



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102131778 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 20

(21) 申请号 200980126948. 9

代理人 程伟 王锦阳

(22) 申请日 2009. 07. 10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

0812648. 4 2008. 07. 10 GB

C07D 211/32 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 01. 10

C07D 413/04 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/050830 2009. 07. 10

C07D 413/14 (2006. 01)

A61K 31/4525 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02010/004347 EN 2010. 01. 14

A61K 31/454 (2006. 01)

A61K 31/4545 (2006. 01)

(71) 申请人 普洛希典有限公司

地址 英国牛津郡

A61P 3/04 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(72) 发明人 L·S·伯伦特 P·G·克拉克

G·J·道森 P·T·弗赖伊

M·C·T·法伊夫 W·格特里尔

R·P·吉瓦兰特纳姆 J·凯利

T·M·克鲁利 M·J·普罗克特

C·M·拉塞米森

C·P·塞姆布鲁克 - 史密斯

S·A·斯温 A·J·W·斯图尔特

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

权利要求书 3 页 说明书 50 页

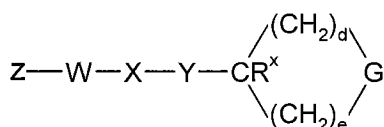
(54) 发明名称

杂环 GPCR 激动剂

(57) 摘要

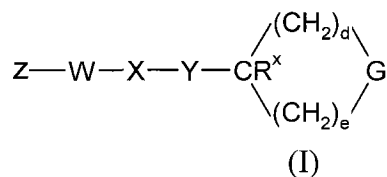
通式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐,
其为 GPCR (GPR119) 激动剂并且用于治疗糖尿病

和肥胖。



(I)

1. 本发明针对通式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐:



其中 Z 是苯基或 6 元含氮杂芳基, 所述苯基或杂芳基被 $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 、 $-\text{E}^1-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 、5 或 6 元含氮杂环取代, 所述 5 或 6 元含氮杂环用氧取代并且任选地被甲基、或任意地含有多达 3 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元含氮杂芳环取代, 所述环被 C_{1-3} 烷基或 $-\text{NH}_2$ 取代;

或者 Z 是 1H- 喹唑啉-4- 酮、2,3- 二氢异吲哚-1- 酮、1,3- 二氢吲哚-2- 酮、3,4- 二氢-1H- 喹啉-2- 酮或 3,4- 二氢-2H- 异喹啉-1- 酮, 其通过芳香碳原子连接于至 W;

并且其中 Z 进一步任选地被一个或多个 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 CH_2NH_2 或氟取代;

j 是 0、1 或 2;

E^1 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

W 和 Y 独立地为键、任选地被羟基或 C_{1-3} 烷氧基取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基、或直链或支链 C_{2-4} 亚烯基;

X 选自 CH_2 、O、S、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{卤素})$ 、 CF_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{S}$ 、 $\text{SC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 NR^5 、 $\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^{55})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$;

R^x 是氢或羟基;

G 是 CHR^3 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 或 $\text{N}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{Ph})_2$; 或 N- 杂环基或 N- 杂芳基, 该两者之一可以任选地被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素的基团取代; 其条件是 G 没有任选地被 N- 吡嗪基取代;

R^1 和 R^{11} 与它们连接的 N 原子一起形成 4 至 6 元环, 该 4 至 6 元环被 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代并且进一步任选地被甲基取代; 或者 R^1 是氢且 R^{11} 是被氨基或 $-(\text{CH}_2)_k-\text{L}$ 取代的 C_{5-6} 烷基;

另外, 当 Z 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 时, R^1 可以是氢且 R^{11} 可以是氢、 C_{1-3} 烷基、或被一个或两个羟基取代的 C_{2-3} 烷基;

L 是任选地被甲基取代的 γ - 或 δ - 内酰胺;

k 是 0、1 或 2;

R^2 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^3 是 C_{3-6} 烷基;

R^4 是 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基, 其任何一个可以任选地被一个或多个选自卤素、 NR^5R^{55} 、 OR^5 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 或 CN 的取代基取代, 并且可以包含被 O 或 S 替代的 CH_2 ; 或者 R^4 是 C_{3-7} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 亚烷基 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基芳基、 C_{1-4} 亚烷基杂环基或 C_{1-4} 亚烷基杂芳基, 其任何一个可以被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 OR^5 、CN、 NR^5R^{55} 、 SO_2Me 、 NO_2 或 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 的取代基取代;

R^5 和 R^{55} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基; 或者 R^5 和 R^{55} 一起形成 5 或 6 元杂环; 或 NR^5 可以代表 $\text{NS}(\text{O})_2-(2-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4)$;

d 是 0、1、2 或 3 ;并且

e 是 1、2、3、4 或 5,其条件是 d+e 是 2、3、4 或 5。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 Z 代表苯基或包含多达两个 N 杂原子的如权利要求 1 中定义取代的 6 元杂芳基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 Z 代表如权利要求 1 中定义取代的苯基。

4. 根据前述权利要求任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 Z 被 $-(CH_2)_j-C(O)NR^1R^{11}$ 或 $-E^1-CO_2H$ 取代。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 E^1 是 $-CH_2-$ 。

6. 根据前述权利要求任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $-W-X-Y-$ 是 $-O-CH_2-CH_2-CR^y-$,其中 R^y 是氢或甲基。

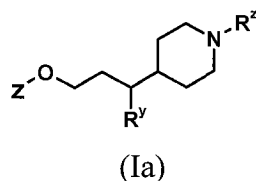
7. 根据前述权利要求任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 G 是 $N-C(O)OR^4$ 或 N 杂芳基。

8. 根据前述权利要求任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 d 和 e 代表 2。

9. 根据前述权利要求任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^x 是氢。

10. 根据前述权利要求任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是 C_{2-5} 烷基。

11. 通式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐 :



其中 :

Z 按照权利要求 1 定义 ;

R^y 是氢或甲基 ;

R^z 是 $-C(O)OR^4$ 或任选地被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素的基团取代的 5 或 6 元杂芳基 ;并且

R^4 是 C_{2-5} 烷基。

12. 按照实施例 1 至 68 任意一项定义的通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐。

13. 一种包含根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物。

14. 一种用于治疗其中 GPR119 发挥作用的疾病或病症的方法,所述方法包括给予需要它的受试者有效量的根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

15. 一种调节饱腹感的方法,所述方法包括给予需要它的受试者有效量的根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

16. 一种治疗肥胖的方法,所述方法包括给予需要它的受试者有效量的根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

17. 一种治疗糖尿病的方法,所述方法包括给予需要它的受试者有效量的根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

18. 一种治疗代谢综合症(综合症 X)、葡萄糖耐受性减低、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 水平或高血压的方法,所述方法包括给予需要它的患者有效量的根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

19. 作为药物用途的根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,在生产用于治疗或预防根据权利要求 14 至 18 任意一项定义的疾病或病症的药物中的用途。

21. 根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗或预防根据权利要求 12 至 16 任意一项定义的疾病或病症。

杂环 GPCR 激动剂

技术领域

[0001] 本发明针对 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 激动剂。特别地,本发明针对 GPR119 激动剂,其用于治疗肥胖,例如作为饱腹感、代谢综合症的调节剂,以及用于治疗糖尿病。

背景技术

[0002] 肥胖的特征在于相对于身体大小的过度的脂肪组织量。临床上,通过身体质量指数 (BMI ;重量 (kg) / 高度 (m)²) 或腰围来评估身体脂肪量。当 BMI 在 30 以上时则认为个体是肥胖的,并且超重有确定的医学后果。在一段时间,增加的体重(特别是由于腹部体脂肪)与糖尿病、高血压、心脏病,以及许多其他健康并发症风险的增加有关,已经是公认的医学观点,所述其他健康并发症是例如关节炎、中风、胆囊疾病、肌肉和呼吸系统问题、背痛以及甚至某些癌症。

[0003] 用于治疗肥胖的药理学方法主要涉及到通过改变能量摄取和消耗之间的平衡来降低脂肪量。许多研究已经明确肥胖与涉及能量体内平衡调节的脑神经元回路之间的关系。直接和间接的证据提示除了许多神经肽通路(例如神经肽 Y 和黑素皮质素)以外,5-羟色胺能的、多巴胺能的、肾上腺素能的、胆碱能的、内源性大麻素的、阿片样的和组胺能的通路涉及到能量摄取和消耗的中枢控制。下丘脑中枢也能感受到参与体重和肥胖程度维持的外周激素,例如胰岛素和瘦素,以及脂肪组织衍生的肽。

[0004] 针对与胰岛素依赖型 I 型糖尿病和非胰岛素依赖型 II 型糖尿病有关的病理生理学的药物具有许多潜在的副作用,并且在高比例的患者中不能够充分地治疗血脂障碍和高血糖症。通常治疗集中于个体患者的需要,使用节食、锻炼、降血糖剂和胰岛素,但是始终需要新的抗糖尿病剂,特别是可能具有更少副作用的耐受性更好的试剂。

[0005] 相似的,代谢综合症(综合症 X)将人们置于高风险的冠状动脉疾病,其特征在于一连串的风险因素,包括向心性肥胖(在腹部区域的过量脂肪组织)、葡萄糖耐受性减低、高甘油三酯和低 HDL 胆固醇,以及高血压。心肌缺血和微血管疾病是与未治疗或不充分控制的代谢综合症有关的确定的病症。

[0006] 始终需要新的抗肥胖和抗糖尿病剂,特别是具有更少副作用的耐受性良好的试剂。

[0007] GPR119(以前被称为 GPR116)是 GPCR,其在 W000/50562 中被确定为 SNORF25,该专利公开了人类和大鼠的受体,US 6,468,756 也公开了小鼠受体(登录号:AAN95194(人类),AAN95195(大鼠)和 ANN95196(小鼠))。

[0008] 在人类中,GPR119 表达于胰腺、小肠、结肠和脂肪组织。人类 GPR119 受体表达谱显示了其作为治疗肥胖和糖尿病靶点的潜在效用。

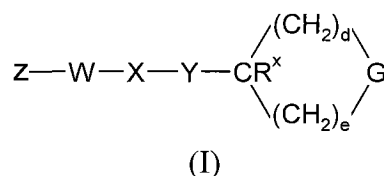
[0009] 国际专利申请 W02005/061489、W02006/070208 和 W02006/067532 公开了作为 GPR119 受体激动剂的杂环衍生物。国际专利申请 W02006/067531、W02007/003960、W02007/003961、W02007/003962 和 W02007/003964、W02007/116230 以及 W02007/116229 公开了 GPR119 受体激动剂。

[0010] 本发明涉及 GPR119 激动剂,其用于治疗糖尿病和作为例如治疗肥胖和代谢综合症的饱腹感外周调节剂。

发明内容

[0011] 通式 (I) 的化合物:

[0012]

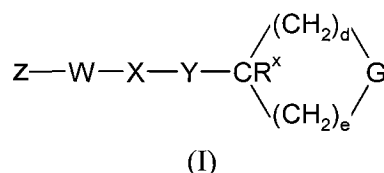


[0013] 或其药学上可接受的盐,是 GPR119 激动剂并且用于预防性或治疗性治疗糖尿病和肥胖。

[0014] 发明详述

[0015] 本发明针对通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0016]



[0017] 其中 Z 是苯基或 6 元含氮杂芳基,其中苯基或杂芳基被 $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 、 $-\text{E}^1-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 、5 或 6 元含氮杂环取代,所述 5 或 6 元含氮杂环用氧取代并且任选地被甲基、或任意地含有多达 3 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元含氮杂芳环(该环被 C_{1-3} 烷基或 $-\text{NH}_2$ 取代)取代。

[0018] 或者 Z 是 1H- 喹唑啉-4- 酮、2,3- 二氢异吲哚-1- 酮、1,3- 二氢吲哚-2- 酮、3,4- 二氢-1H- 喹啉-2- 酮或 3,4- 二氢-2H- 异喹啉-1- 酮,其通过芳香碳原子连接至 W;

[0019] 并且其中 Z 进一步任选地被一个或多个 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 CH_2NH_2 或氟基团取代;

[0020] j 是 0、1 或 2;

[0021] E^1 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

[0022] W 和 Y 独立地为键、任选地被羟基或 C_{1-3} 烷氧基取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基、或直链或支链 C_{2-4} 亚烯基;

[0023] X 选自 CH_2 、O、S、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{卤素})$ 、 CF_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{S}$ 、 $\text{SC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 NR^5 、 $\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^{55})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$;

[0024] R^x 是氢或羟基;

[0025] G 是 CHR^3 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 或 $\text{N}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{Ph})_2$;或 N- 杂环基或 N- 杂芳基,该两者之一可以任选地被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素的基团取代;其条件是 G 没有任选地被 N- 哒嗪基取代;

[0026] R^1 和 R^{11} 与它们连接的 N 原子一起形成 4 至 6 元环,该 4 至 6 元环被 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$

或 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代并且进一步任选地被甲基取代 ; 或者 R^1 是氢且 R^{11} 是被氨基或 $-(\text{CH}_2)_k-\text{L}$ 取代的 C_{5-6} 烷基 ;

[0027] 另外, 当 Z 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 时, R^1 可以是氢且 R^{11} 可以是氢、 C_{1-3} 烷基、或被一个或两个羟基取代的 C_{2-3} 烷基 ;

[0028] L 是任选地被甲基取代的 γ - 或 δ - 内酰胺 ;

[0029] k 是 0、1 或 2 ;

[0030] R^2 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基 ;

[0031] R^3 是 C_{3-6} 烷基 ;

[0032] R^4 是 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基, 其任何一个可以任选地被一个或多个选自卤素、 NR^5R^{55} 、 OR^5 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 或 CN 的取代基取代, 并且可以包含被 O 或 S 替代的 CH_2 基 ; 或者 R^4 是 C_{3-7} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 亚烷基 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基芳基、 C_{1-4} 亚烷基杂环基或 C_{1-4} 亚烷基杂芳基, 其任何一个可以被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 OR^5 、 CN 、 NR^5R^{55} 、 SO_2Me 、 NO_2 或 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 的取代基取代 ;

[0033] R^5 和 R^{55} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基 ; 或者 R^5 和 R^{55} 一起可以形成 5 或 6 元杂环 ; 或 NR^5 可以代表 $\text{NS}(\text{O})_2-(2-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4)$;

[0034] d 是 0、1、2 或 3 ; 并且

[0035] e 是 1、2、3、4 或 5, 其条件是 $d+e$ 是 2、3、4 或 5。

[0036] 通式 (I) 的化合物的分子量优选地为 800 以下, 更优选地为 600 以下, 甚至更优选地为 500 以下。

[0037] 优选地, Z 是苯基或包含多达两个 N 杂原子的 6 元杂芳基, 例如吡啶基如 2- 吡啶基。甚至更优选地 Z 是苯基。

[0038] Z 可以被取代的杂芳环的例子包括四唑基, 例如四唑 -1- 基 ; 噁二唑基, 例如 [1, 2, 4] 噁二唑 -5- 基或 [1, 3, 4] 噁二唑 -2- 基 ; 噻唑基, 例如噻唑 -2- 基 ; 和吡啶基, 例如吡啶 -2- 基, 这些环可以被 C_{1-3} 烷基或 $-\text{NH}_2$ 取代。

[0039] Z 的优选取代基为 $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 和 $-\text{E}^1-\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0040] 适当地, j 是 0 或 1。在本发明的一个具体实施方案中 j 代表 0。在本发明的第二个具体实施方案中 j 代表 1。优选地, j 是 0。

[0041] E^1 优选地为 $-\text{CH}_2-$ 。

[0042] 适当地 W 和 Y 独立地为键、任选地被羟基取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基、或直链或支链 C_{2-4} 亚烯基。

[0043] 在本发明的一个具体实施方案中 W 和 Y 独立地为键、直链或支链 C_{1-4} 亚烷基、或直链或支链 C_{2-4} 亚烯基。

[0044] 优选地 W 和 Y 不都代表键。

[0045] 优选地 W 是键。

[0046] 优选地 Y 是任选地被羟基或 C_{1-3} 烷氧基取代的直链或支链 C_{3-4} 亚烷基, 例如非取代的直链或支链 C_{3-4} 亚烷基。

[0047] 在本发明的某个具体实施方案中 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-$ 代表 2 至 6 个原子长度的链。 $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-$ 优选地代表 4 或 5 个原子的链。

[0048] 当 W 是 C_{2-3} 亚烯基时, 双键的立体化学优选地为 (E)。

[0049] 适当地, X 选自 CH_2 、O、S、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{卤素})$ 、 CF_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{S}$ 、 $\text{SC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 NR^5 、 $\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^{55})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 。更适当地 X 选自 CH_2 、O、S、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{卤素})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{S}$ 、 $\text{SC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 NR^5 、 $\text{CH}(\text{NR}^5\text{R}^{55})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 。

[0050] X 优选地为 CH_2 、 CF_2 、O 或 NR^5 例如 NH , 特别是 CH_2 、O 或 NR^5 , 尤其是 O。

[0051] $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-$ 代表的优选的基团为 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CR}^y-$, 其中 R^y 是氢或甲基。

[0052] R^x 优选地为氢。

[0053] G 优选地为 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、N- 杂环基、N- 杂芳基、 $\text{N}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 或 $\text{N}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{Ph})_2$; 尤其是 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、N- 杂芳基、 $\text{N}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 或 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; 特别地为 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、N- 杂芳基、 $\text{N}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 或 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 。更优选地, G 是 $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或 N- 杂芳基。G 最优选地为 N- 杂芳基。当 G 是 N- 杂芳基时, 杂芳环优选地为包含多达三个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 或 6 元杂芳环, 例如吡啶-2-基、噁二唑基或嘧啶基, 尤其是噁二唑基或嘧啶-2-基。特别地优选的 G 可以代表的杂芳环是 3- C_{2-4} 烷基-[1,2,4] 噁二唑-5-基, 尤其是 3- 异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基和 5- 氯嘧啶-2-基。或者 G 是 CHR^3 。

[0054] 适当地 R^2 是氢、甲基或叔丁基, 优选地为氢或甲基, 更优选地为氢。

[0055] 典型的 R^3 包括正戊基。

[0056] 典型地 R^4 包括甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基、丁炔基、环丁基、戊基、2,2- 二甲基丙基、环戊基、己基、环己基、三氟乙基、三氯乙基、苯基、甲氧基苯基、甲苯基、氟苯基、氯苯基、三氟甲基苯基、硝基苯基、萘基、氯苄基、甲磺酰基乙基和四氢呋喃甲基。

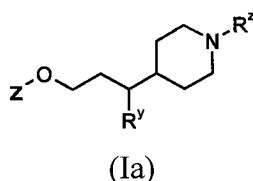
[0057] 优选地 R^4 代表 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基, 其任选地被一个或多个卤素原子或氰基取代, 并且可以包含被 O 或 S 替代的 CH_2 ; 或者 R^4 代表 C_{3-7} 环烷基、芳基或 C_{1-4} 烷基 C_{3-7} 环烷基, 其任何一个可以被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 OR^5 、 CN 、 NR^5R^{55} 、 NO_2 或 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基的取代基取代。更优选地 R^4 代表任选地被一个或多个卤素原子或 CN 取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基且可以包含被 O 或 S 替代的 CH_2 ; 或 R^4 代表 C_{3-7} 环烷基或芳基, 其任何一个可以被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 OR^5 、 CN 、 NR^5R^{55} 、 NO_2 或 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基的取代基取代。最优选地 R^4 是任选地被一个或多个卤素或 CN 取代的 C_{2-5} 烷基, 例如 C_{3-5} 烷基并且尤其是异丙基或叔丁基, 并且可以包含被 O 或 S 替代的 CH_2 , 或任选地被 C_{1-4} 烷基取代的 C_{3-5} 环烷基。

[0058] 在本发明的一个具体实施方案中 $d+e$ 是 2、3 或 4。适当地, d 是 1 或 2 并且 e 是 1 或 2。在本发明的一个优选的具体实施方案中 d 和 e 的每一个代表 1。在本发明的一个更优选的具体实施方案中 d 和 e 每一个代表 2。

[0059] 适当地 R^5 和 R^{55} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基; 或 R^5 和 R^{55} 一起形成 5 或 6 元杂环; 特别地 R^5 代表氢或甲基, 尤其是甲基。

[0060] 优选的化合物组是通式 (Ia) 的那些化合物及其药学上可接受的盐:

[0061]



[0062] 其中：

[0063] Z 是按照如前对于通式 (I) 的化合物的描述。

[0064] R^y 是氢或甲基；

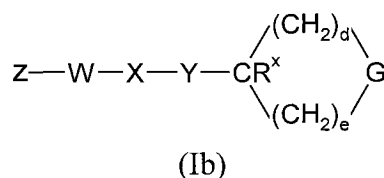
[0065] R^z 是 $-C(O)OR^4$ 或任选地被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素的基团取代的 5 或 6 元杂环；并且

[0066] R^4 是 C_{2-5} 烷基。

[0067] 通式 (Ia) 的化合物的一个具体实施方案中 R^y 是氢，在另一个具体实施方案中 R^y 是甲基。当 R^y 是甲基时，产生的立构中心 (stereocentre) 优选地具有 (R) 构型。

[0068] 可能提及的化合物组是通式 (Ib) 的化合物及其药学上可接受的盐：

[0069]



[0070] 其中 Z 是苯基或 6 元含氮杂芳基，所述杂芳基被 $-(CH_2)_j-C(O)NR^1R^{11}$ 或 5 或 6 元含氮杂芳环取代，所述 5 或 6 元含氮杂芳环任意地含有多达 3 个选自 N、O 或 S 的另外的杂原子且被 C_{1-3} 烷基或 $-NH_2$ 取代；并且其中 Z 进一步任选地被一个或多个 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或氟取代；

[0071] j 是 0、1 或 2；

[0072] W 和 Y 独立地为键、任选地被羟基或 C_{1-3} 烷氧基取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基、或直链或支链 C_{2-4} 亚烯基；

[0073] X 选自 CH_2 、O、S、 $CH(OH)$ 、 CH (卤素)、 CF_2 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)S$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)CH_2S$ 、 $C(O)CH_2C(OH)$ 、 $C(OH)CH_2C(O)$ 、 $C(O)CH_2C(O)$ 、 $OC(O)$ 、 NR^5 、 $CH(NR^5R^{55})$ 、 $C(O)NR^2$ 、 $NR^2C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

[0074] R^x 是氢或羟基；

[0075] G 是 CHR^3 、 $N-C(O)OR^4$ 、 $N-C(O)NR^4R^5$ 、 $N-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-C(O)OR^4$ 、 $N-C(O)C(O)OR^4$ 、 $N-S(O)_2R^4$ 、 $N-C(O)R^4$ 或 $N-P(O)(O-Ph)_2$ ；或是 N-杂环基或 N-杂芳基，其任何之一可以任选地被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素的基团取代；其条件是 G 不是任选地被 N-吡啶基取代；

[0076] R^1 和 R^{11} 与其连接的 N 原子一起形成 4 至 6 元环，该 4 至 6 元环被 $-NH_2$ 或 $-CH_2NH_2$ 取代；

[0077] R^2 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0078] R^3 是 C_{3-6} 烷基；

[0079] R^4 是 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基，其任何一个可以任选地被一个或多个选自卤素、 NR^5R^{55} 、 OR^5 、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ 或 CN 的取代基取代，并且可以包含被 O 或 S 替代的 CH_2 ；或

者 R^4 是 C_{3-7} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 亚烷基 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基芳基、 C_{1-4} 亚烷基杂环基或 C_{1-4} 亚烷基杂芳基,其任何一个可以被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 OR^5 、 CN 、 NR^5R^{55} 、 SO_2Me 、 NO_2 或 $C(O)OR^5$ 的取代基取代;

[0080] R^5 和 R^{55} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;或者 R^5 和 R^{55} 一起可以形成 5 或 6 元杂环;或 NR^5 可以代表 $NS(O)_2-(2-NO_2-C_6H_4)$;

[0081] d 是 0、1、2 或 3;并且

[0082] e 是 1、2、3、4 或 5,其条件是 $d+e$ 是 2、3、4 或 5。

[0083] 虽然单独对于每个变量已经一般性地在上面列出了每个变量的优选基团,本发明优选的化合物包括那些化合物:其中通式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 中几个变量或每一个变量选自每个变量优选的、更优选的或特别列出的基团。因此,本发明旨在包括优选的、更优选的和特别列出的基团的所有组合。

[0084] 可以提及的本发明具体的化合物是那些包括在实施例中的化合物和其药学上可接受的盐。

[0085] 如本文使用的,除非另有规定,否则“烷基”以及其它具有“alk”前缀的基团,如例如,烯基、炔基等等,意思是可以是直链或支链的碳链或其组合。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基等等。“烯基”、“炔基”以及其它类似术语包括具有至少一个不饱和碳-碳键的碳链。

[0086] 术语“氟烷基”包括被一个或更多氟原子取代的烷基,例如, CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 。

[0087] 术语“环烷基”意思是不含杂原子的碳环,并且包括单环和双环饱和的和部分饱和的碳环。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。部分饱和的环烷基的例子包括环己烯和二氢化茚。环烷基通常包括总共 3 至 10 个环的碳原子(例如 3 至 6,或 8 至 10)。

[0088] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘原子(特别地为氟或氯)。

[0089] 术语“芳基”包括苯基和萘基,特别地为苯基。

[0090] 除非另有说明,否则术语“杂环基”和“杂环”包括 4 至 10 元单环和双环饱和的环,例如 4 至 7 元单环饱和环,其包含多达三个选自 N、O 或 S 的杂原子。杂环的例子包括氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、氧杂环庚烷、氧杂环辛烷、硫杂环丁烷、四氢噻吩、四氢噻喃、硫杂环庚烷、硫杂环辛烷、氮杂环丁烷(吡啶)、四氢吡咯、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、[1,3] 二氧六环、噁唑烷、哌嗪等等。其它杂环的例子包括含硫环的氧化形式。因此,也认为 1-氧化四氢噻吩、1,1-二氧化四氢噻吩、1-氧化四氢噻喃和 1,1-二氧化四氢噻喃是杂环。

[0091] 除非另作说明,否则术语“杂芳基”包括单和双环 5 至 10 元,例如单环 5 或 6 元杂芳环,其包含多达 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子。这样的杂芳环的例子是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。双环杂芳基包括双环杂芳香基,其中 5 或 6 元杂芳环与苯基或另一个杂芳香基稠和。这样的双环杂芳香环的例子是苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、苯并噁唑、苯并噻唑、吡唑、苯并咪唑、苯并三唑、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉和嘌呤。优选的杂芳基是单环 5 或 6 元杂芳环,其包含多达 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

[0092] 本文描述的化合物可以含有一个或更多的不对称中心,因此可以产生非对映异构

体和光学异构体。本发明包括所有这样可能的非对映异构体和它们的外消旋混合物,它们基本上纯的拆分的对映异构体,所有可能的几何异构体,以及它们药学上可接受的盐。上文的通式 (I) 没有显示在某些位置的确定的立体化学。本发明包括所有通式 (I) 的立体异构体和其药学上可接受的盐。进一步,还包括立体异构体的混合物和分离的确定的立体异构体。在用于制备这样的化合物的合成步骤的过程中,或在使用本领域技术人员已知的外消旋作用或差向异构化作用步骤中,这样的步骤的产物可以是立体异构体的混合物。

[0093] 除了在明确地画出或说明的地方,当通式 (I) 的互变异构体存在时,本发明包括任何可能的互变异构体及其药学上可接受的盐和其混合物。

[0094] 当通式 (I) 的化合物和其药学上可接受的盐以溶剂化物或同质多象型形式存在时,本发明包括任何可能的溶剂化物和同质多象型。形成溶剂化物的溶剂的类型不被特别地限制,只要该溶剂是药学可接受的。例如,水、乙醇、丙醇、丙酮或诸如此类可以被使用的。

[0095] 术语“药学上可接受的盐”指从药学可接受的无毒性的碱或酸制得的盐。当本发明化合物是酸性的,可以方便的从药学可接受的无毒性碱制得它相应的盐,所述碱包括无机碱和有机碱,衍生自这样的无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜(铜和亚铜)、铁、亚铁、锂、镁、钾、钠、锌等等盐。特别地优选的为铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学可接受的有机无毒性碱的盐包括一级、二级和三级胺的盐,以及环胺和取代胺(例如天然存在的和合成的取代胺)。其它可以形成盐的药学可接受的有机无毒性碱包括精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N', N' - 二苄基乙二胺、二乙胺、2- 二乙氨基乙醇、2- 二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N- 乙基吗啉、N- 乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组胺、海巴明哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲基胺、三丙基胺、氨基丁三醇等等。

[0096] 当本发明化合物是碱性的,可以方便的从药学可接受的无毒性酸(包括无机酸和有机酸)制得其相应的盐。这样的酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等等。

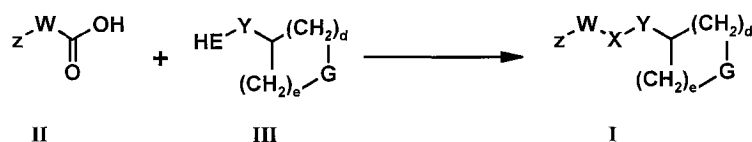
[0097] 由于通式 (I) 的化合物旨在用于药物用途,它们优选的以基本上纯的形式提供,例如至少 60% 纯的,更适合的是至少 75% 纯的,特别地至少 98% 纯的(% 是基于重量比重量)。

[0098] 通式 (I) 的化合物可以按照下文描述的制备,其中 Z、d、e、W、X、Y、E¹ 和 G 如上所定义, Ak 是 C₁₋₃ 烷基,并且 T 是 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基或 F。使用其中 R^x 是氢的化合物举例说明方案,其中 R^x 是羟基的化合物可以使用类似的方法制备。

[0099] 其中 X 是 CO₂、COS 或 CONR² 的通式 (I) 的化合物可以通过适当的酸 (II) 与醇、硫醇或胺 (III) 缩合制得,如方案 1 所示,其中 E 是 O、S 或 NR²,使用典型试剂进行这样的缩合反应,例如 EDCI (Pottorf, R. S. ;Szeto, P. In Handbook of Reagents for Organic Synthesis:Activating Agents and Protecting Groups;Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds. ;Wiley:Chichester,1999 ;pp 186-188)。酸 (II) 和醇、硫醇和胺 (III) 或者是商业可得的或者是使用已知技术容易制备的。

[0100] 方案 1

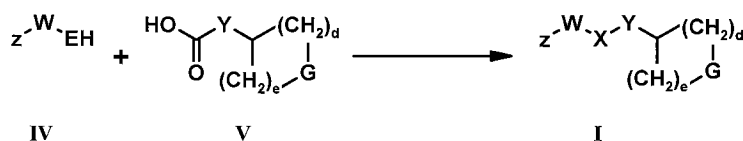
[0101]



[0102] 其中 X 是 SCO 或 OCO 的通式 (I) 的化合物可以通过适当的硫醇或醇 (IV) 与适当的酸 (V) 缩合制备, 如方案 2 所示, 其中 E 是 S 或 O, 应用典型地用于产生这样反应的试剂, 例如 EDCI (Pottorf, R. S.; Szeto, P. In Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: Chichester, 1999; pp 186-188)。醇和硫醇 (IV) 以及酸 (V) 或者是商业可得的或者是使用已知的技术直接制得的。

[0103] 方案 2

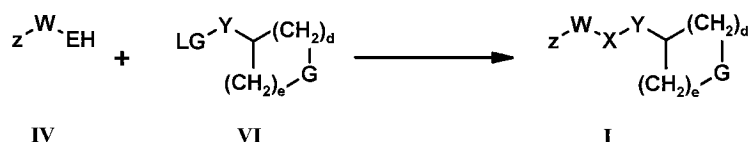
[0104]



[0105] 其中 X 是 S 或 O 的通式 (I) 的化合物是通过适当的硫醇或醇 (IV) 与适当的卤代烷或磺酸酯 (VI) 烷基化制得的, 如方案 3 中所示, 其中 E 是 S 或 O 并且 LG 是氯、溴、碘、烷磺酸盐或芳磺酸盐。通常使用碱, 例如叔丁醇钾进行该反应 (Hall, S. E., 等人 J. Med. Chem. 1989, 32, 974-984)。醇和硫醇 (IV) 以及卤代烷或磺酸盐 (VI) 是商业可得的或使用已知技术容易制备的。其中 X 是 SO 或 SO₂ 的通式 (I) 化合物可以从其中 X 是 S 的通式 (I) 化合物通过用例如 mCPBA 氧化容易的获得 (Fyfe, M. C. T. 等人 International Patent Publication W0 04/72031)。

[0106] 方案 3

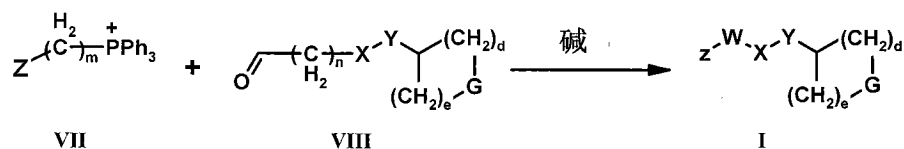
[0107]



[0108] 可以通过适当的磷盐 (VII) 与适当的醛 (VIII) 之间的维蒂希反应 (Wittig reaction) 制备其中 W 是 C₂₋₃ 亚烯基的通式 (I) 化合物, 如方案 4 中所示, 其中 m 是 1 或 2 并且 n 是 0 或 1 (条件是 m+n < 3)。作为方案 4 中描述方法的一个选择, 可以通过适当的醛 (IX) 与适当的磷盐 (X) 之间的维蒂希反应制备其中 W 是 C₂₋₃ 亚烯基的通式 (I) 的化合物, 如方案 5 中所示, 其中 q 是 0 或 1 并且 r 是 1 或 2 (条件是 q+r < 3)。在适当的碱 (例如 NaOMe 或 LiHMDS) 的存在下进行反应 (3月 J. Advanced Organic Chemistry, 第四版; Wiley: New York, 1992; pp 956-963)。磷盐 (VII) 和 (X), 以及醛 (VIII) 和 (IX) 或者是商业可得的或者是使用已知技术容易制得的。可以容易地从其中 W 是 C₂₋₃ 亚烯基的通式 (I) 的化合物通过氢化反应, 使用例如炭钯作为催化剂合成其中 W 是 C₂₋₃ 亚烷基的通式 (I) 的化合物。

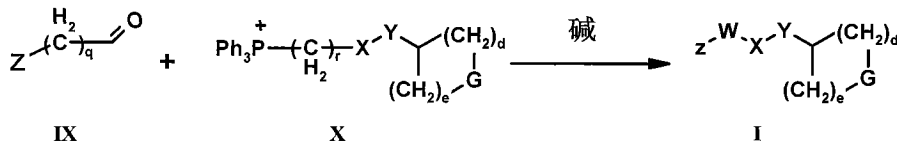
[0109] 方案 4

[0110]



[0111] 方案 5

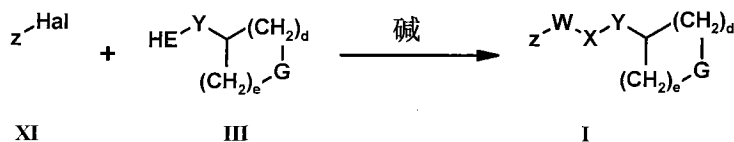
[0112]



[0113] 通过适当的卤代杂芳基 (XI) 与适当的醇或硫醇 (III) 缩合制备其中 W 是键、X 是 S 或 O 并且 Z 是非取代或被 CN 取代的通式 (I) 的化合物, 如方案 6 中所示, 其中 Hal 代表卤素并且 E 是 S 或 O。在适当的碱体系例如氢氧化钾和碳酸钾的存在下, 在三 (3,6-二氧杂庚基) 胺存在下进行反应 (Ballesteros, P.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. Tetrahedron 1987, 43, 2557-2564)。卤代杂芳基 (XI) 和醇 / 硫醇 (III) 是商业可得的或使用已知技术容易地制得的。

[0114] 方案 6

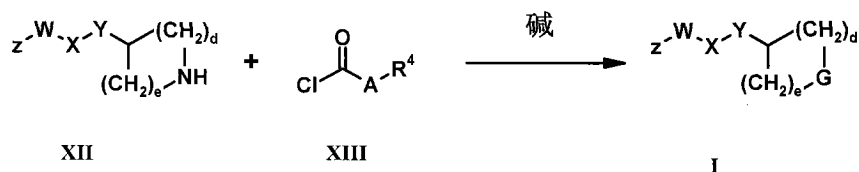
[0115]



[0116] 通过方案 7 中所示的路线制备其中 G 是 NC(O)OR⁴、NC(O)NR⁴R⁵、NC(O)R⁴ 或 N-C(O)C(O)OR⁴ 的通式 (I) 化合物, 其中通式 (XII) 的胺与通式 (XIII) 的酰氯 (其中 A 是 O、NR⁵、键或 C(O)O) 缩合。在适当的碱例如三乙胺的存在下进行反应 (Picard, F., 等人 J. Med. Chem. 2002, 45, 3406-3417)。也可以通过胺 (XII) 与适当的异氰酸盐 O=C=N-R⁴ 反应制备其中 G 是 NCONR⁴R⁵ 并且 R⁵ 是氢的通式 (I) 的化合物 (Boswell, R. F., Jr., 等人 J. Med. Chem. 1974, 17, 1000-1008)。可以通过胺 (XII) 与适当的 α-卤代酯烷基化制备其中 G 是 N-C₁₋₄ 亚烷基 -C(O)OR⁴ 的通式 (I) 的化合物 (Rooney, C. S. 等人 J. Med. Chem. 1983, 26, 700-714)。胺 (XII) 一般地通过酸 (例如三氟醋酸) 的脱保护从其 N-叔丁氧羰基前体衍生 (Fyfe, M. C. T. 等人 International Patent Publication WO 04/72031)。

[0117] 方案 7

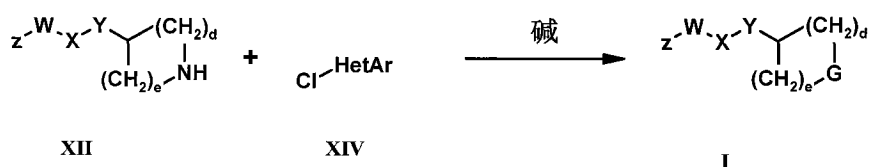
[0118]



[0119] 可以通过胺 (XII) 与通式 (XIV) 氯代杂芳基制备其中 G 是 N-杂芳基的通式 (I) 的化合物, 如方案 8 中说明 (Barillari, C. 等人 Eur. J. Org. Chem. 2001, 4737-4741; Birch, A. M. 等人 J. Med. Chem. 1999, 42, 3342-3355)。

[0120] 方案 8

[0121]

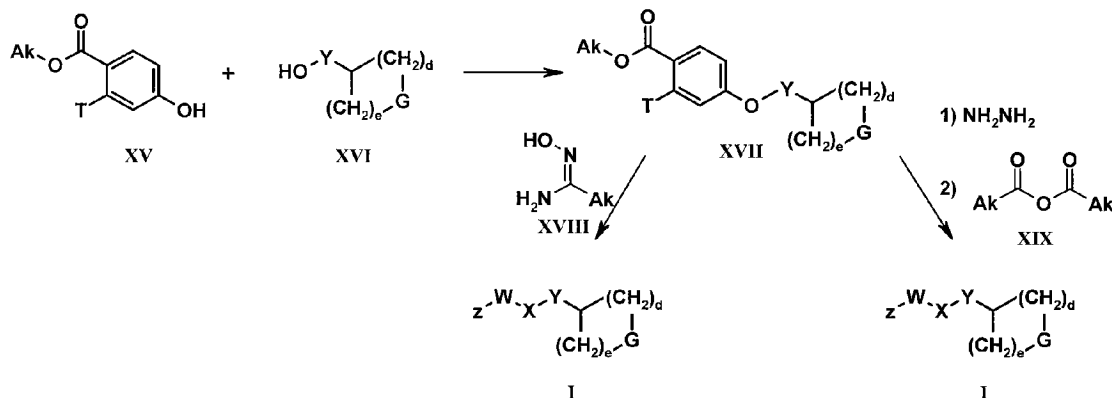


[0122] 其中 Z 是被 CN 取代的通式 (I) 的化合物可以从相应的非取代的 Z 基团通过 Reissert 反应制备 (Fife, W. K. J. Org. Chem. 1983, 48, 1375-1377)。可以应用相似的反应制备其中 Z 被卤素取代的化合物 (Walters, M. A. ; Shay, J. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7575-7578)。其中 Z 被卤素取代的化合物可以通过过滤金属催化的交叉偶联反应转化成其中 Z 被 C₁₋₄ 烷基取代的相应的化合物 (Fürstner, A., 等人 J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863)。

[0123] 可以按照方案 9 中的概述制备通式 (I) 的化合物, 其中 Z 是被 1,2,4- 噁二唑或 1,3,4- 噁二唑 (其任选地被 C₁₋₃ 烷基取代) 取代的苯基, 并且 W 是键以及 X 是 O。可以通过通式 (XV) 的化合物与通式 (XVI) 的化合物在标准条件下 (例如 Mitsunobu 条件) 反应制备通式 (XVII) 的化合物。可以通过与通式 (XVIII) 的偕氨基肟 (其为商业可得或从相应的羧酸使用熟知的技术容易地制备) 在标准条件下的反应从通式 (XVII) 的化合物制备通式 (I) 的化合物, 其中 Z 是被 1,2,4- 噁二唑 (其任选地被 C₁₋₃ 烷基) 取代的苯基。可以通过在标准条件下最初与肼反应形成相应的肼, 然后在标准条件下与通式 (XIX) 的酸酐反应, 从通式 (XVII) 的化合物制备通式 (I) 的化合物, 其中 Z 是被 1,3,4- 噁二唑 (其任选地被 C₁₋₃ 烷基取代) 取代的苯基。

[0124] 方案 9

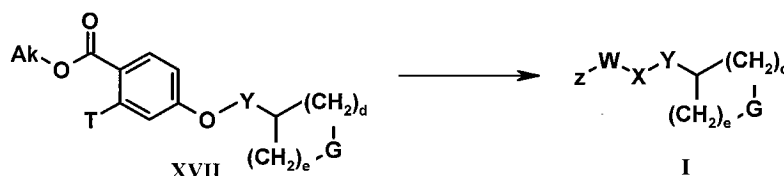
[0125]



[0126] 可以按照方案 10 中的概述制备通式 (I) 的化合物, 其中 Z 是被 $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ 取代的苯基, 如上所述, 且其中 j 是 0, 并且 W 是键以及 X 是 O。标准条件下皂化通式 (XVII) 的化合物, 然后在本领域技术人员熟知的标准条件下形成酰胺键, 得到如上所述的通式 (I) 的化合物。可以通过与二氨基化合物 (其中一个氨基部分被适当的保护基保护) 形成酰胺键制备通式 (I) 的包含氨基的酰胺。通过酰胺键形成步骤后的保护基的脱除释放游离胺。

[0127] 方案 10

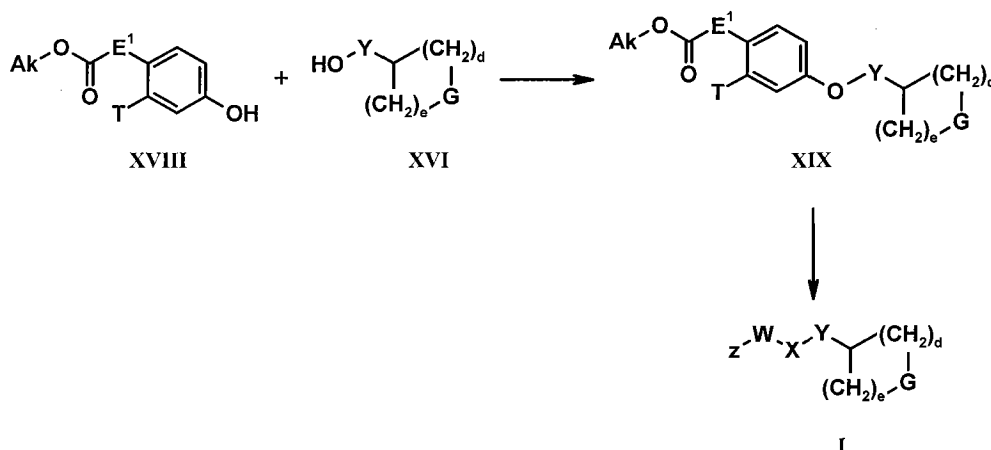
[0128]



[0129] 可以按照方案 11 中的概述制备通式 (I) 的化合物, 其中 Z 是被 $-E^1-CO_2H$ 取代的苯基 (如上所述), 其中 W 是键并且 X 是 O。通式 (XVIII) 的苯酚与通式 (XVI) 的醇的 Mitsunobu 缩合 (Org. React. 1992, 42, 335-656) 得到通式 (XIX) 的酯。该酯的皂化得到其中 Z 是被 $-E^1-CO_2H$ 取代的苯基的通式 (I) 的化合物。

[0130] 方案 11

[0131]



[0132] 通过以上描述的类似的方法或通过本身已知的方法可以制备其它通式 (I) 的化合物。

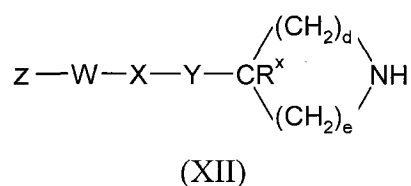
[0133] 其它制备通式 (I) 化合物的细节可以在实施例中找到。

[0134] 通式 (I) 的化合物可以单独制备或作为化合物库制备, 所述化合物库包含至少 2 个, 例如 5 至 1000 个化合物, 并且更优选地为 10 至 100 个通式 (I) 的化合物。化合物库可以通过组合的“混-分”法或多项平行合成法, 使用溶液或固相化学, 使用本领域技术人员公知的步骤制备。

[0135] 在通式 (I) 的化合物的合成期间, 中间体中不稳定的官能团, 例如羟基、羧基和氨基, 可以被保护。保护基可以在通式 (I) 化合物的合成中的任何阶段被脱除, 或可以存在于最后的通式 (I) 的化合物中。各种不稳定官能团可以被保护的方法和分开得到的被保护衍生物的方法的综合讨论在例如 Protective Groups in Organic Chemistry (有机化学中的保护基), T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 第二版中给出。

[0136] 任何新的中间体, 例如如上所定义的那些, 可以用于通式 (I) 的化合物的合成, 因此也包括在本发明的范围内, 例如通式 (XII) 的化合物:

[0137]



[0138] 或其盐或其保护的衍生物,其中 Z、W、X、Y、R^x、d 和 e 是如上对通式 (I) 的化合物的定义。

[0139] 如上所述的通式 (I) 化合物的制备方法也代表本发明的另一方面。

[0140] 如上所示,通式 (I) 的化合物用于作为 GPR119 激动剂,例如用于治疗和 / 或预防肥胖和糖尿病。对于这样的用途,通式 (I) 的化合物通常以药物组合物的形式被给予。

[0141] 本发明还提供作为药物用途的通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0142] 本发明还提供药物组合物,其包括与药学上可接受的载体结合的通式 (I) 的化合物。

[0143] 优选地,所述组合物由药学上可接受的载体和无毒性治疗有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐组成。

[0144] 而且,本发明还提供用于通过调节 GPR119 治疗疾病的药物组合物,结果是通过例如调节饱腹感预防性或治疗性治疗肥胖,或用于治疗糖尿病,该药物组合物包含药学上可接受的载体和无毒性治疗有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0145] 所述药物组合物可以任意地包含其他治疗成分或佐剂。尽管在任何给定情况中的最适合的途径将依赖于被给予活性成分的特定主体和情况的性质和严重性,该组合物包括适于口服、直肠、局部和胃肠外 (包括皮下、肌肉内、和静脉内) 给药的组合物。所述药物组合物可以方便地以单剂量的形式存在并且可以通过任何药学领域熟知的方法制得。

[0146] 在实践中,根据常规的药物复合技术,通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可以作为活性成分与药学载体结合于密切的混合物中。所述载体可以采取很多的形式,这取决于给药 (例如口服或胃肠外 (包括静脉内)) 所要求的制剂的形式。

[0147] 因此,所述药物组合物可以作为适合于口服给药的离散单元存在,例如胶囊 (capsules)、扁囊剂 (cachets) 或片剂,其每个包含活性成分的既定量。进一步,所述组合物可以作为粉末、颗粒、溶液、在含水液体中的悬浮剂、非含水溶液、水包油乳剂、或油包水液体乳剂存在。除了上述列出的普通剂型,通式 (I) 的组合物或其药学上可接受的盐还可以通过控释方法和 / 或递送设备给药。所述组合物可以通过任何药学方法制备。通常,这样的方法包括将活性成分与构成一个或更多必要成分的载体结合的步骤。通常,所述组合物通过均匀地、密切地将活性成分与液体载体或磨碎的固体载体或二者混合制得。然后产品可以被方便地制成需要呈现的形状。

[0148] 通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐,还可以与一种或多种其它的治疗活性成分结合包含在药物组合物中。

[0149] 使用的药学载体可以是,例如,固体、液体或气体。固体载体的例子包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的例子包括二氧化碳和氮气。

[0150] 在制备用于口服剂型的所述组合物中,可以使用任何方便的药学介质。例如,水、乙二醇、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂等可以用于形成口服液体制剂,例如混悬液、酞剂和溶液;而载体,例如淀粉、糖类、微晶纤维素、纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可以用于形成口服固体制剂,例如粉末、胶囊和片剂。由于易于给药,因此片剂和胶囊是优选的口服剂量单位,因此使用固体药学载体。任选地,片剂可以被标准含水的或非水的技术包衣。

[0151] 含有本发明所述组合物的片剂可以任意地与一种或多种助剂或佐剂通过压缩或模压制备。压缩片可以通过在适当的机器里压缩自由流动形式（例如粉末或颗粒）的任意地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合的活性成分制备。模压片可以通过在适当的机器里模压用惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物制得。每一个片剂优选地含有约 0.05mg 至约 5g 的活性成分，每一个扁囊剂或胶囊优选地含有约 0.05mg 至约 5g 的活性成分。

[0152] 例如，旨在对人口服给药的制剂可以含有约 0.5mg 至约 5g 的活性剂，其与适当的适宜量的载体材料复合，该载体材料的量可以从总组合物的约 5% 至约 95% 变化。单位剂型通常包含约 1mg 至约 2g 之间的活性成分，通常为 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

[0153] 适于胃肠外给药的本发明组合物可以被制成活性化合物在水中的溶液或混悬液。可以包括适当的表面活性剂，如例如，羟丙基纤维素。还可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散剂。另外，可以包括防腐剂以防止有害微生物的生长。

[0154] 适于可注射用的本发明药物组合物包括无菌的水溶液或分散剂。而且，所述组合物可以以无菌粉末的形式用于该无菌注射溶液或分散剂的即时制备。就一切情况而论，最终的注射形式必须是无菌的并且必须是用于简易可注射性的有效流体。所述药物组合物必须在生产和储存条件下是稳定的；因此，优选地应该对抗微生物（例如细菌和真菌）的污染作用而得到保存。载体可以是溶剂或分散介质，含有例如水、乙醇、多元醇（例如，丙三醇、丙二醇以及液体聚乙二醇）、植物油及其适当的混合物。

[0155] 本发明药物组合物可以是适于局部使用的形式，例如，气雾剂、乳膏、软膏、洗剂、扑粉等等。另外，该组合物可以是适于透皮装置使用的形式。这些制剂可以使用通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐通过常规加工方法制备。例如，乳膏或软膏通过将亲水性材料和水以及约 5 重量% 至约 10 重量% 的所述化合物混合而制备从而制得具有所需稠度的乳膏或软膏。

[0156] 本发明药物组合物可以是适于直肠给药的形式，其中载体是固体。优选的是混合物形成单位剂量的栓剂。适当的载体包括可可油和其它本领域常用材料。栓剂可以通过首先将组合物与软化的或融化的载体混合然后在模具中冷却和成形方便地形成。

[0157] 除了上述载体成分，上述药物制剂可以包括（酌情的）一种或多种其它载体成分，例如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等等。而且，可以包括其它的佐剂以使制剂与预期接受者的血液等渗。包含通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的组合物还可以制成粉末或液体浓缩物的形式。

[0158] 通常地，每天约 0.01mg/kg 体重至约 150mg/kg 体重的剂量水平，或每个患者每天约 0.5mg 至约 7g 用于治疗以上提到的病症。例如，可以通过每公斤体重每天约 0.01 至 50mg 化合物，或每个患者每天约 0.5mg 至约 3.5g 给药有效治疗肥胖。

[0159] 然而应该理解，对于任何特定患者的具体剂量水平将取决于各种因素，包括年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、合并用药和处于治疗中的特定疾病的严重性。

[0160] 通式 (I) 的化合物可以用于治疗其中 GPR119 发挥作用的疾病或病症。

[0161] 因此，本发明还提供治疗其中 GPR119 发挥作用的疾病或病症的方法，其包括给予

需要它的受试者有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。其中 GPR119 发挥作用的疾病或病症包括肥胖和糖尿病。在本申请上下文中肥胖的治疗旨在包含治疗疾病或病症,例如肥胖和其它与过量的食物摄取有关的饮食失调,所述治疗通过例如减少食欲和体重,维持体重减少和预防反弹和糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病,葡萄糖耐受性减低,胰岛素抵抗和糖尿病并发症,例如神经病、肾病、视网膜病、白内障、心血管并发症和血脂障碍)进行。以及具有对摄取脂肪的异常敏感性而引起功能性消化不良的患者的治疗。本发明化合物还可以用于治疗代谢性疾病,例如代谢综合征(X 综合征)、葡萄糖耐受性减低、高脂血症、高甘油三酯血症,高胆固醇血症,低 HDL 水平和高血压。

[0162] 本发明化合物可以提供优于通过不同机制发挥作用而治疗以上提到病症的化合物的优势,在这些疾病中它们可以提供 β 细胞保护、增加的 cAMP 和胰岛素分泌以及还可以减慢胃排空。

[0163] 本发明化合物还可以用于治疗病症,其特征在于低骨量,例如骨质减少、骨质疏松症、风湿性关节炎、骨关节炎、牙周病、牙槽骨质丢失、截骨术骨丢失、儿童期原发性骨丢失、佩吉特病(Paget's disease)、由转移性癌引起的骨丢失、溶骨性损伤、脊柱弯曲和身高损失。

[0164] 本发明还提供调节饱腹感的方法,其包括给予需要它的受试者有效量的通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐的步骤。

[0165] 本发明还提供治疗肥胖的方法,其包括给予需要它的受试者有效量的通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐的步骤。

[0166] 本发明还提供治疗糖尿病包括 I 型和 II 型糖尿病,特别是 II 型糖尿病的方法,该方法包括给予需要它的患者有效量的通式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

[0167] 本发明还提供治疗代谢综合征(综合征 X)、葡萄糖耐受性减低、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 水平或高血压的方法,其包括给予需要它的患者有效量的通式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐的步骤。

[0168] 本发明还提供用于治疗如上定义的病症的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0169] 本发明还提供通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗如上定义的病症的药物中的用途。

[0170] 在本发明的方法中,术语“治疗”包括治疗性和预防性治疗。

[0171] 对于用作药物的化合物,通式 (I) 的化合物与已知的 GPR119 激动剂相比可以展示出有利的性质,例如,该化合物可以显示出改善的效力或稳定性,或改善的溶解性,因此改善了吸收性质和生物利用度,或显示其它有利的性质,例如长的半衰期、暴露或药代动力学性质。

[0172] 通式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐,可以单独给药或与一种或多种其它治疗活性化合物联合给药。所述其他治疗活性化合物可以用于治疗与通式 (I) 的化合物相同的疾病或病症,或治疗不同的疾病或病症。所述治疗活性化合物可以同时地、相继地或单独地给药。

[0173] 通式 (I) 的化合物可以与其它用于治疗肥胖和 / 或糖尿病的活性化合物一起给药,例如胰岛素和胰岛素类似物、胃脂酶抑制剂、胰脂酶抑制剂、磺酰尿及类似物、双胍类、

α 2 激动剂、格列酮类、PPAR- γ 激动剂、混合的 PPAR- α / γ 激动剂、RXR 激动剂、脂肪酸氧化抑制剂、 α - 葡萄糖苷酶抑制剂、二肽酶 IV 抑制剂、GLP-1 激动剂（例如 GLP-1 类似物和模拟物）、 β - 激动剂、磷酸二酯酶抑制剂、降脂剂、糖原磷酸化酶抑制剂、抗肥胖剂（例如胰脂酶抑制剂）、MCH-1 拮抗剂和 CB-1 拮抗剂（或反相激动剂）、胰淀素拮抗剂、脂肪氧化合酶抑制剂、生长抑素类似物、葡糖激酶激活剂、胰高血糖素拮抗剂、胰岛素信号传导激动剂、PTP1B 抑制剂、糖异生作用抑制剂、抗脂解剂、GSK 抑制剂、甘丙肽受体激动剂、厌食剂、CCK 受体激动剂、瘦素、5- 羟色胺能的 / 多巴胺能的抗肥胖药、重摄取抑制剂（例如西布曲明）、CRF 拮抗剂、CRF 结合蛋白、拟甲状腺素化合物、醛糖还原酶抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、NHE-1 抑制剂或山梨醇脱氢酶抑制剂。

[0174] 包含给予通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种其它抗肥胖剂的联合治疗代表本发明的另一方面。

[0175] 本发明还提供治疗哺乳动物（例如人类）肥胖的方法，该方法包括给予需要它们的哺乳动物有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂。

[0176] 本发明还提供通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂对于治疗肥胖的用途。

[0177] 本发明还提供通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，在生产用于与另一种抗肥胖剂联合使用而治疗肥胖的药物中的用途。

[0178] 通式 (I) 的化合物，或其药学上可接受的盐，以及其它抗肥胖剂可以共同给予或相继给予或单独给予。

[0179] 共同给予包括给予制剂，其包括通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂，或同时地或单独地给予每一试剂的不同制剂。当通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂的药理学图谱允许时，两种试剂的共同给予可以是优选的。

[0180] 本发明还提供通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂在生产用于治疗肥胖的药物中的用途。

[0181] 本发明还提供包含通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂以及药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还包括这样的组合物在如上所述的方法中的用途。

[0182] GPR119 激动剂在与中枢性作用抗肥胖剂的联合中有特别的用途。

[0183] 根据本发明这个方面的在联合治疗中使用的其它抗肥胖剂优选地为 CB-1 调节剂，例如 CB-1 拮抗剂或反相激动剂。CB-1 调节剂的例子包括 SR141716（利莫那班）和 SLV-319（(4S)-(-)-3-(4- 氯苯基)-N- 甲基-N-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4- 苯基-4,5- 二氢-1H- 吡唑-1- 甲酰胺）；以及那些在以下专利中的公开化合物：EP576357、EP656354、WO 03/018060、WO 03/020217、WO 03/020314、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027076、WO 03/040105、WO 03/051850、WO 03/051851、WO 03/053431、WO 03/063781、WO 03/075660、WO 03/077847、WO 03/078413、WO 03/082190、WO 03/082191、WO 03/082833、WO 03/084930、WO 03/084943、WO 03/086288、WO 03/087037、WO 03/088968、WO 04/012671、WO 04/013120、WO 04/026301、WO 04/029204、WO 04/034968、WO 04/035566、WO 04/037823、WO 04/052864、WO 04/058145、WO 04/058255、WO 04/060870、WO 04/060888、WO 04/069837、WO 04/069837、WO 04/072076、WO 04/072077、WO04/07261 和 WO 04/108728，以及本文中公开的参考文献。

[0184] 已经提示其中 GPR119 发挥作用的其它疾病或病症包括 WO 00/50562 和 US6, 468, 756 中描述的那些, 例如心血管疾病、高血压、呼吸系统病症、妊娠异常、胃肠失调、免疫系统疾病、肌肉骨骼疾病、抑郁、恐惧症、焦虑、情绪异常和阿尔茨海默病。

[0185] 所有出版物包括但不局限于本说明书引用的专利和专利申请, 通过参考并入本文, 就犹如每一个单独的出版物被特别地和单独地指明如全部列出地通过参考并入本文。

[0186] 现在将通过引用以下实施例描述本发明, 其为举例目的并不被理解为限制本发明的范围。

具体实施方式

[0187] 实施例

[0188] 材料和方法

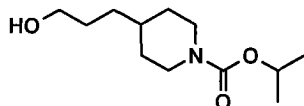
[0189] 除非特殊说明, 否则在 SiO_2 (40-63 目) 上进行柱层析法。LCMS 数据按照如下方法得到: 方法 A: Atlantis $3\mu\text{C}_{18}$ 柱 ($3.0\times 20.0\text{mm}$, 流速 = 0.85mL/min) 用包含 0.1% HCO_2H 的 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ 溶液洗脱 6 分钟, 在 220nm 用 UV 检测。梯度信息: $0.0-0.3\text{min}$ 100% H_2O ; $0.3-4.25\text{min}$: 上升至 10% $\text{H}_2\text{O}-90\%$ CH_3CN ; $4.25-4.4\text{min}$: 上升至 100% CH_3CN ; $4.4-4.9\text{min}$: 保持在 100% CH_3CN ; $4.9-6.0\text{min}$: 回到 100% H_2O 。使用电喷射电离源以正离子模式 (ES^+) 或负离子模式 (ES^-) 得到质谱; 方法 B: Waters Xterra MS C_{18} , $5\mu\text{m}$ ($4.6\times 50\text{mm}$, 流速 1.5mL/min) 用包含 0.1% v/v 氨水的 $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ 梯度洗脱 12min , 在 215 和 254nm 用 UV 检测。梯度信息: $0.0-8.0\text{min}$: 上升至 95% $\text{H}_2\text{O}-5\%$ MeCN 至 5% $\text{H}_2\text{O}-95\%$ MeCN ; $8.0-9.9\text{min}$: 保持在 5% $\text{H}_2\text{O}-95\%$ MeCN ; $9.9-10.0\text{min}$: 回到 95% $\text{H}_2\text{O}-5\%$ MeCN ; $10.0-12.0\text{min}$: 保持在 95% $\text{H}_2\text{O}-5\%$ MeCN 。使用电喷射电离源以正模式 (ES^+) 或负模式 (ES^-) 得到质谱。

[0190] 缩写词和首字母缩写词: Ac: 乙酰基; ADPP: 偶氮二甲酰二哌啶; Boc: 叔丁氧羰基; t-Bu: 叔丁基; DBU: 1,8-二氮双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯; DCM: 二氯甲烷; DEAD: 偶氮二甲酸二乙酯; DIAD: 偶氮二甲酸二异丙基酯; DIPEA: N,N-二异丙基乙基胺; DMF: 二甲基甲酰胺; DMSO: 二甲基亚砷; EDCI: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; Et: 乙基; h: 小时; min: 分钟; HOBt: 1-羟基苯并三唑; IH: 异己烷; iPr: 异丙基; LDA: 二异丙基氨基锂; Me: 甲基; Ph: 苯基; RP-HPLC: 反相高效液相色谱; RT: 保留时间; SCX 柱: 强阳离子交换柱 (结合硅的对甲苯磺酸柱); TFA: 三氟醋酸; TBAD: 偶氮二甲酸二叔丁基酯; THF: 四氢呋喃。

[0191] 以下化合物的合成已经在别处描述: 4-[3-(4-溴-3-氟苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯: WO2007/003962; (2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯: WO2007/081569; N-羟基异丁基脒: J. Org. Chem. 2003, 68, 7316-7321; 3-哌啶-4-基丙-1-醇: Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639; 2-氟-4-羟基苯甲酸甲酯: J. Comb. Chem. 2002, 3, 177-180; 3-哌啶-4-基丙基乙酸酯: Askew, B. 等人, 美国专利 5, 559, 127; 4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639; 4-((E)-2-乙氧羰基-1-甲基乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 美国专利 6, 518, 423。所有其它化合物是商业可得的。

[0192] 制备 1: 4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸异丙酯

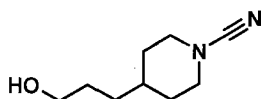
[0193]



[0194] 将 $i\text{-PrOCOC}\text{Cl}$ (1M 甲苯中, 28.1mL, 28.1mmol) 经 5 分钟加入至 3-哌啶-4-基丙基乙酸酯 (10.0g, 54.0mmol) 和 NEt_3 (8.1g, 80.2mmol) 的无水 DCM (100mL) 中。搅拌反应物 3 小时, 然后用 1M HCl (2 $\times$)、饱和 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤混合物并干燥 (MgSO_4)。在置于 MeOH (50mL) 之前, 过滤溶液并浓缩。加入 2M NaOH 并搅拌反应物 4 小时。在减压下除去 MeOH , 并用 EtOAc 萃取残余物。干燥 (MgSO_4) 有机萃取物, 过滤并浓缩得到油, 通过快速层析法 (EtOAc -DCM, 1 : 1) 纯化该油得到标题化合物: δ_{H} (CDCl_3) 1.05-1.15 (m, 2H), 1.23 (d, 6H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 4.05-4.15 (br m, 2H), 4.90 (sept, 1H)。

[0195] 制备 2 : 4-(3-羟丙基)哌啶-1-腈 (carbonitrile)

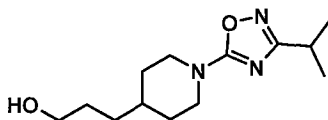
[0196]



[0197] 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 将 NaHCO_3 (35.2g, 0.42mol) 在 H_2O (70mL) 中的浆状物加入至 3-哌啶-4-基丙-1-醇 (20.0g, 0.14mol) 的 DCM 搅拌溶液中。经 1 分钟, 将 BrCN (17.8g, 0.17mol) 的 DCM (19mL) 溶液加入至该反应物, 然后在 0 $^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 0.5 小时。然后在用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤前, 在 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应物 2 小时。干燥 (MgSO_4) DCM 溶液, 过滤并在真空中浓缩得到油, 将该油溶解于少量 DCM 中, 然后经 SiO_2 垫过滤, 用乙酸乙酯洗脱。在减压下浓缩滤液得到标题化合物: m/z (ES^+) = 169.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0198] 制备 3 : 3-[1-(3-异丙基 [1,2,4] 噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙-1-醇

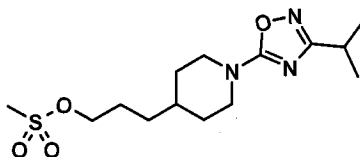
[0199]



[0200] 经 20 分钟将 ZnCl_2 (1M 在 Et_2O 中, 145mL, 145mmol) 加入至 4-(3-羟丙基)哌啶-1-腈 (制备 2, 20.3g, 121mmol) 和 N -羟基异丁基脒 (14.8g, 145mmol) 的 EtOAc (290mL) 和 THF (270mL) 搅拌溶液中。2 小时后, 收集形成的白色沉淀并用 THF - EtOAc (1 : 1, 50mL) 洗涤。将该沉淀溶解于 EtOH (550mL) 和 12M HCl (70mL) 中, 然后加热至 70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌该溶液 16 小时。在真空中除去 EtOH , 然后将残余物用 H_2O 稀释, 并用固体 NaHCO_3 调节至 pH 7。用 EtOAc (3 $\times$) 萃取混合物, 然后用盐水洗涤合并的萃取物, 然后干燥 (MgSO_4)。过滤和除去溶剂得到标题化合物: m/z (ES^+) = 254.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0201] 制备 4 : 甲磺酸 3-[1-(3-异丙基 [1,2,4] 噁二唑-5-基)哌啶-4-基]-丙基酯

[0202]

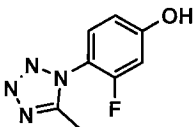


[0203] 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 将 DCM (5mL) 中的甲磺酰氯 (1.64mL, 21.2mmol) 逐滴加入 3-[1-(3-异丙基

[1,2,4] 噁二唑-5-基) 哌啶-4-基] 丙-1-醇 (制备 3, 4.46g, 17.6mmol) 和 NEt_3 (4.9mL, 35.3mmol) 的 DCM (35mL) 溶液中。在环境温度搅拌反应混合物 0.5 小时, 然后将其分配于 EtOAc (250mL) 和 0.5M HCl (150mL) 之间。分离有机层, 用 H_2O 、饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩得到标题化合物: $\text{RT} = 3.32\text{min}$; $m/z (\text{ES}^+) = 332.08 [\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0204] 制备 5: 3-氟-4-(5-甲基四唑-1-基) 苯酚

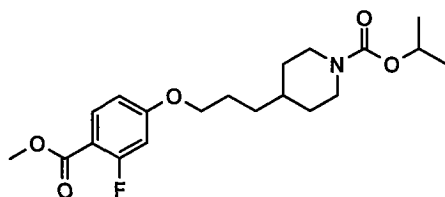
[0205]



[0206] 在 75°C 将 1,1,1-三乙氧基乙烷 (3.70mL, 19.69mmol) 加入至 4-氨基-3-氟苯酚 (2.50g, 19.69mmol) 的 AcOH (27.5mL) 溶液中, 在 75°C 搅拌得到的溶液 5 小时。将反应离开热源, 分批加入叠氮化钠 (4.09g, 62.99mmol) 并在 75°C 加热得到的反应混合物 72 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 倾倒入冰水中, 用 EtOAc (10 $\times$) 萃取。干燥 (MgSO_4) 合并的有机萃取物, 过滤, 在真空中浓缩。通过柱层析法 (EtOAc-1H, 3 : 2) 纯化得到标题化合物: $\text{RT} = 2.50\text{min}$; $m/z (\text{ES}^+) = 195.00 [\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0207] 制备 6: 4-[3-(3-氟-4-甲氧羰基苯氧基) 丙基] 哌啶-1-甲酸异丙酯

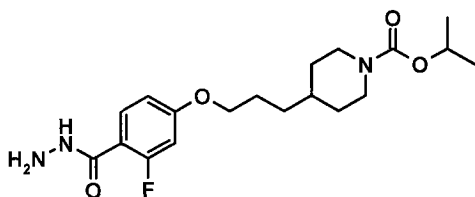
[0208]



[0209] 应用与实施例 1 中概述相似的步骤, 从甲基 2-氟-4-羟基苯甲酸酯和 4-(3-羟丙基) 哌啶-1-甲酸异丙酯 (制备 1), 合成标题化合物: $\text{RT} = 4.12\text{min}$; $m/z (\text{ES}^+) = 382.10 [\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0210] 制备 7: 4-[3-(3-氟-4-肼基羰基苯氧基) 丙基] 哌啶-1-甲酸异丙酯

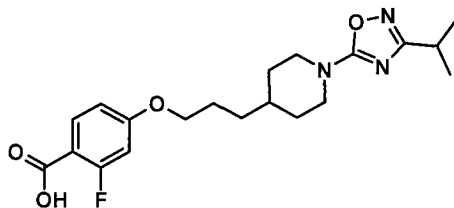
[0211]



[0212] 将水合肼 (80% 水溶液, 172 μL , 2.70mmol) 加入至 4-[3-(3-氟-4-甲氧羰基苯氧基) 丙基] 哌啶-1-甲酸异丙酯 (制备 6, 700mg, 1.80mmol) 的 MeOH (5mL) 溶液中, 并将得到的溶液在回流条件下加热 32 小时。加入另外的水合肼 (80% 水溶液, 344 μL , 5.40mmol), 并在回流条件下继续加热 72 小时。在真空中除去 MeOH, 将 H_2O 加入得到的固体中。通过过滤收集固体, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 然后从 EtOH 中重结晶得到标题化合物: $\text{RT} = 3.24\text{min}$; $m/z (\text{ES}^+) = 382.15 [\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0213] 制备 8: 2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基) 哌啶-4-基] 丙氧基}-苯甲酸

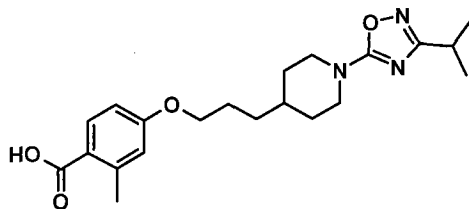
[0214]



[0215] 将 DIAD (20.2 mL, 102.8 mmol) 加入搅拌的甲基 2-氟-4-羟基苯甲酸酯 (13.43 g, 79.1 mmol)、3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]-丙-1-醇 (制备 3, 20.00 g, 79.1 mmol) 和 PPh_3 (24.85 g, 95.0 mmol) 的无水 THF 溶液中。30 分钟后, 在真空中除去溶剂, 然后用 $\text{1H-Et}_2\text{O}$ 研磨残余物。过滤产生的固体并用 Et_2O 洗涤。在减压下浓缩合并的洗液和滤液, 然后通过柱层析法 (EtOAc-1H , 1 : 4) 纯化残余物得到甲基 2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯甲酸酯。将该化合物与 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (33.2 g, 791 mmol) 在 MeOH (400 mL) 和 H_2O (100 mL) 中搅拌 16 小时。在减压下蒸除 MeOH , 然后将残余物分配于 2M NaOH 和 Et_2O 之间。将水相酸化至 pH 2, 然后用 EtOAc 萃取。干燥 (MgSO_4) 有机萃取物, 过滤, 浓缩, 并从 EtOAc 中重结晶得到标题化合物: δ_{H} (CDCl_3) 1.26-1.40 (m, 8H), 1.46-1.62 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 4H), 2.95 (sept, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.16-4.22 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 8.01 (t, 1H); m/z (ES^+) = 392.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0216] 制备 9: 4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸

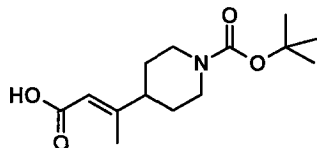
[0217]



[0218] 应用与制备 8 中概述的相似的方法, 通过 4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯与 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]-丙-1-醇 (制备 3) 的 Mitsunobu 缩合, 接着通过皂化合成标题化合物: δ_{H} (CDCl_3) 1.26-1.40 (m, 7H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.94 (sept, 1H), 3.02-3.13 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 6.78-6.81 (m, 2H), 8.07 (d, 1H)。

[0219] 制备 10: 叔丁基 4-((E)-2-羧基-1-甲基乙烯基)哌啶-1-甲酸酯

[0220]

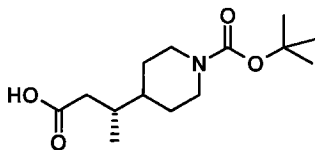


[0221] 用 2M NaOH (94.5 mL, 189 mmol) 处理叔丁基 4-((E)-2-乙氧羰基-1-甲基乙烯基)哌啶-1-甲酸酯 (18.7 g, 62.9 mmol) 的 MeOH (90 mL) 和 H_2O (25 mL) 溶液。搅拌反应物 16 小时, 在减压下除去 MeOH , 然后将残余物分配于 EtOAc 和 H_2O 之间。分离水层, 用 12M HCl 将其酸化至 pH 2, 然后用 EtOAc (2×) 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并在真空

中浓缩,然后将残余物从 EtOAc-1H 中重结晶得到标题化合物 : m/z (ES^-) = 268.3 [$M-H$] $^-$ (方法 A)。

[0222] 制备 11 :叔丁基 4-((R)-2-羧基-1-甲基乙基)哌啶-1-甲酸酯

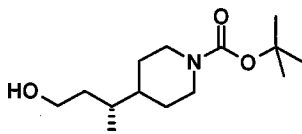
[0223]



[0224] 将叔丁基 4-((E)-2-羧基-1-甲基乙基)哌啶-1-甲酸酯 (制备 10, 130.0g, 0.483mol) 在氩气气氛下置于氢化瓶中,然后加入脱气的 MeOH (400mL)。将双 (降冰片二烯) 四氟硼酸铯 (1.80g, 4.81mmol) 和 (S)-1-[(R)-2-(二叔丁基磷)二茂铁]乙基二 (2-甲基苯基) 磷 (2.90g, 5.08mmol) 在氩气下置于分开的舒伦克烧瓶 (Schlenk flask) 中,然后用脱气的 MeOH (200mL) 处理。将此催化剂混合物在环境温度搅拌 15 分钟,然后通过套管转移至氢化瓶中。用更多脱气的 MeOH (100mL) 冲洗舒伦克烧瓶。将这些冲洗物转移至氢化瓶,然后加入更多脱气的 MeOH (300mL)。封闭氢化瓶,用氢气替代氩气,将压力设为 1.05bar。加热反应混合物至 35℃,开始搅拌 / 震荡。48 小时后,停止反应,并通过 HPLC 和 1H NMR 分析反应混合物的代表样品。转化率为 100%,粗 (R)-酸的对映异构体纯度为 98.2%,如以下 HPLC 方法所确定:柱:CHIRALPAK AD-H (预先使用了包含 CF_3CO_2H 的溶剂) 4.6×250mm;溶剂: C_6H_{14} -iPrOH (97 : 3 等强度);温度:20℃;流速:1mL/min;UV-检测 (210, 230nm);样品:用 1mL MeOH 溶解的 100 μ L 反应溶液。保留时间:(S)-酸:19.3min, (R)-酸:20.6min, 起始烯酸:22.1min。分离步骤:蒸发 MeOH,然后将粗氢化产物溶解于 t-BuOMe,用 NaOH 水溶液萃取。将水相加入 1M HCl 和 EtOAc 的混合物中。进一步用 EtOAc 萃取水相,然后用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥 ($MgSO_4$)。过滤和完全去除溶剂后分离标题化合物。

[0225] 制备 12 :叔丁基 4-((R)-3-羟基-1-甲基丙基)哌啶-1-甲酸酯

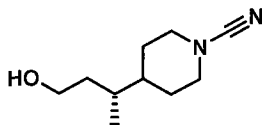
[0226]



[0227] 在 0℃ 经过 5 分钟将 $BH_3 \cdot THF$ (1M, 15.7mL, 15.7mmol) 逐滴加入搅拌的叔丁基 4-((R)-2-羧基-1-甲基乙基)哌啶-1-甲酸酯 (制备 11, 1.70g, 6.30mmol) 的无水 THF 溶液中。1 小时后,用 Et_2O 然后用 2M HCl 处理反应物。用盐水洗涤有机层,然后干燥 (Na_2SO_4)。过滤,溶剂蒸发,柱层析 (EtOAc-DCM, 1 : 3) 法得到标题化合物 :RT = 3.17min ; m/z (ES^+) = 258.1 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。

[0228] 制备 13 :4-((R)-3-羟基-1-甲基丙基)哌啶-1-腈

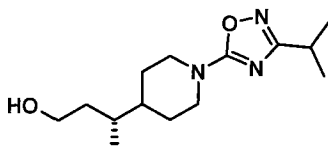
[0229]



[0230] 在环境温度搅拌叔丁基 4-((R)-3-羟基-1-甲基丙基)哌啶-1-甲酸酯 (制备 12, 6.20g, 14.9mmol) 和 4M HCl 在二氧六环 (10mL) 中的混合物。3 小时后,在减压下除去溶剂

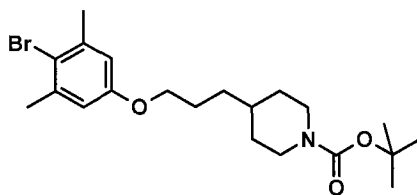
得到 (R)-3-哌啶-4-基丁-1-醇的盐酸盐： $\delta_{\text{H}}(\{\text{CD}_3\}_2\text{SO})$ 0.83(d, 3H), 1.19-1.28(m, 1H), 1.38-1.59(m, 5H), 1.64-1.76(m, 2H), 2.75-2.87(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.35-3.60(m, 4H)。用 BrCN(610mg, 5.80mmol) 的 DCM(2mL) 溶液在 0℃ 处理该化合物(930mg, 4.80mmol) 和 NaHCO_3 (1.61g, 19.2mmol) 在 $\text{DCM-H}_2\text{O}$ (4 : 1, 15mL) 中的搅拌混合物。在 20℃ 搅拌反应物 2 小时, 然后将其分配于 H_2O 和 DCM 之间。分离有机相并干燥 (MgSO_4)。过滤, 溶剂蒸发, 柱层析 (EtOAc) 法得到标题化合物: RT = 2.45min; $m/z(\text{ES}^+) = 183.1[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0231] 制备 14: (R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁-1-醇
[0232]



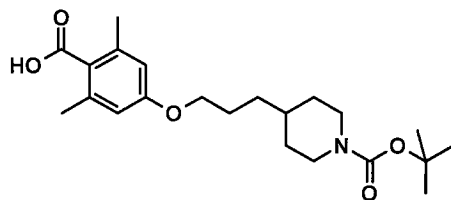
[0233] 应用与制备 3 中概述的相似的步骤, 将 4-((R)-3-羟基-1-甲基丙基)哌啶-1-腈 (制备 13, 530mg, 2.90mmol) 与 N-羟基异丁基脒 (360mg, 3.50mmol) 缩合得到标题化合物: RT = 2.92min; $m/z(\text{ES}^+) = 268.1[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0234] 制备 15: 4-[3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯
[0235]



[0236] 将 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (13.75g, 68.4mmol) 和 K_2CO_3 (18.90g, 136.8mmol) 加入至 4-(3-甲磺酰氧基丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (21.98g, 68.4mmol) 的环丁酮 (260mL) 溶液中, 在 85℃ 加热得到的溶液 4h。用 Et_2O (500mL) 和 H_2O (500mL) 稀释反应混合物, 并用 H_2O (4×)、2M NaOH (2×) 和盐水洗涤有机层, 然后干燥 (MgSO_4)。过滤, 除去溶剂, 并通过柱层析法 (DCM) 纯化得到标题化合物: RT = 4.94min; $m/z(\text{ES}^+) = 426.20[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0237] 制备 16: 4-[3-(4-羧基-3,5-二甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯
[0238]

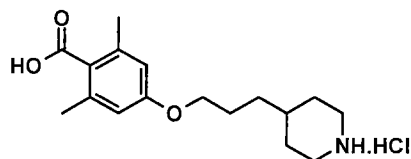


[0239] 在 -78℃ 在氩气下向在己烷 (20.64mL, 51.6mmol) 中的 2.5M 正丁基锂的无水 THF (23mL) 溶液中加入 4-[3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (制备 15, 11.00g, 25.8mmol) 的无水 THF (34mL) 溶液。在 -78℃ 搅拌反应混合物 50 分钟, 然后随着其升至环境温度 (~0.5h) 将 CO_2 气体通入反应混合物。用 H_2O 淬灭反应混合物并用 EtOAc 稀释。用 2M NaOH (2×) 萃取有机层并将合并的碱萃取物与水层合并。用 2M HCl 将水溶液酸化至 pH 1 并用 EtOAc (3×) 萃取, 然后用盐水洗涤合并的有机萃取物并干燥 (MgSO_4)。过滤, 除去溶剂并通过柱层析法 (EtOAc-己烷: 3 : 7) 纯化得到标题化合物: RT =

3.93min ;m/z (ES⁺) = 392.23 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0240] 制备 17 :2,6-二甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐酸盐

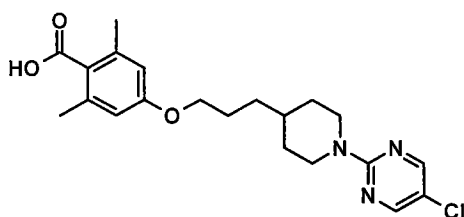
[0241]



[0242] 将二氧六环 (21.95mL) 中的 4M HCl 在环境温度加入搅拌的 4-[3-(4-羧基-3,5-二甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (制备 16, 4.91g, 12.5mmol) 的二氧六环 (20mL) 溶液中。2.5 小时后,通过过滤收集形成的固体产物并用 Et₂O 洗涤得到标题化合物: RT = 2.50min ;m/z (ES⁺) = 291.40 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0243] 制备 18 :4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基-苯甲酸

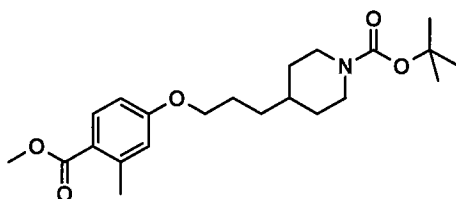
[0244]



[0245] 向 DMSO (850 μL) 中的 2,6-二甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐酸盐 (制备 17, 600mg, 1.83mmol) 加入 2,5-二氯嘧啶 (327mg, 2.20mmol)、DBU (960 μL, 6.41mmol) 和 H₂O (6 滴)。在封管中在微波中在 130℃ 加热得到的混悬液 3 小时。用 H₂O 稀释反应混合物,用 2M HCl 酸化至 pH 5,并用 EtOAc (3×) 萃取,然后用盐水洗涤合并的有机萃取物,然后干燥 (MgSO₄)。过滤,在减压下除去溶剂,并通过柱层析法 (EtOAc-IH, 2 : 3 至 3 : 2) 纯化得到标题化合物: RT = 4.20min ;m/z (ES⁺) = 404.16 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0246] 制备 19 :4-[3-(4-甲氧羰基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

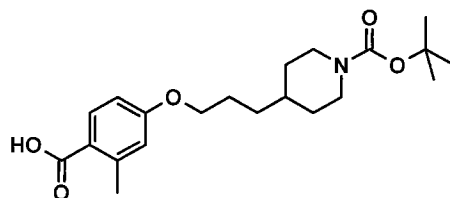
[0247]



[0248] 在环境温度将 DIAD (8.00mL, 40.9mmol) 加入搅拌的 4-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (6.00g, 37.4mmol)、叔丁基 4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸酯 (8.25g, 34.0mmol) 和 PPh₃ (10.71g, 40.9mmol) 的无水 THF (60mL) 溶液中。搅拌 7.5 小时后,在真空中除去溶剂,并将残余物溶解于 EtOAc 中,用 2M NaOH (2×) 和盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机层,在减压下浓缩并用 IH-Et₂O 研磨残余物。过滤产生的固体并用 Et₂O 洗涤。在减压下浓缩合并的洗涤液和滤液并通过柱层析法 (EtOAc-IH, 1 : 9) 纯化得到标题化合物: RT = 4.48min ;m/z (ES⁺) = 392.3 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0249] 制备 20 :4-[3-(4-羧基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

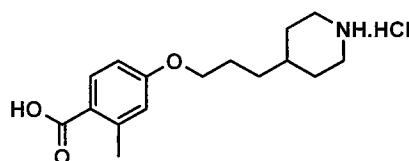
[0250]



[0251] 向 4-[3-(4-甲氧羰基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备 19, 6.00g, 15.3mmol) 的 MeOH(200mL) 和 H₂O(20mL) 的溶液中加入 LiOH·H₂O(6.43g, 153.3mmol), 并在 40℃将得到的混合物搅拌 16 小时。在减压下蒸除 MeOH, 然后将残余物溶解于 H₂O(200mL), 用 EtOAc 洗涤, 并将其用 2M HCl 酸化至 pH 4, 然后用 EtOAc (2×) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并在真空中浓缩得到标题化合物: RT = 4.06min; m/z (ES⁺) = 378.22 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0252] 制备 21: 2-甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐盐酸盐

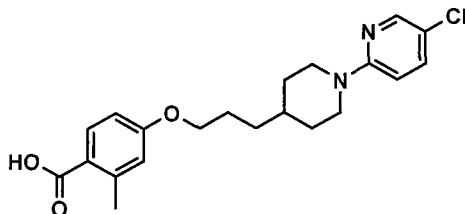
[0253]



[0254] 将 4-[3-(4-羧基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备 20, 11.82g, 37.7mmol) 和 4M HCl 在二氧六环 (150mL) 中的混合物在环境温度搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂, 用甲苯 (2×) 共沸, 得到标题化合物: RT = 2.37min; m/z (ES⁺) = 278.17 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0255] 制备 22: 4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)丙氧基]-2-甲基苯甲酸

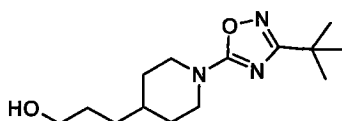
[0256]



[0257] 向 DMSO (850 μL) 中的 2-甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐盐酸盐(制备 21, 574mg, 1.83mmol) 加入 5-氯-2-氟吡啶 (288mg, 2.20mmol)、DBU (960 μL, 6.41mmol) 和 H₂O (6 滴)。在封管在微波中在 130℃加热得到的混悬液 3 小时。用 H₂O 稀释反应混合物, 用 2M HCl 将其酸化至 pH 5 并用 EtOAc (3×) 萃取, 然后用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO₄)。过滤, 在减压下除去溶剂并通过柱层析法 (EtOAc-IH, 2:3 至 3:2) 纯化得到标题化合物: RT = 3.87min; m/z (ES⁺) = 403.11 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0258] 制备 23: 3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙-1-醇

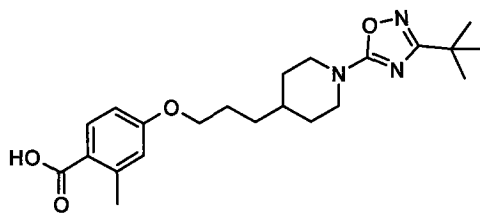
[0259]



[0260] 使用与制备 3 中概述的相似的步骤制备标题化合物: m/z (ES⁺) = 268.2 [M+H]⁺。

[0261] 制备 24 : 4-[3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基]-2-甲基苯甲酸

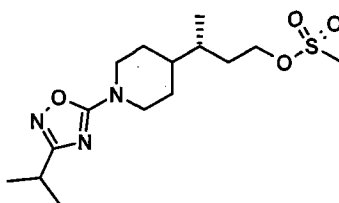
[0262]



[0263] 应用与制备 8 中概述的相似的步骤,通过 4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯与 3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]-丙-1-醇(制备 23)的 Mitsunobu 缩合,然后通过皂化,合成标题化合物: $m/z(ES^-) = 400.5[M-H]^-$ 。

[0264] 制备 25 : (R)-甲磺酸-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁酯

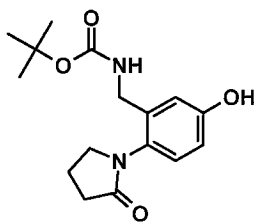
[0265]



[0266] 在 0℃ 将甲磺酰氯 (610 μ L, 7.90mmol) 和 NEt_3 (2.01mL, 15.0mmol) 加入 (R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁-1-醇(制备 14, 2.00g, 7.50mmol) 的 DCM (30mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后,用 DCM (100mL) 稀释反应物并将其倾倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100mL) 中。分离有机层,用 0.1M HCl (100mL) 洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过柱层析法 ($EtOAc-H_2O$, 1 : 1) 纯化得到标题化合物: $RT = 3.42min$; $m/z(ES^+) = 346.1[M+H]^+$ (方法 A)。

[0267] 制备 26 : [5-羟基-2-(2-氧代-四氢吡咯-1-基)苄基]氨甲酸叔丁酯

[0268]

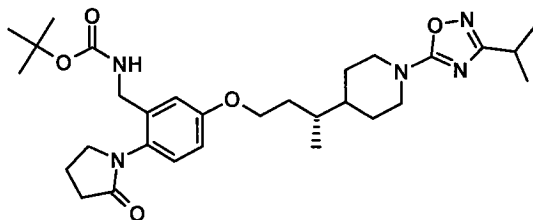


[0269] 用 NaN_3 (4.64g, 71.4mmol) 分批处理搅拌的 1-溴-2-溴甲基-4-甲氧基苯 (4.00g, 14.3mmol) 的 DMF (100mL) 溶液,然后将混合物加热至 130℃ 持续 16 小时。冷却后,将反应混合物分配于 $EtOAc$ 和 H_2O 之间。用 $EtOAc$ 萃取水相,然后用 H_2O (5 $\times$) 洗涤合并的有机萃取物,然后干燥 ($MgSO_4$)。过滤并蒸发溶剂得到 2-叠氮甲基-1-溴-4-甲氧基苯: $\delta_H(CDCl_3)$ 3.82 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)。在回流下加热搅拌的该溴代芳烃 (2.18g, 9.0mmol)、2-吡咯烷酮 (829 μ L, 10.8mmol)、反式-N,N-二甲基-1,2-环己基二胺 (142 μ L, 0.9mmol)、CuI (86mg) 和 K_2CO_3 (2.49g, 18.0mmol) 在 PhMe (10mL) 中的混合物 24 小时。标准处理,然后快速层析法 ($EtOAc-H_2O$, 4 : 1) 得到 1-(2-叠氮甲基-4-甲氧基苄基)四氢吡咯-2-酮: $m/z(ES^+) = 247.2[M+H]^+$ 。使用 H-立

方体装置 (ThalesNano Nanotechnology, Budapest, Hungary) 在以下条件下还原该叠氮化物 (50mg, 203 μ mol) 在 MeOH(4mL) 中的 0.05M 溶液: 10% Pd/C Catcart 30, 1mL/min, 全 H_2 模式, 20 $^{\circ}$ C。在减压下蒸发溶剂得到 1-(2-氨基甲基-4-甲氧基苯基)四氢吡咯-2-酮: R_f (EtOAc) = 0.35。在回流下加热搅拌的该苯甲醚 (290mg, 1.3mmol) 的 48% HBr(10mL) 水溶液 2.5h。在减压下浓缩混合物得到 1-(2-氨基甲基-4-羟基苯基)四氢吡咯-2-酮的氢溴酸盐: δ_H (D_2O) 2.29(m, 2H), 2.99(t, 2H), 3.95(t, 2H), 4.71(s, 2H), 6.66-6.67(m, 1H), 6.78-6.81(m, 1H), 6.91(d, 1H)。在 0 $^{\circ}$ C 用 Boc_2O (360mg, 1.7mmol) 和 NEt_3 (442 μ L, 3.2mmol) 处理该铵盐 (1.3mmol) 的二氧六环 (8mL) 和 H_2O (4mL) 溶液, 然后搅拌 1 小时。将反应混合物分配于 EtOAc 和 H_2O 之间, 然后用 1M 柠檬酸、 H_2O 和盐水洗涤有机层, 然后干燥 ($MgSO_4$)。过滤并蒸发溶剂得到标题化合物: $RT = 2.62min$; m/z (ES^+) = 307.3 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。

[0270] 制备 27: [5-{(R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁氧基}-2-(2-氧代-四氢吡咯-1-基)苄基]氨甲酸叔丁酯

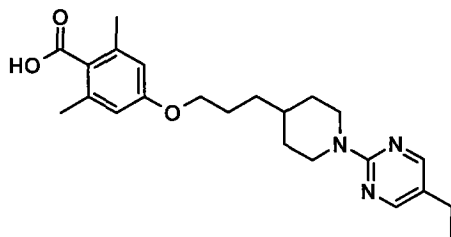
[0271]



[0272] 用 K_2CO_3 (113mg, 0.82mmol) 处理搅拌的 [5-羟基-2-(2-氧代-四氢吡咯-1-基)苄基]氨甲酸叔丁酯 (制备 26, 125mg, 0.41mmol) 和 (R)-甲磺酸-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁酯 (制备 25, 155mg, 0.45mmol) 的 DMF (4mL) 溶液。然后将其加热至 80 $^{\circ}$ C 持续 16 小时。冷却后, 用 EtOAc 稀释混合物并用 H_2O (5 $\times$)、1M 柠檬酸、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 $\times$)、1M $NaOH$ (2 $\times$) 和盐水洗涤。干燥 EtOAc 溶液 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩, 然后通过快速层析法 (EtOAc) 纯化残余物得到标题化合物: $RT = 4.03min$; m/z (ES^+) = 556.5 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。

[0273] 制备 28: 4-{3-[1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基苯甲酸

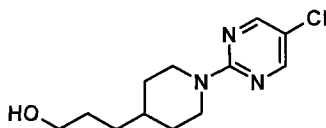
[0274]



[0275] 使用与制备 18 中描述的相似的步骤, 从 2,6-二甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐 (制备 17) 和 2-氯-5-乙基嘧啶合成标题化合物: $RT = 3.95min$; m/z (ES^+) = 398.22 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。

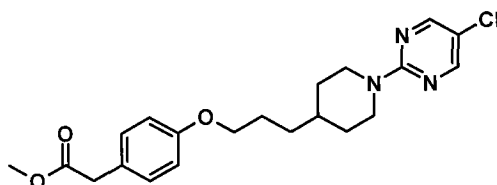
[0276] 制备 29: 3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙-1-醇

[0277]



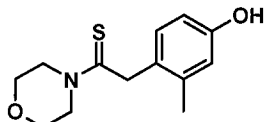
[0278] 将搅拌的 3-吡啶-4-基丙-1-醇盐酸盐 (15.0g, 84mmol) 的 DMSO (120mL) 溶液冷却至 0℃, 然后经 5 分钟用 DBU (30.0mL, 201mmol) 逐滴处理。分批加入 2,5-二氯嘧啶 (17.4g, 117mmol), 然后将反应物加热至 110℃ 持续 4 小时。冷却至 20℃ 后, 将反应物倾倒入 H₂O (200mL) 中, 并用 EtOAc (3×500mL) 萃取。用 1M HCl (2×200mL) 洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。通过柱层析法 (EtOAc-TH, 4 : 6) 纯化残余物得到标题化合物: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.23 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.78 (d, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 8.20 (s, 2H)。

[0279] 制备 30 : (4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)吡啶-4-基]丙氧基}苯基)乙酸甲酯
[0280]



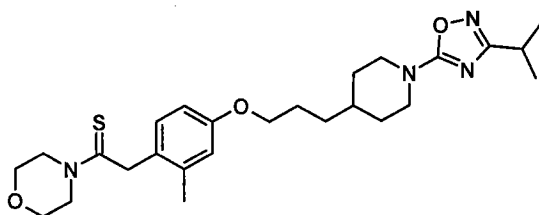
[0281] 将搅拌的甲基-4-羟基苯乙酸酯 (1.00g, 6.0mmol) 和 3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)吡啶-4-基]丙-1-醇 (制备 29, 1.53g, 6.0mmol) 的 THF (40mL) 溶液冷却至 0℃。分批加入 ADDP (2.27g, 9.0mmol) 和 nBu₃P (1.82g, 9.0mmol), 反应混合物允许升温至 20℃。16 小时后, 浓缩反应物并用 1H 处理残余物, 过滤。浓缩滤液并通过柱层析法 (EtOAc-TH, 1 : 9) 纯化残余物得到标题化合物: RT = 4.85min; m/z (ES⁺) = 404.1 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0282] 制备 31 : 2-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷
[0283]



[0284] 将 1-(4-羟基-2-甲基苯基)乙酮 (9.0g, 60mmol)、硫 (4.8g, 150mmol) 和吗啉 (10.4mL, 120mmol) 加热至 135℃ 持续 4h。冷却反应物并用 EtOAc (200mL) 和 H₂O (100mL) 搅拌残余物。将液体倾出, 用另一份 EtOAc (200mL) 和 H₂O (100mL) 洗涤残余物。分离有机层, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。从 MeOH (150mL) 重结晶残余物得到淡黄色固体, 将该固体过滤并用 Et₂O 洗涤。从滤液中得到第二部分产物, 将所述物质合并得到标题化合物: RT = 2.62min; m/z (ES⁺) = 252.1 [M+H]⁺ (方法 A)。

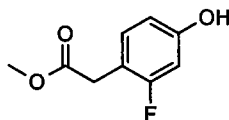
[0285] 制备 32 : 2-(4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)吡啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷
[0286]



[0287] 通过与制备 30 中概述的相似的步骤, 2-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷(制备 31, 2.20g, 8.8mmol) 和 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]-丙-1-醇(制备 3, 2.21g, 8.8mmol) 的 Mitsunobu 反应得到标题化合物: RT = 4.50min; m/z (ES^+) = 487.2 $[M+H]^+$ (方法 A)。

[0288] 制备 33: (2-氟-4-羟基苯基) 乙酸甲酯

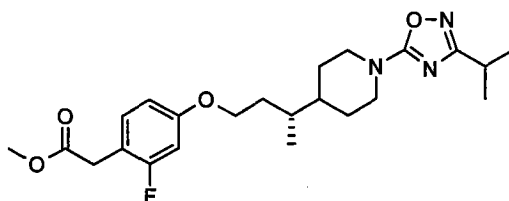
[0289]



[0290] 在回流下搅拌 (2-氟-4-甲氧基苯基) 乙酸 (4.50g, 24.4mmol) 和含水氢溴酸 (48%, 60mL) 的混合物 12h。在真空中除去溶剂, 将残余物与 MeOH 共蒸数次, 然后置于 PhMe (200mL) 和 MeOH (50mL) 中。将混合物冷却至 0°C, 然后用 (三甲基硅烷基) 重氮甲烷 (13mL, 己烷中 2M 溶液) 处理。经 1 小时从 0°C 至环境温度搅拌反应物, 然后用 AcOH (10mL) 淬灭并在真空中浓缩。通过柱层析法 (IH-EtOAc, 2 : 1) 纯化得到标题化合物: RT = 2.68min; m/z (ES^+) = 248.06 $[M+CH_3CN+Na]^+$ (方法 A)。

[0291] 制备 34: (2-氟-4-{(R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁氧基}苯基) 乙酸甲酯

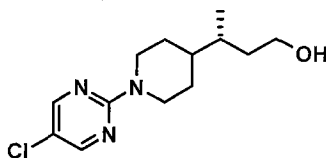
[0292]



[0293] 将 (2-氟-4-羟基苯基) 乙酸甲酯 (制备 33, 747mg, 4.05mmol)、ADDP (950mg, 3.77mmol) 和 nBu_3P (1.0mL, 4.00mmol) 加入 (R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁-1-醇 (制备 14, 506mg, 1.89mmol) 的 PhMe (50mL) 溶液中, 并将混合物在环境温度搅拌 18 小时。加入 IH (100mL) 后, 在过滤前将混合物另外搅拌一小时。在真空中浓缩滤液得到残余物, 通过柱层析法 (IH-EtOAc, 3 : 1) 纯化该残余物得到标题化合物: RT = 4.40min; m/z (ES^+) = 434.22 $[M+H]^+$ (方法 A)。

[0294] 制备 35: (R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁-1-醇

[0295]

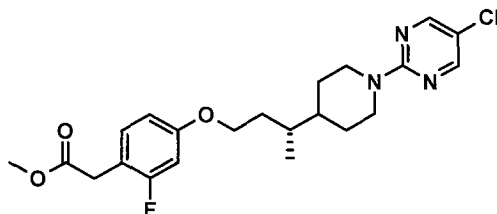


[0296] 在 0°C 将 TFA (75mL) 加入叔丁基 4-((R)-3-羟基-1-甲基丙基)哌啶-1-甲酸酯 (制备 12, 30.0g, 117mmol) 的 CH_2Cl_2 (150mL) 溶液, 在此温度搅拌得到的溶液 0.5 小时。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶解于 CH_2Cl_2 , 然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤 CH_2Cl_2 溶液, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并在真空中浓缩得到 (R)-3-哌啶-4-基丁-1-醇。向 DMSO (65mL) 中一部分此材料 (10.0g, 63.7mmol) 中加入 DBU (14.3mL, 95.5mmol) 和 2,5-二氯嘧啶 (14.3g, 95.5mmol), 并在 100°C 加热得到的反应混合物 1.5 小时。冷却反应混合物至环境温度, 用

H₂O 淬灭,并用 EtOAc 萃取。用 1M HCl 和盐水洗涤有机萃取物,然后干燥 (MgSO₄),过滤,在真空中浓缩。通过柱层析法 (EtOAc-1H;1 : 4 至 7 : 13) 纯化得到标题化合物:RT = 3.58min, m/z (ES⁺) = 270.08 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0297] 制备 36 : (4-{(R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁氧基}-2-氟-苯基)乙酸甲酯

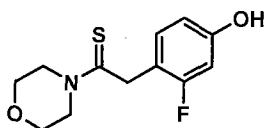
[0298]



[0299] (R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁-1-醇 (制备 35) 和 (2-氟-4-羟基苯基)乙酸甲酯 (制备 33) 在与制备 34 相似的条件下偶联得到标题化合物:RT = 5.09min; m/z (ES⁺) = 436.15 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0300] 制备 37 : 2-(2-氟-4-羟基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷

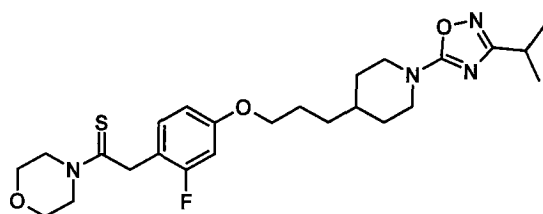
[0301]



[0302] 按照制备 31 中的描述,1-(2-氟-4-羟基苯基)乙酮与硫和吗啉反应得到标题化合物:RT = 2.63min; m/z (ES⁺) = 256.2 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0303] 制备 38 : 2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷

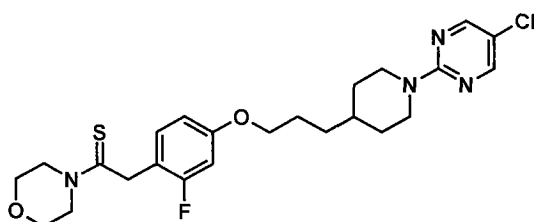
[0304]



[0305] 通过与制备 30 中概述的相似的步骤,2-(2-氟-4-羟基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷 (制备 37) 和 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙-1-醇 (制备 3) 的 Mitsunobu 反应得到标题化合物:RT = 4.14min; m/z (ES⁺) = 490.2 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0306] 制备 39 : 2-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-氟苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷

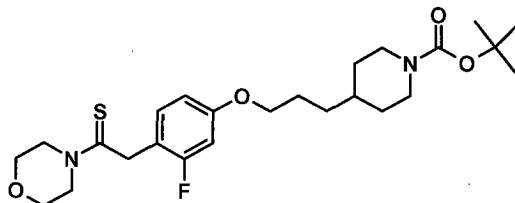
[0307]



[0308] 通过与制备 30 中概述的相似的步骤, 2-(2-氟-4-羟基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷(制备 37) 和 3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙-1-醇(制备 29) 的 Mitsunobu 反应得到标题化合物: $RT = 4.53\text{min}$; $m/z (ES^+) = 493.2 [M+H]^+$ (方法 A)。

[0309] 制备 40: 4-{3-[3-氟-4-(2-吗啉-4-基-2-硫氧乙基)苯氧基]丙基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯

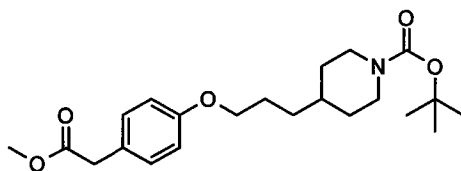
[0310]



[0311] 通过与制备 30 中概述的相似的步骤, 2-(2-氟-4-羟基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷(制备 37) 和叔丁基 4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸酯的 Mitsunobu 反应得到标题化合物: $RT = 4.17\text{min}$; $m/z (ES^+) = 481.11 [M+H]^+$ (方法 A)。

[0312] 制备 41: 4-[3-(4-甲氧羰基甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

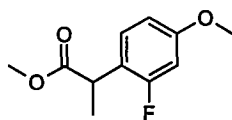
[0313]



[0314] 通过与制备 19 中概述的相似的步骤, 甲基(4-羟基苯基)乙酸酯和叔丁基 4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸酯的 Mitsunobu 反应得到标题化合物: $RT = 4.24\text{min}$; $m/z (ES^+) = 392.13 [M+H]^+$ (方法 A)。

[0315] 制备 42: 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯

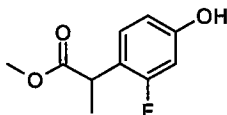
[0316]



[0317] 在 -78°C 将无水 THF (30mL) 中的 (2-氟-4-甲氧基苯基) 乙酸甲酯 (1.98g, 10mmol) 经 15min 加入搅拌的 LDA (THF/庚烷/PhMe 中 2.0M, 6mL, 12mmol) 溶液中。在 -78°C 搅拌反应物 1.5 小时, 然后加入 MeI (0.76mL, 12mmol)。在 -78°C 另外搅拌 2 小时后, 反应允许升温至 -10°C 并在此温度搅拌 16 小时。向反应物中加入饱和 NH_4Cl (200mL) 水溶液和 EtOAc (400mL), 并分离有机层。用另外的 EtOAc (400mL) 萃取水相, 然后用盐水 (500mL) 洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。通过柱层析法 (EtOAc-IH, 1 : 4) 纯化残余物得到标题化合物: $\delta_{\text{H}} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (d, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (q, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H)。

[0318] 制备 43: 2-(2-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯

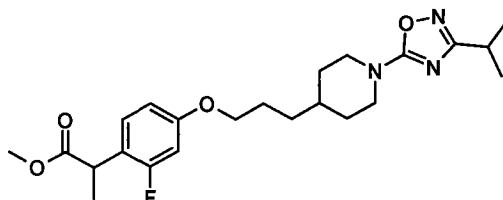
[0319]



[0320] 将 HBr (48 %, 50mL) 中的 (2- 氟 -4- 甲氧基苯基) 丙酸甲酯 (制备 42, 1.97g, 9.29mmol) 在搅拌下加热至 160℃ 持续 16h。冷却反应混合物并浓缩, 然后将残余物溶解于 MeOH (50mL)。加入 12M HCl (1 滴), 然后将反应物加热至 80℃ 持续 16 小时, 然后将其浓缩。通过柱层析法 (EtOAc-1H, 1 : 4) 纯化残余物得到标题化合物 : RT = 2.98min ; m/z (ES⁻) = 197.1 [M-H]⁻ (方法 A)。

[0321] 制备 44 : 2-(2- 氟 -4- {3-[1-(3- 异丙基 -[1,2,4] 噁二唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基] - 丙氧基} 苯基) 丙酸甲酯

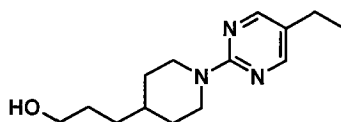
[0322]



[0323] 通过与制备 30 中概述的相似的方法, 2-(2- 氟 -4- 羟基苯基) 丙酸甲酯 (制备 43) 与 3-[1-(3- 异丙基 -[1,2,4] 噁二唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基] 丙 -1- 醇 (制备 3) 的 Mitsunobu 反应得到标题化合物 : RT = 4.54min ; m/z (ES⁺) = 434.2 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0324] 制备 45 : 3-[1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基] 丙 -1- 醇

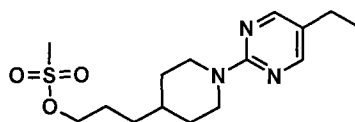
[0325]



[0326] 应用与制备 29 合成使用的相似的步骤, 将 3-哌啶 -4- 基 - 丙 -1- 醇与 2- 氯 -5- 乙基嘧啶反应得到标题化合物 : m/z (ES⁺) = 250.15 [M+H]⁺。

[0327] 制备 46 : 甲磺酸 3-[1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基] 丙酯

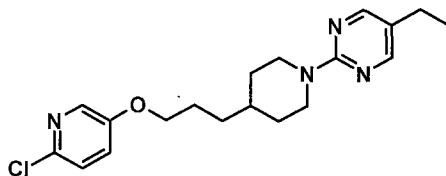
[0328]



[0329] 使用与制备 25 中概述的相似的步骤, 将 3-[1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基] 丙 -1- 醇 (制备 45) 与甲磺酰氯反应得到标题化合物 : m/z (ES⁺) = 328.18 [M+H]⁺。

[0330] 制备 47 : 2-{4-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基氧基) 丙基] 哌啶 -1- 基} -5- 乙基嘧啶

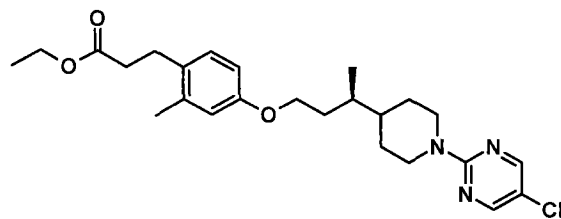
[0331]



[0332] 使用与制备 27 中概述的相似的步骤, 将 6- 氯吡啶 -3- 醇与甲磺酸 3-[1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基] 丙酯 (制备 46) 缩合得到标题化合物 : RT = 4.20min ; m/z (ES⁺) = 361.15 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0333] 制备 48 : 3-(4-{(R)-3-[1-(5- 氯嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基] 丁氧基} -2- 甲基 - 苯基) 丙酸乙酯

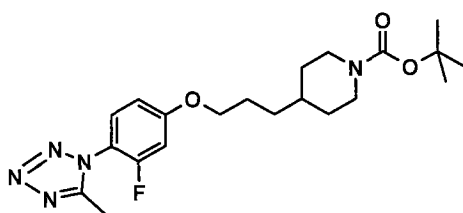
[0334]



[0335] (R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁-1-醇(制备35)和3-(4-羟基-2-甲基苯基)丙酸乙酯在与制备34相似的条件下偶联得到标题化合物: $m/z(ES^+) = 460.2[M+H]^+$ 。

[0336] 实施例1:4-{3-[3-氟-4-(5-甲基四唑-1-基)苯氧基]丙基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

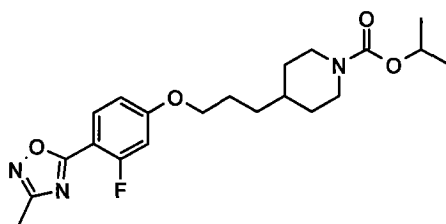
[0337]



[0338] 在0℃将DIAD(335 μL, 1.70mmol)加入搅拌的3-氟-4-(5-甲基-四唑-1-基)苯酚(制备5, 150mg, 773 μmol)、叔丁基4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸酯(207mg, 850 μmol)和PPh₃(264mg, 1.00mmol)的THF(7mL)溶液中,将得到的溶液在环境温度搅拌3.5小时。加入另外的PPh₃(80mg, 309 μmol),继续在环境温度搅拌1.5小时,然后在真空中浓缩反应混合物。通过RP-HPLC纯化得到标题化合物:RT = 4.13min; $m/z(ES^+) = 420.14[M+H]^+$ (方法A)。

[0339] 实施例2:4-{3-[3-氟-4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)苯氧基]丙基}哌啶-1-甲酸异丙酯

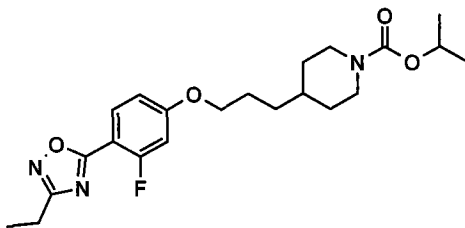
[0340]



[0341] 将NaH(60%, 24.0mg, 572 μmol, 用IH洗涤)加入N-羟基-乙脒(40.0mg, 630 μmol)的THF(4mL)溶液中,并在环境温度搅拌得到的溶液10分钟。加入4-[3-(3-氟-4-甲氧羰基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸异丙酯(制备6, 200mg, 520 μmol)的THF(4mL)溶液,并在环境温度搅拌得到的溶液20小时。用H₂O淬灭反应,用EtOAc稀释并用盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。通过柱层析法(EtOAc-IH, 1:9至1:4)纯化得到标题化合物:RT = 4.09min; $m/z(ES^+) = 406.10[M+H]^+$ (方法A)。

[0342] 实施例3:4-{3-[4-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-氟苯氧基]丙基}哌啶-1-甲酸异丙酯

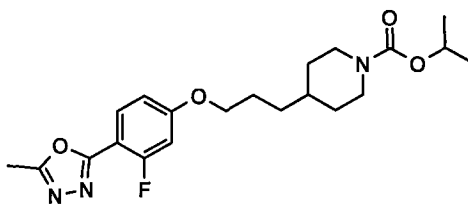
[0343]



[0344] 应用与实施例2中概述的相似的步骤,从N-羟基丙脒和4-[3-(3-氟-4-甲氧羰基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸异丙酯(制备6)合成标题化合物:RT = 4.31min;m/z(ES⁺) = 420.10[M+H]⁺(方法A)。

[0345] 实施例4:4-{3-[3-氟-4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)苯氧基]丙基}哌啶-1-甲酸异丙酯

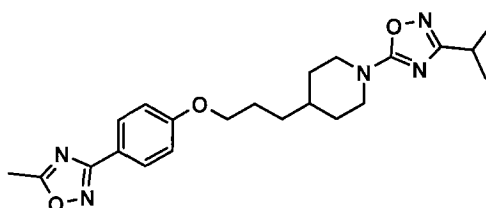
[0346]



[0347] 在0℃将醋酸酐(50.0 μL, 520 μmol)加入4-[3-(3-氟-4-肼基羰基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸异丙酯(制备7, 100mg, 260 μmol)的吡啶(2mL)溶液中,在环境温度搅拌得到的溶液72小时。在真空中除去溶剂得到粗4-{3-[4-(N'-乙酰基-肼基羰基)-3-氟苯氧基]丙基}哌啶-1-甲酸异丙酯,将其在回流条件下与甲苯(4mL)中的P₂O₅(205mg, 1.44mmol)加热6小时。冷却反应混合物,将其倾倒入H₂O中,用1M NaOH碱化,并用EtOAc萃取。用H₂O、盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥(MgSO₄),过滤,并在真空中浓缩。通过RP-HPLC纯化得到标题化合物:RT = 3.86min;m/z(ES⁺) = 406.09[M+H]⁺(方法A)。

[0348] 实施例5:1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-{3-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯氧基]丙基}哌啶

[0349]

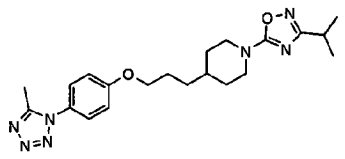
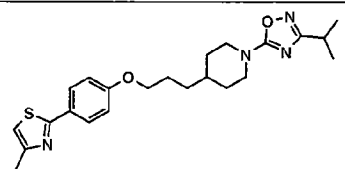


[0350] 将4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯酚(74.0mg, 418 μmol)和K₂CO₃(72.0mg, 522 μmol)的无水DMSO(0.5mL)中的混合物在环境温度搅拌10分钟,然后加入甲磺酸3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙酯(制备4, 115mg, 348 μmol)的DMSO(1mL)溶液。在环境温度搅拌反应混合物48小时,用DCM(10mL)稀释,用H₂O和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并在真空中浓缩。通过RP-HPLC纯化得到标题化合物:RT = 4.731min;m/z(ES⁺) = 412.1[M+H]⁺(方法B)。

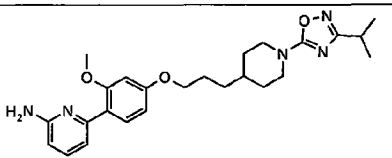
[0351] 应用与实施例5中概述的相似的步骤,从甲磺酸3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙酯(制备4)和适当的苯酚合成表1中列出的化合物。

[0352] 表1

[0353]

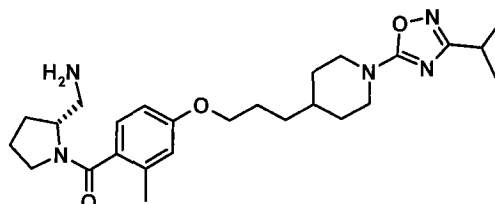
实施例	结构	名称	光谱: LCMS 方法 B
6		1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-{3-[4-(5-甲基四唑-1-基)-苯氧基]丙基}哌啶	RT = 4.104 min; m/z (ES^+) = 412.4 $[M+H]^+$
7		1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-{3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-苯氧基]丙基}哌啶	RT = 5.077 min; m/z (ES^+) = 427.1 $[M+H]^+$

[0354]

8		6-(4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基胺	RT = 2.857min; m/z (ES^+) = 452.3 $[M+H]^+$
---	---	---	---

[0355] 实施例 9 : ((R)-2-氨基甲基四氢吡咯-1-基)-(4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯基)甲酮

[0356]

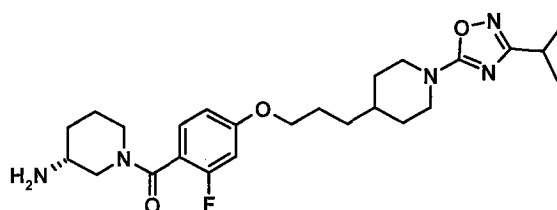


[0357] 将 HOBT · H₂O (91.0mg, 672 μmol) 和 EDCI (129mg, 672 μmol) 加入搅拌的 4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸 (制备 9, 200mg, 517 μmol) 的 THF (12mL) 溶液中。0.5 小时后, 加入 (R)-1-四氢吡咯-2-基甲基氨甲酸叔丁酯 (207mg, 1.033mmol), 并在环境温度搅拌得到的混合物 16 小时。在真空中除去 THF, 并将残余物分配于 EtOAc 和 2M NaOH 之间。分离有机相并用 2M NaOH、1M HCl 和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。过滤, 溶剂蒸发, 通过柱层析法 (EtOAc-IH, 1 : 1 至 1 : 0) 纯化得到 [(R)-1-(4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酰基)-四氢吡咯-2-基甲基]氨甲酸叔丁酯: RT = 4.10min; m/z (ES^+) = 570.39 $[M+H]^+$ (方法 A)。向该化合物的二氧六环 (5mL) 搅拌溶液中加入二氧六环 (1.08mL, 4.29mmol) 中的 4M HCl, 并在环境温度搅拌得到的溶液 5 小时。在真空中除去溶剂并将残余物溶解于 H₂O 中, 用 EtOAc 洗涤。用 2M NaOH 将水溶液碱化至 pH 12, 并用 EtOAc (3×) 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的有机萃取物, 过滤并在真空中浓缩得到标题化合物: RT = 2.97min; m/z (ES^+) = 470.31 $[M+H]^+$ (方法 A)。

[0358] 实施例 10 : ((R)-3-氨基哌啶-1-基)-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁

二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯基)甲酮

[0359]



[0360] 将 HOBt · H₂O (43.0mg, 320 μmol) 和 EDCI (61.0mg, 320 μmol) 加入搅拌的 2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯甲酸(制备 8, 100mg, 258 μmol) 的 THF (3mL) 溶液中。1 小时后, 加入 (R)-哌啶-3-基氨甲酸叔丁酯 (102mg, 512 μmol), 并在环境温度搅拌得到的混合物 4 小时。在真空中除去 THF, 并将残余物分配于 DCM 和 2MNaOH 之间。分离有机相并用 2MNaOH 和 1M HCl 洗涤。溶剂蒸发得到 [(R)-1-(4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酰基)哌啶-3-基]氨甲酸叔丁酯。向该化合物的 DCM (10mL) 搅拌溶液中加入三氟醋酸 (200 μL), 并在环境温度搅拌得到的溶液 2 小时, 然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭。分离有机层, 将其载上 2g SCX 柱并用 MeOH 洗涤。用 MeOH 中的 1% 氨水洗脱得到粗产物, 将其通过柱层析法 (DCM-NEt₃, 999 : 1 至 DCM-MeOH-NEt₃, 89 : 10 : 1) 进一步纯化得到标题化合物: RT = 2.47min; m/z (ES⁺) = 474.06 [M+H]⁺ (方法 B)。

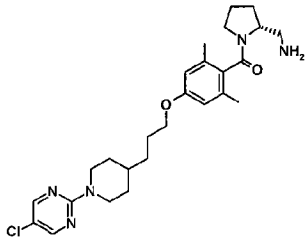
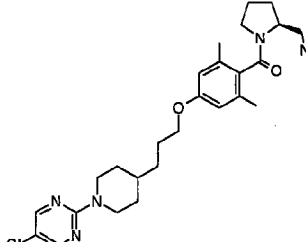
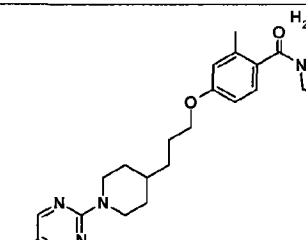
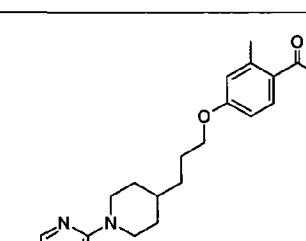
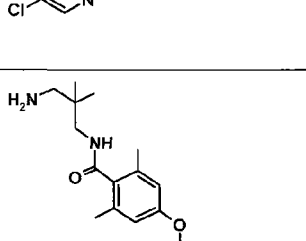
[0361] 应用与实施例 10 中概述的相似的步骤, 通过适当的酸和适当的 Boc 保护的胺缩合, 然后通过脱 Boc 保护, 合成表 2 中列出的酰胺。

[0362] 表 2

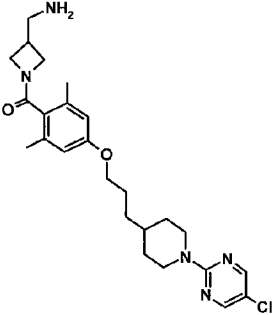
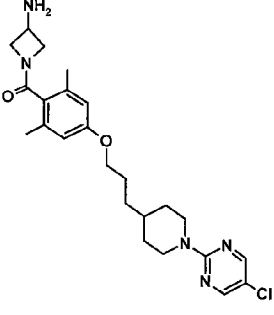
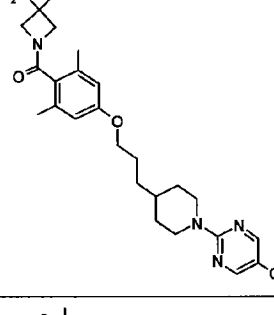
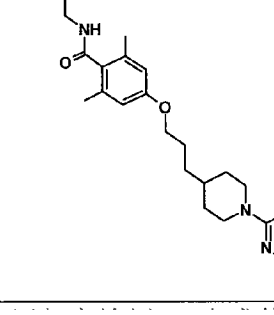
[0363]

实施例	结构	名称	光谱: LCMS 方法 B
11		((S)-3-氨基四氢吡咯-1-基)-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-哌啶-4-基}丙氧基)-苯基)甲酮	RT = 3.12 min; m/z (ES^+) = 460.14 $[M + H]^+$
12		((R)-3-氨基四氢吡咯-1-基)-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-哌啶-4-基}丙氧基)-苯基)甲酮	RT = 3.17 min; m/z (ES^+) = 460.00 $[M + H]^+$
13		(4-氨基哌啶-1-基)-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-哌啶-4-基}丙氧基)-苯基)甲酮	RT = 2.07 min; m/z (ES^+) = 473.97 $[M + H]^+$
14		((S)-2-氨基甲基-四氢吡咯-1-基)-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-哌啶-4-基}丙氧基)-苯基)甲酮	RT = 2.59 min; m/z (ES^+) = 474.06 $[M + H]^+$
15		((R)-2-氨基甲基-四氢吡咯-1-基)-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-1,2,4)噁二唑-5-基]-哌啶-4-基}丙氧基)-苯基)甲酮	RT = 2.47 min; m/z (ES^+) = 474.06 $[M + H]^+$

[0364]

实施例	结构	名称	光谱: LCMS 方法 A
23		((R)-2-氨基甲基-四氢吡咯-1-基)-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基苯基)甲酮	RT = 3.23 min; m/z (ES^+) = 486.26 [$M + H$] ⁺
24		((S)-2-氨基甲基-四氢吡咯-1-基)-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基苯基)甲酮	RT = 3.25 min; m/z (ES^+) = 486.25 [$M + H$] ⁺
25		((R)-2-氨基甲基-四氢吡咯-1-基)-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯基)甲酮	RT = 3.10 min; m/z (ES^+) = 472.24 [$M + H$] ⁺
26		((S)-2-氨基甲基-四氢吡咯-1-基)-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯基)甲酮	RT = 3.07 min; m/z (ES^+) = 472.24 [$M + H$] ⁺
27		N-(3-氨基-2,2-二甲基-丙基)-4-{3-[1-(5-氯-嘧啶-2-基)哌啶-4-基]-丙氧基}-2,6-二甲基-苯甲酰胺	RT = 3.02 min; m/z (ES^+) = 488.26 [$M + H$] ⁺

[0368]

28		(3-氨基甲基氮杂环丁-1-基)-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基苯基)甲酮	RT = 2.92 min; m/z (ES^+) = 472.22 [$M + H$] ⁺
29		(3-氨基氮杂环丁-1-基)-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基苯基)甲酮	RT = 2.92 min; m/z (ES^+) = 458.20 [$M + H$] ⁺
30		(3-氨基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-(4-{3-[1-(5-氯-嘧啶-2-基)哌啶-4-基]-丙氧基}-2,6-二甲基-苯基)甲酮	RT = 2.95 min; m/z (ES^+) = 472.23 [$M + H$] ⁺
31		N-(3-氨基-2,2-二甲基-丙基)-4-{3-[1-(5-乙基-嘧啶-2-基)哌啶-4-基]-丙氧基}-2,6-二甲基-苯甲酰胺	RT = 2.72 min; m/z (ES^+) = 482.33 [$M + H$] ⁺

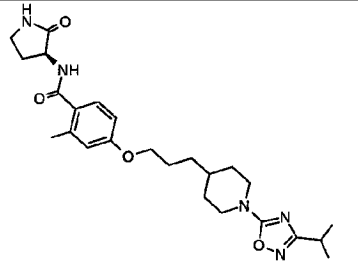
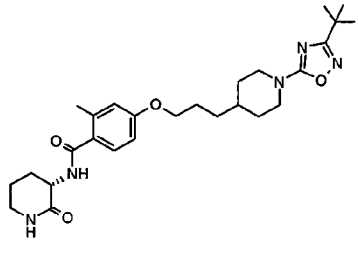
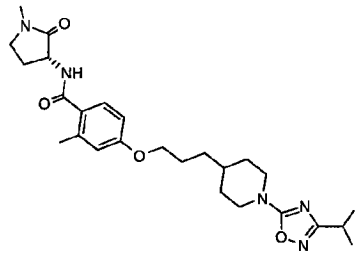
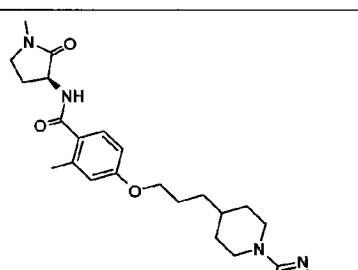
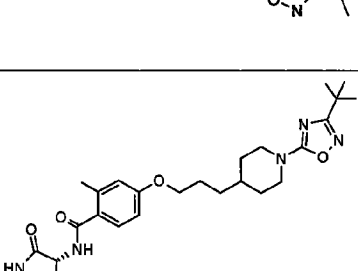
[0369] 应用与实施例 10 合成使用的相似的酰胺形成反应,通过适当的酸与适当的胺缩合合成表 4 中列出的酰胺。

[0370] 表 4

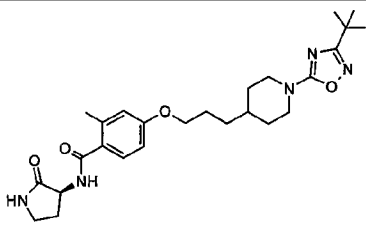
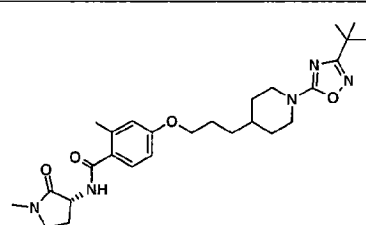
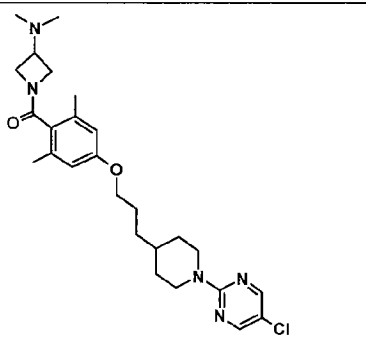
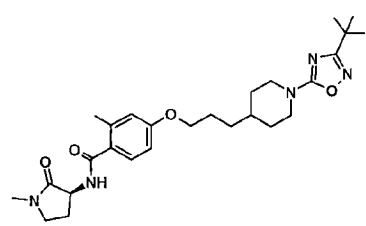
[0371]

实施例	结构	名称	光谱: LCMS 方法 A
32		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-[2-(2-氧代-四氢吡咯-1-基)乙基]苯甲酰胺	RT = 3.42 min; m/z (ES^+) = 498.32 [$M + H$] ⁺
33		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-(1-甲基-5-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.37 min; m/z (ES^+) = 484.30 [$M + H$] ⁺
34		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((S)-2-氧代-哌啶-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.43 min; m/z (ES^+) = 484.26 [$M + H$] ⁺
35		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((R)-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.30 min; m/z (ES^+) = 470.25 [$M + H$] ⁺

[0372]

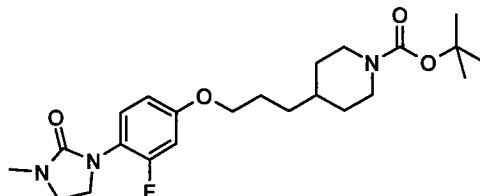
36		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((S)-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.30 min; m/z (ES^+) = 470.25 $[M + H]^+$
37		4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((S)-2-氧代-哌啶-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.63 min; m/z (ES^+) = 498.28 $[M + H]^+$
38		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((R)-1-甲基-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.42 min; m/z (ES^+) = 484.27 $[M + H]^+$
39		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((S)-1-甲基-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.42 min; m/z (ES^+) = 484.27 $[M + H]^+$
40		4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((R)-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.59 min; m/z (ES^+) = 484.24 $[M + H]^+$

[0373]

41		4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((S)-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.59 min; m/z (ES^+) = 484.24 $[M+H]^+$
42		4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((R)-1-甲基-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.65 min; m/z (ES^+) = 498.26 $[M+H]^+$
43		(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基苯基)-(3-二甲氨基氮杂环丁-1-基)-甲酮	RT = 2.93 min; m/z (ES^+) = 486.23 $[M+H]^+$
44		4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-((S)-1-甲基-2-氧代-四氢吡咯-3-基)苯甲酰胺	RT = 3.65 min; m/z (ES^+) = 498.26 $[M+H]^+$

[0374] 实施例 45 :4-{3-[3-氟-4-(3-甲基-2-氧代-咪唑啉-1-基)苯氧基]丙基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0375]

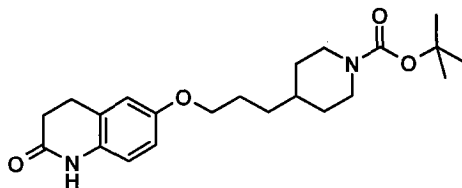


[0376] 向 4-[3-(4-溴-3-氟苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的 1,4-二氧六环 (4mL) 溶液中加入 1-甲基咪唑啉-2-酮 (120mg, 1.20mmol)、CuI (34.0mg, 180 μ mol)、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 (15.3mg, 174 μ mol) 和 K_2CO_3 (299mg, 2.16mmol), 并将得到的反应混合物在微波辐射下在 140℃ 加热 4 小时。用 EtOAc 和 H_2O 稀释反应混合物, 然后分离水溶液并用 EtOAc (2×) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 在真空中浓缩。通过柱层析法 (EtOAc-TH, 3 : 2) 纯化得到标题化合物 :RT = 3.89min ; m/z (ES^+) =

436.12[M+H]⁺(方法A)。

[0377] 实施例 46 :4-[3-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

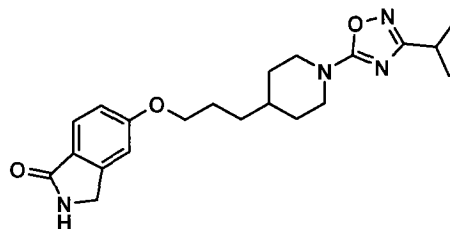
[0378]



[0379] 向 6-羟基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (164mg, 1.10mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入叔丁基 4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸酯 (243mg, 1.00mmol) 和 PPh₃ (341mg, 1.30mmol)。在加入 DIAD (433 μL, 2.20mmol) 之前冷却得到的反应混合物至 0℃。在环境温度搅拌反应混合物 4 小时,然后在真空中除去溶剂。用 Et₂O/IH 研磨残余物并通过过滤除去 PPh₃O。在真空中浓缩滤液并通过柱层析法 (EtOAc-IH, 1 : 9) 纯化得到标题化合物 :RT = 3.76min ; m/z (ES⁺) = 389.17[M+H]⁺(方法A)。

[0380] 实施例 47 :5-[3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基]-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

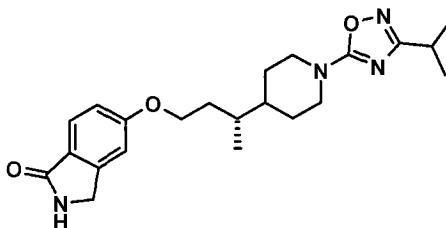
[0381]



[0382] 向 5-羟基-2,3-二氢异吲哚-1-酮 (100mg, 671 μmol) 的 THF (7mL) 和 DMF (2mL) 溶液中加入 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙-1-醇 (制备 3, 165mg, 652 μmol) 和 PPh₃ (444mg, 1.67mmol)。在加入 DIAD (564 μL, 2.86mmol) 前,将得到的反应混合物冷却至 0℃。在环境温度搅拌反应混合物 1.5 小时,然后在真空中除去溶剂。用 EtOAc (50mL) 稀释反应混合物,用 2M NaOH (20mL)、H₂O (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤,并在真空中浓缩。通过柱层析法 (EtOAc-IH, 3 : 2 至 7 : 3 至 1 : 0) 纯化得到标题化合物 :RT = 3.47min ; m/z (ES⁺) = 385.04[M+H]⁺(方法A)。

[0383] 实施例 48 :5-[(R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁氧基]-2,3-二氢异吲哚-1-酮

[0384]



[0385] 应用与实施例 47 中概述的相似的步骤,从 (R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁-1-醇 (制备 14) 合成标题化合物 :RT = 3.65min ; m/z (ES⁺) =

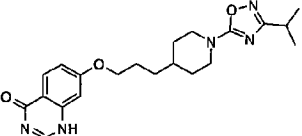
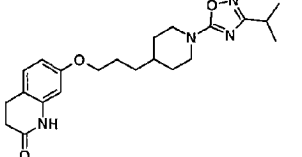
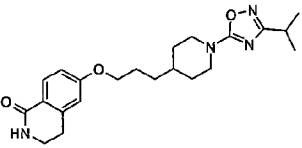
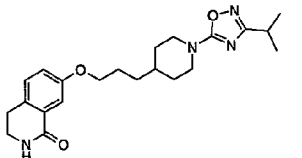
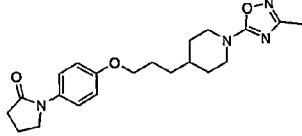
399.3 $[M+H]^+$ (方法 A)。

[0386] 应用以下一般合成路线合成表 5 中列出的化合物：

[0387] 将适当的苯酚 (237 μmol) 和叔丁醇钾 (33.3mg, 296 μmol) 的无水 DMSO (0.5mL) 混合物在环境温度搅拌 10 分钟, 然后加入甲磺酸 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基) 哌啶-4-基] 丙酯 (制备 4, 65.5mg, 198 μmol) 的 DMSO (0.5mL) 溶液。在环境温度搅拌得到的反应混合物 2 小时, 然后在 60°C 搅拌 16 小时。用 DCM (10mL) 稀释反应混合物, 随后用 H_2O 和盐水洗涤, 然后在减压下蒸发。通过制备型 HPLC 纯化粗产品。

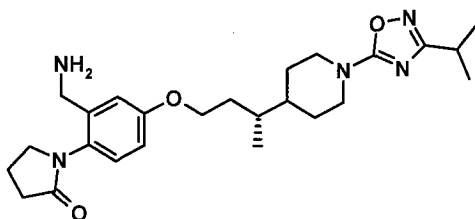
[0388] 表 5

[0389]

实施例	结构	名称	光谱: LCMS 方法 B
49		7-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-1H-喹唑啉-4-酮	RT = 3.469 min; m/z (ES^+) = 398.3 $[M+H]^+$
50		7-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮	RT = 3.945 min; m/z (ES^+) = 399.2 $[M+H]^+$
51		6-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	RT = 3.762 min; m/z (ES^+) = 399.2 $[M+H]^+$
52		7-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	RT = 3.830 min; m/z (ES^+) = 399.2 $[M+H]^+$
53		1-(4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)四氢吡咯-2-酮	RT = 4.097 min; m/z (ES^+) = 413.3 $[M+H]^+$

[0390] 实施例 54 : 1-(2-氨基甲基-4-{(R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4] 噁二唑-5-基) 哌啶-4-基] 丁氧基} 苯基) 四氢吡咯-2-酮

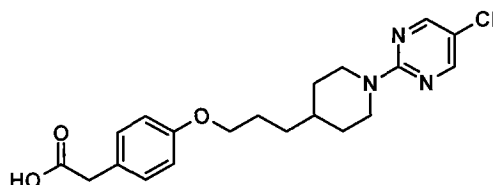
[0391]



[0392] 在 0℃ 将 TFA(0.95mL) 加入搅拌的 [5-{(R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁氧基}-2-(2-氧代-四氢吡咯-1-基)苄基]氨甲酸叔丁酯(制备 27, 153mg, 275 μ mol) 的 DCM(4.7mL) 溶液中。2 小时后, 用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭反应, 然后继续搅拌另外 10 分钟。用另外的 DCM 处理混合物, 然后用 H_2O 和盐水洗涤有机相, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩得到标题化合物: $\text{RT} = 2.84\text{min}$; $m/z(\text{ES}^+) = 456.5[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0393] 实施例 55: (4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯基)乙酸

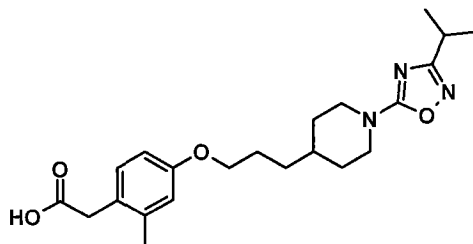
[0394]



[0395] 在 20℃ 搅拌 (4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯基)乙酸甲酯(制备 30, 370mg, 0.92mmol)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (77mg, 1.83mmol)、THF(10mL) 和 H_2O (5mL) 16h。在真空中除去 THF, 并用 2M HCl 酸化残余物, 然后加入 H_2O (10mL) 和 CH_2Cl_2 (40mL)。分离有机层并浓缩得到标题化合物: $\text{RT} = 4.34\text{min}$; $m/z(\text{ES}^+) = 390.1[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0396] 实施例 56: (4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-苯基)乙酸

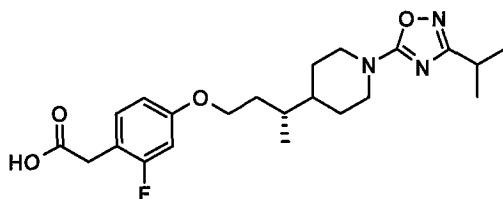
[0397]



[0398] 将搅拌的 2-(4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷(制备 32, 3.3g, 6.8mmol)、10% NaOH 水溶液(200mL) 和 MeOH(200mL) 溶液加热至 90℃ 持续 4h。在真空中除去 MeOH 并用 12M HCl 将 pH 调节至 3-4。加入 EtOAc(200mL) 并分离有机层。另外用 EtOAc(200mL) 萃取水层, 干燥 (MgSO_4) 合并的有机萃取物, 过滤并浓缩得到标题化合物: $\text{RT} = 3.88\text{min}$; $m/z(\text{ES}^+) = 402.2[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0399] 实施例 57: (2-氟-4-{(R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁氧基}苯基)乙酸

[0400]

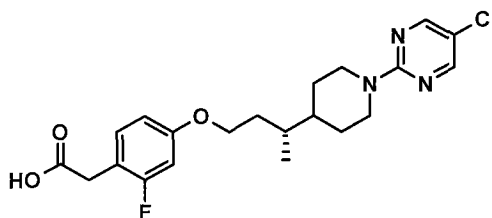


[0401] 使用与实施例 55 中概述的相似的步骤, 皂化 (2-氟-4-{(R)-3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丁氧基}苯基)乙酸甲酯(制备 34) 得到标题

化合物 :RT = 4.05min ;m/z (ES⁺) = 420.21 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0402] 实施例 58 : (4-{(R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁氧基}-2-氟-苯基)乙酸

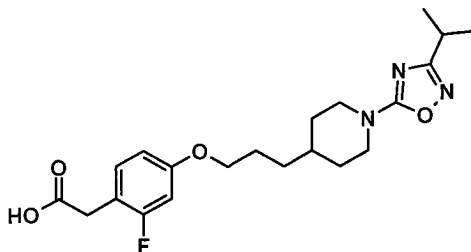
[0403]



[0404] 使用与实施例 55 中概述的相似的步骤,皂化 (4-{(R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁氧基}-2-氟苯基)乙酸甲酯 (制备 36) 得到标题化合物 :RT = 4.57min ;m/z (ES⁺) = 422.13 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0405] 实施例 59 : (2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)乙酸

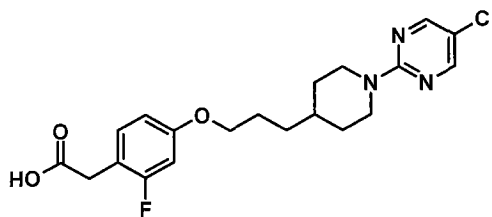
[0406]



[0407] 应用与制备 56 中概述的相似的步骤,将 2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷 (制备 38) 与 NaOH 反应得到标题化合物 :RT = 3.73min ;m/z (ES⁺) = 406.2 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0408] 实施例 60 : (4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-氟苯基)乙酸

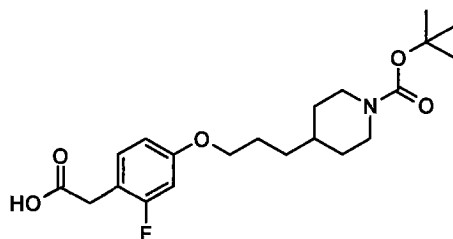
[0409]



[0410] 应用与制备 56 中概述的相似的步骤,2-(4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-氟苯基)-1-吗啉-4-基硫代乙烷 (制备 39) 与 NaOH 反应得到标题化合物 :RT = 4.14min ;m/z (ES⁺) = 408.2 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0411] 实施例 61 : 4-[3-(4-羧基甲基-3-氟苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

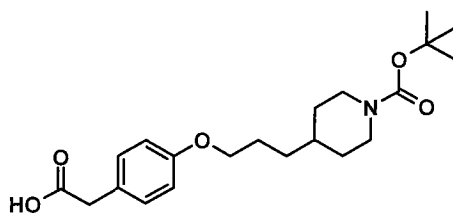
[0412]



[0413] 应用与制备 56 中概述的相似的步骤, 4-[3-[3-氟-4-(2-吗啉-4-基-2-硫氧乙基)苯氧基]丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备 40)与 NaOH 反应得到标题化合物: RT = 3.84min; m/z (ES⁺) = 396.11 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0414] 实施例 62: 4-[3-(4-羧基甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

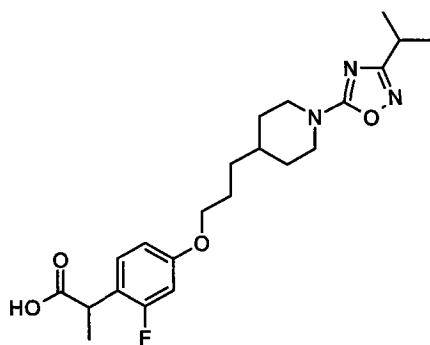
[0415]



[0416] 将 2M NaOH (2.5mL, 5mmol) 加入搅拌的 4-[3-(4-甲氧羰基甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(制备 41, 470mg, 1.2mmol) 的 MeOH (7mL) 溶液。1 小时后, 在减压下除去 MeOH, 然后加入 H₂O 和充分饱和的 NaHCO₃ 水溶液以调节 pH 至 10。用 Et₂O (50mL) 洗涤溶液, 然后用 12M HCl 酸化水相至 pH2。用 EtOAc (50mL) 萃取混合物, 然后用盐水 (5mL) 洗涤 EtOAc 萃取物并干燥 (MgSO₄)。过滤和溶剂蒸发得到标题化合物: RT = 3.76min; m/z (ES⁺) = 378.14 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0417] 实施例 63: 2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)丙酸

[0418]

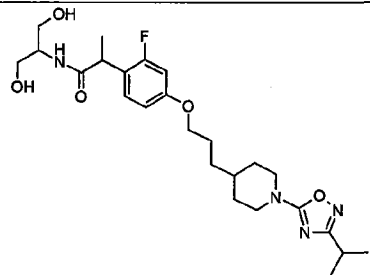
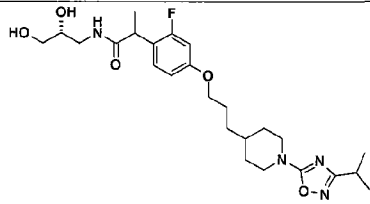
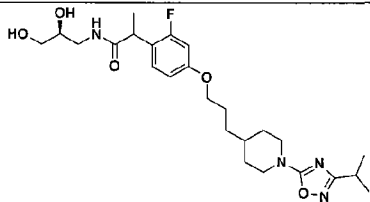


[0419] 应用与实施例 55 中概述的相似的步骤, 皂化 2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)丙酸甲酯(制备 44)得到标题化合物: RT = 4.07min; m/z (ES⁺) = 420.2 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0420] 应用与实施例 10 合成应用的相似的酰胺形成反应, 通过 2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯基)丙酸(实施例 63)与适当的胺缩合合成表 6 中列出的酰胺。

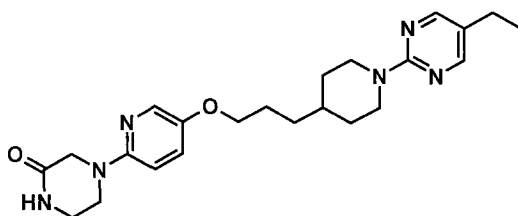
[0421] 表 6

[0422]

实施例	结构	名称	光谱: LCMS 方法 A
64		2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)-N-(2-羟基-1-羟基甲基乙基)-丙酰胺	RT = 3.45 min; m/z (ES^+) = 493.3 [$M + H$] ⁺
65		N-((R)-2,3-二羟丙基)-2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)丙酰胺	RT = 3.50 min; m/z (ES^+) = 493.3 [$M + H$] ⁺
66		N-((S)-2,3-二羟丙基)-2-(2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-苯基)丙酰胺	RT = 3.47 min; m/z (ES^+) = 493.3 [$M + H$] ⁺

[0423] 实施例 67: 4-(5-{3-[1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}吡啶-2-基)-哌嗪-2-酮

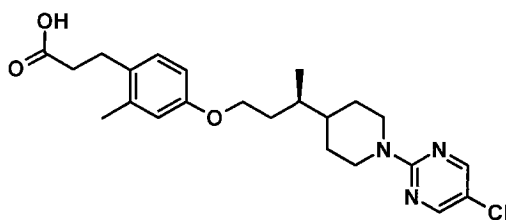
[0424]



[0425] 将哌嗪-2-酮 (42mg, 420 μ mol)、2-{4-[3-(6-氯吡啶-3-基氧基)-丙基]哌啶-1-基}-5-乙基嘧啶 (制备 47, 100mg, 278 μ mol)、NaOtBu (67mg, 698 μ mol)、1,1 双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨 (15mg, 23 μ mol) 和 PhMe (3mL) 的混合物在微波辐射下加热至 120℃ 持续 30min。冷却至环境温度后, 将反应混合物分配于 EtOAc (40mL) 和 10% 柠檬酸水溶液 (40mL) 之间。用饱和 NaHCO₃ 水溶液小心中和水相, 然后用 EtOAc (2×30mL) 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的有机层, 过滤, 并浓缩得到残余物, 将该残余物用 Et₂O (3×20mL) 研磨得到标题化合物: RT = 2.73min; m/z (ES^+) = 425.26 [$M+H$]⁺ (方法 A)。

[0426] 实施例 68: 3-(4-{(R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁氧基}-2-甲基苯基)-丙酸

[0427]



[0428] 使用与制备 20 中概述的相似的步骤,皂化 3-(4-((R)-3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丁氧基)-2-甲基苯基)-丙酸乙酯(制备 48)得到标题化合物:RT = 4.68min; m/z (ES⁺) = 432.19[M+H]⁺(方法 A)。

[0429] 可以在以下的分析系统中测定本发明化合物的生物活性:

[0430] 酵母报告分析

[0431] 基于酵母细胞的报告分析已经在以往的文献中有所描述(例如,见 Miret J. J. 等人,2002, J. Biol. Chem., 277:6881-6887;Campbell R. M. 等人,1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:2413-2418;King K. 等人,1990, Science, 250:121-123);WO 99/14344;WO 00/12704;和 US 6,100,042)。简略的说,酵母细胞被工程化以使内源性的酵母 G-α (GPA1) 被删除并且被应用多种技术构建的 G-蛋白嵌合体替代。另外,内源性酵母 GPCR、Step3 被删除以允许异源性表达选择的哺乳动物 GPCR。在酵母中,在真核细胞中保守的信息素信号传导通路(例如,丝裂原活化蛋白激酶通路)元件驱动 Fus1 的表达。通过在 Fus1 启动子(Fus1p)控制下放置 β-半乳糖苷酶(LacZ)研发了一个系统,借此受体激活引起了酶的读出。

[0432] 通过 Agatep 等人(Agatep, R. 等人,1998, Transformation of Saccharomyces cerevisiae by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier)描述的醋酸锂方法的修改方法转化酵母细胞。简略的说,酵母细胞在酵母酶蛋白胨(YT)平板上生长过夜。将载体单链 DNA(10 μg)、2 μg 两个 Fus1p-LacZ 报告质粒中的每个(一个具有 URA 选择标记,一个具有 TRP 选择标记)、2 μg 酵母表达载体(2 μg 复制起始)中的 GPR119(人或小鼠受体)和醋酸锂/聚乙二醇/TE 缓冲液用移液管移至 Eppendorf 管中。含有受体/无受体对照的酵母表达质粒具有 LEU 标记。将酵母细胞接种于该混合物中并在 30℃ 进行反应 60 分钟。然后将酵母细胞在 42℃ 热休克 15 分钟。然后洗涤细胞并将其涂抹在选择平板上。该选择平板是合成的确定的酵母培养基减去 LEU、URA 和 TRP(SD-LUT)。在 30℃ 孵育 2-3 天后,然后在 LacZ 分析中测定在选择平板上生长的菌落。

[0433] 为了进行 β-半乳糖苷酶的荧光酶活性分析,带有人类或小鼠 GPR119 受体的酵母细胞在液体 SD-LUT 培养基中生长过夜至不饱和浓度(即,细胞仍然是分裂的并且还没有到达稳定期)。将它们在新鲜的培养基中稀释至最佳的分析浓度,并将 90 μl 酵母细胞加入 96 孔黑色聚苯乙烯板(Costar)。将化合物(溶解于 DMSO 中并稀释于 10% DMSO 溶液中至 10X 浓度)加入至板中,将板在 30℃ 放置 4 小时。4 小时后,将 β-半乳糖苷酶的底物加入每一个孔。在这些实验中,使用了释放荧光素的酶底物荧光素二(β-D-半乳糖苷)(FDG),允许荧光的读出。每孔加入 20 μl 的 500 μM FDG/2.5% Triton X100(为了使细胞可渗透,该去污剂是必需的)。将细胞与底物孵育 60min 后,每孔加入 20 μl 的 1M 碳酸钠以终止反应和增强荧光信号。然后在荧光计中 485/535nm 读板。

[0434] 本发明化合物产生本底信号（即，在没有化合物的 1% DMSO 存在下得到的信号）的至少~ 1.5 倍增强的荧光信号。产生至少 5 倍增强的本发明化合物可以是优选的。

[0435] cAMP 分析

[0436] 建立表达重组人类 GPR119 的稳定的细胞系，该细胞系可以用于研究本发明化合物对环 AMP (cAMP) 细胞内水平的影响。用磷酸盐缓冲盐水洗涤细胞单层，并在 37°C 用刺激缓冲液加 1% DMSO 中的各种浓度化合物刺激细胞单层 30 分钟。然后裂解细胞，应用 Perkin Elmer AlphaScreen™ (放大发光邻近同质分析 (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)) cAMP 试剂盒测定 cAMP 含量。缓冲液和分析条件如制造商的规程中所述。

[0437] 体内喂养研究

[0438] 可以在维持在反相照明中的自由喂养的雄性 Sprague-Dawley 大鼠中检测本发明化合物对体重、食物和水摄取的影响。通过适当的给药途径（例如，腹膜内或口服）给予测试化合物和参考化合物，并且在随后的 24 小时中进行测定。在 $21 \pm 4^\circ\text{C}$ 的温度和 $55 \pm 20\%$ 的湿度下，大鼠被单独封闭在具有金属网格地板的聚丙烯笼子中。将具有笼垫的聚丙烯托盘置于每个笼子的下面以检测任何的食物溢出。将动物维持在反相光暗循环中（从 09.30-17.30h 关灯 8 小时），在这期间用红灯照明房间。在两周的适应环境期间，动物可以自由接近标准粉末鼠粮和自来水。食物包含在具有铝盖的玻璃饲养罐中。每个盖子上具有 3-4 厘米的孔以允许接近食物。在黑暗时期的开始对动物、饲养罐和水瓶称重（至最接近的 0.1g）。在给予动物本发明化合物后的 1、2、4、6 和 24 小时，随后测定饲养罐和水瓶，以及与载体治疗对照相比，治疗组之间在基线上的任何显著性差异。

[0439] 在胰腺 β 细胞 (HIT-T15) 体外模型中本发明化合物的抗糖尿病功效

[0440] 细胞培养

[0441] 从 ATCC 得到 HIT-T15 细胞（传代 60），并在补充有 10% 胎牛血清和 30nM 亚硒酸钠的 RPMI1640 培养基中培养该细胞。根据文献使用传代 70 以下的细胞进行所有实验，所述文献描述了该细胞系传代数在 81 以上的改变的性质 (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan; 38(1):44-8)。

[0442] cAMP 分析

[0443] 将 HIT-T15 细胞以 100,000 个细胞 / 0.1ml / 孔置于 96 孔板中的标准培养基中，并培养 24 小时，然后弃除培养基。将细胞在室温用 100 μl 刺激缓冲液（汉克斯缓冲盐溶液，5mM HEPES, 0.5mM IBMX, 0.1% BSA, pH 7.4）孵育 15 分钟。弃除该缓冲液，并用化合物稀释液替换，该化合物稀释液范围是 0.5% DMSO 存在的刺激缓冲液中 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μM 。将细胞在室温孵育 30 分钟。然后每孔加入 75 μl 裂解缓冲液（5mM HEPES, 0.3% 吐温 -20, 0.1% BSA, pH 7.4），并且以 900rpm 震摇该孔板 20 分钟。通过 3000rpm 离心 5 分钟除去颗粒物质，然后将样品一式两份转移至 384 孔板中，并按照 Perkin Elmer AlphaScreen cAMP 分析试剂盒的说明书进行。简略地，建立含有 8 μl 样品、5 μl 受体珠子混合物和 12 μl 检测混合物的 25 μl 反应物，以使最终反应成分的浓度与试剂盒说明书中表述的相同。将反应物在室温孵育 150 分钟，并使用 Packard 融合仪 (Packard Fusion instrument) 读板。将 cAMP 的测定值与已知 cAMP 量 (0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100,

300,1000nM) 的标准曲线相比较而将读数转换为绝对的 cAMP 量。用 Xlfit3 软件分析数据。

[0444] 发现本发明的代表化合物以 10 μ M 以下的 EC₅₀ 增加 cAMP。在 cAMP 分析中显示 1 μ M 以下的 EC₅₀ 的化合物可以是优选的。

[0445] 胰岛素分泌分析

[0446] 将 HIT-T15 细胞以 106 个细胞 /1ml/ 孔置于 12 孔板中的标准培养基中, 并培养 3 天, 然后弃除培养基。用补充了含有 119mM NaCl、4.74mM KCl、2.54mM CaCl₂、1.19mM MgSO₄、1.19mM KH₂PO₄、25mM NaHCO₃、10mM pH 7.4 的 HEPES 和 0.1% 牛血清白蛋白的 Krebs-Ringer 缓冲液 (KRB) 洗涤细胞两次。将细胞与 1ml KRB 在 37°C 孵育 30 分钟, 然后弃除 KRB。然后与 KRB 第二次孵育 30 分钟, 将其收集并用于测定每孔的基本胰岛素分泌水平。然后将化合物稀释液 (0、0.1、0.3、1、3、10 μ M) 加入重复两孔中补充了 5.6mM 葡萄糖的 1ml KRB 中。在 37°C 孵育 30 分钟后, 取样品以检测胰岛素水平。使用 Mercodia 大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒 (Mercodia Rat insulin ELISA kit), 按照制造商的说明书, 用已知胰岛素浓度的标准曲线进行胰岛素的测定。通过从不存在葡萄糖的预孵育减去基本分泌水平校正每个孔的胰岛素水平。用 Xlfit3 软件分析数据。

[0447] 口服葡萄糖耐受性分析

[0448] 在雄性 Sprague-Dawley 大鼠中评估本发明化合物对口服葡萄糖 (Glc) 耐受性的影响。在给予 Glc 之前 16 小时禁食并在整个研究中保持禁食。在研究期间大鼠可以自由接近水。在给予 Glc 加载之前 60 分钟, 切割动物尾巴, 然后采血 (1 滴) 以测定基本 Glc 水平。然后, 将大鼠称重, 在采集另外的血样和用 Glc 加载 (2g kg⁻¹p.o.) 处理前 45 分钟, 口服给予测试化合物或载体 (20% 羟丙基- β -环糊精水溶液)。然后在给予 Glc 后 5、15、30、60、120 和 180 分钟, 从尾的切割端取血样。使用商业可得的葡萄糖仪 (来自 Lifescan 的 OneTouch® Ultra™) 在收集后立刻测定血葡萄糖水平。本发明代表性化合物在统计学上以 ≤ 10 mg kg⁻¹ 的剂量减少 Glc 偏移。

[0449] 还可以在雄性 C57Bl/6 或雄性 ob/ob 小鼠中评估本发明化合物对口服葡萄糖 (Glc) 耐受性的影响。在给予 Glc 之前 5 小时禁食并在整个研究中保持禁食。在研究期间小鼠可以自由接近水。在给予 Glc 加载之前 45 分钟, 切割动物尾巴, 然后采血 (20 μ L) 以测定基本 Glc 水平。然后, 将小鼠称重, 在采集另外的血样 (20 μ L) 和用 Glc 加载 (2-5g kg⁻¹p.o.) 处理前 30 分钟, 口服给予测试化合物或载体 (20% 羟丙基- β -环糊精水溶液或 25% 月桂酸聚乙二醇甘油酯 44/14 水溶液)。然后在给予 Glc 后 25、50、80、120 和 180 分钟, 取血样 (20 μ L)。从尾的切割端取用于测定 Glc 水平的 20 μ L 血样, 放入一次性的微量吸管中 (Dade Diagnostics Inc., Puerto Rico), 并将样品加入 480 μ L 溶血剂。然后将双份 20 μ L 等分的经稀释溶血的血液加入 96 孔分析板中的 180 μ L Trinders 葡萄糖试剂 (Sigma 酶 (Trinder) 比色法)。混合后, 在对 Glc 标准 (Sigma 葡萄糖 / 尿素氮结合的标准组合) 读数之前, 将样品在室温放置 30 分钟。