



(10) 授权公告号 CN 112074513 B

(45) 授权公告日 2024.06.14

(21) 申请号 201980029322.X

(22) 申请日 2019.06.25

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112074513 A

(43) 申请公布日 2020.12.11

(30) 优先权数据

18180114.3 2018.06.27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/066733 2019.06.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/002270 EN 2020.01.02

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

专利权人 苏黎世联邦理工学院

(72) 发明人 西蒙·M·艾梅塔美

肯尼斯·阿特兹 罗卡·戈比

尤伟·格雷瑟 沃尔夫冈·古帕

朱利安·克雷茨

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

专利代理师 贺卫国 柳春琦

(51) Int.Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101522644 A, 2009.09.02

CN 103608332 A, 2014.02.26

Roger Slavik et al..Discovery of a High Affinity and Selective Pyridine Analog as a Potential Positron Emission Tomography Imaging Agent for Cannabinoid Type 2 Receptor.《J. Med. Chem.》.2015,第58卷第4266-4277页.

审查员 刘露

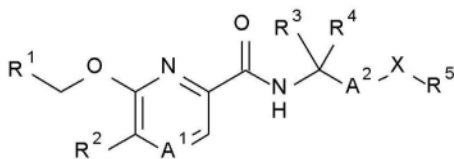
权利要求书1页 说明书65页

(54) 发明名称

作为优先大麻素2激动剂的吡啶和吡嗪衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其中A¹、A²和R¹-R⁵如说明书和权利要求书中所定义。所述式(I)的化合物可以用作大麻素2优先激动剂。



(I)

1. 化合物, 所述化合物选自

(+)-反式-2-乙基-2-{{6-({2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯;

(+)-反式-2-乙基-2-{{6-{{2-[(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸氟甲酯;

2-乙基-2-{{6-{{(1S,2S)-2-[(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸3-氟丙酯; 和

2-乙基-2-{{6-{{(1R,2R)-2-[(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸3-氟丙酯;

或其药用盐。

2. 组合物, 所述组合物选自

2-乙基-2-{{6-{{(1S,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{(1R,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯的组合物;

2-乙基-2-{{6-{{(1S,2S)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{(1R,2R)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯的组合物; 和

2-乙基-2-{{6-{{(1R,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{(1S,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯的组合物;

或其药用盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物或根据权利要求2所述的组合物用于制备作为大麻素2激动剂的药物的用途, 所述药物用于治疗或预防疼痛、动脉粥样硬化、老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、青光眼、糖尿病、炎症肠病、缺血-再灌注损伤、急性肝功能衰竭、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、系统性纤维化、急性同种异体移植排斥、慢性同种异体移植肾病、糖尿病性肾病、肾小球性肾病、心肌病、心力衰竭、心肌缺血、心肌梗死、系统性硬化病、烧伤、牙龈炎发热、肝硬化或肿瘤、骨量调节、神经变性、卒中、暂时性局部缺血发作或葡萄膜炎。

4. 根据权利要求1所述的化合物或根据权利要求2所述的组合物用于制备作为大麻素2激动剂的药物的用途, 所述药物用于治疗或预防增生性瘢痕或瘢痕瘤。

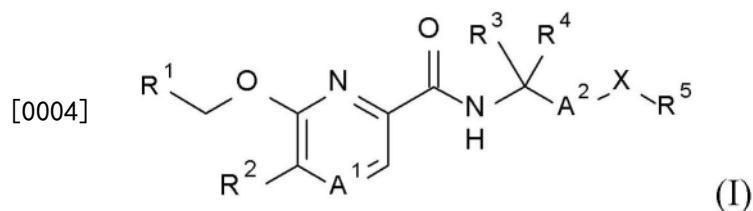
5. 根据权利要求1所述的化合物或根据权利要求2所述的组合物用于制备作为大麻素2激动剂的药物的用途, 所述药物用于治疗或预防炎症或热伤。

作为优先大麻素2激动剂的吡啶和吡嗪衍生物

[0001] 可用于医药的新化合物

[0002] 本发明涉及可用于哺乳动物的治疗和/或预防的有机化合物,并且特别地涉及作为大麻素受体2的优先激动剂的化合物。

[0003] 本发明特别涉及式(I)的化合物



[0005] 其中

[0006] A¹是-CH-或氮;

[0007] A²是-CH₂-或羰基;

[0008] R¹是卤代烷氧基烷基环烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷氧基烷基、羟基烷基环烷基、氧杂环丁基、卤代烷氧基烷基氧杂环丁基、羟基烷基氧杂环丁基、卤代烷基氧杂环丁基、1-氟乙基、1-氟-丙-2-基、氟-叔丁基、环丙基氟甲基、氟环丙基、卤代噁烷基、卤代四氢呋喃基、苯基烷氧基烷基环烷基、1-氟-1,1-二氟代丙-2-基、氟二氟代甲基、氟二氟代甲基氧基烷基环烷基、2-氟-2,2-二氟代乙基氧基烷基环烷基、氟二氟代甲基环烷基、氟二氟代甲基氧基烷基、氟二氟代甲基烷基、氟二氟代甲基氧基烷基氧杂环丁基、2-氟-2,2-二氟代乙基氧基烷基氧杂环丁基、3-氟-3,3-二氟代丙基氧基烷基氧杂环丁基或氟二氟代甲基氧杂环丁基;

[0009] R²是烷氧基氮杂环丁基、卤代氮杂环丁基、二卤代氮杂环丁基、吡咯烷基或烷基苯基磺酰基氧基氮杂环丁基;

[0010] R³和R⁴独立地选自氢、烷基、烯基或氘代烷基;

[0011] R⁵是氢、烷基、卤代烷基、氘代烷基、烷基苯基磺酰基氧基烷基、烷基苯基磺酰基氧基氘代烷基或羟基烷基;并且

[0012] X是氧或-NH-;

[0013] 或其药用盐。

[0014] 式(I)的化合物特别可用于治疗或预防例如疼痛(pain)、动脉粥样硬化(atherosclerosis)、老年性黄斑变性(age-related macular degeneration)、糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy)、青光眼(glaucoma)、糖尿病(diabetes mellitus)、炎症(inflammation)、炎症肠病(inflammatory bowel disease)、缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury)、急性肝功能衰竭(acute liver failure)、肝纤维化(liver fibrosis)、肺纤维化(lung fibrosis)、肾纤维化(kidney fibrosis)、系统性纤维化(systemic fibrosis)、急性同种异体移植排斥(acute allograft rejection)、慢性同种异体移植肾病(chronic allograft nephropathy)、糖尿病性肾病(diabetic nephropathy)、肾小球性肾病(glomerulonephropathy)、心肌病(cardiomyopathy)、心力衰

竭(heart failure)、心肌缺血(myocardial ischemia)、心肌梗死(myocardial infarction)、系统性硬化病(systemic sclerosis)、热伤(thermal injury)、烧伤(burning)、增生性瘢痕(hypertrophic scars)、瘢痕瘤(keloids)、牙龈炎发热(gingivitis pyrexia)、肝硬化或肿瘤(liver cirrhosis or tumors)、骨量调节(regulation of bone mass)、神经变性(neurodegeneration)、卒中(stroke)、暂时性局部缺血发作(transient ischemic attack)或葡萄膜炎(uveitis)。

[0015] 大麻素受体是一类细胞膜受体,属于G蛋白-偶联受体超家族。目前存在两种已知亚型,称为大麻素受体1(CB1)和大麻素受体2(CB2)。CB1受体主要表达在中枢神经(即杏仁核小脑,海马体)系统中并且在外周中以较少量表达。由CNR2基因编码的CB2主要在免疫系统的细胞,如巨噬细胞和T-细胞上(Ashton,J.C.等Curr Neuropharmacol 2007,5(2),73-80;Miller,A.M.等Br J Pharmacol 2008,153(2),299-308;Centonze,D.,等Curr Pharm Des 2008,14(23),2370-42),和在胃肠系统中(Wright,K.L.等Br J Pharmacol 2008,153(2),263-70)外周表达。CB2受体还广泛分布于脑中,其中它主要发现于小胶质细胞而非神经元上(Cabral,G.A.等Br J Pharmacol 2008,153(2):240-51)。

[0016] 在过去十年对CB2受体激动剂的兴趣稳步上升(目前30-40件专利申请/年),这是由于以下事实所致,即早期化合物中的多种已显示在大量人类疾病的临床前模型中具有有益作用,这些疾病包括慢性疼痛(Beltramo,M.Mini Rev Med Chem 2009,9(1),11-25),动脉粥样硬化(Mach,F.等J Neuroendocrinol 2008,20Suppl 1,53-7),骨量调节(Bab,I.等Br J Pharmacol 2008,153(2),182-8),神经性炎症(Cabral,G.A.等J Leukoc Biol 2005,78(6),1192-7),缺血/再灌注损伤(Pacher,P.等Br J Pharmacol 2008,153(2),252-62),系统性纤维化(Akhmetshina,A.等Arthritis Rheum 2009,60(4),1129-36;Garcia-Gonzalez,E.等Rheumatology (Oxford) 2009,48(9),1050-6),肝纤维化(Julien,B.等Gastroenterology 2005,128(3),742-55;Munoz-Luque,J.等J Pharmacol Exp Ther 2008,324(2),475-83)。

[0017] 缺血/再灌注(I/R)损伤是在病症如卒中、心肌梗死、心肺分流术(cardiopulmonary bypass)及其他血管外科手术和器官移植中发生的组织损伤的主要原因,以及使得多种病因学的循环性休克的过程复杂化的终末器官损伤的主要机制。所有这些病症的特征在于正常血压供应破坏,这导致不足的组织氧合。再氧合例如再灌注是用于恢复正常组织氧合的终极治疗。然而,来自血液的氧和营养的缺乏产生其中循环恢复导致进一步组织损伤的病况。再灌注损伤的损害部分地是由于受损组织的炎性反应。由新回血携带至该区域的白血球响应于组织损伤而释放许多炎性因子如白介素以及自由基。恢复的血流在细胞内重新引入氧,其损害细胞蛋白、DNA和质膜。

[0018] 远端缺血预处理(RIPC)代表利用身体内源性保护能力对抗由于缺血和再灌注引起的损伤的策略。其描述了其中一个器官或组织的短暂非致死性缺血和再灌注对于远端器官或组织中的“致死性”缺血-再灌注损伤的后续发作(subsequent episode)提供抗性的一种非常有趣的现象。尽管已经提出多种假说,但是器官或组织的短暂缺血和再灌注借以提供保护的确切机制在当前是未知的。

[0019] 体液假说提出,在远端器官或组织中产生的内源性物质(如腺苷、缓激肽、阿片类、CGRP、内源性大麻素、血管紧缩素I或一些还没有被鉴别的体液因子的其他物质)进入血流

并在靶组织中激活其相应受体,并由此募集在缺血预适应中涉及的心肌保护的各种细胞内途径。

[0020] 近期数据表明,内源性大麻素及其受体,特别是CB2可能涉及预适应并且通过下调炎症反应而有助于预防再灌注损伤(Pacher,P.等Br J Pharmacol 2008,153(2),252-62)。具体地,利用CB2工具激动剂的近期研究证实了此构思对于减少心脏(Defer,N.等Faseb J 2009,23(7),2120-30)、大脑(Zhang,M.等J Cereb Blood Flow Metab 2007,27(7),1387-96)、肝脏(Batkai,S.等Faseb J 2007,21(8),1788-800)和肾脏(Feizi,A.等Exp Toxicol Pathol 2008,60(4-5),405-10)中的I/R损伤的功效。

[0021] 此外,在过去的几年内,越来越多的文献表明,CB2在亚慢性和慢性情形中也可以令人感兴趣。CB1和CB2的特异性上调已经显示在与纤维化相关的慢性疾病的动物模型(Garcia-Gonzalez,E.等Rheumatology (Oxford) 2009,48(9),1050-6;Yang,Y.Y.等Liver Int 2009,29(5),678-85)中与肌纤维母细胞(负责纤维化进展的细胞)中的CB2的相关表达是有关的。

[0022] CB2受体通过选择性CB2激动剂的激活事实上已经显示在扩散性系统硬化病中发挥抗纤维化作用(Garcia-Gonzalez,E.等Rheumatology (Oxford) 2009,48(9),1050-6)并且CB2受体已经在实验性皮肤纤维化(Akhmetshina,A.等Arthritis Rheum 2009,60(4),1129-36)和肝脏病理生理学,包括与慢性肝病相关的纤维发生(fibrogenesis)(Lotersztajn,S.等Gastroenterol Clin Biol 2007,31(3),255-8;Mallat,A.等Expert Opin Ther Targets 2007,11(3),403-9;Lotersztajn,S.等Br J Pharmacol 2008,153(2),286-9)中作为关键靶标出现。

[0023] 本发明的化合物结合和调节CB2受体并且具有较低的CB1受体活性。

[0024] 在本说明书中,术语“烷基”,单独或组合地,表示具有1至8个碳原子的直链或支链烷基,特别是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,更特别是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链C₁-C₈烷基的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、异构的戊基、异构的己基、异构的庚基和异构的辛基,特别是甲基、乙基、丙基、丁基和戊基。烷基的特别的实例是甲基、乙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基和戊基。甲基、乙基、丙基和丁基例如异丁基是式(I)的化合物中的“烷基”的特别实例。

[0025] 术语“环烷基”,单独或组合地,表示具有3至8个碳原子的环烷基环,并且特别是具有3至6个碳原子的环烷基环。环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基、环庚基和环辛基。“环烷基”的一个特别实例是环丙基。

[0026] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”,单独或组合地,表示结构式为烷基-O-的基团,其中术语“烷基”具有之前给出的含义,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。“烷氧基”的特别实例是甲氧基和乙氧基。

[0027] 术语“氧基”,单独或组合地,表示-O-基团。

[0028] 术语“卤素”或“卤代”,单独或组合地,表示氟、氯、溴或碘,并特别是氟、氯或溴,更特别是氟。术语“卤代”,与另一基团组合地表示所述基团被至少一个卤素取代,特别是被一至五个卤素,特别是一至四个卤素,即一、二、三或四个卤素取代。

[0029] 术语“卤代烷基”,单独或组合地,表示被至少一个卤素取代,特别是被一至五个卤素,特别是一至三个卤素取代的烷基。特别的“卤代烷基”是氟甲基、氟乙基、氟丙基和氟丁

基。

[0030] 术语“卤代烷氧基”，单独或组合地，表示被至少一个卤素取代，特别是被一至五个卤素，特别是一至三个卤素取代的烷氧基。特别的“卤代烷氧基”是氟甲氧基、氟乙氧基和氟丙基氧基。

[0031] 术语“羟基(hydroxyl)”和“羟基(hydroxy)”，单独或组合地，表示-OH基团。

[0032] 术语“羰基”，单独或组合地，表示-C(=O)-基团。

[0033] 术语“氨基”，单独或组合地，表示伯氨基(-NH₂)、仲氨基(-NH-)或叔氨基(-N-)。

[0034] 术语“氨基羰基”，单独或组合地，表示-C(=O)-NH₂基团。

[0035] 术语“磺酰基”，单独或组合地，表示-SO₂-基团。

[0036] 术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物有效性和性质的那些盐，它们不是生物学上或其他方面不适宜的。所述盐用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，特别是盐酸，以及有机酸如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸形成。此外，这些盐可以通过将无机碱或有机碱加入到游离酸中而制备。得自无机碱的盐包括，但是不限于，钠、钾、锂、铵、钙、镁盐。得自有机碱的盐包括，但是不限于以下物质的盐：伯、仲和叔胺，取代的胺，包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂，如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚胺树脂。式(I)的化合物也可以以两性离子的形式存在。特别优选的式(I)的化合物的药用盐是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和甲磺酸的盐。

[0037] 如果原料之一或式(I)化合物含有一个或多个在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的官能团，则可以应用本领域公知的方法在关键步骤之前引入合适的保护基(如例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts在“Protective Groups in Organic Chemistry”，第3版，1999，Wiley, New York中所述)。这样的保护基可以在合成的稍后阶段使用文献中所述的标准方法除去。保护基的实例是叔丁氧羰基(Boc)，氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)，氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)，苄氧羰基(Cbz)和对甲氧基苄氧羰基(Moz)。

[0038] 式(I)化合物可以含有几个不对称中心，并且其存在形式可以是光学纯对映异构体，对映异构体的混合物，如例如外消旋物，非对映异构体的混合物，非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物。

[0039] 术语“不对称碳原子”表示具有四个不同取代基的碳原子。根据Cahn-Ingold-Prelog协定，不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。

[0040] 因此，本发明涉及：

[0041] 根据本发明的一种化合物，其中

[0042] R¹是卤代烷氧基烷基环烷基、卤代烷基环烷基、卤代烷氧基烷基、羟基烷基环烷基、氧杂环丁基、卤代烷氧基烷基氧杂环丁基、羟基烷基氧杂环丁基、卤代烷基氧杂环丁基、1-氟乙基、1-氟-丙-2-基、氟-叔丁基、环丙基氟甲基、氟环丙基、卤代噁烷基、卤代四氢呋喃基、1-氟-1,1-二氟代丙-2-基、氟二氟代甲基、氟二氟代甲基氧基烷基环烷基、2-氟-2,2-二氟代乙基氧基烷基环烷基、氟二氟代甲基环烷基、氟二氟代甲基氧基烷基、氟二氟代甲基烷基、氟二氟代甲基氧基烷基氧杂环丁基、2-氟-2,2-二氟代乙基氧基烷基氧杂环丁基、3-氟-

3,3-二氘代丙基氧基烷基氧杂环丁基或氟二氘代甲基氧杂环丁基;并且

[0043] R^2 是烷氧基氮杂环丁基、二卤代氮杂环丁基或吡咯烷基;

[0044] 根据本发明的一种化合物,其中 A^1 是 $-CH-$;

[0045] 根据本发明的一种化合物,其中 A^2 是羰基;

[0046] 根据本发明的一种化合物,其中 R^1 是卤代烷氧基烷基环烷基、卤代烷基环烷基或羟基烷基环烷基;

[0047] 根据本发明的一种化合物,其中 R^1 是羟基烷基环烷基;

[0048] 根据本发明的一种化合物,其中 R^1 是氟甲氧基甲基环丙基、氟甲基环丙基或羟甲基环丙基;

[0049] 根据本发明的一种化合物,其中 R^1 是羟甲基环丙基;

[0050] 根据本发明的一种化合物,其中 R^2 是烷氧基氮杂环丁基或卤代氮杂环丁基;

[0051] 根据本发明的一种化合物,其中 R^2 是烷氧基氮杂环丁基;

[0052] 根据本发明的一种化合物,其中 R^2 是甲氧基氮杂环丁基或氟氮杂环丁基;

[0053] 根据本发明的一种化合物,其中 R^2 是甲氧基氮杂环丁基;

[0054] 根据本发明的一种化合物,其中 R^3 和 R^4 同时都是烷基或同时都是氘代烷基;

[0055] 根据本发明的一种化合物,其中 R^3 和 R^4 同时都是烷基;

[0056] 根据本发明的一种化合物,其中 R^3 和 R^4 同时都是乙基或同时都是二氘代乙基;

[0057] 根据本发明的一种化合物,其中 R^3 和 R^4 同时都是乙基;

[0058] 根据本发明的一种化合物,其中 R^5 是烷基、卤代烷基或卤代氘代烷基;

[0059] 根据本发明的一种化合物,其中 R^3 是卤代烷基或卤代氘代烷基;

[0060] 根据本发明的一种化合物,其中 R^3 是乙基、氟甲基、氟丙基、氟丁基或氟六氘代丙基;

[0061] 根据本发明的一种化合物,其中 R^5 是氟丙基或氟六氘代丙基;

[0062] 根据本发明的一种化合物,其中X是氧;

[0063] 根据本发明的一种化合物,其选自

[0064] 2-乙基-2-{{[6-({(1S,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯};

[0065] 2-乙基-2-{{[6-({(1R,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯};

[0066] 2-乙基-2-{{[6-({(1S,2S)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯};

[0067] 2-乙基-2-{{[6-({(1R,2R)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯};

[0068] 2-乙基-2-{{[6-{{[(1S,2S)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯};

[0069] 2-乙基-2-{{[6-{{[(1R,R)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯};

[0070] 2-乙基-2-{{[6-{{[(1R,2S)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯};

- [0071] 2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2R)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0072] 2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0073] 2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2S)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0074] 2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2R)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0075] 2-乙基-2-{{6-[[3-(氟甲氧基)-2,2-二甲基丙氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0076] (+)-反式-2-乙基-2-{{6-{{2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0077] (-)-反式-2-乙基-2-{{6-{{2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0078] 2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0079] 2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯}；
- [0080] (-)-反式-2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸氟甲酯}；
- [0081] (+)-反式-2-乙基-2-{{6-{{2-[(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸氟甲酯}；
- [0082] (+)-反式-2-乙基-2-{{6-{{2-[(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸2-氟乙酯}；
- [0083] (-)-反式-2-乙基-2-{{6-{{2-[(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸2-氟乙酯}；
- [0084] 2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸3-氟丙酯}；
- [0085] 2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸3-氟丙酯}；
- [0086] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)丙-2-基]-6-{{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺}；
- [0087] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)丙-2-基]-6-{{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺}；
- [0088] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)丙-2-基]-6-{{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺}；
- [0089] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-{{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺}；

- [0090] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0091] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0092] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0093] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0094] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0095] N-{3-[(氟甲氧基)甲基]戊-3-基}-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0096] N-{3-[(2-氟乙氧基)甲基]戊-3-基}-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0097] N-{3-[(3-氟丙氧基)甲基]戊-3-基}-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0098] 2-乙基-2-[[6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸氟甲酯;
- [0099] 2-乙基-2-[[6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸2-氟乙酯;
- [0100] 2-乙基-2-[[6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸3-氟丙酯;
- [0101] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)丙-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0102] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)丙-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0103] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)丙-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0104] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0105] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0106] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0107] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0108] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0109] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲

氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0110] N-{3-[(氟甲氧基)甲基]戊-3-基}-6-[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0111] N-{3-[(2-氟乙氧基)甲基]戊-3-基}-6-[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0112] N-{3-[(3-氟丙氧基)甲基]戊-3-基}-6-[(1R,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0113] 2-乙基-2-({5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-羰基}氨基)丁酸氟甲酯;

[0114] 2-乙基-2-({5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-羰基}氨基)丁酸2-氟乙酯;

[0115] 2-乙基-2-({5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-羰基}氨基)丁酸3-氟丙酯;

[0116] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0117] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0118] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0119] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0120] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0121] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0122] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0123] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0124] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0125] N-{3-[(氟甲氧基)甲基]戊-3-基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0126] N-{3-[(2-氟乙氧基)甲基]戊-3-基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0127] N-{3-[(3-氟丙氧基)甲基]戊-3-基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;

[0128] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]-5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

- [0129] 2-乙基-2-{{6-({3-[(氟甲氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯;
- [0130] 2-乙基-2-{{6-({3-[(2-氟乙氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯;
- [0131] 2-乙基-2-{{6-({3-[(3-氟丙氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯;
- [0132] 2-乙基-2-{{6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸氟甲酯;
- [0133] 2-乙基-2-{{6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸2-氟乙酯;
- [0134] 2-乙基-2-{{6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸3-氟丙酯;
- [0135] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)丙-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0136] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)丙-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0137] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)丙-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0138] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0139] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0140] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-3-甲基丁-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0141] N-[(2S)-1-(氟甲氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0142] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0143] N-[(2S)-1-(3-氟丙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0144] N-{3-[(氟甲氧基)甲基]戊-3-基}-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0145] N-{3-[(2-氟乙氧基)甲基]戊-3-基}-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0146] N-{3-[(3-氟丙氧基)甲基]戊-3-基}-6-{{3-[(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0147] 6-({(1S,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;
- [0148] 6-({(1S,2S)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基

戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0149] 6-({(1S,2S)-2-[(3-氟丙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0150] 6-[(1S,2S)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0151] 6-({(1R,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0152] 6-({(1R,2S)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0153] 6-({(1R,2S)-2-[(3-氟丙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0154] 6-[(1R,2S)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0155] 6-({3-[(氟甲氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0156] 6-({3-[(2-氟乙氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0157] 6-({3-[(3-氟丙氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0158] 6-([3-(氟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0159] 6-({3-[(氟甲氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0160] 6-({3-[(2-氟乙氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0161] 6-({3-[(3-氟丙氧基)甲基]氧杂环丁-3-基}甲氧基)-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0162] 6-([3-(氟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基)-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0163] 2-乙基-2-{{6-({(1S,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯;

[0164] 2-乙基-2-{{6-({(1R,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯;

[0165] 6-({(1S,2S)-2-[(3-氟丙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0166] 6-({(1R,2S)-2-[(3-氟丙氧基)甲基]环丙基}甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺;

[0167] 2-乙基-2-({6-[(3-氟噁烷-4-基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基)丁酸乙酯;

- [0168] 1,4-脱水-2,3-双脱氧-5-0-[6-{[3-(乙氧基羰基)戊-3-基]氨基甲酰基}-3-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基]-2-氟戊糖醇;
- [0169] 2-乙基-2-{[6-{[3-氟-2-甲基(3,3-二氘代)丙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0170] 2-乙基-2-{[6-{[2-氟(2,2-二氘代)乙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0171] 2-乙基-2-([6-[(3-氟噁烷-4-基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基)丁酸乙酯;
- [0172] 1,4-脱水-2,3-双脱氧-5-0-[6-{[3-(乙氧基羰基)戊-3-基]氨基甲酰基}-3-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基]-2-氟戊糖醇;
- [0173] 2-乙基-2-{[6-{[(1S,2S)-2-([氟(二氘代)甲基]氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0174] 2-乙基-2-{[6-{[(1S,2S)-2-([2-氟(2,2-~2~H₂)乙基]氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0175] 2-乙基-2-{[6-([(1S,2S)-2-[氟(二氘代)甲基]环丙基]甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0176] 2-乙基-2-{[6-([(1R,2S)-2-[氟(二氘代)甲基]环丙基]甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0177] 2-乙基-2-{[6-{[(1R,2S)-2-([氟(二氘代)甲基]氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0178] 2-乙基-2-{[6-{[(1R,2S)-2-([2-氟(2,2-二氘代)乙基]氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0179] 2-乙基-2-{[6-(3-{[氟(二氘代)甲基]氧基}-2,2-二甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0180] 2-乙基-2-{[6-{[3-氟-2,2-二甲基(3,3-二氘代)丙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0181] 2-乙基-2-{[6-{[(1S,2S)-2-([氟(二氘代)甲基]氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0182] 2-乙基-2-{[6-{[(1R,2R)-2-([氟(二氘代)甲基]氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0183] 2-乙基-2-{[6-{[3-氟-2-甲基(3,3-二氘代)丙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0184] 2-乙基-2-{[6-{[2-氟(2,2-二氘代)乙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0185] 2-乙基-2-{[6-{[3-氟-2-甲基(3,3-二氘代)丙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0186] 2-乙基-2-{[6-{[3-氟-2-甲基(3,3-二氘代)丙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0187] 2-乙基-2-{[6-{[2-氟(2,2-二氘代)乙基]氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡

啉-2-羰基]氨基]丁酸乙酯;

[0188] 2-乙基-2-[6-[3-[氟(二氘代)甲基]氧基]甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]丁酸乙酯;

[0189] 6-[3-([3-([氟(二氘代)甲基]氧基)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0190] 6-[3-([2-氟(2,2-二氘代)乙基]氧基)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基]-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0191] 6-[3-([3-氟(3,3-二氘代)丙基]氧基)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基]-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0192] 6-([3-[氟(二氘代)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0193] 6-[3-([3-([氟(二氘代)甲基]氧基)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基)-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0194] 6-[3-([2-氟(2,2-二氘代)乙基]氧基)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基]-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0195] 6-[3-([3-氟(3,3-二氘代)丙基]氧基)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基]-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0196] 6-([3-[氟(二氘代)甲基]氧杂环丁-3-基]甲氧基)-N-[3-(羟甲基)戊-3-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-甲酰胺;

[0197] 3,4-二氘代-2-(1,2-二氘代乙基)-2-[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]丁酸3-氟丙酯;

[0198] 2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啉甲酰胺基)丁酸氟甲酯;

[0199] 2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啉甲酰胺基)丁酸2-氟乙酯;

[0200] 2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啉甲酰胺基)丁酸3-氟丙酯;

[0201] 2-乙基-2-[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]丁酸(1,1,2,2,3,3-六氘代-3-氟-丙基)酯;

[0202] 2-[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]-2-乙烯基-丁-3-烯酸3-氟丙酯;

[0203] 3,4-二氘代-2-(1,2-二氘代乙基)-2-[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]丁酸3-氟丙酯;

[0204] (外消旋)-反式-2-[6-[(1S,2S)-2-(苄基氧基甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-羟基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]-2-乙基-丁酸3-氟丙酯;

[0205] 2-乙基-2-[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]丁酸3-(对甲苯基磺酰基氧基)丙酯;

[0206] 2-乙基-2-[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啉-2-羰基]氨基]丁酸[1,1,2,2,3,3-六氘代-3-(对甲苯基磺酰基氧基)丙基]酯;

- [0207] 2-乙基-2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸4-氟丁酯;
- [0208] N-[1-乙基-1-[[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺];
- [0209] N-[1-乙基-1-[[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;
- [0210] N-[1-乙基-1-[[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺;
- [0211] 2-乙基-2-{[5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}丁酸3-氟丙酯;
- [0212] 2-乙基-2-{[5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}丁酸3-氟丙酯;
- [0213] (外消旋)-反式-2-乙基-2-[[6-[[2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-[3-(对甲苯基磺酰基氧基)氮杂环丁-1-基]吡啶-2-羰基]氨基]丁酸3-氟丙酯;
- [0214] 2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(苄基氧基甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙基-丁酸3-氟丙酯;
- [0215] 2-乙基-2-{[6-(2-氟丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0216] 2-乙基-2-{[6-(3-氟-2-甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0217] 2-乙基-2-{[6-(3-氟-2,2-二甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0218] 2-乙基-2-{[6-(3-氟-2-甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0219] 2-乙基-2-({6-[(1-氟环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基)丁酸乙酯;
- [0220] 2-乙基-2-({6-[(2-氟环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基)丁酸乙酯;
- [0221] 2-乙基-2-{[6-(2-氟丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0222] 2-乙基-2-{[6-(3-氟-2-甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0223] 2-乙基-2-{[6-(3-氟-2-甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯;
- [0224] 2-乙基-2-({6-[(1-氟环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基)丁酸乙酯;和
- [0225] 2-乙基-2-({6-[(2-氟环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基)丁酸乙酯;
- [0226] 或其药用盐。

[0227] 根据本发明的一种化合物,其选自

[0228] 2-乙基-2- {[6- ({(1S,2S) -2- [(氟甲氧基) 甲基] 环丙基) 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0229] 2-乙基-2- {[6- ({(1R,2R) -2- [(氟甲氧基) 甲基] 环丙基) 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0230] 2-乙基-2- {[6- ({(1S,2S) -2- [(2-氟乙氧基) 甲基] 环丙基) 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0231] 2-乙基-2- {[6- ({(1R,2R) -2- [(2-氟乙氧基) 甲基] 环丙基) 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0232] 2-乙基-2- {[6- {[(1R,2S) -2- (氟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0233] 2-乙基-2- {[6- {[(1S,2R) -2- (氟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0234] 2-乙基-2- {[6- ({(1R,2S) -2- [(氟甲氧基) 甲基] 环丙基) 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0235] 2-乙基-2- {[6- ({(1S,2R) -2- [(氟甲氧基) 甲基] 环丙基) 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0236] (+)-反式-2-乙基-2- {[6- ({-2- [(氟甲氧基) 甲基] 环丙基) 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸乙酯;

[0237] (+)-反式-2-乙基-2- {[6- {[-2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸氟甲酯;

[0238] 2-乙基-2- {[6- {[(1S,2S) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸3-氟丙酯;和

[0239] 2-乙基-2- {[6- {[(1R,2R) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸3-氟丙酯;

[0240] 或其药用盐。

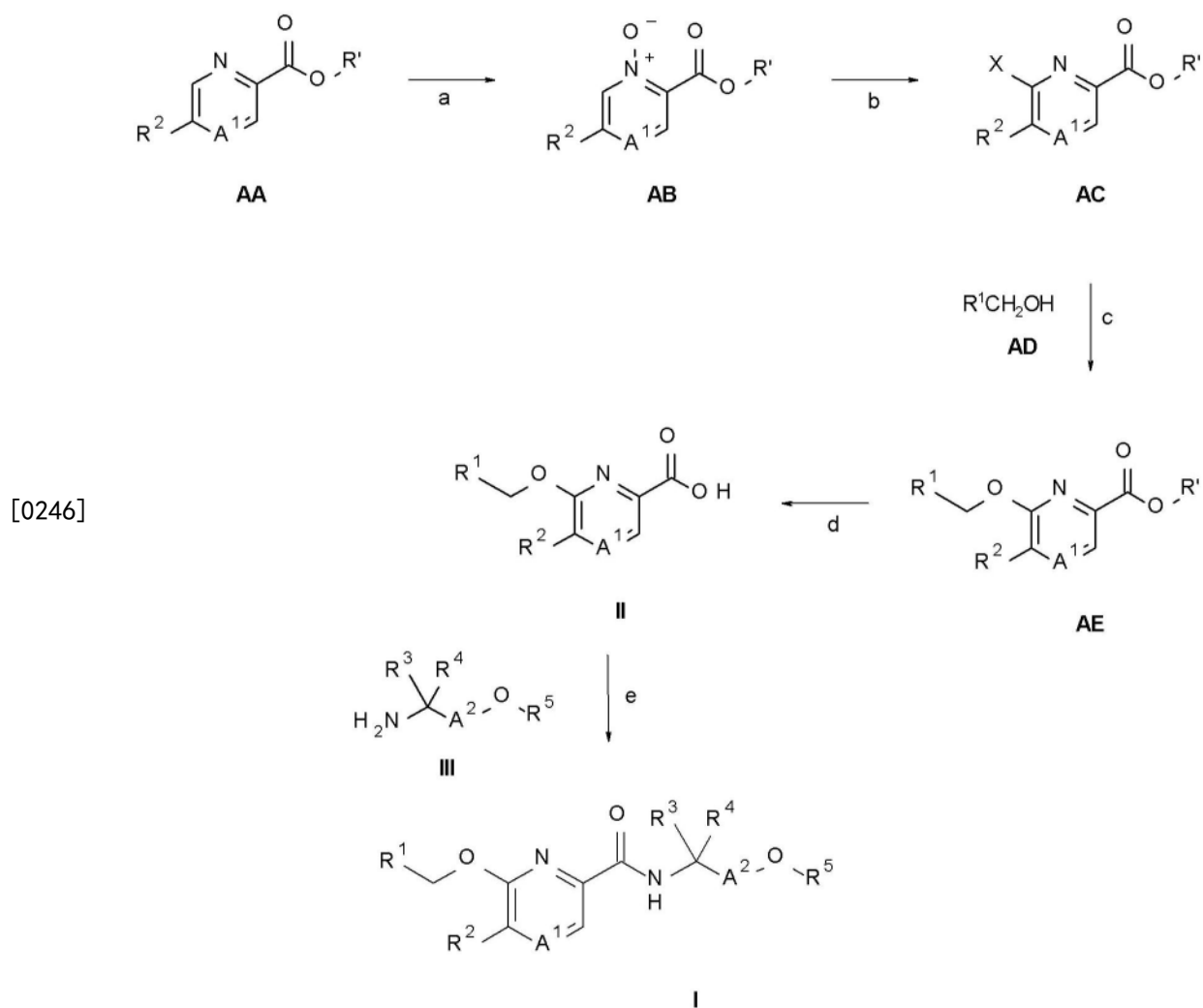
[0241] 本发明进一步特别涉及2-乙基-2- {[6- {[(1S,2S) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸3-氟丙酯。

[0242] 本发明还特别涉及2-乙基-2- {[6- {[(1S,2S) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5- (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基) 氨基} 丁酸(1,1,2,2,3,3-六氘代-3-氟-丙基) 酯。

[0243] 具有式(I)的化合物的合成可以例如根据以下方案实现。

[0244] 依照根据方案1的程序,化合物AA ($A^1=CH$, $R'=H$ 、甲基、乙基、异丙基、叔丁基或另外的合适保护基,例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基),John Wiley和Sons Inc.New York 1999,第3版)可以用作起始材料。AA可商购获得、描述于文献或可以通过本领域技术人员合成。

[0245] 方案1



[0247] 在本领域技术人员已知的条件下,通过用合适的氧化剂氧化,可以由AA制备化合物AB(步骤a),例如通过在环境温度下在二氯甲烷中用3-氯过苯甲酸处理。

[0248] 例如在没有额外溶剂的情况下或者在合适的溶剂如氯仿中,在20℃至溶剂的沸点的温度下,或者通过使用文献中已知的其他条件,通过用磷酰三氯或磷酰三溴处理,可以实现化合物AB向6-氯或6-溴-甲基吡啶AC(X=Cl、Br)的转化(步骤b)。

[0249] 在碱例如氢氧化钠的存在下,在有或没有惰性溶剂例如二甲基甲酰胺的情况下,在室温至溶剂的回流温度范围内的温度下,特别是在室温下,通过与合适的取代伯醇或仲醇AD如环丙基甲醇反应,可以将6-氯-或溴-甲基吡啶AC(X=Cl、Br)转化为化合物AE(步骤c)。

[0250] 通过本领域技术人员熟知的方法-使用例如含水LiOH、NaOH或KOH在四氢呋喃/乙醇或者另外的合适溶剂中,在0℃至所采用溶剂的回流温度的温度下-将通式AE(R' ≠ H)的酯的皂化,得到通式II的酸II(步骤d)。

[0251] 通过合适的酰胺键形成反应,化合物I可以由II和相应的式III的胺制备(步骤e)。这些反应在本领域是已知的。例如,可以采用偶联剂如N,N'-羰基-二咪唑(CDI)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、1-羟基-1,2,3-苯并三唑(HOBT)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)和O-

苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐 (HBTU) 来实现这样的转化。一种方便的方法是例如在惰性溶剂如例如二甲基甲酰胺中,在室温下,使用HBTU和碱,例如N-甲基吗啉。

[0252] 备选地,化合物AC ($R' =$ 甲基、乙基、异丙基、叔丁基或另外的合适保护基,例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基), John Wiley和Sons Inc. New York 1999,第3版的保护基) 可以:i) 如步骤d中所述转化为其酸同类物AC ($R' = H$); ii) 如步骤e中所述通过用胺III处理而转化为相应的酰胺;和 iii) 如步骤c中所述与醇AD反应而得到化合物I。

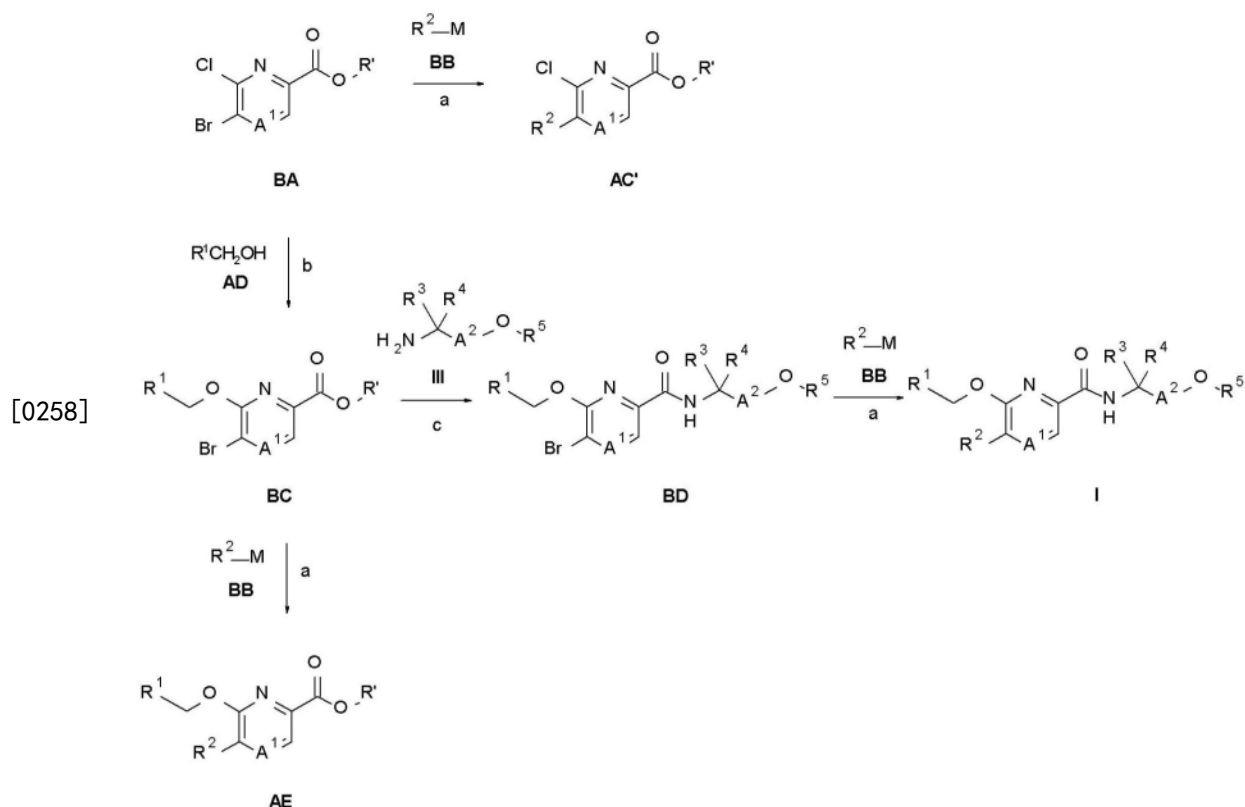
[0253] 胺III和醇AD可商购获得、描述于文献中、可以由本领域技术人员合成或如实验部分中所述合成。

[0254] 如果起始材料式AA、AD或III的化合物中的一种含有一个或多个在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的官能团,则可以利用本领域公知方法在关键步骤之前引入适当的保护基团(P) (如例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基), John Wiley和Sons Inc. New York 1999,第3版)。这样的保护基团可以在合成的较后阶段使用本领域中已知的标准方法去除。

[0255] 如果式AA至AE、AD、II或III的一种或多种化合物含有手性中心,则可以作为非对映异构体或对映异构体的混合物获得式I的甲基吡啶,其可以通过本领域中公知的方法,例如(手性)HPLC或结晶来分离。外消旋化合物可以例如经由非对映异构体盐通过结晶分离为其对映体,或通过特定色谱方法的对映体分离,使用手性吸附剂或手性洗脱剂分离对映体而分离为其对映体。

[0256] 依照根据方案2的程序,化合物BA ($A^1 = CH$, $R' = H$ 、甲基、乙基、异丙基、叔丁基或另外的合适保护基,例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基), John Wiley和Sons Inc. New York 1999,第3版的保护基) 可以用作起始材料。BA商购可得(例如,对于 $R' =$ 甲基:5-溴-6-氯-吡啶-2-甲酸甲酯 CAN1214353-79-3)、描述于文献中或可以通过本领域技术人员合成。

[0257] 方案2



[0259] 通过本领域技术人员熟知的方法,例如使用钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯/二甲基双二苯基-膦基夹氧杂蒽(phosphinioxanthene)和碱如碳酸铯,在溶剂如1,4-二噁烷中,优先地在溶剂的沸点下,通过与胺BB(M是H)偶联,可以由BA制备化合物AC' (步骤a)。

[0260] 通过以下方式,化合物AC' 可以进一步转化为化合物I:i) 如方案1的步骤c中所述,与化合物AD反应而形成化合物AE;ii) 如方案1的步骤d中所述的皂化;和iii) 如方案1的步骤e中所述的酰胺键形成。

[0261] 此外,如方案1的步骤c中所述,通过用化合物AD处理,化合物BA可以转化为化合物BC(步骤b)。

[0262] 如对于BA转化为AC' (步骤a)所述及的,可以实现随后化合物BC向化合物AE的转化。

[0263] 通过以下方式,化合物AE可以进一步转化为化合物I:i) 如方案1的步骤d中所述的皂化;ii) 如方案1的步骤e中所述的酰胺键形成。

[0264] 备选地,化合物BC ($R' =$ 甲基、乙基、异丙基、叔丁基或另外的合适保护基,例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基),John Wiley和Sons Inc.New York 1999,第3版的保护基)可以:i) 如方案1的步骤d中所述转化为其酸同类物BC ($R' = H$);ii) 如方案1的步骤e中所述通过用胺III处理而转化为相应的酰胺BD;和iii) 如步骤a中所述与BB反应而得到化合物I。

[0265] 此外,采用以下反应顺序,也可以合成化合物I:i) 如方案1的步骤d中所述,化合物BA ($R' =$ 甲基、乙基、异丙基、叔丁基或另外的合适保护基,例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基),John Wiley和Sons Inc.New York 1999,第3版的保护基)皂化为其酸同类物BA ($R' = H$);ii) 如方案1的步骤e中所述通过用胺III处理而转化为相应的酰胺;iii) 如步骤a中所述与化合物BB反应;和iv) 如

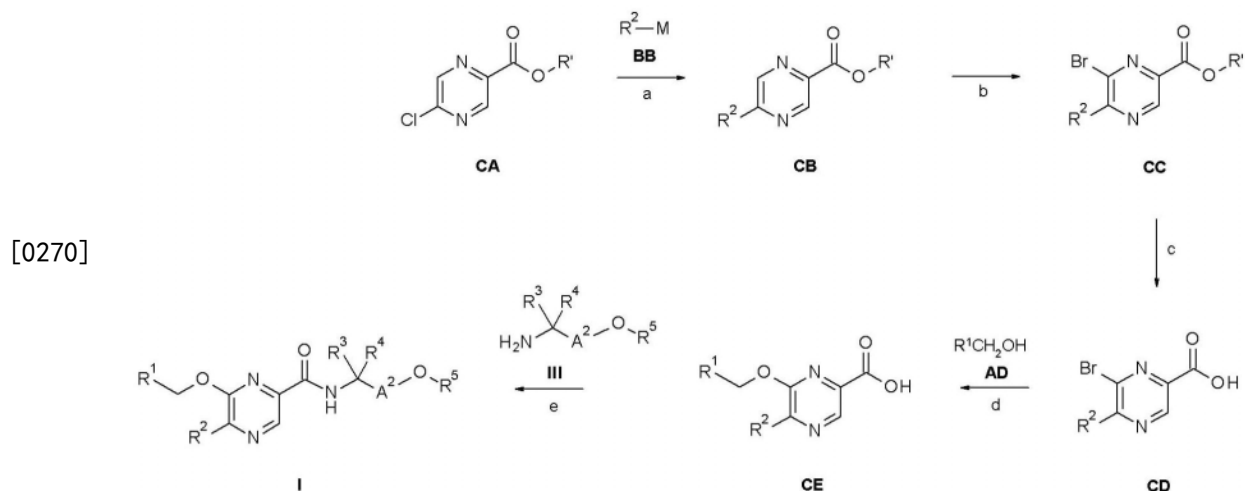
步骤b中所述与化合物AD反应。任选地,步骤iii)和步骤iv)可以互换。

[0266] 如果起始材料式BA、BB、AD或III的化合物中的一种含有一个或多个是不稳定的或者在一个或多个反应步骤的反应条件下是反应性的官能团,则可以采用本领域熟知的方法,在关键步骤之前引入适当的保护基(P)(如例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基),John Wiley和Sons Inc.New York 1999,第3版)。这样的保护基可以使用本领域已知的标准方法在合成的后一阶段除去。

[0267] 如果式BA、BB、AD或III的一种或多种化合物含有手性中心,则式AC'、AE、BC、BD和I的甲基吡啶可以以非对映异构体或对映异构体的混合物获得,其可以通过本领域中公开的方法,例如(手性)HPLC或结晶来分离。外消旋化合物可以例如经由非对映异构体盐通过结晶分离为其对映体,或通过采用特定色谱方法的对映体分离,使用手性吸附剂或手性洗脱剂分离对映体而分离为其对映体。

[0268] 依照根据方案3的程序,化合物CA(R' = H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基或另外的合适保护基,例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基),John Wiley和Sons Inc.New York 1999,第3版的保护基)可以用作起始材料。CA商购可得(例如,对于R' = 甲基:5-氯-吡啶-2-甲酸甲基酯,CAN 33332-25-1)、描述于文献中或可以通过本领域技术人员合成。

[0269] 方案3



[0271] 通过本领域技术人员熟知的方法,通过与胺BB(M是H)偶联由CA制备化合物CB,例如在碱,特别是三乙胺的存在下,在惰性溶剂,特别是二噁烷中,在室温至45℃范围内的温度下,通过与相应的胺BB(M是H)反应来制备(步骤a)。

[0272] 化合物CB到CC的转化可以在合适溶剂中通过亲电芳香溴化来实现,特别是在氯仿中在升高的温度下,特别是在60℃下,或者通过使用文献中已知的其他条件,通过用N-溴代琥珀酰亚胺的溴化来实现(b)。

[0273] 通过本领域技术人员熟知的方法-使用例如含水LiOH、NaOH或KOH在四氢呋喃/乙醇或者另外的合适溶剂中,在0℃至所采用溶剂的回流温度的温度下-使通式CC的酯皂化,得到通式CD的酸(步骤c)。

[0274] 在碱例如氢氧化钾的存在下,在有或没有惰性溶剂例如DMSO的情况下,在室温至溶剂的回流温度范围内的温度下,特别是在室温下,通过与合适的取代伯醇或仲醇AD如取

代的环丙基甲醇反应,溴-吡嗪CD可以转化为化合物CE(步骤d)。

[0275] 通过合适的酰胺键形成反应,化合物I可以由酸CE和相应的式III的胺制备(步骤e)。这些反应在本领域是已知的。例如,可以采用偶联剂如N,N'-羰基-二咪唑(CDI)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、1-羟基-1,2,3-苯并三唑(HOBT)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)和0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲-六氟-磷酸盐(HBTU)来实现这样的转化。一种方便的方法是例如在惰性溶剂如例如二甲基甲酰胺中,在室温下,使用HBTU和碱例如N-甲基吗啉。

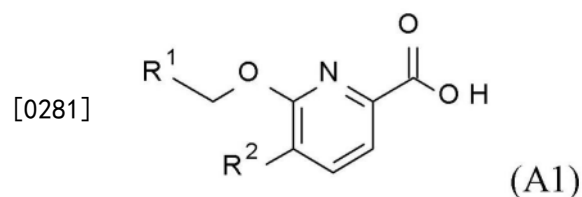
[0276] 胺III和醇AD可商购获得、描述于文献中、可以由本领域技术人员合成或如实验部分中所述合成。

[0277] 如果起始材料式CA、BB、AD或III的化合物中的一种含有一个或多个在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的官能团,则可以利用本领域公知方法在关键步骤之前引入适当的保护基(P)(如例如描述于T.W.Greene等人,Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基),John Wiley和Sons Inc.New York 1999,第3版)。这样的保护基可以在合成的较后阶段使用本领域中已知的标准方法去除。

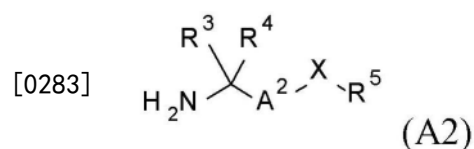
[0278] 如果式CA、BB、AD或III的一种或多种化合物含有手性中心,则式CB至CE或I的吡嗪可以以非对映异构体或对映异构体的混合物获得,其可以通过本领域中公知的方法,例如(手性)HPLC或结晶来分离。外消旋化合物可以例如经由非对映异构体盐通过结晶分离为其对映体,或通过特定色谱方法的对映体分离,使用手性吸附剂或手性洗脱剂分离对映体而分离为其对映体。

[0279] 因此,本发明还涉及用于制备根据本发明的化合物的方法,其包括以下步骤中的一个:

[0280] (a) 使式(A1)的化合物

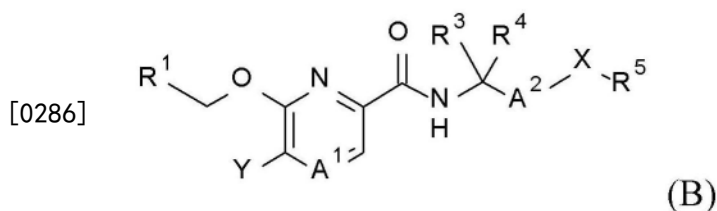


[0282] 与式(A2)的化合物



[0284] 在偶联剂和碱的存在下反应;

[0285] (b) 使式(B)的化合物



[0287] 在R2M、钯催化剂和碱的存在下反应；

[0288] 其中A¹、A²、R¹-R⁵和X如上所定义并且Y是卤素。

[0289] 步骤(a)的偶联剂方便地是酰胺键形成剂,如例如N,N'-羰基-二咪唑(CDI)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、1-羟基-1,2,3-苯并三唑(HOBT)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)和0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐(HBTU)。

[0290] N-甲基吗啉是方便用于步骤(a)的碱。

[0291] 在步骤(a)中,HBTU可以有利地与N-甲基吗啉组合使用。

[0292] 步骤(a)的溶剂可以有利地是二甲基甲酰胺。

[0293] 在步骤(b)中,钯催化剂可以例如是三(二亚苄基丙酮)二钯/二甲基双二苯基-膦基夹氧杂蒽。

[0294] 在步骤(b)中,碱可以是例如碳酸铯。

[0295] 在步骤(b)中,溶剂有利地是1,4-二噁烷。

[0296] Y可以方便地是溴。

[0297] 本发明还涉及通过根据本发明的方法制备的根据本发明的化合物。

[0298] 本发明的另一实施方案提供药物组合物或药物,其包含本发明的化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂,以及使用本发明的化合物制备这种组合物和药物的方法。在一个实例中,式(I)化合物可以通过在环境温度在合适的pH,并以期望的纯度程度,与生理学上可接受的载体即在所采用的剂量和浓度对接受者无毒的载体混合成盖仑给药形式。制剂的pH主要取决于具体的用途和化合物的浓度,但是优选在约3至约8范围内的任意处。在一个实例中,将式(I)化合物在乙酸盐缓冲液中在pH 5配制。在另一个实施方案中,式(I)化合物是无菌的。可以将化合物例如作为固体或无定形组合物,作为冻干的制剂或作为水溶液储存。

[0299] 以与良好医疗实践相一致的方式将组合物配制,定剂量和给药。在这方面要考虑的因素包括所治疗的具体病症,所治疗的具体哺乳动物,个体患者的临床状况,病症的原因,药剂的输送位置,给药方法,给药的时间安排,和执业医师已知的其他因素。

[0300] 本发明的化合物可以通过任何合适的方式给药,包括口服、局部(包括经颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内以及硬膜外和鼻内,并且,如果需要局部治疗,则病灶内给药。肠胃外输液包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下给药。

[0301] 本发明的化合物可以以任何方便的给药形式给药,例如,片剂、散剂、胶囊、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶、乳剂、贴剂等。这样的组合物可以含有药物制剂中的常规组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂及其他活性剂。

[0302] 典型的制剂通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备。合适的载体和赋形剂是本领域技术人员公知的并详述于,例如,Ansel,Howard C.等,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(Ansel的药物剂型和药物输送系统).Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.,等Remington:The Science and Practice of Pharmacy(药学的科学与实践).Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients(药品辅料手册).Chicago,Pharmaceutical Press,2005中。制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂(opaque agent)、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、增味剂、稀释剂及其他已知添加剂,以提供药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)的精致呈现或协助制备药物产品(即,药品)。

[0303] 本发明还特别涉及:

[0304] 式(I)的化合物用于治疗或预防疼痛、动脉粥样硬化、老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、青光眼、糖尿病、炎症、炎性肠病、缺血-再灌注损伤、急性肝功能衰竭、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、系统性纤维化、急性同种异体移植排斥、慢性同种异体移植肾病、糖尿病性肾病、肾小球性肾病、心肌病、心力衰竭、心肌缺血、心肌梗死、系统性硬化病、热伤、烧伤、增生性瘢痕、瘢痕瘤、牙龈炎发热、肝硬化或肿瘤、骨量调节、神经变性、卒中、暂时性局部缺血发作或葡萄膜炎的用途;

[0305] 根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防疼痛、动脉粥样硬化、老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、青光眼、糖尿病、炎症、炎性肠病、缺血-再灌注损伤、急性肝功能衰竭、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、系统性纤维化、急性同种异体移植排斥、慢性同种异体移植肾病、糖尿病性肾病、肾小球性肾病、心肌病、心力衰竭、心肌缺血、心肌梗死、系统性硬化病、热伤、烧伤、增生性瘢痕、瘢痕瘤、牙龈炎发热、肝硬化或肿瘤、骨量调节、神经变性、卒中、暂时性局部缺血发作或葡萄膜炎;

[0306] 一种式(I)的化合物,其用于治疗或预防疼痛、动脉粥样硬化、老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、青光眼、糖尿病、炎症、炎性肠病、缺血-再灌注损伤、急性肝功能衰竭、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、系统性纤维化、急性同种异体移植排斥、慢性同种异体移植肾病、糖尿病性肾病、肾小球性肾病、心肌病、心力衰竭、心肌缺血、心肌梗死、系统性硬化病、热伤、烧伤、增生性瘢痕、瘢痕瘤、牙龈炎发热、肝硬化或肿瘤、骨量调节、神经变性、卒中、暂时性局部缺血发作或葡萄膜炎;和

[0307] 一种用于治疗或预防疼痛、动脉粥样硬化、老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、青光眼、糖尿病、炎症、炎性肠病、缺血-再灌注损伤、急性肝功能衰竭、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、系统性纤维化、急性同种异体移植排斥、慢性同种异体移植肾病、糖尿病性肾病、肾小球性肾病、心肌病、心力衰竭、心肌缺血、心肌梗死、系统性硬化病、热伤、烧伤、增生性瘢痕、瘢痕瘤、牙龈炎发热、肝硬化或肿瘤、骨量调节、神经变性、卒中、暂时性局部缺血发作或葡萄膜炎的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)的化合物。

[0308] 本发明特别涉及一种式(I)的化合物,其用于治疗或预防缺血、再灌注损伤、肝纤维化或肾纤维化,特别是缺血或再灌注损伤。

[0309] 现在将通过以下实施例描述本发明,所述实施例不具有限制特性。

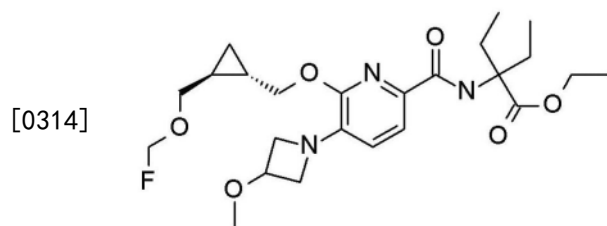
实施例

[0310] 缩写

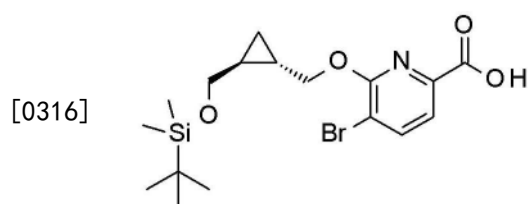
[0311] AcOH=乙酸;外消旋-BINAP=外消旋的2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘;CAN=化学文摘服务编号;DCM=二氯甲烷;DEA=二乙醇胺;DIPEA=N-乙基-N-异丙基丙-2-胺;DMF=二甲基甲酰胺;DPPA=二苯基磷酰基叠氮化物;EDC=1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺;EI=电子冲击;EtOAc=乙酸乙酯;HATU=2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V);HBTU=O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基甲基脲六氟磷酸盐;HOBt=羟基苯并四唑;HPLC=LC=高效液相色谱;ISP=离子喷射,对应于ESI(电喷射);LAH=氢化铝锂;LC=液相色谱;LiTMP=四甲基哌啶锂;MS=质谱;NMR数据以相对于内标物四甲基硅烷的百万分一为单位(δ)报告,并且参比来自样品溶剂(d_6 -DMSO,除非另有说明)的氘锁场信号;偶合常数(J)以赫兹(Hertz)记;m-CPBA=间-氯过氧苯甲酸;mp=熔点;PTSA=对甲苯磺酸;RT=室温;Rt=保留时间;SFC=超临界流体色谱;SOR=比旋度;TBAF=四-正丁基氟化铵;TBTU=O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲四氟硼酸盐;THF=四氢呋喃。

[0312] 实施例1

[0313] 2-乙基-2-{{[6-((1S,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{[6-((1R,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯



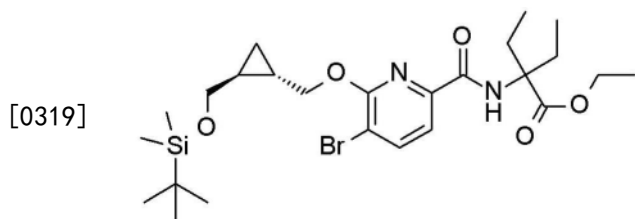
[0315] a) (外消旋)-反式-5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酸



[0317] 在250mL圆底烧瓶中,将在矿物油中的氢化钠(507mg,12.7mmol,Eq:2)与DMF(50mL)合并,得到灰色悬浮液,将其冷却至0℃。将(外消旋)-反式-(-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲醇(2.06g,9.52mmol,Eq:1.5)溶解在DMF(100mL)中并加入到反应混合物中,将其在0℃下搅拌1h。将5-溴-6-氯吡啶甲酸(CAN 959958-25-9,1500mg,6.34mmol,Eq:1)溶解在DMF(20mL)中并加入到反应混合物中。在室温下继续搅拌20h。加入250mg的氢化钠并继续搅拌3h。加入另一部分的450mg NaH和300mg的(外消旋)-反式-(-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲醇。在室温下搅拌3h之后,通过加入水使反应混合物猝灭并在真空中浓缩。通过加入HCl(1M)小心地对剩余物进行酸化。将混合物用EtOAc稀释并用盐水(3x250mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,得到无色油状

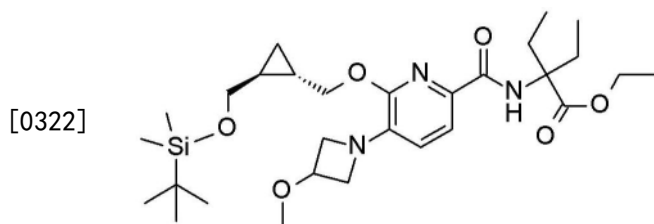
物。粗产物通过柱色谱(SiO_2 , 50g, 庚烷/ EtOAc)纯化, 得到富集的标题化合物(1g), 其足够纯以继续进行下一步骤, $\text{MS (ISP)}: 416.3 [\text{MH}^+]$ 。

[0318] b) (外消旋)-反式-2-(5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



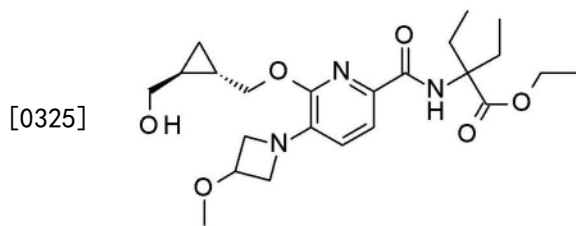
[0320] 在50mL圆底烧瓶中, 将(外消旋)-反式-5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酸(1.02g, 2.45mmol, Eq:1.5)与DMF(28.2mL)合并, 得到无色溶液。加入DIPEA(1.06g, 1.43mL, 8.18mmol, Eq:5)和TBTU(788mg, 2.45mmol, Eq:1.5)。加入2-氨基-2-乙基丁酸乙酯盐酸盐(CAN 1135219-29-2, 320mg, 1.64mmol, Eq:1)并将反应混合物在室温下搅拌1h。将溶剂在减压下除去并将剩余物溶解在 EtOAc 中。将有机层合并, 用饱和 NaHCO_3 (3x20mL)、1M HCl (3x20mL)和饱和 NaCl (3x20mL)洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(SiO_2 , 50g, 庚烷/ EtOAc)纯化, 得到标题化合物(235mg, 26%), 为无色油状物, $\text{MS (ISP)}: 556.8 [\text{M-H}^-]$ 。

[0321] c) (外消旋)-反式-2-(6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



[0323] 在20mL密封管中, 将(外消旋)-反式-2-(5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯(228mg, 409 μmol , Eq:1)与甲苯(15mL)合并, 得到无色溶液。加入 Cs_2CO_3 (400mg, 1.23mmol, Eq:3)和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(CAN 148644-09-1, 75.5mg, 613 μmol , Eq:1.5)。加入外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(50.9mg, 81.8 μmol , Eq:0.2)和乙酸钯(II)(18.4mg, 81.8 μmol , Eq:0.2)。将反应混合物在110 $^\circ\text{C}$ 搅拌4h, 用 EtOAc 稀释并通过硅藻土过滤。将有机溶剂在减压下除去并将剩余物溶解在 EtOAc 中。将有机层合并, 用1M HCl (3x25mL)和饱和 NaCl (1x25mL)洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(SiO_2 , 20g, 庚烷/ EtOAc)纯化, 得到标题化合物(207mg, 90%), 为无色油状物。

[0324] d) (外消旋)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯



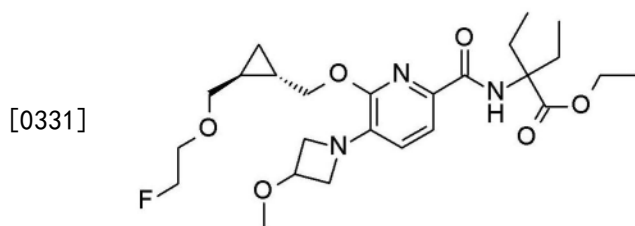
[0326] 在50mL圆底烧瓶中,将(外消旋)-反式-2-(6-((-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯(200mg, 355 μ mol, Eq:1)与AcOH(3mL)、水(1mL)和THF(1mL)合并,得到无色溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h。将有机溶剂在减压下除去并且剩余物用EtOAc稀释。将有机层合并,用饱和NaHCO₃(3x10mL)和饱和NaCl(1x25mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,得到标题化合物(186mg, 定量),为无色油状物,将其在未经进一步纯化下用于下一步骤,MS (ISP):450.343[MH⁺]

[0327] e)2-乙基-2-{{6-({(1S,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-({(1R,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯

[0328] 在5mL圆底烧瓶中,将(外消旋)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(31mg, 69 μ mol, Eq:1)与DMF(1mL)合并,得到浅黄色溶液。加入在矿物油中的氢化钠(13.8mg, 345 μ mol, Eq:5)并将反应混合物在室温下搅拌30min。加入氟-碘-甲烷(55.1mg, 23.3 μ L, 345 μ mol, Eq:5)。将反应混合物在室温下搅拌12h,用EtOAc稀释并用盐水(3x10mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,得到标题化合物(2.5mg, 5.19 μ mol, 8%),为无色油状物,MS (ISP):482.370[MH⁺]

[0329] 实施例2

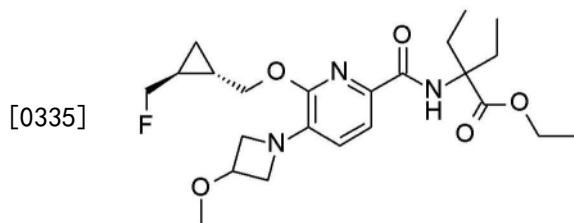
[0330] 2-乙基-2-{{6-({(1S,2S)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-({(1R,2R)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯



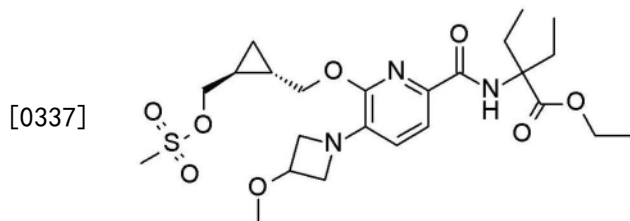
[0332] 类似于实施例1e中所述的程序,使(外消旋)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例1d)与氟-碘-乙烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS (ISP):492.359[MH⁺]

[0333] 实施例3

[0334] 2-乙基-2-{{6-({(1S,2S)-2-(氟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-({(1R,2R)-2-(氟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯



[0336] a) (外消旋)-反式-2-乙基-2-(5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-((-2-((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯



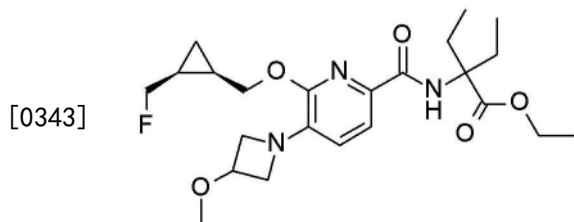
[0338] 在5mL圆底烧瓶中,将(外消旋)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例1d,50mg,111 μ mol,Eq:1)与 CH_2Cl_2 (1000 μ L)合并,得到无色溶液。将反应混合物冷却至0 $^\circ\text{C}$ 并加入三乙胺(33.8mg,46.5 μ L,334 μ mol,Eq:3)和甲磺酰氯(25.5mg,17.3 μ L,222 μ mol,Eq:2)。将反应混合物在室温下搅拌2h。加入另外的10 μ L的甲磺酰氯并继续搅拌30min。将反应混合物用EtOAc稀释并且有机层用1M HCl(3x10mL)、饱和 NaHCO_3 (3x10mL)和饱和NaCl(1x20mL)洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩,得到粗制标题化合物,将其在未经进一步纯化下用于下一步骤,LC-MS:528.3[MH $^+$]。

[0339] b) 2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2S)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{[(1R,R)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯

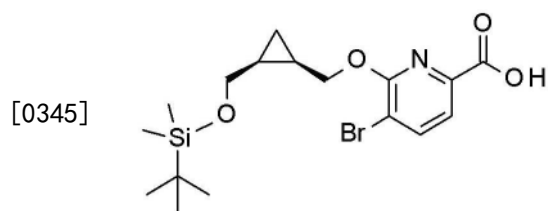
[0340] 在20mL密封管中,在氩气的气氛下将(外消旋)-反式-2-乙基-2-(5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-((-2-((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(64mg,121 μ mol,Eq:1)与乙腈(10mL)合并,得到无色溶液。加入在THF中的TBAF(606 μ L,606 μ mol,Eq:5)并将反应混合物加热至80 $^\circ\text{C}$ 持续1h。将混合物用EtOAc稀释并用1M HCl(3x25mL)和盐水(1x25mL)洗涤。粗产物通过柱色谱(SiO_2 ,5g,庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(19mg,35%),为无色油状物,MS(ISP):452.351[MH $^+$]。

[0341] 实施例4

[0342] 2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2S)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2R)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯

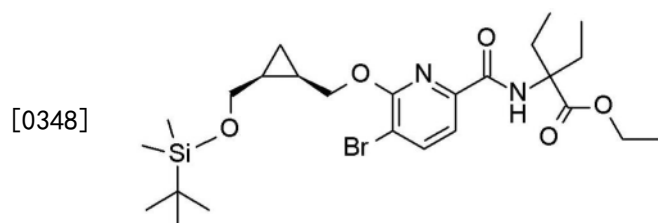


[0344] a) (外消旋)-顺式-5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酸



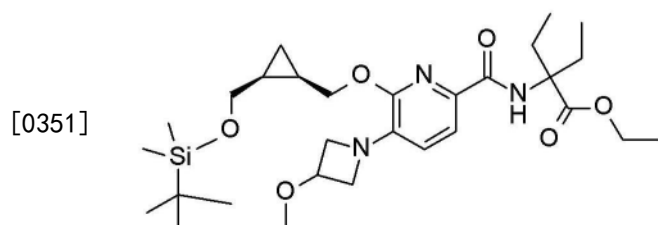
[0346] 类似于实施例1a中所述的程序,使5-溴-6-氯吡啶甲酸(CAN 959958-25-9)与(外消旋)-反式-(-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)甲氧基)环丙基)甲醇(CAN 124200-37-9)反应,得到标题化合物,为浅黄色油状物,MS (ISP):418.162[MH⁺]

[0347] b) (外消旋)-顺式-2-(5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



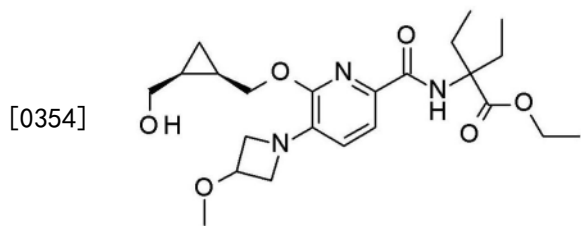
[0349] 类似于实施例1b中所述的程序,使(外消旋)-顺式-5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酸与2-氨基-2-乙基丁酸乙酯盐酸盐(CAN 1135219-29-2)反应,得到标题化合物,为无色油状物,LC-MS (UV峰面积/ESI) 90%, 559.2032[MH⁺]

[0350] c) (外消旋)-顺式-2-(6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



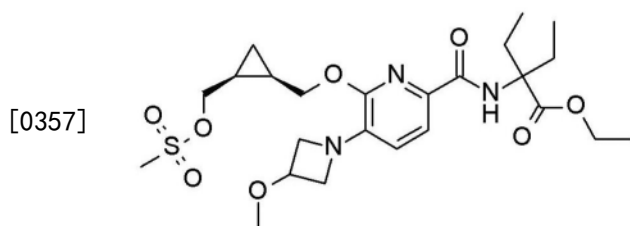
[0352] 类似于实施例1c中所述的程序,使(外消旋)-顺式-2-(5-溴-6-((-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯与3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(CAN 148644-09-1)反应,得到标题化合物(60mg, 85%),为浅黄色油状物,LC-MS (UV峰面积/ESI) 100%, 564.3469[MH⁺]

[0353] d) (外消旋)-顺式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯



[0355] 类似于实施例1d中所述的程序,将(外消旋)-顺式-2-(6-((-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯用AcOH处理,获得粗制标题化合物,将其在未经进一步纯化下用于下一反应步骤,MS (ISP): 550.343[MH⁺].

[0356] e) (外消旋)-顺式-2-乙基-2-(5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-((-2-((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯



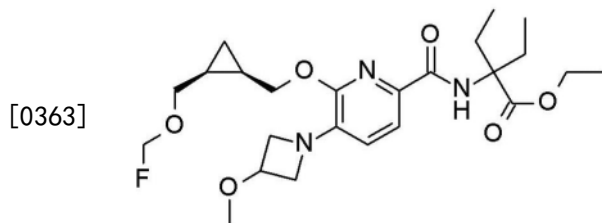
[0358] 类似于实施例3a中所述的程序,使(外消旋)-顺式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯与甲磺酰氯反应,获得粗制标题化合物,将其在未经进一步纯化下用于下一反应步骤,MS (ISP): 528.300[MH⁺].

[0359] f) 2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2S)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2R)-2-(氟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯

[0360] 类似于实施例3b中所述的程序,使(外消旋)-顺式-2-乙基-2-(5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-((-2-((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丙基)甲氧基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯与TBAF反应,获得标题化合物,为无色油状物,MS (ISP): 452.351[MH⁺].

[0361] 实施例5

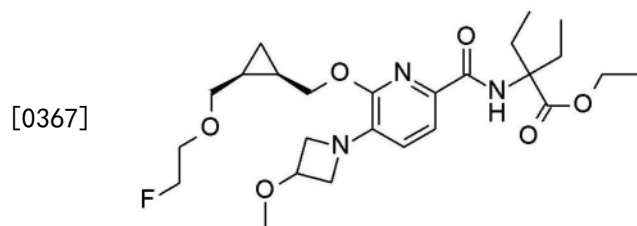
[0362] 2-乙基-2-{{6-{{[(1R,2S)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2R)-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯



[0364] 类似于实施例1e中所述的程序,使(外消旋)-顺式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例4d)与氟-碘-甲烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS (ISP): 482.370[MH⁺].

[0365] 实施例6

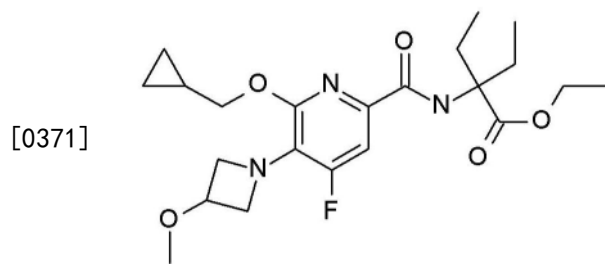
[0366] 2-乙基-2- {[6- ({(1R,2S)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯和2-乙基-2- {[6- ({(1S,2R)-2-[(2-氟乙氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}丁酸乙酯



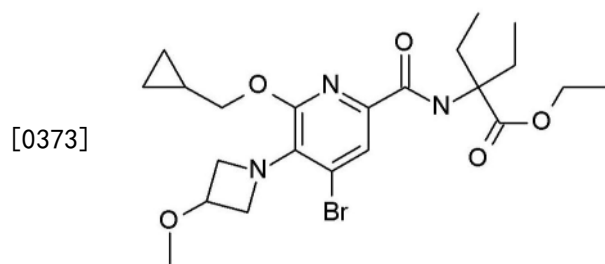
[0368] 类似于实施例1e中所述的程序,使(外消旋)-顺式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例4d)与氟-碘-乙烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS (ISP): 496.324[MH⁺].

[0369] 实施例7

[0370] 2- {[6-(环丙基甲氧基)-4-氟-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}-2-乙基丁酸乙酯



[0372] a) 2-(4-溴-6-(环丙基甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



[0374] 在5mL圆底烧瓶中,将2-(6-(环丙基甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯(CAN 1778678-14-0, 28mg, 66.7μmol, Eq:1)与DMF(1.5mL)合并,得到浅黄色溶液。加入N-溴代琥珀酰亚胺(23.8mg, 133μmol, Eq:2)并将反应在室温下搅拌30min。将混合物用EtOAc稀释并用水/盐水(1x15mL)和盐水(2x15mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(SiO₂, 5g, 庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(21mg, 63%),为无色油状物,MS (ISP): 498.229[MH⁺].

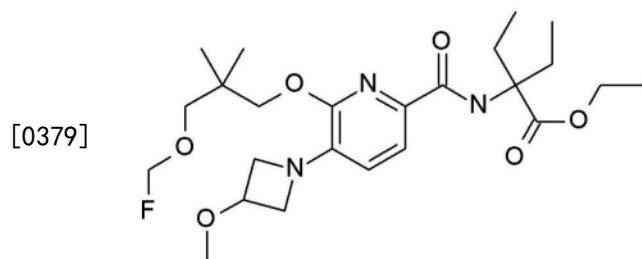
[0375] b) 2- {[6-(环丙基甲氧基)-4-氟-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基}-2-乙基丁酸乙酯

[0376] 在5mL圆底烧瓶中,将2-(4-溴-6-(环丙基甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯(21mg, 42.1μmol, Eq:1)和CsF(128mg, 843μmol, Eq:20)与

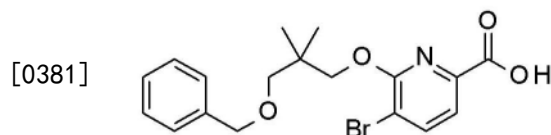
DMSO (500 μ L) 合并,得到白色悬浮液。将反应混合物加热至120 $^{\circ}$ C持续7d,用EtOAc稀释并用盐水(3x15mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(0.7mg,4%),为白色固体,LC-MS (UV峰面积/ESI) 100%,438.2417[MH⁺]。

[0377] 实施例8

[0378] 2-乙基-2-({6-[3-(氟甲氧基)-2,2-二甲基丙氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基)丁酸乙酯

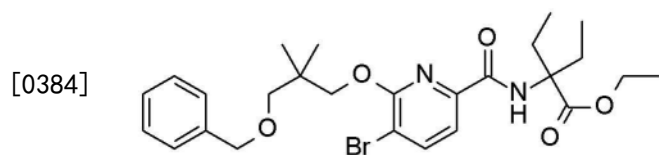


[0380] a) 6-(3-(苄基氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-5-溴吡啶甲酸



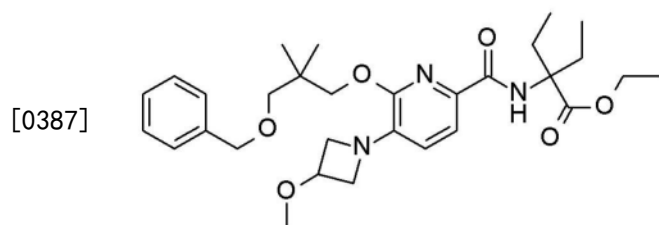
[0382] 类似于实施例1a中所述的程序,使5-溴-6-氯吡啶甲酸(CAN 959958-25-9)与3-(苄基氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇(CAN 66582-32-9)反应,得到标题化合物,为白色固体,MS (ISP):394.060[MH⁺]。

[0383] b) 2-(6-(3-(苄基氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-5-溴吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



[0385] 类似于实施例1b中所述的程序,使6-(3-(苄基氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-5-溴吡啶甲酸与2-氨基-2-乙基丁酸乙酯盐酸盐(CAN 1135219-29-2)反应,得到标题化合物,为黄色油状物,MS (ISP):535.200[MH⁺]。

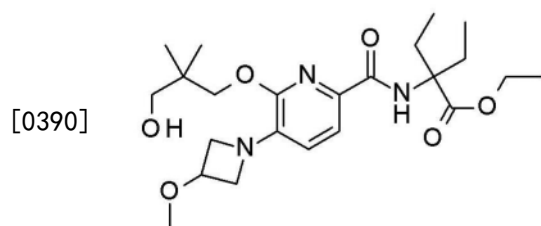
[0386] c) 2-(6-(3-(苄基氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



[0388] 类似于实施例1c中所述的程序,使2-(6-(3-(苄基氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-5-溴吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯与3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(CAN 148644-09-1)反应,得到标题化合物(680mg,88%),为浅黄色油状物,MS (ISP):542.357[MH⁺]。

[0389] d) 2-乙基-2-(6-(3-羟基-2,2-二甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶

甲酰胺基)丁酸乙酯



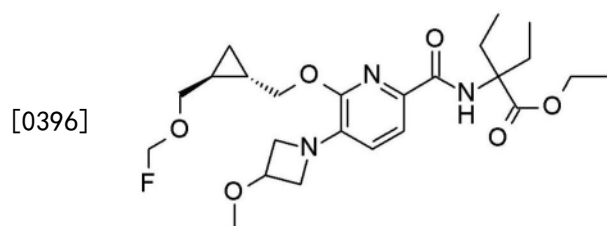
[0391] 在100mL圆底烧瓶中,将2-(6-(3-(苄基氧基)-2,2-二甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯(665mg,1.23mmol,Eq:1)与EtOAc(30mL)和MeOH(3mL)合并,得到浅黄色溶液。加入炭载Pd-C(600mg,5.64mmol,Eq:4.59)。将混合物在氢气气氛下搅拌48h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将有机溶剂在减压下除去,得到目标化合物(523mg,94%),为白色固体,MS(ISP):452.351[MH⁺]。

[0392] e) 2-乙基-2-({6-[3-(氟甲氧基)-2,2-二甲基丙氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基)丁酸乙酯

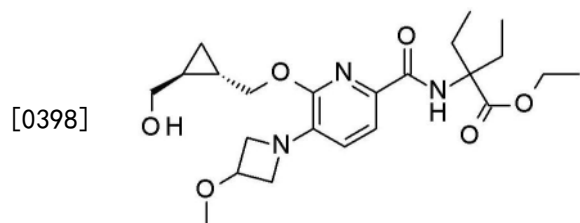
[0393] 类似于实施例1e中所述的程序,使2-乙基-2-(6-(3-羟基-2,2-二甲基丙氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯与氟-碘-甲烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS(ISP):484.237[MH⁺]。

[0394] 实施例9

[0395] (+)-反式-2-乙基-2-{{6-((-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯



[0397] a) (+)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯



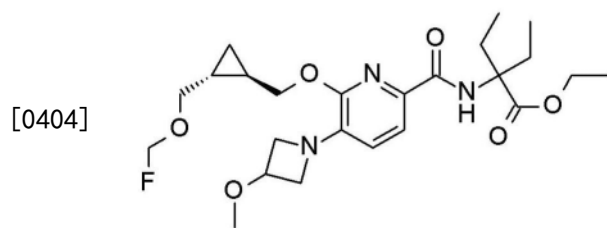
[0399] 使(外消旋)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例1d)经过制备型手性HPLC(柱Chiralpak AD, 90%庚烷/10%乙醇和NH₄OAc)。将有机溶剂在减压下除去并且剩余物用EtOAc稀释。有机相用水(3x50mL)和盐水(1x50mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,得到标题化合物,为浅黄色油状物,LC-MS(UV峰面积/ESI)100%,450.2624[MH⁺]。

[0400] b) (+)-反式-2-乙基-2-{{6-((-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯

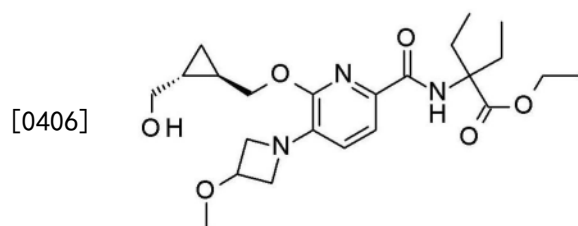
[0401] 在5mL圆底烧瓶中,将(+)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(56mg,125 μ mol,Eq:1)与DMF(1mL)合并,得到浅黄色溶液。加入在矿物油中的氢化钠(24.9mg,623 μ mol,Eq:5)并将反应混合物在室温下搅拌30min。加入氟-碘-甲烷(99.6mg,42 μ L,623 μ mol,Eq:5)并继续搅拌90min。将反应混合物用EtOAc稀释并用盐水(3x10mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(SiO₂,5g,庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(10mg,17%),为无色油状物,MS(ISP):482.319[MH⁺]。

[0402] 实施例10

[0403] (-)-反式-2-乙基-2-{{6-((-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯



[0405] a) (-)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯或对映异构体



[0407] 类似于实施例9a中所述的程序,使(外消旋)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例1d)经过制备型手性HPLC,得到标题化合物,为浅黄色油状物,LC-MS(UV峰面积/ESI)99%,450.2631[MH⁺]。

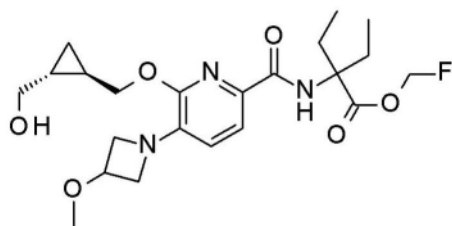
[0408] b) (-)-反式-2-乙基-2-{{6-((-2-[(氟甲氧基)甲基]环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸乙酯

[0409] 类似于实施例9b中所述的程序,使(-)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯与氟-碘-甲烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS(ISP):482.319[MH⁺]。

[0410] 实施例11

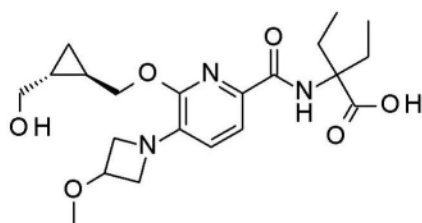
[0411] (-)-反式-2-乙基-2-{{6-[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸氟甲酯

[0412]



[0413] a) (-)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸

[0414]



[0415] 在10mL圆底烧瓶中,将(-)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例10a,117mg,260 μ mol,Eq:1)与THF(2mL)、MeOH(2.2mL)和水(2mL)合并,得到无色溶液。加入KOH(73mg,1.3mmol,Eq:5)。将混合物在90℃下搅拌18h。将有机溶剂在减压下除去。将水相调节至pH 2(1M HCl)并用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的萃取物用盐水(1x10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并过滤。将溶剂在减压下除去,得到粗制标题化合物(110mg,定量),为无色油状物,将其在未经进一步纯化下用于下一反应步骤,LC-MS(ES):420.3[M-H]。

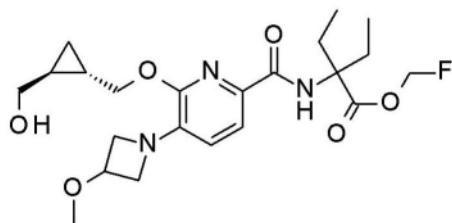
[0416] b) (-)-反式-2-乙基-2-{{6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸氟甲酯

[0417] 在50mL试管中,将K₂CO₃(32.5mg,235 μ mol,Eq:3)与DMF(2mL)合并,得到白色悬浮液。加入(-)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸(33mg,78.3 μ mol,Eq:1)和氟-碘-甲烷(37.6mg,15.9 μ L,235 μ mol,Eq:3)。继续搅拌2h。将溶剂在减压下除去。粗产物通过柱色谱(SiO₂,5g,庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(23mg,65%),为无色油状物,MS(ISP):454.308[MH⁺]。

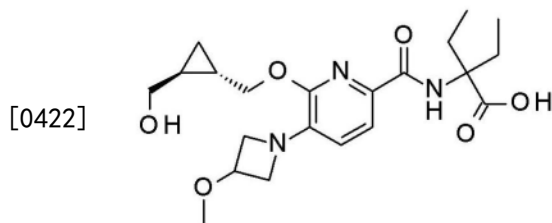
[0418] 实施例12

[0419] (+)-反式-2-乙基-2-{{6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸氟甲酯

[0420]



[0421] a) (+)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸



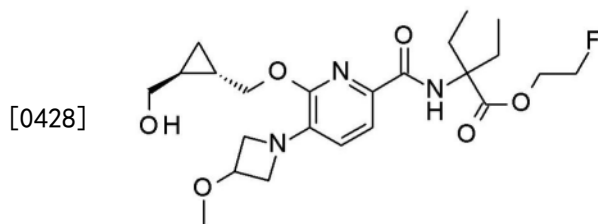
[0423] 类似于实施例11a中所述的程序,将(+)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯(实施例9a)用KOH处理,得到标题化合物,为白色固体,MS(ISP):422.281[MH⁺].

[0424] b) (+)-反式-2-乙基-2-{{6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸氟甲酯

[0425] 类似于实施例11b中所述的程序,使(+)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸与氟-碘-甲烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS(ISP):454.308[MH⁺].

[0426] 实施例13

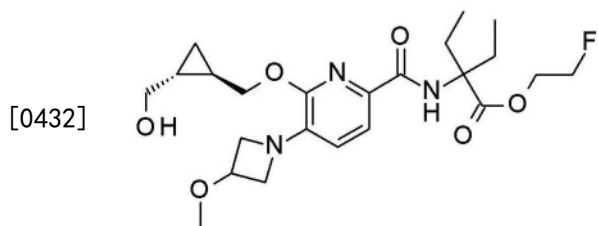
[0427] (+)-反式-2-乙基-2-{{6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸2-氟乙酯



[0429] 类似于实施例11b中所述的程序,使(+)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸(实施例12a)与氟-碘-乙烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS(ISP):468.313[MH⁺].

[0430] 实施例14

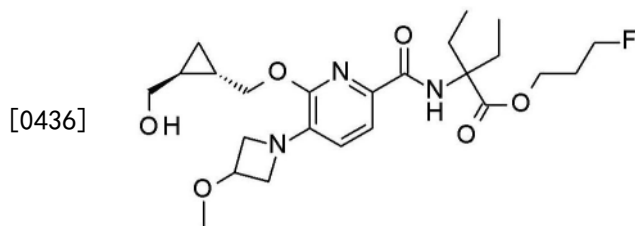
[0431] (-)-反式2-乙基-2-{{6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸-2-氟乙酯



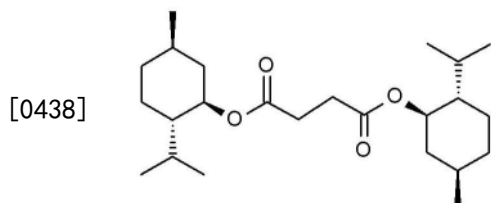
[0433] 类似于实施例11b中所述的程序,使(-)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸(实施例11a)与氟-碘-乙烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS(ISP):468.313[MH⁺].

[0434] 实施例15

[0435] 2-乙基-2-{{6-{{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基}氨基}丁酸3-氟丙酯



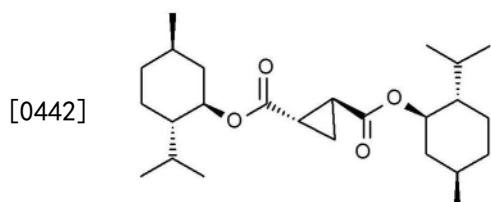
[0437] a) 丁二酸双(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯



[0439] 将2L单颈圆底烧瓶装配搅拌器、Dean-Stark分水器和冷凝器。向烧瓶中装入琥珀酸酐(64g,0.64mol,1eq.)、1-薄荷醇(199.88g,1.3mol,2eq.)、对甲苯磺酸一水合物(1.1g,6.39mmol,0.01eq.)和甲苯(576mL)。将混合物在回流下加热24h,冷却至25℃,用己烷(640mL)稀释并倒入到饱和碳酸氢钠水溶液(800mL)、甲醇(320mL)和水(320mL)中。分离各个层并且水相用己烷(2x320mL)萃取。将有机相合并,用盐水(640mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。将溶剂在减压下除去并将粗产物溶解在甲醇(240mL)中。将溶液冷却至+4℃持续16h以形成无色晶体,其通过抽吸过滤进行收集。晶体通过从甲醇(240mL)重结晶进行纯化,得到纯的丁二酸双(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯(212g,84%)。

[0440] SOR值:[-87.64°],在 $\cong 25^{\circ}\text{C}$,在 CHCl_3 中的1.0132%溶液。

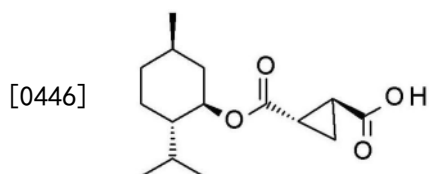
[0441] b) (1S,2S)-环丙烷-1,2-二甲酸1,2-双(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯



[0443] 在 N_2 气氛下,在0℃将丁基锂在THF中的1.8M溶液(152.2mmol,84mL)加入到225mL的THF中。在搅拌下,在20min时间内逐滴加入四甲基哌啶锂(28.2mL,167mmol)。在0℃继续搅拌1h。然后,将反应混合物冷却至-78℃。在20min时间内逐滴加入丁二酸双(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯(30g,76.1mmol)在THF(60mL)中的溶液。将黄色溶液搅拌1h。在20min时间内逐滴加入溴氯甲烷(4.08mL,60.91mmol)。将混合物在-78℃搅拌3h。加入 NH_4Cl 的饱和水溶液(120mL)。在25℃下搅拌30min之后,将混合物用EtOAc(3x150mL)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗制品通过柱色谱(SiO_2 ,100-200目,0.5-1%的乙酸乙酯和己烷)纯化,得到标题化合物(38g,42%),为无色晶体。该物质从甲醇(380mL)的重结晶得到纯的(1S,2S)-环丙烷-1,2-二甲酸1,2-双(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯(27g,36%)。

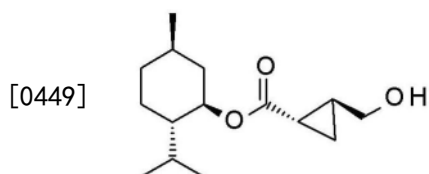
[0444] SOR值:[+18.18°],在 $\cong 25^{\circ}\text{C}$,在 CHCl_3 中的1.0288%溶液。

[0445] c) (1S,2S)-环丙烷-1,2-二甲酸单-((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基)酯



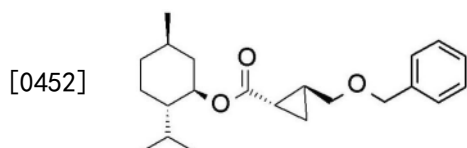
[0447] 在25℃,向(1S,2S)-环丙烷-1,2-二甲酸1,2-双(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯(25g,61.58mmol)在异丙醇(250mL)中的溶液加入5M的NaOH溶液(13.54mL,67.73mmol)。将混合物在70℃下搅拌16h。将有机溶剂在减压下除去。加入水(200mL)并将混合物用二乙醚(2x150mL)洗涤。水层用2N HCl (pH~2)酸化并用乙酸乙酯(3x250mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到(1S,2S)-2-([[(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己基]氧基]羰基)环丙烷-1-甲酸(11.4g,69%),为灰白色半固体。

[0448] d) (1S,2S)-2-(羟甲基)环丙烷-1-甲酸(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯



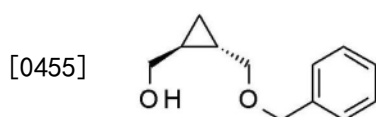
[0450] 在-78℃,向(1S,2S)-环丙烷-1,2-二甲酸单-((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基)酯(20g,74.63mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入硼烷在THF(56mL)中的1M溶液。将混合物在25℃下搅拌1h并用NH₄Cl水溶液(150mL)猝灭。将有机溶剂在减压下除去。加入水(50mL)并将混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶柱色谱(15-19%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙烷-1-甲酸(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己基酯(13.66g,72%),为微黄色半固体。

[0451] e) (1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙烷-1-甲酸(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯



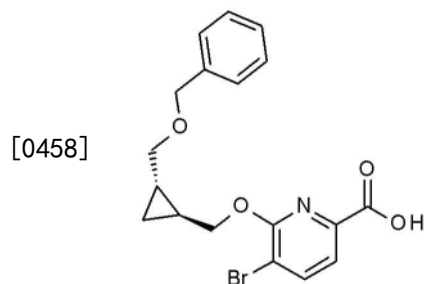
[0453] 在0℃,向(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙烷-1-甲酸(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯(20g,78.74mmol)在DMF(140mL)中的搅拌溶液中,加入NaH(4.72g,118.11mmol)。将混合物在25℃下搅拌30min。加入苄基溴(18.70mL,157.48mmol)并在25℃下继续搅拌30min。加入NH₄Cl水溶液(150mL)并将混合物用EtOAc(2x150mL)萃取。合并的有机层用水(3x120mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶柱色谱(1.9% EtOAc/己烷)纯化,得到(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙烷-1-甲酸(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯(22g,81%),为浅黄色油状物。

[0454] f) [(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲醇



[0456] 在0℃,向(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙烷-1-甲酸(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙-2-基)环己酯(10g,29.07mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中,加入LAH(58.14mL,1M,在THF中)。将混合物在0℃下搅拌40min并用NH₄Cl水溶液(100mL)猝灭。将有机溶剂在减压下除去。将溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。使合并的有机层干燥并且粗制品使用硅胶柱色谱(30-35%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲醇(5.33g,95%),为浅黄色油状物。

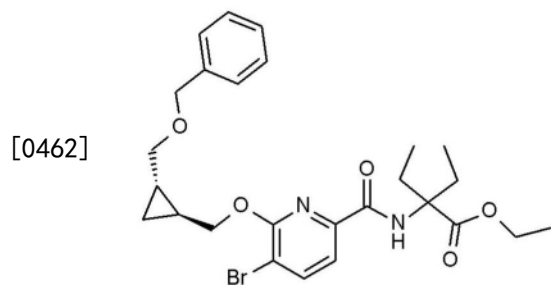
[0457] g) 6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-甲酸



[0459] 在0℃,向5-溴-6-氯吡啶-2-甲酸(CAN 959958-25-9,4g,19.80mmol)在DMF(45mL)中的溶液中分批加入NaH(2.77g,69.31mmol)并在0℃下搅拌20min。在0℃逐滴加入在DMF(15mL)中的[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲醇(4.18g,21.78mmol)。将混合物在25℃下搅拌15min,加热至80℃持续3h,冷却至25℃并用2N HCl水溶液猝灭至pH~2。加入水(100mL)并将混合物用EtOAc(3x150mL)萃取。合并的有机层用水(4x50mL)和盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-甲酸(7.7g,99%),为灰白色粘稠液体。

[0460] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5μ, (流动相:从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],1.5min,进一步至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],3.0min,保持该流动相组成至4min并且最后回到初始条件,5min)。纯度为76.78%,Rt=2.60min,MS理论值:391,MS实验值:391.8[M+H]。

[0461] h) 2-[(6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯

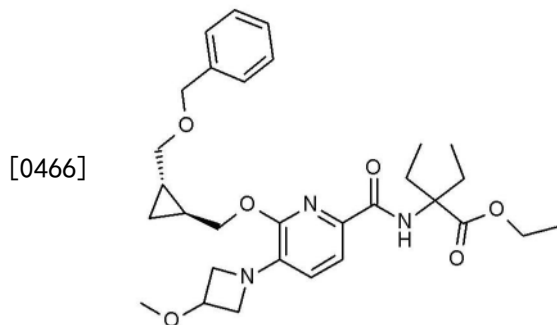


[0463] 向6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-甲酸(15.5g,39.54mmol)在DMF(100mL)中的溶液中,加入DIPEA(27.49mL,158.16mmol)、2-氨基-2-乙基丁酸乙酯(CAN 189631-96-7,7.73g,39.54mmol)和TBTU(15.25g,47.449mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16h,倒入水(170mL)中并用EtOAc(3x200mL)萃取。合并的有机层用水(4x120mL)和盐水(100mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并使其干燥。粗制品经由硅胶柱色谱(25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2-[(6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-

5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯(20.5g,97%),为浅褐色油状物。

[0464] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],1.5min,进一步至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],3.0min,保持该流动相组成至4min并且最后回到初始条件,5min)。纯度为91.47%,Rt=2.58min,MS理论值:533,MS实验值:533.0[M+H]。

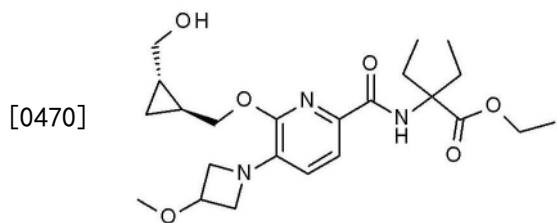
[0465] i) 2-[(6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯



[0467] 向2-[(6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯(4g,7.50mmol)在甲苯(160mL)中的溶液中,加入3-甲氧基氮杂环丁烷(1.39g,11.26mmol)和碳酸铯(7.33g,22.51mmol)。将混合物用氩气脱气10min。加入外消旋-B[NAP(0.935g,1.50mmol)和乙酸Pd(II)(0.34g,1.50mmol)。将混合物加热至110℃持续3h,用EtOAc(100mL)稀释,通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(3x100mL)洗涤。将滤液浓缩并将粗制品通过硅胶柱色谱(42-50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2-[(6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯(3.1g,76%),为浅褐色油状物。

[0468] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为96.74%,Rt=2.37min,MS理论值:539,MS实验值:539.9[M+H⁺]。

[0469] j) 2-乙基-2-[(6-{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸乙酯



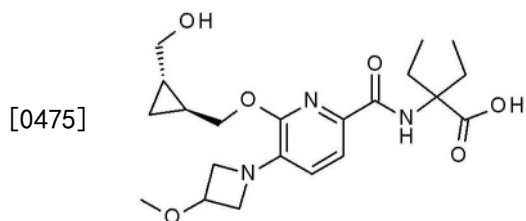
[0471] 将2-[(6-{[(1S,2S)-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯(26g,48.24mmol)在735mL EtOAc:MeOH(10:1)中的搅拌溶液脱气30min。加入Pd/C(10%)(6.5g)。在25℃将混合物在40PSI的氢气氛下氢化28h,通过硅藻土垫过滤并用10%MeOH/EtOAc(4x200mL)洗涤。将滤液在减压下蒸

发,得到粗制品。将粗制品采用硅胶柱色谱(10-50%EtOAc:己烷)纯化,得到2-乙基-2-[(6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸乙酯(19.3g,89%),为无色粘稠液体。

[0472] SOR值:[+15.51°],在 $\cong 20^{\circ}\text{C}$,0.2514%MeOH溶液。

[0473] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min回到初始条件)。纯度为98.93%, $R_t=3.26\text{min}$,MS理论值:449,MS实验值:449.9[M+H⁺]。

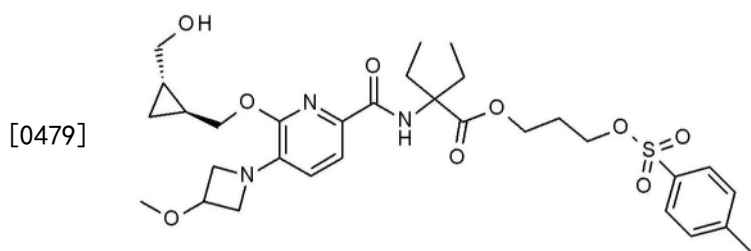
[0474] k) 2-乙基-2-[(6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸



[0476] 在25ml圆底烧瓶中,将2-乙基-2-[(6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸乙酯(100mg,0.22mmol)与THF(2.0mL)、MeOH(2.2mL)和水(2.0mL)合并,得到浅黄色溶液。加入KOH颗粒(62mg,1.11mmol)。将混合物加热至90 $^{\circ}\text{C}$ 。在18h之后,将有机溶剂在减压下除去。水相用水(20mL)稀释并用二乙醚(2x10mL)萃取。抛弃合并的有机层。将水相调节至pH \sim 2(1M HCl)并用EtOAc(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,过滤并使其在减压下干燥,得到纯的2-乙基-2-[(6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸(90mg,96%),为无色粘稠物质。

[0477] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min回到初始条件)。纯度为95.49%, $R_t=2.00\text{min}$,MS理论值:419,MS实验值:420.4[M+H⁺]。

[0478] 1) 2-乙基-2-[(6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸3-[[(4-甲基苯)磺酰基]氧基]丙酯



[0480] 向2-乙基-2-[(6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸(260mg,0.62mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入 K_2CO_3

(256mg, 1.85mmol) 和 4-甲基苯-1-磺酸 3-{[(4-甲基苯)磺酰基]氧基}丙酯 (711mg, 1.85mmol)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 16h, 倒入水中, 用 1 (N) HCl 水溶液猝灭并用 EtOAc (3x40mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过使用二氧化硅柱和在己烷中的 20-80% EtOAc 的 combiflash 纯化, 得到纯的 2-乙基-2-[(6-{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸 3-{[(4-甲基苯)磺酰基]氧基}丙酯 (255mg, 65%), 为无色粘稠物质。

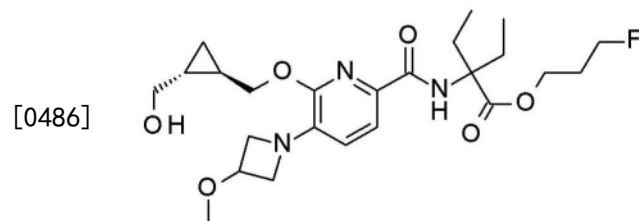
[0481] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相: 在 1.5min 内从 90% [10mM NH₄OAc 水溶液] 和 10% [CH₃CN] 至 70% [10mM NH₄OAc 水溶液] 和 30% [CH₃CN], 进一步在 3.0min 内至 10% [10mM NH₄OAc 水溶液] 和 90% [CH₃CN], 保持该流动相组成至 4min 并且最后在 5min 回到初始条件)。纯度为 90.68%, Rt=3.48min, MS 理论值: 633, MS 实验值: 634.4 [M+H⁺]

[0482] m) 2-乙基-2-[(6-{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸 3-氟丙酯

[0483] 类似于实施例 11b 中所述的程序, 使 2-乙基-2-(6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸 (实施例 12a) 与氟-碘-丙烷反应, 得到标题化合物, 为无色油状物, MS (ISP): 482.370 [MH⁺]

[0484] 实施例 16

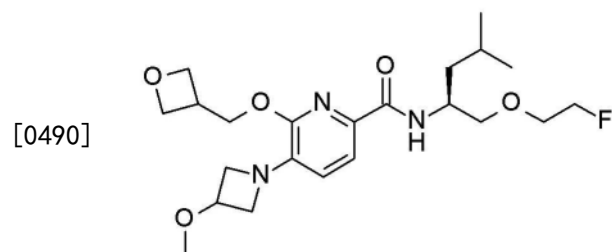
[0485] 2-乙基-2-[(6-{[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸 3-氟丙酯



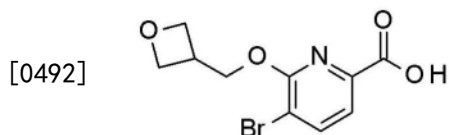
[0487] 类似于实施例 11b 中所述的程序, 使 (-)-反式-2-乙基-2-(6-((-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸 (实施例 11a) 与氟-碘-丙烷反应, 得到标题化合物, 为无色油状物, MS (ISP): 482.319 [MH⁺]

[0488] 实施例 17

[0489] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺

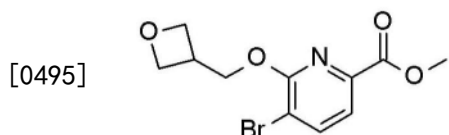


[0491] a) 5-溴-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸



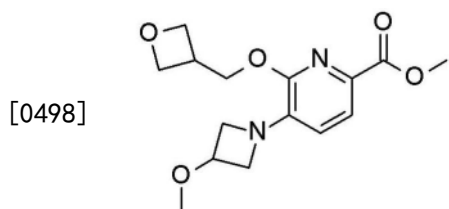
[0493] 类似于实施例1a中所述的程序,使5-溴-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸(CAN 959958-25-9)与3-氧杂环丁烷甲醇(CAN 6246-06-6)反应,得到标题化合物,为浅褐色固体,MS (ISP):287.998 [MH⁺].

[0494] b) 5-溴-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸甲酯



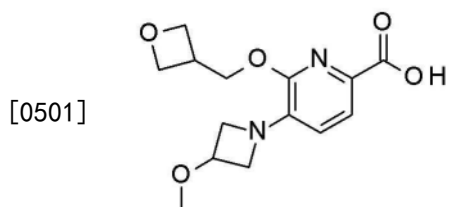
[0496] 类似于实施例11b中所述的程序,使5-溴-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸与碘甲烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS (ISP):302.003 [MH⁺].

[0497] c) 5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸甲酯



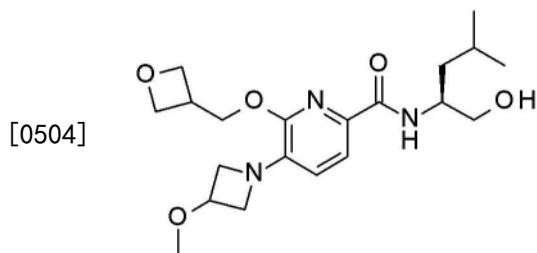
[0499] 类似于实施例1c中所述的程序,使5-溴-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸甲酯与3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(CAN 148644-09-1)反应,得到标题化合物,为浅黄色油状物,MS (ISP):309.209 [MH⁺].

[0500] d) 5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸



[0502] 类似于实施例11a中所述的程序,将5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸甲酯用KOH处理,得到粗制标题化合物,将其在未经进一步纯化下用于下一反应步骤。

[0503] e) (S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酰胺



[0505] 在5mL圆底烧瓶中,将5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡

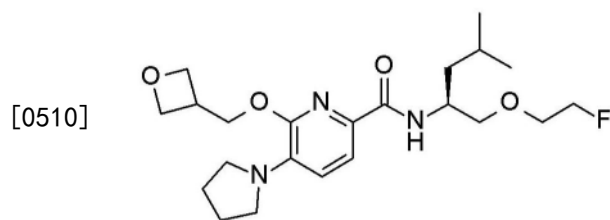
啉甲酸 (45mg, 153 μ mol, Eq:1) 与DMF (1mL) 合并, 得到浅黄色溶液。加入TBTU (58.9mg, 183 μ mol, Eq:1.2) 和DIPEA (98.8mg, 134 μ L, 765 μ mol, Eq:5)。加入L-亮氨酸 (CAN 7533-40-6, 53.8mg, 58.6 μ L, 459 μ mol, Eq:3) 并将混合物在室温搅拌30min。将溶剂在减压下除去并且将粗产物通过柱色谱 (SiO₂, 10g, 庚烷/EtOAc) 纯化, 得到标题化合物 (44mg, 73%), 为无色固体, MS (ISP): 394.326 [MH⁺]

[0506] f) N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶-2-甲酰胺

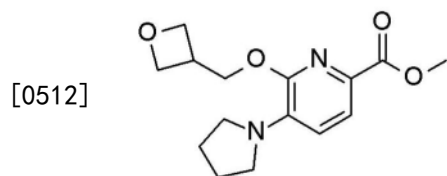
[0507] 在10mL圆底烧瓶中, 将(S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]吡啶甲酰胺 (45mg, 114 μ mol, Eq:1) 与DMF (1mL) 合并, 得到黄色溶液, 将其冷却至0℃。加入作为在矿物油中的氢化钠分散体 (13.7mg, 343 μ mol, Eq:3) 并使混合物温热至室温。在15min之后, 加入1-氟-2-碘乙烷 (99.5mg, 47.4 μ L, 572 μ mol, Eq:5) 并在室温下继续搅拌。在15、17和20h之后, 重复加入氢化钠 (Eq:3) 和1-氟-2-碘乙烷 (Eq:5)。在另外的2h室温下搅拌之后, 将反应混合物用EtOAc稀释并用盐水 (3x10mL) 洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 获得标题化合物 (6mg, 12%), 为无色油状物, LC-MS (UV峰面积/ESI) 99%, 440.2561 [MH⁺]

[0508] 实施例18

[0509] N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]-5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-甲酰胺

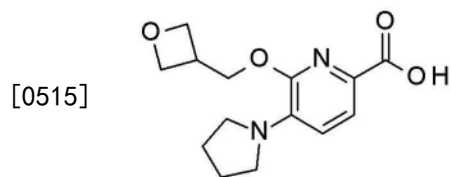


[0511] a) 6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸甲酯



[0513] 类似于实施例1c中所述的程序, 使5-溴-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸甲酯 (实施例17b) 与吡咯烷 (CAN 123-75-1) 反应, 得到标题化合物, 为浅黄色油状物, MS (ISP): 293.162 [MH⁺]

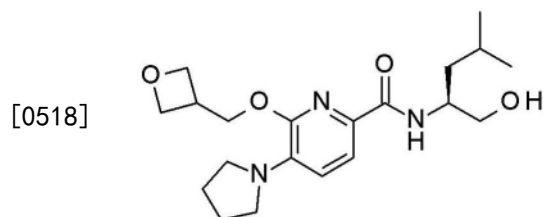
[0514] b) 5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸



[0516] 类似于实施例11a中所述的程序, 将6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸甲酯用KOH处理, 得到粗制标题化合物, 将其在未经进一步纯化下用于下一反应步

骤,LC-MS (ES):279.2[MH⁺].

[0517] c) (S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺



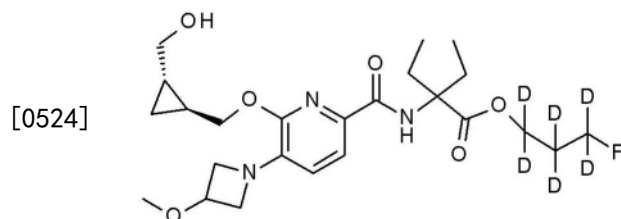
[0519] 类似于实施例17e中所述的程序,使5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)吡啶甲酸与L-亮氨酸反应,得到标题化合物,为浅黄色油状物,MS (ISP):378.327[MH⁺].

[0520] d) N-[(2S)-1-(2-氟乙氧基)-4-甲基戊-2-基]-6-[(氧杂环丁-3-基)甲氧基]-5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-甲酰胺

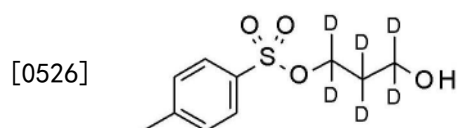
[0521] 类似于实施例17f中所述的程序,使(S)-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-6-(氧杂环丁-3-基甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺与1-氟-2-碘乙烷反应,获得标题化合物,为无色油状物,MS (ISP):424.387[MH⁺].

[0522] 实施例19

[0523] 2-乙基-2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸(1,1,2,2,3,3-六氘代-3-氟-丙基)酯



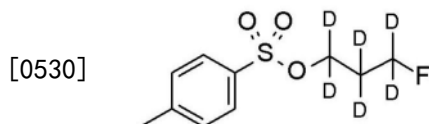
[0525] a) 4-甲基苯磺酸(1,1,2,2,3,3-六氘代-3-羟基)-丙酯



[0527] 向1,1,2,2,3,3-六氘代丙烷-1,3-二醇(46mg,0.55mmol)在DCM(1mL)中的溶液中,加入2,6-二甲基吡啶(0.2mL,1.64mmol)和甲苯磺酰氯(156mg,0.82mmol,1.5eq.)。将混合物在25℃下搅拌17h,用DCM(15mL)洗涤,用1N HCl水溶液(10mL和水(10mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗制品通过在硅胶上的柱色谱(在己烷中的5-30%EtOAc)纯化,得到标题化合物(50mg,41%),为无色液体。

[0528] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5μ, (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为99.72%,Rt=2.75min,MS理论值:236,MS实验值:237.1 [M+H⁺].

[0529] b) 4-甲基苯磺酸(1,1,2,2,3,3-六氘代-3-氟-丙基)酯



[0531] 将三乙胺·3HF (0.09mL, 0.55mmol) 和 XtalFluor-E® (94mg, 0.41mmol) 加入到二氯甲烷 (5.0mL) 中。加入 4-甲基苯磺酸 (1,1,2,2,3,3-六氟代-3-羟基-丙基) 酯 (65mg, 0.27mmol) 并将反应混合物在 25℃ 下搅拌 17h。将反应用 5% NaHCO₃ 水溶液猝灭。分离各个层并且水层用 DCM (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗制品通过在硅胶上的柱色谱 (在己烷中的 5-10% EtOAc) 纯化, 得到标题化合物 (50mg, 80%), 为无色液体, 将其在未经进一步纯化下用于下一反应步骤。

[0532] c) 2-乙基-2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸 (1,1,2,2,3,3-六氟代-3-氟-丙基) 酯

[0533] 向 2-乙基-2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基]甲酰胺基]丁酸 (实施例 15k, 40mg, 0.09mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的溶液中, 加入 K₂CO₃ (39mg, 0.29mmol) 和 (1,1,2,2,3,3-六氟代-3-氟-丙氧基) 甲基苯 (45mg, 0.19mmol)。将反应混合物搅拌 17h, 用水 (20mL) 猝灭并用 EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗制品通过在硅胶上的柱色谱 (在己烷中的 20-80% EtOAc) 纯化, 获得标题化合物 (35mg, 77%), 为无色液体。

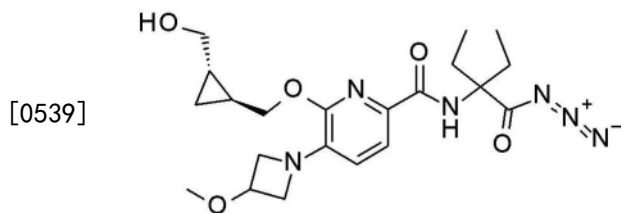
[0534] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5μ, (流动相: 在 1.5min 内从 90% [10mM NH₄OAc 水溶液] 和 10% [CH₃CN] 至 70% [10mM NH₄OAc 水溶液] 和 30% [CH₃CN], 进一步在 3.0min 内至 10% [10mM NH₄OAc 水溶液] 和 90% [CH₃CN], 保持该流动相组成至 4min 并且最后在 5min 内回到初始条件)。纯度为 83.98%, Rt=3.21min, MS 理论值: 487, MS 实验值: 488.2 [M+H]。

[0535] 实施例 20

[0536] 2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙烯基-丁-3-烯酸 3-氟丙酯



[0538] a) 2-乙基-2-(6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酰叠氮化物



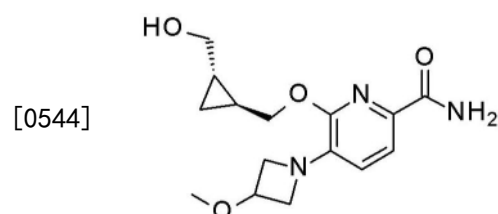
[0540] 在 30mL 圆底烧瓶中, 将 2-乙基-2-(6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸 (实施例 15k, 338mg, 802μmol, 1eq.) 溶解在

甲苯(14mL)中。加入三乙胺(81mg, 116 μ L, 802 μ mol, 1eq.)和DPPA(221mg, 173 μ L, 802 μ mol, 1eq.)。将反应混合物在环境温度下搅拌24h, 倒到水(20mL)上并用AcOEt(3x30mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(SiO₂, 120g, 在庚烷中的10-70% AcOEt)纯化, 得到标题化合物(177mg, 0.396mmol, 48%), 为灰白色固体。

[0541] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ ppm 8.32 (s, 2h, NH), 7.54-7.59 (d, ³J=7.9Hz, 1h, N_{py}-C_q-CH-CH), 6.46-6.53 (d, ³J=7.9Hz, 1h, N_{py}-C_q-CH), 4.09-4.30 (m, 8h, m, O-CH₂, CH₂-N-CH₂, PO₃-O-CH₂, O-CH), 3.72-3.84 (m, 2h, CH₂-N-CH₂), 3.23 (s, 3h, O-CH₃), 2.35-2.51 (m, 2h, N₃-CO-C_q-CH₂), 1.68-1.89 (m, 2h, N₃-CO-C_q-CH₂), 1.24-1.34 (m, 2h, CH-CH₂-CH), 0.74 (t, ³J=7.5Hz, 6h, N₃-CO-C_q-CH₂-CH₃), 0.63-0.72 (m, 2h, CH-CH₂-CH)

[0542] HRMS (ESI): C₂₁H₃₀N₆O₅ [M+H]⁺理论值=447.2304; 实验值=447.2296。

[0543] b) 6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺

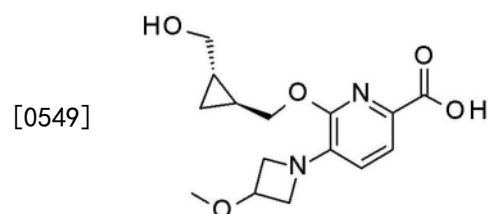


[0545] 在25mL圆底烧瓶中, 将2-乙基-2-(6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酰叠氮化物(177mg, 0.396mmol, 1eq.)溶解在甲苯(10.0mL)中。在搅拌下将反应混合物加热至110℃持续3h, 然后在真空中浓缩。加入THF(3mL)和3N NaOH(7mL)。在搅拌下将反应混合物加热至90℃持续1h, 倒到水(10mL)上并用AcOEt(3x40mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩, 得到标题化合物(85mg, 0.277mmol, 70%), 为浅橙色油状物。将该粗制物料在未经进一步纯化下用于下一步骤。

[0546] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ ppm 8.18 (CO-NH₂), 7.74 (d, ³J=8.0Hz, 1h, N_{py}-C_q-CH-CH), 6.56 (d, ³J=8.0Hz, 1h, N_{py}-C_q-CH), 3.99-4.41 (m, 7h, O-CH₂, CH₂-N-CH₂, O-CH, HO-CH₂), 3.95-4.00 (m, 2h, CH₂-N-CH₂), 3.29 (m, 3h, O-CH₃), 1.20-1.36 (CH-CH₂-CH), 0.54-0.79 (m, 2h, CH-CH₂-CH)

[0547] MS (ESI): C₁₅H₂₁N₃O₄ [M+H]⁺理论值=308.14; 实验值=308.20。

[0548] c) 6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酸



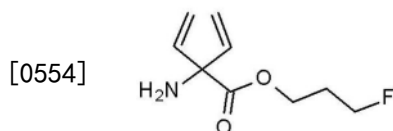
[0550] 在25mL圆底烧瓶中, 将6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酰胺(85mg, 0.277mmol, 1eq.)溶解在甲醇(3mL)和水(5mL)中。加入氢化钠(55mg, 1.38mmol, 5eq.)。在搅拌下将反应混合物加热至85℃持续12h, 倒到水(10mL)和1N HCl(3mL)上并用AcOEt(3x20mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗

制品通过急骤色谱(SiO_2 , 12g, 在庚烷中的40-100%AcOEt)纯化, 得到标题化合物(64mg, 0.207mmol, 75%), 为浅橙色固体。

[0551] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ ppm 7.72 (dd, $^3J=7.9\text{Hz}$, $^4J=2.9\text{Hz}$, 1h, $\text{N}_{\text{py}}-\text{C}_q-\text{CH}-\text{CH}$), 6.56 (d, $^3J=7.9\text{Hz}$, 1h, $\text{N}_{\text{py}}-\text{C}_q-\text{CH}$), 3.99-4.41 (m, 7h, $0-\text{CH}_2$, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$, $0-\text{CH}$, $\text{HO}-\text{CH}_2$), 3.97-3.99 (m, 2h, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$), 3.28 (m, 3h, $0-\text{CH}_3$), 1.18-1.32 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$), 0.56-0.81 (m, 2h, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$)

[0552] HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值=309.1379; 实验值=309.1451。

[0553] d) 2-氨基-2-乙烯基丁-3-烯酸3-氟丙酯



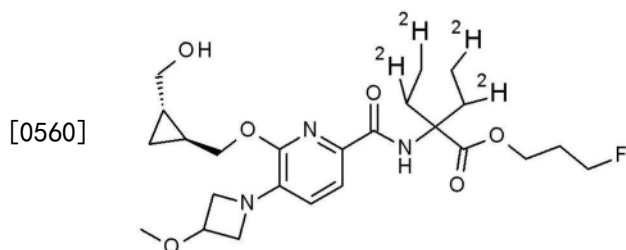
[0555] 将3-氟丙-1-醇(1.55g, 1.61mL, 19.8mmol, Eq.:18)和2-氨基-2-乙烯基丁-3-烯酸盐盐酸盐(CAN 1865695-91-5, 180mg, 1.1mmol, Eq.:1)加入到圆底烧瓶中。加入亚硫酸二氯(1.31g, 798 μL , 11mmol, Eq.:10)。将反应混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h, 倒到水(10mL)并用 CH_2Cl_2 (2x20mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶, 12g, 在庚烷中的20%至70%AcOEt)纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物, LC-MS (UV峰面积/ESI) 94%, 187.1083[MH $^+$]。

[0556] e) 2-(1,2-二氟代乙基)-2-[[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]-3,4-二氟代-丁酸3-氟丙基酯

[0557] 将6-(((1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基)甲氧基)-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶甲酸(19.8mg, 64.1 μmol , Eq.:0.8)和2-氨基-2-乙烯基丁-3-烯酸3-氟丙酯(15mg, 80.1 μmol , Eq.:1)溶解在 CH_2Cl_2 (1.34mL)中。加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(41.4mg, 55.2 μL , 320 μmol , Eq.:4), 接着加入1-(双(二甲基氨基)亚甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(V)(36.6mg, 96.1 μmol , Eq.:1.2)。将反应混合物在环境温度下搅拌1h, 倒到水(10mL)上并用 CH_2Cl_2 (4x20mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶, 12g, 在庚烷中的20%至70%AcOEt)纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物, LC-MS (UV峰面积/ESI) 98%, 478.2399[MH $^+$]。

[0558] 实施例21

[0559] 3,4-二氟代-2-(1,2-二氟代乙基)-2-[[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸3-氟丙酯

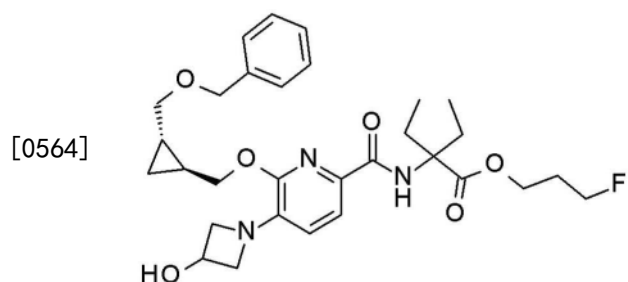


[0561] 在2mL氘化烧瓶中, 将2-[[6-[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙烯基-丁-3-烯酸3-氟丙酯(1.0mg, 2.09 μmol , 1.0eq.)和Pd/C(10%)(1.11mg, 1.05 μmol , 0.5eq.)悬浮在二甲基甲酰胺(0.5mL)中。将烧瓶

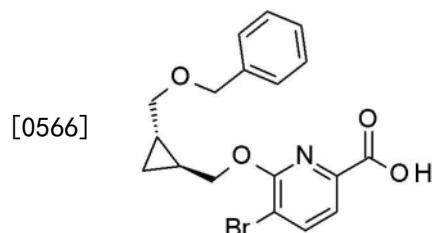
连接至氙歧管(RC-TRITEC)并通过冷冻-泵送-解冻进行脱气。引入氙气体,并在600mbar的氙气氛下将黑色悬浮液剧烈搅拌2.5小时。将黑色悬浮液用17mm Titan HPLC过滤器(0.45 μ m, PTFE)过滤并用甲醇(3x2ml)洗涤。将无色溶液浓缩,得到1mg的标题化合物,纯度>98%,如通过HPLC(SunFire C18, 5 μ m, 4.6x250mm;洗脱剂:乙腈[A],在水中的5%乙腈[B];梯度:10% [A], 90% [B]至99% [A], 1% [B], 12min, 保持3min, 然后回到初始条件持续5min)测定的。MS m/z: 483.4[M(²H)+H]⁺(4%), 484.4[M(²H₂)+H]⁺(9%), 485.4[M(²H₃)+H]⁺(14%), 486.4[M(²H₄)+H]⁺(27%), 487.4[M(²H₅)+H]⁺(21%), 488.4[M(²H₆)+H]⁺(18%), 489.4[M(²H₇)+H]⁺(7%)。

[0562] 实施例22

[0563] (外消旋)-反式-2-[[6-[[2-(苄基氧基甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-羟基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙基-丁酸3-氟丙酯



[0565] a) (外消旋)-反式-6-(2-(苄基氧基甲基)-环丙基甲氧基)-5-溴-吡啶-2-甲酸

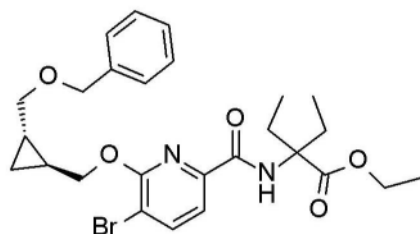


[0567] 在氙气下将5-溴-6-氯-吡啶-2-甲酸(2.0g, 8.5mmol)在DMF(35mL)中的溶液冷却至0℃。加入NaH(60%油悬浮液, 1.01g, 25.4mmol)并将混合物在0℃下搅拌20分钟。缓慢加入(外消旋)-反式-[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲醇(2.277g, 11.8mmol)在DMF(5mL)中的溶液。将混合物加热至80℃持续3h, 冷却至25℃并用2N HCl水溶液调节至pH~2。加入水(400mL)并将混合物用EtOAc(3x200mL)。合并的有机层用盐水(150mL)洗涤, 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到粗制标题化合物, 为浅黄色胶状物, 将其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

[0568] LCMS: Column Zorbax Ext C 18(50x4.6mm), 5 μ , (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为71.32%, Rt=2.67min, MS理论值: 392, MS实验值: 392.1 [M-H]⁻。

[0569] b) (外消旋)-反式-2-[[6-[[2-(苄基氧基甲基)环丙基]甲氧基]-5-溴-吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙基-丁酸乙酯

[0570]

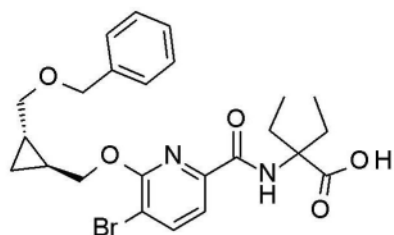


[0571] 向(外消旋)-反式-6-((-2-苄基氧基甲基)-环丙基甲氧基)-5-溴-吡啶-2-甲酸(3.3g, 8.4mmol)在DMF(15mL)中的溶液中,加入DIPEA(5.9mL, 33.7mmol)、2-氨基-2-乙基丁酸乙酯盐酸盐(1.646g, 8.4mmol)和TBTU(2.701g, 8.4mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16h,倒入水(200mL)中并用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶,在己烷中的0%至5%AcOEt)纯化,得到标题化合物(2.95g, 66%),为无色胶状物。

[0572] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm), 5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为96.75%, Rt=4.65min, MS理论值:533, MS实验值:534.8 [M+H⁺]。

[0573] c) (外消旋)-反式-2-[[6-[-2-(苄基氧基甲基)环丙基]甲氧基]-5-溴-吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙基-丁酸

[0574]

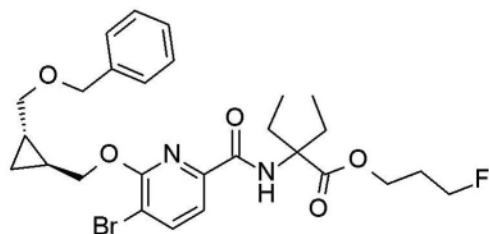


[0575] 将KOH(282mg, 2.34mmol)加入到(外消旋)-反式-2-[(6-{-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯(250mg, 0.46mmol)在THF(4mL)、MeOH(4.4mL)和水(4.0mL)中的溶液中。将混合物加热至90℃持续18h。将有机溶剂在减压下除去。使用1M HCl将剩余水相的pH调节至2。接着用EtOAc(3x25mL)萃取。合并的有机层用盐水(1x30mL)洗涤,干燥,过滤并使其在减压下干燥,获得标题化合物(230mg, 97%),为浅黄色粘稠物质。

[0576] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm), 5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为99.03%, Rt=2.8min, MS理论值:505, MS实验值:503.3 [M+H⁺]。

[0577] d) (外消旋)-反式-2-[(6-{-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯

[0578]



[0579] 在圆底烧瓶中,将 K_2CO_3 (230mg, 1.66mmol) 悬浮在DMF (8mL) 中。加入(外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸 (280mg, 0.55mmol) 和1-碘-3-氟-丙烷 (313mg, 1.66mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。加入冰冷水并将混合物用EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶,在己烷中的0%至30% AcOEt) 纯化,得到标题化合物 (225mg, 72%), 为无色粘稠物质。

[0580] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为99.38%, $R_t=2.41\text{min}$, MS理论值: 565, MS实验值: 565.3 [M+H]。

[0581] e) 2-氨基-2-乙基丁-3-烯酸3-氟丙酯

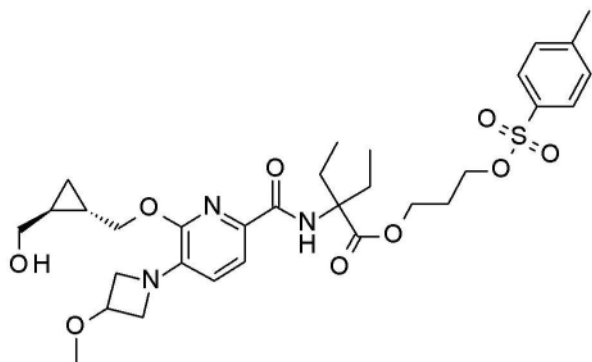
[0582] 向(外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯 (225mg, 0.39mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中,加入氮杂环丁-3-醇HCl (87mg, 0.79mmol) 和碳酸铯 (519mg, 1.59mmol)。将混合物用氩气脱气10分钟。加入BINAP (100mg, 0.16mmol) 和乙酸Pd (II) (36mg, 0.16mmol) 并将混合物在110℃加热3h。将反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅藻土床层过滤并将硅藻土垫用EtOAc (30mL) 洗涤。将溶剂在真空中除去。粗制品通过急骤色谱(硅胶,在庚烷中的10%至70% EtOAc) 纯化,接着SFC纯化,得到标题化合物 (130mg, 59%), 为微黄色粘稠固体。

[0583] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为98.28%, $R_t=3.63\text{min}$, MS理论值: 557, MS实验值: 558.0 [M+H⁺]。

[0584] 实施例23

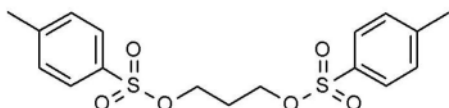
[0585] 2-乙基-2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸3-(对甲苯基磺酰基氧基)丙酯

[0586]



[0587] a) 4-甲基苯-1-磺酸3-[[(4-甲基苯) 磺酰基]氧基]丙酯

[0588]



[0589] 向丙烷-1,3-二醇(500mg,6.58mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入2,6-二甲基吡啶(2.3mL,19.74mmol)和甲苯磺酰氯(2.508g,13.16mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌17h,用DCM(,50mL)稀释,用1HCl水溶液、水(20mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶,在庚烷中的5%至30%EtOAc)纯化,获得标题化合物(1000mg,40%),为白色固体。

[0590] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5μ,(流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为97.88%,Rt=3.56min,MS理论值:384,MS实验值:402.1 [M+NH₄⁺]。

[0591] b) 2-乙基-2-[[6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸3-(对甲苯基磺酰基氧基)丙酯

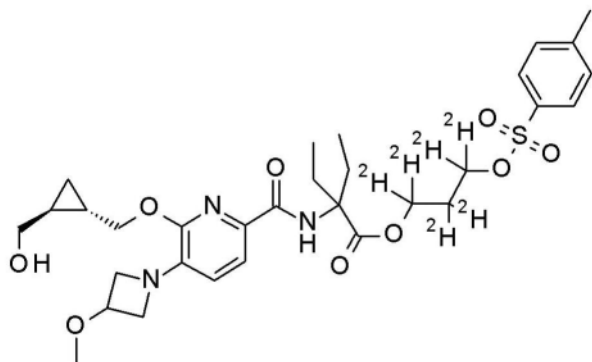
[0592] 向2-乙基-2-[[6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基]甲酰胺基]丁酸(实施例15k,260mg,0.62mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入K₂CO₃(256mg,1.85mmol)和4-甲基苯-1-磺酸3-[[(4-甲基苯) 磺酰基]氧基]丙酯(711mg,1.85mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16h,倒到水上,用1N HCl水溶液猝灭并用EtOAc(3x40mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶,20%至80%EtOAc in庚烷)纯化,获得标题化合物(255mg,65%),为无色粘稠物质。

[0593] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5μ,(流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为90.68%,Rt=3.48min,MS理论值:633,MS实验值:634.4 [M+H⁺]。

[0594] 实施例24

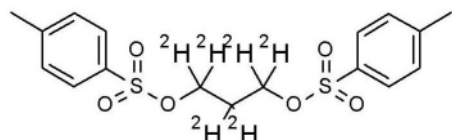
[0595] 2-乙基-2-[[6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸[1,1,2,2,3,3-六氘代-3-(对甲苯基磺酰基氧基)丙基]酯

[0596]



[0597] a) 4-甲基苯磺酸[1,1,2,2,3,3-六氘代-3-(对甲苯基磺酰基氧基)丙基]酯

[0598]



[0599] 向丙烷-1,3-二醇(d_6) (73mg, 0.87mmol) 在DCM(1mL) 中的溶液中, 加入2,6-二甲基吡啶(0.5mL, 4.34mmol) 和甲苯磺酰氯(496mg, 2.6mmol, 3eq.)。将反应混合物在25℃下搅拌17h, 用DCM(20mL) 稀释, 用1N HCl水溶液和水(10mL) 洗涤, 干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶, 在己烷中的5%至30% EtOAc) 纯化, 获得标题化合物(205mg, 61%), 为白色固体。

[0600] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和10% [CH_3CN] 至70% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和30% [CH_3CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和90% [CH_3CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为99.84%, $R_t=3.48\text{min}$, MS理论值: 390, MS实验值: 408.1 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]。

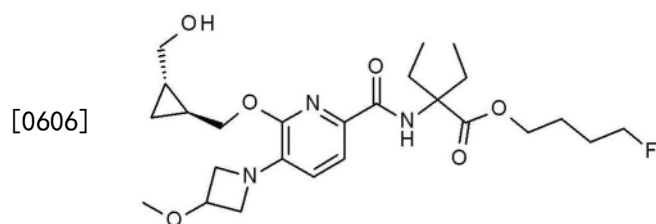
[0601] b) 2-乙基-2-[[6-[[(1S,2S) -2-(羟甲基) 环丙基] 甲氧基] -5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-羰基] 氨基] 丁酸[1,1,2,2,3,3-六氘代-3-(对甲苯基磺酰基氧基) 丙基] 酯

[0602] 向2-乙基-2-[(6-{[(1S,2S) -2-(羟甲基) 环丙基] 甲氧基} -5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 吡啶-2-基) 甲酰胺基] 丁酸(实施例15k, 50mg, 0.12mmol) 在DMF (5.0mL) 中的溶液中, 加入 K_2CO_3 (49mg, 0.35mmol) 和4-甲基苯磺酸[1,1,2,2,3,3-六氘代-3-(对甲苯基磺酰基氧基) 丙基] 酯(93mg, 0.24mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌17h, 用水(30mL) 猝灭并用EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤, 干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶, 在己烷中的30%至80% EtOAc) 纯化, 获得标题化合物(50mg, 67%), 为无色液体。

[0603] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和10% [CH_3CN] 至70% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和30% [CH_3CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和90% [CH_3CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为95.50%, $R_t=3.47\text{min}$, MS理论值: 639, MS实验值: 640.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

[0604] 实施例25

[0605] 2-乙基-2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]丁酸4-氟丁酯

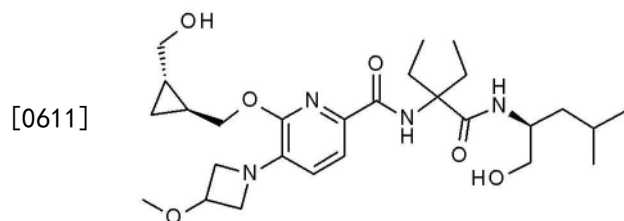


[0607] 向2-乙基-2-[(6-{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸(实施例15k,60mg,0.14mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入 K_2CO_3 (59mg,0.43mmol)和1-溴-4-氟butane(66mg,0.43mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2h,倒入水中,用1N HCl水溶液猝灭溶液并用EtOAc(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶,在己烷中的10%至40%EtOAc)纯化,获得标题化合物(26mg,37%),为无色液体。

[0608] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为92.73%, $R_t=1.39min$,MS理论值:495,MS实验值:495.6 [$M+H^+$]。

[0609] 实施例26

[0610] N-[1-乙基-1-[[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-甲酰胺

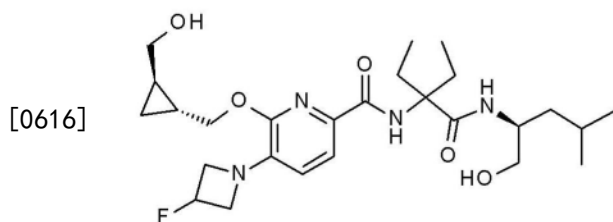


[0612] 向2-乙基-2-[(6-{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸(实施例15k,30mg,0.06mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中,加入EDC.HCl(18mg,0.09mmol)和HOBt(8mg,0.06mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌30min。加入(2S)-2-氨基-4-甲基戊-1-醇(11mg,0.09mmol)和DIPEA(0.02mL,0.09mmol)。将混合物在25℃下搅拌12h,用DCM(10mL)稀释并用水(2x5mL)和盐水(5mL)洗涤。将合并的萃取物干燥,过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶,在己烷中的0%至70%EtOAc)纯化,获得标题化合物(14mg,45%),为无色粘稠物质。

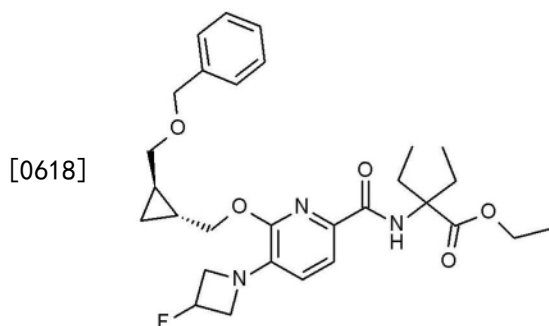
[0613] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为78.15%, $R_t=3.06min$,MS理论值:520,MS实验值:521.2 [$M+H^+$]。

[0614] 实施例27

[0615] N-[1-乙基-1-[[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺或N-[1-乙基-1-[[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺



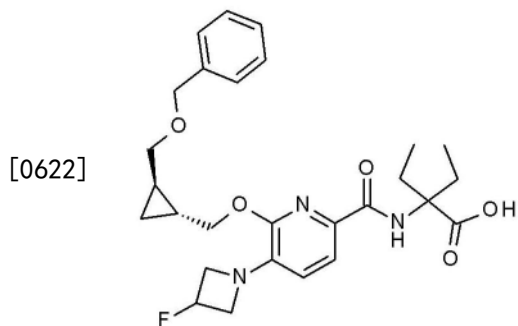
[0617] a) (外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯



[0619] 向(外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-溴吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯(实施例22b, 250mg, 0.47mmol)在甲苯(12mL)中的溶液中, 加入3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(78mg, 0.70mmol)和碳酸铯(458mg, 1.41mmol)。将混合物用氩气脱气10分钟。加入外消旋-BINAP(58mg, 0.09mmol)和乙酸Pd(II)(21mg, 0.09mmol)并将混合物加热至110℃持续3h。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释, 通过硅藻土垫过滤并将床层用EtOAc(30mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶, 在己烷中的10%至20%EtOAc)纯化, 获得标题化合物(205mg, 83%), 为褐色液体。

[0620] LCMS: Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm), 5μ, (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为98.26%, Rt=4.21min, MS理论值: 527, MS实验值: 527.9 [M+H⁺]。

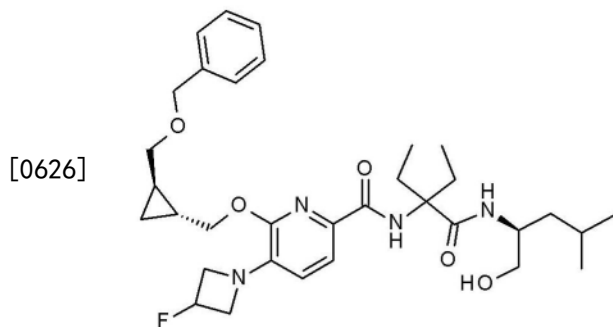
[0621] b) (外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸



[0623] 在25mL圆底烧瓶中,将(外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸乙酯(290mg,0.55mmol)与THF(2.5mL)、MeOH(2.8mL)和水(2.5mL)合并,得到浅黄色溶液。加入KOH颗粒(154mg,2.75mmol)。将混合物加热至90℃持续18h。将有机溶剂在减压下除去。水相用水(30mL)稀释并用二乙醚(2x10mL)萃取。将有机部分抛弃,将水相调节至pH~2(1M HCl)并用EtOAc(3x25mL)萃取。合并的有机层用盐水(1x20mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩,获得标题化合物(260mg,95%),为褐色粘稠物质。

[0624] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为100%,Rt=2.70min,MS理论值:497,MS实验值:498.4[M+H⁺]。

[0625] c) 反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]丁酰胺



[0627] 向(外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸(180mg,0.36mmol)在DCM(12mL)中的溶液中,加入EDC·HCl(104mg,0.54mmol)和HOBt(49mg,0.36mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌30min。加入(S)-2-氨基-4-甲基-戊-1-醇(63mg,0.54mmol)和DIPEA(0.09mL,0.54mmol)。将混合物在25℃下搅拌12h,用DCM(30mL)稀释并用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。将合并的萃取物干燥,过滤并在真空中浓缩。粗制品通过急骤色谱(硅胶,在己烷中的0%至70%EtOAc)纯化,获得标题化合物(160mg,74%),为粘稠固体。

[0628] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最

后在5min内回到初始条件)。纯度为89.65%, $R_t = 3.77\text{min}$, MS理论值: 598, MS实验值: 599.1 $[M+H]^+$ 。

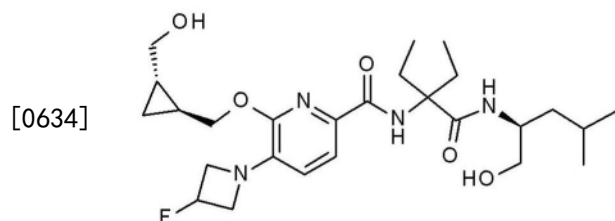
[0629] d) N-[1-乙基-1-[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺或N-[1-乙基-1-[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺

[0630] 将反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]丁酰胺 (160mg, 0.27mmol) 在EtOAc (6mL) 和甲醇 (0.6mL) 中的溶液脱气10分钟。加入Pd-C (10%) (80mg) 并且继续再脱气2分钟。然后将混合物置于气球压力的氢气氛下, 并在25℃下搅拌17h, 通过硅藻土垫过滤并在真空中浓缩, 得到粗制的反式-2-乙基-2-{[5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]丁酰胺 (130mg, 86%), 为无色胶状物。将粗制品通过制备型手性HPLC (柱: Chiralpak IE (250x4.6mm), 5 μ ; 流动相: 己烷/EtOH/DEA: 90/10/0.1; 流速: 1.0mL/min) 纯化, 获得标题化合物 (27mg, 20%, 100% ee)。

[0631] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和10% [CH_3CN] 至70% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和30% [CH_3CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液] 和90% [CH_3CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为97.62%, $R_t = 3.09\text{min}$, MS理论值: 508, MS实验值: 509.1 $[M+H]^+$ 。

[0632] 实施例28

[0633] N-[1-乙基-1-[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺或N-[1-乙基-1-[[(1S)-1-(羟甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酰基]丙基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-[[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酰胺

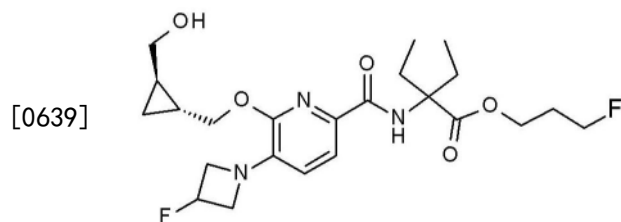


[0635] 将反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]丁酰胺 (160mg, 0.27mmol) 在EtOAc (6mL) 和甲醇 (0.6mL) 中的溶液脱气10分钟。加入Pd-C (10%) (80mg) 并继续再脱气2分钟。然后将混合物置于气球压力的氢气氛下, 并在25℃下搅拌17h, 通过硅藻土垫过滤并在真空中浓缩, 得到粗制的反式-2-乙基-2-{[5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}-N-[(2S)-1-羟基-4-甲基戊-2-基]丁酰胺 (130mg, 86%), 为无色胶状物。将粗制品通过制备型手性HPLC (柱: Chiralpak IE (250x4.6mm), 5 μ ; 流动相: 己烷/EtOH/DEA: 90/10/0.1; 流速: 1.0mL/min) 纯化, 获得标题化合物 (27mg, 20%, 89% ee)。

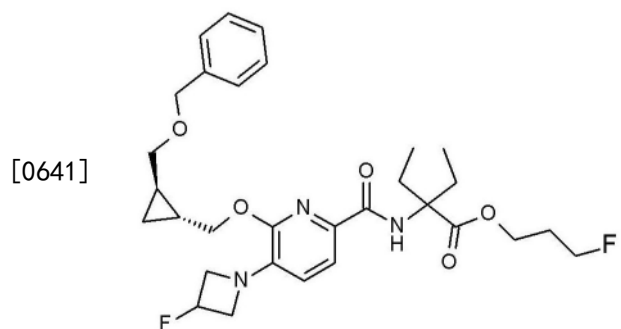
[0636] LCMS:Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为95.79%, Rt=3.09min, MS理论值:508, MS实验值:509.3 [M+H⁺]

[0637] 实施例29

[0638] 2-乙基-2- {[5- (3-氟氮杂环丁-1-基) -6- {[(1R,2R) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} 吡啶-2-基] 甲酰胺基} 丁酸3-氟丙酯或2-乙基-2- {[5- (3-氟氮杂环丁-1-基) -6- {[(1S,2S) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} 吡啶-2-基] 甲酰胺基} 丁酸3-氟丙酯



[0640] a) (外消旋)-反式-2-[(6-[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯



[0642] 向(外消旋)-反式-2-[(6-[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸(实施例27b, 170mg, 0.34mmol)在DMF (10mL)中的溶液中,加入K₂CO₃ (141mg, 1.02mmol)和1-氟-3-碘-丙烷 (192mg, 1.02mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h,用水 (100mL) 稀释并用EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩,获得标题化合物 (170mg),为黄色胶状物,将其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

[0643] LCMS:Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为63.82%, Rt=4.02min, MS理论值:559, MS实验值:560.1 [M+H⁺]

[0644] b) 2-乙基-2- {[5- (3-氟氮杂环丁-1-基) -6- {[(1R,2R) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} 吡啶-2-基] 甲酰胺基} 丁酸3-氟丙酯或2-乙基-2- {[5- (3-氟氮杂环丁-1-基) -6- {[(1S,2S) -2- (羟甲基) 环丙基] 甲氧基} 吡啶-2-基] 甲酰胺基} 丁酸3-氟丙酯

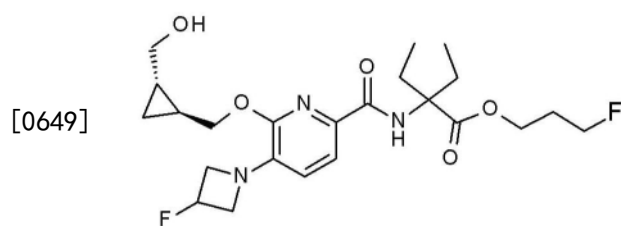
[0645] 将(外消旋)-反式-2-[(6-[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-(3-氟氮杂

环丁-1-基)吡啶-2-基]甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯(160mg,0.29mmol)在EtOAc(6mL)和甲醇(0.6mL)中的溶液脱气10分钟。加入Pd-C(10%,80mg)并继续再脱气2分钟。将混合物置于气球压力的氢气氛下,并在25℃搅拌17h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并在真空中浓缩,得到粗制的(外消旋)-反式-2-乙基-2-{{5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}丁酸3-氟丙酯(140mg),为无色胶状物。将粗制品通过制备型手性HPLC(柱:Chiralpak IC(250x4.6mm),5 μ ;流动相:己烷/EtOH/异丙胺:80/20/0.1;流速:1.0mL/min)纯化,获得标题化合物(34mg,24%),为无色粘稠物质。

[0646] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为98.47%,Rt=3.26min,MS理论值:469,MS实验值:470.1 [M+H⁺]

[0647] 实施例30

[0648] 2-乙基-2-{{5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{{[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}丁酸3-氟丙酯或2-乙基-2-{{5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{{[(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}丁酸3-氟丙酯

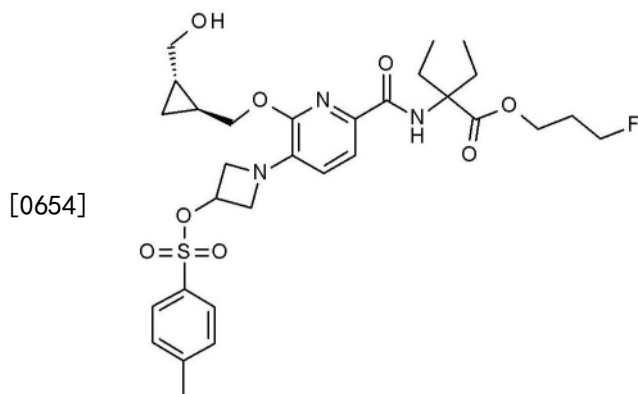


[0650] 将(外消旋)-反式-2-[[6-{{[-2-[[苄基氧基]甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-氟氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基]甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯(160mg,0.29mmol)在EtOAc(6mL)和甲醇(0.6mL)中的溶液脱气10分钟。加入Pd-C(10%,80mg)并继续再脱气2分钟。将混合物置于气球压力的氢气氛下,并在25℃搅拌17h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并在真空中浓缩,得到粗制的(外消旋)-反式-2-乙基-2-{{5-(3-氟氮杂环丁-1-基)-6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}吡啶-2-基]甲酰胺基}丁酸3-氟丙酯(140mg),为无色胶状物。将粗制品通过制备型手性HPLC(柱:Chiralpak IC(250x4.6mm),5 μ ;流动相:己烷/EtOH/异丙胺:80/20/0.1;流速:1.0mL/min)纯化,获得标题化合物(37mg,26%),为无色粘稠物质。

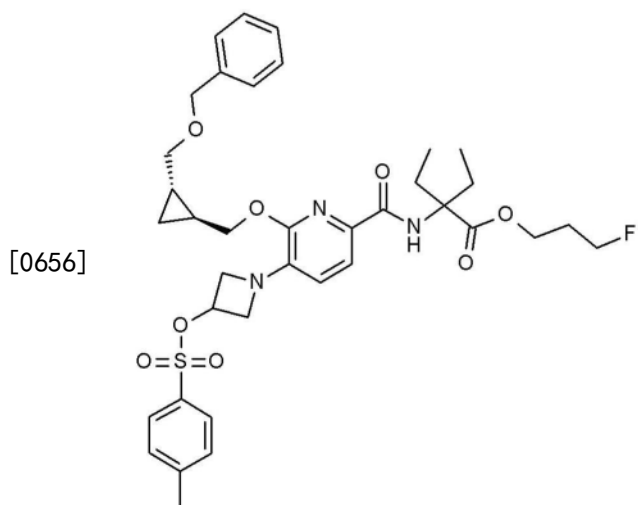
[0651] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为98.46%,Rt=3.28min,MS理论值:469,MS实验值:470.1 [M+H⁺]

[0652] 实施例31

[0653] (外消旋)-反式-2-乙基-2-[[6-{{[-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基}-5-[3-(对甲苯基磺酰基氧基)氮杂环丁-1-基]吡啶-2-基]氨基]丁酸3-氟丙酯



[0655] a) (外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-{[(4-甲基苯)磺酰基]氧基}氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯



[0657] 在密封管中,向(外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-羟基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯(实施例22e, 225mg, 0.40mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入2,6-二甲基吡啶(0.25mL, 2.02mmol)和甲苯磺酰氯(230mg, 1.21mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16h,用DCM(20mL)稀释并用1N HCl水溶液和水(10mL)洗涤。将有机层干燥,过滤并在真空中浓缩粗制品通过制备型HPLC纯化,获得标题化合物,为微黄色固体(16mg, 6%)。

[0658] LCMS: Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5 μ , (流动相: 在1.5min内从90% [10mM NH₄OAc水溶液]和10% [CH₃CN]至70% [10mM NH₄OAc水溶液]和30% [CH₃CN], 进一步在3.0min内至10% [10mM NH₄OAc水溶液]和90% [CH₃CN], 保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度: 粗制物质, Rt=2.44min, MS理论值: 711, MS实验值: 712.5 [M+H⁺]。

[0659] b) (外消旋)-反式-2-乙基-2-[[6-[[2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-[3-(对甲苯基磺酰基氧基)氮杂环丁-1-基]吡啶-2-羰基]氨基]丁酸3-氟丙酯

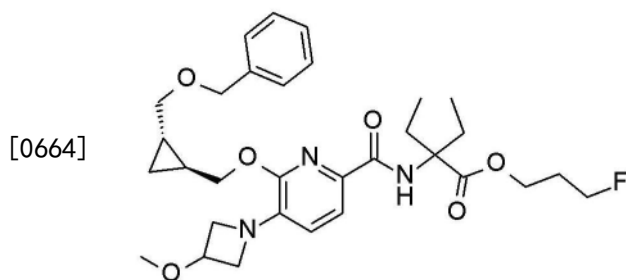
[0660] 将(外消旋)-反式-2-[(6-{[-2-[(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基}-5-(3-{[(4-甲基苯)磺酰基]氧基}氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸3-氟丙酯(16.0mg, 0.02mmol)在EtOAc(2mL)中的溶液脱气。加入Pd/C(10wt%, 8.0mg)。将混合物脱气, 充入H₂, 并在环境温度下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤, 并将硅藻土床层用EtOAc

洗涤。将滤液用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到标题化合物(10.1mg,72%),为无色粘稠物质。

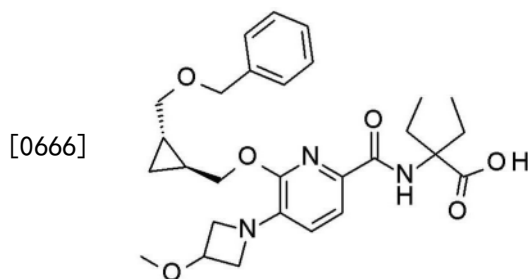
[0661] LCMS:Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为89.55%, $R_t=3.53\text{min}$, MS理论值:621, MS实验值:622.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0662] 实施例32

[0663] 2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(苄基氧基甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙基-丁酸3-氟丙酯



[0665] a) 2-[(6-[[[(1S,2S)-2-(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸



[0667] 向2-乙基-2-[(6-[[[(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]丁酸3-氟丙酯(实施例15m,20mg,0.04mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入苄基溴(7mg,0.04mmol)。将混合物冷却至 0°C 并放置在氩气氛下。加入氢氧化钠(3mg,0.08mmol)。将混合物在环境温度下搅拌15h,倒到水(10mL)上,用HCl水溶液酸化并用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩,获得标题化合物(20mg,94%),为黄色粘稠物质。

[0668] LCMS:Column Zorbax Ext C 18 (50X4.6mm), 5μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为84.14%, $R_t=0.54\text{min}$, MS理论值:511, MS实验值:512.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0669] b) 2-[[6-[[[(1S,2S)-2-(苄基氧基甲基)环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环丁-1-基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-乙基-丁酸3-氟丙酯

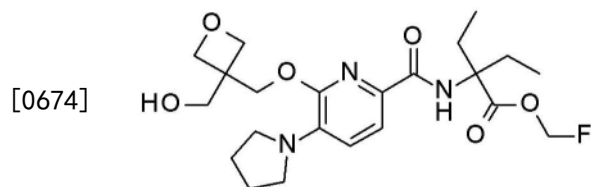
[0670] 向2-[(6-[[[(1S,2S)-2-(苄基氧基)甲基]环丙基]甲氧基]-5-(3-甲氧基氮杂环

丁-1-基)吡啶-2-基)甲酰胺基]-2-乙基丁酸(20mg,0.04mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中,加入 K_2CO_3 (16mg,0.12mmol)和1-碘-3-氟-丙烷(22mg,0.12mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2h,倒到水上并用1N HCl水溶液猝灭,并用EtOAc(3x15mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗制品通过制备型TLC(在己烷中的20%EtOAc)纯化,获得标题化合物(11mg,49%),为无色液体。

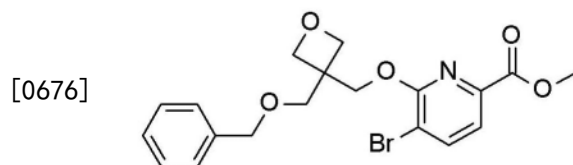
[0671] LCMS:Column Zorbax Ext C 18(50X4.6mm),5 μ , (流动相:在1.5min内从90% [10mM NH_4OAc 水溶液]和10% [CH_3CN]至70% [10mM NH_4OAc 水溶液]和30% [CH_3CN],进一步在3.0min内至10% [10mM NH_4OAc 水溶液]和90% [CH_3CN],保持该流动相组成至4min并且最后在5min内回到初始条件)。纯度为98.02%, $R_t=4.07min$,MS理论值:571,MS实验值:572.1 [$M+H^+$]。

[0672] 实施例33

[0673] 2-乙基-2-[[6-[[3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基]-5-吡咯烷-1-基-吡啶-2-羰基]氨基]丁酸氟甲酯

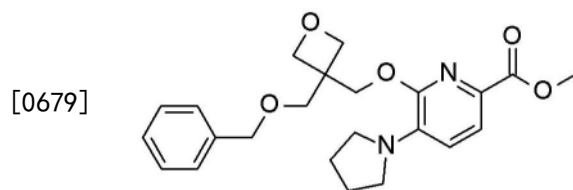


[0675] a) 6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-溴吡啶甲酸甲酯



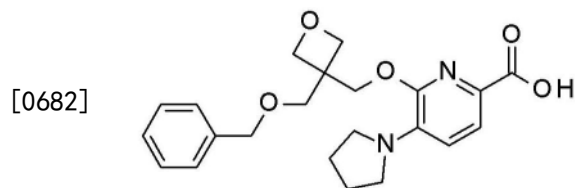
[0677] 在250mL三颈烧瓶中,将5-溴-6-氯吡啶甲酸(CAN 959958-25-9,1.8g,7.61mmol, Eq:1)与DMF(100mL)合并,得到无色溶液。将混合物冷却至0℃并加入氢化钠(913mg, 22.8mmol, Eq:3)。将反应混合物在0℃搅拌20min。在10mL圆底烧瓶中,将(3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇(CAN 142731-84-8,2.06g,9.9mmol, Eq:1.3)与DMF(10mL)合并,得到无色溶液,将其缓慢加入到反应混合物中。将反应混合物加热至80℃持续4h并冷却至环境温度。加入甲基碘(3.24g,1.43mL,22.8mmol, Eq:3)并继续搅拌18h。将溶剂在减压下除去。将剩余物用EtOAc(100mL)和水(100mL)稀释。分离各个层并且水相用EtOAc(2x40mL)萃取。合并的有机层用盐水(1x100mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并使其在减压下干燥。粗产物通过柱色谱(SiO_2 ,50g,庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(2.82g,88%),为无色油状物,MS(ISP):424.121 [MH^+]。

[0678] b) 6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸甲酯



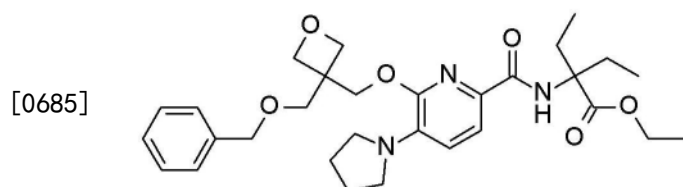
[0680] 类似于实施例1c中所述的程序,使6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-溴吡啶甲酸甲酯与吡咯烷反应,得到标题化合物,为浅褐色油状物,MS (ISP): 413.365[MH⁺].

[0681] c) 6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸



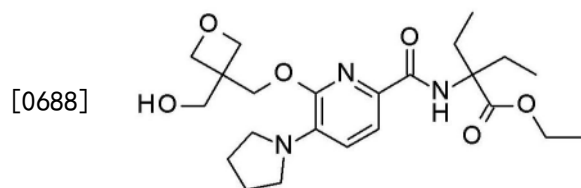
[0683] 类似于实施例11a中所述的程序,用KOH将6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸甲酯水解,得到标题化合物,为白色固体,将其在未经进一步纯化下用于下一反应步骤,MS (ISP): 399.305[MH⁺].

[0684] d) 2-(6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯



[0686] 在25ml圆底烧瓶中,将6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸(660mg, 1.66mmol, Eq:1)与DMF(10mL)合并,得到浅黄色溶液。加入TBTU(532mg, 1.66mmol, Eq:1)和DIPEA(856mg, 1.16mL, 6.63mmol, Eq:4)。加入2-氨基-2-乙基丁酸乙酯盐酸盐(CAN 1135219-29-2, 389mg, 1.99mmol, Eq:1.2)并将反应混合物在环境温度下搅拌17h。加入另外的0.12当量的2-氨基-2-乙基丁酸乙酯盐酸盐和0.1当量的TBTU并继续搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃(3x25mL)、1M HCl(3x25mL)和饱和NaCl(1x25mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(SiO₂, 50g, 庚烷/EtOAc)纯化,得到标题化合物(587mg, 66%),为无色油状物,MS (ISP): 540.432[MH⁺].

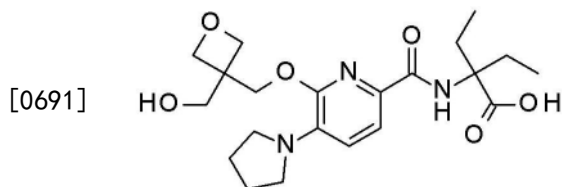
[0687] e) 2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯



[0689] 在25ml圆底烧瓶中,将2-(6-((3-((苄基氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)-2-乙基丁酸乙酯(556mg, 1.03mmol, Eq:1)与乙酸乙酯(5mL)和MeOH(5mL)合并,得到无色溶液。加入Pd/C(250mg, 235μmol, Eq:0.228)并将反应混合物在氢气气氛下搅拌44h。加入另一部分的Pd/C(200mg)并在氢气气氛下继续搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤并将有机溶剂在减压下除去,得到标题化合物(370mg, 80%),为白色固体,MS (ISP): 450.396[MH⁺].

[0690] f) 2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲

酰胺基) 丁酸



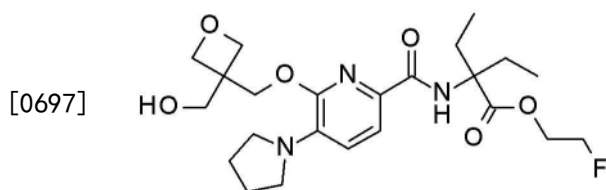
[0692] 类似于实施例11a中所述的程序,用KOH将2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸乙酯水解,得到标题化合物,为褐色油状物,将其在未经进一步纯化下用于下一反应步骤。

[0693] g) 2-乙基-2-[[6-[[3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基]甲氧基]-5-吡咯烷-1-基-吡啶-2-羰基]氨基]丁酸氟甲酯

[0694] 类似于实施例11b中所述的程序,使2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸与氟-碘-甲烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS (ESI): 454.4 [MH⁺].

[0695] 实施例34

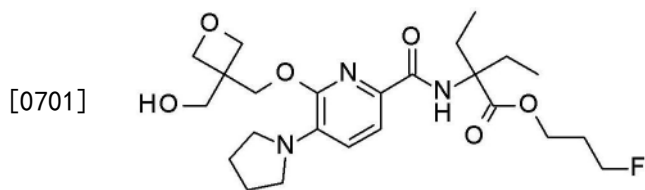
[0696] 2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸2-氟乙酯



[0698] 类似于实施例11b中所述的程序,使2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸(实施例33f)与1-氟-2-碘乙烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS (ESI): 468.4 [MH⁺].

[0699] 实施例35

[0700] 2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸3-氟丙酯



[0702] 类似于实施例11b中所述的程序,使2-乙基-2-(6-((3-(羟甲基)氧杂环丁-3-基)甲氧基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺基)丁酸(实施例33f)与1-碘-3-氟丙烷反应,得到标题化合物,为无色油状物,MS (ESI): 482.4 [MH⁺].

[0703] 实施例36

[0704] 药理学试验

[0705] 进行以下试验以确定式I的化合物的活性:

[0706] 放射性配体结合测定

[0707] 使用建议量的表达人CNR1或CNR2受体的人胚胎肾 (HEK) 细胞的膜制品

(PerkinElmer) 分别结合1.5或2.6nM[3H]-CP-55,940(Perkin Elmer)作为放射性配体来确定本发明化合物对大麻素CB1受体的亲和性。在总体积为0.2ml的结合缓冲液(对于CB1受体:50mM Tris,5mM MgCl₂、2.5mM EDTA,和0.5% (wt/vol) 无脂肪酸BSA,pH 7.4;而对于CB2受体:50mM Tris,5mM MgCl₂、2.5mM EGTA,和0.1% (wt/vol) 无脂肪酸BSA,pH 7.4) 中进行结合,在30℃振荡1h。通过经涂布有0.5%聚乙撑亚胺的微过滤板(UniFilter GF/B过滤板;Packard)快速过滤将反应终止。对于Ki使用非线性回归分析(Activity Base,ID Business Solution,Limited)来分析结合的放射性,从饱和试验确定对于[3H]CP55,940的Kd值。式(I)化合物显示对于CB2受体的优异亲和性。

[0708] 在上述测定(Ki)中,根据式(I)的化合物具有的活性为0.5nM至10μM。在上述测定(Ki)中,式(I)的特别化合物具有的活性为0.5nM至3μM。在上述测定(Ki)中,式(I)的其他特别化合物具有的活性为0.5nM至100nM。

[0709] cAMP测定

[0710] 将表达人CB1或CB2受体的CHO细胞在实验之前17-24小时以50,000细胞/孔接种在具有透明平底黑色96孔平板(Corning Costar#3904)中、在DMEM(Invitrogen No.31331)中(补充1 x HT,具有10%胎牛血清)并在湿润的培养箱中在5%CO₂和37℃温育。将生长培养基用具有1mM IBMX的Krebs Ringer Bicarbonate缓冲液交换,并且在30℃温育30分钟。加入化合物至最终测定体积为100μl,并且在30℃温育30分钟。使用cAMP-Nano-TRF检测试剂盒(Roche Diagnostics),通过加入50μl裂解试剂(Tris,NaCl,1.5%Triton X100,2.5%NP40,10%NaN₃)和50μl检测溶液(20μM mAb Alexa700-cAMP 1:1,和48μM钆-2-AHA-cAMP)终止测定,并且室温振荡2h。通过装备有ND:YAG激光器作为激发源的TRF读出器(Evotec Technologies GmbH)测量时间分辨能量转移。将平板测量两次,在355nm激发和分别在730(带宽30nm)或645nm(带宽75nm)以100ns的延迟和100ns的栅极(gate)发射,总暴露时间是10s。FRET信号的计算如下:FRET=T730-Alexa730-P(T645-B645),P=Ru730-B730/Ru645-B645,其中T730是在730nm测量的测试孔,T645是在645nm测量的测试孔,B730和B645是分别在730nm和645nm的缓冲液对照。cAMP含量从跨度为10μM至0.13nM cAMP的标准曲线的函数来测定。

[0711] 使用Activity Base分析(ID Business Solution,Limited)测定EC₅₀值。对于参比化合物,从该测定产生的宽范围的大麻素激动剂的EC₅₀值与科学文献中公开的值相吻合。

[0712] 在前述测定中,根据本发明的化合物具有为0.5nM至10μM的人CB2 EC₅₀。根据本发明的特别化合物具有为0.5nM至1μM的人CB2 EC₅₀。根据本发明的进一步特别的化合物具有为0.5nM至100nM的人CB2 EC₅₀。在放射性配体和cAMP测定二者中或者在这两种测定之一中,它们相对于人CB1受体表现出至少10倍的选择性。

[0713] 对于本发明的代表性化合物所获得的结果在下表中给出。

[0714]

实施例	结合测定 人 CB2 Ki [μM]
1	0.0018
2	0.0037
3	0.0005
4	0.0007
5	0.0046
6	0.013
7	0.0025
8	0.1429
9	0.0002
10	0.0082
11	0.0097
12	0.0004
13	0.0003
14	0.0114
15	0.0007
16	0.0188
17	0.3311
18	0.021
19	0.0008
20	0.5251
22	0.7551
23	0.0216
24	0.0655
25	0.0018

[0715]

实施例	结合测定 人 CB2 Ki [μ M]
26	0.1295
27	4.1533
28	3.945
29	0.0109
30	0.0017
31	0.0117
32	0.2462
33	0.348
34	0.6069
35	1.388

[0716] 实施例A

[0717] 可以以常规方式制备含有以下成分的薄膜包衣片剂：

[0718]

成分	/片	
内核：		
式 (I) 的化合物	10.0mg	200.0mg
微晶纤维素	23.5mg	43.5mg
含水乳糖	60.0mg	70.0mg
聚维酮K30	12.5mg	15.0mg
乙醇酸淀粉钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(内核总量)	120.0mg	350.0mg
薄膜包衣：		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇6000	0.8mg	1.6mg
滑石	1.3mg	2.6mg
氧化铁(黄)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

[0719] 将活性成分过筛并与微晶纤维素混合,并将混合物用聚乙烯吡咯烷酮在水中的溶液制粒。然后,将颗粒与淀粉乙醇酸钠和硬脂酸镁混合并压紧,得到分别为120或350mg的内核。将这些内核用上述薄膜包衣的水溶液/悬浮液涂布。

[0720] 实施例B

[0721] 可以以常规方式制备含有以下成分的胶囊：

[0722]	成分	/胶囊
	式 (I) 的化合物	25.0mg
	乳糖	150.0mg
	玉米淀粉	20.0mg
	滑石	5.0mg

[0723] 将这些组分过筛和混合并填充到尺寸2的胶囊中。

[0724] 实施例C

[0725] 注射液可以具有以下组成：

[0726]	式 (I) 的化合物	3.0mg
	聚乙二醇400	150.0mg
	乙酸	适量加至pH 5.0
	注射液用水	加至1.0ml

[0727] 将活性成分溶解在聚乙二醇400和注射用水（部分）的混合物中。通过添加乙酸将pH调节至5.0。通过添加剩余量的水将体积调节至1.0ml。将溶液过滤，使用适当的过量将其装入小瓶中并灭菌。