动症的方法,包括对有此需要的患者给予有效量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐。在特定实施方案中,本发明提供治疗膀胱过度活动症的方法,包括向有此需要的患者给予有效量的为式Ia化合物或其药学上可接受的盐的第一组分与有效量的为他达拉非的第二组分的组合。

[0019] 此外,本发明提供治疗膀胱过度活动症的方法,包括向有此需要的患者给予有效量的 (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇,或其药学上可接受的盐,与有效量的他达拉非的组合。

具体实施方式

[0020] 理解为本发明的化合物可以作为立体异构体存在。本发明的实施方案包括全部对映异构体、非对映异构体、和其混合物。优选的实施方案为单一非对映异构体,并且更优选的实施方案为单一对映异构体。

[0021] 术语“药学上可接受的盐”包括与式I化合物的碱性部分相关存在的酸加成盐。此类盐包括药学上可接受的盐,例如在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (编者), Wiley-VCH, New York, 2002中列出的技术人员已知的那些。

[0022] 除了药学上可接受的盐之外,其他盐也预期在本发明中。它们可以充当化合物纯化中或其他药学上可接受的盐的制备中的中间体或可用于本发明化合物的识别、表征或纯化。

[0023] 本文中使用的术语“患者”是指温血动物,例如哺乳动物并包括人类。人类是优选的患者。

[0024] 意识到本领域技术人员可以通过给予目前表现出症状的患者有效量的式I化合物治疗膀胱过度活动症。因此,术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”意是指如下全部过程,其中可能存在减缓、中断、终止、控制、或阻止存在的障碍和/或其症状的发展,但不是必须地表明全部症状的完全消除。

[0025] 意识到本领域技术人员可以通过给予具有未来症状(future symptoms)的危险的患者有效量的式I化合物治疗膀胱过度活动症并意在包括它们的预防性治疗。

[0026] 本文中使用的术语“有效量”的式I化合物是指在治疗障碍例如本文中所述的膀胱过度活动症中有效的量,即剂量。主治诊断医生,作为本领域技术人员,能够通过使用常规技术和通过在类似环境下获得的观察结果容易地确定有效量。在确定式I化合物的有效量或剂量中,考虑多个因素,包括但不限于待给药的式I化合物;其他试剂的联合给药,如果使用的话;哺乳动物类型;其大小、年龄和一般健康情况;障碍例如膀胱过度活动症的参与度或严重程度;个体患者的响应;给药模式;给予的制品的生物利用度特征;所选择的剂量方案;其他伴随药物的应用;和其他相关环境。

[0027] 式I化合物可以与用于治疗/预防/抑制或改善疾病或病症(对其而言,可以使用式I化合物)包括膀胱过度活动症的其他药物组合使用。可以通过某一途径并以因此常规使用的量给予此类其他药物,包括与式I化合物同时或相继进行。当与一种或多种其他药物同时使用式I化合物时,除了式I化合物之外还含有此类其他药物的药物单位剂型是优选的。因此,本发明的药物组合物包括除了式I化合物之外还含有一种或多种其他活性成分的那些。单独给药的或可在同一药物中可以与式I化合物组合的在治疗膀胱过度活动症中有效的其他活性成分包括PDE5抑制剂例如他达拉非。

[0028] 本发明化合物可以单独给药或以与药学上可接受的载体或赋形剂组合的药物组合物的形式给药,其比率和性质通过溶解度和化学性质包括选定化合物的稳定性、给药的选择途径和标准药物实施确定。本发明的化合物,尽管本身有效,为了方便结晶、增加的溶解度等,也可以它们的药学上可接受的盐的形式配制和给药。

[0029] 制备制剂的本领域技术人员能够容易地选择合适剂型和给药模式,取决于选择的化合物的具体特征、待治疗的障碍或病症、障碍或病症的阶段和其他相关环境(参见例如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 编者, 第21版, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

[0030] PDE4抑制体外分析

基本上根据Loughney, K.等人, *J. Biol. Chem.*, 271,第796-806页 (1996)中所述

的方法进行磷酸二酯酶分析。表达PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, 和PDE5人重组蛋白并从不含内生PDE的酿酒酵母 (*Saccharomyes cerevisiae*) 纯化。在不存在抑制剂的情况下, 采用酶稀释缓冲剂 (25 mM Tris, pH 7.5, 0.1 mM DTT, 5.0 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 5 μ M ZnSO₄, 100 μ g/mL BSA) 在冰上稀释磷酸二酯酶酶以提供环单磷酸核苷酸 (cNMP) 的约 20%-40% 水解。

[0031] 在Beckman BioMek™ 1000工作站上稀释测试化合物的储备溶液至跨越0.5 log增量中4.5 log单位的浓度范围。对于全部PDE酶, 最终测试体系中的DMSO浓度为2.5%。最终的测试化合物浓度测得为0.03 nM至1 μ M。

[0032] 在Beckman BioMek™ 1000机械人工作站在96-孔微量滴定板模式中进行分析。各排的板代表含有空白 (无酶)、非抑制对照、和在0.5 log增量中浓度跨越4.5 log单位的抑制剂稀释液的10-点剂量响应曲线。将分析储备溶液装载到Biomek 储器 (水、抑制剂稀释剂 [2.5%或10% DMSO]、5X PDE分析缓冲剂、底物、抑制剂溶液、酶溶液、蛇毒核苷酸酶和木炭悬浮液) 中。采用酶引发反应, 并在30°C下孵育15 min。然后, 添加过量的西部菱斑响尾蛇蛇毒核苷酸酶 (5 μ L/孔), 并将该混合物再孵育3分钟。通过添加200 μ L的活化木炭悬浮液终止反应, 之后以750 x g将该板离心5 min。运行转移程序, 其中除去200 μ L上清液并置于新板中。在Wallac MicroBeta Plate™ 计数器上测定作为磷酸释放的放射性活度的量。

[0033] 使用四-、三-或二参数逻辑斯蒂剂量响应模型分析以各浓度抑制剂的降低数据以提供IC₅₀值。对于以最大抑制剂浓度呈现出>95%抑制的那些数据组, 使用四参数逻辑斯蒂剂量响应模型。

[0034] 在上述分析中, 化合物实施例1和2呈现出以PDE4B的少于10 nM的IC₅₀。更具体地, 实施例2的化合物具有在上述分析中以PDE4B测量的0.58 nM的IC₅₀。这些数据证实实施例1和2的化合物为PDE4B的抑制剂。

[0035] 膀胱过度活动症体内模型

根据Boudes等人, *Neurourol. Urodynam.* 2011, 采用慢性环磷酰胺 (CYP)-诱导的膀胱过度活动症小鼠模型研究PDE4抑制剂对OAB 的体内效果。在典型的研究中, 使用约20 g体重的雌性C57/B16小鼠 (Harlan Laboratories, Inc., Indianapolis, Indiana)。在开始研究前一天按照体重将小鼠随机分配到各组中。单独安置小鼠并保持在22°C下在12 h光亮/黑暗周期, 采用没有限制的进食 (含0.72% Ca和0.61%P的TD 2014, 990 IU/g D3, Teklad™, Madison, WI) 和水。动物在第1, 3, 5, 和7天以100 mg/kg接受环磷酰胺 (溶解于生理盐水中) 腹腔内给药以慢性诱导OAB。媒介物对照组每日接受口腔给予的媒介物 (HEC 1%/Tween 80 0.25%/Antifoam 0.05%)。全部其他组每日以200 μ L/小鼠的体积口服给予10mg/kg他达拉非和0.1, 1.0, 或10.0 mg/kg测试化合物的组合。在第8天, 将小鼠安置在具有在室下方放置过滤纸的尿收集室中。在尿收集之前, 将1 ml水的填喂法给予每只小鼠。从6 pm至10 pm (即持续4 h) 收集尿。在4小时周期内供应Gel杯 (DietGel™ 76A) 作为水源。每小时更换过滤纸。使用Image J软件 (NIH) 计算排泄频率和体积/排泄。采用JMP8® 软件 (Cary, N. C.) 统计学上分析数据。

[0036] 如通过提高的排尿频率 (假: 6.66 ± 0.91 vs. 媒介物: 16.5 ± 1.65 排尿次数/4 小时时间) 和降低的体积/排泄 (假: 173.36 ± 38.39 mL vs. 媒介物: 31.93 ± 4.16 mL) 证实的, 动物在按照CYP处理8天后形成OAB。全部处理组接受10 mg/kg他达拉非的

固定剂量。在该剂量下,他达拉非对排尿频率或每次排泄体积没有显著活性。基本上按照如上所述的程序,在剂量依赖性方式下,与他达拉非一起给予的实施例2化合物显著降低排尿频率(表1)。另外,以剂量依赖性方式还观察到体积/排泄的增加(表2)。这证实实施例2的化合物与他达拉非的组合在膀胱过度活动症的动物模型中具有活性。

表1

处理	平均排泄频率 (no./4hr)	标准偏差	p 值 vs. 媒介物*
媒介物	16.5	1.6583	
实施例2 0.1 mg/kg + 他达拉非 10 mg/kg	10	0.9587	0.0057
实施例2 1.0 mg/kg + 他达拉非 10 mg/kg	8.61	0.7633	0.0003
实施例2 10.0 mg/kg + 他达拉非 10 mg/kg	8.38	1.2049	0.0000

* $p < 0.05$ 为统计学上显著的; $p < 0.001$ 为统计学上高度显著的; 对于4小时内的点数的平方根变化,基于ANOVA 模型计算的p-值; 使用Dunnett 校正,为与媒介物的多次比较调节的p-值。

表2

处理	平均体积/排泄 (mL)	标准偏差	p 值 vs. 媒介物*
媒介物	31.93	4.1635	
实施例 2 0.1 mg/kg +他达拉非 10 mg/kg	47.30	6.3428	0.29619
实施例 2 1.0 mg/kg +他达拉非 10 mg/kg	77.15	5.6815	0.00003
实施例 2 10.0 mg/kg +他达拉非 10 mg/kg	81.93	10.0205	0.00007

* $p < 0.05$ 为统计学上显著的; $p < 0.001$ 为统计学上高度显著的;对于尿点体积的对数,基于ANOVA 模型计算的p-值; 使用Dunnett 校正,为与媒介物的多次比较调节的p-值。

[0037] 可以通过用于制备结构类似的化合物的化学领域中已知的方法或通过本文中所描述的新型方法制备式I化合物。用于制备式I化合物或其药学上可接受的盐的方法和用于制备式I化合物的新型中间体提供本发明的其他特征并通过其中取代基R的含义如上定义的

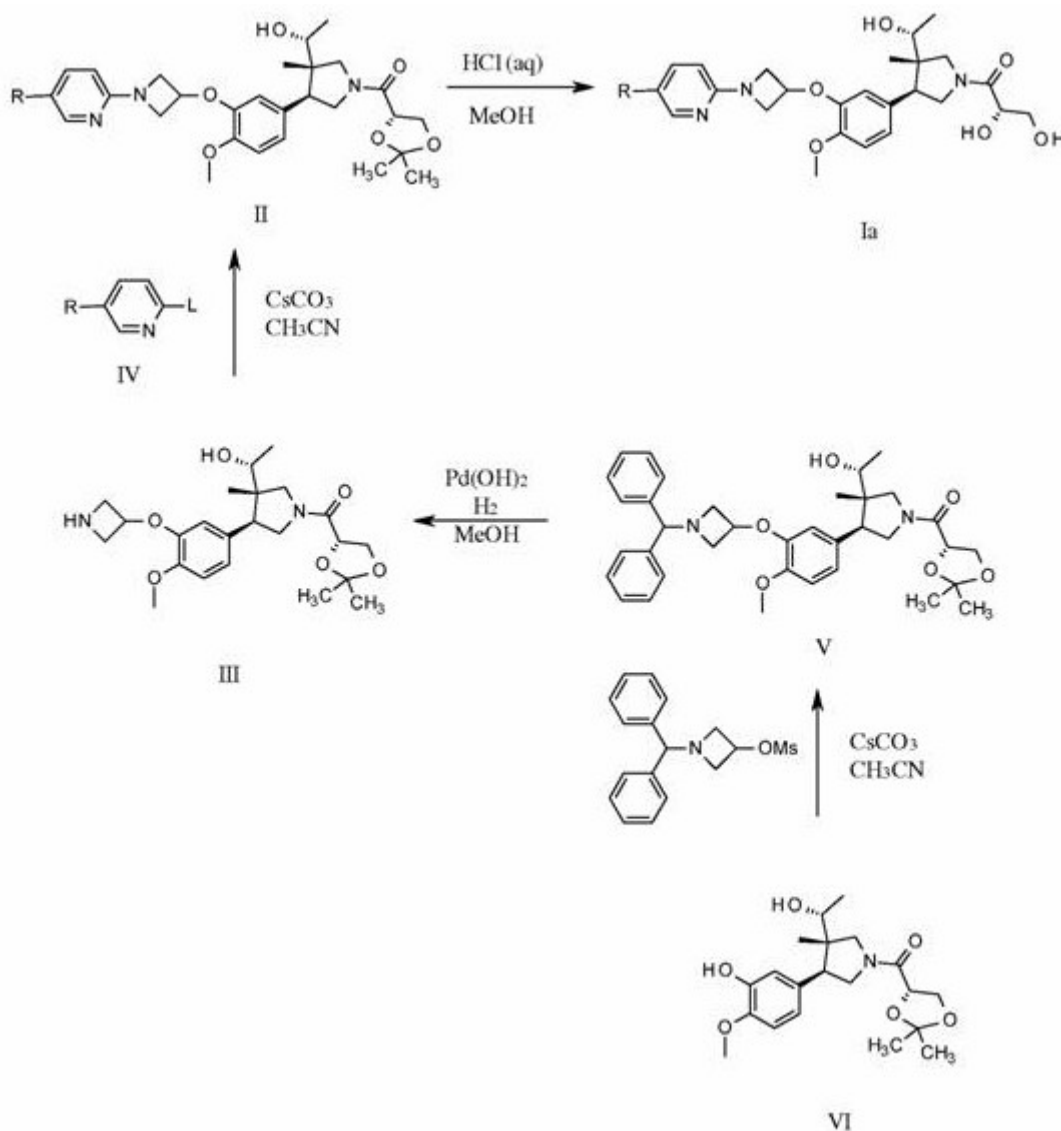
下文程序示例,除非另外指明。

[0038] 通常,可以从其中采用合适的基团例如缩丙酮(acetonide)保护1,2-二醇基团的式II化合物制备其中R为氢或甲基的式Ia化合物(方案1)。更具体地,式II化合物与酸例如含水盐酸或乙酸在合适的溶剂中反应以提供式Ia化合物。合适的溶剂包括水、甲醇和乙腈。可以在合适的碱的存在下通过式III化合物与式IV化合物反应制备其中R为氢或甲基的式II化合物,其中L代表合适的离去基,例如氟或氯。合适的碱包括碳酸钾和碳酸铯。所述反应方便地在溶剂例如N-甲基-2-吡咯烷酮或乙腈中进行。

[0039] 可以从式V化合物制备式III化合物,其中采用合适的基团例如二苯基甲基保护氮杂环丁烷。更具体地,在合适的催化剂例如碳载钯的存在下,式V化合物与氢气反应以提供式III化合物。所述反应方便地在溶剂例如甲醇或乙醇中进行。

[0040] 可以通过在合适的碱存在下使式VI化合物与甲磺酸1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基酯反应制备式V化合物。合适的碱包括碳酸钾和碳酸铯。该反应方便地在合适的溶剂例如乙腈中进行。

[0041] 方案1

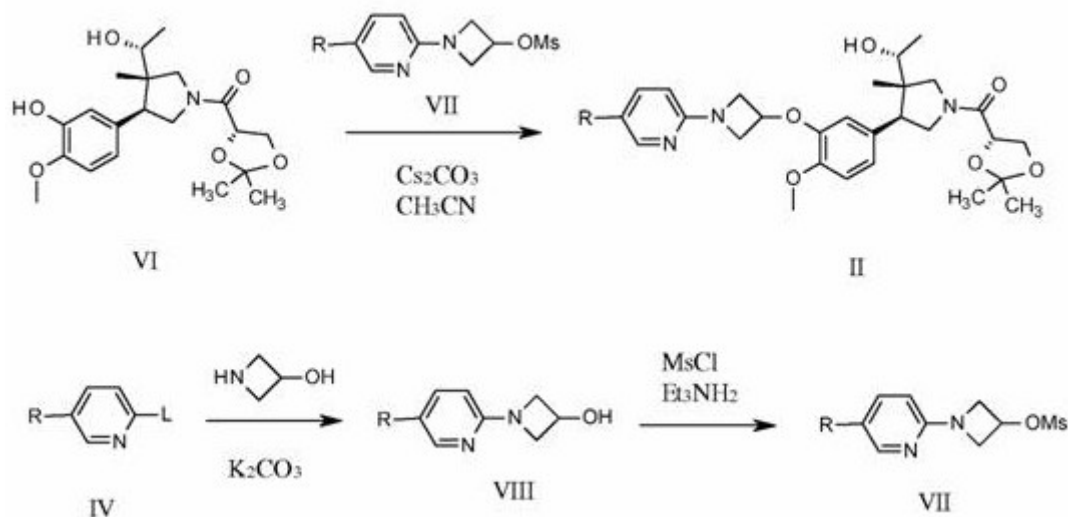


或者,可以直接从式VI化合物制备式II化合物(方案2)。更具体地,式VI化合物与式VII

化合物在合适的碱例如碳酸铯的存在下反应,其中R为氢或甲基,OMs表示离去基甲磺酰基。该反应方便地在合适的溶剂例如乙腈中进行。

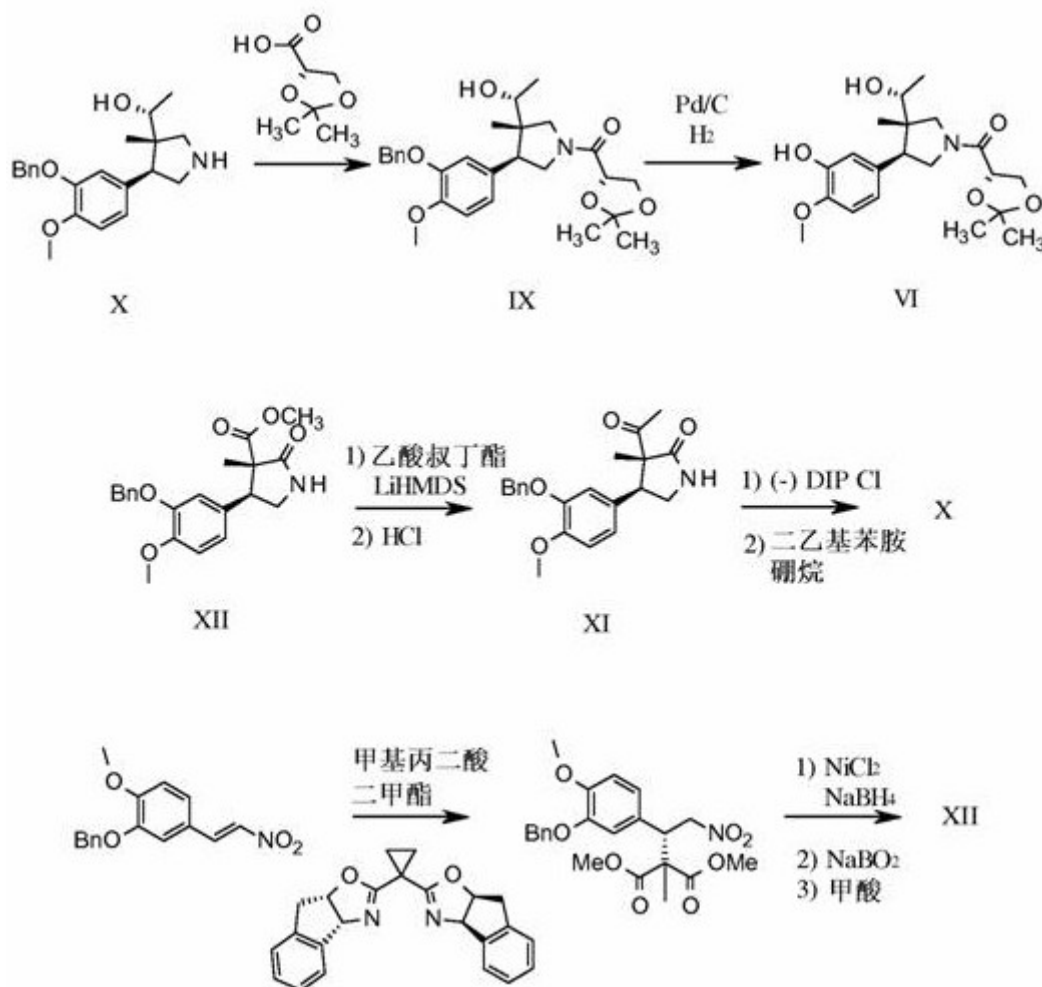
[0042] 可以通过式VIII化合物与甲磺酰氯在碱例如三乙胺存在下反应制备式VII化合物。该反应方便地在合适的溶剂例如二氯甲烷中进行。可以在合适的碱存在下通过使其中L表示合适的离去基例如氟或氯的式IV化合物与3-羟基氮杂环丁烷反应制备其中R为氢或甲基的式VIII化合物。合适的碱包括碳酸钾。该反应方便地在合适的溶剂中进行。

[0043] 方案2



可以通过本领域普通技术之一理解的程序制备式VI化合物,所述本领域普通技术包括在国际申请公开No. WO 01/47905中公开的那些和基于Nichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.; Piscopio, A. D.; Kock, K. *Org. Lett.* 2006, 8, 1495-1498的方案3中公开的那些。

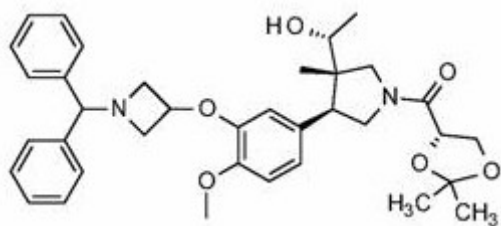
[0044] 方案3



如本文中使用的,“DMSO”是指二甲亚砜;“Tris”是指三羟甲基氨基甲烷;“DTT”是指二硫苏糖醇;“HEC”是指羟乙基纤维素;和“IC₅₀”是指对于试剂而言可能的产生50%最大抑制响应的试剂浓度。

[0045] 制备例1

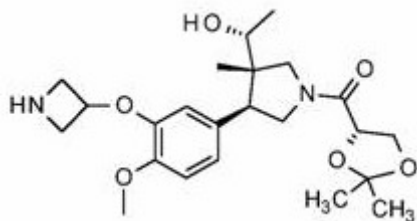
(1R)-1-[(3S,4S)-1-[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基]-4-(3-{[1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成



向(1R)-1-[(3S,4S)-1-[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基]-4-(4-甲氧基-3-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇 (2.0 g)和碳酸钾(1.46 g)在乙腈(30 mL)中的悬浮液中添加甲磺酸1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基酯(2.51 g)。在80℃下加热该混合物过夜。冷却反应混合物并倾倒入乙酸乙酯(100 mL)中,用水(40 mL)和盐水(40 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发滤液至干。纯化所得残余物(硅胶60% 乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)以提供0.6 g的标题化合物。MS (ES⁺) = 601 (M+1)。

[0046] 制备例2

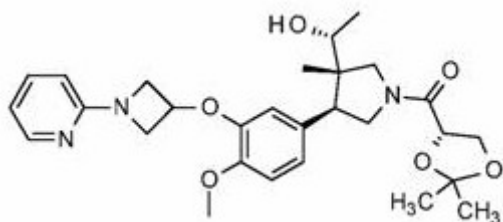
(1R)-1-[(3S,4S)-1-{ [(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(氮杂环丁烷-3-基)氧基]苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成



向包含 (1R)-1-[(3S,4S)-1-{ [(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基}-4-(3-{[1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基]氧基}-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇 (0.6 g) 在甲醇 (20 mL) 中的溶液的Parr™ 容器中,加入碳载氢氧化钯 (60 mg, 20wt% Pd/C 干基)。以30 psig 氢气使该悬浮液氢化直到氢气吸入停止。通过Celite™ 过滤反应混合物并将滤液蒸发以提供标题化合物 (0.4 g)。MS (ES+) = 435 (M+1)。

[0047] 制备例3

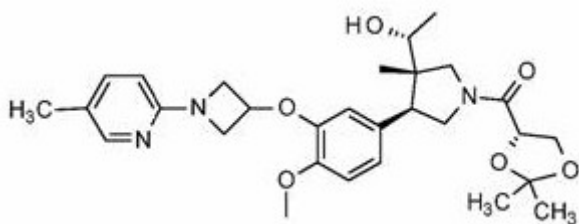
(1R)-1-[(3S,4S)-1-{ [(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-吡啶-2-基氮杂环丁烷-3-基]氧基]苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成



在120℃下将 (1R)-1-[(3S,4S)-1-{ [(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(氮杂环丁烷-3-基]氧基]苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇 (50 mg), 2-氟吡啶 (11.8 mg) 和碳酸钾 (31.8 mg) 在N-甲基-2-吡咯烷酮 (3 mL) 中的混合物加热过夜。将该反应冷却,倾倒入二氯甲烷 (40 mL) 中并用水 (10 mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层并蒸发至3 mL。添加乙腈并通过反相层析法 (5%至95%乙腈/水) 纯化粗产物溶液。收集合适的级分并蒸发以提供标题化合物 (22.1 mg)。MS (ES+) = 512 (M+1)。

[0048] 制备例4

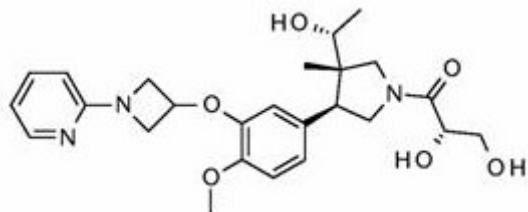
(1R)-1-[(3S,4S)-1-{ [(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成



基本上使用2-氯-5-甲基吡啶通过制备例3的方法制备标题化合物。MS (ES+) = 526 (M+1)。

[0049] 实施例1

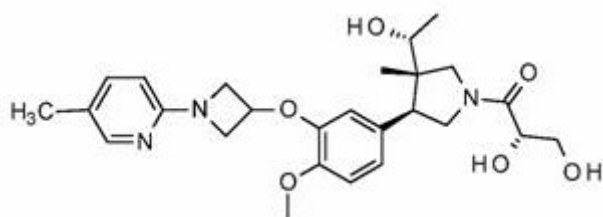
(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-{4-甲氧基-3-[(1-吡啶-2-基氮杂环丁烷-3-基)氧基]苯基}-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的合成



向(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-[(1-吡啶-2-基氮杂环丁烷-3-基)氧基]苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇(22.1 mg)在四氢呋喃(2 mL)中的溶液中添加1.0 M HCl水溶液(1 mL)。在室温下搅拌过夜。添加1.0 M HCl水溶液(1 mL)并再搅拌8小时。用1.0 M NaOH水溶液中和,用乙酸乙酯萃取,干燥并蒸发以提供标题化合物(18.2 mg)。MS (ES⁺) = 472 (M+1)。

[0050] 实施例2

(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-[(1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基]苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的合成



基本上通过实施例1的方法制备标题化合物。MS (ES⁺) = 486 (M+1)。