



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 120025328 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 23

(21) 申请号 202510047627.0

(22) 申请日 2020.11.05

(30) 优先权数据

19207536.4 2019.11.06 EP

(62) 分案原申请数据

202080091881.6 2020.11.05

(71) 申请人 拜耳公司

地址 德国勒沃库森

(72) 发明人 M·德尔贝克 M·哈恩 T·穆勒

L·迪茨 M·普拉茨克

D·迈博姆 P·布赫格雷伯

N·林德纳

E·M·贝克尔-佩尔斯特

C·施梅克

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

专利代理师 侯婧 淳于媛

(51) Int.Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

权利要求书9页 说明书181页

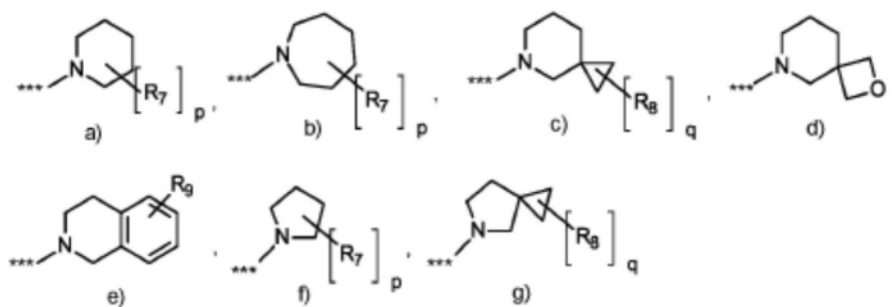
(54) 发明名称

肾上腺素能受体ADRA2拮抗剂

(57) 摘要

本申请涉及新的取代的杂环甲酰胺、其制备方法,其单独或结合用于治疗 and/或预防疾病的用途和其用于制备用于治疗 and/或预防疾病的药物的用途,特别是用于治疗 and/或预防呼吸困难,包括睡眠诱发的呼吸困难,如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停、打鼾(原发性和阻塞性打鼾); 吞咽困难; 外周和心血管病症,包括糖尿病性微血管病变; 和外周和中枢神经系统病症,包括神经退行性和神经炎性病症。





其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接,

其中 $R_7$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、苯基,

其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基取代且被卤素至多三取代,

其中 $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被 $(C_3-C_4)$ -环烷基取代且被卤素最多三取代,

其中 $(C_3-C_4)$ -环烷基可被单氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代且至多被卤素二取代,

其中 $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被 $(C_3-C_4)$ -环烷基取代且被卤素至多三取代,

其中 $(C_3-C_4)$ -环烷基可被卤素单取代或二取代,

其中 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基可被卤素至多二取代,

其中 $R_8$ 表示氢或氟,

其中 $R_9$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素;

其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被 $(C_1-C_4)$ -烷氧基取代,

$n$ 表示0或1,

$m$ 表示0、1或2,

$p$ 表示0、1或2且

$q$ 表示0、1或2,

及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

2. 根据权利要求1所述的式(I)化合物, 其中

$X$ 表示S或N;

$Y$ 表示N、S或O,

其中, 如果 $X$ 表示S, 则 $Y$ 表示N;

$Z$ 表示 $CR_4$ 、N或O,

其中, 如果 $X$ 表示N且 $Y$ 表示N, 则 $Z$ 表示O;

其中, 如果 $X$ 表示S, 则 $Z$ 表示N或 $CR_4$

$R_1$ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基,

其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代,

其中吡唑基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代,

其中噻唑基可被1至2个彼此独立地选自氟、氯的取代基取代,

其中噻吩基可被1至2个彼此独立地选自氟、氯的取代基取代,

其中苯基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_2)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、甲氧基、氰基、羟

基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代；

$R_2$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基，

或

与 $R_2$ 所连接的碳原子一起形成环丙基环，

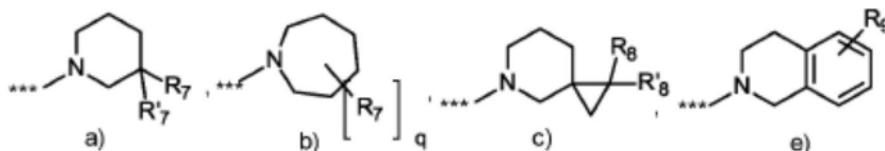
$R_3$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基；

$R_4$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可被卤素取代，

$R_5$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基、甲氧基、氟；

$R_6$ 表示式a)、b)、c)或e)的基团，



其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，

其中 $R_7$ 或 $R'_7$ 彼此独立地表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_2)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被甲氧基、正丁氧基、环丙基、环丁氧基取代且被氟至多二取代，

其中甲氧基可被环丙基、环丁基、三氟甲基取代，

其中环丙基可被单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中环丁基可被氟至多二取代，

其中正丁氧基可被氟至多二取代，

其中 $(C_1-C_2)$ -烷氧基可被环丙基、环丁基、环丁氧基、三氟甲基取代且

其中环丙基和环丁基可被氟至多二取代，

其中 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基可被氟至多二取代，

其中 $R_8$ 或 $R'_8$ 彼此独立地表示氢或氟，

其中 $R_9$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_2)$ -烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；

$n$ 表示0或1且

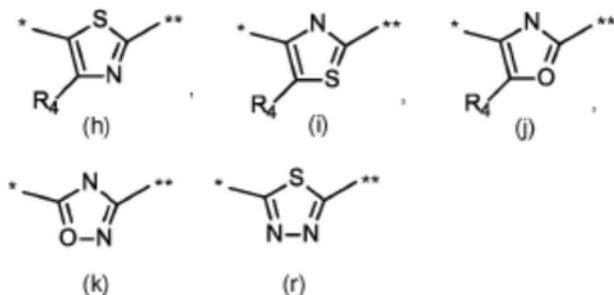
$m$ 表示1或2，

$q$ 表示0或2，

及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

3. 根据权利要求1所述的式(I)化合物，其中

X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h)、i)、j)、k)或(r)，



其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

$R_1$ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，

其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代，

其中吡唑基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代，

其中噻唑基可被氯取代，

其中噻吩基可被氟取代，

其中苯基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_2)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、甲氧基、氰基、羟基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代；

$R_2$ 表示氢、甲基，

或

与 $R_2$ 所连接的碳原子一起形成环丙基环，

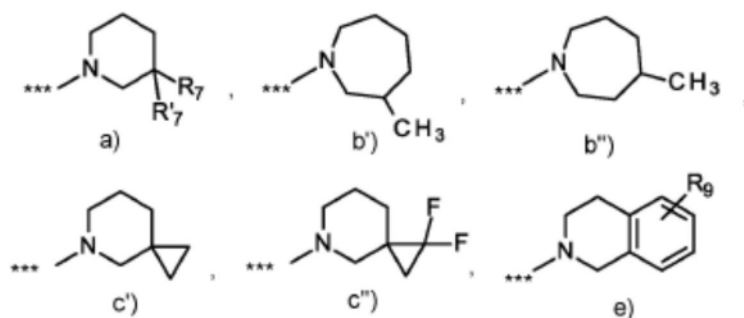
$R_3$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基；

$R_4$ 表示氢、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

其中苯基可被氯取代，

$R_5$ 表示氢、氟；

$R_6$ 表示式a)、b')、b'')、c')、c'')或e)中的基团，



其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，

其中 $R_7$ 或 $R_7'$ 彼此独立地表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_2)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被甲氧基、正丁氧基、环丙基、环丁氧基取代且被氟至多二取代，

其中甲氧基可被环丙基、环丁基、三氟甲基取代，

其中环丙基可被单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，

其中环丁基可被氟至多二取代，

其中正丁氧基可被氟至多二取代，

其中 $(C_1-C_2)$ -烷氧基可被环丙基、环丁基、环丁氧基、三氟甲基取代且

其中环丙基和环丁基可被氟至多二取代，

其中 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基可被氟至多二取代，

其中 $R_9$ 表示氢、甲基、叔丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；

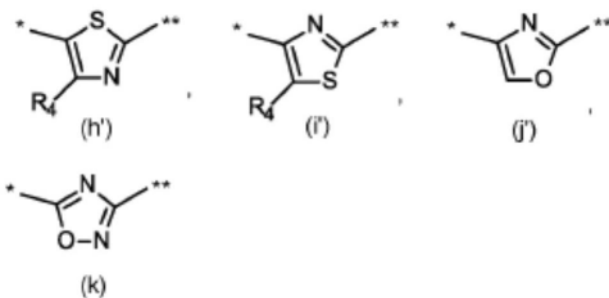
$n$ 表示0或1且

$m$ 表示1或2，

及其盐、溶剂合物也和盐的溶剂合物。

4. 根据权利要求1所述的式(I)化合物，其中

X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h')、i')、j')或k)，



$R_1$ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-环丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

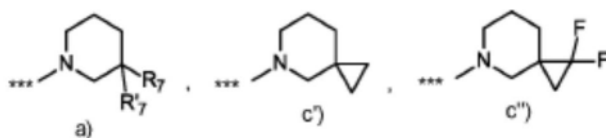
$R_2$ 表示氢或甲基；

$R_3$ 表示氢、甲基；

$R_4$ 表示氢、乙基、三氟甲基；

$R_5$ 表示氢、氟；

$R_6$ 表示式a)、c')或c'')中的基团



其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，

其中 $R_7$ 和 $R_7'$ 彼此独立地表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟环丁基甲氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基甲氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、氟甲基环丙基甲氧基、二氟甲基环丙基甲氧基、三氟甲基环丙基甲氧基、氟；

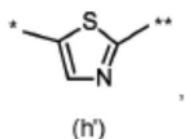
n表示0或1且

m表示1，

及其盐、其溶剂合物和盐的溶剂合物。

5. 根据权利要求1所述的式(I)化合物，其中

X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h')



$R_1$ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三

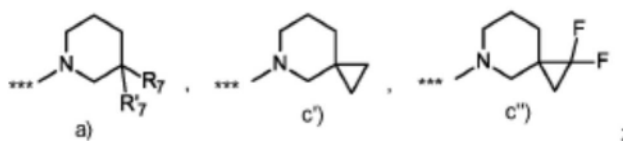
氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-环丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

$R_2$ 表示氢或甲基；

$R_3$ 表示氢；

$R_5$ 表示氢、氟；

$R_6$ 表示式a)、c')或c'')中的基团



其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，

其中 $R_7$ 和 $R_7'$ 彼此独立地表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟环丁基甲氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基甲氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、氟甲基环丙基甲氧基、二氟甲基环丙基甲氧基、三氟甲基环丙基甲氧基、氟；

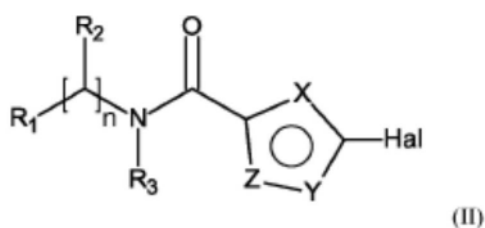
$n$ 表示0或1且

$m$ 表示1，

及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

6. 制备式(I)化合物或其盐、其溶剂合物或其盐的溶剂合物的方法，其中

[A]式(II)化合物

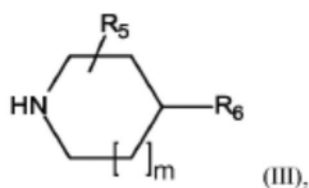


其中

$X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 和 $n$ 具有上文给出的含义，

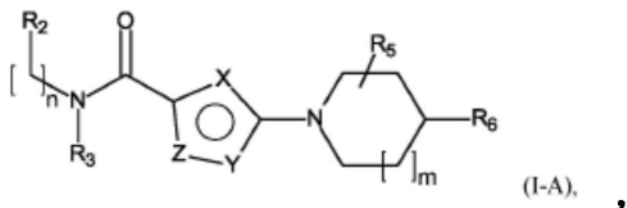
Hal表示离去基团，

在碱的存在下与式(III)化合物反应



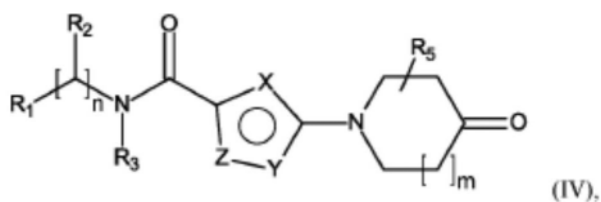
其中

$R_5$ 和 $R_6$ 和 $m$ 具有上文给出的含义，  
以生成式 (I-A) 化合物



或

[B]式 (IV) 化合物

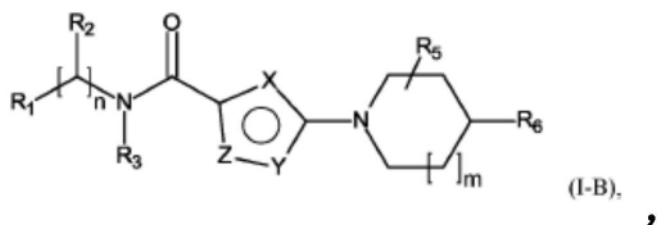


其中

$X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 和 $n$ 和 $m$ 具有上文给出的含义，  
在还原剂和任选地酸的存在下与式 (V) 化合物反应  
 $H-R_6$  (V)，

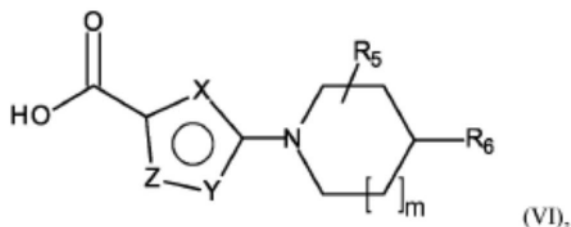
其中

$R_6$ 具有上文给出的含义，  
以生成式 (I-B) 的化合物



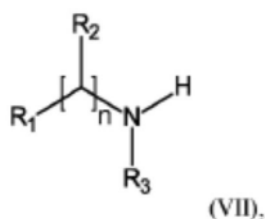
或

[C]式 (VI) 化合物



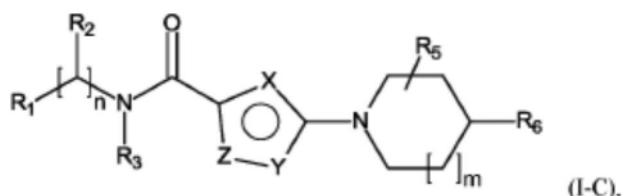
其中

$X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 和 $n$ 和 $m$ 具有上文给出的含义，  
在缩合剂或活化剂的存在下与式 (VII) 化合物反应



其中

$R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_3$ 和 $n$ 具有上文给出的含义，  
以生成式 (I-C) 化合物



并且由此获得的式 (I-A)、(I-B)、(I-C) 化合物任选地分离成其对映异构体和/或非对映异构体和/或任选地用适当的 (i) 溶剂和/或 (ii) 酸转化为其溶剂合物、盐和/或盐的溶剂合物。

7. 如权利要求1至5中任一项所定义的化合物,其用于治疗 and/或预防疾病。

8. 如权利要求1至5中任一项所定义的化合物,其用在治疗和/或预防呼吸困难、吞咽困难、外周和心血管病症以及外周和中枢神经系统的病症的方法中。

9. 如权利要求1至5中任一项所定义的化合物,其用在治疗和/或预防以下病症的方法中:呼吸困难,包括睡眠诱发的呼吸困难,例如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停、打鼾(原发性和阻塞性打鼾);吞咽困难;外周和心血管病症,包括糖尿病微血管病变;以及外周和中枢神经系统的病症,包括神经退行性和神经炎性病症。

10. 如权利要求1至5中任一项所定义的化合物,其用在治疗和/或预防以下病症的方法中:呼吸困难,包括睡眠诱发的呼吸困难,例如尤其是阻塞性睡眠呼吸暂停(在成人和儿童中)、原发性打鼾、阻塞性打鼾(上气道阻力综合征、重度打鼾、低通气综合征)、中枢性睡眠呼吸暂停、潮式呼吸、婴儿的原发性睡眠呼吸暂停、明显危及生命的事件、由于使用药物或使用其他物质而导致的中枢性睡眠呼吸暂停、肥胖低通气综合征、中断的中枢呼吸驱动、婴儿猝死、原发性肺泡低通气综合征、术后缺氧和呼吸暂停、肌肉呼吸障碍、长期通气后的呼吸障碍、高山适应期间的呼吸障碍、伴有缺氧和高碳酸血症的急性和慢性肺疾病、睡眠相关非阻塞性肺泡通气不足和先天性中枢性肺泡低通气综合征,以及吞咽困难。

11. 如权利要求1至5中任一项所定义的化合物,其用在治疗和/或预防外周和心血管病症,包括糖尿病性微血管病变、四肢糖尿病性溃疡的方法中,特别是用于促进糖尿病性足部溃疡的伤口愈合、糖尿病性心力衰竭、糖尿病性冠状动脉微血管心脏病症、外周和心血管病症、血栓栓塞病症和缺血、周围循环紊乱、雷诺现象、系统性硬皮病、CREST综合征、微循环紊乱和间歇性跛行。

12. 如权利要求1至5中任一项所定义的化合物,其用在治疗和/或预防以下病症的方法中:外周和中枢神经系统的病症,包括痴呆、抑郁、精神分裂症、伴有或不伴有多动的注意缺陷障碍(ADHS)、图雷特综合征、创伤后应激障碍、强迫症、眼睑痉挛或其他局灶性张力障碍、药物诱发的精神病、颞叶癫痫伴精神病、惊恐障碍、性激素变化引起的病症、多发性硬化、阿

尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿氏病。

13. 药剂, 包含与一种或多种惰性、无毒、适合药用的赋形剂结合的如权利要求1至5中任一项所定义的化合物。

14. 药剂, 包含与一种或多种其他活性化合物结合的如权利要求1至5中任一项所定义的化合物, 所述其他活性化合物选自呼吸刺激剂、精神刺激化合物、5-羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能、5-羟色胺能和三环抗抑郁剂、P2X3拮抗剂、sGC刺激剂、盐皮质激素受体拮抗剂、抗炎药、免疫调节剂、免疫抑制剂和细胞毒性药物。

15. 权利要求13或14所述的药物, 其用于治疗 and/或预防呼吸困难, 包括睡眠诱发的呼吸困难, 例如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停、打鼾(原发性和阻塞性打鼾); 吞咽困难; 外周和心血管病症, 包括糖尿病微血管病变; 和包括神经变性; 和外周和中枢神经系统病症, 包括神经退行性和神经炎性病症。

16. 治疗和/或预防人和动物中以下病症的方法: 呼吸困难, 包括睡眠诱发的呼吸困难, 例如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停、打鼾(原发性和阻塞性打鼾); 吞咽困难; 外周和心血管病症, 包括糖尿病微血管病变; 和外周和中枢神经系统病症, 包括神经退行性和神经炎性病症, 通过给药有效量的至少一种如权利要求1至5中任一项所定义的化合物或如权利要求13至15中任一项所定义的药剂来进行。

## 肾上腺素能受体ADRA2拮抗剂

[0001] 本申请是2020年11月5日提交的申请号为202080091881.6、发明名称为“肾上腺素能受体ADRA2拮抗剂”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请涉及新的取代的杂环甲酰胺、其制备方法,其单独或结合用于治疗 and/或预防疾病的用途和其用于制备用于治疗 and/或预防疾病的药物的用途,特别是用于治疗 and/或预防呼吸困难,包括睡眠诱发的呼吸困难,如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停、打鼾(原发性和阻塞性打鼾);吞咽困难;外周和心血管病症,包括糖尿病性微血管病变;和外周和中枢神经系统病症,包括神经退行性和神经炎性病症。

[0003]  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体( $\alpha_2$ -AR)属于G蛋白偶联受体家族。它们与百日咳毒素敏感性抑制G蛋白G1和G0结合并降低腺苷酸环化酶活性。它们在受到通过突触释放的或经由血液到达作用位点的内源性儿茶酚胺(肾上腺素,去甲肾上腺素)的刺激时,参与到不同组织中的几种不同的生理作用的介导中。 $\alpha_2$ -AR起着重要的生理作用,主要在心血管系统和中枢神经系统中。生物化学、生理学和药理学研究已经表明,在许多心血管相关的靶细胞和组织以及神经元靶细胞和组织中,除了各种 $\alpha_1$ -AR亚型之外,存在三种 $\alpha_2$ -AR亚型( $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$ 和 $\alpha_2C$ ),这使它们成为用于治疗干预的有吸引力的靶蛋白。然而,因为缺乏相应的 $\alpha_2$ -AR的高选择性配体和/或拮抗剂,受体亚型的精确生理任务的解释仍然是困难的[Gyires等人,  $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, *Neurochemistry International* 55,447-453,2009; Tan and Limbird, *The  $\alpha_2$ -Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265]。

[0004] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种与睡眠有关的呼吸系统疾病,其特征是上气道阻塞反复发作。

[0005] 在吸气时,两个相反的力之间的相互作用确保了上气道的通畅。上气道肌肉的扩张作用抵消胸腔内负压,而使胸腔收缩。隔膜和其他辅助呼吸肌的主动收缩在气道中产生负压,从而构成呼吸的驱动力。上气道的稳定性实质上取决于上气道扩张肌的协调和收缩特性。

[0006] 据认为OSA的上气道缩陷是在睡眠早期发生,因为一些上气道扩张肌的活动度降低,其导致生理结构上敏感的气道不再保持开放。但是,某些上气道扩张肌,包括颏舌肌,是上气道的伸肌中最重要的并且由舌下神经来支配,可以因对呼吸刺激作出应答而增强睡眠期间的活动度,从而可能抵消一些在睡眠早期的变化。已观察到,OSA患者具有无呼吸暂停的间隔期,在此期间的颏舌肌的活动度较具有经常性阻塞呼吸暂停的睡眠相比,提高了仅仅25-40% [Jordan AS, White DP, Lo YL等人, *Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea*. *Sleep* 2009, 32(3):361-8]。去甲肾上腺素是舌下运动神经元活动的最有效的神经调节剂之一 [Horner R.L. *Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep*. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164(1-2):179-196]。据认为,降低的去甲肾上腺素能刺激会导致睡眠诱发的舌下运动神经元兴奋性下降,从而导致上气道的扩张肌活动度降低,特别是颏舌肌的活动度降低。

[0007] 患有阻塞性睡眠呼吸暂停的患者由于心血管病症如高血压、心肌梗死和中风而具有高死亡率和高发病率[Vrints等人,Acta Clin Belg.,68,169-78(2013)]。

[0008]  $\alpha 2C$ -肾上腺素能受体调节由中枢去甲肾上腺素能神经元释放的去甲肾上腺素,它们是参与去甲肾上腺素的突触前反馈抑制作用中的自受体。[Hein L.等人,Two functionally distinct  $\alpha 2$ -adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature 1999,402(6758):181-184]。

[0009] 通过 $\alpha 2c$ 肾上腺素能受体拮抗作用而增加的舌下神经的运动神经元的活动度,可以稳定上气道并保护其免于缩陷和阻塞。此外,还可以通过稳定上气道来抑制打鼾。

[0010] 在原发性打鼾的情况下,上气道没有阻塞。然而,由于上气道的收缩,被吸入和呼出的空气的流速增加。这与放松的肌肉组织相结合,导致口腔和咽部的软组织在空气流中颤动。这种轻微的振动随后产生典型的打鼾噪声。

[0011] 阻塞性打鼾(上气道阻力综合征、重度打鼾、低通气综合征)由睡眠期间上气道的反复部分阻塞引起。这导致气道阻力增加,并因此导致呼吸功的增加,伴随胸内压显著波动。在吸气期间,胸内负压的发展可达到与由于阻塞性睡眠呼吸暂停期间完全的气道阻塞所遇到的值相似的值。对心脏、血液循环和睡眠质量的病理生理学影响与阻塞性睡眠呼吸暂停中的那些相当。如在阻塞性睡眠呼吸暂停中,发病机制被认为是睡眠时吸气期间受损的咽扩张肌(pharynx-dilating muscles)的活动度。通常,阻塞性打鼾是阻塞性睡眠呼吸暂停的初始阶段[Hollandt等人,HNO,48,628-634(2000)]。

[0012] 中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)发生在脑功能或呼吸控制受损时。CSA的特征在于睡眠时缺乏呼吸刺激,导致不充分的呼吸或无呼吸和受损的气体交换的反复发作。CSA有多种表现形式。这些包括高海拔周期性呼吸、特发性CSA(ICSA)、由麻醉剂引起的中枢性呼吸暂停、低通气综合征(OHS)和潮式呼吸(CSB)。不同类型的CSA中的确切机制可能变化很大;然而,一个主要特征是睡眠期间不稳定的呼吸刺激[Eckert D.J.等人,Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment.Chest 2007,131(2):595-607]。

[0013] 吞咽困难是可能具有各种原因的吞咽方面的困难。吞咽的复杂调节发生在脑的各种结构中。这是大脑皮质、皮层脑干束、脑干与外周吞咽肌肉组织之间的双向连接。吞咽行为的调节和执行实质上涉及五对脑神经(三叉神经(V)、面神经(VII)、舌咽神经(IX)、迷走神经(X)和舌下神经(XII))和超过25个肌肉对[Arens C.,Position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology,Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatics and Pediatric Audiology-current state of clinical and endoscopic diagnostics,evaluation,and therapy of swallowing disorders in children and adults.Laryngorhinootologie,2015Mar;94Suppl 1:306-54]。

[0014] 吞咽困难可具有非常不同的原因,例如口腔和/或喉的结构紊乱、心理原因和神经紊乱(神经源性吞咽困难),例如,其中包括,帕金森病、强直性肌营养不良、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophe lateral sclerosis)、脑梗死、颅脑损伤、脑干损伤、肌炎和神经肌肉性失常(neuromuscular disorders)[Karkos PD,Current evaluation of the dysphagic patient.Hippokratia.2009Jul;13(3):141-6]。

[0015] 去甲肾上腺素能神经元和 $\alpha_2$ -AR在吞咽和呼吸的协调中发挥作用[Yamanishi T.,Alpha2-adrenoceptors coordinate swallowing and respiration.J Dent Res 2010,89

(3):258-2639]。

[0016]  $\alpha_2$ -AR在心血管变化中也起重要作用。例如,心脏收缩性的调节首先通过交感传出神经的中央调制来调节。此外,交感传出系统还调节对平滑肌细胞和血管内皮细胞的直接作用。因此,交感神经系统参与心脏输出性能的调节,以及各种血管床的局部灌注的控制。这也通过参与外周阻力的调节的 $\alpha_2$ -ARs控制。因此,血管受位于外膜且其末端具有静脉曲张用于释放去甲肾上腺素的交感神经纤维支配。释放的去甲肾上腺素经由内皮细胞和平滑肌细胞中的 $\alpha_2$ -AR调节各自的局部血管紧张度。

[0017] 除对交感传出神经的作用外,外周心血管功能也受突触前和突触后 $\alpha_2$ -AR调节。平滑肌细胞和内皮细胞表达不同的 $\alpha_2$ -AR亚型。平滑肌细胞上的 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 和 $\alpha_{2C}$ 受体的活化导致收缩及因此导致血管收缩[Kanagy,Clinical Science 109:431-437, (2005)]。然而,各受体亚型的分布在不同的血管床中、在物种之间和在不同的血管尺寸之间改变。因此, $\alpha_{2A}$ -AR看起来几乎仅在大动脉中表达,而 $\alpha_{2B}$ -AR更多有助于小动脉和静脉中的血管紧张度。 $\alpha_{2B}$ 看起来在盐诱发的高血压中起作用hypertension[Gyires等人, $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International 55,447-453, (2009)]。尚未完全理解AR $\alpha_{2C}$ 对血流动力学的作用;然而,AR $\alpha_{2C}$ 受体看起来介导静脉血管收缩。它们还参与肾上腺素能受体诱发的血管收缩的冷致增强[Chotani等人,Silent $\alpha_{2C}$  adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries.Am J Physiol 278:H1075-H1083,2000; Gyires等人, $\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International 55,447-453, (2009)]。冷和其他因素(例如组织蛋白,雌激素)调节AR $\alpha_{2C}$ 功能偶联到细胞内信号通路上[Chotani等人,Distinct cAMP signaling pathways differentially regulate $\alpha_{2C}$  adrenoceptor expression:role in seruminduction in human arteriolar smooth muscle cells.Am J Physiol Heart Circ Physiol 288:H69-H76, (2005)]。

[0018] 在病理生理学条件下,肾上腺素能系统可被活化,其可导致例如高血压、心力衰竭,提高的血小板活化、内皮功能障碍、动脉粥样硬化、心绞痛、心肌梗死、血栓形成,外周循环障碍(peripheral circulatory disturbances)、中风和性功能障碍。因此,例如,雷诺氏综合征和硬皮病的病理生理学基本不明,但与改变的肾上腺素能活性相关联。因此,痉挛性雷诺氏综合征的患者在他们的血小板上显示出例如AR $\alpha_2$ 的显著提高的表达。这可能与在这些患者中观察到的血管痉挛发作相关联[Keenan和Porter, $\alpha_2$ -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome,Surgery,V94(2), (1983)]。

[0019] 由于预期的高效率和低副作用水平,针对活化的肾上腺素能系统在生物体中的调节的对此类病症的可能疗法是有前途的方法。特别在经常具有升高的儿茶酚胺水平的糖尿病患者中,外周循环障碍(微血管病变)如糖尿病性视网膜病变、肾病或显著伤口愈合障碍(糖尿病足部溃疡)起到很大作用。在外周闭塞性疾病中,糖尿病是最重要的共病之一,并也在疾病(微血管和大血管病变)的进展中起到决定性作用。在糖尿病患者中的这些病理生理过程中可能涉及与升高的儿茶酚胺水平相关联的肾上腺素能受体 $\alpha_{2C}$ 受体的较高表达。

[0020] 在2011年,全世界有3.5亿糖尿病患者(约占人口数的6.6%),并预计这个数字至2028年翻倍。糖尿病足部溃疡是糖尿病患者住院治疗的最常见原因。糖尿病患者在其一生

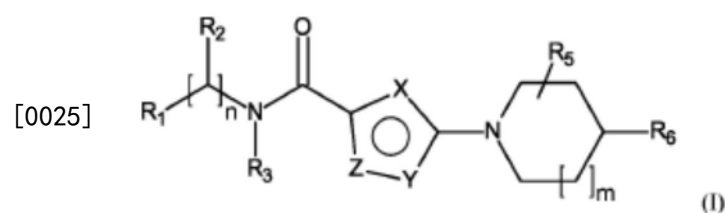
中出现糖尿病足部溃疡的风险为15-25%，所有糖尿病足部溃疡的15%导致截肢。全世界所有非外伤性截肢的40-70%实施于糖尿病患者。糖尿病足部溃疡的风险因素是创伤、不良代谢控制、感觉性、运动性和自主性多发性神经病、鞋类不当、感染和外周动脉疾病。糖尿病足部溃疡的治疗需要跨学科团队并使用多因素法：体重减轻、血运重建（在外周动脉闭塞性疾病，PAOD的情况下）、代谢控制改善、清创、包扎、达肝素、Regranex (PDGF) 和截肢。每例糖尿病足部溃疡（无截肢）的治疗成本为7000-10000USD。所有糖尿病足部溃疡的33%无法在2年内愈合，并且复发率高（在第一年内34%，在3年中61%）。

[0021] 本申请的化合物适用于预防和/或治疗由活化或由活化的 $\alpha_{2c}$ -肾上腺素能受体引起的疾病、以及继发于 $\alpha_{2c}$ -肾上腺素能受体相关的损伤的疾病。

[0022] 在本上下文可被提及的病症特别是呼吸困难、睡眠诱发的呼吸困难如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停、混合性睡眠呼吸暂停、潮式呼吸、打鼾（原发性和阻塞性打鼾）、中断的中枢呼吸驱动（central respiratory drive）、婴儿猝死、术后缺氧和呼吸暂停、肌肉呼吸障碍（muscular respiratory disorder）、长期通气后的呼吸障碍（respiratory disorders following long-term ventilation）、高山适应期间的呼吸障碍（respiratory disorders during adaptation in high mountains）、吞咽困难、伴有缺氧和高碳酸血症的急性和慢性肺疾病、外周循环障碍（微血管病变）如糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病和伤口愈合障碍（糖尿病性足部溃疡）、外周和中枢神经系统的病症、特别是痴呆、抑郁、精神分裂症（schizophrenia）、伴有或不伴有多动的注意缺陷障碍（attention deficit disorder with or without hyperactivity）（ADHS）、图雷特综合征、创伤后应激障碍、强迫症、眼睑痉挛或其他局灶性张力障碍、药物诱发的精神病、颞叶癫痫伴精神病、惊恐障碍、性激素变化引起的病症、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿氏病。

[0023] 因此，本发明的目的是提供这样一种新的物质，其充当 $\alpha_{2c}$ -肾上腺素能受体的有强效的和选择性的拮抗剂，因而适合于治疗和/或预防呼吸困难、睡眠诱发的呼吸困难如阻塞性和中枢性睡眠呼吸暂停、打鼾、吞咽困难、外周和中枢神经系统的病症和外周循环障碍（微血管病变）如糖尿病性视网膜病变、糖尿病肾病和伤口愈合障碍（糖尿病性足部溃疡）。

[0024] 本发明提供通式(I)的化合物



[0026] 其中

[0027] X表示S、N或O；

[0028] Y表示N、S或O；

[0029] 其中，如果X表示S，则Y表示N；

[0030] 其中，如果X表示O，则Y表示N；

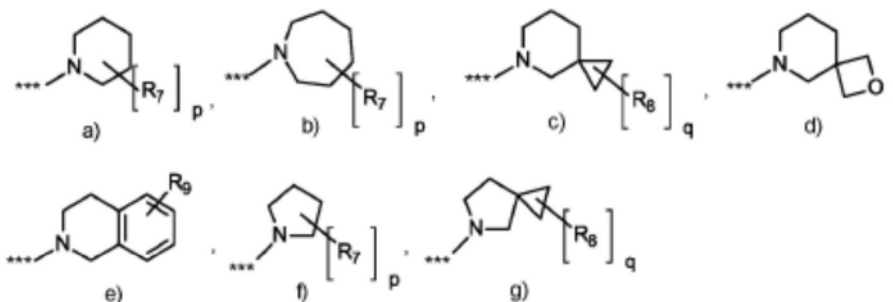
[0031] Z表示CR<sub>4</sub>、O或NR<sub>4</sub>，

[0032] 其中，如果X表示N且Y表示N，则Z表示O；

[0033] 其中，如果X表示S，则Z表示CR<sub>4</sub>或NR<sub>4</sub>。

- [0034]  $R_1$ 代表5或6元杂芳基、苯基，  
 [0035] 其中5至6元杂芳基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素的取代基取代；  
 [0036] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，  
 [0037] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被卤素至多三取代，  
 [0038] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_5)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、氰基、羟基、卤素的取代基取代；  
 [0039] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，  
 [0040]  $R_2$ 代表氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基；  
 [0041] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，  
 [0042] 或  
 [0043] 与 $R_2$ 所连接的碳原子一起形成  $(C_3-C_4)$ -环烷基环，  
 [0044]  $R_3$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基，  
 [0045] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，  
 [0046]  $R_4$ 在 $CR_4$ 中表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、苯基、卤素；  
 [0047] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代且苯基可被卤素取代，  
 [0048] 在 $NR_4$ 中表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、苯基；  
 [0049] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代且苯基可被卤素取代，  
 [0050]  $R_5$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素，  
 [0051]  $R_6$ 表示式a)、b)、c)、d)、e)、f)或g)的基团

[0052]



- [0053] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，  
 [0054] 其中 $R_7$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、苯基，  
 [0055] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷基可被  $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、  
 [0056]  $(C_3-C_4)$ -环烷氧基取代且被卤素至多三取代，  
 [0057] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被  $(C_3-C_4)$ -环烷基取代且被卤素最多三取代，  
 [0058] 其中  $(C_3-C_4)$ -环烷基可被单氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代且至多被卤素二取代，  
 [0059] 其中  $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被  $(C_3-C_4)$ -环烷基取代且被卤素至多三取代，  
 [0060] 其中  $(C_3-C_4)$ -环烷基可被卤素单取代或二取代，  
 [0061] 其中  $(C_3-C_4)$ -环烷氧基可被卤素至多二取代，  
 [0062] 其中 $R_8$ 表示氢或氟，

[0063] 其中 $R_9$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素；

[0064] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被 $(C_1-C_4)$ -烷氧基取代，

[0065]  $n$ 表示0或1，

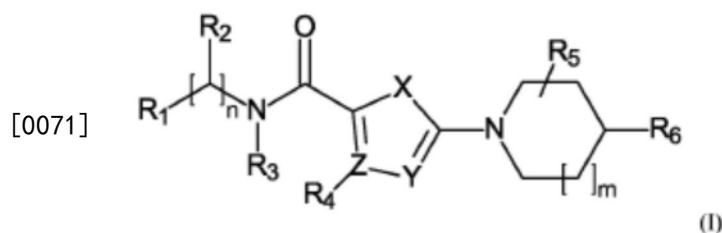
[0066]  $m$ 表示0、1或2，

[0067]  $p$ 表示0、1或2且

[0068]  $q$ 表示0、1或2，

[0069] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0070] 本发明提供通式(I)的化合物



[0072] 其中

[0073]  $X$ 表示S、N、O；

[0074]  $Y$ 表示N、S、O，

[0075] 其中，如果 $X$ 表示S，则 $Y$ 表示N；

[0076]  $Z$ 表示C、O、N，

[0077] 其中，如果 $X$ 表示N且 $Y$ 表示N，则 $Z$ 表示O；

[0078]  $R_1$ 表示5或6元杂芳基、苯基，

[0079] 其中5至6元杂芳基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素的取代基取代；

[0080] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，

[0081] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被卤素至多三取代，

[0082] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_5)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、氰基、羟基、卤素的取代基取代；

[0083] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，

[0084]  $R_2$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基；

[0085] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，

[0086] 或

[0087] 与 $R_2$ 所连接的碳原子一起形成 $(C_3-C_4)$ -环烷基环，

[0088]  $R_3$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、

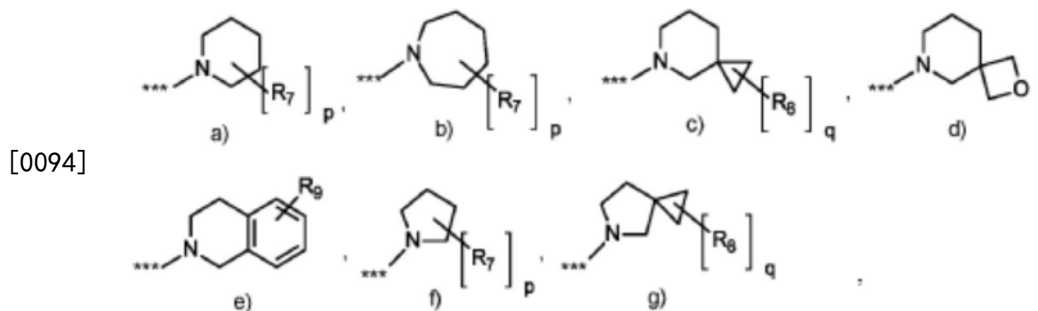
[0089] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代，

[0090]  $R_4$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、苯基、卤素；

[0091] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被卤素至多三取代且苯基可被卤素取代，

[0092]  $R_5$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素，

[0093]  $R_6$ 表示式a)、b)、c)、d)、e)、f)或g)的基团



[0095] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，

[0096] 其中 $R_7$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、苯基，

[0097] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、

[0098]  $(C_3-C_4)$ -环烷氧基取代且被卤素最多三取代，

[0099] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被 $(C_3-C_4)$ -环烷基取代且被卤素最多三取代，

[0100] 其中 $(C_3-C_4)$ -环烷基可被单氟甲基、二氟甲基或三氟甲基取代且至多被卤素二取代，

[0101] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷氧基可被 $(C_3-C_4)$ -环烷基取代且被卤素最多三取代，

[0102] 其中 $(C_3-C_4)$ -环烷基可被卤素单取代或二取代，

[0103] 其中 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基可被卤素最多二取代，

[0104] 其中 $R_8$ 表示氢或氟，

[0105] 其中 $R_9$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素；

[0106] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被 $(C_1-C_4)$ -烷氧基取代，

[0107]  $n$ 表示0或1，

[0108]  $m$ 表示0、1或2，

[0109]  $p$ 表示0、1或2且

[0110]  $q$ 表示0、1或2，

[0111] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0112] 本发明的化合物是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物、式(I)包括的并具有下文中提到的式的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物、以及式(I)包括的并在下文中作为工作实施例提到的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，即使式(I)包括的并在下文中提到的化合物还不是盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0113] 本发明的化合物同样为式(I)化合物的N-氧化物和S-氧化物及其盐、溶剂合物及其盐的溶剂合物。

[0114] 在本发明中，盐优选是根据本发明的化合物的生理学上可接受的盐。还包括本身不适合药物用途但可例如用于本发明的化合物的分离、纯化或储存的盐。

[0115] 合适的本发明化合物的药学上可接受的盐可以为，例如，在链或环中具有足够的碱性的带有氮原子的本发明化合物的酸加成盐，如与无机酸(inorganic acid)或“矿物酸(mineral acid)”或与有机酸的酸加成盐，所述无机酸为例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、二硫酸、磷酸或硝酸；所述有机酸为例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲

酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、双葡萄糖酸、3-羟基-2-萘酸、烟酸、棕榈酸、果胶酸、3-苯丙酸、新戊酸、2-羟乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、海藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸或硫氰酸。

[0116] 此外,具有足够的酸性的本发明的化合物的另一种合适的药学上可接受的盐为碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙、镁或镉盐;或铝或锌盐;或衍生自氨或衍生自具有1-20个碳原子的有机伯胺、仲胺或叔胺的铵盐,如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲氨基乙醇、二乙氨基乙醇、三(羟甲基)氨基甲烷、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基葡萄糖胺、N,N-二甲基葡萄糖胺、N-乙基葡萄糖胺、1,6-己二胺、氨基葡萄糖(glucosamine)、肌氨酸、丝氨酸、2-氨基-1,3-丙二醇、3-氨基-1,2-丙二醇、4-氨基-1,2,3-丁三醇;或与具有1-20个碳原子的季铵离子的盐,如四甲基铵、四乙基铵、四(正丙基)铵、四(正丁基)铵、N-苄基-N,N,N-三甲基铵、胆碱或苯扎氯铵。

[0117] 本领域技术人员将进一步认识到,要求保护的化合物的酸加成盐可以通过利用许多已知方法中的任何一种使化合物与适当的无机或有机酸反应而制备。可选择地,本发明的酸性化合物的碱金属和碱土金属盐通过利用多种已知方法使本发明化合物与适当的碱进行反应而制备。

[0118] 本发明包括本发明化合物的所有可能的盐,作为单一盐或任何比例的所述盐的任意混合物。

[0119] 在本文中,特别是在实验部分中,对于本发明的中间体和实施例的合成,当作为通过各自的制备和/或纯化方法获得的与相应的碱或酸的盐形式提及化合物时,在大多数情况下,所述盐形式的精确化学计量组成是未知的。除非另有说明,与盐有关的化学名称或结构式的后缀,例如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x HCl”、“x CF<sub>3</sub>COOH”、“x Na<sup>+</sup>”,例如,意指盐形式,而其盐形式的化学计量未指定。这类似地适用于其中通过所描述的制备和/或纯化方法已经获得的作为溶剂合物(如水合物)的合成中间体或其实例化合物或其盐的情况。

[0120] 溶剂合物在本发明的上下文中被描述为通过与溶剂分子配位而形成固态或液态的络合物的本发明的化合物的那些形式。水合物是溶剂合物的一种具体形式,其中与水发生配位。本发明的上下文中优选的溶剂合物是水合物。

[0121] 根据它们的结构,本发明的化合物可以以不同的立体异构形式,即以构型异构体或任选地以构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体的情况中的那些)的形式存在。本发明因此包括对映异构体和非对映异构体和它们各自的混合物。可以以已知方式从对映异构体和/或非对映异构体的此类混合物中分离出立体异构一致的成分;为此优选使用色谱法,尤其是在非手性或手性分离相上的HPLC色谱法。在羧酸作为中间体或最终产物的情况下,也可使用手性胺碱经由非对映异构体盐分离。

[0122] 在本发明中,术语“对映异构体纯”理解如下:就手性中心的绝对构型而言所涉化合物以大于95%,优选大于98%的对映异构体过量存在。在此通过使用下列公式评估手性相上的HPLC分析色谱图来计算对映异构体过量ee:

$$[0123] \quad ee = \left| \frac{\text{对映体 1 (面积百分率)} - \text{对映体 2 (面积百分率)}}{\text{对映体 1 (面积百分率)} + \text{对映体 2 (面积百分率)}} \right| \times 100\%$$

[0124] 如果本发明的化合物可以以互变异构形式存在,则本发明包含所有互变异构形式。

[0125] 本发明还包括本发明的化合物的所有合适的同位素变体。本发明的化合物的同位素变体在此理解为是指本发明的化合物内的至少一个原子已被具有相同原子序数但原子质量不同于自然界中通常或主要存在的原子质量的另一原子替换的化合物。短语“非天然比例”理解为是指高于其天然频率的这种同位素的比例。在这方面使用的同位素的天然频率可见于“Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70 (1), 217-235, 1998。可并入本发明的化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,如<sup>2</sup>H(氘)、<sup>3</sup>H(氚)、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>129</sup>I和<sup>131</sup>I。本发明的化合物的特定同位素变体,尤其是其中已并入一种或多种放射性同位素的那些,可能有益于例如检查作用机制或体内的活性成分分布;由于可相对容易制备和检测,用<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C同位素标记的化合物尤其适用于此用途。此外,同位素,例如氘的并入可由于该化合物的更大代谢稳定性而带来特定治疗益处,例如体内半衰期的延长或所需活性剂量的降低;本发明的化合物的此类改性因此也可任选地构成本发明的优选实施方案。关于本文中规定的障碍的治疗和/或预防,通式(I)的化合物的(一种或多种)同位素变体优选含有氘(“含氘的通式(I)的化合物”)。其中已并入一种或多种放射性同位素如<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C的通式(I)的化合物的同位素变体例如在药剂和/或底物组织分布研究中有益。由于它们容易并入和检测,这些同位素特别优选。可以将发射正电子的同位素如<sup>18</sup>F或<sup>11</sup>C并入通式(I)的化合物。通式(I)的化合物的这些同位素变体适用于体内成像用途。通式(I)的含氘和含<sup>13</sup>C的化合物可用在质谱分析中的临床前或临床研究的范围内(H. J. Leis等人, Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131)。可通过本领域技术人员已知的常规使用的方法,例如根据以下进一步描述的方法和实施例报道的规程、通过使用各种试剂和/或起始化合物的相应同位素改性制备本发明的化合物的同位素变体。

[0126] 通式(I)的化合物的同位素变体通常通过如本文中描述的图式和/或实施例中描述的本领域技术人员已知的方法通过用试剂的同位素变体,优选含氘试剂替代该试剂来制备。根据所需氘化位点,在一些情况下,来自D<sub>2</sub>O的氘可直接并入该化合物或并入可用于合成此类化合物的试剂中(Esaki等人, Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki等人, Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052)。还描述了光化学氘化和氚化方法(Y. Y. Loh等人, Science 10.1126/science.aap9674(2017)。用于将氘并入分子的另一有用的试剂是氘气。用于并入氘的快速途径是烯键(H. J. Leis等人, Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; J. R. Morandi等人, J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889)和炔键(N. H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar等人, Tetrahedron, 2011, 52, 3865)的催化氘化。为了将含官能团的烃中的氢直接换成氘,也可以在氘气存在下使用金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)(J. G. Atkinson等人, US Patent 3966781)。各种氘化试剂和合成装置可购自例如C/D/N Isotopes, Quebec, 加拿大; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, 美国; 和CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, 美国之类的公司。

[0127] 与关于氘-氢交换的现有技术相关的进一步信息被发现,例如,于Hanzlik等人,

J. Org. Chem., 1990, 55, 3992-3997; R.P. Hanzlik 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 160, 844; P.J. Reider 等人, J. Org. Chem., 1987, 52, 3326-3334; M. Jarman 等人, Carcinogenesis, 1993, 16 (4), 683-688; J. Atzrodt 等人, Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744; K. Matoishi 等人, 2000, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1519-1520; K. Kassahun 等人, WO 2012/112363。

[0128] 术语“含氘的通式 (I) 的化合物”被定义为是其中一个或多个氢原子已被一个或多个氘原子替代并且其中在通式 (I) 的化合物中的每个氘化位置的氘频率高于氘的天然频率 (其为大约 0.015%) 的通式 (I) 的化合物。特别地, 在含氘的通式 (I) 的化合物中, 在通式 (I) 的化合物中的每个氘化位置的氘频率在这一位置或这些位置高于 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70% 或 80%, 优选高于 90%、95%、96% 或 97%, 再更优选高于 98% 或 99%。显而易见, 每个氘化位置的氘频率与其他氘化位置的氘频率无关。

[0129] 一个或多个氘原子的选择性并入通式 (I) 的化合物中可改变物理化学性质 (例如酸性 [A. Streitwieser 等人, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2759; C.L. Perrin 等人, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、碱性 [C.L. Perrin, 等人, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15008; C.L. Perrin in Advances in Physical Organic Chemistry, 44, 144; C.L. Perrin 等人, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、亲脂性 lipophilicity [B. Testa 等人, Int. J. Pharm., 1984, 19 (3), 271]) 和/或分子的代谢状况并导致母体化合物与代谢物的比率或形成的代谢物的量的改变。这样的改变可能带来特定治疗益处, 因此在特定情况下是优选的。已经报道了降低的代谢率和代谢转换, 其中代谢物的比率改变 (D.J. Kushner 等人, Can. J. Physiol. Pharmacol., 1999, 77, 79; A.E. Mutlib 等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。相对于母体化合物和代谢物而言暴露的所述这些改变对含氘的通式 (I) 的化合物的药效学、耐受性和效力具有重要影响。在一些情况下, 由于氘取代而减少或消除不想要的或有毒的代谢物的形成并增强所需代谢物的形成 (例如 Nevirapine: A.M. Sharma 等人, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Uetrecht 等人, Chemical Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A.E. Mutlib 等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在另一些情况下, 氘化的主要作用是降低全身清除速率。因此, 该化合物的生物半衰期提高。潜在的临床益处包括保持相似的全身暴露且具有降低的峰浓度和提高的谷浓度的能力。取决于各自化合物的药代动力学/药效学关系, 这可带来较低副作用和增强的效力。这种氘作用的实例是 Indiplon (A.J. Morales 等人, Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008)、ML-337 (C.J. Wenthur 等人, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 和 Odanacatib (K. Kassahun 等人, WO2012/112363)。已经报道了另一些情况, 其中降低的代谢率导致药物暴露提高而不改变全身清除速率 (例如 Rofecoxib: F. Schneider 等人, Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais 等人, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。表现出这种作用的氘化药物可能具有降低的剂量要求 (例如较低剂数或较低剂量以实现所需作用) 和/或可能产生较低的代谢物负荷。

[0130] 通式 (I) 的化合物可具有多个潜在的攻击位点以供代谢。为了优化对物理化学性质和代谢状况的上述作用, 可以选择具有一个或多个氘-氢交换的特定型式的含氘的通式 (I) 的化合物。特别地, 所述 (一种或多种) 含氘的通式 (I) 的化合物的一个氘原子/多个氘原

子附着于碳原子和/或位于作为代谢酶,例如细胞色素P450的攻击位点的通式(I)的化合物的那些位置。

[0131] 本发明另外还包括本发明的化合物的前药。术语“前药”在本文中是指本身可能在生物学上有活性或无活性但当存在于体内时(例如通过代谢或水解途径)转化为本发明的化合物的化合物。

[0132] 在本发明的上下文中,除非另行规定,取代基具有如下含义:

[0133] 在本发明的上下文中,烷基是具有特定的具体碳原子数的直链或支链烷基。实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、异戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基和1,4,4-三甲基戊基。

[0134] 在本发明的上下文中,烷氧基是具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基。实例包括:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0135] 在本发明的上下文中,环烷氧基是具有3至4个碳原子的环状烷氧基基团。实例包括:环丙氧基或环丁氧基。

[0136] 在本发明的上下文中,环烷基或碳环为具有总共3至8个环原子的单环、多环或螺环,优选单环或双环饱和碳环。单环饱和碳环被同义地称为环烷基。实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[4.1.0]庚基、双环[2.2.2]辛基、三环[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]癸基。优选具有3至5个碳原子的单环环烷基。实例包括:环丙基、环丁基或环戊基。

[0137] 在本发明的上下文中,5或6元杂芳基是具有总计5或6个环原子的单环芳族杂环(杂芳族化合物),其含有最多三个相同或不同的选自N、O和/或S的环杂原子,并通过环碳原子或任选地通过环氮原子连接。实例包括:呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基。

[0138] 一般来说,除非另有说明,杂芳基包括所有可能的同分异构形式、例如互变异构体和与分子剩余部分的连接点有关的位置异构体。因此,作为非限制性实例,术语吡啶基包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基,或者术语噻吩基包括2-噻吩基和3-噻吩基。

[0139] 在本发明的上下文中,卤素包括氟、氯、溴和碘。优选氯或氟。

[0140] 当本发明的化合物中的基团被取代时,除非另行规定,该基团可被单-或多取代。在本发明中,所有多于一次出现的基团彼此独立地定义。当本发明的化合物中的基团被取代时,除非另行规定,该基团可以被单-或多取代。优选被一个取代基或两个相同或不同的取代基取代。

[0141] 在本发明的上下文中,术语“治疗”或“治疗”包括抑制、延迟、阻止、缓解、减弱、限制、降低、遏止、击退或治愈疾病、状况、障碍、损伤或健康问题、或此类状态和/或此类状态的症状的发展、过程或进行。术语“疗法”在此理解为与术语“治疗”同义。

[0142] 术语“防止”、“预防”或“预防措施”在本发明中同义使用并且是指避免或降低感染、发生、受困于或患上疾病、状况、症状、损伤或健康问题或此类状态和/或此类状态的症

状的发展或进行的风险。

[0143] 疾病、状况、症状、损伤或健康问题的治疗或预防可以部分或完全地实现。

[0144] 在本发明的上下文中,优选式(I)的化合物

[0145] 其中X表示S或N;

[0146] Y表示N、S或O,

[0147] 其中,如果X表示S,则Y表示N;

[0148] Z表示 $CR_4$ 、N或O,

[0149] 其中,如果X表示N且Y表示N,则Z表示O;

[0150] 其中,如果X表示S,则Z表示N或 $CR_4$

[0151]  $R_1$ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基,

[0152] 其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代,

[0153] 其中吡唑基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代,

[0154] 其中噻唑基可被1至2个彼此独立地选自氟、氯的取代基取代,

[0155] 其中噻吩基可被1至2个彼此独立地选自氟、氯的取代基取代,

[0156] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自 $(C_1-C_2)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、甲氧基、氰基、羟基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代;

[0157]  $R_2$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基,

[0158] 或

[0159] 与 $R_2$ 所连接的碳原子一起形成环丙基环,

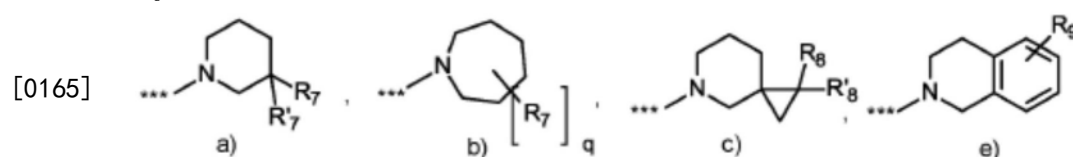
[0160]  $R_3$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基;

[0161]  $R_4$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基;

[0162] 其中苯基可被卤素取代,

[0163]  $R_5$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基、甲氧基、氟;

[0164]  $R_6$ 表示式a)、b)、c)或e)的基团,



[0166] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接,

[0167] 其中 $R_7$ 或 $R_7'$ 彼此独立地表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_2)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基,

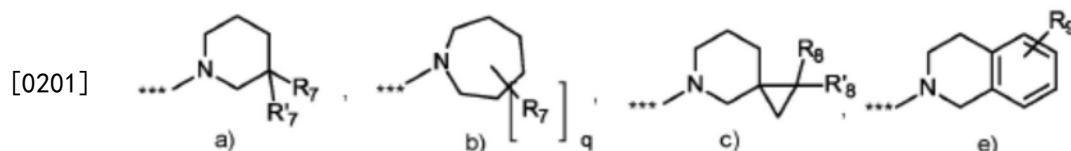
[0168] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被甲氧基、正丁氧基、环丙基、环丁氧基取代且被氟至多二取代,

[0169] 其中甲氧基可被环丙基、环丁基、三氟甲基取代,

[0170] 其中环丙基可被单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代,其中环丁基可被氟至多二取代,

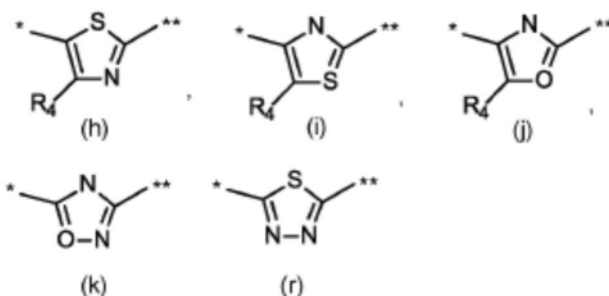
[0171] 其中正丁氧基可被氟至多二取代,

- [0172] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基可被环丙基、环丁基、环丁氧基、三氟甲基取代且
- [0173] 其中环丙基和环丁基可被氟至多二取代，
- [0174] 其中(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷氧基可被氟至多二取代，
- [0175] 其中R<sub>8</sub>或R'<sub>8</sub>彼此独立地表示氢或氟，
- [0176] 其中R<sub>9</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；
- [0177] n表示0或1且
- [0178] m表示1或2，
- [0179] q表示0或2，
- [0180] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。
- [0181] 在本发明的上下文中优选式(I)化合物，其中
- [0182] X表示S、N；
- [0183] Y表示N、S、O，
- [0184] 其中，如果X表示S，则Y表示N；
- [0185] Z表示C、O，
- [0186] 其中，如果X表示N且Y表示N，则Z表示O；
- [0187] R<sub>1</sub>表示吡啶基、吡唑基、噁唑基、噻吩基、苯基，
- [0188] 其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代，
- [0189] 其中吡唑基可被1至2个彼此独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代，
- [0190] 其中噁唑基可被1至2个彼此独立地选自氟、氯的取代基取代，
- [0191] 其中噻吩基可被1至2个彼此独立地选自氟、氯的取代基取代，
- [0192] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷基、甲氧基、氰基、羟基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代；
- [0193] R<sub>2</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基，
- [0194] 或
- [0195] 与R<sub>2</sub>所连接的碳原子一起形成环丙基环，
- [0196] R<sub>3</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基；
- [0197] R<sub>4</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷基、三氟甲基、溴、氯、苯基；
- [0198] 其中苯基可被卤素取代，
- [0199] R<sub>5</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、甲氧基、氟；
- [0200] R<sub>6</sub>表示式a)、b)、c)或e)的基团，



- [0202] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，
- [0203] 其中R<sub>7</sub>或R'<sub>7</sub>彼此独立地表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷氧基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，

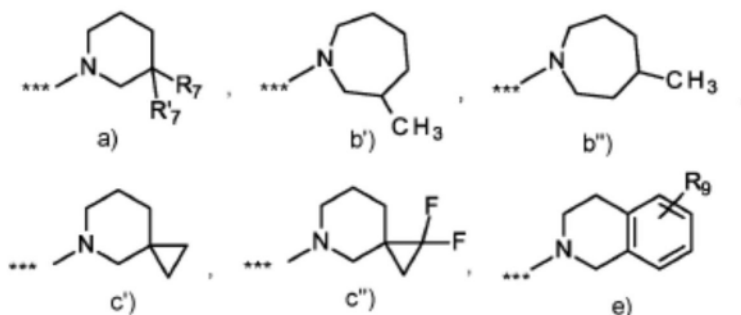
- [0204] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被甲氧基、正丁氧基、环丙基、环丁氧基取代且被氟至多二取代，
- [0205] 其中甲氧基可被环丙基、环丁基、三氟甲基取代，
- [0206] 其中环丙基可被单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，
- [0207] 其中环丁基可被氟至多二取代，
- [0208] 其中正丁氧基可被氟至多二取代，
- [0209] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基可被环丙基、环丁基、环丁氧基、三氟甲基取代且
- [0210] 基取代且
- [0211] 其中环丙基和环丁基可被氟至多二取代，
- [0212] 其中(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷氧基可被氟至多二取代，
- [0213] 其中R<sub>8</sub>或R'<sub>8</sub>彼此独立地表示氢或氟，
- [0214] 其中R<sub>9</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基、甲氧基乙基、氟、氯；
- [0215] n表示0或1且
- [0216] m表示1或2，
- [0217] q表示0或2，
- [0218] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。
- [0219] 在本发明的上下文中，优选式(I)化合物
- [0220] 其中
- [0221] X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h)、i)、j)、k)或(r)，



- [0222]
- [0223] 其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且
- [0224] R<sub>1</sub>表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基，
- [0225] 其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代，
- [0226] 其中吡唑基可被1至2个彼此独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代，
- [0227] 其中噻唑基可被氯取代，
- [0228] 其中噻吩基可被氟取代，
- [0229] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷基、甲氧基、氰基、羟基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代；
- [0230] R<sub>2</sub>表示氢、甲基，
- [0231] 或
- [0232] 与R<sub>2</sub>所连接的碳原子一起形成环丙基环，

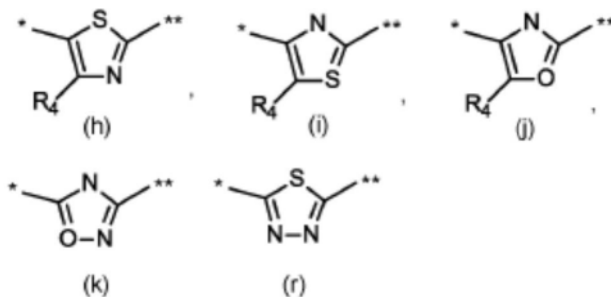
- [0233]  $R_3$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基；  
 [0234]  $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；  
 [0235] 其中苯基可被氯取代，  
 [0236]  $R_5$ 表示氢、氟；  
 [0237]  $R_6$ 表示式a)、b')、b'')、c')、c'')或e)中的基团，

[0238]



- [0239] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，  
 [0240] 其中 $R_7$ 或 $R_7$ 彼此独立地表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_2)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基，  
 [0241] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被甲氧基、正丁氧基、环丙基、环丁氧基取代且被氟至多二取代，  
 [0242] 其中甲氧基可被环丙基、环丁基、三氟甲基取代，  
 [0243] 其中环丙基可被单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代，  
 [0244] 其中环丁基可被氟至多二取代，  
 [0245] 其中正丁氧基可被氟至多二取代，  
 [0246] 其中 $(C_1-C_2)$ -烷氧基可被环丙基、环丁基、环丁氧基、三氟甲基取代且  
 [0247] 基取代且  
 [0248] 其中环丙基和环丁基可被氟至多二取代，  
 [0249] 其中 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基可被氟至多二取代，  
 [0250] 其中 $R_9$ 表示氢、甲基、叔丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯；  
 [0251]  $n$ 表示0或1且  
 [0252]  $m$ 表示1或2，  
 [0253] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
 [0254] 在本发明的上下文中，优选式(I)化合物  
 [0255] 其中  
 [0256]  $X$ 、 $Y$ 和 $Z$ 表示h)、i)、j)、k)或(r)中的基团，

[0257]



[0258] 其中\*标记着与羰基的连接且标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

[0259]  $R_1$ 表示吡啶基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、苯基,

[0260] 其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代,

[0261] 其中吡唑基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代,

[0262] 其中噻唑基可被氯取代,

[0263] 其中噻吩基可被氟取代,

[0264] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_2)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、甲氧基、氰基、羟基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代,

[0265]  $R_2$ 表示氢、甲基,

[0266] 或

[0267] 与 $R_2$ 所连接的碳原子一起形成环丙基环,

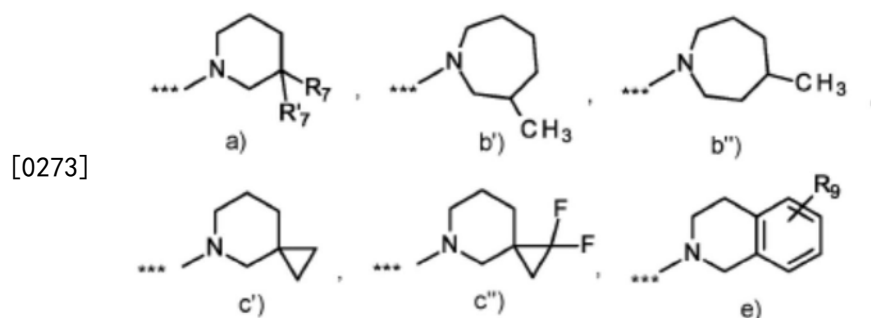
[0268]  $R_3$ 表示氢、 $(C_1-C_2)$ -烷基;

[0269]  $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基;

[0270] 其中苯基可被氯取代,

[0271]  $R_5$ 表示氢、氟;

[0272]  $R_6$ 表示式a)、b)、b')、c)、c')或e)中的基团,



[0274] 其中\*\*\*标记着与相邻的哌啶环的连接,

[0275] 其中 $R_7$ 或 $R_7'$ 彼此独立地表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_4)$ -环烷基、 $(C_1-C_2)$ -烷氧基、 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、苯基,

[0276] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被甲氧基、正丁氧基、环丙基、环丁氧基取代且被氟至多二取代,

[0277] 其中甲氧基可被环丙基、环丁基、三氟甲基取代,

[0278] 其中环丙基可被单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基取代,

[0279] 其中环丁基可被氟至多二取代,

[0280] 其中正丁氧基可被氟至多二取代,

[0281] 其中 $(C_1-C_2)$ -烷氧基可被环丙基、环丁基、环丁氧基、三氟甲

[0282] 基取代且

[0283] 其中环丙基和环丁基可被氟至多二取代,

[0284] 其中 $(C_3-C_4)$ -环烷氧基可被氟至多二取代,

[0285] 其中 $R_9$ 表示氢、甲基、叔丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯;

[0286] n表示0或1且

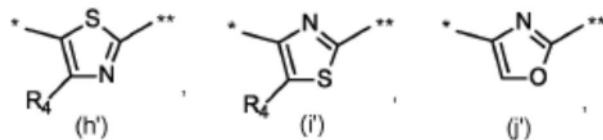
[0287] m表示1或2,

[0288] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

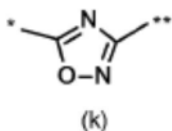
[0289] 在本发明的上下文中,优选式(I)化合物

[0290] 其中

[0291] X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h')、i')、j')或k),



[0292]



[0293] R<sub>1</sub>表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-环丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基;

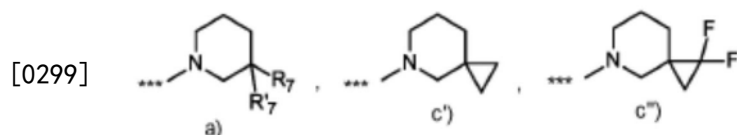
[0294] R<sub>2</sub>表示氢或甲基;

[0295] R<sub>3</sub>表示氢、甲基;

[0296] R<sub>4</sub>表示氢、乙基、三氟甲基;

[0297] R<sub>5</sub>表示氢、氟;

[0298] R<sub>6</sub>表示式a)、c')或c'')中的基团



[0300] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接,

[0301] 其中R<sub>7</sub>和R'<sub>7</sub>彼此独立地表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟环丁基甲氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基甲氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、氟甲基环丙基甲氧基、二氟甲基环丙基甲氧基、三氟甲基环丙基甲氧基、氟;

[0302] n表示0或1且

[0303] m表示1,

[0304] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0305] 在本发明的上下文中优选式(I)化合物其中

[0306] X、Y和Z表示1,3-噻唑基、1,3-噁唑基、1,2,4-噁二唑基；

[0307]  $R_1$ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-环丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

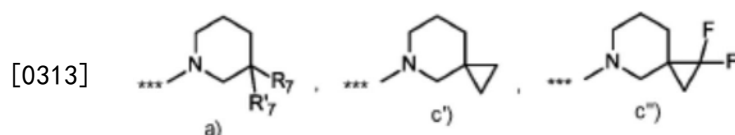
[0308]  $R_2$ 表示氢或甲基；

[0309]  $R_3$ 表示氢、甲基；

[0310]  $R_4$ 表示氢或甲基、乙基、三氟甲基；

[0311]  $R_5$ 表示氢、氟；

[0312]  $R_6$ 表示式a)、c')或c'')中的基团



[0314] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，

[0315] 其中 $R_7$ 和 $R_7'$ 彼此独立地表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟环丁基甲氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基甲氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、氟甲基环丙基甲氧基、二氟甲基环丙基甲氧基、三氟甲基环丙基甲氧基、氟；

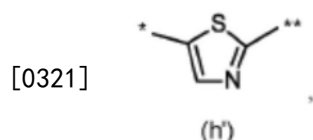
[0316] n表示0或1且

[0317] m表示1，

[0318] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0319] 在本发明的上下文中，优选式(I)化合物其中

[0320] X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h')



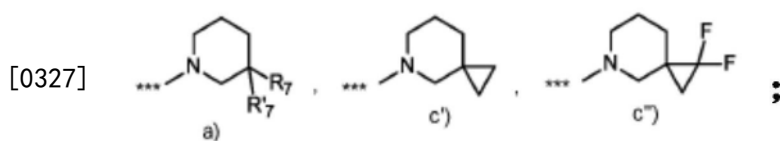
[0322]  $R_1$ 表示吡啶基、2-乙基吡啶基、4,6-二甲基吡啶基、3,5-二氟吡啶基、3-氟吡啶基、4-三氟甲基吡啶基、6-三氟甲基吡啶基、5-氯-3-氟吡啶基、3-氯-5-氟吡啶基、3-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、6-甲基吡啶基、3-氯吡啶基、5-氯吡啶基、6-三氟甲氧基吡啶基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-羟基苯基、2,5-二氟苯基、5-氯-2-羟基苯基、5-氟-2-甲氧基苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氰基-4-氟苯基、2-环丙基苯基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑基、5-氯-1,3-噻唑基、5-氟-2-噻吩基；

[0323]  $R_2$ 表示氢或甲基；

[0324]  $R_3$ 表示氢；

[0325]  $R_5$ 表示氢、氟；

[0326]  $R_6$ 表示式a)、c')或c'')中的基团



[0328] 其中\*\*\*标志着与相邻的哌啶环的连接，

[0329] 其中 $R_7$ 和 $R_7'$ 彼此独立地表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟环丁基甲氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基甲氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、氟甲基环丙基甲氧基、二氟甲基环丙基甲氧基、三氟甲基环丙基甲氧基、氟；

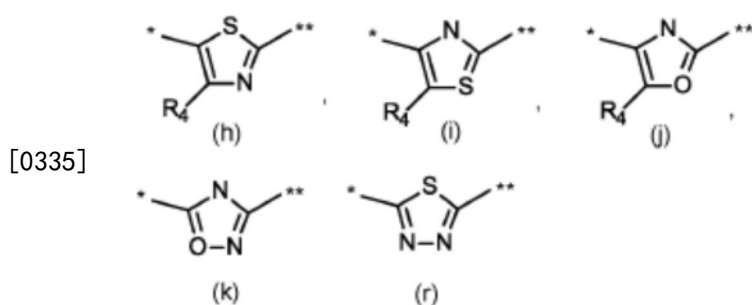
[0330] n表示0或1且

[0331] m表示1，

[0332] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0333] 本发明的一个特别的实施方案涉及式(I)化合物其中

[0334] X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h)、i)、j)、k)或(r)；



[0336] 其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

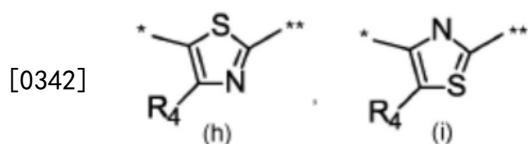
[0337]  $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

[0338] 其中苯基可被氯取代，

[0339] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0340] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中

[0341] X、Y和Z表示式(h)或(i)中的基团；



[0343] 其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

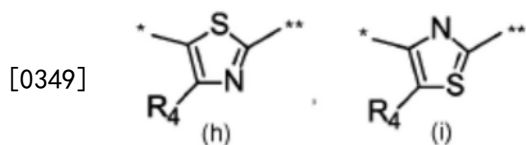
[0344]  $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

[0345] 其中苯基可被氯取代，

[0346] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0347] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0348] X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式 (h) 或 i)；



[0350] 其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

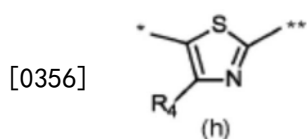
[0351]  $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；

[0352] 其中苯基可被氯取代，

[0353] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0354] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0355] X、Y和Z表示式 (h) 的基团；



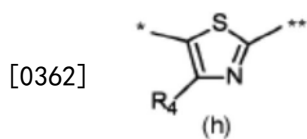
[0357] 其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

[0358]  $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、三氟甲基，

[0359] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0360] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0361] X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h)；



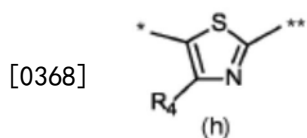
[0363] 其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

[0364]  $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、三氟甲基，

[0365] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0366] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0367] X、Y和Z选择为使得芳香族5元环具有结构式h)；



[0369] 其中\*标记着与羰基的连接且\*\*标记着与相邻哌啶环的氮原子的连接且

[0370]  $R_4$ 表示氢，

[0371] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

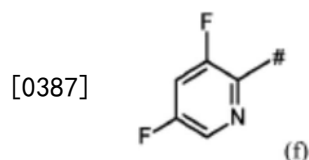
[0372] 本发明的一个特别的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0373]  $R_1$ 表示吡啶基、吡唑基、噁唑基、噁吩基、苯基；

[0374] 其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自  $(C_1-C_2)$ -烷基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代，

[0375] 其中吡唑基可被1至2个彼此独立地选自甲基、氯的取代基取代，

- [0376] 其中噻唑基可被氯取代，  
[0377] 其中噻吩基可被氟取代，  
[0378] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷基、甲氧基、氰基、羟基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代；  
[0379] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0380] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中  
[0381] R<sub>1</sub>表示吡啶基、苯基，  
[0382] 其中吡啶基可被1至2个彼此独立地选自甲基、乙基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基的取代基取代，  
[0383] 其中苯基可被1至2个彼此独立地选自甲基、环丙基、甲氧基、氰基、羟基、氟、氯、三氟甲基的取代基取代；  
[0384] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0385] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中  
[0386] R<sub>1</sub>表示式(f)中的基团；



- [0388] 其中#标志着与相邻-[CHR<sub>2</sub>]<sub>n</sub>NR<sub>3</sub>CO-基团的连接，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0389] 本发明的一个特别的实施方案涉及式(I)化合物其中R<sub>2</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；  
[0390] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被卤素至多三取代，  
[0391] 或与R<sub>2</sub>所连接的碳原子一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-环烷基环，及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0392] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中R<sub>2</sub>表示氢、甲基或与R<sub>2</sub>所连接的碳原子一起形成环丙基环；及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0393] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中R<sub>2</sub>表示氢；  
[0394] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0395] 本发明的一个特别的实施方案涉及式(I)化合物其中R<sub>3</sub>表示氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、  
[0396] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被卤素至多三取代，  
[0397] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0398] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中R<sub>3</sub>表示氢、甲基；  
[0399] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0400] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中R<sub>3</sub>表示氢；  
[0401] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。  
[0402] 本发明的一个特别的实施方案涉及式(I)化合物其中R<sub>4</sub>表示氢、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、溴、氯、苯基；  
[0403] 其中苯基可被氯取代，  
[0404] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0405] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中 $R_4$ 表示氢、甲基、乙基、三氟甲基,

[0406] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0407] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中 $R_4$ 表示氢,

[0408] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0409] 本发明的一个特别的实施方案涉及式(I)化合物其中 $R_5$ 表示氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、卤素,及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

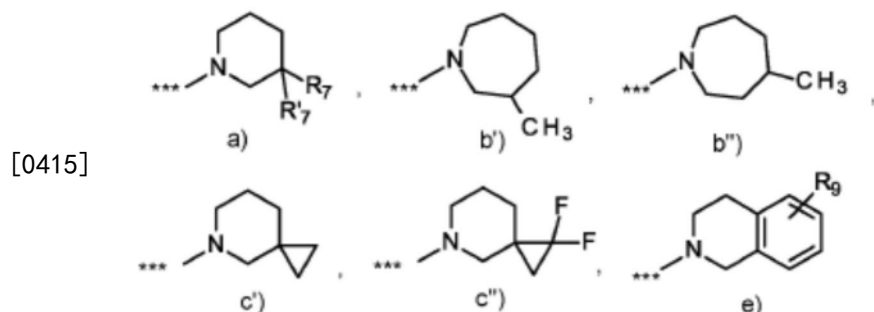
[0410] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中 $R_5$ 表示氢、氟,

[0411] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0412] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中 $R_5$ 表示氢,

[0413] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0414] 本发明的一个特别的实施方案涉及式(I)化合物其中 $R_6$ 表示式a)、b')、b'')或c')、c'')或e)中的基团,



[0416] 其中\*\*\*标志着与相邻哌啶环的连接且

[0417]  $R_7$ 表示氢或甲基,

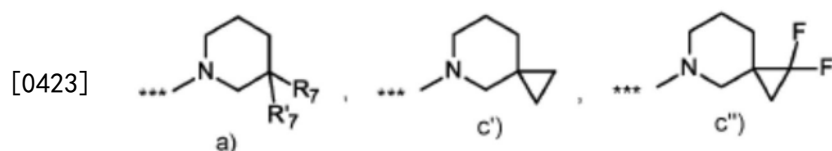
[0418]  $R_7$ 表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟环丁基甲氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基甲氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、氟甲基环丙基甲氧基、二氟甲基环丙基甲氧基、三氟甲基环丙基甲氧基、氟,

[0419]  $R_9$ 表示氢、甲基、叔丁基、甲氧基、甲氧基甲基、氟、氯;

[0420] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0421] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式(I)化合物其中

[0422]  $R_6$ 表示式a)、c')或c'')中的基团,



[0424] 其中\*\*\*标志着与相邻哌啶环的连接且

[0425]  $R_7$ 表示氢,

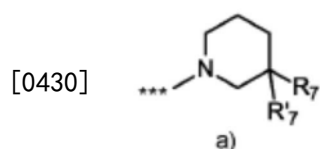
[0426]  $R_7$ 表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基

甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、3,3-二氟环丁基甲氧基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基甲氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、氟甲基环丙基甲氧基、二氟甲基环丙基甲氧基、三氟甲基环丙基甲氧基、氟，

[0427] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0428] 本发明的一个非常特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0429]  $R_6$  表示式 a) 中的基团，



[0431] 其中\*\*\*标志着与相邻哌啶环的连接且

[0432]  $R_7$  表示氢，

[0433]  $R_7$  表示甲基、乙基、异丙基、丙基、乙氧基、甲氧基甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、环丙基甲基、1-氟甲基环丙基甲氧基甲基、1-二氟甲基环丙基甲氧基甲基、1-三氟甲基环丙基甲氧基甲基、环丁基甲氧基、环丙基甲氧基、环丁氧基甲基、环丙基甲氧基甲基、3,3-二氟环丁基甲氧基甲基、3-氟丁氧基甲基、2,2-二氟环丙基甲氧基、环丁氧基、3,3-二氟环丁氧基、2-氟乙基、环丙基、环丁基、2-甲氧基乙基、叔丁基、及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0434] 本发明的一个特别的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0435]  $n$  表示 0 或 1，

[0436] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0437] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0438]  $n$  表示 1，

[0439] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0440] 本发明的一个特别的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0441]  $m$  表示 1 或 2，

[0442] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0443] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0444]  $m$  表示 1，

[0445] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0446] 本发明的一个特别的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0447]  $p$  表示 0、1 或 2，

[0448] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0449] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0450]  $p$  表示 1。

[0451] 本发明的一个特别的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0452]  $q$  表示 0 或 2，

[0453] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0454] 本发明的一个特别优选的实施方案涉及式 (I) 化合物其中

[0455] q表示2,

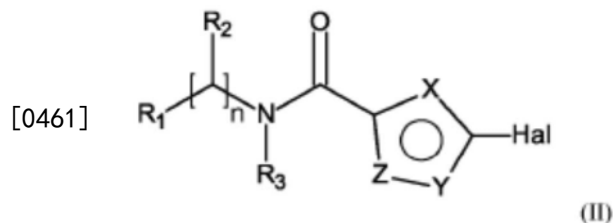
[0456] 及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0457] 各个基团的结合或优选结合中指明的各个基团定义与各个指明的基团结合独立地,还可根据需要用其他结合的基团定义来替代。

[0458] 非常特别优选两个或更多个上述优选范围的结合。

[0459] 本发明进一步提供制备式 (I) 化合物或其盐、其溶剂合物或其盐的溶剂合物的方法,其中

[0460] [A]式 (II) 化合物

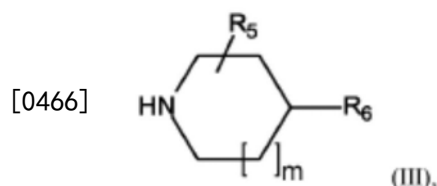


[0462] 其中

[0463] X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>和n具有上文给出的含义,

[0464] Hal表示离去基团,优选氯、溴、碘或甲磺酰基,

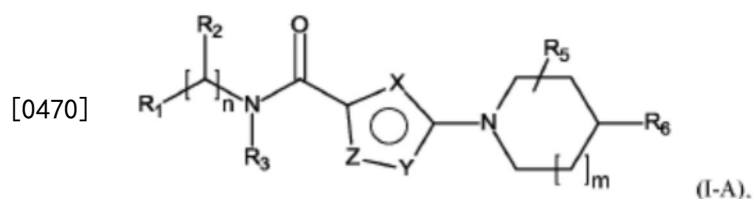
[0465] 在碱存在下与式 (III) 化合物反应



[0467] 其中

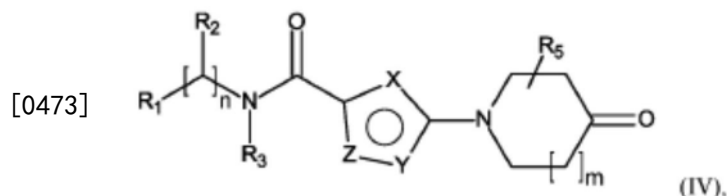
[0468] R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>和m具有上文给出的含义,

[0469] 以生成式 (I-A) 化合物



[0471] 或

[0472] [B]式 (IV) 化合物



[0474] 其中

[0475] X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>和n和m具有上文给出的含义,

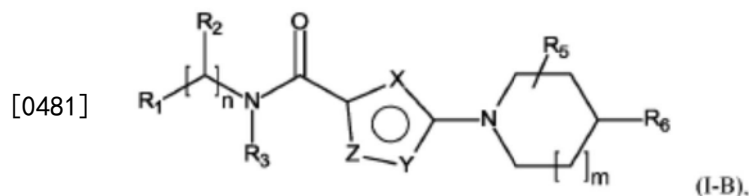
[0476] 与式 (V) 化合物反应

[0477]  $H-R_6$  (V),

[0478] 其中

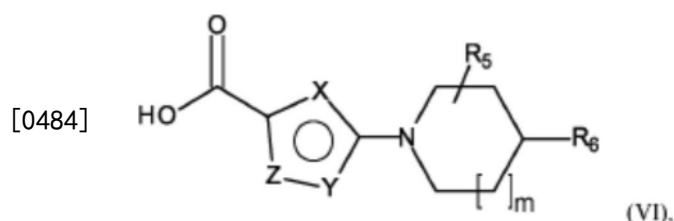
[0479]  $R_6$ 具有上文给出的含义,

[0480] 在还原剂和任选地酸,优选碱金属硼氢化物和乙酸的存在下反应,以生成式 (I-B) 的化合物



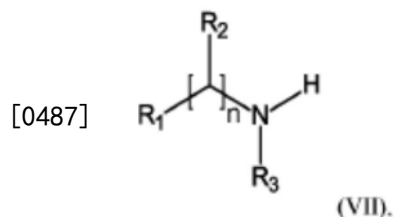
[0482] 或

[0483] [C]式 (VI) 化合物



[0485] 其中

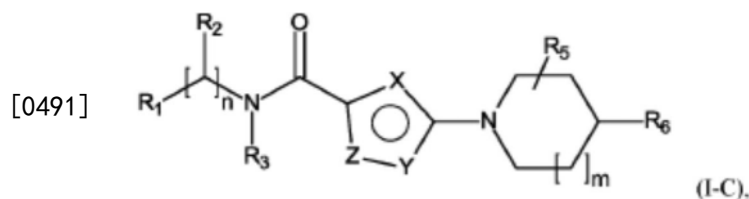
[0486] X、Y、Z、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 和n和m具有上文给出的含义,与式 (VII) 化合物



[0488] 其中

[0489]  $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_3$ 和n具有上文给出的含义,

[0490] 在缩合剂或活化剂,优选磷化合物的存在下反应,以生成式 (I-C) 化合物



[0492] 并且由此获得的式 (I-A)、(I-B)、(I-C) 化合物任选地分离成其对映异构体和/或非对映异构体和/或任选地用适当的 (i) 溶剂和/或 (ii) 酸转化为其溶剂合物、其盐和/或其盐的溶剂合物。

[0493] 在方法步骤[A]中,化合物 (II) 与化合物 (III) 反应生成化合物 (I-A) 是化合物 (II) 中的Ha1基团被化合物 (III) 的哌啶环的氮原子取代,其中该反应取决于各个情况下的反应性,可以例如通过在溶剂或分散剂中加热来进行。

[0494] 用于方法步骤[A]的合适的碱特别是碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,叔胺碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉 (NMM)、N-甲基哌啶 (NMP)、吡啶、1,8-二氮杂

双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,10-邻菲咯啉或4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)。所使用的碱优选为碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。加入烷基化催化剂,例如溴化锂、碘化钠、碘化钾、四正丁基溴化铵、碘化铜(I)或苄基三乙基氯化铵,可能是有利的。

[0495] 碱优选以等摩尔量或过量使用,通常为摩尔量的1至5倍,优选5倍。

[0496] 此外,反应也可以通过使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、作为辅助碱的碳酸铯和以下配体的钯催化而进行:1,1'-[1,1'-联萘]-2,2'-二基双[1,1-二苯基膦]或1,1'-(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双[1,1-二苯基膦](文献参见WO 2008052934或WO 2015017305)。

[0497] 用于步骤[A]的合适的惰性溶剂是,例如醚,如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或双(2-甲氧乙基)醚,烃如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、庚烷、环己烷或矿物油馏分,或偶极非质子溶剂,如丙酮、甲基乙基酮、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、二甲亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基丙烯基脲(DMPU)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)。也可以使用此类溶剂的混合物。优选使用乙腈或二甲基甲酰胺。

[0498] 反应(II)+(III)→(I-A)一般在0℃至+150℃的温度范围内进行,优选在+20℃至+100℃。

[0499] 在方法步骤[B]中,化合物(IV)与(V)反应生成化合物(I-B)是还原胺化。用于还原胺化的合适的还原剂为常用于此目的的碱金属硼氢化物,例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠;优选使用三乙酰氧基硼氢化钠。在这些反应中添加酸,例如特别是乙酸,和/或脱水剂,例如分子筛或原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯可以是有利的。

[0500] 用于这些反应的合适溶剂尤其是醇,例如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇,醚例如二异丙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷,极性非质子溶剂例如乙腈或N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或此类溶剂的混合物;优选使用四氢呋喃。反应通常在0℃至+50℃的温度范围内进行。

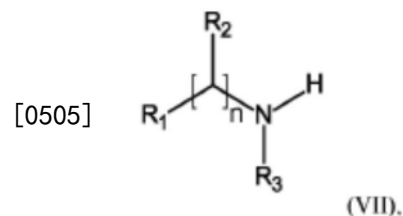
[0501] 化合物(XI)或(XI')中使用的保护基PG可以是常规的氨基保护基,例如叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(Z)或(9H-芴-9-基甲氧基)羰基(Fmoc);优选使用叔丁氧基羰基(BOC)。方法步骤[B](V)→(VI)中的保护基的去除通过已知的方法进行。因此,叔丁氧基羰基通常通过在惰性溶剂如乙醚、1,4-二噁烷、二氯甲烷或乙酸中用强酸如盐酸、氢溴酸或三氟乙酸处理而裂解。在苄氧基羰基作为保护基的情况下,这优选通过在合适的钯催化剂如活性炭上的钯的存在下通过氢解除去。(9H-芴-9-基甲氧基)羰基通常借助仲胺碱如二乙胺或哌啶移除[参见,例如,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley,New York,1999;P.J.Kocienski,Protecting Groups,3<sup>rd</sup> edition, Thieme,2005]。

[0502] 方法步骤[B](VI)+(VII)→(I-C)[酰胺形成]通过已知的方法借助缩合剂或活化剂进行。合适的此类试剂是例如碳二亚胺,如N,N'-二乙基-、N,N'-二丙基-、N,N'-二异丙基-、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)或N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)、光气衍生物,如N,N'-羰基二咪唑(CDI)或氯甲酸异丁酯,1,2-噁唑鎓化合物,如2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓3-硫酸盐或2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐,酰氨基化合物,如2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉, $\alpha$ -氯烯胺,如1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺、1,3,5-三嗪衍生物,如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物,磷化合

物,如正丙基膦酸酐(PPA, **T3P®**)、氰基膦酸二乙酯、叠氮膦酸二苯酯(DPPA)、双-(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰基氯、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐(PyBOP),或脲鎓化合物,如O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、O-(1H-1-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TCTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)或2-(2-氧代-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TPTU),其任选地与其他辅助剂,如1-羟基苯并三唑(HOBt)或N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)结合,并且合适的碱是碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾,或叔胺碱,如三乙胺、N-甲基吗啉(NMM)、N-甲基哌啶(NMP)、DIPEA、吡啶或4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)。使用的缩合剂或活化剂优选是与作为碱的N,N-二异丙基乙胺结合的O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)。

[0503] 用于这些酰胺形成反应的合适惰性溶剂是,例如,醚,如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或双(2-甲氧乙基)醚,烃如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷或环己烷,卤代烃,如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯,或极性非质子溶剂,如丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙腈、丁腈、吡啶、二甲亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N'-二甲基丙基脲(DMPU)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)。也可以使用此类溶剂的混合物。优选使用二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、N,N'-二甲基甲酰胺或这些溶剂的混合物。反应一般在-20℃至+60℃的温度范围内进行,优选在0℃至+40℃。

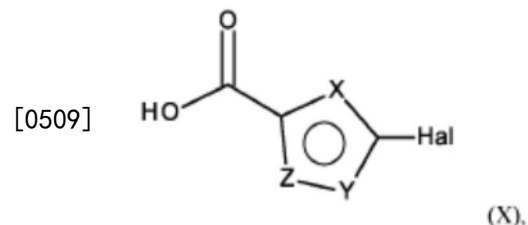
[0504] 对它们而言,式(II)的化合物可以通过文献中已知的方法[酰胺形成]制备,使胺(VII)



[0506] 其中

[0507]  $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_3$ 和n具有上文给出的含义,

[0508] 在缩合剂或活化剂的影响下与式(X)化合物反应

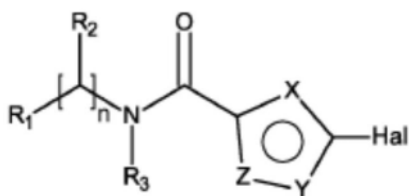


[0510] 其中

[0511] X、Y、Z、 $R_4$ 和Hal具有上文给出的含义,

[0512] 以生成式(II)化合物

[0513]



(II).

[0514] 式 (III) 的化合物可以通过文献中已知的方法 [还原胺化] 制备, 使胺 (V)

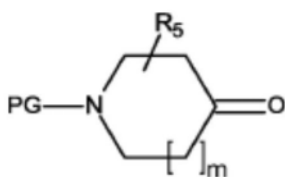
[0515]  $\text{H-R}_6$  (V),

[0516] 其中

[0517]  $\text{R}_6$  具有上文给出的含义,

[0518] 与式 (XI) 的被保护的哌啶衍生物反应

[0519]



(XI).

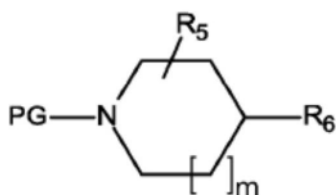
[0520] 其中

[0521]  $\text{R}_5$  和  $m$  具有上文给出的含义且

[0522] PG 表示合适的氨基保护基, 优选叔丁氧基羰基, 苄氧基羰基或 (9H-芴-9-基甲氧基) 羰基

[0523] 以生成式 (III') 化合物

[0524]

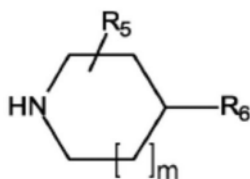


(III').

[0525] 其中 PG 和  $\text{R}_5$  和  $\text{R}_6$  和  $m$  具有上文给出的含义,

[0526] 然后除去保护基 PG 以生成式 (III) 的化合物

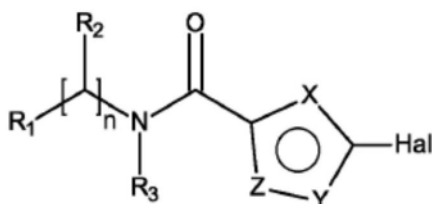
[0527]



(III).

[0528] 式 (IV) 化合物可通过文献中已知的方法 [烷基化] 制备, 使式 (II) 化合物

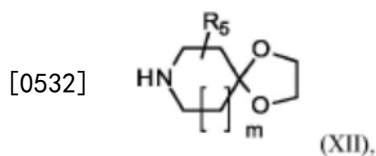
[0529]



(II)

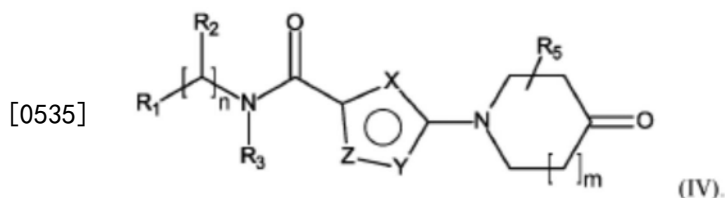
[0530] 其中 X、Y、Z、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  和 Hal 和  $n$  具有上文给出的含义,

[0531] 在碱的存在下与式 (XII) 化合物反应

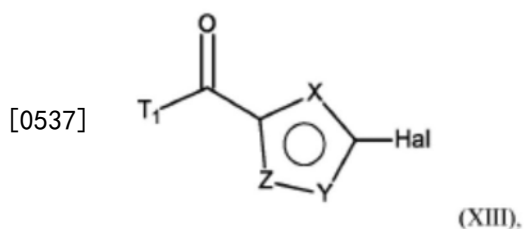


[0533] 其中R<sub>5</sub>和m具有上文给出的含义,

[0534] 然后在酸性条件下裂解生成化合物 (IV)



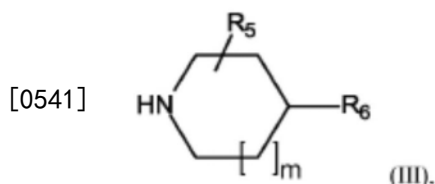
[0536] 对它们而言,式 (VI) 化合物可通过文献中已知的方法[烷基化]制备,使式 (XIII) 的化合物



[0538] 其中X、Y、Z、R<sub>4</sub>和Hal具有上文给出的含义且

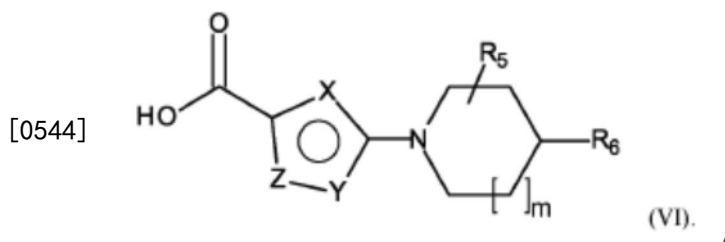
[0539] T<sub>1</sub>表示-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

[0540] 在碱的存在下与式 (III) 化合物反应



[0542] 其中R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>和m具有上文给出的含义,

[0543] 且在文献中已知的条件下水解以生成式 (VI) 化合物



[0545] 酯基T<sub>1</sub>的水解是通过常规方法进行的,通过在惰性溶剂中用酸或碱处理酯,在后面的变型中,最初形成的盐通过用酸处理转化为游离的羧酸。在叔丁基酯的情况下,酯的水解优选用酸来进行。

[0546] 用于这些反应的合适的惰性溶剂是水或对于酯裂解常见的有机溶剂。这些优选包括醇,如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,如乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷,或其他溶剂,如二氯甲烷、丙酮、甲基乙基酮、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜。同样可以使用这些溶剂的混合物。在碱性酯水解的情况下,优选使用水与二噁烷、四

氢呋喃、甲醇、乙醇和/或二甲基甲酰胺的混合物。在与三氟乙酸反应的情况下,优选使用二氯甲烷,且在与氯化氢反应的情况下,优选使用四氢呋喃、乙醚、二噁烷或水。

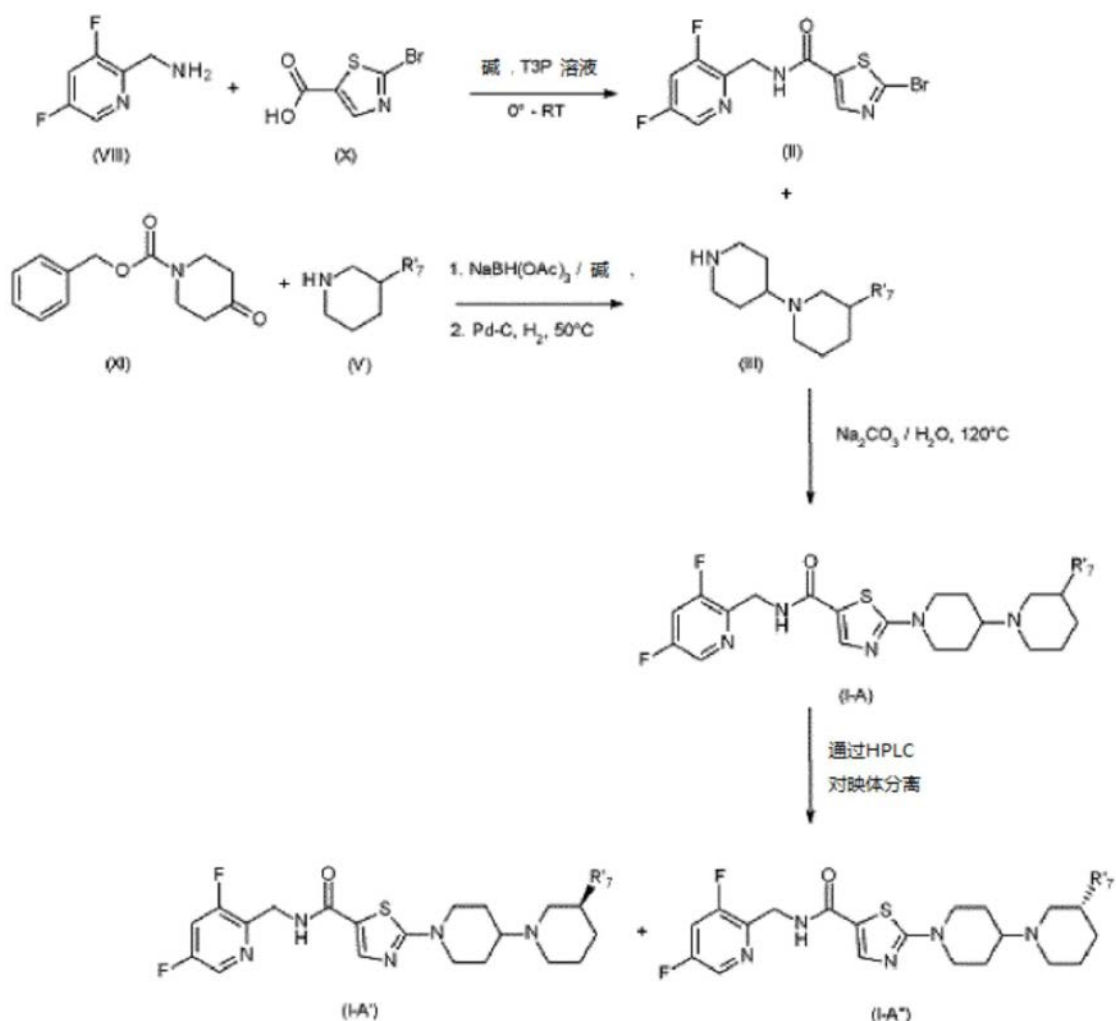
[0547] 合适的碱是通常的无机碱。这些特别地包括碱金属或碱土金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡,或碱金属或碱土金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸钙。优选氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0548] 对于酯水解合适的酸通常是硫酸、氯化氢/盐酸、溴化氢/氢溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸,或其混合物,任选地添加水。在叔丁酯的情况下,优选氯化氢或三氟乙酸,且在甲基酯的情况下,优选盐酸。

[0549] 酯水解通常在从-20℃至+120℃的温度范围内进行,优选在0℃至+80℃。

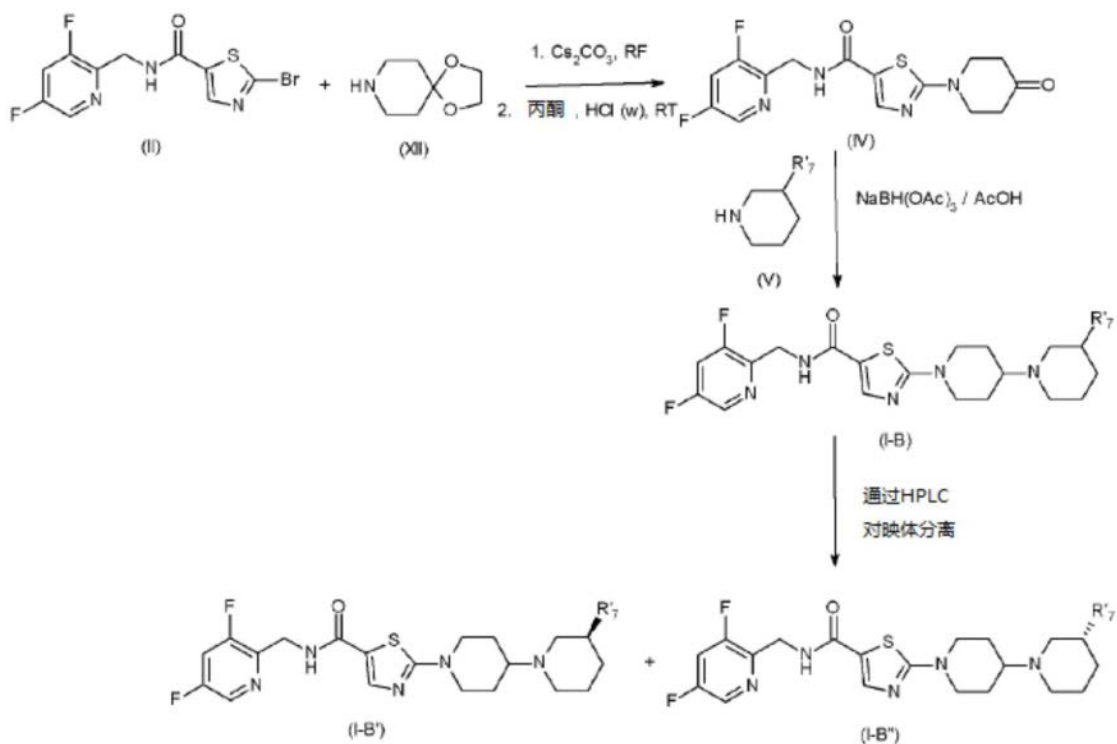
[0550] 本发明的化合物的制备可以例如通过以下反应方案说明：

[0551] 方案1



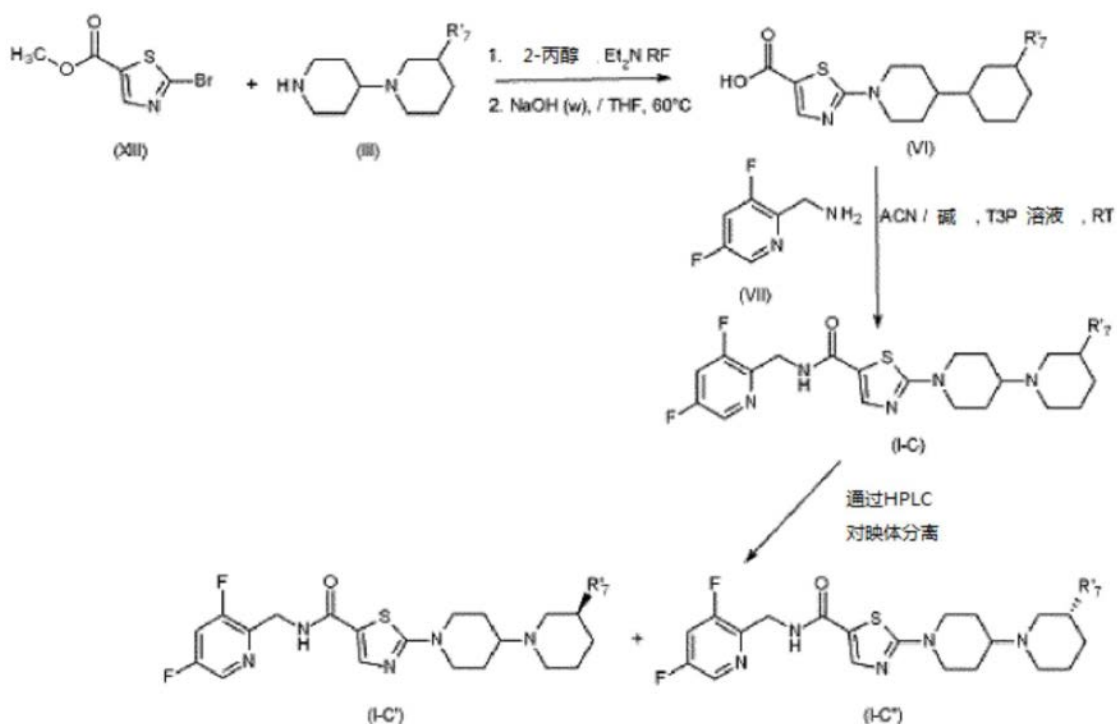
[0553] 方案2

[0554]



[0555] 方案3

[0556]



[0557] 本发明的化合物具有有价值的药理学性质并且可用于预防和治疗人和动物的疾病。

[0558] 根据本发明的化合物是 $\alpha_{2c}$ -肾上腺素能受体的有强效的和选择性的拮抗剂,并因此适合于治疗和/或预防病症和病理过程,特别是由活化或由活化的 $\alpha_{2c}$ -肾上腺素能受体引起的那些,以及继发于 $\alpha_{2c}$ -肾上腺素能受体相关损伤的疾病。

[0559] 本发明的化合物用于治疗 and/或预防呼吸困难、吞咽困难、外周和心血管病症和外

周和中枢神经系统的病症的方法中。

[0560] 根据本发明的化合物还用于治疗 and/或预防以下病症的方法中:呼吸困难,包括睡眠诱发的呼吸困难,例如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停;打鼾(原发性和阻塞性打鼾);吞咽困难;外周和心血管病症,包括糖尿病微血管病变;和外周和中枢神经系统病症,包括神经退行性和神经炎性病症。

[0561] 在本发明的上下文中,这些包括特别是以下病症:例如呼吸困难和睡眠诱发的呼吸困难,例如特别是阻塞性睡眠呼吸暂停(在成人和儿童中)、原发性打鼾、阻塞性打鼾(上气道阻力综合征、重度打鼾、低通气综合征)、中枢性睡眠呼吸暂停、潮式(Cheyne-Stokes)呼吸、婴儿的原发性睡眠呼吸暂停、明显危及生命的事件、由于使用药物或使用其他物质而导致的中枢性睡眠呼吸暂停、肥胖低通气综合征、中断的中枢呼吸驱动、婴儿猝死、原发性肺泡低通气综合征、术后缺氧和呼吸暂停、肌肉呼吸障碍、长期通气后的呼吸障碍、高山适应期间的呼吸障碍、伴有缺氧和高碳酸血症的急性和慢性肺疾病、睡眠相关非阻塞性肺泡通气不足和先天性中枢性肺泡低通气综合征、和吞咽困难。

[0562] 根据本发明的化合物优选用于治疗 and/或预防以下病症的方法中:呼吸困难,包括睡眠诱导的呼吸困难,例如特别是阻塞性睡眠呼吸暂停(在成人和儿童中)、原发性打鼾、阻塞性打鼾(上气道阻力综合征、重度打鼾、低通气综合征)、中枢性睡眠呼吸暂停、潮式呼吸、婴儿的原发性睡眠呼吸暂停、明显危及生命的事件、由于使用药物或使用其他物质而导致的中枢性睡眠呼吸暂停、肥胖低通气综合征、中断的中枢呼吸驱动、婴儿猝死、原发性肺泡低通气综合征、术后缺氧和呼吸暂停、肌肉呼吸障碍、长期通气后的呼吸障碍、高山适应期间的呼吸障碍、伴有缺氧和高碳酸血症的急性和慢性肺疾病、睡眠相关非阻塞性肺泡通气不足和先天性中枢性肺泡低通气综合征、和吞咽困难。

[0563] 在本发明的上下文中,外周和心血管病症包括糖尿病性微血管病变、四肢糖尿病性溃疡,特别是用于促进糖尿病性足部溃疡的伤口愈合、糖尿病性心力衰竭、糖尿病性冠状动脉微血管心脏病症、血栓栓塞病症和缺血、周围循环紊乱、雷诺现象、系统性硬皮病、CREST综合征、微循环紊乱和间歇性跛行。

[0564] 同样优选地,本发明的化合物用于治疗 and/或预防外周和心血管病症包括糖尿病性微血管病变、四肢糖尿病性溃疡的方法中,特别是用于促进糖尿病性足部溃疡的伤口愈合、糖尿病性心力衰竭、糖尿病性冠状动脉微血管心脏病症、血栓栓塞性病症和缺血、周围循环紊乱、雷诺现象、系统性硬皮病、CREST综合征、微循环紊乱和间歇性跛行的方法中。

[0565] 此外、根据本发明的化合物可以用于治疗和/或预防以下病症的方法中:外周和中枢神经系统的病症,例如痴呆、抑郁、精神分裂症、伴有或不伴有多动的注意缺陷障碍(ADHS)、图雷特综合征、创伤后应激障碍、强迫症、眼睑痉挛或其他局灶性张力障碍、药物诱发的精神病、颞叶癫痫伴精神病、惊恐障碍、性激素变化引起的病症、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿氏病、皮克病、威尔逊氏病、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、tau蛋白病变、17号染色体相关的额颞叶痴呆合并帕金森综合征、多系统萎缩、脊髓小脑共济失调、肯尼迪型脊髓延髓肌萎缩、弗立特里希氏共济失调、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、肌萎缩性侧索硬化、原发性侧索硬化、脊髓性肌萎缩症、克罗伊茨费尔特-雅各布病和克罗伊茨费尔特-雅各布病的变体、婴儿神经轴索性营养不良、伴有脑铁积聚的神经变性、伴有泛素蛋白酶体系统的额颞叶变性和伴有神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂包涵体的家族

性脑病。

[0566] 根据本发明的化合物优选用于治疗和/或预防以下病症的方法中：外周和中枢神经系统的病症，包括痴呆、抑郁、精神分裂症、伴有或不伴有多动的注意缺陷障碍 (ADHS)、图雷特综合征、创伤后应激障碍、强迫症、眼睑痉挛或其他局灶性张力障碍、药物诱发的精神病、颞叶癫痫伴精神病、惊恐障碍、性激素变化引起的病症、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿氏病。

[0567] 根据本发明的化合物还用于治疗和/或预防以下病症的方法中：外周和中枢神经系统的病症，例如痴呆、抑郁、精神分裂症、伴有或不伴有多动的注意缺陷障碍 (ADHS)、图雷特综合征、创伤后应激障碍、强迫症、眼睑痉挛或其他局灶性张力障碍、药物诱发的精神病、颞叶癫痫伴精神病、惊恐障碍、性激素变化引起的病症、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿氏病、皮克病、威尔逊氏病、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、tau蛋白病变、17号染色体相关的额颞叶痴呆合并帕金森综合征、多系统萎缩、脊髓小脑共济失调、肯尼迪型脊髓延髓肌萎缩、弗立特里希氏共济失调、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、肌萎缩性侧索硬化、原发性侧索硬化、脊髓性肌萎缩症、克罗伊茨费尔特-雅各布病和克罗伊茨费尔特-雅各布病的变体、婴儿神经轴索性营养不良、伴有脑铁积聚的神经变性、伴有泛素蛋白酶体系统的额颞叶变性和伴有神经源性丝氨酸蛋白酶抑制剂包涵体的家族性脑病。

[0568] 此外，本发明的化合物还适用于治疗和/或预防心血管病症，例如心律失常、房性和室性心律失常和传导受损，例如I-III度房室传导阻滞、室上性快速性心律失常、心房颤动、心房扑动、心室颤动、心室扑动、室性快速性心律失常、尖端扭转型心动过速 (Torsade de pointes tachycardia)、房性和室性期前收缩、房室交接区性期前收缩 (AV-junctional extrasystoles)、病窦综合征、晕厥、房室结折返性心动过速、高血压 (血压过高)、心力衰竭、冠心病、稳定和不稳定心绞痛、肾性高血压、外周和心血管病症、预激综合征 (Wolff-Parkinson-White syndrome)、急性冠状动脉综合征 (ACS)、自身免疫性心脏病 (心包炎、心内膜炎、心脏瓣膜炎、主动脉炎、心肌病)、拳师犬心肌病、动脉瘤、休克，如心源性休克、脓毒性休克和过敏性休克，此外还用于治疗和/或预防血栓栓塞性病症和缺血，如心肌缺血、心肌梗死、中风、心肌肥厚、短暂性和缺血性发作、先兆子痫、炎性心血管疾病、冠状动脉和外周动脉痉挛、水肿形成，例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或由心力衰竭造成的水肿、外周循环障碍、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微量白蛋白尿、心肌机能不全、内皮功能障碍、微血管和大血管损伤 (血管炎)，以及预防再狭窄，例如在溶栓疗法、经皮腔内血管成形术 (PTA)、经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA)、心脏移植、旁路手术、肺动脉高压 (PAH) 和肺循环高压 (PH) 的其他形式之后的再狭窄。

[0569] 在本发明的上下文中，术语“心力衰竭”包括心力衰竭的急性和慢性形式，及其特定或相关的疾病类型，如急性失代偿性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭、缺血性心肌病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、特发性心肌病、先天性心脏缺损、心脏瓣膜缺损、与心脏瓣膜缺损相关的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、肺动脉狭窄、肺动脉瓣关闭不全、联合心脏瓣膜缺损、心肌炎症 (心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病心力衰竭、酒精性心肌病、心脏贮积障碍 (cardiac storage disorders) 和舒张性和收缩性心力衰竭。

[0570] 本发明的化合物还可用于治疗和/或预防具有间歇性或持续性特征的不同严重程

度的哮喘病症(屈光性哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、药物或粉尘诱发的哮喘),各种形式的支气管炎(慢性支气管炎、鸡感染性支气管炎(infectious bronchitis)、嗜酸性粒细胞性支气管炎),支气管扩张、肺炎、农民肺和相关病症、咳嗽和感冒(慢性炎性咳嗽、医源性咳嗽)、鼻粘膜炎症(包括药物相关的鼻炎、血管舒缩性鼻炎和季节性变应性鼻炎,例如枯草热)和息肉。

[0571] 此外,本发明的化合物还适用于治疗和/或预防肾病,特别是肾机能不全和肾衰竭。在本发明中,术语“肾机能不全”和“肾衰竭”包括其急性和慢性表现以及基础的或相关的肾病,如肾灌注不足、透析中低血压、阻塞性尿路病、肾小球病、肾小球肾炎、急性肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾小管间质性疾病、肾病,如原发性和先天性肾病、肾炎、免疫性肾病,如肾移植排斥和免疫复合物诱发的肾病、由毒性物质诱发的肾病、造影剂诱发的肾病、糖尿病和非糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压肾硬化和肾病综合征,它们在诊断上的特征可例如在于异常降低的肌酐和/或水排泄、异常升高的尿素、氮、钾和/或肌酐的血浓度、肾酶,例如谷氨酰合成酶的活性改变、改变的尿同渗浓度或尿量、尿微量白蛋白升高、大量白蛋白尿、肾小球和小动脉病变、肾小管扩张、高磷血症和/或需要透析。本发明还包括本发明的化合物用于治疗和/或预防以下病症的用途:肾机能不全的后遗症,例如高血压、肺水肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钾血症、低钠血症)和骨和碳水化合物代谢紊乱。

[0572] 此外,本发明的化合物适用于治疗和/或预防泌尿生殖系统的疾病,例如良性前列腺综合征(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺增大(BPE)、膀胱出口梗阻(BOO)、下尿路综合征(LUTS)、神经源性膀胱过度活动症(OAB)、失禁,例如混合性尿失禁、急迫性尿失禁、压力性尿失禁或充盈性尿失禁(MUI、UII、SUI、OUI)、骨盆痛以及勃起功能障碍和女性性功能障碍。

[0573] 本发明的化合物还适用于治疗和/或预防炎性病症和自身免疫性病症,例如类风湿性病症、炎性眼病、脓毒症(SIRS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺气肿(如香烟烟雾引起的肺气肿)、囊性纤维化(CF)、多器官功能衰竭(MODS、MOF)、肾脏炎性病症、慢性肠炎(IBD、克罗恩病、溃疡性结肠炎)、胰腺炎、腹膜炎、膀胱炎、尿道炎、前列腺炎、附睾炎(epidymitis)、卵巢炎、输卵管炎、外阴阴道炎,还适用于治疗和/或预防内脏器官如肺、心、肾、骨髓以及尤其是肝脏的纤维化病症、以及皮肤纤维化和眼睛的纤维化病症。在本发明的上下文中,术语“纤维化病症”特别是包括如下病症,例如肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、肾病、肾小球肾炎、间质性肾纤维化、糖尿病引起的纤维化损害、骨髓纤维化、腹膜纤维化和类似的纤维化病症、硬皮病、硬斑病、瘢痕疙瘩、增生性瘢痕、痣、糖尿病视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变和结缔组织病症(如结节病)。本发明的化合物同样可用于促进伤口愈合、用于控制术后瘢痕形成(例如青光眼手术后)和对于老化或角化皮肤的美容性用途。

[0574] 此外,本发明的化合物适用于治疗和/或预防肿瘤性病症,例如皮肤癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌和前列腺癌。

[0575] 此外,本发明的化合物可用于治疗和/或预防动脉硬化、脂肪代谢受损和血脂异常(低脂蛋白血症、高甘油三酯血症、高脂血症、合并型高脂血症、高胆固醇血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、谷甾醇血症)、黄瘤病、丹吉尔病、脂肪过多、肥胖、代谢疾病(代谢综合征、高血糖、胰岛

素依赖性糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、妊娠糖尿病、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良和糖尿病后遗症,如视网膜病变、肾病和神经病)、贫血如溶血性贫血、血红蛋白病(如镰状细胞贫血和地中海贫血、巨幼红细胞性贫血、缺铁性贫血、归因于急性失血的贫血、骨髓病性贫血和再生障碍性贫血)、胃肠道和腹部病症(舌炎、牙龈炎、牙周炎、食管炎、嗜酸性细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、克罗恩氏病、结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒、腹泻、乳糜泻、肝炎、肝纤维化、肝硬变、胰腺炎和胆囊炎)、中枢神经系统疾病和神经退行性紊乱(中风、癫痫、抑郁)、免疫紊乱、甲状腺疾病(甲状腺机能亢进)、皮肤病(牛皮癣、痤疮、湿疹、神经性皮炎、各种形式的皮炎、以及角膜炎、大疱病、血管炎、蜂窝组织炎、脂膜炎、红斑狼疮、红斑、淋巴瘤、皮肤癌、Sweet综合征、Weber-Christian综合征、瘢痕形成、疣形成、冻疮)、炎性眼病(结节病、睑炎、结膜炎、虹膜炎、葡萄膜炎、脉络膜炎、眼炎)、病毒性疾病(由流感病毒、腺病毒和冠状病毒造成,例如HPV、HCMV、HIV、SARS)、骨骼和关节以及骨骼肌的病症、动脉的炎性变化(各种形式的动脉炎,例如动脉内膜炎、动脉中层炎、动脉周围炎、全身动脉炎、风湿性动脉炎、变形性动脉炎、颞肌动脉炎、颞动脉炎、巨细胞性动脉炎和肉芽肿性动脉炎以及Horton综合征、Churg-Strauss综合征和高安氏动脉炎)、Muckle-Well综合征、菊池病、多软骨炎、硬皮病以及具有炎性或免疫组成的其他疾病,例如白内障、嚙病质、骨质疏松、痛风、失禁、麻风、Sezary综合征和副肿瘤综合征、用于器官移植后的排斥反应和用于伤口愈合和血管生成,特别是在慢性创伤的情况下。

[0576] 由于其性能曲线,本发明的化合物特别适用于治疗和/或预防呼吸困难,包括睡眠诱发的呼吸困难,例如中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停;打鼾(原发性和阻塞性打鼾);吞咽困难;外周和心血管病症,包括糖尿病微血管病变;和外周和中枢神经系统病症,包括神经退行性和神经炎性病症。

[0577] 人类中的上述充分表征的疾病也可以相当的病因发生在其他哺乳动物中,并在其中同样可用本发明的化合物治疗。

[0578] 在本发明中,术语“治疗(“treatment”、“treating”)”包括抑制、延迟、阻止、缓解、减弱、限制、降低、遏止、击退或治愈疾病、症状、病症、损伤或健康问题、或此类状态和/或此类状态的症状的发展、过程或进行。术语“疗法”在此理解为与术语“治疗”同义。

[0579] 术语“防止”、“预防”或“阻断”在本发明中同义使用并且是指避免或降低感染、发生、受困于或患上疾病、病症、障碍、损伤或健康问题或此类状态和/或此类状态的症状的发展或进行的危险。

[0580] 疾病、病况、障碍、损伤或健康问题的治疗或预防可以是部分或完全的。

[0581] 本发明因此还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防疾病,尤其是上述疾病的用途。

[0582] 本发明还提供本发明的化合物用于制备用于治疗和/或预防病症,特别是上述病症的药剂的用途。

[0583] 本发明还提供包含至少一种本发明的化合物的药剂,用于治疗和/或预防病症,特别是上述病症。

[0584] 本发明还提供本发明的化合物在治疗和/或预防病症,特别是上述病症的方法中的用途。

[0585] 本发明还提供使用有效量的至少一种本发明的化合物治疗和/或预防病症,特别

是上述病症的方法。

[0586] 本发明的化合物可以单独使用或,如果需要,可与一种或多种其他药理活性物质结合使用,只要这种结合不造成不合意和不可接受的副作用。因此本发明还提供含有至少一种本发明的化合物和一种或多种活性成分的药剂,其特别用于治疗 and/或预防上述疾病。适用于此目的的结合活性成分的优选实例包括:

[0587] • TASK1通道和通道阻断剂,例如且优选,WO 2017/097792 A1、WO 2017/097671A1、WO 2018/015196A1、WO 2018/228907A1、WO 2018/228909A1中公开的那些;

[0588] • P2X3受体拮抗剂,例如且优选吉法匹生;

[0589] • 呼吸刺激剂,例如且优选茶碱、多沙普仑、尼可刹米、咖啡因;

[0590] • 精神刺激化合物,例如且优选莫达非尼、阿莫非尼;

[0591] • 苯丙胺和苯丙胺衍生物,例如且优选苯丙胺、哌醋甲酯;

[0592] • 5-羟色胺再摄取抑制剂,例如且优选氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、舍曲林、氟伏沙明、曲唑酮;

[0593] • 5-羟色胺前体,例如且优选L-色氨酸;

[0594] • 选择性5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如且优选文拉法辛、度洛西汀;

[0595] • 去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能抗抑郁剂,例如且优选米氮平;

[0596] • 选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如且优选托莫西汀和瑞波西汀;

[0597] • 毒蕈碱受体拮抗剂例如且优选奥昔布宁(oxybutynin);

[0598] • 三环抗抑郁剂,例如且优选阿米替林、普罗替林、多虑平、曲米帕明、丙咪嗪、氯米帕明、地昔帕明;

[0599] • GABA激动剂,例如且优选巴氯芬;

[0600] •  $\alpha$ 拟交感神经药,例如且优选赛洛唑啉、羟甲唑啉、苯肾上腺素、萘甲唑啉、四氢唑啉、曲马唑啉;

[0601] • 糖皮质激素类,例如且优选氟替卡松、布地奈德、倍氯米松、莫米松、替可的松三甲基乙酸盐、曲安奈德;

[0602] • 大麻素受体激动剂和拮抗剂;

[0603] • 碳酸酐酶抑制剂,例如且优选乙酰唑胺、醋甲唑胺和双氯非那胺;

[0604] • 阿片样物质和苯二氮卓类受体拮抗剂,例如且优选氟马西尼、纳洛酮、纳曲酮;

[0605] • 胆碱酯酶抑制剂,例如且优选新斯的明、吡啶斯的明、毒扁豆碱多奈哌齐、加兰他敏、利斯的明;

[0606] • N-甲基-D-天冬氨酸和谷氨酸拮抗剂,例如且优选金刚烷胺、美金刚、沙贝鲁唑;

[0607] • 烟碱受体激动剂;

[0608] • 白三烯受体拮抗剂,例如且优选孟鲁司特、曲普利司特;

[0609] • 多巴胺受体拮抗剂,例如且优选多潘立酮、甲氧氯普胺、苯甲酰胺、丁酸酚酮、吩噻嗪;

[0610] • 食欲抑制剂,例如且优选托吡酯、脂肪酶抑制剂、大麻素受体拮抗剂、芬特明;

[0611] • 质子泵抑制剂,例如且优选泮托拉唑、奥美拉唑、艾美拉唑、兰索拉唑或雷贝拉唑;

[0612] • 降血压活性成分,例如且优选选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制

剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ 受体阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂以及利尿剂；

[0613] • 调节脂代谢的活性化合物，例如且优选选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂，例如且优选HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 和/或PPAR- $\delta$ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂；

[0614] • 偶氮有机硝酸酯(azoorganic nitrates)和NO供体，例如硝普钠、硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯、吗多明或SIN-1和吸入性NO；

[0615] • 抑制环状单磷酸鸟苷(cGMP)和/或环状单磷酸腺苷(cAMP)降解的化合物，例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂，尤其是PDE 5抑制剂，如西地那非、伐地那非、他达拉非、乌地那非、达生他非、阿伐那非、米罗那非或洛地那非；

[0616] • NO-和血红素-独立性的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)活化剂，特别例如WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462和WO 02/070510中描述的化合物；

[0617] • NO-独立性但血红素依赖性的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂，特别例如利奥西呱和WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647和WO 2012/059549中描述的化合物；

[0618] • 影响心脏能量代谢的化合物，例如且优选依托莫司、二氯乙酸盐、雷诺嗪或曲美他嗪；

[0619] • 抗血栓剂，例如且优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂和致纤溶作用(profibrinolytisch)物质；

[0620] • 例如用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)或支气管哮喘的抗阻塞剂，例如且优选选自吸入或全身给药的 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂( $\beta$ -模拟物)和吸入给药的抗毒蕈碱物质；

[0621] • 抗炎、免疫调节、免疫抑制和/或细胞毒性剂，例如且优选选自全身或吸入给药的皮质类固醇以及富马酸二甲酯、芬戈莫德、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、 $\beta$ -干扰素(beta-interferons)、那他珠单抗、特立氟胺、米托蒽醌、免疫球蛋白、乙酰半胱氨酸、孟鲁司特、曲鲁司特、硫唑嘌呤、环磷酰胺、羟基脲、阿奇霉素、IFN- $\gamma$ 、吡非尼酮或依那西普；

[0622] • 抑制信号转导级联的化合物，例如且优选选自激酶抑制剂，特别选自酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂，例如且优选尼达尼布、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、瑞格非尼、索拉非尼、舒尼替尼、西地尼布、阿西替尼、替拉替尼、伊马替尼、布立尼布、帕唑帕尼、瓦他拉尼、吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼、来他替尼、培利替尼、赛马尼布或坦度替尼；

[0623] • 前列环素类似物和IP受体激动剂，例如且优选伊洛前列素、贝前列素、曲罗尼尔、依前列醇或司来帕格；

[0624] • 内皮素受体拮抗剂，例如且优选波生坦、达卢生坦、安立生坦或西他生坦；

[0625] • 抑制人中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)的化合物，例如且优选西维来司他(sivelestat)或DX-890(Reltran)；

[0626] • 抑制细胞外基质的降解和改变的化合物，例如且优选基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂，尤其是基质溶素、胶原酶、明胶酶和聚蛋白多糖酶(在本上下文中特别是MMP-1、

MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13)的抑制剂和金属弹性蛋白酶(MMP-12)的抑制剂;

[0627] • 阻断5-羟色胺结合至其受体上的化合物,例如且优选5-HT<sub>2B</sub>受体的拮抗剂,如PRX-08066;

[0628] • 生长因子、细胞因子和趋化因子的拮抗剂,例如且优选TGF- $\beta$ 、CTGF、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-13和整合素的拮抗剂;

[0629] • Rho激酶抑制化合物,例如且优选法舒地尔、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095或BA-1049;和/或

[0630] • 抗纤维化剂,例如且优选吡非尼酮、溶血磷脂酸受体1(LPA-1)拮抗剂、CTGF抑制剂、IL-4拮抗剂、IL-13拮抗剂、TGF- $\beta$ 拮抗剂;

[0631] 在本发明特别优选的实施方案中,本发明化合物与一种或多种其他活性化合物结合给药,所述其他活性化合物选自呼吸刺激剂、精神刺激化合物、5-羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能、5-羟色胺能和三环抗抑郁剂、P2X<sub>3</sub>拮抗剂、sGC刺激剂、盐皮质激素受体拮抗剂、抗炎药、免疫调节剂、免疫抑制剂和细胞毒性药物。

[0632] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂结合给药,所述 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂例如且优选舒喘灵、异丙肾上腺素、奥西那林、特布他林、非诺特罗、福莫特罗、瑞普特罗、沙丁胺醇或沙美特罗。

[0633] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与抗毒蕈碱物质结合给药,所述抗毒蕈碱物质例如且优选异丙托溴铵、噻托溴铵或氧托溴铵。

[0634] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与皮质类固醇结合给药,所述皮质类固醇例如且优选强的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、去炎松、地塞米松、倍氯米松、倍他米松、氟尼缩松、布地奈德或氟替卡松。

[0635] 抗血栓形成剂优选被理解是指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂和纤溶酶原物质的化合物。

[0636] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血小板聚集抑制剂结合给药,所述血小板聚集抑制剂例如且优选阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定或双嘧达莫。

[0637] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与凝血酶抑制剂结合给药,所述凝血酶抑制剂例如且优选希美加群、美拉加群、达比加群、比伐卢定或克赛。

[0638] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂结合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如且优选替罗非班或阿昔单抗。

[0639] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与因子Xa抑制剂结合给药,所述因子Xa抑制剂例如且优选利伐沙班、阿哌沙班、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班、磺达肝素、艾卓肝素、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0640] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与肝素或与低分子量(LMW)肝素衍生物结合给药。

[0641] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂结合给药,所述维生素K拮抗剂例如且优选香豆素。

[0642] 降血压剂优选理解是指选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮

素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂的化合物。

[0643] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂结合给药,所述钙拮抗剂例如且优选硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米或地尔硫卓。

[0644] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与 $\alpha$ -1-受体阻滞剂结合给药,所述 $\alpha$ -1-受体阻滞剂例如且优选哌唑嗪。

[0645] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与 $\beta$ -受体阻滞剂结合给药,所述 $\beta$ -受体阻滞剂例如且优选普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、阿普洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、布洛洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、甲吲洛尔、卡拉洛尔、索他洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、阿达洛尔、兰替洛尔、奈必洛尔、依泮洛尔或布新洛尔。

[0646] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂结合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂例如且优选氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩布沙坦。

[0647] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂结合给药,所述ACE抑制剂例如且优选依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、奎诺普利、培哌普利或群多普利。

[0648] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂结合给药,所述内皮素拮抗剂例如且优选波生坦、达卢生坦、安倍生坦或西他生坦。

[0649] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂结合给药,所述肾素抑制剂例如且优选阿利吉仑、SPP-600或SPP-800。

[0650] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂结合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如且优选安体舒通、依普利酮或法瑞农(finerenon)。

[0651] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与利尿剂结合给药,所述利尿剂例如且优选速尿、布美他尼、托拉塞米、苄氟噻嗪、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯甲噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗、喹乙宗、乙酰唑胺、二氯磺胺、醋甲唑胺、甘油、异山梨醇、甘露醇、阿米洛利或氨苯蝶啶。

[0652] 脂肪代谢调节剂优选理解为是指选自CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂,如HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂,ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 和/或PPAR- $\delta$ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附器(polymeric bile acid adsorbers)、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂的化合物。

[0653] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂结合给药,所述CETP抑制剂例如且优选托彻普(CP-529 414)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

[0654] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂结合给药,所述甲状腺受体激动剂例如且优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲腺原氨酸(T3)、CGS23425或阿昔替罗(CGS26214)。

[0655] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与HMG-CoA还原酶抑制剂结合给药,所述HMG-CoA还原酶抑制剂选自他汀类,例如且优选洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀或匹伐他汀。

[0656] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂结合给药,所述角鲨烯合成抑制剂例如且优选BMS-188494或TAK-475。

[0657] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与ACAT抑制剂结合给药,所述ACAT抑制剂例如且优选阿伐麦布、甲亚油酰胺、帕替麦布、依鲁麦布或SMP-797。

[0658] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂结合给药,所述MTP抑制剂例如且优选英普他派、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0659] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- $\gamma$ 激动剂结合给药,所述PPAR- $\gamma$ 激动剂例如且优选吡格列酮或罗格列酮。

[0660] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- $\delta$ 激动剂结合给药,所述PPAR- $\delta$ 激动剂例如且优选GW 501516或BAY 68-5042。

[0661] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂结合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如且优选依泽替米贝、替奎安或帕马苕。

[0662] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂结合给药,所述脂肪酶抑制剂例如且优选奥利司他。

[0663] 本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂结合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如且优选消胆胺、考来替泊、考利索安(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimid)。

[0664] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂结合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂例如且优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0665] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂结合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如且优选吉卡宾钙(gemcabene calcium, CI-1027)或烟酸。

[0666] 特别优选的是本发明的化合物与一种或多种其他活性化合物的结合,所述其他活性化合物选自呼吸刺激剂、精神刺激化合物、5-羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能、5-羟色胺能和三环抗抑郁剂、sGC刺激剂、盐皮质激素受体拮抗剂、抗炎药、免疫调节剂、免疫抑制剂和细胞毒性药物。

[0667] 如果需要,本发明的化合物可以与一种或多种其他医学手段结合使用,条件是该结合不产生不期望的和不可接受的副作用。适用于此目的的医疗手段的优选实例包括:

[0668] • 用于呼吸道正压通气的设备,例如且优选CPAP(持续性正压通气)设备、BiPAP(双向正压通气)设备和IPPV(间歇性正压通气)设备;

[0669] • 舌下神经的神经刺激器;

[0670] • 口腔内辅助设备,例如且优选突出牙套;

[0671] • 鼻用一次性阀;

[0672] • 鼻用支架。

[0673] 本发明还提供包含至少一种本发明的化合物通常与一种或多种惰性、无毒、适合药用的赋形剂的药剂,及其用于上述目的用途。

[0674] 本发明的化合物可以全身和/或局部作用。为此,它们可以以合适方式给药,例如通过口服、肠道外、肺、鼻、咽、舌下、舌、口腔、直肠、皮肤、透皮、结膜、经耳或作为植入物或支架。

[0675] 本发明的化合物可以以适合这些给药途径的给药形式给药。

[0676] 适合口服给药的给药形式是根据现有技术工作并快速和/或以调控方式释放本发明的化合物并含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明的化合物的那些,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如带有控制本发明的化合物的释放的抗胃酸或延迟溶出或不可溶包衣)、在口腔中快速崩解的片剂或薄膜剂/圆片、薄膜剂/冻干产物、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0677] 肠胃外给药可以避开再吸收步骤(例如静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内)或包括再吸收(例如吸入、肌肉内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)。适合肠胃外给药的给药形式包括特别是溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干产物或无菌粉末形式的注射和输液制剂。

[0678] 对于其他给药途径,合适的实例是可吸入剂型(包括粉末吸入剂、喷雾剂、计量气雾剂)、滴鼻剂、鼻用溶液剂或喷雾剂、喉头喷雾剂(throat sprays)、舌、舌下或口腔给药的片剂、薄膜剂/圆片或胶囊、栓剂、耳或眼制剂、阴道胶囊、含水混悬剂(洗剂、振荡混合物)、亲脂混悬剂、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、扑粉剂、植入物或支架。

[0679] 优选口服、肠胃外和局部给药,特别是口服、静脉内、鼻内和咽部给药。

[0680] 本发明的化合物可转化成所提到的给药形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性、无毒、适合药用的赋形剂混合实现。这些赋形剂包括特别是载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧山梨糖醇酐油酸酯(Polyoxysorbitan oleat))、粘合剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁)和味道和/或气味矫味剂。

[0681] 通常发现在肠胃外给药的情况下有利的是给予大约0.001至1mg/kg,优选大约0.01至0.5mg/kg体重的量以实现有效结果。在口服给药的情况下,该剂量为大约0.01至100mg/kg,优选大约0.01至20mg/kg,最优选0.1至10mg/kg体重。在肺内给药的情况下,该量通常为每次吸入大约0.1至50mg。

[0682] 然而,在一些情况下,可能偏离所述量是必要的,尤其是根据体重、给药途径、个体对活性成分的响应、制剂性质和给药进行的时间或时间间隔而变。因此,在一些情况下少于上述最低量可能是足够的,而在另一些情况下必须超过所提到的上限。在给予更大量的情况下,可能建议的是将它们在一日内分成几个单剂。

[0683] 下列工作实施例示例本发明。本发明不限于这些实施例。

[0684] A. 实施例

[0685] 缩写和首字母缩略词:

[0686] abs. 绝对值

[0687] Ac 乙酰基

[0688] aq. 含水,水溶液

[0689] Boc 叔丁氧羰基

[0690] br. 宽(在NMR信号中)

[0691] Bsp. 实施例

[0692] Bu 丁基

- [0693] c 浓度
- [0694] cat. 催化
- [0695] CI 化学电离 (在MS中)
- [0696] d 双峰 (在NMR中)
- [0697] d 天
- [0698] DCI 直接化学电离 (在MS中)
- [0699] dd 双重双峰 (在NMR中)
- [0700] diamic 非对映异构体混合物
- [0701] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0702] DMSO 二甲亚砜
- [0703] dq 双重四重峰 (在NMR中)
- [0704] dt 双重三峰 (在NMR中)
- [0705] o. t. 理论的 (在化学收率中)
- [0706] EI 电子碰撞电离 (在MS中)
- [0707] eq. 当量
- [0708] ESI 电喷雾电离 (在MS中)
- [0709] Et 乙基
- [0710] h 小时
- [0711] HATU O- (7-氮杂苯并三唑-1-基) -N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- [0712] HOBt 1-羟基-1H-苯并三唑水合物
- [0713] HPLC 高压高效液相色谱法
- [0714] iPr 异丙基
- [0715] konz 浓缩的 (在溶液的情况下)
- [0716] LC 液相色谱法
- [0717] LC-MS 液相色谱法-质谱法联用
- [0718] Lit. 文献 (参考)
- [0719] m 多重峰 (在NMR中)
- [0720] Me 甲基
- [0721] min 分钟
- [0722] MS 质谱法
- [0723] NMR 核磁共振谱法
- [0724] Ph 苯基
- [0725] Pr 丙基
- [0726] q 四重峰 (在NMR中)
- [0727] quant. 定量 (在化学收率中)
- [0728] RP 反相 (在HPLC中)
- [0729] RT 室温
- [0730] R<sub>t</sub> 保留时间 (在HPLC、LC/MS中)
- [0731] s 单重峰 (在NMR中)

[0732] t三重峰(在NMR中)

[0733] tBu 叔丁基

[0734] TFA 三氟乙酸

[0735] THF 四氢呋喃

[0736] UV 紫外光谱法

[0737] v/v(溶液的) 体积/体积比

[0738] tog.一起

[0739] LC-MS、GC-MS和HPLC方法

[0740] 方法1(LC-MS) :

[0741] MS仪器类型:Thermo Scientific FT-MS;仪器类型UHPLC+:Thermo Scientific UltiMate 3000;柱:Waters,HSST3,2.1x 75mm,C181.8 $\mu$ m;流动相:1升水+0.01%甲酸;流动相B:1升乙腈+0.01%甲酸;梯度:0.0min 10% B $\rightarrow$ 2.5min 95% B $\rightarrow$ 3.5min 95% B;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.90ml/min;UV检测:210nm/最优积分路径210-300nm。

[0742] 方法2(LC-MS) :

[0743] MS仪器类型:Waters Tinstrument;UPLC仪器类型:Waters Acquity I-CLASS;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8 $\mu$ m 50x 1mm;流动相:1升水+0.100ml 99%强度甲酸;流动相B:1升乙腈+0.100ml 99%强度甲酸;梯度:0.0min 90% A $\rightarrow$ 1.2min 5% A $\rightarrow$ 2.0min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.40ml/min;UV检测:210nm。

[0744] 方法3(GC-MS) :

[0745] 仪器:Thermo Scientific DSQII,Thermo Scientific Trace GC Ultra;柱:Restek RTX-35MS,15m x 200 $\mu$ m x 0.33 $\mu$ m;恒定氦气流速:1.20ml/min;烘箱:60 $^{\circ}$ C;进样口:220 $^{\circ}$ C;梯度:60 $^{\circ}$ C,30 $^{\circ}$ C/min $\rightarrow$ 300 $^{\circ}$ C(保持3.33min)。

[0746] 方法4(LC-MS) :

[0747] 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8 $\mu$ m 50x 1mm;流动相:1升水+0.25ml 99%强度甲酸,流动相B:1升乙腈+0.25ml 99%强度甲酸;梯度:0.0min 90%A $\rightarrow$ 1.2min 5% A $\rightarrow$ 2.0min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.40ml/min;UV检测:210nm。

[0748] 方法5(LC-MS) :

[0749] 仪器:Waters Single Quad MS系统;instrument Waters UPLC Acquity;柱:Waters BEH C181.7 $\mu$ 50x 2.1mm;流动相:1升水+1.0ml(25%强度氨)/1,流动相B:1升乙腈;梯度:0.0min 92% A $\rightarrow$ 0.1min 92% A $\rightarrow$ 1.8min 5% A $\rightarrow$ 3.5min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.45ml/min;UV检测:210nm。

[0750] 方法6(LC-MS) :

[0751] MS仪器:Waters SQD2 HPLC仪器:Waters UPLC;柱:Zorbax SB-Aq(Agilent),50mm x 2.1mm,1.8 $\mu$ m;流动相:水+0.025%甲酸,流动相B:乙腈(ULC)+0.025%甲酸;梯度:0.0min 98% A-0.9min 25% A-1.0min 5% A-1.4min 5% A-1.41min 98% A-1.5min 98% A;烘箱:40 $^{\circ}$ C;流速:0.600ml/min;UV检测:DAD;210nm。

[0752] 方法7(制备型HPLC) :

[0753] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30mm。

[0754] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)。

[0755] 梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

[0756] 方法8(制备型HPLC):

[0757] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30mm。

[0758] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)。

[0759] 梯度概述:流动相A 0至2min 63ml,流动相B 0至2min 7ml,流动相A 2至10min从63ml至39ml和流动相B从7ml至31ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

[0760] 方法9(制备型HPLC):

[0761] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30mm。

[0762] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)。

[0763] 梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

[0764] 方法10(制备型HPLC):

[0765] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30mm。

[0766] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)。

[0767] 梯度概述:流动相A 0至2min 39ml,流动相B 0至2min 31ml,流动相A 2至10min从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

[0768] 方法11(制备型HPLC):

[0769] 仪器:Abimed Gilson 305;柱:Reprosil C1810 $\mu$ m,250mm x 30mm;流动相:水,流动相B:乙腈;梯度:0-3min 10% B,3-27min 10% B $\rightarrow$ 95% B,27-34.5min 95% B,34.5-35.5min 95% B $\rightarrow$ 10% B,35.5-36.5min 10% B;流速:50ml/min;室温;UV检测:210nm。

[0770] 方法12(LC-MS):

[0771] 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8 $\mu$ m 50x 1mm;流动相:1升水+0.25ml 99%强度甲酸,流动相B:1升乙腈+0.25ml 99%强度甲酸;梯度:0.0min 95%A $\rightarrow$ 6.0min 5% A $\rightarrow$ 7.5min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.35ml/min;UV检测:210nm。

[0772] 其他细节:

[0773] 下文的 $^1\text{H}$  NMR信号的耦合模式的描述是根据所涉信号的视觉外观的,并且不一定对应于严格的、物理上正确的解释。一般来说,所说的化学位移是指所涉信号的中心;在宽多重峰的情况下,给出区间。

[0774]  $^1\text{H}$  NMR谱中的所有数字表明化学位移 $\delta[\text{ppm}]$  = 以ppm为单位。

[0775] 在下列段落中给出的 $^1\text{H}$  NMR光谱中的质子信号的多重性表明在每种情况下观察到的信号形式(signal shape), 并且没有考虑更高阶信号现象。一般而言, 化学位移的说明与相关信号的中心有关。在宽多重峰情况下, 给出区间。被溶剂或水掩盖的信号或者被暂时赋值或未列出。例如由分子部分的快速旋转或由于质子交换引起的显著变宽的信号同样被暂时赋值(通常被称为宽多重峰或宽单峰)或未列出。

[0776] 所选合成中间体和实施例的 $^1\text{H}$  NMR数据以 $^1\text{H}$ -NMR峰列表的形式列出。对于各信号峰, 首先列出以ppm为单位的 $\delta[\text{ppm}]$ 值, 然后在圆括号中列出信号强度。不同信号峰的 $\delta[\text{ppm}]$ 值/信号强度数值对用逗号彼此隔开列举。因此一个实施例的峰列表采取下列形式: $\delta[\text{ppm}]_1(\text{强度}_1), \delta[\text{ppm}]_2(\text{强度}_2), \dots, \delta[\text{ppm}]_i(\text{强度}_i), \dots, \delta[\text{ppm}]_n(\text{强度}_n)$ 。

[0777] 尖锐信号的强度与NMR谱的打印实例中的信号高度(以cm为单位)相关联, 并且显示与其他信号相比的信号强度的真实比率。在宽信号的情况下, 可显示多个峰或信号的中心及其与谱中最强信号相比的相对强度。 $^1\text{H}$ -NMR峰的列表类似于常规 $^1\text{H}$ -NMR打印输出, 并因此通常含有常规NMR解释中列举的所有峰。此外, 类似于常规 $^1\text{H}$ -NMR打印输出, 它们可显示溶剂信号、同样作为本发明主题的目标化合物的立体异构体的信号和/或杂质的峰。目标化合物的立体异构体的峰和/或杂质的峰通常具有平均比目标化合物(例如具有>90%的纯度)的峰低的强度。这样的立体异构体和/或杂质可能对于特定的制备方法是典型的。因此它们的峰在此有助于参照“副产物指纹”识别我们的制备方法的再现。通过已知方法(MestReC、ACD模拟或使用经验评定的期望值)计算目标化合物的峰的专业人员可视需要分离目标化合物的峰, 任选地使用附加强度滤波器。这种分离类似于常规 $^1\text{H}$ -NMR解释中的所涉峰拾取。以峰列表形式显示NMR数据的详述可见于出版物“Citation NMR Peaklist Data within Patent Applications”(参见Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 2014年8月1日或<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)。在Research Disclosure Database Number 605005中描述的峰拾取惯例中, 可将参数“MinimumHeight”设定在1%至4%之间。根据化学结构的类型和/或根据待分析的化合物的浓度, 可能合理的是设定参数“MinimumHeight”为<1%的值。

[0778] 熔点和熔程, 如果给出, 是未校正的。

[0779] 在反应产物通过研磨、搅拌或重结晶获得的情况下, 常常可以通过色谱分离从各自母液分离更多量的产物。然而, 除非仅能在这一步骤中分离出总收率的大部分, 否则下文将省略对这种色谱法的描述。

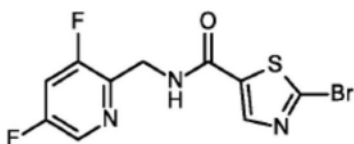
[0780] 对于下文未明确描述其制备的所有反应物或试剂而言, 其购自一般可获取的来源。对于下文同样未描述其制备并且不可购得或获自并非一般可获取的来源的所有其他反应物或试剂而言, 参考描述了它们的制备的公开文献。

[0781] 起始材料和中间体:

[0782] 实施例1A

[0783] 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[0784]

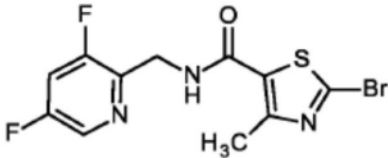


[0785] 将50.24ml (288.41mmol) N,N-二异丙基乙胺加入至20g (96.14mmol) 2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸和29.21g (134.59mmol) 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐于450ml乙腈中的溶液中,使用冰浴将混合物冷却至0℃,然后将74.4ml (124.98mmol) 的50%强度的T3P(2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物)于乙酸乙酯中的溶液逐滴加入至反应溶液中。加入结束后,将反应溶液温热至室温,并在此温度搅拌4小时。然后将约250ml水加入至溶液。然后用乙酸乙酯萃取3次所得的水相。合并的有机相随后通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用乙醚研磨,然后风干。这生成27.3g (81.7mmol,理论值的85%)呈浅米色固体状的目标产物。将回收的母液在减压下蒸发至干燥,并将所得残留物在硅胶上通过柱色谱法进一步纯化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 100g柱;流动相:环己烷/乙酸乙酯9:1→梯度15CV (CV=柱体积)→环己烷/乙酸乙酯1:1)。这生成另外2.1g (6.28mmol,理论值的6.5%)呈白色固体状的目标化合物。

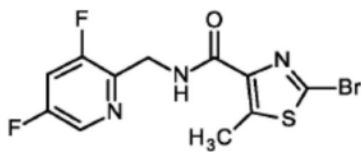
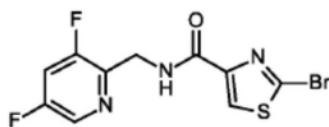
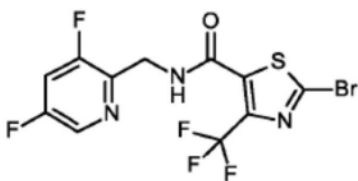
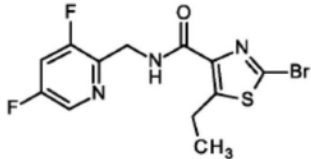
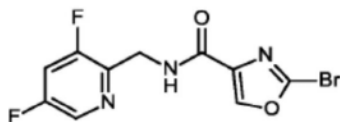
[0786]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 4.59 (d, 2H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.32 (br. t, 1H)。

[0787] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.38\text{min}$ ;  $m/z = 333/335 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

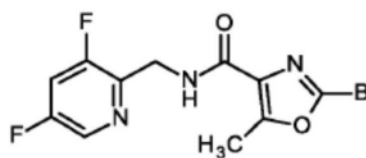
[0788] 类似于实施例1A,由每种情况下所述的起始材料制备以下化合物实施例2A至8A:

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                   | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2A  | <p>2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐</p> | <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 2.48-2.56 (s, 3H, 部分被 DMSO 掩蔽), 4.56 (d, 2H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H)。</p> <p>LC-MS (方法 1): <math>R_t = 1.55\text{ min}</math>; <math>m/z =</math></p> |

[0789]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                   | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                              | 349/347 (M+H) <sup>+</sup> 。                                                                                                                                                                                                              |
| 3A  | 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺<br><br>来自 2-溴-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲酸和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐           | <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 2.48-2.56 (s, 3H, 部分被 DMSO 掩蔽), 4.56 (d, 2H), 7.90-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H)。<br><br>LC-MS (方法 1):<br><br>Rt = 1.51 min; m/z = 349/347 (M+H) <sup>+</sup> 。 |
| 4A  | 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺<br><br>来自 2-溴-1,3-噻唑-4-甲酸和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐                     | <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 4.60 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.89 (br. t, 1H)。<br><br>LC-MS (方法 1):<br><br>Rt = 1.56 min; m/z = 333/335 (M+H) <sup>+</sup> 。                   |
| 5A  | 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺<br><br>来自 2-溴-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐 | LC-MS (方法 1):<br><br>Rt = 1.71 min; m/z = 401/403 (M+H) <sup>+</sup> 。                                                                                                                                                                    |
| 6A  | 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酰胺<br><br>来自 2-溴-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酸和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐         | <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 1.20 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.73 (br. t, 1H)。<br><br>LC-MS (方法 1):<br><br>Rt = 2.06 min; m/z = 361/363 (M+H) <sup>+</sup> 。     |
| 7A  | 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺<br><br>来自 2-溴-1,3-噻唑-4-甲酸和 1-(3,5-二氟                                | <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 4.57 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.81 (br. t, 1H)。<br><br>LC-MS (方法 1):                                                                            |

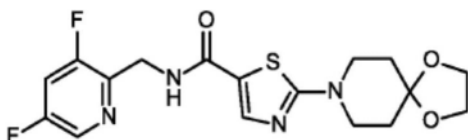
[0790]

| 实施例       | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                         | 分析数据                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐                                                                                                                                                                      | Rt = 1.37 min; m/z = 317/319 (M+H) <sup>+</sup> 。                                                                                                                                                                      |
| [0791] 8A | 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲酰胺<br><br>来自 2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐 | <sup>1</sup> H-NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 2.56 (s, 3H), 4.54(d, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.85 (br. t, 1H)。<br><br>LC-MS (方法 1):<br><br>Rt = 1.64 min; m/z = 331/333 (M+H) <sup>+</sup> 。 |

## [0792] 实施例9A

[0793] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(1,4-二噁-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1,3-噁唑-5-甲酰胺

[0794]



[0795] 将2g (5.99mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噁唑-5-甲酰胺溶解于30ml THF中,并加入4.88g (14.96mmol) 碳酸铯。然后将1.29g (8.98mmol) 1,4-二噁-8-氮杂螺[4.5]癸烷计量加入反应溶液中,随后将其在回流温度搅拌过夜。冷却后,将反应混合物直接施加至硅胶上,在硅胶上通过柱色谱法(Isolera Biotage SNAP-Ultra 50g柱;流动相:环己烷/乙酸乙酯85:15→梯度15CV (CV=柱体积)→乙酸乙酯)纯化。然后将所得产物级分合并,在旋转蒸发器上浓缩并减压干燥。这生成1.40g (3.53mmol,理论值的99%) 呈浅米色固体状的目标化合物。

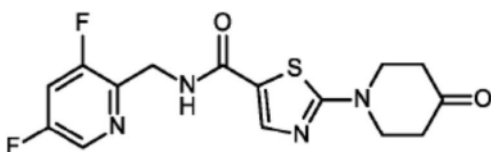
[0796] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 1.71 (t, 4H), 3.56 (t, 4H), 3.92 (s, 4H), 4.53 (br. d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.74 (t, 1H)。

[0797] LC-MS (方法2): Rt=0.73min; m/z=397 (M+H)<sup>+</sup>。

## [0798] 实施例10A

[0799] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-甲酰胺

[0800]



[0801] 将2.3g (5.80mmol) N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(1,4-二噁-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1,3-噁唑-5-甲酰胺溶解于15ml 丙酮中,并加入15ml 半浓缩的盐酸水溶液。然后将反应溶液在室温搅拌过夜。然后将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,随后置于水中。然后用饱和碳酸氢钠溶液将水溶液调节至pH 7。抽吸滤出所得沉淀,用水反复洗涤并减压干燥。这生成1.96g (5.49mmol,理论值的95%) 呈白色固体状的目标化合物。

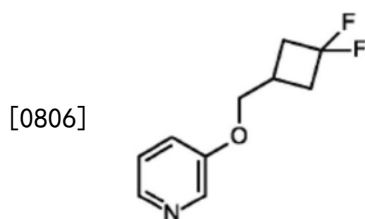
[0802] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 2.48-2.56 (t, 4H, 部分被DMSO掩蔽), 3.82 (t,

4H), 4.54 (br. d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.78 (t, 1H)。

[0803] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09 \text{ min}$ ;  $m/z = 353 (M+H)^+$ 。

[0804] 实施例11A

[0805] 3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶



[0807] 将2g (21.03mmol) 吡啶-3-醇溶解于40ml THF中, 并加入7.17g (27.34mmol) 三苯基膦。然后将澄清溶液冷却至0℃。再向所得悬浮液加入30ml THF。向该悬浮液中加入5.53g (27.34mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯, 并将混合物在此温度搅拌5分钟。然后逐滴加入3.34g (27.34mmol) 溶解于10ml THF的(二氟环丁基)甲醇, 并在加入结束后移除冰浴。在室温搅拌约一小时后, 形成澄清黄色溶液, 在此温度搅拌过夜。

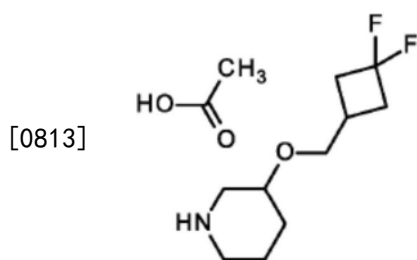
[0808] 然后加入水, 用乙酸乙酯萃取反应溶液三次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 分离并通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4, D=12.5厘米)过滤, 干燥并在减压下浓缩至干。将所得残留物与约150ml的环己烷搅拌。然后抽吸滤出沉淀的三苯基膦, 并用环己烷反复洗涤。合并所得滤液, 并在减压下浓缩至干。这生成3.69g (18.52mmol, 理论值的88%) 呈黄色油状物的目标化合物。所得的目标化合物不经进一步纯化而进一步反应。

[0809]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 2.42-2.55 (m, 2H, 部分被DMSO掩蔽), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 4.11 (d, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H)。

[0810] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12 \text{ min}$ ;  $m/z = 200 (M+H)^+$ 。

[0811] 实施例12A

[0812] 3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]哌啶乙酸盐 (1:1) (外消旋体)



[0814] 将2.5g (12.55mmol) 3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶溶解于20ml 冰醋酸中, 并使用H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7) 氢化。

[0815] 反应条件:

[0816] 催化剂: Pd/C 10%; 溶剂: 冰醋酸; 筒压力: 80巴氢气; 流速: 1ml/分钟; 温度: 80℃。

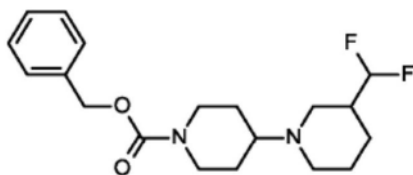
[0817] 反应完成后, 将反应混合物浓缩至干。所得残留物在室温减压干燥过夜。这生成4.2g 呈黄色油状物的目标化合物。该目标化合物不经进一步纯化而进一步反应。

[0818] GC-MS (方法3):  $R_t = 3.87 \text{ min}$ ;  $m/z = 205 (M-C_2H_4O_2)$ 。

[0819] 实施例13A

[0820] 3-(二氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)

[0821]



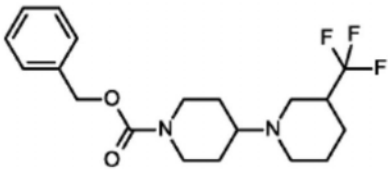
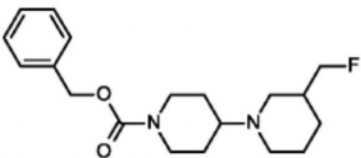
[0822] 将1g (4.29mmol) 4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯, 883mg (5.14

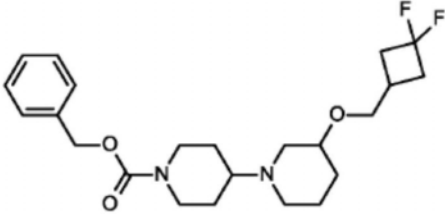
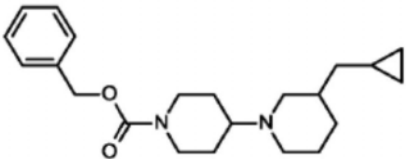
[0823] mmol) 3-(二氟甲基)哌啶盐酸盐 (1:1) 和0.9ml (5.14mmol) 的N,N-二异丙基乙胺于15ml 二氯甲烷中 (另外将少量 **4A** 分子筛加入至反应溶液中) 在室温搅拌1小时。然后加入1.363g (6.43mmol) 乙酰氧基硼氢化钠, 然后在室温继续搅拌反应混合物过夜。然后滤出分子筛, 并用二氯甲烷洗涤, 并将所得滤液用碳酸氢钠溶液洗涤两次, 用饱和氯化钠溶液洗涤一次。最后分离出有机相, 然后通过疏水性过滤器 (折叠过滤器MN 616WA 1/4, D=12.5厘米) 过滤所得有机溶液, 干燥并在减压下浓缩至干。这生成1.39g (3.54mmol, 纯度89%, 理论值的83%) 呈无色透明油状物的目标化合物。该目标化合物不经进一步纯化而进一步反应。

[0824] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.04 \text{ min}$ ;  $m/z = 353 (M+H)^+$ 。

[0825] 类似于实施例13A, 由每种情况下所述的起始材料制备实施例14A至17A的以下化合物:

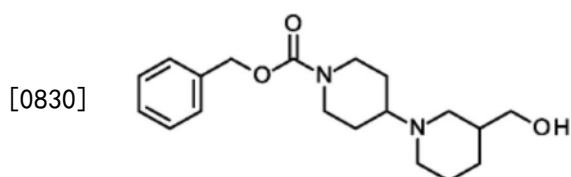
[0826]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                           | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14A | <p>3-(三氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)</p>  <p>来自 4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯和 3-(三氟甲基)哌啶</p>        | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm):<br/> 1.15-1.24(m,1H),<br/> 1.24-1.38(m, 2H),<br/> 1.38-1.48 (m, 1H), 1.69(br. d, 3H), 1.84(br.d, 1H),<br/> 2.06-2.17 (m, 2H),<br/> 2.31-2.42 (m, 1H),<br/> 2.48-2.58 (m, 1H, 部分被 DMSO 掩蔽), 2.68-2.88 (m, 3H), 2.92(br. d, 1H),<br/> 4.16(br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H)。</p> <p>LC-MS (方法 4):<br/> R<sub>t</sub> = 0.62 min; m/z = 371 (M+H)<sup>+</sup>。</p> |
| 15A | <p>3-(氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)</p>  <p>来自 4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯和 3-(氟甲基)哌啶盐酸盐(1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm):<br/> 0.96-1.04(m,1H),<br/> 1.25-1.35(m, 2H),<br/> 1.37-1.46 (m, 1H), 1.60(br. d, 2H), 1.68(br.d, 2H),<br/> 1.77-1.89 (m, 1H), 2.00 (t, 1H), 2.13 (t, 1H),<br/> 2.64-2.88 (m, 4H), 4.02 (br. d, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H),<br/> 5.05 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H)。</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/> R<sub>t</sub> = 1.02 min; m/z = 335</p>                          |

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                        | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                   | (M+H) <sup>+</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 16A | <p>3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)</p>  <p>来自 4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯和 3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]哌啶乙酸苄酯(1:1) (外消旋体)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm):<br/> 1.00-1.12(m,1H),<br/> 1.25-1.40(m, 3H),<br/> 1.57-1.73 (m, 3H),<br/> 1.85-1.92(m, 1H), 1.96(t, 1H), 2.08 (t, 1H),<br/> 2.22-2.36 (m, 3H), 2.46 (t, 1H), 2.48-2.66 (m, 3H, 部分被 DMSO 掩蔽),<br/> 2.66-2.87 (m, 2H), 2.92(br. d, 1H), 3.21-3.29(m, 1H),<br/> 3.40-3.50 (m, 2H), 4.03(br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H)。</p> <p>LC-MS (方法 4):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.69 min; m/z = 423 (M+H)<sup>+</sup>。</p> |
| 17A | <p>3-(环丙基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)</p>  <p>来自 4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯和 3-(环丙基甲基)哌啶 (外消旋体)</p>                          | <p>LC-MS (方法 4):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.68 min; m/z = 357 (M+H)<sup>+</sup>。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

[0828] 实施例18A

[0829] rac-3-(羟基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯



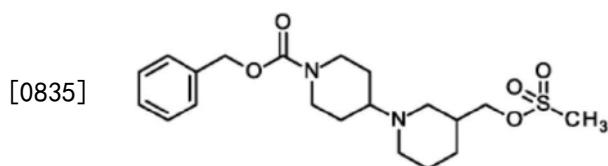
[0831] 将乙酸(1.8ml, 32mmol)加入至rac-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(5.00g, 21.4mmol)和哌啶-3-基甲醇(4.94g, 42.9mmol)于50ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(5.45g, 25.7mmol)加入至反应,并继续在室温搅拌。2小时后,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。抽吸滤出干燥剂,并浓缩滤液,将残留物施加至 **Isolute®**。然后通过柱色谱法(**Biotage®** Isolera One;柱:Snap Ultra 100g;DCM/MeOH梯度:2%MeOH-20%MeOH;流速100ml/分钟)纯化混合物。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成

4.37g (纯度100%,理论值的61%)的目标化合物。

[0832] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.92\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 333 [M+H]^+$ 。

[0833] 实施例19A

[0834] rac-3- {[ (甲磺酰基) 氧基] 甲基} [1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

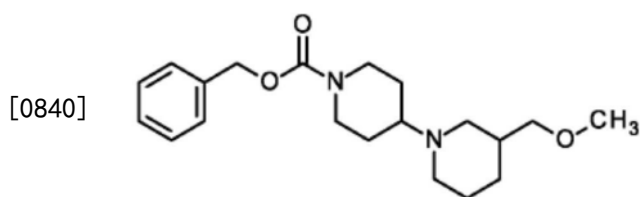


[0836] 在氩气下,将rac-3- (羟甲基) [1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯 (5.42g, 16.3mmol) 最初装载在65ml二氯甲烷中,加入三乙胺 (3.0ml, 21mmol), 并将混合物冷却至0℃。在此温度,逐滴加入甲磺酰氯 (1.5ml, 20mmol)。然后将混合物在0℃搅拌15分钟,之后去除冰浴,继续在室温搅拌。15分钟后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并依次用1N盐酸、饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和饱和NaCl溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残留物在高真空下干燥,并不经进一步纯化而进一步反应。这生成6.16g (纯度100%,理论值的92%)的目标化合物。

[0837] LC-MS (方法12) :  $R_t = 1.39\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 411 [M+H]^+$ 。

[0838] 实施例20A

[0839] rac-3- (甲氧基甲基) [1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

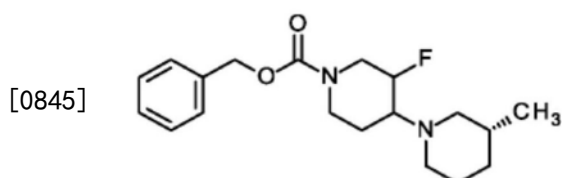


[0841] 将甲醇钠溶液 (840μl, 25%于甲醇中, 3.7mmol) 加入至rac-3- {[ (甲磺酰基) 氧基] 甲基} [1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯 (500mg, 1.22mmol) 于10mlDMF中的溶液中, 并将混合物在50℃搅拌过夜。在旋转蒸发器上除去溶剂, 并将残留物置于乙酸乙酯中, 并依次用水和饱和NaCl溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残留物施加至 **Isolute®**, 以及混合物通过柱色谱法 (**Biotage®** Isolera One; 柱: Snap Ultra 25g; DCM/MeOH梯度: 2% MeOH-20% MeOH; 流速75ml/分钟) 纯化。合并含产物的级分并浓缩, 并将残留物在高真空下干燥。这生成146mg (纯度100%,理论值的35%)的目标化合物。

[0842] LC-MS (方法4) :  $R_t = 0.59\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 347 [M+H]^+$ 。

[0843] 实施例21A

[0844] diamix- (3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯



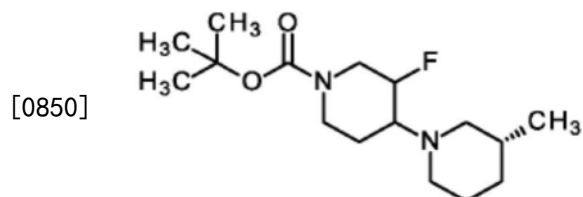
[0846] 将乙酸 (1.71ml, 29.85mmol) 加入至rac-3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (5g, 19.9mmol) 和 (3R)-3-甲基哌啶 (5.4g, 39.8mmol) 于200ml二氯甲烷中的溶液中, 并将混合物在室温中搅拌4小时。随后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (5.06g, 23.88mmol), 并将混合物在室

温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释,并依次用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、水和饱和 $\text{NaCl}$ 溶液洗涤。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在旋转蒸发器上浓缩。将残留物施加至 **Isolute®**,并通过柱色谱法(**Biotage®** Isolera One;柱:Snap Ultra 100g;DCM/MeOH梯度:2%MeOH-20%MeOH;流速100ml/分钟)纯化。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成5.13g(纯度55%,理论值的42%)的目标化合物。

[0847] LC-MS(方法1): $R_t=1.05\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=335[\text{M}+\text{H}]$ 。

[0848] 实施例22A

[0849] diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

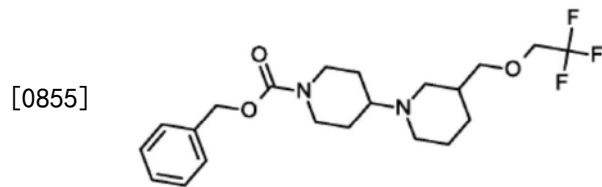


[0851] 将(3R)-3-甲基哌啶盐酸盐(6.24g,46.0mmol)最初装载在250ml1,2-二氯乙烷中。加入N,N-二异丙基乙胺(8.0ml,46mmol),并将混合物在室温搅拌5分钟。加入rac-3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g,23.0mmol)和乙酸(2.0ml,35mmol)并将混合物在室温搅拌4h。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(5.85g,27.6mmol),然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释,并依次用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、水和饱和 $\text{NaCl}$ 溶液洗涤。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。将残留物经制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 $5\mu\text{m}$  100x 30mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2分钟47ml,流动相B 0至2分钟23ml,流动相A 2至10分钟从47ml至23ml,流动相B从23ml至47ml,10至12分钟0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速)纯化。合并含产物的级分,并在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成5.30g(纯度100%,理论值的77%)的目标化合物。

[0852] LC-MS(方法4): $R_t=0.52\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=301[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0853] 实施例23A

[0854] rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯



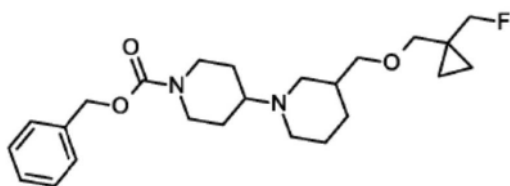
[0856] 在氩气下,将2,2,2-三氟乙醇(66 $\mu\text{l}$ ,910 $\mu\text{mol}$ )最初装载在5mlDMF中,并在冰浴中将混合物冷却至0℃。在此温度,加入氢化钠(36.5mg,纯度60%,913 $\mu\text{mol}$ ),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(250mg,609 $\mu\text{mol}$ ),并将反应混合物在60℃搅拌。6小时后,加入水,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和 $\text{NaCl}$ 溶液洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。将残留物在高真空下干燥。这生成218mg(纯度81%,理论值的70%)的目标化合物。

[0857] LC-MS(方法1): $R_t=1.33\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=415[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## [0858] 实施例24A

[0859] rac-3-([1-(氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[0860]



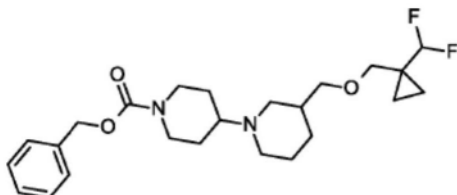
[0861] 在氩气下,将[1-(氟甲基)环丙基]甲醇(95.1mg,913 $\mu$ mol)最初装载在5mlDMF中,并用冰浴将混合物冷却至0℃。在此温度,加入氢化钠(36.5mg,纯度60%,913 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(250mg,609 $\mu$ mol),并将反应混合物在60℃搅拌过夜。然后加入水,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残留物在高真空中干燥。这生成204mg(纯度40%,理论值的32%)的目标化合物。

[0862] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.36min;MS(ESIpos):m/z=419[M+H]<sup>+</sup>。

## [0863] 实施例25A

[0864] rac-3-([1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[0865]



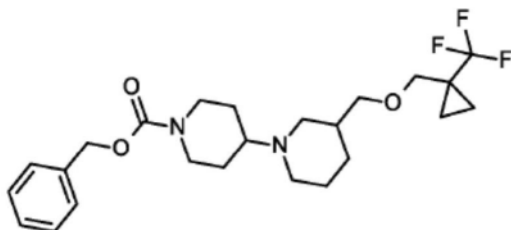
[0866] 在氩气下,将[1-(二氟甲基)环丙基]甲醇(112mg,913 $\mu$ mol)最初装载在5mlDMF中,并将混合物在冰浴中冷却至0℃。在此温度,加入氢化钠(36.5mg,纯度60%,913 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(250mg,609 $\mu$ mol),并将反应混合物在60℃搅拌。6小时后,加入水,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残留物在高真空中干燥。这生成197mg(纯度51%,理论值的37%)的目标化合物。

[0867] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.41min;MS(ESIpos):m/z=437[M+H]<sup>+</sup>。

## [0868] 实施例26A

[0869] rac-3-([1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[0870]



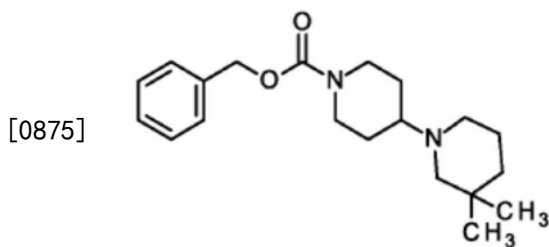
[0871] 在氩气下,将[1-(三氟甲基)环丙基]甲醇(128mg,913 $\mu$ mol)最初装载在5mlDMF中,并用冰浴将混合物冷却至0℃。在此温度,加入氢化钠(36.5mg,纯度60%,913 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(250mg,609 $\mu$ mol),并将反应混合物在60℃搅拌。6小时后,加入水,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残留物在

高真空下干燥。这生成212mg(纯度58%,理论值的44%)的目标化合物。

[0872] LC-MS(方法1): $R_t=1.48\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=455[M+H]^+$ .

[0873] 实施例27A

[0874] 3,3-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

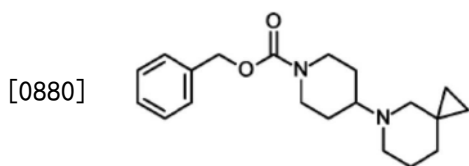


[0876] 将乙酸(74 $\mu\text{l}$ ,1.3mmol)加入至4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(200mg,纯度58%,857 $\mu\text{mol}$ )和3,3-二甲基哌啶(240 $\mu\text{l}$ ,1.7mmol)于7ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌5h。随后,将三乙酰氧基硼氢化钠(218mg,1.03mmol)加入至反应,并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水和饱和 $\text{NaCl}$ 溶液洗涤,并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液,并将残留物在高真空下干燥。这生成280mg(纯度81%,理论值的80%)的目标化合物。

[0877] LC-MS(方法1): $R_t=1.18\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=331[M+H]^+$ 。

[0878] 实施例28A

[0879] 4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯

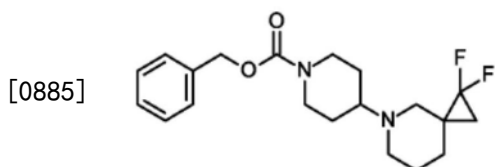


[0881] 将乙酸(110 $\mu\text{l}$ ,1.9mmol)加入至4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(300mg,1.29mmol)和5-氮杂螺[2.5]辛烷(286mg,2.57mmol)于10ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌5h。随后,将三乙酰氧基硼氢化钠(327mg,1.54mmol)加入至反应,并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液,并将残留物在高真空下干燥。这生成368mg(纯度40%,理论值的35%)的目标化合物。

[0882] LC-MS(方法1): $R_t=1.12\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=329[M+H]^+$ 。

[0883] 实施例29A

[0884] rac-4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯



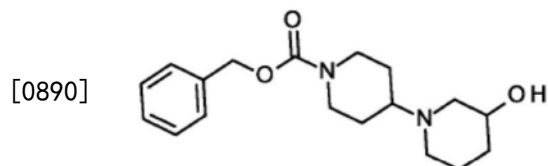
[0886] 将乙酸(110 $\mu\text{l}$ ,1.9mmol)加入至4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(300mg,1.29mmol)和rac-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(300mg,1.29mmol)和rac-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(354mg,1.93mmol)于10ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌4小时。随后,将三乙酰氧基硼氢化钠(327mg,1.54mmol)加入至反应中,并将混合物在室温搅

拌过夜。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂,将滤液在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成405mg(纯度61%,理论值的53%)的目标化合物。

[0887] LC-MS(方法1): $\text{Rt}=1.14\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=365[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0888] 实施例30A

[0889] rac-3-羟基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

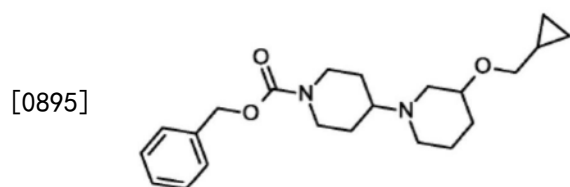


[0891] 将三乙胺(1.8ml,13mmol)和乙酸(740 $\mu\text{l}$ ,13mmol)加入至4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(2.00g,8.57mmol)和哌啶-3-醇(1.73g,17.1mmol)于100ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌4小时。随后,将三乙氧基硼氢化钠(2.18g,10.3mmol)加入至反应,并将混合物在室温搅拌48小时。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。将残留物施加至 **Isolute®**,并将混合物通过柱色谱法(**Biotage®** Isolera One;柱:Snap Ultra 50g;DCM/MeOH梯度:2%MeOH-20%MeOH;流速100ml/分钟)纯化。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成1.87g(纯度100%,理论值的68%)的目标化合物。

[0892] LC-MS(方法1): $\text{Rt}=0.88\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=319[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0893] 实施例31A

[0894] rac-3-(环丙基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯



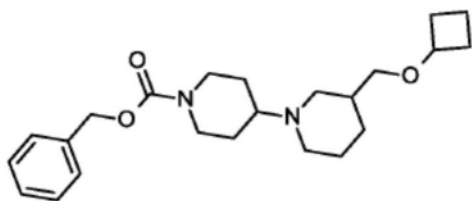
[0896] 在氩气下,将3-羟基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(250mg,785 $\mu\text{mol}$ )最初装载在5ml THF中,并用冰浴将混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ 。在此温度,加入氢化钠(47.1mg,纯度60%,1.18mmol),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入(溴甲基)环丙烷(110 $\mu\text{l}$ ,1.2mmol)并将混合物在 $60^\circ\text{C}$ 搅拌过夜。加入(溴甲基)环丙烷(110 $\mu\text{l}$ ,1.2mmol)和氢化钠(47.1mg,纯度60%,1.18mmol),并将混合物在 $60^\circ\text{C}$ 另外搅拌24小时。随后,通过制备型HPLC(柱:Chromatorex C1810 $\mu\text{m}$ ,250x30mm,流动相A=水,B=乙腈;梯度:0.0min 5%B;3min 5%B;20min 50%B;23min 100%B;26min 5%B;流速:50ml/min;0.1%甲酸)分离产物。合并含产物的级分,并在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成68.0mg(纯度68%,理论值的16%)的目标化合物。

[0897] LC-MS(方法1): $\text{Rt}=1.25\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=373[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0898] 实施例32A

[0899] rac-3-[(环丁氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[0900]



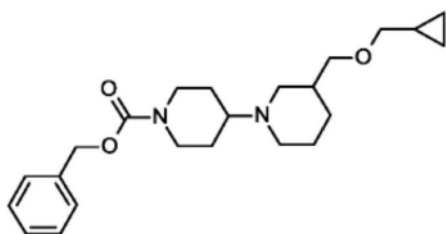
[0901] 在氩气下,将环丁醇(72 $\mu$ l,910 $\mu$ mol)最初装载在5mlDMF中,并将混合物用冰浴冷却至0℃。在此温度,加入氢化钠(36.5mg,纯度60%,913 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(250mg,609 $\mu$ mol),并将反应混合物在60℃搅拌过夜。然后加入水,用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在旋转蒸发器上浓缩。将残留物在高真空下干燥。这生成290mg(纯度46%,理论值的57%)的目标化合物。

[0902] LC-MS(方法4):R<sub>t</sub>=0.73min;MS(ESIpos):m/z=387[M+H]<sup>+</sup>。

[0903] 实施例33A

[0904] rac-3-[(环丙基甲氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[0905]



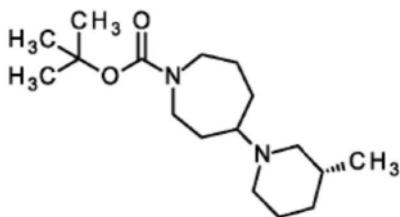
[0906] 在氩气下,将氢化钠(268mg,纯度60%,6.70mmol)最初装载在25mlDMF中,并将混合物用冰浴冷却至0℃。在此温度,加入环丙基甲醇(540 $\mu$ l,6.7mmol),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(2.50g,6.09mmol),并将反应混合物在55℃搅拌过夜。加入环丙基甲醇(540 $\mu$ l,6.7mmol)和氢化钠(268mg,纯度60%,6.70mmol),并将混合物在55℃另外搅拌24小时。然后加入水,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在旋转蒸发器上浓缩。将残留物通过制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:Phenomenex Kinetex C185 $\mu$ m 100x 30mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%强度甲酸于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/分钟;室温,波长200-400纳米,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2分钟63ml,流动相B 0至2分钟7ml,流动相A 2至10分钟从63ml至39ml,流动相B从7ml至31ml,10至12分钟0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成241mg(纯度78%,理论值的8%)的目标化合物。

[0907] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.27min;MS(ESIpos):m/z=387[M+H]<sup>+</sup>。

[0908] 实施例34A

[0909] 4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[0910]

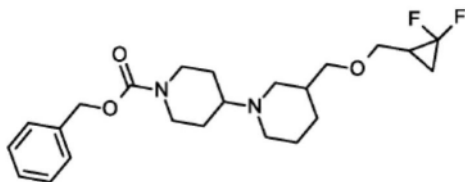


[0911] 将乙酸 (72 $\mu$ l, 1.3mmol) 加入至 4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (179mg, 840 $\mu$ mol) 和 (3R)-3-甲基哌啶 (167mg, 1.68mmol) 于 5ml 二氯甲烷中的溶液中, 并在室温搅拌混合物。5 小时后, 将三乙酰氧基硼氢化钠 (214mg, 1.01mmol) 加入至反应, 并将混合物在室温搅拌过夜。随后, 加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液, 并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。抽吸滤出干燥剂, 在旋转蒸发器上浓缩滤液, 并将残留物在高真空下干燥。这生成 215mg 的混合物, 其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[0912] 实施例 35A

[0913] diamix-3-([(-2,2-二氟环丙基)甲氧基]甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[0914]



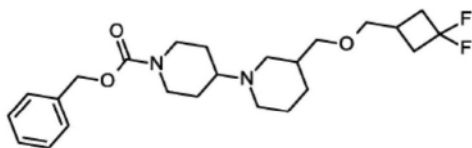
[0915] 在氩气下, 将 rac-(2,2-二氟环丙基) 甲醇 (98.7mg, 913 $\mu$ mol) 最初装载在 5ml DMF 中, 并将混合物用冰浴冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。在此温度, 加入氢化钠 (36.5mg, 纯度 60%, 913 $\mu$ mol), 并将混合物在室温搅拌 30 分钟。随后, 加入 rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯 (250mg, 609 $\mu$ mol), 并将反应混合物在 60 $^{\circ}\text{C}$  搅拌过夜。加入水, 并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在旋转蒸发器上浓缩。将残留物在高真空下干燥。这生成 343mg (纯度 56%, 理论值的 74%) 的目标化合物。

[0916] LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.32\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 423[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0917] 实施例 36A

[0918] rac-3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[0919]

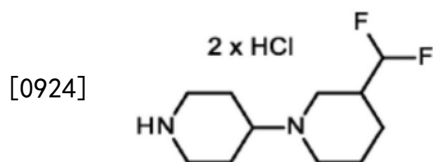


[0920] 在氩气下, 将 (3,3-二氟环丁基) 甲醇 (112mg, 913 $\mu$ mol) 最初装载在 5ml DMF 中, 并将混合物用冰浴冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。在此温度, 加入氢化钠 (36.5mg, 纯度 60%, 913 $\mu$ mol), 并将混合物在室温搅拌 30 分钟。随后, 加入 rac-3-[(甲磺酰基)氧基]甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯 (250mg, 609 $\mu$ mol), 并将反应混合物在 60 $^{\circ}\text{C}$  搅拌。6 小时后, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用水和饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在旋转蒸发器上浓缩。将残留物在高真空下干燥。这生成 287mg (纯度 33%, 理论值的 36%) 的目标化合物。

[0921] LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.44\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 437[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0922] 实施例 37A

[0923] 3-(二氟甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐 (外消旋体)



[0925] 将1.35g (3.83mmol) 3-(二氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)溶解于100ml乙醇中,并使用H-Cube(ThalesNano H-Cube ProTM-1.7)氢化。

[0926] 反应条件:

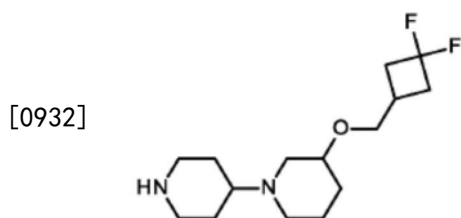
[0927] 催化剂: Pd/C 10%; 溶剂: 乙醇; 筒压力: 1巴氢气; 流速: 1ml/分钟; 温度: 50℃

[0928] 完全转化后,加入4N HCl(在二噁烷中),将反应混合物浓缩至干。所得残留物在室温在减压下干燥过夜。这生成1.107g (3.80mmol,理论值的99%)的呈白色固体状的目标化合物。该目标化合物不经进一步纯化而进一步反应。

[0929] GC-MS(方法3):  $R_t = 4.87\text{min}$ ;  $m/z = 218 (M-2HCl)^+$ 。

[0930] 实施例38A

[0931] 3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1,4'-联哌啶(外消旋体)



[0933] 将2.7g (6.39mmol) 3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)溶解于90ml乙醇中,并使用H-Cube(ThalesNano H-Cube ProTM-1.7)氢化。

[0934] 反应条件:

[0935] 催化剂: Pd/C 10%; 溶剂: 乙醇; 筒压力: 50巴氢气; 流速: 1ml/分钟; 温度: 50℃

[0936] 反应完成后,将反应混合物浓缩至干。将所得残留物在室温在减压下干燥过夜。这生成1.27g (4.40mmol,理论值的69%)呈黄色油状物的目标化合物。该目标化合物不经进一步纯化而进一步反应。

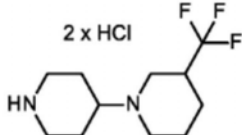
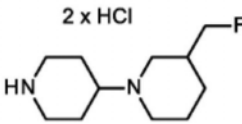
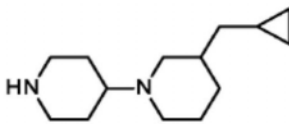
[0937] GC-MS(方法3):  $R_t = 6.42\text{min}$ ;  $m/z = 288 (M)^+$ 。

[0938] 类似于实施例37A和38A,从每种情况下所述的起始材料制备实施例39A至41A的下列化合物。

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                  | 分析数据                                                                  |
|-----|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 39A | 3-(三氟甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐(外消旋体) | GC-MS(方法3):<br><br>$R_t = 4.33\text{ min}$ ; $m/z = 236 (M-2HCl)^+$ 。 |

[0939]

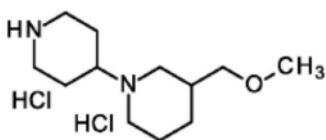
[0940]

|     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |  <p>来自 3-(三氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)</p>                                      |                                                                                                                            |
| 40A | <p>3-(氟甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐(外消旋体)</p>  <p>来自 3-(氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)</p>     | <p>GC-MS (方法 3):</p> <p><math>R_t = 5.07 \text{ min}</math>; <math>m/z = 200</math> (<math>M-2HCl</math>)<sup>+</sup>.</p> |
| 41A | <p>3-(环丙基甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐(外消旋体)</p>  <p>来自 3-(环丙基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(外消旋体)</p> | <p>GC-MS (方法 3):</p> <p><math>R_t = 5.81 \text{ min}</math>; <math>m/z = 222</math> (<math>M</math>)<sup>+</sup>.</p>      |

[0941] 实施例42A

[0942] rac-3-(甲氧基甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐

[0943]



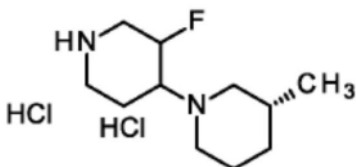
[0944] 将rac-3-(甲氧基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(145mg, 419 $\mu$ mol)最初装载在5ml THF中,并在氩气下加入钯(50.0mg; 10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(310 $\mu$ l, 2.0M, 630 $\mu$ mol)加入至滤液,并将沉淀的固体抽吸滤出,用乙醚洗涤并在高真空下干燥。这生成92.0mg (纯度76%,理论值的59%)的目标化合物。

[0945] GC-MS (方法3):  $R_t = 5.45 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 212 [M-HCl]^+$ 

[0946] 实施例43A

[0947] diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐

[0948]



[0949] 合成方法1:

[0950] 将diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(5.13g, 纯度55%,

8.40mmol) 最初装载在250ml THF中,并在氩气下加入钯(382mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(6.3ml,2.0M,13mmol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。将残留物与二氯甲烷一起搅拌,并将固体抽吸滤出,用二氯甲烷洗涤并在高真空下干燥。这生成2.31g(理论值的100%)的目标化合物。

[0951] LC-MS(方法4):MS(ESIpos): $m/z=200[M-2HCl]^+$ 。

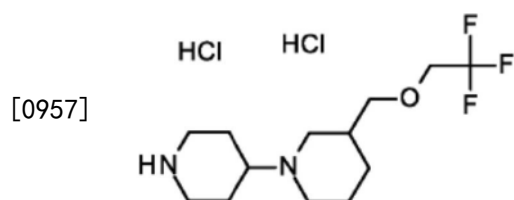
[0952] 合成方法2:

[0953] 将于1,4-二噁烷中的4M盐酸(22ml,4.0M,88mmol)加入至diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(5.30g,17.6mmol)于二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌48小时。将沉淀的固体抽吸滤出,用二氯甲烷洗涤,并在真空干燥箱中在40℃干燥过夜。这生成3.47g(纯度100%,理论值的72%)的目标化合物。

[0954] GC-MS(方法3):MS(ESIpos): $m/z=200[M-2HCl]^+$ 。

[0955] 实施例44A

[0956] rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐



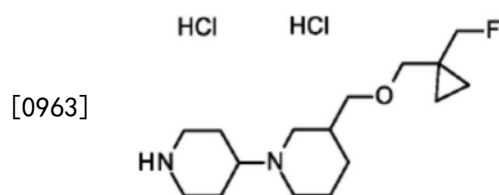
[0958] 将rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(218mg,纯度81%,526 $\mu$ mol)最初装载在12ml THF中,并在氩气下加入钯(63mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化。3.5小时后,将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(390 $\mu$ l,2.0M,790 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成164mg(纯度74%,理论值的66%)的目标化合物。

[0959] GC-MS(方法3): $R_t=5.26$ min;MS(full ms): $m/z=280$

[0960]  $[M-2HCl]^+$ 。

[0961] 实施例45A

[0962] rac-3-([1-(氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐

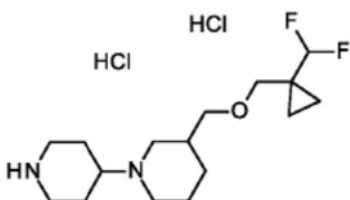


[0964] 将rac-3-([1-(氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(204mg,纯度40%,487 $\mu$ mol)最初装载在10ml THF中,并在氩气下加入钯(58mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化。2小时后,将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(370 $\mu$ l,2.0M,740 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成133mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而反应。

[0965] 实施例46A

[0966] rac-3-([1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐

[0967]

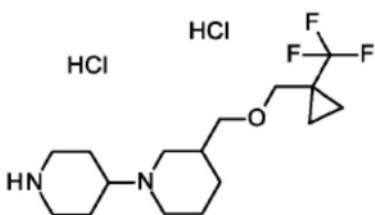


[0968] 将rac-3-((1-(二氟甲基)环丙基)甲氧基)甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(197mg,纯度51%,451 $\mu$ mol)最初装载在10mlTHF中,并在氩气下加入钯(54mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化。1.5小时后,将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(374 $\mu$ l,2.0M,680 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成112mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而反应。

[0969] 实施例47A

[0970] rac-3-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐

[0971]

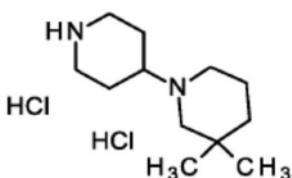


[0972] 将rac-3-((1-(三氟甲基)环丙基)甲氧基)甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(212mg,纯度58%,466 $\mu$ mol)最初装载在10mlTHF中,并在氩气下加入钯(56mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化。1.5小时后,将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(350 $\mu$ l,2.0M,700 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成129mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[0973] 实施例48A

[0974] 3,3-二甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐

[0975]

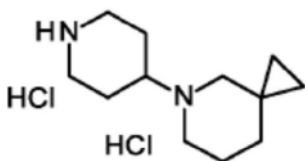


[0976] 将3,3-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(260mg,纯度81%,637 $\mu$ mol)最初装载在18mlTHF中,并在氩气下加入钯(27mg;10%在活性炭上,255 $\mu$ mol)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(478 $\mu$ l,2.0M,956 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。将残留物与二氯甲烷一起搅拌,浓缩并在高真空中干燥。这生成180mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[0977] 实施例49A

[0978] 5-(哌啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐

[0979]

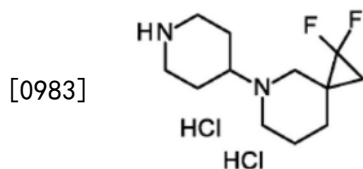


[0980] 将4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯(368mg,纯度40%,1.12mmol)最

初装载在32ml THF中,并在氩气下加入钯(51mg,活性炭上的10%)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(840 $\mu$ l, 2.0M, 1.7mmol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。将残留物与二氯甲烷一起搅拌。将沉淀的固体抽吸滤出,用二氯甲烷洗涤,并在高真空下干燥。这生成185mg的混合物,未经进一步纯化和分析而进一步反应。

[0981] 实施例50A

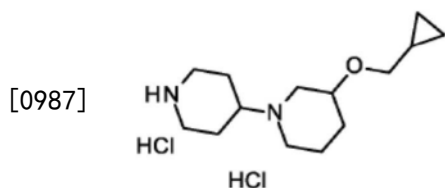
[0982] rac-1,1-二氟-5-(哌啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐



[0984] 将rac-4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯(405mg,纯度61%,1.11mmol)最初装载在32ml THF中,并在氩气下加入钯(51mg,10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(840 $\mu$ l, 2.0M, 1.7mmol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。将残留物与二氯甲烷一起搅拌,在旋转蒸发器上浓缩并在高真空下干燥。这生成280mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[0985] 实施例51A

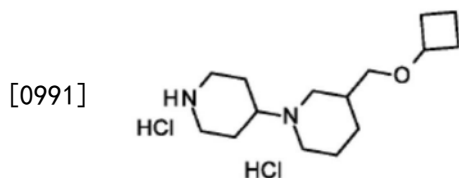
[0986] rac-3-(环丙基甲氧基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐



[0988] 将rac-3-(环丙基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(68.0mg,纯度68%,124 $\mu$ mol)最初装载在5ml THF中,并在氩气下加入钯(22mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(93 $\mu$ l, 2.0M, 186 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。将残留物与二氯甲烷一起搅拌,浓缩并在高真空下干燥。这生成51mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[0989] 实施例52A

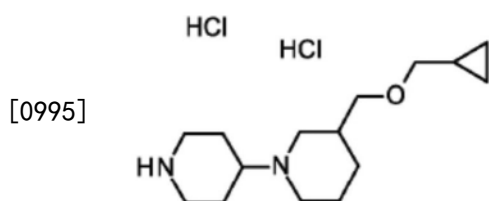
[0990] rac-3-[(环丁氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐



[0992] 将rac-3-[(环丁氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(290mg,纯度46%,386 $\mu$ mol)最初装载在15ml THF中,并在氩气下加入钯(41mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸(259 $\mu$ l, 2.0M, 518 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成225mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

## [0993] 实施例53A

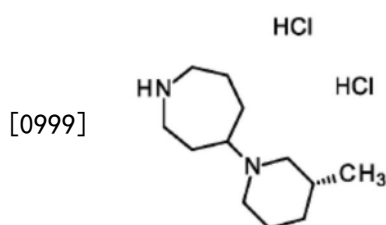
[0994] rac-3-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐



[0996] 将rac-3-[(环丙基甲氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(241mg,纯度78%, 486 $\mu$ mol)最初装载在20mlTHF中,并在氩气下加入钯(58mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸中(360 $\mu$ l,2.0M,730 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成155mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

## [0997] 实施例54A

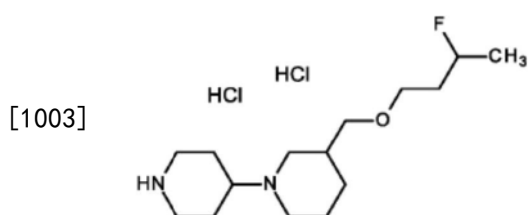
[0998] 4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮杂环庚烷二盐酸盐



[1000] 将1,4-二噁烷中的4M盐酸(2.2ml,4.0M,8.6mmol)加入至4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(215mg)于5.4ml二氯甲烷中的溶液中,并在室温搅拌混合物。2小时后,将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成237mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

## [1001] 实施例55A

[1002] diamix-3-[(3-氟丁氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐

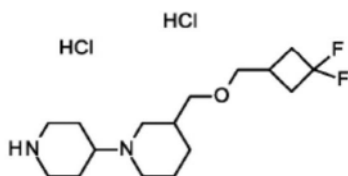


[1004] 将diamix-3-([(-2,2-二氟环丙基)甲氧基]甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(343mg,纯度56%,446 $\mu$ mol)最初装载在25mlTHF中,并在氩气下加入钯(53mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸中(330 $\mu$ l,2.0M,670 $\mu$ mol)加入至滤液,并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成218mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

## [1005] 实施例56A

[1006] rac-3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐

[1007]

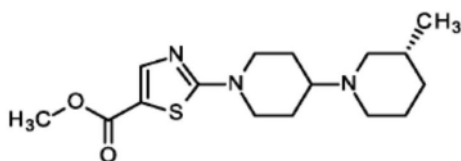


[1008] 将rac-3- {[ (3,3-二氟环丁基) 甲氧基] 甲基} [1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯 (287mg, 纯度33%, 217 $\mu$ mol) 最初装载在15ml THF中, 并在氩气下加入钯 (26mg; 10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出, 并用THF洗涤。将乙醚中的盐酸 (163 $\mu$ l, 2.0M, 325 $\mu$ mol) 加入至滤液, 并在旋转蒸发器上浓缩混合物。这生成286mg的混合物, 其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[1009] 实施例57A

[1010] 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯

[1011]



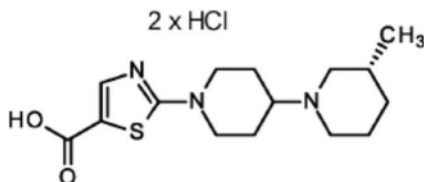
[1012] 将5g (22.52mmol) 2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯、4.926g (22.52mmol) 1-(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲胺二盐酸盐和9.4ml (67.55mmol) 三乙胺于30ml 2-丙醇中加热至沸点 (油浴温度约100 $^{\circ}$ C) 并在此温度搅拌过夜。反应混合物冷却后, 用旋转蒸发器将溶液浓缩至干。这生成14.29g (粗产物, 纯度约34%) 的目标产物和三乙胺盐。将混合物不经进一步纯化而进一步反应。

[1013] LC-MS (方法4):  $R_t = 0.51\text{min}$ ;  $m/z = 324 (M+H)^+$ 。

[1014] 实施例58A

[1015] 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐

[1016]



[1017] 将14.29g 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯和三乙胺盐的混合物溶解于水中, 并加入221ml 1N NaOH溶液。将棕色油状物分离出, 加入50ml THF 将其溶解。然后将反应混合物加热至60 $^{\circ}$ C, 并在此温度搅拌1小时。反应混合物冷却至室温后, 将溶液在旋转蒸发器上浓缩至干, 置于水中并用浓盐酸酸化。然后再一次将溶液浓缩至干。这生成20.54g 米色固体, 其通过柱色谱法纯化。

[1018] 条件: 用1g份进行分离。RP柱 Chromatorex C18, 10 $\mu$ m; 125x30mm, 乙腈/水 (+0.05% 甲酸) 5/95 $\rightarrow$ 梯度20分钟 $\rightarrow$ 乙腈/水 (+0.05% 甲酸) 95/5 流速75ml/min。

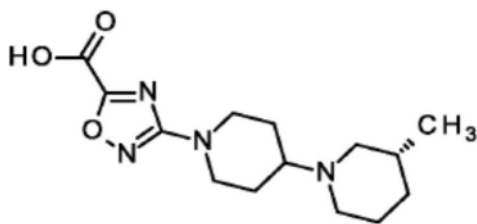
[1019] 最后, 合并含产物的级分, 并在减压下浓缩至干并干燥。这生成4.75g (12.42mmol, 理论值的83%) 呈浅米色固体状的目标化合物。

[1020] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.54\text{min}$ ;  $m/z = 310 (M+H-2HCl)^+$ 。

[1021] 实施例59A

[1022] 3-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲酸

[1023]



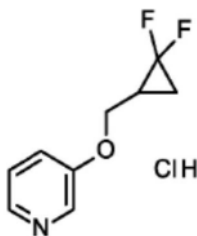
[1024] 将3-溴-1,2,4-噁二唑-5-甲酸乙酯(100mg, 452 $\mu$ mol)和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(173mg, 679 $\mu$ mol)在2ml碳酸钠溶液(2.0ml, 2.0M, 4.0mmol)中于120℃搅拌。30分钟后,将反应混合物用2N盐酸酸化,并用制备型HPLC(柱:Chromatorex C1810 $\mu$ m, 250x30mm, 流动相A=水, B=乙腈;梯度:0.0min 5% B;3min 5% B;20min 50%B;23分钟100% B;26分钟5%B;流速:50ml/min;0.1%甲酸)纯化。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空中干燥。这生成25mg(纯度为60%,理论值的为11%)的目标化合物。

[1025] LC-MS(方法1): $R_t=0.47$ min;MS(ESIpos): $m/z=295$ [M+H]<sup>+</sup>。

[1026] 实施例60A

[1027] rac-3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]吡啶盐酸盐

[1028]



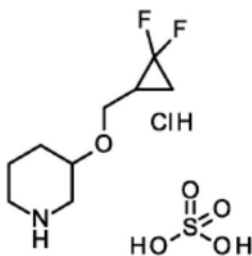
[1029] 将三苯基膦(2.43g, 9.25mmol)加入吡啶-3-醇(677mg, 7.12mmol)于25ml THF中的溶液中,并在冰浴中将混合物冷却至0℃。在此温度,加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.3ml, 9.3mmol),并将混合物在0℃搅拌5分钟。随后,将rac-2,2-二氟环丙基甲醇(1.00g, 9.25mmol)于5ml THF中的溶液逐滴加入至混合物中。然后去除冰浴,并将混合物在室温搅拌过夜。加入水,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用饱和NaCl溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将油状残留物与75ml环己烷一起搅拌30分钟。滤出沉淀的固体并浓缩滤液以得到残留物。将残留物溶解于50ml MTBE中,并加入5ml盐酸(4N于1,4-二噁烷中)。将沉淀的固体抽吸滤出,用MTBE洗涤并在高真空中干燥。这生成698mg(纯度93%,理论值的41%)的目标化合物。

[1030] LC-MS(方法4): $R_t=0.40$ min;MS(ESIpos): $m/z=186$ [M-HCl]<sup>+</sup>。

[1031] 实施例61A

[1032] diamix-3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]哌啶硫酸盐盐酸盐

[1033]



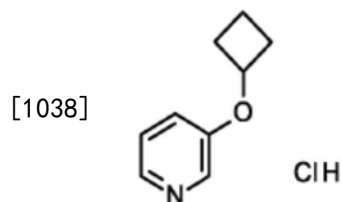
[1034] 在氩气下,将rac-3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]吡啶盐酸盐(698mg, 纯度93%, 2.93mmol)溶解于35ml乙醇中。加入硫酸(168 $\mu$ l, 3.15mmol)和氧化铂(IV)(179mg,

0.79mmol),并在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用乙醇洗涤。将滤液通过蒸发浓缩,并将残留物在高真空中干燥。这生成761mg(理论值的74%)的目标化合物。

[1035] LC-MS(方法5):MS(ESIpos): $m/z=192[M-HCl-H_2SO_4]^+$ 。

[1036] 实施例62A

[1037] 3-(环丁氧基)吡啶盐酸盐

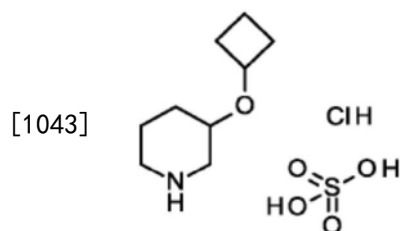


[1039] 将三苯基膦(7.17g,27.3mmol)加入至吡啶-3-醇(2.00g,21.0mmol)于70mlTHF中的溶液中,并将混合物在冰浴中冷却至0℃。在此温度,加入偶氮二甲酸二异丙酯(3.9ml,27mmol),并将混合物在0℃搅拌5分钟。随后,将环丁醇(2.1ml,27mmol)于10mlTHF中的溶液逐滴加入混合物中。然后去除冰浴,并将混合物在室温搅拌整个周末。加入水,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用饱和NaCl溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将油状残留物与150ml环己烷一起搅拌30分钟。滤出固体并浓缩滤液以得到残留物。将残留物溶解于100mlMTBE中,并加入5ml盐酸(4N于1,4-二噁烷中)。将沉淀的固体抽吸滤出,用MTBE洗涤并在高真空下干燥。这生成2.02g(纯度51%,理论值的26%)的目标化合物。

[1040] LC-MS(方法5): $R_t=1.34\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=150[M-HCl]$ 。

[1041] 实施例63A

[1042] rac-3-(环丁氧基)哌啶硫酸盐盐酸盐

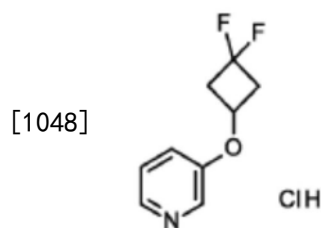


[1044] 在氩气下,将3-(环丁氧基)吡啶盐酸盐(2.0g,纯度51%,5.51mmol)溶解于95ml乙醇中。加入硫酸(550μl,10mmol)和氧化铂(IV)(612mg,2.6mmol),并在氢气气氛下将混合物氢化过夜。将催化剂通过硅藻土滤出,并用乙醇洗涤。将滤液通过蒸发浓缩,并将残留物在高真空中干燥。这生成2.52g(理论值的157%)的目标化合物。

[1045] LC/MS(方法4):MS(ESIpos): $m/z=156[M-HCl-H_2SO_4]^+$ 。

[1046] 实施例64A

[1047] 3-[(3,3-二氟环丁基)氧基]吡啶盐酸盐

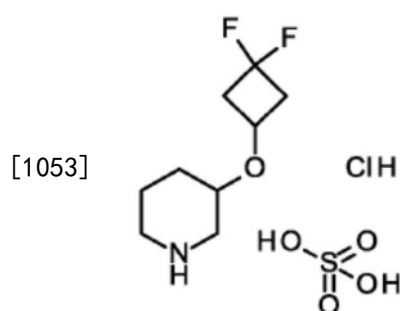


[1049] 将三苯基膦(2.43g, 9.25mmol)加入至吡啶-3-醇(677mg, 7.12mmol)在25ml THF中的溶液中,并在冰浴中将混合物冷却至0℃。在此温度,加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.3ml, 9.3mmol),并将混合物在0℃搅拌5分钟。随后,将3,3-二氟环丁醇(1.00g, 9.25mmol)在5ml THF中的溶液逐滴加入至混合物中。然后去除冰浴,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在80℃搅拌5小时,然后在水和乙酸乙酯之间萃取。将有机相用饱和NaCl溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将油状残留物与150ml环己烷一起搅拌30分钟。滤出沉淀的固体,浓缩滤液,得到残留物。将残留物溶解于100ml MTBE中,并加入5ml盐酸(4N在1,4-二噁烷中)。将沉淀的固体抽吸滤出,用MTBE洗涤并在高真空下干燥。这生成289mg(纯度94%,理论值的17%)的目标化合物。

[1050] LC-MS(方法4):R<sub>t</sub>=1.01min;MS(ESIpos):m/z=186[M-HCl]<sup>+</sup>。

[1051] 实施例65A

[1052] rac-3-[(3,3-二氟环丁基)氧基]哌啶硫酸盐盐酸盐

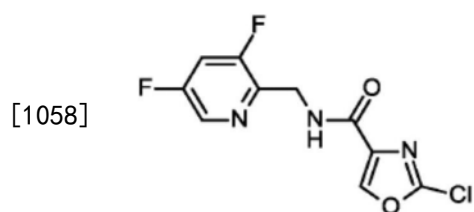


[1054] 在氩气下,将3-[(3,3-二氟环丁基)氧基]吡啶盐酸盐(298mg, 1.34mmol)溶解在12ml乙醇中。加入硫酸(72μl, 1.3mmol)和氧化铂(IV)(76.3mg, 336μmol),并在氢气气氛下将混合物氢化3小时。通过硅藻土滤出催化剂并用乙醇洗涤。将滤液通过蒸发浓缩,并将残留物在高真空中干燥。这生成297mg(理论值的68%)的目标化合物。

[1055] LC/MS(方法4):MS(ESIpos):m/z=192[M-HCl-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1056] 实施例66A

[1057] 2-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺

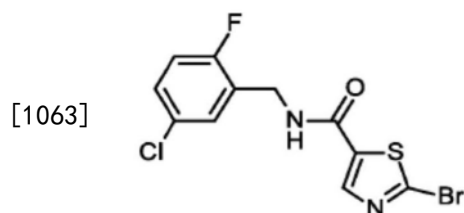


[1059] 将N,N-二异丙基乙胺(680μl, 3.9mmol)和丙基膦酸酐(1.0ml, 50%在乙酸乙酯中, 1.7mmol)加入至2-溴-1,3-噁唑-4-甲酸(250mg, 1.30mmol)和1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐(283mg, 1.30mmol)在10ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物,并将残留物置于乙酸乙酯中,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水和饱和NaCl溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂并浓缩滤液。将残留物施加至 **Isolute®**,并将混合物通过柱色谱法纯化(**Biotage®** Isolera One;柱:Snap Ultra 10g;Cy/EA梯度:8%EA-66%EA;流速36ml/分钟)。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成193mg(理论值的46%,纯度84%)的目标化合物,该化合物不经进一步纯化而进一步反应。

[1060] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.32\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 274 [M+H]^+$ 。

[1061] 实施例67A

[1062] 2-溴-N-(5-氯-2-氟苄基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

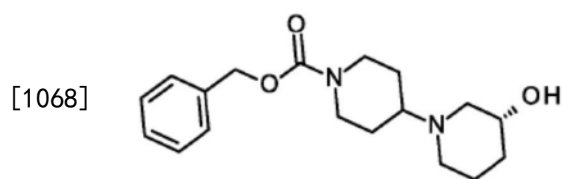


[1064] 将N,N-二异丙基乙胺 (630 $\mu$ l, 3.6mmol) 和丙基膦酸酐 (930 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 1.6mmol) 加入至2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸 (250mg, 1.20mmol) 和1-(5-氯-2-氟苄基) 甲胺 (192mg, 1.20mmol) 在10ml乙腈中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物, 残留物置于乙酸乙酯中, 并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水和饱和NaCl溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。将残留物施加至 **Isolute®**, 并将混合物通过柱色谱法纯化 (**Biotage®** Isolera One; 柱: Snap Ultra 10g; Cy/EA梯度: 8%EA-66%EA; 流速36ml/分钟)。合并含产物的级分并浓缩, 并将残留物在高真空下干燥。这生成106mg (纯度96%, 理论值的24%) 的目标化合物。

[1065] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.85\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 348 [M+H]^+$ 。

[1066] 实施例68A

[1067] (3R)-3-羟基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯



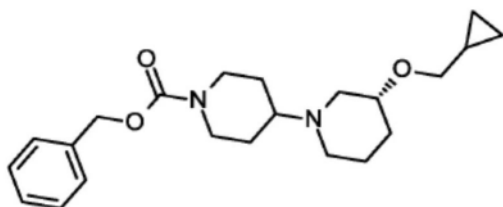
[1069] 将三乙胺 (3.0ml, 21mmol) 和乙酸 (740 $\mu$ l, 13mmol) 加入至4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (2.00g, 8.57mmol) 和(3R)-哌啶-3-醇盐酸盐 (2.36g, 17.1mmol) 在100ml二氯甲烷中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌1小时。随后, 向混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.18g, 10.3mmol), 并将混合物在室温搅拌48小时。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液, 并将反应混合物用二氯甲烷萃取。将有机相用水洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。将残留物施加至 **Isolute®**, 并将混合物通过柱色谱法 (**Biotage®** Isolera One; 柱: Snap Ultra 50g; DCM/MeOH梯度: 2%MeOH-20%MeOH; 流速100ml/分钟) 纯化。合并含产物的级分并浓缩, 并将残留物在高真空下干燥。这生成1.79g (纯度100%, 理论值的66%) 的目标化合物。

[1070] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.87\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 319 [M+H]^+$ 。

[1071] 实施例69A

[1072] (3R)-3-(环丙基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[1073]



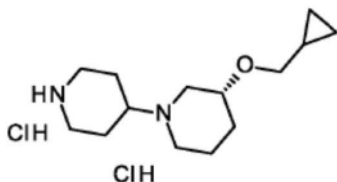
[1074] 在氩气下,将(3R)-3-羟基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(1.79g,5.62mmol)最初装载在40ml THF中,并用冰浴将混合物冷却至0℃。在此温度,加入氢化钠(337mg,纯度60%,8.43mmol),并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,加入(溴甲基)环丙烷(820μl,8.4mmol),并将反应混合物在60℃搅拌过夜。加入(溴甲基)环丙烷(820μl,8.4mmol)和氢化钠(337mg,纯度60%,8.43mmol),并将混合物在60℃另外搅拌24小时。加入水并将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。将产物通过制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:Phenomenex Kinetex C18 5μm 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%强度甲酸于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2分钟63ml,流动相B 0至2分钟7ml,流动相A 2至10分钟从63ml至39ml,流动相B从7ml至31ml,10至12分钟0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速)纯化。将含产物的级分合并并冻干。这样生成100.0mg(纯度100%,理论值的4.8%)的目标化合物。

[1075] LC-MS(方法1): $R_t=1.19\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=373[M+H]^+$ 。

[1076] 实施例70A

[1077] (3R)-3-(环丙基甲氧基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐

[1078]

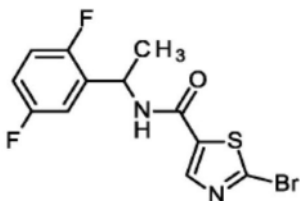


[1079] 将(3R)-3-(环丙基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(100mg,268μmol)最初装载在7.5ml THF中,并在氩气下加入钯(32.1mg;10%在活性炭上)。然后在氢气气氛下将混合物氢化2小时。将催化剂通过硅藻土滤出,并用THF洗涤。向滤液中加入乙醚中的盐酸(200μl,2.0M,400μmol),并在旋转蒸发器上浓缩混合物。将残留物与二氯甲烷一起搅拌,浓缩并在高真空中干燥。这生成66mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[1080] 实施例71A

[1081] rac-2-溴-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1082]



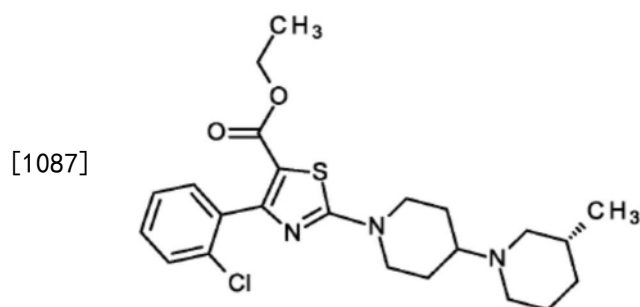
[1083] 将N,N-二异丙基乙胺(630μl,3.6mmol)和丙基膦酸酐(930μl,50%在乙酸乙酯中,1.6mmol)加入至2-溴-1,3-噻唑-5-甲酸(250mg,1.20mmol)和rac-1-(2,5-二氟苯基)乙胺

(189mg, 1.20mmol) 在 10ml 乙腈中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并将残留物置于乙酸乙酯中, 并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、水和饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤。将有机相经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。将残留物施加至 **Isolute®**, 并将混合物通过柱色谱法纯化 (**Biotage®** Isolera One; 柱: Snap Ultra 10g; Cy/EA 梯度: 8% EA-66% EA; 流速 36ml/分钟)。合并含产物的级分并浓缩, 并将残留物在高真空下干燥。这生成 148mg (纯度 100%, 理论值的 35%) 的目标化合物。

[1084] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.81\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 346 [M+H]^+$ 。

[1085] 实施例 72A

[1086] 4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯

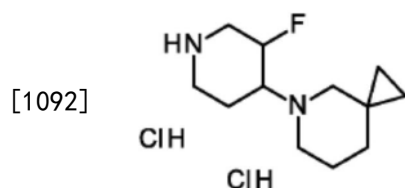


[1088] 将 2-溴-4-(2-氯苯基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯 (150mg, 433 $\mu\text{mol}$ ) 和 (3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐 (166mg, 649 $\mu\text{mol}$ ) 合并, 并在 120 $^{\circ}\text{C}$  在碳酸钠溶液 (870 $\mu\text{l}$ , 2.0M, 1.7mmol) 中搅拌 30 分钟。然后将反应混合物用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将有机相经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并过滤, 并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物在高真空下干燥。这生成 199mg (纯度 95%, 理论值的 98%) 的目标化合物。

[1089] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.34\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 449 [M+H]^+$ 。

[1090] 实施例 82A

[1091] diamix-5-(3-氟哌啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐

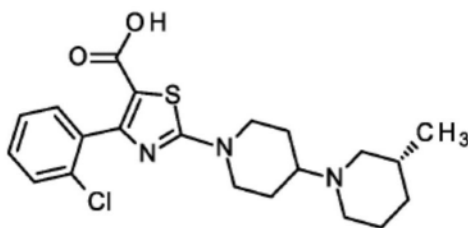


[1093] 将 1,4-二噁烷中的 4M 盐酸 (720 $\mu\text{l}$ , 4.0M, 2.9mmol) 加入至 diamix-4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (179mg, 573 $\mu\text{mol}$ ) 在 8ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌过夜。随后, 将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩, 并将残留物在高真空下干燥。这生成 162mg 的混合物, 其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[1094] 实施例 73A

[1095] 4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸

[1096]



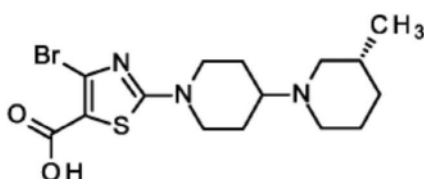
[1097] 将4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯(199mg, 444 $\mu$ mol)溶解于10ml THF中。向溶液中加入氢氧化钠水溶液(4ml, 2.0M, 8mmol), 并将混合物在室温搅拌5天。在旋转蒸发器上去除THF并将残留物用盐酸酸化。滤出沉淀的固体并在高真空下干燥。这生成160mg(纯度98%, 理论值的84%)的目标化合物。

[1098] LC-MS(方法1):  $R_t = 0.97\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 420 [M+H]^+$ 。

[1099] 实施例74A

[1100] 4-溴-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸

[1101]



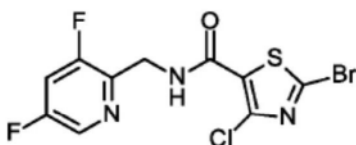
[1102] 将2,4-二溴-1,3-噻唑-5-甲酸(150mg, 523 $\mu$ mol)和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(133mg, 523 $\mu$ mol)合并, 并在120 $^{\circ}\text{C}$ 在碳酸钠溶液(1.0ml, 2.0M, 2.1mmol)中搅拌1小时。随后, 将反应混合物浓缩至干, 并与DCM/MeOH 5:1一起搅拌。将不溶性盐抽吸滤出。蒸发浓缩滤液, 并将残留物在高真空中干燥。这生成240mg(纯度100%, 理论值的118%)的目标化合物。

[1103] LC-MS(方法1):  $R_t = 0.70\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 388 [M+H]^+$ 。

[1104] 实施例75A

[1105] 2-溴-4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1106]



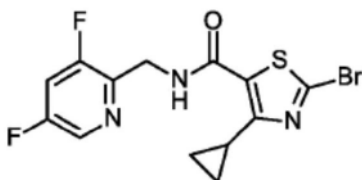
[1107] 将N,N-二异丙基乙胺(720 $\mu$ l, 4.1mmol)和丙基膦酸酐(800 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 1.3mmol)加入至2-溴-4-氯-1,3-噻唑-5-甲酸(250mg, 1.03mmol)和1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐(291mg, 1.34mmol)在14ml乙腈中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 并将残留物置于乙酸乙酯中并用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、水和饱和NaCl溶液洗涤。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。将残留物在高真空下干燥。这生成250mg(纯度95%, 理论值的62%)的目标化合物。

[1108] LC-MS(方法1):  $R_t = 1.79\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 367 [M+H]^+$ 。

[1109] 实施例76A

[1110] 2-溴-4-环丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1111]



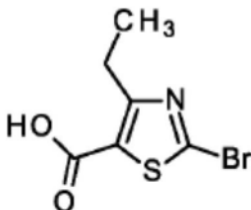
[1112] 将N,N-二异丙基乙胺 (560 $\mu$ l, 3.2mmol) 和丙基膦酸酐 (620 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 1.0mmol) 加入至2-溴-4-环丙基-1,3-噻唑-5-甲酸 (200mg, 806 $\mu$ mol) 和1-(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲胺二盐酸盐 (227mg, 1.05mmol) 在11ml乙腈中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩, 并将残留物置于乙酸乙酯中并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水和饱和NaCl溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。将残留物在高真空下干燥。这生成239mg (纯度78%, 理论值的62%) 的目标化合物。

[1113] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.87\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 373 [M+H]^+$ 。

[1114] 实施例77A

[1115] 2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲酸

[1116]



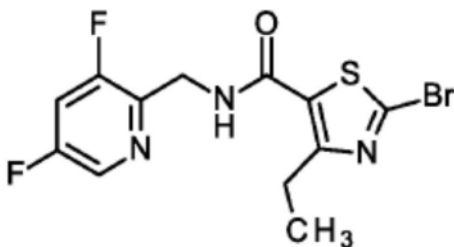
[1117] 将2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲酸甲酯 (150mg, 600 $\mu$ mol) 溶解于3ml THF中。向溶液中加入氢氧化钠水溶液 (3ml, 2.0M, 6mmol), 并将混合物在室温搅拌过夜。在旋转蒸发器上去除THF, 并将残留物用2N盐酸酸化。滤出沉淀的固体并在高真空下干燥。这生成100mg (纯度98%, 理论值的69%) 的目标化合物。

[1118] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.30\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 235 [M+H]^+$ 。

[1119] 实施例78A

[1120] 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基]-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1121]

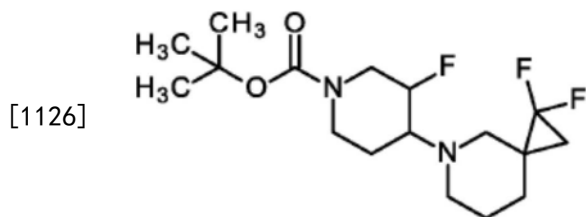


[1122] 将N,N-二异丙基乙胺 (300 $\mu$ l, 1.7mmol) 和丙基膦酸酐 (330 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 550 $\mu$ mol) 加入至2-溴-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲酸 (100mg, 424 $\mu$ mol) 和1-(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲胺二盐酸盐 (120mg, 550 $\mu$ mol) 在5.7ml乙腈中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌2小时。浓缩反应混合物, 并将残留物置于乙酸乙酯中, 并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水和饱和NaCl溶液洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。将残留物在高真空下干燥。这生成150mg (纯度95%, 理论值的93%) 的目标化合物。

[1123] LC-MS (方法4) :  $R_t = 0.86\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 364 [M+H]^+$ 。

[1124] 实施例79A

[1125] diamix-4- (1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基) -3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

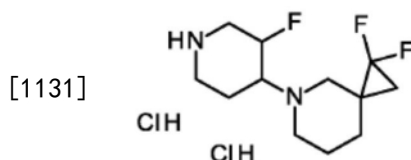


[1127] 将N,N-二异丙基乙胺(570 $\mu$ l, 3.3mmol)加入至rac-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(600mg, 3.27mmol)在15ml 1,2-二氯乙烷中的溶液中,并将混合物搅拌5分钟,之后向混合物中加入rac-3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(355mg, 1.63mmol)和乙酸(140 $\mu$ l, 2.5mmol)。然后在室温搅拌混合物。5小时后,向混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(416mg, 1.96mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。并将残留物溶解于DMSO中,并用制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:Phenomenex Kinetex C185 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%强度甲酸于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2分钟70ml,流动相B 0至2分钟0ml,流动相A 2至10分钟从70ml至55ml,流动相B从0ml至15ml,10至12分钟0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速)纯化。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成264mg(纯度100%,理论值的46%)的目标化合物。

[1128] LC-MS(方法4):R<sub>t</sub>=0.56min;MS(ESIpos):m/z=349[M+H]<sup>+</sup>。

[1129] 实施例80A

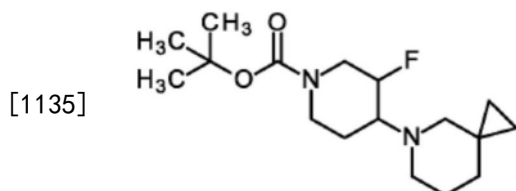
[1130] diamix-1,1-二氟-5- (3-氟哌啶-4-基) -5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐



[1132] 将在1,4-二噁烷中的4M盐酸(950 $\mu$ l, 4.0M, 3.8mmol)加入至diamix-4- (1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基) -3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(264mg, 760 $\mu$ mol)在10ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。随后,将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成246mg的混合物,其不经进一步纯化和分析而进一步反应。

[1133] 实施例81A

[1134] diamix-4- (5-氮杂螺[2.5]辛-5-基) -3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯



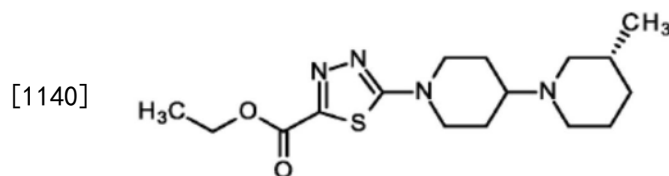
[1136] 将N,N-二异丙基乙胺(410 $\mu$ l, 2.4mmol)加入至5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(350mg, 2.37mmol)在10ml二氯乙烷中的溶液中,并将混合物搅拌5分钟,之后向混合物中加入rac-3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(257mg, 1.19mmol)和乙酸(100 $\mu$ l, 1.8mmol)。然后在室温

搅拌混合物。5小时后,向混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(416mg,1.96mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。并将残留物溶解于DMSO中,并用制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:Phenomenex Kinetex C185 $\mu\text{m}$  100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%强度甲酸于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/分钟,室温,波长200-400纳米,完全进样。梯度概述:流动相A0至2分钟70ml,流动相B 0至2分钟0ml,流动相A 2至10分钟从70ml至55ml,流动相B从0ml至15ml,10至12分钟0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速)纯化。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成179mg(纯度100%,理论值的48%)的目标化合物。

[1137] LC-MS(方法4): $R_t=0.53\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=313[M+H]^+$ 。

[1138] 实施例82A

[1139] 5-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯



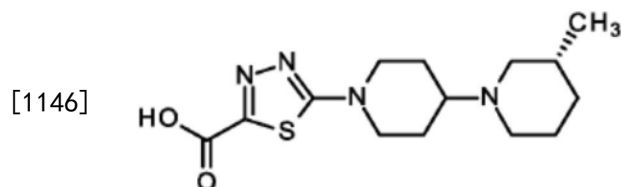
[1141] 将3.67ml(21.09mmol)N,N-二异丙基乙胺加入至在25ml乙腈中的1g(4.22mmol)5-溴-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯和1.077g(4.22mmol)1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐中,将混合物加热至80℃并在此温度搅拌过夜。反应混合物冷却后,用乙酸乙酯稀释溶液并用水洗涤。最后分离出有机相,然后通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤所得有机溶液,干燥并在减压下浓缩至干。这生成1.29g(3.81mmol,理论值的90%)呈红色固体的目标化合物。

[1142]  $^1\text{H}$  NMR(600MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]:0.77-0.87(m,4H,包括在0.82(d,3H)),1.30(t,3H),1.34-1.46(m,1H),1.48-1.67(m,5H),1.72-1.85(m,3H),2.06(br.t,1H),2.48-2.58(m,1H,部分被DMSO掩蔽),2.74(br.t,2H),3.24(td,2H),3.98(br.d,2H),4.34(q,2H)。

[1143] LC-MS(方法1): $R_t=0.82\text{min}$ ;  $m/z=339(M+H)^+$ 。

[1144] 实施例83A

[1145] 5-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸



[1147] 将1.52g(4.49mmol)5-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯溶解于8ml THF,加入538mg(22.45mmol)氢氧化锂,然后将5ml水加入至反应溶液中。然后将反应溶液在室温搅拌数小时。完全转化后,用1N盐酸将反应溶液调节至pH 7,并在旋转蒸发器上浓缩至干。这生成2.95g琥珀色油状物,其通过柱色谱法纯化。

[1148] 条件:使用约1g的部分进行分离。RP柱Chromatorex C18,10 $\mu\text{m}$ ;125x30mm,乙腈/水10/90→梯度38分钟→乙腈/水90/10流速75ml/min。

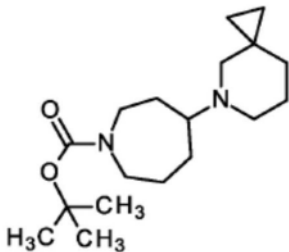
[1149] 最后,合并含产物的级分,并在减压下浓缩至干,并干燥。这生成487mg (1.57mmol, 理论值的35%)的呈白色固体状的目标化合物。

[1150] LC-MS(方法1): $R_t=0.39\text{min}$ ;  $m/z=311\text{ (M+H)}^+$ 。

[1151] 实施例84A

[1152] rac-4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1153]



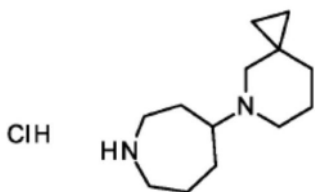
[1154] 向7ml 1,2-二氯乙烷中的5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(346mg, 2.34mmol)的最初装载中加入N,N-二异丙基乙胺(410 $\mu$ l, 2.3mmol),并将混合物搅拌5分钟,然后加入4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(250mg, 1.17mmol)和乙酸(100 $\mu$ l, 1.8mmol)。然后在室温搅拌5小时。之后,向混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(298mg, 1.41mmol),将其在室温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释,并依次用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液和水洗涤。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。并将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:Phenomenex Kinetex C18 5 $\mu$ m 100x 30mm洗脱剂A:水洗脱剂B:乙腈洗脱剂C:2%甲酸于水中洗脱剂D:乙腈/水(80%体积/20%体积)。总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)。梯度概述:洗脱剂A 0-2分钟70ml,洗脱剂B 0-2分钟0ml,洗脱剂A 2-10分钟从70ml至0ml,洗脱剂B从0ml至70ml,10-12分钟0ml,洗脱剂A和70ml,洗脱剂B洗脱剂C和洗脱剂D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速)纯化。除去溶剂后,获得140mg(理论值的39%)的标题化合物。

[1155] LC-MS(方法4):MS(ESIpos): $m/z=309\text{ [M+H]}^+$ 。

[1156] 实施例85A

[1157] rac-5-(氮杂环庚烷-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐

[1158]



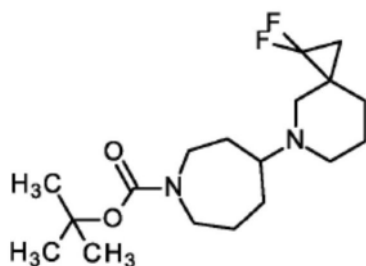
[1159] 将rac-4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(140mg, 454 $\mu$ mol)溶解于4ml二氯甲烷中,加入二噁烷中的盐酸(570 $\mu$ l, 4.0M, 2.3mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物,并将残留物在高真空下干燥。获得139mg(理论值的125%)的目标化合物。

[1160] LC-MS(方法4):MS(ESIpos): $m/z=208\text{ [M-HCl]}^+$ 。

[1161] 实施例86A

[1162] diamix-4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1163]



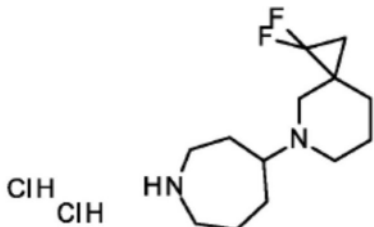
[1164] 向10ml 1,2-二氯乙烷中的rac-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(500mg, 2.72mmol)的最初装载中加入N,N-二异丙基乙胺(470 $\mu$ l, 2.7mmol),并将混合物在室温搅拌5分钟,然后加入4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(290mg, 1.36mmol)和乙酸(120 $\mu$ l, 2.0mmol)。将混合物在室温搅拌5小时。此后,向混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(346mg, 1.63mmol),将其在室温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释,并依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和水洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。并将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x 30mm。洗脱剂A:水,洗脱剂B:乙腈,洗脱剂C:2%甲酸于水中,洗脱剂D:乙腈/水(80%体积/20%体积)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,完全进样。梯度概述:洗脱剂A 0-2分钟70ml,洗脱剂B 0-2分钟0ml,洗脱剂A 2-10分钟从70ml至0ml,洗脱剂B从0ml至70ml,10-12分钟0ml洗脱剂A和70ml洗脱剂B,洗脱剂C和洗脱剂D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。获得292mg(理论值的62%)目标化合物。

[1165] LC-MS(方法4):MS(ESIpos):m/z=345[M+H]<sup>+</sup>。

[1166] 实施例87A

[1167] diamix-5-(氮杂环庚烷-4-基)-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐

[1168]



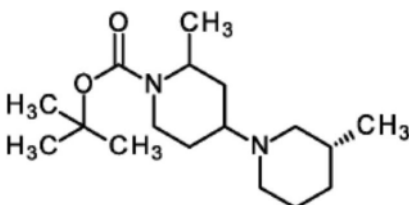
[1169] 向diamix-4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(292mg, 848 $\mu$ mol)在8ml二氯甲烷中的溶液中加入在二噁烷中的盐酸(1.1ml, 4.0M, 4.2mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。随后,在旋转蒸发器上浓缩反应混合物,并将残留物在高真空下干燥,获得194mg(理论值的72%)目标化合物。

[1170] LC-MS(方法4):MS(ESIpos):m/z=245[M-2HCl]<sup>+</sup>。

[1171] 实施例88A

[1172] diamix-(3R)-2',3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

[1173]

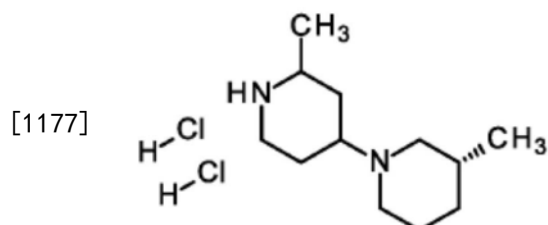


[1174] 向5.8ml 1,2-二氯乙烷中的(3R)-3-甲基哌啶盐酸盐(318mg, 2.34mmol)中加入N,

N-二异丙基乙胺(410 $\mu$ l, 2.3mmol), 并将混合物在室温搅拌5分钟, 然后加入rac-2-甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg, 1.17mmol)和乙酸(100 $\mu$ l, 1.8mmol)。随后, 将混合物在室温搅拌过夜。然后向混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(298mg, 1.41mmol), 将其在室温另外搅拌5小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和水洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。残留物(340mg)不经分析而进一步转化。

[1175] 实施例89A

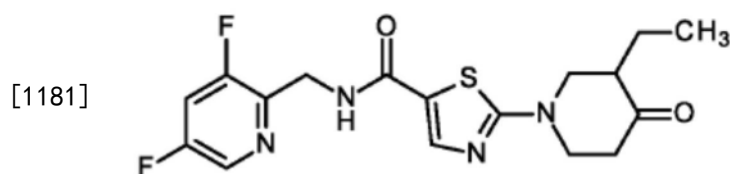
[1176] diamix- (3R)-2', 3-二甲基-1, 4'-联哌啶二盐酸盐



[1178] 将diamix- (3R)-2', 3-二甲基[1, 4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(340mg, 1.15mmol)溶解于16ml二氯甲烷中, 加入在二噁烷中的盐酸(1.4ml, 4.0M, 5.7mmol), 并将混合物在室温搅拌5小时。浓缩反应混合物, 并将残留物在高真空下干燥。残留物(290mg)不经分析而进一步转化。

[1179] 实施例90A

[1180] N-[(3, 5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-氧代哌啶-1-基)-1, 3-噻唑-5-甲酰胺

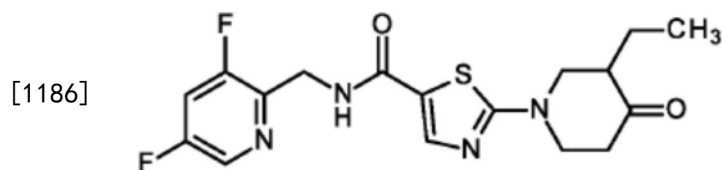


[1182] 将1g (2.99mmol) 2-溴-N-[(3, 5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1, 3-噻唑-5-甲酰胺加入至40ml水中, 并与1.9g (17.96mmol) 碳酸钠混合。然后将538mg (3.29mmol) 的3-乙基哌啶-4-酮盐酸盐计量加入反应溶液, 随后在回流温度搅拌过夜。冷却后, 用二氯甲烷萃取反应混合物。将所得有机相用碳酸氢钠溶液洗涤, 分离并通过防水过滤器(water-repellent filter) (MN 616WA 1/4槽式过滤器(MN 616WA 1/4fluted filter, D=12.5厘米)过滤。然后将所得滤液在旋转蒸发器上浓缩并在减压下干燥。获得1.1g (2.89mmol, 理论值的97%) 呈无定形固体状的目标化合物, 其不经进一步纯化, 用手性制备型HPLC分离成对映异构体。

[1183] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.42\text{min}$ ;  $m/z = 381 (M+H)^+$ 。

[1184] 实施例91A和实施例92A

[1185] N-[(3, 5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-氧代哌啶-1-基)-1, 3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1和2)



[1187] 将1g (2.89mmol) 外消旋的N-[(3, 5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-氧代哌

啉-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺在手性相上通过制备型HPLC分离为对映异构体[柱:Daicel Chiralpak AY-H, 5 $\mu$ m, 250mm x 20mm (SFC); 洗脱剂:CO<sub>2</sub>/2-丙醇55:45; 压力:90巴; 流速:95g/min; UV检测:210nm; 温度:40℃]:

[1188] 实施例91A(对映异构体1):

[1189] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1190] 收率:487mg

[1191]  $R_t$ =4.02min; 化学纯度>99%; >97% ee

[1192] [柱:Chiraltek AY-3, 3 $\mu$ m, 100mm x 4.6mm; 洗脱剂:CO<sub>2</sub>/乙醇) 90:10; 流速:3ml/分钟; 压力:130巴; 温度:40℃; UV检测:210nm]。

[1193] LC-MS(方法1):  $R_t$ =1.41min;  $m/z$ =381 (M+H)<sup>+</sup>。

[1194] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0.89 (t, 3H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.41-2.48 (1, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.55 (br. d, 2H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.938.47 (d, 1H), 8.76 (t, 1H)。

[1195]  $[\alpha]_D^{20}$  = -14.69° (c=0.440, 甲醇)。

[1196] 实施例92A(对映异构体2):

[1197] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1198] 收率:476mg

[1199]  $R_t$ =5.98min; 化学纯度>99%; >97% ee

[1200] [柱:Chiraltek AY-3, 3 $\mu$ m, 100mm x 4.6mm; 洗脱剂:CO<sub>2</sub>/乙醇) 90:10; 流速:3ml/min; 压力:130巴; 温度:40℃; UV检测:210nm]。

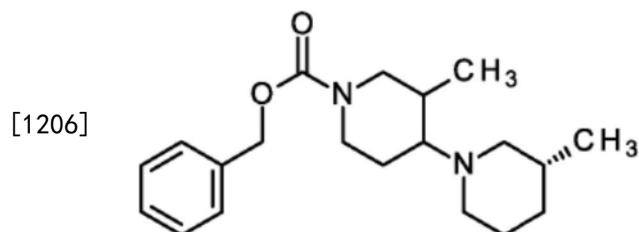
[1201] LC-MS(方法1):  $R_t$ =1.41min;  $m/z$ =381 (M+H)<sup>+</sup>。

[1202] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0.89 (t, 3H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.42-2.48 (1, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.55-2.63 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.55 (br. d, 2H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.938.47 (d, 1H), 8.76 (t, 1H)。

[1203]  $[\alpha]_D^{20}$  = +11.64° (c=0.435, 甲醇)。

[1204] 实施例93A

[1205] Diamix-顺式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯



[1207] 向25ml二氯甲烷中的(3R)-3-甲基哌啶盐酸盐(1000mg, 4.04mmol)的最初装载中加入N,N-二异丙基乙胺(1.41ml, 8.1mmol), 并将混合物在室温搅拌5分钟, 然后加入rac-3-甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(1.1g, 8.1mmol)和乙酸(0.35ml, 6.1mmol)。然后将三乙酰氧

基硼氢化钠(1.03g, 4.85mmol)加入混合物, 将其在室温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 并依次用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液和水洗涤。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。所得残留物溶解在18ml乙腈+MeOH的混合物中, 并用制备型HPLC纯化。

[1208] 方法: 仪器: Waters Prep LC/MS系统, 柱: XBridge C185 $\mu\text{m}$ 100x30 mm。

[1209] 洗脱剂A: 水, 洗脱剂B: 乙腈, 洗脱剂C: 1%氨于水; 总流速: 80ml/min, 40 $^{\circ}\text{C}$ , 波长210nm。

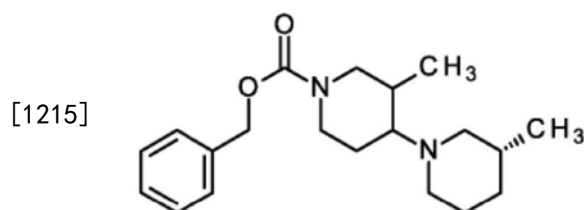
[1210] 梯度概述: 洗脱剂A 0至4min 25%, 洗脱剂B 0至4min 70%, 洗脱剂C 0至4min 5%。洗脱剂A 4至4.71min 0%, 洗脱剂B 4至4.71min 95%, 洗脱剂C 4至4.71min 5%。洗脱剂A 4.71至4.78min 25%, 洗脱剂B 4.71至4.78min 70%, 洗脱剂C 4.71至4.78min 5%。

[1211] 除去溶剂后, 获得716mg (2.13mmol, 纯度98%, 理论值的53%) 的标题化合物。

[1212]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 0.76 (d, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H, 包括在0.82 (d, 3H)), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.60-2.96 (m, 4H), 3.88 (br.d, 1H), 4.07 (br.d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H)。

[1213] 实施例94A和实施例95A

[1214] 顺式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(非对映异构体1和2)



[1216] 将716mg (2.17mmol) 顺式非对映异构体混合物diamix-顺式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯在手性相上通过制备型HPLC分离成顺式非对映异构体1和2 [柱: Daicel Chiralpak AY-H, 5 $\mu\text{m}$ , 250mm x 20mm; 洗脱剂: 正庚烷/(乙醇+0.2%二乙胺) 95:5; 流速: 15ml/min; UV检测: 220nm; 温度: 30 $^{\circ}\text{C}$ ]:

[1217] 实施例94A(顺式非对映异构体1):

[1218] 顺式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[1219] 收率: 287mg

[1220]  $R_t$  = 7.44min; 化学纯度 >99%; >99% de

[1221] [柱: Chiralpak AY-H, 5 $\mu\text{m}$ , 250mm x 4.6mm; 洗脱剂: 正庚烷/(乙醇+0.2%二乙胺) 95:5; 流速: 1ml/min; 温度: 30 $^{\circ}\text{C}$ ; UV检测: 220nm].

[1222] LC-MS(方法1):  $R_t$  = 1.02min;  $m/z$  = 331 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

[1223]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 0.76 (d, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H, 包括在0.82 (d, 3H)), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.60-2.96 (m, 4H), 3.88 (br.d, 1H), 4.07 (br.d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H)。

[1224] 实施例95A(顺式非对映异构体2):

[1225] 顺式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯

[1226] 收率: 135mg

[1227]  $R_t=8.06\text{min}$ ;化学纯度>99%;>99%de

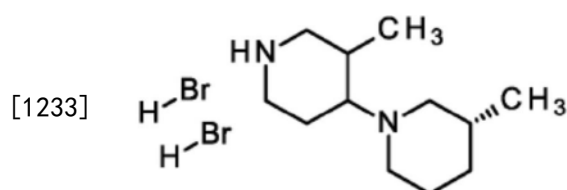
[1228] [柱:Chiralpak AY-H,  $5\mu\text{m}$ ,  $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$ ;洗脱剂:正庚烷/(乙醇+0.2%二乙胺) 95:5;流速:1ml/min;温度:30℃;UV检测:220nm].

[1229] LC-MS(方法1): $R_t=1.02\text{min}$ ;m/z=331(M+H)<sup>+</sup>。

[1230] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76 (d, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H, 包括在0.83 (d, 3H)), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.62-2.99 (m, 4H), 3.88 (br.d, 1H), 4.07 (br.d, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

[1231] 实施例96A

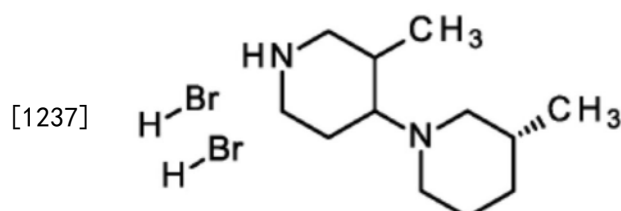
[1232] 顺式-(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-联哌啶二氢溴酸盐(非对映异构体1)



[1234] 将280mg (0.85mmol) 顺式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(非对映异构体1;实施例94A)溶解于5ml HBr/冰醋酸混合物中,同时用冰冷却,并在0℃搅拌15分钟。随后,去除冰浴,并将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物与乙醚混合,并抽吸滤出形成的沉淀,用乙醚反复洗涤,并在高真空下干燥。获得260mg (0.73mmol, 理论值的86%)的标题化合物,其不经进一步分析而已被进一步转化。

[1235] 实施例97A

[1236] 顺式-(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-联哌啶二氢溴酸盐(非对映异构体2)

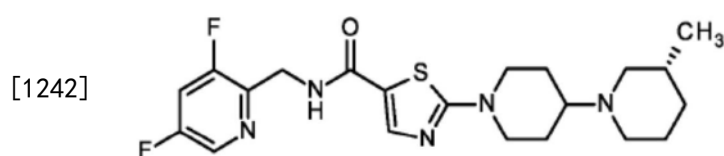


[1238] 将130mg (0.39mmol) 顺式-(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸苄酯(非对映异构体2;实施例95A)溶解于3ml HBr/冰醋酸混合物中,同时用冰冷却,并在0℃搅拌15分钟。随后,去除冰浴,并将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物与乙醚混合,并抽吸滤出形成的沉淀,用乙醚反复洗涤,并在高真空下干燥。获得124mg (0.35mmol, 理论值的88%)的标题化合物,其不经进一步分析而已被进一步转化。

[1239] 工作实施例:

[1240] 实施例1

[1241] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1243] 将13g (38.91mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺, 8.51g (38.91mmol) (3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶盐酸盐(1:1) (W02015091420实施例1A;CAS登录号1799475-27-6)和20.62g (194.53mmol) 碳酸钠在200ml水中加热至120℃,并在此温度搅拌过夜。反应混合物冷却后,用乙酸乙酯萃取溶液。分离的有机相随后通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在旋转蒸发器上浓缩至干。将所得残留物置于乙腈中,加热至80℃,并在搅拌下缓慢冷却回室温。抽吸滤出沉淀的固体,并用乙腈洗涤。然后再一次将残留物置于乙腈中,并再次重结晶。这生成10.75g (24.68mmol,理论值的63%) 呈浅米色固体状的目标化合物。合并两种母液并在旋转蒸发器上浓缩至干。所得残留物在硅胶上通过柱色谱法进一步纯化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 100g柱流动相:二氯甲烷→梯度20CV(CV=柱体积)→二氯甲烷/甲醇9:1)。然后合并所得产物级分,在旋转蒸发器上浓缩并从乙腈中重结晶。这生成另外3.28g (7.48mmol,理论值的19%) 呈浅米色固体状的目标化合物。

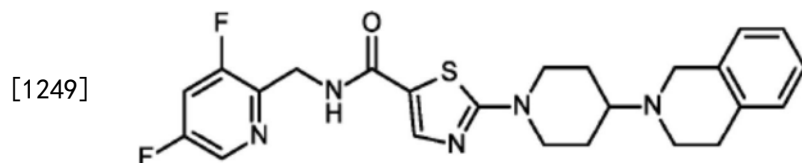
[1244]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 0.76-0.86 (m, 4H, 包括在0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

[1245] LC-MS (方法4):  $R_t=0.50\text{min}$ ;  $m/z=436$  (M+H) $^+$ 。

[1246]  $[\alpha]_D^{20}=-8.06^\circ$  (c=0.430, 甲醇)。

[1247] 实施例2

[1248] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1250] 将60mg (0.18mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺、51mg (0.18mmol) 2-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉二盐酸盐和95mg (0.9mmol) 碳酸钠在1ml水中在密闭容器中加热至160℃并在此温度搅拌30分钟。反应混合物冷却后,加入水,并用二氯甲烷萃取溶液。分离的有机相随后通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在旋转蒸发器上浓缩至干。所得残留物在硅胶上通过柱色谱法进一步纯化(Isolera Biotage SNAP-Ultra 10g柱流动相:乙酸乙酯→梯度5CV(CV=柱体积)→乙酸乙酯/甲醇95:5)。然后合并所得产物级分,并在旋转蒸发器上浓缩至干。这生成62.7mg (0.13mmol,理论值的74%) 呈黄色固体状的目标化合物。

[1251]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.01-7.12 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.76 (t, 1H)。

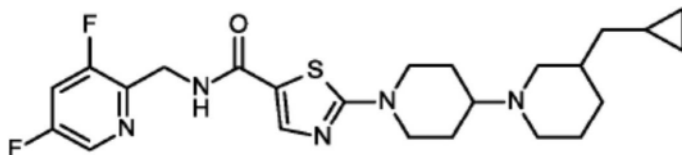
[1252] LC-MS (方法1):  $R_t=0.97\text{min}$ ;  $m/z=470$  (M+H) $^+$ 。

[1253] 实施例3

[1254] 2-[3-(环丙基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,

## 3-噻唑-5-甲酰胺(外消旋体)

[1255]



[1256] 将32mg (0.10mmol) 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺、22mg (0.10mmol) 的3-(环丙基甲基)-1,4'-联哌啶(外消旋体)和31mg (0.29mmol) 碳酸钠在密闭容器中的1ml水中的加热至120℃并在此温度搅拌30分钟。反应混合物冷却后,用二氯甲烷萃取溶液。分离的有机相随后通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在旋转蒸发器上浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1257] 方法7:仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185μm100x30 mm

[1258] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)

[1259] 梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

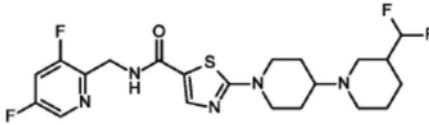
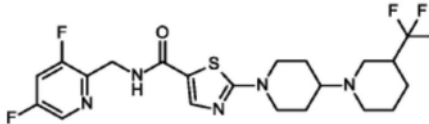
[1260] 这生成40.8mg (0.09mmol,理论值的88%)呈白色冻干物形式的目标化合物。

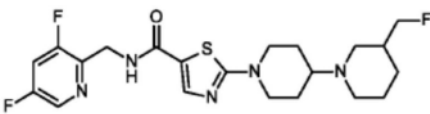
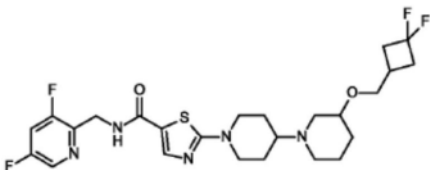
[1261]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): -0.07-0.03 (m, 2H), 0.34-0.43 (m, 2H), 0.60-0.73 (m, 1H), 0.80-0.94 (m, 1H), 0.99-1.14 (m, 2H), 1.32-1.65 (m, 5H), 1.68-1.91 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.44-2.59 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.73 (br. d, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

[1262] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.13\text{min}$ ;  $m/z = 476 (M+H)^+$ 。

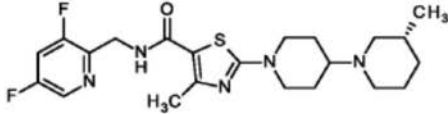
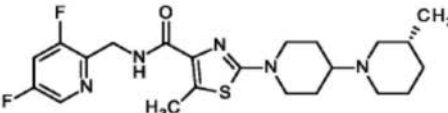
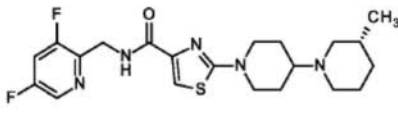
[1263] 类似于实施例1至3,由每种情况下所述的起始材料制备实施例4至14的以下化合物:

[1264]

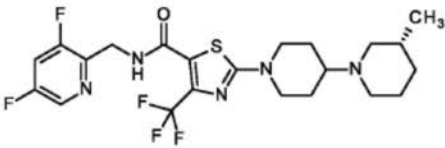
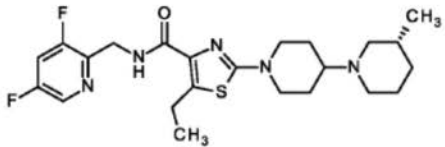
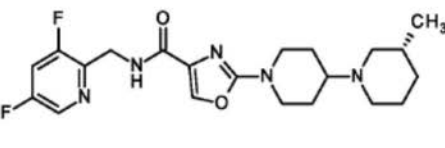
| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                  | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4   | <p>2-[3-(二氟甲基)[1,4'-联吡啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (外消旋体)</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-(二氟甲基)-1,4'-联吡啶二盐酸盐(外消旋体)</p>  | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm):<br/> 1.11-1.21(m,1H),<br/> 1.37-1.53(m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81(m, 2H),<br/> 1.88-1.98(m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H, 部分被 DMSO 掩蔽),<br/> 2.72(br. d, 1H), 2.79(br. d, 1H), 3.05(td, 2H), 3.94(br. d, 2H), 4.53(br. d, 2H),<br/> 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93(td, 1H), 8.47(d, 1H), 8.75(t, 1H)。</p> <p>LC-MS (方法 5):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.51 min; m/z = 472 (M+H)<sup>+</sup>。</p> |
| 5   | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (外消旋体)</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-(三氟甲基)-1,4'-联吡啶二盐酸盐(外消旋体)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm):<br/> 1.15-1.27(m,1H),<br/> 1.38-1.56(m, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82(m, 2H),<br/> 1.82-1.88(m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H),<br/> 2.57-2.66(m, 1H), 2.81(br. d, 1H), 2.96(br. d, 1H),<br/> 3.00-3.10(m, 2H), 3.95(br. d, 2H), 4.53(br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95(m, 1H),<br/> 8.47(d, 1H), 8.71(t, 1H)。</p> <p>LC-MS (方法 5):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.63 min; m/z = 490 (M+H)<sup>+</sup>。</p>  |

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                                 | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6   | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (外消旋体)</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-(氟甲基)-1,4'-联吡啶二盐酸盐(外消旋体)</p>                   | <p><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 0.95-1.07(m,1H), 1.37-1.54(m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.73-1.91(m, 3H), 2.02(t, 1H), 2.15 (t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H,部分被 DMSO 掩蔽), 2.68-2.75(m, 1H), 2.80(br. d, 1H),3.01-3.1(m, 2H), 3.94(br. d, 2H), 4.21-4.29(m, 1H), 4.31-4.39(m, 1H), 4.53(br. d, 2H), 7.83 (s, 1H),7.88-7.95(m, 1H), 8.47(d, 1H), 8.71(t, 1H)。</p> <p>LC-MS (方法 5):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.48 min; m/z = 454 (M+H)<sup>+</sup>。</p>                                                                  |
| 7   | <p>2-{3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基][1,4'-联吡啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (外消旋体)</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]1,4'-联吡啶(外消旋体)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 1.02-1.12(m,1H), 1.30-1.40(m, 1H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.60-1.67(m, 1H), 1.73-1.80(m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.98(br. t,1H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.24-2.35 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, 部分被 DMSO 掩蔽), 2.62-2.68(m, 1H), 2.95(br. d, 1H),3.04(br. t, 2H), 3.24-3.30(m, 1H), 3.41-3.50(m, 2H), 3.94(br. d, 2H), 4.53(br. d, 2H), 7.83 (s, 1H),7.88-7.95(m, 1H), 8.47(d, 1H), 8.71(t, 1H)。</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.11 min; m/z = 542 (M+H)<sup>+</sup>。</p> |

[1265]

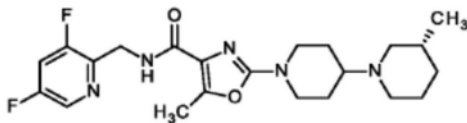
| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                               | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8   | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.02 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.46 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.98 min; m/z = 450 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                |
| 9   | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.73-0.92 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.68 (m, 6H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.97-2.14 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.03 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.95 (m, 1H), 8.02 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.92 min; m/z = 450 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                           |
| 10  | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐</p>         | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.02 (td, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.48 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 4):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.56 min; m/z = 436 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

[1266]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                       | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11  | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.80 (br. d, 2H), 2.05 (td, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.09 (td, 2H), 3.88 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.89-7.97 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.90 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.24 min; m/z = 504 (M+H)<sup>+</sup></p>              |
| 12  | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酰胺和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐</p>         | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.13 (t, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.75 (br. t, 2H), 2.96 (td, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.91 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.46 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 4):<br/>R<sub>t</sub> = 0.68 min; m/z = 464 (M+H)<sup>+</sup></p> |
| 13  | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐</p>                 | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.97 (br. t, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.47 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 4):<br/>R<sub>t</sub> = 0.52 min; m/z = 420 (M+H)<sup>+</sup></p>                                                |

[1267]

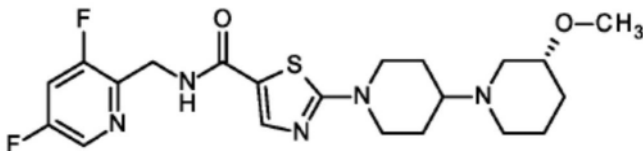
[1268]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                               | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14  | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲酰胺和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.76 (br. d, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.36-2.58 (m, 4H, 部分被DMSO掩蔽, 包括在 2.50 (br. s, 3H)), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.92 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.54 (br. d, 2H), 7.91 (br. t, 1H), 8.09 (br. t, 1H), 8.47 (br. s, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 4):<br/>R<sub>t</sub> = 0.57 min; m/z = 434 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

[1269] 实施例15

[1270] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲氧基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-5-甲酰胺

[1271]



[1272] 将100mg (0.28mmol) 的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噁唑-5-甲酰胺溶解在5ml二氯甲烷中,并加入65mg (0.57mmol) 的(3R)-3-甲氧基哌啶和24μl (0.43mmol) 冰醋酸。然后计量加入72mg (0.34mmol) 乙酰氧基硼氢化钠,然后将反应溶液在室温继续搅拌过夜。随后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并用碳酸氢钠溶液洗涤。最后分离出有机相,然后将所得有机溶液通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1273] 方法8:

[1274] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185μm 100x30 mm

[1275] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%) 总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)

[1276] 梯度概述:流动相A 0至2min 63ml,流动相B 0至2min 7ml,流动相A 2至10min从63ml至39ml和流动相B从7ml至31ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

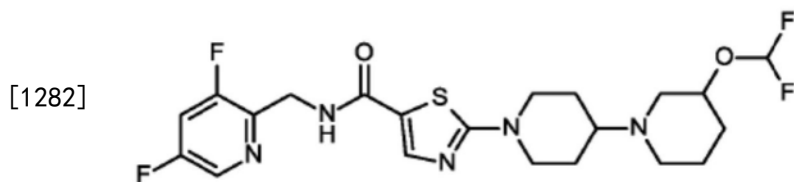
[1277] 这生成62mg (0.14mmol,理论值的48%) 呈白色冻干物的目标化合物。

[1278] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 1.00-1.11 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.77 (br. d, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.98 (t, 1H), 2.11 (t, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.64 (br. d, 1H), 2.94 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

[1279] LC-MS(方法1): R<sub>t</sub>=0.83min; m/z=452 (M+H)<sup>+</sup>。

## [1280] 实施例16

[1281] 2-[3-(二氟甲氧基)[1,4'-联吡啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(外消旋体)



[1283] 将100mg (0.28mmol)的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺溶解在5ml二氯甲烷中,并加入86mg (0.57mmol)的3-(二氟甲氧基)哌啶(外消旋体)和24 $\mu$ l (0.43mmol)的冰醋酸。然后计量加入72mg (0.34mmol)的乙酰氧基硼氢化钠,然后将反应溶液在室温继续搅拌过夜。随后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并用碳酸氢钠溶液洗涤。最后分离出有机相,然后将所得有机溶液通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1284] 方法9:

[1285] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm

[1286] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%) 总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)

[1287] 梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

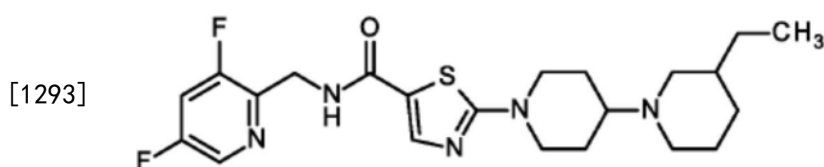
[1288] 这生成60mg (0.12mmol,理论值的44%)呈白色冻干物的目标化合物。

[1289]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 1.27-1.36 (m, 1H), 1.36-1.53 (m, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.90 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 6.57-6.88 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H)。

[1290] LC-MS(方法1):  $R_t=0.91\text{min}$ ;  $m/z=488$  (M+H) $^+$ 。

## [1291] 实施例17

[1292] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基[1,4'-联吡啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(外消旋体)



[1294] 将100mg (0.28mmol)的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺溶解在5ml二氯甲烷中,并加入64mg (0.57mmol)的3-乙基哌啶(外消旋体)和24 $\mu$ l (0.43mmol)的冰醋酸。然后计量加入72mg (0.34mmol)的乙酰氧基硼氢化钠,并将反应溶液在室温继续搅拌过夜。随后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并用碳酸氢钠溶液洗涤。最后分离出有机相,然后将所得有机溶液通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1295] 方法7:

[1296] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm

[1297] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)

[1298] 梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

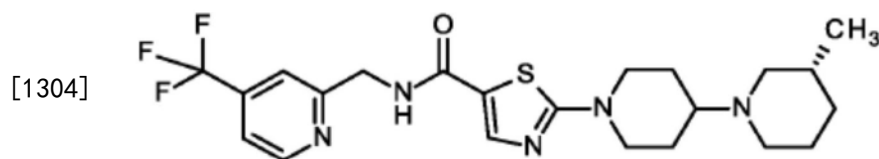
[1299] 这生成46mg(0.10mmol,理论值的36%)呈白色冻干物的目标化合物。

[1300]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在0.85 (t, 3H)), 1.09-1.25 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 2.08 (br. t, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H)。

[1301] LC-MS(方法1):  $R_t=0.99\text{min}$ ;  $m/z=450$  (M+H) $^+$ 。

[1302] 实施例18

[1303] 2-[ (3R) -3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1305] 将0.46ml (2.62mmol) 的N,N-二异丙基乙胺加入至200mg (0.52mmol) 的2-[ (3R) -3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺二盐酸盐和122mg (0.58mmol) 的1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(1:1)在20ml乙腈中,然后在室温将0.34ml (0.58mmol) 50%强度的T3P(2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物)在乙酸乙酯中的溶液逐滴加入至反应溶液。添加结束后,将反应溶液在室温搅拌过夜。然后用水和用二氯甲烷萃取反应混合物。最后分离出有机相,然后将所得有机溶液通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1306] 方法7:

[1307] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm

[1308] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)

[1309] 梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

[1310] 这生成55mg(0.12mmol,理论值的23%)呈白色冻干物的目标化合物。

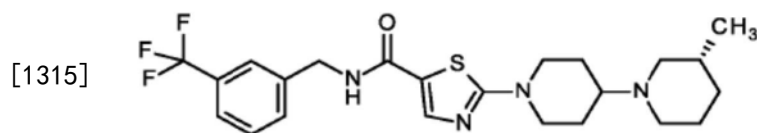
[1311]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0.74-0.89 (m, 4H, 包括在0.82 (d, 3H)), 1.34-1.68 (m, 6H), 1.70-1.84 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽),

2.69-2.80 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.89 (t, 1H)。

[1312] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.05 \text{ min}$ ;  $m/z = 469 (M+H)^+$ 。

[1313] 实施例19

[1314] 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[3-(三氟甲基)苄基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1316] 将100mg (0.26mmol) 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐溶解于10ml二氯甲烷中,加入56mg (0.42mmol) 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-胺,并将混合物在室温搅拌30分钟。随后,将60 $\mu$ l吡啶和然后46mg (0.26mmol) 的1-[3-(三氟甲基)苄基]甲胺计量加入至反应溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。加入水后,抽吸滤出所得沉淀。分离出所得双相滤液,并将所得有机相通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1317] 方法11:

[1318] 仪器:Abimed Gilson 305;柱:Reposil C1810 $\mu$ m,250mm x 30mm;流动相:水,流动相B:乙腈;梯度:0-3min 10% B,3-27min 10% B $\rightarrow$ 95% B,27-34.5min 95% B,34.5-35.5min 95% B $\rightarrow$ 10% B,35.5-36.5min 10% B;流速:50ml/min;室温;UV检测:210nm。

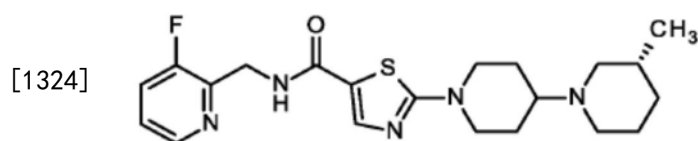
[1319] 这生成45mg (0.10mmol,理论值的37%)的目标化合物。

[1320]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0.78-0.91 (m, 4H, 包括在0.83 (d, 3H)), 1.37-1.69 (m, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (t, 1H)。

[1321] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.31 \text{ min}$ ;  $m/z = 467 (M+H)^+$ 。

[1322] 实施例20

[1323] N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1325] 将0.18ml (1.05mmol) 的N,N-二异丙基乙胺加入至100mg (0.26mmol) 的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和47mg (0.29mmol) 的1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(1:1)在10ml乙腈中,然后将0.17ml (0.29mmol) 50%强度的T3P(2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物)在乙酸乙酯中的溶液在室温计量加入至反应溶液。添加结束后,将反应溶液在室温搅拌过夜。然后用水和用二氯甲烷萃取反应混合物。最后分离出有机相,然后将所得有机溶液通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1326] 方法9:

[1327] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm

[1328] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)

[1329] 梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

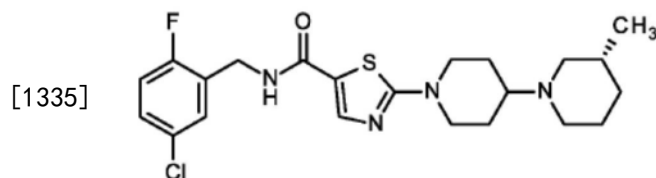
[1330] 这生成5.4mg(0.01mmol,理论值的5%)呈白色冻干物的目标化合物。

[1331]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0.75-0.89 (m, 4H, 包括在0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.56 (dd, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.38 (dt, 1H), 8.69 (t, 1H)。

[1332] LC-MS (方法4):  $R_t=0.48\text{min}$ ;  $m/z=418$  (M+H) $^+$ 。

[1333] 实施例21

[1334] N-(5-氯-2-氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1336] 将0.18ml (1.05mmol)的N,N-二异丙基乙胺加入至100mg (0.26mmol)的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和46mg (0.29mmol)的1-(5-氯-2-氟苄基)甲胺在10ml乙腈中,然后将0.17ml (0.29mmol) 50%强度的T3P(2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物)在乙酸乙酯中的溶液在室温计量加入至反应溶液。添加结束后,将反应溶液在室温搅拌过夜。然后用水和用二氯甲烷萃取反应混合物。最后分离出有机相,然后将所得有机溶液通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米)过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1337] 方法7:

[1338] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu\text{m}$  100x30 mm

[1339] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样(完全进样)

[1340] 梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

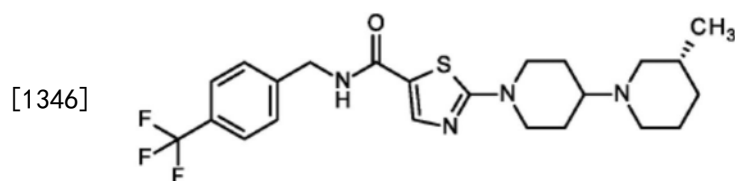
[1341] 这生成45mg的在硅胶上通过柱色谱法进一步纯化的混合物(Isolera Biotage SNAP-Ultra 10g柱;流动相:环己烷/乙酸乙酯8:2→梯度15CV(CV=柱体积)→环己烷/乙酸乙酯2:8)。这生成16mg(0.04mmol,理论值的14%)的呈米色固体状的目标化合物。

[1342]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.41 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.76 (t, 1H)。

[1343] LC-MS (方法4) :  $R_t = 0.68\text{min}$ ;  $m/z = 451/453 (M+H)^+$ 。

[1344] 实施例22

[1345] 2-[ (3R) -3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[4-(三氟甲基)苄基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1347] 将0.22ml (1.23mmol) 的N,N-二异丙基乙胺加入至200mg (0.31mmol, 纯度59%) 的2-[ (3R) -3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和59mg (0.34mmol) 的1-[4-(三氟甲基)苯基]甲胺在10ml乙腈中,然后将0.2ml (0.34mmol) 的50%强度的T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物) 在乙酸乙酯中的溶液在室温计量加入至反应溶液。添加结束后,将反应溶液在室温搅拌过夜。然后用水和用二氯甲烷萃取反应混合物。最后分离出有机相,然后将所得有机溶液通过疏水性过滤器(折叠过滤器MN 616WA 1/4,D=12.5厘米) 过滤,干燥并在减压下浓缩至干。所得残留物用以下方法纯化。

[1348] 方法10:

[1349] 仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu\text{m}$  100x30 mm

[1350] 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C 2%氨于水中,流动相D:乙腈/水 (80体积%/20体积%) 总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,柱头进样 (完全进样)

[1351] 梯度概述:流动相A 0至2min 39ml,流动相B 0至2min 31ml,流动相A 2至10min从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/分钟的恒定流速。

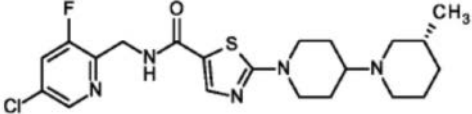
[1352] 这生成25mg (0.05mmol, 理论值的17%) 呈白色冻干物的目标化合物。

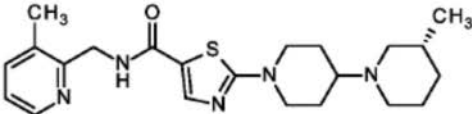
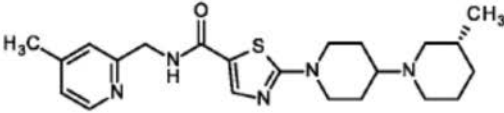
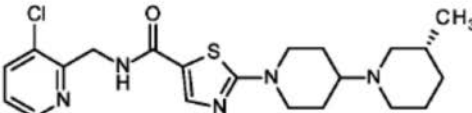
[1353]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm) : 0.74-0.89 (m, 4H, 包括在0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.47 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.83 (t, 1H)。

[1354] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.27\text{min}$ ;  $m/z = 467 (M+H)^+$ 。

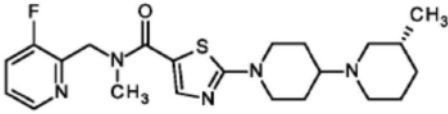
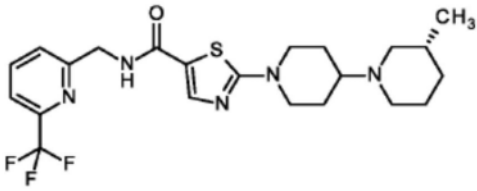
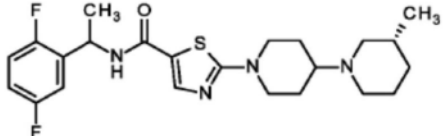
[1355] 类似于实施例18至22,由每种情况下所述的起始材料制备实施例23至37的以下化合物:

[1356]

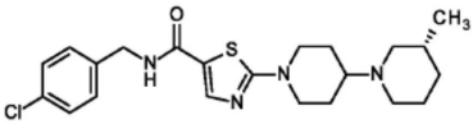
| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                               | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23  | <p>N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(5-氟吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.74-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H, 2.44-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.73 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.04 min; m/z = 452/454 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                             | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24  | <p>2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-N-[(3-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(3-甲基吡啶-2-基)甲胺</p>         | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.54 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.66 min; m/z = 414 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 25  | <p>2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-N-[(4-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(4-甲基吡啶-2-基)甲胺</p>         | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.78 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.63 min; m/z = 414 (M+H)<sup>+</sup>.</p>      |
| 26  | <p>N-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(3-氯吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.60 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.64 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.93 min; m/z = 434/436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>         |

[1357]

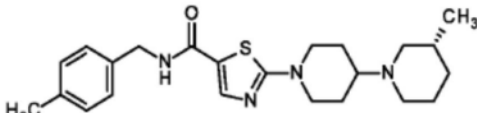
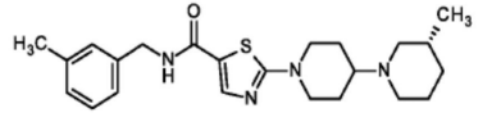
| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                        | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27  | <p>N-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和(3-氟吡啶-2-基)-N-甲基甲胺</p>               | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.74-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H), 8.37-8.45 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.91 min; m/z = 432 (M+H)<sup>+</sup>.</p>  |
| 28  | <p>2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲胺盐酸盐 (1:1)</p>   | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.95 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.09 min; m/z = 468 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                     |
| 29  | <p>N-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p> <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(5-氟吡啶-2-基)甲胺</p>                                                                                                        | <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.91 min; m/z = 434/436 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 30  | <p>N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (非对应异构体混合物)</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(2,5-二氟苯基)乙胺 (外消旋体)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.66 (m, 9H, 包括在 1.42 (d, 3H)), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.73 (br. t, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.22 min; m/z = 449 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

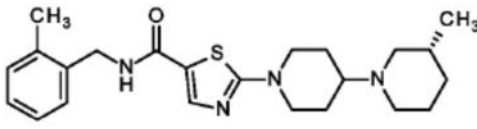
[1358]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                         | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31  | <p>N-[(3-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p> <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(1:1)</p>                                                         | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.57 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.02 min; m/z = 452/454 (M+H)<sup>+</sup>.</p>            |
| 32  | <p>2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-N-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p> <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-[6-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]甲胺</p>                                                             | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.75-0.89 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.87 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 4):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.65 min; m/z = 484 (M+H)<sup>+</sup>.</p>   |
| 33  | <p>N-(4-氯苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(4-氯苄基)甲胺</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.05 (br. td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.75 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.18 min; m/z = 433/435 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

[1359]

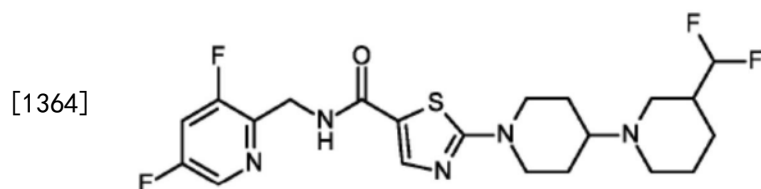
[1360]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                           | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34  | <p>N-(2-氯-5-氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p> <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(2-氯-5-氟苄基)甲胺</p>                                                                               | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.77 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.23 min; m/z = 451/453 (M+H)<sup>+</sup>.</p>  |
| 35  | <p>N-(4-甲基苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(4-甲基苄基)甲胺</p>   | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.73 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.34 (d, 2H), 7.15 (q, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.68 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.19 min; m/z = 413 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                    |
| 36  | <p>N-(3-甲基苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(3-甲基苄基)甲胺</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.35 (d, 2H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.69 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.19 min; m/z = 413 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                         | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37  | <p>N-(2-甲基苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐和 1-(2-甲基苄基)甲胺</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.66 (m, 6H), 1.72-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.58 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.16 min; m/z = 413 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

[1362] 实施例38和实施例39

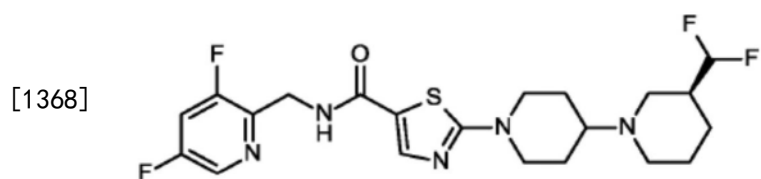
[1363] 2-[3-(二氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1和2)



[1365] 将203mg (0.43mmol) 的外消旋的2-[3-(二氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(实施例4) 在手性相上通过制备型HPLC分离成对映异构体[柱:Daicel Chiralpak AY-H, 5μm, 250mm x 20mm; 流动相:2-丙醇+0.2% 二乙胺/正庚烷50:50; 流速:20ml/min; UV检测:220nm; 温度:40℃]:

[1366] 实施例38(对映异构体1):

[1367] 2-[(3S)-3-(二氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1369] 收率:97mg

[1370] R<sub>t</sub>=4.93min; 化学纯度>99%; >99% ee

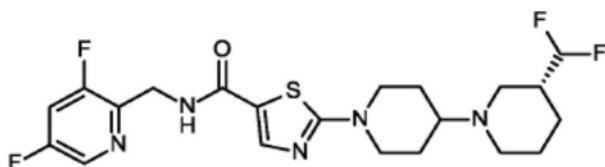
[1371] [柱:Chiraltek AY-3, 3μm, 100mm x 4.6mm; 流动相:异己烷/2-丙醇+0.2% 二乙胺 20:80; 流速:1ml/min; 温度:25℃; UV检测:220nm].

[1372] LC-MS(方法5): R<sub>t</sub>=1.52min; m/z=472 (M+H)<sup>+</sup>.

[1373] 实施例39(对映异构体2):

[1374] 2-[(3R)-3-(二氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1375]



[1376] 收率:101mg

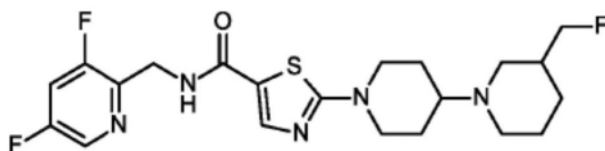
[1377]  $R_t=6.03\text{min}$ ;化学纯度>96%;>94% ee[1378] [柱:Chiraltek AY-3,  $3\mu\text{m}$ ,  $100\text{mm} \times 4.6\text{mm}$ ;流动相:异己烷/2-丙醇+0.2%二乙胺 20:80;流速:1ml/min;温度:25℃;UV检测:220nm].[1379] LC-MS (方法5):  $R_t=1.52\text{min}$ ;  $m/z=472\text{ (M+H)}^+$ .[1380]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 1.11-1.22 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H, 部分被 DMSO 掩蔽), 2.72 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (t, 1H).

[1381] 实施例40和实施例41

[1382] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-

[1383] 基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1和2)

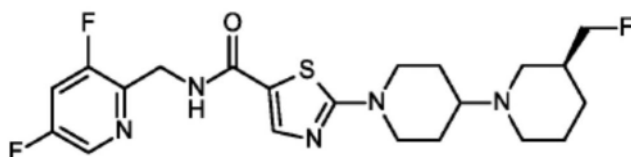
[1384]

[1385] 将144mg (0.32mmol) 外消旋的N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(实施例6)在手性相上通过制备型HPLC分离为对映异构体[柱:Daicel Chiralpak IG,  $5\mu\text{m}$ ,  $250\text{mm} \times 20\text{mm}$ ;流动相:乙醇;流速:15ml/min;UV检测:220nm;温度:70℃]:

[1386] 实施例40(对映异构体1):

[1387] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1388]

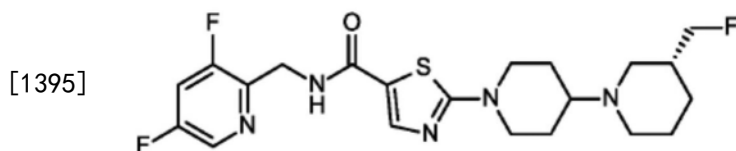


[1389] 收率:71mg

[1390]  $R_t=10.94\text{min}$ ;化学纯度99%;99% ee[1391] [柱:Daicel Chiralcel IG,  $5\mu\text{m}$ ,  $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$ ;流动相:乙醇+0.2%二乙胺;流速:1ml/min;温度:40℃;UV检测:235nm].[1392] LC-MS (方法1):  $R_t=0.85\text{min}$ ;  $m/z=454\text{ (M+H)}^+$ .

[1393] 实施例41(对映异构体2):

[1394] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1396] 收率:70mg

[1397]  $R_t=12.21\text{min}$ ;化学纯度99%;99%ee

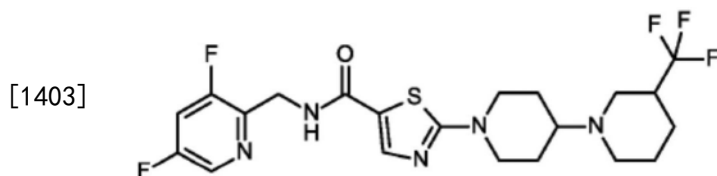
[1398] [柱:Daicel Chiralcel IG,  $5\mu\text{m}$ , 250mm x 4.6mm;流动相:乙醇+0.2%二乙胺;流速:1ml/min;温度:40℃;UV检测:235nm].

[1399] LC-MS (方法1):  $R_t=0.84\text{min}$ ;  $m/z=454 (M+H)^+$ .

[1400]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 0.94-1.10 (m, 1H), 1.35-1.55 (m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.72-1.92 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.16 (br. t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H)。

[1401] 实施例42和实施例43

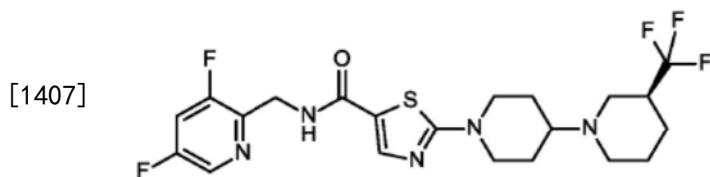
[1402] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (对映异构体1和2)



[1404] 将143mg (0.29mmol) N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(三氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (实施例5) 在手性相上通过制备型HPLC分离为对映异构体[柱:Daicel Chiralpak IG,  $5\mu\text{m}$ , 250mm x 20mm;流动相:乙醇;流速:15ml/min;UV检测:220nm;温度:40℃]:

[1405] 实施例42 (对映异构体1):

[1406] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3S)-3-(三氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1408] 收率:67mg

[1409]  $R_t=11.22\text{min}$ ;化学纯度99%;99%ee

[1410] [柱:Daicel Chiralcel IG,  $5\mu\text{m}$ , 250mm x 4.6mm;流动相:乙醇+0.2%二乙胺;流速:1ml/min;温度:50℃;UV检测:235nm].

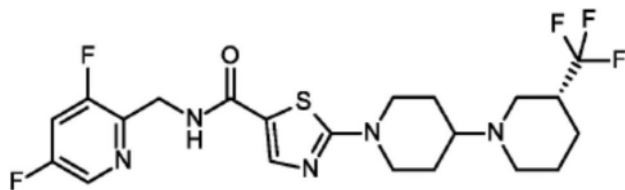
[1411] LC-MS (方法1):  $R_t=0.97\text{min}$ ;  $m/z=490 (M+H)^+$ .

[1412] 实施例43 (对映异构体2):

[1413] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-(三氟甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-

## 1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1414]



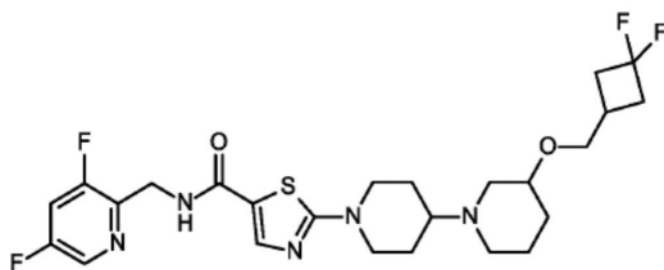
[1415] 收率:67mg

[1416]  $R_t=11.87\text{min}$ ;化学纯度99%;>96%ee[1417] [柱:Daicel Chiralcel IG,  $5\mu\text{m}$ , 250mm x 4.6mm;流动相:乙醇+0.2%二乙胺;流速:1ml/min;温度:50℃;UV检测:235nm].[1418] LC-MS (方法1):  $R_t=0.96\text{min}$ ;  $m/z=490\text{ (M+H)}^+$ .[1419]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 1.14-1.27 (m, 1H), 1.39-1.57 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.61 (br. t, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

[1420] 实施例44和实施例45

[1421] 2-{3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1和2)

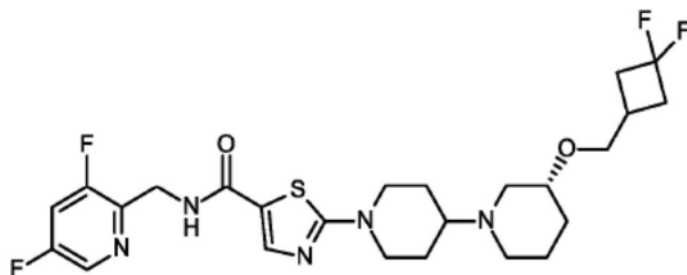
[1422]

[1423] 将251mg (0.46mmol)的2-{3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(实施例7)在手性相通过制备型HPLC分离为对映异构体[柱:Daicel Chiralcel OD-H,  $5\mu\text{m}$ , 250mm x 20mm;流动相:正庚烷/2-丙醇+0.2%二乙胺50:50;流速:20ml/min;UV检测:220nm;温度:30℃]:

[1424] 实施例44(对映异构体1):

[1425] 2-{(3R)-3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1426]



[1427] 收率:93mg

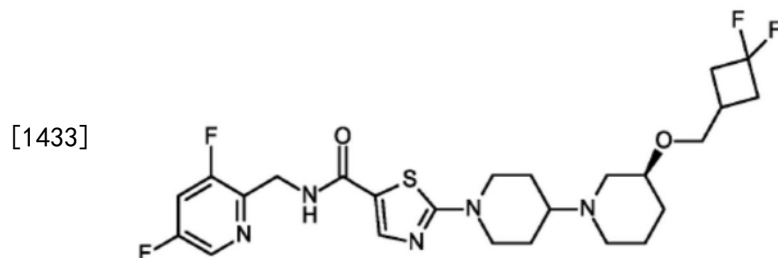
[1428]  $R_t=1.50\text{min}$ ;化学纯度>99%;99%ee

[1429] [柱:Phenomenex Cellulose-1, 3 $\mu$ m, 50mm x 4.6mm; 流动相:正庚烷/2-丙醇+0.2%二乙胺]; 流速:1ml/min; 温度:25℃; UV检测:220nm].

[1430] LC-MS(方法4):  $R_t=0.63\text{min}$ ;  $m/z=542\text{ (M+H)}^+$ .

[1431] 实施例45(对映异构体2):

[1432] 2-[(3S)-3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基][1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1434] 收率:86mg

[1435]  $R_t=2.21\text{min}$ ; 化学纯度>99%; 99% ee

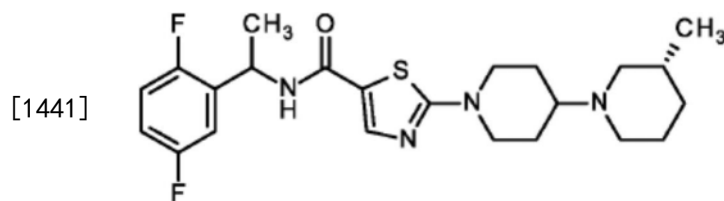
[1436] [柱:Phenomenex Cellulose-1, 3 $\mu$ m, 50mm x 4.6mm; 流动相:正庚烷/2-丙醇+0.2%二乙胺]; 流速:1ml/min; 温度:25℃; UV检测:220nm].

[1437] LC-MS(方法4):  $R_t=0.62\text{min}$ ;  $m/z=542\text{ (M+H)}^+$ .

[1438]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 1.02-1.12 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.99 (br. t, 1H), 2.10 (br. t, 1H), 2.21-2.38 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, 部分被DMSO掩蔽), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.95 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.22-3.34 (m, 1H, 部分被 $\text{H}_2\text{O}$ 掩蔽), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

[1439] 实施例46和实施例47

[1440] N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(非对映异构体1和2)



[1442] 将51mg (0.11mmol) 非对映异构体混合物N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(实施例30) 在手性相通过制备型HPLC分离为非对映异构体[柱:Daicel Chiralcel OX-H 5 $\mu$ m, 250mm x 20mm; 流动相:正庚烷/乙醇50:50; 流速:20ml/min; UV检测:220nm; 温度:40℃]:

[1443] 实施例46(非对映异构体1):

[1444] 收率:20mg

[1445]  $R_t=1.32\text{min}$ ; 化学纯度>99%; 99% ee

[1446] [柱:Daicel Chiralpak OX-3, 3 $\mu$ m, 50mm x 4.6mm; 流动相:正庚烷/乙醇+0.2%二乙胺; 流速:1ml/min; 温度:25℃; UV检测:220nm].

[1447] LC-MS(方法1):  $R_t=1.22\text{min}$ ;  $m/z=449\text{ (M+H)}^+$ .

[1448]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm) : 0.76-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 9H, 包括在 1.42 (d, 3H)), 1.70-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, 部分被 DMSO 掩蔽), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.95 (br. t, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)。

[1449] 实施例 47 (非对映异构体 2) :

[1450] 收率: 19mg

[1451]  $R_t$  = 1.78min; 化学纯度 > 99%; 99% ee

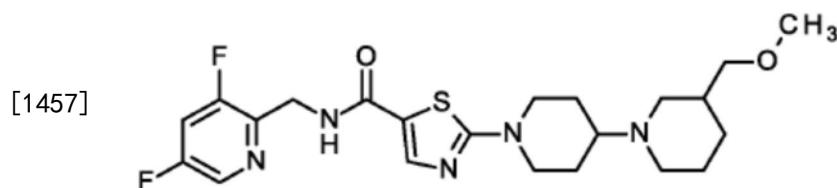
[1452] [柱: Daicel Chiralpak OX-3, 3 $\mu$ m, 50mm x 4.6mm; 流动相: 正庚烷/乙醇 + 0.2% 二乙胺; 流速: 1ml/min; 温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ ; UV 检测: 220nm]。

[1453] LC-MS (方法 1) :  $R_t$  = 1.19min;  $m/z$  = 449 (M+H) $^{+}$ 。

[1454]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm) : 0.76-0.89 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 9H, 包括在 1.42 (d, 3H)), 1.72-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 1H, 部分被 DMSO 掩蔽), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)。

[1455] 实施例 48

[1456] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1458] 将 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (124mg, 370 $\mu$ mol) 和 rac-3-(甲氧基甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐 (123mg, 纯度 75%, 285 $\mu$ mol) 合并, 并在 120 $^{\circ}\text{C}$  在 2ml 碳酸钠溶液中 (2.0ml, 2.0M, 4.0mmol) 搅拌 1 小时。然后将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩, 并将残留物溶解于 DMSO 中, 过滤并通过制备型 HPLC 纯化 (仪器: Waters Prep LC/MS 系统, 柱: XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm; 流动相: 水, 流动相 B: 乙腈, 流动相 C: 2% 氨于水中, 流动相 D: 乙腈/水 (80 体积%/20 体积%); 总流速: 80ml/min; 室温; 波长: 200-400nm, 完全进样; 梯度概述: 流动相 A 0 至 2min 55ml, 流动相 B 0 至 2min 15ml, 流动相 A 2 至 10min 从 55ml 至 31ml 和流动相 B 从 15ml 至 39ml, 10 至 12min 0ml 流动相 A 和 70ml 流动相 B。流动相 C 和流动相 D 在整个运行时间内各自为 5ml/min 的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成 60.0mg (纯度 100%, 理论值的 35%) 的目标化合物。

[1459] LC-MS (方法 4) :  $R_t$  = 0.51min; MS (ESIpos) :  $m/z$  = 466 [M+H] $^{+}$ 。

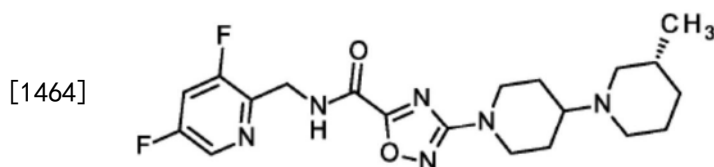
[1460]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] : 0.903 (0.47), 0.918 (0.53), 1.389 (0.42), 1.409 (0.44), 1.432 (0.44), 1.445 (0.53), 1.452 (0.88), 1.460 (0.62), 1.465 (0.64), 1.472 (0.94), 1.480 (0.56), 1.578 (1.12), 1.596 (1.00), 1.716 (0.49), 1.755 (1.11), 1.774 (0.96), 1.878 (0.66), 1.895 (1.06), 1.912 (0.56), 2.091 (0.43), 2.106 (0.78), 2.109 (0.78), 2.124 (0.42), 2.483 (0.43), 2.520 (0.42), 2.706 (0.61), 2.724 (0.57), 2.795 (0.63), 2.809 (0.61), 3.018 (0.74), 3.023 (0.88), 3.040 (1.54), 3.043 (1.52), 3.060 (0.87), 3.064 (0.76), 3.129 (0.51), 3.144 (1.48), 3.157 (1.78), 3.159 (1.83), 3.169

(1.56), 3.175 (0.63), 3.184 (0.52), 3.200 (16.00), 3.920 (1.12), 3.941 (1.06), 4.521 (2.22), 4.530 (2.22), 7.828 (5.37), 7.893 (0.59), 7.897 (0.63), 7.910 (0.90), 7.913 (0.94), 7.925 (0.60), 7.929 (0.62), 8.465 (2.32), 8.468 (2.28), 8.701 (0.73), 8.710 (1.47), 8.720 (0.71)。

[1461] 实施例49

[1462] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-

[1463] 基]-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺



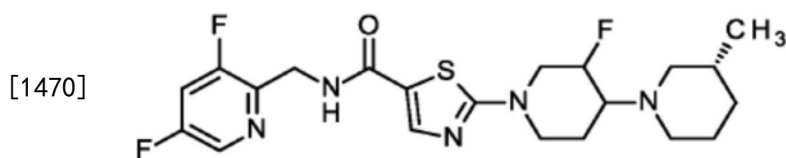
[1465] 将N,N-二异丙基乙胺(44 $\mu$ l, 250mmol)和丙基膦酸酐(66 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 110 $\mu$ mol)加入至3-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,2,4-噁二唑-5-甲酸(25.0mg, 84.9 $\mu$ mol)和1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐(24.0mg, 110 $\mu$ mol)在1ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌。1.5小时后,将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成7.00mg(纯度100%,理论值的20%)的目标化合物。

[1466] LC-MS(方法1): $R_t=0.96$ min;MS(ESIpos): $m/z=421$ [M+H]<sup>+</sup>。

[1467] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]: 0.780 (0.59), 0.786 (0.66), 0.813 (14.94), 0.824 (16.00), 0.841 (0.69), 0.847 (0.57), 1.370 (0.56), 1.377 (0.45), 1.391 (1.47), 1.411 (1.58), 1.431 (1.38), 1.437 (1.22), 1.457 (2.49), 1.472 (2.70), 1.493 (1.64), 1.498 (1.66), 1.510 (1.34), 1.516 (1.25), 1.522 (1.29), 1.527 (1.13), 1.567 (1.91), 1.583 (1.19), 1.588 (1.52), 1.618 (1.61), 1.639 (1.55), 1.744 (2.47), 1.760 (5.97), 1.778 (4.64), 2.040 (1.21), 2.055 (2.23), 2.074 (1.19), 2.449 (1.19), 2.467 (2.20), 2.487 (1.30), 2.732 (2.07), 2.746 (3.74), 2.763 (1.77), 2.931 (2.53), 2.949 (4.76), 2.969 (2.54), 3.905 (3.81), 3.927 (3.64), 4.586 (6.49), 4.596 (6.41), 7.930 (1.47), 7.934 (1.53), 7.949 (2.60), 7.962 (1.51), 7.966 (1.50), 8.476 (5.87), 8.479 (5.69), 9.631 (1.76), 9.641 (3.44), 9.651 (1.75)。

[1468] 实施例50

[1469] diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



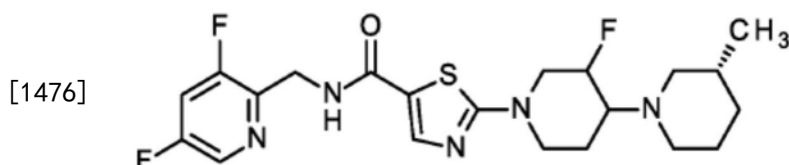
[1471] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(200mg,599 $\mu$ mol)和diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(142mg,519 $\mu$ mol)合并,在1.2ml碳酸钠溶液(1.2ml,2.0M,2.4mmol)中于120℃搅拌30分钟。然后将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成192mg(纯度100%,理论值的70%)的目标化合物。

[1472] LC-MS(方法4): $R_t=0.54$ min;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$ 。

[1473]  $^1\text{H-NMR}$ (600MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]:0.807(8.04),0.818(8.54),0.823(9.19),0.833(9.26),0.845(1.26),0.851(1.27),0.865(0.57),0.872(0.48),1.375(0.72),1.396(0.88),1.425(0.72),1.513(0.76),1.524(0.78),1.550(1.22),1.572(1.24),1.578(1.30),1.600(1.01),1.624(1.99),1.639(1.94),1.647(1.92),1.795(1.24),1.817(0.99),1.923(0.96),1.932(0.79),1.940(1.73),1.948(1.32),1.958(1.00),1.964(0.66),2.226(1.04),2.245(1.98),2.264(1.01),2.424(0.59),2.653(0.51),2.730(2.22),2.744(2.48),2.801(1.20),2.813(1.28),3.129(1.00),3.134(1.13),3.154(1.85),3.169(1.17),3.214(0.84),3.226(1.61),3.235(1.14),3.247(1.52),3.261(0.83),3.286(0.43),3.705(1.26),3.726(1.18),4.117(0.76),4.123(0.88),4.136(1.42),4.144(1.43),4.156(0.80),4.162(0.74),4.527(5.54),4.536(5.52),4.691(0.60),4.698(0.88),4.705(1.12),4.713(0.79),4.719(0.57),4.773(0.59),4.779(0.81),4.787(1.13),4.794(0.85),4.801(0.57),7.844(16.00),7.899(1.65),7.903(1.77),7.916(2.25),7.918(2.38),7.931(1.68),7.935(1.72),8.468(6.33),8.472(6.30),8.754(1.79),8.764(3.76),8.773(1.86)。

#### [1474] 实施例51

[1475] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)



[1477] 将190mg diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC:柱Daicel® Chiralpak IA,5 $\mu$ m,250x 20mm;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;流速20ml/

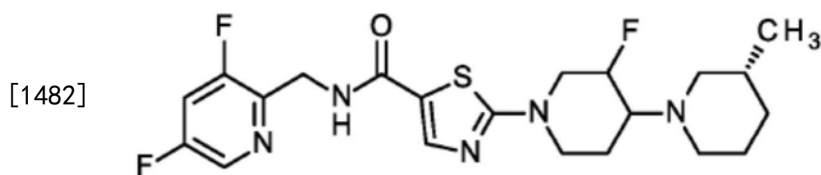
min;温度60℃,检测:220纳米)。收集保留时间为7.873分钟的立体异构体(HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak IE 5 $\mu$ m流速1ml/min;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;温度60℃;检测:220nm)。除去溶剂,生成88mg(99%ee)的标题化合物。

[1478] LC-MS(方法1): $R_t=0.93\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$ 。

[1479]  $^1\text{H}$ -NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: $\delta 8.72$ (t,1H), $\delta 8.47$ (d,1H), $\delta 7.94$ - $\delta 7.89$ (m,1H), $\delta 7.82$ (s,1H), $\delta 5.10$ (d,1H), $\delta 4.53$ (d,2H), $\delta 4.18$ (m,1H), $\delta 4.00$ (m,1H), $\delta 3.32$ (dd,1H), $\delta 3.18$ - $\delta 3.11$ (m,1H), $\delta 2.82$ (m,2H), $\delta 2.70$ - $\delta 2.57$ (m,1H), $\delta 2.20$ - $\delta 2.14$ (m,1H), $\delta 1.94$ - $\delta 1.83$ (m,2H), $\delta 1.70$ - $\delta 1.51$ (m,4H), $\delta 1.43$ - $\delta 1.33$ (m,1H), $\delta 0.88$ - $\delta 0.78$ (m,1H), $\delta 0.82$ (d,3H)。

#### [1480] 实施例52

[1481] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)



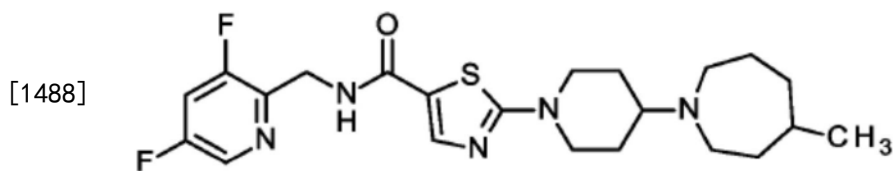
[1483] 将190mg的diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak IA,5 $\mu$ m,250x 20mm;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;流速20ml/min;温度60℃,检测:220纳米)。收集保留时间为10.179分钟的立体异构体(HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak IE 5 $\mu$ m流速1ml/min;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;温度60℃;检测:220nm)。除去溶剂,生成91mg(99%ee)的标题化合物。

[1484] LC-MS(方法1): $R_t=0.93\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$ 。

[1485]  $^1\text{H}$ -NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: $\delta 8.72$ (t,1H), $\delta 8.47$ (d,1H), $\delta 7.94$ - $\delta 7.89$ (m,1H), $\delta 7.82$ (s,1H), $\delta 5.10$ (d,1H), $\delta 4.53$ (d,2H), $\delta 4.18$ (m,1H), $\delta 4.00$ (m,1H), $\delta 3.32$ (dd,1H), $\delta 3.19$ - $\delta 3.12$ (m,1H), $\delta 2.82$ (d br,2H), $\delta 2.70$ - $\delta 2.57$ (m,1H), $\delta 2.21$ - $\delta 2.15$ (m,1H), $\delta 1.94$ - $\delta 1.84$ (m,2H), $\delta 1.70$ - $\delta 1.56$ (m,3H), $\delta 1.53$ - $\delta 1.38$ (m,2H), $\delta 0.88$ - $\delta 0.78$ (m,1H), $\delta 0.81$ (d,3H)。

#### [1486] 实施例53

[1487] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1489] 将N,N-二异丙基乙胺(49 $\mu$ l,280 $\mu$ mol)和乙酸(9.7 $\mu$ l,170 $\mu$ mol)依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(50.0mg,142 $\mu$ mol)和rac-4-甲基氮杂环庚烷(32.1mg,284 $\mu$ mol)在2.5ml二氯甲烷的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(45.1mg,213 $\mu$ mol),并在室温继续搅拌混合物。2小时后,加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:

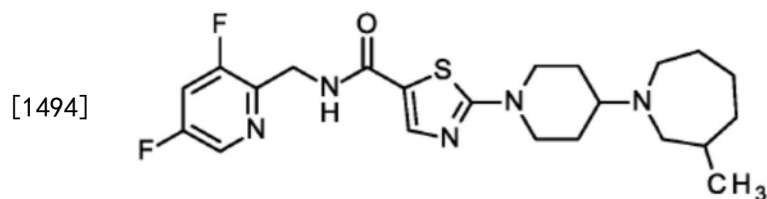
XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成43.0mg(纯度100%,理论值的67%)的标题化合物。

[1490] LC-MS(方法1):Rt=0.98min;MS(ESIpos):m/z=450[M+H]<sup>+</sup>。

[1491] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.874(16.00),0.886(15.94),1.166(1.35),1.173(2.14),1.180(1.44),1.189(2.16),1.195(1.69),1.206(1.49),1.223(2.09),1.240(2.28),1.257(1.07),1.262(0.94),1.417(1.40),1.431(3.73),1.438(3.97),1.451(4.78),1.457(4.63),1.471(3.48),1.478(2.98),1.491(1.13),1.499(0.91),1.566(1.97),1.572(1.71),1.590(2.05),1.609(1.83),1.632(4.40),1.642(4.13),1.649(3.78),1.727(2.59),1.747(4.36),1.766(2.28),2.519(3.82),2.525(2.88),2.567(1.76),2.574(1.84),2.588(3.16),2.594(2.42),2.603(2.38),2.610(2.22),2.636(3.23),2.645(6.11),2.653(6.12),2.664(4.76),2.675(3.65),2.684(1.53),3.020(3.04),3.038(5.45),3.059(3.16),3.327(0.99),3.921(4.02),3.941(3.84),4.523(7.77),4.532(7.71),7.819(13.98),7.877(1.85),7.881(1.92),7.895(3.21),7.897(3.22),7.909(1.86),7.913(1.83),8.458(6.41),8.462(6.13),8.662(2.36),8.671(4.40),8.680(2.29)。

[1492] 实施例54

[1493] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(3-甲基氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1495] 将N,N-二异丙基乙胺(49 $\mu$ l,280 $\mu$ mol)和乙酸(9.7 $\mu$ l,170 $\mu$ mol)依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(50.0mg,142 $\mu$ mol)和rac-3-甲基氮杂环庚烷盐酸盐(42.5mg,284 $\mu$ mol)在2.5ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(45.1mg,213 $\mu$ mol),并在室温继续搅拌混合物。2小时后,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:

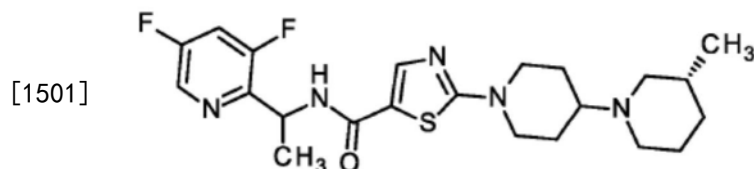
[1496] 乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成40.0mg(纯度100%,理论值的63%)的目标化合物。

[1497] LC-MS(方法1): $R_t=0.97\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=450[M+H]^+$

[1498]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.813 (15.55), 0.823 (16.00), 1.127 (0.63), 1.144 (1.47), 1.151 (1.29), 1.168 (1.44), 1.409 (0.90), 1.422 (3.44), 1.428 (3.08), 1.440 (5.99), 1.449 (4.90), 1.461 (3.41), 1.468 (2.80), 1.481 (1.05), 1.561 (1.44), 1.573 (1.70), 1.589 (0.97), 1.610 (3.22), 1.629 (4.80), 1.637 (3.85), 1.648 (2.15), 1.738 (3.86), 1.757 (3.39), 2.188 (2.20), 2.202 (2.24), 2.210 (2.45), 2.224 (2.31), 2.569 (0.93), 2.578 (1.13), 2.591 (2.08), 2.600 (2.09), 2.609 (1.71), 2.630 (1.60), 2.639 (4.89), 2.644 (4.73), 2.660 (4.71), 2.664 (4.78), 2.683 (1.26), 3.018 (2.77), 3.035 (5.01), 3.039 (4.91), 3.056 (2.76), 3.256 (0.45), 3.933 (3.56), 3.953 (3.40), 4.524 (7.13), 4.533 (7.07), 7.819 (13.92), 7.880 (1.63), 7.883 (1.71), 7.896 (2.87), 7.899 (2.96), 7.911 (1.68), 7.915 (1.70), 8.460 (6.36), 8.463 (6.29), 8.662 (2.12), 8.672 (4.27), 8.681 (2.16)。

[1499] 实施例55

[1500] diamix-N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1502] 将N,N-二异丙基乙胺(182 $\mu\text{l}$ , 105 $\mu\text{mol}$ )和丙基膦酸酐(86 $\mu\text{l}$ , 50%在乙酸乙酯中, 290 $\mu\text{mol}$ )加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-

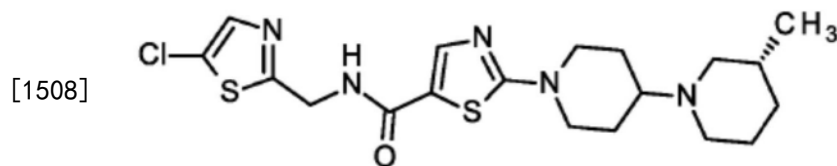
[1503] 基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐(100mg, 262 $\mu\text{mol}$ )和rac-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙胺(45.5mg, 288 $\mu\text{mol}$ )在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器: Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu\text{m}$  100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成12.0mg(纯度100%,理论值的10%)的目标化合物。

[1504] LC-MS(方法1): $R_t=1.02\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=450[M+H]^+$ 。

[1505]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.788 (0.72), 0.811 (14.96), 0.822 (16.00), 0.843 (0.68), 1.389 (1.55), 1.409 (1.64), 1.440 (14.70), 1.452 (14.49), 1.480 (2.90), 1.502 (2.05), 1.564 (1.99), 1.586 (1.51), 1.615 (1.65), 1.636 (1.56), 1.735 (1.85), 1.753 (4.97), 1.779 (3.32), 2.032 (1.18), 2.049 (2.19), 2.069 (1.17), 2.423 (0.65), 2.466 (1.28), 2.653 (0.49), 2.716 (2.04), 2.731 (3.74), 2.748 (1.88), 3.015 (2.36), 3.036 (4.36), 3.057 (2.38), 3.224 (0.42), 3.249 (0.65), 3.316 (0.89), 3.913 (2.65), 5.317 (0.57), 5.329 (2.00), 5.341 (3.01), 5.353 (1.96), 7.861 (1.44), 7.876 (2.73), 7.893 (1.49), 7.912 (11.30), 8.468 (5.59), 8.531 (3.80), 8.543 (3.75)。

## [1506] 实施例56

[1507] N-[(5-氯-1,3-噻唑-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



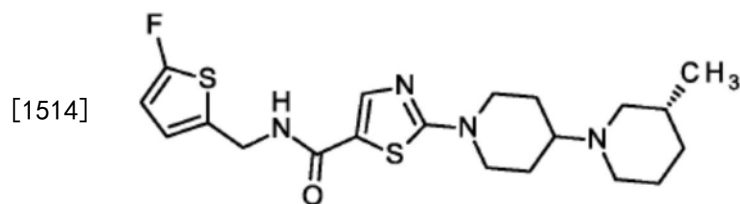
[1509] 将N,N-二异丙基乙胺(230 $\mu$ l, 1.3mmol)和丙基膦酸酐(86 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 290 $\mu$ mol)加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐(100mg, 262 $\mu$ mol)和1-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)甲胺盐酸盐(53.2mg, 288 $\mu$ mol)在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成14.0mg(纯度100%,理论值的12%)的目标化合物。

[1510] LC-MS(方法1): $R_t=1.00$ min;MS(ESIpos): $m/z=440$ [M+H]<sup>+</sup>。

[1511] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]: -0.149(0.78), 0.146(0.87), 0.811(14.60), 0.827(16.00), 1.475(2.13), 1.498(2.88), 1.605(1.71), 1.729(1.52), 1.756(3.69), 1.802(2.53), 2.051(1.90), 2.366(1.52), 2.710(2.65), 3.041(2.14), 3.067(3.51), 3.098(1.95), 3.937(2.72), 3.966(2.56), 4.573(8.03), 4.588(7.85), 7.731(15.89), 7.837(15.31), 9.094(1.71), 9.108(3.31), 9.122(1.68)。

## [1512] 实施例57

[1513] N-[(5-氟-2-噻吩基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1515] 将N,N-二异丙基乙胺(180 $\mu$ l, 1.0mmol)和丙基膦酸酐(86 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 290 $\mu$ mol)加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐(100mg, 262 $\mu$ mol)和1-(5-氟-2-噻吩基)甲胺(37.7mg, 288 $\mu$ mol)在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min

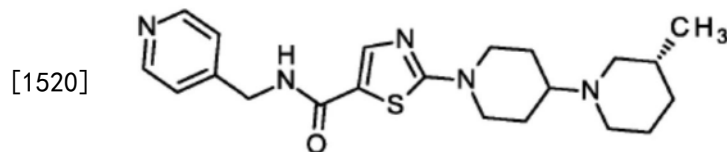
47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成12.0mg (纯度100%,理论值的11%)的目标化合物。

[1516] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 423 [M+H]^+$ 。

[1517]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.783 (0.52), 0.790 (0.59), 0.813 (15.03), 0.824 (16.00), 0.843 (0.57), 0.850 (0.47), 1.370 (0.50), 1.391 (1.25), 1.411 (1.35), 1.431 (0.57), 1.454 (0.72), 1.474 (1.98), 1.494 (2.47), 1.511 (1.80), 1.529 (0.96), 1.540 (0.58), 1.565 (1.59), 1.571 (1.23), 1.582 (0.96), 1.587 (1.28), 1.616 (1.32), 1.637 (1.24), 1.737 (1.79), 1.754 (3.23), 1.771 (4.08), 1.788 (2.51), 2.036 (1.05), 2.050 (1.91), 2.054 (1.88), 2.069 (1.04), 2.471 (1.13), 2.477 (0.78), 2.722 (1.66), 2.734 (3.05), 2.752 (1.45), 3.031 (1.84), 3.035 (2.16), 3.052 (3.73), 3.055 (3.70), 3.072 (2.12), 3.077 (1.85), 3.257 (0.59), 3.278 (0.99), 3.927 (2.78), 3.948 (2.65), 4.394 (4.22), 4.398 (4.54), 4.404 (4.54), 4.408 (4.29), 6.512 (3.08), 6.516 (3.37), 6.518 (3.69), 6.522 (3.52), 6.660 (2.25), 6.666 (4.14), 6.672 (2.16), 7.780 (13.01), 8.786 (1.58), 8.796 (3.27), 8.806 (1.66)。

[1518] 实施例58

[1519] 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1521] 将N,N-二异丙基乙胺(180 $\mu$ l, 1.0mmol)和丙基膦酸酐(86 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 290 $\mu$ mol)加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐(100mg, 262 $\mu$ mol)和1-(吡啶-4-基)甲胺(31.1mg, 288 $\mu$ mol)在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化。(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成7.00mg (纯度100%,理论值的7%)的目标化合物。

[1522] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.48\text{min}$ ; MS (ESI neg):  $m/z = 398 [M-H]^-$ 。

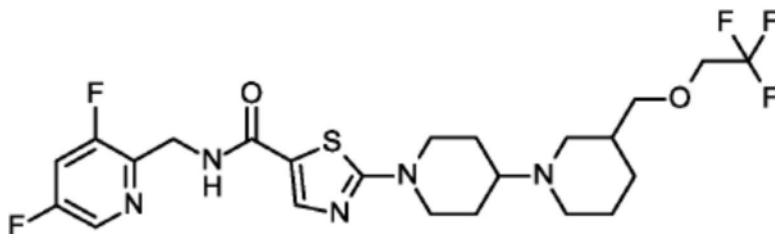
[1523]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.776 (0.54), 0.796 (1.55), 0.812 (14.81), 0.828 (16.00), 0.855 (0.65), 0.865 (0.55), 0.950 (1.20), 0.966 (1.16), 1.356 (0.44), 1.387 (1.16), 1.417 (1.35), 1.446 (1.24), 1.474 (2.25), 1.499 (2.83), 1.525 (1.95), 1.534 (1.73), 1.563 (1.86), 1.604 (1.82), 1.645 (1.30), 1.731 (1.87), 1.758 (4.55), 1.783

(2.68), 1.796 (2.56), 2.030 (1.05), 2.052 (1.88), 2.058 (1.85), 2.080 (1.06), 2.366 (0.57), 2.473 (1.30), 2.725 (2.30), 2.741 (2.70), 3.031 (2.07), 3.057 (3.71), 3.088 (2.13), 3.932 (2.97), 3.965 (2.79), 4.401 (6.43), 4.416 (6.43), 7.269 (4.34), 7.280 (4.58), 7.849 (13.88), 8.505 (1.83), 8.800 (1.58), 8.815 (3.27), 8.830 (1.59)。

[1524] 实施例59

[1525] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1526]



[1527] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(118mg, 353 $\mu$ mol)和 rac-3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐(164mg, 纯度75%, 348 $\mu$ mol)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成56.0mg(纯度100%,理论值的30%)的目标化合物。

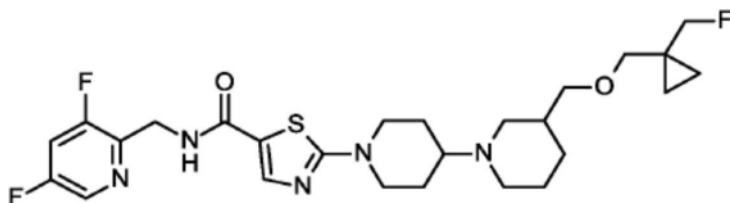
[1528] LC-MS(方法5):Rt=1.64min;MS(ESIpos):m/z=534[M+H]<sup>+</sup>。

[1529] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.937(0.65), 0.955(1.56), 0.970(1.59), 0.988(0.67), 1.381(0.58), 1.402(1.31), 1.420(1.45), 1.431(1.19), 1.439(1.22), 1.452(2.08), 1.458(1.80), 1.465(1.92), 1.471(3.02), 1.478(1.98), 1.485(1.91), 1.492(2.15), 1.505(0.81), 1.512(0.59), 1.589(3.51), 1.605(3.09), 1.767(4.45), 1.952(1.98), 1.969(3.12), 1.986(1.74), 2.133(1.36), 2.148(2.51), 2.166(1.33), 2.513(2.55), 2.689(1.93), 2.707(1.83), 2.776(2.08), 2.791(2.00), 3.029(2.57), 3.049(4.90), 3.070(2.56), 3.425(0.45), 3.443(7.66), 3.454(8.96), 3.925(3.82), 3.947(3.63), 3.976(3.33), 3.992(9.56), 4.008(9.29), 4.023(3.00), 4.525(7.17), 4.534(7.14), 7.824(16.00), 7.877(1.74), 7.881(1.86), 7.897(2.97), 7.909(1.76), 7.913(1.81), 8.458(6.85), 8.462(6.81), 8.666(2.27), 8.676(4.58), 8.685(2.26)。

[1530] 实施例60

[1531] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-([1-(氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1532]



[1533] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(75.5mg, 226 $\mu$ mol)和rac-3-([1-(氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐(133mg)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成10.5mg(纯度100%,理论值的9%)的目标化合物。

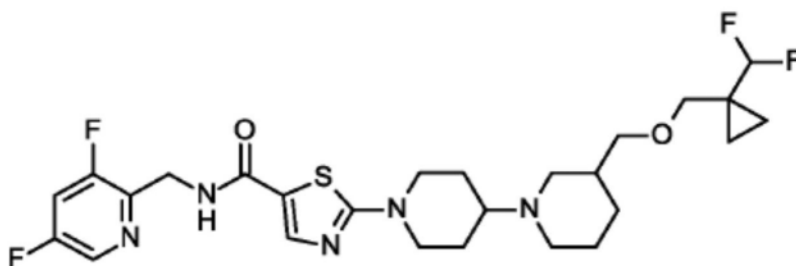
[1534] LC-MS(方法5):Rt=1.65min;MS(ESIpos):m/z=538[M+H]<sup>+</sup>。

[1535] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.500(0.62), 0.507(0.85), 0.526(0.86), 0.531(1.03), 1.601(0.40), 3.051(0.52), 3.242(1.08), 3.253(1.11), 3.279(2.71), 3.289(16.00), 3.923(0.41), 3.943(0.40), 4.219(0.96), 4.301(0.97), 4.524(0.77), 4.533(0.76), 7.824(1.56), 8.459(0.67), 8.463(0.68), 8.675(0.48)。

[1536] 实施例61

[1537] rac-2-[3-([1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1538]



[1539] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 300 $\mu$ mol)和rac-3-([1-(二氟甲基)环丙基]甲氧基)甲基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐(112mg)合并,在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自

为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成49.8mg (纯度100%,理论值的30%)的目标化合物。

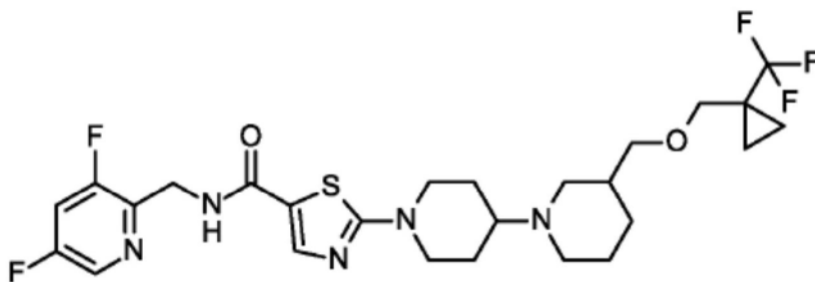
[1540] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.71\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 556 [M+H]^+$ 。

[1541]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.608 (6.75), 0.611 (6.72), 0.725 (3.50), 0.733 (9.17), 0.735 (8.79), 0.743 (2.54), 0.904 (0.57), 0.921 (1.21), 0.936 (1.35), 0.955 (0.59), 1.372 (0.53), 1.391 (1.17), 1.411 (1.22), 1.437 (0.65), 1.444 (0.72), 1.456 (1.67), 1.466 (1.85), 1.476 (2.47), 1.485 (1.95), 1.496 (1.74), 1.515 (0.52), 1.587 (2.51), 1.592 (2.61), 1.599 (2.32), 1.722 (1.44), 1.739 (1.01), 1.759 (2.61), 1.781 (2.25), 1.909 (1.70), 1.926 (2.76), 1.943 (1.48), 2.109 (1.17), 2.125 (2.16), 2.142 (1.16), 2.486 (1.43), 2.522 (1.19), 2.699 (1.73), 2.718 (1.60), 2.791 (1.81), 2.806 (1.75), 3.029 (2.22), 3.050 (4.07), 3.071 (2.19), 3.237 (7.84), 3.248 (8.49), 3.384 (0.66), 3.403 (16.00), 3.422 (0.65), 3.922 (3.21), 3.943 (3.05), 4.524 (6.21), 4.533 (6.24), 5.805 (2.61), 5.901 (5.22), 5.996 (2.47), 7.824 (12.56), 7.878 (1.45), 7.882 (1.55), 7.897 (2.60), 7.910 (1.53), 7.914 (1.57), 8.458 (5.72), 8.462 (5.73), 8.666 (1.94), 8.675 (3.99), 8.684 (2.01)。

#### [1542] 实施例62

[1543] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}甲基)[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1544]



[1545] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (110mg, 329 $\mu\text{mol}$ ) 和 rac-3-({[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}甲基)-1,4'-联吡啶二盐酸盐 (129mg) 合并,并在120 $^{\circ}\text{C}$ 在2ml碳酸钠溶液 (2ml, 2.0M, 4mmol) 中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化 (仪器: Waters Prep LC/MS系统, 柱: XBridge C185 $\mu\text{m}$  100x30 mm; 流动相: 水, 流动相B: 乙腈, 流动相C: 2% 氨于水中, 流动相D: 乙腈/水 (80体积%/20体积%); 总流速: 80ml/min; 室温; 波长200-400nm, 完全进样; 梯度概述: 流动相A 0至2min 47ml, 流动相B 0至2min 23ml, 流动相A 2至10min 从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成56.0mg (纯度100%,理论值的30%)的目标化合物。

[1546] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.78\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 574 [M+H]^+$ 。

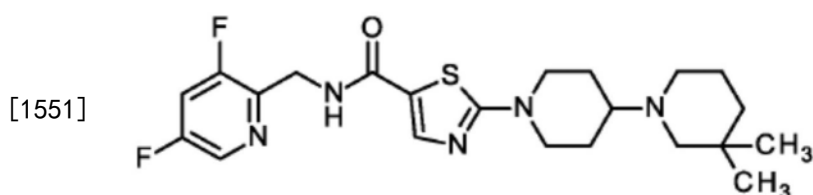
[1547]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.808 (7.29), 0.908 (0.91), 0.926 (1.41), 0.934 (3.81), 0.942 (9.64), 0.953 (2.74), 1.393 (1.17), 1.411 (1.23), 1.432 (0.90), 1.440 (0.99), 1.452 (1.48), 1.460 (2.20), 1.470 (2.07), 1.480 (2.36), 1.500 (0.99), 1.584

(2.93), 1.600 (2.53), 1.721 (1.36), 1.757 (2.85), 1.779 (2.43), 1.907 (1.65), 1.925 (2.68), 1.941 (1.46), 2.110 (1.18), 2.125 (2.13), 2.144 (1.12), 2.482 (1.29), 2.519 (1.31), 2.699 (1.69), 2.717 (1.59), 2.788 (1.78), 2.804 (1.71), 3.031 (2.12), 3.052 (3.86), 3.073 (2.08), 3.233 (0.60), 3.252 (5.22), 3.262 (7.02), 3.456 (0.42), 3.475 (16.00), 3.495 (0.43), 3.920 (3.15), 3.942 (3.00), 4.524 (6.08), 4.533 (6.04), 7.824 (11.55), 7.879 (1.35), 7.883 (1.50), 7.897 (2.52), 7.911 (1.45), 7.914 (1.45), 8.459 (5.46), 8.462 (5.45), 8.666 (1.84), 8.675 (3.81), 8.685 (1.89)。

[1548] 实施例63

[1549] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3,3-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-

[1550] 基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺



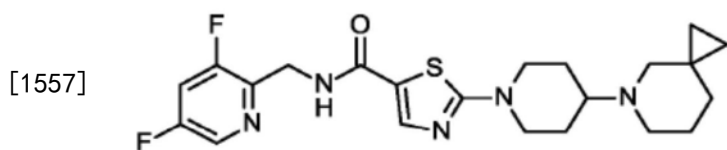
[1552] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (50.0mg, 150 $\mu$ mol) 和3,3-二甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐 (52.3mg) 最初装载在1ml水中。加入碳酸钠 (63.4mg, 599 $\mu$ mol), 并将混合物在120 $^{\circ}$ C搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤出干燥剂, 并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中, 并通过制备型HPLC纯化 (仪器: Waters Prep LC/MS系统, 柱: XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm; 流动相: 水, 流动相B: 乙腈, 流动相C: 2% 氨于水中, 流动相D: 乙腈/水 (80体积%/20体积%); 总流速: 80ml/min; 室温; 波长200-400nm, 完全进样; 梯度概述: 流动相A 0至2min 39ml, 流动相B 0至2min 31ml, 流动相A 2至10min从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成37.0mg (纯度100%, 理论值的55%) 的目标化合物。

[1553] LC-MS (方法1): Rt=0.95min; MS (ESIpos): m/z=450 [M+H]<sup>+</sup>。

[1554] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.882 (16.00), 1.150 (0.79), 1.160 (1.14), 1.170 (0.89), 1.468 (1.40), 1.479 (1.32), 1.488 (1.33), 1.729 (0.86), 1.747 (0.73), 2.097 (2.01), 2.392 (0.76), 2.473 (0.61), 3.034 (0.54), 3.038 (0.63), 3.056 (1.10), 3.076 (0.63), 3.080 (0.54), 3.902 (0.87), 3.923 (0.82), 4.520 (1.58), 4.529 (1.56), 7.826 (3.86), 7.894 (0.42), 7.898 (0.44), 7.911 (0.63), 7.913 (0.67), 7.926 (0.43), 7.930 (0.43), 8.464 (1.64), 8.468 (1.59), 8.699 (0.51), 8.709 (1.03), 8.719 (0.50)。

[1555] 实施例64

[1556] 2-[4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



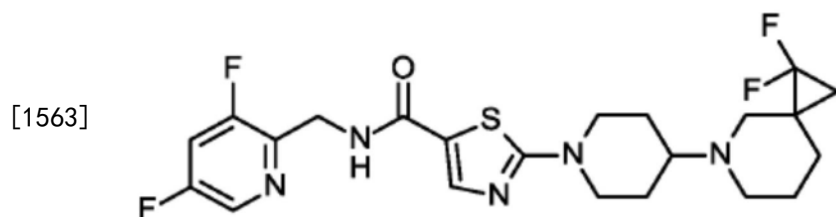
[1558] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(200mg, 599 $\mu$ mol)和5-(哌啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐(180mg)首先装载在2ml水中。加入碳酸钠(254mg, 2.39mmol), 并将混合物在120℃搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤出干燥剂, 并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中, 并通过制备型HPLC纯化(仪器: Waters Prep LC/MS系统, 柱: XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm; 流动相: 水, 流动相B: 乙腈, 流动相C: 2%氨于水中, 流动相D: 乙腈/水(80体积%/20体积%); 总流速: 80ml/min; 室温; 波长200-400nm, 完全进样; 梯度概述: 流动相A 0至2min 55ml, 流动相B 0至2min 15ml, 流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成108mg(纯度100%, 理论值的40%)的目标化合物。

[1559] LC-MS(方法1): Rt=0.90min; MS(ESIpos): m/z=448[M+H]<sup>+</sup>。

[1560] <sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]:  $\delta$ 8.70(t, 1H), 8.46(d, 1H), 7.94-7.89(m, 1H), 7.82(s, 1H), 4.52(d, 2H), 3.90(d br, 2H), 3.08-3.02(m, 2H), 2.47-2.40(m, 3H), 2.19(s, 2H) 1.77(d br, 2H), 1.57(m, 2H), 1.50-1.40(m, 2H), 1.24(t, 2H), 0.28-0.21(m, 4H)。

#### [1561] 实施例65

[1562] rac-2-[4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



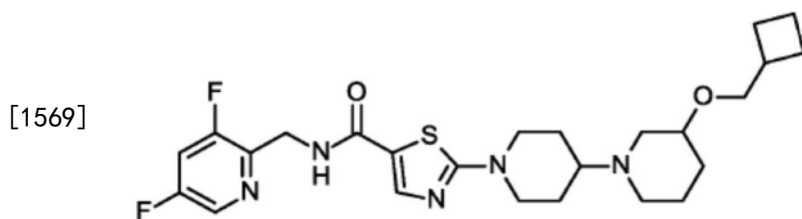
[1564] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 299 $\mu$ mol)和rac-1,1-二氟-5-(哌啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐(104mg)首先装载在1ml水中。加入碳酸钠(127mg, 1.20mmol), 并将混合物在120℃搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤出干燥剂, 并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中, 并通过制备型HPLC纯化(仪器: Waters Prep LC/MS系统, 柱: XBridge C185 $\mu$ m 100x30mm; 流动相: 水, 流动相B: 乙腈, 流动相C: 2%氨于水中, 流动相D: 乙腈/水(80体积%/20体积%); 总流速: 80ml/min; 室温; 波长200-400nm, 完全进样; 梯度概述: 流动相A 0至2min 55ml, 流动相B 0至2min 15ml, 流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成62.0mg(纯度100%, 理论值的43%)的目标化合物。

[1565] LC-MS(方法5): Rt=1.56min; MS(ESIpos): m/z=484[M+H]<sup>+</sup>。

[1566] <sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]:  $\delta$ 8.71(t, 1H), 8.46(d, 1H), 7.94-7.89(m, 1H), 7.83(s, 1H), 4.52(d, 2H), 3.92(d br, 2H), 3.10-3.02(m, 2H), 2.67-2.57(m, 3H), 2.44-2.37(m, 2H), 1.78(t br, 2H), 1.60(m, 1H), 1.53-1.42(m, 5H), 1.26-1.14(m, 2H)。

#### [1567] 实施例66

[1568] rac-2-[3-(环丁基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1570] 将N,N-二异丙基乙胺(49 $\mu$ l, 280 $\mu$ mol)和乙酸(12 $\mu$ l, 210 $\mu$ mol)依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(50.0mg, 142 $\mu$ mol)和rac-3-(环丁基甲氧基)哌啶盐酸盐(58.4mg, 284 $\mu$ mol)在5ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(36.1mg, 170 $\mu$ mol),并在室温继续搅拌混合物。1.5小时后,加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠(36.1mg, 170 $\mu$ mol),并在室温继续搅拌混合物。2小时后,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min 从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成5.00mg(纯度100%,理论值的7%)的目标化合物。

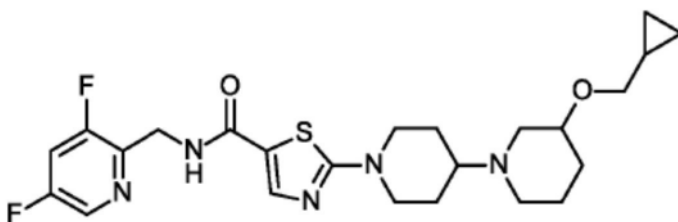
[1571] LC-MS(方法1):Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=506[M+H]<sup>+</sup>。

[1572] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]: 1.009(0.53), 1.016(0.59), 1.029(1.45), 1.036(1.37), 1.053(1.53), 1.066(0.71), 1.074(0.56), 1.316(0.60), 1.337(1.44), 1.357(1.50), 1.376(0.65), 1.453(0.95), 1.472(2.73), 1.492(2.83), 1.511(1.08), 1.610(1.84), 1.632(1.99), 1.643(3.00), 1.657(3.90), 1.672(3.26), 1.685(1.32), 1.759(3.93), 1.781(4.11), 1.796(2.12), 1.808(3.21), 1.822(4.29), 1.836(2.48), 1.840(1.45), 1.849(0.87), 1.854(0.98), 1.867(0.44), 1.890(1.64), 1.904(1.62), 1.919(1.99), 1.931(3.81), 1.945(6.23), 1.953(3.44), 1.961(4.23), 1.974(1.09), 2.059(1.35), 2.073(2.48), 2.092(1.33), 2.403(1.00), 2.415(2.19), 2.427(2.80), 2.440(2.11), 2.452(0.94), 2.564(1.15), 2.652(2.37), 2.669(1.88), 2.942(1.96), 2.954(1.82), 3.018(2.55), 3.038(4.84), 3.058(2.54), 3.205(1.36), 3.214(1.73), 3.221(2.34), 3.229(1.64), 3.237(1.32), 3.244(0.74), 3.293(0.74), 3.354(1.90), 3.365(2.08), 3.370(5.42), 3.382(7.32), 3.394(5.38), 3.399(2.01), 3.410(1.64), 3.929(3.33), 3.949(3.21), 4.520(6.95), 4.530(6.93), 7.828(16.00), 7.894(1.82), 7.898(1.94), 7.913(2.92), 7.926(1.83), 7.930(1.88), 8.465(7.15), 8.468(7.02), 8.701(2.24), 8.711(4.57), 8.721(2.24)。

#### [1573] 实施例67

[1574] rac-2-[3-(环丙基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1575]



[1576] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (60.8mg, 182 $\mu$ mol) 和rac-3-(环丙基甲氧基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐 (50.0mg) 合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液 (2ml, 2.0M, 4mmol) 中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水 (80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成20.0mg (纯度100%,理论值的22%)的目标化合物。

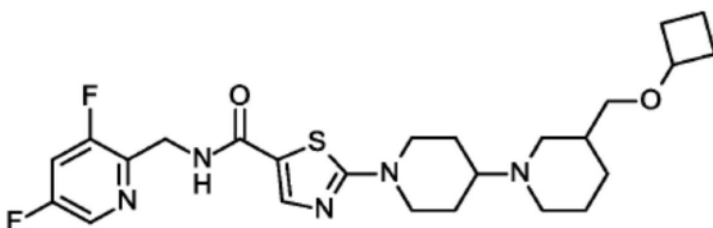
[1577] LC-MS (方法1): Rt=1.06min; MS (ESIpos): m/z=492 [M+H]<sup>+</sup>。

[1578] <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.114 (2.20), 0.122 (7.19), 0.129 (7.41), 0.137 (2.33), 0.410 (2.11), 0.416 (6.34), 0.419 (6.12), 0.430 (6.52), 0.433 (6.08), 0.439 (1.85), 0.923 (1.53), 0.935 (2.28), 0.947 (1.44), 1.024 (0.64), 1.038 (1.55), 1.060 (1.59), 1.075 (0.78), 1.316 (0.66), 1.336 (1.50), 1.357 (1.60), 1.376 (0.70), 1.451 (1.00), 1.471 (2.74), 1.482 (2.39), 1.491 (2.85), 1.499 (1.88), 1.511 (1.16), 1.610 (1.97), 1.633 (1.67), 1.758 (3.91), 1.777 (3.38), 1.886 (1.71), 1.900 (1.62), 1.926 (2.05), 1.942 (3.48), 1.959 (2.11), 2.062 (1.42), 2.077 (2.57), 2.095 (1.40), 2.423 (0.62), 2.520 (1.90), 2.558 (1.22), 2.652 (2.62), 2.669 (2.02), 2.943 (2.00), 2.956 (1.92), 3.018 (2.70), 3.037 (5.11), 3.057 (2.70), 3.240 (13.81), 3.251 (14.04), 3.264 (2.67), 3.271 (1.87), 3.280 (1.60), 3.288 (1.56), 3.344 (0.84), 3.927 (3.48), 3.946 (3.30), 4.520 (7.38), 4.529 (7.39), 7.827 (16.00), 7.895 (1.83), 7.899 (1.91), 7.915 (3.15), 7.927 (1.89), 7.931 (1.94), 8.465 (7.46), 8.469 (7.11), 8.702 (2.42), 8.711 (4.84), 8.721 (2.39)。

[1579] 实施例68

[1580] rac-2-{3-[(环丁氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1581]



[1582] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (100mg, 299 $\mu$ mol) 和

rac-3-[(环丁氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐(144mg)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5μm 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长:200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成38.0mg(纯度100%,理论值的25%)的目标化合物。

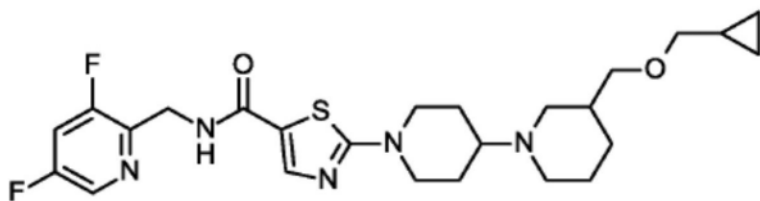
[1583] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.11min;MS(ESIpos):m/z=506[M+H]<sup>+</sup>。

[1584] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm]:0.880(0.72), 0.897(1.70), 0.913(1.85), 0.932(0.78), 1.361(0.72), 1.381(1.75), 1.387(1.75), 1.404(2.77), 1.418(3.45), 1.435(3.99), 1.443(2.72), 1.450(3.84), 1.463(3.80), 1.483(2.61), 1.574(4.23), 1.588(6.01), 1.604(4.37), 1.622(1.30), 1.659(1.93), 1.753(6.08), 1.761(6.58), 1.768(6.61), 1.774(6.32), 1.804(0.59), 1.883(2.18), 1.900(3.68), 1.917(1.93), 2.099(5.66), 2.113(7.26), 2.131(2.89), 2.522(1.55), 2.691(2.43), 2.709(2.25), 2.788(2.57), 2.802(2.45), 3.022(3.24), 3.041(6.13), 3.061(3.30), 3.084(4.70), 3.098(4.88), 3.101(5.01), 3.111(4.67), 3.117(2.12), 3.127(1.53), 3.294(0.66), 3.357(0.67), 3.793(0.85), 3.805(3.00), 3.818(4.35), 3.829(2.93), 3.842(0.82), 3.924(4.69), 3.945(4.39), 4.520(8.81), 4.529(8.73), 7.827(16.00), 7.896(1.92), 7.911(3.69), 7.926(1.86), 8.464(7.34), 8.467(7.27), 8.700(2.70), 8.709(5.37), 8.719(2.66)。

#### [1585] 实施例69

[1586] rac-2-{3-[(环丙基甲氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1587]



[1588] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(50.9mg, 152μmol)和rac-3-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐(44.0mg)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5μm 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml

至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成15.0mg (纯度100%,理论值的19%)的目标化合物。

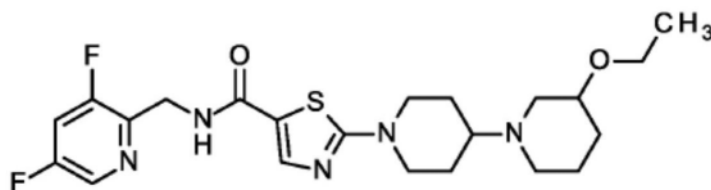
[1589] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

[1590]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.118 (2.25), 0.126 (9.10), 0.134 (9.17), 0.142 (2.22), 0.419 (2.38), 0.426 (7.33), 0.427 (7.44), 0.439 (7.57), 0.441 (7.33), 0.448 (1.98), 0.889 (0.73), 0.904 (1.72), 0.922 (2.00), 0.947 (2.51), 0.958 (2.65), 0.969 (1.73), 0.978 (0.81), 1.369 (0.75), 1.388 (1.75), 1.409 (1.76), 1.428 (1.26), 1.435 (1.20), 1.447 (2.46), 1.467 (3.67), 1.487 (2.56), 1.507 (0.71), 1.573 (2.43), 1.579 (2.59), 1.593 (4.27), 1.609 (2.19), 1.705 (1.94), 1.766 (3.63), 1.894 (2.27), 1.911 (3.77), 1.928 (1.94), 2.099 (1.66), 2.114 (3.06), 2.132 (1.60), 2.526 (1.44), 2.701 (2.49), 2.719 (2.26), 2.802 (2.62), 2.817 (2.51), 3.026 (3.23), 3.045 (6.22), 3.064 (3.23), 3.147 (0.41), 3.165 (13.68), 3.176 (13.45), 3.191 (1.65), 3.206 (5.08), 3.219 (9.08), 3.228 (5.08), 3.234 (1.95), 3.244 (1.30), 3.296 (0.60), 3.923 (4.82), 3.944 (4.45), 4.521 (8.96), 4.530 (8.75), 7.827 (16.00), 7.893 (2.03), 7.896 (2.11), 7.911 (3.75), 7.924 (2.05), 7.928 (2.02), 8.464 (8.06), 8.467 (7.70), 8.700 (2.76), 8.710 (5.37), 8.719 (2.62)。

[1591] 实施例70

[1592] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-乙氧基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1593]



[1594] 将乙酸(12 $\mu\text{l}$ , 210 $\mu\text{mol}$ )加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(50.0mg, 142 $\mu\text{mol}$ )和rac-3-乙氧基哌啶(36.7mg, 284 $\mu\text{mol}$ )在5ml二氯甲烷中的溶液中,并在室温搅拌混合物过夜。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(36.1mg, 170 $\mu\text{mol}$ ),并在室温继续搅拌混合物。4小时后,加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu\text{m}$  100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成15.0mg (纯度100%,理论值的23%)的目标化合物。

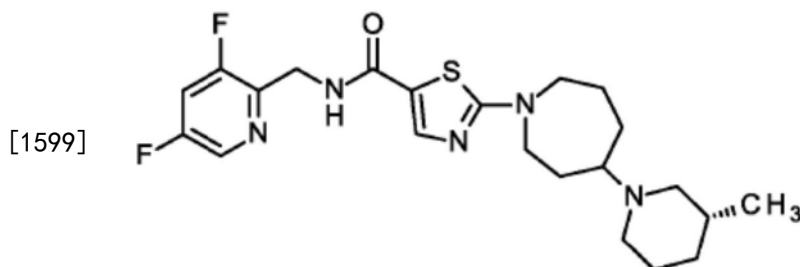
[1595] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.94\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

[1596]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.021 (0.44), 1.035 (0.92), 1.042 (0.86), 1.057 (8.38), 1.068 (16.00), 1.080 (8.12), 1.320 (0.40), 1.342 (0.87), 1.360 (0.89), 1.472 (1.63), 1.492 (1.70), 1.511 (0.65), 1.611 (1.11), 1.617 (0.92), 1.627 (0.80), 1.634

(1.00), 1.759 (2.28), 1.778 (1.99), 1.887 (0.97), 1.901 (0.93), 1.935 (1.27), 1.951 (2.00), 1.967 (1.30), 2.062 (0.81), 2.076 (1.56), 2.080 (1.49), 2.095 (0.84), 2.523 (1.00), 2.561 (0.76), 2.652 (1.54), 2.670 (1.13), 2.938 (1.14), 2.949 (1.07), 3.019 (1.52), 3.038 (2.87), 3.058 (1.56), 3.221 (0.46), 3.228 (0.88), 3.235 (1.05), 3.244 (1.46), 3.251 (1.03), 3.259 (0.83), 3.266 (0.45), 3.346 (0.70), 3.351 (0.76), 3.423 (0.98), 3.427 (1.06), 3.434 (1.21), 3.438 (4.04), 3.450 (6.06), 3.461 (4.04), 3.465 (1.20), 3.473 (1.09), 3.477 (0.96), 3.927 (1.96), 3.948 (1.87), 4.521 (4.14), 4.530 (4.13), 7.828 (11.05), 7.895 (1.16), 7.899 (1.24), 7.912 (1.70), 7.914 (1.80), 7.927 (1.19), 7.931 (1.24), 8.465 (4.56), 8.469 (4.52), 8.702 (1.37), 8.712 (2.80), 8.721 (1.38)。

[1597] 实施例71

[1598] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮杂环庚烷-1-基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1600] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(70.0mg, 209 $\mu$ mol)和4-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]氮杂环庚烷二盐酸盐(48.8mg)首先装载在1ml水中。加入碳酸钠(88.8mg, 838 $\mu$ mol), 并将混合物在120℃搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤出干燥剂, 并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中, 并通过制备型HPLC纯化(仪器: Waters Prep LC/MS系统, 柱: XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm; 流动相: 水, 流动相B: 乙腈, 流动相C: 2% 氨于水中, 流动相D: 乙腈/水(80体积%/20体积%); 总流速: 80ml/min; 室温; 波长200-400nm, 完全进样; 梯度概述: 流动相A 0至2min 47ml, 流动相B 0至2min 23ml, 流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成38.0mg (纯度100%, 理论值的40%)的目标化合物。

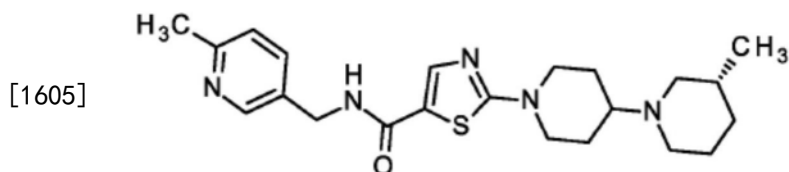
[1601] LC-MS(方法5): Rt=1.80min; MS(ESIpos): m/z=450[M+H]<sup>+</sup>。

[1602] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]: 0.763 (0.66), 0.790 (11.01), 0.794 (11.81), 0.800 (12.77), 0.805 (11.44), 1.354 (1.54), 1.368 (3.05), 1.373 (2.83), 1.387 (2.70), 1.409 (1.20), 1.488 (1.52), 1.534 (2.35), 1.556 (2.32), 1.593 (2.70), 1.614 (2.01), 1.688 (1.57), 1.705 (1.69), 1.722 (0.79), 1.740 (1.27), 1.757 (4.10), 1.773 (4.04), 1.790 (2.51), 1.894 (3.01), 2.065 (1.69), 2.383 (1.59), 2.399 (2.60), 2.417 (1.27), 2.599 (4.31), 2.615 (3.21), 3.354 (1.52), 3.378 (2.77), 3.397 (2.73), 3.655 (1.75), 4.519 (7.77), 4.528 (7.74), 7.825 (16.00), 7.893 (1.86), 7.897 (1.91), 7.909 (3.18), 7.924 (1.95), 7.928 (1.92), 8.463 (7.52), 8.467 (7.26), 8.646 (2.37), 8.656 (4.74), 8.665

(2.33)。

[1603] 实施例72

[1604] 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1606] 将N,N-二异丙基乙胺(180 $\mu$ l, 1.0mmol)和丙基膦酸酐(86 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 290 $\mu$ mol)加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺二盐酸盐(100mg, 262 $\mu$ mol)和1-(6-甲基吡啶-3-基)甲胺(35.1mg, 288 $\mu$ mol)在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成19.0mg(纯度100%,理论值的18%)的目标化合物。

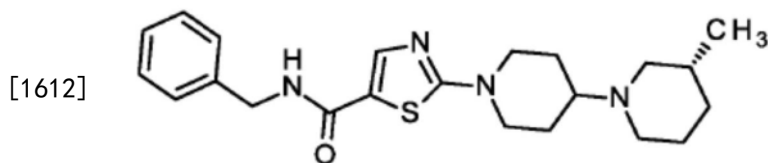
[1607] LC-MS(方法1):Rt=0.55min;MS(ESI<sup>-</sup>):m/z=412[M-H]<sup>-</sup>。  
[1608] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.799(0.74), 0.811(7.56), 0.822(8.04), 1.388(0.65), 1.408(0.66), 1.466(1.03), 1.490(1.23), 1.508(0.93), 1.519(0.60), 1.525(0.54), 1.564(0.83), 1.580(0.51), 1.586(0.67), 1.615(0.70), 1.636(0.67), 1.732(0.88), 1.750(1.63), 1.767(2.09), 1.783(1.34), 2.032(0.52), 2.046(0.96), 2.050(0.94), 2.065(0.52), 2.431(16.00), 2.470(0.64), 2.720(0.87), 2.734(1.57), 2.751(0.74), 3.026(1.11), 3.044(1.97), 3.064(1.13), 3.924(1.42), 3.945(1.35), 4.349(3.74), 4.359(3.72), 7.196(2.33), 7.210(2.52), 7.556(1.53), 7.560(1.54), 7.570(1.45), 7.573(1.43), 7.795(6.86), 8.366(2.40), 8.370(2.40), 8.711(0.92), 8.721(1.84), 8.731(0.92)。

[1608] LC-MS(方法1):Rt=0.55min;MS(ESI<sup>-</sup>):m/z=412[M-H]<sup>-</sup>。

[1609] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.799(0.74), 0.811(7.56), 0.822(8.04), 1.388(0.65), 1.408(0.66), 1.466(1.03), 1.490(1.23), 1.508(0.93), 1.519(0.60), 1.525(0.54), 1.564(0.83), 1.580(0.51), 1.586(0.67), 1.615(0.70), 1.636(0.67), 1.732(0.88), 1.750(1.63), 1.767(2.09), 1.783(1.34), 2.032(0.52), 2.046(0.96), 2.050(0.94), 2.065(0.52), 2.431(16.00), 2.470(0.64), 2.720(0.87), 2.734(1.57), 2.751(0.74), 3.026(1.11), 3.044(1.97), 3.064(1.13), 3.924(1.42), 3.945(1.35), 4.349(3.74), 4.359(3.72), 7.196(2.33), 7.210(2.52), 7.556(1.53), 7.560(1.54), 7.570(1.45), 7.573(1.43), 7.795(6.86), 8.366(2.40), 8.370(2.40), 8.711(0.92), 8.721(1.84), 8.731(0.92)。

[1610] 实施例73

[1611] N-苄基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1613] 将N,N-二异丙基乙胺(100 $\mu$ l, 580 $\mu$ mol)和丙基膦酸酐(47 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 160 $\mu$ mol)加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺二盐酸盐(50.0mg, 145 $\mu$ mol)和1-苄基甲胺(17 $\mu$ l, 160 $\mu$ mol)在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌。30分钟后,将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并

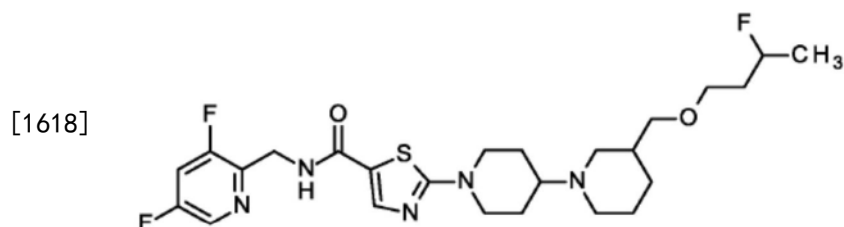
通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 $5\mu\text{m}$  100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成25.0mg(纯度100%,理论值的43%)的目标化合物。

[1614] LC-MS(方法1): $R_t=1.04\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=399[M+H]^+$ 。

[1615]  $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: 0.785(0.53), 0.791(0.62), 0.815(14.94), 0.826(16.00), 0.844(0.63), 0.851(0.53), 1.372(0.52), 1.393(1.35), 1.407(0.92), 1.413(1.45), 1.433(0.62), 1.458(0.78), 1.477(2.21), 1.496(2.75), 1.513(2.00), 1.531(1.04), 1.542(0.63), 1.567(1.74), 1.572(1.34), 1.583(1.05), 1.589(1.39), 1.617(1.47), 1.638(1.39), 1.739(1.91), 1.757(3.65), 1.773(4.17), 1.788(2.83), 2.038(1.12), 2.053(2.08), 2.056(2.04), 2.071(1.14), 2.471(1.17), 2.477(0.82), 2.724(1.87), 2.736(3.43), 2.754(1.63), 3.030(2.28), 3.048(4.18), 3.068(2.31), 3.929(3.15), 3.951(2.98), 4.387(7.95), 4.397(7.93), 7.225(1.22), 7.237(3.31), 7.248(2.13), 7.277(4.54), 7.289(8.70), 7.310(6.60), 7.322(7.31), 7.336(2.52), 7.822(11.60), 8.684(1.68), 8.694(3.35), 8.704(1.70)。

[1616] 实施例74

[1617] diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-({[3-氟丁基]氧基}甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1619] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 299 $\mu\text{mol}$ )和diamix-3-[(3-氟丁氧基)甲基]-1,4'-联哌啶二盐酸盐(92.4mg)合并,并在120 $^{\circ}\text{C}$ 在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18  $5\mu\text{m}$  100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成45.0mg(纯度100%,理论值的29%)的目标化合物。

[1620] LC-MS(方法1): $R_t=1.10\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=526[M+H]^+$ 。

[1621]  $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: 0.894(0.51), 0.910(1.21), 0.927(1.31), 0.946

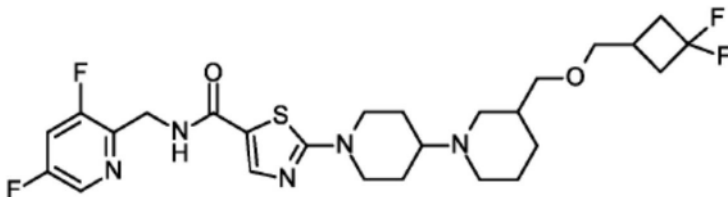
(0.55), 1.231 (1.01), 1.249 (9.88), 1.259 (9.97), 1.289 (9.92), 1.300 (9.69), 1.367 (0.53), 1.387 (1.24), 1.407 (1.28), 1.426 (0.92), 1.434 (0.92), 1.445 (1.68), 1.455 (1.93), 1.465 (2.52), 1.476 (2.04), 1.485 (1.80), 1.493 (0.81), 1.504 (0.53), 1.574 (1.89), 1.589 (2.71), 1.595 (2.68), 1.698 (1.15), 1.710 (1.65), 1.721 (1.89), 1.729 (1.76), 1.734 (1.74), 1.742 (2.56), 1.752 (3.56), 1.758 (3.71), 1.768 (3.79), 1.771 (3.66), 1.777 (3.74), 1.780 (3.74), 1.787 (2.97), 1.799 (1.97), 1.808 (0.76), 1.900 (1.21), 1.915 (2.14), 1.931 (1.08), 2.101 (1.15), 2.115 (2.11), 2.133 (1.13), 2.485 (1.36), 2.522 (1.14), 2.698 (1.78), 2.716 (1.64), 2.788 (1.77), 2.804 (1.72), 3.023 (2.35), 3.043 (4.47), 3.064 (2.31), 3.181 (0.85), 3.197 (1.94), 3.209 (5.46), 3.221 (4.27), 3.231 (1.98), 3.237 (1.28), 3.247 (0.88), 3.368 (0.58), 3.378 (1.01), 3.384 (1.18), 3.387 (0.79), 3.394 (1.92), 3.401 (3.11), 3.411 (4.27), 3.421 (2.19), 3.428 (1.41), 3.431 (1.34), 3.441 (1.12), 3.444 (0.79), 3.457 (0.56), 3.921 (3.36), 3.943 (3.18), 4.521 (6.49), 4.530 (6.43), 4.687 (0.71), 4.698 (0.98), 4.708 (0.96), 4.718 (0.66), 4.769 (0.74), 4.780 (1.12), 4.790 (1.10), 4.800 (0.71), 7.828 (16.00), 7.892 (1.77), 7.896 (1.83), 7.909 (2.66), 7.911 (2.78), 7.924 (1.78), 7.928 (1.78), 8.463 (7.00), 8.467 (6.72), 8.701 (2.17), 8.710 (4.39), 8.720 (2.11)。

[1622] 实施例75

[1623] rac-2-(3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]甲基)-1,4'-联吡啶-1'-

[1624] 基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1625]



[1626] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 299 $\mu$ mol)和 rac-3-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]甲基)-1,4'-联吡啶二盐酸盐(286mg)合并,并在120 $^{\circ}$ C在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成42.0mg的目标化合物(纯度100%,理论值的25%)。

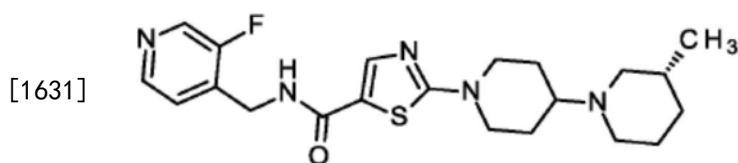
[1627] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.20min;MS(ESIpos):m/z=556[M+H]<sup>+</sup>。

[1628] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.911(0.78), 0.928(1.72), 0.945(1.85), 0.963(0.81), 1.374(0.78), 1.394(1.76), 1.414(1.76), 1.434(1.28), 1.441(1.17), 1.454(2.40), 1.466(2.42), 1.473(3.58), 1.486(2.51), 1.493(2.58), 1.596(3.83), 1.731

(2.04), 1.759 (4.07), 1.917 (2.39), 1.935 (3.91), 1.952 (2.04), 2.110 (1.73), 2.126 (3.13), 2.144 (1.58), 2.261 (0.89), 2.274 (1.32), 2.295 (3.70), 2.317 (5.95), 2.336 (3.61), 2.485 (2.03), 2.521 (1.62), 2.564 (2.23), 2.574 (2.41), 2.578 (2.59), 2.587 (3.86), 2.601 (2.66), 2.611 (2.16), 2.701 (2.47), 2.719 (2.29), 2.789 (2.63), 2.804 (2.46), 3.029 (3.08), 3.050 (5.72), 3.070 (3.05), 3.231 (0.68), 3.247 (9.82), 3.258 (11.25), 3.358 (0.88), 3.381 (7.63), 3.389 (5.10), 3.405 (0.86), 3.921 (4.65), 3.943 (4.34), 4.524 (8.79), 4.534 (8.71), 7.823 (16.00), 7.878 (1.95), 7.882 (2.02), 7.897 (3.64), 7.910 (1.95), 7.914 (2.00), 8.458 (7.56), 8.462 (7.46), 8.665 (2.65), 8.674 (5.27), 8.684 (2.62)。

[1629] 实施例76

[1630] N-[(3-氟吡啶-4-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1632] 将N,N-二异丙基乙胺(180 $\mu$ l, 1.0mmol)和丙基膦酸酐(86 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 290 $\mu$ mol)加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-

[1633] 基]-1,3-噻唑-5-甲酸盐(100mg, 262 $\mu$ mol)和1-(3-氟吡啶-4-基)甲胺(36.3mg, 288 $\mu$ mol)在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器: Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:

[1634] 乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速: 80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成21.0mg(纯度100%,理论值的19%)的目标化合物。

[1635] LC-MS(方法1):  $R_t = 0.82\text{min}$ ; MS(ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 416 [M-H]^-$ 。

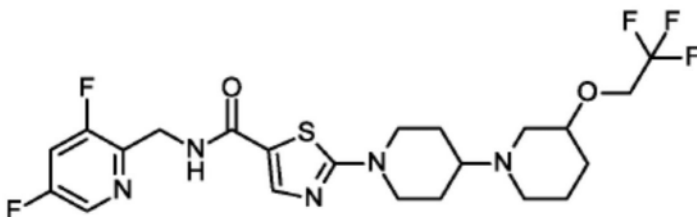
[1636]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.788 (0.58), 0.814 (15.04), 0.825 (16.00), 0.842 (0.70), 1.371 (0.56), 1.392 (1.36), 1.412 (1.46), 1.432 (0.62), 1.473 (2.29), 1.493 (2.88), 1.511 (2.09), 1.568 (1.79), 1.589 (1.42), 1.618 (1.54), 1.640 (1.49), 1.738 (1.72), 1.756 (3.14), 1.773 (4.60), 1.792 (2.86), 2.037 (1.07), 2.056 (2.00), 2.071 (1.12), 2.425 (0.56), 2.520 (1.70), 2.653 (0.50), 2.726 (1.87), 2.738 (3.35), 2.757 (1.60), 3.042 (2.38), 3.059 (4.22), 3.080 (2.39), 3.287 (0.93), 3.937 (3.04), 3.959 (2.92), 4.466 (7.56), 4.476 (7.60), 7.336 (2.33), 7.345 (3.35), 7.355 (2.45), 7.859 (12.63), 8.383 (4.52), 8.391 (4.59), 8.511 (6.60), 8.513 (6.51), 8.819 (1.88), 8.829 (3.81), 8.839 (1.85)。

[1637] 实施例77

[1638] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,4'-联哌啶]-

1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1639]



[1640] 将乙酸(12 $\mu$ l, 210 $\mu$ mol)加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(50.0mg, 142 $\mu$ mol)和rac-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哌啶(52.0mg, 284 $\mu$ mol)在5ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(36.1mg, 170 $\mu$ mol),并在室温继续搅拌混合物。1.5小时后,加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠(36.1mg, 170 $\mu$ mol),并在室温继续搅拌混合物。2小时后,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成7.00mg(纯度100%,理论值的9%)的目标化合物。

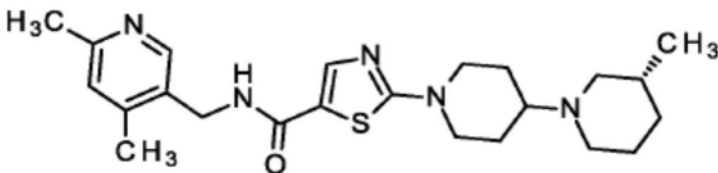
[1641] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.06min;MS(ESIpos):m/z=520[M+H]<sup>+</sup>。

[1642] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]: 1.124(1.34), 1.147(1.39), 1.160(0.64), 1.343(1.36), 1.365(1.39), 1.475(1.80), 1.496(2.67), 1.516(1.84), 1.637(1.77), 1.658(1.46), 1.758(3.69), 1.777(3.15), 1.916(1.56), 2.015(1.74), 2.032(2.94), 2.048(1.77), 2.106(1.29), 2.120(2.39), 2.138(1.28), 2.423(0.93), 2.565(2.35), 2.584(0.93), 2.640(1.95), 2.652(2.04), 2.658(1.76), 2.969(1.90), 2.981(1.80), 3.025(2.41), 3.045(4.81), 3.065(2.50), 3.282(1.41), 3.289(0.62), 3.345(1.02), 3.350(0.92), 3.447(1.28), 3.455(1.66), 3.462(2.19), 3.470(1.56), 3.478(1.17), 3.934(3.16), 3.953(3.03), 4.042(1.46), 4.049(1.60), 4.058(4.17), 4.065(4.12), 4.073(4.05), 4.081(3.91), 4.096(1.27), 4.520(6.74), 4.529(6.68), 7.828(16.00), 7.895(1.76), 7.900(1.83), 7.915(2.87), 7.927(1.78), 7.931(1.82), 8.465(6.78), 8.469(6.85), 8.703(2.10), 8.712(4.35), 8.722(2.21)。

[1643] 实施例78

[1644] N-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1645]



[1646] 将N,N-二异丙基乙胺(180 $\mu$ l, 1.0mmol)和丙基膦酸酐(86 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中,

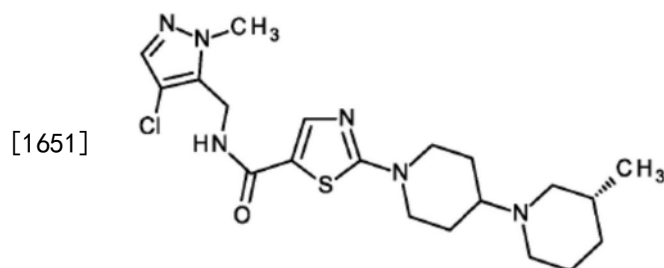
290 $\mu$ mol) 加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸盐(100mg, 262 $\mu$ mol)和1-(4,6-二甲基吡啶-3-基)甲胺(39.2mg, 288 $\mu$ mol)在5ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm;流动相:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%);总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成8.00mg (纯度100%,理论值的7%)的目标化合物。

[1647] LC-MS(方法1): $R_t$ =0.53min;MS(ESI<sup>neg</sup>): $m/z$ =426[M-H]<sup>-</sup>。

[1648] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]: -0.149(0.57), 0.146(0.57), 0.808(8.12), 0.825(8.74), 1.382(0.62), 1.413(0.76), 1.422(0.69), 1.465(1.17), 1.486(1.46), 1.494(1.54), 1.513(0.97), 1.559(0.97), 1.601(0.93), 1.640(0.67), 1.724(1.01), 1.751(2.71), 1.776(1.44), 1.786(1.36), 2.023(0.58), 2.045(0.99), 2.073(0.56), 2.263(16.00), 2.327(0.71), 2.366(1.24), 2.386(15.84), 2.459(0.67), 2.669(0.76), 2.674(0.57), 2.710(2.03), 2.736(1.41), 3.013(1.10), 3.039(1.91), 3.070(1.13), 3.294(2.40), 3.916(1.56), 3.949(1.50), 4.352(3.75), 4.366(3.82), 7.051(3.86), 7.802(8.23), 8.243(4.42), 8.518(0.89), 8.532(1.87), 8.546(0.89)。

#### [1649] 实施例79

[1650] N-[(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1652] 将30.9mg (0.10mmol)的2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺、53.2mg (0.14mmol)的HATU和50 $\mu$ l的4-甲基吗啉溶解于0.7ml的DMF中并在RT搅拌30分钟。然后将溶液加入至29.2mg (0.20mmol)的1-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺中,其已经被最初装载在96孔多层滴定板的一个孔中,并且多孔板被密封并在RT摇动过夜,然后加入0.2ml水,将混合物过滤,并用以下方法之一通过制备型LC-MS将滤液分离成其组分:

[1653] 制备型LC-MS方法:

[1654] MS仪器:Waters, HPLC仪器:Waters(柱Waters X-Bridge C18, 19mm x 50mm, 5 $\mu$ m, 流动相A:水+0.375%氨, 流动相B:乙腈(ULC)+0.375%的氨, 梯度;流速:40ml/min;UV检测:DAD;210-400nm)。

[1655] 或者代替地:

[1656] MS仪器:Waters, HPLC仪器:Waters(柱Phenomenex Luna 5 $\mu$ C18(2) 100A, AXIA

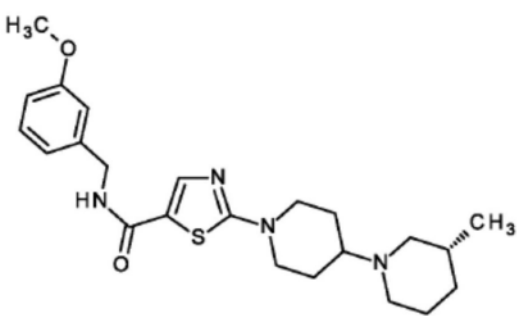
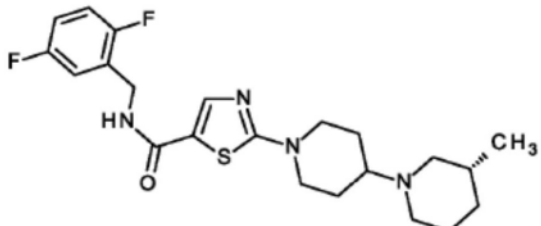
Tech.50x 21.2mm,流动相A:水+0.0375%甲酸,流动相B:乙腈(ULC)+0.0375%的甲酸,梯度;流速:40ml/min;UV检测:DAD;210-400nm)。

[1657] 由此获得27.7mg(理论值的63%,纯度96%)的标题化合物。

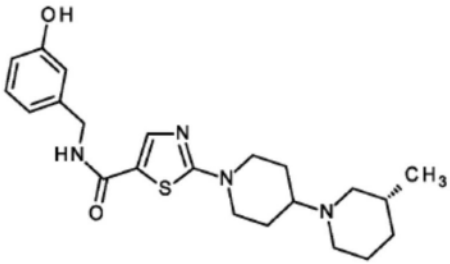
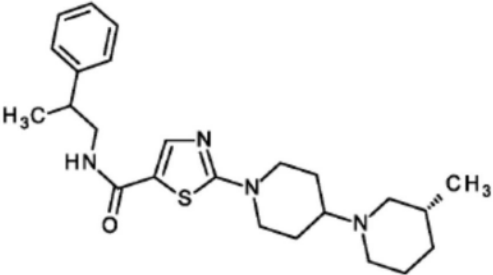
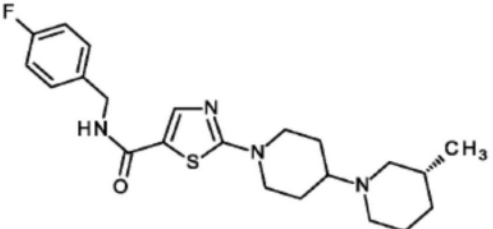
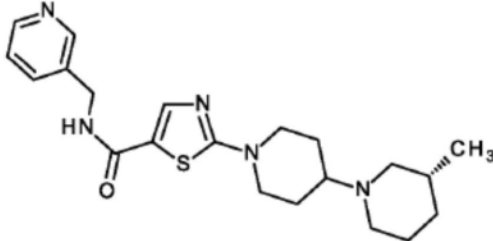
[1658] LC-MS(方法6,ESIpos): $R_t=0.69\text{min}$ ;  $m/z=437(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1659]  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 0.90 (d, 3H), 1.03-1.15 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.12 (br. t, 2H), 3.33 (br. d, 1H), 3.36-3.51 (m, 1H, partially obscured by  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3.82 (s, 3H), 4.08 (br. d, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.96-9.04 (m, 1H)。

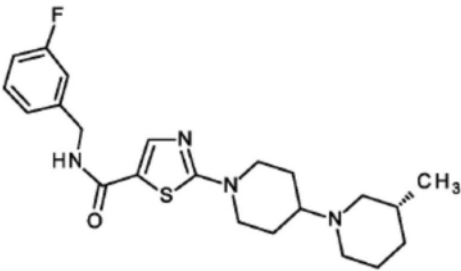
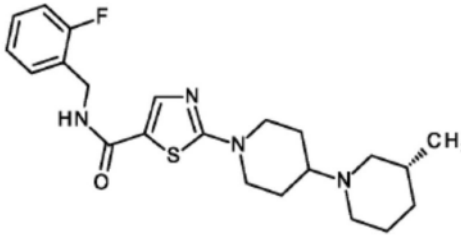
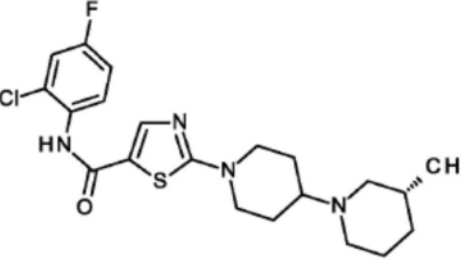
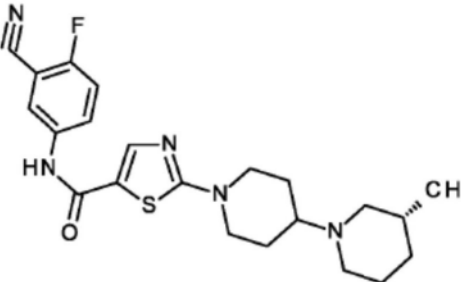
[1660] 以类似于实施例79的平行合成方式,从2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸和适当的胺或其盐制备实施例80至98的以下化合物:

| 实施例 | IUPAC 名称/结构<br>(产率; 纯度)                                                                                                                                               | LC-MS (方法 6)                                               |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 80  | N-(3-甲氧苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺<br><br>(理论值的 66%; 纯度 94%)     | $R_t = 0.73\text{ min}$ ; $m/z = 429(\text{M}+\text{H})^+$ |
| 81  | N-(2,5-二氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺<br><br>(理论值的 16%; 纯度 100%) | $R_t = 0.75\text{ min}$ ; $m/z = 435(\text{M}+\text{H})^+$ |
| 82  | N-(3-羟基苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺                                                                                                                  | $R_t = 0.66\text{ min}$ ; $m/z = 415(\text{M}+\text{H})^+$ |

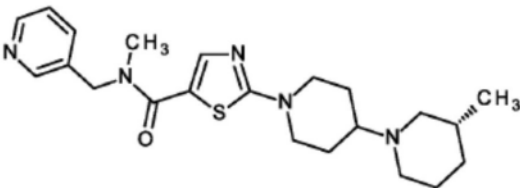
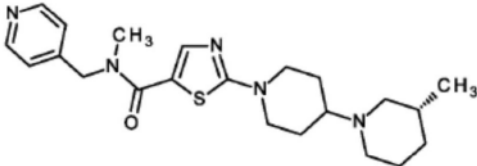
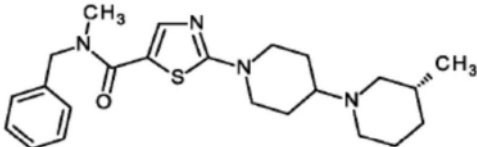
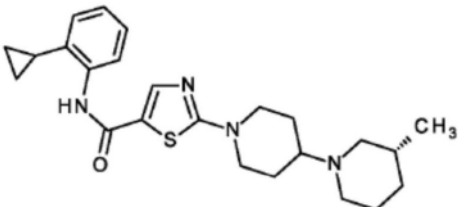
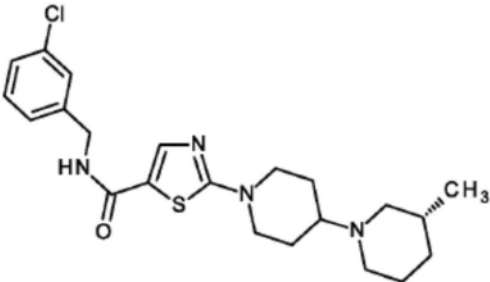
[1661]

| 实施例 | IUPAC 名称/结构<br>(产率; 纯度)                                                                                                                                                                      | LC-MS (方法 6)                                              |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|     |  <p>(理论值的 67%; 纯度 90%)</p>                                                                                  |                                                           |
| 83  | <p>rel-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(2R)-2-苯丙基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (2 种非对映异构体)</p>  <p>(理论值的 50%; 纯度 98%)</p> | $R_t = 0.76 \text{ min}; m/z = 427$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 84  | <p>N-(4-氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 81%; 纯度 99%)</p>                    | $R_t = 0.73 \text{ min}; m/z = 417$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 85  | <p>2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 32%; 纯度 90%)</p>                 | $R_t = 0.63 \text{ min}; m/z = 400$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 86  | <p>N-(3-氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>                                                                                                                                   | $R_t = 0.72 \text{ min}; m/z = 417$<br>(M+H) <sup>+</sup> |

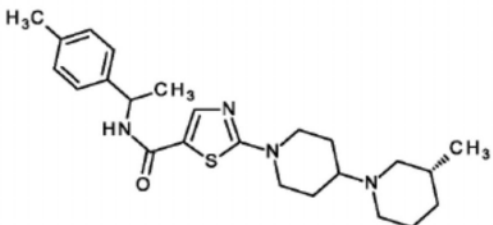
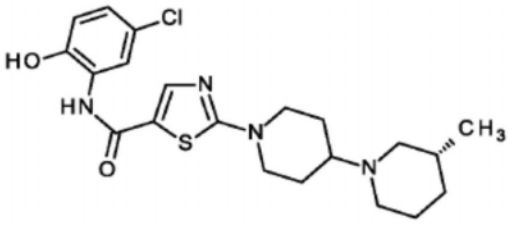
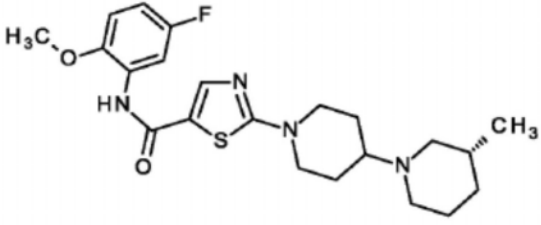
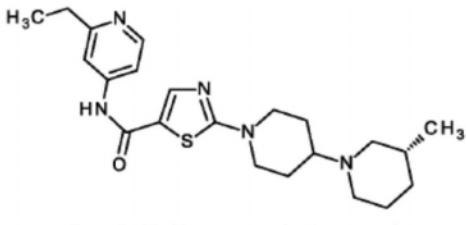
[1662]

| 实施例 | IUPAC 名称/结构<br>(产率; 纯度)                                                                                                                                                       | LC-MS (方法 6)                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|     |  <p>(理论值的 96%; 纯度 93%)</p>                                                                   |                                                           |
| 87  | <p>N-(2-氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 72%; 纯度 93%)</p>        | $R_t = 0.73 \text{ min}; m/z = 417$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 88  | <p>N-(2-氯-4-氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 10%; 纯度 100%)</p> | $R_t = 0.76 \text{ min}; m/z = 437$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 89  | <p>N-(3-氰基-4-氟苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 14%; 纯度 94%)</p> | $R_t = 0.77 \text{ min}; m/z = 428$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 90  | <p>N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>                                                                                                            | $R_t = 0.60 \text{ min}; m/z = 414$<br>(M+H) <sup>+</sup> |

[1663]

| 实施例 | IUPAC 名称/结构<br>(产率; 纯度)                                                                                                                                                        | LC-MS (方法 6)                                              |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|     |  <p>(理论值的 41%; 纯度 96%)</p>                                                                   |                                                           |
| 91  | <p>N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 47%; 纯度 96%)</p> | $R_t = 0.57 \text{ min}; m/z = 414$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 92  | <p>N-苄基-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 11%; 纯度 100%)</p>       | $R_t = 0.75 \text{ min}; m/z = 413$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 93  | <p>N-(2-环丙基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>(理论值的 6%; 纯度 100%)</p>     | $R_t = 0.87 \text{ min}; m/z = 425$<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 94  | <p>N-(3-氯苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>                                  | $R_t = 0.85 \text{ min}; m/z = 433$<br>(M+H) <sup>+</sup> |

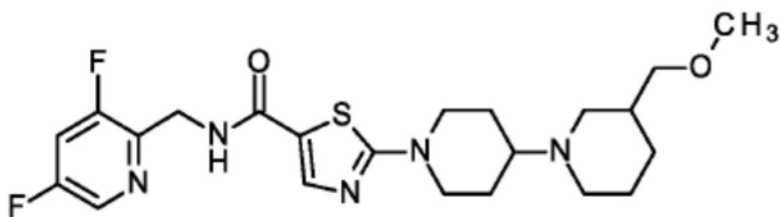
[1664]

| 实施例 | IUPAC 名称/结构<br>(产率; 纯度)                                                              | LC-MS (方法 6)                                |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|     | (理论值的 35%; 纯度 98%)                                                                   |                                             |
| 95  | rel-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (2 种非对映异构体)      | $R_t = 0.87 \text{ min}; m/z = 427 (M+H)^+$ |
|     |    |                                             |
|     | (理论值的 12%; 纯度 99%)                                                                   |                                             |
| 96  | N-(5-氯-2-羟基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺                             | $R_t = 0.85 \text{ min}; m/z = 435 (M+H)^+$ |
|     |   |                                             |
|     | (理论值的 12%; 纯度 96%)                                                                   |                                             |
| 97  | N-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺                            | $R_t = 0.87 \text{ min}; m/z = 433 (M+H)^+$ |
|     |  |                                             |
|     | (理论值的 22%; 纯度 97%)                                                                   |                                             |
| 98  | N-(2-乙基吡啶-4-基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺                             | $R_t = 0.65 \text{ min}; m/z = 414 (M+H)^+$ |
|     |   |                                             |
|     | (理论值的 4%; 纯度 91%)                                                                    |                                             |

[1666] 实施例99

[1667] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)

[1668]



[1669] 将45mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱**Daicel®** Chiralpak IG, 5 $\mu$ m, 250x 20mm;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;流速15ml/min;温度55℃,检测:220nm)。收集保留时间为10.838分钟的对映异构体(HPLC:柱**Daicel®** Chiralpak IE 5 $\mu$ m,流速1ml/min;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;温度60℃;检测:220nm)。除去溶剂,得到23mg(99%ee)的标题化合物。

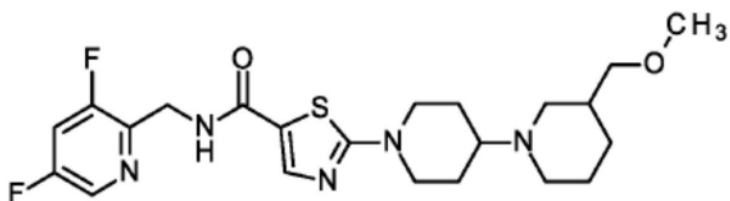
[1670] LC-MS(方法1): $R_t=0.89$ min;MS(ESIpos): $m/z=466$ [M+H]<sup>+</sup>。

[1671] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]: 0.911(0.66), 0.927(0.72), 1.392(0.58), 1.410(0.63), 1.436(0.52), 1.457(1.21), 1.477(1.28), 1.497(0.51), 1.582(1.53), 1.598(1.39), 1.719(0.66), 1.758(1.52), 1.778(1.33), 1.887(0.89), 1.904(1.48), 1.921(0.77), 2.097(0.59), 2.114(1.12), 2.132(0.59), 2.707(0.80), 2.726(0.79), 2.796(0.89), 2.809(0.83), 3.026(1.13), 3.044(2.13), 3.065(1.14), 3.136(0.55), 3.151(1.82), 3.164(3.39), 3.173(1.89), 3.189(0.57), 3.203(16.00), 3.919(1.63), 3.941(1.53), 4.522(2.97), 4.531(2.96), 7.822(5.28), 7.879(0.69), 7.897(1.23), 7.910(0.69), 8.459(2.58), 8.462(2.46), 8.663(0.90), 8.673(1.76), 8.682(0.91)。

[1672] 实施例100

[1673] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)

[1674]



[1675] 将45mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(甲氧基甲基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱**Daicel®** Chiralpak IG, 5 $\mu$ m, 250x 20mm;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;流速15ml/min;温度55℃,检测:220nm)。收集保留时间为11.879分钟的对映异构体(HPLC:柱**Daicel®** Chiralpak IE 5 $\mu$ m,流速1ml/min;流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺;温度60℃;检测:220nm)。除去溶剂,得到19mg(99%ee)的标题化合物。

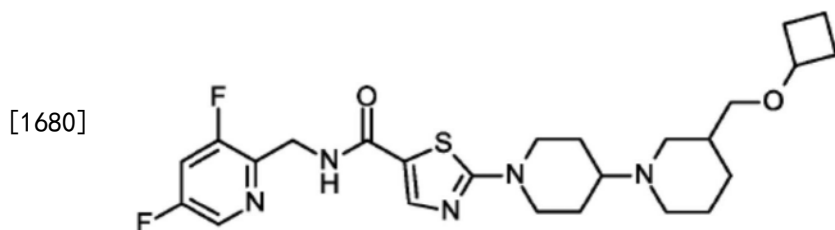
[1676] LC-MS(方法1): $R_t=0.87$ min;MS(ESIpos): $m/z=466$ [M+H]<sup>+</sup>。

[1677] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]: 0.912(0.54), 0.927(0.59), 1.393(0.47), 1.411(0.49), 1.437(0.45), 1.458(0.99), 1.469(0.70), 1.478(1.03), 1.497(0.43), 1.582(1.26), 1.599(1.14), 1.720(0.53), 1.759(1.25), 1.778(1.08), 1.887(0.77), 1.904(1.24), 1.921(0.65), 2.098(0.48), 2.113(0.90), 2.132(0.48), 2.521(0.54), 2.708

(0.69), 2.725 (0.65), 2.795 (0.72), 2.809 (0.70), 3.027 (0.95), 3.044 (1.74), 3.065 (0.96), 3.136 (0.52), 3.151 (1.62), 3.164 (3.04), 3.173 (1.73), 3.179 (0.62), 3.189 (0.51), 3.203 (16.00), 3.920 (1.30), 3.942 (1.23), 4.523 (2.44), 4.532 (2.44), 7.822 (5.22), 7.878 (0.60), 7.882 (0.63), 7.897 (1.01), 7.910 (0.61), 7.914 (0.60), 8.459 (2.33), 8.462 (2.25), 8.664 (0.75), 8.673 (1.50), 8.683 (0.73)。

[1678] 实施例101

[1679] ent-2-{3-[ (环丁氧基) 甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)



[1681] 将28mg的rac-2-{3-[ (环丁氧基) 甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离为对映异构体(制备型HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak IG, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺; 流速15ml/min; 温度35℃, 检测:220nm)。收集保留时间为13.192min的对映异构体(HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak IG 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相:100%乙醇+0.2%二乙胺; 温度40℃; 检测:220nm)。除去溶剂, 得到11mg(99%ee)的标题化合物。

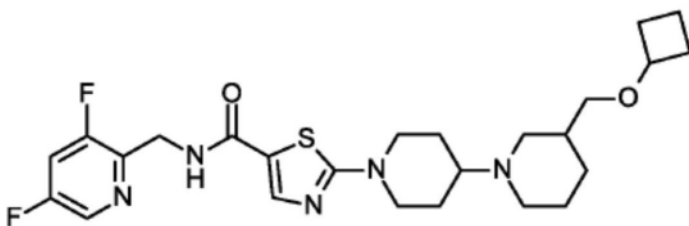
[1682] LC-MS(方法4):  $R_t = 0.61$ min; MS(ESIpos):  $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

[1683]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.890 (0.70), 0.905 (1.48), 0.923 (1.66), 0.941 (0.75), 1.236 (0.70), 1.365 (0.68), 1.384 (1.52), 1.391 (1.55), 1.405 (2.41), 1.409 (2.43), 1.422 (3.30), 1.426 (2.37), 1.436 (2.51), 1.439 (3.65), 1.453 (3.11), 1.457 (3.28), 1.469 (3.44), 1.477 (2.22), 1.488 (2.22), 1.576 (3.79), 1.592 (5.01), 1.608 (3.25), 1.626 (1.13), 1.661 (1.66), 1.736 (0.87), 1.757 (5.34), 1.765 (5.46), 1.772 (5.55), 1.779 (5.30), 1.809 (0.51), 1.892 (2.15), 1.909 (3.40), 1.926 (1.85), 2.088 (1.66), 2.092 (2.09), 2.105 (5.13), 2.120 (5.86), 2.132 (1.97), 2.136 (2.23), 2.421 (0.40), 2.523 (1.40), 2.693 (2.11), 2.711 (1.92), 2.788 (2.15), 2.803 (2.11), 3.027 (2.76), 3.045 (5.15), 3.065 (2.86), 3.077 (1.68), 3.093 (4.48), 3.106 (7.14), 3.117 (4.69), 3.123 (1.81), 3.132 (1.31), 3.260 (0.75), 3.797 (0.82), 3.810 (2.77), 3.822 (3.96), 3.834 (2.63), 3.846 (0.73), 3.924 (4.03), 3.945 (3.80), 4.523 (7.43), 4.532 (7.38), 7.822 (16.00), 7.878 (1.81), 7.882 (1.92), 7.897 (3.16), 7.910 (1.88), 7.913 (1.87), 8.458 (7.01), 8.462 (6.89), 8.664 (2.34), 8.673 (4.66), 8.683 (2.34)。

[1684] 实施例102

[1685] ent-2-{3-[ (环丁氧基) 甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)

[1686]



[1687] 将28mg的rac-2- {3- [(环丁氧基) 甲基] [1,4-联哌啶]-1-基} -N- [(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基] -1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体 (制备型HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak IG, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相: 100% 乙醇+0.2% 二乙胺; 流速15ml/min; 温度35℃, 检测: 220nm)。收集保留时间为15.649min的对映异构体 (HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak IG 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相: 100% 乙醇+

[1688] 0.2% 二乙胺; 温度40℃; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到15mg (99% ee) 的标题化合物。

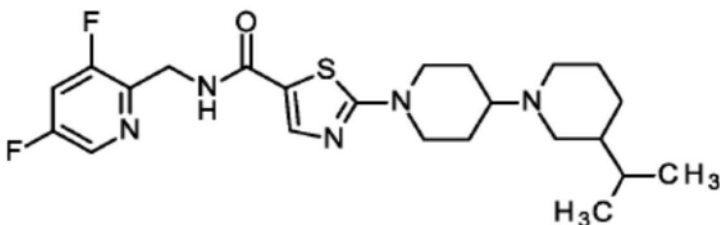
[1689] LC-MS (方法4):  $R_t = 0.61\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

[1690]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.892 (0.70), 0.911 (1.47), 0.925 (1.61), 0.944 (0.75), 1.181 (0.58), 1.236 (0.75), 1.393 (1.83), 1.406 (2.67), 1.410 (2.79), 1.423 (3.49), 1.427 (2.71), 1.437 (2.88), 1.441 (3.93), 1.454 (3.44), 1.458 (3.62), 1.471 (3.83), 1.479 (2.52), 1.490 (2.38), 1.578 (4.21), 1.593 (5.37), 1.609 (3.64), 1.627 (1.42), 1.664 (1.80), 1.737 (1.27), 1.758 (5.60), 1.766 (5.97), 1.773 (5.87), 1.781 (5.68), 1.810 (0.82), 1.898 (1.60), 1.915 (2.56), 1.931 (1.34), 2.089 (2.00), 2.093 (2.40), 2.107 (5.04), 2.111 (4.26), 2.117 (4.59), 2.122 (4.87), 2.136 (2.03), 2.423 (0.43), 2.572 (0.60), 2.697 (1.87), 2.716 (1.71), 2.793 (2.04), 2.808 (1.91), 3.028 (2.85), 3.046 (5.10), 3.066 (3.05), 3.078 (2.04), 3.094 (4.70), 3.108 (6.61), 3.118 (4.75), 3.124 (2.06), 3.134 (1.53), 3.798 (0.78), 3.811 (2.64), 3.822 (3.74), 3.835 (2.51), 3.847 (0.68), 3.926 (3.99), 3.947 (3.69), 4.524 (7.26), 4.533 (7.00), 7.824 (16.00), 7.878 (2.01), 7.882 (2.03), 7.895 (2.96), 7.898 (2.98), 7.910 (1.94), 7.914 (1.86), 8.459 (7.08), 8.463 (6.55), 8.665 (2.41), 8.675 (4.52), 8.684 (2.21)。

#### [1691] 实施例103

[1692] rac-N- [(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基] -2- (3-异丙基 [1,4'-联哌啶]-1'-基) -1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1693]



[1694] 将N,N-二异丙基乙胺 (49 $\mu$ l, 280 $\mu$ mol) 和乙酸 (9.7 $\mu$ l, 170 $\mu$ mol) 依次加入至N- [(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基] -2- (4-氧代哌啶-1-基) -1,3-噻唑-5-甲酰胺 (50.0mg, 142 $\mu$ mol) 和 rac-3-异丙基哌啶 (36.1mg, 284 $\mu$ mol) 在3ml二氯甲烷中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌6小时。随后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (45.1mg, 213 $\mu$ mol), 并在室温继续搅拌混合物。15小

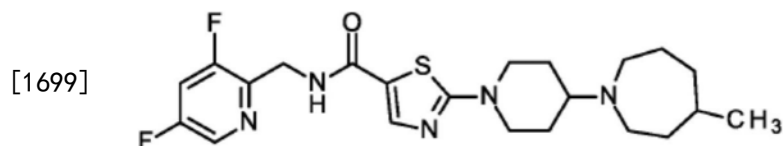
时后,加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并将反应混合物用二氯甲烷萃取。将有机相在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,并用制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 $5\mu\text{m}$  100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2分钟47ml流动相B 0至2分钟23ml流动相A 2至10分钟从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12分钟0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成23.0mg(纯度100%,理论值的35%)的标题化合物。

[1695] LC-MS(方法5): $R_t=1.85\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=464[M+H]^+$ 。

[1696]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: 0.837 (14.82), 0.843 (15.99), 0.848 (16.00), 0.854 (15.31), 0.877 (1.10), 0.883 (1.12), 0.897 (1.16), 0.903 (1.14), 0.917 (0.49), 0.923 (0.43), 1.160 (0.54), 1.171 (0.93), 1.177 (1.09), 1.183 (0.97), 1.188 (1.09), 1.195 (0.85), 1.206 (0.49), 1.334 (0.44), 1.354 (1.17), 1.375 (1.58), 1.387 (1.58), 1.398 (2.24), 1.409 (1.94), 1.420 (1.12), 1.441 (0.42), 1.448 (0.49), 1.461 (1.12), 1.467 (1.32), 1.486 (1.96), 1.506 (1.42), 1.525 (0.55), 1.533 (0.43), 1.600 (1.43), 1.606 (1.16), 1.616 (0.92), 1.622 (1.22), 1.627 (0.94), 1.647 (1.19), 1.668 (1.14), 1.765 (1.59), 1.778 (2.27), 1.792 (1.35), 1.866 (1.66), 1.883 (3.02), 1.901 (1.55), 2.024 (1.02), 2.038 (1.80), 2.042 (1.78), 2.057 (1.01), 2.524 (1.03), 2.733 (1.42), 2.751 (1.37), 2.770 (1.47), 2.786 (1.40), 3.020 (1.59), 3.026 (1.23), 3.041 (2.88), 3.057 (1.18), 3.063 (1.59), 3.931 (2.24), 3.948 (2.14), 4.523 (4.92), 4.532 (4.94), 7.821 (13.40), 7.879 (1.40), 7.883 (1.52), 7.895 (2.03), 7.898 (2.11), 7.910 (1.43), 7.914 (1.50), 8.459 (5.28), 8.462 (5.28), 8.662 (1.61), 8.672 (3.25), 8.681 (1.63)。

[1697] 实施例104

[1698] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)



[1700] 将33mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱Daicel® Chiralpak AY-H,  $5\mu\text{m}$ , 250x 20mm;流动相:70%正庚烷,流动相B:30%乙醇+0.2%二乙胺于B中;流速15ml/min;温度60°C,检测:220nm)。收集保留时间为10.241分钟的对映异构体(HPLC:柱Daicel® Chiralpak AY-H  $5\mu\text{m}$ ,流速1ml/min;流动相A:70%正庚烷,流动相B:30%乙醇+0.2%二乙胺于B中;温度60°C;检测:220nm)。除去溶剂,得到15mg(99% ee)的标题化合物。

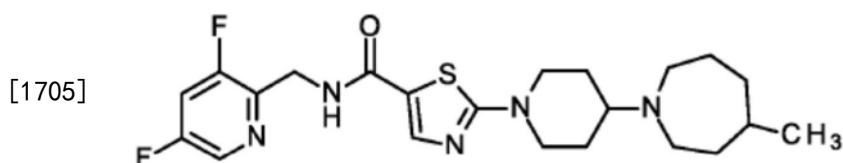
[1701] LC-MS(方法1): $R_t=0.98\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=450[M+H]^+$ 。

[1702]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: 0.876 (16.00), 0.887 (15.94), 1.181 (1.40), 1.200 (1.81), 1.223 (2.27), 1.240 (2.37), 1.257 (1.01), 1.446 (2.85), 1.460 (3.55), 1.479

(2.38), 1.572 (1.57), 1.595 (1.81), 1.613 (1.45), 1.619 (1.81), 1.642 (3.31), 1.648 (3.08), 1.655 (2.78), 1.756 (2.90), 2.422 (0.41), 2.611 (1.54), 2.668 (2.96), 3.023 (2.75), 3.040 (5.00), 3.061 (2.82), 3.926 (3.42), 3.946 (3.24), 4.523 (7.45), 4.532 (7.44), 7.820 (14.18), 7.879 (1.77), 7.882 (1.83), 7.895 (3.04), 7.910 (1.83), 7.914 (1.85), 8.458 (6.84), 8.462 (6.66), 8.663 (2.10), 8.672 (4.24), 8.682 (2.21)。

[1703] 实施例105

[1704] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)



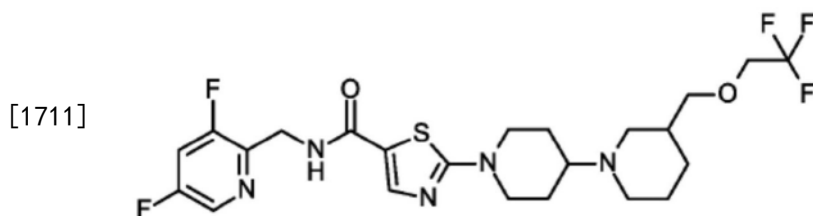
[1706] 将33mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(4-甲基氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱 **Daicel**® Chiralpak AY-H, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相: 70% 正庚烷, 流动相B: 30% 乙醇+ 0.2% 二乙胺于B中; 流速15ml/min; 温度60℃, 检测: 220nm)。收集保留时间为10.783分钟的对映异构体(HPLC: 柱 **Daicel**® Chiralpak AY-H 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相A: 70% 正庚烷, 流动相B: 30% 乙醇+ 0.2% 二乙胺于B中; 温度60℃; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到16mg (99% ee) 的标题化合物。

[1707] LC-MS(方法1):  $R_t = 0.98\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 450 [M+H]^+$ 。

[1708]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.876 (15.76), 0.887 (16.00), 1.181 (1.39), 1.201 (1.73), 1.223 (2.16), 1.240 (2.40), 1.257 (1.05), 1.444 (2.79), 1.458 (3.56), 1.477 (2.43), 1.572 (1.52), 1.596 (1.76), 1.641 (3.34), 1.647 (3.12), 1.655 (2.79), 1.754 (3.00), 2.610 (1.55), 2.664 (3.12), 3.023 (2.70), 3.040 (4.97), 3.060 (2.82), 3.258 (0.86), 3.324 (0.78), 3.924 (3.44), 3.944 (3.25), 4.522 (7.39), 4.531 (7.46), 7.819 (14.10), 7.879 (1.72), 7.882 (1.79), 7.895 (3.01), 7.910 (1.67), 7.914 (1.76), 8.458 (6.66), 8.462 (6.47), 8.663 (2.16), 8.672 (4.25), 8.682 (2.15)。

[1709] 实施例106

[1710] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)



[1712] 将53mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC: 柱 **Daicel**® Chiralpak AY-H, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相A: 55% 正庚烷, 流动相B: 45% 乙醇+ 0.2% 二乙胺于B中; 流速15ml/min; 温度60℃, 检测: 220nm)。收集保留时间为5.622分

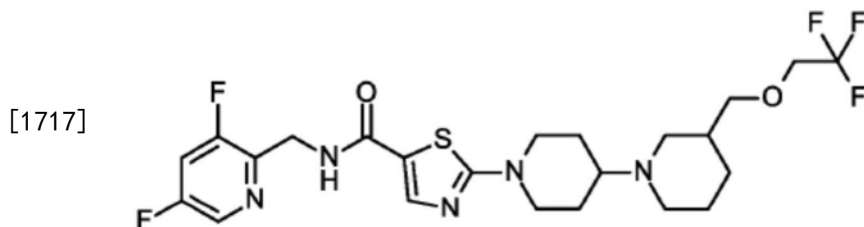
钟的对映异构体 (HPLC: 柱 **Daicel**<sup>®</sup> Chiralpak AY-H 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相A: 50% 正庚烷, 流动相B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 温度70 $^{\circ}$ C; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到27mg (99% ee) 的标题化合物。

[1713] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 534 [M+H]^+$ 。

[1714]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.957 (1.60), 0.972 (1.65), 0.991 (0.73), 1.405 (1.42), 1.422 (1.56), 1.433 (1.26), 1.453 (2.17), 1.474 (3.10), 1.493 (2.23), 1.591 (3.88), 1.609 (3.56), 1.771 (4.73), 1.974 (1.76), 2.155 (1.88), 2.697 (1.60), 2.780 (1.80), 2.796 (1.72), 3.030 (2.88), 3.051 (5.58), 3.071 (2.93), 3.322 (0.44), 3.426 (0.55), 3.443 (8.06), 3.454 (9.47), 3.926 (4.21), 3.948 (4.04), 3.977 (3.49), 3.993 (10.05), 4.008 (9.84), 4.024 (3.21), 4.524 (8.20), 4.533 (8.19), 7.823 (16.00), 7.879 (1.88), 7.882 (2.06), 7.898 (3.42), 7.910 (1.91), 7.914 (2.03), 8.458 (7.35), 8.462 (7.51), 8.667 (2.44), 8.676 (4.94), 8.685 (2.45)。

#### [1715] 实施例107

[1716] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (对映异构体2)



[1718] 将53mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体 (制备型 HPLC: 柱 **Daicel**<sup>®</sup> Chiralpak AY-H, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相A: 55% 正庚烷, 流动相B: 45% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 流速15ml/min; 温度60 $^{\circ}$ C, 检测: 220nm)。收集保留时间为6.301分钟的对映异构体 (HPLC: 柱 **Daicel**<sup>®</sup> Chiralpak AY-H 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相A: 50% 正庚烷, 流动相B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 温度70 $^{\circ}$ C; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到25mg (99% ee) 的标题化合物。

[1719] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 534 [M+H]^+$ 。

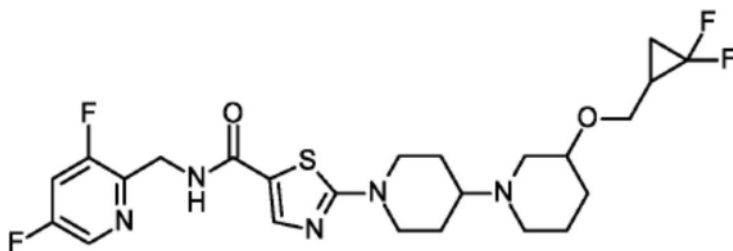
[1720]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.956 (1.27), 0.972 (1.33), 1.403 (1.14), 1.422 (1.29), 1.433 (1.11), 1.453 (1.79), 1.473 (2.52), 1.493 (1.88), 1.592 (3.06), 1.608 (2.89), 1.770 (3.84), 1.973 (1.45), 2.154 (1.54), 2.693 (1.28), 2.780 (1.42), 2.794 (1.42), 3.030 (2.30), 3.050 (4.43), 3.071 (2.43), 3.426 (0.52), 3.443 (6.29), 3.454 (7.83), 3.926 (3.34), 3.947 (3.28), 3.977 (3.35), 3.992 (9.35), 4.008 (9.05), 4.024 (3.07), 4.524 (6.38), 4.532 (6.45), 7.823 (16.00), 7.878 (1.79), 7.882 (1.93), 7.895 (2.60), 7.897 (2.76), 7.910 (1.89), 7.914 (1.90), 8.458 (6.68), 8.462 (6.64), 8.666 (2.02), 8.676 (4.13), 8.685 (2.11)。

#### [1721] 实施例108

[1722] diamix-2-{3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基][1,4'-联哌啶]-1'-

[1723] 基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1724]



[1725] 将N,N-二异丙基乙胺(200 $\mu$ l, 1.1mmol)加入至diamix-3-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]哌啶硫酸盐盐酸盐(185mg, 568 $\mu$ mol)在5ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物搅拌5分钟,之后向混合物中加入N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 284 $\mu$ mol)和乙酸(19 $\mu$ l, 340 $\mu$ mol)。然后在室温搅拌混合物。3小时后,向混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(90.2mg, 426 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空中干燥。这生成10.0mg(纯度100%,理论值的7%)的目标化合物。

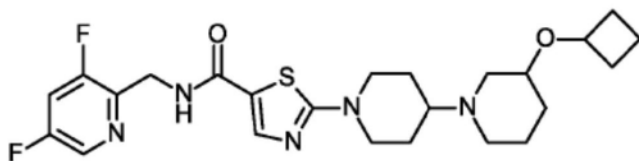
[1726] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.05min;MS(ESIpos):m/z=528[M+H]<sup>+</sup>。

[1727] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:1.074(1.61), 1.091(1.50), 1.237(1.72), 1.251(1.61), 1.348(1.50), 1.367(1.61), 1.488(2.47), 1.548(1.93), 1.556(1.40), 1.568(1.83), 1.623(1.83), 1.764(3.97), 1.783(3.54), 1.907(2.58), 1.963(1.61), 1.982(2.79), 1.997(1.61), 2.098(1.83), 2.383(0.97), 2.422(1.29), 2.566(1.40), 2.611(0.86), 2.651(2.79), 2.942(2.04), 2.956(1.93), 3.023(2.79), 3.043(5.26), 3.063(2.79), 3.254(1.40), 3.260(0.64), 3.315(3.76), 3.322(3.97), 3.375(1.07), 3.391(2.58), 3.406(2.79), 3.423(1.40), 3.570(2.04), 3.581(1.93), 3.928(3.65), 3.950(3.44), 4.524(7.73), 4.532(7.84), 7.822(16.00), 7.879(1.93), 7.883(2.15), 7.897(3.22), 7.910(2.04), 7.914(2.04), 8.459(7.30), 8.462(7.41), 8.666(2.36), 8.675(4.83), 8.685(2.36)。

[1728] 实施例109

[1729] rac-2-[3-(环丁氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1730]



[1731] 将N,N-二异丙基乙胺(200 $\mu$ l, 1.1mmol)和乙酸(19 $\mu$ l, 340 $\mu$ mol)依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 284 $\mu$ mol)和

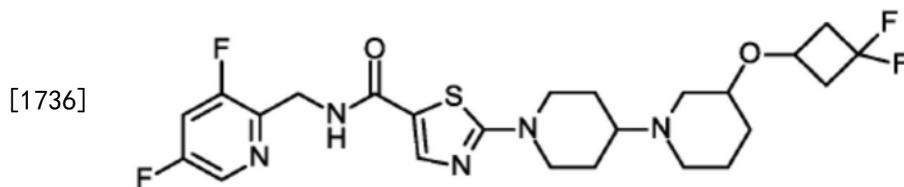
rac-3-(环丁氧基)哌啶硫酸盐盐酸盐(164mg, 568 $\mu$ mol)在5ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌5小时。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(90.2mg, 426 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成10.0mg(纯度100%,理论值的7%)的目标化合物。

[1732] LC-MS(方法1): $R_t=1.04$ min;MS(ESIpos): $m/z=492$ [M+H]<sup>+</sup>。

[1733] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:1.034(0.72), 1.046(1.63), 1.069(1.63), 1.083(0.81), 1.091(0.68), 1.311(0.68), 1.333(1.54), 1.352(1.72), 1.372(1.08), 1.385(1.04), 1.390(1.58), 1.403(2.76), 1.407(1.72), 1.416(1.72), 1.420(3.07), 1.433(1.99), 1.438(2.26), 1.445(1.31), 1.458(2.98), 1.464(3.12), 1.478(3.30), 1.485(3.12), 1.498(1.45), 1.505(1.27), 1.550(0.90), 1.567(2.53), 1.585(2.71), 1.600(2.85), 1.623(1.76), 1.757(4.84), 1.777(6.37), 1.790(4.07), 1.810(3.30), 1.823(2.53), 1.838(1.76), 1.937(2.21), 1.953(3.66), 1.969(2.26), 2.046(1.49), 2.064(2.71), 2.079(1.54), 2.112(3.44), 2.120(3.39), 2.383(0.45), 2.422(0.59), 2.465(0.50), 2.611(0.54), 2.641(2.26), 2.651(1.94), 2.659(2.12), 2.864(2.08), 2.882(1.94), 3.019(2.89), 3.037(5.24), 3.057(2.94), 3.234(1.63), 3.243(2.12), 3.250(2.85), 3.257(3.12), 3.924(3.98), 3.946(3.84), 3.968(0.90), 3.980(2.71), 3.993(3.80), 4.005(2.62), 4.017(0.77), 4.523(7.73), 4.532(7.73), 7.823(16.00), 7.879(1.90), 7.882(2.08), 7.897(3.30), 7.910(1.99), 7.914(2.03), 8.459(7.28), 8.462(7.37), 8.666(2.44), 8.676(4.79), 8.685(2.44)。

[1734] 实施例110

[1735] rac-2-{3-[(3,3-二氟环丁基)氧基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1737] 将N,N-二异丙基乙胺(200 $\mu$ l, 1.1mmol)和乙酸(19 $\mu$ l, 340 $\mu$ mol)依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 284 $\mu$ mol)和rac-3-[(3,3-二氟环丁基)氧基]哌啶硫酸盐盐酸盐(185mg, 568 $\mu$ mol)在5ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌5小时。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(90.2mg, 426 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制

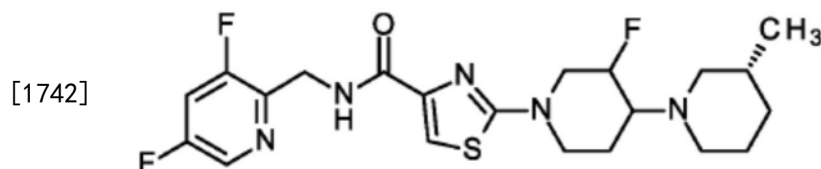
备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成30.0mg(纯度100%,理论值的20%)的目标化合物。

[1738] LC-MS(方法1): $R_t=1.06\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=528[M+H]^+$ 。

[1739]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.083 (0.83), 1.097 (2.04), 1.119 (2.12), 1.134 (0.94), 1.324 (0.86), 1.344 (1.99), 1.364 (2.10), 1.384 (0.88), 1.478 (3.86), 1.498 (4.08), 1.518 (1.52), 1.621 (2.46), 1.643 (2.15), 1.757 (5.57), 1.777 (4.80), 1.853 (2.32), 1.867 (2.21), 2.003 (2.54), 2.019 (4.36), 2.035 (2.65), 2.084 (1.85), 2.100 (3.42), 2.117 (1.88), 2.422 (2.26), 2.431 (2.76), 2.441 (2.59), 2.446 (2.68), 2.451 (2.73), 2.459 (2.87), 2.468 (2.12), 2.524 (2.07), 2.561 (1.68), 2.636 (2.87), 2.654 (2.79), 2.874 (4.00), 2.884 (5.49), 2.901 (3.70), 3.019 (3.59), 3.040 (6.90), 3.061 (3.56), 3.257 (0.66), 3.265 (0.69), 3.308 (2.37), 3.317 (2.76), 3.325 (3.06), 3.331 (2.48), 3.340 (1.74), 3.929 (5.08), 3.951 (4.86), 4.101 (2.37), 4.524 (9.90), 4.533 (9.74), 7.824 (16.00), 7.882 (2.21), 7.897 (4.14), 7.914 (2.18), 8.459 (7.92), 8.462 (8.17), 8.667 (2.84), 8.677 (5.71), 8.686 (2.92)。

[1740] 实施例111

[1741] diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[1743] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg,299 $\mu$ mol)和diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(70.9mg,259 $\mu$ mol)合并,并在120 $^{\circ}\text{C}$ 在2ml碳酸钠溶液(2ml,2.0M,4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这样生成78.0mg(纯度100%,理论值的57%)的目标化合物。

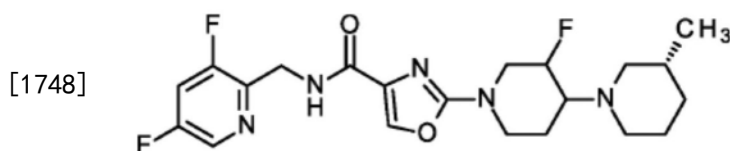
[1744] LC-MS(方法1): $R_t=0.95\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$ 。

[1745]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.816 (10.43), 0.823 (12.35), 0.826 (12.52),

0.834 (10.93), 0.849 (1.65), 0.869 (0.67), 1.386 (0.84), 1.406 (1.13), 1.428 (1.10), 1.448 (0.90), 1.469 (0.43), 1.497 (0.61), 1.503 (0.75), 1.514 (0.75), 1.552 (0.84), 1.572 (2.20), 1.588 (1.25), 1.594 (1.45), 1.629 (1.77), 1.649 (1.68), 1.689 (1.68), 1.706 (1.97), 1.887 (1.48), 1.896 (1.86), 1.904 (2.87), 1.917 (2.26), 1.923 (2.52), 1.938 (1.57), 1.946 (1.48), 1.958 (0.55), 1.965 (0.43), 2.175 (1.28), 2.193 (2.38), 2.210 (1.19), 2.591 (1.04), 2.596 (1.01), 2.611 (1.25), 2.650 (1.25), 2.672 (1.01), 2.838 (3.19), 2.846 (3.16), 3.105 (1.42), 3.122 (2.61), 3.126 (2.52), 3.143 (1.42), 3.213 (2.09), 3.236 (2.17), 3.262 (0.78), 3.279 (3.51), 3.302 (2.87), 4.028 (1.68), 4.049 (1.59), 4.189 (1.10), 4.210 (2.03), 4.229 (1.01), 4.578 (7.30), 4.588 (7.30), 5.065 (2.26), 5.149 (2.29), 7.373 (16.00), 7.883 (1.88), 7.887 (2.00), 7.902 (2.96), 7.915 (1.88), 7.919 (1.94), 8.452 (7.65), 8.456 (8.70), 8.467 (4.12), 8.477 (2.09)。

[1746] 实施例112

[1747] diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺



[1749] 将2-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺(100mg, 314 $\mu$ mol)和diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(86.5mg, 317 $\mu$ mol)合并,在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30mm流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml, 10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成81.0mg(纯度100%,理论值的51%)的目标化合物。

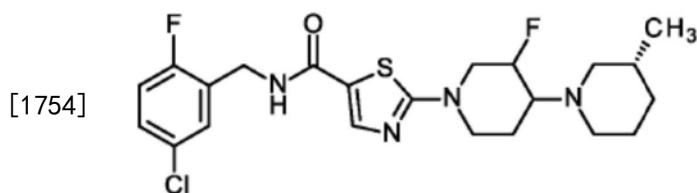
[1750] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=0.88min;MS(ESIpos):m/z=438[M+H]<sup>+</sup>。

[1751] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.809(11.35), 0.817(14.02), 0.820(14.57), 0.827(12.10), 0.841(2.08), 0.862(0.75), 1.379(1.01), 1.398(1.40), 1.419(1.40), 1.440(1.11), 1.460(0.55), 1.505(0.91), 1.564(2.73), 1.586(1.85), 1.623(2.24), 1.644(4.13), 1.665(2.50), 1.864(1.53), 1.880(3.45), 1.889(3.32), 1.900(2.57), 1.906(2.57), 2.068(5.46), 2.160(1.56), 2.178(3.09), 2.197(1.63), 2.578(1.40), 2.615(1.46), 2.636(1.33), 2.824(4.33), 3.057(1.72), 3.075(3.28), 3.096(1.76), 3.181(2.67), 3.205(2.83), 3.246(2.83), 3.259(1.01), 3.271(3.77), 3.317(0.52), 4.085(2.37), 4.106(2.28), 4.130(1.63), 4.150(2.67), 4.173(1.46), 4.561(9.04), 4.570(9.01), 5.028(2.86), 5.111(2.89), 7.883(2.02), 7.887(2.05), 7.901(3.64), 7.915(2.05), 7.919(2.02), 8.004(16.00), 8.207(2.47), 8.217(4.81), 8.226(2.37), 8.459

(7.93), 8.463(7.61)。

[1752] 实施例113

[1753] diamix-N-(5-氯-2-氟苄基)-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



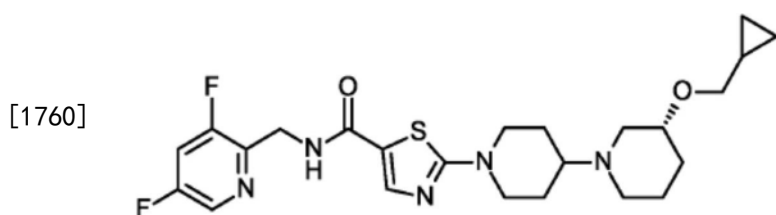
[1755] 将2-溴-N-(5-氯-2-氟苄基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 286 $\mu$ mol)和diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(67.7mg, 248 $\mu$ mol)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成25.0mg(纯度97%,理论值的18%)的目标化合物。

[1756] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.17min;MS(ESIpos):m/z=469[M+H]<sup>+</sup>。

[1757] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.809(11.21), 0.818(13.98), 0.820(14.09), 0.828(11.39), 0.843(2.02), 0.863(0.72), 1.122(0.47), 1.381(0.94), 1.401(1.30), 1.423(1.26), 1.443(1.08), 1.464(0.58), 1.496(0.90), 1.565(2.85), 1.587(1.84), 1.623(2.16), 1.645(2.09), 1.681(1.98), 1.699(2.38), 1.884(3.14), 1.892(3.71), 1.909(2.56), 1.927(0.58), 2.162(1.41), 2.180(2.70), 2.199(1.41), 2.384(0.43), 2.422(0.47), 2.607(1.37), 2.622(1.15), 2.665(1.15), 2.682(1.15), 2.823(4.07), 3.143(1.62), 3.160(3.03), 3.181(1.69), 3.241(2.59), 3.265(3.96), 3.307(3.14), 3.332(2.49), 3.411(0.86), 4.001(2.09), 4.024(1.98), 4.174(1.37), 4.195(2.34), 4.217(1.23), 4.405(10.20), 4.414(10.13), 5.058(2.77), 5.140(2.74), 7.231(3.17), 7.247(6.09), 7.262(3.96), 7.352(4.36), 7.362(6.56), 7.375(2.56), 7.382(2.45), 7.822(16.00), 8.713(2.52), 8.722(5.01), 8.732(2.56)。

[1758] 实施例114

[1759] 2-[(3R)-3-(环丙基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1761] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(80.2mg, 240 $\mu$ mol)

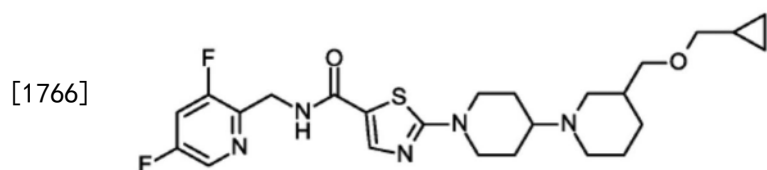
和(3R)-3-(环丙基甲氧基)-1,4'-联哌啶二盐酸盐(66.0mg, 212 $\mu$ mol)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm 流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%) 总流速:80ml/min;室温,波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成46.0mg(纯度100%,理论值的39%)的目标化合物。

[1762] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.01min;MS(ESIpos):m/z=492[M+H]<sup>+</sup>。

[1763] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]:0.116(2.25), 0.124(7.52), 0.131(7.71), 0.140(2.25), 0.411(2.21), 0.417(6.60), 0.420(6.38), 0.431(6.78), 0.433(6.27), 0.440(1.84), 0.915(0.77), 0.926(1.59), 0.937(2.32), 0.948(1.55), 1.023(0.59), 1.030(0.66), 1.044(1.59), 1.067(1.66), 1.080(0.77), 1.088(0.66), 1.320(0.70), 1.339(1.59), 1.359(1.62), 1.380(0.70), 1.455(1.11), 1.474(2.95), 1.486(2.40), 1.494(3.13), 1.514(1.25), 1.613(2.06), 1.636(1.73), 1.762(4.17), 1.781(3.65), 1.885(1.81), 1.900(1.73), 1.933(2.21), 1.949(3.69), 1.965(2.25), 2.067(1.51), 2.081(2.73), 2.099(1.47), 2.422(0.44), 2.521(1.73), 2.557(1.33), 2.652(2.54), 2.671(2.14), 2.943(2.18), 2.955(2.03), 3.021(2.80), 3.040(5.46), 3.060(2.88), 3.243(14.49), 3.255(14.56), 3.268(3.61), 3.320(0.81), 3.927(3.80), 3.946(3.61), 4.523(7.74), 4.532(7.71), 7.822(16.00), 7.878(1.92), 7.882(1.99), 7.895(3.17), 7.910(1.95), 7.914(1.92), 8.459(7.37), 8.462(7.12), 8.665(2.43), 8.675(4.83), 8.684(2.40)。

#### [1764] 实施例115

[1765] ent-2-{3-[ (环丙基甲氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)



[1767] 将67mg的rac-2-{3-[ (环丙基甲氧基)甲基][1,4'-联哌啶]-1'-

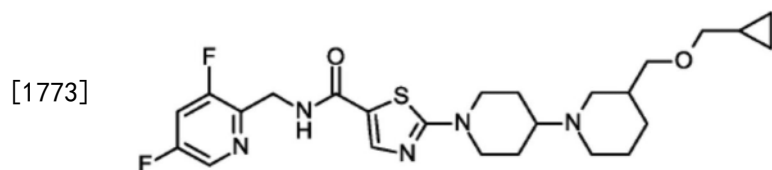
[1768] 基}-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱 **Daicel**® Chiralpak AY-H, 5 $\mu$ m, 250x 20mm;流动相A:60%正庚烷,流动相B:40%乙醇+0.2%二乙胺于B中;流速15ml/min;温度55℃,检测:220nm)。收集保留时间为8.062分钟的对映异构体(HPLC:柱 **Daicel**® Chiralpak AY-H 5 $\mu$ m,流速1ml/min;流动相A:50%正庚烷,流动相B:50%乙醇+0.2%二乙胺于B中;温度55℃;检测:220nm)。除去溶剂,得到30mg(99% ee)的标题化合物。

[1769] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.07min;MS(ESIpos):m/z=506[M+H]<sup>+</sup>。

[1770]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.146 (2.10), -0.024 (1.44), -0.017 (5.45), -0.009 (5.51), 0.275 (1.55), 0.282 (4.53), 0.285 (4.49), 0.288 (2.09), 0.295 (4.69), 0.298 (4.42), 0.305 (1.34), 0.755 (0.46), 0.773 (1.01), 0.791 (1.41), 0.794 (1.44), 0.804 (1.40), 0.807 (1.47), 0.815 (1.92), 0.823 (1.00), 0.826 (1.08), 0.835 (0.50), 1.230 (0.43), 1.249 (1.00), 1.269 (1.02), 1.290 (0.76), 1.298 (0.72), 1.310 (1.42), 1.322 (1.47), 1.330 (2.10), 1.338 (1.53), 1.350 (1.51), 1.369 (0.44), 1.433 (1.41), 1.439 (1.58), 1.451 (2.33), 1.467 (1.38), 1.566 (1.12), 1.617 (2.07), 1.623 (2.07), 1.764 (0.92), 1.781 (1.55), 1.798 (0.81), 1.965 (0.79), 1.983 (1.44), 2.000 (0.76), 2.352 (9.20), 2.355 (11.79), 2.357 (8.79), 2.369 (1.29), 2.394 (16.00), 2.580 (1.15), 2.662 (1.37), 2.678 (1.31), 2.885 (1.91), 2.904 (3.60), 2.923 (1.91), 3.026 (9.38), 3.037 (9.30), 3.053 (1.05), 3.069 (3.29), 3.080 (5.47), 3.089 (3.47), 3.095 (1.22), 3.105 (0.91), 3.143 (10.67), 3.780 (2.83), 3.801 (2.66), 4.379 (5.25), 4.388 (5.22), 7.679 (11.00), 7.732 (1.28), 7.735 (1.33), 7.748 (2.15), 7.750 (2.18), 7.763 (1.30), 7.767 (1.30), 8.313 (4.95), 8.316 (4.80), 8.520 (1.64), 8.529 (3.26), 8.538 (1.62)。

[1771] 实施例116

[1772] ent-2- {3- [ (环丙基甲氧基) 甲基] [1,4'-联哌啶]-1'-基} -N- [ (3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基] -1,3-噻唑-5-甲酰胺 (对映异构体2)



[1774] 将67mg的rac-2- {3- [ (环丙基甲氧基) 甲基] [1,4'-联哌啶]-1'-基} -N- [ (3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基] -1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体 (制备型HPLC: 柱 **Daicel**® Chiralpak AY-H, 5 $\mu\text{m}$ , 250x 20mm; 流动相A: 60% 正庚烷, 流动相B: 40% 乙醇+ 0.2% 二乙胺于B中; 流速15ml/min; 温度55 $^{\circ}\text{C}$ , 检测: 220nm)。收集保留时间为8.740分钟的对映异构体 (HPLC: 柱 **Daicel**® Chiralpak AY-H 5 $\mu\text{m}$ , 流速1ml/min; 流动相A: 50% 正庚烷, 流动相B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 温度55 $^{\circ}\text{C}$ ; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到28mg (99% ee) 的标题化合物。

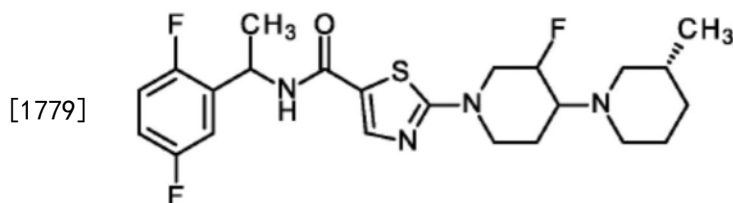
[1775] LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.07min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1776]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.146 (2.11), -0.024 (0.87), -0.017 (3.12), -0.015 (3.03), -0.009 (3.17), -0.007 (3.10), 0.275 (0.95), 0.282 (2.68), 0.285 (2.76), 0.288 (1.22), 0.292 (1.19), 0.295 (2.78), 0.298 (2.72), 0.305 (0.83), 0.774 (0.55), 0.791 (0.83), 0.793 (0.81), 0.804 (0.78), 0.807 (0.82), 0.815 (1.19), 0.823 (0.58), 0.826 (0.62), 1.250 (0.55), 1.270 (0.56), 1.291 (0.42), 1.298 (0.41), 1.310 (0.79), 1.322 (0.82), 1.330 (1.17), 1.338 (0.85), 1.350 (0.84), 1.452 (1.28), 1.467 (0.79), 1.567 (0.60), 1.623 (1.14), 1.766 (0.43), 1.783 (0.69), 1.984 (0.68), 2.351 (8.08), 2.354 (10.97), 2.357 (8.10), 2.369 (0.63), 2.393 (16.00), 2.581 (0.58), 2.662 (0.72), 2.679 (0.68), 2.886 (1.09), 2.904 (2.03), 2.924 (1.09), 3.026 (5.94), 3.037 (5.84), 3.054 (0.64), 3.069 (1.97), 3.081 (3.29), 3.089 (2.05), 3.095 (0.72), 3.105 (0.53), 3.141

(15.73), 3.779 (1.60), 3.801 (1.51), 4.378 (3.00), 4.387 (2.96), 7.678 (7.07), 7.732 (0.80), 7.736 (0.84), 7.749 (1.21), 7.751 (1.24), 7.764 (0.81), 7.768 (0.81), 8.312 (3.04), 8.316 (2.99), 8.519 (0.96), 8.529 (1.94), 8.538 (0.95)。

[1777] 实施例117

[1778] diamix-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



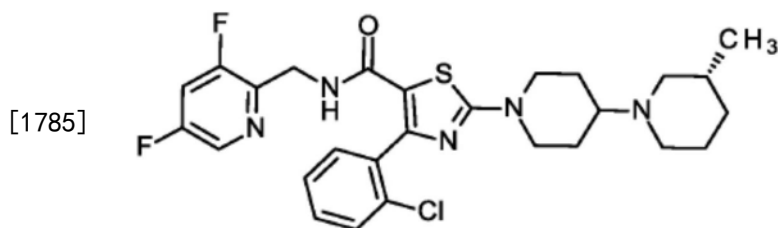
[1780] 将rac-2-溴-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(145mg, 418 $\mu$ mol)和diamix-(3R)-3'-氟-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(98.9mg, 362 $\mu$ mol)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成117mg(纯度100%,理论值的60%)的目标化合物。

[1781] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=1.18min;MS(ESIpos):m/z=467[M+H]<sup>+</sup>。

[1782] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.808(6.23), 0.816(13.24), 0.826(12.53), 0.841(1.66), 0.861(0.65), 1.378(1.12), 1.398(1.48), 1.417(16.00), 1.429(15.57), 1.544(1.06), 1.563(2.56), 1.580(1.42), 1.585(1.64), 1.622(1.79), 1.643(1.71), 1.675(1.64), 1.693(1.97), 1.863(1.00), 1.872(2.46), 1.888(3.25), 1.905(2.33), 2.157(1.20), 2.176(2.36), 2.194(1.22), 2.617(1.14), 2.655(1.04), 2.676(1.00), 2.805(1.54), 2.820(3.23), 3.131(1.10), 3.153(2.11), 3.175(1.10), 3.232(1.60), 3.257(2.09), 3.322(1.73), 3.998(1.42), 4.018(1.34), 4.194(1.34), 5.053(2.25), 5.135(2.27), 5.228(0.55), 5.240(2.19), 5.251(3.23), 5.263(2.17), 5.276(0.51), 7.099(1.22), 7.113(2.42), 7.120(1.81), 7.127(1.62), 7.133(0.85), 7.195(1.64), 7.203(2.01), 7.211(4.14), 7.218(4.04), 7.226(2.84), 7.233(2.40), 7.902(11.61), 7.914(0.51), 8.535(3.76), 8.547(3.57)。

[1783] 实施例118

[1784] 4-(2-氯苯基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



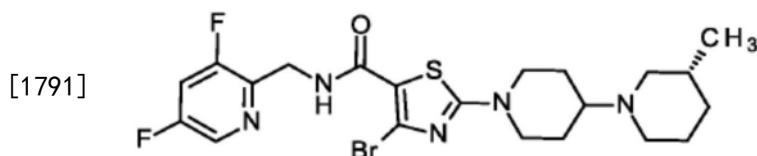
[1786] 将N,N-二异丙基乙胺(250 $\mu$ l, 1.4mmol)和丙基膦酸酐(280 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 460 $\mu$ mol)加入至4-(2-氯苯基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸(150mg, 357 $\mu$ mol)和1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐(101mg, 464 $\mu$ mol)在4.8ml乙腈中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温,波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 39ml,流动相B 0至2min31ml,流动相A 2至10min从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成19.0mg(纯度100%,理论值的10%)的目标化合物。

[1787] LC-MS(方法5): $R_t=2.13$ min;MS(ESIpos): $m/z=546$ [M+H]<sup>+</sup>。

[1788] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]: 0.796(0.63), 0.819(15.20), 0.830(16.00), 0.850(0.61), 0.857(0.57), 1.377(0.51), 1.397(1.27), 1.418(1.39), 1.438(0.57), 1.485(0.85), 1.492(1.06), 1.505(2.64), 1.512(3.04), 1.525(3.40), 1.531(3.30), 1.544(1.54), 1.573(1.65), 1.595(1.35), 1.621(1.37), 1.642(1.31), 1.746(1.78), 1.763(3.06), 1.782(3.83), 1.806(2.62), 2.040(1.06), 2.055(1.90), 2.073(1.06), 2.423(0.40), 2.474(1.12), 2.740(1.75), 2.753(3.19), 2.770(1.50), 3.061(2.13), 3.078(3.80), 3.098(2.16), 3.258(0.53), 3.314(0.63), 3.319(0.53), 3.917(2.75), 3.939(2.62), 4.384(5.88), 4.392(5.81), 7.141(1.88), 7.149(3.80), 7.157(1.86), 7.393(1.10), 7.404(3.34), 7.417(3.30), 7.427(4.23), 7.430(5.09), 7.440(2.18), 7.443(1.73), 7.480(1.46), 7.484(1.25), 7.494(3.15), 7.497(2.71), 7.506(2.41), 7.508(2.30), 7.522(5.28), 7.535(2.37), 7.857(1.42), 7.861(1.52), 7.873(2.37), 7.877(2.47), 7.889(1.48), 7.893(1.52), 8.248(5.85), 8.252(5.81)。

#### [1789] 实施例119

[1790] 4-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1792] 将N,N-二异丙基乙胺(180 $\mu$ l, 1.0mmol)和丙基膦酸酐(200 $\mu$ l, 50%在乙酸乙酯中, 330 $\mu$ mol)加入至4-溴-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸(100mg, 258 $\mu$ mol)和1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐(72.7mg, 335 $\mu$ mol)在4.0ml乙腈中的溶

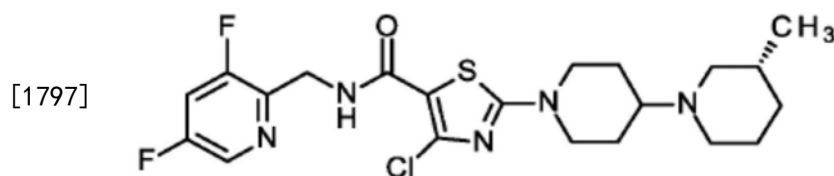
液中,并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中,过滤并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温,波长200-400nm,完全进样;梯度概述:流动相A 0至2min 39ml,流动相B 0至2min 31ml,流动相A2至10min从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml,10至12min0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成24.0mg(纯度100%,理论值的18%)的目标化合物。

[1793] LC-MS(方法5): $R_t=2.00\text{min}$ ;MS(ESI $_{\text{neg}}$ ): $m/z=513[M-H]^-$ 。

[1794]  $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: 0.785(0.48), 0.791(0.54), 0.805(1.48), 0.815(15.08), 0.826(16.00), 0.845(0.61), 0.851(0.50), 1.371(0.48), 1.391(1.23), 1.411(1.30), 1.425(0.40), 1.432(0.56), 1.458(0.71), 1.479(1.90), 1.495(2.41), 1.500(2.41), 1.512(1.82), 1.518(1.65), 1.529(0.94), 1.541(0.59), 1.567(1.57), 1.573(1.21), 1.583(0.96), 1.589(1.26), 1.617(1.28), 1.638(1.25), 1.737(1.80), 1.754(3.05), 1.772(3.93), 1.795(2.40), 2.035(1.03), 2.050(1.90), 2.054(1.86), 2.069(1.69), 2.482(1.21), 2.519(1.17), 2.722(1.72), 2.734(2.95), 2.751(1.42), 3.063(1.74), 3.068(2.05), 3.085(3.51), 3.088(3.41), 3.105(2.05), 3.110(1.76), 3.318(0.48), 3.876(2.18), 3.898(2.07), 4.591(5.46), 4.600(5.48), 7.911(1.44), 7.915(1.53), 7.928(2.03), 7.930(2.15), 7.943(1.48), 7.947(1.55), 8.178(1.69), 8.187(3.45), 8.196(1.71), 8.478(5.56), 8.482(5.54)。

[1795] 实施例120

[1796] 4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1798] 将2-溴-4-氯-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 271 $\mu$ mol)和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(69.2mg, 271 $\mu$ mol)合并,并在120 $^{\circ}\text{C}$ 在碳酸钠溶液(540 $\mu$ l, 2.0M, 1.1mmol)中搅拌1小时,然后将所得固体抽吸滤出,用MTBE洗涤并在高真空下干燥。这生成111mg(纯度100%,理论值的87%)的目标化合物。

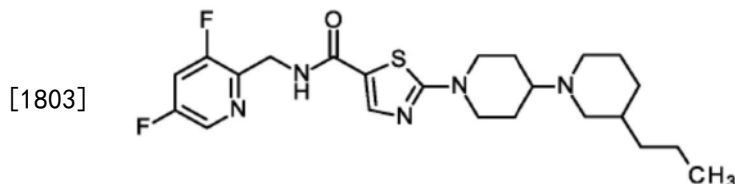
[1799] LC-MS(方法5): $R_t=1.96\text{min}$ ;MS(ESI $_{\text{pos}}$ ): $m/z=470[M+H]^+$ 。

[1800]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: -0.149(0.48), 0.146(0.50), 0.773(0.60), 0.810(14.86), 0.826(16.00), 0.852(0.70), 0.862(0.57), 1.352(0.47), 1.383(1.15), 1.413(1.36), 1.443(1.27), 1.472(2.29), 1.495(2.91), 1.504(2.92), 1.522(2.00), 1.531(1.75), 1.560(1.89), 1.602(1.85), 1.641(1.32), 1.725(1.91), 1.751(3.63), 1.775(3.60), 1.797(2.47), 2.023(1.08), 2.046(1.94), 2.052(1.91), 2.074(1.10), 2.328(0.60), 2.367(0.85), 2.670(0.64), 2.674(0.49), 2.710(2.59), 2.719(2.45), 2.736(2.63), 3.055(2.04), 3.080(3.62), 3.111(2.12), 3.868(2.52), 3.900(2.37), 4.580

(5.48), 4.593 (5.48), 7.910 (1.38), 7.916 (1.50), 7.935 (2.01), 7.938 (2.12), 7.941 (1.91), 7.957 (1.46), 7.963 (1.55), 8.146 (1.68), 8.159 (3.47), 8.173 (1.63), 8.483 (4.79), 8.489 (4.63)。

[1801] 实施例121

[1802] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-丙基[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1804] 将N,N-二异丙基乙胺(49 $\mu$ l, 280 $\mu$ mol)和乙酸(9.7 $\mu$ l, 170 $\mu$ mol)依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(50mg, 142 $\mu$ mol)和rac-3-丙基哌啶(36.1mg, 284 $\mu$ mol)在3ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌6小时。随后,加入三乙氧基硼氢化钠(45.1mg, 213 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%),总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 39ml,流动相B 0至2min 31ml,流动相A 2至10min从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。合并含产物的级分并浓缩,并将残留物在高真空下干燥。这生成9.00mg(纯度100%,理论值的14%)的目标化合物。

[1805] LC-MS(方法5):R<sub>t</sub>=1.89min;MS(ESIpos):m/z=464[M+H]<sup>+</sup>。

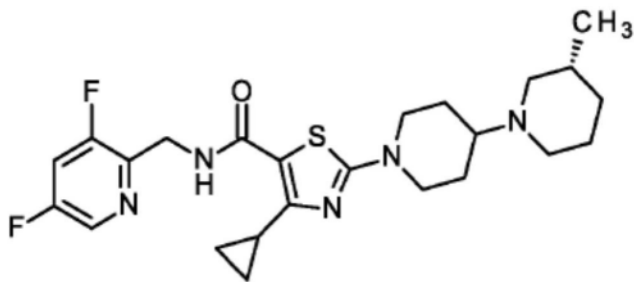
[1806] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.782(0.42), 0.796(0.99), 0.802(1.00), 0.815(1.07), 0.822(1.05), 0.834(7.50), 0.847(16.00), 0.859(8.04), 1.080(0.68), 1.091(0.99), 1.094(0.85), 1.103(1.64), 1.116(1.70), 1.128(1.13), 1.137(1.31), 1.152(1.62), 1.163(1.21), 1.174(0.77), 1.185(0.44), 1.249(0.74), 1.261(2.17), 1.274(3.33), 1.286(2.73), 1.298(1.24), 1.354(0.40), 1.374(1.15), 1.380(0.89), 1.393(1.72), 1.409(1.32), 1.414(1.31), 1.420(1.00), 1.426(0.70), 1.440(0.48), 1.448(0.57), 1.461(1.18), 1.470(1.54), 1.480(1.76), 1.490(1.64), 1.499(1.26), 1.509(0.64), 1.570(1.35), 1.575(1.08), 1.586(0.84), 1.591(1.10), 1.654(1.11), 1.659(1.08), 1.667(0.72), 1.675(1.11), 1.762(2.32), 1.778(3.07), 1.795(2.67), 1.813(1.30), 2.057(0.93), 2.072(1.64), 2.075(1.62), 2.090(0.89), 2.473(0.92), 2.479(0.63), 2.727(1.42), 2.743(2.48), 2.753(1.62), 3.021(1.72), 3.041(3.32), 3.062(1.72), 3.923(2.55), 3.944(2.45), 4.524(4.71), 4.533(4.70), 7.822(12.11), 7.878(1.31), 7.882(1.39), 7.894(1.90), 7.897(1.97), 7.909(1.32), 7.913(1.36), 8.458(5.03), 8.462(4.90), 8.663(1.52), 8.673(3.08), 8.683(1.51)。

[1807] 实施例122

[1808] 4-环丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-

基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1809]



[1810] 将2-溴-4-环丙基-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg, 267 $\mu$ mol)和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(68.2mg, 267 $\mu$ mol)合并,并在120℃在碳酸钠溶液(530 $\mu$ l, 2.0M, 1.1mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%),总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 39ml,流动相B 0至2min 31ml,流动相A 2至10min从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成80.0mg(纯度98%,理论值的62%)的目标化合物。

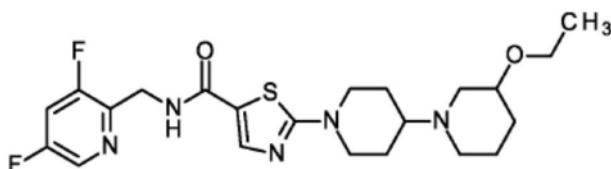
[1811] LC-MS(方法5):R<sub>t</sub>=2.11min;MS(ESIpos):m/z=476[M+H]<sup>+</sup>。

[1812] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:0.787(0.64), 0.801(1.39), 0.812(15.16), 0.823(16.00), 0.834(1.40), 0.841(3.13), 0.846(4.94), 0.850(3.91), 0.855(2.63), 0.860(5.16), 0.868(3.30), 0.872(4.59), 0.876(4.88), 0.880(5.43), 0.884(3.26), 0.892(0.83), 1.366(0.47), 1.387(1.21), 1.407(1.28), 1.431(1.04), 1.444(2.03), 1.451(2.08), 1.464(2.21), 1.471(2.10), 1.485(1.20), 1.491(1.33), 1.502(0.89), 1.508(1.05), 1.519(1.03), 1.526(0.92), 1.564(1.52), 1.580(0.92), 1.585(1.23), 1.615(1.25), 1.636(1.21), 1.733(1.89), 1.750(5.64), 1.768(3.44), 2.029(1.03), 2.044(1.84), 2.048(1.84), 2.063(1.02), 2.423(0.47), 2.442(1.04), 2.461(1.92), 2.479(1.09), 2.652(0.41), 2.715(1.59), 2.728(2.95), 2.746(1.40), 2.772(0.74), 2.781(1.42), 2.786(1.50), 2.794(2.41), 2.802(1.38), 2.807(1.33), 2.816(0.65), 2.974(1.92), 2.991(3.49), 3.012(1.96), 3.264(0.81), 3.321(0.75), 3.826(2.55), 3.847(2.41), 4.507(5.32), 4.516(5.29), 7.868(1.47), 7.872(1.67), 7.885(2.09), 7.887(2.23), 7.888(2.12), 7.900(1.60), 7.903(1.61), 7.955(1.67), 7.964(3.49), 7.973(1.71), 8.452(5.76), 8.455(5.74)。

#### [1813] 实施例123

[1814] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)

[1815]



[1816] 将97mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4-联哌啶]-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak ID, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相A: 40% 正庚烷, 流动相B: 60% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 流速20ml/min; 温度50℃, 检测: 220nm)。收集保留时间为2.336分钟的对映异构体(HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak ID-33 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相A: 50% 正庚烷, 流动相B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到38mg (99% ee) 的标题化合物。

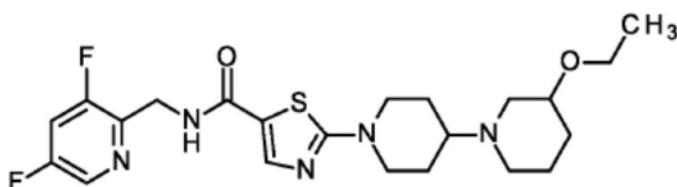
[1817] LC-MS (方法2):  $R_t = 0.52\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

[1818]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.060 (8.60), 1.071 (16.00), 1.083 (8.26), 1.235 (0.59), 1.346 (1.07), 1.365 (1.08), 1.478 (2.05), 1.497 (2.16), 1.615 (1.29), 1.638 (1.12), 1.765 (2.83), 1.784 (2.51), 1.886 (1.30), 1.901 (1.26), 1.943 (0.94), 1.959 (1.62), 1.975 (0.96), 2.066 (0.82), 2.084 (1.44), 2.100 (0.79), 2.422 (0.44), 2.651 (1.43), 2.936 (1.37), 2.952 (1.34), 3.024 (2.23), 3.043 (4.12), 3.061 (2.16), 3.248 (1.59), 3.263 (1.29), 3.312 (0.54), 3.431 (1.22), 3.442 (3.89), 3.453 (5.34), 3.464 (4.14), 3.476 (1.31), 3.479 (1.09), 3.929 (2.79), 3.948 (2.67), 4.524 (6.31), 4.533 (6.25), 7.824 (13.37), 7.879 (1.72), 7.882 (1.81), 7.898 (2.60), 7.910 (1.70), 7.914 (1.78), 8.459 (6.60), 8.462 (6.49), 8.666 (1.78), 8.676 (3.41), 8.685 (1.73)。

#### [1819] 实施例124

[1820] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)

[1821]



[1822] 将97mg的rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙氧基[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak ID, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相A: 40% 正庚烷, 流动相B: 60% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 流速20ml/min; 温度50℃, 检测: 220nm)。收集保留时间为4.263分钟的对映异构体(HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak ID-33 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相A: 50% 正庚烷, 流动相B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到37mg (99% ee) 的标题化合物。

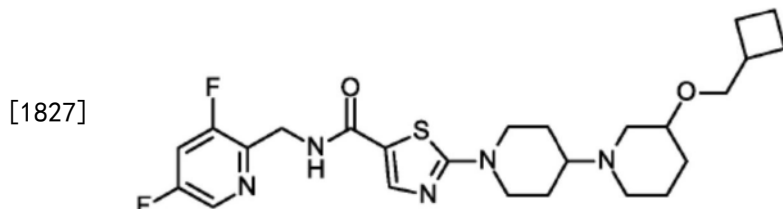
[1823] LC-MS (方法2):  $R_t = 0.52\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

[1824]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.858 (0.50), 1.060 (8.69), 1.072 (16.00), 1.083 (8.44), 1.236 (1.50), 1.355 (1.34), 1.366 (1.33), 1.479 (2.47), 1.498 (2.65), 1.616 (1.60), 1.767 (3.37), 1.785 (3.03), 1.888 (1.68), 1.904 (1.66), 1.960 (1.76), 2.084 (1.62), 2.611 (0.50), 2.652 (1.56), 2.939 (1.58), 3.024 (2.76), 3.044 (5.20), 3.064

(2.72), 3.251 (2.20), 3.431 (1.40), 3.443 (4.13), 3.454 (5.81), 3.465 (4.31), 3.477 (1.43), 3.930 (3.48), 3.951 (3.36), 4.524 (8.10), 4.533 (8.05), 7.824 (12.08), 7.879 (1.78), 7.882 (1.96), 7.897 (3.40), 7.910 (1.75), 7.914 (1.92), 8.459 (7.08), 8.462 (7.27), 8.667 (2.01), 8.676 (3.85), 8.685 (1.99)。

[1825] 实施例125

[1826] ent-2-[3-(环丁基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)



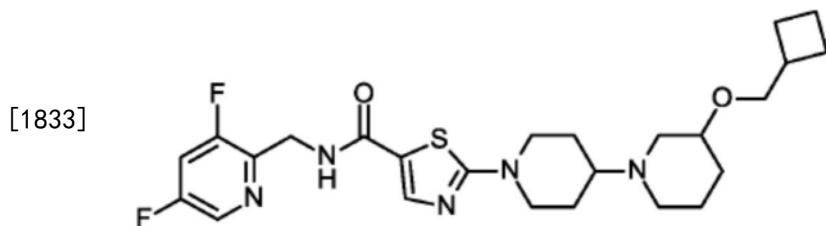
[1828] 将60mg的rac-2-[3-(环丁基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak IF, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相A:100%乙醇+0.2%二乙胺; 流速18ml/min; 温度70℃, 检测:220nm)。收集保留时间为9.999分钟的对映异构体(HPLC:柱 **Daicel®** Chiralpak IF 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相A:100%乙醇+0.2%二乙胺; 温度70℃; 检测:220nm)。除去溶剂, 得到28mg(99%ee)的标题化合物。

[1829] LC-MS(方法1):  $R_t = 1.17\text{min}$ ; MS(ESIpos):  $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

[1830]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.040 (2.07), 1.059 (2.23), 1.146 (0.91), 1.158 (1.69), 1.171 (1.07), 1.234 (0.93), 1.341 (2.06), 1.360 (2.22), 1.478 (3.96), 1.497 (4.40), 1.615 (2.66), 1.645 (5.09), 1.661 (6.44), 1.675 (5.50), 1.690 (2.56), 1.765 (5.75), 1.784 (6.56), 1.809 (6.11), 1.824 (6.18), 1.837 (3.88), 1.856 (1.91), 1.888 (2.92), 1.904 (2.89), 1.922 (3.01), 1.936 (6.49), 1.950 (8.09), 2.081 (3.01), 2.405 (1.46), 2.418 (3.03), 2.430 (3.84), 2.442 (3.00), 2.455 (1.53), 2.654 (3.03), 2.941 (2.94), 2.954 (2.67), 3.022 (4.06), 3.041 (7.67), 3.061 (4.38), 3.225 (3.06), 3.357 (3.40), 3.373 (7.35), 3.384 (12.29), 3.396 (7.41), 3.411 (2.89), 3.929 (5.35), 3.950 (5.23), 4.523 (11.02), 4.532 (11.02), 7.823 (16.00), 7.878 (2.73), 7.895 (4.72), 7.910 (2.65), 8.458 (9.67), 8.664 (3.17), 8.674 (5.69), 8.683 (3.01)。

[1831] 实施例126

[1832] ent-2-[3-(环丁基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)



[1834] 将60mg的rac-2-[3-(环丁基甲氧基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱

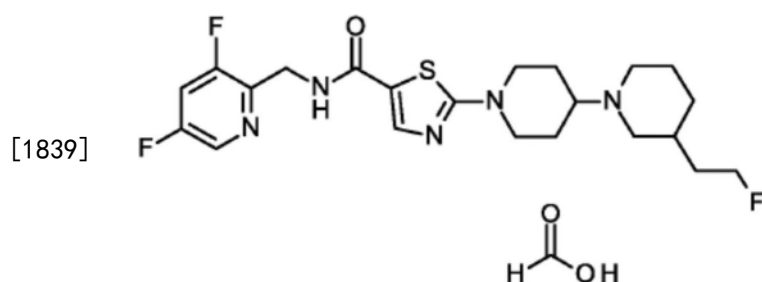
**Daicel®** Chiralpak IF, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相A: 100%乙醇+0.2%二乙胺; 流速18ml/min; 温度70℃, 检测: 220nm)。收集保留时间为13.165分钟的对映异构体 (HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak IF 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 流动相A: 100%乙醇+0.2%二乙胺; 温度70℃; 检测: 220nm)。除去溶剂, 得到28mg (99% ee) 的标题化合物。

[1835] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.17\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

[1836]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.023 (0.51), 1.037 (1.19), 1.060 (1.31), 1.078 (0.73), 1.143 (1.12), 1.155 (2.25), 1.167 (1.19), 1.235 (0.77), 1.321 (0.52), 1.341 (1.20), 1.361 (1.25), 1.381 (0.56), 1.477 (2.28), 1.497 (2.44), 1.516 (0.97), 1.614 (1.60), 1.635 (1.78), 1.647 (2.81), 1.662 (3.59), 1.677 (2.98), 1.690 (1.31), 1.766 (3.39), 1.775 (2.10), 1.785 (3.78), 1.793 (2.73), 1.800 (2.08), 1.810 (3.38), 1.815 (1.70), 1.824 (4.53), 1.829 (1.22), 1.838 (2.43), 1.842 (1.48), 1.852 (0.85), 1.857 (0.97), 1.870 (0.53), 1.889 (1.42), 1.903 (1.41), 1.923 (1.61), 1.927 (1.22), 1.932 (1.92), 1.936 (3.89), 1.945 (3.31), 1.953 (4.52), 1.956 (4.37), 1.964 (2.83), 1.970 (2.58), 1.978 (1.21), 2.065 (1.01), 2.082 (1.80), 2.099 (0.98), 2.406 (0.92), 2.418 (1.98), 2.431 (2.54), 2.443 (1.88), 2.456 (0.85), 2.564 (0.87), 2.655 (1.60), 2.672 (1.48), 2.908 (0.92), 2.921 (0.98), 2.942 (1.72), 2.955 (1.58), 3.023 (2.34), 3.042 (4.41), 3.061 (2.35), 3.210 (1.08), 3.218 (1.46), 3.225 (1.90), 3.233 (1.43), 3.242 (1.19), 3.317 (0.46), 3.357 (1.62), 3.369 (1.91), 3.373 (5.39), 3.385 (10.05), 3.396 (5.32), 3.401 (1.89), 3.412 (1.57), 3.930 (3.09), 3.950 (2.94), 4.524 (6.50), 4.533 (6.41), 7.813 (0.48), 7.824 (16.00), 7.878 (1.87), 7.882 (1.93), 7.894 (2.71), 7.897 (2.72), 7.910 (1.85), 7.913 (1.87), 8.458 (7.25), 8.462 (6.95), 8.665 (2.10), 8.675 (4.20), 8.684 (2.03)。

#### [1837] 实施例127

[1838] rac-甲酸N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-氟乙基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1840] 将N,N-二异丙基乙胺 (49 $\mu$ l, 280 $\mu$ mol) 和乙酸 (9.7 $\mu$ l, 170 $\mu$ mol) 依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (50mg, 142 $\mu$ mol) 和 rac-3-(2-氟乙基)哌啶 (37.2mg, 284 $\mu$ mol) 在3ml二氯甲烷中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌6小时。随后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (45.1mg, 213 $\mu$ mol), 并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液, 并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂, 并浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中, 并通过制备型HPLC纯化HPLC (仪器: Waters Prep LC/MS系统, 柱: Phenomenex Kinetex C18 5 $\mu$ m 100x30mm。流动相A: 水, 流动

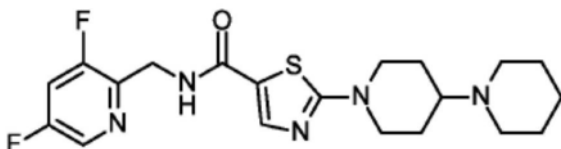
相B:乙腈,流动相C:2%强度甲酸于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 63ml,流动相B 0至2min 7ml,流动相A 2至10min从63ml至39ml和流动相B从7ml至31ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这样生成8.3mg(纯度90%,理论值的62%)的目标化合物。

[1841]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.891 (0.41), 0.908 (0.96), 0.929 (1.03), 0.943 (0.48), 1.380 (0.46), 1.401 (1.07), 1.421 (1.24), 1.440 (0.58), 1.471 (1.05), 1.485 (2.38), 1.491 (3.31), 1.504 (2.79), 1.511 (2.62), 1.524 (1.89), 1.532 (1.25), 1.542 (0.86), 1.552 (1.29), 1.562 (1.40), 1.586 (2.60), 1.592 (3.22), 1.598 (2.82), 1.609 (2.29), 1.613 (2.28), 1.620 (2.03), 1.630 (0.77), 1.681 (1.29), 1.702 (1.25), 1.774 (3.02), 1.794 (2.62), 1.901 (1.30), 1.917 (2.00), 1.934 (1.18), 2.135 (1.06), 2.150 (1.91), 2.154 (1.87), 2.168 (1.12), 2.520 (0.99), 2.564 (1.18), 2.652 (0.44), 2.735 (1.56), 2.754 (1.54), 2.781 (1.79), 2.799 (1.71), 3.028 (2.21), 3.048 (4.09), 3.068 (2.26), 3.102 (0.54), 3.480 (1.58), 3.563 (1.40), 3.934 (3.17), 3.955 (3.05), 4.430 (1.61), 4.438 (3.14), 4.448 (1.87), 4.509 (1.96), 4.519 (4.42), 4.525 (6.57), 4.533 (5.92), 7.824 (16.00), 7.865 (0.74), 7.879 (1.67), 7.883 (1.74), 7.895 (2.30), 7.898 (2.39), 7.910 (1.74), 7.914 (1.69), 8.171 (3.02), 8.459 (6.28), 8.463 (6.04), 8.668 (1.79), 8.678 (3.62), 8.687 (1.72)。

[1842] 实施例128

[1843] 2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1844]



[1845] 将乙酸(9.7 $\mu$ l, 170 $\mu$ mol)加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100.0mg, 284 $\mu$ mol)和哌啶(56 $\mu$ l, 570 $\mu$ mol)在2ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌4小时。随后,加入三乙氧基硼氢化钠(90.2mg, 426 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌过夜。随后,加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相在旋转蒸发器上浓缩,并将残留物溶解于DMSO中并通过制备型HPLC纯化(仪器: Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)。总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成22.0mg(纯度100%,理论值的18%)的标题化合物。

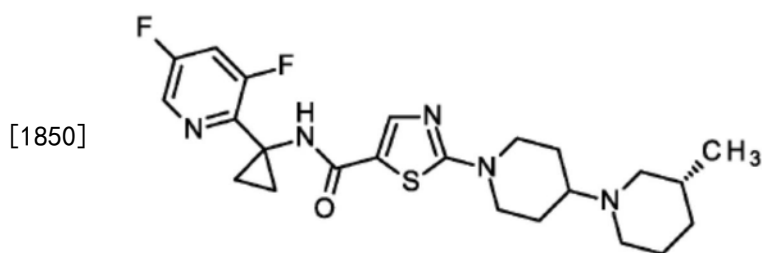
[1846] LC-MS(方法1):  $R_t = 0.80\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 422 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1847]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.366 (3.44), 1.375 (2.92), 1.444 (1.06), 1.453 (3.16), 1.463 (7.91), 1.471 (9.96), 1.482 (6.13), 1.490 (4.09), 1.504 (1.17), 1.512 (1.00), 1.769 (3.09), 1.790 (2.71), 2.430 (5.90), 2.439 (8.35), 2.447 (6.39), 2.466

(1.66), 2.471 (2.35), 2.517 (0.56), 2.651 (0.41), 3.021 (2.01), 3.025 (2.37), 3.042 (4.07), 3.045 (4.08), 3.062 (2.33), 3.067 (2.09), 3.259 (0.66), 3.920 (3.18), 3.942 (3.09), 4.523 (5.69), 4.532 (5.70), 7.821 (16.00), 7.879 (1.63), 7.882 (1.78), 7.895 (2.33), 7.897 (2.41), 7.910 (1.70), 7.914 (1.76), 8.458 (6.16), 8.462 (6.16), 8.664 (1.76), 8.673 (3.62), 8.683 (1.83)。

[1848] 实施例129

[1849] N-[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)环丙基]-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1851] 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(32.6mg, 170 $\mu$ mol)、1-羟基-1H-苯并三唑水合物(26.0mg, 170 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺(110 $\mu$ l, 650 $\mu$ mol)加入至2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸二盐酸盐(50.0mg, 131 $\mu$ mol)在2ml的DMF中的溶液中,并将混合物搅拌5分钟,之后加入1-(3,5-二氟吡啶-2-基)环丙胺盐酸盐(1:1)(29.7mg, 144 $\mu$ mol)。然后将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过制备型HPLC纯化[仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 47ml,流动相B 0至2min 23ml,流动相A 2至10min从47ml至23ml和流动相B从23ml至47ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成37.0mg(纯度100%,理论值的61%)的标题化合物。

[1852] LC-MS(方法2): $R_t$ =0.56min;MS(ESIpos): $m/z$ =462[M+H]<sup>+</sup>。

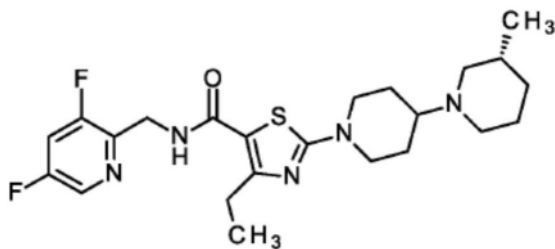
[1853] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]: 0.782 (0.51), 0.788 (0.60), 0.812 (15.17), 0.823 (16.00), 0.842 (0.59), 0.848 (0.53), 0.955 (0.47), 1.174 (2.26), 1.182 (6.55), 1.187 (6.16), 1.194 (2.43), 1.369 (0.51), 1.389 (1.31), 1.409 (1.42), 1.429 (0.62), 1.449 (0.85), 1.464 (2.23), 1.477 (4.28), 1.484 (9.56), 1.488 (8.40), 1.496 (3.72), 1.521 (1.41), 1.527 (1.17), 1.565 (1.73), 1.581 (1.06), 1.586 (1.39), 1.615 (1.46), 1.636 (1.39), 1.737 (1.83), 1.755 (5.18), 1.772 (2.86), 1.779 (2.96), 2.036 (1.15), 2.051 (2.05), 2.070 (1.12), 2.470 (1.22), 2.720 (1.75), 2.732 (3.29), 2.748 (1.72), 2.956 (0.44), 3.020 (2.17), 3.037 (3.83), 3.058 (2.15), 3.915 (2.81), 3.936 (2.67), 6.779 (0.67), 6.785 (0.65), 7.120 (0.64), 7.125 (0.60), 7.740 (1.36), 7.744 (1.44), 7.755 (1.57), 7.759 (2.67), 7.763 (1.55), 7.774 (1.38), 7.778 (1.38), 7.835 (11.84), 8.360 (5.23), 8.364 (4.87), 8.928 (5.56)。

[1854] 实施例130

[1855] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-

基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1856]



[1857] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-4-乙基-1,3-噻唑-5-甲酰胺(150mg, 414  $\mu\text{mol}$ )和(3R)-3-甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(106mg, 414  $\mu\text{mol}$ )合并,并在120℃在碳酸钠溶液(830  $\mu\text{l}$ , 2.0M, 1.7mmol)中搅拌1小时。然后将反应混合物用制备型HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185  $\mu\text{m}$  100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2分钟39ml流动相B 0至2分钟31ml流动相A 2至10分钟从39ml至15ml和流动相B从31ml至55ml,10至12分钟0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成74.0mg(纯度100%,理论值的39%)的目标化合物。

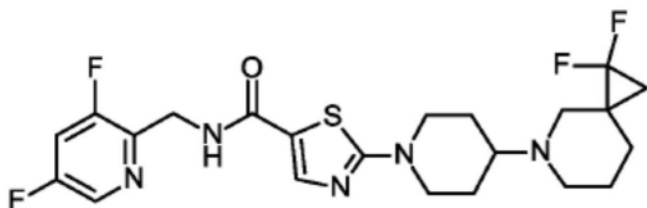
[1858] LC-MS(方法2): $R_t=0.60\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=464[M+H]^+$ 。

[1859]  $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: 0.799(1.09), 0.813(11.56), 0.827(12.24), 0.847(0.47), 1.091(7.29), 1.106(16.00), 1.121(7.29), 1.388(0.88), 1.395(0.58), 1.412(0.97), 1.438(0.80), 1.447(0.69), 1.464(1.55), 1.472(1.65), 1.488(2.07), 1.495(2.07), 1.510(1.47), 1.521(1.26), 1.530(0.74), 1.544(0.47), 1.565(1.25), 1.571(0.94), 1.584(0.71), 1.591(0.92), 1.598(0.74), 1.615(0.99), 1.641(0.96), 1.733(1.37), 1.754(2.49), 1.774(2.92), 1.793(1.87), 2.029(0.79), 2.047(1.42), 2.052(1.39), 2.069(0.80), 2.453(0.77), 2.459(0.54), 2.469(0.96), 2.475(1.59), 2.482(1.28), 2.523(0.42), 2.727(1.39), 2.740(2.26), 2.760(1.12), 2.789(1.99), 2.804(6.09), 2.819(5.92), 2.834(1.81), 2.998(1.35), 3.003(1.59), 3.024(2.79), 3.028(2.70), 3.048(1.59), 3.891(2.15), 3.917(2.01), 4.488(4.13), 4.499(4.03), 7.879(1.35), 7.883(1.42), 7.897(1.69), 7.899(1.75), 7.901(1.82), 7.903(1.63), 7.917(1.34), 7.921(1.38), 7.989(1.38), 8.000(2.84), 8.011(1.31), 8.452(4.92), 8.456(4.69)。

[1860] 实施例131

[1861] ent-2-[4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)

[1862]



[1863] 将60mg的rac-2-[4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺通过手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC:柱

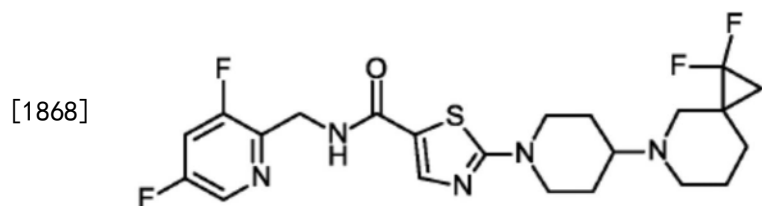
**Daicel®** Chiralpak ID, 5 $\mu$ m, 250x20mm; 流动相A: 30% 正庚烷, 流动相B: 70% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 流速20ml/min; 温度40℃, 检测: 220纳米)。收集保留时间为1.927分钟的对映异构体 (HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak ID-33 $\mu$ m 流速1ml/min; 流动相A: 50% 正庚烷, 流动相B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 检测: 220nm)。除去溶剂, 生成23mg (98% ee) 的标题化合物。

[1864] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.56\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 484 [M+H]^+$ 。

[1865]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.146 (0.84), 1.158 (2.52), 1.170 (2.50), 1.186 (1.37), 1.198 (1.48), 1.215 (2.36), 1.226 (2.39), 1.436 (0.92), 1.456 (3.88), 1.476 (8.04), 1.494 (7.15), 1.603 (2.19), 1.755 (2.31), 1.776 (4.13), 1.799 (1.99), 2.377 (2.43), 2.396 (3.21), 2.422 (2.44), 2.514 (4.21), 2.568 (1.52), 2.620 (1.95), 3.046 (3.16), 3.063 (5.74), 3.083 (3.23), 3.907 (3.91), 3.926 (3.72), 4.523 (8.18), 4.532 (8.18), 7.822 (16.00), 7.878 (1.98), 7.882 (2.00), 7.897 (3.37), 7.910 (2.00), 7.913 (1.97), 8.458 (7.68), 8.461 (7.29), 8.666 (2.49), 8.676 (4.92), 8.685 (2.41)。

[1866] 实施例132

[1867] ent-2-[4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)



[1869] 将60mg的rac-2-[4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)哌啶-1-

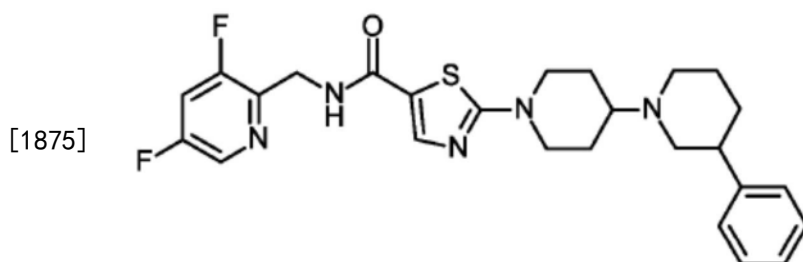
[1870] 基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺用手性HPLC分离成对映异构体(制备型HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak ID, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 流动相A: 30% 正庚烷, 流动相B: 70% 乙醇+0.2% 二乙胺于B; 流速20ml/min; 温度40℃, 检测: 220纳米)。收集保留时间为3.317分钟的对映异构体 (HPLC: 柱 **Daicel®** Chiralpak ID-33 $\mu$ m 流速1ml/min; 流动相A: 50% 正庚烷, 流动相B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺于B中; 检测: 220nm)。除去溶剂, 生成23mg (99% ee) 的标题化合物。

[1871] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.56\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 484 [M+H]^+$ 。

[1872]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.146 (0.75), 1.158 (1.98), 1.171 (1.91), 1.186 (1.08), 1.198 (1.15), 1.215 (1.81), 1.227 (1.85), 1.239 (0.96), 1.436 (0.80), 1.456 (2.96), 1.477 (5.97), 1.495 (5.35), 1.522 (1.38), 1.603 (1.63), 1.613 (1.24), 1.756 (1.75), 1.780 (3.00), 1.800 (1.48), 2.377 (1.82), 2.396 (2.41), 2.422 (1.92), 2.514 (3.06), 2.568 (1.08), 2.620 (1.43), 2.651 (0.41), 3.042 (2.15), 3.046 (2.46), 3.063 (4.28), 3.083 (2.49), 3.088 (2.11), 3.906 (2.87), 3.926 (2.70), 4.523 (6.11), 4.532 (6.07), 7.822 (16.00), 7.878 (1.73), 7.882 (1.81), 7.895 (2.55), 7.897 (2.67), 7.910 (1.78), 7.914 (1.86), 8.458 (6.46), 8.461 (6.36), 8.667 (1.89), 8.676 (3.89), 8.686 (1.94)。

[1873] 实施例133

[1874] rac-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-苯基[1,4'-联哌啶]-1'-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺



[1876] 将N,N-二异丙基乙胺(69 $\mu$ l,400 $\mu$ mol)和乙酸(14 $\mu$ l,240 $\mu$ mol)依次加入至N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺(70.0mg,199 $\mu$ mol)和rac-3-苯基哌啶(64.1mg,397 $\mu$ mol)在4.2ml二氯甲烷中的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。随后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(63.2mg,298 $\mu$ mol),并将混合物在室温搅拌5小时。随后,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,并用二氯甲烷萃取反应混合物。将有机相用水洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤出干燥剂,并浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化HPLC(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 70ml,流动相B 0至2min 0ml,流动相A 2至10min从70ml至0ml和流动相B从0ml至70ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这样生成17.0mg(纯度100%,理论值的17%)的目标化合物。

[1877] LC-MS(方法5):R<sub>t</sub>=1.74min;MS(ESIpos):m/z=498[M+H]<sup>+</sup>。

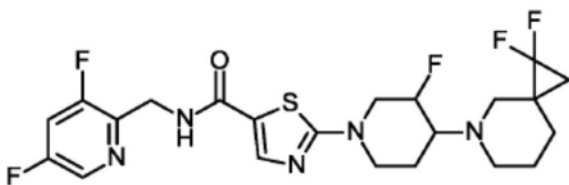
[1878] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:-0.149(0.91),0.146(0.77),1.378(0.42),1.400(1.08),1.408(1.16),1.430(1.35),1.439(1.38),1.461(1.11),1.496(1.85),1.510(2.16),1.528(2.44),1.560(1.50),1.704(1.58),1.736(1.16),1.796(3.14),1.819(2.95),2.073(2.48),2.157(1.25),2.185(1.75),2.201(1.77),2.228(3.01),2.255(1.62),2.328(1.28),2.367(1.69),2.524(3.95),2.574(2.01),2.601(0.88),2.666(1.83),2.670(1.83),2.693(1.57),2.711(2.19),2.856(2.82),2.883(2.55),3.015(1.85),3.045(3.45),3.075(1.89),3.921(2.88),3.954(2.64),4.514(4.86),4.527(4.95),7.166(1.21),7.172(0.84),7.182(3.04),7.193(1.08),7.199(1.96),7.204(1.62),7.241(2.91),7.257(12.12),7.263(16.00),7.280(6.40),7.299(1.70),7.820(15.56),7.881(1.54),7.887(1.58),7.906(2.02),7.910(2.10),7.929(1.58),7.935(1.60),8.173(0.95),8.460(4.70),8.465(4.61),8.685(1.67),8.699(3.57),8.713(1.70)。

[1879] 实施例134

[1880] diamix-2-[4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-

[1881] 基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1882]



[1883] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg,299 $\mu$ mol)和diamix-1,1-二氟-5-(3-氟哌啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐(96.1mg,299 $\mu$ mol)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml,2.0M,4mmol)中搅拌30小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成46.0mg(纯度100%,理论值的31%)的目标化合物。

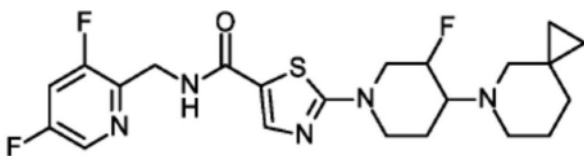
[1884] LC-MS(方法5):R<sub>t</sub>=1.52min;MS(ESIpos):m/z=502[M+H]<sup>+</sup>。

[1885] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:-0.149(0.40),1.174(2.35),1.195(4.08),1.216(2.33),1.232(0.76),1.462(1.17),1.481(2.78),1.501(4.70),1.523(1.86),1.608(1.52),1.623(1.37),1.668(1.19),1.703(1.07),1.846(0.95),1.858(1.09),1.879(1.18),1.890(1.21),1.911(0.72),1.923(0.63),2.328(0.44),2.367(0.65),2.524(3.86),2.604(2.69),2.633(1.49),2.670(1.14),2.699(2.14),2.710(2.28),2.769(0.60),2.788(0.77),3.126(1.00),3.158(1.99),3.190(1.15),3.214(1.44),3.250(1.52),3.987(1.42),4.019(1.34),4.153(0.87),4.187(1.56),4.217(0.79),4.521(5.39),4.534(5.43),5.026(1.17),5.056(0.66),5.149(1.18),5.177(0.67),7.812(16.00),7.885(1.58),7.891(1.73),7.908(2.00),7.910(2.18),7.913(2.27),7.916(2.13),7.933(1.66),7.938(1.74),8.464(5.05),8.470(5.00),8.709(1.84),8.724(3.89),8.738(1.87)。

#### [1886] 实施例135

[1887] diamix-2-[4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-3-氟哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1888]



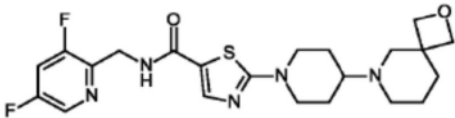
[1889] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(100mg,299 $\mu$ mol)和diamix-5-(3-氟哌啶-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐(85.4mg,299 $\mu$ mol)合并,并在120℃在2ml碳酸钠溶液(2ml,2.0M,4mmol)中搅拌30小时。然后将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并过滤,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并通过制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu$ m

100x30 mm。流动相A:水,流动相B:乙腈,流动相C:2%氨于水中,流动相D:乙腈/水(80体积%/20体积%)总流速:80ml/min;室温;波长200-400nm,完全进样。梯度概述:流动相A 0至2min 55ml,流动相B 0至2min 15ml,流动相A 2至10min从55ml至31ml和流动相B从15ml至39ml,10至12min 0ml流动相A和70ml流动相B。流动相C和流动相D在整个运行时间内各自为5ml/min的恒定流速)。将含产物的级分合并并冻干。这生成18.0mg (纯度100%,理论值的13%)的目标化合物。

[1890] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.52\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

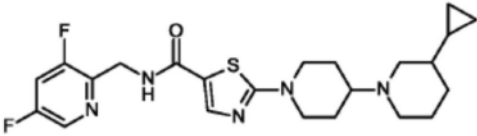
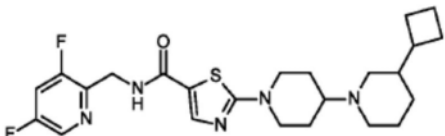
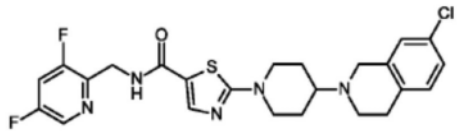
[1891]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.236 (9.32), 0.259 (7.85), 0.278 (1.43), 0.294 (0.46), 1.209 (0.58), 1.227 (1.61), 1.242 (3.77), 1.257 (3.72), 1.271 (1.81), 1.290 (0.55), 1.561 (2.71), 1.571 (3.44), 1.585 (2.57), 1.669 (1.21), 1.694 (1.73), 1.787 (0.48), 1.797 (0.60), 1.818 (1.34), 1.828 (1.46), 1.849 (1.31), 1.860 (1.24), 1.880 (0.46), 2.073 (1.21), 2.269 (1.36), 2.297 (5.25), 2.313 (4.36), 2.328 (0.76), 2.339 (1.10), 2.367 (0.61), 2.577 (4.23), 2.589 (5.56), 2.602 (3.30), 2.635 (0.93), 2.644 (0.90), 2.666 (1.15), 2.710 (0.57), 3.110 (1.17), 3.136 (2.08), 3.142 (2.03), 3.167 (1.24), 3.199 (1.78), 3.235 (2.02), 3.968 (1.52), 4.001 (1.41), 4.142 (0.95), 4.172 (1.62), 4.206 (0.88), 4.520 (5.56), 4.533 (5.59), 5.026 (1.83), 5.148 (1.86), 7.810 (16.00), 7.884 (1.64), 7.890 (1.76), 7.909 (2.28), 7.913 (2.39), 7.915 (2.23), 7.932 (1.72), 7.938 (1.80), 8.164 (0.74), 8.463 (5.37), 8.469 (5.31), 8.706 (1.86), 8.720 (3.88), 8.734 (1.86)。

[1892] 类似于实施例15至17,由每种情况下所述的起始材料制备实施例136至149的以下化合物:

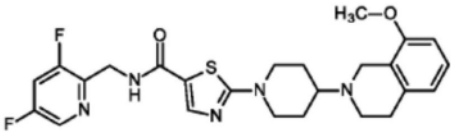
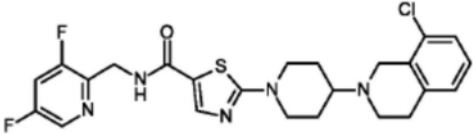
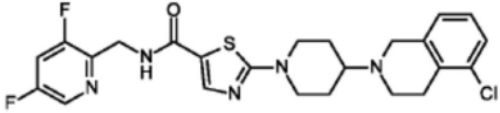
| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                             | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷乙二酸 (2:1)</p> | <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 1.37-1.44 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.78 (br. d, 2H), 2.37 (br. s, 2H), 2.52-2.63 (m, 3H, 部分被DMSO掩蔽), 3.07 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.53 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.68 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p><math>R_t = 0.76\text{ min}</math>; <math>m/z = 464 (M+H)^+</math>.</p> |

[1893]

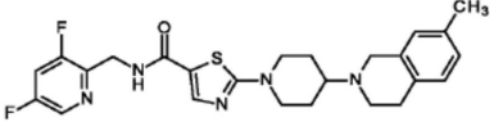
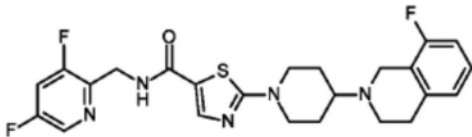
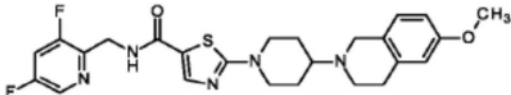
[1894]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                                         | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 137 | <p>2-(3-环丙基[1,4'-联吡啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (外消旋体)</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-环丙基吡啶盐酸盐 (1:1) (外消旋体)</p>                     | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.01-0.08 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 1H), 0.63-0.72 (m, 1H), 0.99 (qd, 1H), 1.28-1.38 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.99 (t, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.71 (br. d, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.52 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.02 min; m/z = 462 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 138 | <p>2-(3-(环丁基)[1,4'-联吡啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (外消旋体)</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-环丁基吡啶 (外消旋体) 所得产物用方法 10 (制备型 HPLC) 纯化。</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.67-0.75 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.54-1.83 (m, 9H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.67 (br. d, 1H), 2.71 (br. d, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.13 min; m/z = 476 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                      |
| 139 | <p>2-[4-(7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉</p>                     | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.80 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.10 min; m/z = 504/506 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                                                      |

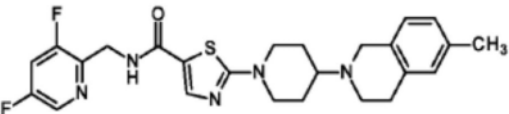
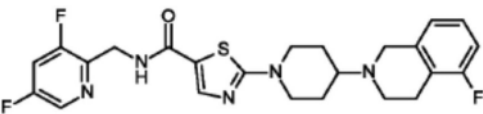
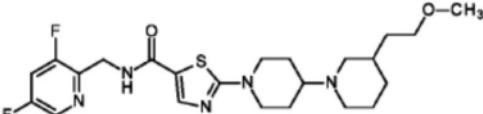
[1895]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                       | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 140 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(8-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 8-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.65-2.79 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.01 min; m/z = 500 (M+H)<sup>+</sup>.</p>          |
| 141 | <p>2-[4-(8-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 8-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉</p>     | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.53-1.67 (m, 2H), 1.92 (br. d, 2H), 2.70-2.85 (m, 5H), 3.13 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.07 min; m/z = 504/506 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                    |
| 142 | <p>2-[4-(5-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 5-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉</p>   | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.67-2.77 (m, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.07 min; m/z = 504/506 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

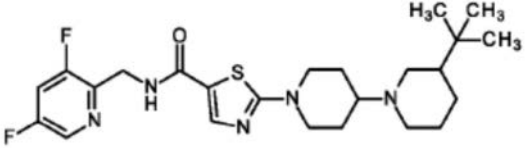
[1896]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                          | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 143 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(7-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 7-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉</p>      | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.61-2.78 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.06 min; m/z = 484 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                     |
| 144 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(8-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉盐 (1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.53-1.67 (m, 2H), 1.91 (br. d, 2H), 2.72-2.84 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.98 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.00 min; m/z = 488 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                       |
| 145 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.53-1.64 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (ddd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.00 min; m/z = 500 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

[1897]

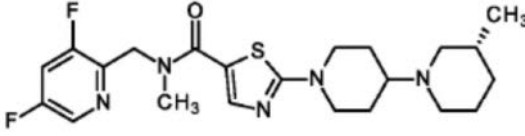
| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                                                            | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 146 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(6-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 6-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (1:1)</p>                              | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 5H), 3.11 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.06 min; m/z = 484 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                              |
| 147 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[4-(5-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 5-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉</p>                                          | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.68-2.76 (m, 3H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.00 min; m/z = 488 (M+H)<sup>+</sup>.</p>           |
| 148 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[3-(2-甲氧基乙基)[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-(2-甲氧基乙基)哌啶盐酸盐 (1:1) (外消旋体)</p> <p>所得产物用方法 9 (制备型 HPLC) 纯化。</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.77-0.92 (m, 1H), 1.25-1.89 (m, 13H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.38-2.58 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).</p> <p>部分被 DMSO 掩蔽</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.90 min; m/z = 480 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

[1898]

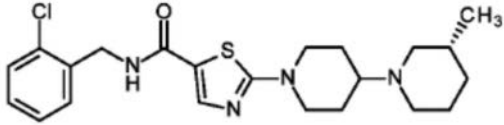
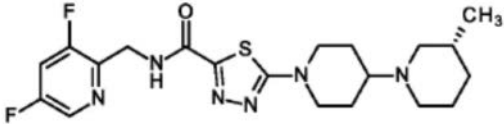
| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                                                    | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 149 | <p>2-(3-叔丁基[1,4'-联吡啶]-1'-基)-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (外消旋体)</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(4-氧代吡啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺和 3-叔丁基吡啶盐酸盐 (1:1) (外消旋体)<br/>所得产物用方法 10 (制备型 HPLC) 纯化。</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.78-0.96 (m, 10H, 包括 0.84 (s, 9H)), 1.18 (br. t, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.64 (br. d, 1H), 1.70 (br. d, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.86 (t, 1H), 1.98 (br. t, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H, 部分被 DMSO 掩蔽), 2.78 (br. d, 1H), 2.87 (br. d, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 1.14 min; m/z = 478 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

[1899] 类似于实施例18至22,由每种情况下所述的起始材料制备实施例150至152的以下化合物:

[1900]

| 实施例 | 名称/结构/起始材料                                                                                                                                                                                                                                              | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 150 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-N-甲基-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺盐酸盐和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-N-甲基甲胺盐酸盐 (1:1)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, 包括 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, 部分被 DMSO 掩蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.83 (br. s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.48 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.99 min; m/z = 450 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

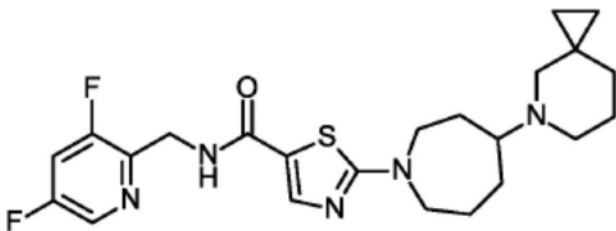
[1901]

|     |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 151 | <p>N-[(2-氯苄基)-2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>  <p>来自 2-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酸盐和 1-(2-氯苄基)甲胺</p>                         | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 1.17 min; m/z = 433/435 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 152 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3,4-噻唑-2-甲酰胺</p>  <p>来自 5-[(3R)-3-甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3,4-噻唑-2-甲酸和 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.78-0.87 (m, 4H, 包括在 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 5H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, 部分被DMSO掩蔽), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.20 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.91 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.11 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):</p> <p>R<sub>t</sub> = 0.94 min; m/z = 437 (M+H)<sup>+</sup>.</p>        |

[1902] 实施例153

[1903] rac-2-[4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环庚烷-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[1904]



[1905] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(190mg, 568μmol)和 rac-5-(氮杂环庚烷-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(139mg, 568μmol)在120℃在5ml碳酸钠溶液(5.0ml, 2.0M, 10mmol)中搅拌。30分钟后,将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并用制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5μm 100x 30mm。洗脱剂A:水洗脱剂B:乙腈洗脱剂C:2%氨于水中洗脱剂D:乙腈/水(80% by vol./ 20% by vol.)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,完全进样,梯度概述:洗脱剂A 0至2min 47ml,洗脱剂B 0至2min 23ml,洗脱剂A 2至10min从47ml至23ml和洗脱剂B从23ml至47ml,10至12min 0ml,洗脱剂A和70ml,洗脱剂B。洗脱剂C和洗脱剂D在整个运行时间内在各

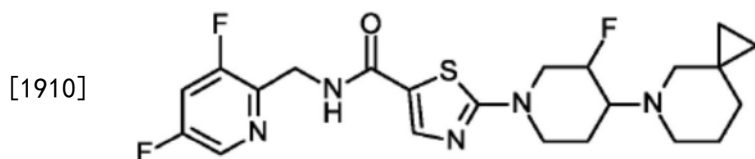
个情况下恒定的流速为5ml/min)。将含产物的级分合并并冻干。得到65.0mg (纯度100%, 理论值的25%)的目标化合物。

[1906] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.93\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 462 [M+H]^+$ 。

[1907]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] : -0.198 (5.60), -0.018 (0.69), 0.010 (2.52), 0.016 (1.67), 0.027 (1.99), 0.043 (6.17), 0.048 (4.92), 0.054 (2.80), 0.067 (0.96), 1.018 (3.68), 1.147 (0.51), 1.152 (0.58), 1.169 (1.67), 1.187 (1.84), 1.205 (0.77), 1.209 (0.68), 1.340 (3.14), 1.348 (4.28), 1.356 (3.45), 1.366 (1.72), 1.379 (1.32), 1.390 (1.15), 1.397 (1.21), 1.413 (0.50), 1.455 (0.48), 1.462 (0.56), 1.471 (0.99), 1.478 (1.45), 1.486 (1.01), 1.495 (1.57), 1.501 (1.15), 1.511 (0.68), 1.518 (0.59), 1.554 (1.38), 1.576 (1.21), 1.662 (1.28), 1.672 (1.28), 1.691 (2.34), 1.714 (1.18), 1.945 (10.99), 2.175 (1.22), 2.192 (2.33), 2.209 (1.29), 2.241 (4.34), 2.301 (9.23), 2.303 (11.81), 2.306 (8.61), 2.342 (16.00), 3.113 (4.59), 3.166 (1.35), 3.172 (1.41), 3.189 (2.63), 3.195 (2.20), 3.206 (2.26), 3.212 (2.58), 3.229 (1.15), 4.325 (6.54), 4.334 (6.54), 7.620 (13.19), 7.677 (1.57), 7.681 (1.61), 7.694 (2.63), 7.696 (2.64), 7.709 (1.63), 7.713 (1.61), 8.258 (6.08), 8.262 (5.84), 8.410 (2.03), 8.420 (3.98), 8.429 (2.01)。

[1908] 实施例154

[1909] ent-2-[4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体1)



[1911] 将30mgde diamix-2-[4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-

[1912] 基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺用手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC: **Daicel**<sup>®</sup> Chiralpak AY-H column, 5 $\mu\text{m}$ , 250x 20mm; 洗脱剂A: 50%正庚烷, 洗脱剂B: 50%乙醇+0.2%二乙胺; 流速17ml/min; 温度60 $^{\circ}\text{C}$ , 检测: 300nm)。收集保留时间为7.369分钟的立体异构体(HPLC: **Daicel**<sup>®</sup> Chiralpak AY-H column, 5 $\mu\text{m}$  250x 4.6mm, 流速1ml/min; 洗脱剂A: 50%正庚烷, 洗脱剂B: 50%乙醇; 温度40 $^{\circ}\text{C}$ ; 检测: 300nm)。除去溶剂后, 获得13.8mg (纯度95%, 理论值的44%)的标题化合物。

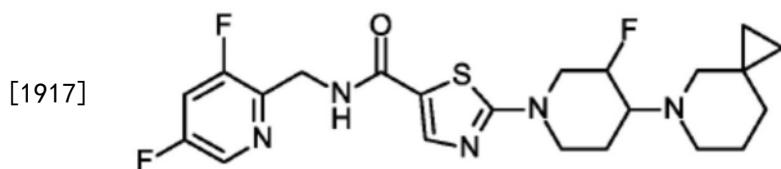
[1913] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.89\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

[1914]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] : 0.236 (10.79), 0.258 (8.99), 1.090 (0.54), 1.108 (1.06), 1.125 (0.51), 1.209 (0.73), 1.227 (2.07), 1.241 (4.56), 1.256 (4.39), 1.270 (2.23), 1.288 (0.77), 1.560 (3.15), 1.572 (4.03), 1.585 (3.05), 1.668 (1.38), 1.693 (2.00), 1.787 (0.54), 1.797 (0.68), 1.818 (1.54), 1.828 (1.68), 1.849 (1.49), 1.860 (1.48), 1.880 (0.52), 1.892 (0.43), 2.154 (0.91), 2.267 (1.33), 2.296 (5.50), 2.311 (4.85), 2.338 (1.24), 2.366 (1.57), 2.575 (5.38), 2.588 (6.31), 2.601 (3.87), 2.641 (1.14), 2.665 (1.32), 2.670 (1.33), 2.710 (1.63), 3.110 (1.26), 3.135 (2.36), 3.141 (2.29), 3.167 (1.39), 3.199 (1.92), 3.234 (1.99), 3.332 (3.95), 3.968 (1.80), 4.000

(1.68), 4.142 (1.13), 4.171 (1.92), 4.206 (1.06), 4.520 (6.58), 4.533 (6.75), 5.025 (2.13), 5.148 (2.16), 7.811 (16.00), 7.885 (1.66), 7.891 (1.75), 7.909 (2.58), 7.915 (2.63), 7.933 (1.75), 7.939 (1.80), 8.464 (5.71), 8.469 (5.60), 8.705 (2.14), 8.719 (4.42), 8.734 (2.16)。

[1915] 实施例155

[1916] ent-2-[4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(对映异构体2)



[1918] 将30mg的diamix-2-[4-(5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)-3-氟吡啶-1-

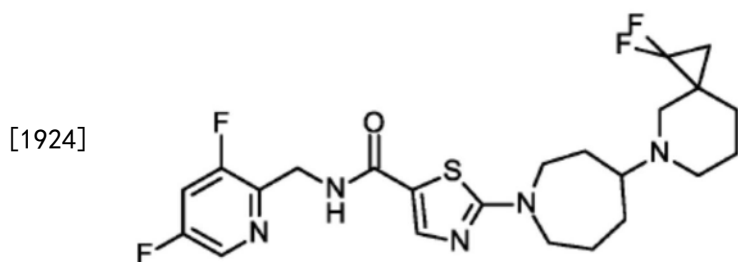
[1919] 基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺用手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC: **Daicel**® Chiralpak AY-H column, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 洗脱剂A: 50%正庚烷, 洗脱剂B: 50%乙醇+0.2%二乙胺; 流速17ml/min; 温度60℃, 检测: 300nm)。收集保留时间为10.529分钟的立体异构体(HPLC: **Daicel**® Chiralpak AY-H column, 5 $\mu$ m, 流速1ml/min; 洗脱剂A: 50%正庚烷, 洗脱剂B: 50%乙醇; 温度40℃; 检测: 300nm)。除去溶剂后, 获得14mg(纯度94%, 99% ee)的标题化合物。

[1920] LC-MS(方法1):  $R_t = 0.91\text{min}$ ; MS(ESIpos):  $m/z = 466 [M+H]^+$ 。

[1921]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.236 (11.06), 0.258 (9.20), 1.090 (0.62), 1.107 (1.28), 1.125 (0.64), 1.209 (0.81), 1.241 (4.81), 1.256 (4.57), 1.270 (2.32), 1.288 (0.85), 1.560 (3.23), 1.570 (4.14), 1.584 (3.10), 1.667 (1.44), 1.693 (2.05), 1.786 (0.58), 1.797 (0.71), 1.817 (1.60), 1.828 (1.73), 1.848 (1.56), 1.859 (1.52), 1.879 (0.55), 1.891 (0.45), 2.153 (1.06), 2.267 (1.39), 2.296 (5.60), 2.311 (4.94), 2.337 (1.29), 2.366 (0.85), 2.575 (5.05), 2.587 (6.35), 2.600 (3.87), 2.640 (1.11), 2.670 (1.33), 2.710 (0.84), 3.109 (1.29), 3.134 (2.45), 3.141 (2.38), 3.166 (1.37), 3.198 (1.98), 3.234 (2.01), 3.332 (4.25), 3.967 (1.85), 4.000 (1.74), 4.141 (1.18), 4.171 (1.95), 4.206 (1.08), 4.519 (6.81), 4.533 (6.87), 5.025 (2.18), 5.147 (2.20), 7.810 (16.00), 7.885 (1.65), 7.891 (1.70), 7.909 (2.59), 7.914 (2.63), 7.933 (1.70), 7.938 (1.74), 8.463 (5.57), 8.469 (5.44), 8.705 (2.16), 8.719 (4.49), 8.733 (2.19)。

[1922] 实施例156

[1923] diamix-2-[4-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛-5-基)氮杂环庚烷-1-基]-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)-甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺



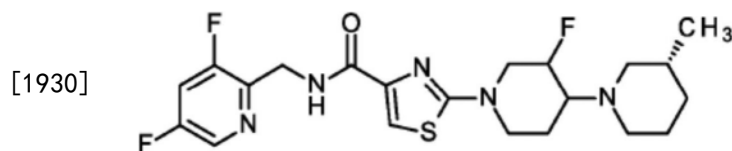
[1925] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(204mg, 612 $\mu$ mol)和diamix-5-(氮杂环庚烷-4-基)-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐(194mg, 612 $\mu$ mol)在120℃在5ml碳酸钠溶液(5.0ml, 2.0M, 10mmol)中搅拌。30分钟后,将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并用制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C185 $\mu$ m 100x 30mm。洗脱剂A:水洗脱剂B:乙腈洗脱剂C:2%氨于水中洗脱剂D:乙腈/水(80% by vol./20% by vol.)总流速:80ml/min,室温,波长200-400nm,完全进样,梯度概述:洗脱剂A 0至2min 47ml,洗脱剂B 0至2min 23ml,洗脱剂A 2至10min从47ml至23ml和洗脱剂B从23ml至47ml,10至12min 0ml,洗脱剂A和70ml,洗脱剂B。洗脱剂C和洗脱剂D在整个运行时间内在各个情况下恒定的流速为5ml/min)。将含产物的级分合并并冻干。得到189mg(纯度100%,理论值的62%)的标题化合物。

[1926] LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=0.94min;MS(ESIpos):m/z=498[M+H]<sup>+</sup>

[1927] <sup>1</sup>H-NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ [ppm]:1.133(2.06), 1.142(1.83), 1.164(0.97), 1.178(0.90), 1.186(1.69), 1.197(1.47), 1.206(1.48), 1.215(0.88), 1.227(0.45), 1.351(1.08), 1.369(1.22), 1.374(0.96), 1.381(0.58), 1.387(0.62), 1.395(0.96), 1.399(1.20), 1.417(1.58), 1.422(1.32), 1.436(1.96), 1.458(3.65), 1.476(4.32), 1.490(2.59), 1.503(1.49), 1.579(2.76), 1.587(2.68), 1.593(2.48), 1.597(2.45), 1.602(2.32), 1.620(1.16), 1.644(0.54), 1.660(0.68), 1.666(1.01), 1.683(1.31), 1.689(1.08), 1.699(1.04), 1.705(1.28), 1.722(1.03), 1.729(0.74), 1.739(0.47), 1.786(1.62), 1.808(0.81), 1.885(1.92), 1.902(2.88), 1.908(2.66), 2.338(1.81), 2.357(2.71), 2.384(1.25), 2.397(1.98), 2.402(1.93), 2.420(3.53), 2.435(3.12), 2.453(2.78), 2.466(2.20), 2.482(1.24), 3.315(0.82), 3.374(1.71), 3.379(1.45), 3.391(2.82), 3.396(3.31), 3.413(2.79), 3.432(0.78), 3.634(1.33), 3.668(1.30), 4.523(8.18), 4.531(8.26), 7.820(16.00), 7.876(2.24), 7.880(2.38), 7.892(3.31), 7.895(3.49), 7.907(2.32), 7.911(2.36), 8.455(7.27), 8.459(7.23), 8.612(2.58), 8.621(5.17), 8.631(2.61)。

[1928] 实施例157

[1929] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺(非对映异构体1)



[1931] 将65mg的diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺用手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC: Daicel® Chiralcel OZ-H column, 5 $\mu$ m, 250x 20mm;洗脱剂A:50%正庚烷,洗脱剂B:50%乙醇+0.2%二乙胺;流速18ml/min;温度50℃,检测:210nm)。收集保留时间为4.883分钟的立体异构体(HPLC:Chiraltec OZ-3柱, 3 $\mu$ m, 流速1ml/min;洗脱剂A:50%异己烷,洗脱剂B:50%乙醇+0.2%二乙胺;检测:220nm)。除去溶剂后,得到21mg(纯度100%, 99% ee)的标题

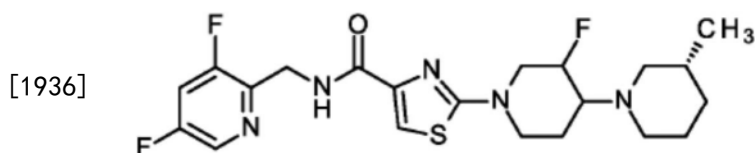
化合物。

[1932] LC-MS(方法1): $R_t=0.94\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$ 。

[1933]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.823 (14.86), 0.835 (16.00), 0.849 (1.42), 0.869 (0.63), 1.236 (0.85), 1.387 (1.14), 1.407 (1.22), 1.573 (2.13), 1.596 (1.28), 1.630 (1.35), 1.650 (1.31), 1.689 (1.24), 1.707 (1.39), 1.889 (1.27), 1.906 (2.38), 1.916 (1.76), 1.923 (2.52), 1.937 (1.47), 1.945 (1.32), 1.957 (0.51), 2.068 (0.62), 2.175 (0.82), 2.194 (1.52), 2.212 (0.85), 2.383 (0.49), 2.422 (0.58), 2.596 (0.68), 2.611 (1.03), 2.651 (1.20), 2.672 (0.67), 2.827 (1.46), 2.845 (2.46), 2.865 (1.33), 3.106 (1.10), 3.123 (2.00), 3.127 (1.96), 3.144 (1.09), 3.213 (1.63), 3.237 (1.65), 3.256 (0.81), 3.300 (5.24), 3.319 (0.75), 4.026 (1.36), 4.047 (1.35), 4.190 (0.88), 4.213 (1.55), 4.233 (0.86), 4.577 (5.51), 4.587 (5.59), 5.068 (1.55), 5.149 (1.56), 7.373 (13.52), 7.883 (1.47), 7.887 (1.57), 7.900 (2.20), 7.902 (2.27), 7.915 (1.59), 7.919 (1.70), 8.452 (6.07), 8.456 (7.08), 8.467 (3.22), 8.476 (1.57)。

[1934] 实施例158

[1935] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺(非对映异构体2)



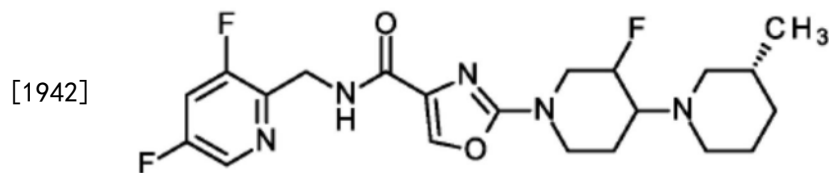
[1937] 将65mg的diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺用手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC: **Daicel**® Chiralcel OZ-H column, 5 $\mu\text{m}$ , 250x 20mm; 洗脱剂A: 50% 正庚烷, 洗脱剂B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺; 流速18ml/min; 温度50 $^{\circ}\text{C}$ , 检测: 210nm)。收集保留时间为6.565分钟的立体异构体(HPLC: Chiraltec OZ-3柱, 3 $\mu\text{m}$ , 流速1ml/min; 洗脱剂A: 50% 异己烷, 洗脱剂B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺; 检测: 220nm)。除去溶剂后, 得到22mg (纯度100%, 99% ee) 的标题化合物。

[1938] LC-MS(方法1): $R_t=0.95\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$

[1939]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.816 (14.95), 0.827 (16.00), 0.844 (1.56), 0.850 (1.48), 0.865 (0.73), 1.235 (0.95), 1.259 (0.49), 1.429 (1.23), 1.449 (1.33), 1.469 (0.69), 1.505 (1.15), 1.577 (1.72), 1.598 (1.31), 1.629 (1.49), 1.651 (1.43), 1.690 (1.29), 1.708 (1.52), 1.883 (0.96), 1.897 (2.04), 1.918 (2.19), 1.925 (1.68), 1.939 (1.52), 1.947 (1.43), 1.960 (0.55), 2.068 (1.18), 2.177 (0.94), 2.194 (1.68), 2.212 (0.97), 2.422 (0.40), 2.595 (0.72), 2.614 (0.91), 2.651 (1.01), 2.675 (0.67), 2.837 (2.71), 2.855 (2.60), 3.105 (1.16), 3.122 (2.09), 3.126 (2.06), 3.143 (1.18), 3.214 (1.69), 3.237 (1.76), 3.255 (0.67), 3.302 (3.65), 4.031 (1.52), 4.052 (1.43), 4.186 (0.95), 4.209 (1.64), 4.229 (0.90), 4.578 (5.83), 4.587 (5.87), 5.066 (1.70), 5.149 (1.74), 7.373 (12.51), 7.883 (1.46), 7.887 (1.60), 7.902 (2.37), 7.915 (1.61), 7.919 (1.65), 8.452 (6.19), 8.456 (7.23), 8.466 (3.38), 8.476 (1.74)。

## [1940] 实施例159

[1941] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺(非对映异构体1)



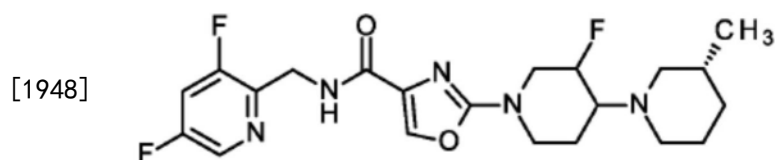
[1943] 将69mg的diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺用手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC: **Daicel**® Chiralcel OZ-H column, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 洗脱剂A: 50% 正庚烷, 洗脱剂B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺; 流速17ml/min; 温度50C, 检测: 210nm)。收集保留时间为4.187分钟的立体异构体(HPLC: Chiraltec OZ-3柱, 3 $\mu$ m, 流速1ml/min; 洗脱剂A: 50% 异己烷, 洗脱剂B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺; 检测: 220nm)。除去溶剂后, 得到24mg (纯度100%, 99% ee) 的标题化合物。

[1944] LC-MS(方法1):  $R^t=0.88\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=438 [M+H]^+$ 。

[1945]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.817 (14.98), 0.828 (16.00), 0.842 (1.57), 0.848 (1.55), 0.862 (0.71), 1.183 (1.16), 1.236 (0.78), 1.259 (0.42), 1.360 (0.49), 1.380 (1.19), 1.400 (1.28), 1.420 (0.55), 1.545 (1.16), 1.566 (2.24), 1.582 (1.25), 1.587 (1.43), 1.623 (1.47), 1.650 (2.35), 1.670 (1.45), 1.853 (0.52), 1.861 (0.65), 1.874 (2.32), 1.882 (1.97), 1.895 (2.84), 1.903 (1.88), 1.924 (0.60), 2.163 (0.76), 2.182 (1.38), 2.200 (0.80), 2.560 (0.76), 2.581 (0.60), 2.624 (0.62), 2.643 (0.58), 2.813 (1.42), 2.832 (2.40), 2.853 (1.29), 3.057 (1.11), 3.074 (2.04), 3.078 (2.01), 3.096 (1.15), 3.182 (1.64), 3.206 (1.68), 3.247 (1.77), 3.272 (2.52), 4.084 (1.52), 4.102 (1.38), 4.106 (1.50), 4.132 (1.01), 4.150 (1.66), 4.154 (1.57), 4.174 (0.92), 4.560 (5.67), 4.570 (5.70), 5.030 (1.59), 5.112 (1.58), 7.883 (1.46), 7.887 (1.54), 7.900 (2.18), 7.903 (2.27), 7.915 (1.53), 7.919 (1.60), 8.005 (12.95), 8.206 (1.59), 8.216 (3.17), 8.226 (1.64), 8.459 (5.78), 8.463 (5.70)。

## [1946] 实施例160

[1947] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺(非对映异构体2)



[1949] 将69mg的diamix-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-氟-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺用手性HPLC分离为立体异构体(制备型HPLC: **Daicel**® Chiralcel OZ-H column, 5 $\mu$ m, 250x 20mm; 洗脱剂A: 50% 正庚烷, 洗脱剂B: 50% 乙醇+0.2% 二乙胺; 流速17ml/min; 温度50℃, 检测: 210nm)。收集保留时间为5.588分钟的立体异构体(HPLC: Chiraltec OZ-3柱, 3 $\mu$ m, 流速1ml/min; 洗脱剂A: 50% 异己烷, 洗脱剂B:

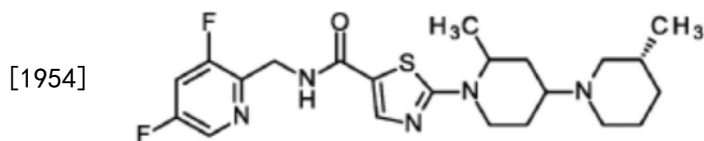
50%乙醇+0.2%二乙胺;检测:220nm)。除去溶剂后,得到25mg(纯度100%,99%ee)的标题化合物。

[1950] LC-MS(方法1): $R_t=0.88\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=438[M+H]^+$ 。

[1951]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.809 (14.88), 0.821 (16.00), 0.837 (1.47), 0.843 (1.50), 0.859 (1.88), 0.870 (0.67), 1.181 (1.27), 1.237 (1.02), 1.401 (0.50), 1.421 (1.11), 1.441 (1.23), 1.462 (0.67), 1.495 (1.05), 1.569 (1.52), 1.591 (1.21), 1.624 (1.48), 1.645 (2.41), 1.665 (1.40), 1.865 (1.31), 1.879 (2.59), 1.886 (2.46), 1.900 (2.08), 1.907 (1.57), 1.921 (0.62), 1.928 (0.53), 2.068 (1.85), 2.166 (0.82), 2.182 (1.46), 2.200 (0.85), 2.560 (0.89), 2.580 (0.67), 2.617 (0.67), 2.640 (0.60), 2.651 (0.55), 2.824 (2.58), 2.841 (2.48), 3.058 (1.09), 3.075 (1.99), 3.079 (1.97), 3.097 (1.09), 3.167 (0.69), 3.175 (0.78), 3.182 (1.67), 3.206 (1.64), 3.248 (1.85), 3.257 (0.98), 3.260 (0.94), 3.272 (2.79), 3.320 (0.82), 4.085 (1.49), 4.107 (1.48), 4.131 (0.98), 4.150 (1.59), 4.173 (0.90), 4.560 (5.51), 4.570 (5.53), 5.031 (1.47), 5.112 (1.47), 7.884 (1.53), 7.888 (1.65), 7.900 (2.13), 7.903 (2.27), 7.915 (1.60), 7.920 (1.63), 8.005 (13.82), 8.206 (1.60), 8.216 (3.12), 8.226 (1.56), 8.459 (5.88), 8.463 (5.86)。

[1952] 实施例161

[1953] ent-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-2',3-二甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(非对映异构体1)



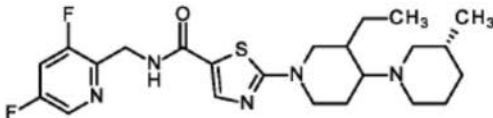
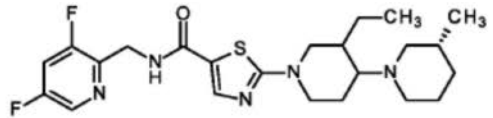
[1955] 将2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺(190mg, 568 $\mu\text{mol}$ )和diamix-(3R)-2',3-二甲基-1,4'-联哌啶二盐酸盐(80.6mg, 299 $\mu\text{mol}$ )在120 $^{\circ}\text{C}$ 在2ml碳酸钠溶液(2.0ml, 2.0M, 4mmol)中搅拌。1小时后,将反应混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,滤出干燥剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。将残留物溶解于DMSO中,并用制备型HPLC纯化(仪器:Waters Prep LC/MS系统,柱:XBridge C18 5 $\mu\text{m}$  100x 30mm。洗脱剂A:水洗脱剂B:乙腈洗脱剂C:2%氨于水洗脱剂D:乙腈/水(80%体积/20%体积)。总流速:80ml/min,室温,波长200-400纳米,完全进样,梯度概述:洗脱剂A 0-2分钟47ml洗脱剂B 0-2分钟23ml洗脱剂A 2-10分钟从47ml至23ml洗脱剂B从23ml至47ml,10-12分钟0ml洗脱剂A,70ml洗脱剂B。在整个运行时间内洗脱剂C和洗脱剂D的流速均为5ml/min)。将含产物的级分合并并冻干。得到8.00mg(纯度82%,理论值的5%)的目标化合物。

[1956] LC-MS(方法5): $R_t=1.72\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=450[M+H]^+$

[1957]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.146 (0.43), 0.771 (0.56), 0.809 (13.00), 0.826 (15.28), 0.844 (2.58), 0.851 (2.10), 1.166 (14.79), 1.183 (15.12), 1.235 (0.44), 1.296 (1.97), 1.301 (1.60), 1.312 (2.07), 1.317 (1.56), 1.373 (1.37), 1.383 (1.84), 1.393 (2.21), 1.404 (2.07), 1.413 (2.10), 1.423 (2.05), 1.434 (1.41), 1.454 (0.86), 1.512 (1.28), 1.560 (2.23), 1.592 (2.05), 1.618 (2.40), 1.637 (2.72), 1.652 (3.46), 1.665 (4.32), 1.676 (3.70), 1.728 (1.19), 1.754 (2.06), 1.764 (1.63), 1.790 (3.56), 1.817

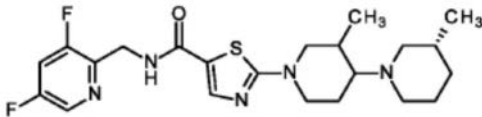
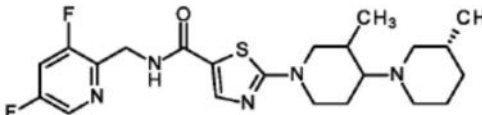
(2.90), 2.012 (0.60), 2.041 (1.19), 2.074 (1.20), 2.102 (0.58), 2.328 (0.62), 2.366 (0.89), 2.670 (0.69), 2.710 (3.13), 2.725 (3.59), 2.732 (3.58), 3.123 (1.06), 3.149 (1.93), 3.155 (1.93), 3.182 (1.13), 3.820 (1.15), 3.852 (1.08), 4.364 (1.34), 4.517 (6.60), 4.530 (6.70), 7.811 (3.31), 7.822 (16.00), 7.885 (1.94), 7.891 (2.06), 7.910 (2.71), 7.913 (2.88), 7.932 (1.99), 7.938 (2.02), 8.462 (6.46), 8.468 (6.34), 8.644 (0.43), 8.659 (0.91), 8.673 (2.24), 8.687 (3.93), 8.701 (1.91)。

[1958] 类似于实施例15至17,由在每种情况下指定的反应物制备实施例162至163的以下化合物:

| 实施例 | 名称/结构/反应物                                                                                                                                                                                                                                                                         | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 162 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-乙基-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (顺式非对映异构体 1)</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (实施例 91A (对映异构体 1)) 和(3R)-3-甲基哌啶盐酸盐</p>   | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.79-0.88 (m, 4H, 包括在 0.84 (d, 3H)), 0.88-0.94 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 1.33-1.56 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.91-3.05 (m, 3H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.66 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 4):<br/>R<sub>t</sub> = 0.56 min; m/z = 464 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20.21° (c = 0.310, 甲醇).</p> |
| 163 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3'-乙基-3-甲基[1,4'-联哌啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (顺式非对映异构体 2)</p>  <p>来自 N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-(3-乙基-4-氧代哌啶-1-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (实施例 92A (对映异构体 2)) 和(3R)-3-甲基哌啶盐酸盐</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.80-0.88 (m, 4H, 包括在 0.84 (d, 3H)), 0.88-0.94 (m, 3H), 1.02-1.12 (m, 1H), 1.33-1.57 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.82-3.05 (m, 4H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.66 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 4):<br/>R<sub>t</sub> = 0.56 min; m/z = 464 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17.69° (c = 0.360, 甲醇).</p>                    |

[1960] 类似于实施例1至3,由在每种情况下指定的反应物制备实施例164至165的以下化合物:

[1961]

| 实施例 | 名称/结构/反应物                                                                                                                                                                                                                                                                     | 分析数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 164 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (顺式非对映异构体 1)</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺和(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-联吡啶二氢溴酸盐 (顺式-非对映异构体 1, 实施例 96A)</p>   | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.79-0.88 (m, 7H), 1.37-1.55 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 3.99 (br. d, 1H), 4.53 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.65 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.88 min; m/z = 450 (M+H)<sup>+</sup>.<br/>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.17° (c = 0.345, 甲醇).</p>                                                              |
| 165 | <p>N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-2-[(3R)-3,3'-二甲基[1,4'-联吡啶]-1'-基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺 (顺式-非对映异构体 2)</p>  <p>来自 2-溴-N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺和(3R)-3,3'-二甲基-1,4'-联吡啶二氢溴酸盐 (顺式-非对映异构体 2, 实施例 97A)</p> | <p><sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0.79-0.90 (m, 7H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.78 (br. d, 1H), 4.00 (br. d, 1H), 4.52 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.65 (t, 1H).</p> <p>LC-MS (方法 1):<br/>R<sub>t</sub> = 0.88 min; m/z = 450 (M+H)<sup>+</sup>.<br/>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -25.14° (c = 0.350, 甲醇).</p> |

## [1962] B. 药理效力的评估

[1963] 本发明的化合物的药理活性可通过体外和体内研究来证实,如本领域技术人员已知的。下面的应用实施例描述了本发明的化合物的生物作用,而并非将本发明限制于这些实施例。分别进行结合研究(B-1.)和活性研究(B-2.)用于体外表征受体/物质相互作用和测定生物活性。

[1964] B-1用于测定人肾上腺素受体ADRA2C的解离常数K<sub>i</sub>的体外放射性配体结合研究

[1965] 使用基于 [<sup>3</sup>H] 罗芙素作为放射性配体的竞争测试来测定试验物质在人ADRA2C受体的结合亲和力。

[1966] 为了配置竞争测试,在饱和实验中测定放射性配体 [<sup>3</sup>H] 罗芙素的平衡解离常数 K<sub>d</sub>。

[1967] 为此,将重组表达人ADRA2C受体的CHO-K1细胞的匀浆与递增浓度的放射性示踪剂在结合缓冲液(50mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH7.4)中在4℃孵育1小时。通过加入过量的未放射性标记的配体哌唑嗪(10μM)测定非特异性结合。在闪烁计数器中测定放射性。

[1968] 在上述条件下,在0.5nM [<sup>3</sup>H] 罗芙素和渐增浓度的待表征测试物质的存在下进行

竞争实验。置换50%放射性标记配体的物质浓度被称为IC<sub>50</sub>值。

[1969] 由在竞争实验中测量的IC<sub>50</sub>值和来自饱和实验的Kd值,使用Cheng Prusoff方程 [Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K<sub>i</sub>) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I<sub>50</sub>) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol. 22 (23): 3099-108. doi:10.1016/0006-2952(73)90196-2. PMID 4202581 PMID:4202581] 计算抑制剂的平衡常数K<sub>i</sub>,其描述试验物质对受体的亲和力。

[1970] 公式1

$$[1971] \quad K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{L}{K_d}\right)}$$

[1972] Cheng Prusoff方程。K<sub>i</sub>=抑制剂的平衡常数, IC<sub>50</sub>=置换50%配体的浓度, K<sub>d</sub>=配体的平衡常数, L=配体的浓度

[1973] 下表1显示本发明代表性实施方案对人ADRA2C受体的结合亲和力 (K<sub>i</sub> [nM]) 和人ADRA2C受体的半最大抑制 (IC<sub>50</sub> [nM]) :

[1974] 表1

| 实施例编号 | hAR $\alpha_{2C}$     | hAR $\alpha_{2C}$   |
|-------|-----------------------|---------------------|
|       | IC <sub>50</sub> [nM] | K <sub>i</sub> [nM] |
| 1     | 54                    | 24                  |
| 41    | 130                   | 56                  |
| 64    | 6.2                   | 2.8                 |
| 124   | 5.1                   | 2.3                 |

[1976] 表1中的数据显示所列的试验物质既结合人ADRA2C受体又阻断人ADRA2C受体的生物活性。因此,表1中的结果证实本发明化合物作为ADRA2C抑制剂的作用机制。

[1977] B-2. 测定重组ADRA2C的抑制作用的体外活性测定

[1978] 人ADRA2C受体属于G蛋白(鸟嘌呤依赖性蛋白)偶联受体,其主要功能是将信号转导进细胞内部。用稳定转染的共表达G<sub>αq</sub>蛋白和钙离子敏感性光蛋白水母发光蛋白的CHO-K1细胞进行重组人ADRA2C受体抑制作用的研究。在此重组系统中,激动剂去甲肾上腺素与ADRA2C受体的结合导致在信号级联激活后钙从细胞内库(intracellular store)释放,其被细胞内钙传感水母发光蛋白检测为生物发光信号。方法在以下参考文献中详细描述。[Wunder F., Kalthof B., Muller T., Hueser J. Functional Cell-Based Assays in Microliter Volumes for Ultra-High Throughput Screening. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, Volume 11, Number 7, 2008, pp. 495-504 (10). doi.org/10.2174/138620708785204054]

[1979] 试验物质的活性通过它们抑制激动剂诱导的生物发光信号增加的能力来测定。可阻断该信号增加的一半的浓度被称为IC<sub>50</sub>。使用四参数逻辑函数(希尔函数)计算IC<sub>50</sub>值:

[1980] 公式2: 希尔函数

[1981] 
$$Y(x) = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + 10^{(logIC_{50}+x)-HillSlope}}$$

[1982] Top=上阈值,Bottom=下阈值,Slope=斜率,IC<sub>50</sub>=转折点

[1983] 下表2列出了来自该测试的对本发明的各实施例确定的IC<sub>50</sub>值(一部分为来自多次独立单独测定的平均值):

[1984] 表2

| 实施例<br>编号 | ARa <sub>2C</sub><br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|--------------------------------------------|
| 1         | 121                                        |
| 2         | 5.2                                        |
| 3         | 2.9                                        |
| 4         | 169                                        |
| 5         | 335                                        |
| 6         | 335                                        |
| 7         | 49.6                                       |
| 8         | 591                                        |
| 9         | 170                                        |
| 10        | 21.4                                       |
| 11        | 140                                        |
| 12        | 107                                        |
| 13        | 209                                        |
| 14        | 211                                        |
| 15        | 1850                                       |
| 16        | 2000                                       |
| 17        | 26.5                                       |
| 18        | 6800                                       |
| 19        | 690                                        |
| 20        | 110                                        |
| 21        | 7.2                                        |

| 实施例<br>编号 | ARa <sub>2C</sub><br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|--------------------------------------------|
| 22        | 640                                        |
| 23        | 17                                         |
| 24        | 1060                                       |
| 25        | 2400                                       |
| 26        | 280                                        |
| 27        | 310                                        |
| 28        | 890                                        |
| 29        | 96                                         |
| 31        | 89                                         |
| 32        | 640                                        |
| 33        | 15                                         |
| 34        | 640                                        |
| 35        | 1000                                       |
| 36        | 190                                        |
| 37        | 200                                        |
| 38        | 2340                                       |
| 39        | 135                                        |
| 41        | 243                                        |
| 43        | 261                                        |
| 44        | 41.2                                       |
| 46        | 8.3                                        |

[1985]

[1986]

| 实施例<br>编号 | AR $\alpha$ <sub>2C</sub><br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|----------------------------------------------------|
| 47        | 25                                                 |
| 48        | 17                                                 |
| 49        | 56                                                 |
| 50        | 73.5                                               |
| 51        | 150                                                |
| 52        | 6.7                                                |
| 53        | 110                                                |
| 54        | 230                                                |
| 55        | 150                                                |
| 56        | 240                                                |
| 57        | 830                                                |
| 58        | 870                                                |
| 59        | 11                                                 |
| 60        | 74                                                 |
| 61        | 87                                                 |
| 62        | 130                                                |
| 63        | 570                                                |
| 64        | 1.4                                                |
| 65        | 4.5                                                |
| 66        | 1.5                                                |
| 67        | 2.2                                                |
| 68        | 4.3                                                |
| 69        | 5.5                                                |
| 70        | 22                                                 |
| 71        | 100                                                |
| 72        | 180                                                |
| 73        | 219                                                |
| 74        | 285                                                |

| 实施例<br>编号 | AR $\alpha$ <sub>2C</sub><br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|----------------------------------------------------|
| 75        | 345                                                |
| 76        | 400                                                |
| 77        | 640                                                |
| 78        | 755                                                |
| 79        | 50.3                                               |
| 80        | 90.5                                               |
| 81        | 22.2                                               |
| 82        | 102                                                |
| 83        | 98.1                                               |
| 84        | 65                                                 |
| 85        | 600                                                |
| 86        | 28                                                 |
| 87        | 25.5                                               |
| 88        | 489                                                |
| 89        | 230                                                |
| 90        | 971                                                |
| 91        | 284                                                |
| 92        | 85                                                 |
| 93        | 630                                                |
| 94        | 150                                                |
| 95        | 800                                                |
| 96        | 1000                                               |
| 97        | 1300                                               |
| 98        | 1600                                               |
| 99        | 590                                                |
| 100       | 2.9                                                |
| 101       | 2.3                                                |
| 102       | 0.085                                              |

[1987]

| 实施例<br>编号 | AR $\alpha_{2C}$<br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|-------------------------------------------|
| 103       | 0.83                                      |
| 104       | 10                                        |
| 105       | 4.3                                       |
| 106       | 0.5                                       |
| 107       | 37                                        |
| 108       | 0.37                                      |
| 109       | 0.85                                      |
| 110       | 1.5                                       |
| 111       | 0.49                                      |
| 112       | 1.2                                       |
| 113       | 0.61                                      |
| 114       | 1.3                                       |
| 115       | 0.61                                      |
| 116       | 11                                        |
| 117       | 0.65                                      |
| 118       | 7.7                                       |
| 119       | 30                                        |
| 120       | 41                                        |
| 121       | 0.65                                      |
| 122       | 13                                        |
| 123       | 260                                       |
| 124       | 2.9                                       |
| 125       | 0.49                                      |
| 126       | 2.3                                       |
| 127       | 8.4                                       |

| 实施例<br>编号 | AR $\alpha_{2C}$<br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|-------------------------------------------|
| 128       | 550                                       |
| 129       | 10                                        |
| 130       | 0.54                                      |
| 131       | 1.9                                       |
| 132       | 0.71                                      |
| 133       | 0.95                                      |
| 134       | 0.74                                      |
| 135       | 0.26                                      |
| 136       | 320                                       |
| 137       | 19                                        |
| 138       | 6.5                                       |
| 139       | 0.65                                      |
| 140       | 0.32                                      |
| 141       | 8.7                                       |
| 142       | 6.7                                       |
| 143       | 0.42                                      |
| 144       | 1.8                                       |
| 145       | 1.0                                       |
| 146       | 1.72                                      |
| 148       | 1.3                                       |
| 149       | 35                                        |
| 150       | 200                                       |
| 151       | 170                                       |
| 152       | 660                                       |
| 153       | 23                                        |

| 实施例<br>编号 | AR $\alpha_{2C}$<br>IC <sub>50</sub> [nM] | 实施例<br>编号 | AR $\alpha_{2C}$<br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------|-------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------|
| 154       | 31                                        | 160       | 435                                       |
| 155       | 2.5                                       | 161       | 233                                       |
| 156       | 36                                        | 162       | 810                                       |
| 157       | 2.7                                       | 163       | 480                                       |
| 158       | 98                                        | 164       | 24                                        |
| 159       | 25                                        | 165       | 410                                       |

[1988] 表2中的数据显示,所列试验物质阻断了人ADRA2C受体的生物活性。因此,表1中的

结果证实了根据本发明的化合物作为ADRA2C抑制剂的作用机制。

[1989] B-3.猪中的阻塞性睡眠呼吸暂停的动物模型

[1990] 通过使用负压,可以引起麻醉的自发性呼吸的猪的上呼吸道缩陷和由此带来的阻塞[Wirth等人,Sleep36,699-708(2013)]。

[1991] 将德国兰德瑞斯猪用于该模型。将猪麻醉和切开气管。将各一个插管插入气管的前部和尾部。使用T形头,将前部插管一方面连接至生成负压的装置,另一方面连接至尾部插管。使用T接头(Tconnector),将尾部插管与前部插管以及与通过绕过上呼吸道而允许自主呼吸的管连接。通过适当的关闭和打开该管,由此在当上呼吸道被分离并连接至用于生成负压的装置时,猪有可能从正常的鼻呼吸改变成通过尾部插管的呼吸。通过肌电图(EMG)记录颏舌肌的肌肉活动。

[1992] 在某些时间点,通过使猪通过尾部插管呼吸并向上呼吸道施加-50、-100和-150cm水柱(cm H<sub>2</sub>O)的负压,测试上呼吸道的缩陷。由此使上呼吸道缩陷,其表现为管系统中的气流中断和压力降。该测试是在给予测试物质之前和在给予测试物质后一定时间间隔进行的。适当有效的测试物质可以防止该吸气期中的呼吸道的缩陷。

[1993] 测试物质的给药可以是鼻内、静脉内、皮下、腹膜内、十二指肠内或胃内。

[1994] C.药物组合物的实施例

[1995] 可以如下将本发明的化合物转化成药物制剂:

[1996] 片剂:

[1997] 组成:

[1998] 100mg本发明的化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(BASF公司,Ludwigshafen,德国)和2mg硬脂酸镁。

[1999] 片剂重量212mg。直径8mm,曲率半径12mm。

[2000] 制造:

[2001] 将本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物用PVP在水中的5%溶液(质量/质量)进行造粒。在干燥后,将颗粒与硬脂酸镁混合5分钟。使用传统压片机压制混合物(片剂的规格见上)。用于压制的标准值为15kN的压制力。

[2002] 可口服施用的混悬剂:

[2003] 组成:

[2004] 1000mg本发明的化合物、1000mg乙醇(96%)、**400 mgRhodigel<sup>®</sup>**(黄原胶,FMC公司,Pennsylvania,美国)和99g水。

[2005] 10ml口服混悬剂对应于100mg本发明的化合物的单剂量。

[2006] 制造:

[2007] 将Rhodigel悬浮在乙醇中;将本发明的化合物添加至悬浮液中。在搅拌下加入水。搅拌约6h,直至Rhodigel溶胀完成。

[2008] 可口服施用的溶液剂:

[2009] 组成:

[2010] 500mg本发明的化合物、2.5g聚山梨醇酯和97g聚乙二醇400。

[2011] 20g口服溶液剂对应于100mg本发明的化合物的单剂量。

[2012] 制造:

[2013] 在搅拌下将本发明的化合物悬浮在聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中。继续搅拌操作,直至本发明化合物完全溶解。

[2014] 静脉注射溶液剂:

[2015] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解在生理上可接受的溶剂(例如等渗盐水溶液、5%葡萄糖溶液和/或30% PEG 400溶液)中。该溶液进行无菌过滤,并分散至无菌和无热原的注射容器中。

[2016] 可鼻腔施用的溶液剂:

[2017] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解在生理上可接受的溶剂(例如纯化水、磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液)中。该溶液可含有用于等渗、用于保存、用于调节pH、用于改善溶解度和/或用于稳定化的其他添加剂。