(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117015537 A
(43)申请公布日 2023.11.07

(21)申请号 202280016925.8

(22)申请日 2022.04.13

(30)优先权数据
63/311,231 2022.02.17 US

(66)本国优先权数据
PCT/CN2021/087655 2021.04.16 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2022/053454 2022.04.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/219546 EN 2022.10.20

(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 A·柯迪考斯基 刘玉刚
R·M·龙德 C·马克尔特
W·米尔茨 T·罗恩 C·斯庞克
G·托马 谢天

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 1/02(2006.01)
A61P 27/16(2006.01)
A61P 25/06(2006.01)
A61P 13/08(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

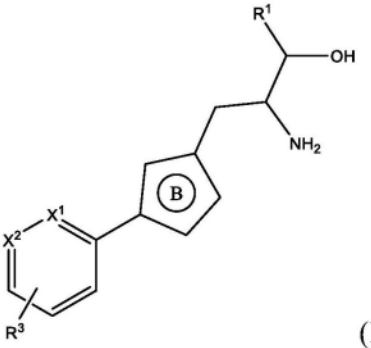
权利要求书5页 说明书123页 附图18页

(54)发明名称

作为LTA4H的抑制剂的杂芳基氨基丙醇衍生物

(57)摘要

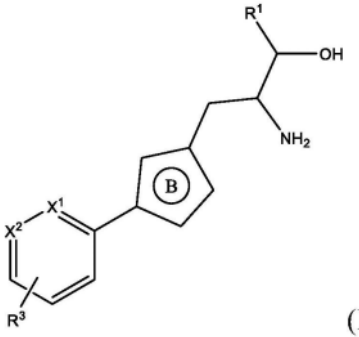
本申请涉及具有式(I)的白三烯A4水解酶(LTA4H)抑制剂,用于治疗各种障碍。



(I)

CN 117015537 A

1.一种具有式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐，

(I)，

其中：

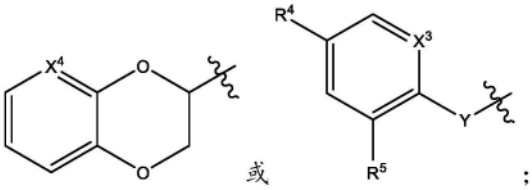
环B是5元环杂芳基；

R^1是H或C_{1-4}烷基；

X^1是N或CH；

X^2是N或CR^2，其中R^2是H或C_{1-4}烷基；

R^3是：



；

X^3是N或CH；

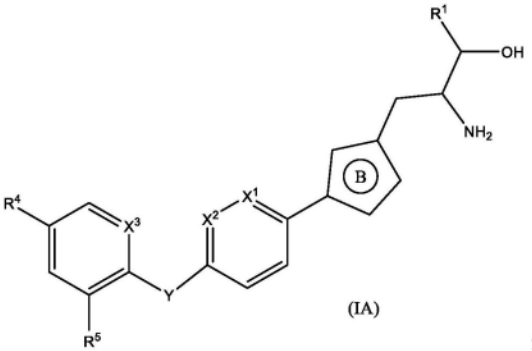
X^4是N或CH；

Y是O、NR^a或CH_2；并且R^a是H或C_{1-4}烷基；

R^4选自由以下组成的组：卤代、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、5元杂芳基和C_{1-5}环烷基；并且

R^5是H或卤代。

2.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式(IA)：

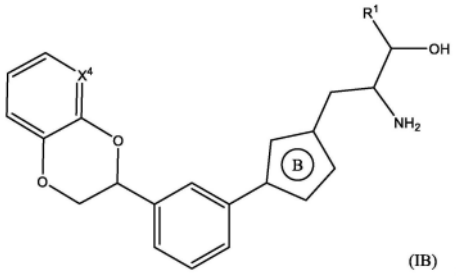


或其药学上可接受的盐。

(IA)

；

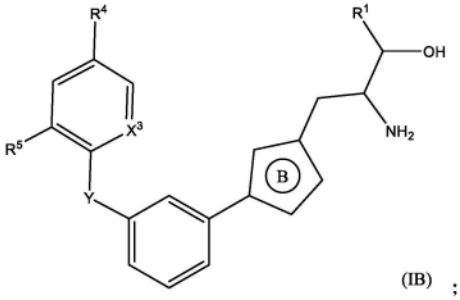
3.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式(IB)：



或其药学上可接受的盐。

(IB)；

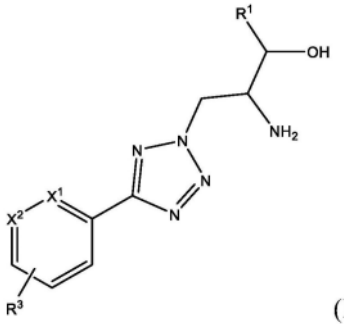
4.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式(IC)：



或其药学上可接受的盐。

(IB)；

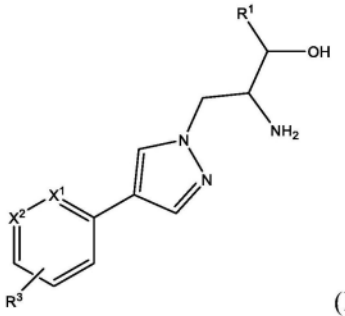
5.根据权利要求1、2、3或4所述的化合物，所述化合物具有式(II)：



或其药学上可接受的盐。

(II)，

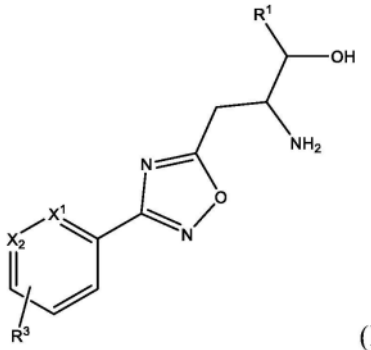
6.根据权利要求1、2、3或4所述的化合物，所述化合物具有式(III)：



或其药学上可接受的盐。

(III)，

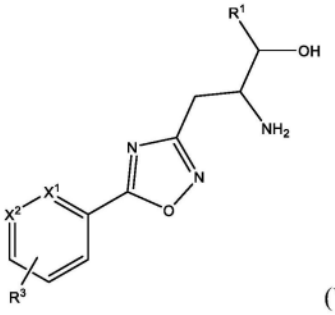
7.根据权利要求1、2、3或4所述的化合物，所述化合物具有式(IV)：



或其药学上可接受的盐。

(IV)；

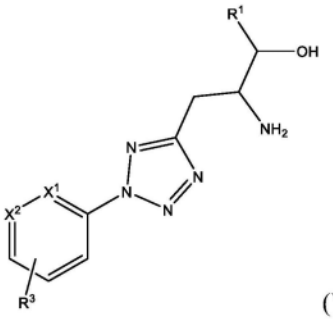
8.根据权利要求1、2、3或4所述的化合物，所述化合物具有式(V)：



或其药学上可接受的盐。

(V),

9.根据权利要求1、2、3或4所述的化合物，所述化合物具有式(VI)：



或其药学上可接受的盐。

(VI);

10.根据权利要求1、2和5至9中任一项所述的化合物，其中X^1是CH；或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物，其中R^1是H；或其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求1、2和4至11中任一项所述的化合物，其中X^3是N，并且Y是O；或其药学上可接受的盐。

13.根据权利要求1、2和4至12中任一项所述的化合物，其中R^5是H或卤代，并且R^4选自卤代、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、5元杂芳基和C_{3-5}环烷基；或其药学上可接受的盐。

14.根据权利要求13所述的化合物，其中R^4选自环丙基、Cl、Br、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、CF_3、吡唑基、噁唑基，并且R^5是H或F；或其药学上可接受的盐。

15.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自：

(S)-2-氨基-3-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯；

((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯；

(R)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯；

(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

(3S)-3-氨基-4-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丁-2-醇；

(R)-3-(5-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-氨基丙-1-醇；

(R)-3-(5-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-氨基丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(4-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-环丙基吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-

基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(5-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-氨基丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

(2S)-2-氨基-3-[5-(4-[[3-氟-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]氧基]苯基)-2H-1,2,3,4-四唑-2-基]丙-1-醇；

(S)-2-氨基-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇；

(R)-2-氨基-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇；和

(2S)-2-氨基-3-(2-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇；或其药学上可接受的盐。

16.一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1至15中任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体。

17.一种组合，所述组合包含治疗有效量的根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种治疗活性共药剂。

18.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，用作药物。

19.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，用于治疗由LTA4H抑制介导的疾病和/或障碍。

20.一种治疗受试者中的由LTA4H活性介导的疾病和/或障碍的方法，其中所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

21.根据权利要求19所述使用的化合物或根据权利要求20所述的治疗方法，其中所述疾病和/或障碍选自：急性或慢性炎症、过敏反应、变态反应、特应性皮炎、牛皮癣、急性呼吸窘迫综合征、免疫复合物介导的肺损伤和慢性阻塞性肺疾病、炎症性肠病(包括溃疡性结肠炎、克罗恩病和手术后创伤)、胃肠道溃疡、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、中性粒细胞性皮肤病(包括但不限于坏疽性脓皮病、斯威特氏综合征、痤疮和中性粒细胞性荨麻疹)、免疫复合物介导的肾小球肾炎、化脓性汗腺炎、自身免疫疾病(包括胰岛素依赖型糖尿病、多发性硬化、类风湿性关节炎、骨关节炎和系统性红斑狼疮)、血管炎(包括但不限于皮肤血管炎、白塞氏病和亨诺-许兰紫癜)、心血管障碍(包括但不限于高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤、严重下肢缺血、外周动脉闭塞性疾病、肺动脉高压和雷诺氏综合征)、败血症、炎症和神经性疼痛包括关节炎疼痛、牙周病包括牙龈炎、耳部感染、偏头痛、良性前列腺增生、舍格伦-拉松综合征和癌症(包括但不限于白血病和淋巴瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、恶性黑素瘤、肾癌、头颈肿瘤和结直肠癌)。

作为LTA4H的抑制剂的杂芳基氨基丙醇衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，及它们抑制LTA4H的用途。因此，本发明化合物可以用于治疗涉及LTA4H的疾病和/或障碍。此类疾病和/或障碍包括例如炎症和自身免疫障碍以及肺和呼吸道炎症。本发明进一步涉及包含所述具有式(I)的新型杂芳基氨基丙醇衍生物的药物组合物，使用所述化合物治疗各种疾病和障碍的方法以及用于制备所述新型化合物的工艺。

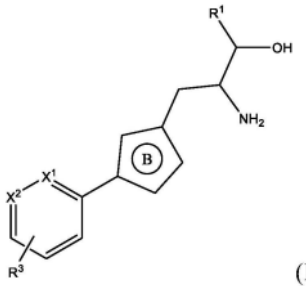
背景技术

[0002] 白三烯A4水解酶(LTA4H)催化LTA4水解产生LTB4。LTB4刺激例如可能涉及白细胞趋化性或细胞因子释放的一系列促炎症反应。此外，抑制LTA4H进一步增加了抗炎症、促炎症消退脂氧素A4的生物合成，该抗炎症、促炎症消退脂氧素A4可以促进慢性炎症的消退。因此，LTA4H抑制可能对如下疾病有益，其中慢性非可控性炎症可能是病理学的关键组分，并且似乎包括广泛的自身炎症和自身免疫疾病。

发明内容

[0003] 本发明提供了化合物、其药学上可接受的盐、其药物组合物及其组合，这些化合物是LTA4H抑制剂。本发明进一步提供了治疗由LTA4H介导的疾病和/或障碍的方法，这些方法包括向有需要的受试者施用有效量的LTA4H抑制剂。

[0004] 本文描述了本发明的各种实施例。在某些方面中，本文提供了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：

[0005] 

或其药学上可接受的盐，

(I)，

[0006] 其中：

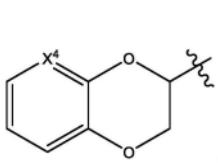
[0007] 环B是5元环杂芳基；

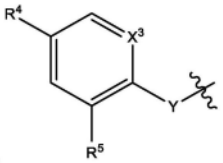
[0008] R^1是H或C_{1-4}烷基；

[0009] X^1是N或CH；

[0010] X^2是N或CR^2，其中R^2是H或C_{1-4}烷基；

[0011] R^3是：

[0012] 

或


；

[0013] X^3是N或CH；

[0014] X^4是N或CH；

[0015] Y是O、NR^a或CH_2；并且R^a是H或C_{1-4}烷基；

[0016] R^4选自由以下组成的组：卤代、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、5元杂芳基和C_{1-5}环烷基；并且

[0017] R^5是H或卤代。

[0018] 在另一方面，本发明提供了一种包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0019] 在另一方面，本发明提供了一种组合，特别是药物组合，该组合包含本发明化合物和一种或多种治疗活性剂。

附图说明

[0020] 图1A提供了在本文中指定为形式C的实例41化合物的说明性XRPD光谱

[0021] 图1B提供了在本文中指定为形式C的实例41化合物的说明性DSC。

[0022] 图1C提供了在本文中指定为形式C的实例41化合物的说明性TGA。

[0023] 图2A提供了在本文中指定为形式D的实例42化合物的说明性XRPD光谱。

[0024] 图2B提供了在本文中指定为形式D的实例42化合物的说明性DSC。

[0025] 图2C提供了在本文中指定为形式D的实例42化合物的说明性TGA。

[0026] 图3A提供了在本文中指定为形式E的实例43化合物的说明性XRPD光谱

[0027] 图3B提供了在本文中指定为形式E的实例43化合物的说明性DSC。

[0028] 图3C提供了在本文中指定为形式E的实例43化合物的说明性TGA。

[0029] 图4A提供了在本文中指定为形式B的实例44化合物的说明性XRPD光谱

[0030] 图4B提供了在本文中指定为形式B的实例44化合物的说明性DSC。

[0031] 图4C提供了在本文中指定为形式B的实例44化合物的说明性TGA。

[0032] 图5A提供了在本文中指定为形式A的实例45化合物的说明性XRPD光谱

[0033] 图5B提供了在本文中指定为形式A的实例45化合物的说明性DSC。

[0034] 图5C提供了在本文中指定为形式A的实例45化合物的说明性TGA。

[0035] 图6A提供了在本文中指定为形式F的实例46化合物的说明性XRPD光谱

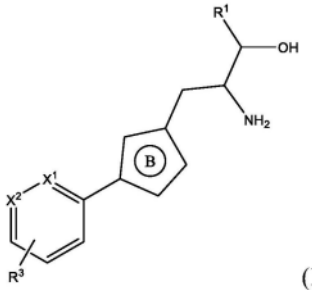
[0036] 图6B提供了在本文中指定为形式F的实例46化合物的说明性DSC。

[0037] 图6C提供了在本文中指定为形式F的实例46化合物的说明性TGA。

[0038] 下表中阐述了形式A至F中任一种的XRPD峰的更详细清单，其中还提供了相对强度%(I/I_0x100)。应理解，由于例如仪器变化(包括仪器之间的差异)，在X射线粉末衍射谱或X射线粉末衍射图中以2θ度(°2θ)量度的值中存在固有可变性。同样，应理解，在XRPD峰测量值中存在高达±0.2°2θ的可变性，然而此类峰值将仍被认为代表本文描述的结晶材料的特定固态形式。还应理解，由于例如样品制备和/或储存和/或环境条件，来自XRPD实验和DSC/TGA实验的其他测量值(诸如相对强度和水含量)可能变化，然而所述测量值将仍被认为代表本文描述的结晶材料的特定固态形式。

具体实施方式

[0039] 因此，本发明提供了一种具有式(I)的化合物：

[0040]  或其药学上可接受的盐，

(I)，

[0041] 其中：

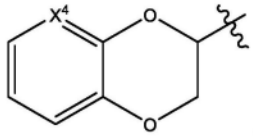
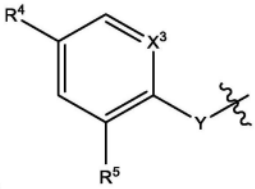
[0042] 环B是5元环杂芳基；

[0043] R^1是H或C_{1-4}烷基；

[0044] X^1是N或CH；

[0045] X^2是N或CR^2，其中R^2是H或C_{1-4}烷基；

[0046] R^3是：

[0047]  或  ；

[0048] X^3是N或CH；

[0049] X^4是N或CH；

[0050] Y是O、NR^a或CH_2；并且R^a是H或C_{1-4}烷基；

[0051] R^4选自由以下组成的组：卤代、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、5元杂芳基和C_{1-5}环烷基；并且

[0052] R^5是H或卤代。

[0053] 除非另外规定，否则术语“本发明化合物(一种或多种)”是指具有式(I)及其子式(即，式(IA)、(IB)、(II)至(V))的化合物、示例化合物及其盐，以及所有的立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代物)以及固有形成的部分。

[0054] 定义

[0055] 如本文所用，术语“C_1-C_4烷基”是指具有至多4个碳原子的完全饱和的支链或无支链的烃部分。除非另外提供，否则其是指具有1至4个碳原子的烃部分。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。

[0056] 如本文所用，术语“C_1-C_4烷氧基”是指烷基-O-，其中烷基如上文所定义。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等。典型地，烷氧基基团具有约1至4个碳原子或1至2个碳原子。

[0057] 如本文所用，术语“卤代C_1-C_4烷基”是指被一个或多个卤素取代的如上文所定义的C_1-C_4烷基。实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基和1-溴甲基-2-溴乙基。

[0058] 如本文所用，术语“卤代C_1-C_4烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的如上文所定义的C1-4烷氧基。

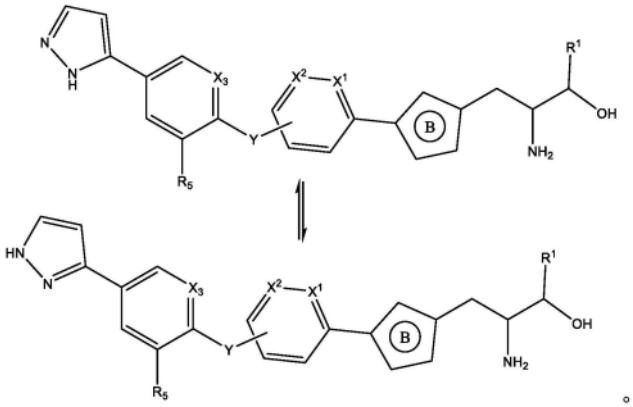
[0059] 如本文所使用的，术语“C_3-C_5环烷基”是指具有3-5个碳原子的饱和单环烃基团。环烷基也可以称为碳环且反之亦然，另外是指存在的碳原子的数目。除非另外指出，否则环烷基是指具有3至5个环碳原子或3至4个环碳原子的环烃基团。示例性单环烃基团包括但不限于环丙基、环丁基和环戊基。

[0060] 如本文所用，术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

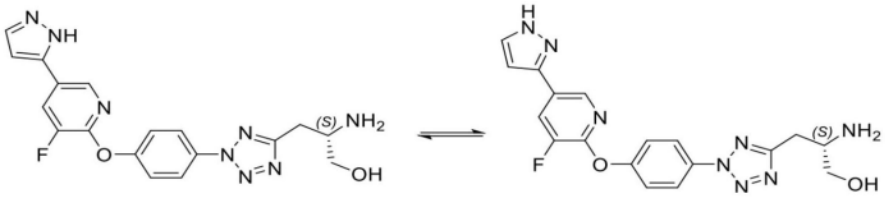
[0061] 如本文所用，术语“5元杂芳基”是指具有1至4个选自O、N或S的杂原子的5元单环芳环系统。典型的杂芳基基团包括例如2-、4-或5-咪唑基；3-、4-或5-吡唑基；2-、4-或5-噻唑基；3-、4-或5-异噻唑基；2-、4-或5-噁唑基；或3-、4-或5-异噁唑基。

[0062] 如本文所用，术语“互变异构体”用于表示具有相同分子式但不同连接性的2个分子，所述分子能以快速平衡状态相互转化。例如，某些杂芳基基团以各种互变异构形式存在。互变异构体的代表性实例是具有式(I)的化合物，其中R^3是吡唑基基团：

[0063]



[0064] 互变异构体的其他特定实例是：



(S)-2-氨基-3-(2-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇

(S)-2-氨基-3-(2-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇

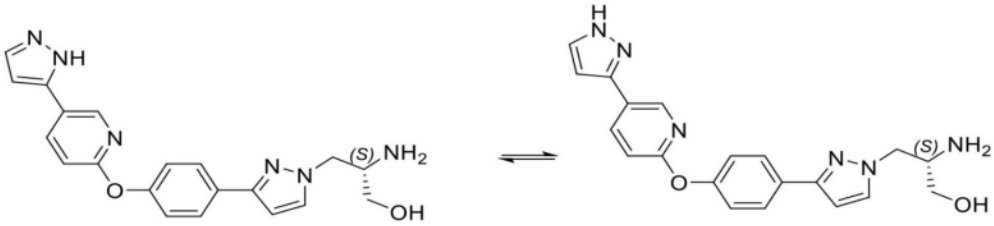
；

[0065]

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

；

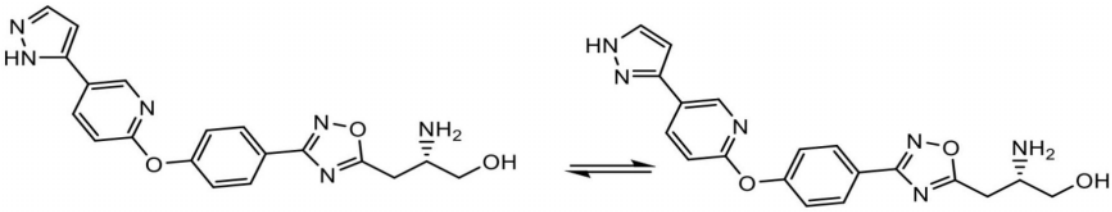


(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-氨基丙-1-醇

(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-氨基丙-1-醇

；和

[0066]



(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇

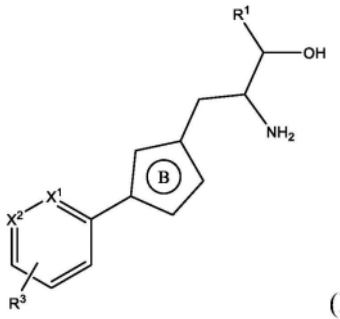
(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-3基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇

[0067] 如本文所用，术语“约”和“基本上”指示对于特征诸如吸热、吸热峰、放热、基线位移等，它们的值可以变化。关于X-射线衍射峰位置，“约”或“基本上”意指考虑典型的峰位置和强度可变性。例如，本领域技术人员应当理解，峰位置(2θ)将显示一些设备之间的可变性，典型地多达0.2°。偶尔，可变性可能高于0.2°，这取决于装置校准的差异。此外，本领域技术人员应当理解，相对峰强度将显示装置之间的可变性以及由于结晶度、优选的取向、制备的样品表面和其他本领域技术人员已知的因素而导致的可变性，并且应仅作为定性测量。对于DSC，观察到的温度变化将取决于温度变化的速率以及样品制备技术和所使用的特

定仪器。因此，本文报告的关于DSC/TGA热分析图的吸热/熔点值可以变化±5℃(并且仍被认为是本文描述的特定晶型的特征)。当在其他特征诸如像重量百分比(按重量计%)、反应温度的上下文中使用时，术语“约”指示±5%的变化。

[0068] 本文描述了本发明的各种列举的实施例。应认识到，每个实施例中规定的特征可以与其他规定的特征组合以提供本发明的另外的实施例。

[0069] 在实施例1中，本发明涉及一种具有式(I)的化合物：

[0070]  或其药学上可接受的盐，

(I)，

[0071] 其中：

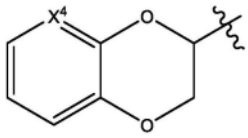
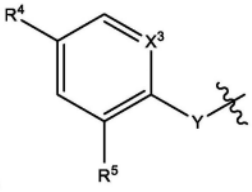
[0072] 环B是5元环杂芳基；

[0073] R^1是H或C_{1-4}烷基；

[0074] X^1是N或CH；

[0075] X^2是N或CR^2，其中R^2是H或C_{1-4}烷基；

[0076] R^3是：

[0077]  或  ；

[0078] X^3是N或CH；

[0079] X^4是N或CH；

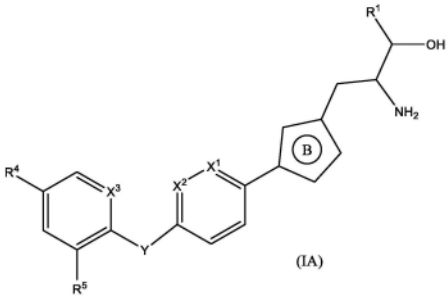
[0080] Y是O、NR^a或CH_2；并且R^a是H或C_{1-4}烷基；

[0081] R^4选自由以下组成的组：卤代、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、5元杂芳基和C_{1-5}环烷基；并且

[0082] R^5是H或卤代。

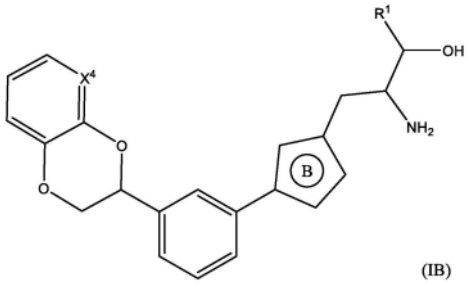
[0083] 在此实施例的一方面，R3附接在环B附接点的间位或对位。

[0084] 在实施例2中，本发明涉及一种具有式(I)的化合物，所述化合物具有式(IA)：

[0085]  或其药学上可接受的盐，其中R^1、X^1、X^2、X^3、Y、R^4和R^5如先前所定义。

(IA)；

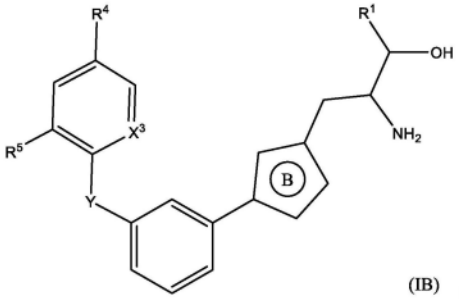
[0086] 在实施例3中，本发明涉及具有式(I)的化合物，所述化合物具有式(IB)：

[0087] 

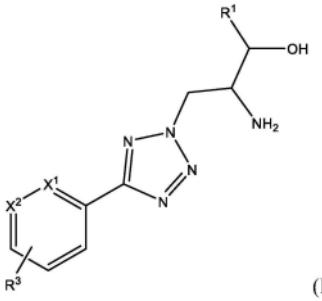
(IB)，或其药学上可接受的盐，其中环B、R^1和X^4如先前所定义。

[0088] 在此实施例的一方面，X^4是N。在此实施例的另一方面，X^4是CH。

[0089] 在实施例4中，本发明涉及具有式(I)的化合物，所述化合物具有式(IC)：

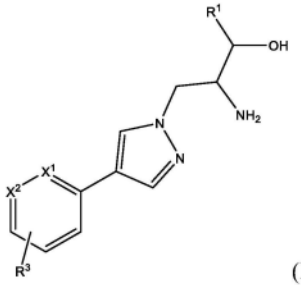
[0090] 

(IB)；或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^4、R^5、X^3、Y如先前所定义。

[0091] 在实施例5中，本发明涉及一种根据实施例1、2、3或4的具有式(I)、(IA)、(IB)或(IC)的化合物，所述化合物具有式(II)： 

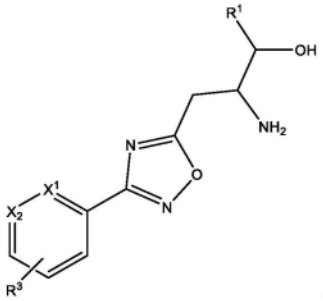
(II)；或其药学上可接受的盐，其中所有变量如先前在实施例1、2、3或4中所定义。

[0092] 在实施例6中，本发明涉及一种根据实施例1、2、3或4的具有式(I)、IA)、(IB)的化合物，所述化合物具有式(III)：

[0093] 

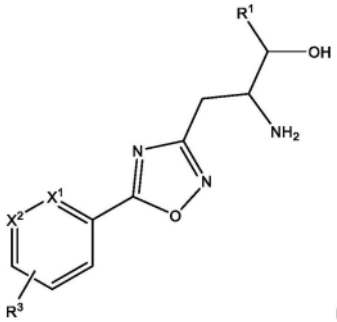
(III)；或其药学上可接受的盐，其中所有变量如先前在实施例1、2或3中所定义。

[0094] 在实施例7中，本发明涉及一种根据实施例1、2、3或4的具有式(I)、(IA)、(IB)或(IC)的化合物，所述化合物具有式(IV)：

[0095]  或其药学上可接受的盐，其中所有变量如先前在实施例1、2、3或4中所定义。

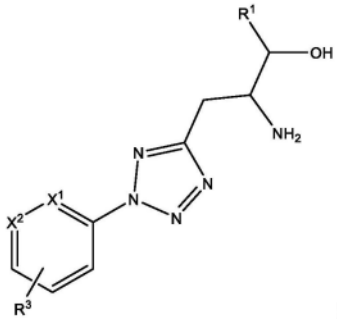
式 (IV);

[0096] 在实施例8中，本发明涉及一种根据实施例1、2、3或4的具有式(I)、(IA)、(IB)或(IC)的化合物，所述化合物具有式(V)：

[0097]  或其药学上可接受的盐，其中所有变量如先前在实施例1、2、3或4中所定义。

(V);

[0098] 在实施例9中，本发明涉及一种根据实施例1、2、3或4的具有式(I)、(IA)、(IB)或(IC)的化合物，所述化合物具有式(VI)：

[0099]  或其药学上可接受的盐，其中所有变量如先前在实施例1、2、3或4中所定义。

(VI);

[0100] 在实施例10中，本发明涉及根据实施例1、2和5-9中任一项所述的化合物，其中X^1是CH;或其药学上可接受的盐。在此实施例的一方面，X^2是N。在此实施例的另一方面，X^2是CH或C-C_{1-4}烷基，优选CH或C-CH_3。

[0101] 在实施例10a中，本发明涉及根据实施例1、2和5-9中任一项所述的化合物，其中X^1是N，并且X^2是CH;或其药学上可接受的盐。

[0102] 在实施例11中，本发明涉及根据实施例1、2至10和10a中任一项所述的化合物，其中R^1是H;或其药学上可接受的盐。

[0103] 在实施例11a中，本发明涉及根据实施例1至10和10a中任一项所述的化合物，其中R^1是甲基;或其药学上可接受的盐。

[0104] 在实施例12中，本发明涉及根据实施例1、2、4至11、11a中任一项所述的化合物，其中X^3是N，并且Y是O，或其药学上可接受的盐。

[0105] 在实施例12a中，本发明涉及根据实施例1、2、4至11、11a中任一项所述的化合物，其中X^3是CH，并且Y是O；或其药学上可接受的盐。

[0106] 在实施例13中，本发明涉及根据实施例1、2、4至11、11a、12和12a中任一项所述的化合物，其中R^5是H或卤代，并且R^4选自卤代、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷基、5元杂芳基和C_{3-5}环烷基；或其药学上可接受的盐。

[0107] 在实施例14中，本发明涉及根据实施例13所述的化合物，其中R^4选自环丙基、Cl、Br、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、CF_3、吡唑基、噁唑基，并且R^5是H或F；或其药学上可接受的盐。

[0108] 在实施例15中，本发明涉及根据实施例1所述的化合物，其中所述化合物选自：

[0109] (S)-2-氨基-3-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0110] (S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0111] (S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0112] (S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0113] (S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0114] (S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯；

[0115] ((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯；

[0116] (R)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0117] (S)-(1-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯；

[0118] (S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0119] (S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0120] (S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0121] (S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇；

[0122] (S)-2-氨基-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0123] (S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0124] (S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-

醇；

[0125] (S)-2-氨基-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇；

[0126] (3S)-3-氨基-4-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丁-2-醇；

[0127] (R)-3-(5-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-氨基丙-1-醇；

[0128] (R)-3-(5-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-氨基丙-1-醇；

[0129] (S)-2-氨基-3-(3-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

[0130] (S)-2-氨基-3-(5-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0131] (S)-2-氨基-3-(3-(5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

[0132] (S)-2-氨基-3-(4-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

[0133] (S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

[0134] (S)-2-氨基-3-(5-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0135] (S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-环丙基吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0136] (S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0137] (R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0138] (R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0139] (S)-2-氨基-3-(5-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0140] (S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0141] (S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0142] (S)-2-氨基-3-(5-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；

[0143] (S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-氨基丙-1-醇；

[0144] (S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；

[0145] (2S)-2-氨基-3-[5-(4-[[3-氟-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]氧基]苯基)-2H-1,2,3,4-四唑-2-基]丙-1-醇；

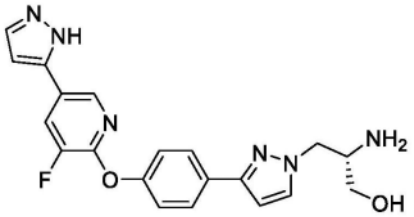
[0146] (S)-2-氨基-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇；

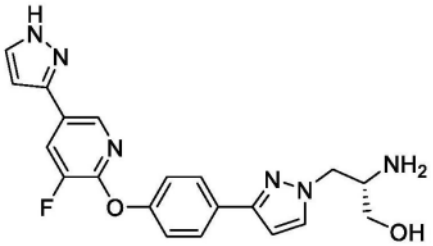
[0147] (R)-2-氨基-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇；和

[0148] (2S)-2-氨基-3-(2-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇；或其药学上可接受的盐。

[0149] 在实施例15a中，本发明涉及根据实施例13的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；和(R)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇；或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐。

[0150] 在实施例15b中，本发明涉及根据实施例13的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇，也表示为：

[0151]  或其药学上可接受的盐。如前所述，实施例15b的化合物也以其互变异构形式存在：

[0152]  ((S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇)。

[0153] 在实施例15c中，本发明涉及根据实施例13的具有式(I)的化合物，其中所述化合物选自(R)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇、(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇、(S)-2-氨基-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇和(S)-2-氨基-3-(5-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇；或其药学上可接受的盐。

[0154] 在本发明的另一方面，根据前述实施例中任一项的本文所述的具有式(I)或任何子式的化合物不是有机阴离子转运蛋白OAT3的底物。

[0155] 根据起始材料和程序的选择，所述化合物可以呈可能的立体异构体形式或作为其混合物(例如作为纯的光学异构体或作为立体异构体混合物，诸如外消旋体和非对映异构体混合物)存在，这取决于不对称碳原子的数目。本发明意在包括所有这种可能的立体异构体，包括外消旋混合物、非对映异构体混合物和光学纯的形式。光学活性(R)-和(S)-立体异

构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分。如果化合物含有双键，则取代基可以是E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基，则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。所有互变异构形式也包括在内。

[0156] 如本文所用，术语“盐(salt或salts)”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留本发明化合物的生物有效性和特性，并且通常不是生物学上或其他方面不合需要的盐。在许多情况下，由于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在，本发明化合物能够形成酸盐和/或碱盐。当在同一分子中存在碱性基团和酸性基团两者时，本发明化合物还可以形成内盐，例如两性离子型分子。

[0157] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。

[0158] 可以衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0159] 可以衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、顺丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0160] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。

[0161] 可以衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII族的金属。在某些实施例中，盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜；特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0162] 可以衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺；取代的胺(包括天然存在的取代的胺)；环胺；碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苄星、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0163] 在另一方面，本发明提供了呈以下形式的本发明化合物：乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯脲鎓酸盐(chlortheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐、三氟乙酸盐或昔萘酸盐。

[0164] 在一个实施例中，本发明提供了根据实施例1至15中任一项的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，呈选自以下的盐形式：乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯脲鎓酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯

乙酸盐、三氟乙酸盐或昔萘酸盐。

[0165] 在另一方面，本发明提供了呈反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、己二酸盐、酒石酸盐、谷氨酸盐和马尿酸盐形式的本发明化合物。

[0166] 在一个实施例中，本发明提供了呈以下形式的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇：乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯脲鎓酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐、三氟乙酸盐或昔萘酸盐。

[0167] 在另一个实施例中，本发明提供了呈反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、己二酸盐、酒石酸盐、谷氨酸盐和马尿酸盐形式的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇。

[0168] 在又另一个实施例中，本发明提供了呈马尿酸盐形式的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇。

[0169] 本文中给出的任何式还旨在代表化合物的非标记形式以及同位素标记形式。除了一个或多个原子被具有选定原子量或质量数的原子替代以外，同位素标记的化合物具有本文中给出的式所描述的结构。可以掺入本发明化合物中的同位素包括例如氢的同位素。

[0170] 从业者应该至少提供鉴定的显影化合物的相对窄的子属，并且指示通用结构中的至少一个位点(更优选多个位点)可以是氘原子。推荐其一个实例如下：

[0171] 此外，掺入某些同位素，特别是氘(即，^{2}H或D)可提供更高代谢稳定性导致的某些治疗优势，例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求或治疗指数或耐受性的改善。应当理解，在本文中氘被认为是本发明化合物的取代基。氘的浓度可以由同位素富集因子定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。如果本发明化合物中的取代基指示氘，则这种化合物具有针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)。应当理解，术语“同位素富集因子”可以与针对氘所描述的相同方式应用于任何同位素。

[0172] 可以掺入本发明化合物的同位素的其他实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，诸如分别是^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{123}I、^{124}I、^{125}I。因此，应当理解，本发明包括掺入任何上述同位素中一种或多种的化合物，包括例如放射性同位素，诸如^{3}H和^{14}C，或其中掺入非放射性同位素例如^{2}H和^{13}C的那些。这种同位素标记的化合物可用于代谢研究(用^{14}C)、反应动力学研究(用例如^{2}H或^{3}H)、检测或成像技术(诸如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)，包括药物或底物组织分布测定)，或用于患者

的放射性治疗。特别地，^{18}F或标记的化合物可能对于PET或SPECT研究是特别希望的。同位素标记的本发明化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实例和制备中所述的那些类似的方法，使用适当的同位素标记的试剂代替未标记的先前使用的试剂来制备。

[0173] 另外的定义

[0174] 如本文所用，术语“药物组合物”是指呈适用于口服或肠胃外施用的形式的本发明化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体。

[0175] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”是指可用于制备或使用药物组合物的物质，并且包括例如合适的稀释剂、溶剂、分散介质、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、等渗剂、缓冲剂、乳化剂、吸收延迟剂、盐、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、甜味剂、风味剂、染料以及它们的组合，如本领域技术人员已知的(参见例如Remington The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药物科学与实践],第22版,Pharmaceutical Press[药物出版社],2013,第1049至1070页)。

[0176] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指将引起受试者的生物学或医学反应(例如，酶或蛋白活性的降低或抑制，或改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等)的本发明化合物的量。在一个实施例中，术语“治疗有效量”是指本发明化合物的如下量，当施用于受试者时，所述量有效地：(1)至少部分缓解、预防和/或改善病症或障碍或疾病，所述病症或障碍或疾病(i)由LTA4H介导，或(ii)与LTA4H活性相关，或(iii)由LTA4H的活性(正常或异常)表征；或(2)减少或抑制LTA4H的活性。在另一个实施例中，术语“治疗有效量”是指本发明化合物的如下量，所述量当被施用至细胞、或组织、或非细胞生物材料、或介质时有效地至少部分降低或抑制LTA4H的活性。

[0177] 如本文所用，术语“受试者”是指灵长类动物(例如，人，男性或女性)、狗、兔、豚鼠、猪、大鼠和小鼠。在某些实施例中，受试者是灵长类动物。在又其他实施例中，受试者是人。

[0178] 如本文所用，术语“抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)”是指减少或抑制给定的病症、症状或障碍、或疾病，或在生物活性或过程的基线活性方面的显著降低。

[0179] 如本文所用，术语任何疾病或障碍的“治疗(treat、treating或treatment)”是指缓解或改善疾病或障碍(即，减缓或阻止疾病或其至少一种临床症状的发展)；或者减轻或改善与所述疾病或障碍相关联的至少一种物理参数或生物标志物，包括针对患者可能无法辨别的那些物理参数或生物标志物。

[0180] 如本文所使用的，术语任何疾病或障碍的“预防(prevent、preventing或prevention)”是指疾病或障碍的预防性治疗；或延迟疾病或障碍的起始或进展

[0181] 如本文所用，如果受试者将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益，则这样的受试者是“需要”这种治疗的。

[0182] 如本文所用，术语“一个/种(a/an)”、“所述(the)”以及在本发明的上下文中使用的类似术语(尤其是在权利要求的上下文中)应被解释为涵盖单数和复数两者，本文中除非另外指示或与上下文明显相矛盾。

[0183] 在本文描述的所有方法能够以任何合适的顺序进行，除非本文中另外指示或另外与上下文明显相矛盾。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明，而不对另外要求保护的本发明范围做出限制。

[0184] 本发明的一种或多种化合物的任何非对称原子(例如,碳等)可以以外消旋或对映异构体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施例中,每个非对称原子具有至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或至少99%对映异构体过量的(R)-或(S)-构型。如果可能,在具有不饱和双键的原子上的取代基可以以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

[0185] 因此,如本文所用,本发明化合物可以呈可能的立体异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式,例如,作为基本上纯的几何(顺式或反式)立体异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。

[0186] 任何所得立体异构体混合物可以基于组分的物理化学差异例如通过色谱法和/或分级结晶被分离成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0187] 可以通过已知方法将任何所得的本发明化合物或中间体的外消旋体拆分成旋光对映体,例如通过将用光学活性酸或碱获得的其非对映异构体盐进行分离,并释放出光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,因此可以采用碱性部分将本发明化合物拆分成其光学对映体,例如通过用光学活性酸形成的盐的分级结晶,所述光学活性酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-O,O'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。本发明的外消旋化合物或外消旋中间体还可以通过手性色谱法(例如,使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC))拆分。

[0188] 本发明化合物,包括其盐、水合物及溶剂化物,可以在适当的条件下以一种或多种结晶形式分离。

[0189] 在一个实施例中,本发明提供了如图1A、1B和1C以及实例41中表征的呈其游离碱形式的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的结晶形式C。结晶形式C由以下特征中的一种或多种表征:

[0190] (i)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图,其包含以2θ表示的在11.4±0.2°2θ、15.2±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ和28.6±0.2°2θ处的代表性峰;

[0191] (ii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图,其包含选自由以下组成的组的四个或更多个2θ值:11.4±0.2°2θ、15.2±0.2°2θ、15.9±0.2°2θ、16.9±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、24.6±0.2°2θ和28.6±0.2°2θ;

[0192] (iii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图,其包含选自由以下组成的组的五个或更多个2θ值:11.4±0.2°2θ、15.2±0.2°2θ、15.9±0.2°2θ、16.9±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、24.6±0.2°2θ和28.6±0.2°2θ;

[0193] iv)与图1A所示的x射线粉末衍射谱基本上相同的x射线衍射谱;

[0194] v)与图1B中所示基本上相同的差示扫描量热法(DSC)热分析图;即,当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时,在约45℃下发生脱水吸热,其焓为19J/g,随后发生小熔融吸热,并在约110℃下发生立即放热再结晶事件;

[0195] vi)与图1C中所示基本上相同的热重量分析(TGA)图,即,当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时,干燥损失为约1.4%。

[0196] 在一个实施例中，本发明提供了如图2A、2B和2C以及实例42中表征的呈其游离碱形式的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的结晶形式D。结晶形式D由以下特征中的一种或多种表征：

[0197] (i)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含以2θ表示的在11.3±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、24.2±0.2°2θ和28.6±0.2°2θ处的代表性峰；

[0198] (ii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的四个或更多个2θ值：11.3±0.2°2θ、15.2±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、20.3±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、24.2±0.2°2θ和28.6±0.2°2θ；

[0199] (iii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的五个或更多个2θ值：11.3±0.2°2θ、15.2±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、19.2±0.2°2θ、20.3±0.2°2θ、21.6±0.2°2θ、22.8±0.2°2θ、24.2±0.2°2θ和28.6±0.2°2θ；

[0200] iv)与图2A所示的x射线粉末衍射谱基本上相同的x射线衍射谱；

[0201] v)与图2B中所示基本上相同的差示扫描量热法(DSC)热分析图；即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约146℃下发生熔融吸热，其焓为约121J/g；

[0202] vi)与图2C中所示基本上相同的热重量分析(TGA)图，即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约140℃下的干燥损失为约0.15%。

[0203] 在另一个实施例中，本发明提供了如图5A、5B和5C以及实例45中表征的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇马尿酸盐的结晶形式A。(i)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含关于8.1±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ和23.1±0.2°2θ的代表性峰；

[0204] (ii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的四个或更多个2θ值：8.1±0.2°2θ、11.2±0.2°2θ、12.2±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ和23.1±0.2°2θ；

[0205] (iii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的五个或更多个2θ值：8.1±0.2°2θ、11.2±0.2°2θ、12.2±0.2°2θ、16.2±0.2°2θ、16.3±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、19.7±0.2°2θ、20.4±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、22.6±0.2°2θ及23.1±0.2°2θ；

[0206] iv)与图5A所示的x射线粉末衍射谱基本上相同的x射线衍射谱；

[0207] v)与图5B中所示基本上相同的差示扫描量热法(DSC)热分析图；即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约172℃下发生熔融吸热，其焓为约106J/g；

[0208] vi)与图5C中所示基本上相同的热重量分析(TGA)图，即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约170℃下的干燥损失为约0.2%。

[0209] 在另一个实施例中，本发明提供了如图4A、4B和4C以及实例44中表征的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇马尿酸盐的结晶形式B。结晶形式B由以下特征中的一种或多种表征：

[0210] (i)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含以2θ表示的在13.0±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ和23.5±0.2°2θ处的代表性峰；

[0211] (ii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的四个或更多个2θ值：9.3±0.2°2θ、11.1±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、23.5±0.2°2θ和24.2±0.2°2θ；

[0212] (iii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的五个或更多个2θ值：9.3±0.2°2θ、11.1±0.2°2θ、13.0±0.2°2θ、17.1±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、18.8±0.2°2θ、23.5±0.2°2θ和24.2±0.2°2θ；

[0213] iv)与图4A所示的x射线粉末衍射谱基本上相同的x射线衍射谱；

[0214] v)与图4B中所示基本上相同的差示扫描量热法(DSC)热分析图；即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约180℃下发生熔融吸热，其焓为约134J/g；

[0215] vi)与图4C中所示基本上相同的热重量分析(TGA)图，即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约170℃下的干燥损失为约0.3%。

[0216] 在另一个实施例中，本发明提供了如图3A、3B和3C以及实例43中表征的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇盐酸盐的结晶形式E。结晶形式E由以下特征中的一种或多种表征：

[0217] (i)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含以2θ表示的在15.8±0.2°2θ、16.4±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、22.0±0.2°2θ、22.0±0.2°2θ和27.6±0.2°2θ处的代表性峰；

[0218] (ii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的四个或更多个2θ值：15.8±0.2°2θ、16.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、19.3±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、22.0±0.2°2θ、22.4±0.2°2θ、23.8±0.2°2θ、26.2±0.2°2θ和27.6±0.2°2θ；

[0219] (iii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的五个或更多个2θ值：15.8±0.2°2θ、16.4±0.2°2θ、18.3±0.2°2θ、19.3±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、22.0±0.2°2θ、22.4±0.2°2θ、23.8±0.2°2θ、26.2±0.2°2θ和27.6±0.2°2θ；

[0220] iv)与图3A所示的x射线粉末衍射谱基本上相同的x射线衍射谱；

[0221] v)与图3B中所示基本上相同的差示扫描量热法(DSC)热分析图；即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约236℃下发生熔融吸热，其焓为约127J/g；

[0222] vi)与图3C中所示基本上相同的热重量分析(TGA)图，即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约230℃下的干燥损失为约0.5%。

[0223] 在又另一个实施例中，本发明提供了如图6A、6B和6C以及实例46中表征的(S)-2-

氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇盐酸盐的结晶形式F。结晶形式F由以下特征中的一种或多种表征：

[0224] (i)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其在5.3±0.2°2θ、15.9±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ、17.7±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ和23.7±0.2°2θ处包含关于2θ的代表性峰；

[0225] (ii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的四个或更多个2θ值：5.3±0.2°2θ、11.4±0.2°2θ、15.9±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、17.7±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、23.7±0.2°2θ和26.8±0.2°2θ；

[0226] (iii)在约25℃的温度和1.5406 Å的x射线波长λ下测量的x射线粉末衍射图，其包含选自由以下组成的组的五个或更多个2θ值：5.3±0.2°2θ、11.4±0.2°2θ、15.9±0.2°2θ、16.8±0.2°2θ、17.2±0.2°2θ、17.7±0.2°2θ、18.0±0.2°2θ、21.0±0.2°2θ、21.3±0.2°2θ、22.3±0.2°2θ、23.7±0.2°2θ和26.8±0.2°2θ；

[0227] iv)与图6A所示的x射线粉末衍射谱基本上相同的x射线衍射谱；

[0228] v)与图6B中所示基本上相同的差示扫描量热法(DSC)热分析图；即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约215℃下熔融，具有分解焓；

[0229] vi)与图6C中所示基本上相同的热重量分析(TGA)图，即，当以10K/min的速率从30℃加热至300℃时，在约195℃下的干燥损失为约0.4%。

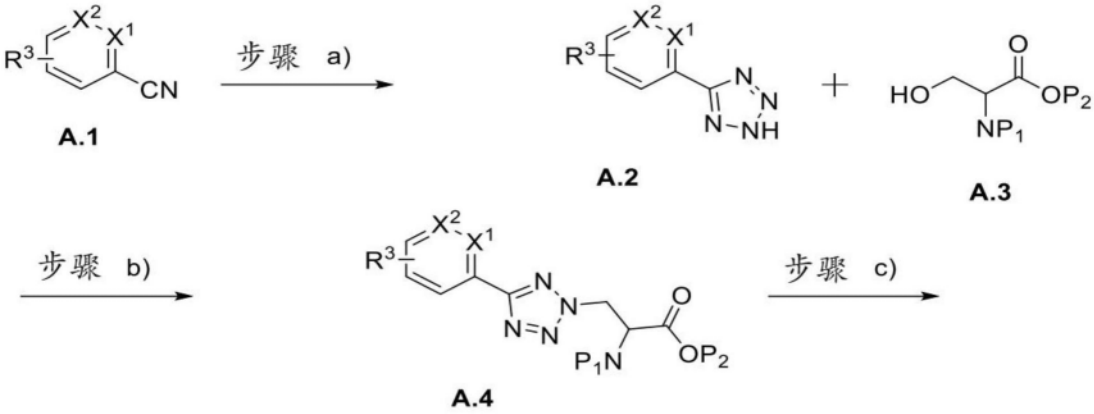
[0230] 本发明化合物，即，含有能够充当氢键供体和/或受体的基团的具有式(I)的化合物，能够与适合的共晶体形成体形成共晶体。这些共晶体可以通过已知的共晶体形成程序由具有式(I)、(IA)、(IB)或(IC)以及式(II)至(VI)中任一个的化合物来制备。此类程序包括在结晶条件下研磨、加热、共升华、共熔或使具有式(I)的化合物与共晶体形成体在溶液中接触，并分离由此形成的共晶体。适合的共晶体形成体包括WO 2004/078163中描述的那些。因此，本发明进一步提供了包含具有式(I)、(IA)、(IB)、(IC)和式(II)至(VI)中任一个的化合物的共晶体。

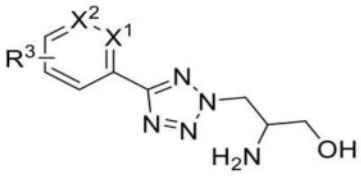
[0231] 此外，本发明化合物(包括其盐)还可以以其水合物形式获得，或包括用于其结晶的其他溶剂。本发明化合物可以固有地或通过设计形成具有药学上可接受的溶剂(包括水)的溶剂化物；因此，旨在将本发明包括溶剂化形式和非溶剂化形式两者。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种溶剂分子的分子复合物。此类溶剂分子是制药领域常用的那些，已知它们对接受者是无害的，例如水、乙醇等。术语“水合物”是指溶剂分子为水的复合物。

[0232] 合成方案

[0233] 具有式(II)的化合物可以根据通用方案A或B制备：

[0234]



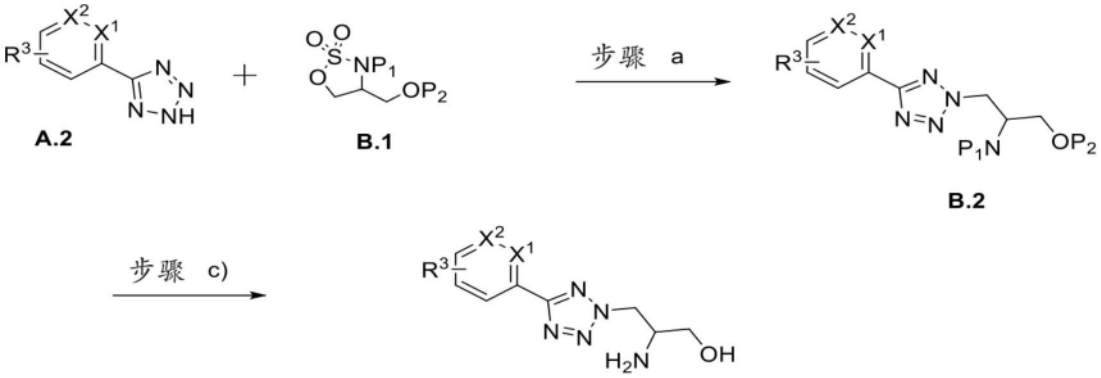


具有式(II)的化合物

方案A

[0235] 可以在有机锡氧化物存在下用叠氮化物处理适合的基本成分A.1的氰基基团，得到四唑A.2，其可以与受保护的丝氨酸衍生物A.3反应，得到中间体A.4。依序或同时去保护可以得到具有式(II)的化合物。

[0236]



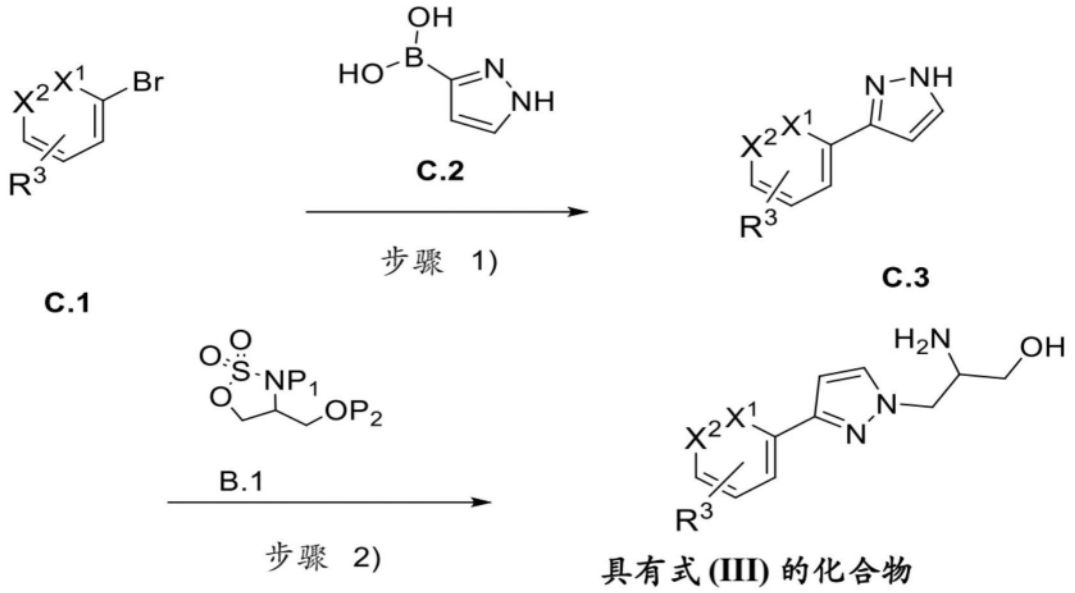
具有式(II)的化合物

方案B

[0237] 可替代地，可以在碱存在下，使四唑A.2与受保护的4-(羟基甲基)-1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物B.1反应，得到中间体B.2，其可以进行脱保护，得到具有式(II)的化合物。

[0238] 具有式(III)的化合物可以根据通用方案C制备：

[0239]

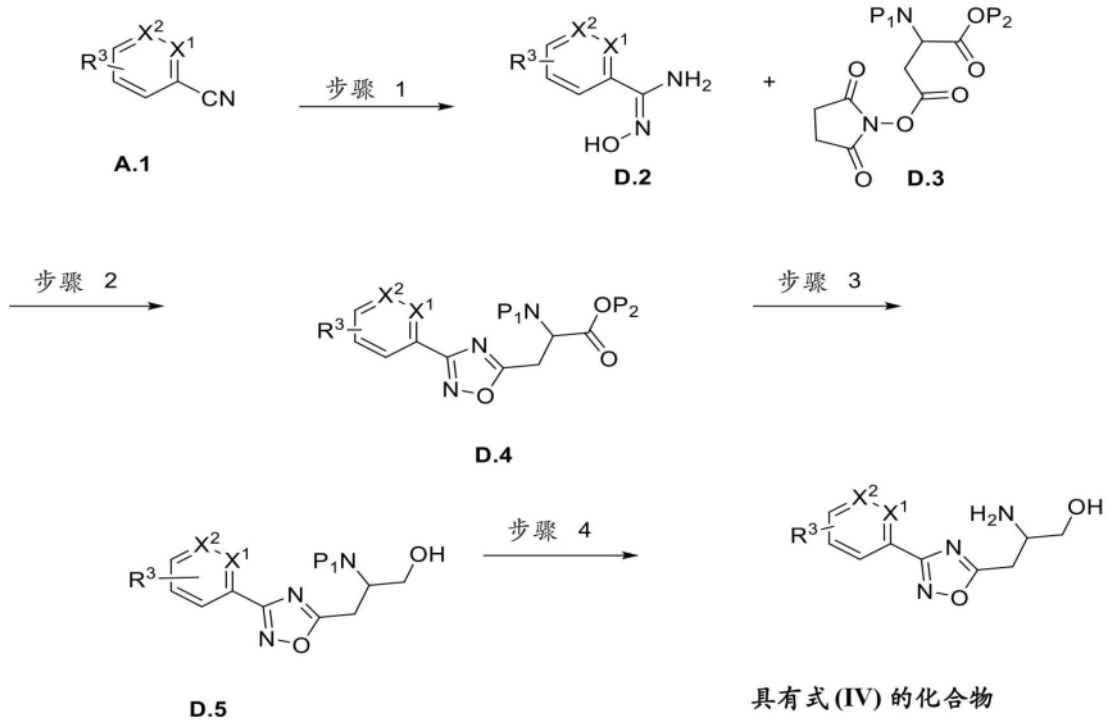


方案C

[0240] 可以在催化剂存在下,使适合的基本成分C.1与可以经保护或未保护的硼试剂C.2反应,得到中间体C.3。可替代地,可以使用相应的硼酸酯替代酸。用经保护的基本成分B.1处理,随后去除保护基团可以得到具有式(III)的化合物。

[0241] 具有式(IV)的化合物可以根据通用方案D制备:

[0242]

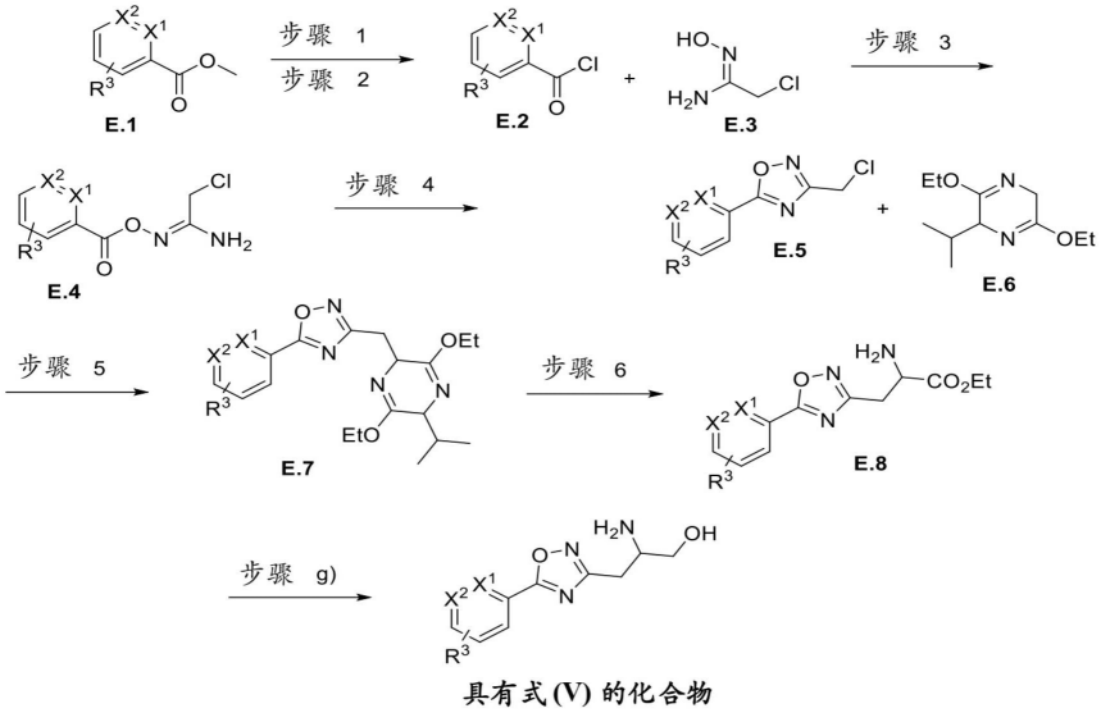


方案D

[0243] 在碱存在下用羟基胺处理腈A.1可以得到中间体D.2,其可以与经保护的活性酯D.3反应,得到中间体D.4。用硼氢化物试剂还原可以得到醇D.5。去保护可以得到具有式(IV)的化合物。

[0244] 具有式(V)的化合物可以根据方案E制备：

[0245]

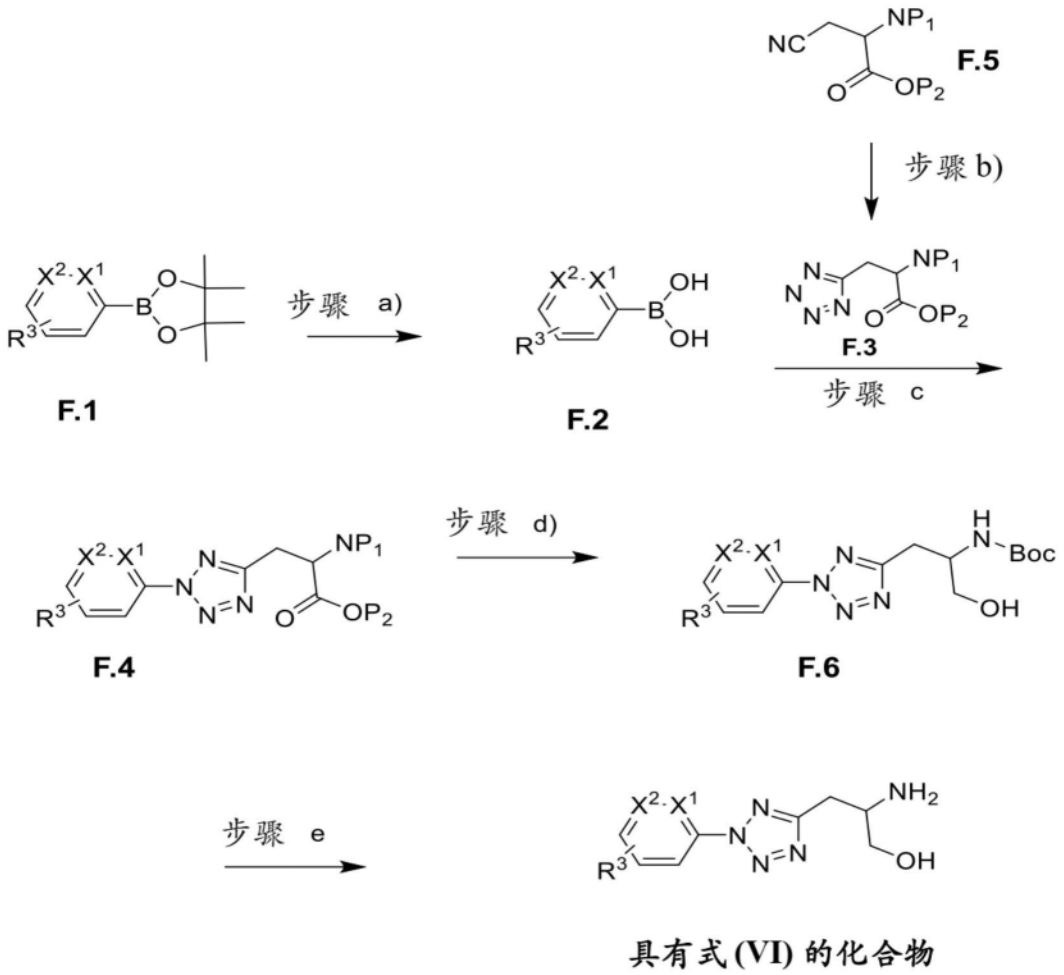


方案E

[0246] 酯E.4可以皂化并转化成酸氯化物E.2。在DMAP和碱存在下用羟基乙脒(hydroxyacetimidamide)E.3处理可以形成中间体E.4。在惰性溶剂中加热E.4可以得到噁二唑E.5。在低温下用有机锂试剂处理E.6,随后添加E.5可以得到中间体E.7,其可以在酸存在下转化为中间体E.8。将酸还原可以得到具有式(V)的化合物。

[0247] 具有式(VI)的化合物可以根据通用方案F制备：

[0248]



方案 F

[0249] 可以用$NaIO_4$处理二氧杂环戊硼烷F.1,得到硼酸F.2。在Cu催化剂、O_2和碱存在下与四唑F.3反应可以得到中间体F.6。四唑F.3可以由经保护的腈F.5通过与叠氮化物反应制备。用硼氢化物试剂还原可以得到醇F.6。去保护可以得到具有式(VI)的化合物

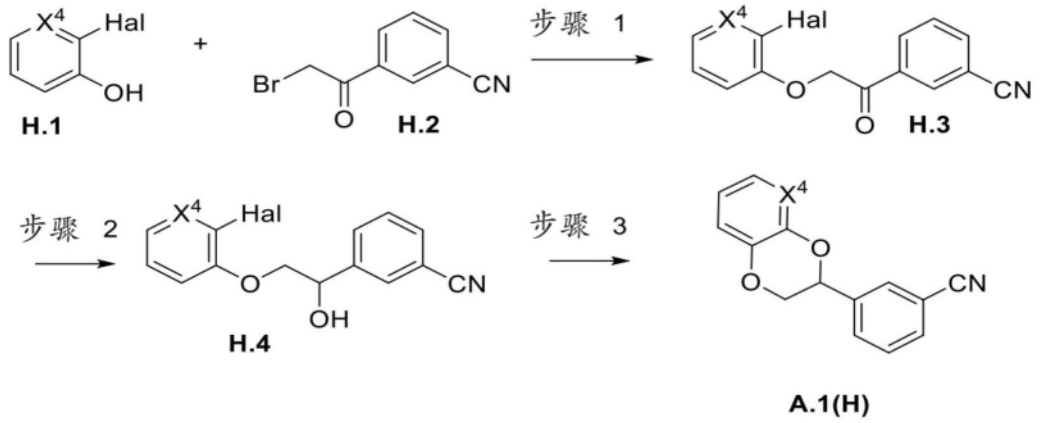
[0250] 用于合成方案A和D中的中间体A.1的其他方案G-I。

[0251]

方案 G

[0252] 在碱存在下使G.1与芳族卤化物G.2反应可以得到中间体A.1(G)。

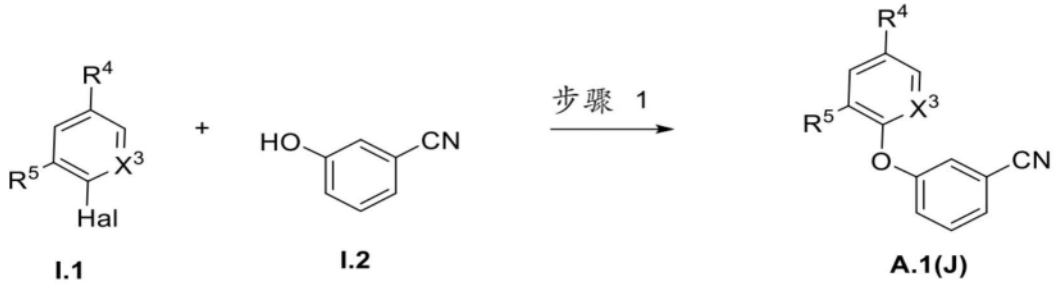
[0253]



方案H

[0254] 在碱存在下使化合物H.1与溴化物H.2反应可以得到化合物H.3。用Rh催化剂还原可以得到H.4。在手性配体存在下,可以获得对映异构纯的H.4。在高温下用Cu催化剂处理可以得到化合物A.1(H)。

[0255]

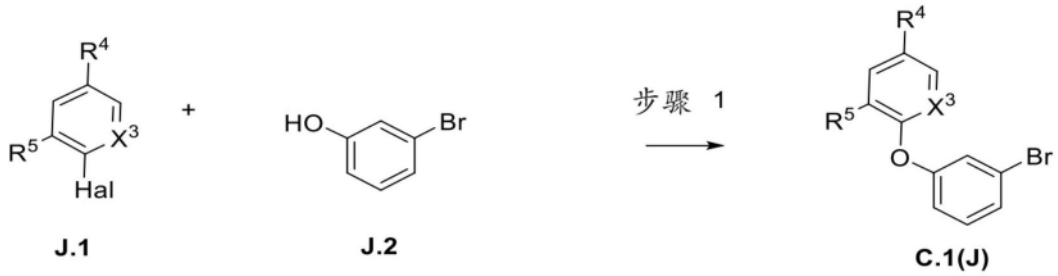


方案I

[0256] 在碱存在下使卤化物I.1与酚I.2反应可以得到中间体A.1(I)。

[0257] 用于合成方案C中的中间体C.1的其他方案J-L:

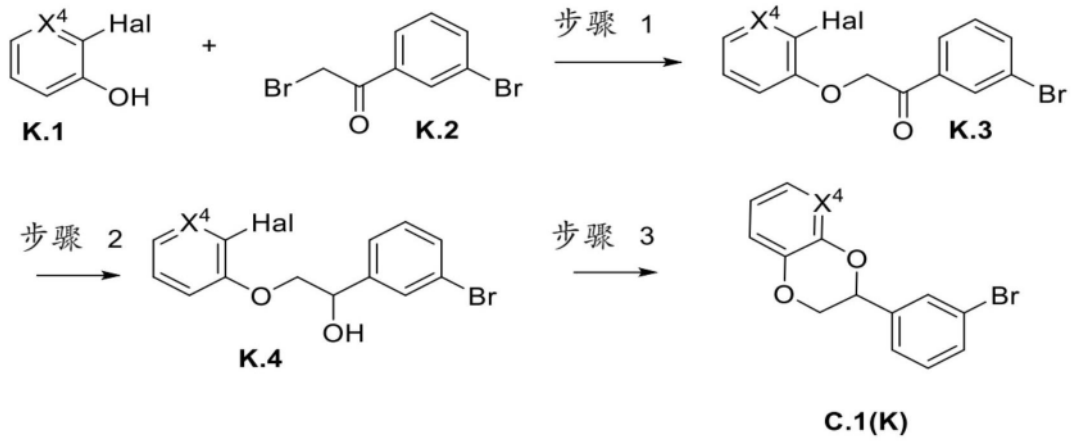
[0258]



方案J

[0259] 在碱存在下使卤化物J.1与酚J.2反应可以得到中间体C.1(J)。

[0260]

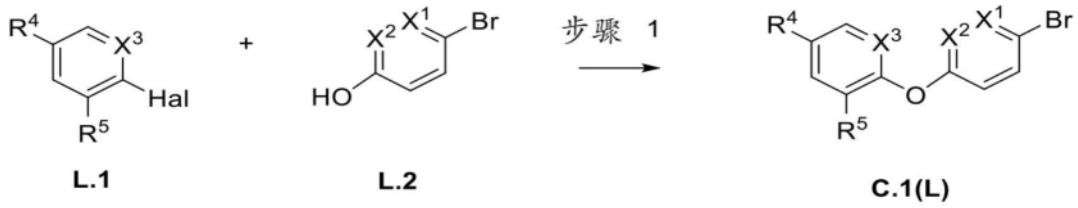


,

方案K

[0261] 在碱存在下使化合物K.1与溴化物K.2反应可以得到化合物K.3。用Rh催化剂还原可以得到K.4。在手性配体存在下,可以获得对映异构纯的K.4。在高温下用Cu催化剂处理可以得到化合物C.1(K)。

[0262]

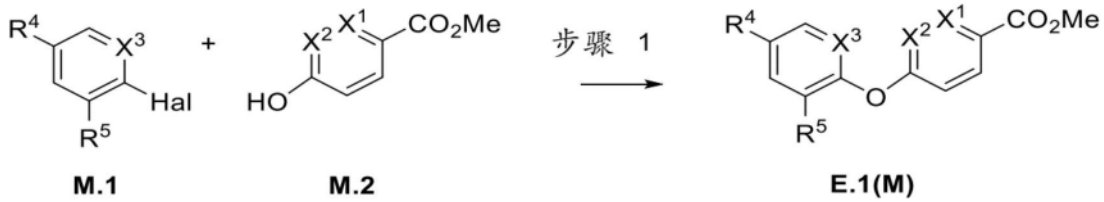


方案L

[0263] 在碱存在下使卤化物L.1与酚L.2反应可以得到中间体C.1(L)。

[0264] 用于合成方案E的中间体E.1的其他方案M-O：

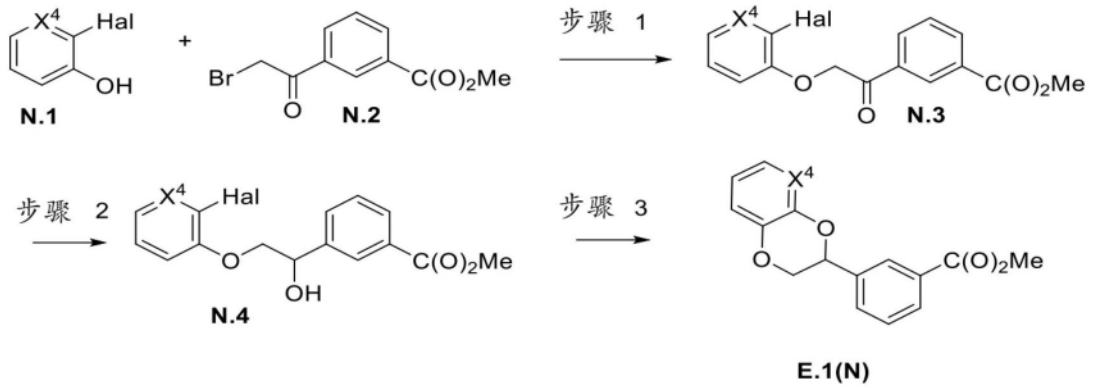
[0265]



方案M

[0266] 在碱存在下使卤化物M.1与酚M.2反应可以得到中间体E.1(M)。

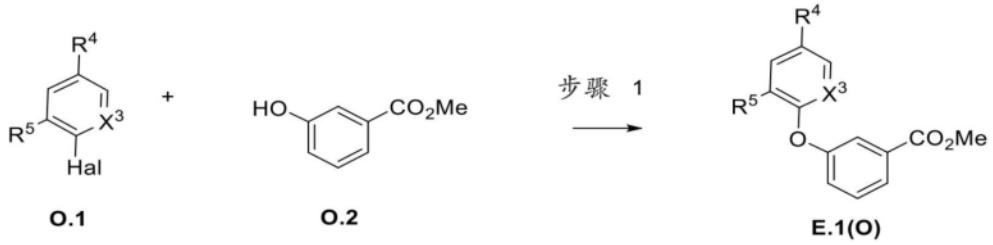
[0267]



方案N

[0268] 在碱存在下使化合物N.1与溴化物N.2反应可以得到化合物N.3。用Rh催化剂还原可以得到N.4。在手性配体存在下,可以获得对映异构纯的N.4。在高温下用Cu催化剂处理可以得到化合物E.1(N)。

[0269]

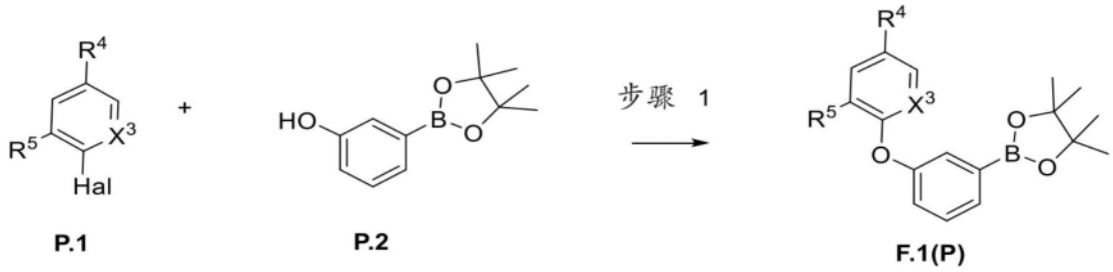


方案O

[0270] 在碱存在下使卤化物O.1与酚O.2反应可以得到中间体E.1(O)。

[0271] 用于合成方案F中的中间体F.1的其他方案P-R

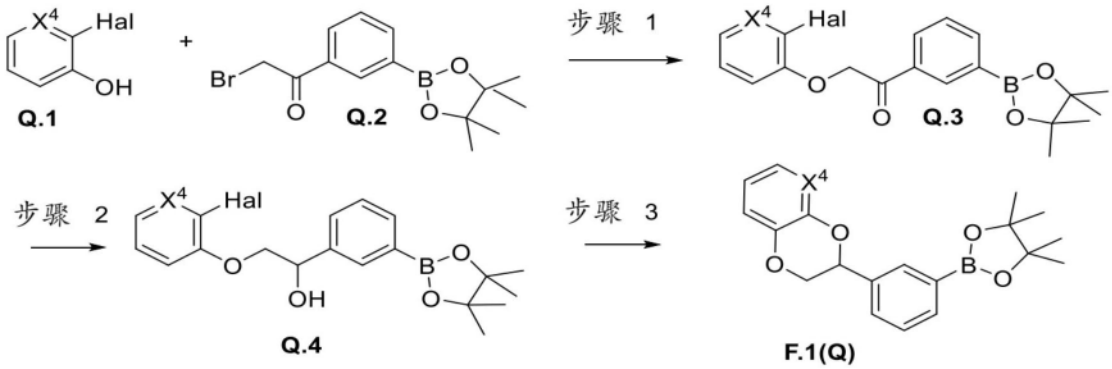
[0272]



方案P

[0273] 在碱存在下使卤化物P.1与酚P.2反应可以得到中间体F.1(P)。

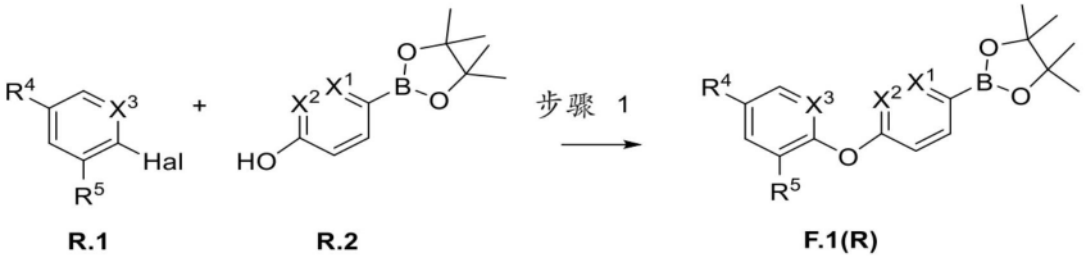
[0274]



方案Q

[0275] 在碱存在下使化合物Q.1与溴化物Q.2反应可以得到化合物Q.3。用Rh催化剂还原可以得到Q.4。在手性配体存在下，可以获得对映异构纯的Q.4。在高温下用Cu催化剂处理可以得到化合物F.1(Q)。

[0276]



方案R

[0277] 在碱存在下使卤化物R.1与酚R.2反应可以得到中间体F.1(R)。

[0278] 本发明进一步包括本发明方法的任何变型，其中将可在其任何阶段获得的中间体用作起始材料并且进行其余步骤，或其中起始材料在反应条件下原位形成，或其中将反应组分以其盐或光学纯的材料的形式使用。本发明化合物和中间体还可以根据本领域技术人员通常已知的方法彼此转化。

[0279] 在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。在另外的实施例中，所述组合物包含至少两种药学上可接受的载体，诸如本文所述的那些。药物组合物可以配制用于特定的施用途径，诸如口服施用、肠胃外施用(例如通过注射、输注、经皮或局部施用)和直肠施用。局部施用也可以涉及吸入或鼻内应用。本发明的药物组合物可以以固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒、粉末或栓剂)、或以液体形式(包括但不限于溶液、悬浮液或乳液)制成。片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠溶包衣。典型地，药物组合物是包含活性成分及以下中的一种或多种的片剂或明胶胶囊：

[0280] a)稀释剂，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸；

[0281] b)润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬酯酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇；对于片剂，还包含

[0282] c)粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮；需要时

[0283] d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐，或泡腾混合物；以及

[0284] e)吸收剂、着色剂、风味剂和甜味剂。

[0285] 呈游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明化合物展示出有价值的药理学特性，例如LTA4H调节特性，例如，如在以下部分中提供的体外和体内测试所示，并且因此指示用于疗法或用作研究化学品，例如用作工具化合物。

[0286] 本发明化合物可用于治疗选自以下的适应症：急性或慢性炎症、过敏反应、变态反应、特应性皮炎、牛皮癣、急性呼吸窘迫综合征、免疫复合物介导的肺损伤和慢性阻塞性肺疾病、炎症性肠病(包括溃疡性结肠炎、克罗恩病(Crohn's disease)和手术后创伤)、胃肠道溃疡、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、中性粒细胞性皮肤病(包括但不限于坏疽性脓皮病、斯威特氏综合征(Sweet'ssyndrome)、痤疮和中性粒细胞性荨麻疹)、免疫复合物介导的肾小球肾炎、化脓性汗腺炎、自身免疫疾病(包括胰岛素依赖型糖尿病、多发性硬化、类风湿性关节炎、骨关节炎和系统性红斑狼疮)、血管炎(包括但不限于皮肤血管炎、白塞氏病(Behcets disease)和亨诺-许兰紫癜(HenochSchönleinPurpura))、心血管障碍(包括但不限于高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤、严重下肢缺血、外周动脉闭塞性疾病、肺动脉高压和雷诺氏综合征(Reynaud's syndrome))、败血症、炎症和神经性疼痛(包括关节炎疼痛)、牙周病(包括牙龈炎)、耳部感染、偏头痛、良性前列腺增生、舍格伦-拉松综合征(Sjogren-Larsson Syndrome)和癌症(包括但不限于白血病和淋巴瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、恶性黑素瘤、肾癌、头颈肿瘤和结直肠癌)。

[0287] 因此，作为另一方面，本发明提供了具有式(I)至(V)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐在疗法中的用途，或实例1至46中任一种的化合物在疗法中的用途。在另外的实施例中，疗法选自可以通过抑制LTA4H活性而治疗的疾病。在另一个实施例中，疾病选自上述清单，适合地为溃疡性结肠炎、痤疮、化脓性汗腺炎、哮喘例如中性粒细胞性哮喘、牛皮癣和中性粒细胞性炎性病症诸如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

[0288] 作为另一方面，本发明提供了一种选自2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇、(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇和(R)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在疗法中使用。在此实施例的另一方面，疗法选自可以通过抑制LTA4H而治疗的疾病。在此实施例的另一方面，疾病选自上述清单，适合地为溃疡性结肠炎、痤疮、化脓性汗腺炎、哮喘例如中性粒细胞性哮喘、牛皮癣和中性粒细胞性炎性病症诸如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

[0289] 因此，作为另一方面，本发明提供了一种为(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在疗法中使用。在此实施例的另一方面，疗法选自可以通过抑制LTA4H而治疗的疾病。在此实施例的另一方面，疾病选自上述清单，适合地为溃疡性结肠炎、痤疮、化脓性汗腺炎、哮喘例如中性粒细胞性哮喘、牛皮癣和中性粒细胞性炎性病症诸如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

[0290] 作为另一方面，本发明提供了一种选自(R)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇、(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇、(S)-2-氨基-3-

(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇和(S)-2-氨基-3-(5-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在疗法中使用。在此实施例的另一方面,疗法选自可以通过抑制LTA4H而治疗的疾病。在此实施例的另一方面,疾病选自上述清单,适合地为溃疡性结肠炎、痤疮、化脓性汗腺炎、哮喘例如中性粒细胞性哮喘、牛皮癣和中性粒细胞性炎性病症诸如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

[0291] 在另一方面,本发明提供了一种治疗通过抑制LTA4H而治疗的疾病的方法,所述方法包括施用治疗上可接受的量的本发明化合物(例如,具有式(I)至(V)中任一个的化合物或实例1至46的特定化合物中的任一种或其药学上可接受的盐)。在另外的实施例中,疾病选自上述清单,适合地为溃疡性结肠炎、痤疮、化脓性汗腺炎、哮喘例如中性粒细胞性哮喘、牛皮癣和中性粒细胞性炎性病症诸如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

[0292] 因此,作为另一方面,本发明提供了本发明化合物(例如,具有式(I)至(V)中任一个的化合物或实例1至46的特定化合物中的任一种或其药学上可接受的盐)用于制备药物的用途。在另外的实施例中,药物用于治疗可以通过抑制LTA4H而治疗的疾病。在另一个实施例中,疾病选自上述清单,适合地为溃疡性结肠炎、痤疮、化脓性汗腺炎、哮喘例如中性粒细胞性哮喘、牛皮癣和中性粒细胞性炎性病症诸如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

[0293] 本发明的药物组合物或组合可以例如对于约50-70kg的受试者为具有约1-1000mg的一种或多种活性成分的单位剂量形式。

[0294] 组合:

[0295] “组合”是指呈一个剂量单位形式的固定组合,或组合施用,其中本发明化合物与组合配偶体(partner)(例如下文所解释的另一种药物,也称为“治疗剂”或“共药剂(co-agent)”)可以在同一时间独立地施用或在时间间隔内分开地施用,尤其是其中这些时间间隔允许组合配偶体显示协作(例如协同)效应的情况下。单个组分可以包装在一个试剂盒中或分开包装。可在施用之前将一种或两种组分(例如粉末或液体)重构或稀释至所希望的剂量。如本文所用,术语“共同施用”或“组合施用”等意指涵盖向有需要的单个受试者(例如患者)施用所选择的组合配偶体,并且旨在包括其中药剂不一定通过相同的施用途径施用或同时施用的治疗方案。如本文所用,术语“药物组合”意指由多于一种治疗剂的混合或组合所产生的产品,并且包括治疗剂的固定和非固定组合两者。术语“固定组合”意指治疗剂(例如,本发明化合物和组合配偶物)以单一实体或剂量的形式同时地向患者施用。术语“非固定组合”意指治疗剂(例如,本发明化合物和组合配偶体)作为分开的实体同时地、并行地或依序地施用至患者(没有特定的时间限制),其中这种施用在患者体内提供治疗有效水平的两种化合物。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种治疗剂的施用。

[0296] “组合”是指呈一个剂量单位形式的固定组合,或组合施用,其中本发明化合物与组合配偶体可以在同一时间独立地施用或在时间间隔内分开地施用,所述时间间隔尤其允许组合配偶体显示协作(例如协同)效应。多个单一组分可以一起包装在试剂盒中或分开包装。可在施用之前将一种或两种组分(例如粉末或液体)重构或稀释至所希望的剂量。

[0297] 如本文所用，术语“药物组合”是指呈一个剂量单位形式的固定组合；或用于组合施用的非固定组合或成套试剂盒，其中两种或更多种治疗剂可以在同一时间独立地施用或在时间间隔内分开地施用，尤其是其中这些时间间隔允许组合配偶物显示协作(例如协同)效应的情况下。

[0298] 术语“组合疗法”是指施用两种或更多种治疗剂以治疗在本披露中描述的治疗性病症或障碍。这种施用涵盖以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂，诸如以具有固定比率活性成分的单个胶囊施用。可替代地，这种施用涵盖在多个容器中或在每种活性成分的独立容器(例如，片剂、胶囊、粉末、和液体)中共同施用。可以将粉末和/或液体在施用之前重构或稀释到所需的剂量。此外，这类施用也涵盖在大致相同的时间或在不同的时间顺序使用每种类型的治疗剂。在任何一种情况下，治疗方案将在治疗本文所述的病症或障碍方面提供药物组合的有益作用。

[0299] 本发明化合物可以与一种或多种其他的治疗剂同时施用、或在其之前或之后施用。本发明化合物可以通过与其他药剂相同或不同的施用途径分开施用，或在相同的药物组合物中一起施用。治疗剂是例如化学化合物、肽、抗体、抗体片段或核酸，当将所述治疗剂与本发明化合物组合施用于患者时，所述治疗剂具有治疗活性或增强治疗活性。

[0300] 在一个实施例中，本发明提供了包含本发明化合物和至少一种其他治疗剂作为组合制剂用于在疗法中同时地、分开地或顺序地使用的产品。在一个实施例中，所述疗法是治疗由[LTA4H介导的疾病或病症。作为组合制剂提供的产品包括组合物，其在同一药物组合物中共同包含本发明化合物和一种或多种其他治疗剂，或以单独的形式(例如，以试剂盒的形式)包含本发明化合物和一种或多种其他治疗剂。

[0301] 在一个实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明化合物和另一种或多种治疗剂。任选地，所述药物组合物可以包含如上所述的药学上可接受的载体。

[0302] 在一个实施例中，本发明提供了一种试剂盒，其包含两种或更多种单独的药物组合物，其中至少一种药物组合物含有本发明化合物。在一个实施例中，所述试剂盒包含用于单独地保留所述组合物的装置，诸如容器、分开的瓶、或分开的箔袋。此类试剂盒的实例是泡罩包装，如典型地用于包装片剂、胶囊等。

[0303] 本发明的试剂盒可以用于施用不同剂型(例如，口服和肠胃外)，用于以不同剂量间隔施用单独的组合物，或用于相对彼此滴定单独的组合物。为了有助于依从性，本发明的试剂盒典型地包含施用指导。

[0304] 在本发明的组合疗法中，本发明化合物和其他治疗剂可以由相同或不同的制造商制造和/或配制。此外，可以将本发明化合物和其他治疗剂一起形成组合疗法：(i)在将组合产品发布给医师之前(例如，在包含本发明化合物和其他治疗剂的试剂盒的情况下)；(ii)在施用前不久，由医师自己(或在医师的指导下)进行；(iii)在患者自身中，例如在顺序施用本发明化合物和其他治疗剂期间。

[0305] 因此，本发明提供了本发明化合物用于治疗由LTA4H介导的疾病或病症的用途，其中制备药物用于与另一种治疗剂一起施用。本发明还提供了另一种治疗剂用于治疗由LTA4H介导的疾病或病症的用途，其中药物与本发明化合物一起施用。

[0306] 本发明还提供了用于在治疗由LTA4H介导的疾病或病症的方法中使用的本发明化合物，其中制备本发明化合物用于与另一种治疗剂一起施用。本发明还提供了用于在治疗

由LTA4H介导的疾病或病症的方法中使用的另一种治疗剂，其中制备另一种治疗剂用于与本发明化合物一起施用。本发明还提供了用于在治疗由LT14H介导的疾病或病症的方法中使用的本发明化合物，其中将本发明化合物与另一种治疗剂一起施用。本发明还提供了用于在治疗由LTA4H介导的疾病或病症的方法中使用的另一种治疗剂，其中将另一种治疗剂与本发明化合物一起施用。

[0307] 本发明还提供了本发明化合物用于治疗由LTA4H介导的疾病或病症的用途，其中患者先前(例如，在24小时内)已经用另一种治疗剂治疗。本发明还提供了另一种治疗剂用于治疗由LTA4H介导的疾病或病症的用途，其中患者先前(例如，在24小时内)已经用本发明化合物治疗。

[0308] 在一个实施例中，其他治疗剂选自：COX抑制剂、半胱氨酰-白三烯受体拮抗剂(包括孟鲁司特(Montelukast)、普仑司特(Pranlukast)、扎鲁司特(Zafirlukast))、白三烯C4合酶(LTC4S)抑制剂、NLRP3抑制剂、他汀(statin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、美沙拉嗪(Mesalamine)、钙调神经磷酸酶抑制剂例如环孢菌素A(cyclosporin A)或FK 506；mTOR抑制剂，例如雷帕霉素(rapamycin)、40-O-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、优美莫司-7(biolimus-7)或优美莫司-9；具有免疫抑制特性的子囊霉素，例如ABT-281、ASM981；皮质类固醇；环磷酰胺；咪唑硫嘌呤；甲氨蝶呤；来氟米特(leflunomide)；咪唑立宾(mizoribine)；霉酚酸或盐；霉酚酸吗啉乙酯；IL-1β抑制剂。

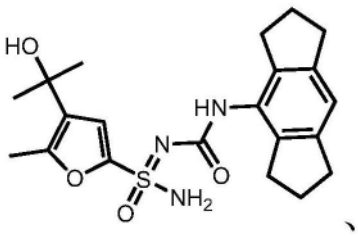
[0309] 可以提供特定治疗益处的特定个别组合包括NLRP3抑制剂或LTC4S抑制剂。

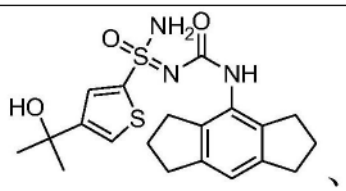
[0310] 在一个实施例中，本发明涉及根据式(I)至(V)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐与NLRP3抑制剂的组合。

[0311] 用于所述组合的NLRP3抑制剂的实例为如下PCT专利申请中所述的那些：WO/2020/234715、WO/2020/021447、WO/2017/184624、WO/2017/184623、WO/2017/184604、WO/2019/023147、WO/2019/023145、WO/2020/010140、WO/2019/079119、WO/2020/010143、WO/2020/102096、WO/2020/010118、WO/2020/086732、WO/2020/086728、WO/2020/102576、WO/2020/102574、WO/2020/102100、WO/2020/102098、WO/2020/154321和WO/2020/154499。

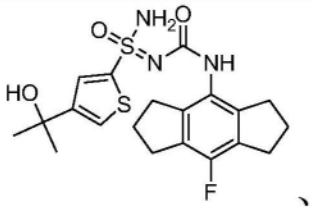
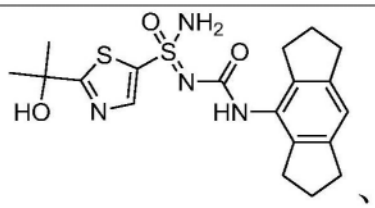
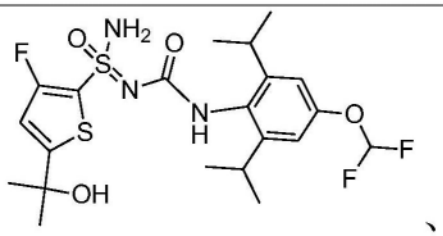
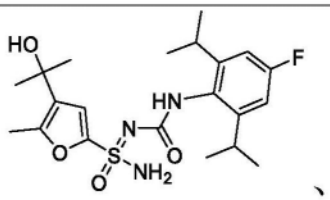
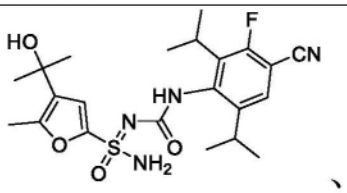
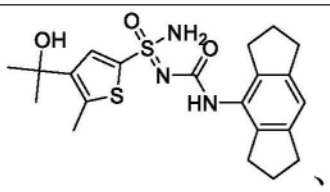
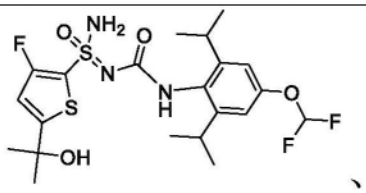
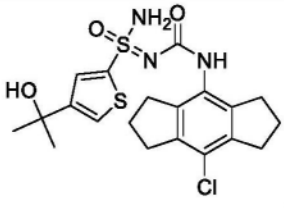
[0312] 更特别地，用于所述组合的NLRP3抑制剂选自由以下组成的组：

[0313]

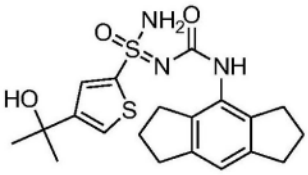
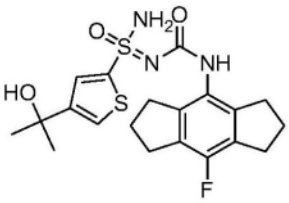
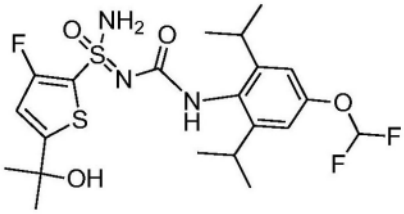


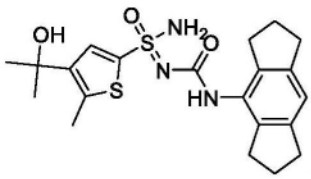
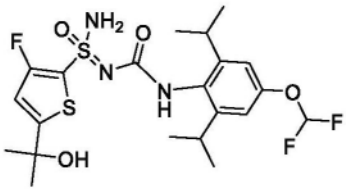
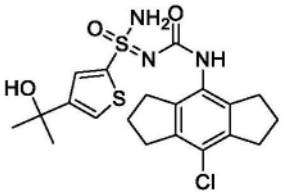


[0314]

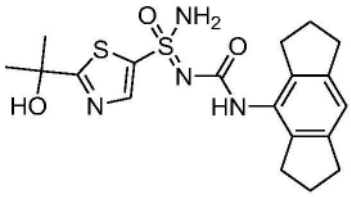









[0315] 或其药学上可接受的盐，优选选自由以下组成的组：

[0316]  、  、  、

[0317]  、  、  ，或其药学上可接受的盐。

[0318] 更特别地，用于所述组合的NLRP3抑制剂是：

[0319]  ，或其药学上可接受的盐。

[0320] 在另一个实施例中，用于所述组合的NLRP3抑制剂选自WO 2020/234715中具体披露的化合物。在此实施例的一方面，NLRP3抑制剂选自3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚、(S)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚和(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚或其药学上可接受的盐，优选(R)-3-甲基-2-(5-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚或其药学上可接受的盐。在此实施例的另一方面，WO 2020/234715中披露的NLRP3抑制剂选自2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚、(S)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚和(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚或其药学上可接受的盐，优选(R)-2-(4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)酚或其药学上可接受的盐。在此实施例的又另一方面，WO 2020/234715中披露的NLRP3抑制剂选自2-(6-((3-羟基环己基)氨基)哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)酚、2-(6-(((1S,3R)-3-羟基环己基)氨基)哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)酚、2-(6-(((1R,3R)-3-羟基环己基)氨基)哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)酚、2-(6-(((1S,3S)-3-羟基环己基)氨基)哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)酚或其药学上可接受的盐，优选地，化合物为2-(6-(((1R,3S)-3-羟基环己基)氨基)哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)酚或其药学上可接受的盐。

[0321] 在一个实施例中，本发明涉及根据式(I)至(V)中任一种的化合物或其药学上可接受的盐与上述$NLRP_3$抑制剂的组合，其用于治疗HS或NASH。

[0322] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)至(V)的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐与LTC4S抑制剂的组合。

[0323] 用于所述组合的LTC4S抑制剂的实例为PCT专利申请WO 2022/034529中所述的实例1至120之一，所述申请通过引用特此并入。

[0324] 更特别地，用于所述组合的LTC4S抑制剂选自由以下组成的组：1-(3,4-二氟苯基)-9-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-酮；9-(2-氨基-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-酮；(R)-9-(2-氨基-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)嘧啶-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)-3-氧杂-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-酮；(S)-9-(2-氨基-6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)嘧啶-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)-3-氧杂-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-酮；9-(2-氨基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-酮和9-(2-氨基-6-(1,1-二氟乙基)嘧啶-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-酮；或其药学上可接受的盐。

[0325] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)至(V)的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐与LTC4S抑制剂的组合，其用于治疗哮喘或特应性皮炎。

[0326] 在本发明的一个实施例中，提供了一种包含(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇或其药学上可接受的盐和如上文所定义的NLRP3抑制剂的组合制剂形式的产品以用于在疗法中同时、分别或依序使用。

[0327] 在本发明的另一个实施例中，提供了一种包含(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇或其药学上可接受的盐和如上文所定义的LTC4S抑制剂的组合制剂形式的产品以用于在疗法中同时、分别或依序使用。

[0328] 在本发明的一个实施例中，提供了一种药物组合物，其包含(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇或其药学上可接受的盐、如上文所定义的NLRP3抑制剂和药学上可接受的载体。

[0329] 在本发明的另外的实施例中，提供了一种药物组合物，其包含(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇或其药学上可接受的盐、LTC4S抑制剂和药学上可接受的载体。

[0330] <u>生物学测定和数据</u>

[0331] 具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐展示有价值的药理学特性，例如对LTA4H敏感的特性(例如如下面章节中提供的测试中所指示)，并且因此指示用于与LTA4H相关的疗法。

[0332] a)人LTA4H酶测定：

[0333] 白三烯A4水解酶(LTA4H)催化环氧化物白三烯A4(LTA4)插烯水解为促炎症介质LTB4。LTA4H还能够催化二肽和三肽底物以及氨基酸的发色7-氨基-4-甲基香豆素(AMC)衍生物的水解。精氨酸的AMC衍生物(Arg-AMC)可以用作LTA4H的替代底物，并允许通过监测AMC释放后的荧光强度测量酶活性和化合物IC_{50}值。

[0334] 为进行化合物测试，将化合物在基质管中以10mM在90% DMSO(10%水)中的储备溶液形式递送。由此，以10mM的起始浓度直至0.64μM制备1:5稀释系列。为进行酶学测定，将0.5μL化合物溶液转移至每个孔，并向孔中添加24.5μL测定缓冲液(50mM Tris缓冲液(pH 7.5)、150mM NaCl、10mM CaCl2)，随后添加25μL酶溶液(在测定缓冲液中的36nM人LTA4H)。将酶化合物混合物在室温下孵育15min，随后添加50μL底物溶液。在9nM的最终酶浓度下选择600μM的最终底物浓度，所述浓度约为Arg-AMC的KM值。添加底物后，立即将板放置在荧光

读取器中，并使用滤光器设置λ激发＝380nm和λ发射＝460nm每10分钟测量荧光持续60分钟。使用在测定缓冲液中不同浓度(0.00128-100μM)的AMC获得标准曲线。使用从AMC标准品计算出的AMC校准曲线将原始数据转化为速率(摩尔/分钟)。在GraphPad Prism(格拉夫派得软件公司(GraphPad software Inc.))中使用非线性回归分析数据以确定LTA4H抑制剂的IC_{50}值。

[0335] 由于测定设置，化合物的最大可检测效力约为2-3nM。因此，具有理论上可以产生低于2nM的IC_{50}值的效力的化合物以2nM(＝测定的下限)给出。测试化合物的效力如表1所示(提供至少3个测量值的平均值)。

[0336] b)人全血测定：

[0337] 在人全血测定(hWB)中测试化合物，以测试其抑制人细胞系统中的LTB4生物合成的能力。为此，从志愿者通过静脉穿刺在肝素化真空采血管中收集新鲜血液。用RPMI(洛斯维公园纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute))培养基1:3稀释血液，并将200μL等分试样转移至96孔圆底细胞培养板中。为进行化合物测试，将化合物在基质管中以10mM在90％ DMSO中的储备溶液形式递送。由此，以250μM的起始浓度直至2.45μM制备四倍系列稀释物。将4μL化合物稀释物或媒介物添加至200μL血液中，并在湿润的培养箱中在37℃下孵育4小时。然后用10μg/ml钙离子载体A23187(西格玛公司(Sigma))或等体积的DMSO(对照)刺激血液，并在湿润的培养箱中在37℃下再孵育15min。孵育通过在22℃下以300g离心10min终止。取出血浆上清液并转移至96孔板中，以在用测定缓冲液1:20稀释后根据制造商的方案通过ELISA(测定设计公司(Assay designs))进行类二十烷酸确定。在GraphPad Prism(格拉夫派得软件公司(GraphPad software Inc.))中使用非线性回归分析数据以确定LTA4H抑制剂的IC_{50}值。测试化合物的效力如表1所示。

[0338] 表1

[0339]

	ArgAMC IC_{50}（nM）	hWB IC_{50}（nM）
	nM	nM
实例 01	0.6	91
实例 02	2.1	72
实例 03	1.5	100
实例 04	11.8	327
实例 05	28.3	1850
实例 06	9.4	510
实例 07	1.8	117
实例 08	1.4	54
实例 09	2.5	74
实例 10	6.3	141
实例 11	1.0	44
实例 12	3.6	115
实例 13	2.5	51
实例 14	2.3	39
实例 15	2.9	79
实例 16	2.4	229
实例 17	16.7	297
实例 18	6.1	343
实例 19	4.9	65
实例 20	3.2	75
实例 21	3.1	123
实例 22	2.7	89
实例 23	37.6	753

[0340]

实例 24	2.0	379
实例 25	160.2	n.t.
实例 26	2.6	89
实例 27	3.3	214
实例 28	6.2	504
实例 29	1.5	162
实例 30	1.3	69
实例 31	4.5	179
实例 32	2.9	45
实例 33	2.4	290
实例 34	4.0	800
实例 35	15.8	n.t.
实例 36	2.9	60
实例 37	2.6	47
实例 38	7.4	515
实例 39	2.2	63
实例 40	2.6	62

[0341] 化合物的制备

[0342] 可以如以下实例中所述制备本发明化合物。

[0343] 缩写：

[0344] Boc:叔丁氧基羰基

[0345] CAN:硝酸铈铵

[0346] DCM:二氯甲烷

[0347] DIAD:(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯

[0348] DMAP:4-(二甲基氨基)-吡啶

[0349] DMF:二甲基甲酰胺

[0350] DMSO:二甲亚砜

[0351] Hal:卤素

[0352] HPLC:高效液相色谱法

[0353] MTBE:甲基叔丁醚

[0354] NMR:核磁共振

[0355] $PdCl_2$(dtbpf):1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯

[0356] rt:室温

[0357] SFC:超临界流体色谱法

[0358] TBDMSCl:叔丁基二甲基硅烷基氯

[0359] THF:四氢呋喃

[0360] TMEDA:四甲基乙二胺

[0361] TMS:三甲基硅烷基

[0362] UPLC:超高效液相色谱法

[0363] 分析细节

[0364] NMR光谱学

[0365] 使用Bruker UltrashieldTM 400(400MHz)光谱仪获得NMR光谱。所有^{1}H NMR光谱均以δ单位(ppm)报告并以例如$CDCl_3$、DMSO-d6或CD_3OD记录,并且参考溶剂峰。

[0366] 分析型液相色谱法

[0367] Waters Acquity UPLC/MS系统(马塞诸塞州米尔福德的沃特世公司(Waters, Milford,MA)),其配备有二元溶剂管理器、样品管理器、柱管理器、光电二极管阵列检测器(PDA)和Waters ZQ2000 MS检测器。在λ=210-450nM下监测UV吸收。MS检测器以连续的正/负ESI交替模式操作,在0.3秒内进行120-1200Da的全扫描。获得质谱并以质心模式储存。基于MS的分子量确认基于正模式的伪分子离子$[M+H]^+$的形成。

[0368] 方法A:柱:Acquity UPLC HSS T3,1.8μm,2.1x50mm,在60℃下,洗脱液A:H_2O+0.05% HCOOH+3.75mM乙酸铵,B:ACN+0.04%HCOOH,梯度:在1.4min内,5%→98% B,98% B持续0.4min,在0.1min内98%→5% B,5% B持续0.1min;流速:1.0mL/min。

[0369] 方法B:柱:Acquity UPLC HSS T3,1.8μm,2.1x 50mm,在60℃下,洗脱液A:H_2O+0.05% HCOOH+3.75mM乙酸铵,B:ACN+0.04%HCOOH,梯度:在9.4min内,5%→98% B,98% B持续0.4min,在0.1min内98%→5% B,5% B持续0.1min;流速:1.0mL/min。

[0370] 方法C:柱:Acquity CORTECS C18+,2.7μm,2.1x50mm,在80℃下,洗脱液A:H_2O+0.05% HCOOH+4.76%iPrOH+3.75mM乙酸铵,B:iPrOH+0.05% HCOOH,梯度:初始1% B,在1.4min内1%→50%B,在0.3min内50%→98% B;0.1min 98% B;流速:1.0mL/min。

[0371] 制备型方法:

[0372] 快速色谱法:Teledyne ISCO,CombiFlash Rf。柱:预装填的RediSep Rf筒。典型地将样品吸附在ISOLUTE™上。

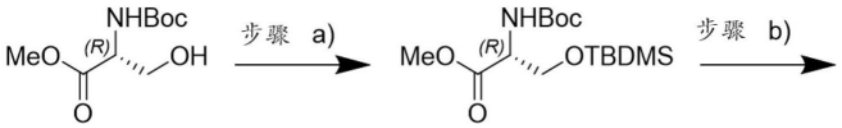
[0373] SFC:Waters制备型SFC-100-MS;检测:Waters 2998光电二极管阵列检测器和Waters MS单四极杆检测;改性剂:甲醇;ABPR:120巴;柱温:40℃;流速:100g/min。

[0374] Prep HPLC:Waters自动纯化-MS系统;检测:Waters 2998光电二极管阵列检测器和Waters MS单四极杆检测;柱温:RT;洗脱液A:水;洗脱液B:乙腈,两者均含有0.1% TFA或0.1% NH_4OH。

[0375] 这些实例中使用的所有试剂、起始材料和中间体均可以从商业来源获得或通过本领域技术人员已知的方法容易地制备。

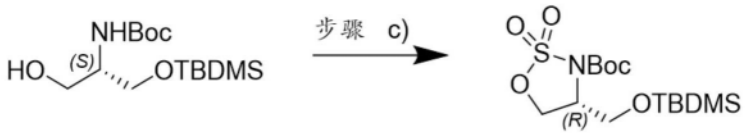
[0376] 中间体的合成:

[0377] 中间体A



A.1 A.2

[0378]



A.3 中间体 A

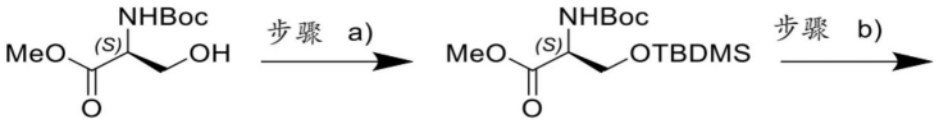
[0379] 步骤a)N-(叔丁氧基羰基)-O-(叔丁基二甲基硅烷基)-D-丝氨酸甲酯(A.2)。在冰冷却下在氩气下,在20min内,向A.1(5.0g,22.8mmol)和咪唑(2.33g,34.2mmol)在CH_2Cl_2(75mL)中的溶液中添加TBDMSCl(4.70g,29.6mmol)在CH_2Cl_2(25mL)中的溶液。在冰冷却下将所得无色悬浮液再搅拌40min。用水稀释仍然冷的反应混合物并用MTBE萃取。用盐水洗涤合并的有机相,并经Na_2SO_4干燥。蒸发得到呈淡黄色油状的化合物A.2(8.44g,定量),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。TLC:R_f=0.73(环己烷/乙酸乙酯7:3,$KMnO_4$染色);^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=5.31(1H,br d),4.33(1H,ddd),4.02(1H,dd)3.80(1H,dd),3.72(3H,s),1.44(9H,s),0.84(9H,s),0.01(3H,s),0.00(3H,s)。

[0380] 步骤b)(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A.3)。在冰冷却下在氩气下,向A.2(7.16g,21.5mmol)在THF(70mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(0.94g,42.9mmol)。在添加期间,可以观察到弱沸腾。在25℃下持续搅拌过夜。然后,将反应混合物倒在半饱和NH_4Cl溶液(250mL)上并用MTBE萃取。用盐水洗涤合并的有机层,并经Na_2SO_4干燥。蒸发至干,得到呈无色油状的化合物A.3(6.30g,96%),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。TLC:R_f=0.17(环己烷/乙酸乙酯8:2,$KMnO_4$染色);^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=5.06(1H,br s),3.70-3.89(3H,m),3.49-3.65(2H,m)1.38(9H,s),0.82(9H,s),0.02(3H,s),0.00(3H,s)。

[0381] 步骤c)(R)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(A)。在氩气下,将咪唑(8.42g,124mmol)悬浮在CH_2Cl_2(100mL)中并冷却至0℃。在10min内添加$SOCl_2$(2.70mL,37.1mmol)在CH_2Cl_2(25mL)中的溶液,同时维持内部温度低于5℃。在25℃下搅拌所形成的浓稠无色悬浮液1小时。然后,使内部温度降至-10℃,并在10min内逐滴添加A.3(6.30g,20.6mmol)的溶液。去除冰浴,并继续搅拌1.5h。然后,添加饱和水(150mL)并用CH_2Cl_2萃取混合物。将合并的有机萃取物用10%水性柠檬酸和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。去除溶剂,并将淡黄色油状物(6.82g,94%,非对映异构亚砜混合物)溶解在乙腈(150mL)中。然后,在冰冷却下添加$RuCl_3 \cdot H_2O$(93mg,0.4mmol,2mol%),随后逐滴添加$NaIO_4$(6.62g,30.1mmol)在水(75mL)中的溶液,同时维持内部温度低于5℃。再在0℃下搅拌45min后,将乙酸乙酯(150ml)和Hyflow(25g)添加至黄棕色悬浮液中。滤出所有固体,并用乙酸乙酯/MTBE 3:1(100mL)萃取滤液的水层。用盐水、5%水性硫代硫酸钠洗涤合并的有机层,并再用盐水洗涤。经Na_2SO_4干燥并蒸发溶剂,得到固体污染的淡黄色油状物。可以通过用环己烷研磨去除固体。硅胶快速色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色油状的化

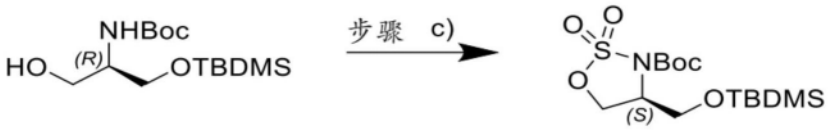
合物A,其在静置后固化(3.88g,51%)。TLC:R_f=0.41(环己烷/乙酸乙酯85:15,$KMnO_4$染色);$[\alpha]_D^{23}$:-25°(c=1,CH_2Cl_2);^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=4.47-4.57(2H,m),4.18(1H,m),3.78(1H,dd),3.69(1H,t),1.47(9H,s),0.81(9H,s),0.01(3H,s),0.00(3H,s)。

[0382] 中间体B



B.1 B.2

[0383]



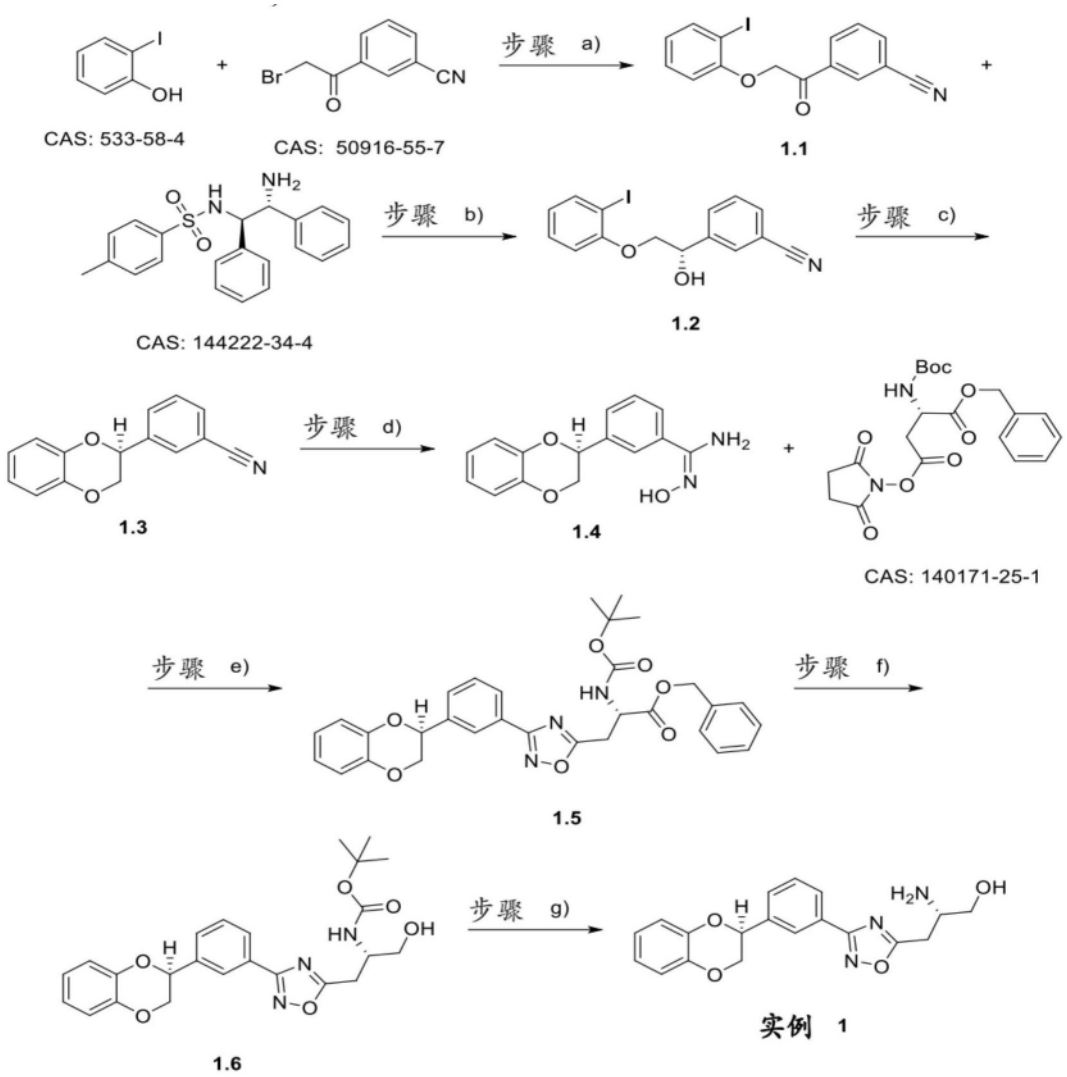
B.3 中间体 B

[0384] 中间体B是通过用于合成中间体A的类似程序,将A.1用其S-对映异构体B.1代替来制备。$[\alpha]_D^{23}$:+20.2°(c=1,CH_2Cl_2);^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=4.48-4.58(2H,m),4.18(1H,m),3.78(1H,dd),3.69(1H,t),1.47(9H,s),0.81(9H,s),0.00(6H,s)。

[0385] 实例的合成:

[0386] 实例1(S)-2-氨基-3-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0387]



[0388] 步骤a)3-(2-(2-碘苯氧基)乙酰基)苄腈(1.1)。根据WO 2013/134226:向250mL配备有磁力搅拌棒的单颈烧瓶中添加2-碘苯酚(10.51g,46.8mmol)、乙腈(16.5ml)和碳酸钾(7.12g,51.5mmol)。在rt下搅拌淡红色悬浮液1.5hr。在10min内逐滴添加溶解在乙腈(33ml)中的3-(2-溴乙酰基)苄腈(12.15g,51.5mmol)。将反应混合物在rt下搅拌过夜。再添加碳酸钾(380mg)和3-(2-溴乙酰基)苄腈(600mg)。2hr后,将反应混合物冷却至15℃并用2M盐酸(30ml)淬灭。添加水(100ml),并用乙酸乙酯(200ml)萃取反应混合物。用水(2x100ml)和盐水(100ml)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈米色葡萄干状的(1.1)(19.24g,定量)。UPLC保留时间1.15min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6):δ=5.71(s,2H),6.77(t,J=7.52Hz,1H),7.00(d,J=8.19Hz,1H),7.31(t,J=7.64Hz,1H),7.76-7.86(m,2H),8.17(d,J=7.70Hz,1H),8.27(d,J=7.95Hz,1H),8.52(s,1H)。MS/ESI+364.3$[M+H]^+$.381.1$[M+NH_4^+]^+$。

[0389] 步骤b)(S)-3-(1-羟基-2-(2-碘苯氧基)乙基)苄腈(1.2)。根据WO 2013/134226p79A-8:向500mL配备有磁力搅拌棒和温度计的三颈烧瓶中添加3-(2-(2-碘苯氧基)乙酰基)苄腈(1.1)(19.2g,46.5mmol),随后添加乙腈(86ml)。使氩气鼓泡通过略微浑浊的混合物5min。在rt下添加N-((1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基乙基)-4-甲基苯磺酰胺(0.239g,0.651mmol)、Cp*$RhCl_2$二聚体(CAS:12354-85-7)(0.173g,0.279mmol)和三乙胺(15.48ml,

112mmol)，并搅拌1.5hr。将反应混合物冷却至0℃，并在低于15℃下在10min内逐滴添加甲酸(6.25ml，163mmol)。在10℃下30min之后，将反应混合物冷却至0℃，并在强烈搅拌下用水(200ml)淬灭。用乙酸乙酯萃取混合物两次，并用水和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩，得到(1.2)(19.76g粗物质)。硅胶色谱法(梯度：庚烷/乙酸乙酯)得到呈无色葡萄干状的(1.2)(13.86g，77%)。UPLC保留时间1.08min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6)：δ＝4.09(dd，J＝9.78，5.50Hz，1H)，4.18(dd，J＝9.66，5.75Hz，1H)，5.03(t，J＝5.20Hz，1H)，5.89(s，1H)6.73(t，J＝7.46Hz，1H)，7.00(d，J＝8.31Hz，1H)，7.32(t，J＝7.76Hz，1H)，7.52-7.62(m，1H)，7.70-7.78(m，2H)，7.87(d，J＝7.70Hz，1H)，7.96(s，1H)。MS/ESI+383.1 $[M+NH_4^+]^+$。

[0390] 步骤c)(S)-3-(2，3-二氢苯并[b][1，4]二噁英-2-基)苄腈(1.3)。向500mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的两颈烧瓶中添加(S)-3-(1-羟基-2-(2-碘苯氧基)乙基)苄腈(1.2)(8.76g，21.59mmol)，随后添加DMF(72ml)。添加碳酸铯(14.07g，43.2mmol)、Cu(I)碘化物(0.411g，2.159mmol)和N，N-二甲基甘氨酸盐酸盐，并在135℃下在氩气下搅拌混合物4hr。用水稀释冷反应混合物，并用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化铵水溶液洗涤有机相两次。用乙酸乙酯反萃取水相两次，并用水和盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩，得到(1.3)(6.28g粗物质)。硅胶色谱法(梯度：庚烷/乙酸乙酯)得到呈乳白色葡萄干状的(1.3)(3.55g，66%)。UPLC保留时间1.13min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6)：δ＝4.15(dd，J＝11.49，8.07Hz，1H)，4.49(dd，J＝11.49，2.20Hz，1H)，5.31-5.40(m，1H)，6.85-6.97(m，3H)，6.97-7.05(m，1H)，7.62-7.71(m，1H)，7.88(d，J＝7.70Hz，1H)，7.85(d，J＝8.07Hz，1H)，7.97(s，1H)。MS/ESI+255.2[M+NH4+]+，MS/ESI-236.3[M-H]-。

[0391] 步骤d)(S，E)-3-(2，3-二氢苯并[b][1，4]二噁英-2-基)-N'-羟基苯甲脒(1.4)。向100mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的两颈烧瓶中添加(S)-3-(2，3-二氢苯并[b][1，4]二噁英-2-基)苄腈(1.3)(1.2g，5.06mmol)和乙醇(17ml)。逐滴添加50%羟胺的水溶液(1.19ml，20.23mmol)，并使反应混合物回流1hr，得到澄清溶液。将混合物在真空中浓缩，得到粗(1.4)(1.39g，99%)，将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。在二氯甲烷/戊烷中研磨小探针(60mg)，得到38mg白色粉末。UPLC保留时间0.79min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6)：δ＝4.11(dd，J＝11.43，8.38Hz，1H)，4.45(dd，J＝11.49，2.45Hz，1H)，5.27(dd，J＝8.31，2.20Hz，1H)，5.84(s，2H)，6.85-7.02(m，3H)，7.40-7.52(m，2H)，7.69(d，J＝7.70Hz，1H)，7.80(s，1H)，9.66(s，1H)。MS/ESI+271.2$[M+H]^+$。

[0392] 步骤e)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((S)-2，3-二氢苯并[b][1，4]-二噁英-2-基)苯基)-1，2，4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(1.5)。向100mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的两颈烧瓶中装入(S，E)-3-(2，3-二氢苯并[b][1，4]二噁英-2-基)-N'-羟基苯甲脒(1.4)(505mg，1.87mmol)和2-Me-THF(18.7ml)，随后装入Boc-Asp(OSu)-OBzl [CAS140171-25-1](1179mg，2.81mmol，来自巴亨公司(Bachem))。在87℃下搅拌反应混合物4d。在旋转蒸发仪(rotavap)上蒸发溶剂，得到2.05g粗产物。硅胶色谱法(梯度：环己烷/乙酸乙酯)得到(1.5)(1122mg，100%)。UPLC保留时间1.38min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6)：δ＝ppm 1.27-1.37(m，9H)，3.43(dd，J＝15.71，8.74Hz，1H)，3.55(dd，J＝15.65，5.99Hz，1H)，4.12(dd，J＝11.49，8.31Hz，1H)，4.50(dd，J＝11.55，2.38Hz，1H)，4.67(d，J＝6.11Hz，1H)，5.16(s，2H)，5.40(dd，J＝8.19，2.08Hz，1H)，6.87-6.97(m，3H)，6.99-7.04(m，1H)，7.27 -

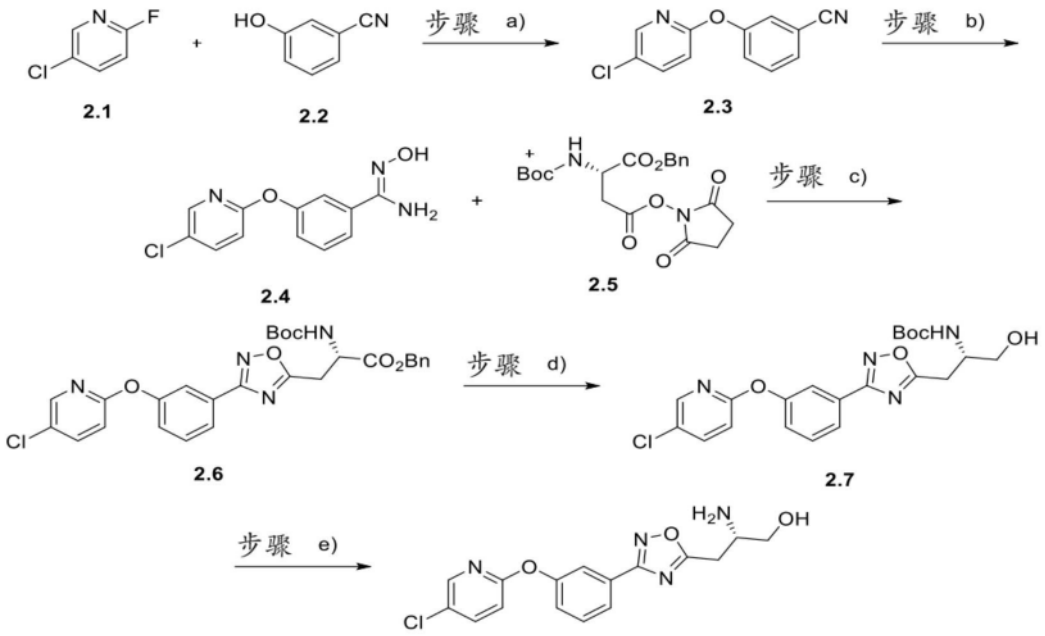
7.38(m,5H),7.57-7.67(m,2H),7.69-7.74(m,1H),8.00(d,J=7.70Hz,1H),8.11(s,1H)。MS/ESI+558.3[M+H]$^+$。

[0393] 步骤f)((S)-1-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6)。向100mL配备有磁力搅拌棒的单颈烧瓶中装入(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]-二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(1.5)(723mg,1.206mmol)和THF(16ml)。在0℃下添加硼氢化锂(105mg,4.82mmol),并在10min后去除冷却浴。在30min之后通过添加3匙Isolute HM-N(拜泰齐(Biotage)9800-1000)淬灭反应混合物。在旋转蒸发仪上蒸发溶剂,并使用Redisep RP-C18(86g)柱施加水/乙腈梯度纯化吸附在Isolute上的剩余产物,得到((S)-1-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6)(303mg,54.3%)。UPLC保留时间1.17min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6):δ=ppm 1.29(s,9H),2.99(dd,J=14.79,9.17Hz,1H),3.27(dd,J=14.79,4.52Hz,1H),3.33-3.53(m,2H),3.92(br.s.,1H),4.11(dd,J=11.49,8.31Hz,1H),4.50(dd,J=11.49,2.45Hz,1H),4.92(t,J=5.62Hz,1H),5.40(dd,J=8.19,2.08Hz,1H),6.81-7.06(m,5H),7.63(t,J=7.64Hz,1H),7.71(d,J=7.83Hz,1H),8.01(d,J=7.70Hz,1H),8.12(s,1H)。MS/ESI+454.3[M+H]$^+$。

[0394] 步骤g)(S)-2-氨基-3-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例1):向100mL配备有磁力搅拌棒的单颈烧瓶中装入((S)-1-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6)(275mg,0.606mmol)和二氯甲烷(6ml)。添加TFA(0.934ml,12.13mmol),并在rt下搅拌混合物2hr。在真空中浓缩反应混合物,将剩余油溶解在乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠水溶液、极少水和盐水洗涤三次。使用Redisep RP-C18(43g)柱施加水/乙腈梯度纯化粗产物(245mg),得到70mg。将粘性固体冻干,最后用异丙醚研磨,得到异丙醚,得到呈白色粉末状的(S)-2-氨基-3-(3-(3-((S)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例1)(56mg,26%)。UPLC保留时间0.77min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6):δ=ppm 2.09(br.s.,3H),3.06-3.28(m,2H),3.57-3.68(m,2H),3.75-3.82(m,1H),4.07(dd,J=11.43,8.86Hz,1H),4.42(dd,J=11.43,2.38Hz,1H),5.22(dd,J=8.86,2.14Hz,1H),6.89-7.06(m,4H),7.52-7.65(m,2H),8.10(d,J=7.46Hz,1H),8.16(s,1H)。MS/ESI+354.2[M+H]$^+$。

[0395] 实例2(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0396]



实例 2

[0397] 步骤a)3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苄腈(2.3)。向100mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的单颈圆底烧瓶中添加3-氰基酚(西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))(2.2)(1.036g,8.70mmol)、5-氯-2-氟吡啶(安诺伦科技有限公司(Apollo Scientific Ltd.))(2.1)(1.04g,7.91mmol)、K_2CO_3(3.28g,23.72mmol)和DMF(40.0ml)。将悬浮液在100℃下搅拌113小时。将反应混合物冷却至rt,并添加水/EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到棕色油状物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-10%)纯化,得到呈白色固体状的3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苄腈(2.3)(1.55g,85%)。UPLC保留时间1.07min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.11(d,J=2.5Hz,1H),7.71(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.54-7.47(m,2H),7.45(s,1H),7.42-7.36(m,1H),6.96(d,J=8.7Hz,1H)。MS/ESI+231.2$[M+H]^+$。

[0398] 步骤b)(Z)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(2.4)。向50mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苄腈(2.3)(1.00g,4.34mmol)、羟胺盐酸盐(1.506g,21.68mmol)、$NaHCO_3$(1.821g,21.68mmol)和乙醇(20.0ml)/水(10.0ml)。将白色悬浮液加热至85℃,并搅拌65分钟。将反应混合物冷却至rt。在真空中去除EtOH。向剩余白色悬浮液中添加水和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过LC-MS和1H NMR分析揭示高纯度的处理产物(Z)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(2.4)(1.1g,95%)

[0399] UPLC保留时间0.71min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=ppm 9.68(s,1H),8.21(d,J=2.6Hz,1H),7.97(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.44-7.39(m,2H),7.15(dd,J=7.8,2.0Hz,1H),7.12(d,J=8.8Hz,1H),5.82(s,2H)。MS/ESI+264.3$[M+H]^+$。

[0400] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(2.6)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加产物(Z)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(2.4)(450mg,1.707mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl[CAS140171-25-1](2.5)(789mg,1.877mmol)和THF(10.0ml)。将无色溶液加热至120

℃，并搅拌19小时。获得黄色溶液。在真空中去除THF。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在环己烷中的EtOAc，0-18%)纯化，得到(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(2.6)(871mg，93%)。UPLC保留时间1.41min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.11(d,J=2.5Hz,1H),7.85(d,J=7.8Hz,1H),7.77(s,1H),7.66(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.49(t,J=8.0Hz,1H),7.28-7.24(m,6H),6.93(d,J=8.7Hz,1H),5.54(d,J=7.3Hz,1H),5.23-5.11(m,2H),4.90-4.83(m,1H),3.49(qd,J=16.1,4.9Hz,2H),1.42(s,9H)。MS/ESI+551.4$[M+H]^+$。

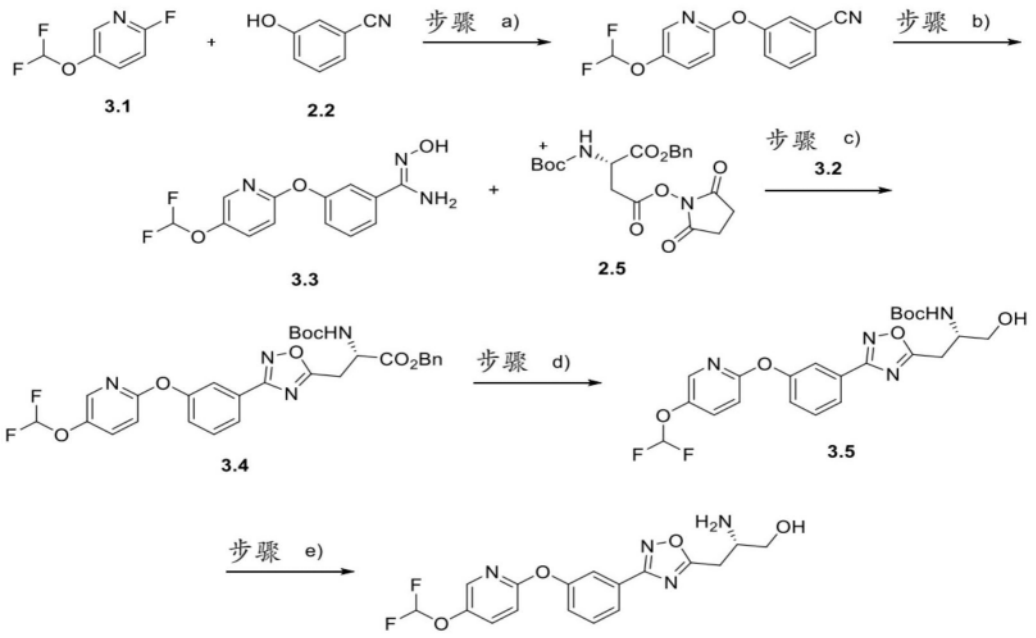
[0401] 步骤d)(S)-(1-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.7)。向25mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈圆底烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(2.6)(506mg，0.918mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填五次。添加无水THF(体积：10.0mL)，并将无色溶液冷却至0℃。一次性添加LiBH4(100mg，4.59mmol)，并搅拌反应混合物70分钟。

[0402] 用MeOH(3ml)淬灭反应。添加饱和NH_4Cl溶液和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次，并用盐水洗涤有机层，合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在环己烷中的EtOAc，20%-50%)纯化，得到(S)-(1-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.7)(317mg，77%)。UPLC保留时间1.13min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.08(d,J=2.6Hz,1H),7.88(d,J=7.8Hz,1H),7.81-7.77(m,1H),7.63(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.47(t,J=8.0Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),5.37(d,J=8.5Hz,1H),4.14(s,1H),3.78-3.64(m,2H),3.35(s,1H),3.22(d,J=5.8Hz,2H),1.37(s,9H)。MS/ESI+447.3$[M+H]^+$。

[0403] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例2)。向25mL配备有磁力搅拌棒的单颈圆底烧瓶中添加(S)-(1-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.7)(316mg，0.707mmol)、二噁烷(4.0ml)和水性HCl(4.0ml，8.00mmol)。在rt下搅拌所得浑浊溶液5天。在真空中去除溶剂。添加约0.2M NaOH水溶液(10ml)，并沉淀出白色固体。添加EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层，合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在CH_2Cl_2中的MeOH，0-8.5%)纯化，得到淡白色晶体(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例2)(202mg，82%)。UPLC保留时间0.71min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.11(d,J=2.6Hz,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.85-7.80(m,1H),7.66(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.50(t,J=8.0Hz,1H),7.30-7.23(m,1H),6.92(d,J=8.7Hz,1H),3.67(dd,J=10.6,4.4Hz,1H),3.53(dd,J=10.6,6.2Hz,1H),3.49-3.41(m,1H),3.11(dd,J=15.6,4.7Hz,1H),2.97(dd,J=15.6,8.2Hz,1H),2.07(s br,3H)。MS/ESI+347.3$[M+H]^+$。

[0404] 实例3(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0405]



实例 3

[0406] 步骤a)3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(3.2)。向100mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的单颈梨形烧瓶中添加5-(二氟甲氧基)-2-氟吡啶(3.1)(0.938g,5.75mmol)、3-氰基酚(西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))(2.2)(0.754g,6.33mmol)、碳酸钾(2.385g,17.25mmol)和DMF(30.0ml)。然后在90℃下搅拌悬浮液7天。将反应混合物冷却至rt。添加水/EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-16%)纯化,得到呈无色油状的3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(3.2)(1.02g,67.6%)。UPLC保留时间1.04min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.03(d,J=2.7Hz,1H),7.58(dd,J=8.8,2.9Hz,1H),7.52-7.48(m,2H),7.47-7.44(m,1H),7.43-7.37(m,1H),7.01(d,J=8.9Hz,1H),6.50(t,J=72.6Hz,1H)。MS/ESI+263.2$[M+H]^+$。

[0407] 步骤b)(Z)-3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(3.3)。向50mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈圆底烧瓶中添加3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(3.2)(545mg,2.078mmol)、羟胺盐酸盐(722mg,10.39mmol)、$NaHCO_3$(873mg,10.39mmol)和乙醇(6.0ml)/水(3.0ml)。将悬浮液在85℃下搅拌1小时。在真空中去除EtOH。添加EtOAc和水。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,20%-45%)纯化,得到(Z)-3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(3.3)(564mg,92%)。UPLC保留时间0.69min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.22(sbr,1H),8.04(d,J=2.8Hz,1H),7.52(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),7.48-7.45(m,1H),7.45-7.39(m,2H),7.19(ddd,J=7.7,2.3,1.4Hz,1H),6.94(d,J=8.9Hz,1H),6.47(t,J=72.9Hz,1H),4.87(s,2H)。MS/ESI+296.5$[M+H]^+$。

[0408] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(3.4)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加在THF(10ml)中的(Z)-3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(3.3)

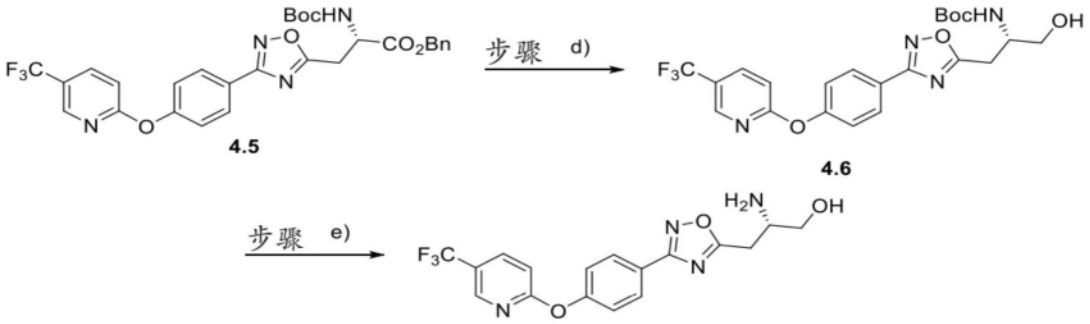
(546mg,1.849mmol),以及Boc-Asp(OSu)-OBzl[CAS140171-25-1](2.5)(855mg,2.034mmol)。将小瓶密封,并在100℃下搅拌无色溶液66小时。在真空中去除溶剂。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-20%)纯化,得到无色粘稠油状的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(3.4)(945mg,88%)。UPLC保留时间1.35min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ=ppm 8.03(d,J=2.7Hz,1H),7.85(d,J=7.8Hz,1H),7.78(d,J=1.8Hz,1H),7.53(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),7.49(t,J=8.0Hz,1H),7.31-7.22(m,6H),6.98(d,J=8.9Hz,1H),6.47(t,J=72.9Hz,1H),5.54(d,J=7.5Hz,1H),5.23-5.10(m,2H),4.86(d,J=6.9Hz,1H),3.49(qd,J=16.1,4.9Hz,2H),1.41(s,9H)。MS/ESI+583.5[M+H]$^+$。

[0409] 步骤d)(S)-(1-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5)。向25mL配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈圆底烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(3.4)(514mg,0.882mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填四次。添加无水THF(9.0ml),并将无色溶液冷却至0℃。然后添加$LiBH_4$(96mg,4.41mmol),并搅拌反应混合物1小时。添加MeOH,并在真空中去除挥发物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,20%-50%)纯化,得到(S)-(1-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5)(292mg,69.2%)。UPLC保留时间1.09min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.05(d,J=2.7Hz,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.57-7.49(m,2H),7.32-7.27(m,1H),6.98(d,J=8.9Hz,1H),6.48(t,J=72.9Hz,1H),5.19(s br,1H),4.22-4.14(m,1H),3.85-3.73(m,2H),3.28(d,J=5.8Hz,2H),1.42(s,9H)。MS/ESI+479.4[M+H]$^+$。

[0410] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例3)。向25mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加(S)-(1-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5)(283mg,0.591mmol)、二噁烷(6.0ml)和水性HCl(6.0ml,12.00mmol)。在rt下搅拌所得浑浊溶液2天。添加2M NaOH水溶液(6.0ml),并在真空中去除挥发物。向所得悬浮液中添加EtOAc和约0.1M水性NaOH。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在CH_2Cl_2中的MeOH,0-8%)纯化,得到呈浅黄色澄清粘稠油状的(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例3)(182mg,79%)。UPLC保留时间0.69min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.01(d,J=2.8Hz,1H),7.89(d,J=7.8Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),7.55-7.44(m,2H),7.25(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),6.94(d,J=8.9Hz,1H),6.47(t,J=72.9Hz,1H),3.63(dd,J=10.7,4.4Hz,1H),3.50(dd,J=10.7,6.1Hz,1H),3.46-3.38(m,1H),3.09(dd,J=15.6,4.7Hz,1H),2.98-2.92(m,1H),2.34(s br,3H)。MS/ESI+379.2[M+H]$^+$。

[0411] 实例4(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0412]



实例 4

[0413] 步骤a)4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(4.3)。向100mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的单颈圆底烧瓶中添加2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(4.1)(0.990g,6.00mmol)、4-氰基酚(4.2)(0.786g,6.60mmol)、K_2CO_3(2.486g,17.99mmol)和DMF(30.0ml)。然后在65℃下搅拌反应混合物16小时。添加水和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na2SO4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc(0-7%),级分)纯化,得到4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(4.3)(1.51g,95%)。UPLC保留时间1.10min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm8.44(s,1H),7.98(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),7.73(d,J=8.7Hz,2H),7.28(d,J=8.7Hz,2H),7.12(d,J=8.6Hz,1H)。MS/ESI+265.3$[M+H]^+$。

[0414] 步骤b)N-羟基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(4.4)。向50mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈梨形烧瓶中添加4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(4.3)(0.794g,3.01mmol)、羟胺盐酸盐(1.044g,15.03mmol)、$NaHCO_3$(1.262g,15.03mmol)和乙醇(15.0ml)/水(5.0ml)。在85℃下搅拌白色悬浮液2小时。将反应混合物冷却至rt。在真空中去除EtOH。添加水和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次,并用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,20%-40%)纯化,得到N-羟基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(4.4)白色晶体(828mg,93%)。UPLC保留时间0.75min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.47-8.43(m,1H),7.93(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.73-7.68(m,2H),7.23-7.17(m,2H),7.05(d,J=8.7Hz,1H),4.89(s,2H)。MS/ESI+298.2$[M+H]^+$。与所需产物一致。

[0415] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(4.5)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加N-羟基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(4.4)(726mg,2.443mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl[CAS140171-25-1](2.5)(1130mg,2.69mmol)和THF(13.0ml)。在110℃下搅拌无色溶液17小时。在真空中去除溶剂。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶

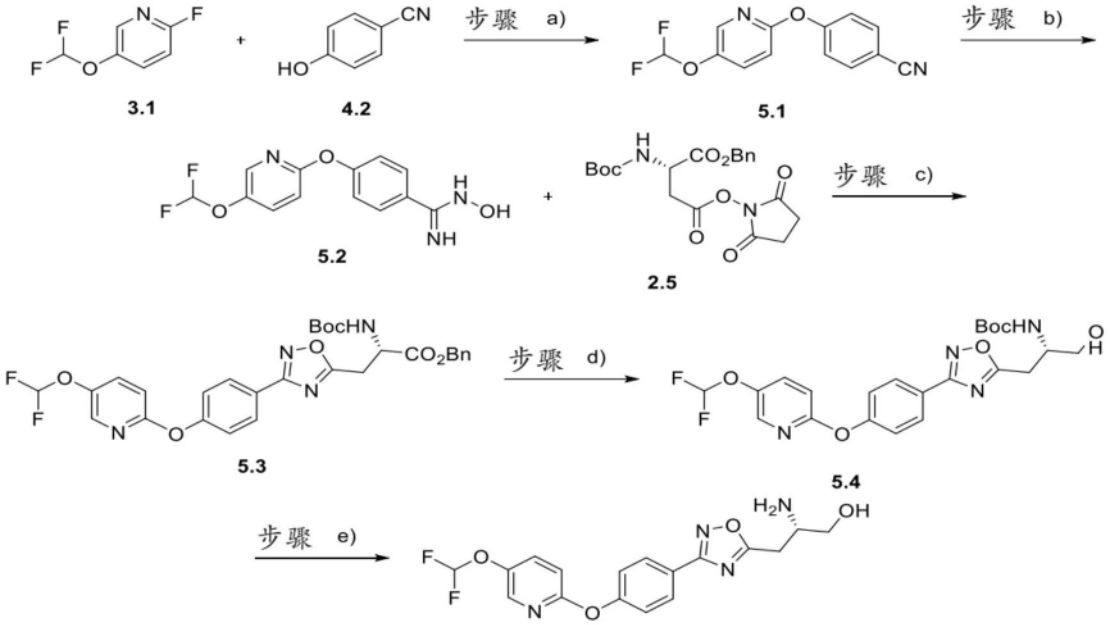
上，在环己烷中的EtOAc，0-18%)纯化，得到(S)-2-((叔丁氧基-羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(4.5)(1.41g，99%)。UPLC保留时间1.42min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝ppm 8.46(s，1H)，8.07(d，J＝8.7Hz，2H)，7.95(dd，J＝8.6，2.4Hz，1H)，7.31-2.27(m，5H)，7.26(d，J＝8.6Hz，2H)，7.09(d，J＝8.6Hz，1H)，5.58(d，J＝7.7Hz，1H)，5.24-5.16(m，2H)，4.94-4.86(m，1H)，3.52(qd，J＝16.2，4.9Hz，2H)，1.44(s，9H)。MS/ESI+585.4$[M+H]^+$。

[0416] 步骤d)(S)-(1-羟基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.6)。向25mL配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈圆底烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基-羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(4.5)(737mg，1.261mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填五次。然后添加无水THF(10mL)，并将无色溶液冷却至0℃。一次性添加$LiBH_4$(51.9mg，2.383mmol)。搅拌反应混合物75分钟。50分钟后，再添加$LiBH_4$(27.5mg，1.26mmol，1.00当量)。用MeOH淬灭黄色悬浮液。将混合物储存在冰箱中度过周末。在真空中去除挥发物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在环己烷中的EtOAc，20%-40%)纯化，得到粘稠无色油状的(S)-(1-羟基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.6)(399mg，65.9%)。UPLC保留时间1.17min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝ppm 8.45(s，1H)，8.14(d，J＝8.6Hz，2H)，7.94(dd，J＝8.6，2.3Hz，1H)，7.29-7.26(m，2H)，7.08(d，J＝8.6Hz，1H)，5.23(s，1H)，4.20(s，1H)，3.80(dq，J＝11.3，5.9，4.7Hz，2H)，3.30(d，J＝5.9Hz，2H)，1.44(s，9H)。19F NMR(376MHz，CDCl3)δ-61.73。MS/ESI+481.4$[M+H]^+$。

[0417] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例4)：向25mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加(S)-(1-羟基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.6)(393mg，0.818mmol)、二噁烷(8.0ml)和水性HCl(8.0ml，16.00mmol)。在rt下搅拌浑浊溶液40小时。获得白色悬浮液。在真空中去除溶剂。添加2MNaOH水溶液(10ml)。然后，添加EtOAc和约0.2M NaOH水溶液，并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层，合并并经Na_2SO_4干燥。得到浅黄色(主要是白色)固体。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在CH_2Cl_2中的MeOH，0-10%)纯化，得到白色固体(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例4)(212mg，68.1%)。UPLC保留时间0.75min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝ppm 8.45(s，1H)，8.15(d，J＝8.7Hz，2H)，7.94(dd，J＝8.6，2.3Hz，1H)，7.28(d，J＝8.7Hz，3H)，7.08(d，J＝8.6Hz，1H)，3.71(dd，J＝10.5，4.3Hz，1H)，3.56(dd，J＝10.5，6.3Hz，1H)，3.54-3.46(m，1H)，3.15(dd，J＝15.5，4.7Hz，1H)，3.01(dd，J＝15.5，8.1Hz，1H)，1.72(s br，3H)。19F NMR(376MHz，CDCl3)δ-61.73。MS/ESI+381.3$[M+H]^+$。

[0418] 实例5(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0419]



实例 5

[0420] 步骤a)4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(5.1)。向10mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加5-(二氟甲氧基)-2-氟吡啶(0.186g,1.140mmol,烯胺有限公司(Enamine Ltd.))(3.1)、4-氰基酚(0.177g,1.483mmol,西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))(4.2)、K_2CO_3(0.473g,3.42mmol)和DMF(体积:4.0ml)。密封小瓶后,将白色悬浮液加热至110℃并搅拌5天。将反应混合物冷却至rt。添加水/EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-25%)纯化,得到无色4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(5.1)(0.25g,84%)。UPLC保留时间1.04min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.06(d,J=2.8Hz,1H),7.71-7.67(m,2H),7.59(dd,J=8.8,2.9Hz,1H),7.25-7.21(m,2H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),6.51(t,J=72.6Hz,1H)。MS/ESI+263.2[M+H]+。

[0421] 步骤b)(Z)-4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(5.2)。

[0422] 向25mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈梨形烧瓶中添加$NaHCO_3$(400mg,4.77mmol)、羟胺盐酸盐(331mg,4.77mmol)和水(2.0ml)。在rt下搅拌白色悬浮液(小心:气体形成)5分钟。然后添加在EtOH(5.0ml)中的4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-苄腈(5.1)(250mg,0.953mmol),将反应混合物加热至85℃并搅拌80分钟。在约15分钟内获得无色溶液。30分钟之后,LC-MS揭示起始材料几乎完全消耗。在真空中去除EtOH。添加水/EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-65%)纯化,得到缓慢结晶的浑浊油状物(Z)-4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(0.248g,88%)(5.2)。UPLC保留时间0.65min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.02(d,J=2.8Hz,1H),7.67-7.60(m,2H),7.53(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),7.17-7.11(m,2H),6.94(d,J=8.9Hz,1H),6.48(t,J=72.8Hz,1H)(由于使用$CDCl_3$(而不是DMSO-d6)作为溶剂,因此未观察到NH_2和NOH峰!)。MS/ESI+296.1$[M+H]^+$。

[0423] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧

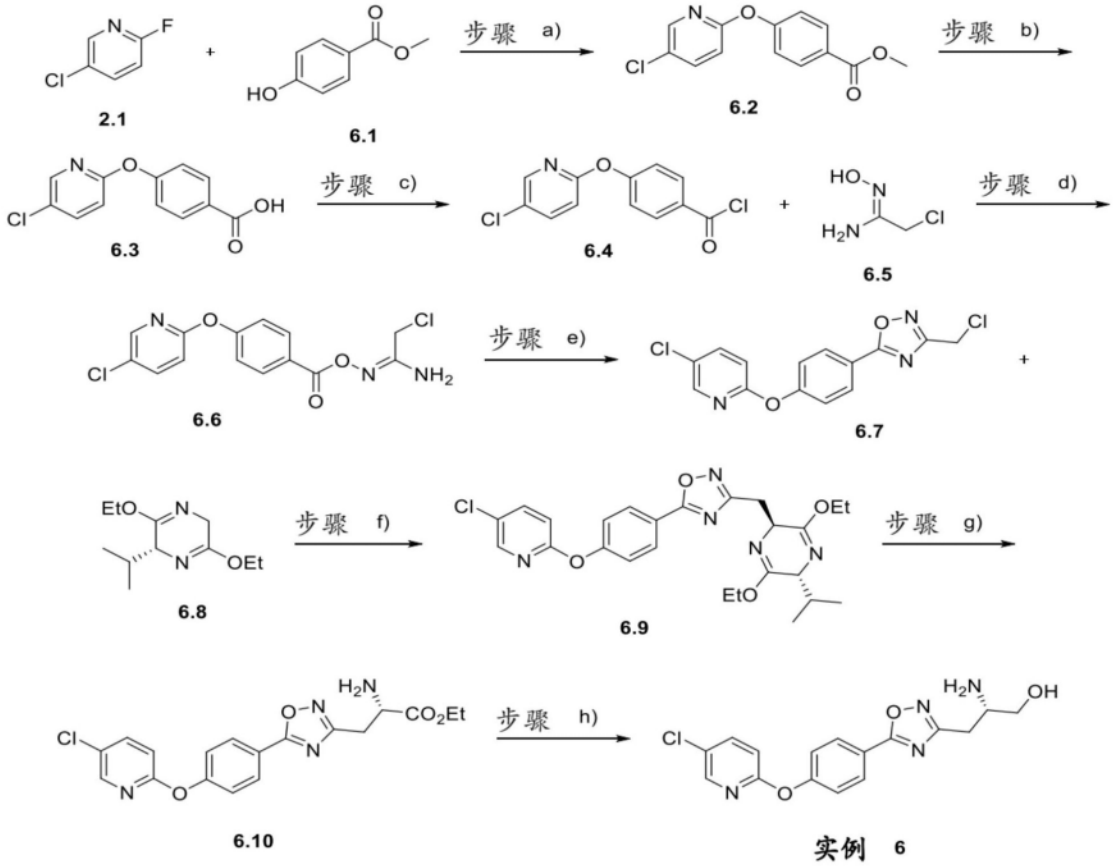
基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(5.3)。向mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加(Z)-4-((5-(二氟-甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(5.2)(0.239g,0.810mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl(2.5)(0.374g,0.890mmol)和THF(3.0ml)。在rt下搅拌无色溶液100min。LC-MS揭示在90分钟内完全消耗。然后将反应混合物加热至120℃,并搅拌3小时。将EtOAc添加至无色溶液中,并将混合物储存在冰箱中度过周末。在真空中去除溶剂。添加CH_2Cl_2和硅胶。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-25%)纯化,得到(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(0.443g,94%)(5.3)。UPLC保留时间1.34min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.08(d,J=2.7Hz,1H),8.04(d,J=8.7Hz,2H),7.57(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),7.29(s,5H),7.22(d,J=8.7Hz,2H),7.00(d,J=8.9Hz,1H),6.50(t,J=72.8Hz,1H),5.58(d,J=7.6Hz,1H),5.20(d,J=2.7Hz,2H),4.93-4.85(m,1H),3.51(qd,J=16.2,5.0Hz,2H),1.44(s,9H)。MS/ESI+583.2$[M+H]^+$。

[0424] 步骤d)(S)-(1-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.4)。向10mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈锥形烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)-吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(5.3)(0.220g,0.378mmol)。将小瓶抽真空并用Ar回填三次。添加无水THF(2.0ml),并将溶液冷却至0℃。然后一次性添加$LiBH_4$(0.041g,1.888mmol),并搅拌悬浮液70分钟。用MeOH淬灭反应。在真空中去除溶剂。添加CH_2Cl_2和硅胶。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环已烷中的EtOAc,0-55%)纯化,得到(S)-(1-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.100g,55.3%)(5.4)。UPLC保留时间1.07min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.13(d,J=8.7Hz,2H),8.10(d,J=2.7Hz,1H),7.59(dd,J=8.9,2.9Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,2H),7.02(d,J=8.9Hz,1H),6.52(t,J=72.8Hz,1H),5.24(s,1H),4.22(s,1H),3.84(p,J=6.7Hz,2H),3.32(d,J=5.9Hz,2H),1.46(s,9H)。MS/ESI+479.3$[M+H]^+$。

[0425] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例5)。向10mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加(S)-(1-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.4)(0.100g,0.209mmol)、二氯甲烷(2.0ml)和TFA(0.081ml,1.045mmol)。在rt下搅拌溶液3天。在真空中去除溶剂和酸。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在$CH2Cl_2$中的MeOH,0-10%)纯化,得到呈白色(浅黄色)泡沫状的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-(二氟甲氧基)-吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(82mg,99%)(实例5)。UPLC保留时间0.70min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm8.02-7.89(m,3H),7.54-7.44(m,1H),7.15-7.07(m,2H),6.92-6.86(m,1H),6.47(t,J=72.8Hz,1H),4.01-3.72(m,3H),3.42-3.20(m,2H)。MS/ESI+379.3$[M+H]^+$。

[0426] 实例6(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯

[0427]



[0428] 步骤a)4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(6.2)。向250mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的单颈梨形烧瓶中添加5-氯-2-氟吡啶(2.1)(2.31g,17.56mmol)、4-羟基苯甲酸甲酯(6.1)(2.94g,19.32mmol)、K_2CO_3(4.85g,35.1mmol)和DMF(100ml)。将白色悬浮液加热至100℃并搅拌19小时。将反应混合物冷却至rt。添加水和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-7%)纯化,得到呈白色固体晶体状的4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(3.18g,68.7%)(6.2)。UPLC保留时间1.14min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.14(d,J=2.5Hz,1H),8.11-8.05(m,2H),7.69(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.20-7.14(m,2H),6.94(d,J=8.7Hz,1H),3.91(s,3H)。MS/ESI+264.2,266.2。

[0429] 步骤b)4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酸(6.3)。向250mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈梨形烧瓶中添加4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(6.2)(3.09g,11.72mmol)、MeOH(50.0ml)/THF(50.0ml)和LiOHx1H_2O(2.459g,58.6mmol)。将悬浮液在45℃下搅拌2小时。将混合物冷却至rt并搅拌度过周末(4天)。在真空中去除挥发物。向获得的白色固体中添加水、2M水性HCl(40mL,80mmol)和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到呈白色固体状的4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酸(2.93g,100%)(6.3)。UPLC保留时间0.92min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.10-7.88(m,3H),7.64-7.53(m,1H),7.09-6.97(m,2H),6.89-6.78(m,1H)。MS/ESI+250.1,252.1。

[0430] 步骤c)4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酰氯(6.4)。向50mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈圆底烧瓶中添加4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酸(6.3)(1.3g,

5.21mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar小心回填三次。添加无水二氯甲烷(7.0ml),并将白色悬浮液冷却至0℃。一次性添加草酰氯(1.0ml,11.42mmol)。添加2滴DMF之后,观察到气体形成,并且反应混合物缓慢变为浅黄色。将其在0℃下搅拌19.5小时。1h 35min之后:再添加草酰氯(0.50mL,5.71mmol)。19h之后:再添加草酰氯(0.20mL,2.29mmol)和4滴DMF。将二氯甲烷添加至反应混合物中。将其过滤,并且再用二氯甲烷洗涤残余物。获得白色固体,将其在高真空下干燥。4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酰氯(770mg,55.2%)(6.4)。没有表征中间体酰氯。然而,LC-MS指示在MeOH存在下形成甲酯(Rt=1.15)!

[0431] 步骤d)(E)-2-氯-N'-((4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酰基)氧基)乙脒(6.6)。向50mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酰氯(6.4)(1.25g,4.66mmol)、(Z)-2-氯-N'-羟基乙脒(6.5)(WO2004/14370A2(2004);页/页第44栏)(0.557g,5.13mmol)、DMAP(0.057g,0.466mmol)和DCM(30ml)。在rt下搅拌悬浮液1小时。30分钟之后,添加DIPEA(0.814mL,4.66mmol)。在真空中去除挥发物。将EtOAc和饱和NH_4Cl水溶液添加至残余物中。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,23%-38%至43%)纯化,得到呈白色固体状的(E)-2-氯-N'-((4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酰基)氧基)乙脒(1.05g,66.2%)(6.6)。UPLC保留时间0.97min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.25(d,J=2.6Hz,1H),8.19(d,J=8.7Hz,2H),8.02(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.26(d,J=8.7Hz,2H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),6.91(s br,2H),4.17(s,2H)。MS/ESI+342.1,340.1。

[0432] 步骤e)3-(氯甲基)-5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑(6.7)。向250mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的单颈梨形烧瓶中添加(E)-2-氯-N'-((4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯甲酰基)氧基)乙脒(6.6)(1.05g,3.09mmol)和甲苯(50.0ml)。然后在130℃下搅拌溶液17.5小时,并在真空中浓缩。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-12%)纯化,得到呈白色固体状的3-(氯-甲基)-5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑(463mg,46.6%)(6.7)。UPLC保留时间1.23min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm8.22-8.17(m,2H),8.16(d,J=2.5Hz,1H),7.72(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.31-7.27(m,2H),6.99(d,J=8.7Hz,1H),4.67(s,2H)。MS/ESI+322.1,324.1。

[0433] 步骤f)5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-(((2S,5R)-3,6-二乙氧基-5-异丙基-2,5-二氢吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑(6.9)。在真空中加热10mL配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈锥形烧瓶,并用Ar回填三次。添加Schöllkopf助剂[CAS:110117-71-0](6.8)(0.50mL,1.369mmol)和无水THF(体积:5.0mL,比率:1.667)并将棕色澄清溶液冷却至-69℃(异丙醚/干冰)。逐滴添加nBuLi的己烷溶液(0.95mL,2.375mmol),并搅拌深棕色溶液30分钟。获得深棕色溶液。然后逐滴添加在无水THF(3.0mL)中的3-(氯-甲基)-5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑(6.7)(441mg,1.369mmol)。将其搅拌16小时;同时,使其温热至rt。获得淡棕色溶液。用数滴饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应。再添加饱和NH_4Cl水溶液和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到黄色油状物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-9.1%)纯化,得到呈黄色油状的5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-(((2S,5R)-3,6-二乙氧基-5-异丙基-2,5-二氢吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑(368mg,

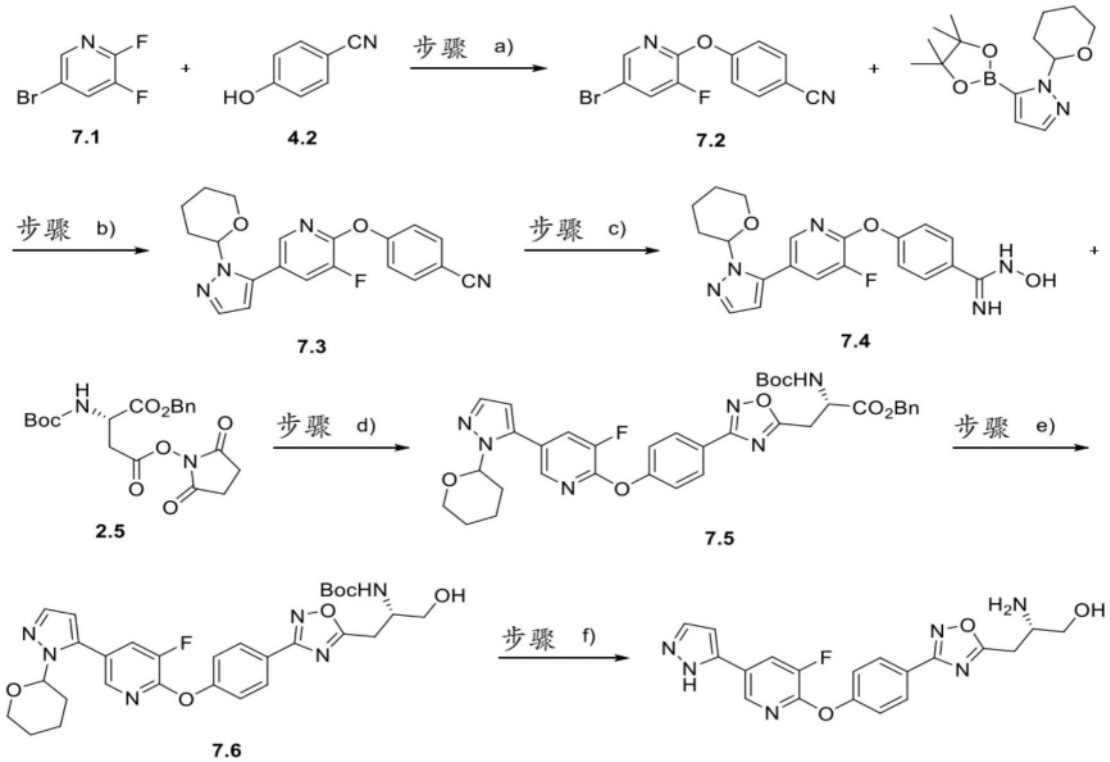
54%)(6.9)。UPLC保留时间1.60min(方法A)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.17-8.12(m,3H),7.70(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.25(dd,J=9.0,2.4Hz,2H),6.97(d,J=8.7Hz,1H),4.48(ddd,J=7.4,5.0,3.7Hz,1H),4.24-3.93(m,4H),3.88(t,J=3.5Hz,1H),3.37-3.28(m,1H),3.12(dd,J=14.5,7.3Hz,1H),2.24(ddt,J=10.2,6.8,3.4Hz,1H),1.28-1.24(m,3H),1.23-1.18(m,3H),1.04(dd,J=13.7,6.9Hz,3H),0.70(dd,J=15.4,6.8Hz,3H)。MS/ESI+498.3,500.3。

[0434] 步骤g)(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯(6.10)。向25mL配备有磁力搅拌棒的单颈圆底烧瓶中添加5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-3-(((2S,5R)-3,6-二乙氧基-5-异丙基-2,5-二氢吡嗪-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑(6.9)(368mg,0.739mmol)和THF(8.0ml)。向亮黄色溶液中添加水性HCl(2.0mL,4.00mmol)之后,其立即变为淡橙色,并随着时间的推移再次变成黄色。在rt下搅拌反应混合物90分钟。用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应。添加EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到黄色油状物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在CH2Cl2中的MeOH,0-2.3%)纯化,得到呈无色油状的(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯(272mg,95%)(6.10),其在rt下缓慢结晶。UPLC保留时间0.82min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.18-8.11(m,3H),7.71(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.30-7.23(m,2H),6.97(d,J=8.7Hz,1H),4.22(qq,J=7.1,3.6Hz,2H),4.01(dd,J=8.0,4.7Hz,1H),3.28(dd,J=15.1,4.7Hz,1H),3.13(dd,J=15.1,8.0Hz,1H),1.86(s,2H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。MS/ESI+389.2,391.2。

[0435] 步骤h)(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯(实例6)。向25mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈梨形烧瓶中添加(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯(6.10)(272mg,0.700mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填五次。添加无水THF(5.00ml),并将溶液冷却至0℃。添加在THF中的$LiAlH_4$(2M)(0.350mL,0.700mmol)(观察到气体形成)后,在0℃下搅拌反应混合物65分钟。用MeOH(仍在0℃下冷却),然后用水淬灭反应。添加饱和NH_4Cl溶液和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在CH_2Cl_2中的MeOH,0-10%)纯化,得到呈浅棕色固体状的(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙酸乙酯(64.6mg,26.4%)(实例6)。UPLC保留时间0.70min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.13(dd,J=5.9,2.9Hz,3H),7.70(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.29-7.21(m,2H),6.96(d,J=8.7Hz,1H),3.68(dd,J=10.8,4.2Hz,1H),3.52(dd,J=10.8,6.5Hz,1H),3.40(dq,J=11.2,4.7Hz,1H),2.97(dd,J=14.9,4.7Hz,1H),2.84(dd,J=14.9,8.2Hz,1H),2.57(s br,3H)。MS/ESI+347.2,349.2。

[0436] 实例7((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0437]



实例 7

[0438] 步骤a)4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苄腈(7.2)。向100mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的单颈圆底烧瓶中添加5-溴-2,3-二氟吡啶(7.1)(3.0g,15.47mmol)、4-氰基酚(4.2)(2.395g,20.11mmol)、K_2CO_3(6.41g,46.4mmol)和DMF(50.0ml)。将悬浮液加热至110℃并搅拌17小时。将反应混合物冷却至rt。添加水/EtOAc,并用EtOAc萃取黄色水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到强黄色油状物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-10%然后至20%)纯化,得到呈白色固体状的4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苄腈(2.97g,64.9%)(7.2)。UPLC保留时间1.14min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm8.37(dd,J=9.6,2.0Hz,1H),8.18(d,J=2.0Hz,1H),7.93(d,J=8.7Hz,2H),7.43(d,J=8.7Hz,2H)。19F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-132.46(d,J=8.4Hz)。MS/ESI+293.0,295.0(弱)。

[0439] 步骤b)4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(7.3)。向50ml配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈圆底烧瓶中添加4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苄腈(7.2)(0.786g,2.68mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑[CAS:903550-26-5](1.000g,3.49mmol)、K_3PO_4(1.708g,8.05mmol)、[$Pd(PPh_3)_4$](0.155g,0.134mmol)和甲苯(15.0ml)。将烧瓶小心地抽真空并用Ar回填三次。然后将反应混合物用Ar吹扫10分钟。去除橡胶隔膜,并安装回流冷凝器(先前用Ar冲洗)(顶部有橡胶隔膜和Ar气球)。然后在110℃下搅拌浅黄色悬浮液3小时。将反应混合物冷却至rt。添加水/EtOAc,并用EtOAc萃取黄色水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到深橙色油状物。通过柱色谱法(在两种情况下,均为ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-30%)纯化粗混合物两次,得到呈白色固体状的4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(0.628g,64.3%)(7.3)。UPLC保留时间1.06min(方法A)。^{1}H NMR

(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.10(d,J=1.9Hz,1H),7.79(dd,J=10.3,2.0Hz,1H),7.76-7.72(m,2H),7.62(d,J=1.7Hz,1H),7.37-7.32(m,2H),6.39(d,J=1.8Hz,1H),5.15(dd,J=9.9,2.5Hz,1H),4.18-4.06(m,1H),3.62(td,J=11.5,2.3Hz,1H),2.64-2.52(m,1H),2.17-2.07(m,1H),1.95-1.87(m,1H),1.79-1.69(m,1H),1.63-1.56(m,2H)。MS/ESI+无电离,R_f(环己烷/EtOAc,3:1)=0.26。

[0440] 步骤c)4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(7.4)。向50mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加羟胺盐酸盐(0.599g,8.62mmol)、$NaHCO_3$(0.724g,8.62mmol)和水(4.0ml)。在rt下搅拌白色悬浮液(小心:气体形成)5分钟。然后添加4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(7.3)(0.628g,1.724mmol)和EtOH(10ml),将反应混合物加热至85℃并搅拌110分钟。冷却至rt之后,在真空中去除EtOH。添加水/EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-66%)纯化,得到呈白色泡沫状的4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(0.570g,83%)(7.4)。UPLC保留时间0.80min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.08(d,J=1.9Hz,1H),7.77-7.70(m,3H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.29-7.25(m,2H),6.38(d,J=1.7Hz,1H),5.15(dd,J=10.0,2.4Hz,1H),4.87(s br,2H),4.17-4.05(m,1H),3.62(td,J=11.5,2.2Hz,1H),2.66-2.49(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.90(d,J=13.5Hz,1H),1.82-1.68(m,1H),1.67-1.53(m,2H)。MS/ESI+398.3$[M+H]^+$。R_f(环己烷/EtOAc,1:2)=0.33。

[0441] 步骤d)(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(7.5)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(7.4)(0.563g,1.417mmol)、Boc-Asp(OSu)-Obzl(2.5)(0.655g,1.558mmol)和THF(7.0ml)。将小瓶密封,并在rt下搅拌无色溶液1小时。然后将反应混合物加热至120℃,并搅拌140分钟。将溶液冷却至rt。在真空中去除溶剂。添加CH_2Cl_2和硅胶。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-35%)纯化,得到(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(270mg,纯度仅67%)(7.5)。UPLC保留时间1.40min(方法A)。MS/ESI+685.4$[M+H]^+$。R_f(环己烷/EtOAc,1:2)=0.43。

[0442] 步骤e)((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.6)。向10mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈锥形烧瓶中添加(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(7.5)(0.134g,0.196mmol)(请注意:起始材料不是纯品,纯度为约67%)。将小瓶抽真空并用Ar回填三次。添加THF(1ml),并将无色溶液冷却至0℃。一次性添加$LiBH_4$(0.021g,0.979mmol),并搅拌悬浮液45分钟。用MeOH淬灭反应混合物,并在真空中去除溶剂。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-65%)纯化。通过柱色谱法(梯度:在环己烷中的EtOAc,20%-55%)进行第二

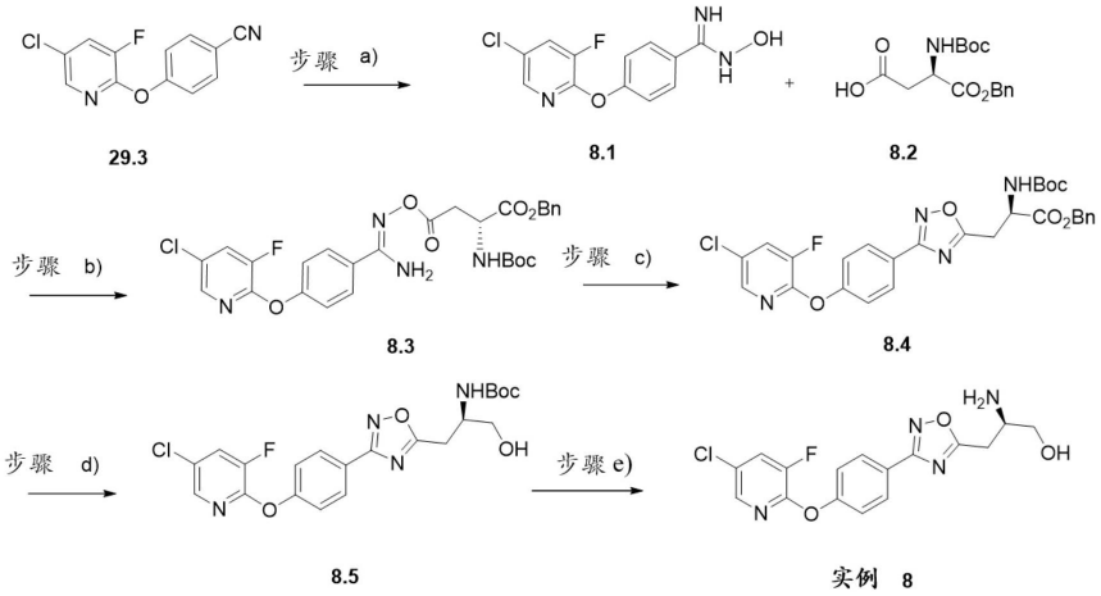
次纯化仅略微改进纯度。((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(48.9mg,43%)(7.6)。

[0443] UPLC保留时间1.16min(方法A)。MS/ESI+581.4$[M+H]^+$。R_f(环己烷/EtOAc,1:2)=0.48。

[0444] 步骤e)((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(实例7)。向10mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.6)(48.9mg,0.084mmol)、DCM(0.800mL)和TFA(33μl,0.428mmol)。搅拌无色溶液5天。LC-MS分析揭示起始材料快速消耗:THP醚的裂解很快。然而,Boc去保护如预期般缓慢。4天后达到平衡。在真空中去除溶剂和酸。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在CH2Cl2中的MeOH,0-10%-15%)纯化得到呈浑浊油状的((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10.9mg,24%)(实例7)。UPLC保留时间0.65min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.28(d,J=1.8Hz,1H),8.05(d,J=8.7Hz,2H),7.90(dd,J=10.5,1.8Hz,1H),7.57(d,J=2.1Hz,1H),7.24(d,J=8.7Hz,2H),6.54(d,J=1.9Hz,1H),3.90(dd,J=11.9,3.3Hz,1H),3.87-3.78(m,1H),3.73(dd,J=12.0,5.7Hz,1H),3.32(dd,J=6.7,4.5Hz,2H)。MS/ESI+397.2$[M+H]^+$。

[0445] 实例8(R)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0446]



[0447] 步骤a)4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(8.1)。向100mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈梨形烧瓶中添加4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苄腈(29.3)(2.82g,11.34mmol)、$NaHCO_3$(4.76g,56.7mmol)、羟胺盐酸盐(3.94g,56.7mmol)、乙醇(40ml)和水(15ml)(小心:气体形成)。将白色悬浮液加热至85℃,并搅拌100分钟。然后将其冷却至rt。在真空中去除EtOH。添加水/EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机

层，合并并经Na_2SO_4干燥。LC-MS和1H NMR分析揭示所得白色固体4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(3.18g，97%)(8.1)具有高纯度。因此，不需要进一步纯化。UPLC保留时间0.73min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ＝ppm 9.62(s，1H)，8.23(dd，J＝9.9，1.9Hz，1H)，8.06(d，J＝2.0Hz，1H)，7.71(d，J＝8.7Hz，2H)，7.20(d，J＝8.6Hz，2H)，5.82(s，2H)。MS/ESI+282.2，284.2。

[0448] 步骤b)(R，Z)-4-(((氨基(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)亚甲基)-氨基)氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代丁酸苯甲酯(8.3)。向50mL配备有磁力搅拌棒的单颈圆底烧瓶中添加4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(8.1)(0.600g，2.130mmol)、Boc-D-Asp-OBzl(8.2)(1.033g，3.20mmol，[CAS:92828-64-3])、HATU(1.215g，3.20mmol)、THF(10.0ml)和DMF(5.0ml)。将DIPEA(0.558ml，3.20mmol)添加至白色悬浮液中后，其立即变黄，并且颗粒缓慢溶解。在rt下搅拌黄色溶液17.5小时。在真空中去除THF。添加饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc，并用EtOAc萃取水相两次。用约0.1M水性HCl、盐水洗涤有机层，合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在环己烷中的EtOAc，15%-40%)纯化，得到呈白色固体状的(R，Z)-4-(((氨基(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-亚甲基)-氨基)氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代丁酸苯甲酯(1.35g，97%)(8.3)。UPLC保留时间1.25min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝ppm7.92(d，J＝2.1Hz，1H)，7.75(d，J＝8.7Hz，2H)，7.56(dd，J＝9.0，2.1Hz，1H)，7.36(s，5H)，7.22(d，J＝8.7Hz，2H)，5.23(d，J＝2.0Hz，2H)，4.82-4.74(m，1H)，3.16(qd，J＝17.0，4.9Hz，2H)，1.45(s，9H)。MS/ESI+587.4，589.4。R_f(环己烷/EtOAc，2:1)＝0.23。

[0449] 步骤c)(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1，2，4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(8.4)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加(R，Z)-4-(((氨基(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-亚甲基)-氨基)氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代丁酸苯甲酯(8.3)(1.34g，2.055mmol)和THF(13.0ml)。将小瓶密封，并在100℃下搅拌反应混合物2.5天。将所得橙色溶液冷却至rt，并在真空中去除溶剂。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在环己烷中的EtOAc，0-18%)纯化，得到呈无色粘稠油状的(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1，2，4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(0.806g，68.9%)(8.4)。UPLC保留时间1.40min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ＝ppm 8.05(d，J＝8.7Hz，2H)，7.93(d，J＝2.2Hz，1H)，7.55(dd，J＝9.0，2.2Hz，1H)，7.28(s，5H)，7.25(d，J＝8.4Hz，2H)，5.58(d，J＝7.8Hz，1H)，5.25-5.13(m，2H)，4.90(d，J＝7.3Hz，1H)，3.51(qd，J＝16.2，5.0Hz，2H)，1.44(s，9H)。MS/ESI+569.3，571.3。R_f(环己烷/EtOAc，5:1)＝0.33。

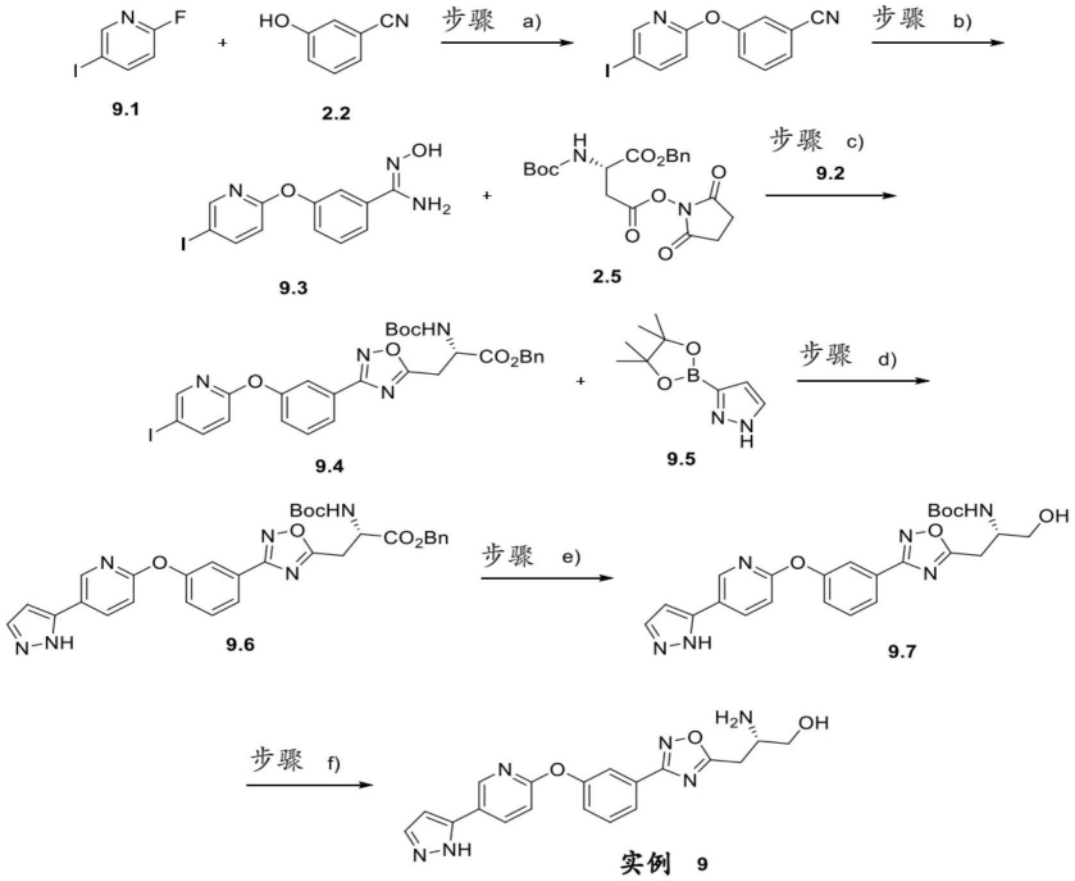
[0450] 步骤d)(R)-(1-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1，2，4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(8.5)。向25mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈圆底烧瓶中添加(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1，2，4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(8.4)(489mg，0.859mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填四次。添加THF(8.0ml)，并将无色溶液冷却至0℃。添加$LiBH_4$(94mg，4.30mmol)之后，在0℃下搅拌悬浮液90分钟。起始材料在1小时内完全转化。用MeOH淬灭反应。然后在真空中去除溶剂。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在环己烷中的EtOAc，20%-46%)纯化，得到呈无色粘稠油状的(R)-(1-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧

基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.240g,60.1%)(8.5)。UPLC保留时间1.17min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.12(d,J=8.8Hz,2H),7.93(d,J=2.2Hz,1H),7.55(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,2H),5.21(s,1H),4.24-4.16(s,1H),3.81(hept,J=5.7,5.1Hz,2H),3.30(d,J=5.9Hz,2H),1.44(s,9H)。MS/ESI+465.3,467.3。R_f(环己烷/EtOAc,1:1)=0.43。

[0451] 步骤e)(R)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例8)。向50mL配备有磁力搅拌棒的单颈圆底烧瓶中添加(R)-(1-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(8.5)(227mg,0.488mmol)、二噁烷(5.0mL)和水性HCl(5.0ml,10.00mmol)。在rt下搅拌浑浊溶液18小时。添加2M NaOH水溶液(5.0ml,10.0mmol,20.48当量),并在真空中去除二噁烷。再用2M水性NaOH碱化所得澄清水相($pH_{最终}$>10);沉淀出白色固体。添加EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在CH_2Cl_2中的MeOH,0-10%)纯化,得到呈无色油状的(R)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(131mg,72.1%)(实例8),其在冰箱中结晶过夜。UPLC保留时间0.76min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.13(d,J=8.7Hz,2H),7.93(d,J=2.2Hz,1H),7.55(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.27(d,J=8.6Hz,2H),3.71(dd,J=10.5,4.3Hz,1H),3.56(dd,J=10.6,6.2Hz,1H),3.53-3.45(m,1H),3.14(dd,J=15.6,4.7Hz,1H),3.00(dd,J=15.6,8.1Hz,1H)。MS/ESI+365.3,367.3。

[0452] 实例9(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0453]



[0454] 步骤a)3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苄腈(9.2)。向250mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的单颈梨形烧瓶中添加2-氟-5-碘吡啶(9.1)(1.47g,6.59mmol)、3-氰基酚(2.2)(0.864g,7.25mmol)、K_2CO_3(1.822g,13.18mmol)和DMF(50.0ml)。将悬浮液在100℃下搅拌15小时。获得棕色悬浮液。添加水和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO4干燥。在真空中浓缩,得到淡棕色油状物,其在rt下缓慢结晶。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-6%至7.7%)纯化,得到呈白色固体状的3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苄腈(1.95g,92%)(9.2)。UPLC保留时间1.15min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.35(d,J=2.1Hz,1H),7.98(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),7.50(d,J=5.0Hz,2H),7.47-7.43(m,1H),7.38(td,J=4.7,2.4Hz,1H),6.84(d,J=8.6Hz,1H)。MS/ESI+323.1$[M+H]^+$。

[0455] 步骤b)(Z)-N'-羟基-3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(9.3)。向50mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苄腈(9.2)(1.95g,6.05mmol)、羟胺盐酸盐(2.103g,30.3mmol)、$NaHCO_3$(2.54g,30.3mmol)和乙醇(20.0ml)/水(10.0ml)。将白色悬浮液加热至85℃,并搅拌90分钟。将反应混合物冷却至rt。在真空中去除EtOH。添加水和EtOAc,并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到呈白色固体状的(Z)-N'-羟基-3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(1.87g,86%)(9.3)。UPLC保留时间0.77min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm9.67(s,1H),8.37(d,J=2.2Hz,1H),8.16(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.54(d,J=7.9Hz,1H),7.43-7.38(m,2H),7.14(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),6.95(d,J=8.6Hz,1H),5.82(s,2H)。MS/ESI+356.1$[M+H]^+$。

[0456] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苯基)-

1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(9.4)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加(Z)-N'-羟基-3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(9.3)(0.852g,2.375mmol)、Boc-Asp(Su)-OBzl(2.5)(1.048g,2.494mmol)和THF(13.0ml)。在100℃下搅拌无色溶液3天。在真空中去除挥发物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-15.9%)纯化,得到(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(1.44g,93%)(9.4)。UPLC保留时间1.44min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.35(d,J=2.1Hz,1H),7.95(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),7.86(d,J=7.8Hz,1H),7.78(s,1H),7.50(t,J=8.0Hz,1H),7.29-7.26(m,6H),6.82(d,J=8.6Hz,1H),5.55(d,J=7.5Hz,1H),5.24-5.12(m,2H),4.91-4.83(m,1H),3.50(qd,J=16.2,5.0Hz,2H),1.43(s,9H)。MS/ESI+643.3$[M+H]^+$。

[0457] 步骤d)(S)-3-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苯甲酯(9.6)。向100mL配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈圆底烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(9.4)(1.41g,2.195mmol)、二噁烷(20.0ml)/水(10.0ml)、K_3PO_4(1.398g,6.58mmol)和4-吡唑硼酸频哪醇酯(9.5)(0.459g,2.247mmol,[CAS:844501-71-9])。用Ar吹扫悬浮液10分钟。然后添加Pd(dtbpf)Cl_2(0.143g,0.219mmol),并在70℃下搅拌反应混合物25分钟。LC-MS分析揭示在25分钟内起始材料完全转化,但产物大多数经皂化。使反应混合物冷却至rt。在真空中去除挥发物。添加EtOAc、水和2M水性HCl(10mL)。用EtOAc萃取水相两次。然后用约0.1MNaOH水溶液和盐水洗涤有机层,组合并经硫酸钠干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,20%-50%)纯化,得到(S)-3-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苯甲酯(325.4mg,25.4%)(9.6)。UPLC保留时间1.22min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm8.59(d,J=2.2Hz,1H),8.16(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.89-7.81(m,2H),7.64(d,J=2.3Hz,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.35-7.30(m,1H),7.27(s,5H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.60(d,J=2.3Hz,1H),5.57(d,J=7.8Hz,1H),5.24-5.11(m,2H),4.91-4.83(m,1H),3.50(qd,J=16.2,4.7Hz,2H),1.42(s,9H)。MS/ESI+583.4$[M+H]^+$。

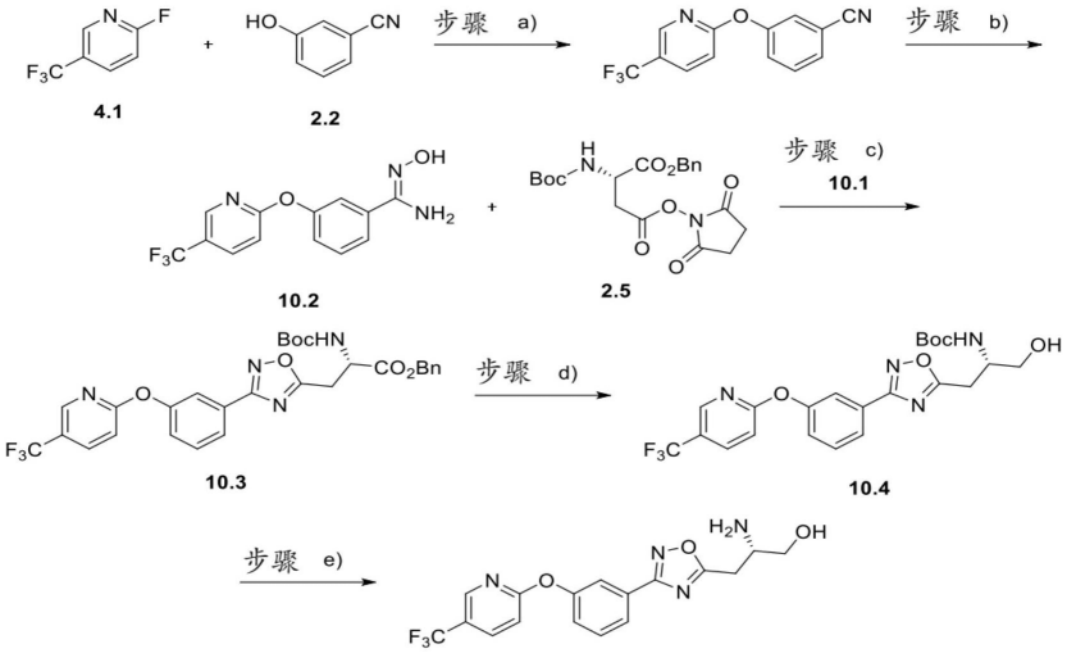
[0458] 步骤e)(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9.7)。向25mL配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈梨形烧瓶中添加(S)-3-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苯甲酯(9.6)(229mg,0.393mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填五次。添加无水THF(4.0mL),并将无色溶液冷却至0℃。然后一次性添加$LiBH_4$(42.6mg,1.956mmol),并搅拌反应混合物90分钟。去除冰浴,并且再搅拌悬浮液30分钟。用MeOH淬灭反应。将rm储存在冰箱中过夜。在真空中去除挥发物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,40%-70%-80%-85%)纯化。由于杂质,通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,55%-68%-70%)纯化产物,得到呈无色油状的(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(86.3mg,44.5%)(9.7)。UPLC保留时间0.92min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.58(d,J=

2.4Hz,1H),8.15(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.87(d,J=2.0Hz,1H),7.64(d,J=2.3Hz,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.32(dd,J=7.8,2.0Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.60(d,J=2.2Hz,1H),5.22(d,J=6.8Hz,1H),4.22-4.15(m,1H),3.84-3.74(m,2H),3.28(d,J=5.9Hz,2H),1.42(s,9H)。MS/ESI+479.4[M+H]$^+$。

[0459] 步骤f)(S)-3-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇(实例9)。在rt下向12mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加(S)-(1-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9.7)(86.3mg,0.180mmol)和二噁烷(2.0ml)。添加在二噁烷中的HCl(4M溶液)(0.451mL,1.804mmol)后,反应混合物立即变成白色悬浮液。将其在rt下搅拌17.5小时。在真空中去除溶剂。添加EtOAc和2M NaOH水溶液(直至pH>10)。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过RP C18柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,液体注射,在水中的MeCN(10%-35%),级分21-27)纯化。合并级分,并在真空中去除MeCN。添加2M NaOH水溶液(约5mL),并用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到呈白色泡沫状的(S)-3-(3-(3-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇(50.1mg,72.7%)(实例9)。UPLC保留时间0.60min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm8.59(d,J=2.3Hz,1H),8.14(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.90-7.87(m,1H),7.62(d,J=2.4Hz,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.32(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.59(d,J=2.4Hz,1H),3.70(dd,J=10.6,4.3Hz,1H),3.55(dd,J=10.6,6.3Hz,1H),3.48(ddd,J=10.8,7.2,4.5Hz,1H),3.13(dd,J=15.6,4.7Hz,1H),2.99(dd,J=15.6,8.1Hz,1H)。MS/ESI+379.3[M+H]$^+$。

[0460] 实例10(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0461]



实例 10

[0462] 步骤a)3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(10.1)。向250mL配备有磁力搅拌

棒和冷凝器(空气)的单颈梨形烧瓶中添加2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(4.1)(1.30g,7.87mmol)、3-氰基酚(2.2)(1.032g,8.66mmol)、K_2CO_3(2.177g,15.75mmol)和DMF(30.0ml)。将悬浮液加热至65℃并搅拌19小时。添加水/EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na2SO$_4$干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-10%)纯化,得到3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(1.97g,95%)(10.1)。UPLC保留时间1.11min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.44-8.41(m,1H),7.97(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.57-7.53(m,2H),7.51-7.48(m,1H),7.43(tq,J=5.4,2.7Hz,1H),7.10(d,J=8.6Hz,1H)。MS/ESI+265.0[M+H]$^+$。

[0463] 步骤b)(Z)-N'-羟基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(10.2)。向100mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈梨形烧瓶中添加3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(10.1)(1.93g,7.30mmol)、羟胺盐酸盐(2.54g,36.5mmol)、$NaHCO_3$(3.07g,36.5mmol)和乙醇(30.0ml)/水(10.0ml)。在85℃下搅拌白色悬浮液80分钟。将反应混合物储存在冰箱中度过周末。在真空中去除EtOH。添加EtOAc和水。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩并在高真空下干燥,得到呈棕色粘稠泡沫状的(Z)-N'-羟基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(2.25g,100%)(10.2)。UPLC保留时间0.80min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=ppm 9.69(s,1H),8.57(s,1H),8.24(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.60(d,J=7.9Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.26(d,J=8.7Hz,1H),7.21(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),5.84(s,2H)。MS/ESI+298.2[M+H]$^+$。

[0464] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(10.3)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加(Z)-N'-羟基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(10.2)(758mg,2.55mmol)、Boc-Asp(Su)-OBzl(2.5)(1179mg,2.81mmol)和THF(13.0ml)。在rt下搅拌浅棕色溶液10分钟,然后在110℃下搅拌17.5小时。在真空中去除溶剂。添加二氯甲烷和硅胶。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-18%)纯化,得到呈无色高粘稠油状的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(1.40g,94%)(10.3)。UPLC保留时间1.41min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.45-8.42(m,1H),7.96-7.89(m,2H),7.83-7.80(m,1H),7.54(t,J=8.0Hz,1H),7.31(ddd,J=8.2,2.4,0.9Hz,1H),7.29-7.26(m,5H),7.08(d,J=8.7Hz,1H),5.55(d,J=7.8Hz,1H),5.25-5.11(m,2H),4.92-4.84(d,J=7.3Hz,1H),3.51(qd,J=16.2,5.0Hz,2H),1.42(s,9H)。MS/ESI+585.3[M+H]$^+$。

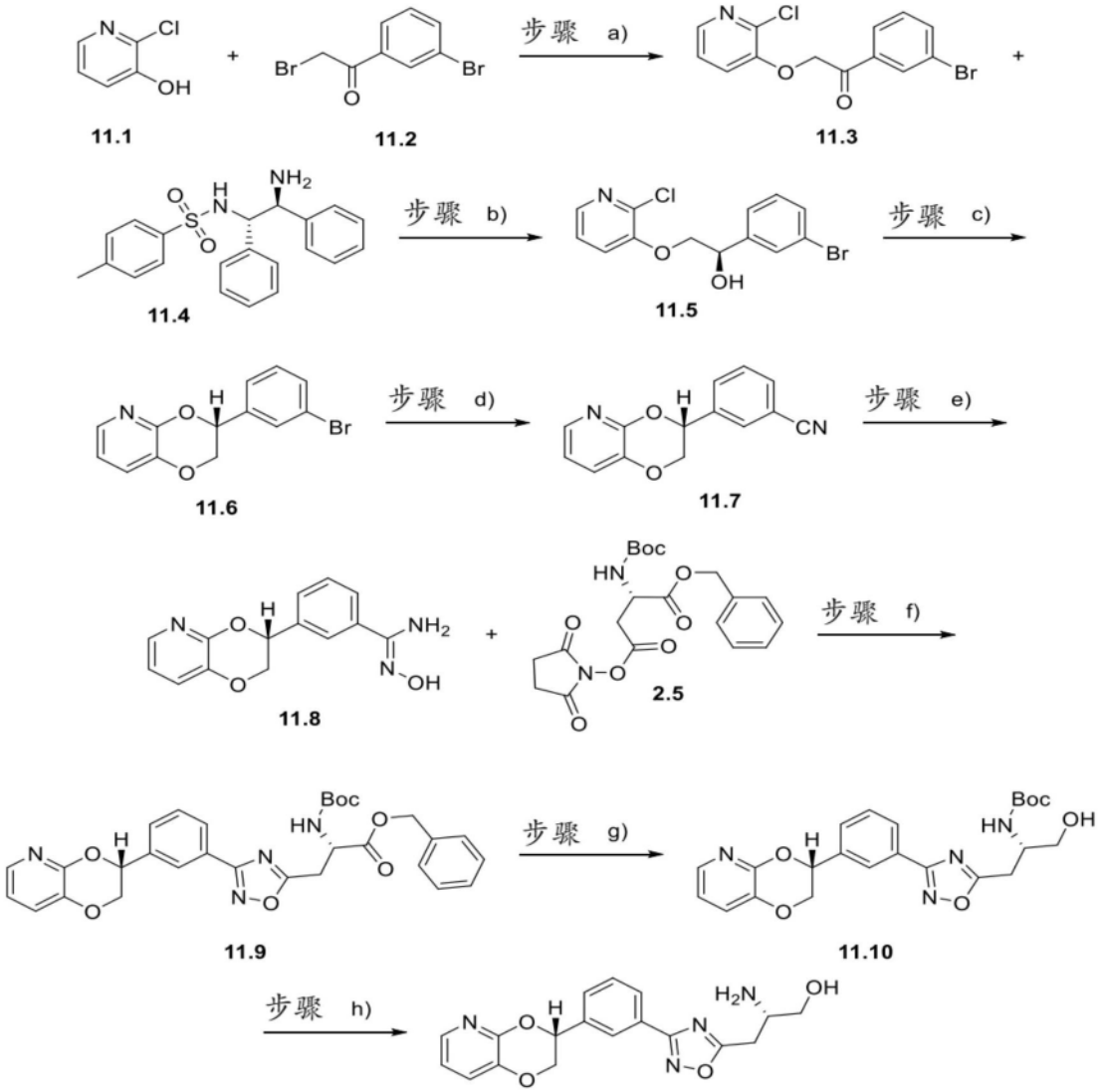
[0465] 步骤d)(S)-(1-羟基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10.4)。向25mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈圆底烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(10.3)(550mg,0.941mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填五次。添加THF(6.0ml),并将无色溶液冷却至0℃。然后添加$LiBH_4$(41.0mg,1.882mmol),并搅拌反应混合物80分钟。50分钟后再添加$LiBH_4$(20.5mg,0.941mmol)。用MeOH淬灭黄色悬浮液。然后在真空中去除挥发物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,25%-50%)纯化,得到呈粘稠无色油状的(S)-(1-羟基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)

丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(298mg,65.9%)(10.4)。UPLC保留时间1.17min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.44-8.41(m,1H),7.96(d,J=7.8Hz,1H),7.92(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.88-7.82(m,1H),7.54(t,J=8.0Hz,1H),7.30(ddd,J=8.1,2.3,0.8Hz,1H),7.06(d,J=8.7Hz,1H),5.28(d,J=7.7Hz,1H),4.23-4.12(m,1H),3.76(q,J=6.5,5.2Hz,2H),3.27(d,J=5.9Hz,2H),1.40(s,9H)。MS/ESI+481.2$[M+H]^+$。

[0466] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例10)。向25mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加(S)-(1-羟基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10.4)(297mg,0.618mmol)、二噁烷(6.0ml)和水性HCl(6.0ml,12.00mmol)。在rt下搅拌所得浑浊溶液4天。同时,获得无色澄清溶液。添加2M NaOH水溶液(6.0ml,12.00mmol)。在真空中去除二噁烷。添加EtOAc和约0.2M水性NaOH。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在CH_2Cl_2中的MeOH,0-7.7%)纯化,得到呈无色油状的(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(184mg,78%)(实例10),其在rt下结晶,得到白色固体。UPLC保留时间0.78min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=ppm 8.37(s,1H),7.91(t,J=7.6Hz,2H),7.81(s,1H),7.51(t,J=7.9Hz,1H),7.27(d,J=7.4Hz,1H),7.03(d,J=8.6Hz,1H),3.70(d,J=8.3Hz,1H),3.59-3.45(m,2H),3.16-3.09(m,2H)。MS/ESI+381.2$[M+H]^+$。

[0467] 实例11(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0468]



实例 11

[0469] 步骤a)1-(3-溴苯基)-2-((2-碘吡啶-3-基)氧基)乙-1-酮(11.3)。向1000mL配备有磁力搅拌棒的单颈烧瓶中添加2-氯吡啶-3-醇(10.90g,82mmol)、2-溴-1-(3-溴苯基)乙酮(23.38g,82mmol)、丙酮(330ml)和碳酸铯(32.2g,99mmol)。在rt下搅拌橙色悬浮液16hr。将反应混合物过滤,并用冷丙酮洗涤滤饼。在真空中浓缩滤液,得到33.31g粗材料。将其用乙酸乙酯溶解,并用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到29.8g棕色粘稠物质。硅胶色谱法(环己烷/乙酸乙酯)得到1-(3-溴苯基)-2-((2-碘吡啶-3-基)氧基)乙-1-酮(9.1g,23%)(11.3)。UPLC保留时间1.07min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=ppm ppm 5.34(s,2H)7.14-7.21(m,2H),7.41(t,J=7.85Hz,1H),7.78(d,J=7.73Hz,1H),7.95(dt,J=7.82,1.28Hz,1H),8.07(dd,J=4.28,1.96Hz,1H),8.16(t,J=1.71Hz,1H)。MS/ESI+326,328,330。

[0470] 步骤b)(R)-1-(3-溴苯基)-2-((2-碘吡啶-3-基)氧基)乙-1-醇(11.5)。向1000mL配备有磁力搅拌棒和温度计的两颈烧瓶中添加1-(3-溴苯基)-2-((2-碘吡啶-3-基)氧基)乙-1-酮(11.3)(5.22g,15.18mmol),随后添加DMF(67.3ml)。添加N-((1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基)-4-甲基苯磺酰胺(11.4)(0.170g,0.456mmol,[CAS:167316-27-0],斯催姆化

学公司(Strem Chemicals))和Cp*$RhCl_2$二聚体(CAS:12354-85-7)(0.094g,0.152mmol)。在0℃下将反应混合物用氩气脱气20min。在0℃下经15min添加甲酸-三乙胺复合物5:2(4.66ml,11.16mmol,CAS:115077-13-1])。在0℃下持续搅拌50min。然后将反应混合物倒入水(230ml)中并用乙酸乙酯萃取,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到(R)-1-(3-溴苯基)-2-((2-碘吡啶-3-基)氧基)乙-1-醇(5.45g,100%)(11.5)。此材料不经进一步纯化即用于下一步骤中。UPLC保留时间0.99min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=ppm ppm 4.06(dd,J=9.29,8.31Hz,1H),4.19(dd,J=9.41,3.42Hz,1H),5.18(dd,J=8.25,3.36Hz,1H),7.17-7.26(m,2H),7.28-7.31(m,1H),7.41(d,J=7.70Hz,1H),7.49(d,J=7.95Hz,1H),7.66(s,1H),7.99-8.11(m,1H)。MS/ESI+328,330,332。

[0471] 步骤c)(R)-3-(3-溴苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(11.6)。向500mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的两颈烧瓶中添加(R)-1-(3-溴苯基)-2-((2-碘吡啶-3-基)氧基)乙-1-醇(11.5)(5.45g,15.76mmol),随后添加DME(197ml)。在氩气下在60℃下逐滴添加在THF中的1MKHMDS(15.95ml,15.95mmol,[CAS:40949-94-8])。在此温度下搅拌反应混合物1.5hr。再在60℃下添加在THF中的1M KHMDS(3ml),并且继续搅拌60min。在rt下用水(100ml)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯萃取,用水、饱和NH_4Cl水溶液和盐水彻底洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到(R)-3-(3-溴苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(2.95g,42.2%)(11.6)。UPLC保留时间1.06min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=ppm4.16(dd,J=11.62,8.19Hz,1H),4.49(dd,J=11.55,2.51Hz,1H),5.49(dd,J=8.01,2.26Hz,1H),7.00(dd,J=7.82,4.77Hz,1H),7.37(d,J=7.63Hz,1H),7.42(t,J=7.95Hz,1H),7.52(d,J=7.70Hz,1H),7.61(d,J=8.07Hz,1H),7.72(s,1H),7.81(dd,J=4.77,1.34Hz,1H)。MS/ESI+292,294。

[0472] 步骤d)(R)-3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苄腈(11.7)。向100mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的两颈烧瓶中添加(R)-3-(3-溴苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(11.6)(1.158g,3.96mmol),随后添加DMF(21ml)。添加氰化锌(1.862g,15.86mmol)、1,1'-双(二苯基-磷基)二茂铁(1.758g,3.17mmol,[CAS:12150-46-8])和$Pd_2(dba)_3$(0.726g,0.793mmol),并将反应混合物用氩气脱气。在氩气下在80℃下搅拌混合物20hr。用乙酸乙酯(250ml)稀释冷反应混合物,并用5%碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到(R)-3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苄腈(750mg,79%)(11.7)。UPLC保留时间0.86min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=ppm 4.19(dd,J=11.55,8.13Hz,1H),4.52(dd,J=11.55,2.51Hz,1H),5.56(dd,J=8.07,2.20Hz,1H),7.01(dd,J=7.82,4.77Hz,1H),7.38(dd,J=7.89,1.53Hz,1H),7.68(t,J=7.48Hz,1H),7.81-7.91(m,3H),7.98(s,1H)。MS/ESI+239$[M+H]^+$。

[0473] 步骤e)(R,Z)-3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)-N'-羟基苯甲脒(11.8)。向50mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的两颈烧瓶中添加(R)-3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苄腈(11.7)(380mg,1.59mmol)和乙醇(7ml)。逐滴添加50%羟胺的水溶液(0.376ml,6.38mmol),并使反应混合物回流3.5hr,得到澄清溶液。用二氯甲烷萃取混合物两次并在真空中浓缩,得到粗(R,Z)-3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)-N'-羟基苯甲脒(477mg,85%)(11.8),将其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

经由SFC纯化小探针(51mg),得到38mg米色泡沫。UPLC保留时间0.54min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=ppm 2.30(br s,4H),4.02(dd,J=11.68,8.86Hz,1H),4.41(dd,J=11.62,2.45Hz,1H),5.09(br s,2H),5.36(dd,J=8.80,2.20Hz,1H),6.94(dd,J=7.82,4.77Hz,1H),7.26(br s,1H),7.44-7.57(m,2H),7.68(d,J=7.70Hz,1H),7.78(s,1H),7.90(dd,J=4.71,1.53Hz,1H)。MS/ESI+272[M+H]$^+$。

[0474] 步骤f)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(11.9)。向50mL配备有磁力搅拌棒和回流冷凝器的两颈烧瓶中装入(R,Z)-3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)-N'-羟基苯甲脒(11.8)(477mg,1.35mmol)和2-Me-THF(13.5ml),随后装入Boc-Asp(OSu)-OBzl(2.5)[CAS140171-25-1](655mg,1.55mmol,来自巴亨公司(Bachem))。使反应混合物回流2d。在旋转蒸发仪上蒸发溶剂,得到1.30g粗产物。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到(S)-2-((叔丁氧基羰基)-氨基)-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(374mg,45.5.%)(11.9)。UPLC保留时间1.27min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=ppm 1.27(s,2H),1.44(s,11H),1.60(br s,3H),3.51(br d,J=4.89Hz,2H),4.06(dd,J=11.68,8.86Hz,1H),4.43(dd,J=11.61,2.32Hz,1H),4.90(br s,1H),5.14-5.27(m,3H),5.36-5.44(m,1H,)5.47-5.63(m,1H),6.95(dd,J=7.89,4.83Hz,1H),7.29(br s,3H),7.35(s,2H),7.55(t,J=7.76Hz,1H),7.66(br d,J=7.70Hz,1H),7.91(dd,J=4.77,1.34Hz,1H),8.03(d,J=7.70Hz,1H),8.09(s,1H)。MS/ESI+559[M+H]$^+$。

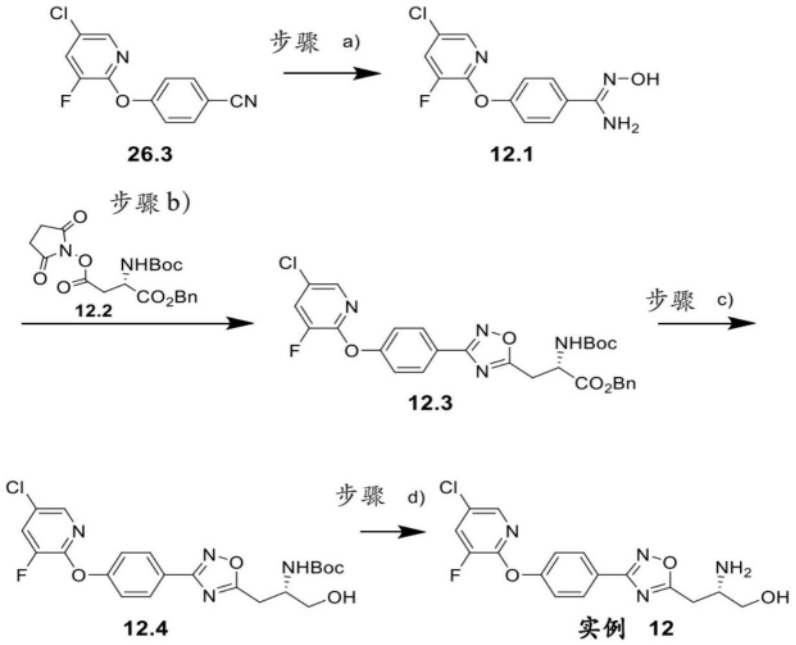
[0475] 步骤g)((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(11.10)。向100mL配备有磁力搅拌棒的单颈烧瓶中装入(S)-2-((叔丁氧基羰基)-氨基)-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(11.9)(350mg,0.627mmol)和THF(8.3ml)。在0℃下添加硼氢化锂(54.6mg,2.506mmol),并在10min后去除冷却浴。在rt下搅拌7hr后,将反应混合物倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取两次。用盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(63mg,22%)(11.10)。UPLC保留时间0.96min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=ppm 1.44(s,9H),3.31(br d,J=6.11Hz,2H),3.83(t,J=4.22Hz,2H),4.07(dd,J=11.68,8.86Hz,1H),4.21(br s,1H),4.45(dd,J=11.68,2.51Hz,1H),5.13-5.27(m,1H),5.42(dd,J=8.80,2.32Hz,1H),6.95(dd,J=7.89,4.83Hz,1H),7.28-7.30(m,1H),7.56(t,J=7.76Hz,1H),7.66(d,J=7.82Hz,1H),7.91(dd,J=4.77,1.59Hz,1H),8.10(d,J=7.70Hz,1H),8.17(s,1H)。MS/ESI+455[M+H]$^+$。

[0476] 步骤h)(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例11):向25mL配备有磁力搅拌棒的单颈烧瓶中装入((S)-1-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(11.10)(46mg,0.101mmol)和二噁烷(1ml)。添加在二噁烷中的2M HCl(0.506ml,1.012mmol),并在rt下搅拌混合物过夜。将反应混合物在真空中浓缩,用二氯甲烷研磨剩余白色固体两次并蒸发。将粗白色粉末在超声浴中用乙醚

研磨两次并倾析，得到呈白色粉末状的(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(38mg，99%)(实例11)。UPLC保留时间0.59min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝ppm 3.29-3.47(m,2H),3.59-3.79(m,3H),4.17(dd,J＝11.55,8.25Hz,1H),4.55(br dd,J＝11.61,2.45Hz,2H),5.62(dd,J＝8.13,2.14Hz,1H),7.02(dd,J＝7.82,4.77Hz,1H),7.40(dd,J＝7.82,1.59Hz,1H),7.64-7.76(m,2H),7.83(dd,J＝4.77,1.47Hz,1H),8.06(d,J＝7.70Hz,1H),8.18(s,1H),8.29(br s,3H)。MS/ESI+355[M+H]$^+$。

[0477] 实例12(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0478]



[0479] 步骤a)(Z)-4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-N'-羟基苯甲脒(12.1)。向100mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈烧瓶中添加26.3(2.82g，11.34mmol)、$NaHCO_3$(4.76g，56.7mmol)、羟胺盐酸盐(3.94g，56.7mmol)、乙醇(40ml)和水(15ml)(小心：气体形成)。将白色悬浮液加热至85℃，并搅拌100分钟。然后将其冷却至25℃。在真空中去除乙醇。添加水和乙酸乙酯，并用乙酸乙酯萃取水相。用盐水洗涤有机层，经Na_2SO_4干燥并去除溶剂，得到呈无色固体状的12.1(3.18g，97%)。UPLC保留时间0.73min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6)：δ＝ppm 9.62(1H,s),8.23(1H,dd),8.06(1H,d),7.71(2H,d),7.20(2H,d),5.82(2H,s)。MS/ESI 282.2[M+H]$^+$。

[0480] 步骤b)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(12.3)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加12.1(0.60g，2.066mmol)、12.2(0.985g，2.343mmol)和THF(13ml)。在25℃下搅拌无色溶液30分钟。然后将其加热至110℃并搅拌15h。在真空中去除溶剂。硅胶色谱法(梯度：环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色油状的12.3(829mg，71%)。UPLC保留时间1.41min(方法A)。^{1}H NMR(CDCl3)：δ＝ppm 8.05(2H,d),7.93(1H,d),7.55(1H,dd),7.28(5H,s),7.25(2H,s),5.58(1H,d),5.25-5.13(2H,m),4.90(1H,d),3.51(2H,dq),1.44(9H,s)。MS/ESI 569.4[M+H]$^+$。

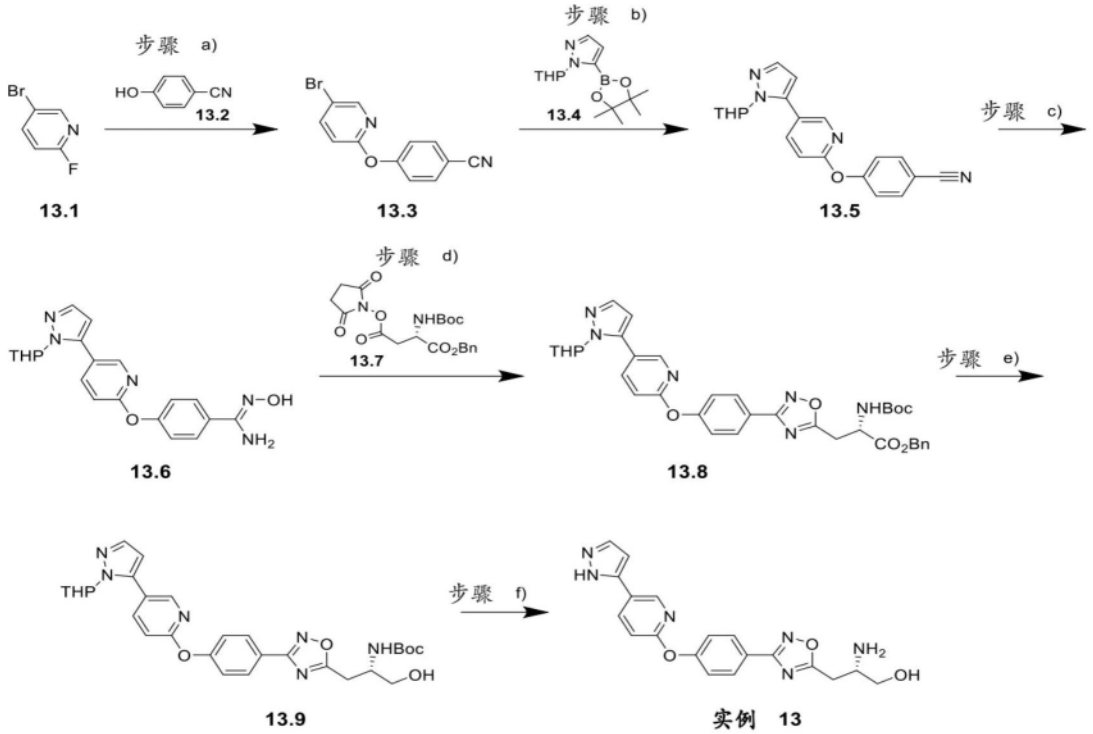
[0481] 步骤c)(S)-(1-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-

基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.4)。向25mL配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈圆底烧瓶中添加12.3(474mg,0.833mmol)。将烧瓶抽真空并用氩气回填三次。添加无水THF(8.0mL),并将溶液冷却至0℃。一次性添加$LiBH_4$(91mg,4.17mmol),并搅拌悬浮液1.5h。将反应混合物用甲醇淬灭。去除溶剂,将粗产物溶解在二氯甲烷中并吸附在硅胶上。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈粘稠无色油状的12.4(229mg,58%)。UPLC保留时间1.17min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=ppm 8.12(2H,d),7.93(1H,d),7.55(1H,dd),7.27(2H,d),5.21(1H,s),4.24-4.16(1H,s,br),3.81(2H,m),3.30(2H,d),1.44(9H,s)。MS/ESI 465.3$[M+H]^+$。

[0482] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例12)。向25mL配备有磁力搅拌棒的梨形烧瓶中添加12.4(225mg,0.484mmol)、CH_2Cl_2(5.0mL)和TFA(0.186mL,2.42mmol)。在25℃下搅拌无色溶液65h。去除溶剂和酸,并将残余物溶解在乙酸乙酯中。添加水性NaOH(0.1M)和乙酸乙酯,并用乙酸乙酯萃取水相。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。硅胶纯化(梯度:CH_2Cl_2/MeOH)得到呈无色油状的产物实例12,其在25℃下缓慢固化(64mg,36%)。UPLC保留时间0.74min(方法A)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=ppm 8.13(2H,d),7.93(1H,d),7.55(1H,dd),7.27(2H,d),3.71(1H,dd),3.56(1H,dd),3.53-3.45(1H,d),3.14(1H,dd),3.00(1H,dd),未观察到OH和NH_2。ES/ESI 365.2$[M+H]^+$。

[0483] 实例13(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇

[0484]



[0485] 步骤a)4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)苄腈(13.3)。将13.1(2.5g,14.2mmol)、13.2(1.86g,15.6mmol)和K_2CO_3(5.9g,42.6mmol)在DMF(70mL)中的悬浮液加热至110℃后维持18h。将反应混合物冷却至25℃。添加水和乙酸乙酯,并用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并去除溶剂。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙

酯)，得到呈无色固体状的化合物13.3(3.30g，84%)。UPLC保留时间1.10min(方法A)。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ＝ppm 8.23(1H,d)，7.85(1H,dd)，7.72-7.67(2H,m)，7.25-7.20(2H,m)，6.94(1H,d)。MS/ESI 275.1[M+H]$^+$。

[0486] 步骤b)4-((5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苄腈(13.5)。向250mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈圆底烧瓶中添加13.3(3.23g，11.74mmol)、K_3PO_4(7.48g，35.2mmol)、13.4(3.92g，14.1mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.678g，0.587mmol)和甲苯(70ml)。用氩气吹扫悬浮液15分钟。将气体入口用回流冷凝器代替，将反应混合物加热至110℃并搅拌2h。将悬浮液冷却至25℃，然后储存在冰箱中16h。添加水和乙酸乙酯，并用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤并去除溶剂。硅胶色谱法(梯度：环己烷/乙酸乙酯)和从乙酸乙酯结晶，得到呈无色固体状的化合物13.5(1.54g，38%)。UPLC保留时间1.09min(方法A)。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ＝ppm 8.33(1H,d)，7.94(1H,dd)，7.75-7.69(2H,m)，7.62(1H,d)，7.34-7.28(2H,m)，7.11(1H,d)，6.36(1H,d)，5.14(1H,dd)，4.16-4.05(1H,m)，3.59(1H,dt)，2.58(1H,ddt)，2.14-2.05(1H,m)，1.95-1.85(1H,m)，1.82-1.68(1H,m)，1.62-1.51(2H,m)。MS/ESI 347.2[M+H]$^+$。

[0487] 步骤c)(Z)-N'-羟基-4-((5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯甲脒(13.6)。向100mL配备有磁力搅拌棒的单颈烧瓶中添加羟胺盐酸盐(1.54g，22.1mmol)、$NaHCO_3$(1.86g，22.1mmol)和水(10ml)。在25℃下搅拌无色悬浮液(小心：气体形成)5分钟。添加化合物13.5(1.53g，4.42mmol)和乙醇(25ml)，并在85℃下搅拌反应混合物90分钟。去除乙醇，并添加水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤有机层，并经Na_2SO_4干燥。去除溶剂，并将残余物在硅胶上纯化(梯度：环己烷/乙酸乙酯)，得到呈无色固体状的化合物13.6(1.62g，97%)。UPLC保留时间0.71min(方法A)。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ＝ppm 8.33(1H,d)，7.89(1H,dd)，7.74-7.68(m,2H)，7.62(1H,d)，7.25-7.20(2H,m)，7.04(1H,d)，6.35(1H,d)，5.14(1H,dd)，4.87(s,2H)，4.09(1H,dd)，3.59(1H,td)，2.65-2.51(1H,m)，1.88(1H,d)，1.82-1.68(1H,m)，1.65-1.52(2H,m)。MS/ESI 380.4[M+H]$^+$。

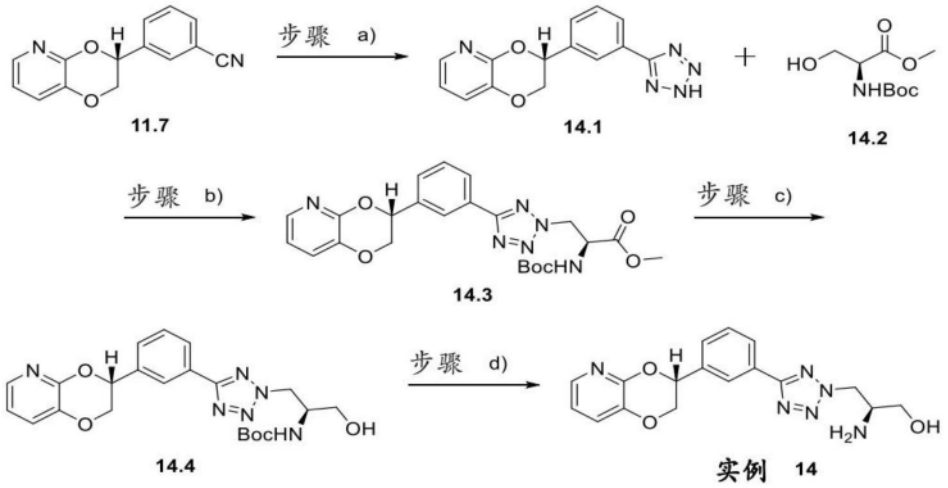
[0488] 步骤d)(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(13.8)。向50mL配备有磁力搅拌棒、回流冷凝器和橡胶隔膜的两颈圆底烧瓶中添加13.6(1.31g，3.45mmol)、13.7(1.60g，3.80mmol)和THF(20ml)。在25℃下搅拌无色溶液30分钟，然后加热至90℃后维持7天。去除溶剂，并将残余物在硅胶上纯化(梯度：环己烷/乙酸乙酯)，得到差向异构体混合物形式的13.8(1.68g，73%)，将其用于下一步骤中。UPLC保留时间1.39min(方法A)。MS/ESI 667.4[M+H]$^+$。

[0489] 步骤e)((2S)-1-羟基-3-(3-(4-((5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(13.9)。向25mL配备有磁力搅拌棒、气体入口和橡胶隔膜的两颈圆底烧瓶中添加13.8(634mg，0.951mmol)。将烧瓶抽真空并用氩气回填三次。添加无水THF(5.0mL)，并将无色溶液冷却至0℃。添加硼氢化锂(104mg，4.75mmol)，并将悬浮液搅拌1h。将反应混合物用甲醇淬灭。去除溶剂，将粗产物溶解在二氯甲烷中并在硅胶上纯化(梯度：环己烷/乙酸乙酯)，得到差向异构体混合物形式的13.9(白色固体)(276mg，52%)，将其用于下一步骤中。UPLC保留时间1.14min(方法A)。MS/ESI 563.4[M+H]$^+$。

[0490] 步骤f)(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-氨基丙-1-醇(实例13)。向25mL配备有磁力搅拌棒的单颈圆底烧瓶中添加13.9(276mg,0.491mmol)、二噁烷(5.0mL)和水性HCl(5.0mL,10.00mmol,2M溶液)。在25℃下搅拌浑浊溶液18h。去除二噁烷和水,并通过RP C18柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,液体注射,在水中的MeCN,10%-35%)纯化残余物。去除乙腈,并用2M水性NaOH碱化水相。添加乙酸乙酯,并用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈无色固体状的实例13(112mg,60%)。UPLC保留时间0.59min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=ppm 13.00(1H,s),8.65(1H,s),8.30(1H,d),8.07(2H,d),7.83(1H,s,br),7.35(2H,d),7.20(1H,d),6.79(1H,s),4.80(1H,m),3.38(2H,m),3.22(1H,m),3.15(1H,dd),2.88(1H,dd),1.75(2H,m)。MS/ESI 379.4$[M+H]^+$。

[0491] 实例14(S)-2-氨基-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

[0492]



[0493] 步骤a)(R)-3-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(14.1)。将(R)-3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苄腈(11.7)(500mg,2.099mmol)、二丁基氧化锡(104mg,0.42mmol,[CAS:818-08-6])和TMS-叠氮化物(509mg,4.2mmol,[CAS:4648-54-8])在甲苯(11.70ml)中的悬浮液加热至100℃后维持21.5h。用甲醇(50ml)稀释冷反应混合物并在真空中浓缩。用乙醚/二氯甲烷1:1加上少量甲醇研磨粗产物并过滤。用乙醚/二氯甲烷1:1洗涤固体并干燥,得到呈米色粉末状的(R)-3-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(386mg,65.4%)(14.1)。UPLC保留时间0.70min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=ppm 2.99-3.66(m,4H),4.17(dd,J=11.62,8.31Hz,1H),4.55(dd,J=11.62,2.45Hz,1H),5.61(dd,J=8.19,2.20Hz,1H),7.02(dd,J=7.95,4.77Hz,1H),7.39(dd,J=7.82,1.47Hz,1H),7.64-7.76(m,2H),7.84(dd,J=4.65,1.47Hz,1H),8.06(d,J=7.21Hz,1H),8.21(s,1H)。MS/ESI$^+$282$[M+H]^+$。

[0494] 步骤b)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(14.3)。在0℃下在氮气下向(R)-3-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(14.1)(336mg,0.729mmol)在THF(14.6mL)中的溶液中添加DIAD(419g,1.822mmol)、PPh_3(478mg,1.822mmol,2.50)和Boc-L-Ser-OMe(14.2)(420mg,1.822mmol)。将所得混合物在室温搅拌4.5h。添加Isolute,

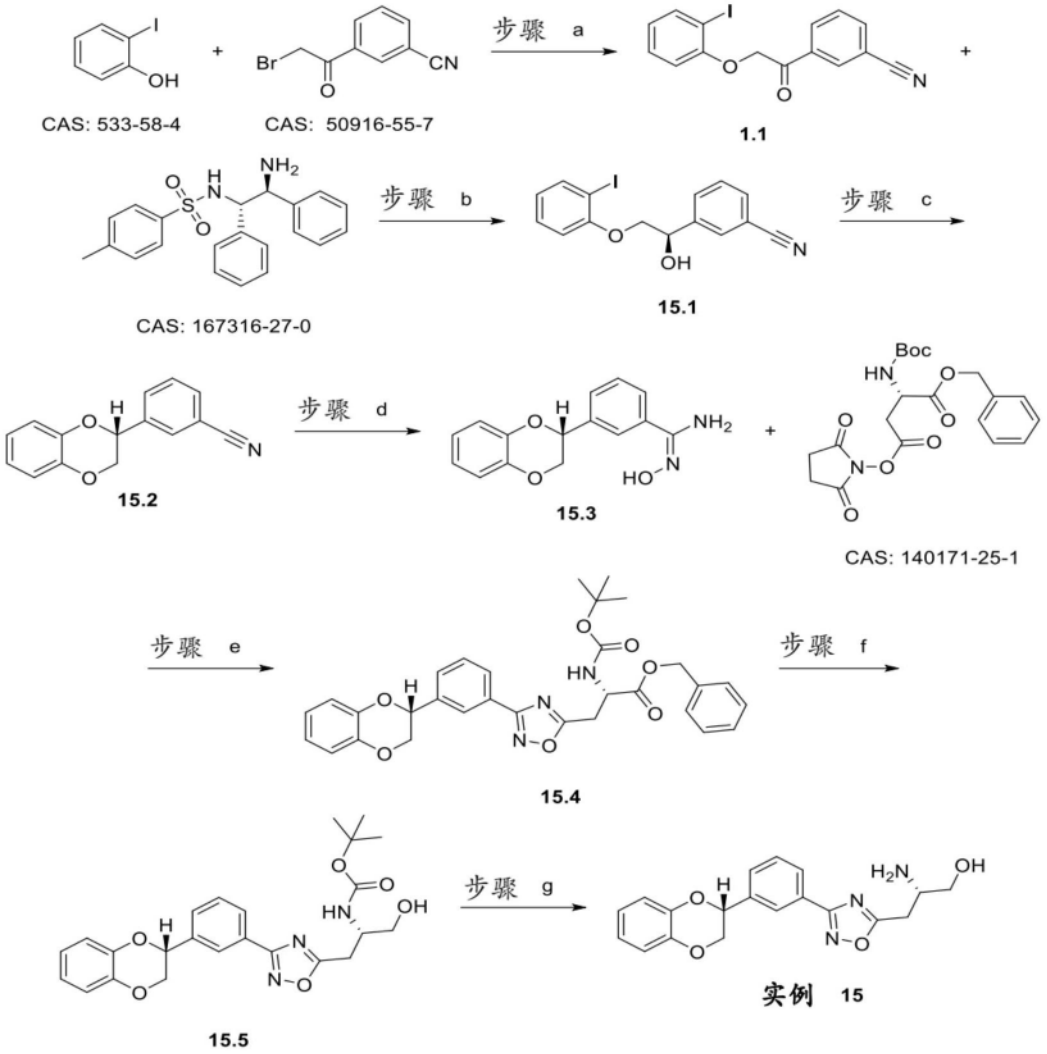
将混合物在真空中浓缩，并将残余物在硅胶上纯化(乙酸乙酯/环己烷)，得到(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(490mg，98%)(14.3)。UPLC保留时间1.09min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=ppm 1.44(s,9H),3.80(s,7H),3.95(dd,J=11.43,3.73Hz,4H),4.04-4.17(m,2H),4.34-4.49(m,1H),4.91(br s,1H),5.05-5.22(m,1H),5.27-5.50(m,4H),6.95(dd,J=7.89,4.83Hz,1H),7.28-7.32(m,1H),7.52-7.65(m,2H),7.91(dd,J=4.77,1.59Hz,1H),8.15(d,J=7.58Hz,1H),8.24(s,1H)。MS/ESI$^+$483[M+H]$^+$。

[0495] 步骤c)((S)-1-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(14.4)。在0℃下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)-氨基)-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(14.3)(950mg，1.772mmol)在THF(17.7mL)中的溶液中逐滴添加$LiBH_4$(3.54mL，在THF中的2摩尔溶液，7.09mmol)，并在0℃下搅拌混合物过夜。将混合物冷却至0℃，并用水和1M盐酸淬灭，得到约7的pH。将混合物用二氯甲烷稀释，并用水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶上纯化(乙酸乙酯/环己烷)，得到((S)-1-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(264mg，32%)(14.4)。UPLC保留时间0.94min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=ppm 1.42(s,10H),3.75(t,J=4.95Hz,2H),4.08(dd,J=11.61,8.80Hz,1H),4.27(br s,1H),4.46(dd,J=11.62,2.45Hz,1H),4.91(br d,J=5.87Hz,2H),5.08-5.20(m,1H),5.43(dd,J=8.86,2.26Hz,1H),6.95(dd,J=7.82,4.77Hz,1H),7.28-7.30(m,1H),7.53-7.63(m,2H),7.90(dd,J=4.83,1.53Hz,1H),8.17(d,J=7.46Hz,1H),8.25(s,1H)。MS/ESI$^+$455[M+H]$^+$。

[0496] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例14)。在0℃下在氮气下，向((S)-1-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(14.4)(230mg，0.506mmol)在二噁烷(5.06mL)中的溶液中添加在二噁烷中的盐酸(1.265ml，5.06mmol，4M溶液)。在rt下搅拌反应混合物度过周末，然后在真空中浓缩。将所得固体用乙醚研磨三次，并从水/乙腈中冻干，得到HCl盐形式的(S)-2-氨基-3-(5-(3-((R)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(206mg，100%)(实例14)。UPLC保留时间0.58min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=ppm 3.60-3.68(m,1H),3.70-3.76(m,2H),4.12-4.23(m,2H),4.56(br d,J=11.74Hz,1H),4.91-5.14(m,2H),5.63(br d,J=7.95Hz,1H),6.96-7.07(m,1H),7.40(br d,J=7.70Hz,1H),7.64-7.74(m,2H),7.83(br d,J=3.55Hz,1H),8.12(br d,J=6.97Hz,1H),8.24(br s,1H),8.34(br s,3H)。MS/ESI$^+$355[M+H]$^+$。

[0497] 实例15(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

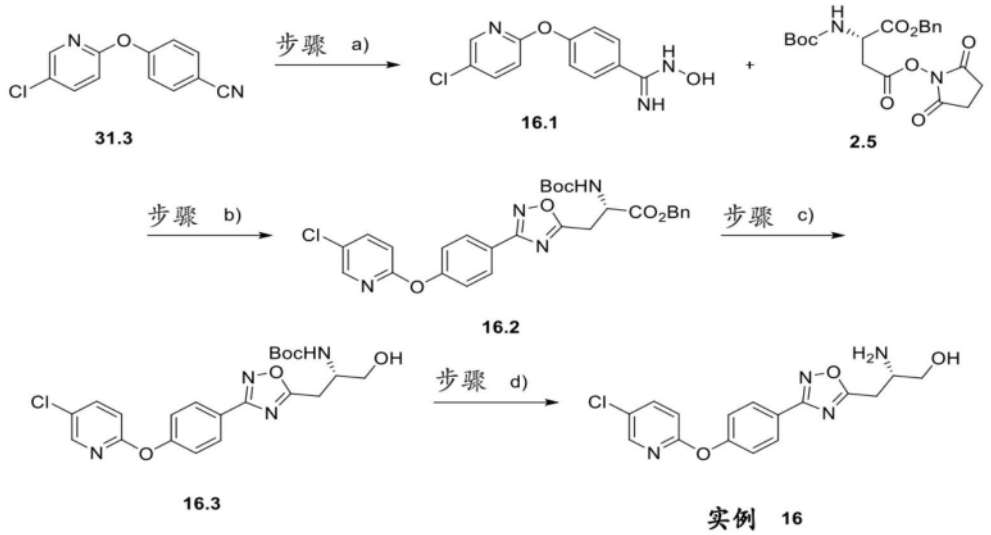
[0498]



[0499] 通过用于合成实例1的类似程序，将手性磺酰胺用其S,S-对映异构体[CAS：167316-27-7]代替来制备(S)-2-氨基-3-(3-(3-((R)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例15)。分离到游离碱形式的实例15。UPLC保留时间0.76min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ＝ppm ppm 1.82(br.s.,3H),3.02(dd,J＝15.59,8.01Hz,1H),3.16(dd,J＝15.53,4.65Hz,1H),3.47-3.61(m,2H),3.73(dd,J＝10.45,4.22Hz,1H),4.07(dd,J＝11.49,8.93Hz,1H),4.42(dd,J＝11.49,2.45Hz,1H),5.22(dd,J＝8.86,2.26Hz,1H),6.88-7.06(m,4H),7.53-7.64(m,2H),8.07-8.19(m,2H)。MS/ESI $^{+}$354[M+H]$^{+}$。

[0500] 实例16(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0501]



[0502] 步骤a)4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(16.1)。向100mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(纯空气)的单颈圆底烧瓶中添加羟胺盐酸盐(3.89g,55.9mmol)、$NaHCO_3$(4.70g,55.9mmol)和水(8ml)。搅拌白色悬浮液(小心:气体形成)约10分钟。添加4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苄腈(31.3)(2.58g,11.19mmol)和EtOH(30ml),将反应混合物加热至85℃并搅拌90分钟。LC-MS分析揭示在70分钟内完全转化。将反应混合物冷却至rt,并储存在冰箱中2天。在真空中去除EtOH,并将水/EtOAc添加至白色固体中。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na2SO4干燥。在真空中浓缩,得到呈白色固体状的4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(2.91g,99%)(16.1)。UPLC保留时间0.65min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.60(s,1H),8.21(d,J=2.3Hz,1H),7.97(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.70(d,J=8.8Hz,2H),7.14(d,J=8.7Hz,2H),7.12(d,J=8.7Hz,1H),5.81(s,2H)。MS/ESI$^+$264.1,266.1[M+H]$^+$。

[0503] 步骤b)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(16.2)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(16.1)(1.45g,5.50mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl(2.5)(2.54g,6.05mmol)和THF(15ml)。将小瓶密封,并在rt下搅拌无色溶液7小时。在6小时内完全转化为酯。将反应混合物储存在冰箱中过夜。然后将其加热至120℃并搅拌5小时。将所得黄色溶液冷却至室温,并在真空中去除THF,得到黄色油状物。柱色谱法(吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-25%)得到呈浅黄色粘稠泡沫状的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(2.94g,97%)(16.2)。UPLC保留时间1.39min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.15(d,J=2.4Hz,1H),8.04(d,J=8.8Hz,2H),7.69(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.30-7.28(m,5H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),6.95(d,J=8.7Hz,1H),5.58(d,J=8.0Hz,1H),5.20(d,J=2.7Hz,2H),4.93-4.86(m,1H),3.51(qd,J=16.2,5.0Hz,2H),1.44(s,9H)。MS/ESI$^+$551.2,553.2[M+H]$^+$。

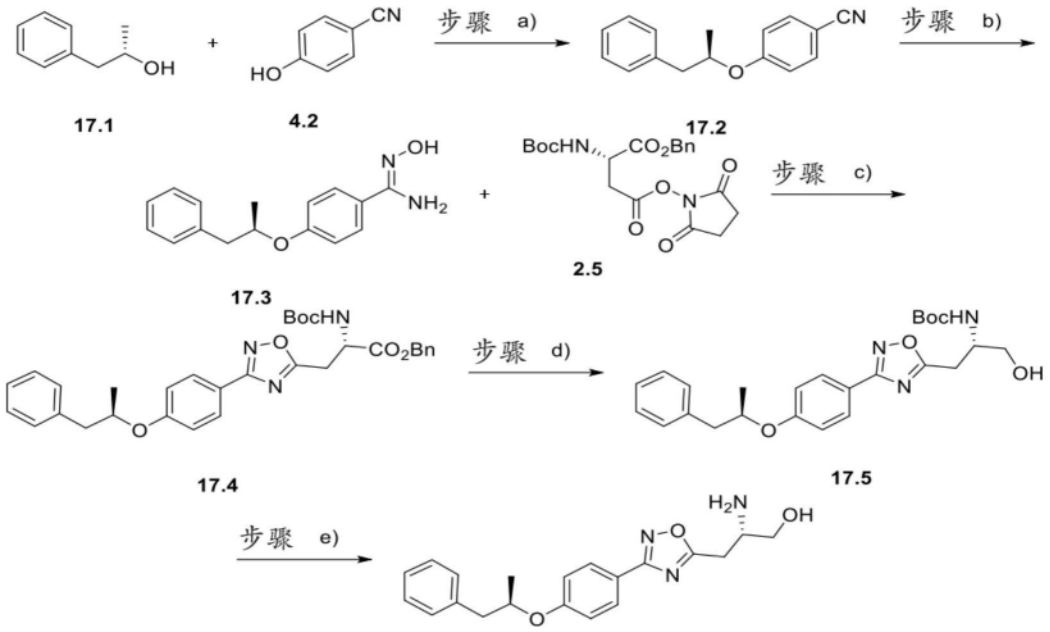
[0504] 步骤c)(S)-(1-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(16.3)。向25mL配备有磁力搅拌棒的两颈圆底烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(16.2)(0.681g,1.236mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar再填充三次。添加无水THF

(5.0ml)，并将溶液冷却至0℃。将$LiBH_4$(0.081g，3.71mmol)添加至反应混合物中，并搅拌45分钟。过滤悬浮液并添加CH_2Cl_2。将其储存在冰箱中过夜。添加硅胶(小心：气体形成)。柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，在环己烷中的EtOAc，0-50%)得到呈白色泡沫状的(S)-(1-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.272g，49.2%)(16.3)。UPLC保留时间1.11min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ=8.15(d，J=2.6Hz，1H)，8.10(d，J=8.7Hz，2H)，7.69(dd，J=8.7，2.6Hz，1H)，7.23(d，J=8.7Hz，2H)，6.95(d，J=8.7Hz，1H)，5.23(s br，1H)，4.23-4.15(m，1H)，3.80(dq，J=11.2，5.8，4.7Hz，2H)，3.29(d，J=5.9Hz，2H)，2.01(s br，1H)，1.43(s，9H)。MS/ESI$^+$447.3，449.3[M+H]$^+$。

[0505] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例16)。--向50mL配备有磁力搅拌棒的单颈圆底烧瓶中添加(S)-(1-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(16.3)(0.270g，0.604mmol)、二氯甲烷(8ml)和TFA(0.233ml，3.02mmol)。在rt下搅拌无色溶液6天。反应缓慢：在2天内仍然没有完全转化。此外，形成了副产物。添加硅胶和更多的二氯甲烷。然后在真空中去除溶剂。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf，吸收在硅胶上，在CH_2Cl_2中的MeOH，0-10%)纯化，得到呈白色固体状的(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(0.147g，70.2%)(实例16)。UPLC保留时间0.73min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ=8.25(d，J=2.5Hz，1H)，8.07(d，J=8.7Hz，2H)，8.03(dd，J=8.8，2.7Hz，1H)，7.35(d，J=8.7Hz，2H)，7.21(d，J=8.8Hz，1H)，5.51(t，J=4.7Hz，1H)，3.76-3.59(dq，J=31.2，6.0Hz，3H)，3.44-3.25(m，2H)。MS/ESI$^+$347.1，349.1[M+H]$^+$。

[0506] 实例17(S)-2-氨基-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇

[0507]



实例 17

[0508] 步骤a)(R)-4-((1-苯基丙-2-基)氧基)苄腈(17.2)。向50mL配备有磁力搅拌棒的

单颈圆底烧瓶中添加(S)-1-苯基丙-2-醇(17.1)(0.999ml,7.26mmol,ABCR股份有限公司(ABCR GmbH))、4-氰基酚(4.2)(0.865g,7.26mmol)、PPh_3(2.476g,9.44mmol)和THF(25.0ml)。所有固体完全溶解后,添加DIAD(1.836ml,9.44mmol)。在rt下搅拌黄色溶液(小心:变得非常温热)3.5小时。然后将其储存在冰箱里度过周末。在真空中去除溶剂。添加二异丙醚和环已烷并在硅胶垫上过滤黄色溶液(以去除一些Ph_3PO)。将溶液在真空中浓缩,得到强黄色油状物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环已烷中的EtOAc(0-5%),级分)纯化,得到(R)-4-((1-苯基丙-2-基)氧基)苄腈(0.954g,55.4%)(17.2)。UPLC保留时间1.24min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.57-7.52(m,2H),7.32-7.27(m,2H),7.25-7.20(m,3H),6.93-6.88(m,2H),4.65(h,J=6.1Hz,1H),3.08(dd,J=13.8,6.2Hz,1H),2.87(dd,J=13.8,6.3Hz,1H),1.34(d,J=6.1Hz,3H)。MS/ESI未观察到电离$[M+H]^+$。TLC Rf=0.32(环已烷/乙酸乙酯10:1,硅胶)。

[0509] 步骤b)(R,Z)-N'-羟基-4-((1-苯基丙-2-基)氧基)苯甲脒(17.3)。向50mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈圆底烧瓶中添加羟胺盐酸盐(1.397g,20.10mmol)、$NaHCO_3$(1.689g,20.10mmol)和水(5.0ml)。在rt下搅拌悬浮液(小心:气体形成)10分钟。然后添加在EtOH(15ml)中的(R)-4-((1-苯基丙-2-基)氧基)苄腈(17.2)(0.954g,4.02mmol),并将反应混合物加热至85℃。将其搅拌100分钟。然后将白色悬浮液储存在冰箱中过夜。在真空中去除EtOH,并添加水/EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na2SO4干燥。在真空中浓缩,得到浅黄色油状物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环已烷中的EtOAc(0-50%),级分)纯化,得到呈浑浊油状的(R,Z)-N'-羟基-4-((1-苯基丙-2-基)氧基)苯甲脒(0.976g,90%)(17.3)。UPLC保留时间0.81min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.59-7.52(m,2H),7.34-7.21(m,5H),6.93-6.88(m,2H),4.87(s,2H),4.63(h,J=6.1Hz,1H),3.11(dd,J=13.7,5.9Hz,1H),2.85(dd,J=13.7,6.6Hz,1H),1.33(d,J=6.1Hz,3H)。MS/ESI$^+$271.2$[M+H]^+$。

[0510] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(17.4)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加(R,Z)-N'-羟基-4-((1-苯基丙-2-基)氧基)苯甲脒(17.3)(0.487g,1.802mmol)、Boc-Asp(OSu)-Obzl(2.5)(0.833g,1.982mmol)和THF(6.0ml)。在rt下搅拌无色溶液2小时。根据LC-MS分析在105分钟内全部消耗。然后将反应混合物加热至120℃,并搅拌3小时。然后将EtOAc添加至浅黄色溶液中,并将混合物储存在冰箱中度过周末。在真空中去除溶剂。添加二氯甲烷和硅胶。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环已烷中的EtOAc,0-15%)纯化,得到呈"灰色"油状的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(0.814g,81%)(17.4)。UPLC保留时间1.48min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.94-7.88(m,2H),7.34-7.22(m,10H),6.97-6.92(m,2H),5.60(d,J=8.1Hz,1H),5.25-5.12(m,2H),4.95-4.83(m,1H),4.68(dt,J=12.3,6.1Hz,1H),3.59-3.39(m,2H),3.12(dd,J=13.7,5.9Hz,1H),2.87(dd,J=13.7,6.5Hz,1H),1.44(s,9H),1.35(d,J=6.1Hz,3H)。MS/ESI$^+$558.4$[M+H]^+$。

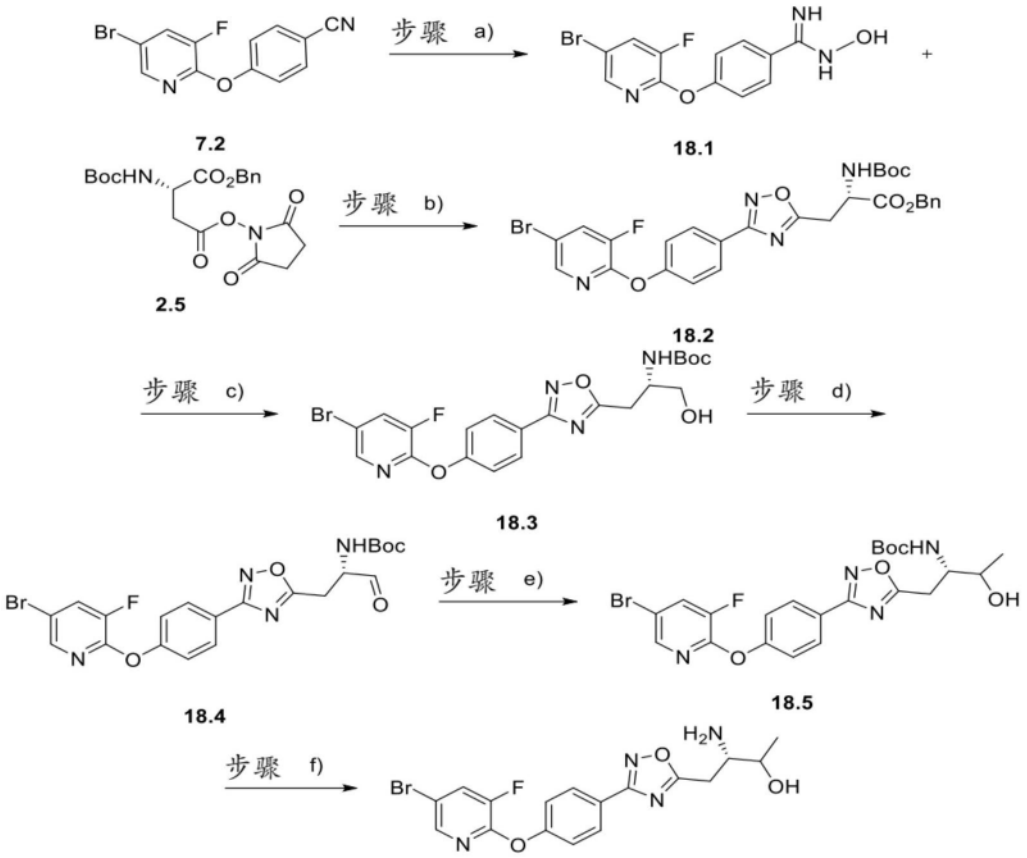
[0511] 步骤d)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(17.5)。向10mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈锥形烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-

基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(17.4)(0.443g,0.794mmol)。将小瓶抽真空并用Ar回填三次。添加无水THF(3.0ml),并将溶液冷却至0℃。然后一次性添加$LiBH_4$(0.087g,3.97mmol),并搅拌悬浮液45分钟。用MeOH淬灭反应。在真空中去除溶剂。添加二氯甲烷和硅胶。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-50%和0-50%)纯化两次,得到(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(0.168g,46.6%)(17.5)。UPLC保留时间1.24min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.96(d,J=8.8Hz,2H),7.34-7.20(m,5H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),5.29-5.19(m,1H),4.67(h,J=6.2Hz,1H),4.23-4.14(m,1H),3.86-3.74(m,2H),3.34-3.19(m,2H),3.11(dd,J=13.7,5.9Hz,1H),2.87(dd,J=13.7,6.5Hz,1H),2.73(s,1H),1.43(s,9H),1.34(d,J=6.1Hz,3H)。MS/ESI$^+$454.3[M+H]$^+$。

[0512] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(实例17)。向10mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸苯甲酯(17.5)(0.168g,0.370mmol)、DCM(4.0ml)和TFA(0.143ml,1.852mmol)。在rt下搅拌无色溶液3天。同时,其变成了橙色。在真空中去除溶剂和酸。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在$CH2Cl_2$中的MeOH,0-10%)纯化。在相同条件下再次纯化产物,得到呈无色油状的(S)-2-氨基-3-(3-(4-(((R)-1-苯基丙-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-1-醇(0.108g,78%)(实例17)。UPLC保留时间0.84min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.86(d,J=8.8Hz,2H),7.30-7.19(m,5H),6.89(d,J=8.9Hz,2H),4.61(h,J=6.1Hz,1H),3.97(d,J=9.1Hz,1H),3.90-3.83(m,1H),3.79(dd,J=11.7,6.5Hz,1H),3.37-3.14(m,2H),3.06(dd,J=13.7,5.9Hz,1H),2.82(dd,J=13.7,6.5Hz,1H),1.28(d,J=6.0Hz,3H)。MS/ESI$^+$354.3[M+H]$^+$。

[0513] 实例18(3S)-3-氨基-4-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丁-2-醇

[0514]



实例 18

[0515] 步骤a)4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(18.1)。向50mL配备有磁力搅拌棒和冷凝器(空气)的单颈梨形烧瓶中添加4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苄腈(7.2)(763mg,2.60mmol)、羟胺盐酸盐(905mg,13.02mmol)、$NaHCO_3$(1093mg,13.02mmol)和EtOH(15.0)/水(5.0mL)。在85℃下搅拌白色悬浮液80分钟。在真空中去除EtOH。添加水和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。在真空中浓缩,得到呈白色固体状的4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(0.849g,98%)(18.1)。UPLC保留时间0.75min(方法A)。MS/ESI$^+$326.2,328.2[M+H]$^+$。

[0516] 步骤b)(S)-3-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苯甲酯(18.2)。向20mL配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)-N-羟基苯甲脒(18.1)(470mg,1.441mmol)、Boc-Asp(OSu)-OBzl(2.5)(666mg,1.585mmol)和THF(13.0ml)。在110℃下搅拌溶液16小时。获得悬浮液。在真空中去除挥发物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,0-16%)纯化,得到(S)-3-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苯甲酯(433mg,49%)(18.2)。UPLC保留时间1.44min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.05-8.01(m,2H),7.99(d,J=2.1Hz,1H),7.66(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.28-7.21(m,7H),5.56(d,J=7.7Hz,1H),5.23-5.12(m,2H),4.91-4.83(m,1H),3.49(qd,J=16.3,5.1Hz,2H),1.42(s,9H)。19F NMR(376MHz,CDCl3)δ=-132.98。MS/ESI$^+$613.3,615.3[M+H]$^+$。

[0517] 步骤c)(S)-(1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-

基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.3)。向25mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈圆底烧瓶中添加(S)-3-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苯甲酯(18.2)(433mg,0.706mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填五次。添加无水THF(8.0ml),并将澄清溶液冷却至0℃。添加$LiBH_4$(61.5mg,2.82mmol)之后,搅拌反应混合物2.5hr。在真空中去除挥发物。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,20%-45%)纯化,得到呈无色粘稠油状的(S)-(1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(217mg,60.4%)(18.3)。UPLC保留时间1.18min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.12(dd,J=9.1,2.2Hz,2H),8.01(d,J=2.1Hz,1H),7.67(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.28(d,J=1.9Hz,2H),5.22(sbr,1H),4.24-4.15(m,1H),3.86-3.76(m,2H),3.29(d,J=6.0Hz,2H),1.44(s,9H)。19F NMR(376MHz,CDCl3)δ=-132.96。MS/ESI$^+$509.2,511.2[M+H]$^+$。

[0518] 步骤d)(S)-(1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.4)。向12mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加(S)-(1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.3)(217mg,0.426mmol)、DCM(5.0ml)和DMP(208mg,0.490mmol)。在rt下搅拌白色悬浮液28分钟。添加数滴饱和$NaHCO_3$水溶液和饱和$Na2_S2O_3$水溶液,并在rt下搅拌双相系统2小时。同时,两相变得澄清。添加水和二氯甲烷。用CH2Cl2萃取水相一次,并用EtOAc萃取一次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,20%-26.5%至34.3%)纯化,得到呈白色硬泡沫状的(S)-(1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(177mg,82%)(18.4)。UPLC保留时间1.22min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.75(s,1H),8.12-8.07(m,2H),8.01(d,J=2.1Hz,1H),7.67(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.28(d,J=2.0Hz,2H),5.67(d,J=6.9Hz,1H),4.69-4.56(m,1H),3.50(d,J=5.3Hz,2H),1.46(s,9H)。MS/ESI$^+$507.1,509.1[M+H]$^+$。

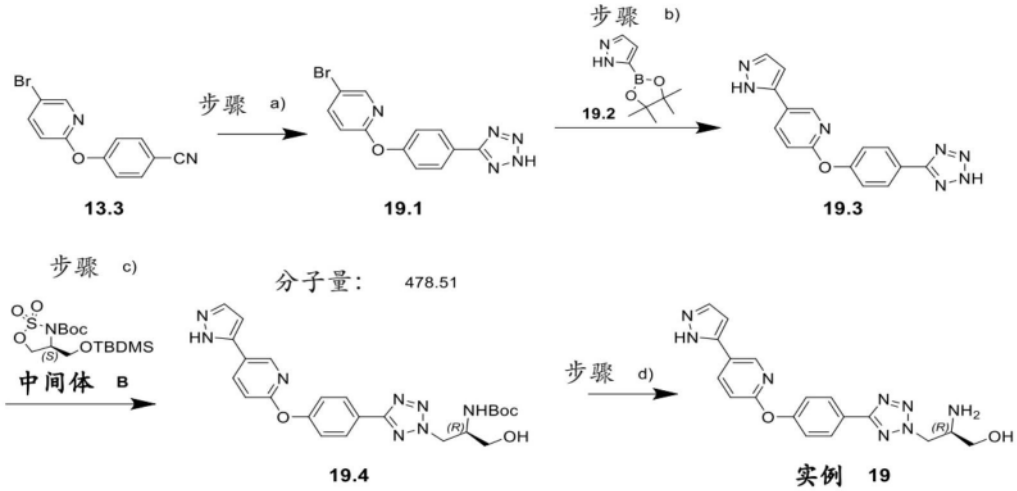
[0519] 步骤e)((2S)-1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.5)。向10mL配备有磁力搅拌棒、橡胶隔膜和气体入口的两颈锥形烧瓶中添加(S)-(1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.4)(91.3mg,0.180mmol)。将烧瓶抽真空并用Ar回填五次。添加无水THF(1.00mL),并将无色溶液冷却至0℃。然后小心地添加在THF中的MeMgBr(0.25mL,0.750mmol)(添加期间气体形成),并将反应混合物搅拌2.5小时(2小时后去除冰浴)。用数滴MeOH,然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应。将其储存在冰箱中过夜。添加EtOAc和水。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在环己烷中的EtOAc,15%-27.5%至40%)纯化,得到((2S)-1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60.2mg,63.9%)(18.5)。UPLC保留时间1.22min(方法A)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.12(dd,J=8.9,2.2Hz,2H),8.01(d,J=2.0Hz,1H),7.67(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.28(d,J=1.9Hz,3H),5.14(d,J=6.7Hz,1H),4.07-3.93(m,2H),3.38-3.18(m,2H),1.43(s,9H),1.26(d,J=2.3Hz,3H)。19F NMR(376MHz,CDCl3)δ=-132.99。MS/

ESI$^+$523.3,525.3[M+H]$^+$。

[0520] 步骤f)(3S)-3-氨基-4-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丁-2-醇(实例18)。向12mL配备有磁力搅拌棒的单颈梨形烧瓶中添加((2S)-1-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-羟基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.5)(60.2mg,0.115mmol)、二噁烷(1.00ml)和水性HCl(1.00mL,2.000mmol)。在rt下搅拌所得浑浊溶液4天。添加水、2M水性NaOH(5.0mL)和EtOAc。用EtOAc萃取水相两次。用盐水洗涤有机层,合并并经Na_2SO_4干燥。通过柱色谱法(ISCO CombiFlash Rf,吸收在硅胶上,在$CH2Cl_2$中的MeOH,0-5%)纯化,得到呈无色油状和78:22非对映异构体混合物形式的(3S)-3-氨基-4-(3-(4-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丁-2-醇(33.9mg,67.5%)(实例18)。UPLC保留时间0.79min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.16-8.09(m,2H),8.00(d,J=2.1Hz,1H),7.67(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.27(d,J=8.8Hz,3H),3.71-3.61(m,1H),3.22-3.12(m,2H),3.02-2.92(m,1H),1.28(d,J=6.2Hz,3H)。MS/ESI$^+$423.2,425.2[M+H]$^+$。

[0521] 实例19(R)-3-(5-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-氨基丙-1-醇

[0522]



[0523] 步骤a)2-(4-(2H-四唑-5-基)苯氧基)-5-溴吡啶(19.1)。在室温下,将Bu_2SnO(0.204g,0.818mmol)添加至13.3(1.5g,5.45mmol)和三甲基硅烷基叠氮化物(1.447mL,10.91mmol)在甲苯(20ml)中的溶液中。在100℃下搅拌反应混合物(黄色溶液)16h。浓缩混合物,用乙醚研磨粗产物,并滤出呈白色固体状的19.1(1.28g,70%)。UPLC保留时间0.86min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d6):δ=16.82(s,br,1H),8.33(d,J=2.5Hz,1H),8.24-8.00(m,3H),7.51-7.29(m,2H),7.17(d,J=8.7Hz,1H)。MS/ESI 318.1[M+H]$^+$。

[0524] 步骤b)2-(4-(2H-四唑-5-基)苯氧基)-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶(19.3)。将化合物19.1(1.2g,3.77mmol)和19.2(0.732g,3.77mmol)溶解在二噁烷(15ml)和水(15ml)中。然后在氩气下添加K_3PO4(2.402g,11.32mmol)和$PdCl_2$(dtbpf)(0.246g,0.377mmol),并在120℃下搅拌反应混合物16h。使反应混合物吸收在Isolute上并在旋转蒸发仪(RotaVap)上干燥至干。将反应混合物在硅胶上纯化(梯度:乙酸乙酯/MeOH),得到化合物19.3(1.41g,纯度为81%)。UPLC保留时间0.67min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=12.97(s,br,1H),8.62(s,1H),8.25(m,1H),8.05(m,2H),7.78(s,br,1H),7.25(m,2H),7.10(m,1H),6.76(s,1H),未观察到

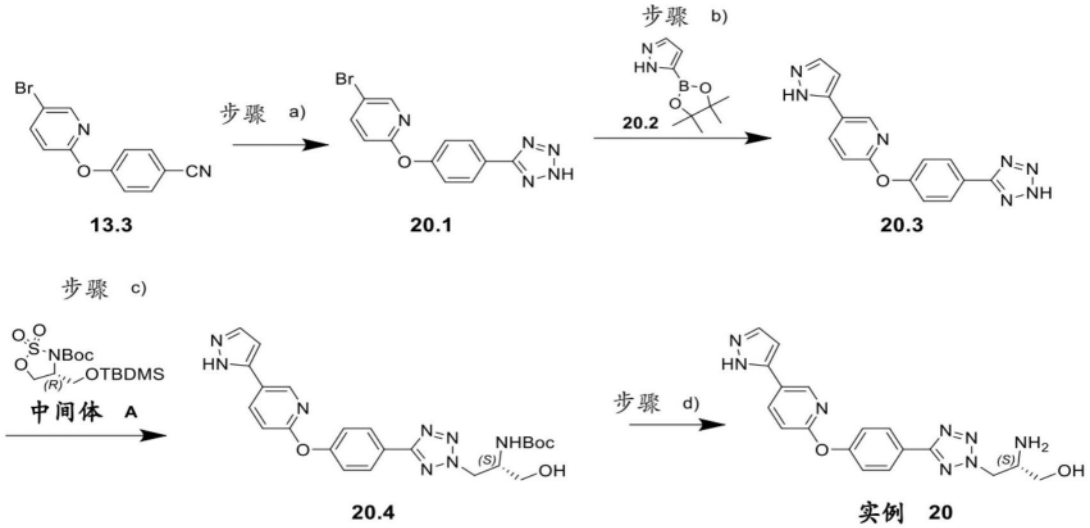
四唑H。MS/ESI 306.2[M+H]$^+$。

[0525] 步骤c)(R)-(1-(5-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(19.4)。在室温下,将中间体B(166mg,0.452mmol)添加至19.3(115mg,0.377mmol)和Cs_2CO_3(368mg,1.13mmol)在DMA(4mL)中的混合物中。在70℃下搅拌反应混合物16h。添加盐水和CH_2Cl_2,并用CH_2Cl_2(3x)萃取混合物。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物在硅胶上纯化(梯度:乙酸乙酯/MeOH),得到呈白色固体状的19.4(30mg,纯度为83%)。UPLC保留时间0.89min(方法A)。MS/ESI 479.4[M+H]$^+$。

[0526] 步骤d)(R)-3-(5-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-氨基丙-1-醇(实例19)。将在二噁烷中的4M HCl(0.157mL,0.627mmol)添加至19.4(30mg,0.063mmol)在二噁烷(0.5ml)中的溶液中。在室温下搅拌所得悬浮液1hr,用乙醚稀释。滤出无色固体,并通过SFC纯化,得到呈无色粉末状的实例19(10mg,39%)。UPLC保留时间0.56min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.64(1H,d),8.31(1H,dd),8.13(3H,m),7.86(2H,d),7.43(2H,d),7.23(1H,d),6.78(1H,d),5.50(1H,m),4.78(1H,dd),4.63(1H,dd),3.85(1H,m),3.65(1H,dd),3.55(1H,dd),未观察到吡唑NH。MS/ESI 379.3[M+H]$^+$。

[0527] 实例20(S)-3-(5-(4-((5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-氨基丙-1-醇

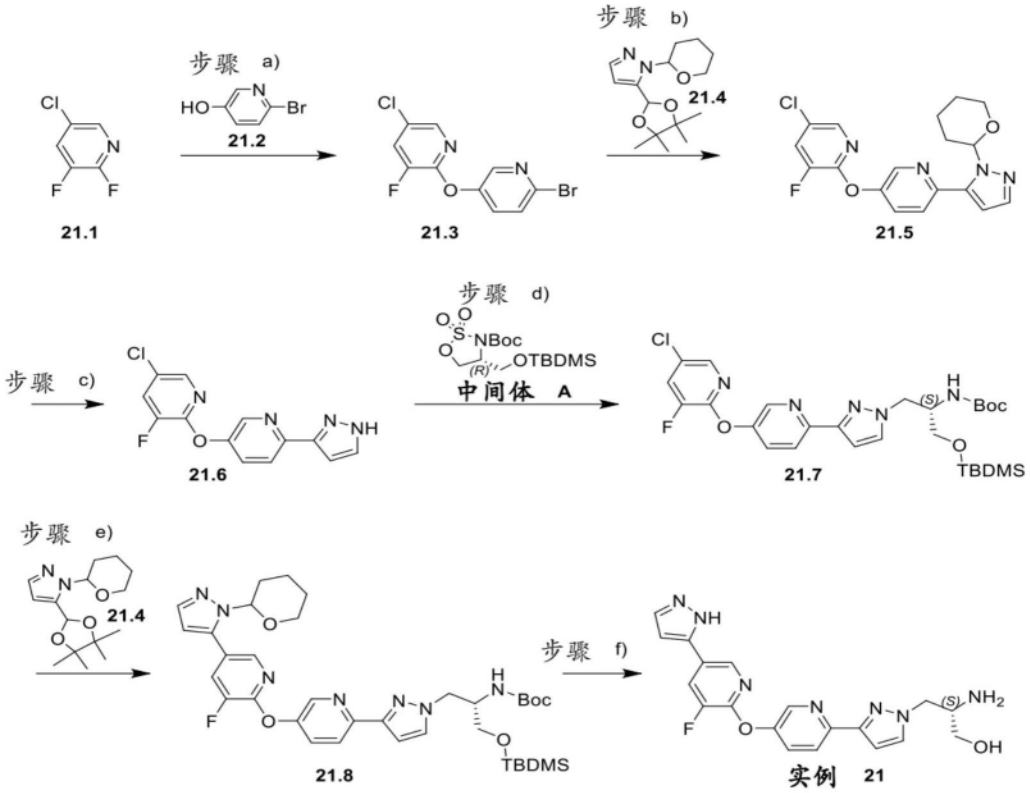
[0528]



[0529] 实例20是通过用于合成实例19的类似程序,将中间体B用其R-对映异构体中间体A代替来制备。分离到盐酸盐形式的实例20。UPLC保留时间0.58min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.64(1H,d),8.38(3H,m),8.30(1H,dd),8.14(2H,d),7.80(1H,m),7.37(2H,d),7.20(1H,d),6.78(1H,d),5.05(1H,dd),5.00(1H,dd),3.84(1H,m),3.75(1H,dd),3.67(1H,dd),未观察到OH和吡唑NH。MS/ESI 379.2[M+H]$^+$。

[0530] 实例21(S)-2-氨基-3-(3-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

[0531]



[0532] 步骤a)2-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-5-氯-3-氟吡啶(21.3)。在80℃下搅拌21.1(189mg,1.264mmol)、21.2(200mg,1.149mmol)和K_2CO_3(318mg,2.299mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物5h。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到21.3(271mg,73%)。UPLC保留时间1.10min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.41(1H,s),8.27(1H,dd),8.07(1H,d),7.75(2H,s)。MS/ESI 303.0$[M+H]^+$。

[0533] 步骤b)5-氯-3-氟-2-((6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)氧基)吡啶(21.5)。在25℃下在氩气下搅拌21.3(1350mg,4.45mmol)、21.4(1299mg,4.67mmol)、K_3PO_4(1888mg,8.90mmol)和$PdCl_2$(dtbpf)(145mg,0.222mmol)在二噁烷(15mL)和水(5mL)的混合物中的悬浮液15min。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到21.5(1390mg,73%)。UPLC保留时间1.16min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.65(1H,d),8.29(1H,dd)8.10(1H,d),7.83-7.89(2H,m),7.60(1H,d),6.81(1H,d),6.25(1H,dd),3.86(1H,d),3.46-3.56(1H,m),2.33-2.46(1H,m),1.88-2.06(2H,m),1.48-1.71(3H,m)。MS/ESI 375.1$[M+H]^+$。

[0534] 步骤c)2-((6-(1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)氧基)-5-氯-3-氟吡啶(21.6)。向21.5(1380mg,3.68mmol)在甲醇(12mL)中的溶液中添加2N HCl(11.05mL,22.1mmol),并在25℃下搅拌混合物1h。形成悬浮液。过滤得到无色固体,将其溶解在CH_2Cl_2(20mL)中。添加水,并通过添加2N K_2CO_3将pH调节至10。分离各层,并用CH_2Cl_2萃取水层。将合并的有机层用Na_2CO_3干燥,过滤并浓缩,得到21.6(960mg,89%)。UPLC保留时间0.89min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=13.50和13.05(1H,2s),8.52(1H,s br),8.27(1H,dd),7.95-8.10(2H,m),7.83(1H,sbr),7.71-7.80(1H,m),6.83(1H,s br),互变异构体的混合物。MS/ESI 291.1$[M+H]^+$。

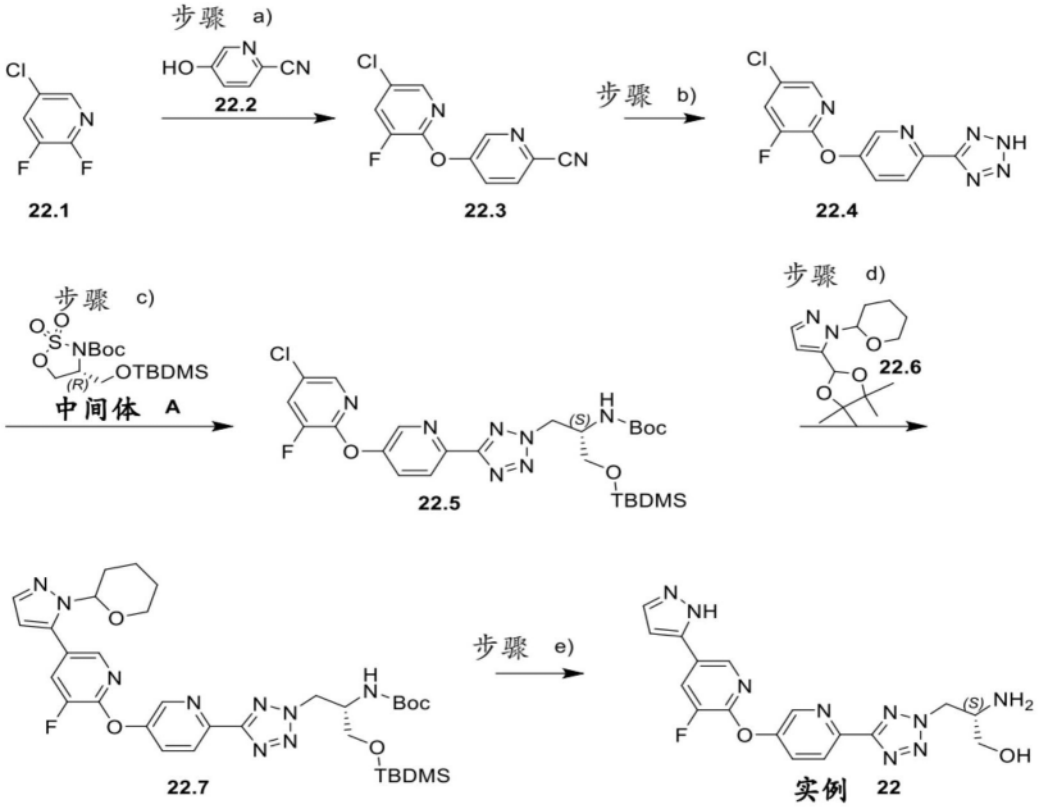
[0535] 步骤d)(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(21.7)。在25℃下在氩气下搅拌21.6(900mg,3.10mmol)、中间体A(1366mg,3.72mmol)和K_2CO_3(1284mg,9.29mmol)在DMF(11mL)中的混合物70h。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。添加盐水并分离各层。用乙酸乙酯萃取水层,用Na_2SO_4干燥合并的有机层、过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到21.7(518mg,28%)。UPLC保留时间1.54min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.50(1H,d),8.26(1H,dd),8.06(1H,d),7.97(1H,d),7.74(1H,dd),7.71(1H,d),6.83(1H,d br),6.77(1H,d),4.30(1H,dd),4.13(1H,dd br),3.93(1H,d br),3.46-3.62(2H,m),1.32(9H,s),0.85-0.89(9H,m),0.02-0.06(6H,m)。MS/ESI 578.3$[M+H]^+$。

[0536] 步骤e)((2S)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(5-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(21.8)。在90℃下在氩气下搅拌21.7(250mg,0.432mmol)、21.4(241mg,0.865mmol)、K_3PO_4(275mg,1.297mmol)和$PdCl_2$(dtbpf)(145mg,0.222mmol)在二噁烷(2.5mL)和水(1mL)的混合物中的悬浮液15min。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到21.8(180mg,60%)。UPLC保留时间1.55min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.55(1H,d),8.10(1H,s),8.02-8.08(1H,m),8.00(1H,d),7.79(1H,dd),7.73(1H,d),7.61(1H,s),6.84(1H,d br),6.79(1H,d),6.59(1H,d),5.29(1H,dd),4.31(1H,dd),4.14(1H,dd br),3.94(2H,d br),3.53-3.59(3H,m),2.28-2.44(1H,m),1.90-2.02(1H,m),1.77-1.88(1H,m),1.50-1.55(3H,m),1.33(9H,s),0.89(9H,s),0.05(6H,s)。MS/ESI 694.5$[M+H]^+$。

[0537] 步骤f)(S)-2-氨基-3-(3-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(实例21)。将在二噁烷中的4M HCl(0.612mL,2.45mmol)添加至21.8(170mg,0.245mmol)在丙酮(2.5ml)中的溶液中。在室温下搅拌所得悬浮液16hr。滤出无色固体,用丙酮洗涤,并通过SFC和硅胶色谱法(梯度:CH_2Cl_2/MeOH)纯化,得到呈无色粉末状的实例21(12mg,12%)。UPLC保留时间0.55min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=13.07(1H,s br),8.52(1H,d),8.41(1H,s),8.25(1H,d br),7.98(1H,d),7.76-7.85(2H,m),7.74(1H,dd),6.81(2H,dd),4.71(1H,t),4.22(1H,dd),3.99(1H,dd),3.25-3.30(2H,m),3.08-3.16(1H,m),1.58(2H,s br)。MS/ESI 396.2$[M+H]^+$。

[0538] 实例22(S)-2-氨基-3-(5-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

[0539]



[0540] 步骤a)5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶甲腈(22.3)。在80℃下在氩气下搅拌22.1(1245mg,8.33mmol)、22.2(1000mg,8.33mmol)和K_2CO_3(2301mg,16.65mmol)在DMF(10mL)中的混合物16h。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:CH_2Cl_2/MeOH),得到22.3(1181mg,54%)。UPLC保留时间1.01min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.77(1H,d),8.34(1H,dd),8.18(1H,d),8.13(1H,s),8.03(1H,dd)。MS/ESI 250.1$[M+H]^+$。

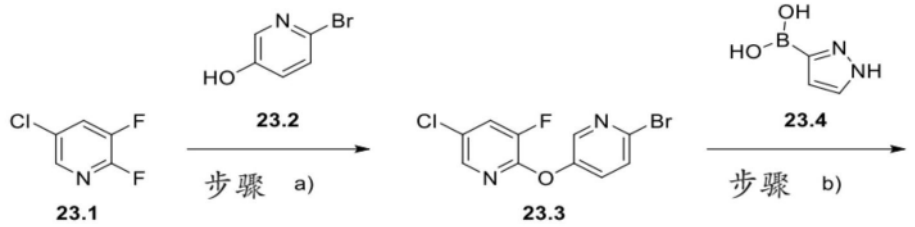
[0541] 步骤b)2-((6-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)氧基)-5-氯-3-氟吡啶(22.4)。在氩气下,在加热块上,在90℃下,在密封管中加热22.3(1120mg,4.49mmol)、Bu_2SnO(112mg,0.449mmol)和$TMSN_3$(1034mg,8.97mmol)在无水甲苯(8mL)的溶液18h。再添加Bu_2SnO和$TMSN_3$,并继续加热3h。冷却至室温后,添加MeOH(2mL)并浓缩混合物。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯,然后CH_2Cl_2/MeOH),得到呈无色粉末状的29.4(960mg,73%)。UPLC保留时间0.85min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.79(1H,d),8.28-8.35(2H,m),8.11(1H,d),8.02(1H,dd),未观察到四唑NH。MS/ESI 293.1$[M+H]^+$。

[0542] 步骤c)(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(5-(5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(22.5)。在25℃下在氩气下搅拌22.4(950mg,2.60mmol)、中间体A(1145mg,3.12mmol)和K_2CO_3(1077mg,7.79mmol)在DMF(17mL)中的混合物1.5h。用水稀释混合物并用环己烷/乙酸乙酯萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到22.5(773mg,51%)。UPLC保留时间1.50min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.69(1H,d),8.32-8.36(2H,m),8.11(1H,d),8.04(1H,dd),6.83(1H,d),5.08-5.23(1H,m),4.61-4.75(1H,m),3.90-4.01(1H,m),3.62-3.68(2H,m),1.21(9H,s),0.84(9H,s),0.02-0.06(6H,m)。MS/ESI 580.2$[M+H]^+$。

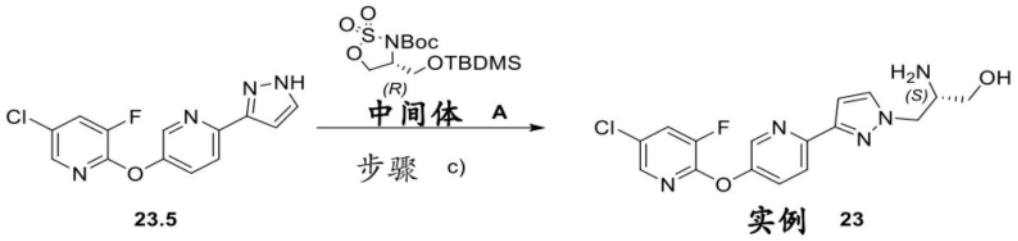
[0543] 步骤d)((2S)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(5-(5-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(22.7)。在90℃下在氩气下搅拌22.5(330mg,0.569mmol)、22.6(264mg,0.948mmol)、K_3PO_4(302mg,1.423mmol)和$PdCl_2$(dtbpf)(30.9mg,0.047mmol)在二噁烷(3.5mL)和水(1.17mL)的混合物中的悬浮液1.25h。用水稀释混合物并用CH_2Cl_2萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到22.7(118mg,30%)。UPLC保留时间1.52min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.76(1H,d),8.23(1H,d),8.13(1H,s),8.09(1H,d),7.99(1H,dd),7.60-7.68(m,1H,m),6.96(1H,d br),6.61(1H,d),5.30(1H,dd),4.91(1H,dd),4.70(1H,dd br),3.91-4.12(2H,m),3.53-3.70(3H,m),2.26-2.48(1H,m),1.92-2.01(1H,m),1.77-1.89(1H,m),1.50-1.68(3H,m),1.02-1.28(9H,m),0.88(9H,s),0.07(6H,s)。MS/ESI 696.3$[M+H]^+$。

[0544] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(5-(5-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例22)。将在二噁烷中的4M HCl(0.284mL,1.15mmol)添加至22.7(80mg,0.115mmol)在丙酮(1ml)中的溶液中。在室温下搅拌所得悬浮液4hr。浓缩混合物,将残余物溶解在水中,并添加CH_2Cl_2。用饱和$NaHCO_3$溶液将pH调节至9,并用CH_2Cl_2/异丙醇(3:1)萃取水层。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:CH_2Cl_2/MeOH),得到呈无色固体状的实例22(15mg,31%)。UPLC保留时间0.52min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=13.09(1H,s br),8.72(1H,s br),8.45(1H,sbr),8.28(1H,d br),8.23(1H,d br),7.94(1H,d br)7.85(1H,s br),6.84(1H,s br),4.86(1H,s br),4.71-4.83(1H,m),4.50-4.71(1H,m),3.39(2H,m),3.35(1H,m),1.70(2H,s br)。MS/ESI 398.1$[M+H]^+$。

[0545] 实例23(S)-2-氨基-3-(3-(5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇



[0546]



[0547] 步骤a)2-((6-溴吡啶-3-基)氧基)-5-氯-3-氟吡啶(23.3)。在氩气下,将碳酸钾(1.33g,9.63mmol)添加至23.1(1.00g,6.42mmol)和23.2(1.11g,6.42mmol)在DMA(5mL)中的溶液中。在80℃下搅拌所得悬浮液18h。冷却后,将反应混合物倒入水(40mL)和MTBE(20ml)中并剧烈搅拌10min。然后,用MTBE萃取水层两次。用H_2O洗涤合并的有机相,并经Na_2SO_4干燥。蒸发得到呈黄色油状的粗产物。从环己烷(4mL)结晶,得到呈灰白色固体状的化

合物23.3(1.57g,81%)。UPLC保留时间1.15min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.42(1H,s),8.29(1H,dd),8.08(1H,d),7.76(2H,s)。MS/ESI:m/z=303.0[M+H]$^+$。

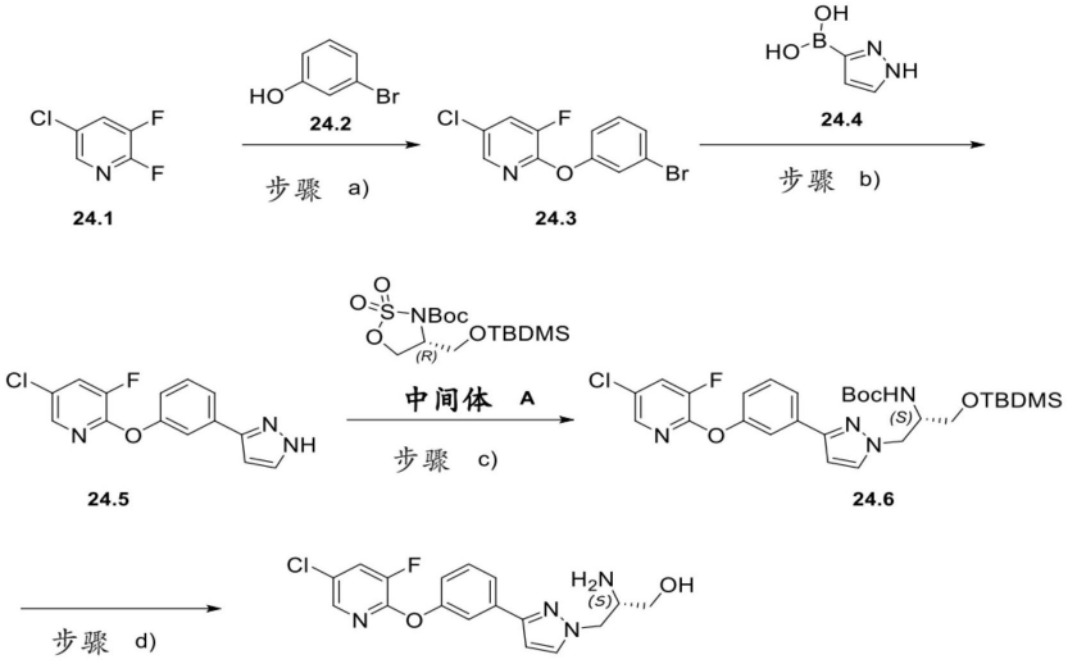
[0548] 步骤b)2-((6-(1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)氧基)-5-氯-3-氟吡啶(23.5)。向23.3(686mg,2.26mmol)和23.4(582mg,5.20mmol)在二噁烷(22.6mL)中的悬浮液中添加2M水性Na_2CO_3(2.26mL,4.52mmol)和四(三苯基膦)-钯(0)(313mg,0.271mmol)。用氩气吹扫之后,在85℃下在密封管中搅拌反应混合物20h。冷却后,使悬浮液分布在乙酸乙酯(50mL)和水(75mL)之间。用乙酸乙酯萃取水层两次。用1M水性Na_2CO_3和半饱和盐水洗涤合并的有机层。经Na_2SO_4干燥并蒸发,得到黄色油状物。快速色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到淡黄色油状物。将残余物从EtOH/Et_2O结晶,得到呈白色固体状的纯化合物23.5(353mg,48%)。UPLC保留时间0.95min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ10.61(br s),8.57(d,1H),8.29(d,1H),8.08(s),8.07(d),7.86(dd,1H),7.80(s,1H),6.89(s,1H)。MS/ESI:m/z=291.1[M+H]$^+$。

[0549] 步骤c)(S)-2-氨基-3-(3-(5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(23.6,实例23)。向23.5(117mg,0.40mmol)和中间体A(177mg,0.482mmol)在DMA(4.5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(392g,1.204mmol)。在0℃下在氩气下搅拌悬浮液1.5h,并在rt下再搅拌2h,随后在45℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入乙酸乙酯(50mL)和水(25mL)的混合物中。用乙酸乙酯萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机相四次,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,得到黄色油状物。通过快速色谱法(梯度:CH_2Cl_2/MeOH/NH_3)分离,得到呈无色油状的纯化合物实例23(89mg,55%)。UPLC保留时间0.71min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.55(1H,d),8.29(1H,d),8.21(3H,br s),8.08(1H,d),8.05(1H,dm),7.90(1H,d),7.80(1H,d),6.87(1H,d),4.52-4.37(2H,m),3.68-3.55(2H,m),3.54-3.45(1H,m)。MS/ESI:m/z=364.1[M+H]$^+$。

[0550] 通过用1.25M HCl的MeOH溶液(0.6mL)处理在丙酮中的溶液(5mL),随后蒸发并用Et_2O研磨将所述材料转化为其盐酸盐。滤出所形成的沉淀物,并在80℃下真空干燥,得到呈无色结晶固体状的产物(81.2mg)。另外,可以分离到区域异构产物(S)-2-氨基-3-(5-(5-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇23'。从Et_2O再结晶,得到无色结晶固体(17.2mg,12%)。UPLC保留时间0.67min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.63(1H,d),8.29(1H,dd),8.11(1H,d),7.92-7.82(2H,m),7.54(1H,d),6.78(1H,d),4.62-4.51(2H,m),4.43(1H,dd),3.29-3.07(3H,m),1.50(2H,br s)。MS/ESI:m/z=364.2[M+H]$^+$。

[0551] 实例24(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

[0552]



实例 24

[0553] 步骤a)2-(3-溴苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(24.3)。在氩气下,将碳酸钾(3.99g,28.9mmol)添加至24.1(3.00g,19.26mmol)和24.2(3.33g,19.26mmol)在DMA(10mL)中的溶液中。在80℃下搅拌所得悬浮液18h。冷却后,将反应混合物倒入水(120mL)和MTBE(60ml)中。用MTBE萃取水层两次。用10% K_2CO_3、H_2O和盐水洗涤合并的有机相。经Na_2SO_4干燥有机相。蒸发得到呈黄色油状的粗产物。通过快速色谱法(环己烷/DCM)纯化残余物,得到呈无色油状的化合物24.3(5.06g,87%)。UPLC保留时间1.31min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.25(1H,dd),8.09(1H,d),7.52(1H,s),7.47(1H,d),7.41(1H,“t”),7.25(1H,dd)。MS/ESI:m/z=302.0$[M+H]^+$。

[0554] 步骤b)2-(3-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(24.5)。向24.3(1.5g,4.96mmol)和24.4(1.11g,9.92mmol)在DMA(15mL)中的悬浮液中添加$KHCO_3$(0.993g,9.91mmol)和四(三苯基膦)-钯(0)(286mg,0.248mmol)。用氩气吹扫之后,在93℃下在密封管中搅拌反应混合物24h。冷却后,使悬浮液分布在乙酸乙酯(60mL)和水(60mL)之间。用乙酸乙酯萃取水层两次。用1M水性Na_2CO_3和半饱和盐水洗涤合并的有机层。经Na_2SO_4干燥并蒸发,得到黄色油状物。快速色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色油状的纯化合物24.5(547mg,38%)。UPLC保留时间1.04min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ12.96(1H,br s),8.24(1H,s),8.23(1H,dd),8.07(1H,d),7.95(1H,br s),7.51(1H,d),7.47(1H,s),7.40(1H,“t”),7.00(dd,1H)。MS/ESI:m/z=290.1$[M+H]^+$。

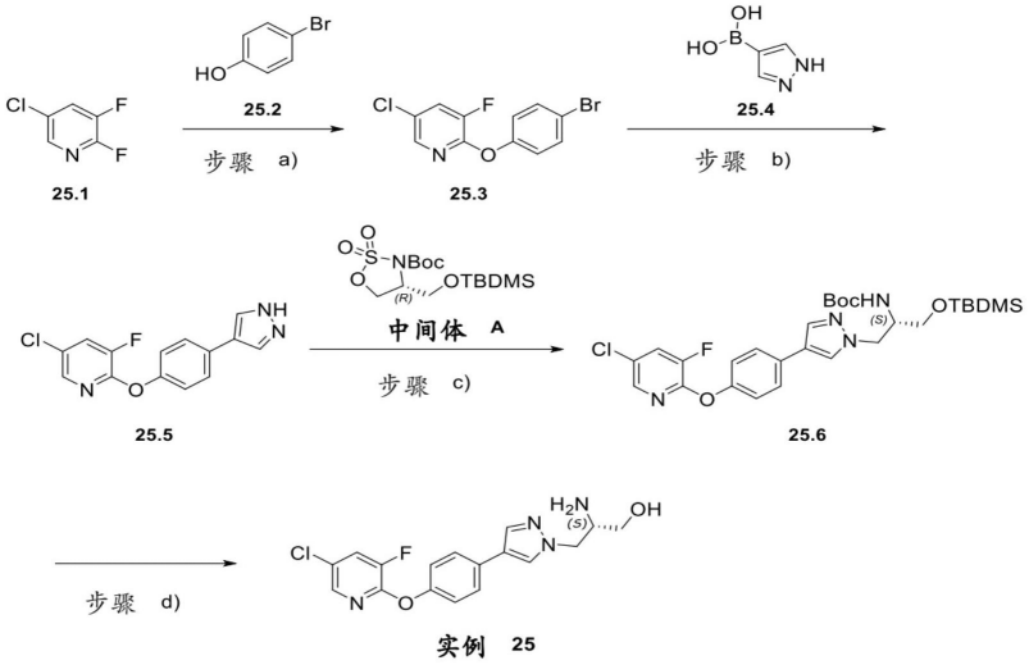
[0555] 步骤c)(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(24.6)。向24.5(523mg,1.805mmol)和中间体A(796mg,2.166mmol)在DMA(12mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.765g,5.42mmol)。在rt下搅拌悬浮液4h。将RM倒入乙酸乙酯(60mL)和水(30mL)的混合物中。用乙酸乙酯萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机相四次,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,得到黄色油状物。通过快速色谱法(梯度:CH_2CL_2/EtOAc)分离,得到呈无色油状的纯化合物24.6(917mg,88%)。UPLC保留时间1.63min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ8.23(1H,dd),8.07(1H,d),7.68(1H,s),

7.67(1H,d),7.58(1H,br s),7.46(1H,“t”),7.12(1H,dd),6.78(1H,d),6.72(1H,d),4.26(1H,dd),4.16-4.05(1H,m),3.94-3.82(1H,m),3.61-3.45(2H,m),1.32(9H,s),0.87(s,9H),0.04(s,6H)。MS/ESI:m/z＝577.3[M+H]$^+$。

[0556] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(3-(3-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(实例24)。将化合物24.6(917mg,1.589mmol)溶解在丙酮(10mL)中,并添加在二噁烷中的4M HCl(3.97mL,15.89mmol)。可以立即观察到气体释放,并在15min内形成浓稠悬浮液。将混合物在25℃下搅拌16h。将反应蒸发,留下粘稠残余物。通过快速色谱法(梯度:CH_2Cl_2/MeOH-32%水性NH_3)纯化化合物,得到呈无色油状的实例24,其在静置后结晶(531mg,92%)。UPLC保留时间0.76min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ8.23(1H,dd),8.06(1H,d),7.76(1H,d),7.68(1H,d),7.59(1H,“t”),7.45(1H,“t”),7.11(1H,dd),6.73(1H,d),4.67(1H,t),4.17(1H,dd),3.94(1H,dd),3.31-3.21(2H,m),3.14-3.02(1H,m),1.48(2H,br s)。MS/ESI:m/z＝363.1[M+H]$^+$。

[0557] 实例25S)-2-氨基-3-(4-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

[0558]



[0559] 步骤a)2-(4-溴苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(25.3)。在氩气下,将碳酸钾(3.99g,28.9mmol)添加至25.1(3.00g,19.26mmol)和25.2(3.33g,19.26mmol)在DMA(10mL)中的溶液中。在80℃下搅拌所得悬浮液18h。冷却后,将反应混合物倒入水(120mL)和MTBE(60mL)中。用MTBE萃取水层两次。用10% K_2CO_3、H_2O和盐水洗涤合并的有机相。经Na_2SO_4干燥有机相。蒸发得到呈黄色油状的粗产物。通过快速色谱法(环己烷/DCM)纯化残余物,得到呈无色油状的化合物25.3(5.16g,89%)。UPLC保留时间1.31min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ＝8.24(1H,dd),8.07(1H,d),7.62(2H,“d”),7.21(2H,“d”)。MS/ESI:m/z＝301.9[M+H]$^+$。

[0560] 步骤b)2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(25.5)。向25.3(1.5g,4.96mmol)和25.4(1.11g,9.92mmol)在DMA(15mL)中的悬浮液中添加$KHCO_3$(0.993g,9.91mmol)和四(三苯基膦)-钯(0)(286mg,0.248mmol)。用氩气吹扫之后,在90℃下在密封管中搅拌反应混合物48h。冷却后,使悬浮液分布在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)之间。用

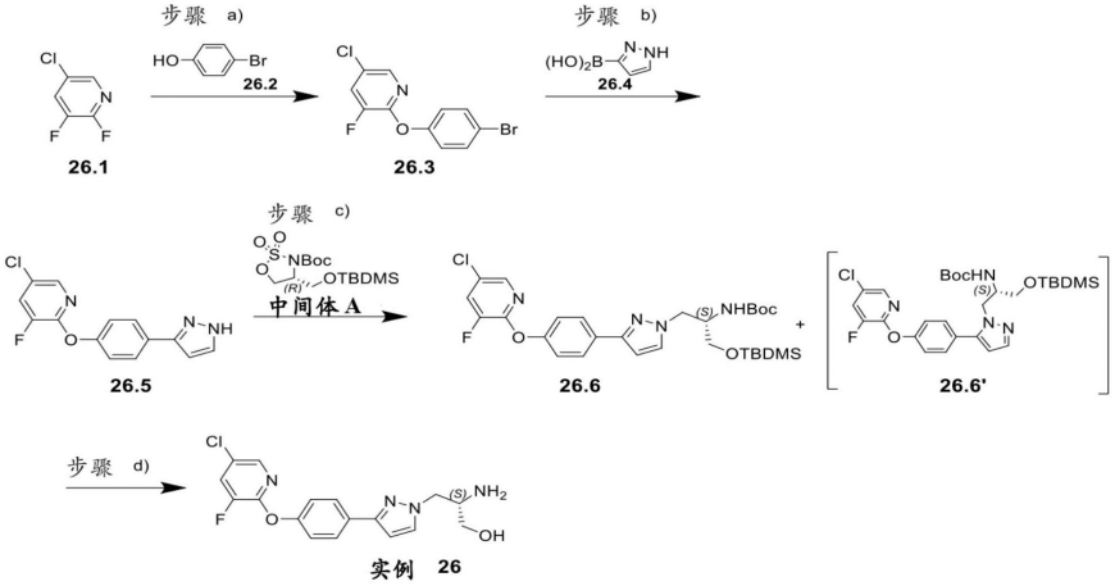
乙酸乙酯萃取水层两次。用1M水性Na_2CO_3和半饱和盐水洗涤合并的有机层。经Na_2SO_4干燥并蒸发，得到黄色油状物。快速色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到粘稠油状物。将残余物用环己烷/Et_2O 2:1结晶，得到呈白色固体状的纯化合物25.5(472mg，27%)。UPLC保留时间0.99min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ12.93(1H,br s),8.21(1H,dd),8.18(1H,br s),8.06(1H,d),7.92(1H,br s),7.65(2H,“d”),7.19(2H,“d”)。MS/ESI:m/z＝290.1[M+H]$^+$。

[0561] 步骤c)(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(4-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25.6)。向25.5(196mg，0.676mmol)和中间体A(323mg，0.878mmol)在DMA(5.5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(660mg，2.027mmol)。在rt下搅拌悬浮液28h。将RM倒入乙酸乙酯(60mL)和水(30mL)的混合物中。用乙酸乙酯萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机相四次，并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂，得到黄色油状物。通过快速色谱法(梯度:CH_2CL_2/EtOAc)分离得到呈无色油状的纯化合物25.6，其在静置后结晶(399mg，86%)。UPLC保留时间1.60min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ8.22(1H,dd),8.09-8.01(2H,m),7.89(1H,s),7.59(2H,“d”),7.20(2H,“d”),6.78(1H,br d),4.25(1H,dd),4.15-4.06(1H,m),3.98-3.86(1H,m)),3.60-3.46(2H,m),1.33(9H,s),0.89(9H,s),0.05(6H,s)。MS/ESI:m/z＝577.4[M+H]$^+$。

[0562] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(4-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(实例25)。将化合物25.6(388mg，0.672mmol)溶解在丙酮(5ml)中，并添加在二噁烷中的4M HCl(1.68mL，6.72mmol)。可以立即观察到气体释放，并在15min内形成浓稠悬浮液。在40℃下搅拌混合物2.5h。然后再添加在二噁烷中的4M HCl(0.84mL，3.36mmol)，并在40℃下继续搅拌4h。蒸发澄清溶液，留下粘稠残余物。通过快速色谱法(梯度:CH_2Cl_2/MeOH-32%水性NH_3)纯化化合物，得到固体。用异丙醇研磨，在60℃下真空干燥后得到呈白色固体状的实例25(157mg，64%)。UPLC保留时间0.76min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ8.21(1H,dd),8.14(1H,s),8.06(1H,d),7.88(1H,s),7.62(2H,“d”),7.19(2H,“d”),4.68(1H,t)4.17(1H,dd),3.94(1H,dd),3.33-3.21(2H,m),3.15-3.03(1H,m),1.49(2H,br s)。MS/ESI:m/z＝363.1[M+H]$^+$。

[0563] 实例26(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

[0564]



[0565] 步骤a)2-(4-溴苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(26.3)。在氩气下,将碳酸钾(1.33g,9.63mmol)添加至26.1(1.00g,6.42mmol)和26.2(1.11g,6.42mmol)在DMA(5mL)中的溶液中。在80℃下搅拌所得悬浮液18h。冷却后,将反应混合物倒入水(40mL)和MTBE(20ml)中并剧烈搅拌10min。然后,用MTBE萃取水层两次。用10%水性K_2CO_3、半饱和盐水洗涤合并的有机相,并经Na_2SO_4干燥。蒸发得到呈无色油状的粗产物。硅胶快速色谱法(梯度:环己烷/CH_2Cl_2)得到呈无色固体状的化合物26.3(1.75g,90%)。UPLC保留时间1.31min(方法A)。TLC:R_f=0.25(CH_2Cl_2/环己烷1:4),^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.24(1H,dd),8.06(1H,s),7.62(2H,d),7.21(2H,d)。MS/ESI:m/z=302.0$[M+H]^+$。

[0566] 步骤b)2-(4-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(26.5)。向26.3(1.00g,3.31mmol)和26.4(1.11g,9.92mmol)在二噁烷(14mL)中的悬浮液中添加2M水性Na_2CO_3(1.65mL,3.30mmol)和四(三苯基膦)-钯(0)(0.31g,0.2mmol)。用氩气吹扫之后,在75℃下在密封管中搅拌反应混合物40h。冷却后,使悬浮液分布在乙酸乙酯(50mL)和水(75mL)之间。用乙酸乙酯萃取水层两次。用1M水性Na_2CO_3和半饱和盐水洗涤合并的有机层。经Na_2SO_4干燥并蒸发,得到黄色油状物。快速色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色油状的纯化合物26.5(0.27g,28%)。UPLC保留时间1.01min(方法A)。TLC:R_f=0.35(乙酸乙酯/环己烷1:1),^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.24(1H,dd),8.08(1H,d),7.86(2H,d),7.79(1H,d),7.22(2H,d),6.72(1H,d)。MS/ESI:m/z=290.1$[M+H]^+$。

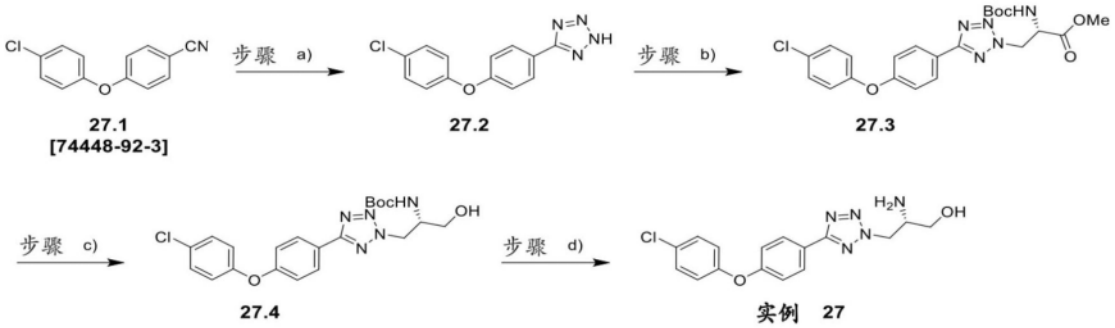
[0567] 步骤c)(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(26.6)。向26.5(261mg,0.90mmol)和中间体A(398mg,1.08mmol)在DMA(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(880mg,2.70mmol)。在氩气下在25℃下搅拌无色悬浮液2.5h,然后倒入乙酸乙酯(75mL)和水(30mL)的混合物中。用乙酸乙酯萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机相四次,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,得到无色油状物,其含有两种可能的区域异构烷基化产物,比率为14:1(UPLC,UV 215nm)。通过快速色谱法(梯度:CH_2CL_2/乙酸乙酯)分离,得到呈无色油状的所需区域异构体26.6(370mg,71%)。UPLC保留时间7.63min(方法B)。TLC:R_f=0.64(乙酸乙酯/CH_2Cl_2 1:1),^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.23(1H,dd),8.08(1H,d),7.82(2H,d),7.68(1H,d),7.22(2H,d),6.80(1H,

br d),6.69(1H,d),4.39(1H,dd),4.11(1H,dd),3.94(1H,m),3.55(2H,m),1.38(9H,s),0.89(9H,s),0.02(3H,s),0.02(3H,s)。MS/ESI:m/z＝577.4[M+H]$^+$。还获得呈无色油状的非所需吡唑区域异构体26.6'(42mg,8%)。UPLC保留时间7.53min(方法B)。TLC:R_f＝0.27(乙酸乙酯/CH_2CL_2 1:1),$_1$H NMR(DMSO-d_6):δ＝8.26(1H,dd),8.09(1H,d),7.54(2H,d),7.53(1H,d),7.30(2H,d),6.57(1H,br d),6.49(1H,d),4.29(1H,dd),4.10(1H,dd),3.94(1H,m),3.40(2H,m),1.33(9H,s),0.79(9H,s),-0.04(3H,s),-0.05(3H,s)。MS/ESI:m/z＝577.4[M+H]$^+$。

[0568] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(实例26)。将化合物26.6(362mg,0.627mmol)溶解在二噁烷中的4M HCl(1.5mL)中。可以立即观察到沸腾,并在15min内形成浓稠悬浮液。添加丙酮(4.5mL),并在25℃下继续搅拌1.5h。将反应蒸发,留下粘稠残余物。快速色谱法(梯度:CH_2Cl_2/MeOH-32%水性NH_3)和从乙醚/正戊烷再结晶,得到呈无色粉末状的实例26(166mg,73%)。UPLC保留时间0.76min(方法A)。TLC:R_f＝0.19(CH_2CL_2/MeOH/25%水性NH_3 90:9:1),^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ＝8.23(1H,dd),8.07(1H,d),7.84(2H,d),7.76(1H,d),7.22(2H,d),6.69(1H,d),4.68(1H,t,OH),4.19(1H,dd),3.96(1H,dd),3.32-3.25(3H,m),3.11(1H,m),1.51(2H,br s,NH_2)。MS/ESI:m/z＝363.2[M+H]$^+$。

[0569] 实例27(S)-2-氨基-3-(5-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

[0570]



[0571] 步骤a)5-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2H-四唑(26.3)。向腈27.1(1.43g,6.23mmol)在无水甲苯(9mL)中的溶液中添加二丁基锡酮(155mg,0.623mmol)和叠氮基三甲基硅烷(1.7mL,12.4mmol)。将反应混合物在密封小瓶中加热至100℃后维持17h。冷却至室温之后,在真空中去除所有挥发物,用MeOH(6mL)研磨粗物质并再次浓缩。将所述材料悬浮在MeCN(6mL)中并过滤。用MeCN(2x3mL)洗涤固体并在真空中干燥,得到呈无色粉末状的四唑27.2(1.49g,86%)。UPLC保留时间0.99min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝16.82(s,br,1H),8.09-8.02(m,2H),7.55-7.46(m,2H),7.27-7.12(m,4H)。MS/ESI:m/z＝273.0[M+H]$^+$。

[0572] 步骤b)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(27.3)。向27.2(1.2g,4.40mmol)和PPh_3(2.89g,11.0mmol)在THF(60mL)中的溶液中添加偶氮二甲酸二叔丁酯(2.53g,11.00mmol)和Boc-Ser-OMe(2.41g,11.0mmol)在THF(20mL)中的溶液。在室温下搅拌19h之后,在真空中去除所有挥发物,并将粗物质吸附在isolute™上。通过快速柱色谱法(80g SiO_2,庚烷与EtOAc)纯化,得到无色固体(4.1g),其含有标题化合物27.3和大量BocNH-NHBoc。所述材料不经额外纯化即继续进行操作。UPLC保留时间1.34min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝8.15-8.07(m,2H),7.40-7.31(m,2H),7.31(s,1H),7.14-7.06(m,2H),7.06-6.98(m,2H),5.14(qd,2H),4.90(dt,1H),3.85(s,

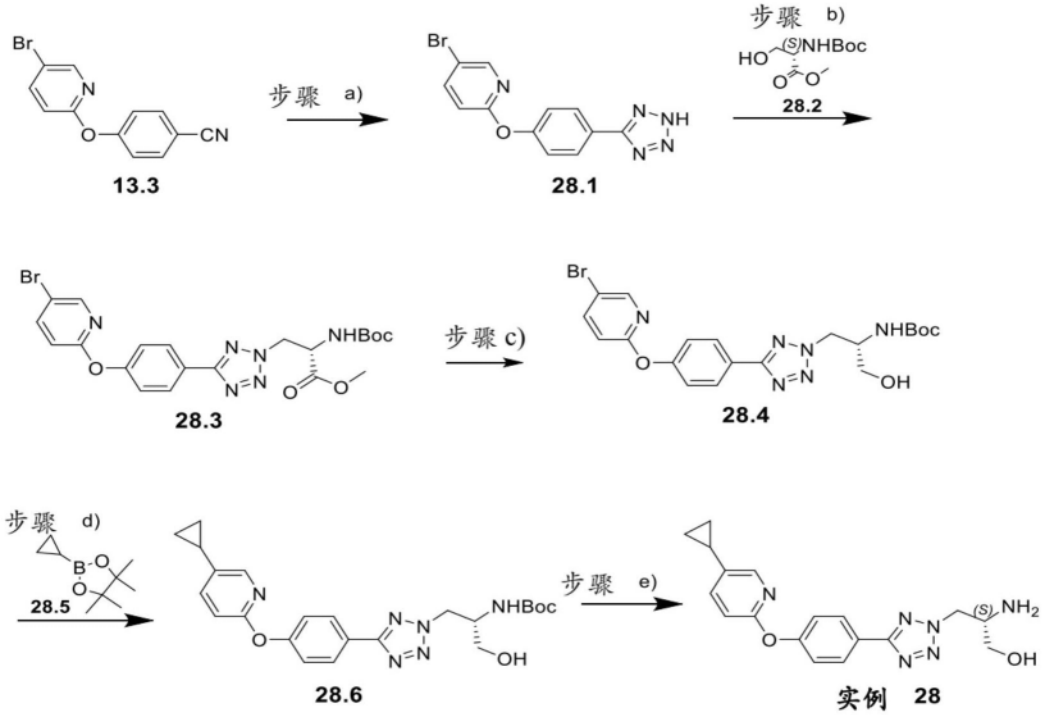
3H),1.45(s,9H)。MS/ESI:m/z＝474.0[M+H]$^+$。

[0573] 步骤c)(S)-(1-(5-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(27.4)。在0℃下,用在THF中的2N $LiBH_4$(1.75mL,3.5mmol)处理27.3(414mg,0.874mmol)在THF(10mL)中的溶液。30min之后,将反应混合物吸附在isolute™上并在真空中干燥。快速柱色谱法(43g RP18硅胶,在19:1至0:1的水:MeCN中的0.1% TFA)得到呈无色固体状的醇27.4(173mg,44%)。UPLC保留时间1.22min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝8.09-8.02(m,2H),7.54-7.45(m,2H),7.23-7.11(m,4H),6.88(d,1H,-NH),5.03(t,1H,-OH),4.89(dd,1H),4.61(dd,1H),3.99(s,br,1H),3.48(d,br,2H),1.25(s,9H)。MS(ESI+):m/z＝446.1[M+H]$^+$。

[0574] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(5-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例27)。用TFA(2mL)处理27.4(88mg,0.197mmol)在DCM(4mL)中的溶液,并在室温下保持1h。在真空中浓缩反应混合物,并吸附在isolute™上。快速柱色谱法(43g RP18硅胶,在19:1至0:1的水:MeCN中的0.1% TFA),随后从含HCl的水溶液冻干,得到呈无色粉末状的实例27的盐酸盐(71mg,92%)。UPLC保留时间0.81min(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ＝8.24(s,br,3H,-NH_3),8.12-8.06(m,2H),7.55-7.47(m,2H),7.25-7.12(m,4H),5.56(t,1H,-OH),5.04(dd,1H),4.96(dd,1H),3.81(dq,1H),3.72(dt,1H),3.63(dt,1H)。MS(ESI+):m/z＝346.0[M+H]$^+$。

[0575] 实例28(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-环丙基吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

[0576]



[0577] 步骤a)2-(4-(2H-四唑-5-基)苯氧基)-5-溴吡啶(28.1)。在氩气下,密封各含有13.3(2.95g,10.72mmol)、Bu_2SnO(0.267g,1.073mmol)和$TMSN_3$(2.47g,21.45mmol)在无水甲苯(10.5mL)中的溶液的2个小瓶,并在加热块上在100℃下搅拌8h。合并非均相混合物,用MeOH处理并在减压下浓缩。使固体残余物从MeOH结晶,得到呈无色固体状的28.1(2.60g,42%)。UPLC保留时间0.86min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ＝16.5(1H,s,br),8.32(1H,d),

8.11(1H,dd),8.04-8.09(2H,m),7.35-7.40(2H,m),7.14(1H,d)。MS/ESI 318.1[M+H]$^+$。

[0578] 步骤b)(S)-3-(5-(4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯(28.3)。在25℃下搅拌28.1(2.60g,8.17mmol)、三苯基膦(3.22g,12.26mmol)、DIAD(2.82g,12.26mmol)和28.2(2.69g,12.26mmol)在THF(60ml)中的溶液1.5h。添加Isolute并将混合物在真空中干燥。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色固体状的含有约10%氧化三苯基膦的28.3(5.65g),将其用于下一步骤中。通过SFC进一步纯化一小部分,得到分析样品。UPLC保留时间1.25min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.33(1H,d),8.12(1H,dd),8.08(2H,d),7.49(1H,d),7.34(2H,d),5.11(1H,dd),5.01(1H,dd),4.71(1H,m),3.70(3H,s),1.32(9H,s)。MS/ESI 519.1[M+H]$^+$。

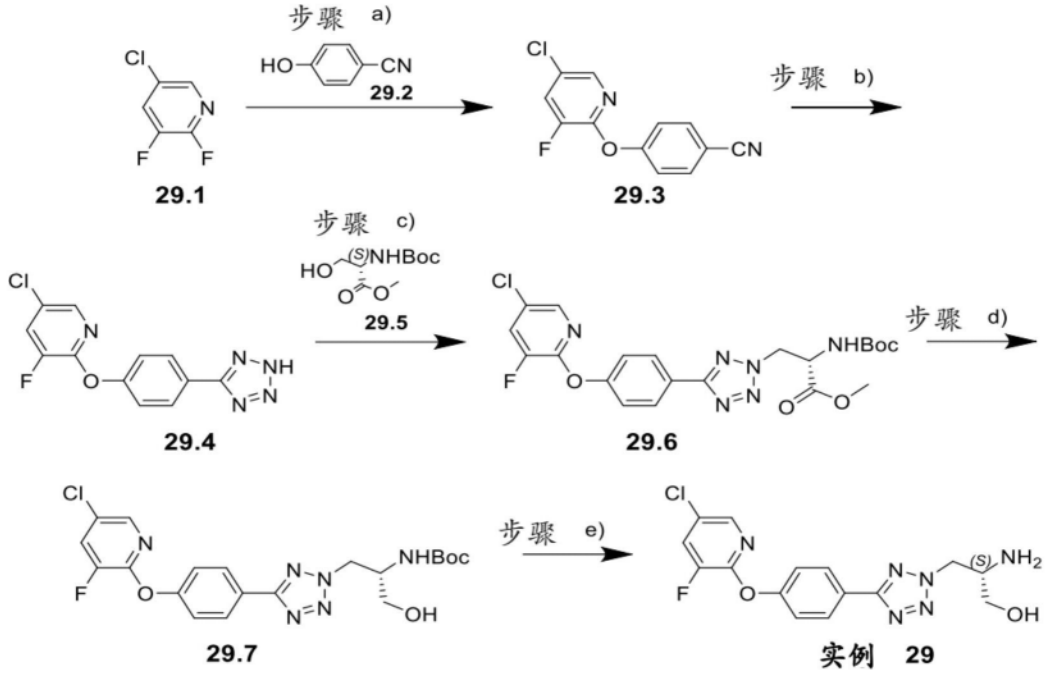
[0579] 步骤c)(S)-(1-羟基-3-(5-(4-羟基苯基)-2H-四唑-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(28.4)。在0℃下,将$LiBH_4$(在THF中的2N溶液,10.28mL,20.56mmol)逐滴添加至28.3(2.67g,5.14mmol)在THF(50mL)中的溶液中,并在0℃下搅拌混合物45min。用HCl(1N水溶液)中和混合物,添加CH_2Cl_2,分离有机层,用Na_2SO_4干燥并去除溶剂。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色固体状的化合物28.4(553mg,21%)。UPLC保留时间1.11min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.33(1H,d),8.12(1H,dd),8.08(2H,d),7.34(2H,d),7.24(1H,d),6.88(1H,d),5.03(1H,t,br),4.91(1H,dd),4.63(1H,dd),4.02(1H,m),3.48(2H,m),1.27(9H,s)。MS/ESI 491.2[M+H]$^+$。

[0580] 步骤d)(S)-(1-(5-(4-((5-环丙基吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(28.6)。在85℃下在氩气下搅拌28.4(400mg,0.814mmol)、28.5(164mg,0.977mmol)、K_3PO_4(518mg,2.442mmol)和$PdCl_2$(dtbpf)(53.1mg,0.081mmol)在二噁烷(7.5mL)和水(3.75mL)的混合物中的悬浮液2h。浓缩混合物,并将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到28.6(80mg,21%)。UPLC保留时间1.11min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.05(3H,m),7.57(1H,dd),7.25(2H,d),7.02(1H,d),6.88(1H,d),5.02(1H,t,br),4.90(1H,dd),4.62(1H,dd),4.02(1H,m),3.47(2H,m),1.95(1H,m),1.25(9H,s),0.96(2H,m),0.71(2H,m)。MS/ESI 453.4[M+H]$^+$。

[0581] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-环丙基吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例28)。向28.6(77mg,0.170mmol)在CH_2Cl_2(1.7mL)中的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4N溶液,0.638mL,2.55mmol),并在25℃下搅拌混合物1.5h。过滤得到呈无色固体状的实例28的盐酸盐(60mg,89%)。UPLC保留时间0.72min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.42(3H,s br),8.12(2H,d),8.04(1H,d),7.57(1H,dd),7.28(2H,d),7.02(1H,d),5.56(1H,s,br),5.08-4.94(2H,m),3.81(1H,m),3.72(1H,dd),3.65(1H,dd),1.95(1H,m),0.96(2H,m),0.71(2H,m)。MS/ESI 353.3[M+H]$^+$。

[0582] 实例29(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

[0583]



[0584] 步骤a)4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苄腈(29.3)。将29.1(23.6g,158mmol)、29.2(17.9g,150mmol)和K_2CO_3(24.9g,180mmol)在DMF(40mL)中的悬浮液加热至100℃后维持3h。将反应混合物在庚烷-乙酸乙酯(2:1,500mL)和水(250mL)之间分配。用Na_2CO_3和盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其从己烷/乙酸乙酯再结晶。得到呈无色固体状的纯产物29.3(20.5g,53%)。UPLC保留时间1.10min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.30(1H,dd),8.13(1H,dd),7.93(2H,d),7.43(2H,d)。MS/ESI 249.0[M+H]$^+$。

[0585] 步骤b)2-(4-(2H-四唑-5-基)苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(29.4)。在氩气下,密封各含有29.3(2.24g,9.00mmol)、Bu_2SnO(0.224g,0.900mmol)和$TMSN_3$(2.39mL,18.0mmol)在无水甲苯(9mL)中的溶液的9个小瓶,并在加热块上在90℃下搅拌18h。浓缩非均相混合物,用MeOH(100mL)处理合并的粗物质,并在减压下再次浓缩,得到浅棕橙色固体。将固体残余物悬浮在MeOH(100mL)中,搅拌20min并过滤。用庚烷洗涤固体并干燥,得到呈无色粉末状的化合物29.4(18.5g,77%)。UPLC保留时间0.89min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=16.8(1H,s,br),8.28(1H,dd),8.08-8.13(3H,m),7.43(2H,d)。MS/ESI 292.1[M+H]$^+$。

[0586] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(29.6)。在0℃下,将PPh_3(29.5g,112.5mmol)、DIAD(25.9g,112.5mmol)和29.5(24.6g,112.5mmol)添加至29.4(13.1g,45.0mmol)在THF(150ml)中的溶液中。将所得混合物在25℃搅拌4h。用水稀释反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。硅胶色谱法(15%乙酸乙酯的石油醚溶液)得到呈无色固体状的化合物29.6(13.7g,62%)。UPLC保留时间1.26min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.28(1H,dd),8.10(3H,m),7.49(1H,d),7.41(2H,d),5.13(1H,dd),5.01(1H,dd),4.72(1H,m),3.70(3H,s),1.31(9H,s)。MS/ESI 493.3[M+H]$^+$。

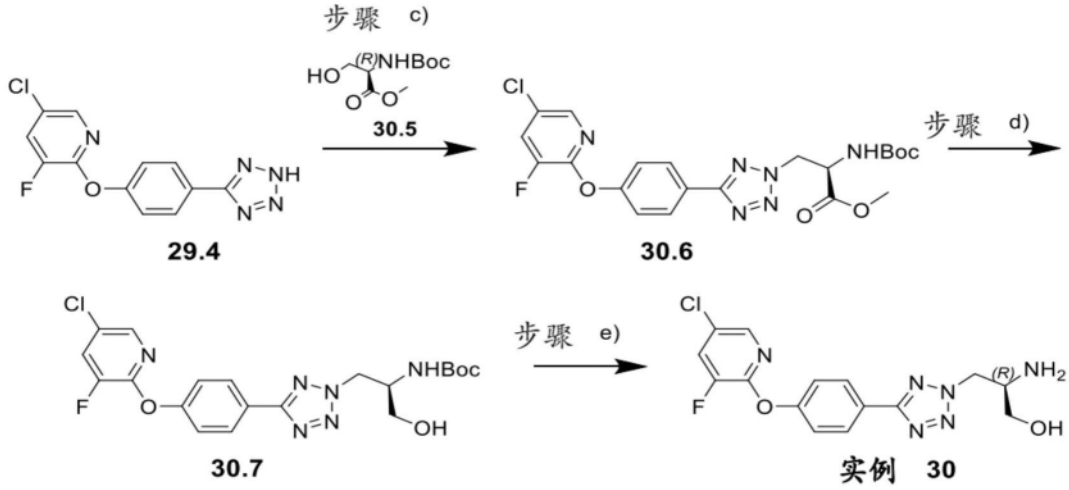
[0587] 步骤d)(S)-(1-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(29.7)。在0℃下,将$LiBH_4$(在THF中的2N溶液,2.94mL,5.88mmol)逐滴添加至29.6(724mg,1.47mmol)在THF(15mL)中的溶液中,并在0℃下搅拌混

合物1h。用HCl(1N水溶液)中和混合物,添加CH_2Cl_2,分离有机层,用Na_2SO_4干燥并去除溶剂。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色油状的化合物29.7(555mg,72%)。UPLC保留时间1.13min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.28(1H,dd),8.10(3H,m),7.40(2H,d),6.88(1H,d),5.03(1H,t,br),4.91(1H,dd),4.63(1H,dd),4.01(1H,m),3.48(2H,m),1.25(9H,s)。MS/ESI 465.3[M+H]$^+$。

[0588] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例29)。向29.7(172mg,0.37mmol)在CH_2Cl_2(3mL)中的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4N溶液,1.4mL,5.6mmol),并在25℃下搅拌混合物1h。过滤得到呈无色固体状的实例29的盐酸盐(93mg,62%)。UPLC保留时间0.74min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.42(3H,s,br),8.29(1H,dd),8.15(2H,d),8.11(1H,d),7.42(2H,d),5.56(1H,s,br),5.08-4.94(2H,m),3.81(1H,m),3.77-3.60(2H,m)。MS/ESI 365.2[M+H]$^+$。

[0589] 实例30(R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

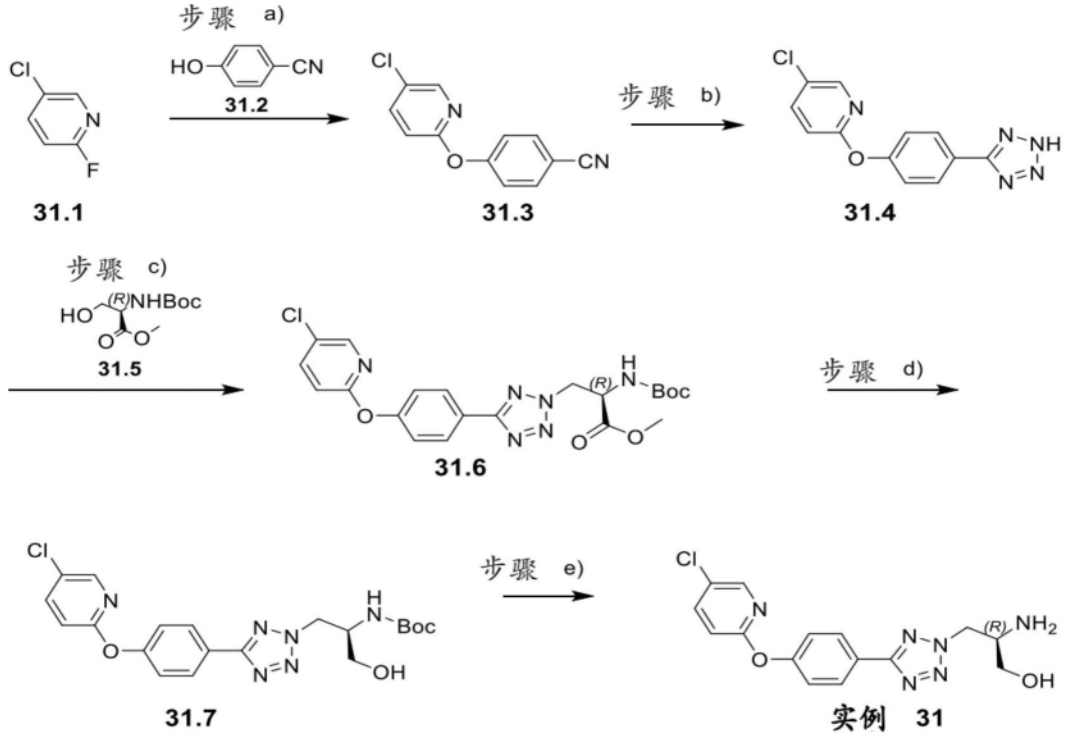
[0590]



[0591] (R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例30)的盐酸盐通过用于合成实例29的类似程序,将29.5用其R-对映异构体30.5代替来制备。UPLC保留时间0.74min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.37(3H,s,br),8.29(1H,dd),8.15(2H,m),8.11(1H,d),7.42(2H,m),5.57(1H,t),5.08-4.94(2H,m),3.82(1H,m),3.77-3.62(2H,m)。MS/ESI 365.2[M+H]$^+$。

[0592] 实例31(R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

[0593]



[0594] 步骤a)4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苄腈(31.3)。在室温下,将化合物31.1(19.7g,150mmol)逐滴添加至31.2(16.99g,143mmol)和粉末状K_2CO_3(23.66g,171mmol)在DMF(体积:30mL)中的悬浮液中。反应混合物仍为悬浮液,没有观察到温度变化。将混合物加热至140℃后维持24h。将RM冷却至约80℃,得到非常浓稠的黄色悬浮液。添加乙酸乙酯(100mL)和水(100mL),得到两个澄清层。冷却至室温引发上部有机层中产物的结晶。通过过滤收集无色细针,用MeOH(3x30mL)洗涤,并在空气流中干燥,得到31.3(17.5g,产率52%)。再用水(200ml)和乙酸乙酯/庚烷(1:2)(300ml)稀释滤液。分离各相,并用水(2x100ml)、$NaHCO_3$(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。经Na_2SO4干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中浓缩,得到无色固体,将其悬浮于MeOH(约50mL)中。通过过滤收集第二批31.3,用MeOH(2x30mL)洗涤,并在空气流中干燥,得到(11.4g,产率34%)。UPLC保留时间1.06min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.27(1H,d),8.04(1H,dd),7.91(2H,m),7.36(2H,m),7.24,(1H,d)。MS/ESI 230.9$[M+H]^+$。

[0595] 步骤b)2-(4-(2H-四唑-5-基)苯氧基)-5-氯吡啶(31.4)。在氩气下制备31.3(1.442g,6.25mmol)、Bu_2SnO(0.156g,0.625mmol)和TMS-叠氮化物(1.659mL,12.50mmol)在无水甲苯(9mL)中的五份溶液。将小瓶密封,并在100℃下在加热块上搅拌混合物65h。合并混合物,并用MeOH(50mL)处理,将RM变为悬浮液。在减压下去除所有溶剂。将固体残余物悬浮在MeCN(70mL)中并过滤。用MeCN(2x25 mL)和戊烷洗涤无色粉末并干燥,得到呈无色粉末状的31.4(7.66g,产率88%)。UPLC保留时间2.81min(方法B)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=16.7(1H,s br),8.27(1H,d),8.04(1H,dd),7.91(2H,m),7.36(2H,m),7.24,(1H,d)。MS/ESI 274.0$[M+H]^+$。

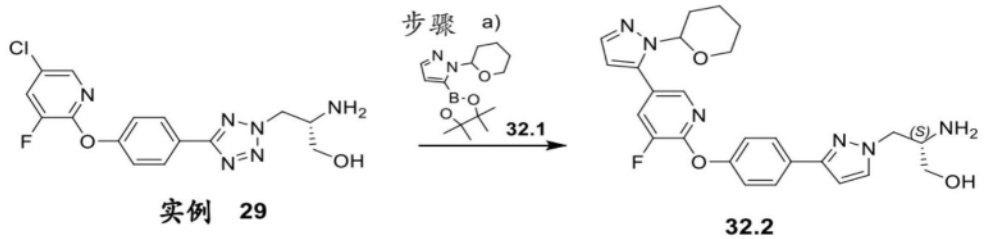
[0596] 步骤c)(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(31.6)。在25℃下搅拌三苯基膦(2.396g,9.13mmol)、DIAD(2.103g,9.13mmol)和31.4(1.00g,3.65mmol)和31.5(2.003g,9.13mmol)在THF(65ml)中的

混合物1h。添加Isolute并将混合物在真空中干燥。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色固体状的31.6(1.57g,89%)。UPLC保留时间1.33min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.25(1H,d),8.09(2H,d),8.01(1H,d),7.49(1H,d),7.34(2H,d),7.20(1H,d),5.11(1H,dd),5.01(1H,dd),4.72(1H,m),3.71(3H,s),1.25-1.40(9H,m)。MS/ESI 475.3[M+H]$^+$。

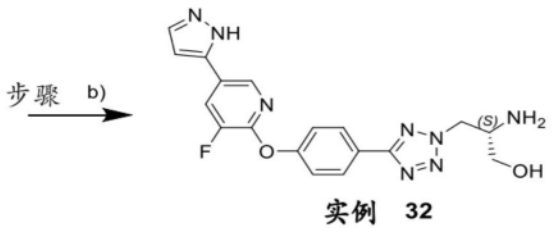
[0597] 步骤d)(R)-(1-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(31.7)。在0℃下,将$LiBH_4$(在THF中的2N溶液,2.106mL,4.21mmol)逐滴添加至31.6(500mg,1.053mmol)在THF(10mL)中的溶液中,并在0℃下搅拌混合物1h。用HCl(1N水溶液)中和混合物,添加CH_2Cl_2,分离有机层,用Na_2SO_4干燥并去除溶剂。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色油状的化合物31.7(555mg,72%)。UPLC保留时间1.10min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.27(1H,dd),8.09(2H,d),8.03,(1H,d),7.34(2H,d),7.20(1H,d),6.88(1H,d),5.03(1H,t,br),4.91(1H,dd),4.63(2H,dd),4.00(1H,m),3.40-3.51(2H,m),1.25(9H,s)。MS/ESI 447.2[M+H]$^+$。

[0598] 步骤d)(R)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例31)。向31.7(275mg,0.615mmol)在CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4N溶液,2.308mL,9.23mmol),并在25℃下搅拌混合物2h。过滤得到呈无色固体状的第一批实例31的盐酸盐(40mg,18%)。浓缩滤液并通过制备型HPLC纯化残余物。将TFA盐转化为游离碱,将其在硅胶上进一步纯化(梯度:CH_2Cl_2/MeOH),得到实例31(37mg,15%)。UPLC保留时间0.70min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.26(1H,d),8.10(2H,d),8.02(1H,dd),7.34(2H,d),7.00,(1H,d),4.85(1H,t,br),4.77(1H,dd),4.55(1H,dd),3.33-3.45(2H,m),3.25-3.30(1H,m),1.60(2H,s br)。MS/ESI 347.1[M+H]$^+$。

[0599] 实例32(S)-2-氨基-3-(5-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇



[0600]



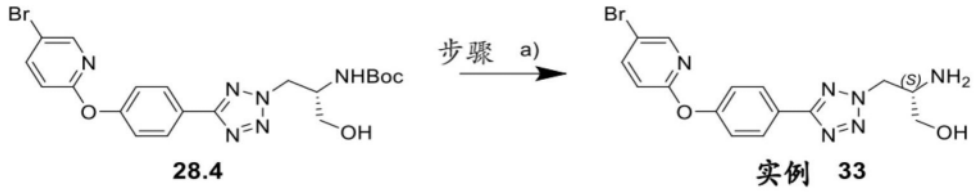
[0601] 步骤a)(2S)-2-氨基-3-(5-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(32.2)。在120℃下在氩气下搅拌实例29(2000mg,5.48mmol)、32.1(2050mg,10.97mmol)、K_3PO_4(2328mg,10.97mmol)和$PdCl_2$(dtbpf)(357mg,0.548mmol)在二噁烷(20mL)和水(6.3mL)的混合物中的悬浮液1.5min。再添加32.1和$PdCl_2$(dtbpf)在二噁烷(5mL)中的溶液,在120℃下继续加热1h。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:

CH_2Cl_2/MeOH)，得到32.2(1127mg，42%)。将所述材料溶解在THF(70mL)中，添加SiliaMetSDMT，并在50℃下搅拌此混合物16h。滤出清除剂，用THF洗涤残余物并浓缩，得到固体，将其用于下一步骤中。UPLC保留时间0.78min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)：δ＝8.12-8.17(3H,m)，8.06(1H,d)，7.62(1H,d)，7.45(2H,d)，6.61(1H,d)，5.31(1H,dd)，4.83-4.91(1H,m)，4.77(1H,dd)，4.56(1H,dd)，3.95(1H,d br)，3.53-3.62(1H,m)，3.25-3.45(3H,m)，2.33-2.44(1H,m)，1.92-2.01(1H,m)，1.85(1H,d br)，1.49-1.72(m,5H)。MS/ESI 481.2[M+H]$^+$

[0602] 步骤b)(S)-2-氨基-3-(5-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例32)。向32.2(1125mg，2.341mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加2N HCl(2.0mL)，并在25℃下搅拌混合物1.5h。浓缩混合物，并将残余物在硅胶上纯化(梯度：CH_2Cl_2/MeOH)，得到实例32(421mg，41%)。UPLC保留时间0.63min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)：δ＝8.54(3H,s br)，8.48(1H,d)，8.28，(1H,dd)，8.15(2H,d)，7.83(1H,d)，7.41(2H,d)，6.85(1H,d)，5.00-5.10(2H,m)，3.75-3-85(2H,m)，3.67-3.76(2H,m)，未观察到OH和吡唑NH。MS/ESI 397.2[M+H]$^+$

[0603] 实例33(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

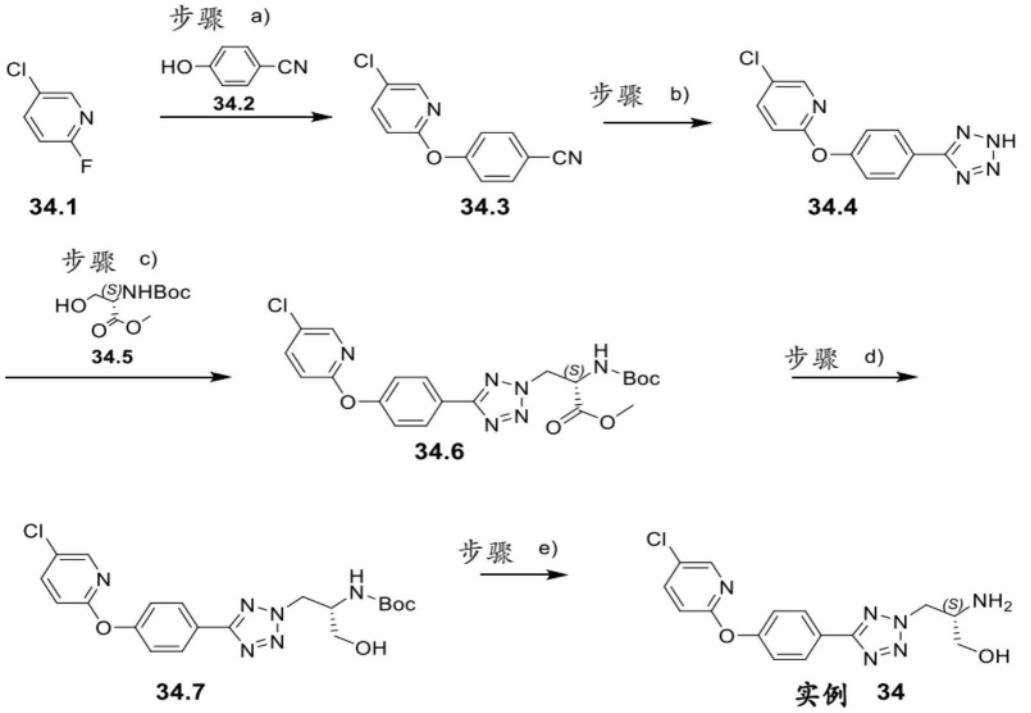
[0604]



[0605] 步骤a)(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-溴吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例33)。向28.4(139mg，0.283mmol)在CH_2Cl_2(2.8mL)中的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4N溶液，1.061mL，4.24mmol)，并在25℃下搅拌混合物2h。过滤得到呈无色固体状的实例33的盐酸盐(100mg，83%)。UPLC保留时间0.73min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)：δ＝8.41(2H,s br)，8.33(1H,d)，8.10-8.17(3H,m)，7.37(2H,d)，7.17(1H,d)，4.95-5.10(2H,m)，3.82(1H,m)，3.72(1H,dd)，3.65(1H,dd)。MS/ESI 391.1[M+H]$^+$。

[0606] 实例34(S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

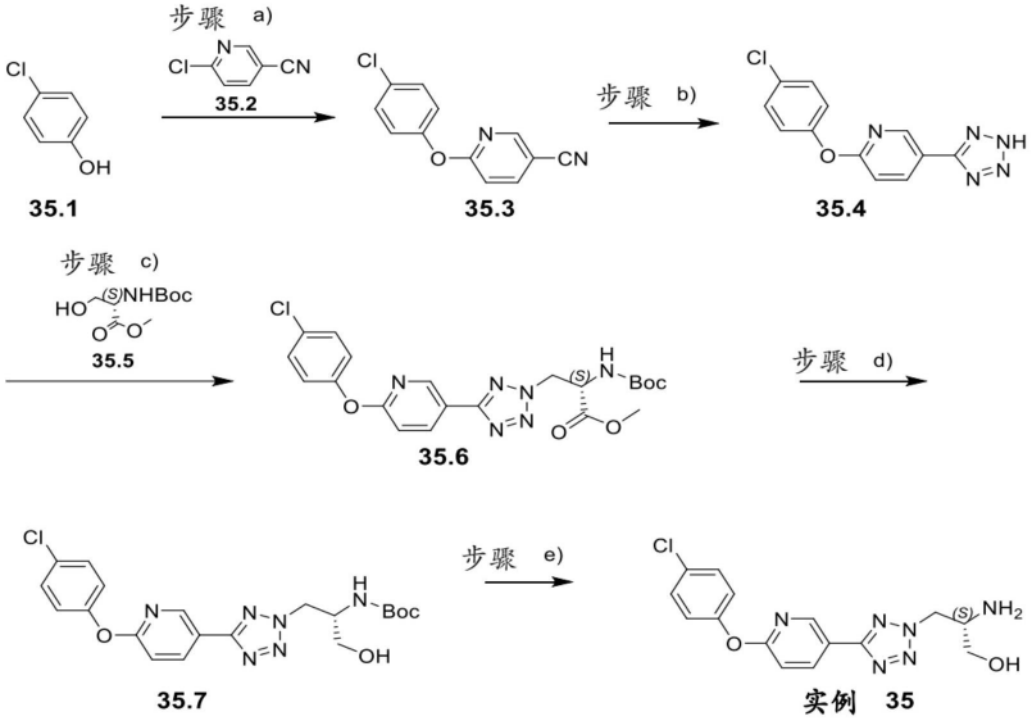
[0607]



[0608] (S)-2-氨基-3-(5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例34)通过用于合成实例31的类似程序,将31.5用其S-对映异构体34.5代替来制成盐酸盐。UPLC保留时间0.68min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.43(3H,s br),8.27(1H,d),8.14(2H,m),8.03(1H,dd),7.36(2H,m),7.21(1H,d 5.57(1H,t),4.95-5.10(2H,m),3.82(1H,m),3.73(1H,dd),3.65(1H,dd),未观察到OH。MS/ESI 347.2[M+H]$^+$。

[0609] 实例35S)-2-氨基-3-(5-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇

[0610]



[0611] 步骤a)6-(4-氯苯氧基)烟腈(35.3)。在120℃下搅拌35.1(1.948g,15.16mmol)、35.2 6-氯烟腈(2g,14.43mmol)和K_2CO_3(2.394g,17.32mmol)在DMF(6mL)中的混合物3hr。通

过将混合物倒入水(100ml)中,并用乙酸乙酯/庚烷(1:1)(150ml)稀释来淬灭反应。分离各相,并用水(100ml)和盐水(50mL)洗涤有机相。经Na2SO4干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中浓缩至约40mL,从而引发结晶。通过过滤收集固体,用庚烷(3x10mL)洗涤并在空气流中干燥。获得呈无色粉末状的化合物35.3(2.15g,9.14mmol,63.3%产率)。UPLC保留时间1.10min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.65(1H,d),8.34(1H,dd),7.49-7.53(2H,m),7.26-7.29(3H,m)。MS/ESI 231.0[M+H]$^+$。

[0612] 步骤b)2-(4-氯苯氧基)-5-(2H-四唑-5-基)吡啶(35.4)。在Ar下向35.3(1.50g,6.50mmol)和Bu_2SnO(0.162g,0.650mmol)在甲苯(8mL)中的混合物中添加$TMSN_3$(1.726mL,13.01mmol)。将RM加热至100℃后维持16h。冷却回到RT后,将所得悬浮液溶解在MeOH(50mL)中并在真空中浓缩。将残余物悬浮在MeCN(30mL)中,过滤并用若干份MeCN(3x10 mL)和庚烷(3x20 mL)洗涤。将产物在空气流中干燥,得到呈无色固体状的35.4(990mg,3.29mmol,50.5%产率)。UPLC保留时间0.86min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=17.1(1H,sbr),8.77(1H,d),8.43(1H,dd),7.49-7.53(2H,m),7.29(1H,d),7.24-7.28(2H,m)。MS/ESI 274.2[M+H]$^+$。

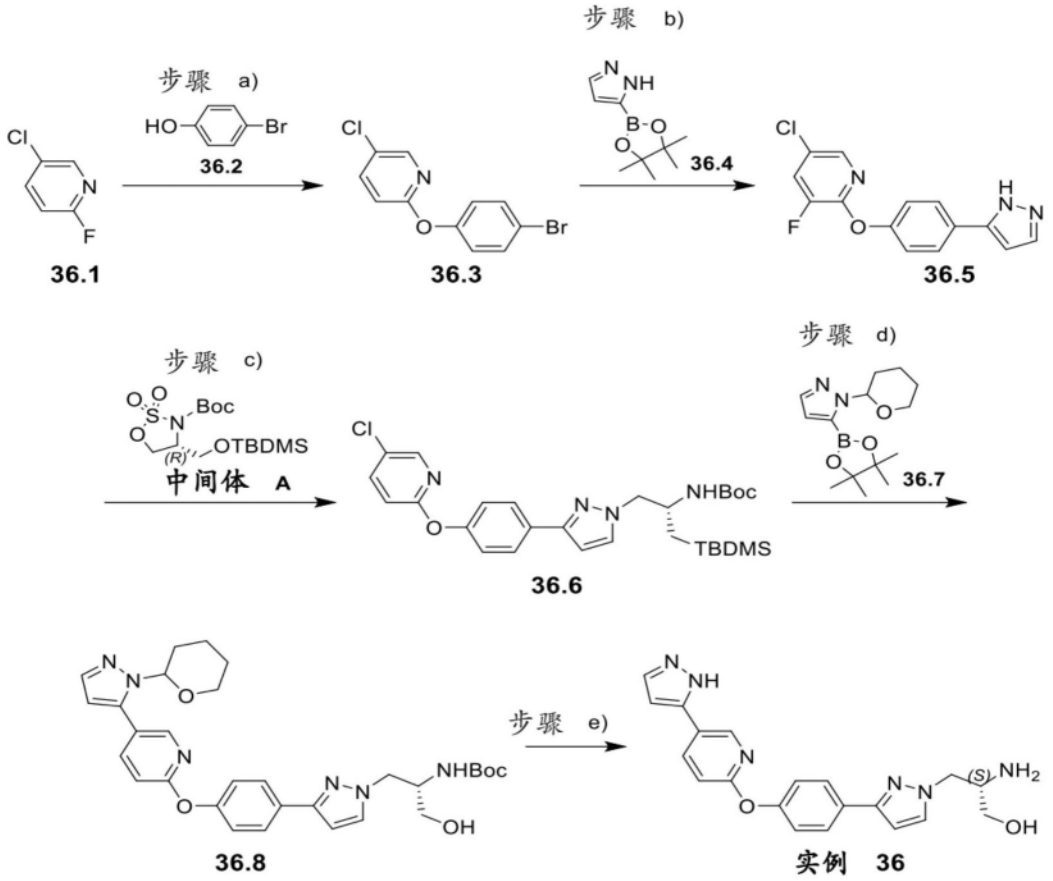
[0613] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(35.6)。在25℃下搅拌三苯基膦(575mg,2.192mmol)、DIAD(505mg,2.192mmol)和35.4(400mg,1.462mmol)和35.5(481mg,2.192mmol)在THF(25ml)中的混合物1.5h。添加Isolute并将混合物在真空中干燥。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色固体状的35.6(1.57g,89%)。UPLC保留时间1.25min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.79(1H,d),8.43(1H,dd),7.47-7.54(3H,m),7.44-7.30(3H,m),5.12(1H,dd),5.02(1H,dd),4.72(1H,m),3.71(3H,s),1.30(9H,s)。MS/ESI 475.1[M+H]$^+$。

[0614] 步骤d)(S)-(1-(5-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基)-2H-四唑-2-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(35.7)。在0℃下,将$LiBH_4$(在THF中的2N溶液,1.722mL,3.44mmol)逐滴添加至35.6(409mg,0.861mmol)在THF(5mL)中的溶液中,并在0℃下搅拌混合物1h。用HCl(1N水溶液)中和混合物,添加CH_2Cl_2,分离有机层,用Na_2SO_4干燥并去除溶剂。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到呈无色固体状的化合物35.7(197mg,51%)。UPLC保留时间1.13min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.79(1H,d),8.43(1H,dd),7.48-7.54(2H,m),7.25-7.29(3H,m),6.88(1H,d),5.03(1H,t),4.93(1H,dd),4.53(1H,dd),4.00(1H,m),3.43-3.54(2H,m),1.25(9H,s)。MS/ESI 447.1[M+H]$^+$。

[0615] 步骤d)(S)-2-氨基-3-(5-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基)-2H-四唑-2-基)丙-1-醇(实例35)。向35.7(182mg,0.407mmol)在CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4N溶液,1.527mL,6.11mmol),并在25℃下搅拌混合物2h。过滤得到呈无色固体状的实例35的盐酸盐(151mg,97%)。UPLC保留时间0.72min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.83(1H,d),8.48(1H,dd),8.42(3H,s br),7.50-7.54(2H,m),7.25-7.30(3H,m),4.97-5.11(2H,m),3.80(1H,m),3.72(1H,dd),3.65(1H,dd),未观察到OH。MS/ESI 347.1[M+H]$^+$。

[0616] 实例36(S)-3-(3-(4-((5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-氨基丙-1-醇

[0617]



[0618] 步骤a)2-(4-溴苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(36.3)。将化合物36.1(5.00g,33.4mmol)、36.2(6.36g,36.8mmol)、K_2CO_3(6.93g,50.2mmol)在DMF(50mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在80℃下在N_2气氛下搅拌混合物4h。用乙酸乙酯(100mL)稀释混合物,然后用盐水(3x100mL)和H_2O(100mL)洗涤。干燥有机层并浓缩,得到残余物。将残余物在硅胶上纯化(梯度:石油醚/乙酸乙酯),得到呈白色固体状的化合物36.3(8.20g,80%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ=7.81(1H,d),7.45(3H,m),6.92-7.06(2H,m)。MS/ESI 301.9$[M+H]^+$。

[0619] 步骤b)2-(4-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶(36.5)。将36.3(7.0g,23.1mmol)、化合物36.4(13.5g,69.4mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(1.34g,1.16mmol)、Na_2CO_3(3.84g,36.2mmol)在H_2O(20mL)和二噁烷(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在75℃下在N_2气氛下搅拌混合物24h。用H_2O(100mL)稀释混合物,然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层,过滤并浓缩,得到残余物,将其在硅胶上纯化(梯度:石油醚/乙酸乙酯),得到呈白色固体状的36.5(3.0g,10.2mmol,44%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=12.90(1H,s br),8.24(br d,J=9.8Hz,1H),8.08(s,1H),7.69-7.95(m,3H),7.17-7.34(m,2H),6.75-6.85(m,1H),互变异构体的混合物。MS/ESI 289.9$[M+H]^+$。

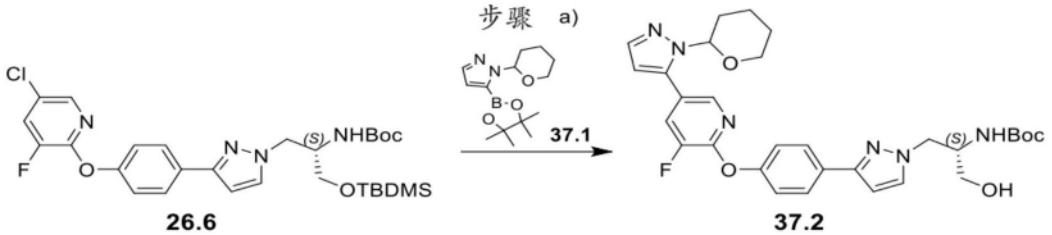
[0620] 步骤c)(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(36.6)。将36.5(2.5g,8.53mmol)、中间体A(3.76g,10.2mmol)、Cs_2CO_3(8.34g,25.6mmol)在DMF(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,然后在20℃下在N_2气氛下搅拌混合物2h。将混合物倒入乙酸乙酯(100mL)和水(50mL)中。用乙酸乙酯萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机相四次,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,得到残余物,将残余物在硅胶上纯化(梯度:石油醚/乙酸乙酯),得到呈无色胶状的

36.6(2.3g,38%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.23(1H,dd),8.06(1H,d),7.82(2H,d),7.68(1H,d),7.16-7.28(2H,m),6.84(1H,d),6.68(1H,d),4.26(1H,dd),4.01-4.13(m,1H),3.88-3.95(1H,m),3.50-3.63(2H,m),1.20-1.35(m,9H),0.88(9H,s),0.04(s,6H)。MS/ESI 577.2 $[M+H]^+$。

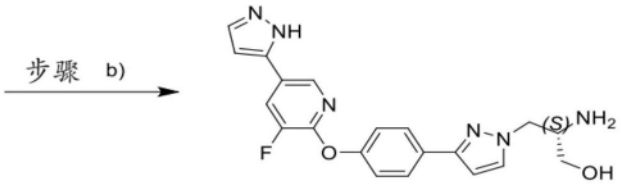
[0621] 步骤d)((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(36.8)。将36.6(1.01g,1.65mmol)、化合物36.7(682mg,2.47mmol)、$PdCl_2$(29.2mg,0.165mmol)、P(c-C_6H_{11})$_3$(138mg,0.494mmol)和CsF(500mg,3.29mmol)在NMP(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫,然后在100℃下在N_2气氛下搅拌混合物12h。用乙酸乙酯(50mL)稀释混合物,并用H_2O(3x30mL)和盐水(30mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机相,过滤并浓缩,得到呈淡黄色胶状的36.8(1.1g,粗物质),将其不经进一步纯化即用于步骤e)中。MS/ESI 579.1$[M+H]^+$。

[0622] 步骤e)(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(实例36)。在20℃下在N_2气氛下搅拌36.8(来自步骤d的1.1g粗物质)在HCl/乙酸乙酯(20mL,4M)中的混合物0.5h。浓缩混合物,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18250x50mm,10μm;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:5ACN%-35ACN%,35min,80%min)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的实例36的盐酸盐(317mg,44%)。UPLC保留时间0.52min(方法C)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ=8.75(1H,s br),8.47-8.54(1H,m),7.03-7.08(1H,m),7.99(2H,d),7.78(1H,m),7.32(2H,d),7.23(1H,d),6.98-7.02(1H,m),6.78(1H,d),4.42-4.60(2H,m),3.63-3.70(2H,m),3.55-3.61(1H,m)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.60(1H,d),8.28(3H,s br),8.25(1H,dd),7.84-7.89(3H,m),7.77(1H,d),7.16-7.21(2H,m),7.10(1H,d),6.76(1H,m),4.35-4.46(2H,m),3.56-3.68(2H,m),3.45-3.52(1H,m),未观察到吡唑-NH和OH。MS/ESI 377.3$[M+H]^+$。

[0623] 实例37(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇



[0624]



实例 37

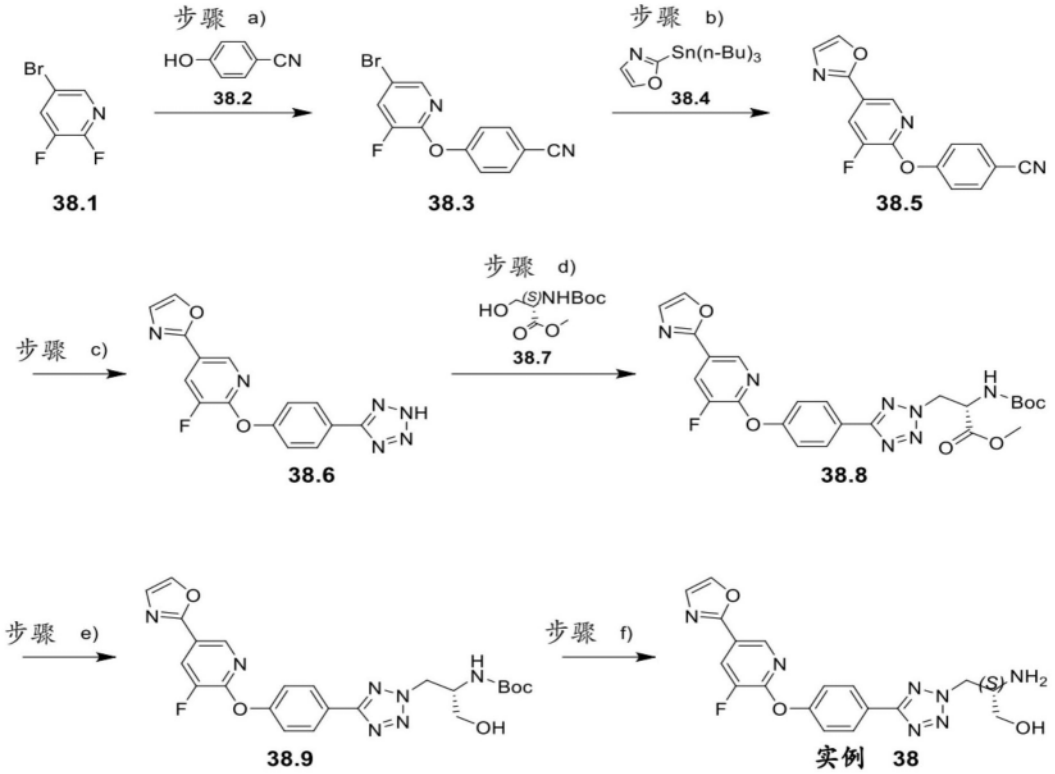
[0625] 步骤a)((2S)-1-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(37.2)。将26.6(1.01g,1.65mmol)、化合物37.1(682mg,2.47mmol)、$PdCl_2$(29.2mg,0.165mmol)、P(c-C_6H_{11})$_3$(138mg,0.494mmol)和CsF(500mg,3.29mmol)在NMP(10mL)和H_2O(1mL)中的混合物脱气,并

在100℃下在氮气气氛下搅拌12h。用乙酸乙酯(50mL)稀释混合物，并用盐水(3x30mL)和H_2O(30mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层，过滤并浓缩，得到呈淡黄色胶状的37.2(1.1g，粗物质)，将其不经进一步纯化即用于步骤b)中。MS/ESI 579.1$[M+H]^+$。

[0626] 步骤b)(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(实例37)。将化合物37.2(1.1g)在HCl/乙酸乙酯(20mL，4M)中的混合物脱气，并在20℃下在氮气气氛下搅拌0.5h。浓缩混合物，并通过制备型HPLC(柱：Phenomenex luna C18250x50mm x 10μm；流动相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：5ACN%-35ACN%，35min，80%min)纯化残余物，得到呈淡黄色固体状的实例37的盐酸盐(317mg，44%，经2个步骤)。UPLC保留时间0.60min(方法C)。^{1}H NMR(CD_3OD)：δ＝8.38(1H,d)，8.13(1H,dd)，7.90-7.95(2H,m)，7.84-7.87(1H,m)，7.74(1H,d)，7.22-7.26(2H,m)，6.83-6.86(1H,m)，6.75(1H,d)，4.43-4.56(2H,m)，3.78-3.85(2H,m)，3.65-3.71(1H,m)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)：δ＝8.42(1H,d)，8.16-8.28(4H,m)，7.84-7.89(3H,m)，7.80(1H,d)，7.22-7.26(2H,m)，6.82(1H,d)，6.77(1H,d)，4.35-4.48(2H,m)，3.56-3.68(2H,m)，3.45-3.52(1H,m)，未观察到吡唑-NH和OH。MS/ESI 395.4$[M+H]^+$。

[0627] 实例38(2S)-2-氨基-3-[5-(4-[[3-氟-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]氧基]苯基)-2H-1,2,3,4-四唑-2-基]丙-1-醇

[0628]



[0629] 步骤a)4-[(5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基]苄腈(38.3)。在120℃下在氩气下搅拌38.1(8g，41.24mmol)、4-羟基苄腈(5.43g，45.58mmol)和K_2CO_3(6.3g，45.25mmol)在DMF(80mL)中的混合物16h。将混合物冷却至室温，用H_2O(300mL)稀释，并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(乙酸乙酯/石油醚；12:88)，得到呈无色固体状的38.3(7.00g，58%)。

[0630] 步骤b)4-[[3-氟-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]氧基]苄腈(38.5)。在氮气下，在

回流下，加热38.3(5.00g，17.06mmol)、38.4(18.33g，51.19mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(2.00g，1.73mmol)在CH_3CN(150mL)中的混合物16h。将混合物冷却至室温，并在真空下浓缩。将残余物在硅胶上纯化(乙酸乙酯/石油醚；25:75)，得到呈无色固体状的38.5(4.00g，83%)。MS/ESI 282.0$[M+H]^+$。

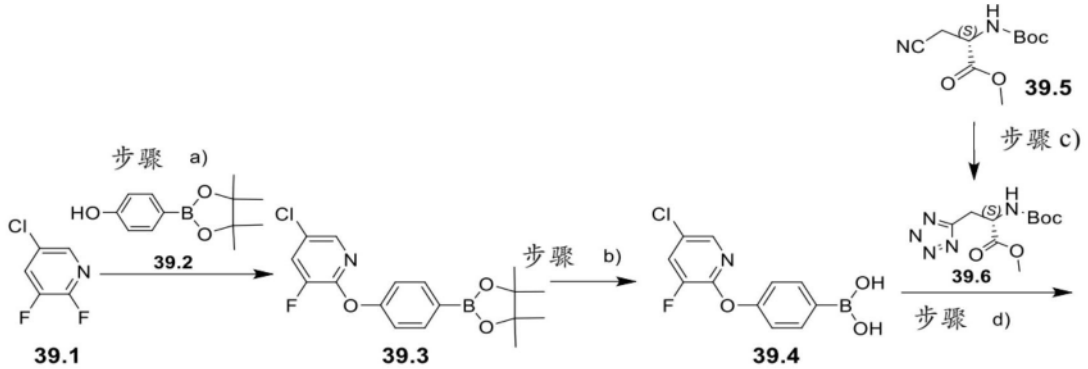
[0631] 步骤c)3-氟-5-(1,3-噁唑-2-基)-2-[4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯氧基]吡啶(38.6)。在氮气下，在回流下，加热38.5(4.00g，14.22mmol)、Bu_2SnO(350mg，1.41)和$TMSN_3$(5.00g，43.40mmol)在甲苯(40mL)中的混合物3h。将混合物在真空下浓缩，并将残余物在硅胶上纯化(乙酸乙酯/石油醚；70:30)，得到呈无色固体状的38.6(3.5g，76%)。

[0632] 步骤d)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(5-(4-((3-氟-5-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-2-基)丙酸甲酯(38.8)。在0℃下，在氮气下，向38.6(3.50g，10.79mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加DIAD(6.20g，26.96mmol)、PPh_3(7.10g，27.07mmol，2.50)和38.7(6.00g，27.37mmol)。在室温下搅拌所得混合物16h，浓缩，并将残余物在硅胶上纯化(乙酸乙酯/石油醚；45:55)，得到呈无色固体状的38.8(3.20g，56%)。MS/ESI 526.1$[M+H]^+$。

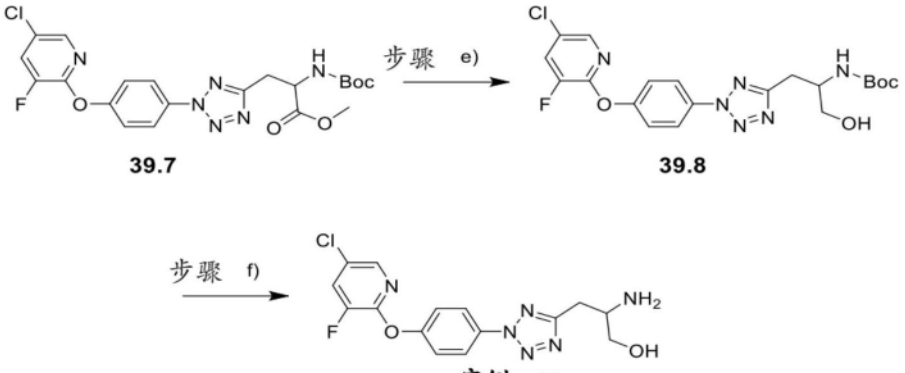
[0633] 步骤e)N-[(2S)-1-[5-(4-[[3-氟-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]氧基]苯基)-2H-1,2,3,4-四唑-2-基]-3-羟基丙-2-基]氨基甲酸叔丁酯(38.9)。在0℃下，将$LiBH_4$(7.6mL，在THF中的2摩尔溶液)逐滴添加至38.8在THF(40mL)中的溶液中，并在0℃-10℃下搅拌混合物2h。将混合物冷却至0℃，并添加AcOH(920mg，15.6mmol)。用H_2O(150mL)稀释混合物，并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物纯化在二氧化硅(乙酸乙酯/石油醚：60/40)上，得到38.9(800mg，42%)，为无色固体。MS/ESI 498.1$[M+H]^+$。

[0634] 步骤f)(2S)-2-氨基-3-[5-(4-[[3-氟-5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]氧基]苯基)-2H-1,2,3,4-四唑-2-基]丙-1-醇(实例38)。在0℃下，在氮气下，向38.9(800mg，1.61mmol)在CH_2Cl_2(50mL)和MeOH(10mL)中的溶液中添加HCl(8mL在二噁烷中的4M溶液)，并在室温下搅拌混合物16h。用乙醚(50mL)稀释溶液，并通过过滤收集固体。通过制备型HPLC纯化粗产物，得到呈无色固体状的实例38(280mg，44)。^1H NMR(DMSO-d_6)：δ＝8.57(1H,d)，8.38(1H,dd)，8.30(1H,s)，8.14(2H,d)，7.41-7.50(3H,m)，4.85(1H,s br)，4.78(1H,dd)，4.56(1H,dd)，3.35-3.50(3H,m)，1.75(2H,s br)。MS/ESI 398.1$[M+H]^+$。

[0635] 实例39 2-氨基-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇



[0636]



实例 39

[0637] 步骤a)5-氯-3-氟-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)吡啶(39.3)。在80℃下搅拌39.1(6.73g,45.0mmol)、39.2(9.00g,40.9mmol)和K_2CO_3(11.30g,82.0mmol)在DMF(45mL)中的溶液5h。用乙酸乙酯稀释混合物,并用水洗涤。分离有机层,并用乙酸乙酯萃取剩余水层。经Na_2SO_4干燥合并的有机萃取物,过滤并蒸发。将残余物在硅胶上纯化,得到39.3(11.23g,76%)。UPLC保留时间1.47min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.24(1H,dd),8.08(1H,s),7.73(2H,d),7.19(2H,d),1.31(12H,s)。MS/ESI 350.2$[M+H]^+$。

[0638] 步骤b)(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)硼酸(39.4)。向39.3(11.20g,32.0mmol)在THF(90mL)和水(90mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(20.56g,96mmol),并在25℃下搅拌混合物72h。添加HCl(1N,22.43mL),并继续搅拌1h。用乙酸乙酯稀释混合物,并用水洗涤。用乙酸乙酯萃取水层,经Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并浓缩。将残余物用环己烷研磨,滤出所得固体,用环己烷洗涤并在真空中干燥,得到呈固体状的39.4(7.02g,78%)。UPLC保留时间0.91min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.22(1H,dd),8.04-8.09(3H,m),7.84(2H,d),7.14(2H,d)。MS/ESI 268.2$[M+H]^+$。

[0639] 步骤c)(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2H-四唑-5-基)丙酸甲酯(39.6)。向39.5(900mg,3.94mmol)在DMF(9mL)中的溶液中添加NaN_3(769mg,11.83mmol)和NEt_3 x HCl(1628mg,11.83mmol),并在微波炉中在130℃下加热混合物2h。过滤混合物并用乙酸乙酯洗涤残余物。用水性HCl(pH 1)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到39.6(480mg,44%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=16.13(1H,s br),7.39(1H,d br),4.46-4.54(1H,m),3.62(3H,s),3.39-3.18(2H,m),1.35(9H,s)。MS/ESI 272.1$[M+H]^+$。

[0640] 步骤d)2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-

2H-四唑-5-基)丙酸甲酯(39.7)。在25℃下,在氩气下,向35.6(400mg,1.475mmol)在CH_2Cl_2(8mL)中的溶液中添加39.4(631mg,2.359mmol)、K2CO3(224mg,1.622mmol)和[Cu(OH)(TMEDA)]$_2Cl_2$(82mg,0.177mmol)。在25℃下在氧气气氛(球囊)下搅拌蓝色混合物72h。通过hyflo过滤混合物,用CH_2Cl_2洗涤残余物并浓缩合并的溶液。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到39.7(375mg,48%)。通过SFC进一步纯化所述材料。UPLC保留时间1.28min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.29(1H,dd),8.08-8.14(3H,m),7.52(2H,d),7.27-7-49(1H,m),4.58(1H,m),3.67(3H,s),3.33-3.55(2H,m),1.34(9H,s)。MS/ESI 493.3[M+H]$^+$。

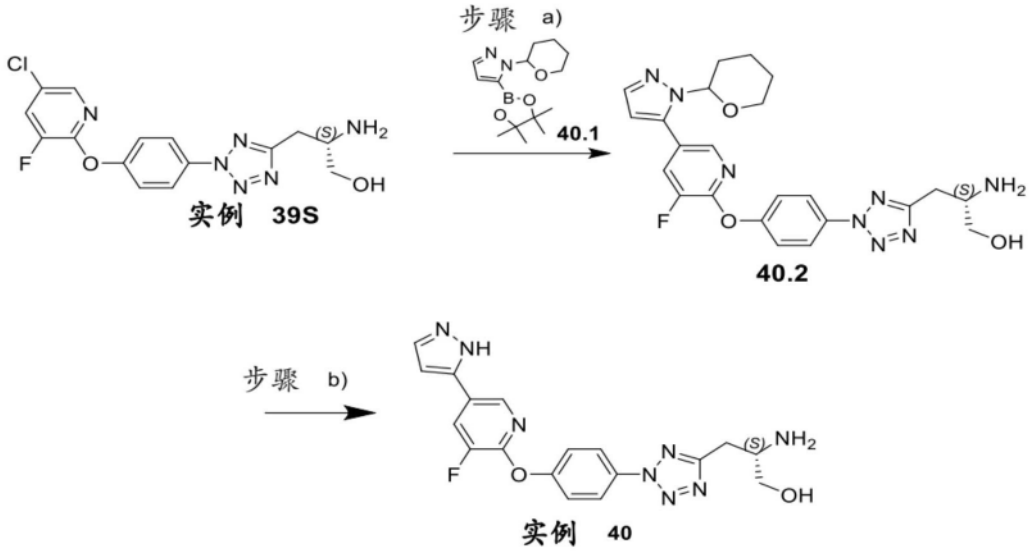
[0641] 步骤e)(1-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(39.8)。在0℃下,将$LiBH_4$(在THF中的2N溶液,0.651mL,1.302mmol)逐滴添加至39.7(107mg,0.217mmol)在THF(2mL)中的溶液中,并在0℃下搅拌混合物2h。用HCl(1N水溶液)中和混合物,添加CH_2Cl_2,分离有机层,用Na_2SO_4干燥并去除溶剂。硅胶色谱法(梯度:环己烷/乙酸乙酯)得到化合物39.8(63mg,63%)。UPLC保留时间1.13min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.29(1H,dd),8.00-8.21(3H,m),7.37-7.61(2H,m),6.71(1H,d br),4.84(1H,t br),3.79-3.96(1H,m),3.33-3.51(2H,m),3.28(1H,dd),2.95(1H,dd),1.12-1.31(m,9H)。MS/ESI 465.3[M+H]$^+$。

[0642] 步骤f)2-氨基-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇(实例39)。向39.8(63mg,0.137mmol)在CH_2Cl_2(1.5mL)中的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4N溶液,0.515mL,2.059mmol),并在25℃下搅拌混合物2h。将悬浮液在氩气流中部分浓缩。过滤得到呈无色固体状的实例39的盐酸盐(50mg,92%)。UPLC保留时间0.76min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.30(1H,dd),8.12-8.23(6H,m),7.54(2H,d),5.47(1H,t br),3.65-3.78(1H,m),3.50-3.64(2H,m),3.25-3.33(2H,m)。MS/ESI 365.1[M+H]$^+$。

[0643] 发现实例39是实例39R(保留时间:9.98min)和实例39S(保留时间:11.48min)的外消旋混合物(Chiralpak IA KL034,5μm,250x4.6mm;庚烷/乙酸乙酯/MeOH/二乙胺40:30:30:0.05,1ml/min,254nm)。(S)2-氨基-3-(2-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇(实例39S)通过手性SFC(AD,5μm,250x50mm;流动相:0.1%NH_3 x H_2O的EtOH溶液,40%)从外消旋体获得。

[0644] 实例40(2S)-2-氨基-3-(2-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇(盐酸盐)

[0645]



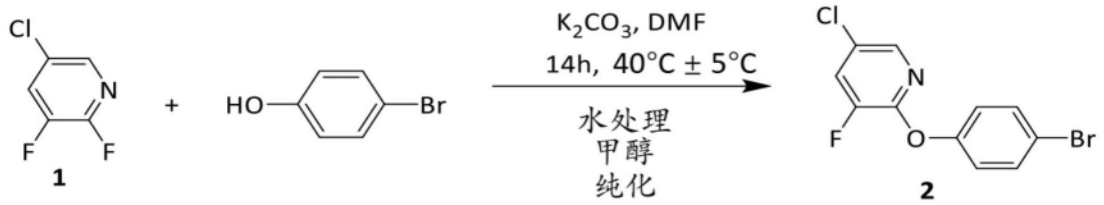
[0646] 步骤a)(2S)-2-氨基-3-(2-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇(实例40)。在90℃下在氩气下搅拌实例39S(950mg,2.60mmol)、40.1(1449mg,5.21mmol)、K_3PO_4(1106mg,5.21mmol)和$PdCl_2$(dtbpf)(136mg,0.208mmol)在二噁烷(9.5mL)和水(3.166mL)的混合物中的悬浮液1.5h。再添加40.1和$PdCl_2$(dtbpf),并继续加热1h。用水稀释混合物并用CH_2Cl_2萃取。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化(梯度:环己烷/乙酸乙酯),得到40.2(518mg,49%)。将所述材料溶解在DMF(20mL)中,添加SiliaMetSDMT,并在50℃下搅拌此混合物16h。滤出清除剂,用CH_2Cl_2/MeOH洗涤残余物并浓缩,得到固体,将其用于下一步骤中。UPLC保留时间0.78min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.10-8.20(3H,m),8.07(1H,dd),7.62(1H,d),7.56(2H,d),6.61(1H,d),5.31(1H,dd),4.73(1H,s br),3.95(1H,d br),3.50-3.66(1H,m),3.37(2H,m),3.08-3.35(2H)2.83(1H,dd),2.25-2.45(1H,m),1.95-2.05(1H,m),1.83-1.93(1H,m),1.50-1.72(5H,m)。MS/ESI 481.3[M+H]$^+$。

[0647] 步骤b)(S)-2-氨基-3-(2-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-2H-四唑-5-基)丙-1-醇(实例40)。向40.2(510mg,1.061mmol)在THF(7mL)中的溶液中添加HCl(2mL 2N),并在25℃下搅拌混合物1.5h。浓缩混合物,并将残余物在硅胶上纯化(梯度:CH_2Cl_2/MeOH),得到实例40的盐酸盐(289mg,61%)。UPLC保留时间0.65min(方法A)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ=8.47(1H,d),8.23-8.33(4H,m),8.07-8.23(2H,m),7.82(1H,d),7.47-7.59(2H,m),6.85(1H,d),5.82(1H,m),3.59-3.76(3H,m),3.26-3.43(2H,m)。MS/ESI 397.2[M+H]$^+$。

[0648] 实例41:(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇/(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的游离碱1型形式C

[0649] 步骤-1:2-(4-溴苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶的合成:

[0650] 反应方案

[0651] 

[0652] 合成程序：

[0653] 向洁净圆底(RB)烧瓶的DMF中装入碳酸钾(69.32g,0.5016摩尔,1.50当量)、2,3-二氟-5-氯吡啶(50g,0.3344摩尔,1.0当量)、4-溴酚(57.85g,0.3344摩尔,1.0当量),并在40℃±5℃的温度下搅拌混合物。冷却反应物质并缓慢装入纯化水。过滤产物并用纯化水洗涤,随后干燥所述材料,得到2-(4-溴苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶。

[0654] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ＝7.20(dd,J＝5.2,3.2Hz,2H),7.62(dd,J＝5.6,3.2Hz,2H),8.06(d,J＝2.4Hz 1H),8.25(dd,J＝10,2.4Hz 1H),HPLC纯度:>98%面积,RT:21.73分钟

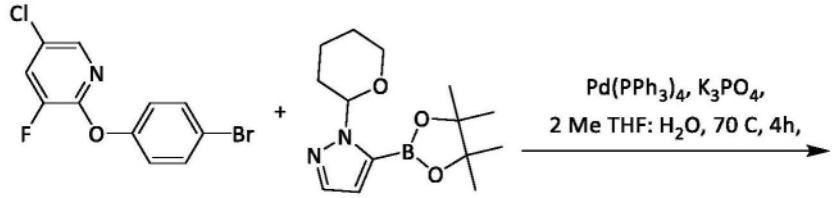
[0655]

细节	化学纯度
系统	HPLC
流动相	A：在水中的 0.1% v/v 高氯酸 B：甲醇

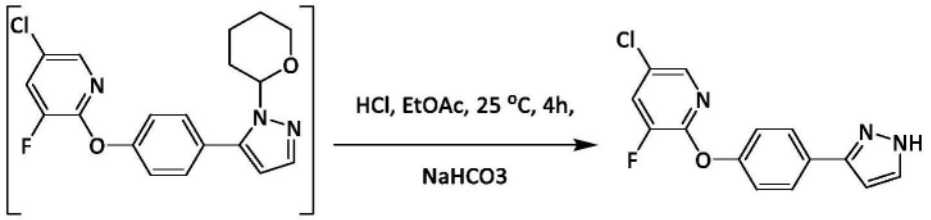
[0656]

<table>
<tr><td>梯度</td><td><table>
<tr><td>时间（min）</td><td>流动相 A 的百分比</td><td>流动相 B 的百分比</td></tr>
<tr><td>0</td><td>80</td><td>20</td></tr>
<tr><td>5</td><td>50</td><td>50</td></tr>
<tr><td>10</td><td>40</td><td>60</td></tr>
<tr><td>15</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>25</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>30</td><td>10</td><td>90</td></tr>
<tr><td>40</td><td>10</td><td>90</td></tr>
<tr><td>40.1</td><td>80</td><td>20</td></tr>
<tr><td>45</td><td>80</td><td>20</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>柱</td><td>Eclipse XDB C18(150x4.6)mm，3.5 μm</td></tr>
<tr><td>保留时间</td><td>2,3-二氟-5-氯吡啶：16.8 min
4-溴酚：19.1 min
Rt：21.7 min</td></tr>
</table>

[0657] 步骤-2和步骤-3:2-(4-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶的合成反应方案



[0658]



[0659] A1的实验程序：

[0660] 向圆底烧瓶中装入2-甲基四氢呋喃-com、纯化水、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(119.52g,0.4摩尔,1.30当量)、磷

酸三钾(210.50g,1摩尔,3当量)、A1-2(100g,0.3摩尔,1.0当量)。在氮气下吹扫反应物质。在吹扫下装入三苯基膦钯(0)(19.09g,0.016摩尔,5摩尔%)。将所述物质的温度加热至70℃±5℃后维持3h。冷却物质的温度并装入纯化水。在乙酸乙酯中萃取产物。用乙酸乙酯反萃取水层。用纯化水,随后用盐水溶液洗涤合并的有机层。用硫酸钠-Com干燥有机层,并在低于45℃下在真空下浓缩有机层直至大约为约5.0w/v。向乙酸乙酯反应物质中装入4M盐酸,并在25℃±5℃下搅拌3h。过滤产物并用乙酸乙酯洗涤。将纯化水和湿材料装入RB烧瓶乙酸乙酯中。使用饱和碳酸氢钠溶液将pH调节为7-8。分离有机层并用盐水溶液洗涤有机层,随后经硫酸钠干燥。浓缩有机层并用正庚烷结晶,得到2-(4-(1H-吡唑-3-基)苯氧基)-5-氯-3-氟吡啶。

[0661] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ=6.72(dd,J=5.2,3.2Hz,1H),7.22(m,2H),7.79(m,1H),7.86(m,2H),8.07(d,J=2Hz,1H),8.23(dd,J=4.8Hz,2.4Hz,1H),13.08(bs,1H),HPLC纯度:>97&面积,HPLC RT:17.27分钟,MS/ESI+290.20。HPLC RT:17.27分钟

[0662]

参数	化学纯度
系统	HPLC
流动相	流动相 A：在水中的 10 mM 碳酸氢铵 流动相 B：甲醇

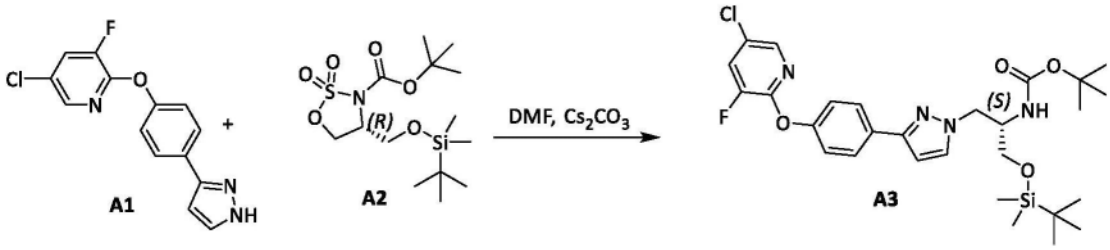
[0663]

<table>
<tr><td>梯度</td><td>
<table>
<tr><td>时间（min）</td><td>流动相A的百分比</td><td>流动相B的百分比</td></tr>
<tr><td>0</td><td>80</td><td>20</td></tr>
<tr><td>5</td><td>50</td><td>50</td></tr>
<tr><td>10</td><td>40</td><td>60</td></tr>
<tr><td>15</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>25</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>30</td><td>10</td><td>90</td></tr>
<tr><td>40</td><td>10</td><td>90</td></tr>
<tr><td>40.1</td><td>80</td><td>20</td></tr>
<tr><td>45</td><td>80</td><td>20</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>柱</td><td>Eclipse XDB C18(150x4.6)mm, 3.5 μm</td></tr>
</table>

[0664] 步骤-4：(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A3)

[0665] 反应方案

[0666]



[0667] 实验程序：

[0668] 向洁净RB烧瓶的DMF中装入A1(50g，0.1725摩尔，1.0当量)和碳酸铯(112.4g，0.345摩尔和2.0当量)。在单独容器中制备在DMF中的A2(69.80g，0.1898摩尔和1.10当量)。将A2溶液缓慢添加至含有A1的反应物质中，并维持反应物质4小时。冷却反应物质并缓慢添加纯化水。分离有机层并用乙酸乙酯再萃取水层。向所述合并的有机层中装入纯化水，并使用1％柠檬酸溶液调节pH，随后用饱和碳酸氢钠溶液、纯化水和盐水溶液洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机层，并在真空下在低于50℃下浓缩有机层。用柱色谱法使用在正庚烷中的0-40％乙酸乙酯纯化粗产物。收集纯级分并在真空下浓缩，得到呈粘稠糖浆状的(S)-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0669] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ=0.046(S,6H),0.0850(s,9H),1.1372(s,9H),3.54(m,2H),3.943-3.909(m,1H),4.38(m,1H),4.28(m,1H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),7.22(d,J=8Hz,2H),7.68(d,J=2Hz,1H),7.82(d,J=8.8,2H),8.06(d,J=2Hz,1H),8.22(dd,J=10Hz,2.4Hz,1H)并且观察到其他试剂和溶剂信号,HPLC纯度:>95%面积

[0670] 色谱条件：

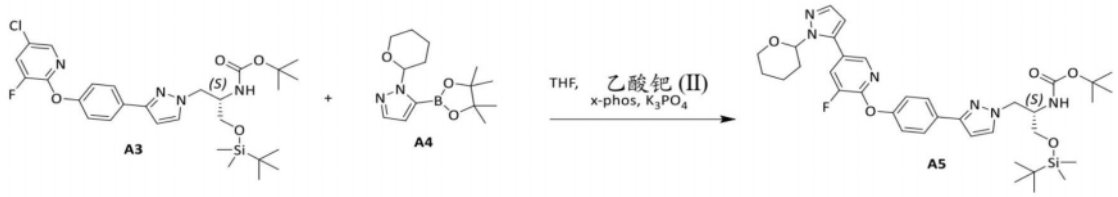
[0671]

参数	化学纯度	手性纯度
系统	HPLC	HPLC
流动相	A：水 B：比率为 70 : 30 的乙腈和甲醇	比率为 90 : 10 的正己烷和 IPA
梯度	时间（min）/ 流动相 A 的百分比 / 流动相 B 的百分比 0 / 80 / 20 5 / 50 / 50 10 / 40 / 60 15 / 20 / 80 20 / 20 / 80 30 / 10 / 90 50 / 10 / 90 50.1 / 80 / 20 55 / 80 / 20	等度，流速：1.0 mL/min
柱	ACE 3 C18-PFP (150x4.6) mm, 3.0 μm	CHIRALPAK AD-H (250*4.6) mm*5.0 μm
保留时间	A1：14.03 min A3 区域异构体：25.05 min A3：26.57 min	A3（S-对映异构体）：6.226 min A3（R-对映异构体）：7.312 min

[0672]

[0673] 步骤-5:((2S)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-(3-(4-((3-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A5)的合成

[0674] 反应方案

[0675] 

[0676] 实验程序：

[0677] 向RB烧瓶的THF中装入A3(90g,0.1559摩尔,1.0当量)、K_3PO_4(99.26g,0.4676摩尔,3.0当量)、XPHOS(4.45g,0.009摩尔,0.06当量),随后装入纯化水。用氮气吹扫反应物质。与此同时,制备A4的THF溶液。装入Pd(OAc)$_2$(2.09g,0.009摩尔,0.06当量),并将反应物质加热至50℃±5℃。在50℃±5℃下缓慢添加A4溶液。添加完成后,将反应物质维持在50℃±5℃下2-3hr。冷却反应物质,并缓慢添加纯化水,随后添加乙酸乙酯。通过硅藻土床过滤反应物质并用乙酸乙酯洗涤硅藻土床。分离各层并用乙酸乙酯反萃取水层。用10%盐水溶液洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩有机层。通过柱色谱法,使用硅胶,用EtOAc(10%)和正庚烷(90%)作为洗脱液来纯化粗产物。

[0678] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ=0.04(s,6H),0.09(s,9H),1.134(s,9H),1.53(m,4H),1.87(m,4H),2.51(m,1H),3.56(m,4H),3.94(m,3H),4.07(m,2H),4.25(m,1H),5.29(m,1H),6.59(d,J=2Hz,1H),6.70(d,J=2Hz,1H),6.83(d,J=8.8Hz,1H),7.27(m,2H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H),7.85(m,2H),8.02(dd,J=11.2Hz,2.0Hz,1H),8.10(d,J=2Hz,1H),HPLC纯度:>97%面积

[0679] 注意:观察到具有其他试剂和溶剂信号的NMR信号。

[0680]

参数	化学纯度
系统	HPLC
流动相	A：水 B：比率为 70 : 30 的乙腈和甲醇

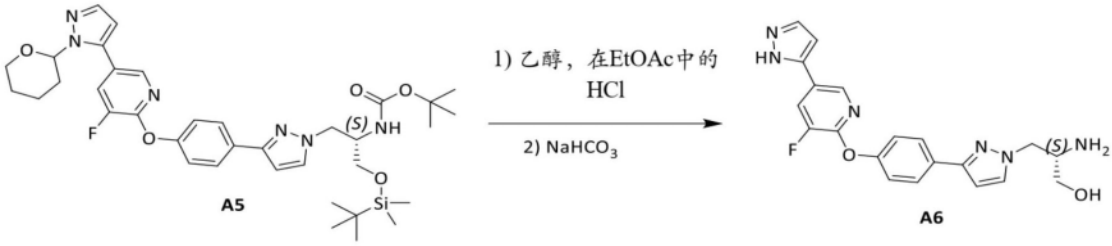
[0681]

<table>
<tr><td>梯度</td><td><table>
<tr><td>时间（min）</td><td>流动相 A 的百分比</td><td>流动相 B 的百分比</td></tr>
<tr><td>0</td><td>80</td><td>20</td></tr>
<tr><td>5</td><td>50</td><td>50</td></tr>
<tr><td>10</td><td>40</td><td>60</td></tr>
<tr><td>15</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>20</td><td>20</td><td>80</td></tr>
<tr><td>30</td><td>10</td><td>90</td></tr>
<tr><td>50</td><td>10</td><td>90</td></tr>
<tr><td>50.1</td><td>80</td><td>20</td></tr>
<tr><td>55</td><td>80</td><td>20</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>柱</td><td>ACE 3 C18-PFP (150x4.6) mm，3.0 μm</td></tr>
<tr><td>保留时间</td><td>A1：14.03 min
A5 区域异构体：24.13 min
A3 区域异构体：25.05 min
A5：25.68 min
A3：26.57 min</td></tr>
</table>

[0682] 步骤-6(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(A6)的合成

[0683] 反应方案

[0684]



[0685] 实验程序：

[0686] 向洁净的RB烧瓶中装入A5和无水乙醇。冷却至0℃-5℃，并缓慢添加在EtOAc中的4M HCl。将反应物质温度增加至25℃±5℃后维持12hr。在低于50℃下在真空下将反应物质浓缩至1-2vol。装入无水乙醇，将反应物质温度增加至50℃±5℃，并维持1hr。冷却反应物质并过滤物质。用无水乙醇洗涤；用饱和$NaHCO_3$碱化所述材料，过滤产物并洗涤。在60℃±5℃下在纯化水中浆化产物1hr。冷却所述材料，并过滤产物。在55℃±5℃下在真空下将材料干燥成VTD历时8hr。将材料溶解在THF中，并用silia bond硫醇处理以去除残余金属。浓缩THF，将产物溶解在甲醇中并过滤，得到(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡

啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(A6)。

[0687] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ=1.55(bs,2H),3.10(m,1H),3.28(m,2H),3.96(m,1H),4.18(m,1H),4.71(t,1H),6.69(d,J=2Hz,1H),6.82(d,J=2.4Hz,2H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),7.76(d,J=2Hz,2H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),8.22(dd,J=11.2Hz,1.6Hz,1H),8.42(d,J=1.6Hz,1H)HPLC纯度:>99%面积,HPLC RT:10.03分钟,MS/ESI+395.10

[0688]

	化学纯度
系统	UPLC
流动相	A：流动相-A（在水中的 0.1%三氟乙酸） B：乙腈 ：THF：流动相 A（850：100：50）
梯度	时间（min）/ 流动相 A 的百分比 / 流动相 B 的百分比 0 / 95 / 5 1 / 95 / 5 17 / 70 / 30 27 / 50 / 50 29 / 10 / 90 39 / 10 / 90 39.1 / 95 / 5 45 / 95 / 5
柱	ACQUITY UPLC BEH Shield RP18 C18 (100 x 2.1) mm，1.7 μm
保留时间	A6：16.810 min 区域异构体 A6：17.103 min A5：31.890 min

[0689]

[0690] 通过各种方法表征分离的材料以确定其物理化学特征。分离的材料是一种高度结晶的粉末,其由针状和片样颗粒组成。通过XRPD、DSC和TGA分析分离的材料(分别是图1A、1B和1C)。所述材料具有高纯度,并且在约45℃下显示脱水吸热,其焓为19J/g,随后显示小熔融吸热,并在约110℃下发生立即放热再结晶事件。最后,可以看到约146℃的熔点,其焓为121J/g。通过TGA确定干燥损失为1.4%,其过卡尔费希尔滴定(Karl Fischer titration)证实。

[0691] 表1:实例41(游离碱1型形式C)的XRPD峰

	角度	d值	净强度	相对强度
[0692]	11.4	7.787	12564	100%
	15.2	5.824	11252	90%
	15.9	5.567	1379	11%
	16.2	5.483	786	6%
	16.9	5.257	916	7%
	17.4	5.079	441	4%
	18.3	4.846	1135	9%
	21.1	4.210	744	6%
[0693]	21.6	4.103	779	6%
	22.8	3.897	3981	32%
	24.6	3.616	808	6%
	27.8	3.211	355	3%
	28.6	3.118	3532	28%
	37.0	2.425	476	4%
	40.7	2.215	325	3%

[0694] 实例42:(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇/(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的游离碱2型形式D

[0695] 在小瓶中,将300mg实例41添加至5mL乙醇中。在50℃下以500rpm搅拌样品。将悬浮液定期涡旋,以破坏随时间形成的块状物。4h之后,在室温下以500rpm搅拌悬浮液过夜。通过离心过滤回收固体,并在50℃下真空干燥。通过XRPD、DSC和TGA分析分离的材料(分别是图2A、2B和2C)。

[0696] 结晶形式游离碱2型(形式D)在约146℃下熔融,并在再加热熔融的样品之后,在52℃下显示玻璃化转变

[0697] 通过TGA可知,结晶形式游离碱2型(形式D)的干燥损失为约0.15%

[0698] DVS显示结晶形式游离碱2型(形式D)具有吸湿性,其在高于70%RH下可逆地吸收3%的水分,从而转变为水合形式。

[0699] 表2:XRPD峰-实例42

角度	d值	净强度	相对强度
11.3	7.809	5736	55%
15.2	5.836	10359	100%
17.8	4.977	634	6%
18.3	4.857	2919	28%
19.2	4.627	1106	11%
20.3	4.373	1194	12%
21.6	4.109	1329	13%
22.8	3.902	3875	37%
23.6	3.764	555	5%
24.2	3.668	1351	13%
26.3	3.391	568	5%
28.6	3.122	1512	15%
29.3	3.042	789	8%

[0700]

[0701] 表3实例42的表征

参数	方法	结果
熔融起始（°C）	DSC，10 K/min	146.7
结晶度	XRPD，2-40°（2θ）	高度结晶
干燥损失（% @ °C）	TGA，10 K/min	0.15 @ 140
水含量（%）	卡尔费希尔滴定	未进行
吸湿性（% @%RH）	DVS	2.97 @ 95
形态	SEM	片样颗粒

[0702]

[0703] 实例43：(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇/(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的盐酸盐(形式E)

[0704] 在小瓶中，将300mg实例41添加至70μL 12N盐酸和3mL乙醇的混合物中。在50℃下以500rpm搅拌样品。再添加2mL乙醇以稀释悬浮液，并搅拌混合物3h。之后，在室温下以300rpm搅拌悬浮液过夜。通过离心过滤分离固体，并在50℃下真空干燥过夜。通过XRPD、DSC和TGA分析分离的材料(分别是图3A、3B和3C)。

[0705] 盐酸盐(形式E)在约236℃下熔融,其相应的玻璃化转变在91℃。

[0706] 通过TGA可知,盐酸盐(形式E)显示干燥损失为约0.5%。

[0707] 盐酸盐(形式E)略具吸湿性,在95% RH下仅吸收0.6%水蒸气。

[0708] 表4:XRPD峰:实例43

[0709]

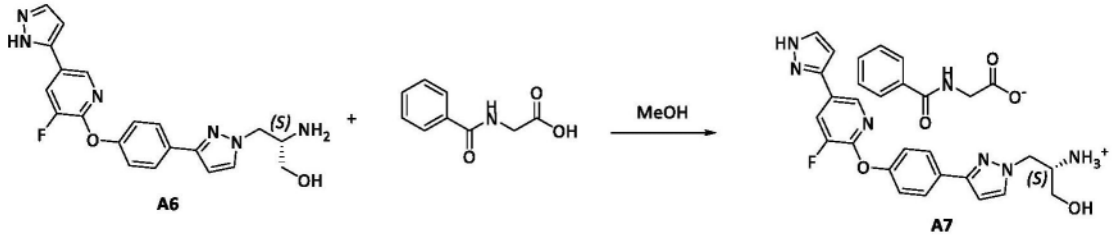
角度	d值	净强度	相对强度
15.8	5.601	1711	43%
16.4	5.385	2495	63%
17.5	5.056	455	12%
18.3	4.836	884	22%
19.3	4.592	817	21%
21.0	4.236	1911	48%
22.0	4.039	3955	100%
22.4	3.959	3001	76%
23.8	3.740	712	18%
24.9	3.576	489	12%
25.2	3.532	437	11%
26.2	3.395	756	19%
27.6	3.231	1364	34%
29.6	3.019	400	10%
33.6	2.668	338	9%

[0710] 实例44:(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇马尿酸盐(形式B)

[0711] 将300mg实例41、150mg马尿酸和3mL乙醇添加至小瓶中。在50℃下以500rpm搅拌样品。再添加2mL乙醇以稀释悬浮液,并将混合物简单地超声处理。3h之后,在室温下以300rpm搅拌悬浮液过夜。通过离心过滤分离固体以进行表征。通过XRPD、DSC和TGA表征分离的材料(分别是图4A、4B和4C)。马尿酸盐(形式B)是一种高度结晶形式,其熔点为大约180℃,熔化焓为134J/g。通过TGA可知,其在170℃下显示约0.3%的重量损失。变型B仅略具吸湿性,其在95% RH下吸收约0.3%的水分。

[0712] (S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇.马尿酸盐)(A7-形式B)的替代合成

[0713] 反应方案

[0714] 

[0715] 实验程序：

[0716] 向洁净的RB烧瓶中装入甲醇和A6(实例41)(80g,0.202摩尔,1.0当量)。将反应物质加热至55℃±5℃,得到澄清溶液。缓慢添加预溶解的在甲醇中的马尿酸(40g,0.2244摩尔,1.1当量)。在55℃±5℃下添加0.08wt％A7种子材料并维持6hr。将材料浓缩至可搅拌的体积并过滤。过滤产物并用甲醇洗涤产物,得到(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇.马尿酸盐)(A7)

[0717] ^{1}H NMR(DMSO-d6,400MHz):δ＝3.31(m,4H),3.84(d,J＝6Hz,2H),4.06(m,1H),4.25(m,1H),6.72(d,J＝2.4Hz,1H),6.83(d,J＝2.4Hz,1H),7.24(m,2H),7.51(m,3H),7.83(m,6H),8.23(dd,J＝11.2Hz,1.6Hz,1H),8.43(d,J＝2Hz,1H),8.61(t,1H),HPLC化学纯度:>99％,手性纯度:>99％面积。

[0718]

<table>
<tr><td>参数</td><td>化学纯度</td><td>手性纯度</td></tr>
<tr><td>系统</td><td>UPLC</td><td>HPLC</td></tr>
<tr><td>流动相</td><td>A：在水中的 0.1%三氟乙酸
B：乙腈 ：THF：流动相 A（850：100：50）</td><td>在比率为 30：50：20 的正己烷 ：乙醇 ：甲醇中的 0.05% DEA</td></tr>
<tr><td>梯度</td><td><table><tr><td>时间（min）</td><td>流动相 A 的百分比</td><td>流动相 B 的百分比</td></tr><tr><td>0</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>1</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>17</td><td>70</td><td>30</td></tr><tr><td>27</td><td>50</td><td>50</td></tr><tr><td>29</td><td>10</td><td>90</td></tr><tr><td>39</td><td>10</td><td>90</td></tr><tr><td>39.1</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>45</td><td>95</td><td>5</td></tr></table></td><td>等度，流速：2.0 mL/min</td></tr>
<tr><td>柱</td><td>ACQUITY UPLC BEH Shield RP18 C18 (100 x 2.1) mm，1.7 μm</td><td>CHIRALPAK IA3 (150 x 4.6) mm
x 3.0 μm</td></tr>
<tr><td>保留时间</td><td>马尿酸：3.903 min
A7 区域异构体：16.810 min
A7：17.103 min
A5：31.890</td><td>A7 S-异构体：6.181 min
A7 R-异构体：9.488 min</td></tr>
</table>

[0719] 表5:XRPD峰:实例44:马尿酸盐,变型B)

[0720]

角度	d 值	净强度	相对强度
6.8	12.986	415	3%

[0721]

9.3	9.475	1010	8%
11.1	7.983	1089	8%
13.0	6.819	1505	11%
15.0	5.907	713	5%
17.1	5.196	4803	36%
18.0	4.919	13263	100%
18.8	4.728	1950	15%
23.5	3.779	1844	14%
24.2	3.677	741	6%
25.7	3.462	528	4%
28.0	3.189	726	5%

[0722] 表6实例44变型B的基本表征

[0723]

参数	方法	结果
纯度	HPLC	99.65%
DSC 熔融起始	DSC，10 K/min	180.3°C
X 射线衍射	2-40°（2θ）	高结晶度（变型 B）
热重量测定	TGA，10 K/min	0.34% @ 170°C
水含量	卡尔费希尔滴定	0.33%
吸湿性	DVS	0.32% @ 95% RH
形态	SEM	针状

[0724] 实例45：(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇/(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的马尿酸盐形式A

[0725] 通过从四氢呋喃/水(95:5)中逆向抗溶剂沉淀到乙酸乙酯中获得马尿酸盐(形式A)。通过XRPD、DSC和TGA表征分离的材料(分别是图5A、5B和5C)。其显示熔点为大约172℃，熔化焓为约为106J/g。变型A仅略具吸湿性，其在95% RH下吸收约0.5%的水分。马尿酸盐(形式A)在约172℃下熔融，分别地，其相应的玻璃化转变在77℃。通过TGA可知，马尿酸盐(形式A)显示干燥损失为0.2%。盐酸盐(形式A)略具吸湿性，在95% RH下仅吸收0.5%水蒸气。

[0726] 表7：实例45(马尿酸盐，变型A)的XRPD峰

[0727]

角度	d值	净强度	相对强度
8.1	10.854	728	21%
11.2	7.905	424	12%
12.2	7.238	396	12%
16.2	5.459	3242	95%
16.3	5.431	3403	100%
17.8	4.969	244	7%
18.2	4.874	210	6%
18.4	4.806	326	10%
18.8	4.728	429	13%
19.7	4.511	483	14%
20.4	4.341	3323	98%
21.0	4.224	1154	34%
21.6	4.115	208	6%
22.3	3.983	428	13%
22.6	3.934	459	13%
23.1	3.855	827	24%
25.4	3.501	353	10%
26.5	3.362	311	9%

[0728] 实例46:(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇/(S)-2-氨基-3-(3-(4-((3-氟-5-(1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇的L-酒石酸盐(形式F)(酒石酸:化合物的比率为2:1)

[0729] 将300mg实例41、57mg L-酒石酸和5mL乙醇添加至小瓶中。在50℃下以500rpm搅拌混合物4h,并定期涡旋,以破坏随时间形成的块状物。之后,在室温下以500rpm搅拌悬浮液过夜。通过离心过滤分离固体,并在50℃下真空干燥。通过XRPD、DSC和TGA表征分离的材料(分别是图6A、6B和6C)。(2:1)L-酒石酸盐在215℃下熔融并分解。

[0730] 表8:实例46(酒石酸盐)的XRPD峰

[0731]

角度	d值	净强度	相对强度
5.3	16.745	573	46%
12.4	7.151	119	10%
15.9	5.556	1080	87%
16.8	5.266	842	68%
17.2	5.141	238	19%
17.7	5.004	798	64%
18.0	4.927	318	26%
21.0	4.221	1243	100%
21.3	4.175	870	70%
22.3	3.989	841	68%
23.7	3.752	543	44%
26.8	3.324	244	20%

[0732] 用于结晶形式表征的方法概述：

[0733] 粉末X射线衍射

[0734] 使用的Bruker Discovery D8以反射几何获得X射线粉末衍射(XRPD)图。使用零背景Si晶片样品架分析粉末。辐射为Cu Kα(l＝1.5406 Å)。在3°与45°2θ之间测量图谱

[0735] DSC：

[0736] 使用TA仪器(Q2000)，针对每种晶型进行差示扫描量热法。对于每个分析，将0.5-2mg样品置于铝盘中(TI20608)。在30℃与300℃之间的温度范围内升温速率是每分钟10℃。按摄氏度(℃)报告温度，并且按焦耳/克(J/g)报告焓。图如下示出吸热峰。评价吸热熔融峰(熔点)的外推起始温度。用这种方法测得的样品温度的准确度在约±1℃内，并且可以在约±5%的相对误差内对熔化热进行测量。

[0737] 热重量分析(TGA)：

[0738] 使用TA仪器Q5000获得TGA曲线。将0.5-2mg样品置于开放的铝盘中。在30℃-300℃之间以10℃/min测量TGA曲线。在30℃与100℃或150℃之间计算LoD(干燥损失)。针对测量的样品温度，绘制重量损失。按摄氏度(℃)报告温度，并且按%报告重量损失。

[0739] 表9:形式D、B、E和F的形态特性概述

参数	物理形式			
	实例 42	实例 43	实例 44	实例 46
通过 XRPD 得到的身份				
形式的结晶度	高	中	中	中
通过 DSC 证实的熔点（加热速率 10 K/min）				
起始&焓（°C，J/g）	146.7，120	235.7，128	171.7，106	215.3（分解）
加热和冷却后，通过 DSC 获得的玻璃化转变				
T_g & Δc_p（°C，J/g/K）	52，0.47	91，0.45	77，0.61	
通过 TGA 获得的干燥损失（加热速率 10 K/min）				
原样（% @ °C）	0.15 @ 140	0.53 @ 230	0.24 @ 170	0.37 @ 195
在 92% RH 下 1 天后（% @ °C）	2.46 @ 100	0.30 @ 230	0.21 @ 170	0.96 @ 195

[0740]

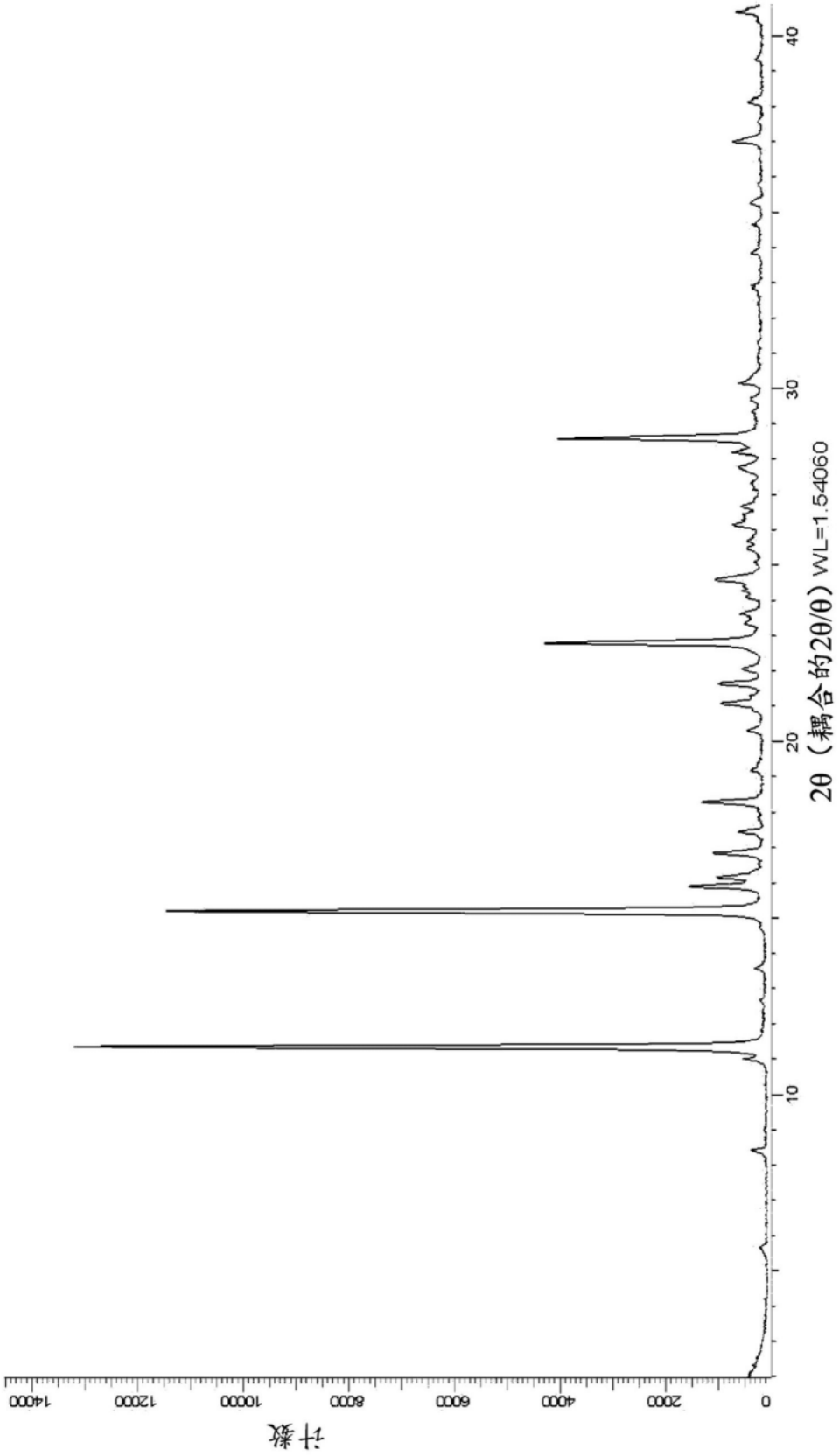

计数
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
10
20
30
40
2θ（耦合的2θ/θ）WL=1.54060

图1A

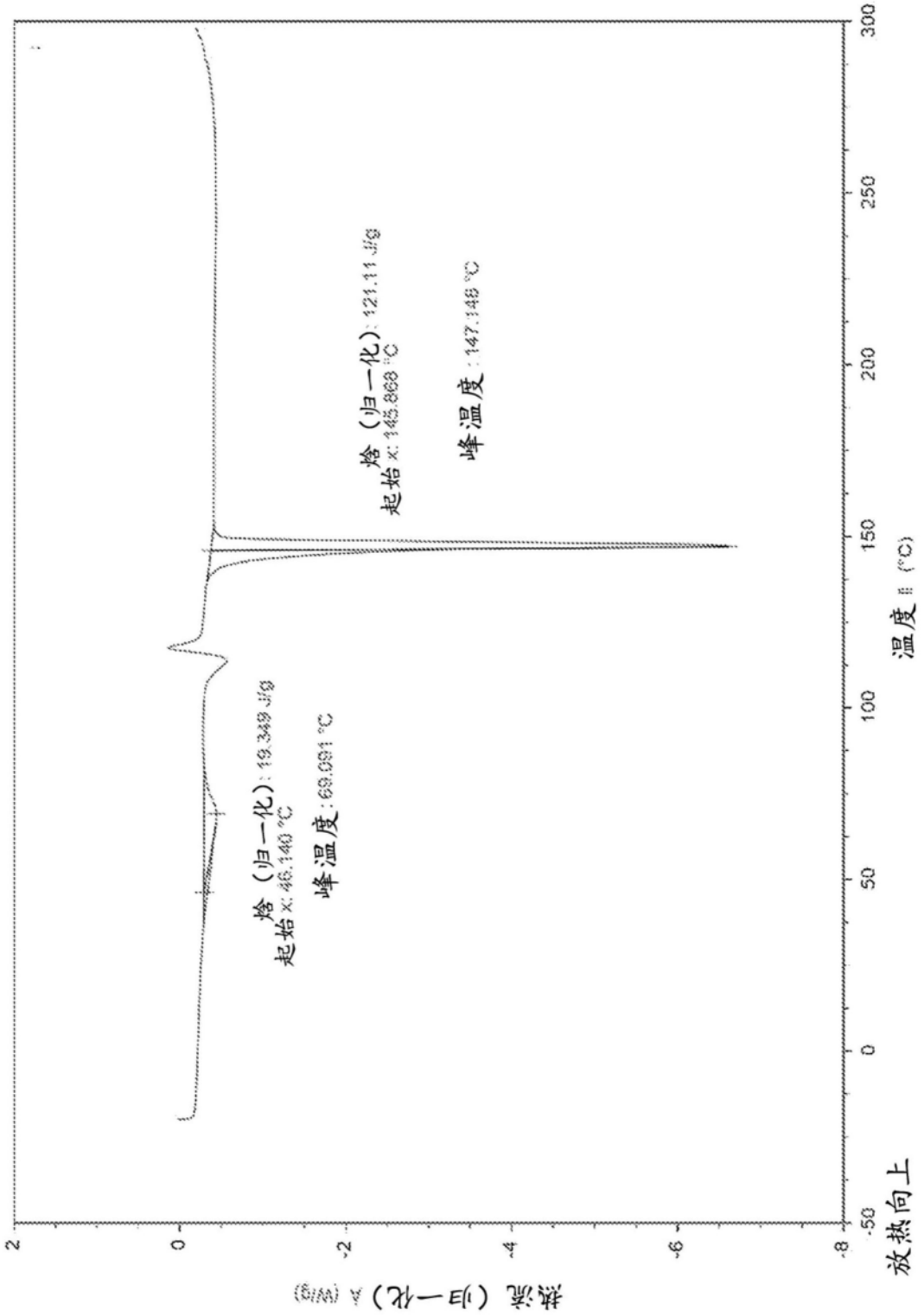

放热向上
热流（归一化）/ (W/g)
温度 / (°C)
焓（归一化）: 19.349 J/g
起始 x: 46.140 °C
峰温度: 69.091 °C
焓（归一化）: 121.11 J/g
起始 x: 145.868 °C
峰温度: 147.148 °C
2
0
-2
-4
-6
-8
-50
0
50
100
150
200
250
300

图1B

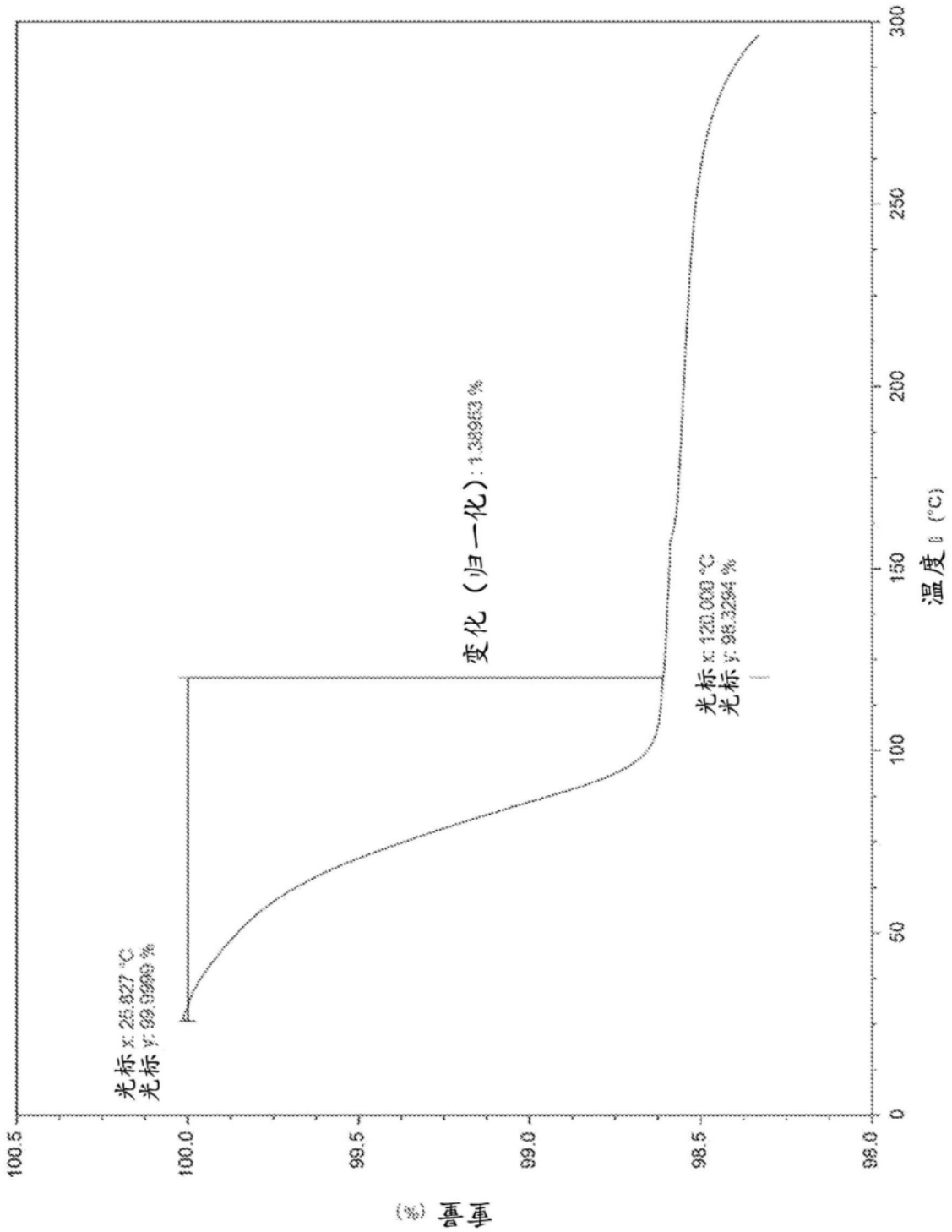

100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
重量 (%)
0
50
100
150
200
250
300
温度 (°C)
光标 x: 25.827 °C
光标 y: 99.9993 %
变化（归一化）: 1.38953 %
光标 x: 120.003 °C
光标 y: 98.3294 %

图1C

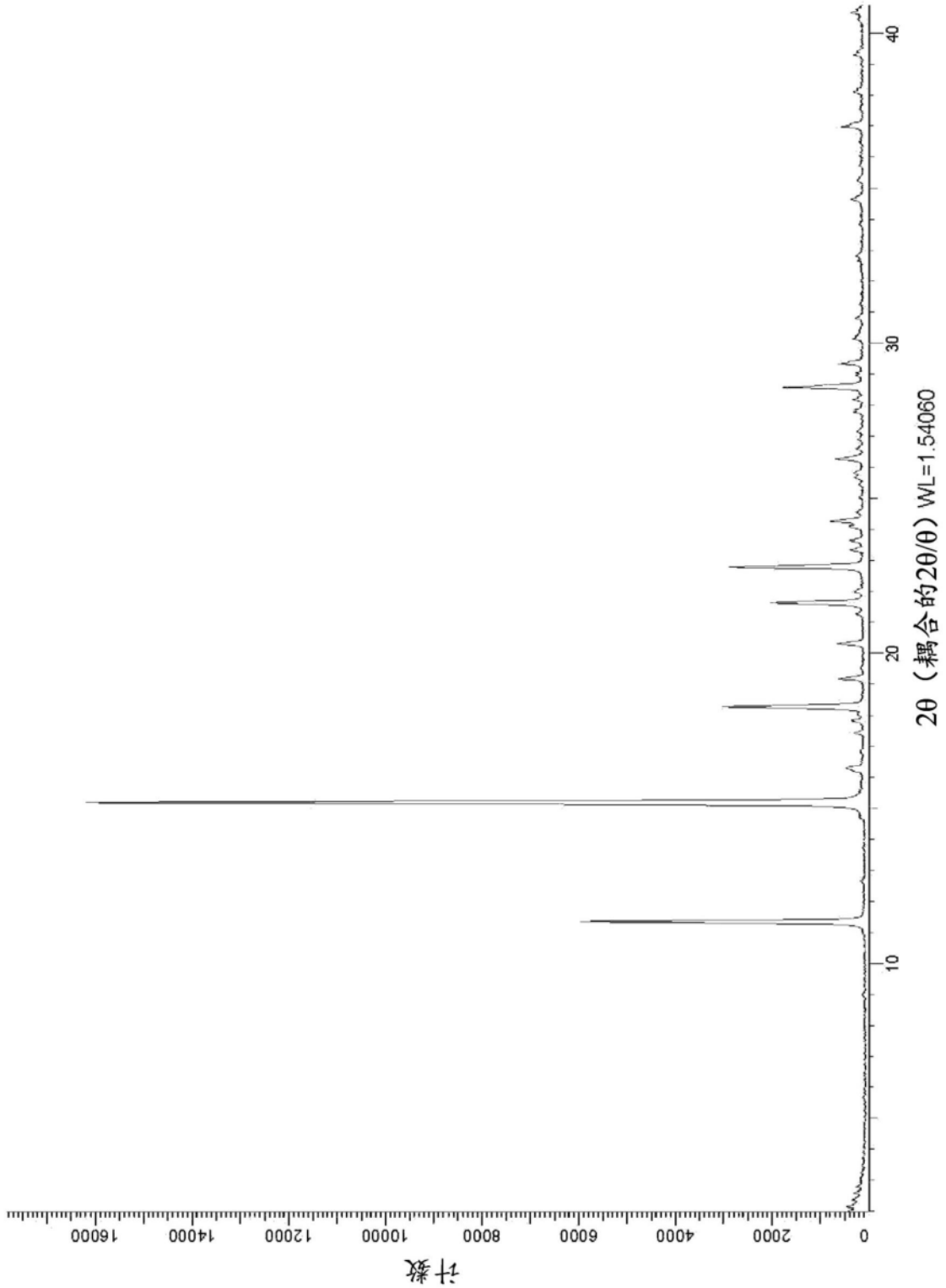

计数
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
10
20
30
40
2θ（耦合的2θ/θ）WL=1.54060

图2A

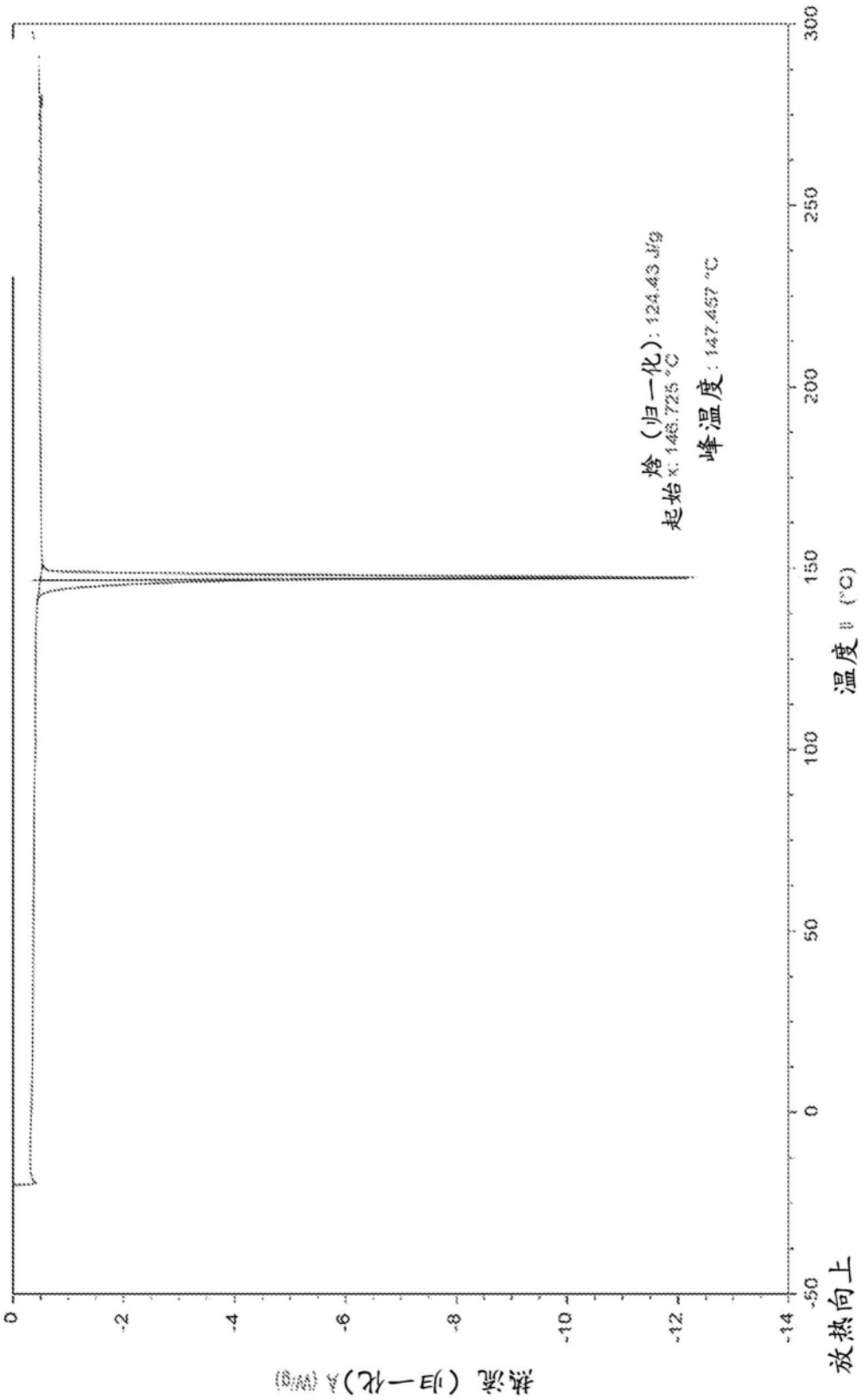

熔（归一化）: 124.43 J/g
起始 x: 146.725 °C
峰温度: 147.457 °C
热流（归一化）y (W/g)
放热向上
温度 (°C)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-50
0
50
100
150
200
250
300

图2B

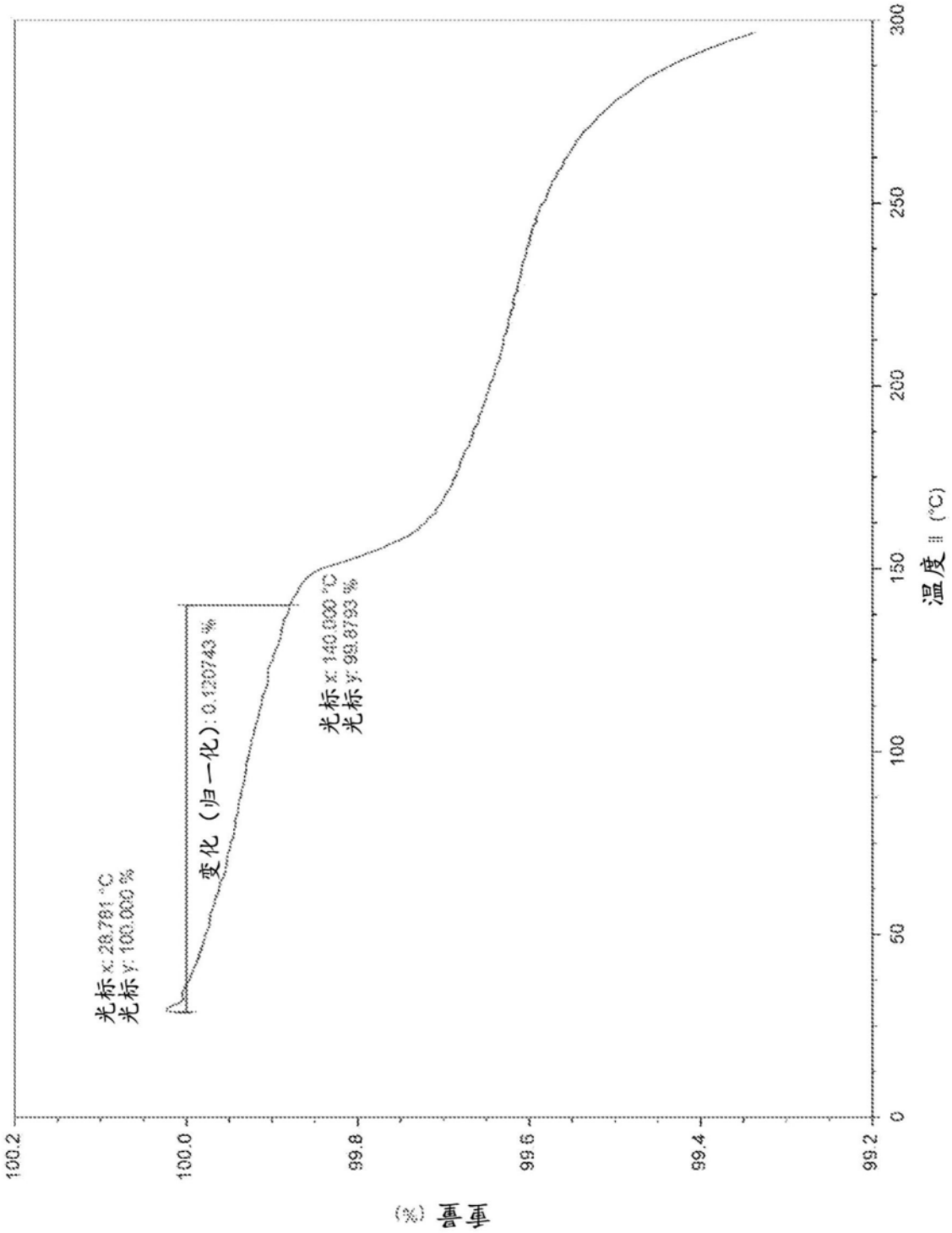

光标 x: 28.791 °C
光标 y: 100.000 %
变化（归一化）: 0.120743 %
光标 x: 140.000 °C
光标 y: 99.8793 %
100.2
100.0
99.8
99.6
99.4
99.2
重量 (%)
0
50
100
150
200
250
300
温度 (°C)

图2C

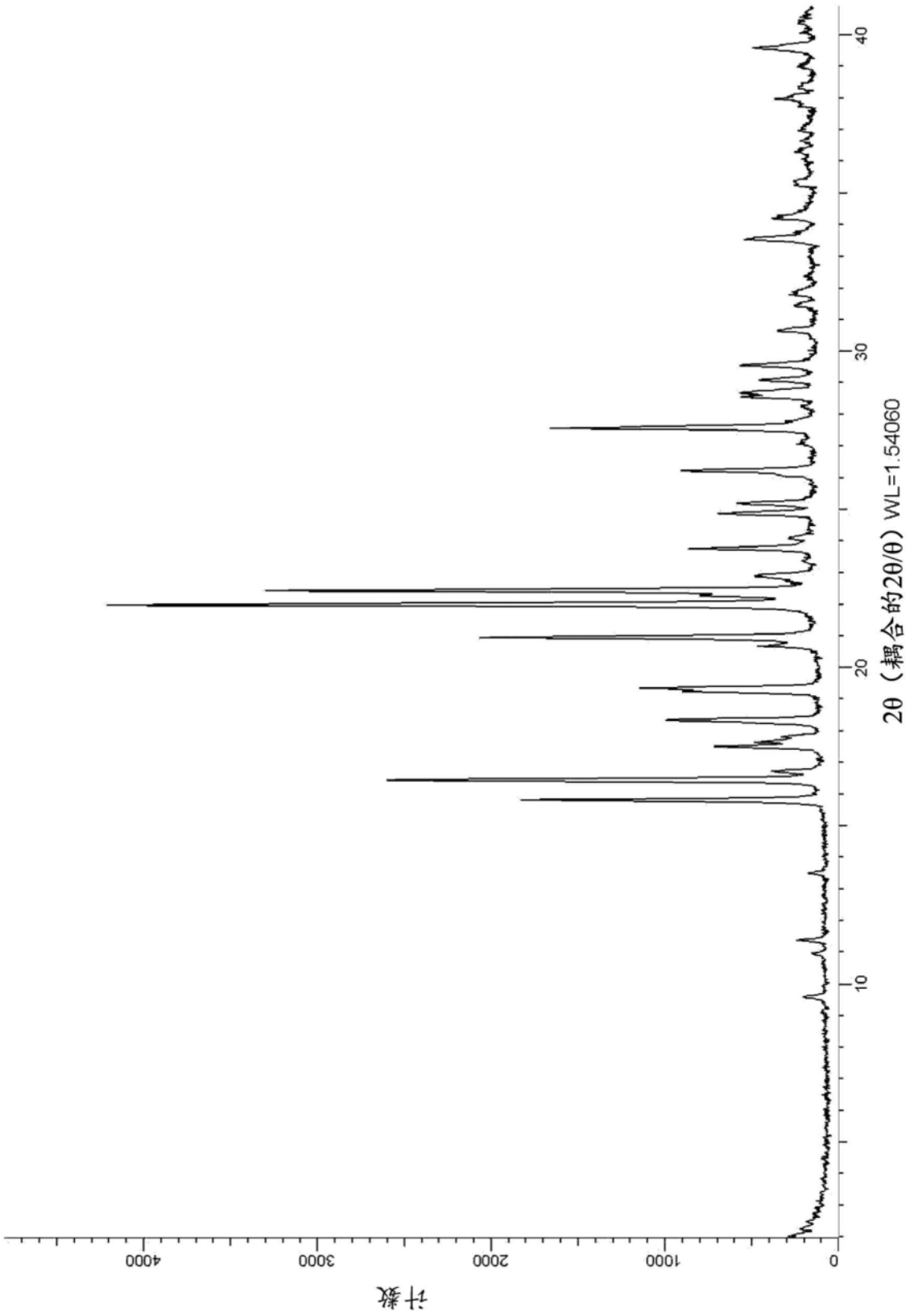


图3A

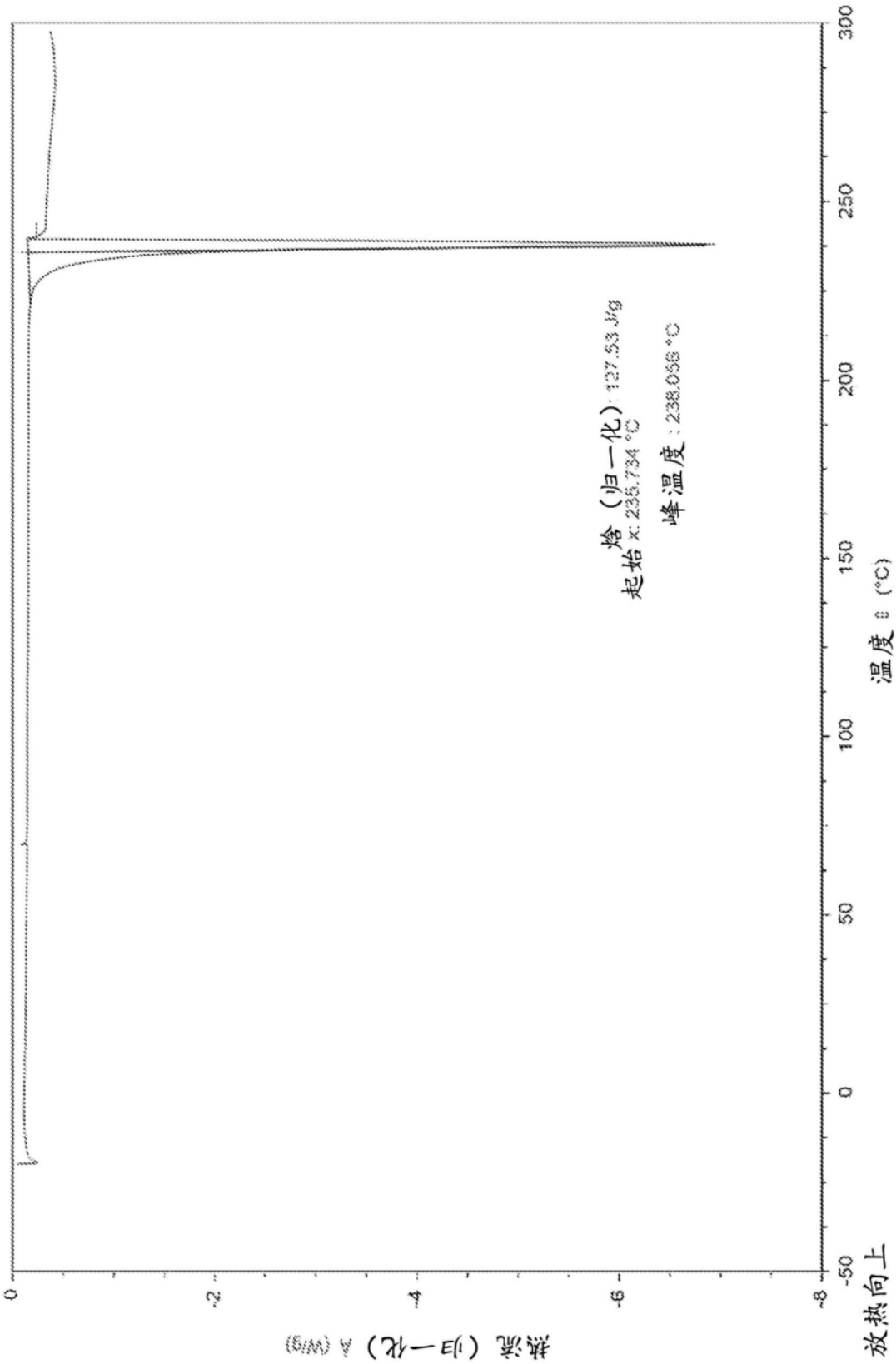

放热向上
热流（归一化）Δ (W/g)
0
-2
-4
-6
-8
-50
0
50
100
150
200
250
300
温度 (°C)
焓（归一化）: 127.53 J/g
起始 x: 235.734 °C
峰温度 : 238.056 °C

图3B

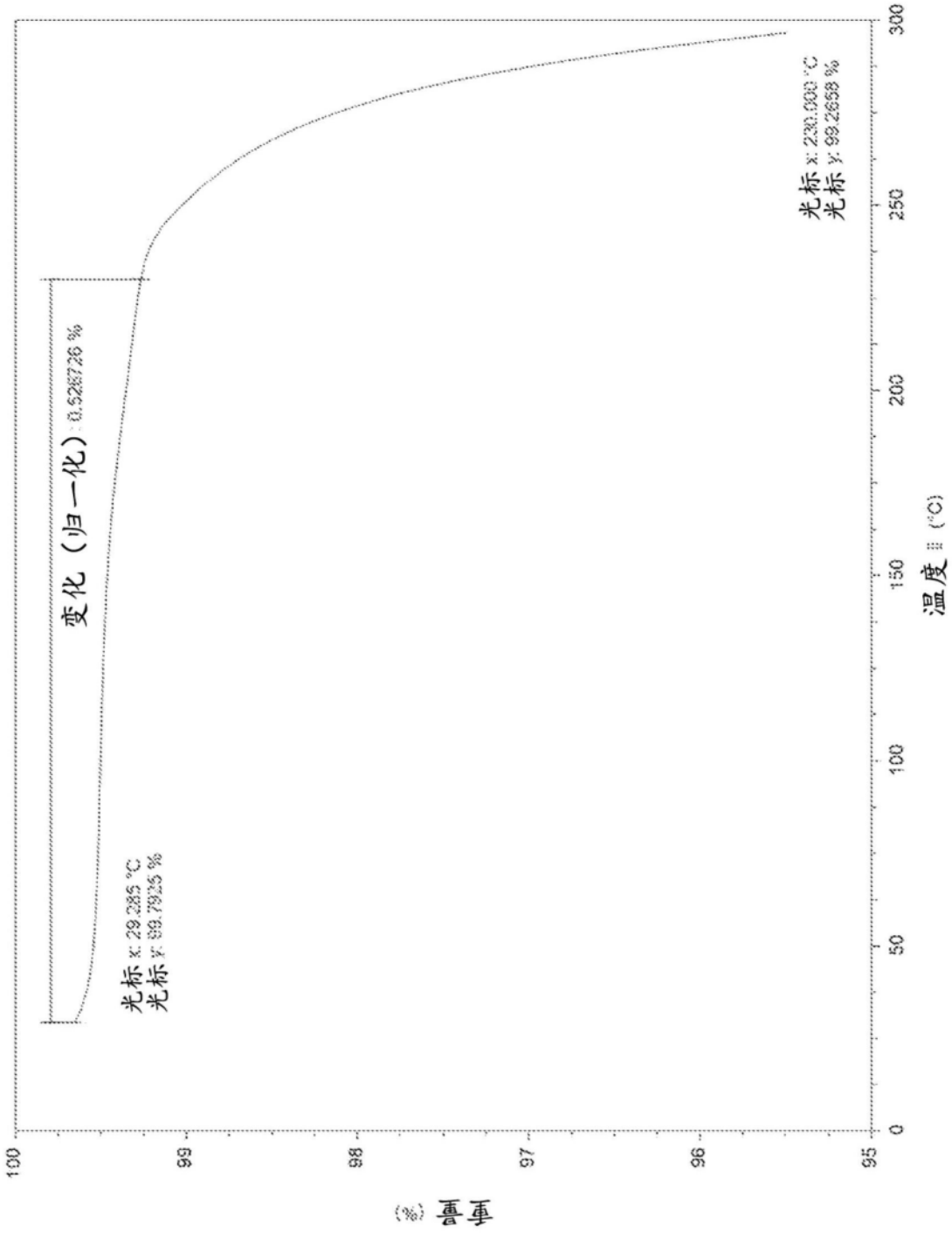

变化（归一化）: 0.5287 26 %
光标 x: 29.285 °C
光标 y: 99.7935 %
光标 x: 230.0000 °C
光标 y: 99.2658 %
温度 (°C)
重量 (%)
100
99
98
97
96
95
0
50
100
150
200
250
300

图3C

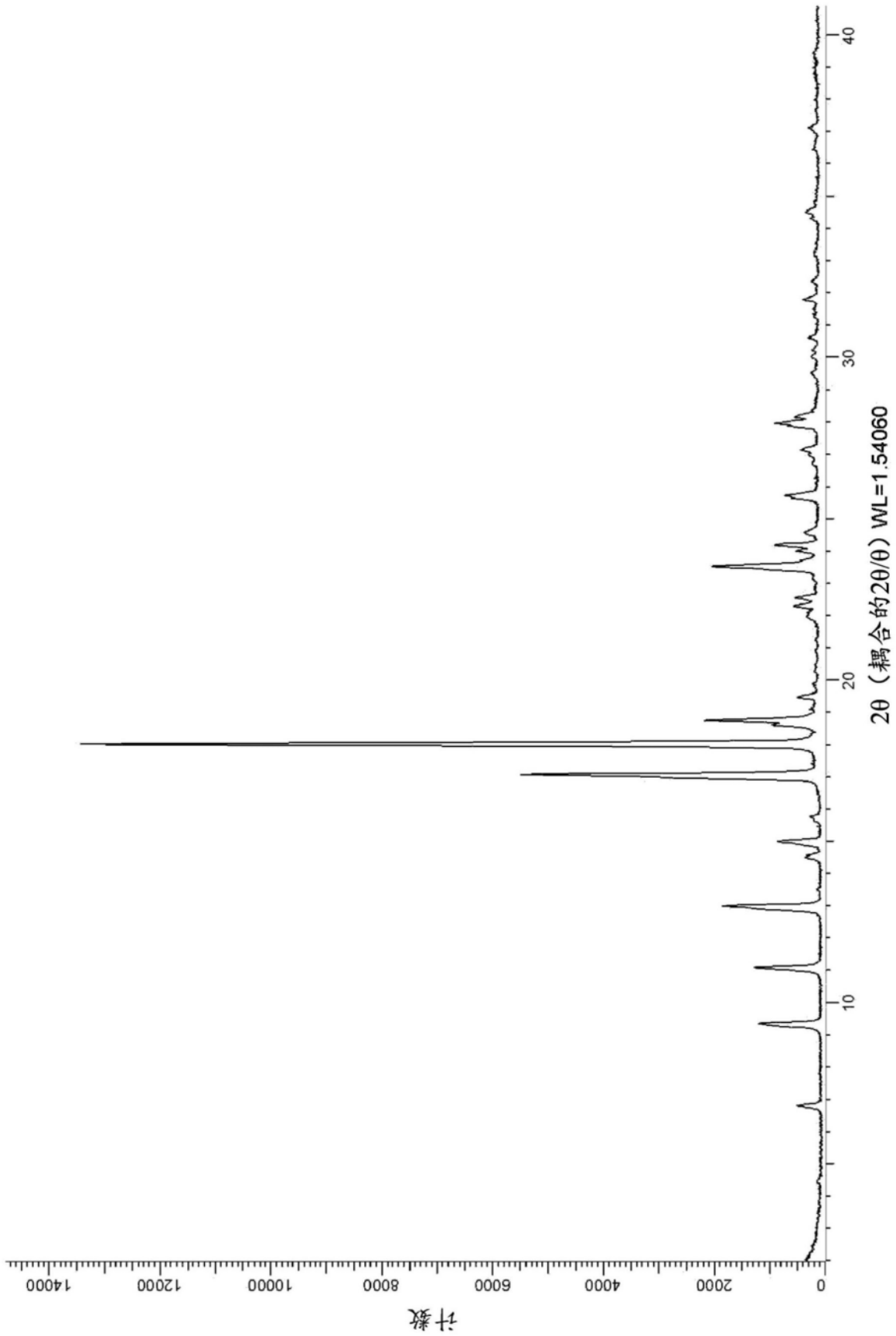

计数
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
10
20
30
40
2θ（耦合的2θ/θ）WL=1.54060

图4A

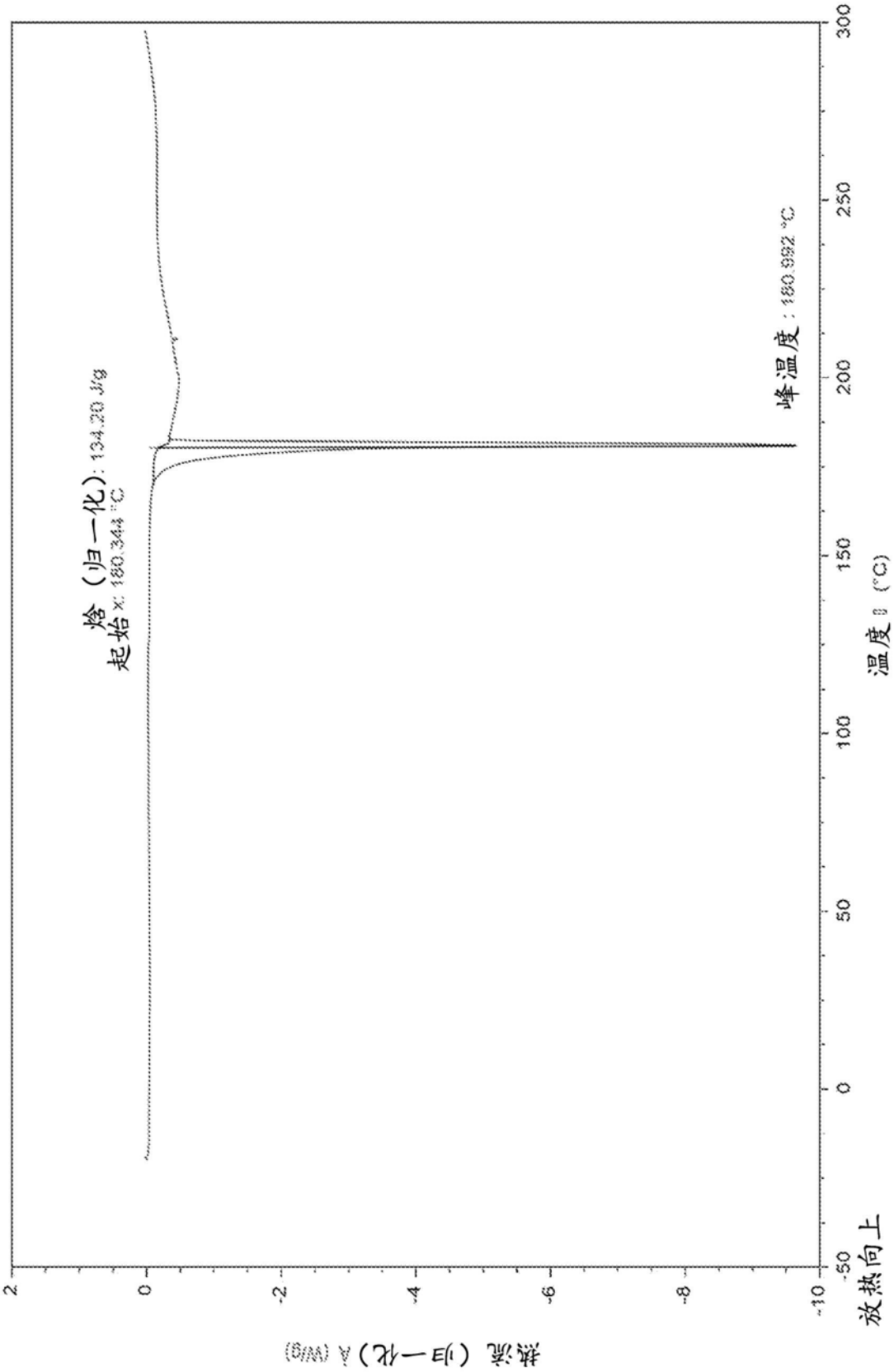

熔（归一化）: 134.20 J/g
起始x: 180.344 °C
峰温度：180.992 °C
热流（归一化）↑ (W/g)
放热向上
温度 (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-50
0
50
100
150
200
250
300

图4B

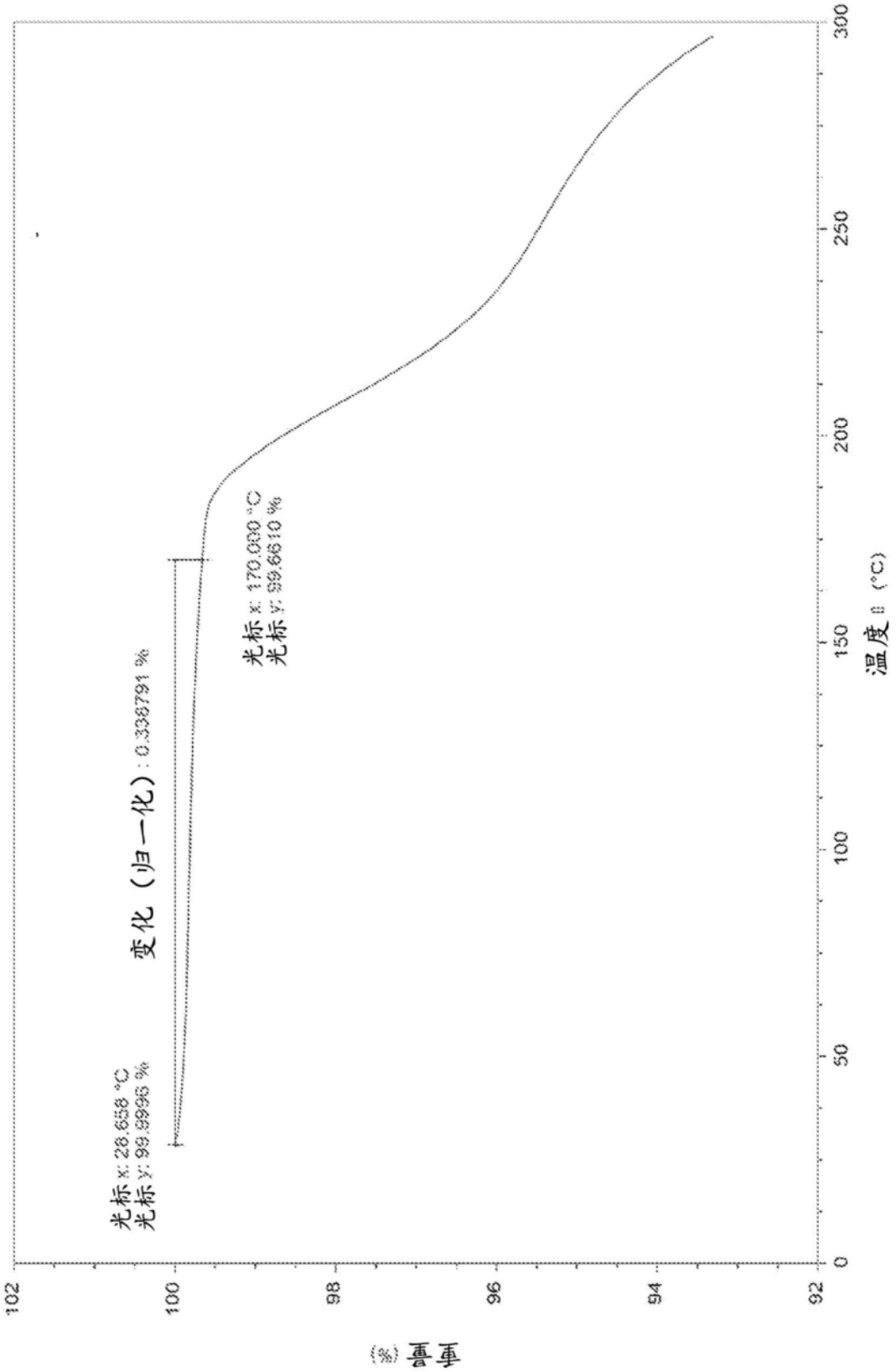

光标 x: 28.658 °C
光标 y: 99.9993 %
变化（归一化）: 0.336791 %
光标 x: 170.030 °C
光标 y: 99.6610 %
温度 (°C)
重量 (%)
102
100
98
96
94
92
0
50
100
150
200
250
300

图4C

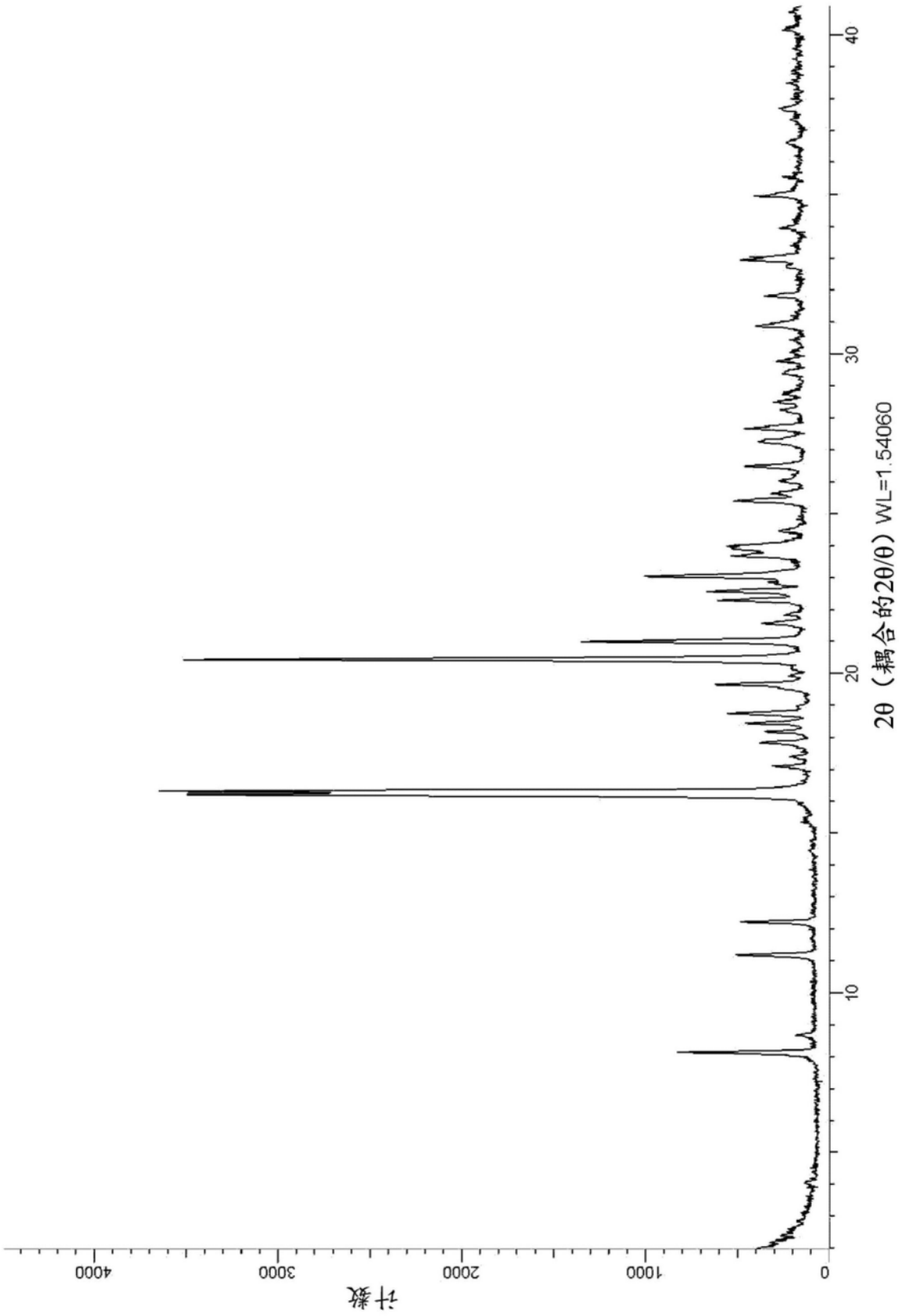


图5A

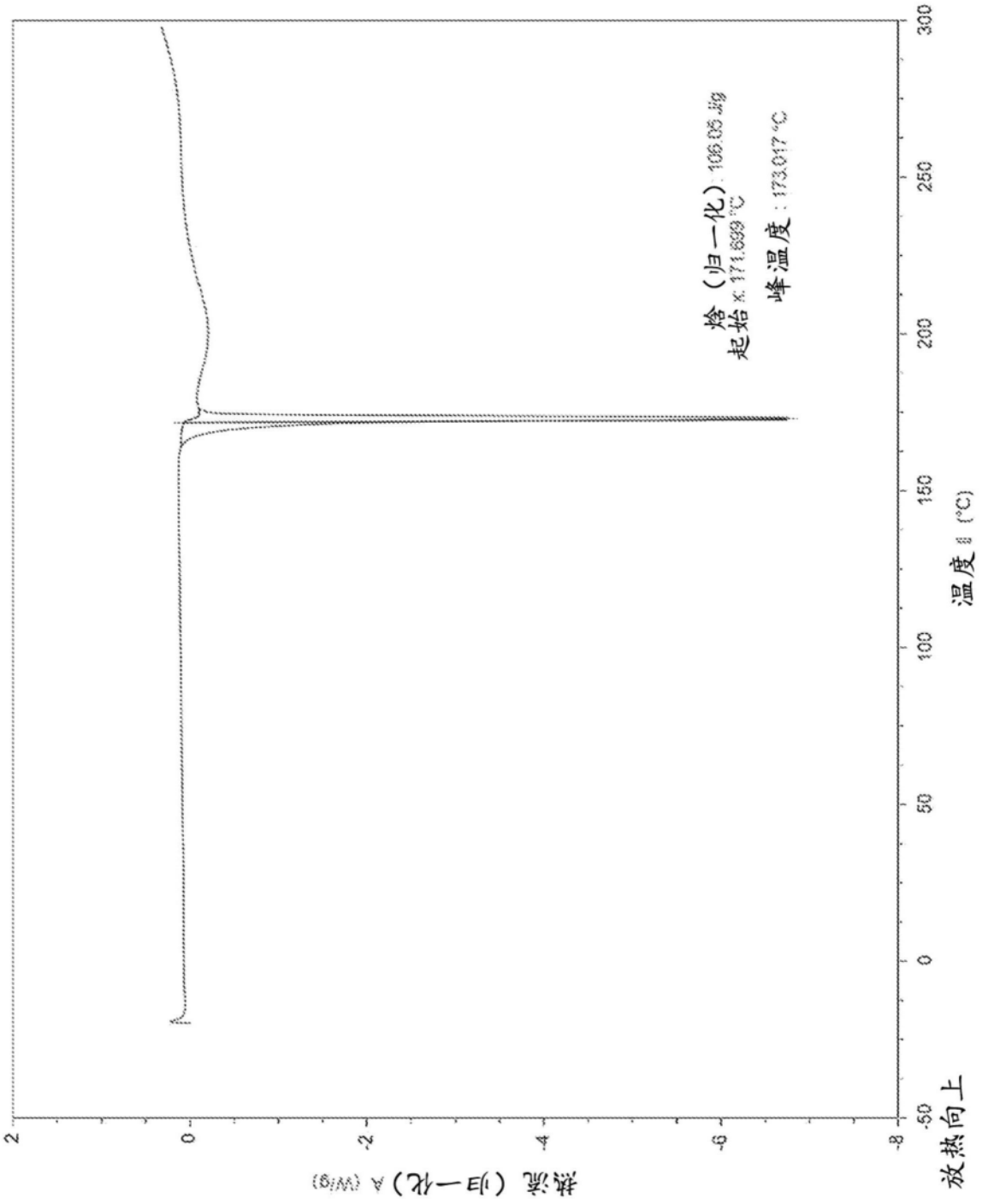

熔（归一化）: 106.05 J/g
起始 x: 171.699 °C
峰温度：173.017 °C
热流（归一化）A (W/g)
温度 (°C)
放热向上
2
0
-2
-4
-6
-8
-50
0
50
100
150
200
250
300

图5B

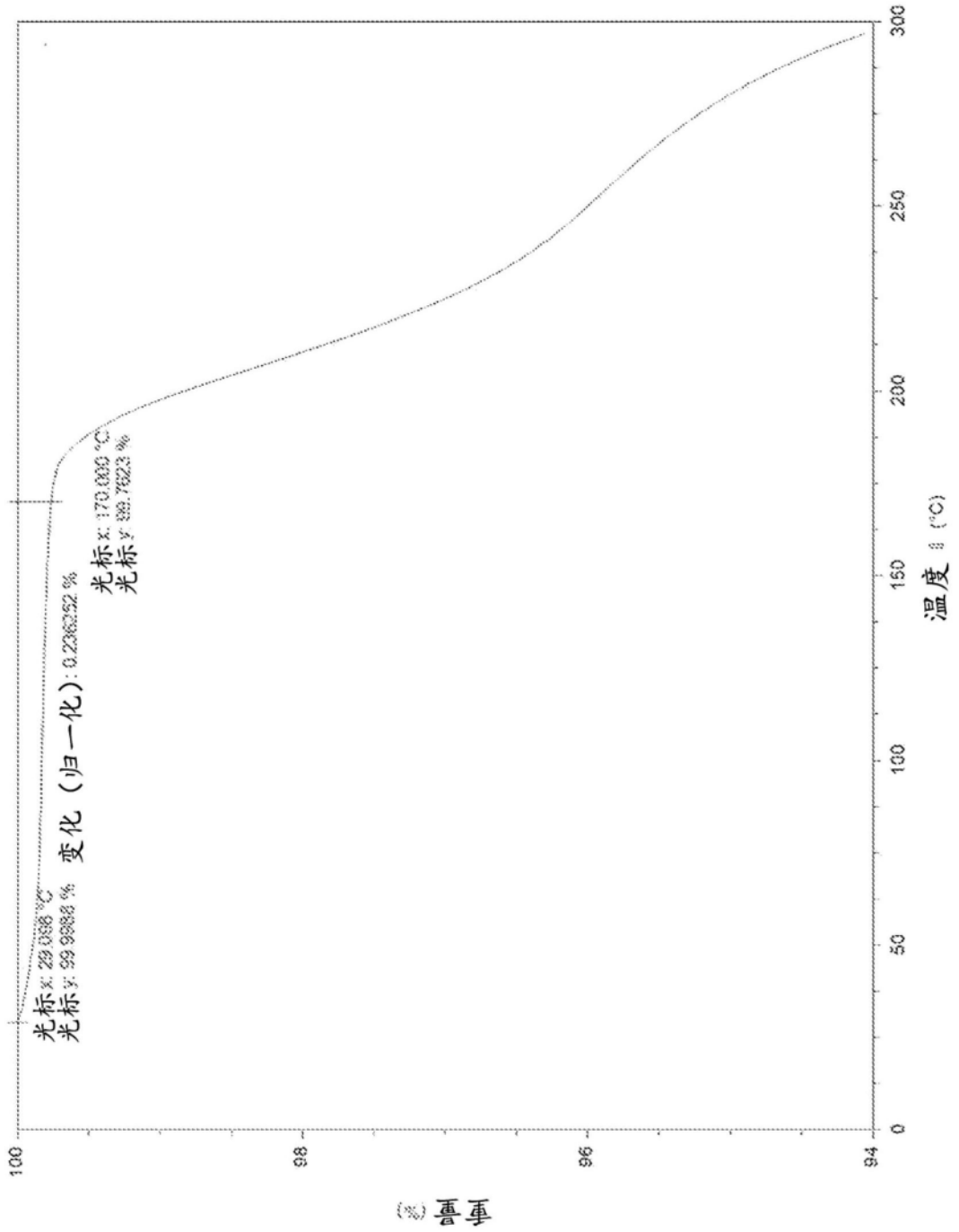

光标x: 29.0388 °C
光标y: 99.9988 %
变化（归一化）: 0.2363352 %
光标x: 170.0000 °C
光标y: 99.7623 %
100
98
96
94
0
50
100
150
200
250
300
温度 (°C)
重量 (%)

图5C

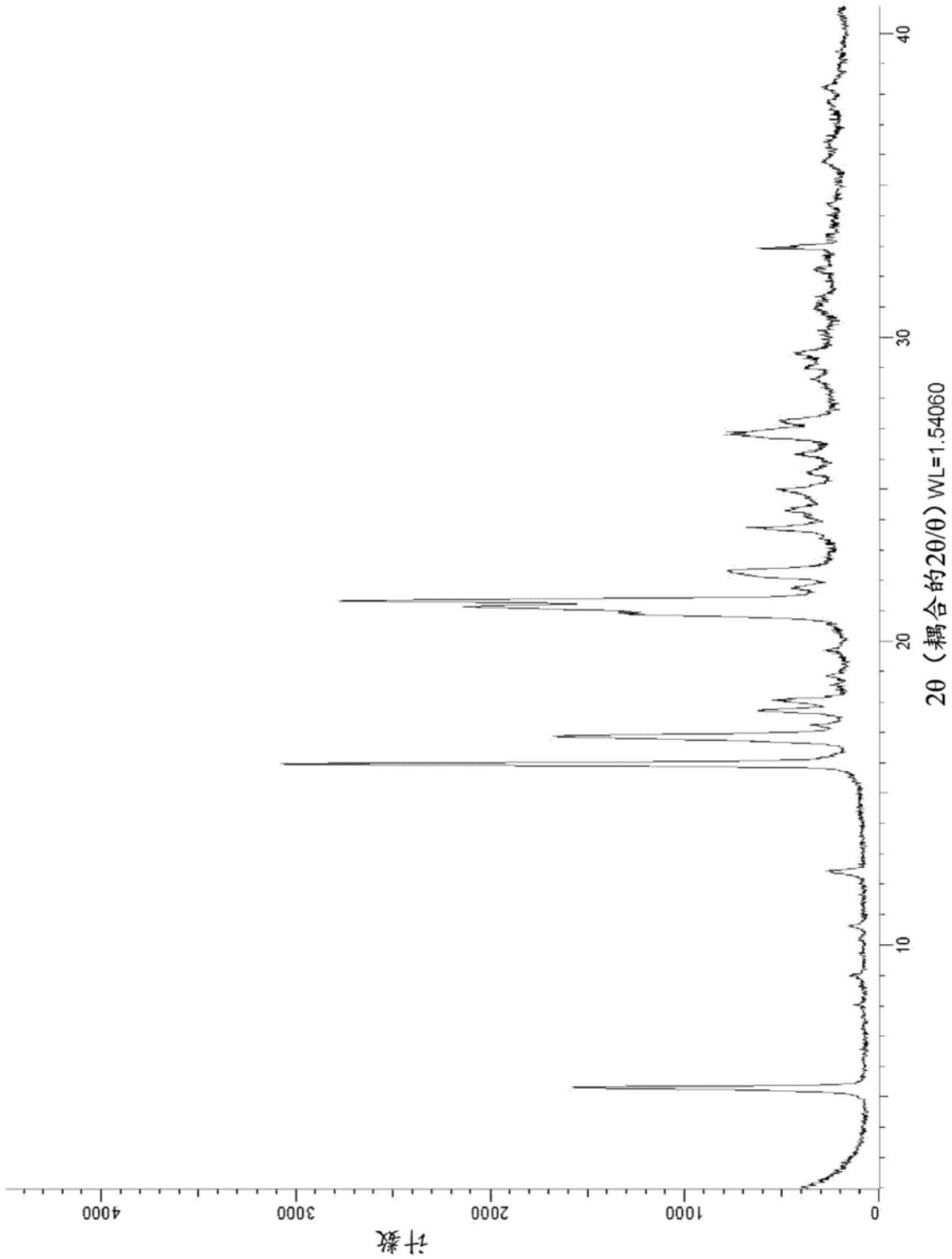


图6A

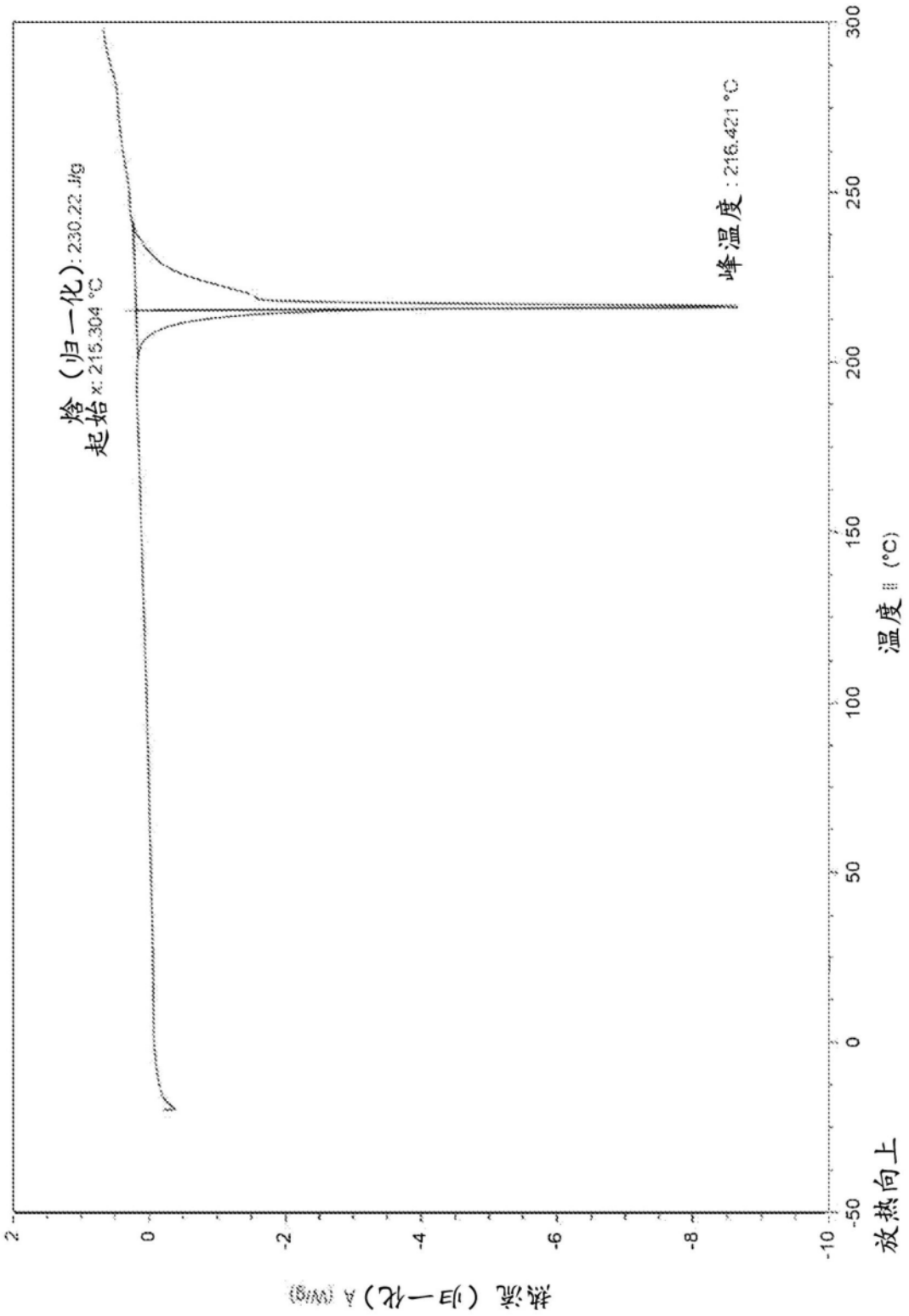

焓（归一化）: 230.22 J/g
起始 x: 215.304 °C
峰温度 : 216.421 °C
热流（归一化）A (W/g)
温度 (°C)
放热向上
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-50
0
50
100
150
200
250
300

图6B

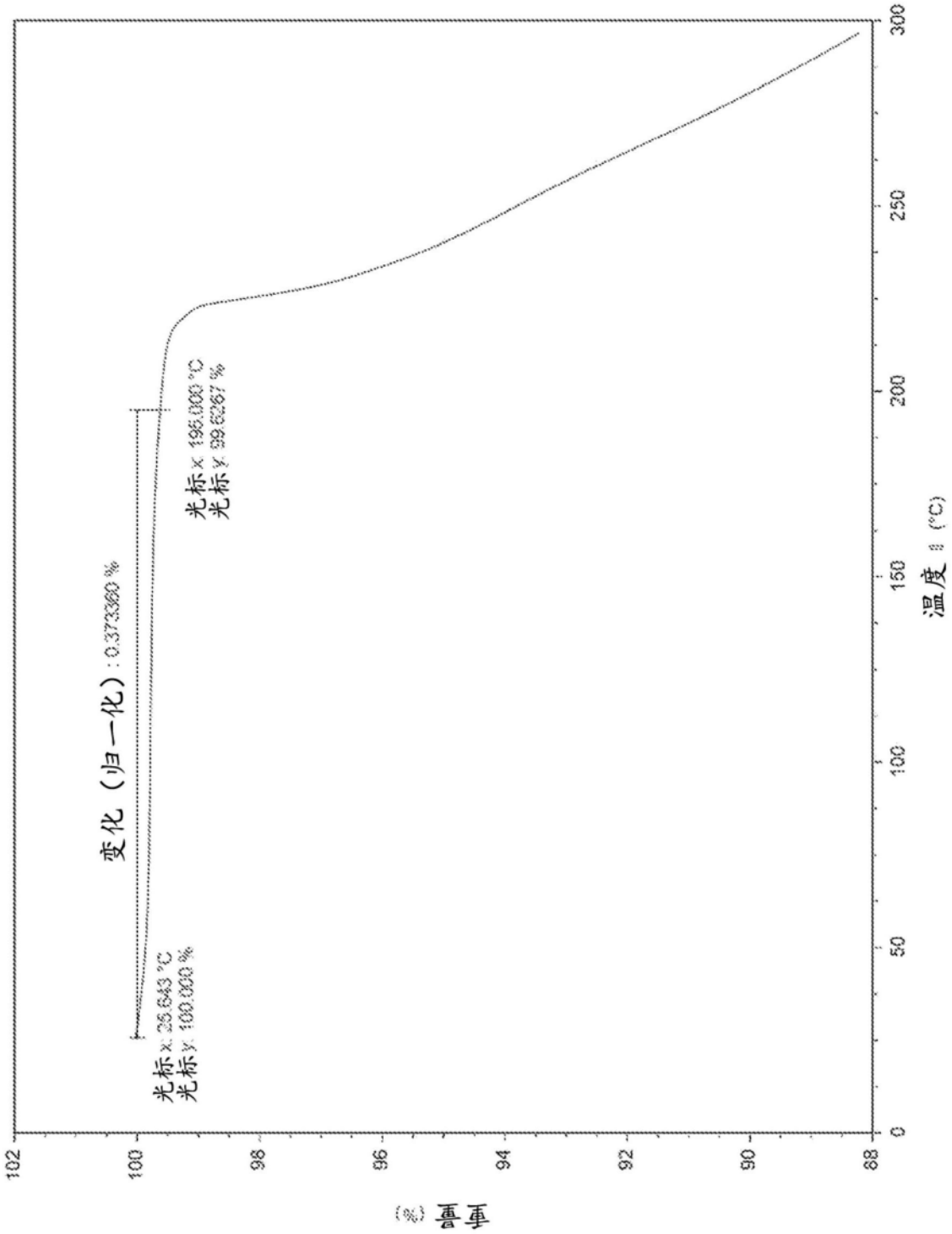

变化（归一化）: 0.373360 %
光标 x: 25.643 °C
光标 y: 100.000 %
光标 x: 196.000 °C
光标 y: 99.6267 %
重量 (%)
温度 (°C)
102
100
98
96
94
92
90
88
0
50
100
150
200
250
300

图6C