(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102459246 B
(45)授权公告日 2014.05.07

(21)申请号 201080025847.5
(22)申请日 2010.04.06
(30)优先权数据
61/167,224 2009.04.07 US
61/171,956 2009.04.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2011.12.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/SE2010/050375 2010.04.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2010/117323 EN 2010.10.14
(73)专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶
(72)发明人 J·博斯特伦 L·程 T·费克斯 M·卡勒 D·彼得森 P·舍尔
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 张萍 刘健
(51)Int.Cl.
C07D 413/04(2006.01)
A61K 31/4523(2006.01)
A61P 7/04(2006.01)

(56)对比文件
US 20080081803 A1,2008.04.03, 第0602段,中间体44.
CN 1802187 A,2006.07.12, 说明书第85页.
US 20030207873 A1,2003.11.06, 全文.
CN 101328173 A,2008.12.24, 全文.
Martin Mortensen,等.Activity of novel 4-PIOL analogues at human α1β2γ2S GABAA receptors—correlation with hydrophobicity.《European Journal of Pharmacology》.2002, 第451卷第125-132页,参见第126页图1.
B.,Ebert等.Characterization of GABAA receptor ligands in the rat cortical wedge preparation: evidence for action at extrasynaptic receptors?.《British Journal of Pharmacology》.2002, 第137卷(第1期), 第1-8页,参见第3页图1.

审查员 王丽

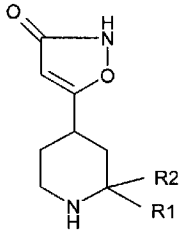
权利要求书4页 说明书196页 附图8页

(54)发明名称

作为治疗剂的异噁唑-3(2H)-酮类似物

(57)摘要

本发明涉及式I或其药学上合适的盐,其中,R1和R2独立地是氢、氘、芳基、杂芳基、C1-C8烷基,任选被一个或多个独立地是R3的取代基取代;R3是芳基、杂芳基、氟、含有一个或多个氟的C1-C6烷基、含有一个或多个氘的C1-C6烷基、含有羟基的C1-C6烷基,所述芳基和杂芳基任选被下列取代:一个或多个卤素、氟代烷氧基、氟代烷基、磺酰基、一个或多个氘、C1-6烷基、C1-6烷氧基、氰基,或R3是任选被一个或多个下列基团取代的C1-6烷基:COOR4、OCOR4、CONR5R6、NR5COR6、OR4;其中,R4是任选被下列取代的C1-10烷基:一个或多个氟,氘、烷氧基、芳基羧酸酯基、烷基羧酸酯基;R5和R6独立地选自氢、烷基,或它们可以一起形成4-8元碳环;或R1和R2形成任选包含O或N并且任选被下列取代的3-10元碳环:任选被R3取代的C1-10烷基或芳基、杂芳基。



(I)

CN 102459246 B

1. 选自以下的化合物或其药学上合适的盐：

5-((2S,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4R)-2- 异丁基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4R)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4S)-2-(4- 叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(4- 叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4S)-2- 新戊基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2- 新戊基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2- 甲基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4R)-2- 甲基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4S)-2- 甲基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(环己基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4R)-2-(环己基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4S)-2-(环己基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-(反式 -2-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-(反式 -2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4R)-2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-(反式 -2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-(反式 -2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2S,4R)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-(反式 -2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-(反式 -2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ；

5-((反式-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4S)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4R)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3,5-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3,5-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3,5-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4S)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-苯基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

5-((2S,4S)-2- 苯基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2- 环己基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2- 环己基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(环己基氧基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4R)-2-(环己基氧基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(环己基氧基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(二氟甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(二氟甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4R)-2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4R)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4R)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4R)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(2-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2S,4R)-2-(2-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(2-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-((2R,4S)-2-(4- 氯苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;
5-(反式 -2-(4- 氯苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4S)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4R)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4S)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4R)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2R,4S)-2-苄基-2,3,4,5,6-d5-哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-((2S,4R)-2-苄基-2,3,4,5,6-d5-哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；
5-(反式-2-苄基-2,3,4,5,6-d5-哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮。

作为治疗剂的异噁唑 -3(2H)- 酮类似物

发明领域

[0001] 本发明涉及式 I 的化合物、包含它们的药物组合物和它们在治疗纤维蛋白溶解相关的疾病或病症中的用途，例如遗传出血病、中风、月经过多和肝脏疾病，以及用于治疗遗传性血管性水肿的用途。

[0002] 背景

[0003] 在外伤、手术、出血病症、中风、月经过多和肝脏疾病中，出血是常见的临床问题。出血的治疗包括初级和次级止血以及纤维蛋白溶解抑制中的药剂。

[0004] 纤维蛋白溶解体系包括非活性的酶原、纤溶酶原 (PLG)，其可以被活化为活性纤溶酶 (PLN)。PLN 将不溶性纤维蛋白降解为可溶性纤维蛋白片段。这种行为的结果是纤维蛋白凝块的溶解。与纤维蛋白结合之后，纤溶酶原活化为纤溶酶发生在凝块表面上。活化的介质是尿激酶型纤溶酶原激活物 (u-PA) 或组织型纤溶酶原激活物 (t-PA)。

[0005] 纤维蛋白溶解过程的活化可用于治疗血栓形成病症。反之，纤维蛋白溶解的抑制可以且现在正用于治疗出血病症。对于纤维蛋白溶解的抑制来说，有几个可能的靶标。纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1) 的活化、u-PA 和 / 或 t-PA 活性的抑制、PLN 活性的抑制和抗纤维蛋白溶酶的活化是实例。在 tPA、uPA 和 PLN 中，溶解蛋白位点的特异性抑制是很难的。然而已经证明，在人中，已经证明通过抑制纤维蛋白溶酶的结合（利用赖氨酸类似物）来控制出血是安全和有效的作用机理。

[0006] 通过赖氨酸类似物来抑制纤维蛋白溶解是在月经过多、血友病和冯 • 维勒布兰德 (von Willebrands) 疾病中经过验证的降低血液丧失的原理且不会提高血栓形成并发症的危险，例如，手术之后。

[0007] 这些化合物的潜在用途是以蔓延性癌和心血管、炎症性和许多其它疾病的一般病理机理，来阻滞纤溶酶引起的蛋白水解作用。

[0008] 抗纤维蛋白溶解还成功地用于治疗遗传性血管性水肿。在这种疾病中，口腔、喉咙和舌头周围的皮肤或粘膜快速地肿大。肿胀可以发生在其它位置，例如四肢或生殖器。由于一些没有充分理解的原因，抗纤维蛋白溶解可以用作预防或急性治疗遗传性的血管性水肿。

[0009] 凝血酸，目前销售的治疗月经过多的化合物，要求非常高和多的剂量，并且具有胃肠副作用。其用途已经在“Tranexamic acid,A review of its use in surgery and other indications(凝血酸，其在手术及其它适应症中的用途综述）”;Dunn, C.J. ;Goa K.L. ; Drugs 1999, June 57(6) :1005-1032 中进行了描述。

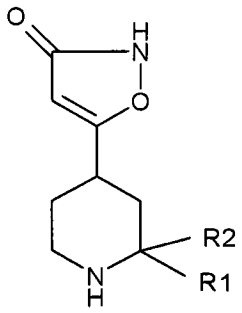
[0010] 本发明的目的

[0011] 本发明的目的是提供药物化合物以预防或治疗过量出血，这种治疗或预防性治疗具有一或多种改善效果，例如，效果提高，选择性提高，渗透性提高，持续时间提高，副作用更小和提高生物利用度。

[0012] 发明描述

[0013] 本发明提供了式 I 的化合物 :

[0014]



I

[0015] 或其药学上合适的盐，其中，

[0016] R1 和 R2 独立地是氢、氘、芳基、杂芳基、C1-C8 烷基，任选被一个或多个独立地是 R3 的取代基取代，

[0017] R3 是芳基、杂芳基、氟、含有一个或多个氟的 C1-C6 烷基、含有一个或多个氘的 C1-C6 烷基、含有羟基的 C1-C6 烷基，所述芳基和杂芳基任选被下列取代：一个或多个卤素、氟代烷氧基、氟代烷基、磺酰基、一个或多个氘、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、氰基，

[0018] 或 R3 是任选被一个或多个下列基团取代的 C1-6 烷基：COOR4、OCOR4、CONR5R6、NR5COR6、OR4；

[0019] 其中，R4 是任选被下列取代的 C1-10 烷基：一个或多个氟、氘、烷氧基、芳基羧酸酯基、烷基羧酸酯基；

[0020] R5 和 R6 独立地选自氢、烷基，或它们可以一起形成 4-8 元碳环；

[0021] 或 R1 和 R2 形成任选包含 O 或 N 并且任选被下列取代的 3-10 元碳环：任选被 R3 取代的 C1-10 烷基或芳基、杂芳基。

[0022] 按照本发明的一个实施方案，R1 和 R2 可以独立地是氢、氘、杂芳基、C1-C8 烷基，任选被一个或多个独立地是 R3 的取代基取代，

[0023] R3 是芳基、杂芳基、氟、含有一个或多个氟的 C1-C6 烷基、含有一个或多个氘的 C1-C6 烷基、含有羟基的 C1-C6 烷基，所述芳基和杂芳基任选被下列取代：一个或多个卤素、氟代烷氧基、氟代烷基、磺酰基、一个或多个氘、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、氰基，

[0024] 或 R3 是任选被一个或多个下列基团取代的 C1-6 烷基：COOR4、OCOR4、CONR5R6、NR5COR6、OR4；

[0025] 其中，R4 是任选被下列取代的 C1-10 烷基：一个或多个氟、氘、烷氧基、芳基羧酸酯基、烷基羧酸酯基；

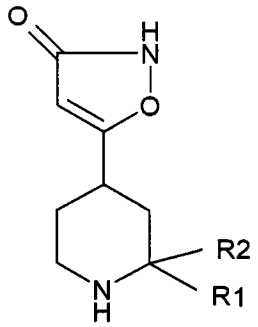
[0026] R5 和 R6 独立地选自氢、烷基，或它们可以一起形成 4-8 元碳环；

[0027] 或 R1 和 R2 形成任选包含 O 或 N 并且任选被下列取代的 3-10 元碳环：任选被 R3 取代的 C1-10 烷基或芳基、杂芳基。

[0028] 措词烷基包括直链烷基、支链烷基和 3-8 元环状烷基。措词杂芳基是具有一个或多个杂原子的五或六元环系的变体，杂原子是选自 N、O 或 S 的非 C 原子。

[0029] 按照本发明的另一个方面，提供了式 Ia 的化合物：

[0030]



Ia

[0031] 或其药学上合适的盐，其中，

[0032] R1 和 R2 独立地是氢、C1-C8 烷基，任选被 R3 取代，

[0033] R3 是芳基，所述芳基任选被一个或多个氟或 OR4 取代，

[0034] R4 是 C1-C6 烷基。

[0035] 按照本发明的另一个方面，提供了选自一种或多种下列化合物的化合物：

[0036] 5-((2S,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0037] 5-((2R,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0038] 5-((2R,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0039] 5-((2S,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0040] 5-((2R,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0041] 5-((2S,4R)-2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0042] 5-((2S,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0043] 5-((2R,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0044] 5-((2S,4R)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0045] 5-((2S,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0046] 5-((2S,4S)-2-(4- 叔丁基苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0047] 5-((2R,4S)-2-(4- 叔丁基苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0048] 5-((2S,4S)-2- 新戊基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0049] 5-((2R,4S)-2- 新戊基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0050] 5-((2R,4S)-2- 甲基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0051] 5-((2S,4R)-2- 甲基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0052] 5-((2S,4S)-2- 甲基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0053] 5-((2S,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0054] 5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0055] 5-((2R,4S)-2-（环己基甲基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0056] 5-((2R,4R)-2-（环己基甲基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0057] 5-((2S,4S)-2-（环己基甲基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0058] 5-((2R,4S)-2-(3,4- 二氟苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0059] 5-（反式 -2-(3,4- 二氟苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0060] 5-((2R,4S)-2-(4- 氟苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0061] 5-（反式 -2-(4- 氟苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮；

[0062] 5-((2R,4S)-2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0063] 5-((2S,4R)-2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0064] 5-(反式 -2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0065] 5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0066] 5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0067] 5-(反式 -2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0068] 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0069] 5-((2S,4R)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0070] 5-(反式 -2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0071] 5-((2R,4S)-2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0072] 5-(反式 -2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0073] 5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0074] 5-((反式 -2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0075] 5-((2R,4S)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0076] 5-(反式 -2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0077] 5-((2R,4S)-2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0078] 5-((2S,4R)-2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0079] 5-((2R,4S)-2-(2,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0080] 5-((2R,4S)-2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0081] 5-(反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0082] 5-((2R,4S)-2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0083] 5-(反式 -2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0084] 5-((2R,4S)-2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0085] 5-(反式 -2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0086] 5-((2R,4S)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0087] 5-((2S,4R)-2-(2,4-- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0088] 5-((2S,4S)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0089] 5-((2R,4R)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0090] 5-((2R,4S)-2-(3,5- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0091] 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0092] 5-(反式 -2-(3,5- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0093] 5-((2R,4S)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0094] 5-(反式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0095] 5-((2R,4S)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0096] 5-((2S,4R)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0097] 5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0098] 5-((2R,4S)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0099] 5-((2S,4S)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0100] 5-((2R,4S)-2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0101] 5-(反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0102] 5-((2R,4S)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0103] 5-((2S,4R)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0104] 5-(反式-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0105] 5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0106] 5-(反式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0107] 5-((2R,4S)-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0108] 5-((2R,4S)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0109] 5-(反式-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0110] 5-((2R,4S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0111] 5-((2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0112] 5-((2R,4S)-2-苯基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0113] 5-((2S,4S)-2-苯基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0114] 5-((2R,4S)-2-环己基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0115] 5-((2S,4S)-2-环己基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0116] 5-((2R,4S)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0117] 5-(反式-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0118] 5-((2R,4S)-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0119] 5-((2R,4S)-2-(环己基氧基甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0120] 5-((2S,4R)-2-(环己基氧基甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0121] 5-(反式-2-(环己基氧基甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0122] 5-((2R,4S)-2-(二氟甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0123] 5-(反式-2-(二氟甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0124] 5-((2S,4S)-2-((4,4-二氟环己基)甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0125] 5-((2R,4R)-2-((4,4-二氟环己基)甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0126] 5-(反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0127] 5-((2S,4S)-2-(4-氟苯乙基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0128] 5-((2R,4R)-2-(4-氟苯乙基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0129] 5-(反式-2-(4-氟苯乙基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0130] 5-((2S,4S)-2-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0131] 5-((2R,4S)-2-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0132] 5-((2R,4S)-2-(4-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0133] 5-((2S,4S)-2-(4-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0134] 5-((2R,4S)-2-(3-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0135] 5-((2S,4S)-2-(3-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0136] 5-((2R,4S)-2-(2-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0137] 5-((2S,4S)-2-(2-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0138] 5-((2R,4R)-2-(2-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮;

[0139] 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0140] 5-((2S,4S)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0141] 5-((2R,4R)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0142] 5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0143] 5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0144] 5-(反式-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0145] 5-((2R,4S)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0146] 5-((2S,4R)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0147] 5-(反式-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0148] 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0149] 5-(反式-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0150] 5-((2R,4S)-2-(4-氯苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0151] 5-(反式-2-(4-氯苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0152] 5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0153] 5-((2S,4R)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0154] 5-(反式-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0155] 5-((2R,4S)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0156] 5-((2S,4R)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0157] 5-((2S,4S)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0158] 5-((2R,4R)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0159] 5-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0160] 5-((2S,4R)-2-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0161] 5-(反式-2-(2,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0162] 5-((2R,4S)-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0163] 5-((2S,4R)-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0164] 5-(反式-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0165] 5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0166] 5-((2S,4R)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0167] 5-((2S,4S)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0168] 5-((2R,4R)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0169] 5-((2R,4S)-2-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0170] 5-((2S,4R)-2-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0171] 5-(反式-2-(2,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0172] 5-((2R,4S)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0173] 5-((2S,4R)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0174] 5-(反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0175] 5-((2R,4S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0176] 5-((2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0177] 5-(反式-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮；

[0178] 5-((2R,4S)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0179] 5-((2S,4R)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0180] 5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0181] 5-((2R,4S)-2-(3,5- 二叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0182] 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0183] 5-(反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0184] 5-((2R,4S)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

[0185] 5-((2S,4R)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 ;

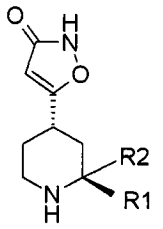
[0186] 5-(反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮。

[0187] 式 I 的化合物可以以立体异构和 / 或互变异构形式存在。应该理解,所有的对映体、非对映体、消旋体、互变异构体和其混合物包括在本发明范围内。

[0188] 不同的异构体可以具有不同的生物活性。可能存在的情况是,具有不同构型的不同的通式 I 化合物可以显示最高生物活性。例如,一种化合物 (2R,4S) 构型可以具有最高生物活性,但另一种化合物 (2S,4S) 也可以具有最高活性。

[0189] 按照本发明的一个方面,提供了具有下列构型的式 II 的化合物 :

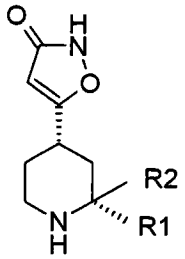
[0190]



II

[0191] 按照本发明的一个方面,提供了具有下列构型的式 III 的化合物 :

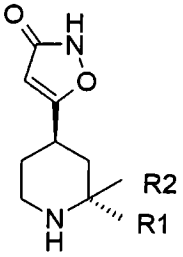
[0192]



III

[0193] 按照本发明的一个方面,提供了具有下列构型的式 IV 的化合物 :

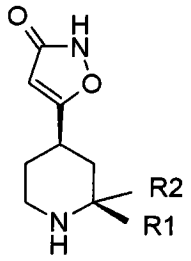
[0194]



IV

[0195] 按照本发明的一个方面，提供了具有下列构型的式 V 的化合物：

[0196]



V

[0197] 按照本发明的另一个方面，提供了药物组合物，其包含至少一种化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0198] 按照本发明的另一个方面，提供了治疗或预防疾病或病症的方法，例如，重度出血、遗传或获得性出血病症、中风、月经过多和肝脏疾病，在所述疾病或病症中，调节纤维蛋白溶解是有利的，以及用于治疗遗传性的血管性水肿的方法，所述方法包括：给予需要这种治疗的温血动物治疗有效量的至少一种式 I 的化合物。式 I 的化合物的其它使用领域可以是与手术（包括口腔外科）有关的创伤愈合、减少失血，以及用于治疗用抗凝血方法治疗的患者，例如，在手术准备过程中。所述化合物还可以用于减少各种情况下所需要的输血。所述化合物另外可以用于冯 - 维勒布兰德疾病、血友病的预防性治疗，或用于抗凝聚患者的预防性治疗。

[0199] 按照本发明的另一个方面，提供了一种方法，在这种方法中，所述疾病或病症选自遗传性出血病症、中风、月经过多和肝脏疾病。

[0200] 按照本发明的另一个方面，提供了疾病或病症的治疗或预防方法，在所述疾病或病症中，调节纤维蛋白溶解是有利的。

[0201] 按照本发明的另一个方面，提供，其中所述疾病或病症选自遗传性出血病症、中风、月经过多和肝脏疾病。

[0202] 按照本发明的另一个方面，提供了本发明化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防疾病或病症，在所述疾病或病症中，调节纤维蛋白溶解是有利的。

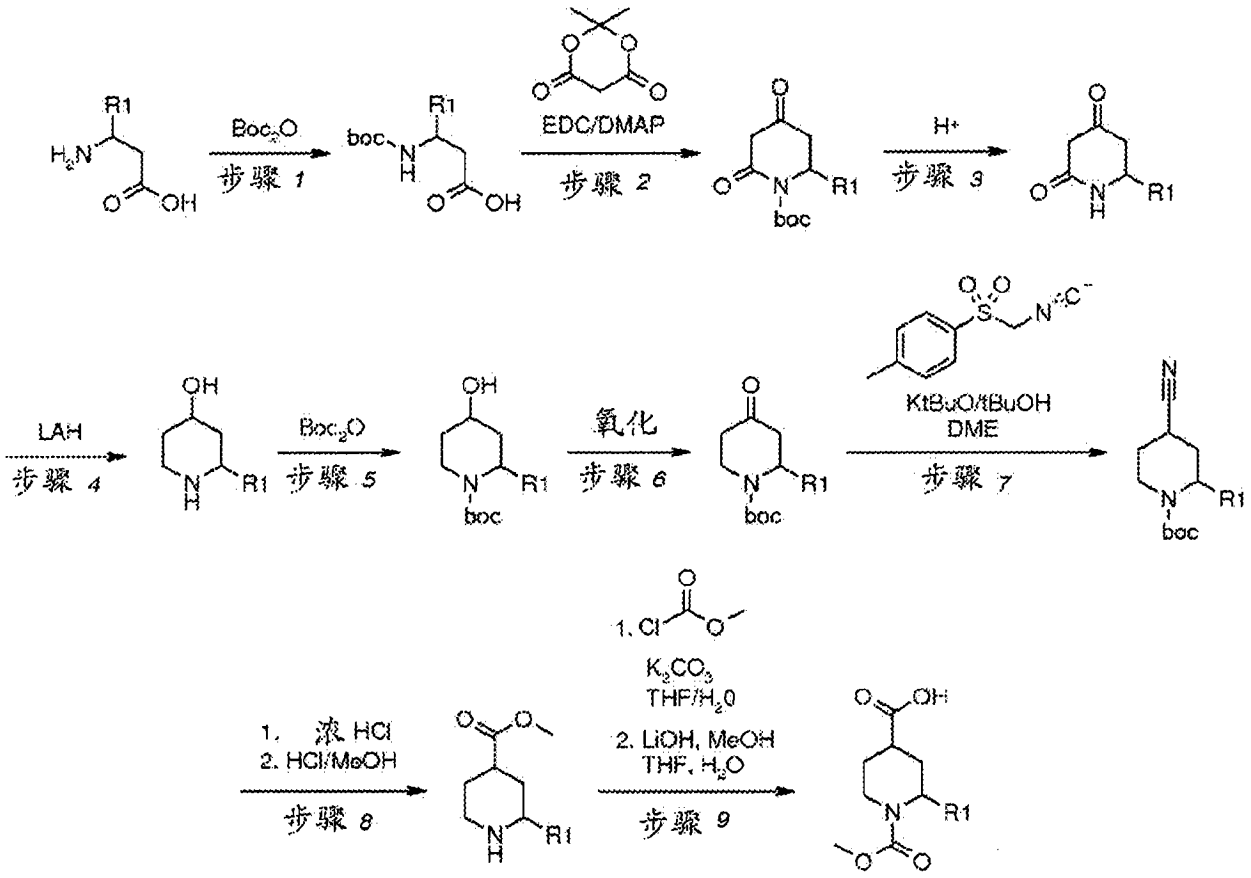
[0203] 按照本发明的另一个方面，提供了治疗或预防，其中所述疾病选自遗传性出血病症、中风、月经过多和肝脏疾病。

[0204] 式 I-V 的化合物可以通过下列途径制备：

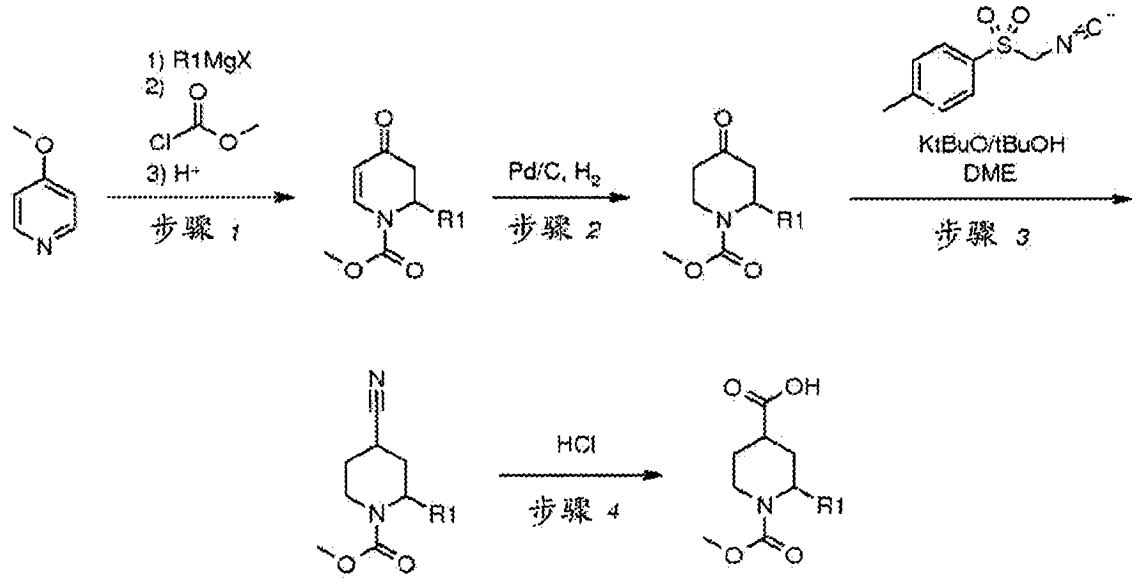
[0205] 反应路线 A 中间体的制备

[0206]

方法 A

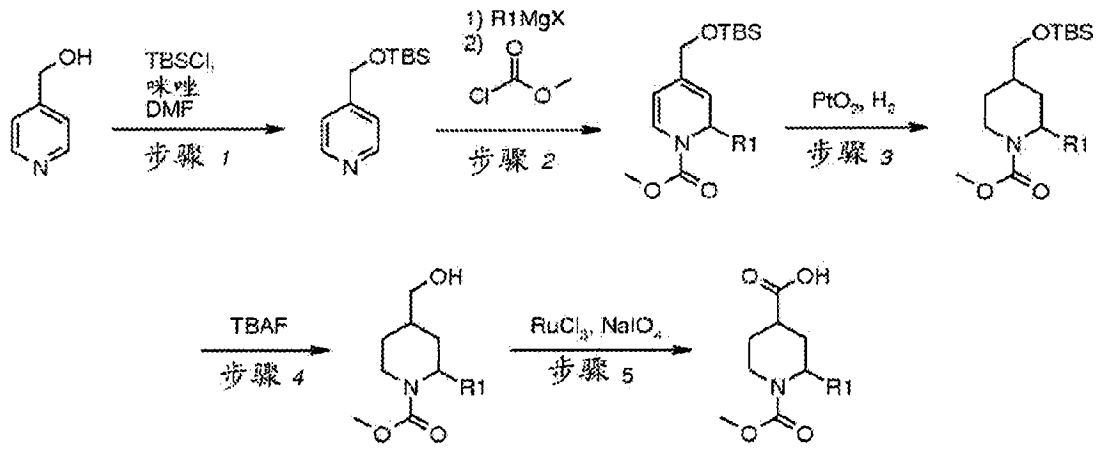


方法 B

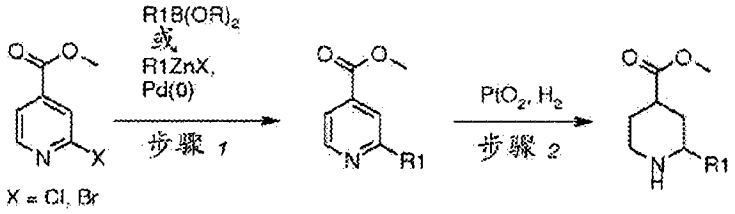


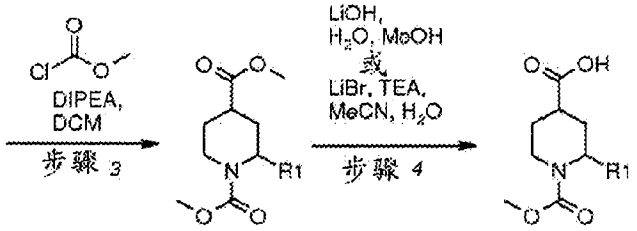
方法 C

[0207]

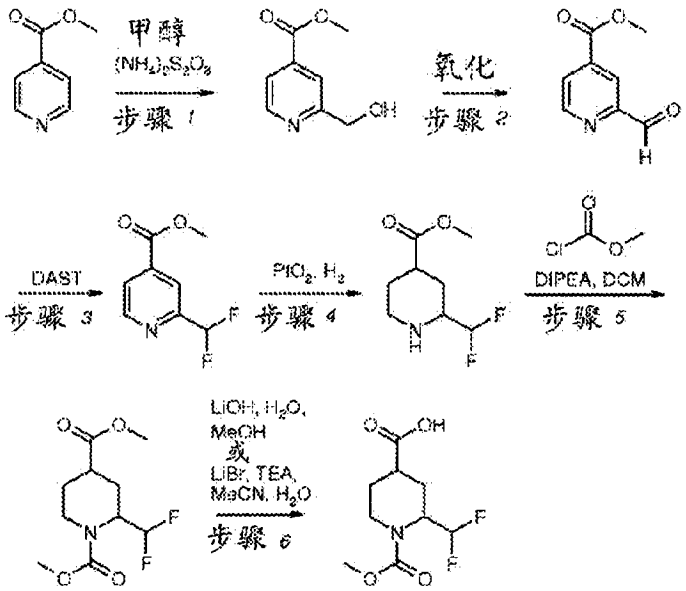

OH
TBSCl,
咪唑,
DMF
步骤 1
OTBS
1) R1MgX
2)
步骤 2
PtO2, H2
步骤 3
TBAF
步骤 4
RuCl3, NaIO4
步骤 5
R1

方法 D


R1B(OR)2
或
R1ZnX,
Pd(0)
步骤 1
X = Cl, Br
PtO2, H2
步骤 2
R1

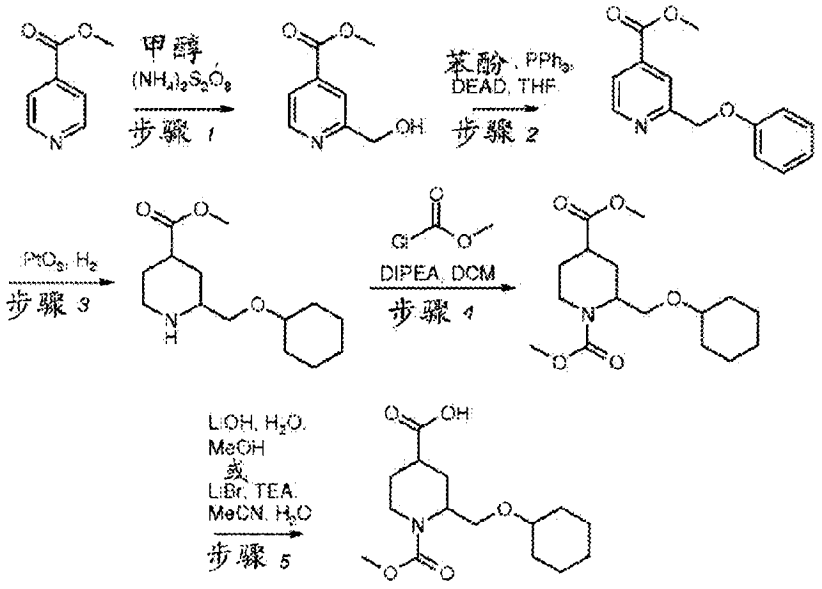

DIPEA,
DCM
步骤 3
LiOH,
H2O, MeOH
或
LiBr, TEA,
MeCN, H2O
步骤 4
R1

方法 E

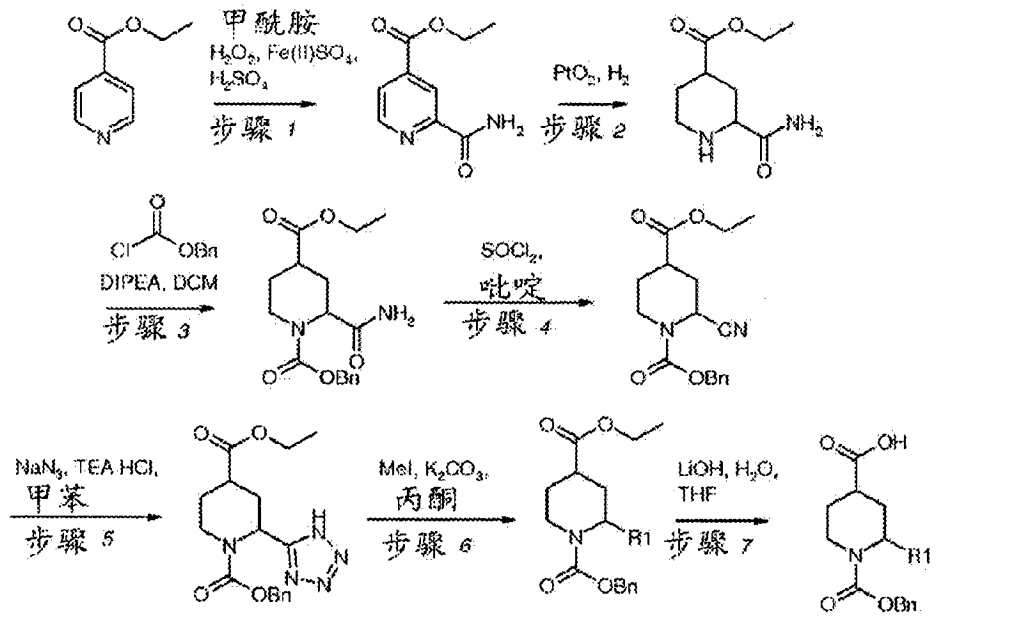

甲醇
(NH4)2S2O8
步骤 1
氧化
步骤 2
DAST
步骤 3
PtO2, H2
步骤 4
DIPEA, DCM
步骤 5
LiOH, H2O,
MeOH
或
LiBr, TEA,
MeCN, H2O
步骤 6

[0208]

方法 F



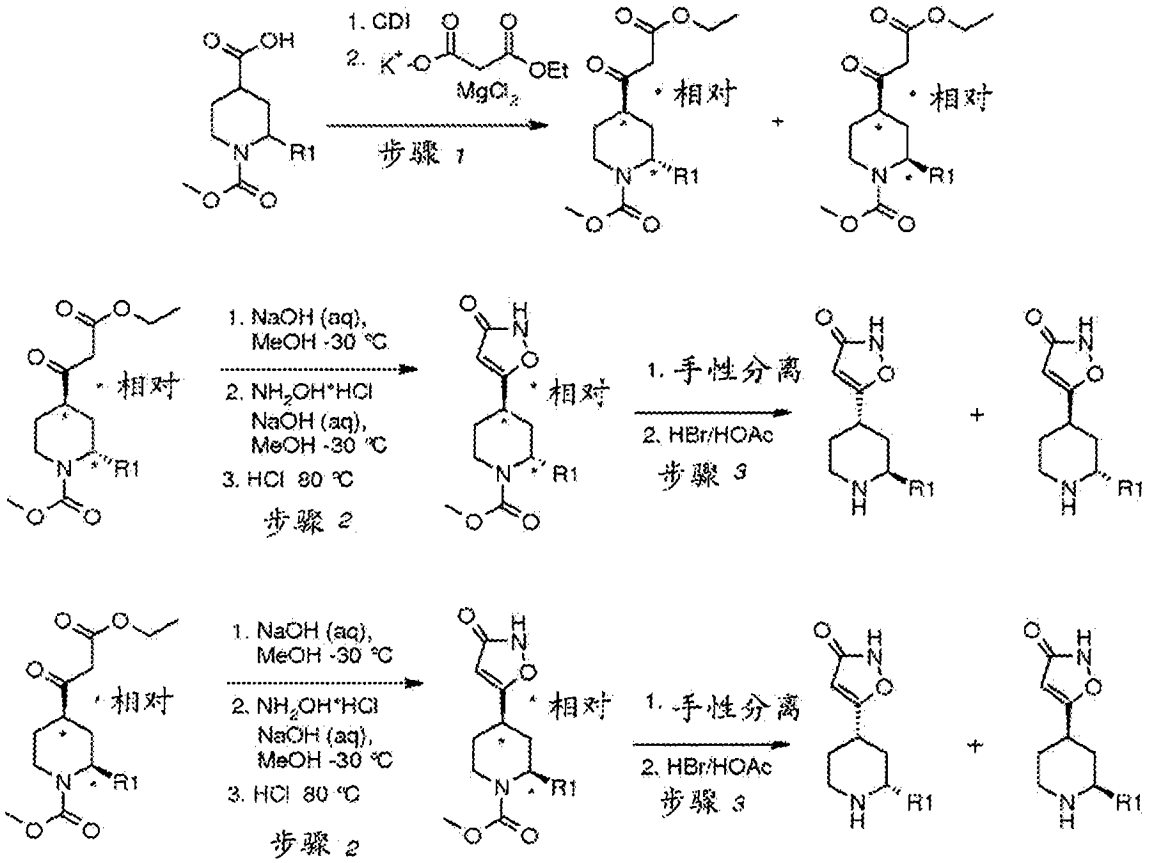
方法 G



R1=1-甲基-1H-四唑-5-基和 2-甲基-2H-四唑-5-基

[0209] 反应路线 B 5- 异噁唑 -3- 酮的形成

[0210]



[0211] 注意：用星号标记的立体化学归属应该是标记碳原子的确定的相对构型，而不是它们的绝对构型，除非另外明确地陈述

[0212] 对本领域技术人员显而易见的是，上述步骤不是制备本发明化合物的唯一方法，本领域技术人员可以相应地改变次序、反应条件及其它参数。可变化的参数的例子是使用各种溶剂、酸和碱和温度，此外还需要保护胺、羟基或其它可能的反应基团。合适的保护基及加入和除去此类基团的方法的详细在本领域通常是众所周知的。参见，例如，“Protective groups on Organic Synthesis”，第 3 版 (1999)，Greene and Wuts。

[0213] 对映体的拆分可以在任何阶段进行，通过使用例如柱分离、通过使用手性酸或碱的重结晶来进行。拆分还可以通过酶催的选择性反应来进行。或者，可以立体化学专一合成对映体。

[0214] 对于本文提及的用途、方法、药物和组合物，使用的式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或其混合物的量和给药剂量可以随所使用的式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或混合物而变化；和 / 或随目标给药模式和 / 或治疗模式而变化。然而，通常，当以大约 0.1mg 至大约 400mg/kg 动物体重的日剂量给予式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或混合物时，可以获得令人满意的效果。这类剂量可以以分开剂量形式给予，一天 1 至 4 次，或以持续释放形式给予。对于人而言，总的日剂量可以为例如从大约 5mg 至大约 7,000mg 的范围，且更尤其是从大约 10mg 至大约 1500mg。适合于口服的单位剂型通常包含，例如，从大约 2mg 至大约 1,400mg 的至少一种式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物，其与至少一种固体和 / 或液体药物载体、润滑剂和 / 或稀释剂混合。

[0215] 然而，任何具体患者的具体剂量水平和剂量频率可以变化，并且通常取决于各种因素，包括但不限于：例如，具体式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或混合物在给药形式

下的生物利用度；具体式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或混合物的代谢稳定性和作用持续时间；患者的物种、年龄、体重、常规健康情况、性别和饮食；给药的模式和时间；排泄率；药物联用；和具体病症的严重程度。

[0216] 可以通过任何适合于所治疗病症和所输送的式 I-V 或其药学上可接受的盐或其混合物的量的方法给予式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物。

[0217] 式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物可以以常规药物组合物形式、通过任何途径给予，给药途径包括但不限于：例如，口服、肌肉内、皮下、局部、鼻内、硬膜外、腹膜内、胸内、静脉内、鞘内、大脑室内、通过子宫内装置和注射到关节中，在装置例如贴片中或用于表面治疗（例如鼻出血）的塞中使用。

[0218] 在一个实施方案中，给药途径是口服、静脉内、通过子宫内装置或肌肉内给药途径。

[0219] 式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物可以单独使用，或以合适的肠内或肠胃外给药的药物制剂形式使用。

[0220] 可接受的固体药物组合物包括但不局限于：例如，粉剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

[0221] 在固体药物组合物中，药学上可接受的载体包括但不局限于：例如，至少一种固体、至少一种液体和其混合物。固体载体还可以是稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、结合剂、密封物质和 / 或片剂崩解剂。合适的载体包括但不局限于：例如，碳酸镁；硬脂酸镁；滑石粉；乳糖；糖；果胶；糊精；淀粉；黄芪胶；甲基纤维素；羧甲基纤维素钠；低熔点的石蜡；可可脂；和其混合物。

[0222] 粉剂可以通过如下制备：例如，将细碎的固体与至少一种细碎的式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物混合。

[0223] 片剂可以通过如下制备：例如，将至少一种式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物以合适的比例与具有必要结合性能的药学上可接受的载体混合，并压缩为目标形状和大小。

[0224] 栓剂可以通过如下制备：例如，将至少一种式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物与至少一种合适的无刺激性的赋形剂混合，赋形剂在直肠温度下是液体，但在低于直肠温度时是固体，其中首先熔化无刺激性的赋形剂，并将式 I 化合物分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适大小的模型中，并冷却和固化。示范性的无刺激性的赋形剂包括但不局限于：例如，可可脂；甘油明胶；氢化植物油；各种分子量的聚乙二醇的混合物；和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0225] 可接受的液体药物组合物包括但不局限于：例如，溶液剂、混悬剂和乳剂。

[0226] 适合于肠胃外给药的示范性的液体药物组合物包括但不局限于：例如，至少一种式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或其混合物的无菌水或水 - 丙二醇溶液；和至少一种式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或其混合物的聚乙二醇水溶液。

[0227] 口服水溶液可以通过如下制备：将至少一种式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或其混合物溶解在水中，并依照要求加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和 / 或增稠剂。

[0228] 口服水悬剂可以通过如下制备：将至少一种细碎的式 I-V 化合物或其药学上可接受的盐或其混合物与粘性物质（例如，天然合成的胶质、树脂、甲基纤维素和羧甲基纤维素

钠）一起分散在水中。

[0229] 在一个实施方案中，药物组合物含有大约 0.05％至大约 99％ w（重量百分数）的至少一种式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物。所有的重量百分数基于整个组合物。

[0230] 在另一个实施方案中，药物组合物含有大约 0.10％至大约 50％ wt（重量百分数）的至少一种式 I-V 的化合物或其药学上可接受的盐或其混合物。所有的重量百分数基于整个组合物。

[0231] 本文还提供了制备药物组合物的方法，所述方法包括：将组分一起混合或混配，并使混合的组分形成片剂或栓剂；将组分密封在胶囊中；或将组分溶解，形成注射溶液剂。

[0232] 本发明的化合物可以与其它药剂组合使用，以便治疗上面所公开的病症。非甾体消炎药的例子是，例如 NSAID 抑制剂和激素治疗剂（例如黄体酮和 / 或雌激素）、预防副作用的抗血小板或抗凝血剂、凝血因子（例如凝血因子 VII 和凝血因子 VIII，冯 •维勒布兰德因子）。

[0233] 测定方法

[0234] 用于评价本发明化合物的生物活性所使用的测定方法是凝块 - 溶解缓冲液试验。

[0235] 在 200μL 反应混合物（含有 15mM HEPES(pH7.4)、100mM NaCl、0.008％ Tween-80、13μg/mL 人 Glu- 纤溶酶原 (Chromogenix，Italy)、1.7mg/ml 人纤维蛋白酶原 (Aniara，USA)、0.02nM 人单链组织类型纤溶酶原激活物 (Biopool，Sweden)、1％ DMSO 和 0.05NIH U/mL 人凝血酶 (Sigma，USA)）中进行纤溶酶原的抑制测定。

[0236] 将试验物质加入到反应混合物（在 10％ DMSO 中）中。通过加入凝血酶来起始反应。

[0237] 随后在 37℃下在分光光度计 (405nm 下）中进行纤维蛋白形成和降解 15 小时。

[0238] 生物活性

[0239] 按照上述凝块溶解缓冲液测定来进行测定。

[0240] 实施例 1 显示了 2.85μM 的 IC_{50} 值。实施例 2 显示了 169μM 的 IC_{50} 值。实施例 3 显示了 1.16μM 的 IC_{50} 值。实施例 4 显示了 150μM 的 IC_{50} 值。实施例 5 显示了 2.86μM 的 IC_{50} 值。实施例 6 显示了 47.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 7 显示了 2.62μM 的 IC_{50} 值。实施例 8 显示了 2.36μM 的 IC_{50} 值。实施例 9 显示了 16.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 10 显示了 1.46μM 的 IC_{50} 值。实施例 11 显示了 4.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 12 显示了 2.25μM 的 IC_{50} 值。实施例 13 显示了 1.28μM 的 IC_{50} 值。实施例 14 显示了 1.15μM 的 IC_{50} 值。实施例 15 显示了 5.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 16 显示了 56.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 17 显示了 4.65μM 的 IC_{50} 值。实施例 18 显示了 1.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 19 显示了 1.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 20 显示了 5.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 21 显示了 107μM 的 IC_{50} 值。实施例 22 显示了 1.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 23 显示了 1μM 的 IC_{50} 值。实施例 24 显示了 42.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 25 显示了 2.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 26 显示了 73.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 27 显示了 1.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 28 显示了 283μM 的 IC_{50} 值。实施例 29 显示了 24μM 的 IC_{50} 值。实施例 30 显示了 0.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 31 显示了 33.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 32 显示了 23.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 33 显示了 1.43μM 的 IC_{50} 值。实施例 34 显示了 150μM 的 IC_{50} 值。实施例 35 显示了 14.4μM 的 IC_{50} 值。实施例 36 显示了 1.9μM 的 IC_{50}

值。实施例 37 显示了 228μM 的 IC_{50} 值。实施例 38 显示了 1.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 39 显示了 97.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 40 显示了 1.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 41 显示了 40.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 42 显示了 34.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 43 显示了 77.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 44 显示了 2.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 45 显示了 2.35μM 的 IC_{50} 值。实施例 46 显示了 90.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 47 显示了 1.4μM 的 IC_{50} 值。实施例 48 显示了 44.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 49 显示了 2μM 的 IC_{50} 值。实施例 50 显示了 5.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 51 显示了 0.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 52 显示了 1940μM 的 IC_{50} 值。实施例 53 显示了 72.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 54 显示了 372μM 的 IC_{50} 值。实施例 55 显示了 0.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 56 显示了 43.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 57 显示了 40μM 的 IC_{50} 值。实施例 58 显示了 2.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 59 显示了 70.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 60 显示了 1.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 61 显示了 858μM 的 IC_{50} 值。实施例 62 显示了 7.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 63 显示了 3.22μM 的 IC_{50} 值。实施例 64 显示了 31.4μM 的 IC_{50} 值。实施例 65 显示了 2.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 66 显示了 7.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 67 显示了 1.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 68 显示了 81.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 69 显示了 92.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 70 显示了 2.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 71 显示了 11.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 72 显示了 0.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 73 显示了 1.54μM 的 IC_{50} 值。实施例 74 显示了 52.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 75 显示了 3.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 76 显示了 190μM 的 IC_{50} 值。实施例 77 显示了 8μM 的 IC_{50} 值。实施例 78 显示了 64.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 79 显示了 3.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 80 显示了 44μM 的 IC_{50} 值。实施例 81 显示了 1.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 82 显示了 20.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 83 显示了 42μM 的 IC_{50} 值。实施例 84 显示了 1.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 85 显示了 173μM 的 IC_{50} 值。实施例 86 显示了 15.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 87 显示了 10.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 88 显示了 31.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 89 显示了 1.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 90 显示了 102μM 的 IC_{50} 值。实施例 91 显示了 5.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 92 显示了 1.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 93 显示了 69.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 94 显示了 4.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 95 显示了 1.04μM 的 IC_{50} 值。实施例 96 显示了 7.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 97 显示了 0.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 98 显示了 2.51μM 的 IC_{50} 值。实施例 99 显示了 0.81μM 的 IC_{50} 值。实施例 100 显示了 1.93μM 的 IC_{50} 值。实施例 101 显示了 4.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 102 显示了 2.18μM 的 IC_{50} 值。实施例 103 显示了 94μM 的 IC_{50} 值。实施例 104 显示了 1.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 105 显示了 7.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 106 显示了 88.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 107 显示了 1.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 108 显示了 70.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 109 显示了 5μM 的 IC_{50} 值。实施例 110 显示了 1.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 111 显示了 31.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 112 显示了 5.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 113 显示了 1.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 114 显示了 6.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 115 显示了 0.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 116 显示了 5.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 117 显示了 0.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 118 显示了 225μM 的 IC_{50} 值。实施例 119 显示了 10.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 120 显示了 0.89μM 的 IC_{50} 值。实施例 121 显示了 120μM 的 IC_{50} 值。实施例 122 显示了 4.4μM 的 IC_{50} 值。实施例 123 显示了 147μM 的 IC_{50} 值。实施例 124 显示了 1.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 125 显示了 92.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 126 显示了 3.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 127 显示了 1.4μM 的 IC_{50} 值。实施例 128 显示了 31.4μM 的 IC_{50} 值。实施例 129 显示了 10.2μM

的 IC_{50} 值。实施例 130 显示了 1.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 131 显示了 128μM 的 IC_{50} 值。实施例 132 显示了 2.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 133 显示了 120μM 的 IC_{50} 值。实施例 134 显示了 0.85μM 的 IC_{50} 值。实施例 135 显示了 69.1μM 的 IC_{50} 值。实施例 136 显示了 4.94μM 的 IC_{50} 值。实施例 137 显示了 1μM 的 IC_{50} 值。实施例 138 显示了 123μM 的 IC_{50} 值。实施例 139 显示了 2.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 140 显示了 0.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 141 显示了 69.5μM 的 IC_{50} 值。实施例 142 显示了 1.8μM 的 IC_{50} 值。实施例 143 显示了 0.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 144 显示了 88.2μM 的 IC_{50} 值。实施例 145 显示了 4.3μM 的 IC_{50} 值。实施例 146 显示了 6.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 147 显示了 44.6μM 的 IC_{50} 值。实施例 148 显示了 2.7μM 的 IC_{50} 值。实施例 149 显示了 0.9μM 的 IC_{50} 值。实施例 150 显示了 87μM 的 IC_{50} 值。实施例 151 显示了 7.7μM 的 IC_{50} 值。

[0241] X 射线粉末衍射

[0242] 如下测定 X 射线粉末衍射（本文中指的是 XRPD 或 XRD）图谱：将样品固定在零背景架（单晶硅）上，并使样品分布成薄层。使用 Bruker D8Advance θ-2θ 衍射器（带有 VÅNTEC-1 检测器），使样品旋转（增加计数统计），并用铜管（在 30kV 和 50mA 下操作）产生的 X 射线照射。使用自动变量发散狭缝。

[0243] 按照标准方法进行 X 射线衍射分析，该标准方法可以在例如下列中得到：Kitaigorodsky, A. I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York ; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London ; 或 Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York。通过使用内标，不用校正 X 射线粉末衍射数据。用可变狭缝进行测定。

[0244] 应该理解，X 射线粉末衍射图的 2θ 值可能因为一台机器与另一台机器的不同而略微变化，并且还取决于样品制备中的变化和批与批之间的差异，因此，不能将引用的数值理解为绝对数值。还应该理解，峰的相对强度可以根据定向效应而变化，所以，示于本文所包括的 XRD 扫描中的强度是说明性的，不能用于绝对比较。

[0245] 该化合物可以以非溶剂化物或溶剂化物（包括水合物和混合的溶剂化物）的形式结晶。溶剂分子可以强度不同地束缚在结构中。在非溶剂化物和溶剂化物之间或在化学计量和非化学计量的溶剂化物之间可以出现转化。转化可以是可逆或不可逆的转化。相对湿度或其它溶剂的存在可能影响或多或少地影响 X 射线粉末衍射图，这取决于结构之中存在的溶剂的量。

[0246] 实施例 10、14、18、55、65、104、115 和 143 的典型样品的 X 射线粉末衍射图示于图 1-13 中。

实施例

[0247] 实施例中使用的缩写的列表：

[0248]

AcOH	乙酸
CV	柱体积
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DEE	二乙醚
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DCM	二氯甲烷
dppf	1,1'-二(二苯基膦)合二茂铁
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
EtOH	乙醇
FA	甲酸
h	小时
min	分钟
MTBE	甲基叔丁基醚
IPA	异丙醇
LAH	氢化锂铝
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃
TBDMSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
TBAF	四丁基氟化铵
MeOH	甲醇
EtOAc	乙酸乙酯
Ph	苯基
satd	饱和

[0249] 参考化合物的制备

[0250] 参考化合物 1

[0251] 2- 苄基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0252] 步骤 1 :2- 苄基 -4- 氰基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯

[0253] 在氮气气氛中，用 1 小时向 2- 苄基 -4- 氧代 - 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (15g，51.8mmol)(得自于 SYNTECH) 在 DME(250ml) 中的溶液中同时加入甲苯 -4- 磺酰基甲基异腈 (15.2g，77.7mmol，在 250mL DME 中) 和叔丁醇钾 (156mL，1M，在叔丁醇中)，使得温度保

持低于 -10℃。将该溶液在 -10℃下搅拌 2 小时，而后用 16 小时使其达到室温。向该反应混合物中加入水 (400mL)，并将该溶液搅拌 20 分钟，而后用 DEE(x3) 和 EtOAc(x3) 提取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，并蒸发。使用 EtOAc/ 庚烷 (10-60％梯度，EtOAc) 将残余物用柱色谱纯化，得到 2- 苄基 -4- 氰基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (11.85g，76％)。^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.38-1.46(m，9H)，1.63-2.14(m，4H)，2.62-3.33(m，4H)，4.17(m，1H)，4.48(m，1H)，7.11-7.41(m，5H) ；MS m/z301$(M+H)^+$。

[0254] 步骤 2 ：2- 苄基哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0255] 向 2- 苄基 -4- 氰基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (11.85g，39.5mmol) 中加入浓 HCl(43mL)。搅拌 20 分钟之后，将该溶液转入微波反应管瓶中，并在单节点微波反应器中加热到 140℃，保持 30 分钟。蒸发溶剂。将残余物溶于 HCl(1.25M，在 MeOH 中，50mL) 中，并将该悬浮液回流加热 1 小时。除去溶剂，产生油，将其吸收于饱和 $NaHCO_3$(大约 80mL) 中，并进一步用固体 $NaHCO_3$ 中和。用 DCM(x3) 提取水相，使用相分离器干燥，蒸发，得到油状的 2- 苄基哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.36g，80％)。^{1}HNMR(600MHz，$CDCl_3$) δ 1.18-2.40(m，5H)，2.47-3.15(m，5H)，3.66-2.69(2s，全部积分，3H)，7.15-7.35(m，5H) ；MS m/z 234$(M+H)^+$。

[0256] 步骤 3 ：2- 苄基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0257] 用 1 小时向 2- 苄基哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.36g，31.55mmol) 和 DIPEA(11.02mL，63.09mmol) 在 DCM(200mL) 中的溶液中加入氯甲酸甲酯 (3.18mL，41.01mmol)(在 100mL DCM 中)。搅拌该反应混合物 40 分钟，然后用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤，使用相分离器干燥，蒸发。将残余物溶于 THF(80mL) 中，而后加入 LiOH(1.0g，42.0mmol)、MeOH(60mL) 和水 (60mL)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该反应混合物 72 小时。蒸发溶剂之后，将残余物吸收于水中。通过加入 HCl(10％)，将 pH 值调节至＜ 2。然后用 DCM(x5) 提取水相。使用相分离器将合并的有机层干燥，蒸发，得到油状的 2- 苄基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸。MS m/z 276$(M-H)^-$。

[0258] 参考化合物 2

[0259] 2- 异丁基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0260] 步骤 1 ：3-(叔丁氧羰基氨基)-5- 甲基己酸

[0261] 在 0℃，向 DL-β- 高亮氨酸 (45g，0.31mol) 在 1N NaOH(1L) 中的溶液中逐滴加入 $(Boc)_2O$(87.8g，0.403mol) 在 1，4- 二噁烷 (500mL) 中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物过夜，冷却至 0℃，并用 1N HCl(大约 1000mL) 中和。滤出固体，真空干燥，得到固体状的 3-(叔丁氧羰基氨基)-5- 甲基己酸 (48.0g，63％)。

[0262] 步骤 2 ：2- 异丁基 -4，6- 二氧代哌啶 -1- 甲酸叔丁酯

[0263] 在 0℃，向 3-(叔丁氧羰基氨基)-5- 甲基己酸 (44.0g，0.179mol) 在 DCM(800mL) 中的搅拌溶液中加入 EDC 盐酸盐 (51.56g，0.269mol)、DMAP(32.8g，0.269mol) 和 Meldrum′ s 酸 (25.8g，0.179mol)。在室温下搅拌该反应混合物 3 小时，用 1N $KHSO_4$(500mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩。将残余物溶于无水乙酸乙酯 (1.5L) 中，并回流加热过夜。用 1N $KHSO_4$(500mL)、盐水 (500mL) 洗涤该反应混合物，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩。将残余物用柱色谱纯化，使用石油醚和 EtOAc(65 ： 35) 作为洗脱液，得到固体状的 3-(叔丁氧羰基氨基)-5- 甲基己酸 (35g，72％)。

[0264] 步骤 3 ：6- 异丁基 - 哌啶 -2，4- 二酮

[0265] 向 2- 异丁基 -4，6- 二氧代哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (30g，0.114mol) 在无水 1，4 二

噁烷 (300mL) 中的溶液中加入 HCl(3M,在 1,4 二噁烷中,100mL),并在室温下搅拌 3 小时。浓缩该反应混合物,并通过使用二乙醚结晶来进行纯化,得到白色固体状的 6- 异丁基 - 哌啶 -2,4- 二酮 (14g,74%)。

[0266] 步骤 4 :2- 异丁基 - 哌啶 -4- 醇

[0267] 在 N_2 气氛中,向冰冷却的 LAH(16.1g,0.414mol) 在 THF(100mL) 中的搅拌悬浮液中逐滴加入 6- 异丁基 - 哌啶 -2,4- 二酮 (14.0g,0.083mol) 在 THF(100mL) 中的溶液。使该反应混合物升温至室温,并在 N_2 气氛中搅拌 48 小时。将该反应混合物冷却至 0℃,用水 (16.1mL)、1N NaOH(16.1mL) 和水 (16.1mL) 淬灭。过滤该反应混合物,并将固体用热 THF(100mL) 洗涤。浓缩滤液,得到固体状的 2- 异丁基 - 哌啶 -4- 醇 (9g,粗品)。

[0268] 步骤 5 :4- 羟基 -2- 异丁基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯

[0269] 将 2- 异丁基 - 哌啶 -4- 醇 (9.0g,0.057mol) 吸收于 THF 和饱和 $NaHCO_3$ 的 50 : 50 溶液 (100mL) 中,并将该混合物冷却至 0℃。逐滴加入 $(Boc)_2O$(13.7g,0.063mol) 在 THF(50mL) 中的溶液。将得到的溶液在室温下搅拌过夜。浓缩该反应混合物,并用 EtOAc(100mL) 提取。用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤有机相,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩。使用 20% EtOAc 在石油醚中的溶液将浓缩的产物用柱色谱纯化,得到两个化合物的混合物。将该混合物进一步用制备 HPLC 纯化,得到浅黄色液体状的 4- 羟基 -2- 异丁基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (4.5g,39.5%)。

[0270] 步骤 6 :2- 异丁基 -4- 氧代 - 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯

[0271] 在 0℃,向 4- 羟基 -2- 异丁基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (4.6g,0.018mol) 在 DCM(50mL) 中的搅拌溶液中分批地加入 1,1,1- 三乙酰氧基 -1,1- 二氢 -1,2- 苯碘酰 -3(1H)- 酮 (9.1g,0.02146mol),并使得到的溶液升温至室温,在 N_2 气氛中搅拌过夜。将该反应混合物用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (50mL) 淬灭,并通过 Celite® 垫过滤。用 DCM(50mL) 提取滤液若干次,将合并的有机相用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩。使用 10% EtOAc 在石油醚中的溶液将浓缩产物用柱色谱纯化,得到产物,HPLC 纯度 90%。将不纯的产物用制备 HPLC 进一步纯化,得到液体状的 2- 异丁基 -4- 氧代 - 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (2.1g,46%)。

[0272] 步骤 7 :4- 氰基 -2- 异丁基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯

[0273] 如参考化合物 1 步骤 1 所述,由 2- 异丁基 -4- 氧代 - 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (4.55g,17.8mmol)、甲苯 -4- 磺酰基甲基异腈 (5.2g,26.7mmol) 和叔丁醇钾 (53.4mL,1M,在叔丁醇中) 制备该化合物,得到粗品 4- 氰基 -2- 异丁基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯。MS m/z 267$(M+H)^+$。

[0274] 步骤 8 :2- 异丁基 - 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0275] 如参考化合物 1 步骤 2 所述,由粗品 4- 氰基 -2- 异丁基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (6.43g,大约 24.2mmol) 制备该化合物,得到粗品 2- 异丁基 - 哌啶 -4- 甲酸甲酯。MS m/z 200$(M+H)^+$。

[0276] 步骤 9 :2- 异丁基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0277] 如参考化合物 1 步骤 3 所述,由粗品 2- 异丁基 - 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (2.6g,13.0mmol)、DIPEA(4.55mL,26.1mmol) 和氯甲酸甲酯 (1.31mL,17.0mmol) 和随后的 LiOH(1.3 当量) 制备该化合物,得到粗品 2- 异丁基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸。MS m/z 242$(M-H)^-$。

[0278] 参考化合物 3

[0279] 1-(甲氧羰基)-2-苯乙基哌啶-4-甲酸

[0280] 步骤1:4-氧代-2-苯乙基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸甲酯

[0281] 在氮气气氛中,将4-甲氧基吡啶(9.30mL,91.64mmol)溶于THF(150mL)中,并冷却至-15℃。逐滴加入苯乙基氯化镁(93mL,93.47mmol,1M,在THF中),形成悬浮液。在-20℃下搅拌30分钟之后,用1分钟加入氯甲酸甲酯(9.23mL,119.13mmol)。在-10℃下继续搅拌1小时,而后加入HCl(10%)。搅拌该混合物20分钟,而后浓缩。用醚(x2)提取水相,并将有机相干燥($MgSO_4$),蒸发,得到油状的4-氧代-2-苯乙基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸甲酯(21.7g,82%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.98(m,2H),2.54(m,2H),2.69(m,1H),2.81(m,1H),3.83(s,3H),4.62(m,1H),5.33(m,1H),7.12-7.38(m,5H),7.72(m,1H);MS m/z 260$(M+H)^+$。

[0282] 步骤2:4-氧代-2-苯乙基哌啶-1-甲酸甲酯

[0283] 在EtOAc中,在5bar下,将4-氧代-2-苯乙基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸甲酯(21.7g,大约75mmol)用Pd/C(5%)氢化20小时。通过硅胶塞过滤该混合物,而后蒸发,得到油状产物(19.8g)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.69(m,1H),1.80(m,1H),2.26(m,2H),2.41(m,1H),2.47-2.70(m,3H),3.16(m,1H),3.69(m,3H),4.15-4,48(br m,2H),7.14-7.30(m,5H)。MS 262m/z$(M+H)^+$。

[0284] 步骤3:4-氰基-2-苯乙基哌啶-1-甲酸甲酯

[0285] 在氮气气氛中,用1小时向4-氧代-2-苯乙基哌啶-1-甲酸甲酯(19.8g,75.7mmol)在DME(250mL)中的溶液中同时加入甲苯-4-磺酰基甲基异腈(16.6g,85.0mmol,在250mL DME中)和叔丁醇钾(197mL,1M,在叔丁醇中),并使温度保持低于-10℃。然后在-10℃下搅拌该混合物2小时,并用16小时达到环境温度。向该橙色反应混合物中加入水(400mL),搅拌20分钟,而后用醚(x 3)和EtOAc(x 3)提取。将有机相合并,用Na_2SO_4干燥,蒸发,得到24.8g残余物。使用EtOAc/庚烷(30-80%梯度,EtOAc)进行快速色谱,得到产物(13.2g,64%),为非对映体的混合物(主要是顺式异构体)。MS m/z 273$(M+H)^+$。反式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.71(m,2H),1.84-2.09(m,4H),2.47-2.68(m,2H),2.71-2.92(m,2H),3.70(s,3H),4.12(brm,1H),4.45(br m,1H),7.01-7.40(m,5H)。顺式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.76(m,1H),1.88(m,1H),1.92-2.07(m,2H),2.07-2.15(m,1H),2.24-2.38(m,1H),2.55-2.72(m,2H),2.96(m,1H),3.16-3.29(m,1H),3.69(s,3H),4.10(m,1H),4.35(m,1H),7.15-7.35(m,5H)。

[0286] 步骤4:1-(甲氧羰基)-2-苯乙基哌啶-4-甲酸

[0287] 在微波反应管瓶中,向4-氰基-2-苯乙基哌啶-1-甲酸甲酯(13.2g,48.5mmol)中加入6M HCl。在单节点微波反应器中,将该混合物加热至100℃,保持30分钟。用EtOAc提取水相,并将得到的有机相用10%HCl洗涤一次,用$MgSO_4$干燥,蒸发,得到粗产物3.47g。MS m/z 290$(M-H)^-$。

[0288] 参考化合物4

[0289] 2-(4-叔丁基苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0290] 步骤1:4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶

[0291] 在氮气气氛中,向吡啶-4-基甲醇(25.7g,0.24mol)和咪唑(19.8g,0.29mol)在无水DMF(300mL)和无水DCM(33mL)中的溶液中加入TBDMSCl(42.6g,0.29mol)。搅拌该溶

液 18 小时，在该时间内形成沉淀。通过除去挥发物（大约 100mL）来浓缩该反应混合物，而后加入水 (500mL)。用 1 ： 1 庚烷： EtOAc(200mL x3) 提取得到的混合物。用盐水 (x2) 洗涤合并的有机相，干燥 ($MgSO_4$)，过滤，蒸发，得到油状的 4-((叔丁基二甲基硅氧基)- 甲基）吡啶 (51.70g,98％)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ -0.01(s,6H),0.82(s,9H),4.63(s,2H),7.14(m,2H),8.43(m,2H)。

[0292] 步骤 2 :2-(4- 叔丁基苄基)-4-((叔丁基二甲基硅氧基）甲基）吡啶 -1(2H)- 甲酸甲酯

[0293] 用 10 分钟向冷却至 -30℃的 4-(叔丁基二甲基硅氧基）甲基）吡啶 (5.33g,23.86mmol) 在 THF(50mL) 中的悬浮液中加入 (4- 叔丁基苄基）溴化镁 (105mL,26.25mmol,0.25M,在 THF 中)。用 10 分钟逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.443mL,31.02mmol)。用 2 小时使该反应混合物达到 0℃。蒸发有机溶剂，用乙酸乙酯稀释该反应混合物，然后用 1N HCl 和盐水洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，蒸发，得到粗品残余物，将其分成两等份用自动柱色谱 (Biotage,340gKP-SIL) 纯化，洗脱液 :庚烷 /EtOAc 梯度 0-50％，得到清澈油状的产物 (6.5g,64％)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)（复合物）δ -0.07-0.21(m,6H),0.9-1.30(m,18H),2.0-7.4(m,15H)。MS m/z 431$(M+H)^+$。

[0294] 步骤 3 :2-(4- 叔丁基苄基)-4-((叔丁基二甲基硅氧基）甲基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0295] 向 2-(4- 叔丁基苄基)-4-((叔丁基二甲基硅氧基）甲基)- 吡啶 -1(2H)- 甲酸甲酯 (6.5g,15.13mmol) 在乙酸乙酯 (50mL) 中的溶液中加入氧化铂 (IV)(0.07g,0.31mmol)。将该悬浮液在 6bar H_2 气氛中氢化 20 小时。通过硅藻土过滤该混合物，并将溶剂蒸发，得到油状产物 (6.27g,96％)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ -0.07-0.18(m,6H),0.77-1.01(m,9H),1.28-1.37(m,9H),1.36-1.87(m,4H),2.58-2.74(m,1H),2.88-3.06(m,2H),3.40-3.55(m,3H),3.60-3.72(m,3H),3.78-4.10(m,2H),7.14-7.32(m,4H)。MS m/z 434$(M+H)^+$。

[0296] 步骤 4 :2-(4- 叔丁基苄基)-4-(羟甲基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0297] 向 2-(4- 叔丁基苄基)-4-((叔丁基二甲基硅氧基）甲基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (6.27g,14.46mmol) 在四氢呋喃 (15mL) 中的悬浮液中加入四丁基氟化铵 (18.79mL,18.79mmol,1M,在 THF 中)，并将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟。蒸发溶剂，将残余物溶于乙酸乙酯中，并用饱和的 $NaHCO_3$(x 1) 洗涤，然后用盐水 (x 2) 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，蒸发。用自动柱色谱纯化残余物 (Biotage,(340g KP-SIL)，洗脱液 :EtOAc/ 庚烷，梯度 20-90％ EtOAc)，得到油状产物 (3.21g,70％)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.30(s,9H),1.42-1.50(m,2H),1.65-1.91(m,2H),2.68(m,1H),2.89-3.07(m,2H),3.39-3.62(m,3H),3.67(m,3H),3.87(m 1H),4.07(m,1H),7.11(m,2H),7.30(m,2H)。MS m/z 320$(M+H)^+$。

[0298] 步骤 5 :2-(4- 叔丁基苄基)-1-(甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸

[0299] 向 2-(4- 叔丁基苄基)-4-(羟甲基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.9g,9.08mmol) 在四氯化碳 (18mL) 中的溶液中加入高碘酸钠 (5.83g,27.24mmol) 和水 (27mL)。将乙腈 (18mL) 加入到该混合物中，而后加入氯化钌 (III)(0.041g,0.20mmol)。将得到的双相混合物在室温下大力搅拌 2 小时。用水和 DCM 稀释该反应混合物，用 DCM(x 3) 提取水层。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发，得到油状产物 (3.0g,98％)。MS m/z 332$(M-H)^-$。

[0300] 参考化合物 5

[0301] 1-(甲氧羰基)-2-新戊基哌啶-4-甲酸

[0302] 步骤1:4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-新戊基吡啶-1(2H)-甲酸甲酯

[0303] 如参考化合物4步骤2所述制备该化合物,从如参考化合物4步骤1所述制备的4-(叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶、新戊基氯化镁(40.5mL,40.5mmol,1M,在THF中)和氯甲酸甲酯(3.77mL,47.9mmol)开始。在Biotage®KP-SIL 340g柱上,用自动快速柱色谱纯化残余物。15:1至10:1庚烷:EtOAc的梯度用作移动相,得到标题化合物(9.3g,71%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ-0.00(s,3H),0.09(s,3H),0.87(s,18H),1.09-1.81(m,2H),1.94-2.44(m,1H),3.70(s,3H),4.22-4.90(m,2H),5.12-5.61(m,1H),5.69-5.97(m,1H),6.25-6.79(m,1H)。MS m/z 354$(M+H)^+$。

[0304] 步骤2:4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯

[0305] 如参考化合物4步骤3所述制备该化合物,从4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-新戊基吡啶-1(2H)-甲酸甲酯开始,产生标题化合物。MS m/z358$(M+H)^+$。

[0306] 步骤3:4-(羟甲基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯

[0307] 如参考化合物4步骤4所述制备该化合物,从4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯和TBAF(34.2mL,34.2mmol,1M,在THF中)开始。在Biotage®KP-SIL 340g柱上,用自动快速柱色谱纯化残余物。30%至100% EtOAc在庚烷中的梯度用作洗脱液,产生标题化合物。

[0308] 步骤5:1-(甲氧羰基)-2-新戊基哌啶-4-甲酸

[0309] 如参考化合物4步骤5所述制备该化合物,从4-(羟甲基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯、高碘酸钠(15.0g,70.3mmol)和氯化钌(III)开始,产生标题化合物。MS m/z 256$(M-H)^-$。

[0310] 参考化合物6

[0311] 1-(甲氧羰基)-2-甲基哌啶-4-甲酸

[0312] 步骤1:4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-甲基吡啶-1(2H)-甲酸甲酯

[0313] 如参考化合物4步骤2所述制备该化合物,从如参考化合物4步骤1所述制备的4-(叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶、氯化甲基镁(3M,在THF中)(13.1mL,39.4mmol,1M,在THF中)和氯甲酸甲酯(3.61mL,46.7mmol)开始。用柱色谱纯化残余物(Biotage庚烷:EtOAc,使用梯度0-15% EtOAc;snap 360柱),得到淡黄色油状的标题化合物(2.48g,23 %)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ-0.03(d,6H),0.66-1.04(m,12H),1.84(m,1H),2.20-2.70(m,1H),3.62(s,3H),4.31(m,1H),5.63(m,1H),5.83(m,1H),6.50(m,1H)。MS m/z 298$(M+H)^+$。

[0314] 步骤2:4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸甲酯

[0315] 如参考化合物4步骤3所述制备该化合物,从4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-甲基吡啶-1(2H)-甲酸甲酯开始,产生标题化合物。MS m/z302$(M+H)^+$。

[0316] 步骤3:4-(羟甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸甲酯

[0317] 如参考化合物4步骤4所述制备该化合物,从4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸甲酯和TBAF(10.65mL,10.65mmol,1M,在THF中)开始。用柱色谱纯化残余物(Biotage,EtOAc在庚烷中的40%-90%梯度,340snap柱),产生标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ0.95-1.42(m,3H),1.68-1.95(m,3H),3.08(m,1H),3.39-3.53(m,

2H),3.61(m,1H),3.68(s,3H),3.71-3.87(m,1H),3.87-4.08(m,1H),4.30-4.62(m,1H)。

[0318] 步骤5:1-(甲氧羰基)-2-甲基哌啶-4-甲酸

[0319] 如参考化合物4步骤5所述制备该化合物,从4-(羟甲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸甲酯、高碘酸钠(3.53g,16.5mmol)和氯化钌(III)(0.025g,0.12mmol)开始,产生标题化合物。MS m/z 200$(M-H)^-$。

[0320] 参考化合物7

[0321] 1-(甲氧羰基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)哌啶-4-甲酸

[0322] 步骤1:4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)吡啶-1(2H)-甲酸甲酯

[0323] 如参考化合物4步骤2所述制备该化合物,从如参考化合物4步骤1所述制备的4-(叔丁基二甲基硅氧基)甲基)吡啶、(2-甲基-2-苯丙基)氯化镁(0.5M,在THF中,93mL,46.6mmol)和氯甲酸甲酯(3.61mL,46.7mmol)开始,得到产物(17.5g)。MS m/z 416$(M+H)^+$。

[0324] 步骤2:4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[0325] 如参考化合物4步骤3所述制备该化合物,从粗品4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)吡啶-1(2H)-甲酸甲酯(17.5g)开始,产生标题化合物(16.5g)。MS m/z 420$(M+H)^+$。

[0326] 步骤3:4-(羟甲基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)哌啶-1-甲酸甲酯

[0327] 如参考化合物4步骤4所述制备该化合物,从粗品4-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)哌啶-1-甲酸甲酯(16.5g)和TBAF(46.5mL,46.6mmol,1M,在THF中)开始。用柱色谱纯化残余物(Biotage,EtOAc在庚烷中的40%-65%梯度,340snap柱,2次操作),产生标题化合物。MSm/z 306$(M+H)^+$。

[0328] 步骤4:1-(甲氧羰基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)哌啶-4-甲酸

[0329] 如参考化合物4步骤5所述制备该化合物,从4-(羟甲基)-2-(2-甲基-2-苯丙基)哌啶-1-甲酸甲酯(8.0g,26.2mmol)、高碘酸钠(16.8g,78.6mmol)和氯化钌(III)(0.12g,0.58mmol)开始,产生标题化合物(7.24g,87%)。MSm/z 318$(M-H)^-$。

[0330] 参考化合物8

[0331] 2-(环己基甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0332] 步骤1:2-苄基异烟酸甲酯

[0333] 将2-氯异烟酸甲酯(4.29g,25mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(1.156g,1.00mmol)溶于THF(60mL)中,得到黄色溶液。然后加入苄基溴化锌(II)(0.5M,在THF中)(75mL,37.50mmol)。在油浴中,将得到的褐色混合物加热至60℃,保持18小时。通过加入甲醇来淬灭该反应混合物,然后用乙酸乙酯稀释,并用饱和的NH_4Cl和水洗涤。用$MgSO_4$干燥合并的有机层,蒸发。通过Biotage Thompsson 160g硅胶纯化残余物,洗脱液:等度庚烷/乙酸乙酯9∶1,1个CV,然后线性梯度9∶1-75∶25,6个CV。蒸发含有馏分的产物,得到橙色液体状的2-苄基异烟酸甲酯。$^1HNMR(400MHz,cdcl_3)$ δ 3.91(s,3H),4.22(s,2H),7.19-7.34(m,5H),7.66(dd,1H),7.69(d,1H),8.70(d,1H)。

[0334] 步骤2:2-(环己基甲基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0335] 将2-苄基异烟酸甲酯(1.29g,5.67mmol)和PtO_2(0.13g,0.57mmol)加入到乙

酸 (50mL) 中。将反应混合物在 B üchi 氢化器中、在 8bar 下、在室温下氢化 3 天。加入甲醇 (100mL)，滤出催化剂。蒸发溶剂。将粗产物在 Na_2CO_3(aq) 和乙酸乙酯之间分配。分离有机相，用 Na_2SO_4 干燥，通过 Celite ®过滤，并将溶剂蒸发。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 0.78-0.91(m,2H)，1.04-1.27(m,5H)，1.27-1.38(m,1H)，1.48(ddd,2H)，1.63(dd,5H)，1.80-1.93(m,2H)，2.36(tt,1H)，2.51-2.57(m,1H)，2.61(td,1H)，3.11(ddd,1H)，3.64(s,3H)。

[0336] 步骤 3 :2-(环己基甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0337] 在室温下，将 2-(环己基甲基)哌啶 -4- 甲酸甲酯 (1.79g,7.48mmol)、氯甲酸甲酯 (1.06g,11.2mmol) 和 DIPEA(1.93g,15.0mmol) 加入到二氯甲烷 (60mL) 中，并搅拌 2 小时。将反应混合物用二乙醚稀释，并用水洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机相，通过 Celite ®过滤，并将溶剂蒸发。粗产物 2.2g。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 0.71-0.97(m,2H)，1.02-1.28(m,5H)，1.38(dt,1H)，1.69(ddd,6H)，1.98(ddd,3H)，2.52-2.61(m,1H)，3.01-3.16(m,1H)，3.67(s,3H)，3.69(s,3H)，3.81-3.94(m,1H)，4.13-4.31(m,1H)。

[0338] 步骤 4 :2-(环己基甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸

[0339] 将 2-(环己基甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.20g,7.40mmol) 溶于 THF(25mL) 和水 (25mL) 中。加入 LiOH(0.266g,11.1mmol)，并将得到的混合物在室温下搅拌过夜，回流加热 30 分钟。在 1M $KHSO_4$ 和二乙醚之间分配反应混合物。干燥 (Na_2SO_4) 有机相，通过 Celite ®过滤，并将溶剂蒸发。将粗产物再次溶解于 THF(25mL) 和水 (25mL) 中。将 LiOH(0.23g) 加入到反应烧瓶中。搅拌该反应混合物过夜。如同上述对反应物进行后处理，得到产物。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 0.85(ddd,2H)，1.19(dddd,5H)，1.38-1.48(m,1H)，1.61(d,4H)，1.72(tt,2H)，1.97(qd,3H)，2.56-2.65(m,1H)，3.02-3.14(m,1H)，3.67(d,3H)，3.88(d,1H)，4.22(s,1H)。

[0340] 参考化合物 9

[0341] 2-(3,4- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸

[0342] 步骤 1 :2-(3,4- 二氟苯基)异烟酸甲酯

[0343] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (5g,29.14mmol)、3,4- 二氟苯基硼酸 (5.06g,32.05mmol)、碳酸钾 (2.416g,17.48mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(1.066g,1.46mmol) 的混合物在甲醇 (30mL) 中搅拌，并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 30 分钟。将溶剂真空蒸发。加入 DCM(400mL) 和 8% $NaHCO_3$(aq)(400mL)，摇动，并将各相分离。用 DCM(400mL) 提取水相。用相分离器干燥合并的有机相，并真空蒸发。在三个 Biotage ®KP-SIL 100g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物。5% EtOAc 在庚烷中的溶液 (2 个 CV)、而后 5% 至 20% 的 EtOAc 在庚烷中的溶液 (9 个 CV) 的梯度用作移动相。分离白色固体状的 2-(3,4- 二氟苯基)异烟酸甲酯 (5.82g,80%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 4.00(s,3H)，7.23-7.33(m,1H)，7.76-7.84(m,2H)，7.90-8.00(m,1H)，8.21-8.27(m,1H)，8.82(dd,1H)。

[0344] 步骤 2 :2-(3,4- 二氟苯基)哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0345] 将 2-(3,4- 二氟苯基)异烟酸甲酯 (5.821g,23.36mmol) 溶于盐酸 (1.25M，在 MeOH 中)(37.4mL,46.72mmol) 中，并在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂真空蒸发。将剩余的 HCl 盐再溶解在 MeOH(20mL) 中，加入氧化铂 (IV)(0.159g,0.70mmol)，并将反应混合物在 B üchi 氢化器中、在 5bar 和室温下氢化 6 小时。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤，并将滤液真空蒸发，得

到灰白色固体状的 2-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (6.10g,90%)。MS m/z256(M+H)$^+$。

[0346] 步骤 3 :2-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0347] 将 2-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (6.1g,20.91mmol) 和 DIPEA(9.13mL,52.28mmol) 溶于 DCM(30mL) 中。加入氯甲酸甲酯 (1.944mL,25.09mmol),并将反应物在室温下搅拌 1.5 小时。加入 DCM(170mL)。用 0.1M HCl(2x 200mL)、饱和的 $NaHCO_3$(200mL) 洗涤有机相,用相分离器干燥,真空蒸发,得到黑色油状的 2-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (6.58g,100%)。MS m/z 314(M+H)$^+$。

[0348] 步骤 4 :2-(3,4- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0349] 将 2-(3,4- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (6.578g,21.00mmol) 溶于 THF(40mL) 和水 (0.800mL) 中。加入溴化锂 (14.59g,167.97mmol) 和 TEA(11.71mL,83.98mmol),并将反应物在 80℃下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温,并真空蒸发一些溶剂。加入 EtOAc(150mL) 和水 (150mL),摇动,并将各相分离。用水 (150mL) 提取有机相。用 3M HCl 将合并的水相酸化至 pH1,并用 EtOAc(2x300mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相,过滤,真空蒸发,得到浅褐色油状的 2-(3,4- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (5.66g,90%)。MS m/z 298(M+H)$^+$。

[0350] 参考化合物 10

[0351] 2-(4- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0352] 步骤 1 :2-(4- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0353] 在两个 20mL 微波管瓶中,将 2- 氯异烟酸甲酯 (4.5g,26.23mmol)、4- 氟苯基硼酸 (4.51g,32.26mmol)、碳酸钾 (2.247g,16.26mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.380g,0.52mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。过滤除去固体,并将滤液蒸发,得到暗红色浆液。向该残余物中加入 HCl(1.25M,在甲醇中,100mL)。在 45℃下搅拌该混合物 4 小时,然后浓缩。在冰冷却下,加入饱和的 $NaHCO_3$(100mL),并用 DCM(3x 100mL) 提取。将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到褐色固体。将粗品溶于 MTBE(180mL) 中,并滤出一些固体。用冰 - 水冷却,在搅拌期间逐滴加入盐酸 (4M,在二噁烷中,10mL,40mmol),形成悬浮液。在 0℃下搅拌该悬浮液 10 分钟。过滤收集固体,用 MTBE 洗涤,得到米色固体状的 2-(4- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (6.4g,91%)。^{1}HNMR(400MHz, cd3od)d 4.07(s,3H),7.37-7.51(m,2H),8.02-8.13(m,2H),8.37(dd,1H),8.71(d,1H),8.97(dd,1H)。MS m/z 232(M+H)$^+$

[0354] 步骤 2 :2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0355] 将 2-(4- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (6.4g,23.91mmol) 溶于甲醇 (100mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.271g,1.20mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 21 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,蒸发滤液。加入 DCM 和饱和的 $NaHCO_3$,并将各相分离。用盐水洗涤有机层,通过相分离器,蒸发,得到褐色油。在 Biotage® KP-SIL 100g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。0% 至 5% 的 MeOH 在 DCM(含有 1% Et_3N) 中的梯度 (10 个 CV) 用作移动相,而后用 MeOH/DCM(含有 1% Et_3N) 进行等度洗脱。分离 2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (4.2g,74%)。MS m/z 238(M+H)$^+$

[0356] 步骤 3 :2-(4- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0357] 将 2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.4g,31.19mmol) 溶于 DCM(100mL) 中，并在 0℃加入 DIPEA(6.52mL,37.43mmol)，而后加入氯甲酸甲酯 (2.95mL,37.43mmol)。在室温下搅拌该溶液 1 小时。用 0.1M HCl 和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器，蒸发，得到褐色油状的 2-(4- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.07g,97％)。MS m/z 296(M+H)$^+$

[0358] 步骤 4 :2-(4- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0359] 将 2-(4- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.97g,30.38mmol) 溶于乙腈 (60mL) 和水 (1.200mL) 中，然后加入溴化锂 (21.10g,243.00mmol)。加入三乙胺 (16.84mL,121.50mmol)，并将得到的褐色悬浮液回流加热 1 小时。加入水 (120mL) 和 MTBE(120mL)。用水 (2x 25mL) 提取有机相。用 6M HCl 将收集的水层酸化至 pH1，并用 MTBE(2x 150mL) 提取。用水 (25mL) 洗涤合并的有机层，用无水 Na_2SO_4 干燥，蒸发。分离褐色油状的 2-(4- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (8.4g,98％)。

[0360] 参考化合物 11

[0361] 2-(4- 氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0362] 步骤 1 :2-(4- 氯苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0363] 在两个独立的 20mL 微波管瓶中，将 2- 溴异烟酸甲酯 (3.39g,15.69mmol)、4- 氯苯基硼酸 (3.68g,23.54mmol)、碳酸钾 (3.25g,23.54mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.341g,0.47mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖，并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入水和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9)，并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到橙色固体。将固体溶于 MTBE 中，然后加入 HCl(4M，在二噁烷中)，得到粗品 2-(4- 氯苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (4.3g)。MS m/z248(M+H)$^+$

[0364] 步骤 2 :2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0365] 将 2-(4- 氯苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (4.46g,15.69mmol) 溶于 MeOH(40mL) 中，加入氧化铂 (IV)(0.356g,1.57mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 1 小时。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤，并将洗脱物蒸发，剩余褐色固体。将固体溶于 DCM 中，并用 1M K_2CO_3 和盐水洗涤。通过相分离器干燥有机层，蒸发。将残余物溶于 DCM 中，并加入到 SCX-2 阳离子交换柱 (4*10g 柱) 上。将每个柱用 DCM、MeOH 洗涤，而后用 NH_3/MeOH 洗脱 (各自 1 个 CV)。蒸发 NH_3/MeOH 层，得到 2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (3.13g,79％)。MS m/z 254(M+H)$^+$

[0366] 步骤 3 :2-(4- 氯苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0367] 将 2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (3.13g,12.34mmol) 溶于 DCM(50mL) 中，然后加入 DIPEA(5.39mL,30.84mmol)。将氯甲酸甲酯 (1.360mL,17.27mmol) 逐滴加入到该溶液中。在室温下搅拌该混合物 3 小时。将该混合物用 0.1M HCl(2*100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤，然后通过相分离器干燥，蒸发，得到橙色油状的 2-(4- 氯苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.97g，定量)。MS m/z 312(M+H)$^+$

[0368] 步骤 4 :2-(4- 氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0369] 将 2-(4- 氯苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.97g,12.73mmol) 溶解到乙腈 (55mL) 和水 (1.1mL) 中，然后加入溴化锂 (8.85g,101.87mmol)。加入 Et_3N(7.10mL,50.94mmol)，并将得到的黄色悬浮液回流加热 2 小时。加入水 (100mL) 和 MTBE(150mL)。分

离各相，并将有机层用水 (2x) 提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1，并用 MTBE(2x) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，过滤，蒸发，剩余黄色半固体状的 2-(4- 氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (3.49g,92%)。MS m/z 298(M+H)$^+$

[0370] 参考化合物 12

[0371] 1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0372] 步骤 1 :2-(3-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯

[0373] 在两个 20mL 微波管瓶中，将 2- 溴异烟酸甲酯 (2.71g,12.57mmol)、3-(三氟甲基) 苯基硼酸 (3.58g,18.85mmol)、碳酸钾 (2.61g,18.85mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.162g,0.25mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖，并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入 DCM 和水，并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9)，并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到褐色固体。将残余物溶于 DCM 中，并加入到 SCX-2 阳离子交换柱上。将柱用 DCM、MeOH 洗涤，而后用 NH_3/MeOH 洗脱 (各自 1 个 CV)。蒸发 NH_3/MeOH 层，得到 2-(3-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯 (2.6g,73%)。MS m/z 282(M+H)$^+$

[0374] 步骤 2 :2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0375] 将 2-(3-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯 (2.6g,9.25mmol) 溶于乙酸 (40mL) 中，加入氧化铂 (IV)(0.210g,0.92mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 3 小时。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤，蒸发洗脱物。加入 DCM 和 1M K_2CO_3，并将各相分离。用盐水洗涤有机层，通过相分离器，蒸发，得到淡褐色油状的 2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (1.4g,52%)。MS m/z 288(M+H)$^+$

[0376] 步骤 3 :2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0377] 将 2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (1.4g,4.87mmol) 溶于 DCM(50mL) 中，然后加入 DIPEA(2.128mL,12.18mmol)。将氯甲酸甲酯 (0.537mL,6.82mmol) 逐滴加入到该溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时，用 0.1M HCl(100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤，通过相分离器干燥，蒸发，得到橙色油状的 2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (1.7g，定量)。MS m/z 346(M+H)$^+$

[0378] 步骤 4 :1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0379] 将 2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (1.7g,4.92mmol) 溶解到乙腈 (22mL) 和水 (0.440mL) 中，然后加入溴化锂 (3.42g,39.38mmol)。加入 Et_3N(2.74mL,19.69mmol)，并将得到的黄色悬浮液回流加热 2 小时。加入水 (50mL) 和 MTBE(150mL)。分离各相，并将有机层用水 (2 次) 提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1，并用 MTBE(2 次) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，过滤，蒸发，得到淡黄色半固体状的 1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (1.48g,91%)。MS m/z 332(M+H)$^+$

[0380] 参考化合物 13

[0381] 1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0382] 步骤 1 :2-(4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯

[0383] 在两个 20mL 微波管瓶中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (5g,29.14mmol)、4-(三氟甲基) 苯基硼酸 (8.30g,43.71mmol)、碳酸钾 (6.04g,43.71mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.633g,0.87mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将两滴水加入到其中一个管瓶中，并将管瓶封盖，在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。过滤除去固体，并将滤液蒸发，得到暗红色浆

液。加入DCM和水，并将各相分离。用DCM提取水相(pH9)，并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到褐色固体。将粗品溶于MTBE(180mL)中，并滤出固体。在搅拌期间逐滴加入盐酸(4M，在二噁烷中，7.29mL，29.14mmol)，形成悬浮液。在室温下搅拌该悬浮液2.5小时。过滤收集固体，并用MTBE洗涤。将MTBE和饱和的$NaHCO_3$加入到固体中，干燥(Na_2SO_4)有机相，过滤，蒸发，得到米色固体状的2-(4-(三氟甲基)苯基)异烟酸甲酯(5.75g，70 %)。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 4.00(s，3H)，7.75(d，2H)，7.84(dd，1H)，8.18(d，2H)，8.33(s，1H)，8.87(dd，1H)。MS m/z 282(M+H)$^+$

[0384] 步骤2：2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0385] 将2-(4-(三氟甲基)苯基)异烟酸甲酯(4.985g，17.73mmol)溶于乙酸(45mL)中，加入氧化铂(IV)(0.232g，1.02mmol)。将得到的混合物在B üchi氢化器中、在室温和5bar下氢化5小时。加入更多的氧化铂(IV)(0.116g，0.51mmol)，并在5bar下继续氢化1小时。滤出催化剂，用MeOH洗涤，蒸发洗脱物。加入DCM和10％ K_2CO_3，并将各相分离。用盐水洗涤有机层，通过相分离器，蒸发，得到褐色油状的2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯(5.04g，99％)。MS m/z 288(M+H)$^+$

[0386] 步骤3：2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1，4-二甲酸二甲酯

[0387] 将2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯(4.973g，17.31mmol)溶于DCM(100mL)中，加入DIPEA(3.62mL，20.77mmol)，而后加入氯甲酸甲酯(1.636mL，20.77mmol)。在室温下搅拌该溶液1小时45分钟。用0.1M HCl和饱和的$NaHCO_3$洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器，蒸发，得到褐色油状的粗品2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1，4-二甲酸二甲酯(6.05g，101％)。MS m/z 346(M+H)$^+$

[0388] 步骤4：1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

[0389] 将2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1，4-二甲酸二甲酯(5.996g，17.36mmol)溶于乙腈(60mL)和水(1.200mL)中，然后加入溴化锂(12.06g，138.91mmol)。加入三乙胺(9.63mL，69.46mmol)，并将得到的褐色悬浮液回流加热1小时。加入水和MTBE。用水(x2)提取有机相。用3.8M aq HCl将合并的水层酸化至pH1，而后用MTBE(x2)提取。将合并的有机层用水洗涤，蒸发。与MeCN共沸除去痕量水。分离褐色油状的1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸(5.71g，99％)。MS m/z 332(M+H)$^+$

[0390] 参考化合物14

[0391] 2-(3-叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0392] 步骤1：2-(3-叔丁基苯基)-4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷

[0393] 将1-溴-3-叔丁基苯(4.48g，21mmol)溶于DMSO(150mL)中，加入4，4，4′，4′，5，5，5′，5′-八甲基-2，2′-二(1，3，2-二氧杂环戊硼烷)(5.87g，23.10mmol)、乙酸钾(6.18g，63.00mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(1.213g，1.05mmol)。将得到的褐色悬浮液在氮气气氛中加热至80℃。9小时之后，加入二乙醚，并将各相分离。蒸发有机相，与MeCN共沸除去水。通过Biotage纯化残余物(两个操作)(0＝＞20％EtOAc在庚烷中的溶液，5个CV；Biotage® KP-SIL 340g柱)，得到黄色油。再次通过Biotage纯化(0＝＞20％EtOAc在庚烷中的溶液，8个CV；Biotage® KP-SIL 340g柱)。分离黄色油状的2-(3-叔丁基苯基)-4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷(3.39g，62％)。^{1}HNMR(600MHz，cdcl$_3$) δ 1.32(s，9H)，1.33(s，12H)，7.29(t，1H)，7.47-7.50(m，1H)，7.61(d，1H)，7.81(s，1H)。

[0394] 步骤 2 :2-(3- 叔丁基苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0395] 在 20mL 微波管瓶中,将 2- 氯异烟酸甲酯 (1.7g,9.91mmol)、2-(3- 叔丁基苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (3.393g,13.04mmol)、碳酸钾 (2.054g,14.86mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.215g,0.30mmol) 在甲醇 (14mL) 中混合。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。将反应混合物悬浮在甲醇中,过滤除去固体,并将滤液蒸发,得到暗红色浆液。加入 DCM 和水,并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9),并将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到褐色固体。将固体溶于 MTBE(100mL) 中,并滤出固体。在搅拌期间逐滴加入盐酸 (4M,在二噁烷中,3.50mL,13.99mmol),形成悬浮液。在室温下搅拌该悬浮液 3 天。过滤收集固体,用 MTBE 洗涤,得到淡褐色固体状的 2-(3- 叔丁基苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (2.14g,70 %)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.41(s,9H),4.07(s,3H),7.62(t,1H),7.77-7.80(m,2H),8.00-8.02(m,1H),8.37-8.40(m,1H),8.69-8.71(m,1H),8.94-8.97(m,1H)。

[0396] 步骤 3 :2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0397] 将 2-(3- 叔丁基苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (3g,9.81mmol) 溶于甲醇 (100mL) 中,加入氧化铂 (IV)(0.111g,0.49mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 13 小时。向该混合物中加入氧化铂 (IV)(40mg),并将混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,蒸发洗脱物。加入 DCM 和饱和的 $NaHCO_3$,并将各相分离。用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到褐色油状的 2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (2.56g,95 %)。

[0398] 步骤 4 :2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0399] 将 2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (2.56g,9.30mmol) 溶于 DCM(100mL) 中,在 0℃,加入 DIPEA(2.429mL,13.94mmol),而后加入氯甲酸甲酯 (0.9mL,11.43mmol)。在室温下搅拌该溶液 1 小时。用 1M aq HCl(pH4)、而后盐水、饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器,蒸发,得到褐色油状的 2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.17g,定量)。

[0400] 步骤 5 :2-(3- 叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0401] 将 2-(3- 叔丁基苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.17g,9.51mmol) 溶于乙腈 (60mL) 和水 (1.200mL) 中,然后一次加入溴化锂 (6.61g,76.06mmol)。加入三乙胺 (5.27mL,38.03mmol),并将得到的褐色悬浮液回流加热 1.5 小时。加入水 (120mL) 和 MTBE(120mL)。用水 (2x 25mL) 提取有机相。用 0.5MHCl(30mL) 将收集的水层酸化至 pH1,并用 MTBE(2x 150mL) 提取。用水 (25mL) 洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。分离泡沫状的 2-(3- 叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.73g,90 %)。

[0402] 参考化合物 15

[0403] 2-(4- 叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0404] 步骤 1 :2-(4- 叔丁基苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0405] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (7g,40.80mmol)、4- 叔丁基苯基硼酸 (10g,56.17mmol)、碳酸钾 (3.5g,25.32mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.9g,1.24mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合,并在 20mL 微波管瓶中分为两个等份。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。过滤除去固体,并将滤液蒸发,得到暗红色浆液。加入 DCM 和盐水,并将各相分离。用 DCM 提

取水相 (pH9)，并将合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发。将粗品溶于 MTBE(180mL) 中，并将固体滤出。在搅拌期间逐滴加入盐酸 (4M，在二噁烷中，10.20mL，40.80mmol)，形成悬浮液。在室温下搅拌该悬浮液 1 小时。过滤收集固体，并用 MTBE 洗涤。分离暗褐色固体状的 2-(4- 叔丁基苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (9.6g，77％)。^{1}HNMR(400MHz，dmso) δ 1.30(s，9H)，3.92(s，3H)，7.53(d，2H)，7.80(dd，1H)，8.04(d，2H)，8.29(s，1H)，8.85(d，1H)，9.86(br，1H)。MS m/z270(M+H)$^+$

[0406] 步骤 2 :2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0407] 向 2-(4- 叔丁基苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (9.6g，31.39mmol) 在 MeOH(100mL) 中的溶液中加入氧化铂 (IV)(0.713g，3.14mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在 5bar 下氢化。8 小时之后，通过硅藻土过滤盒过滤该反应混合物，用甲醇洗涤残余物，并将滤液蒸发。分离褐色固体状的 2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (9.66g，99％)。^{1}HNMR(400MHz，dmso) δ 1.26(s，9H)，1.88-2.15(m，4H)，2.82-2.92(m，1H)，3.03-3.16(m，1H)，3.27-3.38(m，1H)，3.61(s，3H)，4.22-4.29(m，1H)，7.42-7.53(m，4H)，9.43(br，2H)。MS m/z276(M+H)$^+$

[0408] 步骤 3 :2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -1，4- 二甲酸二甲酯

[0409] 向 2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (9.66g，30.98mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的悬浮液中加入 DIPEA(12mL，68.89mmol)。将反应混合物在冰浴中冷却，并用 5 分钟逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.8mL，35.56mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 18 小时，并用 3.8N HCl 洗涤。用 DCM 提取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，蒸发。分离暗褐色油状的 2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -1，4- 二甲酸二甲酯 (10.6g，定量)。MS m/z 334(M+H)$^+$

[0410] 步骤 4 :2-(4- 叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0411] 向 2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -1，4- 二甲酸二甲酯 (10.937g，32.80mmol) 在 MeCN(100mL) 中的溶液中加入溴化锂 (6.58mL，262.42mmol)、三乙胺 (18.19mL，131.21mmol) 和水 (2mL)。将得到的混合物回流加热 3 小时，然后冷却至室温。蒸发溶剂，并将残余物溶于水中。用 MTBE 洗涤水层，然后通过加入 3.8N HCl 来进行酸化。用 DCM 提取水层三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，蒸发。分离浅褐色泡沫状的 2-(4- 叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (9.5g，91％)。MS m/z 320(M+H)$^+$

[0412] 参考化合物 16

[0413] 1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0414] 步骤 1 :2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 异烟酸甲酯

[0415] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (5g，29.14mmol)、4-(甲基磺酰基) 苯基硼酸 (7.58g，37.88mmol)、碳酸钾 (2.416g，17.48mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.633g，0.87mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中，并分在两个微波管瓶中。在单节点微波反应器中，将每个管瓶加热至 100℃，保持 35 分钟。加入 DCM(250mL) 和水 (250mL)，摇动，并将各相分离。用 DCM(250mL) 提取水相。将合并的有机相用盐水 (500mL) 洗涤，用相分离器干燥，真空蒸发。在两个 Biotage® KP-SIL 340g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物。20-70％ EtOAc 在庚烷中的溶液 (10 个 CV)、而后 70％ EtOAc 在庚烷中的溶液 (5 个 CV) 的梯度用作移动相。使用波长 253nm，收集产物。收集产物馏分，真空蒸发，得到白色固体状的 2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)- 异烟酸甲酯 (5.66g，66.7％)。^{1}HNMR(600MHz，CDCl3) δ 3.09(s，3H)，3.98(s，3H)，7.85(dd，1H)，

8.05(d,2H),8.25(d,2H),8.34(s,1H),8.86(t,1H)。

[0416] 步骤 2 :2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0417] 将 2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 异烟酸甲酯 (5.663g,19.44mmol) 悬浮在 MeOH(20mL) 中,并加入盐酸 (1.25M,在 MeOH 中,40mL,50.00mmol)。在室温下搅拌该混合物 20 分钟,而后真空蒸发。将该 HCl 盐悬浮在 MeOH(100mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.221g, 0.97mmol)。将混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 2 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤。真空蒸发滤液,得到白色固体状的 2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (5.84g,90%)。MS m/z 298(M+H)$^+$

[0418] 步骤 3 :2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0419] 将 2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (5.2g,15.58mmol) 和 DIPEA(6.78mL,38.94mmol) 溶于 DCM(40mL) 中,并加入氯甲酸甲酯 (1.472mL,18.69mmol)。在室温下搅拌该反应物 50 分钟。加入 DCM(160mL)。用 0.1M HCl(2x200mL)、饱和的 $NaHCO_3$(200mL) 洗涤有机相,用相分离器干燥,真空蒸发,得到粗品 2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.95g,108%)。MS m/z 356(M+H)$^+$

[0420] 步骤 4 :1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0421] 将 2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.952g,16.75mmol) 溶于乙腈 (50mL) 和水 (1.000mL) 中,然后加入溴化锂 (11.64g,133.98mmol)。加入三乙胺 (9.29mL,66.99mmol),并将反应混合物回流加热 1.5 小时。加入 MTBE(150mL) 和水 (150mL),摇动,并将各相分离。用水 (2x200mL) 提取有机相。用 3M HCl 将合并的水相酸化至 pH1,并用 MTBE(2x500mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相,过滤,真空蒸发,得到 1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.76g,83%)。MS m/z 342(M+H)$^+$

[0422] 参考化合物 17

[0423] 1-(甲氧羰基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 甲酸

[0424] 步骤 1 :6′ -(三氟甲基)-2,3′ - 二吡啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0425] 在两个独立的 20mL 微波管瓶中,将 2- 氯异烟酸甲酯 (3g,17.48mmol)、6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基硼酸 (5.01g,26.23mmol)、碳酸钾 (1.450g,10.49mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.380g,0.52mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入水和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9),并将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到橙色固体。用 MTBE 稀释固体,然后加入 HCl(4M, 在二噁烷中),得到悬浮液。过滤收集固体,得到 6′ -(三氟甲基)-2,3′ - 二吡啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3.2g,57%)。MS m/z 283(M+H)$^+$

[0426] 步骤 2 :2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0427] 将 6′ -(三氟甲基)-2,3′ - 二吡啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.5g,7.86mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.036g,0.16mmol)。将得到的混合物在 Büchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 1 小时。加入额外的催化剂,并继续氢化 1 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,蒸发洗脱物,得到褐色固体状的 2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.2g,86%)。MS m/z289(M+H)$^+$

[0428] 步骤 3 :2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0429] 将 2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3g,9.24mmol)

溶于 DCM(50mL) 和 DIPEA(4.03mL,23.10mmol) 中。将氯甲酸甲酯 (1.019mL,12.93mmol) 逐滴加入到该溶液中。在室温下搅拌该混合物 10 分钟。用 0.1M HCl(2x100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤该混合物,然后通过相分离器干燥,蒸发,得到暗褐色油状的粗品 2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3g,94%)。MS m/z 347$(M+H)^+$

[0430] 步骤 4 :1-(甲氧羰基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 甲酸

[0431] 将粗品 2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.9g,8.38mmol) 溶于乙腈 (35mL) 和水 (0.700mL) 中,然后加入溴化锂 (2.91g,33.50mmol)。加入 Et_3N(2.334mL,16.75mmol),并将得到的黄色悬浮液回流加热 1 小时。加入水 (100mL) 和 MTBE(150mL)。分离各相,并将有机层用水 (2 次) 提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1,并提取到 MTBE(2 次) 中。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得到淡黄色固体状的粗品 1-(甲氧羰基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.5g,90%)。MS m/z333$(M+H)^+$

[0432] 参考化合物 18

[0433] 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0434] 步骤 1 :2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 异烟酸甲酯

[0435] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (175mg,1.02mmol)、2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (300mg,1.13mmol)、K_2CO_3(85mg,0.61mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(37.3mg,0.05mmol) 在甲醇 (2mL) 中搅拌,并在单节点微波反应器中加热至 100℃,保持 30 分钟。加入 DCM(50mL) 和水 (50mL),摇动,并将各相分离。用 DCM(50mL) 提取水相。用相分离器干燥合并的有机相,并真空蒸发。在 Biotage ® KP-SIL 50g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。5% EtOAc 在庚烷中的溶液 (2 个 CV)、而后 5% 至 20% 的 EtOAc 在庚烷中的溶液 (9 个 CV) 的梯度用作移动相。使用波长 295nm,收集产物。收集产物馏分,真空蒸发,得到 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 异烟酸甲酯 (213mg,76%)。^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$) δ 1.41(s,9H),3.96(s,3H),6.85(d,1H),7.50(s,1H),7.61(d,1H),8.13(s,1H),8.64(d,1H)。MS m/z 276$(M+H)^+$

[0436] 步骤 2 :2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0437] 将 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 异烟酸甲酯 (2.02g,7.34mmol) 溶于盐酸 (1.25M,在 MeOH 中,11.74mL,14.67mmol) 中,并在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂真空蒸发。将残余物溶于 MeOH(20mL) 中,加入氧化铂 (IV)(0.050g,0.22mmol),并将反应混合物在 B üchi 氢化器中、在 5bar 和室温下氢化 3 小时。加入额外的氧化铂 (IV)(0.050g,0.22mmol),并继续氢化 3 小时。通过硅藻土过滤反应混合物,用 MeOH 洗涤,并将滤液真空蒸发。将残余物再溶解在 MeOH(15mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.167g,0.73mmol)。继续氢化 3 小时。加入额外的氧化铂 (IV)(0.167g,0.73mmol),并继续氢化 2 小时。通过硅藻土过滤反应混合物,用 MeOH 洗涤,真空蒸发滤液,得到黑色油状的 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.360g,101%)。MS m/z282$(M+H)^+$

[0438] 步骤 3 :2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0439] 将 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.36g,7.42mmol) 和 DIPEA(3.24mL,18.56mmol) 溶于 DCM(30mL) 中。加入氯甲酸甲酯 (0.690mL,8.91mmol),并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入 DCM(170mL)。用 0.1M HCl(2x 200mL)、饱和的

$NaHCO_3$(200mL) 洗涤有机相，用相分离器干燥，真空蒸发，得到黑色油状的 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.490g,99%)。MS m/z 340(M+H)$^+$

[0440] 步骤 4 :2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0441] 将 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.49g,7.34mmol) 溶于乙腈 (20mL) 中。加入水 (0.400mL) 和溴化锂 (5.10g,58.68mmol)。5 分钟之后，加入 TEA(4.09mL,29.34mmol)，并将反应物回流加热 1 小时。加入 MTBE(150mL) 和水 (150mL)，摇动，并将各相分离。用水 (150mL) 提取有机相。用 3M HCl 将合并的水相酸化至 pH1，并用 MTBE(2x300mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相，过滤，真空蒸发，得到白色泡沫状的 2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (1.125g,47.1%)。MS m/z 326(M+H)$^+$

[0442] 参考化合物 19

[0443] 2-(2,4- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0444] 步骤 1 :2-(2,4- 二氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0445] 在两个独立的 20mL 微波管瓶中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (3g,17.48mmol)、2,4- 二氟苯基硼酸 (4.14g,26.23mmol)、碳酸钾 (1.812g,13.11mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.380g,0.52mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖，并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入水和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9)，并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到褐色固体。将固体溶于 MTBE 中，搅拌 15 分钟，然后过滤。将橙色 MTBE 层用盐酸 (4M，在二噁烷中，4.37mL,17.48mmol) 处理，并在室温下搅拌 1 小时。过滤收集形成的固体。分离淡橙色固体状的 2-(2,4- 二氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (4.0g,80%)。MS m/z 250(M+H)$^+$

[0446] 步骤 2 :2-(2,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0447] 将 2-(2,4- 二氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (3.93g,13.76mmol) 溶于 MeOH(40mL) 中，并加入氧化铂 (IV)(0.312g,1.38mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 2 小时。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤，并将洗脱物蒸发，剩余淡黄色固体状的 2-(2,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.34g,58%)。MS m/z 256(M+H)$^+$

[0448] 步骤 3 :2-(2,4- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0449] 将 2-(2,4- 二氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.34g,8.02mmol) 溶于 DCM(50mL) 中，然后加入 DIPEA(3.50mL,20.05mmol)。将氯甲酸甲酯 (0.884mL,11.23mmol) 逐滴加入到该溶液中。将该混合物在室温下搅拌 4 小时，用 0.1M HCl(100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤，然后通过相分离器干燥，蒸发，得到橙色油状的 2-(2,4- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.38g,95%)。

[0450] 步骤 4 :2-(2,4- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0451] 将 2-(2,4- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.38g,7.60mmol) 溶解到乙腈 (35mL) 和水 (0.700mL) 中，然后加入溴化锂 (5.28g,60.77mmol)。加入 Et_3N(4.24mL,30.39mmol)，并将得到的黄色悬浮液回流加热 2 小时。加入水 (50mL) 和 MTBE(150mL)。分离各相，并将有机层用水 (2 次) 提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1，并用 MTBE(2 次) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，过滤，蒸发，得到淡黄色半固体状的 2-(2,4- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.27，定量)。MS m/z 300(M+H)$^+$

[0452] 参考化合物 20

[0453] 2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0454] 步骤 1 :2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0455] 在两个独立的 20mL 微波管瓶中,将 2- 氯异烟酸甲酯 (4g,23.31mmol)、4- 氯 -2- 氟苯基硼酸 (6.10g,34.97mmol)、碳酸钾 (2.416g,17.48mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.506g,0.70mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入水和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9),并将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到暗橙色固体。将固体溶于 MTBE 中,搅拌 15 分钟,然后过滤。将橙色 MTBE 层用盐酸 (4M,在二噁烷中,5.83mL,23.31mmol) 处理,并在室温下搅拌 1 小时。过滤收集沉淀,得到淡橙色固体状的 2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (7.22g,定量)。MS m/z 266$(M+H)^+$

[0456] 步骤 2 :2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0457] 将 2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (7.26g,24.03mmol) 溶于 MeOH(100mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.546g,2.40mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 1 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,并将洗脱物蒸发,得到褐色固体状的 2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (7.45g,定量)。MS m/z 272$(M+H)^+$

[0458] 步骤 3 :2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0459] 将 2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.45g,27.42mmol) 溶解到 DCM(120mL) 中,然后加入 DIPEA(11.97mL,68.55mmol)。将氯甲酸甲酯 (3.02mL,38.39mmol) 逐滴加入到该溶液中。在室温下搅拌该混合物 3 小时。用 0.1M HCl(2x100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤该混合物,然后通过相分离器干燥,蒸发,剩余橙色油状的 2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (7.77g,86%)。MS m/z 330$(M+H)^+$

[0460] 步骤 4 :2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0461] 将 2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (7.77g,23.56mmol) 溶解到乙腈 (100mL) 和水 (2.000mL) 中,然后加入溴化锂 (16.37g,188.51mmol)。加入 Et_3N(13.14mL,94.25mmol),并将得到的黄色悬浮液回流加热 2 小时。加入水 (200mL) 和 MTBE(300mL)。分离各相,并将有机层用水 (2 次) 提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1,并用 MTBE(2 次) 提取。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,过滤,蒸发,得到黄色半固体状的 2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.28g,98%)。MS m/z 316$(M+H)^+$

[0462] 参考化合物 21

[0463] 2-(2- 氯 -4- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0464] 步骤 1 :2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0465] 在两个独立的 20mL 微波管瓶中,将 2- 氯异烟酸甲酯 (3.5g,20.40mmol)、2- 氯 -4- 氟苯基硼酸 (3.91g,22.44mmol)、碳酸钾 (2.114g,15.30mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.443g,0.61mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入水和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9),并将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到暗褐色固体。将固体溶于 MTBE 中,搅拌 15 分钟,然后过滤。将 MTBE 层用盐酸 (4M,在二噁烷中,5.10mL,20.40mmol) 处理,并在室温下搅拌 1 小时。过滤收集沉淀。获得浅黄色固体状的 2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 异烟酸甲酯

(2.350g,38.1 %)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 4.13(s,3H),7.24-7.33(m,1H),7.36(d,1H),7.82-8.03(m,1H),8.34(s,br.,1H),8.56(s,br.,1H),9.08(s,br.,1H)。MS m/z 266(M+H)$^+$

[0466] 步骤 2 :2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0467] 将 2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (2.35g,7.78mmol) 溶于甲醇 (50mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.177g,0.78mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 9 小时。过滤除去催化剂,并将溶剂蒸发。将残余物溶于甲醇 (50.0mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(144mg,0.63mmol)。在 5bar 和室温下继续氢化 4 小时。过滤除去催化剂,并将溶剂蒸发。获得黄色固体状的粗品 2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.4g,100%)。MSm/z 272(M+H)$^+$

[0468] 步骤 3 :2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0469] 将 2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.4g,7.79mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中,得到无色溶液。加入 DIPEA(3.39mL,19.47mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.736mL,9.35mmol),并在室温下搅拌该混合物 14 小时。加入 0.1M HCl,并将水相用 DCM 提取。将合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。获得黄色油状的粗品 2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (2.5g,97%)。MS m/z 330(M+H)$^+$

[0470] 步骤 4 :2-(2- 氯 -4- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0471] 将 2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.5g,7.58mmol) 溶于乙腈 (50mL) 和水 (1mL) 中,然后加入溴化锂 (5.27g,60.65mmol)。加入三乙胺 (4.20mL,30.33mmol),并将得到的悬浮液回流加热 7 小时。加入 MTBE(170mL) 和水 (90mL),分离各相,并将有机层用水提取。用 3.8M HCl 酸化合并的水层,并用 EtOAc 提取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。分离褐色固体状的 2-(2- 氯 -4- 氟苯基)-1-(甲氧羰基)- 哌啶 -4- 甲酸 (2.130g,89%)。MS m/z316(M+H)$^+$

[0472] 参考化合物 22

[0473] 2-(4- 氯 -3- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0474] 步骤 1 :2-(4- 氯 -3- 氟苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷

[0475] 将 4- 溴 -1- 氯 -2- 氟苯 (4g,19.10mmol)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′- 八甲基 -2,2′- 二 (1,3,2- 二氧杂环戊硼烷)(5.63g,22.15mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.691g,0.95mmol) 和乙酸钾 (3.75g,38.20mmol) 悬浮在 DMSO(40mL) 中,并加热到 80℃,保持 4 小时。将反应混合物冷却至室温。用 EtOAc(400mL) 稀释,用硅藻土过滤。用水 (3x500mL)、盐水 (500mL) 洗涤有机相,用相分离器干燥,真空蒸发。在 2 个 Biotage® KP-SIL 100g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。0% 至 30% EtOAc 在庚烷中的溶液的梯度 (15 个 CV) 用作移动相。使用波长 258nm,收集产物。分离无色油状的 2-(4- 氯 -3- 氟苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (2.100g,42.9%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 1.32(s,12H),7.37(t,1H),7.48(d,1H),7.52(d,1H)。

[0476] 步骤 2 :2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 异烟酸甲酯

[0477] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (1.2g,6.99mmol)、碳酸钾 (0.580g,4.20mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.122g,0.17mmol) 在微波管瓶中混合。加入溶于 MeOH(15mL) 中的 2-(4- 氯 -3- 氟苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (2.1g,8.19mmol)。在单节点微波反应器中、在 100℃下加热该反应混合物 15 分钟。加入 DCM(125mL) 和水 (125mL),摇动,并将各相

分离。用 DCM(125mL) 提取水相。将合并的有机相用盐水 (250mL) 洗涤,用相分离器干燥,真空蒸发。在 Biotage® KP-SIL 100g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。10% EtOAc 在庚烷中的溶液 (3 个 CV)、而后 10 至 50% EtOAc 在庚烷中的溶液 (12 个 CV) 的梯度用作移动相。使用波长 253nm,收集产物。分离白色固体状的 2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 异烟酸甲酯 (1.473g,79%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 4.00(s,3H),7.48-7.54(m,1H),7.76-7.83(m,2H),7.88-7.94(m,1H),8.24-8.27(m,1H),8.83(dd,1H)。

[0478] 步骤 3 :2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0479] 将 2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 异烟酸甲酯 (1.473g,5.54mmol) 悬浮在 MeOH(30mL) 中,并在搅拌期间逐滴加入盐酸 (1.25M,在 MeOH 中,9.86mL,11.09mmol)。15 分钟之后,蒸发溶剂,并将 HCl 盐再溶解在 MeOH(10mL),并加入氧化铂 (IV)(0.063g,0.28mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 1.5 小时。加入氧化铂 (IV)(0.038g,0.17mmol),并继续氢化 1 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤。真空蒸发溶剂,得到白色固体状的 2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (1.639g,96%)。MS m/z272(M+H)$^+$

[0480] 步骤 4 :2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0481] 将 2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (1.639g,5.32mmol) 和 DIPEA(2.316mL,13.30mmol) 溶于 DCM(10mL) 中。逐滴加入氯甲酸甲酯 (0.503mL,6.38mmol),并将反应物在室温下搅拌 2 小时。用 DCM(100mL) 稀释反应混合物,用 0.1M HCl(2x 75mL)、饱和 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤,通过相分离器干燥,真空蒸发,得到无色油状的 2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (1.625g,93%)。MS m/z 330(M+H)$^+$

[0482] 步骤 5 :2-(4- 氯 -3- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0483] 将 2-(4- 氯 -3- 氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (1.625g,4.93mmol) 溶于乙腈 (20mL) 和水 (0.400mL) 中。加入溴化锂 (3.42g,39.42mmol)。然后加入三乙胺 (2.73mL,19.71mmol),并将反应物回流加热 1.5 小时。加入水 (200mL) 和 MTBE(150mL),摇动,并将各相分离。用水 (2x200mL) 提取有机相。用 3M HCl 将合并的水相酸化至 pH1,而后用 MTBE(2x500mL) 提取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空蒸发,得到 2-(4- 氯 -3- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (1.430g,92%)。MS m/z 314(M-H)$^-$

[0484] 参考化合物 23

[0485] 2-(2,4- 二氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0486] 步骤 1 :2-(2,4- 二氯苯基) 异烟酸甲酯

[0487] 将碳酸钾 (1.812g,13.11mmol)、2- 氯异烟酸甲酯 (3g,17.48mmol)、2,4- 二氯苯基硼酸 (5.00g,26.23mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.380g,0.52mmol) 和 MeOH(30.6mL) 分在两个 20mL 微波管瓶中,并在单节点微波反应器中加热到 100℃,保持 35 分钟。用水和 DCM 稀释反应混合物,用 DCM 提取,蒸发。用自动快速色谱纯化,使用 5% EtOAc 在庚烷中的溶液 -> 30% EtOAc(15 个 CV)(在 280nm)。分离白色固体状的 2-(2,4- 二氯苯基) 异烟酸甲酯 (2.3g,47%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 3.98(s,3H),7.37(dd,1H),7.53(d,1H),7.57(d,1H),7.86(dd,1H),8.20(s,1H),8.87(d,1H)。MS m/z 282(M+H)$^+$

[0488] 步骤 2 :2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0489] 将 2-(2,4- 二氯苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (2.60g,8.15mmol) 溶于 MeOH(50mL) 中,加入氧化铂 (IV)(0.019g,0.08mmol),并在 B üchi 氢化器中、在 5bar 下氢化 90 分钟。过滤

该反应混合物，蒸发，得到白色固体状的粗品 2-(2,4- 二氯苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.8g)。MS m/z 288(M+H)$^+$

[0490] 步骤 3 :2-(2,4- 二氯苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0491] 将 2-(2,4- 二氯苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (2.8g,8.63mmol) 用 DCM(24.18mL) 稀释。加入 DIPEA(3.76mL,21.56mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.815mL,10.35mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 30 分钟，然后用 3x0.1M HCl 和盐水洗涤。通过相分离器过滤。蒸发，得到油状的 2-(2,4- 二氯苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.78g,93％）。MS m/z 346(M+H)$^+$

[0492] 步骤 4 :2-(2,4- 二氯苯基)-1-(甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸

[0493] 将 2-(2,4- 二氯苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.78g,8.03mmol) 溶于乙腈 (27.1mL) 和水 (0.542mL) 中。加入溴化锂 (5.58g,64.24mmol) 和三乙胺 (4.48mL,32.12mmol)，并将得到的混合物回流加热 4 小时，用水和 MTBE 稀释，并将有机层用水提取。用 3M HCl 酸化合并的水层，用 MTBE 提取，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，蒸发，得到泡沫状的 2-(2,4- 二氯苯基)-1-(甲氧基 - 羰基）哌啶 -4- 甲酸 (2.440g,91％）。MS m/z 332(M+H)$^+$

[0494] 参考化合物 24

[0495] 2-(3,5- 二氯苯基)-1-(甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸

[0496] 步骤 1 :2-(3,5- 二氯苯基）异烟酸甲酯

[0497] 将碳酸钾 (2.416g,17.48mmol)、2- 氯异烟酸甲酯 (5g,29.14mmol)、2-(3,5- 二氯苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (10.34g,37.88mmol)、$PdCl_2$(dppf) (0.633g,0.87mmol) 和 MeOH(45.7mL) 分在三个 20mL 微波 - 管瓶中，并在单节点微波反应器中加热到 100℃，保持 20 分钟。用水和 DCM 稀释该反应混合物，用 DCM 提取水层，并将合并的有机层蒸发。用自动快速色谱纯化，使用 5％ EtOAc 在庚烷中的溶液 - ＞ 30％ EtOAc(15 个 CV)(在 280nm)。分离白色粉末状的 2-(3,5- 二氯苯基）异烟酸甲酯 (6.1g,74％）。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 4.01(s,3H),7.44(t,1H),7.84(dd,1H),7.96(d,2H),8.23-8.28(m,1H),8.85(dd,1H)。

[0498] 步骤 2 :2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0499] 将 2-(3,5- 二氯苯基）异烟酸甲酯盐酸盐 (6.88g,21.6mmol) 溶于 MeOH(50mL) 中，加入氧化铂 (IV)(0.049g,0.22mmol)，并在 B üchi 氢化器中、在 5bar 下氢化 4 小时。过滤反应混合物，用 MeOH 洗涤，直到所有的产物溶解为止，蒸发。分离浅黄色固体状的 2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (4.8g,69％）。MS m/z 288(M+H)$^+$

[0500] 步骤 3 :2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0501] 将 2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (4.8g,14.79mmol) 溶于 DCM(41.5mL) 和 DIPEA(6.46mL,36.97mmol) 中。加入氯甲酸甲酯 (1.374mL,17.74mmol，并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后用 DCM 稀释，用 0.3M HCl 和盐水洗涤。通过相分离器过滤有机层，蒸发，得到油状的 2-(3,5- 二氯苯基)- 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.3g)。MS m/z 346(M+H)$^+$

[0502] 步骤 4 :2-(3,5- 二氯苯基)-1-(甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸

[0503] 将 2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.3g,15.31mmol) 溶于乙腈 (51.7mL) 中。加入水 (1.033mL)、溴化锂 (10.64g,122.47mmol) 和三乙胺 (8.53mL,

61.24mmol)，并将得到的混合物回流加热 2.5 小时。用水和 MTBE 稀释。用水提取水层。用 3M HCl 酸化合并的水层，用 MTBE 提取，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，蒸发，得到绿色泡沫状的 2-(3,5- 二氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.60g,90％)。MS m/z 330(M-H)$^-$

[0504] 参考化合物 25

[0505] 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0506] 步骤 1 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷

[0507] 将 1- 溴 -2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯 (7.41g,28.61mmol) 溶于 DMSO(50mL) 中。加入 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′ - 八甲基 -2,2′ - 二 (1,3,2- 二氧杂环戊硼烷)(8.43g,33.19mmol)、$PdCl_2$(dppf)(1.035g,1.43mmol) 和乙酸钾 (5.62g,57.22mmol)，并将混合物在油浴中、在 80℃下加热 15 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，并用水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，蒸发。在 Biotage® KP-SIL 340g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物。0％至 25％ EtOAc 在庚烷中的溶液的梯度 (10 个 CV) 用作移动相。获得无色固体状的 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (5.38g,61.4％)。

[0508] 步骤 2 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 异烟酸甲酯

[0509] 在两个独立的 20mL 微波管瓶中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (3g,17.48mmol)、2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (5.37g,17.55mmol)、碳酸钾 (1.812g,13.11mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.380g,0.52mmol) 在甲醇 (30mL) 中混合。将管瓶封盖，并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入水和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水相，并将合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发，得到暗褐色固体。在 Biotage® KP-SIL 340g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物。8 ： 1 至 3 ： 1EtOAc 在庚烷中的溶液的梯度 (10 个 CV) 用作移动相。得到无色固体状的 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 异烟酸甲酯 (4.48g,81％)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 3.96(s,3H),7.07(d,1H),7.14(d,1H),7.79-7.84(m,1H),8.03-8.09(m,1H),8.31(s,1H),8.82-8.88(m,1H)。MS m/z 316(M+H)$^+$

[0510] 步骤 3 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0511] 将 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 异烟酸甲酯 (4.47g,14.18mmol) 溶于甲醇中，并加入盐酸 (1.25M，在甲醇中，17.02mL,21.27mmol)。将溶剂蒸发，并将残余物再溶解在甲醇 (50mL) 中。加入氧化铂 (IV)(0.322g,1.42mmol)，并将混合物在室温下、在 5bar 下氢化 5 小时。滤出催化剂，并将溶剂蒸发。获得无色固体状的粗品 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (4.97g,98％)。MS m/z 322(M+H)$^+$

[0512] 步骤 4 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0513] 将 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (4.97g,13.89mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 和 DIPEA(6.05mL,34.73mmol) 中。加入氯甲酸甲酯 (1.313mL,16.67mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入 0.1M HCl，并将水层用 DCM 提取。将合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发。获得黄色油状的粗品 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.39g,102％)。MS m/z 380(M+H)$^+$

[0514] 步骤 5 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0515] 将 2-(2- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.35g,

14.10mmol）溶于乙腈（100mL）和水（2.000mL）中，然后加入溴化锂（9.80g，112.84mmol）。加入三乙胺（7.82mL，56.42mmol），并将得到的悬浮液回流加热 7 小时。加入 MTBE（350mL）和水（180mL），分离各相，并将有机层用水提取。用 3.8M HCl 酸化合并的水层，并用 EtOAc 提取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，蒸发。得到无色固体状的 2-（2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）-1-（甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸（5.09g，99％）。MS m/z 364$(M-H)^-$

[0516] 参考化合物 26

[0517] 1-（甲氧羰基）-2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -4- 甲酸

[0518] 步骤 1：2-（3,4,5- 三氟苯基）异烟酸甲酯

[0519] 在两个独立的 20mL 微波管瓶中，将 2- 溴异烟酸甲酯（4g，18.52mmol）、3,4,5- 三氟苯基硼酸（4.89g，27.77mmol）、碳酸钾（3.84g，27.77mmol）和 $PdCl_2$(dppf)（0.402g，0.56mmol）在甲醇（30mL）中混合。将管瓶封盖，并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。加入水和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水相（pH9），并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到褐色固体。将残余物溶于 DCM 中，并用 SCX-2 阳离子交换色谱纯化。分离淡黄色固体状的 2-（3,4,5- 三氟苯基）异烟酸甲酯（2.62g，52％）。MS m/z 268$(M+H)^+$

[0520] 步骤 2：2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0521] 将 2-（3,4,5- 三氟苯基）异烟酸甲酯（2.62g）溶于 MTBE 中，然后加入 HCl（4M，在二噁烷中，15mL）。蒸发溶剂，得到 2-（3,4,5- 三氟苯基）异烟酸甲酯盐酸盐（2.94g，9.68mmol），将其溶于 MeOH（40mL）中，并加入氧化铂（IV）（0.220g，0.97mmol）。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 1 小时。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤，蒸发洗脱物，得到褐色固体状的 2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐（2.75g，92％）。MS m/z274$(M+H)^+$

[0522] 步骤 3：2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0523] 将 2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐（2.75g，8.88mmol）溶解到 DCM（50mL）中，然后加入 DIPEA（3.88mL，22.20mmol）。将氯甲酸甲酯（0.979mL，12.43mmol）逐滴加入到该溶液中。在室温下搅拌该混合物 4 小时。用 HCl（0.1M，100mL）和饱和的 $NaHCO_3$（100mL）洗涤该混合物，然后通过相分离器干燥，蒸发，得到橙色油状的 2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯（2.77g，94％）。

[0524] 步骤 4：1-（甲氧羰基）-2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -4- 甲酸

[0525] 将 2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯（2.77g，8.36mmol）溶于乙腈（35mL）和水（0.700mL）中，然后加入溴化锂（5.81g，66.89mmol）。加入 Et_3N（4.66mL，33.45mmol），并将得到的黄色悬浮液回流加热 2 小时。加入水（50mL）和 MTBE（150mL）。分离各相，并将有机层用水（2 次）提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1，并用 MTBE（2 次）提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，过滤，蒸发，得到浅黄色半固体状的 1-（甲氧羰基）-2-（3,4,5- 三氟苯基）哌啶 -4- 甲酸（2.23g，84％）。MS m/z 316$(M-H)^-$

[0526] 参考化合物 27

[0527] 1-（甲氧羰基）-2-（2,4,5- 三氟苯基）哌啶 -4- 甲酸

[0528] 步骤 1：2-（2,4,5- 三氟苯基）异烟酸甲酯

[0529] 在两个 20mL 微波管瓶中，将 2- 氯异烟酸甲酯（3.25g，18.94mmol）、2,4,5- 三

氟苯基硼酸 (5.00g,28.41mmol)、碳酸钾 (3.93g,28.41mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.411g,0.57mmol) 在甲醇 (20mL) 中混合。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。将反应混合物悬浮在甲醇中,过滤,蒸发滤液,得到暗红色浆液。加入 DCM 和水,并将各相分离。用 DCM 提取水相 (pH9),并将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到褐色固体。将粗品褐色固体溶于 MTBE(120mL) 中,并滤出固体。逐滴加入盐酸 (4M,在二噁烷中,4.74mL,18.94mmol),形成悬浮液。在室温下搅拌该悬浮液 45 分钟。过滤收集固体,并用 MTBE 洗涤。加入 MTBE 和饱和的 $NaHCO_3$。用 Na_2SO_4 干燥有机相,过滤,蒸发,得到米色固体状的 2-(2,4,5- 三氟苯基) 异烟酸甲酯 (1.676g,33%)。用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤 MTBE- 滤液,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得到褐色固体。通过 Biotage(0 ＝＞ 20% EtOAc 在庚烷中的溶液,6 个 CV ;Biotage ® KP-SIL100g 柱) 纯化残余物,得到白色固体状的 2-(2,4,5- 三氟苯基)- 异烟酸甲酯 (0.86g,17%)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 3.97(s,3H),7.00-7.07(m,1H),7.81(dd,1H),7.90-7.97(m,1H),8.32-8.33(m,1H),8.83(dd,1H)。MS m/z 268$(M+H)^+$

[0530] 步骤 2 :2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0531] 将 2-(2,4,5- 三氟苯基) 异烟酸甲酯 (2.509g,9.39mmol) 溶于乙酸 (25mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.107g,0.47mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 6 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,蒸发洗脱物。加入 DCM 和 10% K_2CO_3,并将各相分离。用盐水洗涤有机层,通过相分离器,蒸发,得到褐色油状的 2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (2.434g,95%)。MS m/z 274$(M+H)^+$

[0532] 步骤 3 :2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0533] 将 2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (2.232g,8.17mmol) 溶于 DCM(50mL) 和 DIPEA(1.707mL,9.80mmol) 中,然后加入氯甲酸甲酯 (0.965mL,12.25mmol)。在室温下搅拌该溶液 1 小时。用 0.1M HCl 和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤该反应混合物,通过相分离器,蒸发,得到褐色油状的粗品 2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.971g,定量)。MS m/z 332$(M+H)^+$

[0534] 步骤 4 :1-(甲氧羰基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0535] 将 2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.971g,8.97mmol) 溶于乙腈 (30mL) 和水 (0.600mL) 中,然后加入溴化锂 (6.23g,71.74mmol)。加入三乙胺 (4.97mL,35.87mmol),并将得到的褐色悬浮液回流加热。加入水和 MTBE。用水 (x2) 提取有机相。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1,而后用 MTBE(x2) 提取。将合并的有机层用水洗涤,蒸发。与 MeCN 共沸除去痕量水。分离黄色油状的 1-(甲氧羰基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.388g,84%)。MS m/z 318$(M+H)^+$

[0536] 参考化合物 28

[0537] 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0538] 步骤 1 :2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷

[0539] 向溶于 DMSO(40mL) 中的 5- 溴 -2- 氯 -1,3- 二氟代苯 (4.8g,21.11mmol) 中加入 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′ - 八甲基 -2,2′ - 二 (1,3,2- 二氧杂环戊硼烷)(6.22g,24.48mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.764g,1.06mmol) 和乙酸钾 (4.14g,42.21mmol)。将该反应混合物在油浴中、在 80℃下加热 10 小时,然后用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,蒸发。在 Biotage ® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。0% 至 30%

EtOAc 在庚烷中的溶液的梯度 (10 个 CV) 用作移动相。分离 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (4.01g,69%)。

[0540] 步骤 2 :2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0541] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (3.01g,17.53mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.317g,0.44mmol) 和碳酸钾 (1.322mL,21.91mmol) 平均分配在 3 个微波反应管瓶中。将 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (4.01g,14.61mmol) 溶于甲醇 (45mL) 中,得到无色溶液。将该溶液分成 3 个等份,并加入到管瓶中。将每个管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下各加热 10 分钟。将管瓶的内含物合并,并将溶剂蒸发。将残余物溶于 DCM 中,并用水洗涤。将有机相通过相分离器过滤,蒸发。将残余物溶于 MTBE 中,并滤出固体。加入盐酸 (4M,在二噁烷中,3.65mL,14.61mmol),收集沉淀,得到固体状的 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (1.72g,42%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 4.06(s,3H),7.86(d,2H),8.09(d,1H),8.39(s,1H),8.96(d,1H)。MS m/z 284$(M+H)^+$

[0542] 步骤 3 :2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0543] 将 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (1.94g,6.06mmol) 溶于甲醇中。加入氧化铂 (IV)(0.138g,0.61mmol),并将混合物在 B üchi 氢化器中、在室温下、在 5bar 下氢化 7 小时。过滤除去催化剂,并将溶剂蒸发。得到无色油状的 2-(4- 氯 -3,5- 二氟 - 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (1.820g,92%)。MSm/z 290$(M+H)^+$

[0544] 步骤 4 :2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0545] 将 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (1.82g,5.58mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中。加入 DIPEA(2.430mL,13.95mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.527mL,6.70mmol),并在室温下搅拌该混合物 3 小时。加入 0.1M HCl,并将水层用 DCM 提取。使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发,得到 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (1.83g,94%)。MS m/z348$(M+H)^+$

[0546] 步骤 5 :2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0547] 将 2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (1.83g,5.26mmol) 溶于乙腈 (30mL) 和水 (0.600mL) 中,然后加入溴化锂 (3.66g,42.10mmol)。加入三乙胺 (2.92mL,21.05mmol),并将得到的悬浮液回流加热 4 小时。加入 MTBE(100mL) 和水 (50mL),分离各相,并将有机层用水提取。用 3.8M HCl 将合并的水层酸化至 pH1,并用 MTBE 提取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到浅黄色固体状的 2-(4- 氯 -3,5- 二氟 - 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (1.600g,91%)。MS m/z 332$(M-H)^-$

[0548] 参考化合物 29

[0549] 1-(甲氧羰基)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0550] 步骤 1 :4,4,5,5- 四甲基 -2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-1,3,2- 二氧杂环戊硼烷

[0551] 将 4- 溴 -2- 甲基 -1-(三氟甲基) 苯 (3.3g,13.8mmol)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′- 八甲基 -2,2′- 二 (1,3,2- 二氧杂环戊硼烷)(4.07g,16.01mmol)、乙酸钾 (2.71g,27.61mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.5g,0.69mmol) 在 DMF(60mL) 中混合,并分到三个微波管瓶中。在单节点微波反应器中将该反应混合物加热至 100℃,保持 10 分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤。将滤液用水 (3x) 和盐水洗涤。分离有机层,用 Na_2SO_4 干

燥，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发。使用 Biotage 仪器，进行自动柱色谱。使用庚烷 - 乙酸乙酯进行梯度洗脱，起始 0％乙酸乙酯至 30％乙酸乙酯。分离 4,4,5,5- 四甲基 -2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (1.66g,42％)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.33(s,12H),2.47(s,3H),7.57(d,1H),7.66-7.70(m,2H)。

[0552] 步骤 2 :2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯

[0553] 在两个微波管瓶微中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (0.996g,5.80mmol)、碳酸钾 (1.042g,7.54mmol)、4,4,5,5- 四甲基 -2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (1.66g,5.80mmol) 和 $PdCl_2$(dppf) (0.105g,0.15mmol) 在甲醇 (20mL) 中混合。将管瓶封盖，并在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。将该溶液在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发。使用 Biotage 设备，进行自动柱色谱。使用庚烷 - 乙酸乙酯 (0％至 50％) 进行梯度洗脱。分离 2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)- 异烟酸甲酯 (1.22g,71％)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 2.57(s,3H),3.99(s,3H),7.70(d,1H),7.81(dd,1H),7.91(d,1H),7.98(s,1H),8.29(s,1H),8.84(d,1H)。

[0554] 步骤 3 :2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0555] 将 2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯 (2.32g,7.86mmol) 溶于乙酸 (150mL) 中，并加入氧化铂 (IV)(36mg,0.16mmol)。在 B üchi 氢化器中、在室温和 6bar 下氢化 2 小时。滤出催化剂。加入更多的氧化铂 (IV)，并继续氢化，直到起始原料耗尽为止。滤出催化剂，蒸发溶剂，得到粗品 2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (2.60g,110％)。

[0556] 步骤 4 :2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0557] 将 2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (2.9g,9.62mmol) 溶于 DIPEA(1.866g,14.44mmol) 和二氯甲烷 (50mL) 中。逐滴加入氯甲酸甲酯 (1.091g,11.55mmol)，并将得到的混合物在室温下搅拌过夜。加入 1MKHSO$_4$ 和二乙醚，并将各相分离。用 Na_2CO_3 洗涤有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，通过硅藻土过滤，蒸发，得到 2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.09g,89％)。

[0558] 步骤 5 :1-(甲氧羰基)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸

[0559] 将 2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.09g,8.60mmol) 溶于乙腈 (30mL) 和水 (0.6mL) 中，加入溴化锂 (5.97g,68.79mmol)。加入三乙胺 (3.48mL,34.40mmol)，并将得到的悬浮液回流加热 1 小时。加入水 (60mL) 和 MTBE。用水 (x 2) 提取有机相。向收集的水层中加入 MTBE，并将溶液用 HCl 酸化至 pH1，而后用 MTBE(x2) 提取。用 Na_2SO_4 干燥有机层，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发，得到 1-(甲氧羰基)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.65g,7.67mmol)。

[0560] 参考化合物 30

[0561] 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0562] 步骤 1 :2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷

[0563] 将 5- 溴 -1,3- 二氟 -2-(三氟甲基) 苯 (4.7g,18.01mmol)、$PdCl_2$(dppf) (0.652g,0.90mmol) 和乙酸钾 (3.53g,36.02mmol) 悬浮在 MeOH(20mL) 中，分在两个微波管瓶中，在单节点微波反应器中加热到 120℃，保持 20 分钟。用 EtOAc(400mL) 稀释反应混合物，用

水 (400mL)、盐水 (400mL) 洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，真空蒸发。在 2 个 Biotage® KP-SIL 100g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物。0％至 30％ EtOAc 在庚烷中的溶液的梯度 (12 个 CV) 用作移动相。使用波长 265nm，收集产物。分离白色固体状的 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (3.30g,59.5％)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.32(s,12H),7.37(d,2H)。

[0564] 步骤 2 :2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯

[0565] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (1,838g,10,71mmol)、碳酸钾 (0.888g,6.43mmol) 和 $PdCl_2$(dppf) (0.233g,0.32mmol) 加入到微波管瓶中。加入溶于 MeOH(15mL) 中的 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (3.3g,10.71mmol)，并在单节点微波反应器中、在 100℃下总共加热 40 分钟。加入 DCM(100mL) 和水 (100mL)，摇动，并将各相分离。用 DCM(100mL) 提取水相。将合并的有机相用盐水 (200mL) 洗涤，用相分离器干燥，真空蒸发。在 Biotage® KP-SIL 100g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物。5％ EtOAc 在庚烷中的溶液 (3 个 CV)、而后 5％至 30％的 EtOAc 在庚烷中的溶液 (9 个 CV) 的梯度用作移动相。使用波长 250nm，收集产物。分离白色固体状的 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯 (1.810g,53％)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 3.99(s,3H),7.74(d,2H),7.86-7.89(m,1H),8.27(s,1H),8.86(d,1H)。

[0566] 步骤 3 :2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0567] 将 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯 (3.147g,9.92mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中，并加入盐酸 (1.25M，在 MeOH 中，23.81mL,29.76mmol)。在室温下搅拌该反应物 2 小时，并蒸发。加入甲醇 (20mL) 和氧化铂 (IV) (0.113g,0.50mmol)，并将溶液在 Büchi 氢化器中、在 5bar 和室温下氢化 4.5 小时。加入氧化铂 (IV) (0.113g,0.50mmol)，并继续氢化 4 小时。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤。真空蒸发滤液，得到白色固体状的 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3.12g,87％)。MS m/z 324$(M+H)^+$

[0568] 步骤 4 :2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0569] 将 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3.118g,8.67mmol) 和 DIPEA(3.02mL,17.34mmol) 溶于 DCM(30mL) 中。加入氯甲酸甲酯 (1.024mL,13.00mmol)，并将反应物在室温下搅拌 1.5 小时。加入额外的氯甲酸甲酯 (0.341mL,4.33mmol)，并继续搅拌 0.5 小时。加入 DCM(170mL)。用 0.1M HCl(2x200mL)、饱和的 $NaHCO_3$(200mL) 洗涤有机相，用相分离器干燥，真空蒸发，得到无色油状的 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.85g,86％)。MS m/z 382$(M+H)^+$

[0570] 步骤 5 :2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0571] 将 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.851g,7.48mmol) 溶于乙腈 (25mL) 和水 (2.5mL) 中，然后加入溴化锂 (5.19g,59.82mmol)，而后加入三乙胺 (4.15mL,29.91mmol)。将反应混合物回流加热 1 小时。加入 MTBE(150mL) 和水 (150mL)，摇动，并将各相分离。用水 (2x150mL) 提取有机相。用 3M HCl 将合并的水相酸化至 pH1，而后用 MTBE(2x450mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相，过滤，真空蒸发，得到 2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧基 - 羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.363g,86％)。MS m/z368$(M+H)^+$

[0572] 参考化合物 31

[0573] 1-(甲氧羰基)-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

[0574] 步骤1:2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)异烟酸甲酯盐酸盐

[0575] 将碳酸钾(2.66g,19.23mmol)、2-氯异烟酸甲酯(5.5g,32.05mmol)、2-甲基-4-(三氟甲基)苯基硼酸(8.50g,41.67mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.696g,0.96mmol)和MeOH(50.3mL)分在三个微波管瓶中,并在单节点微波反应器中加热至100℃,保持20分钟。用DCM稀释,过滤,蒸发。用自动快速色谱纯化,使用5% EtOAc在庚烷中的溶液->20% EtOAc(10个CV)(在280nm)。将残余物溶于醚中,加入盐酸(4M,在二噁烷中,8.01mL,32.05mmol),并将溶剂蒸发,得到白色固体状的2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)异烟酸甲酯盐酸盐(9.15g,86%)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od) δ 2.41(s,3H),4.03(s,3H),7.63-7.76(m,3H),8.27(dd,1H),8.33(dd,1H),8.99(dd,1H)。MS m/z296$(M+H)^+$

[0576] 步骤2:2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0577] 将2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)异烟酸甲酯盐酸盐(9g,27.13mmol)溶于MeOH(50mL)中,加入氧化铂(IV)(0.185g,0.81mmol),并将得到的混合物在B üchi氢化器中、在5bar下氢化5小时。滤出催化剂,并将滤液蒸发,得到浅黄色固体状的2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-甲酸甲酯盐酸盐(8g,87%)。MS m/z 302$(M+H)^+$

[0578] 步骤3:2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯

[0579] 将2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯盐酸盐(8.2g,24.28mmol)和DIPEA(10.60mL,60.69mmol)溶于二氯甲烷(100mL)中。加入氯甲酸甲酯(2.257mL,29.13mmol),并将反应物在室温下搅拌1小时。加入DCM(100mL)。将有机相用1M HCl和水洗涤两次,用Na_2SO_4干燥,蒸发,得到2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(8.9g,定量)。MSm/z 360$(M+H)^+$

[0580] 步骤4:1-(甲氧羰基)-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸

[0581] 将2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(8.9g,24.77mmol)溶于乙腈(80mL)中。加入水(1.6mL)、溴化锂(17.21g,198.14mmol)和三乙胺(13.73mL,99.07mmol)。将混合物回流加热2.5小时。冷却后,将其用水稀释,用EtOAc提取两次,并将合并的有机层用水洗涤。用2M HCl酸化合并的水层,并用EtOAc提取三次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤,蒸发,得到粗品1-(甲氧羰基)-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸(7.79g,91%)。MS m/z 344$(M-H)^-$

[0582] 参考化合物32

[0583] 2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0584] 步骤1:2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)异烟酸甲酯盐酸盐

[0585] 在两个独立的20mL微波管瓶中,将2-氯异烟酸甲酯(2.8g,16.32mmol)、2-氟-4-(三氟甲基)苯基硼酸(5.09g,24.48mmol)、碳酸钾(1.692g,12.24mmol)和$PdCl_2$(dppf)(0.354g,0.49mmol)在甲醇(30mL)中混合。将管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在100℃下加热10分钟。加入水和DCM,并将各相分离。用DCM提取水相(pH9),并将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到暗橙色固体。将固体溶于MTBE中,搅拌15分钟,然后过滤。将橙色MTBE层用盐酸(4M,在二噁烷中,4.08mL,16.32mmol)处理,并在室温下搅拌1小时。过滤收集沉淀。分离淡橙色固体状的2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)异烟酸甲酯盐酸盐(5.4g,99%)。MS m/z300$(M+H)^+$

[0586] 步骤 2 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0587] 将 2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (5.4g,16.09mmol) 溶于 MeOH(40mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.365g,1.61mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 2 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,并将洗脱物蒸发,得到淡褐色固体状的 2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯氢盐酸盐 (5.1g,93%)。MS m/z 306(M+H)$^+$

[0588] 步骤 3 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0589] 将 2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (5.50g,16.09mmol) 溶于 DCM(100mL) 中,然后加入 DIPEA(7.03mL,40.23mmol)。将氯甲酸甲酯 (1.774mL,22.53mmol) 逐滴加入到该溶液中。在室温下搅拌该混合物 4 小时。用 0.1M HCl(100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤混合物,然后通过相分离器干燥,蒸发,得到褐色油状的 2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.33g,91%)。

[0590] 步骤 4 :2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0591] 将 2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.33g,14.67mmol) 溶于乙腈 (35mL) 和水 (0.700mL) 中,然后加入溴化锂 (10.19g,117.37mmol)。加入 Et_3N(8.18mL,58.68mmol),并将得到的黄色悬浮液回流加热 1 小时。加入水 (50mL) 和 MTBE(150mL)。分离各相,并将有机层用水 (2 次) 提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1,并用 MTBE(2 次) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤,蒸发,得到淡黄色固体状的 2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.82g,94%)。MS m/z 348(M-H)$^-$

[0592] 参考化合物 33

[0593] 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0594] 步骤 1 :2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷

[0595] 将 4- 溴 -2- 氟 -1-(三氟甲基) 苯 (5.08g,20.91mmol) 溶于 DMSO(40mL) 中,然后加入 4,4,4′ ,4′ ,5,5,5′ ,5′ - 八甲基 -2,2′ - 二 (1,3,2- 二氧杂环戊硼烷)(6.16g,24.25mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.756g,1.05mmol) 和乙酸钾 (4.10g,41.81mmol),并将混合物在油浴中、在 80℃下加热 10 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。在 Biotage® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。0% 至 20% EtOAc 在庚烷中的溶液的梯度 (10 个 CV) 用作移动相。分离 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (3.72g,61%)。

[0596] 步骤 2 :2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 异烟酸甲酯

[0597] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (2.86g,16.67mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.278g,0.38mmol) 和碳酸钾 (1.161mL,19.24mmol) 平均分配到 3 个微波反应管瓶中。将溶于甲醇 (45mL) 中的 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (3.72g,12.82mmol) 分成 3 个等份,并加入到管瓶中。将每个管瓶封盖,并在单节点微波反应器中、在 100℃下各加热 10 分钟。将管瓶的内含物合并,并将溶剂蒸发。将残余物溶于 DCM 中,并用水洗涤。将有机相通过相分离器过滤,蒸发。在 Biotage® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。7 ∶ 1 的庚烷 ∶ EtOAc(10 个 CV) 用作移动相。分离粗品 2-(3- 氟 -4-(三

氟甲基）苯基）异烟酸甲酯（2.92g，76％）。MS m/z 300(M+H)$^+$

[0598] 步骤 3：2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0599] 将 2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）异烟酸甲酯（2.9g，9.69mmol）溶于甲醇中，并加入盐酸（1.25M，在甲醇中，11.63mL，14.54mmol）。蒸发溶剂，并将残余物再溶解在甲醇（50mL）中，加入氧化铂（IV）(0.220g，0.97mmol)，并将反应混合物在 5bar 和室温下、在 B üchi 氢化器中氢化 2 小时。过滤除去催化剂，并将溶剂蒸发，得到 2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）- 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐（3.12g，94％）。MS m/z 306(M+H)$^+$

[0600] 步骤 4：2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0601] 将 2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）哌啶 -4- 甲酸酯盐酸盐（3.12g，10.22mmol）溶于二氯甲烷（50mL）中，然后加入 DIPEA(4.45mL，25.55mmol）和氯甲酸甲酯（0.966mL，12.26mmol)，并将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 0.1MHCl，并将水层用 DCM 提取。将合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发，得到 2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯（3.2g，86％）。MS m/z364(M+H)$^+$

[0602] 步骤 5：2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）-1-（甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸

[0603] 将 2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯（3.2g，8.81mmol）溶于乙腈（40mL）和水（0.800mL）中，然后加入溴化锂（6.12g，70.46mmol）。加入三乙胺（4.88mL，35.23mmol)，并将得到的溶液回流加热 5 小时。加入 MTBE(110mL）和水（60mL)，分离各相，并将有机层用水提取。用 3.8M HCl 将合并的水层酸化至 pH1，并用 MTBE 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，蒸发，得到 2-(3- 氟 -4-（三氟甲基）苯基）-1-（甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸（3.07g，定量）。MS m/z 348(M-H)$^-$

[0604] 参考化合物 34

[0605] 1-（甲氧羰基）-2- 苯基哌啶 -4- 甲酸

[0606] 步骤 1：2- 苯基异烟酸甲酯

[0607] 在 20mL 微波管瓶中，将 2- 氯异烟酸甲酯（2.5g，14.57mmol）、苯基硼酸（2.66g，21.86mmol）、碳酸钾（3.02g，21.86mmol）和 $PdCl_2$(dppf)(0.316g，0.44mmol）在甲醇（15mL）中混合。加入两滴水，并将管瓶封盖，在单节点微波反应器中、在 100℃下加热 10 分钟。过滤除去固体，并将滤液部分地蒸发，得到暗红色浆液。加入 DCM 和水，并将各相分离。用 DCM 提取水相（pH9)，并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到暗红色油。通过 Biotage SNAP 340g KP-SIL 纯化化合物，洗脱液：等度庚烷 / 乙酸乙酯 9 ： 1(2 个 CV)，然后用线性梯度庚烷 / 乙酸乙酯 9 ： 1 至 6 ： 4(5 个 CV)，得到无色油状的 2- 苯基异烟酸甲酯（1.83g，58 ％）。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 3.98(s，3H)，7.39-7.54(m，3H)，7.76(dd，1H)，8.01-8.09(m，2H)，8.29(s，1H)，8.82(d，1H)。MS m/z 214(M+H)$^+$

[0608] 步骤 2：2- 苯基哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0609] 将 2- 苯基异烟酸甲酯（1.83g，8.58mmol）溶于乙酸（20mL）中，并加入氧化铂（IV）(0.097g，0.43mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 2.5 小时。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤，蒸发洗脱物。加入 DCM 和 10％ K_2CO_3，并将各相分离。用 DCM 提取水相，并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到粗品黄色油状的 2- 苯基哌啶 -4- 甲酸甲酯（2.131g)。MS m/z 220(M+H)$^+$

[0610] 步骤 3：2- 苯基哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0611] 将 2- 苯基哌啶 -4- 甲酸甲酯 (4.33g,19.75mmol) 溶于 DCM(150mL) 和 DIPEA(3.78mL,21.72mmol) 中,然后加入氯甲酸甲酯 (1.710mL,21.72mmol)。在室温下搅拌该溶液 1 小时 45 分钟。加入更多的 DIPEA(1.720mL,9.87mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.777mL,9.87mmol),并在室温下继续另外反应 30 分钟。用 0.1M HCl 和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色油状的 2- 苯基哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.88g,定量)。MS m/z 278(M+H)$^+$

[0612] 步骤 4 :1-(甲氧羰基)-2- 苯基哌啶 -4- 甲酸

[0613] 将 2- 苯基哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.88g,21.20mmol) 溶于乙腈 (60mL) 和水 (1.2mL) 中,然后加入溴化锂 (4.25mL,169.63mmol)。加入三乙胺 (11.76mL,84.81mmol),并将得到的黄色悬浮液回流加热 1 小时。加入水 (60mL) 和 MTBE。用水 (x2) 提取有机相。向收集的水层中加入 MTBE,并将溶液用 3.8M aq HCl 酸化至 pH1,而后用 MTBE(x2) 提取。将合并的有机层用水洗涤,蒸发。与 MeCN 共沸除去痕量水。分离淡黄色半固体状的 1-(甲氧羰基)-2- 苯基哌啶 -4- 甲酸 (5.25g,94%)。MS m/z 264(M+H)$^+$

[0614] 参考化合物 35

[0615] 2- 环己基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0616] 步骤 1 :2- 环己基哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0617] 将 2- 苯基异烟酸甲酯 (3.182g,14.92mmol)(得自于参考化合物 34,步骤 1) 溶于 MeOH(30mL) 中,并加入盐酸 (1.25M,在 MeOH 中,14.33mL,17.91mmol)。蒸发溶剂,得到淡黄色固体。将残余物溶于 MeOH(60mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.102g,0.45mmol)。然后将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在 8bar 下氢化 5 小时。加入更多的氧化铂 (IV)(121mg),并在 8bar 下继续氢化过夜 (15 小时)。加入氧化铂 (IV)(120mg),并在 60℃下继续氢化 5 小时。加入氧化铂 (IV)(120mg),并在 60℃继续氢化过夜 (15 小时)。通过含有硅藻土 (diatomic earth) 的过滤盒过滤反应混合物,并用甲醇洗涤。蒸发溶剂,并将残余物真空干燥,得到白色固体。将残余物再溶解在 MeOH(60mL) 中。加入氧化铂 (IV)(340mg),并在 60℃、在 8bar 下继续氢化过夜 (22 小时)。通过含有硅藻土的过滤盒过滤反应混合物,并用甲醇洗涤。蒸发溶剂,并将残余物真空干燥,得到白色固体状的 2- 环己基哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3.50g,89%)。MS m/z 226(M+H)$^+$

[0618] 步骤 2 :2- 环己基哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0619] 将氯甲酸甲酯 (1.344mL,17.36mmol) 在 DCM(50mL) 中的溶液加入到 2- 环己基哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3.50g,13.35mmol) 和 DIPEA(1.88mL,10.76mmol) 在 DCM(100mL) 中的溶液中。将反应溶液搅拌 3 小时。加入 1.88mLDIPEA 和 1.345mL 氯甲酸甲酯,并继续反应过夜 (16 小时)。用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤有机相。分离各相,并使用相分离器干燥有机相,得到粗品 2- 环己基哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (4.90g)。MS m/z 284(M+H)$^+$

[0620] 步骤 3 :2- 环己基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0621] 将 2- 环己基哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (4.90g, 粗品) 溶于乙腈 (30mL) 和水 (0.600mL) 中。加入溴化锂 (9.28g,106.80mmol) 和三乙胺 (7.40mL,53.40mmol),并将混合物回流加热 2 小时。加入水 (60mL) 和 MTBE。用水 (x2) 提取有机相。将 MTBE 加入到收集的水层中,并将溶液用 2M HCl 酸化至 pH1,而后用 MTBE(x2) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,蒸发,得到淡黄色半固体状的 2- 环己基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (3.28g,91%

(2 步))。MS m/z270(M+H)$^+$

[0622] 参考化合物 36

[0623] 1-(苄氧羰基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-4-甲酸

[0624] 步骤 1 :2-氨基甲酰基异烟酸乙酯

[0625] 用 15 分钟向异烟酸乙酯 (10g,66.15mmol) 和浓硫酸 (3.53mL,66.15mmol) 在甲酰胺 (80mL,2012.41mmol) 中的溶液中分开并同时地加入 30％过氧化氢 (2.399mL,99.23mmol) 和粉末硫酸铁 (II) 七水合物 (27.6g,99.23mmol),同时有效搅拌,并在冰浴中冷却。加入完成之后,除去冰浴,并继续搅拌 2 小时。加入 2-羟基丙烷-1,2,3-三甲酸钠 (132mL,132.31mmol)(柠檬酸钠),并通过加入饱和 $NaHCO_3$ 将混合物调到 pH8。将得到的混合物用 DCM 提取三次,并将合并的有机提取物用冷水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。固体残余物含有少数产物。对粗产物进行两次以上与上面相同的处理,之后粗产物中存在大量目标产物,而后使目标产物从 EtOH 中重结晶出来。产率 :4.3g。在 Biotage 上纯化母液,使用庚烷 /EtOAc 80/20-10/90,另外得到 0.8g 产物。分离 2-氨基甲酰基异烟酸乙酯 (5.1g,40％)。^{1}HNMR(400MHz,dmso) δ 1.34(t,3H),4.37(q,2H),7.79(s,1H),8.00(d,1H),8.22(s,1H),8.40(s,1H),8.83(d,1H)。MS m/z 195(M+H)$^+$

[0626] 步骤 2 :2-氨基甲酰基哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐

[0627] 使 2-氨基甲酰基异烟酸乙酯 (4.24g,21.83mmol) 在 MeOH(50mL) 中形成浆液,并加入在 MeOH 中的 HCl(17.47mL,21.83mmol) 和氧化铂 (IV)(0.248g,1.09mmol)。将混合物在 B üchi 氢化装置中、在 5bar 下氢化。3 小时之后,还剩余有起始原料。加入氧化铂 (IV)(0.14g,0.62mmol),并将反应继续 2 小时,此时加入氧化铂 (IV)(0.387g,1.70mmol),并将反应物搅拌过夜。过滤反应混合物,蒸发,得到 2-氨基甲酰基哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐 (3.93g,90％)。^{1}HNMR(400MHz, dmso) δ 1.16(t,3H),1.31-1.63(m,2H),1.86(d,1H),2.26(d,1H),2.54-2.66(m,1H),2.74-2.88(m,1H),3.10-3.19(m,1H),3.47-3.56(m,1H),4.06(q,2H),7.38(s,1H),7.71(s,1H)。MS m/z201(M+H)$^+$

[0628] 步骤 3 :1-苄基 4-乙基 2-氨基甲酰基哌啶-1,4-二甲酸酯

[0629] 使 2-氨基甲酰基哌啶-4-甲酸乙酯盐酸盐 (2g,7.86mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中形成浆液,加入 DIPEA(3.43mL,19.65mmol),而后逐滴加入氯甲酸苄酯 (1.161mL,8.25mmol)。搅拌该反应物 1 小时,然后用 25mL 2M HCl 和水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。在 100g Biotage 柱上纯化粗产物,使用庚烷 /EtOAc(4 个 CV),而后使用 100％ EtOAc(10 个 CV)。分离 1-苄基 4-乙基 2-氨基甲酰基哌啶-1,4-二甲酸酯 (1.99g,76 ％)。^{1}HNMR(400MHz, dmso) δ 1.16(t,3H),1.57-1.69(m,1H),1.81-1.92(m,1H),1.95-2.07(m,1H),2.21-2.32(m,1H),2.58-2.67(m,1H),3.29-3.45(m,1H),3.69-3.77(m,1H),3.92-4.06(m,2H),4.34(t,1H),4.99-5.08(m,2H),6.95(s,1H),7.25-7.38(m,6H)。MS m/z335(M+H)$^+$

[0630] 步骤 4 :1-苄基 4-乙基 2-氰基哌啶-1,4-二甲酸酯

[0631] 将 1-苄基 4-乙基 2-氨基甲酰基哌啶-1,4-二甲酸酯 (2.4g,7.18mmol) 溶于吡啶 (50mL,618.21mmol) 中。在冰浴中冷却该混合物,并逐滴加入 $SOCl_2$(3.14mL,43.07mmol),在室温下放置过夜。将反应混合物蒸发,并在稀 HCl 和 DCM 之间分配。用 DCM 提取水层,并将合并的有机层用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。分离粗品 1-苄基 4-乙基 2-氰基哌

啶 -1,4- 二甲酸酯 (2.25g,99%)。^{1}HNMR(400MHz,dmso) δ 1.21(t,3H),1.54-1.66(m,1H),1.98-2.12(m,2H),2.29-2.37(m,1H),2.83-2.91(m,1H),3.04-3.16(m,1H),3.83-3.91(m,1H),4.02-4.18(m,2H),5.13(s,2H),5.25-5.31(m,1H),7.28-7.40(m,5H)。

[0632] 步骤 5 :1- 苄基 4- 乙基 2-(1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯

[0633] 将 1- 苄基 4- 乙基 2- 氰基哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (2.5g,7.90mmol) 溶于甲苯 (50mL) 中,并加入叠氮化钠 (0.822g,12.64mmol) 和盐酸三乙胺 (1.740g,12.64mmol),在 95℃加热该混合物过夜。将该反应混合物冷却至室温,并用 2MHCl 洗涤。用 EtOAc 提取水相,并将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到 1- 苄基 4- 乙基 2-(1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (2.8g,99%)。MS m/z360(M+H)$^+$

[0634] 步骤 6 :1- 苄基 4- 乙基 2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯和 1- 苄基 4- 乙基 2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯

[0635] 将 1- 苄基 4- 乙基 2-(1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (3.45g,9.60mmol) 溶于丙酮 (20mL) 中,并加入碘代甲烷 (2.99mL,48.00mmol) 和 K_2CO_3(3.98g,28.80mmol)。在室温下搅拌该混合物 3 小时。将该反应混合物在水和 EtOAc 之间分配。用 EtOAc 提取水层两次,并将合并的有机相用水洗涤,蒸发。使用庚烷 /EtOAc(88/12-0/100)(12 个柱体积 (CV)) 将粗产物在 100g Biotage 柱上纯化。分离 1- 苄基 4- 乙基 2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (1.84g,51 %) 和 1- 苄基 4- 乙基 2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (1.14g,32%)。2- 甲基 - 异构体 :^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.15(t,3H),1.75-1.87(m,1H),2.02-2.11(m,1H),2.27-2.37(m,1H),2.66-2.78(m,2H),3.55-3.65(m,1H),3.75-3.86(m,1H),3.90-3.99(m,1H),4.01-4.09(m,1H),4.25(s,3H),5.13(q,2H),5.55-5.62(m,1H),7.25-7.38(m,5H)。MS m/z 374(M+H)$^+$。3- 甲基 - 异构体 :MS m/z 374(M+H)$^+$

[0636] 步骤 7 :1-(苄氧羰基)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 甲酸

[0637] 将 1- 苄基 4- 乙基 2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (0.92g,2.36mmol) 溶于 THF(10mL) 中,并加入水 (10mL) 和 LiOH(0.239g,9.98mmol)。在室温下搅拌该混合物 1 小时 10 分钟,而后用水稀释,并用 2M HCl 酸化。用 EtOAc 提取水相 3 次,用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相,蒸发,得到 1-(苄氧羰基)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 甲酸 (828mg,定量)。^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.80-1.91(m,1H),2.01-2.11(m,1H),2.34(dt,1H),2.63-2.79(m,2H),3.55-3.65(m,1H),4.01-4.09(m,1H),4.24(s,3H),5.13(d,2H),5.60(dd,1H),7.27-7.39(m,5H)。MS m/z 346(M+H)$^+$

[0638] 参考化合物 37

[0639] 1-(苄氧羰基)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 甲酸

[0640] 将 1- 苄基 4- 乙基 2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1,4- 二甲酸酯 (1.14g,2.93mmol)(得自于参考化合物 36, 步骤 6) 溶于 THF(10mL) 中,并加入水 (10mL) 和 LiOH(0.280g,11.69mmol)。在室温下搅拌该混合物 30 分钟,而后用水稀释,并用 2M HCl 酸化。用 EtOAc 提取水相 3 次,用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相,蒸发,得到 1-(苄氧羰基)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 甲酸 (990mg,98%)。^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.89-2.01(m,1H),2.15-2.24(m,1H),2.27-2.36(m,1H),2.50-2.61(m,1H),2.78(p,1H),3.68-3.80(m,1H),3.91-4.09(m,4H),5.08(q,2H),5.44(t,1H),7.23-7.39(m,5H)。MS m/z

346(M+H)$^+$

[0641] 参考化合物 38

[0642] 2-(环己基氧基甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸

[0643] 步骤 1 :2-(羟甲基)异烟酸甲酯

[0644] 在 2 个独立的 1000mL 圆底烧瓶中进行反应。在回流下,用 20 分钟向异烟酸甲酯(70g,510.44mmol)和硫酸(2.340mL,43.90mmol)在 MeOH(700mL)中的溶液中加入过二硫酸铵(210g,918.80mmol)在水中的溶液(350mL)。将反应物回流 20 分钟,然后冷却至室温。滤出固体,用 MeOH 洗涤。从滤液中减压除去 MeOH,而后在冰冷却下,小心地逐步加入固体 Na_2CO_3 来进行中和。用乙酸乙酯提取水溶液,并将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。用环己烷(3x 300mL)处理该暗褐色残余物,并将环己烷相倾析。在 2 个 Biotage® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化剩余的暗褐色残余物。25% 至 100% EtOAc 在庚烷中的溶液的梯度(10 个 CV)用作移动相。分离 2-(羟甲基)异烟酸甲酯(27.5g,32%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 3.90(s,3H),4.78(s,2H),7.57-7.90(m,2H),8.64(s,1H)。MS m/z 168(M+H)$^+$

[0645] 步骤 2 :2-(苯氧基甲基)异烟酸甲酯

[0646] 将 2-(羟甲基)异烟酸甲酯(2.232g,13.35mmol)溶于 THF(15mL)中,并加入苯酚(1.426mL,16.02mmol)和三苯基膦(3.71mL,16.02mmol)。将混合物冷却至 0℃。逐滴加入(E)- 二氮烯 -1,2- 二甲酸二异丙酯(3.24g,16.02mmol,除去冰浴,并将反应物在室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂,并在 Biotage® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。4 : 1 的 EtOAc 在庚烷中的溶液(10 个 CV)用作移动相。分离 2-(苯氧基甲基)异烟酸甲酯(2.65g,82%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 3.96(s,3H),5.26(s,2H),6.95-7.04(m,3H),7.27-7.34(m,2H),7.76-7.80(m,1H),8.10(s,1H),8.75(d,1H)。MS m/z244(M+H)$^+$

[0647] 步骤 3 :2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0648] 将 2-(苯氧基甲基)异烟酸甲酯(2.6g,10.69mmol)溶于乙酸(50mL)中,然后加入氧化铂(IV)(0.243g,1.07mmol),并将混合物在 B üchi 氢化器中、在 5bar 和室温下氢化 6 小时。过滤除去催化剂,并将溶剂蒸发。将残余物吸收于 DCM 中,并将有机相用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤。用 DCM 提取水相,并将合并的有机相通过相分离器过滤,蒸发。分离 2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 甲酸甲酯(2g,73%)。

[0649] 步骤 4 :2-(环己基氧基甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0650] 将 2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 甲酸甲酯(2.13g,8.34mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中。加入 DIPEA(2.034mL,11.68mmol)和氯甲酸甲酯(0.788mL,10.01mmol),并将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 0.1M NH_4Cl,并将水层用 DCM 提取。将合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。分离 2-(环己基氧基甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯(2.54g,97%)。MS m/z 314(M+H)$^+$

[0651] 步骤 5 :2-(环己基氧基甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸

[0652] 将 2-(环己基氧基甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯(2.54g,8.1mmol)溶于乙腈(35mL)和水(0.7mL)中,然后加入溴化锂(5.63g,64.80mmol)。加入三乙胺(4.49mL,32.40mmol),并将得到的悬浮液回流加热 4 小时。加入 MTBE(100mL)和水(50mL),分离各相,并将有机层用水提取。用 3.8M HCl 将合并的水层酸化至 pH1,并用 MTBE 提取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,蒸发。分离 2-(环己基氧基甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸

(2.43g,定量)。MS m/z 300(M+H)$^+$

[0653] 参考化合物 39

[0654] 2-(二氟甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸

[0655] 步骤 1 :2- 甲酰基异烟酸甲酯

[0656] 将 2-(羟甲基)异烟酸甲酯 (8.36g,50mmol)(得自于参考化合物 38,步骤 1) 溶于二氯甲烷 (150mL) 中。加入 Dess-Martin 高碘烷 (25g,58.94mmol),并将混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。将硫代硫酸钠 (Sodium sulfothioate)(59.3g,375.00mmol) 溶于饱和的 $NaHCO_3$ 中,并加入到该反应混合物中。在室温下大力搅拌该悬浮液 15 分钟,加入 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相两次,并将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。在 Biotage® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。庚烷在 EtOAc 中的溶液 (80 : 20 至 65 : 35) 梯度 (5 个 CV) 用作移动相。分离灰白色固体状的 2- 甲酰基异烟酸甲酯 (7g,85%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 4.00(s,3H),8.09(dd,1H),8.49(s,1H),8.95(d,1H),10.15(s,1H)。MS m/z 165(M)$^+$

[0657] 步骤 2 :2-(二氟甲基)异烟酸甲酯

[0658] 将 2- 甲酰基异烟酸甲酯 (2.51g,15.20mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中,并冷却至 0℃。逐滴加入三氟化二乙氨基硫 (DAST)(2.61mL,19.76mmol)。除去冷却浴,并将混合物在室温下搅拌 2 小时。在 0℃加入饱和的 $NaHCO_3$,并将各相分离。用 DCM 提取水相。将合并的有机相通过相分离器过滤,蒸发。在 Biotage® KP-SIL 50g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。EtOAc 在庚烷中的 5 : 1 溶液 (10 个 CV) 用作移动相。分离 2-(二氟甲基)异烟酸甲酯 (2.4g,84%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 4.00(s,3H),6.70(t,1H),7.97(d,1H),8.19(s,1H),8.82(d,1H)。

[0659] 步骤 3 :2-(二氟甲基)哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0660] 将 2-(二氟甲基)异烟酸甲酯 (2.4g,12.82mmol) 溶于乙酸 (40mL) 中。加入氧化铂 (IV)(0.291g,1.28mmol),并将混合物在 B üchi 氢化器中、在室温下、在 5bar 下氢化 7 小时。过滤除去催化剂,加入新的氧化铂 (IV)(210mg,0.92mmol),并在 5bar 和室温下继续氢化 6 小时。过滤除去催化剂,并将溶剂蒸发。将残余物吸收于 DCM 中,并将有机相用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤。用 DCM 提取水相,并将合并的有机相通过相分离器过滤,蒸发。分离 2-(二氟甲基)哌啶 -4- 甲酸甲酯 (1.85g,75%)。MS m/z 194(M+H)$^+$

[0661] 步骤 4 :2-(二氟甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0662] 将 2-(二氟甲基)哌啶 -4- 甲酸甲酯 (1.85g,9.58mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中,加入 DIPEA(2.335mL,13.41mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.905mL,11.49mmol),并将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 0.1M NH_4Cl,并将水层用 DCM 提取。将合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。分离粗品 2-(二氟甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.35g,98%)。

[0663] 步骤 5 :2-(二氟甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸

[0664] 将 2-(二氟甲基)哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (2.35g,9.35mmol) 溶于 THF(35mL) 中,并加入 1M 氢氧化锂 (12.16mL,12.16mmol) 在水中的溶液。在室温下搅拌该混合物 3 小时,然后加入 1M HCl 和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相,并通过相分离器过滤将合并的有机层干燥,蒸发。分离 2-(二氟甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸 (2.2g,99%)。MS m/z 275(M-H)$^-$

[0665] 参考化合物 40

[0666] 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0667] 步骤 1 :(4,4- 二氟环己基) 甲醇

[0668] 在氮气气氛中,将 4,4- 二氟环己烷甲酸乙酯 (10g,52.03mmol) 溶于 THF(100mL) 中,并冷却至 1℃。将 LAH(57.2mL,57.23mmol) 逐滴加入到该溶液中,加入速度应该使温度保持低于 10℃。使得到的混合物达到 20℃,并在该温度下搅拌大约 1 小时。然后将反应混合物冷却至 10℃,通过连续缓慢地加入 2.2mL 水、2.2mL 的 15w/v% NaOH 水溶液和 6.6mL 的水来小心地淬灭,并在 20℃搅拌 30 分钟。过滤除去固体,并用 THF 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥反应溶液,真空蒸发,得到粗品 (4,4- 二氟环己基) 甲醇 (7.22g,92%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.21-1.38(m,2H),1.44(s,1H),1.51-1.90(m,5H),2.04-2.18(m,2H),3.52(d,2H)。

[0669] 步骤 2 :4-(溴甲基)-1,1- 二氟环己烷

[0670] 在氮气气氛中,将 (4,4- 二氟环己基) 甲醇 (7.22g,48.08mmol) 和三苯基膦 (25.2g,96.16mmol) 溶于 DCM(75mL) 中,并冷却至 0℃。将四溴化碳 (31.9g,96.16mmol) 溶于 DCM(75mL) 中,并加入到该反应混合物中。将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。将戊烷 (250mL) 加入到橙色残余物中,导致三苯基氧膦沉淀。滤出灰白色固体。蒸发滤液,在 ISOLUTE 硅胶快速柱 (50g) 上纯化。戊烷而后 EtOAc :戊烷 (1% EtOAc) 用作洗脱液。分离 4-(溴甲基)-1,1- 二氟环己烷 (5.48g,54%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.32-1.46(m,2H),1.64-1.84(m,3H),1.90-1.99(m,2H),2.05-2.18(m,2H),3.31(d,2H)。

[0671] 步骤 3 :((4,4- 二氟环己基) 甲基) 溴化锌 (II)

[0672] 将锌粉 (1.43g,21.87mmol) 加入到干燥烧瓶中,并在 70℃、在真空中加热 30 分钟。加入无水 DMA(29mL) 和碘 (0.092g,0.37mmol),并将混合物在 70℃加热,直到红褐色消失为止 (大约 5 分钟)。加入 4-(溴甲基)-1,1- 二氟环己烷 (3.1g,14.55mmol),并继续加热大约 42 小时。在下一个转化中使用得到的溶液。

[0673] 步骤 4 :2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 异烟酸甲酯

[0674] 在氮气气氛中,向 2- 氯异烟酸甲酯 (1.664g,9.7mmol) 和二 (三叔丁基膦) 合钯 (0)(198mg,0.38mmol) 中加入四氢呋喃 (10mL)。向得到的溶液中加入新制备的 ((4,4- 二氟环己基) 甲基) 溴化锌 (II)(14.55mmol,0.5M, 在 29mLDMA 中),并将得到的褐色混合物加热到 60℃,保持 4 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用饱和的 $NaHCO_3$(2 次)、饱和的 NH_4Cl 和盐水洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层,过滤,蒸发。将残余物溶于 DCM 中,并加入到 SCX-2 阳离子交换柱上。将柱用 DCM、MeOH 洗涤,而后用 NH_3/MeOH 洗脱。蒸发 NH_3/MeOH 层,剩余黄色油状的 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 异烟酸甲酯 (2g,67%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.30-1.46(m,2H),1.58-1.79(m,4H),1.87-2.14(m,3H),2.82(d,2H),3.96(s,3H),7.65-7.73(m,2H),8.70(d,1H)。MSm/z 270$(M+H)^+$

[0675] 步骤 5 :2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0676] 将 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 异烟酸甲酯 (5g,18.6mmol) 用 HCl(4M, 在二噁烷中) 处理,蒸发,得到 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)- 异烟酸甲酯盐酸盐 (5.6g,18.32mmol),将其溶于 MeOH(100mL) 中,然后加入氧化铂 (IV)(0.416g,1.83mmol)。将混合物在 B üchi 氢化器中、在 5bar 下氢化过夜。滤出催化剂,蒸发溶剂,得到 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (5.1g,89%)。MS m/z 276$(M+H)^+$

[0677] 步骤 6 :2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0678] 将 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (5.1g,16.36mmol) 溶于 DCM(150mL) 中,然后加入 DIPEA(7.14mL,40.89mmol)。将氯甲酸甲酯 (1.803mL,22.90mmol) 逐滴加入到该溶液中。在室温下搅拌该混合物 2 小时。用 0.1M HCl(100mL) 和饱和的 $NaHCO_3$(100mL) 洗涤该混合物,然后通过相分离器干燥,蒸发,得到粗品 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.7g,105%)

[0679] 步骤 7 :2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0680] 将 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.7g,17.10mmol) 溶于乙腈 (75mL) 和水 (1.5mL) 中,然后加入溴化锂 (11.88g,136.78mmol)。将 Et_3N(9.53mL,68.39mmol) 加入到该溶液中。将得到的黄色悬浮液回流加热 2 小时。加入水 (100mL) 和 MTBE(300mL)。分离各相,并将有机层用水 (2 次) 提取。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1,并用 MTBE(2 次) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤,蒸发,得到白色固体状的 2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.82g,88%)。

[0681] 参考化合物 41

[0682] 2-(4- 氟苯乙基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0683] 步骤 1 :(E)-2-(4- 氟苯乙烯基) 异烟酸甲酯

[0684] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.5g,32.05mmol)、(E)-4- 氟苯乙烯基硼酸 (7.98g,48.08mmol)、磷酸钾 (3.93mL,48.08mmol) 和 $PdCl_2$(dppf)(0.464g,0.64mmol) 分成 5 个等份,并将每份放在微波反应容器中。用氮气将容器排气和再填充。将甲醇 (15mL) 加入到每个容器中,密封容器,在单节点微波反应器中、在 100℃下各自加热 10 分钟。收集容器中的内含物,加入水和 DCM,分离各相,并将水层用 DCM 提取。将合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。在 Biotage® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。EtOAc 在庚烷中的 6 : 1 至 4 : 1 溶液的梯度 (15 个 CV) 用作移动相。分离 (E)-2-(4- 氟苯乙烯基) 异烟酸甲酯 (3.88g,47%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 3.98(s,3H),7.04-7.18(m,3H),7.52-7.62(m,2H),7.63-7.71(m,2H),7.93(s,1H),8.74(d,1H)。MS m/z 258$(M+H)^+$

[0685] 步骤 2 :2-(4- 氟苯乙基) 异烟酸甲酯

[0686] 将 (E)-2-(4- 氟苯乙烯基) 异烟酸甲酯 (3.6g,13.99mmol) 溶于甲醇 (200mL) 中。加入钯炭 (0.149g,1.40mmol),并将混合物在常压和室温下氢化 18 小时。滤出催化剂,并将滤液蒸发。分离 2-(4- 氟苯乙基) 异烟酸甲酯 (3.63g,99%)。MS m/z 260$(M+H)^+$

[0687] 步骤 3 :2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0688] 将 2-(4- 氟苯乙基) 异烟酸甲酯 (3.8g,14.66mmol) 溶于乙酸 (150mL) 中,加入氧化铂 (IV)(0.25g,1.10mmol)。将该混合物在 B ü chi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 5 小时。过滤除去催化剂,并将溶剂蒸发。将残余物吸收于 DCM 中,并用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤。将有机相通过相分离器过滤,蒸发。分离 2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (3.89g,定量)。MS m/z 266$(M+H)^+$

[0689] 步骤 4 :2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0690] 将 2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (3.89g,14.65mmol) 溶于二氯甲烷 (150mL) 中。加入 DIPEA(3.06mL,17.58mmol),而后加入氯甲酸甲酯 (1.615mL,20.51mmol)。在室温下搅拌该混合物 2 小时。加入 0.1HCl 和 DCM。分离各相,并用 DCM 提取水相。将合并的有

机层用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤，通过相分离器过滤，蒸发。分离 2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.19g,67%)。MS m/z 324(M+H)$^+$

[0691] 步骤 5 :2-(4- 氟苯乙基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0692] 将 2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (3.18g,9.83mmol) 溶于乙腈 (35mL) 和水 (0.7mL) 中，并加入溴化锂 (6.83g,78.67mmol)。加入三乙胺 (5.45mL,39.34mmol)，并将得到的悬浮液回流加热 5 小时。加入 MTBE 和水，分离各相，并将有机层用水提取。用 3.8M HCl 将合并的水层酸化至 pH1，并用 MTBE 提取。将合并的有机层用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发。分离粗品 2-(4- 氟苯乙基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.37g)。MS m/z310(M+H)$^+$

[0693] 参考化合物 42

[0694] 2-(3,3- 二甲基丁基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0695] 步骤 1 :4-((叔丁基二甲基硅氧基) 甲基)-2-(3,3- 二甲基丁基) 吡啶 -1(2H)- 甲酸甲酯

[0696] 在氮气气氛中，将 4-((叔丁基二甲基硅氧基) 甲基) 吡啶 (5.58g,25mmol)(得自于参考化合物 4，步骤 1) 溶于无水 THF(50mL) 中，并将混合物冷却至 -15℃。在 20 分钟期间，逐滴加入 (3,3- 二甲基丁基) 氯化镁 (0.5M，在 THF 中)(50mL,25mmol)，得到黄色溶液，将其在 -15℃下搅拌 30 分钟。然后，在 1 分钟期间内加入氯甲酸甲酯 (2.5mL,32mmol)。在 -15℃下继续反应 30 分钟，而后将该混合物冷却至 -60℃。2 小时之后，使温度达到室温。加入水 (20mL)，并将溶剂蒸发。用 DCM(x2) 提取水相，并使合并的有机相通过相分离器。蒸发溶剂，得到黄色油。通过 Biotage 纯化残余物 (0 ＝＞ 10% EtOAc 在庚烷中的溶液)，得到无色油状的 4-((叔丁基二甲基硅氧基) 甲基)-2-(3,3- 二甲基丁基) 吡啶 -1(2H)- 甲酸甲酯 (3.67g,44%)。MS m/z 368(M+H)$^+$

[0697] 步骤 2 :4-((叔丁基二甲基硅氧基) 甲基)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0698] 向 4-((叔丁基二甲基硅氧基) 甲基)-2-(3,3- 二甲基丁基)- 吡啶 -1(2H)- 甲酸甲酯 (3.63g,9.87mmol) 在乙酸乙酯 (60mL) 中的溶液中加入氧化铂 (IV)(224mg,1mmol)。在 B üchi 氢化器中、在 6bar 下氢化 3.5 小时。滤出催化剂，并将滤液蒸发，得到无色油状的 4-((叔丁基二甲基硅氧基) 甲基)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.62g,99%)。MS m/z 372(M+H)$^+$

[0699] 步骤 3 :2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(羟甲基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0700] 将 4-((叔丁基二甲基硅氧基) 甲基)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.606g,9.7mmol) 溶于 THF(50mL) 中，并加入 TBAF(1M，在 THF 中)(13mL,13mmol)。在室温下搅拌 3.5 小时。蒸发溶剂。再溶解在 DCM 中，用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤。使有机相通过相分离器，蒸发，得到油。通过 Biotage 纯化残余物 (洗脱液 :30-70% EtOAc 在庚烷中的溶液)，得到无色油状的 2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(羟甲基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.45g,98%)。MS m/z 258(M+H)$^+$

[0701] 步骤 4 :2-(3,3- 二甲基丁基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0702] 将 2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(羟甲基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.44g,9.49mmol) 溶于 CCl_4(20mL) 和乙腈 (20mL) 中。加入过碘酸钠 (6.09g,28.5mmol)，而后加入水 (30mL) 和氯化钌 (III)(43mg,0.21mmol)。将得到的悬浮液在室温下搅拌 3 小时 50 分钟。用 DCM(100mL)

和水 (100mL) 稀释反应混合物。用 DCM(x3) 提取水层，并将合并的有机相通过相分离器，蒸发，得到黑色固体状的粗品 2-(3,3- 二甲基丁基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.42g，94％)。MS m/z272(M+H)$^+$

[0703] 参考化合物 43

[0704] 2-(4- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0705] 步骤 1 :2-(4- 氟苄基) 异烟酸甲酯

[0706] 在氮气气氛中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.6g,32.64mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(0.754g，0.65mmol) 溶解在 THF(100mL) 中，并加入 (4- 氟苄基) 氯化锌 (II)(0.5M，在 THF 中)(100mL,50.00mmol)。在 60℃下搅拌该褐色溶液 19 小时。通过加入甲醇 (50.0mL) 来淬灭该反应物。用 EtOAc 稀释该溶液，用 NH_4Cl(aq) 和水洗涤。蒸发有机层，溶于 DCM 中，用 NH_4Cl(aq) 洗涤，而后通过相分离器干燥。蒸发溶剂，得到褐色油。通过 Biotage SNAP 340g KP-SIL 纯化该化合物 (2 个操作)，洗脱液 :等度庚烷 / 乙酸乙酯 (8 ： 2,2 个 CV)，然后线性梯度庚烷 / 乙酸乙酯 8 ： 2 至 5 ： 5(5 个 CV)，得到黄色油状的 2-(4- 氟苄基) 异烟酸甲酯 7.08g(88％)。^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 3.92(s,3H),4.18(s,2H),6.94-7.02(m,2H),7.19-7.27(m,2H),7.65-7.69(m,2H),8.68-8.71(m,1H)。MS m/z246(M+H)$^+$

[0707] 步骤 2 :2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0708] 将 2-(4- 氟苄基) 异烟酸甲酯 (5.06g,20.63mmol) 溶于乙酸 (50mL) 中，加入氧化铂 (IV)(0.234g,1.03mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化过夜。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤，蒸发洗脱物。加入 DCM 和 10％ K_2CO_3，并将各相分离。用 DCM 提取水相，并将合并的有机相用盐水洗涤，通过相分离器，蒸发，得到黄色油状的 2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (3.816g,73.6％)。MS m/z 252(M+H)$^+$

[0709] 步骤 3 :2-(4- 氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0710] 将 2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (4.981g,19.82mmol) 溶于 DCM(150mL) 中，加入 DIPEA(4.14mL,23.79mmol)，然后加入氯甲酸甲酯 (1.873mL,23.79mmol)。在室温下搅拌该溶液 50 分钟。加入更多的氯甲酸甲酯 (几滴)，并在室温下继续反应 1 小时。用 0.1M HCl 和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器，蒸发，得到黄色油状的 2-(4- 氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.82g,95％)。MS m/z 310(M+H)$^+$

[0711] 步骤 4 :2-(4- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0712] 将 2-(4- 氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.797g,18.74mmol) 溶于乙腈 (60mL) 和水 (1.2mL) 中，然后加入溴化锂 (13.02g,149.92mmol)。加入三乙胺 (10.39mL，74.96mmol)，并将得到的黄色悬浮液回流加热 1.5 小时。加入水 (60mL) 和 MTBE(120mL)。用水 (x2) 提取有机相。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1，而后用 MTBE(x2) 提取。将合并的有机层用水洗涤，蒸发。与 MeCN 共沸除去痕量水。分离米色固体状的 2-(4- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.43g,80％)。MS m/z 296(M+H)$^+$

[0713] 参考化合物 44

[0714] 2-(3- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0715] 步骤 1 :2-(3- 氟苄基) 异烟酸甲酯

[0716] 在氮气气氛中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.6g,32.64mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(0.754g，0.65mmol) 溶于 THF(100mL) 中，并加入 (4- 氟苄基) 氯化锌 (II)(0.5M，在 THF 中)(100mL，

50.00mmol)。在60℃下搅拌该褐色溶液4小时。通过加入甲醇(50mL)来淬灭该反应物,用EtOAc稀释,并用NH_4Cl洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤,蒸发,得到黄色油。通过Biotage SNAP 340g KP-SIL纯化该化合物(2个操作),洗脱液:等度庚烷/乙酸乙酯(8∶2,2个CV),然后线性梯度庚烷/乙酸乙酯8∶2至5∶5(5个CV),得到黄色油状的2-(3-氟苄基)异烟酸甲酯(6.766g,85%)。^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$)δ3.93(s,3H),4.21(s,2H),6.88-7.00(m,2H),7.02-7.07(m,1H),7.22-7.30(m,1H),7.66-7.73(m,2H),8.68-8.73(m,1H)。MS m/z 246(M+H)$^+$

[0717] 步骤2:2-(3-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0718] 将2-(3-氟苄基)异烟酸甲酯(6.766g,27.59mmol)溶于乙酸(70mL)中,并加入氧化铂(IV)(0.313g,1.38mmol)。将得到的混合物在B üchi氢化器中、在室温和5bar下氢化4.5小时。加入更多的氧化铂(IV)(0.313g,1.38mmol),并在5bar下继续氢化2小时40分钟。滤出催化剂,用MeOH洗涤,蒸发洗脱物。加入DCM和10% K_2CO_3,并将各相分离。用DCM提取水相,并将合并的有机相用盐水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到褐色油状的粗品2-(3-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(7.6g,110%)。MS m/z 252(M+H)$^+$

[0719] 步骤3:2-(3-氟苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯

[0720] 将2-(3-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(7.6g,30.24mmol)溶于DCM(200mL)和DIPEA(6.32mL,36.29mmol)中,然后加入氯甲酸甲酯(3.3mL,41.91mmol)。在室温下搅拌该溶液2小时。用0.1M HCl和饱和的$NaHCO_3$洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器,蒸发,得到褐色油状的2-(3-氟苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(9.30g,99%)。MS m/z 310(M+H)$^+$

[0721] 步骤4:2-(3-氟苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0722] 将2-(3-氟苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(9.153g,29.59mmol)溶于乙腈(100mL)和水(2mL)中,然后加入溴化锂(20.56g,236.72mmol)。加入三乙胺(16.41mL,118.36mmol),并将得到的褐色悬浮液回流加热2小时。加入水(100mL)和MTBE(300mL)。用水(x2)提取有机相。用3.8M HCl将收集的水层酸化至pH1,而后用MTBE(x2)提取。将合并的有机层用水洗涤,用Na_2SO_4干燥,通过含有硅藻土的过滤器过滤,蒸发。分离黄色固体状的2-(3-氟苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(7.07g,81%)。MS m/z 296(M+H)$^+$

[0723] 参考化合物45

[0724] 2-(2-氟苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0725] 步骤1:2-(2-氟苄基)异烟酸甲酯

[0726] 在氮气气氛中,将2-氯异烟酸甲酯(5.2g,30.31mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(0.700g,0.61mmol)溶解在THF(100mL)中,加入(2-氟苄基)氯化锌(II)(0.5M,在THF中)(90mL,45.00mmol),并将褐色溶液在60℃下搅拌18小时。通过加入甲醇(50.0mL)来淬灭该反应物。用EtOAc稀释该溶液,用NH_4Cl(aq)洗涤,用Na_2SO_4干燥,然后蒸发。通过Biotage SNAP 340gKP-SIL纯化该化合物(2个操作),洗脱液:等度庚烷/乙酸乙酯(8∶2,2个CV),然后线性梯度庚烷/乙酸乙酯8∶2至5∶5(5个CV),得到黄色油状的2-(2-氟苄基)异烟酸甲酯(5.42g,73%)。^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$)3.92(s,3H),4.25(s,2H),7.00-7.13(m,2H),7.18-7.30(m,2H),7.64-7.74(m,2H),8.69(d,1H)。MS m/z 246(M+H)$^+$

[0727] 步骤2:2-(2-氟苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0728] 将 2-(2- 氟苄基) 异烟酸甲酯 (5.42g,22.08mmol) 溶于乙酸 (50mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.251g,1.10mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 4 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,蒸发洗脱物。加入 DCM 和 10% K_2CO_3,并将各相分离。用 DCM 提取水相,并将合并的有机相用水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到 2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (4.49g,81%)。MS m/z 252$(M+H)^+$

[0729] 步骤 3 :2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0730] 向 2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (4.49g,17.85mmol) 和 DIPEA(9.35mL,53.55mmol) 在 DCM(100mL) 中的溶液中加入氯甲酸甲酯 (1.798mL,23.21mmol) 在 DCM(50mL) 中的溶液。搅拌该反应混合物 1.5 小时。用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤有机相。分离各相,使用相分离器干燥有机相,得到粗品 2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (6.16g,112%)。MS m/z 310$(M+H)^+$

[0731] 步骤 4 :2-(2- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0732] 将 2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (6.16g,粗品) 溶于乙腈 (45mL) 和水 (0.9mL) 中。加入溴化锂 (13.84g,159.39mmol) 和三乙胺 (11.05mL,79.69mmol),并将混合物回流加热过夜。加入水 (90mL) 和 MTBE。用水 (x2) 提取有机相。向收集的水层中加入 MTBE,并将溶液用 2M HCl 酸化至 pH1,而后用 MTBE(x2) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,蒸发,得到淡黄色半固体状的 2-(2- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.48g,76%)。MS m/z296$(M+H)^+$

[0733] 参考化合物 46

[0734] 顺式 -1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸

[0735] 步骤 1 :2-(4-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯

[0736] 将 2- 氯异烟酸甲酯 (18g,104.91mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(2.43g,2.10mmol) 溶于 THF(300mL) 中。将 (4- 三氟甲基) 苄基) 氯化锌 (II)(0.5M,在 THF 中)(273mL,137mmol) 加入到该黄色溶液中,并将烧瓶加热至 60℃过夜。通过加入甲醇来淬灭该反应混合物。用乙酸乙酯稀释该溶液,用 NH_4Cl(aq) 和水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用 Biotage 设备,将粗品色谱分离。洗脱液 :乙酸乙酯 - 庚烷 (起始 0-100) 和线性梯度,直到 100-0 为止。分离 2-(4-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯 (11.5g,37.1%)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 3.91(s,3H),4.25(s,2H),7.36(d,2H),7.54(d,2H),7.66-7.70(m,2H),8.68(d,1H)。

[0737] 步骤 2 :2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0738] 将 2-(4-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯 (11.5g,38.95mmol) 溶于乙酸 (200mL) 和甲醇 (100mL) 中。加入氧化铂 (IV)(0.177g,0.78mmol),并将混合物在 B üchi 氢化器中、在室温下、在 7bar 下氢化 6 小时。滤出催化剂。加入新的氧化铂 (IV)(0.18g,0.78mmol),并在 9bar 下继续氢化 7 小时。滤出催化剂,蒸发溶剂,并将残余物在乙酸乙酯和 Na_2CO_3(aq) 之间分配。用 $MgSO_4$ 干燥有机层,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。分离 2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (9.5g,81%)。

[0739] 步骤 3 :2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0740] 将 2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (9.5g,31.53mmol) 溶于 DIPEA(8.24ml,47.29mmol) 和二氯甲烷 (150mL) 中。逐滴加入氯甲酸甲酯 (3.58g,

37.50mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌1小时，用醚稀释，用1M HCl洗涤。用Na_2CO_3(aq)洗涤有机层，用$MgSO_4$干燥，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发，得到2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(10.9g,96%)。

[0741] 步骤4：1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0742] 将2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(10.9g,30.33mmol)溶于乙腈(80mL)和水(1.6mL)中，然后加入溴化锂(21.07g,242.67mmol)和三乙胺(16.82mL,121.33mmol)，并将得到的黄色悬浮液回流加热。加入水(60mL)和MTBE。用水(x2)提取有机相。向收集的水层中加入MTBE，并将溶液用HCl酸化至pH1，而后用MTBE(x2)提取。用Na_2SO_4干燥有机层，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发，得到1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸(9.14g,87%)。

[0743] 步骤5：顺式-1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0744] 将1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸(14.65g,42.43mmol)悬浮在MTBE(150mL)中，回流加热1分钟，然后在室温下搅拌3天。分离固体，并真空干燥。分离顺式-1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸(9.3g,63.5%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od) δ 1.68-1.77(m,1H),1.90-1.97(m,1H),1.99-2.10(m,2H),2.58-2.64(m,1H),2.83-2.89(m,1H),2.93-3.00(m,1H),3.16-3.31(m,1H),3.43(s,3H),3.86-3.92(m,1H),4.31-4.36(m,1H),7.36(d,2H),7.53(d,2H)。

[0745] 参考化合物47

[0746] 1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0747] 步骤1：4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯

[0748] 在氮气气氛中，在-20至-10℃，用30分钟向4-氧代-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(8.75g,27.75mmol)(Syngene)在DME(100mL)中的溶液中同时加入1-(异氰基甲基磺酰基)-4-甲苯(8.13g,41.63mmol)在100mL DME中的溶液和叔丁醇钾(83mL,83.26mmol)(1M)。在-20℃下搅拌该溶液2小时，而后升温至室温过夜。向该橙色反应混合物中加入水(200mL)，搅拌该溶液20分钟，而后用二乙醚(3x)和EtOAc(3x)提取。将合并的有机相用盐水洗涤一次，而后用Na_2SO_4干燥，蒸发，得到褐色油。利用硅胶快速色谱纯化该油，使用20-60% EtOAc在庚烷中的梯度作为洗脱液。分离黄色油状的4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(7.96g,87.9%)。

[0749] 步骤2：1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0750] 将在水(50mL)中的4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.1g,6.44mmol)、过氧化氢(5mL,206.78mmol)和氢氧化钾(3.61g,54.36mmol)加热至80℃过夜。将1M HCl和EtOAc加入到该反应混合物中。分离有机相，用Na_2SO_4干燥，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发，得到1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-哌啶-4-甲酸(1.67g,75%)。

[0751] 参考化合物48

[0752] 1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0753] 步骤1：2-(3-(三氟甲基)苄基)异烟酸甲酯

[0754] 在氮气气氛中，将2-氯异烟酸甲酯(8.1g,47.21mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(1.091g,0.94mmol)溶于THF(150mL)中。将(3-三氟甲基)苄基)氯化锌(II)(0.5M,在THF中)

(142mL,71mmol) 加入到该橙色溶液中,并将烧瓶加热至 60℃过夜。通过加入甲醇 (50mL) 来淬灭该反应混合物,蒸发除去大部分溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物,用 NH_4Cl(aq) 和水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用 Biotage 设备,将粗品色谱分离。洗脱液 :乙酸乙酯 - 庚烷,起始 20-80,线性梯度,直到 40-60 为止。分离 2-(3-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯 (12.83g,92%)。^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$) δ 3.93(s,3H),4.27(s,2H),7.37-7.56(m,4H),7.66-7.75(m,2H),8.67-8.76(m,1H)。

[0755] 步骤 2 :2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0756] 将 2-(3-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯 (12.83g,43.45mmol) 和氧化铂 (IV)(0.197g,0.87mmol) 加入到乙酸 (150mL) 中。将反应混合物在 Büchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 6 小时。滤出催化剂,加入新的氧化铂 (IV)(0.26g)。在 6bar 下继续氢化过夜。滤出催化剂,并将溶剂蒸发。将残余物溶于乙酸乙酯中,用 Na_2CO_3(aq) 洗涤。分离有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。分离粗品 2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (14.4g,110%)。

[0757] 步骤 3 :2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0758] 将 2-(3(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (6.0g,19.91mmol) 溶于 DIPEA(6.94mL,39.83mmol) 和二氯甲烷 (150mL) 中。逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.258g,23.90mmol)。加入醚,并将反应混合物用 1M HCl 和 Na_2CO_3(aq) 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发,得到 2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (6.1g,85%)。

[0759] 步骤 4 :1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸

[0760] 将 2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (6.1g,16.98mmol) 和 LiBr(11.79g,135.8mmol) 溶于乙腈 (60mL) 和水 (1.2mL) 中。加入三乙胺 (9.41mL,67.90mmol),并将得到的悬浮液回流加热 1 小时,然后冷却至室温,并搅拌过夜。在乙酸乙酯和 3M HCl 之间溶解。用乙酸乙酯提取水层一次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,通过硅藻土过滤,蒸发溶剂,得到 1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸 (5.8g,99%)。

[0761] 参考化合物 49

[0762] 1-(甲氧羰基)-2-(2-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸

[0763] 步骤 1 :(2-(三氟甲基) 苄基) 溴化锌 (II)

[0764] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛中,将锌粉 (2.489g,38.07mmol) 悬浮在无水四氢呋喃 (50mL) 中。将得到的悬浮液加热至 60℃,然后加入 1,2- 二溴乙烷 (0.126mL,1.46mmol),并在该温度下搅拌 15 分钟。将其冷却至室温,然后加入三甲基氯硅烷 (0.149mL,1.17mmol),并搅拌 20 分钟。逐滴加入 1-(溴甲基)-2-(三氟甲基) 苯 (4.46mL,29.28mmol) 在 THF(2mL) 中的溶液,并在室温下继续搅拌 4 小时。关掉搅拌,使沉淀沉降。在下一个转化中使用该上清液。

[0765] 步骤 2 :2-(2-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯

[0766] 在氮气气氛中,在干燥烧瓶中,将新制备的 (2-(三氟甲基) 苄基) 溴化锌 (II)(8.91g,29.28mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液加入到 2- 氯异烟酸甲酯 (3.35g,19.52mmol) 和二 (三叔丁基膦) 合钯 (0)(0.399g,0.78mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 溶液中。

将得到的红色混合物加热至60℃过夜(16小时)。冷却至室温后,通过加入10% aq NH_4Cl来淬灭反应物,并用乙酸乙酯稀释。相分离之后,用盐水洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥,蒸发。将残余物溶于100mLMTBE中。滤出不溶性物质,并将滤液蒸发。通过Biotage SNAP 340g KP-SIL纯化,洗脱液:等度庚烷/乙酸乙酯(8 : 2,1个CV),然后线性梯度庚烷/乙酸乙酯8 : 1至5 : 5(6个CV),得到黄色油状的2-(2-(三氟甲基)苄基)异烟酸甲酯(4.61g,80%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 3.91(s,3H),4.43(s,2H),7.28-7.40(m,2H),7.47(t,1H),7.54-7.65(m,1H),7.65-7.72(m,2H),8.71(d,1H)。MS m/z 296$(M+H)^+$

[0767] 步骤3:2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0768] 将2-(2-(三氟甲基)苄基)异烟酸甲酯(4.613g,15.62mmol)溶于乙酸(40mL)中,并加入氧化铂(IV)(0.26g,1.14mmol)。将得到的混合物在B üchi氢化器中、在室温和5bar下氢化3小时。加入更多的氧化铂(IV)(160mg),并在5bar下、在室温下继续氢化2小时。滤出催化剂,用MeOH洗涤,蒸发洗脱物。加入DCM和10% K_2CO_3,并将各相分离。用DCM提取水相,并将合并的有机相用水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到黄色油状的2-(2-(三氟甲基)苄基)-哌啶-4-甲酸甲酯(4.20g,89%)。MS m/z 302$(M+H)^+$

[0769] 步骤4:2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯

[0770] 将氯甲酸甲酯(1.399mL,18.07mmol)在DCM(40mL)中的溶液加入到2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(4.19g,13.9mmol)和DIPEA(7.28mL,41.69mmol)在DCM(60mL)中的溶液中。在室温下搅拌该反应混合物1.5小时,然后用饱和的$NaHCO_3$洗涤。分离各相,并使用相分离器干燥有机相,得到粗品2-(2-(三氟甲基)-苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(5.42g,109%)。MSm/z 360$(M+H)^+$

[0771] 步骤5:1-(甲氧羰基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0772] 将粗品2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(5.42g,15.15mmol)溶于乙腈(40mL)和水(0.800mL)中。加入溴化锂(9.66g,111.20mmol)和三乙胺(7.71mL,55.60mmol),并将混合物回流加热1小时45分钟。加入水(90mL)和MTBE。用水提取有机相。向收集的水层中加入MTBE,并将溶液用2M HCl酸化至pH1,而后用MTBE(x2)提取。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,蒸发,得到淡黄色半固体状的1-(甲氧羰基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸(4.72g,98%)。MS m/z 346$(M+H)^+$

[0773] 参考化合物50

[0774] 1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0775] 步骤1:(4-(三氟甲氧基)苄基)溴化锌(II)

[0776] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛中,将锌粉(0.769g,11.76mmol)悬浮在无水四氢呋喃(20mL)中。将得到的悬浮液加热至60℃,然后加入1,2-二溴乙烷(0.042mL,0.49mmol),并在该温度下搅拌15分钟。将其冷却至室温,然后加入三甲基氯硅烷(0.050mL,0.39mmol),并在室温下搅拌1小时。然后,用2分钟加入1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(2.5g,9.80mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液,然后在室温下继续搅拌22小时。关掉搅拌,使固体沉降。在下一个转化中使用该上清液。

[0777] 步骤2:2-(4-(三氟甲氧基)苄基)异烟酸甲酯

[0778] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛中,向2-氯异烟酸甲酯(4.80g,28mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.647g,0.56mmol)的四氢呋喃(50mL)中的溶液中加入新制备的(4-(三氟甲氧

基）苄基）溴化锌 (II)(12.56g,39.20mmol) 在四氢呋喃 (90mL) 中的溶液。将得到的亮黄色混合物加热至 60℃,保持 2 小时 30 分钟,然后冷却至室温。通过加入 10％ NH_4Cl 水溶液来淬灭反应物。将其用乙酸乙酯稀释。相分离之后,用盐水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。将残余物悬浮在 50mL MTBE 中,并超声处理,然后滤出黄色不溶性物质,并用 MTBE 洗涤。将滤液的体积增加至大约 150mL,然后加入 5mL MeOH,而后加入盐酸 (4M,在二噁烷中)(7.00mL,28.00mmol)。形成无色沉淀,然后将其再次溶解。蒸发溶剂。将残余物溶于大约 15mL DCM 中,而后加入 MTBE 和庚烷。形成油,将其研磨,几分钟之后,开始形成固体。将其超声处理,而后在室温下搅拌 20 分钟。收集形成的固体,并用 MTBE 洗涤,干燥。将固体溶于 DCM 中,并用 10％ K_2CO_3 洗涤。相分离之后,用 DCM 提取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发。分离浅黄色油状的 2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 异烟酸甲酯 (8.04g,92％)。^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 3.93(s,3H),4.22(s,2H),7.11-7.17(m,2H),7.24-7.31(m,2H),7.67-7.72(m,2H),8.68-8.72(m,1H)。MSm/z 312$(M+H)^+$

[0779] 步骤 3 :2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0780] 向 2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 异烟酸甲酯 (8.04g,25.83mmol) 在乙酸 (40mL) 中的溶液中加入氧化铂 (IV)(0.343g,1.51mmol),并将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在 5bar 下氢化 5 小时。通过硅藻土过滤盒过滤反应混合物,并将催化剂用甲醇洗涤。蒸发溶剂,将残余物溶于 DCM 中,并用 10％ Na_2CO_3 洗涤。相分离之后,用 DCM 提取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发。分离暗褐色油状的 2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (8.19g,100％)。MS m/z 318$(M+H)^+$

[0781] 步骤 4 :2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0782] 向 2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (8.19g,25.81mmol) 在 DCM(100mL) 中的溶液中加入 DIPEA(5.40mL,30.97mmol),而后加入氯甲酸甲酯 (2.236mL,28.39mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 30 分钟。蒸发溶剂,并将残余物在乙酸乙酯和 3.gM HCl 之间分配。相分离之后,用乙酸乙酯提取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发,得到黄色油。分离 2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (9.72g,100％)。MS m/z 376$(M+H)^+$

[0783] 步骤 5 :1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸

[0784] 向 2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (9.72g,25.90mmol) 在 MeCN(80mL) 和水 (1.6mL) 中的溶液中加入溴化锂 (18.2g,209.57mmol) 和三乙胺 (15mL,108.21mmol)。将得到的混合物回流加热 3 小时,然后冷却至室温。加入水和 MTBE。用水提取有机相两次。用 3.8M HCl 将收集的水层调节至 pH1,而后用 DCM(3x) 提取。通过硅藻土过滤盒过滤混合物。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发。分离浅黄色固体状的 1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸 (8.75g,94％)。MS m/z 360$(M-H)^-$

[0785] 参考化合物 51

[0786] 2-(4- 氯苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0787] 步骤 1 :2-(4- 氯苄基)-4- 氰基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯

[0788] 在氮气气氛中,用 1 小时向 2-(4- 氯苄基)-4- 氧代哌啶 -1- 甲酸叔丁酯 (8.737g,26.98mmol) 在 DME(200mL) 中的溶液中同时加入 1-(异氰基甲基 - 磺酰基)-4- 甲苯 (7.90g,40.47mmol) 在 200mL DME 中的溶液和叔丁醇钾 (81mL,80.94mmol),使得温度决不

升到0℃之上。在-20℃下搅拌该溶液2小时，而后升温至室温过夜。向该橙色反应混合物中加入水(200mL)，搅拌该溶液20分钟，而后用二乙醚(3x)和EtOAc(3x)提取。将有机相合并，用Na_2SO_4干燥，蒸发，得到褐色残余物。在Biotage(340g柱，3次操作，庚烷/EtOAc，梯度20-60％ EtOAc)上进一步纯化，得到2-(4-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.54g，61％)。^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$)δ，1.21-1.50(m，9H)，1.58-2.14(m，4H)，2.55-3.27(m，4H)，4.06-4.25(m，1H)，4.34-4.60(m，1H)，7.02-7.34(m，4H)。MS m/z 235，237$(M-C_5H_8O_2+H)^+$

[0789] 步骤2：2-(4-氯苄基)哌啶-4-甲酸盐酸盐

[0790] 将浓HCl(20mL，651.11mmol)加入到2-(4-氯苄基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.54g，16.55mmol)中，并将混合物搅拌20分钟。将该混合物转入20mL微波管瓶中。将管瓶封盖，并在单节点微波反应器中、在140℃下加热30分钟。浓缩反应溶液，得到粗品2-(4-氯苄基)哌啶-4-甲酸盐酸盐(5.34g，111％)。MS m/z 254，256$(M+H)^+$

[0791] 步骤3：2-(4-氯苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0792] 向粗品2-(4-氯苄基)哌啶-4-甲酸盐酸盐(5.34g，20.9mmol)中加入HCl(1.25M，在MeOH中，60mL)。将得到的悬浮液回流2小时，而后浓缩，得到淡黄色固体。将残余物吸收于饱和的$NaHCO_3$(100mL)中。用DCM(x3)提取水相，用相分离器干燥合并的有机层，蒸发，得到褐色油状的2-(4-氯苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(3.85g，87％)。MS m/z 268，270$(M+H)^+$

[0793] 步骤4：2-(4-氯苄基)哌啶-1，4-二甲酸二甲酯

[0794] 用30分钟向2-(4-氯苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(3.72g，13.2mmol)和DIPEA(4.85mL，27.78mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入氯甲酸甲酯(1.431mL，18.48mmol)在DCM(50mL)中的溶液。搅拌该反应溶液过夜(16小时)。用饱和的$NaHCO_3$洗涤有机相，使用相分离器干燥，蒸发，得到黄色油状的2-(4-氯苄基)哌啶-1，4-二甲酸二甲酯(4.74g，110％)。MS m/z 326，328$(M+H)^+$

[0795] 步骤5：2-(4-氯苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0796] 将2-(4-氯苄基)哌啶-1，4-二甲酸二甲酯(4.74g，14.55mmol)溶于四氢呋喃(15mL)中，而后加入LiOH(0.430g，17.97mmol)、MeOH(10mL)和水(10mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，并将残余物吸收于水中。通过加入2M HCl，将pH值调节至＜2。产物的可溶性差，用DCM和乙酸乙酯提取水相的企图失败。改为：浓缩该混合物，而后过滤，用水洗涤，干燥，得到黄色固体物质。水相确实含有一些产物，用DCM(x3)提取，用相分离器干燥，得到大约500mg。分离粗品2-(4-氯苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(4.27g，定量)。MS m/z 312，314$(M+H)^+$

[0797] 参考化合物52

[0798] 1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-甲酸

[0799] 步骤1：(4-(甲基磺酰基)苄基)溴化锌(II)

[0800] 在氮气气氛中，将锌粉(2.81g，42.97mmol)悬浮在THF(50mL)中，并加热到60℃。加入1，2-二溴乙烷(0.336g，1.79mmol)，并在60℃搅拌15分钟。将其冷却至环境温度，加入TMSCl(0.156g，1.43mmol)，并在环境温度下搅拌15分钟。用15分钟加入溶于THF(50mL)中的1-(溴甲基)-4-(甲基磺酰基)苯(8.92g，35.81mmol)，并将得到的混合物在环境温度下搅拌过夜。停止搅拌，并将上清液用于下一个反应。

[0801] 步骤2：2-(4-(甲基磺酰基)苄基)异烟酸甲酯

[0802] 在氮气气氛中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.12g，29.84mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(1.379g，1.19mmol) 溶于 THF(50mL) 中。加入新制备的 4-(甲基磺酰基) 苄基) 溴化锌 (II)(11.26g，35.81mmol) 在 THF(100mL) 中的溶液，并将反应混合物加热到 60℃，保持 3 小时。加入水 (20mL)。将其用 $NaHCO_3$(aq) 稀释，并用二乙醚提取。用 NaCl(aq) 洗涤有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，蒸发。使用 Biotage 设备纯化。乙酸乙酯和己烷用作洗脱液。梯度 :0％至 100％的乙酸乙酯。分离 2-(4-(甲基磺酰基) 苄基)- 异烟酸甲酯 (8.0g，88％)。^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 3.00(s，3H)，3.92(s，3H)，4.28(s，2H)，7.45(d，2H)，7.68-7.72(m，2H)，7.85(d，2H)，8.69(d，1H)。MS m/z 306$(M+H)^+$

[0803] 步骤 3 :2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0804] 将 2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 异烟酸甲酯 (8.0g，26.2mmol) 溶于乙酸 (250mL) 中。加入活性碳，并搅拌 30 分钟。滤出活性碳。向该溶液中加入 PtO_2(0.119g，0.52mmol)，并将反应混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 9bar 下氢化过夜。滤出催化剂。蒸发溶剂。将粗品在 Na_2CO_3(aq) 和乙酸乙酯之间分配。用 Na_2SO_4 干燥有机层，通过硅藻土过滤，蒸发，得到 2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (5.38g，65.9％)。

[0805] 步骤 4 :2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -1，4- 二甲酸二甲酯

[0806] 将 2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (5.88g，18.88mmol) 溶于 DIPEA(4.93mL，28.32mmol) 和二氯甲烷 (150mL) 中。逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.141g，22.66mmol)，并将反应混合物室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，并将残余物在 1M $KHSO_4$ 和二乙醚之间分配。用 Na_2SO_4 干燥有机层，通过硅藻土过滤，蒸发，得到 2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -1，4- 二甲酸二甲酯 (5.5g，79％)。

[0807] 步骤 5 :1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸

[0808] 将 2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -1，4- 二甲酸二甲酯 (5.5g，14.89mmol) 溶于乙腈 (50mL) 和水 (1mL) 中，然后加入溴化锂 (10.34g，119.10mmol) 和三乙胺 (8.25mL，59.55mmol)，并将得到的悬浮液回流加热 2 小时。加入水和 MTBE。用水 (x2) 提取有机相。向收集的水层中加入乙酸乙酯，并将溶液用 HCl 酸化至 pH1，而后用乙酸乙酯提取两次。干燥 (Na_2SO_4) 有机层，通过硅藻土过滤，蒸发，得到 1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.2g，79％)。MS m/z 354$(M-H)^-$

[0809] 参考化合物 53

[0810] 2-(3，4- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0811] 步骤 1 :2-(3，4- 二氟苄基) 异烟酸甲酯

[0812] 在氮气气氛中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.6g，32.64mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(0.754g，0.65mmol) 溶于 THF(100mL) 中。加入 (3，4- 二氟苄基) 溴化锌 (II)(0.5M，在 THF 中)(100mL，50.00mmol)，并将褐色溶液在 60℃搅拌过夜。通过加入甲醇 (50mL) 来淬灭该反应物。用 EtOAc 稀释该溶液，用 NH_4Cl(aq) 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，过滤，蒸发，得到黄色油。通过 Biotage SNAP 340g KP-SIL 纯化该化合物，洗脱液 :等度庚烷 / 乙酸乙酯 (8 ： 2，2 个 CV)，然后线性梯度庚烷 / 乙酸乙酯 8 ： 2 至 5 ： 5(6 个 CV)，得到黄色油状的 2-(3，4- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (7.7g，90％)。^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 3.93(s，3H)，4.16(s，2H)，6.94-7.01(m，1H)，7.02-7.12(m，2H)，7.66-7.71(m，2H)，8.70(dd，1H)。MS m/z264$(M+H)^+$

[0813] 步骤 2 :2-(3，4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0814] 将 2-(3,4- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (7.7g,29.25mmol) 溶于乙酸 (75mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.332g,1.46mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 4 小时 45 分钟。加入更多的氧化铂 (IV)(0.116g,0.73mmol),并在 5bar 下继续氢化 2 小时。加入更多的氧化铂 (IV)(0.116g,0.73mmol),并在 5bar 下继续氢化 1 小时 20 分钟。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,蒸发洗脱物。加入 DCM 和 10% K_2CO_3,并将各相分离。用盐水洗涤有机层,通过相分离器,蒸发,得到褐色油状的粗品 2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (8.133g,103%)。MS m/z 270$(M+H)^+$

[0815] 步骤 3 :2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0816] 将 2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (8.115g,30.14mmol) 溶于 DCM(200mL) 和 DIPEA(6.30mL,36.16mmol) 中,然后加入氯甲酸甲酯 (3.3mL,41.91mmol)。在室温下搅拌该溶液 2 小时。用 0.1M HCl 和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器,蒸发。将残余物再溶解在醚 / 戊烷 (80/20) 中,用 1M HCl 洗涤该溶液 5 次,然后用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,蒸发,得到 2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (7.05g,71%)。MS m/z 328$(M+H)^+$

[0817] 步骤 4 :2-(3,4- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0818] 将 2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (7.010g,21.42mmol) 溶于乙腈 (75mL) 和水 (1.5mL) 中。加入溴化锂 (14.88g,171.33mmol) 和三乙胺 (11.87mL,85.66mmol),并将得到的黄色悬浮液回流加热 3 小时。加入水 (100mL) 和 MTBE(300mL)。用水 (x2) 提取有机相。用 3.8M HCl 将收集的水层酸化至 pH1,而后用 MTBE(x2) 提取。用水洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得到黄色固体状的 2-(3,4- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (6.62g,99%)。MS m/z 314$(M+H)^+$

[0819] 参考化合物 54

[0820] 2-(2,5- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0821] 步骤 1 :2-(2,5- 二氟苄基) 异烟酸甲酯

[0822] 在氮气气氛中,向 2- 氯异烟酸甲酯 (5.6g,32.64mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(0.754g,0.65mmol) 在无水 THF(100mL) 中的溶液中逐滴加入 (2,5- 二氟苄基) 溴化锌 (II)(0.5M,在 THF 中)(100mL,50.00mmol)。将反应混合物在 60℃下加热 15 小时。通过加入甲醇 (50mL) 来淬灭该反应混合物,而后过滤。减压蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯中,用饱和的 NH_4Cl 溶液和盐水洗涤,然后干燥。减压蒸发溶剂。将残余物悬浮在乙醇中,过滤,并将固体用乙醇洗涤。浓缩滤液。将残余物溶于 MTBE(150mL) 中,然后加入 HCl(4M,在二噁烷中,8.15mL) 和 MeOH(7.5mL)。将得到的悬浮液搅拌 20 分钟,收集固体,用 MTBE(x2) 洗涤,并空气干燥。将固体溶于 DCM(200mL) 中,并用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤。使用相分离器干燥有机相,蒸发,得到 2-(2,5- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (6.8g,79%)。MS m/z 264$(M+H)^+$

[0823] 步骤 2 :2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0824] 将 2-(2,5- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (6.8g,25.83mmol) 和氧化铂 (IV)(0.293g,1.29mmol) 在乙酸 (68mL) 中的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 5 小时。加入更多的 PtO_2(190mg),并在室温和 5bar 下继续额外氢化 80 分钟。通过硅藻土过滤反应混合物,并将催化剂用甲醇洗涤。浓缩滤液,将残余物溶于 DCM 中,用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤,并使用相分离器干燥有机层。减压蒸发溶剂。将残余物溶于异己烷 / 醚中,过滤。真空蒸

发溶剂，得到 2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (6.65g,96％)。MS m/z270(M+H)$^+$

[0825] 步骤 3 :2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0826] 在室温下，在氮气气氛中，向 2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (6.65g,24.69mmol) 在 DCM(100mL) 和 DIPEA(5.16mL,29.63mmol) 中的溶液中逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.53mL,32.10mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。用 0.15M HCl(250mL) 淬灭该反应物。分离有机相，用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤，使用相分离器干燥，蒸发，得到 2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.1g,100％)。MS m/z 328(M+H)$^+$

[0827] 步骤 4 :2-(2,5- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0828] 向 2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.08g,24.69mmol) 在乙腈 (85mL) 和水 (1.7mL) 中的溶液中加入溴化锂 (4.95mL,197.48mmol) 和三乙胺 (13.69mL,98.74mmol)。将该反应混合物回流加热 2.5 小时，然后冷却至室温。加入水 (150mL) 和 MTBE(300mL)。分离水相，并将有机相用水提取两次。将水相合并，加入 4.0M HCl，直到获得 pH1 为止。用 MTBE(300mL x2) 提取水溶液。合并有机相，用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，减压蒸发，得到 2-(2,5- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.4g,96％)。MS m/z 314(M+H)$^+$

[0829] 参考化合物 55

[0830] 2-(2,6- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0831] 步骤 1 :2-(2,6- 二氟苄基) 异烟酸甲酯

[0832] 在氮气气氛中，将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.600g,32.64mmol) 和 Pd(PPh3)4(0.754g,0.65mmol) 溶于 THF(100mL) 中，并加入 (2,6- 二氟苄基) 溴化锌 (II)(0.5M，在 THF 中，100mL,50.00mmol)，将得到的溶液在 60℃下搅拌 4 小时，而后将其冷却至室温，并用甲醇 (50.0mL) 淬灭。用 EtOAc 稀释该混合物，用饱和的 NH_4Cl 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机相，过滤，蒸发。将粗产物溶于 MTBE(200mL) 中，滤出固体，逐滴加入 HCl(4M，在二噁烷中，8.16mL,32.64mmol)。搅拌该混合物 10 分钟，而后滤出沉淀，用 MTBE 洗涤，并溶于 MTBE/ 饱和的 $NaHCO_3$ 中。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，过滤，蒸发，得到白色固体状的 2-(2,6- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (5.03g,58.6％)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 3.92(s,3H),4.29(s,2H),6.87-6.97(m,2H),7.18-7.29(m,1H),7.61-7.73(m,2H),8.63-8.70(m,1H)。MS m/z 264(M+H)$^+$

[0833] 步骤 2 :2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0834] 将 2-(2,6- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (5.031g,19.11mmol) 溶于乙酸 (49mL) 中，并加入氧化铂 (IV)(0.217g,0.96mmol)。将混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 5 小时。加入更多的氧化铂 (IV)(0.108g,0.48mmol)，并继续氢化 1 小时。加入额外的氧化铂 (IV)(0.108g,0.48mmol)，并将混合物再次氢化 1.5 小时。加入更多的氧化铂 (IV)(0.108g,0.48mmol)。总共 8.5 小时之后，通过硅藻土过滤反应混合物，并将催化剂用 MeOH 洗涤。浓缩洗脱物，加入 DCM 和 1M K_2CO_3。分离各相，并将有机相用盐水洗涤，而后干燥，浓缩，得到 2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (5.01g,97％)。MS m/z 270(M+H)$^+$

[0835] 步骤 3 :2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0836] 将 2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (5.008g,18.60mmol) 溶于 DCM(121mL) 和 DIPEA(3.89mL,22.32mmol) 中，而后加入氯甲酸甲酯 (2.050mL,26.04mmol)。在室温下 3.5 小时之后，用 0.1M HCl 和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤该溶液。干燥有机相，浓缩，得到 2-(2,

6- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.98g,98%)。MS m/z 328(M+H)$^+$

[0837] 步骤 4 :2-(2,6- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0838] 将 2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.98g,18.27mmol) 溶于乙腈 (50mL) 和水 (1mL) 中,然后加入溴化锂 (12.69g,146.16mmol) 和三乙胺 (10.13mL,73.08mmol)。将该悬浮液回流加热 3.5 小时,然后加入水 (60mL) 和 MTBE(180mL)。用水 (x2) 提取有机相。用 3.8M HCl 将合并的水相酸化至 pH1,而后用 MTBE(x2) 提取。用水洗涤合并的有机相,用 $MgSO_4$ 干燥,通过硅藻土过滤,浓缩,得到浅黄色固体状的 2-(2,6- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.72g,82%)。MS m/z 314(M+H)$^+$

[0839] 参考化合物 56

[0840] 2-(3,5- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0841] 步骤 1 :2-(3,5- 二氟苄基) 异烟酸甲酯

[0842] 在氮气气氛中,将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.600g,32.64mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$(0.754g,0.65mmol) 溶于 THF(100mL) 中,然后加入 (3,5- 二氟苄基) 氯化锌 (II)(0.5M, 在 THF 中,100mL,50.00mmol),并将得到的溶液在 60℃下搅拌 3 小时,而后将其冷却至室温,并用甲醇 (50.0mL) 淬灭。用 EtOAc 稀释该混合物,用饱和的 NH_4Cl 洗涤。干燥有机相,浓缩。在 Biotage®KP-SIL 340g 柱上用自动快速色谱纯化残余物,洗脱液等度庚烷 /EtOAc(8 ∶ 2,2 个 CV)、然后 20% 至 50% 的 EtOAc 在庚烷中的梯度 (6 个 CV) 用作移动相。分离油状的 2-(3,5- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (7.42g,86%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 3.94(s,3H),4.18(s,2H),6.66(tt,1H),6.74-6.82(m,2H),7.67-7.75(m,2H),8.67-8.75(m,1H)。MS m/z 264(M+H)$^+$

[0843] 步骤 2 :2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0844] 将 2-(3,5- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (7.417g,28.18mmol) 溶于乙酸 (72mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.320g,1.41mmol)。将混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 5 小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并将催化剂用 MeOH 洗涤。浓缩洗脱物,加入 DCM 和 1M K_2CO_3。分离各相,并将有机相用盐水洗涤,而后干燥,浓缩,得到 2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.08g,93%)。MS m/z 270(M+H)$^+$

[0845] 步骤 3 :2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0846] 将 2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.082g,26.30mmol) 溶于 DCM(170mL) 和 DIPEA(5.50mL,31.56mmol) 中,然后加入氯甲酸甲酯 (2.88mL,36.58mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 3 小时,然后加入额外的氯甲酸甲酯 (0.7mL,8.89mmol)。搅拌该溶液 30 分钟,然后用 0.1M HCl 和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤。干燥有机相,浓缩,得到 2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.55g,99%)。MS m/z 328(M+H)$^+$

[0847] 步骤 4 :2-(3,5- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0848] 将 2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.459g,25.84mmol) 溶于乙腈 (85mL) 和水 (1.7mL) 中。加入溴化锂 (17.95g,206.74mmol) 和三乙胺 (14.33mL,103.37mmol)。将该悬浮液回流加热 1.5 小时,而后加入水 (100mL) 和 MTBE(300mL)。用水 (x2) 提取有机相。用 3.8M HCl 将合并的水相酸化至 pH1,而后用 MTBE(x2) 提取。用水洗涤合并的有机相,用 $MgSO_4$ 干燥,通过硅藻土过滤,浓缩。将粗产物再溶解在 MTBE 中,并用 0.1MHCl(x2) 和水洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机相,浓缩,得到 2-(3,5- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (6.88g,85%)。MS m/z 314(M+H)$^+$

[0849] 参考化合物 57

[0850] 2-(2,4- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0851] 步骤 1 :2-(2,4- 二氟苄基) 异烟酸甲酯

[0852] 在氮气气氛中,将 2- 氯异烟酸甲酯 (5.2g,30.31mmol) 和 Pd(PPh3)4(0.700g,0.61mmol) 溶于 THF(100mL) 中,加入 (2,4- 二氟苄基) 氯化锌 (II)(0.5M,在 THF 中,90mL,45.00mmol),并将褐色溶液在 60℃搅拌过夜 (18 小时)。通过加入甲醇 (50.0mL) 来淬灭该反应物。用 EtOAc 稀释该溶液,用 NH_4Cl(aq) 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,得到红色油。将粗品再溶解于 MTBE(200mL) 中,并滤出固体。在搅拌期间逐滴加入盐酸 (4M,在二噁烷中,7.58mL,30.31mmol),形成悬浮液。在室温下搅拌该悬浮液 15 分钟。过滤收集固体,并用 MTBE 洗涤。将固体溶于 MTBE/ 饱和的 $NaHCO_3$ 中。分离各相,用 Na_2SO_4 干燥有机相,过滤,蒸发,得到红色油状的 2-(2,4- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (7.011g,88%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 3.93(s,3H),4.20(s,2H),6.77-6.88(m,2H),7.18-7.25(m,1H),7.62-7.73(m,2H),8.69(dd,1H)。MS m/z 264$(M+H)^+$

[0853] 步骤 2 :2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0854] 将 2-(2,4- 二氟苄基) 异烟酸甲酯 (7.011g,26.63mmol) 溶于乙酸 (50mL) 中,并加入氧化铂 (IV)(0.302g,1.33mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 4.5 小时。加入更多的氧化铂 (IV)(174mg),并在 5bar 下、在室温下继续氢化 2 小时。加入额外的氧化铂 (IV)(185mg),并在 5bar 下、在室温下继续氢化 2 小时。滤出催化剂,用 MeOH 洗涤,蒸发洗脱物。加入 DCM 和 10% K_2CO_3,并将各相分离。用 DCM 提取水相,并将合并的有机相用水洗涤,通过相分离器,蒸发,得到黄色油状的 2-(2,4- 二氟苄基)- 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.103g,99%)。MS m/z 270$(M+H)^+$

[0855] 步骤 3 :2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0856] 向 2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (7.1g,26.37mmol) 在 DCM(100mL) 中的溶液中加入 DIPEA(6.5mL,37.32mmol),而后逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.3mL,29.21mmol)。加入完成之后,在室温下搅拌该反应混合物 4 小时,然后加入 2M HCl。用 MTBE 稀释有机层,过滤该双相混合物,除去不溶性物质,相分离之后,用盐水和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发,得到黑色油状的 2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.51g,99%)。MS m/z 328$(M+H)^+$

[0857] 步骤 4 :2-(2,4- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0858] 向溴化锂 (18.06g,207.99mmol) 在乙腈 (80mL) 和水 (1.6mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (14.42mL,104.00mmol),而后加入 2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (8.51g,26.00mmol) 在乙腈 (40mL) 中的溶液。将得到的混合物回流加热 2 小时 30 分钟,然后冷却至室温,加入水和 MTBE。用水提取有机相两次。用 3.8M HCl 将收集的水层调节至 pH1,而后用 DCM(3x) 提取。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发,得到橙色固体状的 2-(2,4- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.48g,92%)。MS m/z 314$(M+H)^+$

[0859] 参考化合物 58

[0860] 2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0861] 步骤 1 :(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基) 溴化锌 (II)

[0862] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛中,将锌粉 (1.526g,23.34mmol) 悬浮在无水

THF(12.5mL)中。将得到的悬浮液加热至60℃，然后加入1,2-二溴乙烷(0.084mL，0.97mmol)，并在该温度下搅拌15分钟。将其冷却至室温，然后加入三甲基氯硅烷(0.099mL,0.78mmol)，并在室温下搅拌20分钟。然后，用7分钟加入溶于无水THF(12.5mL)中的1-(溴甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯(5g,19.45mmol)，并在室温下继续搅拌1小时，然后关掉搅拌，使固体沉降。在下一个转化中使用该上清液。

[0863] 步骤2：2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)异烟酸甲酯

[0864] 在氮气气氛中，将2-氯异烟酸甲酯(3.0g,17.48mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.606g，0.52mmol)溶于THF(50mL)中。将新制备的(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)溴化锌(II)(5.41g,19.45mmol)在THF(25mL)中的溶液加入到该黄色溶液中，并将烧瓶加热至60℃过夜。通过加入甲醇来淬灭该反应混合物。用乙酸乙酯稀释该溶液，用NH_4Cl和水洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发。使用Biotage设备，将残余物色谱分离。洗脱液：乙酸乙酯-庚烷，起始20-80，线性梯度，直到60-40为止。分离2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)异烟酸甲酯(4.1g,75％产率)。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$)δ3.94(s,3H)，4.25(s,2H)，7.13-7.22(m,2H)，7.33(s,1H)，7.69-7.75(m,2H)，8.70-8.74(m,1H)。MS m/z 314$(M+H)^+$

[0865] 步骤3：2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0866] 向2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)异烟酸甲酯(4.5g,14.37mmol)在乙酸(50mL)中的溶液中加入氧化铂(IV)(0.36g,1.59mmol)，并将得到的混合物在5bar下、在B üchi氢化器中氢化3小时45分钟。通过硅藻土过滤器过滤反应混合物，并将催化剂用甲醇洗涤。蒸发溶剂，将残余物溶于DCM中，并用10％Na_2CO_3洗涤。相分离之后，用DCM提取水层。用$MgSO_4$干燥合并的有机层，蒸发。分离浅黄色油状的2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(4.11g,90％)，当静置时，其部分地固化。MS m/z 320$(M+H)^+$

[0867] 步骤4：2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)啶-1,4-二甲酸二甲酯

[0868] 向在冰浴中冷却的2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(4.10g，12.84mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入DIPEA(3.5mL,20.09mmol)，而后加入氯甲酸甲酯(1.112mL,14.12mmol)。加入完成之后，在室温下搅拌该反应混合物2小时。蒸发溶剂，并将残余物在乙酸乙酯和3.8M HCl之间分配。相分离之后，用盐水洗涤有机层，然后用$MgSO_4$干燥，蒸发，得到浅黄色油状的粗品2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(4.94g,102％)。MS m/z 378$(M+H)^+$

[0869] 步骤5：2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0870] 向2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(4.94g,13.09mmol)在乙腈(60mL)和水(1.2mL)中的溶液中加入溴化锂(9.10g,104.74mmol)和三乙胺(7.26mL,52.37mmol)。将得到的混合物回流加热2小时，然后冷却至室温。加入水，蒸发除去乙腈。用水进一步稀释水层，然后用MTBE洗涤。用水提取有机层。用3.8M HCl酸化合并的水层，形成无色沉淀。用DCM提取水层三次。用$MgSO_4$干燥合并的有机层，蒸发。分离浅黄色粘性油状的2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(4.58g，96％)。MS m/z 364$(M+H)^+$

[0871] 参考化合物59

[0872] 2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0873] 步骤 1 :(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 溴化锌 (II)

[0874] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛中,将锌粉 (3.05g,46.69mmol) 悬浮在无水四氢呋喃 (25mL) 中。将得到的悬浮液加热至 60℃,然后加入 1,2- 二溴乙烷 (0.168mL,1.95mmol),并在该温度下搅拌 15 分钟。将其冷却至室温,然后加入三甲基氯硅烷 (0.2mL,1.58mmol),并在室温下搅拌 1 小时 15 分钟。然后,在冰冷却下,以 6 个等份、每 10 分钟加入 1 份 4-(溴甲基)-2- 氟 -1-(三氟甲基) 苯 (10g,38.91mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。加入完成之后,除去冰浴,并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。然后关掉搅拌,使固体沉降。在下一个转化中使用该上清液。

[0875] 步骤 2 :2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯

[0876] 在氮气气氛中,在干燥烧瓶中,向 2- 氯异烟酸甲酯 (5.15g,30mmol) 和 Pd(PPh3)4(0.693g,0.60mmol) 在四氢呋喃 (40mL) 中的溶液中加入新制备的 (3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 溴化锌 (II)(12.55g,38.91mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液。将得到的亮黄色混合物加热至 60℃,保持 2 小时 20 分钟,然后冷却至室温。通过加入 10% NH_4Cl 来淬灭反应物。将其用乙酸乙酯稀释。相分离之后,用盐水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。将残余物悬浮在 150mL MTBE 中,并超声处理,然后滤出黄色不溶性物质,并用 MTBE 洗涤。将滤液的体积增加到大约 200mL,然后逐滴加入盐酸 (7.50mL,30.00mmol)(4M,在二噁烷中)。形成无色沉淀。将得到的悬浮液搅拌大约 1 小时,然后超声处理 2 分钟。收集形成的固体,并用 MTBE 洗涤,干燥。将固体溶于 DCM 中,并用 10% K_2CO_3 洗涤。相分离之后,用 DCM 提取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发。分离淡橙色油状的 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯 (8.26g,88%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 3.94(s,3H),4.24(s,2H),7.06-7.18(m,2H),7.52(t,1H),7.69-7.75(m,2H),8.68-8.75(m,1H)。MS m/z 314$(M+H)^+$

[0877] 步骤 3 :2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯

[0878] 向 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 异烟酸甲酯 (8.26g,26.37mmol) 在乙酸 (50mL) 中的溶液中加入氧化铂 (IV)(0.44g,1.94mmol),并将得到的混合物在 5bar 下、在 B üchi 氢化器中氢化 8 小时。通过硅藻土过滤盒过滤反应混合物,并将催化剂用甲醇洗涤。蒸发溶剂,将残余物溶于 DCM 中,并用 10% Na_2CO_3 洗涤。相分离之后,用 DCM 提取水层。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发。分离浅黄色油状的 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (8.4g,100%),当静置时,其部分地固化。MS m/z 320$(M+H)^+$

[0879] 步骤 4 :2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0880] 向在冰浴中冷却的 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯 (5.96g,18.67mmol) 在 DCM(100mL) 中的溶液中加入 DIPEA(4mL,22.96mmol),而后加入氯甲酸甲酯 (1.617mL,20.53mmol)。加入完成之后,在室温下搅拌该反应混合物 2 小时。蒸发溶剂,并将残余物在乙酸乙酯和 3.8M HCl 之间分配。相分离之后,用盐水洗涤有机层,然后用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。分离浅黄色油状的 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (7.17g,102%)。

[0881] 步骤 5 :2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0882] 向 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (7.17g,19.00mmol) 在乙腈 (60mL) 和水 (1.2mL) 中的溶液中加入溴化锂 (13.20g,152.02mmol) 和三乙胺 (10.54mL,76.01mmol)。将得到的混合物回流加热 2 小时,然后冷却至室温。加入水,蒸发

除去乙腈。用水进一步稀释水层，然后用 MTBE 洗涤。用水提取有机层。用 3.8M HCl 酸化合并的水层，形成无色沉淀。用 DCM 提取固体 6 次。用 DCM 再次提取水层两次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，蒸发。分离灰白色固体状的 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (6.56g，95％)。MS m/z 364(M+H)$^+$

[0883] 参考化合物 60

[0884] 1-(甲氧羰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸

[0885] 步骤 1 :(3,4,5- 三氟苄基) 溴化锌 (II)

[0886] 将锌粉 (2.62g，40.00mmol) 和氯化锂 (1.696g，40.00mmol) 加入到干燥烧瓶中，并在真空条件下加热到 150℃，保持 30 分钟。使烧瓶达到室温。加入 THF(20mL) 和 1,2- 二溴乙烷 (0.115mL，1.33mmol)。加热该混合物，直到出现沸腾为止，然后使烧瓶达到室温。加入三甲基氯硅烷 (0.034mL，0.27mmol)，并将混合物再次加热，直到出现沸腾为止。用冰浴冷却烧瓶，然后逐滴加入溶于 THF(5mL) 中的 5-(溴甲基)-1,2,3- 三氟苯 (6g，26.67mmol)。除去冰浴，并将反应物在室温下搅拌 20 小时。使固体沉降，并将上清液用于下一个转化。

[0887] 步骤 2 :2-(3,4,5- 三氟苄基) 异烟酸甲酯盐酸盐

[0888] 在氮气气氛下，将 2- 氯异烟酸甲酯 (3.5g，20.40mmol) 溶于 THF(30mL) 中。加入二 (三叔丁基膦) 合钯 (0)(0.208g，0.41mmol)。然后加入新制备的 (3,4,5- 三氟苄基) 溴化锌 (II)(1.06M，在 THF 中)(25.1mL，26.65mmol)，并将反应混合物在 60℃下搅拌 3 小时。加入水 (15mL)，并将 THF 蒸发。用饱和的 $NaHCO_3$ 稀释反应混合物，用 EtOAc(3x) 提取。将合并的有机相用饱和的 $NaHCO_3$、水、NH_4Cl 和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，真空蒸发，得到红色油 (5g)。加入 MTBE(70mL)，滤出不溶性物质，用 MTBE(10mL) 洗涤。向滤液中逐滴加入盐酸 (4M，在二噁烷中，5.10mL，20.40mmol)，形成橙色沉淀。用冰浴冷却该混合物。滤出沉淀，用冷 MTBE 洗涤，真空干燥，得到橙色固体状的 2-(3,4,5- 三氟苄基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (4.00g，61.7％)。^{1}HNMR(600MHz，CD_3OD) δ 4.02(s,3H)，4.45(s,2H)，7.13-7.22(m,2H)，8.24-8.32(m,2H)，8.87-8.93(m,1H)。MS m/z 282(M+H)$^+$

[0889] 步骤 3 :2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐

[0890] 将 2-(3,4,5- 三氟苄基) 异烟酸甲酯盐酸盐 (4g，12.59mmol) 溶于 MeOH(45mL) 中，并加入氧化铂 (IV)(0.143g，0.63mmol)。将得到的混合物在 B üchi 氢化器中、在室温和 5bar 下氢化 3 小时。加入额外的氧化铂 (IV)(0.029g，0.13mmol)，并继续氢化 20 分钟。滤出催化剂，用 MeOH 洗涤。真空蒸发滤液，得到褐色固体状的 2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3.96g，97％)。MS m/z 288(M+H)$^+$

[0891] 步骤 4 :2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯

[0892] 将 2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸甲酯盐酸盐 (3.957g，12.22mmol) 和 DIPEA(4.68mL，26.89mmol) 溶于 DCM(20mL) 中，并加入氯甲酸甲酯 (1.059mL，13.45mmol)。在室温下搅拌该反应物 18 小时，用 DCM(200mL) 稀释，用 0.1M HCl(2x 200mL)、饱和的 $NaHCO_3$(200mL) 洗涤，通过相分离器干燥，真空蒸发，得到褐色油状的 2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (4.01g，95％)。MS m/z 346(M+H)$^+$

[0893] 步骤 5 :1-(甲氧羰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸

[0894] 将 2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (4.01g，11.61mmol) 溶于乙腈 (40mL) 和水 (0.8mL) 中。加入溴化锂 (2.329mL，92.90mmol)，而后加入三乙胺 (6.44mL，

46.45mmol)。将反应物回流2小时。将反应物冷却至室温。加入水(200mL)和MTBE(150mL),摇动,并将各相分离。用水(2x150mL)提取有机相。用3M HCl将合并的水相酸化至pH1,而后用MTBE(2x400mL)提取。用Na_2SO_4干燥合并的有机相,过滤,真空蒸发,得到浅褐色泡沫状的1-(甲氧羰基)-2-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酸(3.42g,89%)。MS m/z330$(M-H)^-$

[0895] 参考化合物61

[0896] 2-(3,5-二叔丁基苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0897] 步骤1:(3,5-二叔丁基苄基)溴化锌(II)

[0898] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛中,将锌粉(2.493g,38.13mmol)悬浮在无水四氢呋喃(23mL)中。将得到的悬浮液加热至60℃,然后加入1,2-二溴乙烷(0.137mL,1.59mmol),并在该温度下搅拌15分钟。将其冷却至室温,然后加入三甲基氯硅烷(0.161mL,1.27mmol),并在室温下搅拌45分钟。然后,用10分钟加入溶于无水四氢呋喃(23.00mL)中的1-(溴甲基)-3,5-二叔丁基苯(9g,31.77mmol)。在室温下继续搅拌16小时,然后关掉搅拌,使固体沉降。在下一个转化中使用该上清液。

[0899] 步骤2:2-(3,5-二叔丁基苄基)异烟酸甲酯

[0900] 在氮气气氛中,在干燥烧瓶中,向2-氯异烟酸甲酯(4g,23.31mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.539g,0.47mmol)在四氢呋喃(120mL)中的溶液中加入新制备的(3,5-二叔丁基苄基)溴化锌(II)(11.08g,31.78mmol)在四氢呋喃(46mL)中的溶液。将得到的亮黄色溶液加热至60℃,保持35分钟,然后在室温下搅拌1小时。通过加入甲醇(50mL)来淬灭该反应。用EtOAc稀释溶液,用NH_4Cl洗涤。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤,蒸发,得到褐色油。将粗品再溶解于MTBE(180mL)中,并滤出固体。在搅拌期间逐滴加入盐酸(4M,在二噁烷中,6.42mL,25.66mmol),形成悬浮液。在室温下搅拌该悬浮液10分钟。过滤收集固体,并用MTBE洗涤。再溶解于MTBE/饱和的$NaHCO_3$中。分离各相,用Na_2SO_4干燥有机相,过滤,蒸发,得到褐色油状的2-(3,5-二叔丁基苄基)异烟酸甲酯(7.132g,90%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.28(s,18H),3.89(s,3H),4.19(s,2H),7.11(d,2H),7.27(t,1H),7.64(dd,1H),7.71(s,1H),8.68(d,1H)。MS m/z 340$(M+H)^+$

[0901] 步骤3:2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-4-甲酸甲酯

[0902] 将2-(3,5-二叔丁基苄基)异烟酸甲酯(3.538g,10.42mmol)溶于乙酸(30mL)中,并加入氧化铂(IV)(0.118g,0.52mmol)。将得到的混合物在B ü chi氢化器中、在室温和5bar下氢化5小时45分钟。滤出催化剂,用MeOH洗涤,蒸发洗脱物。加入DCM和10%K_2CO_3,并将各相分离。用盐水洗涤有机层,通过相分离器,蒸发,得到米色油状的粗品2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(3.80g,106%)。MS m/z 346$(M+H)^+$

[0903] 步骤4:2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯

[0904] 将2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-4-甲酸甲酯(3.691g,10.68mmol)溶于DCM(80mL)中,并加入DIPEA(2.233mL,12.82mmol),而后加入氯甲酸甲酯(1.262mL,16.02mmol)。在室温下搅拌该溶液1.5小时。用0.1M HCl和饱和的$NaHCO_3$洗涤该反应混合物。使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色油状的2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(3.91g,91%)。MS m/z404$(M+H)^+$

[0905] 步骤5:2-(3,5-二叔丁基苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0906] 将2-(3,5-二叔丁基苄基)哌啶-1,4-二甲酸二甲酯(3.886g,9.63mmol)

溶于乙腈(40mL)和水(0.8mL)中,然后加入溴化锂(6.69g,77.04mmol)和三乙胺(5.34mL,38.52mmol),并将得到的黄色悬浮液回流加热。5小时之后,加入水(100mL)和MTBE(250mL)。用水(x2)提取有机相。用3.8M HCl将收集的水层酸化至pH1,而后用MTBE(x3)提取。用水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤,蒸发,得到黄色胶状的2-(3,5-二叔丁基苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(3.723g,99%)。MS m/z 390$(M+H)^+$

[0907] 参考化合物62

[0908] 2-苄基-2,3,4,5,6-d_5-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸

[0909] 步骤1:苄基-2,3,4,5,6-d_5溴化锌(II)

[0910] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛中,将锌粉(2.4g,36.70mmol)悬浮在无水四氢呋喃(40mL)中。将得到的悬浮液加热至60℃,然后加入1,2-二溴乙烷(0.125mL,1.45mmol),并在该温度下搅拌20分钟。将其冷却至室温,然后加入三甲基氯硅烷(0.15mL,1.18mmol),并在室温下搅拌30分钟。然后,用30分钟按几份加入苄基-2,3,4,5,6-d_5溴化物(5g,28.40mmol)(99.2%氘化),然后在室温下继续搅拌18小时。关掉搅拌,使沉淀沉降。在下一个转化中使用该上清液。

[0911] 步骤2:2-苄基-2,3,4,5,6-d_5异烟酸甲酯

[0912] 在氮气气氛中,在干燥烧瓶中,向2-氯异烟酸甲酯(3.95g,23mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.532g,0.46mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入新制备的苄基-2,3,4,5,6-d_5溴化锌(II)(6.86g,28.4mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。将得到的亮黄色混合物加热至60℃,保持2小时。冷却至室温后,通过加入10% NH_4Cl来淬灭反应物。将其用乙酸乙酯稀释。相分离之后,用盐水洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥,蒸发。将残余物悬浮在MTBE(50mL)中,并超声处理,然后滤出黄色不溶性物质,并用MTBE洗涤。将滤液的体积增加至大约150mL,然后加入5mL MeOH,而后加入盐酸(5.75mL,23.00mmol)(4M,在二噁烷中)。形成无色沉淀。搅拌该混合物10分钟,超声处理5分钟,然后收集固体,用MTBE洗涤。将固体用MeOH转移至分离漏斗中,并用MTBE稀释。然后加入10% Na_2CO_3,并大力摇动。相分离之后,用盐水洗涤有机层,用$MgSO_4$干燥,蒸发。分离浅黄色油状的2-苄基-2,3,4,5,6-d_5异烟酸甲酯(4.78g,89%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ3.92(s,3H),4.23(s,2H),7.65-7.71(m,2H),8.66-8.74(m,1H)。MS m/z 233$(M+H)^+$

[0913] 步骤3:2-苄基-2,3,4,5,6-d_5哌啶-4-甲酸甲酯

[0914] 将2-苄基-2,3,4,5,6-d_5异烟酸甲酯(4.69g,20.19mmol)溶于乙酸(3mL)中,并加入氧化铂(IV)(0.364g,1.60mmol)。将得到的混合物在B üchi氢化器中、在室温和4bar下氢化4小时。通过硅藻土过滤盒过滤反应混合物,用甲醇洗涤,并将溶剂蒸发。将残余物溶于MTBE中,并用饱和的$NaHCO_3$洗涤。而后相分离,通过加入10% K_2CO_3将水相调节至pH9。用$MgSO_4$干燥有机相,得到黄色油状的2-苄基-2,3,4,5,6-d_5哌啶-4-甲酸甲酯(4.6g,96%)。MSm/z 239$(M+H)^+$

[0915] 步骤4:2-苄基-2,3,4,5,6-d_5哌啶-1,4-二甲酸二甲酯

[0916] 向2-苄基-2,3,4,5,6-d_5哌啶-4-甲酸甲酯(4.6g,19.30mmol)和DIPEA(5mL,28.71mmol)在DCM(75mL)中的溶液中逐滴加入氯甲酸甲酯(1.8mL,22.86mmol)。在室温下继续搅拌45分钟,然后蒸发溶剂。将残余物在MTBE和1N HCl之间分配。用盐水和饱和的$NaHCO_3$洗涤有机层,然后用$MgSO_4$干燥,蒸发,得到浅黄色油状的2-苄基-2,3,4,5,6-d_5哌

啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.55g,97%)。MS m/z 297(M+H)$^+$

[0917] 步骤 5 :2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸

[0918] 将 2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5 哌啶 -1,4- 二甲酸二甲酯 (5.55g,18.73mmol) 溶于乙腈 (60mL) 和水 (1.2mL) 中,然后加入溴化锂 (13.01g,149.81mmol) 和三乙胺 (10.38mL,74.91mmol)。将得到的黄色悬浮液回流加热。2 小时 10 分钟之后,将该反应混合物冷却至室温,然后加入水和 MTBE。用水提取有机相两次。用 3.8M HCl 将收集的水层调节至 pH1,而后用 DCM(3x) 提取。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发,得到灰白色固体状的 2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (5.16g,98%)。MS m/z 283(M+H)$^+$

[0919] 化合物实施例的制备 5- 异噁唑 -3- 酮的形成

[0920] 实施例 1

[0921] 5-((2S,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0922] 步骤 1 :反式 -2- 苄基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2- 苄基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0923] 将氯化镁 (3.11g,32.66mmol) 和丙二酸单乙酯钾盐 (8.34g,48.99mmol) 在无水 THF(70mL) 中的悬浮液在氮气气氛中、在 50℃下搅拌 4 小时 (烧瓶 1)。在另一个烧瓶中,在 5℃,在氮气气氛中,将羰基二咪唑 (6.35g,39.19mmol) 分批地加入到 2- 苄基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (9.057g,32.66mmol)(参考化合物 1) 在无水 THF(70mL) 中的悬浮液中。在 5℃搅拌该反应混合物 1 小时 (烧瓶 2)。然后,将烧瓶 2 的内含物逐滴加入到烧瓶 1 中,并将得到的混合物搅拌 24 小时。浓缩该反应混合物,并将残余物在 EtOAc 和水之间分配。用 EtOAc 提取水相一次,并将合并的有机相用水、饱和的 Na_2CO_3 洗涤,而后用 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到 11.02g 油。使用自动柱色谱纯化 (Biotage)(2 次操作 -340g 柱,梯度 10-60% EtOAc/ 庚烷),得到反式 -2- 苄基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲 酯 (6.35g) :^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.27(m,3H),1.41-1.66(m,3H),1.70-2.11(m,2H),2.53-3.10(m,4H),3.55(d,4H),4.19(dd,3H),4.42-4.99(m,1H),7.08-7.37(m,5H) ;MS m/z348(M+H)$^+$ 和顺式 -2- 苄基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.15g) :^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.25(m,3H),1.61-1.96(m,4H),2.64-2.79(m,2H),2.80-3.10(m,2H),3.44(s,2H),3.63(s,3H),3.84-4.00(m,1H),4.03-4.25(m,3H),7.15-7.42(m,5H) ;MS m/z 348(M+H)$^+$。

[0924] 步骤 2 :反式 -2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0925] 在 -30℃,将反式 -2- 苄基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (6.35g,18.3mmol) 在 MeOH(2mL) 中的溶液加入到 NaOH(0.77g,19.4mmol) 在 MeOH/ 水 (15mL/0.9mL) 中的溶液中。10 分钟之后,加入盐酸羟胺 (2.54g,36.6mmol) 和 NaOH(1.46g,36.6mmol) 在 MeOH(18mL) 和水 (18mL) 中的溶液。在 -30℃下继续搅拌 30 分钟。然后将该反应混合物倒入保持在 80℃下的浓 HCl(20mL) 中。搅拌该溶液 30 分钟。蒸发有机溶剂,并将水相用 DEE(x3) 提取。用 Na_2SO_4 干燥有机相,蒸发,得到固体 3.68g,将其在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x20ID mm) 上用制备 HPLC 纯化,使用 20-70% 乙腈在水 /MeCN/FA 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 18 分钟,流速 19mL/ 分钟。分离固体状的反式 -2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.54g,54.6 %)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.50-2.21(m,4H),2.91(m,2H),3.10(m,2H),3.58(d,3H),4.04-4.41(m,1H),

4.43-4.82(m,1H),5.55-5.84(m,1H),7.15-7.30(m,5H);MS m/z 317(M+H)$^+$。

[0926] 步骤 3:(2S,4S)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0927] 对外消旋反式 -2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.54g,804mmol) 进行手性分离,使用 Chiralcel Ia,移动相庚烷 /EtOH/FA80/20/0.4/0.1,产生 (2S,4S)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.99g)。

[0928] 步骤 4:5-((2S,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0929] 向 (2S,4S)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.99g) 中加入 HBr(33%,在 HOAc 中,20mL),并将溶液搅拌 8 小时。浓缩挥发物,并将残余物在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化,使用 0-40% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 15 分钟,流速 100mL/ 分钟。分离标题化合物 (0.62g,30 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.47(m,1H),1.67-1.83(m,3H),2.51-2.67(m,3H),2.74-2.89(m,2H),3.04-3.15(m,1H),5.67(s,1H),7.21(m,5H);$[\alpha]^{20}_D$+47.0(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1);HRMS[$C_{15}H_{19}N_2O_2$]+ 的计算值 :259.1447;实测值 :259.1449。

[0930] 实施例 2

[0931] 5-((2R,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0932] 步骤 1:(2R,4R)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0933] 在实施例 1 步骤 3 的制备中获得标题化合物 (0.93g)。

[0934] 步骤 2:5-((2R,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0935] 按照与实施例 1 步骤 4 所述方法相同的方法,使用 ((2R,4R)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯,获得标题化合物 (0.55g,27 %)。$[\alpha]^{20}_D$-43.0(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1);HRMS[$C_{15}H_{19}N_2O_2$]+ 的计算值 :259.1447;实测值 :259.1449。

[0936] 实施例 3

[0937] 5-((2R,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0938] 步骤 1:顺式 -2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0939] 在 -30℃,将顺式 -2- 苄基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2,15g,6.18mmol)(得自于实施例 1,步骤 1) 在 MeOH(0.75mL) 中的溶液加入到 NaOH(0.26g,6.55mmol) 在 MeOH/ 水 (5mL/0.3mL) 中的溶液中。10 分钟之后,加入盐酸羟胺 (0.86g,12.4mmol) 和 NaOH(0.49g,12.4mmol) 在 MeOH(6.1mL) 和水 (6.1mL) 中的溶液。在 -30℃下继续搅拌 30 分钟。然后将该反应混合物倒入保持在 80℃下的浓 HCl(7mL) 中。搅拌该溶液 30 分钟。蒸发有机溶剂,并将水相用醚 (x3) 提取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到固体 2.2g。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x20ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 20-70% 乙腈在水 /MeCN/FA 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 18 分钟,流速 19mL/ 分钟。分离标题化合物 (1.1g,57%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 1.76-2.15(m,4H),2.63(m,1H),2.82(m,1H),2.87-3.03(m,1H),3.03-3.22(m,1H),3.61(s,3H),3.99(m,1H),4.19-4.33(m,1H),5.71(s,1H),7.01-7.37(m,5H)。MS m/z 317(M+H)$^+$。

[0940] 步骤 2 :(2R,4S)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0941] 在 40℃,对外消旋顺式 -2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.1g) 进行手性分离,使用 Chiralcel OD,移动相 :庚烷 /EtOH/FA90/10/0.1,产生 (2R,4S)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.47g)。

[0942] 步骤 3 :5-((2R,4S)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0943] 向 (2R,4S)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.47g) 中加入 HBr(33 %,在 HOAc 中,10mL),并将该溶液搅拌 16 小时。浓缩挥发物,并将残余物在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化,使用 0-40 % 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 15 分钟,流速 100mL/ 分钟。分离标题化合物 (0.26g,29 %) :^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.07(m,1H),1.26-1.45(m,1H),1.75(m,2H),2.53(m,2H),2.58-2.67(m,2H),2.69(m,1H),2.97(m,1H),5.66(s,1H),7.08-7.34(m,5H) ;$[\alpha]^{20}_D$+67.8(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1) ;HRMS[$C_{15}H_{19}N_2O_2$]+ 的计算值 :259.1447 ;实测值 :259.1442。

[0944] 实施例 4

[0945] 5-((2S,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0946] 步骤 1 :(2S,4R)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0947] 在实施例 3 步骤 2 中获得标题化合物 (0.47g)。

[0948] 步骤 2 :5-((2S,4R)-2- 苄基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0949] 按照与实施例 3 步骤 3 所述方法相同的方法,使用 (2S,4R)-2- 苄基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯,得到标题化合物 (0.23g,26 %) ;HRMS[$C_{15}H_{19}N_2O_2$]+ 的计算值 :259.1447 ;实测值 :259.1433。

[0950] 实施例 5

[0951] 5-((2R,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0952] 步骤 1 :反式 -2- 异丁基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2- 异丁基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0953] 如实施例 1 步骤 1 所述制备该化合物,从粗品 2- 异丁基 -1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.28g,9.4mmol)(参考化合物 2)、氯化镁 (0.95g,9.95mmol)、丙二酸单乙酯钾盐 (2.5g,14.9mmol) 和羰基二咪唑 (1.98g,12.2mmol) 开始,产生反式 -2- 异丁基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.60g,54%)。反式异构体 :^{1}HNMR(500MHz,$cdcl_3$) δ 0.91(m,6H),1.29(t,3H),1.42-1.98(m,6H),2.48-2.84(m,3H),3.48(s,2H),3.70(s,3H),3.98-4.28(m,3H),4.30-4-60(m,1H) ;MS m/z 314$(M+H)^+$ 和顺式 -2- 异丁基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.59g,20%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(500MHz,$cdcl_3$) δ 0.80(d,3H),0.83(d,3H),1.09(m,1H),1.20(t,3H),1.31-1.54(m,2H),1.60(m,1H),1.69-1.86(m,2H),1.98(m,1H),2.56-2.68(m,1H),2.91-3.04(m,1H),3.44(s,2H),3.60(s,3H),3.78(m,1H),4.00-4.17(m,3H) ;MS m/z314$(M+H)^+$。

[0954] 步骤 2 :反式 -2- 异丁基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0955] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物，从反式 -2- 异丁基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.60g,5.0mmol) 开始，得到产物 (1.02g,71 %)：^{1}HNMR(500MHz, $cdcl_3$) δ 0.95(m,6H),1.32(m,1H),1.54(s,2H),1.71(m,2H),1.84-2.05(m,2H),3.04(m,2H),3.72(s,3H),4.23(s,1H),4.44(s,1H),5.65(s,1H) ;MS m/z 283(M+H)$^+$。

[0956] 步骤 3 :反式 -5-(2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[0957] 将外消旋反式 -2- 异丁基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.39g,1.3mmol) 在 HBr(33％，在 HOAc 中）中搅拌 16 小时。浓缩挥发物，并将残余物在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化，使用 0-25％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 10 分钟，流速 100mL/ 分钟。分离标题化合物 (0.26g)。^{1}HNMR(600MHz, d_2o) δ 0.76(d,3H),0.79(d,3H),1.14(m,1H),1.33-1.41(m,1H),1.45(m,1H),1.59(m,1H),1.76(m,1H),1.98(m,1H),2.06(m,1H),2.21(m,1H),3.04(m,2H),3.14-3.31(m,4H),5.67(s,1H)。

[0958] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[0959] 对反式 -5-(2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮的外消旋混合物进行手性分离，使用 Chiralcel IC，移动相 :庚烷 /EtOH/FA/TEA(60/40/0.4/0.2)，产生标题化合物 (117mg,40％)。$[\alpha]^{20}_D$+21.1(H_2O,c = 1) ;HRMS$[C_{12}H_{21}N_2O_2]$+ 的计算值 :225.1603 ;实测值 :225.1599。

[0960] 实施例 6

[0961] 5-((2S,4R)-2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[0962] 从实施例 5 步骤 4 获得标题化合物 (113mg,39％)。HRMS$[C_{12}H_{21}N_2O_2]$+ 的计算值 :225.1603 ;实测值 :225.1596。

[0963] 实施例 7

[0964] 5-((2S,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[0965] 步骤 1 :顺式 -2- 异丁基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0966] 如实施例 5 步骤 2 所述制备该化合物，从实施例 5 步骤 1 获得的顺式 -2- 异丁基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.59g,1.9mmol) 开始，产生标题化合物 (0.29g,51％)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 0.85(2d,6H),1.15(m,1H),1.29-1.40(m,1H),1.50(m,1H),1.82-1.93(m,2H),2.04(m,2H),2.91-3.05(m,1H),3.06-3.20(m,1H),3.69(s,3H),3.93(m,1H),4.17(m,1H),5.70(s,1H)。MS m/z 283(M+H)$^+$。

[0967] 步骤 2 :顺式 -5-(2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[0968] 将外消旋顺式 -2- 异丁基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.29g,1.03mmol) 在 HBr(12mL,33％，在 HOAc 中）中搅拌 24 小时。浓缩挥发物，并将残余物在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化，使用 0-25％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 10 分钟，流速 100mL/ 分钟。分离标题化合物 (160mg)。^{1}HNMR(600MHz, d_2o) δ 0.79(2d,6H),1.34-1.51(m,3H),1.54-1.72(m,2H),2.13(m,1H),2.25(m,1H),2.99(m,2H),3.21(m,1H),3.38(m,1H),5.61(s,1H)。

[0969] 步骤 3 :5-((2S,4S)-2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[0970] 对顺式 -5-(2- 异丁基哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮的外消旋混合物进行手性

分离，使用 Chiralpak IC，移动相：庚烷 /EtOH/FA/TEA(60/40/0.4/0.2)，产生标题化合物 (85mg，37％)。$[\alpha]^{20}_{D}$+19.5(H_2O，c ＝ 1)；HRMS[$C_{12}H_{21}N_2O_2$]+ 的计算值：225.1603；实测值：225.1593

[0971] 实施例 8

[0972] 5-((2R,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0973] 步骤 1：反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0974] 如实施例 1 步骤 1 所述制备该化合物，从粗品 1-(甲氧羰基)-2- 苯乙基哌啶 -4- 甲酸 (5.7g，19.6mmol)(参考化合物 3)、氯化镁 (1.86g，19.6mmol)、丙二酸单乙酯钾盐 (4.99g，29.3mmol) 和羰基二咪唑 (3.81g，23.5mmol) 开始，产生反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.56g，36％) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.29g，4％)。反式异构体：^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.28(m，3H)，1.49(m，1H)，1.60-1.93(m，4H)，2.01(m，1H)，2.57(m，2H)，2.84(m，2H)，3.42(m，2H)，3.69(s，3H)，4.00-4.63(m，4H)，7.08-7.41(m，5H)。MS m/z 362$(M+H)^+$。顺式异构体：^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.25(t，3H)，1.63-1.82(m，3H)，1.91(m，3H)，2.00-2.12(m，1H)，2.53-2.66(m，2H)，2.71(m，1H)，3.09(m，1H)，3.49(s，2H)，3.69(s，3H)，3.89(m，1H)，4.08(m，1H)，4.17(q，2H)，7.15-7.31(m，5H)。MS m/z362$(M+H)^+$。

[0975] 步骤 2：反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0976] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物，从反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.53g，7.0mmol) 开始，产生标题化合物 (1.35g，58％)。^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.55(m，1H)，1.79(m，2H)，2.03(m，3H)，2.58(m，2H)，3.01(m，2H)，3.70(s，3H)，4.01-4.60(m 2H)，5.62(s，1H)，7.05-7.40(m，5H)。MS m/z 331$(M+H)^+$。

[0977] 步骤 3：(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0978] 如实施例 1 步骤 3 所述，在 30℃，对外消旋反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.35g，4.09mmol) 进行手性分离，使用 Chiralpak AD，移动相：庚烷 /EtOH/TEA 80/20，产生 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.53g，1.6mmol)。

[0979] 步骤 4：5-((2R,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0980] 从 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.53g) 开始，并按照实施例 1 步骤 4 的方法，获得标题化合物 (0.30g，28％)。^{1}HNMR(600MHz，dmso) δ 1.47(m，1H)，1.55(m，1H)，1.62(m，1H)，1.70(m，2H)，1.86(m，1H)，2.58(m，4H)，2.76(m，1H)，3.06(m，1H)，5.70(s，1H)，7.15-7.32(m，5H).$[\alpha]^{20}_{D}$+24.6(MeOH/H_2O 1 ： 1，c ＝ 1)；HRMS[$C_{16}H_{21}N_2O_2$]+ 的计算值：273.1603；实测值：273.1598。

[0981] 实施例 9

[0982] 5-((2S,4R)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0983] 步骤 1：(2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0984] 从实施例 8 步骤 3 的制备中获得标题化合物 (0.62g,1.87mmol)。

[0985] 步骤 2 :5-((2S,4R)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0986] 按照与实施例 8 步骤 4 所述方法相同的方法,从 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯开始,得到标题化合物 (0.62g,24 %) :$[\alpha]^{20}_{D}$-23.0(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1) ;HRMS[$C_{16}H_{21}N_2O_2$]+ 的计算值 :273.1603 ;实测值 :273.1592。

[0987] 实施例 10

[0988] 5-((2S,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0989] 步骤 1 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0990] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物,从得自于实施例 8 步骤 1 的顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.29g,0.82mmol) 开始,产生标题化合物 (0.07g,26 %)。^{1}HNMR(600MHz, cdcl$_3$) δ 1.65(m,1H),1.79-2.14(m,5H),2.60(m,2H),3.00(m,1H),3.20(m,1H),3.70(s,3H),3.92(m,1H),4.10(m,1H),5.71(s,1H),7.10-7.29(m,5H) ;MS m/z 331$(M+H)^+$。

[0991] 步骤 2 :(2S,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0992] 按照实施例 1 步骤 3 所描述的方法,在 40℃,对外消旋顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.07g,0.22mmol) 进行手性分离,使用 Chiralcel IC,移动相 :庚烷 /IPA 80/20,产生 (2S,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.032g,0.1mmol) 和 (2R,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.03g,0.09mmol)。

[0993] 步骤 3 :5-((2S,4S)-2- 苯乙基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0994] 从 (2S,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯乙基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.032g) 开始,并按照实施例 1 步骤 4 所描述的方法,可以获得标题化合物 (12.6mg,21 %) :^{1}HNMR(400MHz, dmso) δ 1.15(m,1H),1.38(m,1H),1.60(m,2H),1.79(m,1H),1.95(m,1H),2.45-2.75(m,5H),3.05(m,1H),5.77(s,1H),7.15-7.30(m,5H)。$[\alpha]^{20}_{D}$+54.1(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1) ;HRMS[$C_{16}H_{21}N_2O_2$]+ 的计算值 :273.1603 ;实测值 :273.1601。

[0995] 实施例 11

[0996] 5-((2S,4S)-2-(4- 叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[0997] 步骤 1 :反式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[0998] 如实施例 1 步骤 1 所述制备该化合物,从粗品 2-(4- 叔丁基苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (3.07g,9.2mmol)(参考化合物 4)、氯化镁 (0.88g,9.2mmol) 和丙二酸单乙酯钾盐 (2.35g,13.8mmol) 和随后的羰基二咪唑 (1.98g,12.2mmol) 开始,产生反式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.55g,15 %) 和顺式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.65g,44 %)。反式异构体 :^{1}HNMR(600MHz, cdcl$_3$) δ 1.08-1.32(m,12H),1.32-1.78(m,4H),2.53-3.06(m,4H),3.30-3.62(m,5H),3.93-4.61(m,4H),7.03-7.36(m,4H) ;MS m/z 404$(M+H)^+$。顺式异

构 体 :^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.21-1.35(m,12H),1.59-1.79(m,1H),1.79-1.99(m,3H),2.69(m,2H),2.84-2.94(m,1H),2.94-3.07(m,1H),3.45(s,2H),3.61(m,3H),3.92(m,1H),4.08-4.22(m,3H),7.09(m,2H),7.25-7.32(m,2H) ;MS m/z 404(M+H)$^+$。

[0999] 步骤 2 :反式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1000] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物,从反式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.54g,1.34mmol) 开始,产生反式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.24g,48 %) ;^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.29(s,9H),1.41-1.60(m,2H),1.89-2.09(m,2H),2.87(m,2H),3.03-3.20(m,2H),3.42-3.73(m,3H),4.06-4.32(m,1H),4.45-4.77(m,1H),5.63(s,1H),7.02-7.17(m,2H),7.31(m,2H) ;MS m/z373(M+H)$^+$。

[1001] 步骤 3 :(2S,4S)-2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1002] 按照实施例 1 步骤 3 所描述的方法,对外消旋反式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.24g,0.64mmol) 进行手性分离,使用 Chiralcel AD, 移动相 : 庚烷 /EtOH/FA 80/20/0.1, 产生 (2S,4S)-2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.106g,0.28mmol)。

[1003] 步骤 4 :5-((2S,4S)-2-(4- 叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3-(2H)- 酮

[1004] 从 (2S,4S)-2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.106g,0.28mmol) 开始,并按照实施例 1 步骤 4 所描述的方法,获得标题化合物 (50.3mg,25 %) :^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.29(s,9H),1.43-1.74(m,1H),1.81-2.07(m,3H),2.60(m,3H),2.82(m,2H),3.11(m,1H),5.71(s,1H),7.08(d,2H),7.27(d,2H) ;$[\alpha]^{20}_D$+56.7(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1) ;HRMS[$C_{19}H_{27}N_2O_2$] 的计算值 + :315.2072 ;实测值 :315.2069。

[1005] 实施例 12

[1006] 5-((2R,4S)-2-(4- 叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1007] 步骤 1 :顺式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1008] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物,从顺式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.64g,4.06mmol) 开始,产生顺式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.69g,47 %)。^{1}HNMR(500MHz, $cdcl_3$) δ 1.31(s,9H),1.84-1.93(m,2H),1.96(m,1H),2.10(m,1H),2.62(m,1H),2.82(m,2H),2.97(m,1H),3.08-3.24(m,1H),3.62(s,3H),4.02(m,1H),4.18-4.34(m,1H),5.73(s,1H),7.06(m,2H),7.23-7.38(m,2H)。MS m/z 373(M+H)$^+$。

[1009] 步骤 2 :(2R,4S)-2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1010] 按照实施例 1 步骤 3 所描述的方法,对外消旋顺式 -2-(4- 叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.69g,1.85mmol) 进行手性分离,使用 Chiralcel AD, 移动相 : 庚烷 /EtOH/FA 80/20/0.1, 产生 (2R,4S)-2-(4- 叔丁基苄

基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.32g,0.86mmol)。

[1011] 步骤3:5-((2R,4S)-2-(4-叔丁基苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1012] 使用(2R,4S)-2-(4-叔丁基苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.32g,0.86mmol),并按照实施例1步骤4所描述的方法,可以获得标题化合物(0.125g,22%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.05(m,1H),1.23(m,9H),1.34(m,1H),1.74(m,2H),2.50-2.80(m,5H),2.96(m,1H),5.63(s,1H),7.08(m,2H),7.27(m,2H).[α]$^{20}_D$-7.5($CHCl_3$ c=0.2)。HRMS[$C_{19}H_{27}N_2O_2$]+的计算值:315.2072;实测值:315.2058。

[1013] 实施例13

[1014] 5-((2S,4S)-2-新戊基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1015] 步骤1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯

[1016] 如实施例1步骤1所述制备该化合物,从粗品1-(甲氧羰基)-2-新戊基哌啶-4-甲酸(4.95g,19.2mmol)(参考化合物5)、氯化镁(2.381g,25.01mmol)、丙二酸单乙酯钾盐(5.57g,32.70mmol)和羰基二咪唑(3.74g,23.08mmol)开始,产生顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯(2.40g,38%)和反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯(1.2g,19%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ0.93(m,9H),1.18(m,1H),1.28(t,3H),1.52-1.65(m,1H),1.65-1.83(m,2H),1.89(m,1H),2.12(m,1H),2.69(m,1H),3.11(m,1H),3.52(s,2H),3.69(s,3H),3.87(m,1H),4.15-4.24(m,2H),4.27(m,1H);MS m/z 328$(M+H)^+$。

[1017] 步骤2:反式-2-新戊基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1018] 如实施例1步骤2所述制备该化合物,从反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-新戊基哌啶-1-甲酸甲酯(4.49g,13.7mmol)开始,产生反式-2-新戊基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.26g,31%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ0.94(s,9H),1.34(m,1H),1.40-1.62(m,1H),1.71(m,2H),1.83(m,1H),1.97(m,1H),3.05(m,2H),3.70(s,3H),4.01-4.31(m,1H),4.44-4.74(m,1H),5.62(s,1H)。MS m/z 297$(M+H)^+$。

[1019] 步骤3:(2S,4S)-2-新戊基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1020] 按照实施例1步骤3所描述的方法,对外消旋反式-2-新戊基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.26g,4.26mmol)进行手性分离,使用ChiralcelOD,移动相:庚烷/IPA/FA 80/20/0.1,产生(2S,4S)-2-新戊基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.64g,2.16mmol)。

[1021] 步骤-4:(2S,4S)-5-(2-新戊基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1022] 从(2S,4S)-2-新戊基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.64g,2.16mmol)开始,并按照实施例1步骤4所描述的方法,获得标题化合物(0.44g,85%):^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ0.86(s,9H),1.17(dd,1H),1.27(dd,1H),1.45(m,1H),1.68(m,2H),1.81(m,1H),2.59(m,1H),2.67(m,1H),2.73(m,1H),3.04(m,2H),5.71(s,1H);[α]$^{20}_D$+18.4(MeOH/H_2O 1:1,c=1);HRMS[$C_{13}H_{23}N_2O_2$]+的计算值:239.1759;实测值:239.1742。

[1023] 实施例 14

[1024] 5-((2R,4S)-2- 新戊基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1025] 步骤 1 :顺式 -2- 新戊基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1026] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物,从顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 新戊基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.68g,8.19mmol) 开始,产生顺式 -2- 新戊基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.60g,66 %) :1HNMR(400MHz, cdcl3) δ 0.89(s,9H),1.18(dd,1H),1.45(dd,1H),1.80-1.92(m,2H),1.97-2.17(m,2H), 2.94-3.02(m,1H),3.11-3.23(m,1H),3.71(s,3H),3.88-3.99(m,1H),4.22-4.32(m,1H), 5.72(s,1H) ;m/z(MH+)297。

[1027] 步骤 2 :(2R,4S)-2- 新戊基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1028] 按照实施例 1 步骤 3 所描述的方法,对外消旋顺式 -2- 新戊基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.60g,5.4mmol) 进行手性分离,使用 Chiralcel IC,移动相 :庚烷 /IPA/FA 60/40/0.1,产生 (2R,4S)-2- 新戊基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.8g,2.7mmol)。

[1029] 步骤 3 :5-((2R,4S)-2- 新戊基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1030] 从 (2R,4S)-2- 新戊基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.8g,2.7mmol) 开始,并按照实施例 1 步骤 4 所描述的方法,获得标题化合物 (0.44g, 69 %) :1HNMR(600MHz, DMSO-d6) δ 0.89(s,9H),1.18(m,2H),1.50(m,2H),1.82-1.90(m, 2H),2.70-2.85(m,3H),3.08(m,1H),5.71(s,1H)。[α]$^{20}_{D}$+43.8(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1) ; HRMS[$C_{13}H_{23}N_2O_2$]+ 的计算值 :239.1759 ;实测值 :239.1753。

[1031] 实施例 15

[1032] 5-((2R,4S)-2- 甲基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1033] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 甲基哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 甲基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1034] 如实施例 1 步骤 1 所述制备该化合物,从粗品 1-(甲氧羰基)-2- 甲基哌啶 -4- 甲酸 (0.90g,4.47mmol)(参考化合物 6)、氯化镁 (0.42g,4.47mmol) 和丙二酸单乙酯钾盐 (1.14g,6.71mmol) 和随后的羰基二咪唑 (0.87g,5.47mmol) 开始,产生反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 甲基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.31g,26%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 甲基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.50g,41%)。反式异构体 :1HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 1.18(dd,3H),1.23-1.31(m,3H),1.47(m,1H),1.65-1.78(m,2H),1.85(m,1H),2.82(m, 1H),2.91(m,1H),3.48(s,2H),3.68(s,3H),3.99-4.14(m,1H),4.15-4.23(m,2H),4.57(m, 1H)。顺式异构体 :1HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.13(d,3H),1.22-1.32(m,3H),1.63-1.73(m, 1H),1.78-1.94(m,2H),1.95-2.07(m,1H),2.67-2.76(m,1H),3.04-3.16(m,1H),3.50(s, 2H),3.68(s,3H),3.79-3.91(m,1H),4.12(m,1H),4.15(m,2H)。

[1035] 步骤 2 :反式 -2- 甲基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1036] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物,从反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 甲基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.31g,1.15mmol) 开始,产生反式 2- 甲基 -4-(3- 氧代 -2,

3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.149g,54%);^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.21(m,3H),1.49-1.59(m,1H),1.76(m,1H),1.86(m,1H),1.99(m,1H),3.02(m,2H),3.69(m,3H),4.13(m,1H),4.59(m,1H),5.64(s,1H)。MS m/z241$(M+H)^+$。

[1037] 步骤3:(2R,4S)-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1038] 按照实施例1步骤3所描述的方法,在22℃,对外消旋反式2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.149g,0.62mmol)进行手性分离、使用Chiralcel OJ,移动相:庚烷/EtOH 80/20,产生(2R,4S)-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.051g,0.21mmol)。

[1039] 步骤4:5-((2R,4S)-2-甲基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1040] 从(2R,4S)-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.051g,0.21mmol)开始,并按照实施例1步骤4所描述的方法,获得标题化合物(32mg,84%)。^{1}HNMR(600MHz,cd3od)δ1.31(d,3H),1.79-1.89(m,1H),2.02-2.25(m,3H),3.04-3.13(m,1H),3.26(d,2H),3.38(m,1H),5.66(s,1H);$[\alpha]^{20}_D$+8.4(MeOH/H_2O 1∶1,c=1)

[1041] 实施例16

[1042] 5-((2S,4R)-2-甲基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1043] 步骤1:(2S,4R)-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1044] 从实施例15步骤3获得标题化合物(62mg,0.26mmol)。

[1045] 步骤2:5-((2S,4R)-2-甲基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1046] 使用与实施例1步骤4所述方法相同的方法,从(2S,4R)-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(62mg,0.26mmol)开始,获得标题化合物(30mg,64%)。

[1047] 实施例17

[1048] 5-((2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1049] 步骤1:顺式-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1050] 如实施例1步骤2所述制备该化合物,从顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-甲基哌啶-1-甲酸甲酯(0.49g,1.83mmol)开始,产生顺式-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.23g,52%);^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.08(d,3H),1.86(m,2H),2.05(m,2H),2.96-3.02(m,1H),3.12-3.30(m,1H),3.69(s,3H),3.83-3.99(m,1H),4.19(m,1H),5.70(s,1H);MS m/z241$(M+H)^+$。

[1051] 步骤2:(2S,4S)-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1052] 按照实施例1步骤3所描述的方法,对外消旋顺式-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.23g,0.96mmol)进行手性分离,使用Chiralcel IC,移动相:庚烷/IPA 70/30,产生(2S,4S)-2-甲基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.101g,0.42mmol)。

[1053] 步骤3:5-((2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1054] 从 (2S,4S)-2- 甲基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.101g,0.42mmol) 开始,并按照实施例 1 步骤 4 所描述的方法,获得标题化合物 (0.046g,60%)。^{1}HNMR(600MHz, cd3od) δ 1.32-1.44(d,3H),1.65(m,1H),1.84(m,1H),2.24(m,2H),3.08-3.23(m,2H),3.34-3.52(m,2H),5.82(s,1H) ;[α]$^{20}_D$+0(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1)。

[1055] 实施例 18

[1056] 5-((2S,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1057] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1058] 如实施例 1 步骤 1 所述制备该化合物,从粗品 1-(甲氧羰基)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.24g,22.7mmol)(参考化合物 7)、氯化镁 (2.16g,22.7mmol) 和丙二酸单乙酯钾盐 (5.79g,34mmol) 和随后的羰基二咪唑 (4.41g,27.2mmol) 开始,得到反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.59g,18%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.38g,27%)。反式异构体 :^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 1.20-1.50(m,10H),1.59-1.84(m,2H),1.90(m,2H),2.50-2.89(m,2H),3.16(m,2H),3.58(m,4H),4.17(m,4H),7.06-7.51(m,5H)。顺式异构体 :^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.20-1.41(m,10H),1.57-1.74(m,3H),1.79(d,1H),2.03(m,1H),2.53(m,1H),2.83-3.02(m,1H),3.40(m,2H),3.48-3.68(m,4H),4.03(m,1H),4.12-4.22(m,2H),7.18-7.44(m,5H)。

[1059] 步骤 2 :反式 -2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1060] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物,从反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.58g,4.06mmol) 开始,产生反式 -2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.82g,56%) ;^{1}HNMR(600MHz,cdcl3) δ 1.29-1.65(m,6H),1.67-1.98(m,4H),2.10(m,2H),2.88(m,2H),3.57(s,3H),3.70-4.18(m,1H),4.18-4.67(m,1H),5.45(s,1H),7.17-7.31(m,5H) ;MS m/z 359$(M+H)^+$。

[1061] 步骤 3 :(2S,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1062] 在 40℃,对外消旋反式 -2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.82g,2.28mmol) 进行手性分离,使用 ChiralcelIC,移动相 :庚烷 /IPA 80/20,产生 (2S,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.361g,1.01mmol)。

[1063] 步骤 4 :5-((2S,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1064] 从 (2S,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.361g,1.01mmol) 开始,并按照实施例 1 步骤 4 所描述的方法,获得标题化合物 (0.21g,69 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.24(m,7H),1.45(m,1H),1.59(m,2H),1.69(m,2H),2.42(m,1H),2.59(m,2H),2.87(m,1H),5.36(s,1H),7.12(m,1H),7.21-7.36(m,4H) ;[α]$^{20}_D$+66.7(MeOH/H_2O 1 : 1, c = 1) ;HRMS[$C_{18}H_{25}N_2O_2$]+ 的计算值 :

301.1916；实测值：301.1888。

[1065] 实施例 19

[1066] 5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1067] 步骤 1：顺式 -2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1068] 如实施例 1 步骤 2 所述制备该化合物，从顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.38g,6.11mmol) 开始，产生顺式 -2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.93g,42 %)；^{1}HNMR(500MHz, cdcl3) δ 1.31(s,3H),1.37(s,3H),1.53-1.67(m,2H),1.77(m,2H),1.90-2.01(m,2H),2.80-2.91(m,1H),2.95-3.06(m,1H),3.60(s,3H),3.69(m,1H),4.01-4.15(m,1H),5.63(s,1H),7.17(m,1H),7.30(m,4H)；MS m/z359$(M+H)^+$。

[1069] 步骤 2：(2R,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1070] 在温度 40℃，对外消旋顺式 -2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.93g,2.59mmol) 进行手性分离，使用 Chiralcel IC，移动相：庚烷 /IPA 80/20，产生 (2R,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.432g,1.21mmol)。

[1071] 步骤 3：5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1072] 从 (2R,4S)-2-(2- 甲基 -2- 苯丙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.432g,1.21mmol) 开始，并按照实施例 1 步骤 4 所描述的方法，获得标题化合物 (0.16g,43 %)；^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.08(m,1H),1.28(s,3H),1.34(m,4H),1.46(m,1H),1.76-1.83(m,1H),1.83-1.97(m,2H),2.73(m,1H),2.86(m,1H),2.97(m,1H),3.17(m,1H),5.46(s,1H),7.16(m,1H),7.28(m,2H),7.35(m,2H)；$[\alpha]^{20}_D$+57.9(MeOH/H_2O 1 ： 1，c ＝ 1)；HRMS$[C_{18}H_{25}N_2O_2]$+ 的计算值：301.1916；实测值：301.1892。

[1073] 实施例 20

[1074] 5-((2R,4S)-2-(环己基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1075] 步骤 1：2-(环己基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1076] 将丙二酸单乙酯钾盐 (1.75g,10.3mmol) 和 $MgCl_2$(0.665g,6.88mmol) 加入到无水 THF(50mL) 中。将该反应烧瓶在 50℃大力搅拌 4 小时 (烧瓶 1)。在 5℃，将 2-(环己基甲基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (1.95g,6.88mmol)(参考化合物 8) 和羰基二咪唑 (1.34g,8.26mmol) 加入到无水 THF(50mL)(烧瓶 2) 中。在室温下，将烧瓶 2 的内含物加入到烧瓶 1 中。蒸发反应混合物，除去大部分 THF。将粗品在水和二乙醚之间分配。分离有机相，用 $MgSO_4$ 干燥，通过 Celite ®过滤，并将溶剂蒸发。使用 Biotage 设备，将残余物用自动柱色谱纯化。使用乙酸乙酯 - 庚烷 (起始 15-85，结束 40-60) 进行梯度洗脱，得到反式 -2-(环己基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.38g,16％) 和顺式 -2-(环己基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.28g,53％)。反式异构体：^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 0.88(d,2H),0.99-1.32(m,8H),1.38-1.56(m,2H),1.68(dd,8H),2.80(t,2H),3.45(s,2H),3.66(s,3H),3.93-4.21(m,3H),4.47(d,1H)。顺式异构体：^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 0.72-0.95(m,2H),1.04-1.31(m,8H),1.38-1.49(m,1H),

1.53-1.69(m,6H),1.70-1.92(m,3H),2.02(dt,1H),2.61-2.71(m,1H),2.95-3.07(m,1H),3.48(s,2H),3.66(s,3H),3.85(dd,1H),4.09-4.21(m,3H)。

[1077] 步骤 2:(2R,4S)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1078] 在-30℃,将 2-(环己基甲基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯 (1.5g,4.2mmol) 在 MeOH(4mL) 中的溶液加入到 NaOH(221mg,5.5mmol) 在 MeOH/ 水 (4mL/0.25mL) 中的溶液中。10 分钟之后,加入羟胺-HCl(0.59g,8.5mmol) 和 NaOH(0.339g,8.5mmol) 在 MeOH(5mL) 和水 (5mL) 中的溶液。在-30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃,将该反应溶液倒入 6M HCl(6mL) 中,并加热 30 分钟。将该反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机相,用 Na_2SO_4 干燥,通过 Celite®过滤,并将溶剂蒸发。粗品 1.7g。使用反相色谱纯化,得到 0.3g,产率 22%。在 40℃,使用 Chiralcel OJ 进行手性分离,移动相:庚烷 / 乙醇 80/20,得到 (2R,4S)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯 (0.11g)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 0.91(d,2H),1.06-1.39(m,5H),1.68(dt,7H),1.85(s,2H),1.94(s,1H),2.99(t,2H),3.68(s,3H),4.11(d,1H),4.50(d,1H),5.60(s,1H).[α]$^{20}_D$+3.2(MeCN,c = 1)。

[1079] 步骤 3:5-((2R,4S)-2-(环己基甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1080] 将 HBr(33%,在乙酸中)(7mL) 加入到含有 (2R,4S)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯 (0.11g,0.34mmol) 的反应烧瓶中。将反应物大力搅拌过夜。蒸发溶剂。使用制备 HPLC 纯化 (pH = 11,小柱,样品溶于甲醇 / 水 (50/50) 中,梯度 0-40,20 分钟),得到标题化合物 (62mg,产率 69%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od) δ 0.94(s,2H),1.18(s,1H),1.27(s,2H),1.35-1.55(m,3H),1.57-1.80(m,6H),2.01(s,1H),2.13(s,1H),2.24(s,1H),3.09(s,1H),3.22(s,3H),5.53(s,1H)。

[1081] 实施例 21

[1082] 5-((2R,4R)-2-(环己基甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1083] 步骤 1:(2R,4R)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和 (2S,4S)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1084] 在-30℃,将实施例 20 步骤 1 制备的顺式-2-(环己基甲基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯 (1.28g,3.62mmol) 在 MeOH(3mL) 中的溶液逐滴加入到 NaOH(0.159g) 在 MeOH/ 水 (3mL/0.2mL) 中的溶液中。搅拌 10 分钟之后,在-30℃,加入盐酸羟胺 (0.50g,7.24mmol) 和 NaOH(0.29g,7.24mmol) 在甲醇 / 水 (5mL/5mL) 中的溶液。在-30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃,将该溶液逐滴加入到 HCl(6M) 中。在 80℃搅拌 30 分钟。将该反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机相,用 Na_2SO_4 干燥,通过 Celite®过滤,并将溶剂蒸发。进行酸式反相色谱,梯度 35% 至 75% 乙腈,得到顺式-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯 (0.62g,53.1%)。在温度 40℃,使用 Chiralpac IC 进行手性分离,移动相:庚烷 / 异丙醇 80/20,得到 (2R,4R)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯 (0.28g),e.e.98.5%,和 (2S,4S)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯 (0.27g),e.e.98.5 %。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$,RR) δ 0.67-0.88(m,

2H),0.98-1.20(m,5H),1.28(dd,1H),1.56(dd,5H),1.75-1.86(m,2H),1.92-2.06(m,2H),2.87-2.99(m,1H),3.02-3.15(m,1H),3.65(s,3H),3.88(dd,1H),4.15(p,1H),5.65(d,1H).[α]$^{20}_{D}$-30.7(MeCN,c = 1);^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$,SS)δ0.70-0.87(m,2H),0.97-1.20(m,5H),1.28(dd,1H),1.51-1.65(m,5H),1.77-1.85(m,2H),1.96-2.05(m,2H),2.87-2.96(m,1H),3.03-3.14(m,1H),3.65(s,3H),3.88(dd,1H),4.15(p,1H),5.65(d,1H)[α]$^{20}_{D}$+29.9(MeCN,c = 1)。

[1085] 步骤 2:5-((2R,4R)-2-(环己基甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1086] 将 HBr(33%,在乙酸中)(5mL)加入到(2R,4R)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.28g,0.87mmol)中。将反应物大力搅拌过夜。蒸发溶剂。使用 PrepLC 纯化(pH = 11,小柱,没有夹层,样品溶于甲醇/水(515/515)中,梯度 15-55,20 分钟)。获得标题化合物(57mg,25%)。^{1}HNMR(400MHz,cd$_3$od)δ0.78-0.95(m,2H),1.17(dd,3H),1.28-1.48(m,4H),1.63(dd,6H),2.04(d,1H),2.12(d,1H),2.85(t,1H),2.96(dd,1H),3.13(s,1H),3.31(d,1H),5.40(s,1H)。

[1087] 实施例 22

[1088] 5-((2S,4S)-2-(环己基甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3-(2H)-酮

[1089] 将 HBr(33%,在乙酸中)(5mL)加入到实施例 21 步骤 1 制备的(2S,4S)-2-(环己基甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.27g,0.85mmol)中。将反应物大力搅拌过夜。蒸发溶剂。使用 PrepLC 纯化(pH = 11,小柱,样品溶于乙腈/水(40/60)中,梯度 15-55,20 分钟),得到标题化合物(75mg,33%)。^{1}HNMR(600MHz,cd$_3$od)δ0.80-0.95(m,2H),1.03-1.27(m,3H),1.29-1.47(m,4H),1.53-1.72(m,6H),2.05(d,1H),2.13(d,1H),2.82-2.90(m,1H),2.97(td,1H),3.13(s,1H),3.31(d,1H),5.40(s,1H)。

[1090] 实施例 23

[1091] 5-((2R,4S)-2-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1092] 步骤 1:反式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1093] 将 2-(3,4-二氟苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(5.655g,18.90mmol)(参考化合物 9)溶于 THF(60mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(4.60g,28.34mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 5 小时(烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3-乙氧基-3-氧代丙酸钾盐(6.47g,37.79mmol)和氯化镁(3.60g,37.79mmol)悬浮在 THF(60mL)中,并在 50℃、在氮气气氛中,用特大号搅拌棒搅拌 5 小时。然后将烧瓶 2 中的白色悬浮液加入到烧瓶 1 中。在室温下搅拌该浓白色悬浮液 18 小时。通过加入 3M HCl,将反应混合物酸化至 pH1。将溶剂真空蒸发。加入 EtOAc(250mL)和水,摇动,并将各相分离。用水(200mL)、饱和的 NaHCO$_3$(200mL)、盐水(200mL)洗涤有机相,用相分离器干燥,真空蒸发。在 Biotage®KP-SIL 100g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。10% EtOAc 在庚烷中的溶液(2 个 CV)、而后 10%至 40%的 EtOAc 在庚烷中的溶液(9 个 CV)的梯度用作移动相。获得顺式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(5.23g,74.9%)和反式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.502g,7.19%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$)δ1.23-1.30(m,3H),1.74-2.18(m,3H),2.22-2.30(m,1H),2.82-2.91(m,1H),3.24-3.37(m,1H),3.44(d,2H),3.65(s,3H),4.05-4.22(m,1H),

4.18(q,2H),4.85-4.98(m,1H),6.90-6.97(m,1H),6.98-7.05(m,1H),7.05-7.14(m,1H)。MS m/z 370(M+H)$^+$。反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.23-1.32(m,3H),1.51-2.02(m,3H),2.42-2.53(m,1H),2.59-2.71(m,1H),2.77-2.88(m,1H),3.47(d,2H),3.76(s,3H),4.19(q,2H),4.14-4.33(m,1H),5.47-5.66(m,1H),6.90-6.97(m,1H),6.99-7.07(m,1H),7.11-7.20(m,1H)。MS m/z 370(M+H)$^+$

[1094] 步骤2:顺式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1095] 将顺式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(5.23g,14.16mmol)溶于MeOH(50mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(5.00mL)中的氢氧化钠(3.73mL,14.16mmol),并在-40℃下搅拌反应40分钟。加入羟胺(0.868mL,14.16mmol),并在-40℃继续搅拌3.5小时。然后将该反应混合物加入到预热的80℃的6M盐酸溶液(73.2mL,438.95mmol)中,并搅拌20分钟。真空浓缩溶剂。加入DCM(200mL)和水(150mL),摇动,并将各相分离。用DCM(150mL)提取水相。用相分离器干燥合并的有机相,并真空蒸发。在Kromasil C8柱(10μM 250x20ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用20-60%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过25分钟,流速100mL/分钟。分离白色固体状的顺式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(3.41g,71.2%)。^{1}HNMR(600MHz,CDCl3)δ1.81-1.88(m,1H),2.08-2.18(m,1H),2.19-2.28(m,1H),2.30-2.38(m,1H),3.02-3.11(m,1H),3.32-3.40(m,1H),3.67(s,3H),4.09-4.18(m,1H),5.02-5.08(m,1H),5.56(s,1H),6.86-6.92(m,1H),6.95-7.01(m,1H),7.03-7.10(m,1H)。MS m/z 339(M+H)$^+$。

[1096] 步骤3:(2R,4S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1097] 对顺式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(3.41g,10mmol)进行手性制备HPLC(柱:Lux Cell2(250x30),5μm粒径,,移动相:15% MeOH在CO_2(175bar中的溶液,流速130mL/min,温度40℃),得到(2R,4S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.70g,50%),手性纯度:99.0% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+49.9$(乙腈,c=1)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.81-1.87(m,1H),2.09-2.17(m,1H),2.20-2.28(m,1H),2.31-2.37(m,1H),3.02-3.09(m,1H),3.32-3.41(m,1H),3.67(s,3H),4.10-4.16(m,1H),5.03-5.08(m,1H),5.56(s,1H),6.87-6.92(m,1H),6.95-7.01(m,1H),7.03-7.09(m,1H)。

[1098] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1099] 将(2R,4S)-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.7g,5.03mmol)溶于氢溴酸(33%,在乙酸中,25mL,151.92mmol)中,并在室温下搅拌20小时。将溶剂真空蒸发。在XBridge C18柱(10μM250x20ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用5-30%乙腈在水/MeCN/NH_3 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过25分钟,流速100mL/min。在XBridge C18柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC再次纯化该化合物,使用0-30%乙腈在水/MeCN/NH_3 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过25分钟,流速100mL/min。分离白色固体状的5-((2R,4S)-2-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(0.923g,65.5 %)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od)δ1.66-1.76(m,2H),2.09(d,1H),2.19(d,1H),

2.96-3.07(m,2H),3.28-3.35(省略信号),3.90-3.95(m,1H),5.65(s,1H),7.20-7.29(m,2H),7.34-7.39(m,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:281.1101。实测值:281.1106。

[1100] 实施例 24

[1101] 5-(反式-2-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1102] 步骤 1:反式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1103] 将反式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(502mg,1.36mmol)(得自于实施例 23,步骤 1)溶于 MeOH(5mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(0.500mL)中的氢氧化钠(0.358mL,1.36mmol),并在-40℃下搅拌反应 20 分钟。加入羟胺(0.083mL,1.36mmol),并在-40℃继续搅拌 3.5 小时。然后将该反应混合物加入到预热的 80℃的盐酸溶液(7.02mL,42.13mmol)中,并搅拌 20 分钟。将溶剂真空蒸发。加入 DCM(50mL)和水(50mL),摇动,并将各相分离。用 DCM(50mL)提取水相。用相分离器干燥合并的有机相,并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱(10μM 250x50ID mm)上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 20-60%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 25 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的反式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(242mg,52.6%)。^{1}HNMR(600MHz,CDCl3)δ1.60-1.72(m,1H),1.94(d,1H),1.98-2.07(m,1H),2.60(d,1H),2.78-2.94(m,2H),3.77(s,3H),4.25(s,1H),5.51-5.71(m,2H),6.94-6.99(m,1H),7.02-7.09(m,1H),7.17(dd,1H)。MS m/z 337(M-H)$^-$。

[1104] 步骤 2:5-(反式-2-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1105] 将反式-2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(242mg,0.72mmol)溶于氢溴酸(33%,在 AcOH 中,4mL,24.31mmol)中,并在室温下搅拌 20 小时。将溶剂真空蒸发。用制备 HPLC 纯化残余物(仪器:Agilent,移动相:5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式-2-(3,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(137mg,68%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.74-1.81(m,2H),1.84-1.89(m,1H),1.98-2.03(m,1H),2.65-2.71(m,1H),2.81(dt,1H),3.09-3.13(m,1H),3.70(dd,1H),5.96(s,1H),7.18-7.22(m,1H),7.30-7.36(m,1H),7.39-7.44(m,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:281.1101。实测值:281.1114。

[1106] 实施例 25

[1107] 5-((2R,4S)-2-(4-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1108] 步骤 1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1109] 将 2-(4-氟苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(8.4g,29.86mmol)(参考化合物 10)溶于甲基四氢呋喃(120mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(7.26g,44.80mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 2 小时(烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(9.15g,53.75mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(120mL)中,加入氯化镁(5.12g,53.75mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3 小时(烧瓶 2)。现在将烧瓶 1 中的米色悬浮液加入到烧瓶 2 中的白色悬浮液中。在室温下、氮气气氛中将得到的米色悬浮液搅拌 23 小时。将该混合物用 3M HCl(50mL)酸

化至 pH1，并加入 MTBE(200mL) 和水 (70mL)。分离各相，并将有机相用水 (30mL)、饱和的 $NaHCO_3$(30mL) 和水 (30ml) 提取，用无水 Na_2SO_4 干燥，蒸发。在 Biotage 上分离非对映异构体 (20％＝＞ 55％ EtOAc 在庚烷中的溶液，8 个 CV；Biotage ® KP-SIL 340g 柱)，得到无色油状的反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.26g，12％) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (6.58g，62％)。顺式异构体：^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.27(t,3H)，1.83-2.14(m,3H)，2.27(ddd,1H)，2.80-2.93(m,1H)，3.26-3.50(m,3H)，3.64(s,3H)，4.10-4.22(m,3H)，4.93-5.01(m,1H)，6.95-7.05(m,2H)，7.14-7.22(m,2H)。MS m/z 352(M+H)$^+$。反式异构体：^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.18-1.33(m,3H)，1.50-1.89(m,2H)，1.90-2.02(m,1H)，2.47-2.59(m,1H)，2.59-2.72(m,1H)，2.79-2.91(m,1H)，3.47(s,2H)，3.76(s,3H)，4.08-4.30(m,3H)，5.50-5.69(s,br.,1H)，6.98-7.10(m,2H)，7.10-7.23(m,2H)。MS m/z 350(M-H)$^-$

[1110] 步骤 2：顺式 -2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1111] 将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (6.58g,18.7mmol) 溶于 MeOH(50mL) 中，并在氮气气氛中冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (5.00mL) 中的氢氧化钠 (0.749g,18.73mmol)，并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，1.148mL,18.73mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 20 分钟。将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (94mL,561.80mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到 5.8g 黄色固体。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化 2.9g 该固体，使用 30-75％乙腈在水 /MeCN/HOAc 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 15 分钟，流速 100mL/min。获得顺式 -2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.7g，28 ％)。^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.79-1.90(m,1H)，2.08-2.40(m,3H)，3.01-3.12(m,1H)，3.32-3.44(m,1H)，3.67(s,3H)，4.15(ddd,1H)，5.05-5.14(m,1H)，5.54(s,1H)，6.92-7.02(m,2H)，7.10-7.18(m,2H)。MS m/z 321(M+H)$^+$。

[1112] 步骤 3：(2R,4S)-2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1113] 对顺式 -2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.7g,5.3mmol) 进行手性制备 HPLC(柱：Chiralcel OJ(250x50)，20mm 粒径，移动相：EtOH，流速 118mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (860mg,50％)，手性纯度：99.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +57.0$ (乙腈，c ＝ 1)。

[1114] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1115] 将 (2R,4S)-2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.86g,2.68mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，15.52mL,88.60mmol) 中，并将溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，并将残余物用制备 HPLC 纯化 (仪器：Agilent，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18,5μm OBD 19*150mm) 和在 XBridge C18 柱上纯化 (10μM 250x19IDmm)，使用 0-30％乙腈在水 /MeCN/NH_3 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 19mL/min。分离 5-((2R,4S)-2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基)

异噁唑 -3(2H)- 酮 (167mg,23%)。^{1}HNMR(400MHz,dmso) δ 1.27-1.53(m,2H),1.81-1.98(m,2H),2.67-2.77(m,1H),2.78-2.91(m,1H),3.10(d,1H),3.63(d,1H),5.67-5.77(m,1H),7.04-7.16(m,2H),7.34-7.45(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{15}FN_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :263.1196。实测值 :263.1201

[1116] 实施例 26

[1117] 5-(反式 -2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1118] 步骤 1 :反式 -2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1119] 将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.26g,3.59mmol)(得自于实施例 25,步骤 1) 溶于 MeOH(50mL) 中,并在氮气气氛中冷却至 -40℃。在 5 分钟期间内加入溶于水 (5.00mL) 中的氢氧化钠 (0.143g,3.59mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.220mL,3.59mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 20 分钟。将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (17.93mL,107.58mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,并使有机相通过相分离器,蒸发,得到褐色固体状的 1.1g 反式 -2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.1g,95%)。MS m/z 321(M+H)$^+$。

[1120] 步骤 2 :5-(反式 -2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1121] 将反式 -2-(4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.3g,0.94mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,6mL,34.26mmol) 中,并将溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,并将残余物用制备 HPLC 纯化 (仪器 :Agilent,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)。分离 5-(反式 -2-(4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (54mg,22%)。^{1}HNMR(400MHz, dmso) δ 1.75-2.10(m,4H),2.67-2.77(m,1H),2.80-2.89(m,1H),3.11-3.18(m,1H),3.70(d,1H),5.94(s,1H),7.07-7.15(m,2H),7.36-7.43(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{15}FN_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :263.1196。实测值 :263.1201

[1122] 实施例 27

[1123] 5-((2R,4S)-2-(4- 氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1124] 步骤 1 :反式 -2-(4- 氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(4- 氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1125] 将 2-(4- 氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (3.49g,11.72mmol)(参考化合物 11) 溶于甲基四氢呋喃 (120mL) 中,然后加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (2.85g,17.58mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物 3 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (3.59g,21.10mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (120mL) 中,然后加入氯化镁 (2.009g,21.10mmol)。使用大号磁性搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物转入烧瓶 2 中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用 3.8M HCl 酸化至 pH1,然后加入 MTBE(50mL) 和水 (50mL)。分离各相,并将有机层用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤,蒸发,得到淡黄色油。在 Biotage(340g) 上用自动柱色谱纯化残余物,用 20-60% EtOAc 在正庚烷

中(8个CV)的梯度,得到反式-2-(4-氯苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(205mg,5%)和顺式-2-(4-氯苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.27g,53%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.21-1.32(m,3H),1.82-2.15(m,3H),2.22-2.31(m,1H),2.81-2.92(m,1H),3.26-3.49(m,3H),3.63(s,3H),4.06-4.22(m,3H),4.91-4.99(m,1H),7.11-7.18(m,2H),7.24-7.31(m,2H)。MSm/z 366(M-H)$^-$。反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.16-1.33(m,3H),1.47-2.02(m,3H),2.43-2.70(m,2H),2.75-2.91(m,1H),3.42-3.48(m,2H),3.74(s,3H),4.00-4.39(m,3H),5.45-5.71(s,br.,1H),7.14(d,2H),7.29-7.35(m,2H)。MS m/z 368(M+H)$^+$。

[1126] 步骤2:顺式-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1127] 在氮气气氛中,将顺式-2-(4-氯苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.11g,5.74mmol)溶于MeOH(24mL)中,并冷却至-40℃。在10分钟期间内加入氢氧化钠(1.687mL,5.74mmol),并将该黄色溶液在-40℃下继续搅拌20分钟。在8分钟期间内加入羟胺(50%重量,在水中,0.352mL,5.74mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌3小时。然后将该混合物快速地倒入到预热(80℃)的6M盐酸溶液(29.5mL,177.26mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。蒸发溶剂,加入DCM/水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到白色固体。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用10-60%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过30分钟,流速100mL/min。分离顺式-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(923mg,47%)。MS m/z337(M+H)$^+$

[1128] 步骤3:(2R,4S)-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和(2S,4R)-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1129] 对顺式-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(923mg,2.75mmol)进行手性制备HPLC(柱:ReproSil(250x50),8μm粒径,移动相:EtOH,流速100mL/min),得到(2R,4S)-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(447mg,48%),手性纯度99.9% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+67.7$(乙腈,c=1),^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.79-1.89(m,1H),2.07-2.40(m,3H),3.01-3.11(m,1H),3.33-3.43(m,1H),3.66(s,3H),4.10-4.19(m,1H),5.07(dd,1H),5.55(s,1H),7.08-7.14(m,2H),7.23-7.28(m,2H)和(2S,4R)-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(458mg,49%),手性纯度99.6% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=-67.6$(乙腈,c=1),^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.79-1.88(m,1H),2.07-2.38(m,3H),3.02-3.10(m,1H),3.33-3.43(m,1H),3.66(s,3H),4.11-4.18(m,1H),5.04-5.09(m,1H),5.54(s,1H),7.09-7.13(m,2H),7.23-7.28(m,2H)。

[1130] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(4-氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1131] 将(2R,4S)-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.447g,1.33mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,10.46mL,59.73mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到

5-((2R,4S)-2-(4-氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(233mg,63%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.32(q,1H),1.44(dq,1H),1.82-1.88(m,1H),1.90-1.97(m,1H),2.71(dt,1H),2.80-2.88(m,1H),3.06-3.12(m,1H),3.63(dd,1H),5.70(s,1H),7.31-7.35(m,2H),7.35-7.40(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$+H]$^+$的计算值:279.0900。实测值:279.0905

[1132] 实施例 28

[1133] 5-((2S,4R)-2-(4-氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1134] 将(2S,4R)-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.458g,1.36mmol)(得自于实施例 27,步骤 3)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,10.72mL,61.20mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2-(4-氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(198mg,52 %)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.32(q,1H),1.44(dq,1H),1.83-1.88(m,1H),1.91-1.96(m,1H),2.71(dt,1H),2.84(tt,1H),3.07-3.11(m,1H),3.63(dd,1H),5.70(s,1H),7.31-7.40(m,4H)。HRMS[$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$+H]$^+$的计算值:279.0900。实测值:279.0887

[1135] 实施例 29

[1136] 5-(反式-2-(4-氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1137] 步骤 1:反式-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1138] 在氮气气氛中,将反式-2-(4-氯苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(184mg,0.50mmol)(得自于实施例 27,步骤 1)溶于 MeOH(2mL)中,并冷却至-40℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠(0.147mL,0.50mmol),并将该黄色溶液在-40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺(50%重量,在水中,0.031mL,0.50mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热(80℃)的 6M 盐酸溶液(2.58mL,15.46mmol)中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/水。分离各相,并使有机相通过相分离器,蒸发,得到淡黄色油状的粗品反式-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(155mg,92%)。MS m/z 337(M+H)$^+$

[1139] 步骤 2:5-(反式-2-(4-氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1140] 将反式-2-(4-氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(155mg,0.46mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,3.63mL,20.71mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式-2-(4-氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(23.5mg,18 %)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.74-1.83(m,2H),1.84-1.91(m,1H),1.96-2.03(m,1H),2.70(dt,1H),2.79-2.86(m,1H),3.09-3.15(m,1H),3.69(dd,1H),5.89-5.98(m,1H),7.32-7.36(m,2H),7.36-7.41(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$+H]$^+$的计算值:279.0900。实测值:279.0889

[1141] 实施例 30

[1142] 5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1143] 步骤 1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌

啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1144] 将 1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (1.479g,4.46mmol)(参考化合物 12) 溶解到甲基四氢呋喃 (50mL) 中,然后加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (1.086g,6.70mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物 3 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (1.368g,8.04mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (50.0mL) 中,然后加入氯化镁 (0.765g,8.04mmol)。使用大号磁性搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物转入烧瓶 2 中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用 3.8M HCl 酸化至 pH1,然后加入 MTBE(50mL) 和水 (50mL)。分离各相,并将有机层用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤,蒸发,剩余淡黄色油。在 Biotage(340g) 上用自动柱色谱纯化残余物,用 20-55% EtOAc 正庚烷 (8 个 CV) 中的梯度,得到反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (157mg,9%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (679mg,38%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.19-1.27(m,3H),1.75-2.20(m,3H),2.23-2.32(m,1H),2.82-2.94(m,1H),3.26-3.48(m,3H),3.61(s,3H),4.05-4.21(m,3H),4.91-5.04(m,1H),7.35-7.50(m,4H)。MSm/z 402(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.16-1.32(m,3H),1.46-2.09(m,4H),2.48-2.90(m,2H),3.40-3.50(m,2H),3.75(s,3H),4.02-4.42(m,3H),5.65(s, br.,1H),7.36-7.56(m,4H)。MS m/z 402(M+H)$^+$

[1145] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1146] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (679mg,1.69mmol) 溶于 MeOH(8mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (0.800mL) 中的氢氧化钠 (0.498mL,1.69mmol),并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.104mL,1.69mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (8.71mL,52.27mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到白色固体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 10-60% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (311mg,50%)。MS m/z 371(M+H)$^+$

[1147] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1148] 对顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (311mg,0.84mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak IC(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /IPA 40/60,流速 12mL/min),得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基)- 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (155mg,50%),手性纯度 99.9% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +54.4$ (乙腈, c = 1),^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.78-1.90(m,

1H),2.08-2.42(m,3H),3.01-3.13(m,1H),3.34-3.48(m,1H),3.65(s,3H),4.09-4.22(m,1H),5.08-5.19(m,1H),5.53(s,1H),7.31-7.50(m,4H) 和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (152mg,49%),手性纯度 99.9% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = -55.7$ (乙腈, c = 1),^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.80-1.90(m,1H),2.11-2.32(m,2H),2.33-2.42(m,1H),3.02-3.12(m,1H),3.36-3.47(m,1H),3.66(s,3H),4.12-4.21(m,1H),5.11-5.17(m,1H),5.53(s,1H),7.33-7.48(m,4H)。

[1149] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1150] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.155g,0.42mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,3.30mL,18.83mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH$_3$ 中的梯度, pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (43mg,33 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.35(q,1H),1.47(dq,1H),1.87(d,1H),2.00(d,1H),2.69-2.77(m,1H),2.83-2.91(m,1H),3.08-3.14(m,1H),3.75(d,1H),5.74(s,1H),7.50-7.55(m,1H),7.55-7.59(m,1H),7.64-7.68(m,1H),7.71(s,1H)。HRMS$[C_{15}H_{15}F_3N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :313.1164。实测值 :313.1144

[1151] 实施例 31

[1152] 5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1153] 将 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.152g,0.42mmol)(得自于实施例 30,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,3.30mL,18.83mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH$_3$ 中的梯度, pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (28mg,22 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.35(q,1H),1.47(qd,1H),1.87(d,1H),2.00(d,1H),2.73(dt,1H),2.84-2.91(m,1H),3.09-3.14(m,1H),3.75(d,1H),5.74(s,1H),7.50-7.54(m,1H),7.55-7.58(m,1H),7.66(d,1H),7.71(s,1H)。HRMS$[C_{15}H_{15}F_3N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :313.1164。实测值 :313.1158

[1154] 实施例 32

[1155] 5-(反式 -2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1156] 步骤 1 :反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1157] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (157mg,0.39mmol)(得自于实施例 30,步骤 1) 溶于 MeOH(2mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (0.200mL) 中的氢氧化钠 (0.115mL,0.39mmol),并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.024mL,0.39mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 15 分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (2.014mL,12.09mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到白色固体状的粗品反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌

啶 -1- 甲酸甲酯 (128mg,88%)。MS m/z 371(M+H)$^+$

[1158] 步骤 2 :5-(反式 -2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1159] 将反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.128g,0.35mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,2.72mL,15.55mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(3-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (31mg,28%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.77-1.86(m,2H),1.86-1.93(m,1H),2.01-2.08(m,1H),2.71(dt,1H),2.81-2.87(m,1H),3.11-3.16(m,1H),3.76-3.83(m,1H),5.99(s,1H),7.50-7.55(m,1H),7.55-7.59(m,1H),7.64-7.68(m,1H),7.72(s,1H)。HRMS[$C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :313.1164。实测值 :313.1153

[1160] 实施例 33

[1161] 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1162] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1163] 将 1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (5.629g,16.99mmol)(参考化合物 13) 溶于甲基四氢呋喃 (120mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (4.13g,25.49mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 3 小时 45 分钟 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (5.21g,30.58mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (120mL) 中,加入氯化镁 (2.91g,30.58mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3.5 小时 (烧瓶 2)。现在将烧瓶 1 中的米色悬浮液加入到烧瓶 2 中的白色悬浮液中。在室温下、氮气气氛中将得到的米色悬浮液搅拌 23 小时。用 3.8M HCl 将混合物酸化至 pH1,并加入 MTBE 和水。分离各相,并将有机相用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和水提取。蒸发有机层,与 MeCN 共沸除去痕量水,得到褐色油。在 Biotage(20% ＝＞ 55% EtOAc 在庚烷中的溶液,8 个 CV ;Biotage® KP-SIL 340g 柱) 上、用 2 次操作分离非对映异构体。分离无色油状的反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.474g,7%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.532g,52%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.26(t,3H),1.72-2.22(m,3H),2.29(ddd,1H),2.83-2.96(m,1H),3.29-3.49(m,3H),3.64(s,3H),4.07-4.23(m,3H),4.92-5.06(m,1H),7.32(d,2H),7.58(d,2H)。MS m/z402(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.13-1.26(m,3H),1.43-1.60(m,1H),1.64-1.85(m,1H),1.95(dt,1H),2.44-2.61(m,2H),2.73-2.85(m,1H),3.39(s,2H),3.70(s,3H),3.99-4.36(m,3H),5.59(br.s,1H),7.28(d,2H),7.56(d,2H)。MS m/z 402(M+H)$^+$

[1164] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1165] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.307g,5.75mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (2mL) 中的氢氧化钠 (0.230g,5.75mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌

20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.352mL，5.75mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 20 分钟。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30mL，180.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到黄色固体。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化该化合物，使用 0-25％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.682g，79％)。^{1}HNMR(400MHz，cd_3od) δ 1.83-1.94(m，1H)，2.16-2.29(m，2H)，2.34-2.43(m，1H)，3.06-3.18(m，1H)，3.51(ddd，1H)，3.64(s，3H)，4.12(ddd，1H)，5.10-5.22(m，1H)，5.57(s，1H)，7.40(d，2H)，7.58(d，2H)。MS m/z 371$(M+H)^+$

[1166] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1167] 对顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.682g，4.54mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak IA(250x30)，5mm 粒径，移动相 :15％ MeOH 在 CO_2(175bar) 中溶液，流速 130mL/min，温度 40℃)，得到 (2R，4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (580mg，34％)，手性纯度 99.9％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = +53.3$ (乙腈，c ＝ 1) 和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (591mg，35％)，手性纯度 98.8％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = -74.2$ (乙腈，c ＝ 1)。

[1168] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1169] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (580mg，1.57mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，12mL，68.52mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌 17 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (341mg，70 ％)。^{1}HNMR(600MHz，cd_3od) δ 1.68-1.79(m，2H)，2.10(d，1H)，2.21(d，1H)，2.98-3.10(m，2H)，3.35(d，1H)，3.99-4.07(m，1H)，5.64(s，1H)，7.60(d，2H)，7.66(d，2H)。HRMS$[C_{15}H_{15}F_3N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :313.1164。实测值 :313.1150

[1170] 实施例 34

[1171] 5-((2S,4R)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1172] 将 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (591mg，1.60mmol)(得自于实施例 33，步骤 3) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，12mL，68.52mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌。24 小时之后，加入更多的溴化氢 (33％，在乙酸中，5mL，28.55mmol)，并在室温下总共继续反应 1.5 天。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2S,4R)-2-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (337mg，67％)。^{1}HNMR(600MHz，cd_3od) δ 1.69-1.78(m，2H)，2.09(d，1H)，2.21(d，1H)，2.99-3.09(m，2H)，3.32-3.38(m，1H)，4.01-4.04(m，1H)，

5.63(s,1H),7.59(d,2H),7.66(d,2H)。HRMS[$C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$+H]$^+$的计算值:313.1164。实测值:313.1156

[1173] 实施例 35

[1174] 5-(反式 -2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1175] 步骤 1:反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1176] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.467g,1.16mmol)(得自于实施例 33,步骤 1) 溶于 MeOH(4mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (0.4mL) 中的氢氧化钠 (0.047g,1.16mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50%重量,在水中,0.071mL,1.16mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3.5 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (6mL,36.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色油状的粗品反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.432g,定量)。MS m/z 371(M+H)$^+$

[1177] 步骤 2:5-(反式 -2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1178] 将反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (148mg,0.40mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,3mL,17.13mmol) 中,并将溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (50mg,40%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.75-1.83(m,2H),1.84-1.92(m,1H),2.00-2.06(m,1H),2.70(dt,1H),2.79-2.86(m,1H),3.09-3.15(m,1H),3.77(d,1H),5.95(s,1H),7.59(d,2H),7.64(d,2H)。HRMS[$C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$+H]$^+$的计算值:313.1164。实测值:313.1166

[1179] 实施例 36

[1180] 5-((2R,4S)-2-(3- 叔丁基苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1181] 步骤 1:2-(3- 叔丁基苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1182] 将 2-(3- 叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸 (2.73g,8.55mmol)(参考化合物 14) 溶于甲基四氢呋喃 (40mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基)甲酮 (2.079g,12.82mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 2 小时(烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.62g,15.39mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (60mL) 中,加入氯化镁 (1.465g,15.39mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3 小时(烧瓶 2)。现在将烧瓶 1 中的米色悬浮液加入到烧瓶 2 中的白色悬浮液中。在室温下、氮气气氛中将得到的米色悬浮液搅拌 23 小时。将该混合物用 0.5M HCl(100mL) 酸化至 pH1,并加入 MTBE(200mL)。分离各相,用水 (30mL)、饱和的 $NaHCO_3$(30mL) 和水 (30mL) 提取有机相,用无水 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到褐色油状的粗品 2-(3- 叔丁基苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.14g,95%)。

[1183] 步骤 2:顺式 -2-(3- 叔丁基苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1184] 在氮气气氛中，将2-(3-叔丁基苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(3.14g,8.06mmol)溶于MeOH(50mL)中，并冷却至-40℃。在5分钟期间内加入溶于水(5.00mL)中的氢氧化钠(0.322g,8.06mmol)，并将无色混合物在-40℃下继续搅拌20分钟。在8分钟期间内加入羟胺(50％重量，在水中，0.494mL,8.06mmol)。将得到的溶液在-55℃下搅拌6小时30分钟。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(60mL,360.00mmol)中，并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。蒸发溶剂，加入DCM/水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到褐色油。在XBridge C18柱(10μM250x50ID mm)上用制备HPLC(注射3次)纯化粗品，使用40-85％乙腈在水/MeCN/HOAc 95/5/0.2缓冲液中的梯度，经过25分钟，流速100mL/min。分离顺式-2-(3-叔丁基苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(690mg,24％)。^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$) δ 1.29(s,9H),1.81-1.88(m,1H),2.14-2.21(m,1H),2.22-2.31(m,1H),2.35-2.42(m,1H),3.03-3.10(m,1H),3.37-3.44(m,1H),3.66(s,3H),4.16-4.22(m,1H),5.12-5.16(m,1H),5.48(s,1H),6.97-7.01(m,1H),7.17(s,1H),7.21-7.25(m,2H)。MS m/z 359(M+H)$^+$

[1185] 步骤3：(2R,4S)-2-(3-叔丁基苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1186] 对顺式-2-(3-叔丁基苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(690mg,1.93mmol)进行手性制备HPLC(柱：ReproSil(250x50),8μm粒径，移动相：庚烷/EtOH 40/60，流速118mL/min)，得到(2R,4S)-2-(3-叔丁基苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(340mg,49％)，手性纯度99.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +55.8$(乙腈，c = 1)。

[1187] 步骤4：5-((2R,4S)-2-(3-叔丁基苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1188] 将(2R,4S)-2-(3-叔丁基苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.340g,0.95mmol)溶于溴化氢(33％，在乙酸中，5.49mL,31.35mmol)中，并将溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备HPLC纯化残余物(仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN在0.2％ NH_3中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(107mg,37％)。^{1}HNMR(400MHz,dmso) δ 1.26(s,9H),1.32-1.43(m,1H),1.43-1.54(m,1H),1.81-1.90(m,1H),1.90-1.99(m,1H),2.68-2.78(m,1H),2.80-2.91(m,1H),3.08-3.16(m,1H),3.59-3.66(m,1H),5.72(s,1H),7.13-7.29(m,3H),7.37(s,1H)。HRMS[$C_{18}H_{24}N_2O_2$+H]+的计算值：301.1916。实测值：301.1909。

[1189] 实施例37

[1190] 5-(反式-2-(4-叔丁基苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1191] 步骤1：反式-2-(4-叔丁基苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1192] 在氮气气氛中，将氯化镁(5.38g,56.51mmol)和3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(9.62g,56.51mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(100mL)中，并加热到50℃，保持18小时，使用特大号搅拌棒，然后冷却至室温(烧瓶1)。在独立的烧瓶中，在氮气气氛中，向2-(4-叔丁基苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(9.5g,29.74mmol)(参考化合物15)在甲基四氢呋喃(100mL)中的悬浮液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(7.23g,44.62mmol)。将得到的混合

物在室温下搅拌 4 小时（烧瓶 2）。然后，用转移针头将烧瓶 2 的内含物转移到烧瓶 1 中。用甲基四氢呋喃 (30mL) 洗涤。将得到的悬浮液在室温下搅拌 18 小时。加入 3.8M HCl（大约 150mL），并将得到的双相混合物大力搅拌 2 小时。分离各相。用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤有机相，然后用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发。通过 Biotage®纯化残余物（两个等份）(Biotage KP-SIL 340g 柱，1 个 CV，20％ EtOAc 在庚烷中的溶液，然后 20％＝＞ 60％，7 个 CV)。分离浅黄色油状的反式 -2-(4- 叔丁基苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.09g，9.4％)。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.22-1.31(m，3H)，1.31(s，9H)，1.50-1.99(m，4H)，2.50-2.96(m，2H)，3.47(s，2H)，3.74(s，3H)，4.08-4.23(m，3H)，5.46-5.71(m，1H)，7.09-7.16(m，2H)，7.34-7.40(m，2H)。

[1193] 步骤 2：反式 -2-(4- 叔丁基苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1194] 将反式 -2-(4- 叔丁基苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.09g，2.80mmol) 溶于 MeOH(10mL) 中，并冷却至 -40℃。用 1 分钟加入溶于水 (1.2mL) 中的氢氧化钠 (0.112g，2.80mmol)，并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 20 分钟。然后，用 1 分钟加入羟胺 (50％，在水中，0.178mL，2.91mmol)，并在 -40℃下继续搅拌 3 小时。然后将该反应混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30mL，180.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 1 小时。然后冷却至室温。蒸发甲醇，然后加入水。用 DCM 提取三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，蒸发。分离灰白色泡沫状的粗品反式 -2-(4- 叔丁基苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (910mg，90％)。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.32(s，9H)，1.46-2.23(m，3H)，2.46-3.05(m，3H)，3.74(s，3H)，3.98-4.43(m，1H)，5.48-5.72(m，2H)，7.10-7.22(m，2H)，7.35-7.45(m，2H)。MS m/z 359$(M+H)^+$

[1195] 步骤 3：5-(反式 -2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1196] 将反式 -2-(4- 叔丁基苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.26g，0.73mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，5mL，71.37mmol) 中，并在室温下搅拌 18 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-(反式 -2-(4- 叔丁基苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (182mg，84％)。^{1}HNMR(600MHz，dmso) δ 1.23(s，9H)，1.76-1.85(m，2H)，1.86-1.93(m，1H)，1.96-2.03(m，1H)，2.71(td，1H)，2.81-2.88(m，1H)，3.10-3.15(m，1H)，3.65(dd，1H)，5.90(s，1H)，7.24-7.33(m，4H)。HRMS$[C_{18}H_{24}N_2O_2+H]^+$ 的计算值：301.1916。实测值：301.1919

[1197] 实施例 38

[1198] 5-((2R，4S)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1199] 步骤 1：反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1200] 将 1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.756g，13.93mmol) 溶于甲基四氢呋喃 (70mL) 中，并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (3.39g，20.90mmol)。形成粘稠白色沉淀。加入甲基四氢呋喃 (70.0mL)，并将该悬浮液在氮气气氛中、在室温下搅拌 6 小时（烧瓶 1）。在独立的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.74g，27.86mmol) 悬浮在

甲基四氢呋喃 (70.0mL) 中，加入氯化镁 (2.65g，27.86mmol)。在氮气气氛中、在 50℃加热 6 小时 (烧瓶 2)。然后将烧瓶 2 中的白色悬浮液加入到烧瓶 1 中的粘稠白色悬浮液中。在室温下搅拌该悬浮液 16 小时。将温度升至 50℃，保持 6 小时。加入更多的 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.74g，27.86mmol) 和氯化镁 (2.65g，27.86mmol)(在甲基四氢呋喃 (15mL) 中) 以及二噁烷 (60mL)。将反应物在 50℃下搅拌 18 小时。用 3M HCl 将反应混合物酸化至 pH1。用水 (2x400mL)、饱和的 $NaHCO_3$(400mL)、盐水 (400mL) 洗涤有机相，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，真空蒸发。在 Biotage® KP-SIL 100g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物。50％ EtOAc 在庚烷中的溶液 (2 个 CV)、而后 50％至 80％的 EtOAc 在庚烷中的溶液 (10 个 CV) 的梯度用作移动相。分离顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.70g，47.1％) 和反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.505g，8.81％)。顺式异构体 :NMR :^{1}HNMR(600MHz，CDCl3) δ 1.25(t，3H)，1.80-1.95(m，2H)，2.04-2.16(m，1H)，2.23-2.32(m，1H)，2.84-2.95(m，1H)，3.02(s，3H)，3.29-3.38(m，1H)，3.38-3.48(m，2H)，3.63(s，3H)，4.10-4.21(m，3H)，4.95-5.04(m，1H)，7.40(d，2H)，7.88(d，2H)。MS m/z 410(M-H)$^-$。反式异构体 :^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.23(t，3H)，1.12-2.26(m，3H)，2.51-2.62(m，2H)，2.83(td，1H)，3.04(s，3H)，3.40-3.48(s，2H)，3.75(s，3H)，4.07-4.38(m，1H)，4.15(q，2H)，5.49-5.77(m，1H)，7.41(d，2H)，7.93(d，2H)。MS m/z 412(M+H)$^+$

[1201] 步骤 2 :顺式 -2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1202] 将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.6g，6.32mmol) 悬浮在 MeOH(100mL) 中。加入 DCM(40mL)，并将反应物冷却至 -40℃。加入 3.8M 氢氧化钠 (1.663mL，6.32mmol) 在水中 (10.00mL) 的溶液，并将反应物在 -40℃下搅拌 20 分钟。加入羟胺 (50％，在水中，0.387mL，6.32mmol)，并将反应物在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该反应混合物加入到预热的 80℃的 6M 盐酸溶液 (63.2mL，379.13mmol) 中，并将反应物搅拌 30 分钟。将溶剂真空蒸发。加入 DCM(250mL) 和水 (250mL)，摇动，并将各相分离。用相分离器干燥有机相，并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 15-45％乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.200g，49.9％)。^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.85-1.91(m，1H)，2.18-2.29(m，2H)，2.35-2.41(m，1H)，2.98(s，3H)，3.00-3.13(m，1H)，3.38-3.44(m，1H)，3.67(s，3H)，4.13-4.19(m，1H)，5.20(t，1H)，5.47(s，1H)，7.34(d，2H)，7.83(d，2H)。MS m/z 381(M+H)$^+$

[1203] 步骤 3 :(2R，4S)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1204] 对顺式 -2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.200g，3.16mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :ReproSil(250x50)，8μm 粒径，移动相 :EtOH，流速 120mL/min)，得到 (2R，4S)-2-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (536mg，45％)，手性纯度 99.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +59.5$ (乙腈，c = 1)，^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.78-1.85(m，1H)，2.12-2.23(m，

2H),2.29-2.37(m,1H),2.93(s,3H),3.02-3.08(m,1H),3.33-3.41(m,1H),3.61(s,3H),4.07-4.13(m,1H),5.14(t,1H),5.44(s,1H),7.31(d,2H),7.77(d,2H)。

[1205] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1206] 将 (2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (536mg,1.41mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,5mL,71.37mmol) 中,并在室温下搅拌 20 小时。蒸发反应混合物,并将残余物用制备 HPLC 纯化 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (309mg,68 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.39(q,1H),1.49(dq,1H),1.87-1.93(m,1H),2.01(d,1H),2.76(t,1H),2.87-2.94(m,1H),3.11-3.19(m,1H),3.17(s,3H),3.80(d,1H),5.74(s,1H),7.64(d,2H),7.85(d,2H)。HRMS$[C_{15}H_{18}N_2O_4S+H]^+$ 的计算值 :323.1065。实测值 :323.1042。

[1207] 实施例 39

[1208] 5-((反式 -2-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1209] 步骤 1 :反式 -2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1210] 将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (505mg,1.23mmol)(得自于实施例 38,步骤 1) 悬浮在 MeOH(5mL) 中,并冷却至 -40℃。加入 3.8M 氢氧化钠 (0.323mL,1.23mmol) 在水中的溶液。20 分钟之后,加入羟胺 (50%,在水中,0.075mL,1.23mmol),并在 -40℃下继续搅拌 3 小时。然后将该反应混合物加入到预热的 80℃的 6M 盐酸溶液 (6.14mL,36.82mmol) 中,并搅拌 20 分钟。将溶剂真空蒸发。加入 DCM(50mL) 和水 (50mL),摇动,并将各相分离。用相分离器干燥有机相,并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x20ID mm) 上用制备 HPLC 纯化残余物,使用 15-40% 乙腈在水 / MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 25 分钟,流速 19mL/min。分离反式 -2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (301mg,64.5%)。^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$) δ 1.61-1.73(m,1H),1.91-1.99(m,1H),2.05-2.14(m,1H),2.66-2.82(m,2H),2.91(t,1H),3.05(s,3H),3.77(s,3H),4.12-4.46(m,1H),5.60-5.80(m,2H),7.44(d,2H),7.95(d,2H)。MS m/z 381$(M+H)^+$

[1211] 步骤 2 :5-(反式 -2-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1212] 将反式 -2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (301mg,0.79mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,2mL,28.55mmol) 中,并在室温下搅拌 20 小时。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (119mg,47%)。HRMS$[C_{15}H_{18}N_2O_4S+H]^+$ 的计算值 :323.1065。实测值 :323.1054。

[1213] 实施例 40

[1214] 5-((2R,4S)-2-(6-(三氟甲基)吡啶 -3- 基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1215] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶 -3- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶 -3- 基)

哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1216] 将 1-(甲氧羰基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶 -3- 基)哌啶 -4- 甲酸 (2.5g,3.76mmol)(参考化合物 17) 溶于甲基四氢呋喃 (80mL) 中,然后加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (1.098g,6.77mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物 3 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (1.153g,6.77mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (80mL) 中,然后加入氯化镁 (0.645g,6.77mmol)。使用大号磁性搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3 小时 (烧瓶 2)。3 小时之后,将烧瓶 1 的内含物转入烧瓶 2 中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用 3.8M HCl 酸化至 pH1,然后加入 MTBE(50mL) 和水 (50mL)。分离各相,并将有机层用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤,蒸发,剩余淡黄色油。在 Biotage(340g) 上对产物进行快速色谱 (1 个 CV,20% 而后 20-60% EtOAc 在正庚烷中的梯度 (8 个 CV))。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (70mg,5%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.085g,72%)。顺式异构体 :MS m/z 403(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.18-1.31(m,3H),1.53-1.72(m,1H),1.82-1.93(m,1H),2.00-2.13(m,1H),2.49-2.69(m,2H),2.82(dt,1H),3.46(d,2H),3.76(s,3H),4.10-4.40(m,3H),5.72(s, br.,1H),7.64-7.77(m,2H),8.63(s,1H)。MS m/z 403(M+H)$^+$

[1217] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1218] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.085g,2.70mmol) 溶于 MeOH(12mL) 中,并冷却至 -45℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (0.793mL,2.70mmol),并将该黄色溶液在 -45℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.165mL,2.70mmol)。将得到的溶液在 -45℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (13.89mL,83.32mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到白色固体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 10-60% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (160mg,16%)。MS m/z 372(M+H)$^+$

[1219] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1220] 对顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (160mg,0.43mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :CelluCoat(250x50mm),10mm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH 50/50,流速 120mL/min),得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (74.5mg,47%),手性纯度 99.9% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +32.0$ (乙腈,c = 0.1)。

[1221] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(6-(三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3-(2H)- 酮

[1222] 将(2R,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(74.5mg,0.20mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,1.58mL,9.03mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(6-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(43mg,68%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.36-1.53(m,2H),1.89(d,1H),2.04(d,1H),2.70-2.78(m,1H),2.90(tt,1H),3.09-3.16(m,1H),3.83(d,1H),5.75(s,1H),7.84(d,1H),8.04(dd,1H),8.75(d,1H)。HRMS$[C_{14}H_{14}F_3N_3O_2+H]^+$的计算值:314.1116。实测值:314.1134

[1223] 实施例41

[1224] 5-(反式-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1225] 步骤1:反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1226] 在氮气气氛中,将反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸甲酯(70mg,0.17mmol)(得自于实施例40,步骤1)溶于MeOH(1mL)中,并冷却至-45℃。在10分钟期间内加入氢氧化钠(0.051mL,0.17mmol),并将该黄色溶液在-45℃下继续搅拌20分钟。在8分钟期间内加入羟胺(50%重量,在水中,0.165μL,0.17mmol)。将得到的溶液在-45℃下搅拌3小时。然后将该混合物快速地倒入到预热(80℃)的6M盐酸溶液(0.896mL,5.38mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。蒸发溶剂,加入DCM/水。分离各相,并使有机相通过相分离器,蒸发,得到淡黄色油状的粗品反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸甲酯(60mg,定量)。MS m/z 372$(M+H)^+$

[1227] 步骤2:5-(反式-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1228] 将反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(60mg,0.16mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,1.27mL,7.27mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(11.4mg,23%)。^{1}HNMR(400MHz,dmso)δ1.77-1.99(m,3H),2.06-2.16(m,1H),2.69-2.80(m,1H),2.83-2.94(m,1H),3.07-3.59(m,1H),3.94(d,1H),6.03(s,1H),7.86(d,1H),8.08(d,1H),8.78(s,1H)。HRMS$[C_{14}H_{14}F_3N_3O_2+H]^+$的计算值:314.1116。实测值:314.1122

[1229] 实施例42

[1230] 5-((2R,4S)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1231] 步骤1:顺式-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1232] 将2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(1.125g,3.46mmol)(参考化合物18)溶于THF(30mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.911g,5.62mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液6小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧

基-3-氧代丙酸钾盐(1.509g,8.82mmol)和氯化镁(0.84g,8.82mmol)悬浮在THF(30mL)中,并在50℃、在氮气气氛中,用特大号搅拌棒搅拌20小时(烧瓶2)。然后将烧瓶2中的白色悬浮液加入到烧瓶1中。在室温下搅拌该浓白色悬浮液18小时。通过加入3M HCl将反应混合物酸化至pH1。将溶剂真空蒸发。加入MTBE(250mL)和水,摇动,并将各相分离。用水(200mL)、饱和的$NaHCO_3$(200mL)、盐水(200mL)洗涤有机相,用相分离器干燥,真空蒸发。在Biotage®KP-SIL 100g柱上,用自动快速色谱纯化残余物。10% EtOAc在庚烷中的溶液(2个CV)、而后10%至40%的EtOAc在庚烷中的溶液(9个CV)的梯度用作移动相。分离顺式-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.963g,70.4%)。顺式异构体:MS m/z 396$(M+H)^+$

[1233] 步骤2:顺式-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1234] 将顺式-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(963mg,2.43mmol)溶于甲醇(15mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(1mL)中的NaOH(0.641mL,2.43mmol),并搅拌20分钟。加入羟胺(50%重量,在水中,0.149mL,2.43mmol),并将反应物在-40℃下搅拌3小时。然后将该反应混合物加入到预热的80℃的6M HCl溶液(12.58mL,75.48mmol)中,并搅拌20分钟。将溶剂真空蒸发。加入DCM(150mL)和水(150mL),摇动,并将各相分离。用DCM(150mL)提取水相。用相分离器干燥合并的有机相,并真空蒸发。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用35-75%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过25分钟,流速100mL/min。分离顺式-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(436mg,49.1%)白色固体。MS m/z363$(M-H)^-$

[1235] 步骤3:(2R,4S)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和(2S,4R)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1236] 对顺式-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(436mg,1.2mmol)进行手性制备HPLC(柱:CelluCoat(250x20mm),5μm粒径,移动相:庚烷/EtOH 80/20,流速18mL/min),得到(2R,4S)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(212mg,49%),手性纯度98.7% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+3.0$(乙腈,c=1.0),^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.34(s,9H),1.55-1.68(m,1H),1.90-2.04(m,2H),2.49(d,1H),3.12(s,br.,2H),3.76(s,3H),4.19(d,br.,1H),5.60-5.87(m,2H),6.59-6.69(m,2H)和(2S,4R)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(210mg,48%),手性纯度99.3% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=-1.1$(乙腈,c=1.0),^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.33(s,9H),1.54-1.66(m,1H),1.88-2.03(m,2H),2.48(d,1H),3.11(s,br.,2H),3.74(s,3H),4.17(d,br.,1H),5.58-5.85(m,2H),6.58-6.67(m,2H)。

[1237] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1238] 将(2R,4S)-2-(5-叔丁基噻吩-2-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(50mg,0.14mmol)溶于氢溴酸(33%,在乙酸中,1mL,6.08mmol)中,并在室温下搅拌24小时。真空蒸发溶剂,在XBridge C18柱(10μM250x19ID mm)上用制备HPLC

纯化残余物，使用 10-50％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 25 分钟，流速 19mL/min。分离白色固体状的 5-((2R,4S)-2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮 (4.00mg,9.52％）。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od) δ 1.36(s,9H),1.99-2.17(m,2H),2.20-2.31(m,1H),2.36-2.44(m,1H),3.05-3.21(m,2H),3.28-3.37(m,1H),4.37(dd,1H),5.70(d,1H),6.77(d,1H),6.93(d,1H)。HRMS[$C_{16}H_{22}N_2O_2S$+H]$^+$ 的计算值 :307.1480。实测值 :307.1502

[1239] 实施例 43

[1240] 5-((2S,4R)-2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1241] 将 (2S,4R)-2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (50mg,0.14mmol)（得自于实施例 42，步骤 3）溶于氢溴酸 (33％，在乙酸中，1mL,6.08mmol) 中，并在室温下搅拌 20 小时。将溶剂真空蒸发。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x19ID mm) 上用制备 HPLC 纯化残余物，使用 10-50％乙腈在水 /MeCN/NH_3 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 25 分钟，流速 19mL/min。分离白色固体状的 5-((2S,4R)-2-(5- 叔丁基噻吩 -2- 基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮 (7.00mg,16.65％）。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od) δ 1.36(s,9H),2.03-2.12(m,1H),2.12-2.19(m,1H),2.26-2.33(m,1H),2.40-2.46(m,1H),3.09-3.17(m,1H),3.18-3.24(m,1H),3.34-3.40(m,1H),4.38-4.44(m,1H),5.75(s,1H),6.78(d,1H),6.96(d,1H)。

[1242] 实施例 44

[1243] 5-((2R,4S)-2-(2,4- 二氟苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1244] 步骤 1 :顺式 -2-(2,4- 二氟苯基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1245] 将 2-(2,4- 二氟苯基）-1-（甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸 (2.20g,7.35mmol)（参考化合物 19) 溶于甲基四氢呋喃 (70mL) 中，然后加入二 (1H- 咪唑 -1- 基）甲酮 (2.146g,13.23mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物 5 小时（烧瓶 1)。在独立的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.252g,13.23mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (70.0mL) 中，然后加入氯化镁 (1.260g,13.23mmol)。使用大号搅拌棒，在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 5 小时（烧瓶 2)。3 小时之后，将烧瓶 1 的内含物转入烧瓶 2 中。在氮气气氛中，在室温下，将得到的白色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用 3.8M HCl 酸化至 pH1，然后加入 MTBE(50mL) 和水 (50mL)。分离各相，并将有机层用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，蒸发，剩余淡黄色油。在 Biotage(340g) 上对产物进行快速色谱 (1 个 CV，EtOAc 在庚烷中的溶液 (20％），而后 20-60％ EtOAc 在正庚烷中的溶液，8 个 CV)。用 20％ EtOAc 在正庚烷中的溶液 (1 个 CV) 使该柱条件化。分离顺式 -2-(2,4- 二氟苯基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (870mg,32％）。MS m/z 370(M+H)$^+$

[1246] 步骤 2 :顺式 -2-(2,4- 二氟苯基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1247] 将顺式 -2-(2,4- 二氟苯基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (870mg,2.36mmol) 溶于 MeOH(9mL) 中，并在氮气气氛中冷却至 -45℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (0.693mL,2.36mmol)，并将该黄色溶液在 -45℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.144mL,2.36mmol)。将得到的溶液在 -45℃下搅拌 3

小时。然后将该混合物快速地倒入到预热(80℃)的6M盐酸溶液(12.13mL,72.78mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。蒸发溶剂,加入DCM/水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到白色固体。在Kromasil C8柱(10μM 250x50IDmm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用10-60%乙腈在水/MeCN/AcOH95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过30分钟,流速100mL/min。分离顺式-2-(2,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(397mg,49%)。MS m/z 339$(M+H)^+$

[1248] 步骤3:(2R,4S)-2-(2,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1249] 对顺式-2-(2,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(397mg,1.17mmol)进行手性制备HPLC(柱:CelluCoat(250x50mm),10μm粒径,移动相:庚烷/EtOH 60/40,流速120mL/min),得到(2R,4S)-2-(2,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(187mg,47%),手性纯度99.1% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+65.0$(乙腈,c=0.5),^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$)δ1.82-1.92(m,1H),2.02-2.14(m,1H),2.23-2.40(m,2H),3.01-3.13(m,1H),3.44-3.55(m,1H),3.63(s,3H),4.11-4.21(m,1H),5.16(dd,1H),5.61(s,1H),6.74-6.83(m,2H),7.06-7.15(m,1H)。

[1250] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1251] 将(2R,4S)-2-(2,4-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(187mg,0.55mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,4.36mL,24.87mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(93mg,60%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.36(q,1H),1.46(dq,1H),1.83-1.89(m,1H),1.90-1.95(m,1H),2.72(dt,1H),2.89(tt,1H),3.06-3.12(m,1H),3.89(dd,1H),5.73(s,1H),7.03(dt,1H),7.11-7.17(m,1H),7.52-7.59(m,1H)。HRMS$[C_{14}H_{14}F_2N_2O_2+H]^+$的计算值:281.1101。实测值:281.1106

[1252] 实施例45

[1253] 5-((2R,4S)-2-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3-(2H)-酮

[1254] 步骤1:反式-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1255] 将2-(4-氯-2-氟苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(6.49g,20.56mmol)(参考化合物20)溶于甲基四氢呋喃(250mL)中,然后加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(5.00g,30.83mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物3小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(6.30g,37.00mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(250mL)中,然后加入氯化镁(3.52g,37.00mmol)。使用大号磁性搅拌棒,在50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液3小时(烧瓶2)。3小时之后,将烧瓶1的内含物转入烧瓶2中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用3.8M HCl酸化至pH1,然后加入MTBE(50mL)和水(50mL)。分离各相,并将有机层用水、饱和的$NaHCO_3$和盐水洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤,蒸发,剩余淡黄色油。在Biotage(340g)上对产物进行快速色谱(1个CV,20% EtOAc在庚烷中的溶液,而后20-60% EtOAc在正庚烷中的梯度,8个CV)。用20% EtOAc在正庚烷

中的溶液使该柱条件化 (1 个 CV)。分离反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.5g,6％) 和顺式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.31g,29％)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.27(t,3H),1.79-1.99(m,2H),2.03-2.21(m,1H),2.23-2.32(m,1H),2.84-2.95(m,1H),3.33-3.51(m,3H),3.62(s,3H),4.12-4.23(m,3H),4.98-5.21(m,1H),6.98-7.24(m,3H)。MS m/z 386(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.22(t,3H),1.57-1.69(m,1H),1.86-2.01(m,2H),2.36-2.62(m,2H),3.07-3.18(m,1H),3.44(s,2H),3.70(s,3H),4.10-4.21(m,2H),4.32(br,1H),5.67(br,1H),7.02-7.14(m,3H)。MS m/z 386(M+H)$^+$

[1256] 步骤 2 :顺式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1257] 在氮气气氛中,将顺式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.31g,5.99mmol) 溶于 MeOH(24mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (1.761mL,5.99mmol),并将该黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量,在水中,0.367mL,5.99mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30.8mL,185.01mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到淡黄色固体。在 XBridge C18 柱 (10μM250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 10-55％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。之后分离顺式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1g,47％)。MS m/z 355(M+H)$^+$

[1258] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1259] 对顺式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1g,2.82mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :CelluCoat(250x50),10μm 粒径,移动相 : 庚烷 /IPA 50/50,流速 120mL/min),得到 (2R,4S)-2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (504mg,50％),手性纯度 99.7％ ee。旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +65.5$ (乙腈,c = 1)。

[1260] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1261] 将 (2R,4S)-2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.504g,1.42mmol) 溶于溴化氢 (33％,在乙酸中,11.20mL,63.93mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 : FractionLynx II,移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (313mg,74％)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.35(q,1H),1.46(dq,1H),1.86(d,1H),1.94(d,1H),2.73(dt,1H),2.90(tt,1H),3.10(td,1H),3.91(d,1H),5.73(s,1H),7.25(dd,1H),7.34(dd,1H),7.55(t,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}ClFN_2O_2$+H]+ 的计算值 :297.0806。实测值 :297.0786。

[1262] 实施例 46

[1263] 5-(反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3-(2H)- 酮

[1264] 步骤 1 :反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1265] 在氮气气氛中,将反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (500mg,1.30mmol)(得自于实施例 45,步骤 1) 溶于 MeOH(6mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (0.381mL,1.30mmol),并将该黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.079mL,1.30mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (6.67mL,40.05mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,并使有机相通过相分离器,蒸发,得到淡黄色干膜状的粗品反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.45g,98%)。MS m/z 355(M+H)$^+$

[1266] 步骤 2 :5-(反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1267] 将 (2S,4S)-2-(4- 氯 -2- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.45g,1.27mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,10.00mL,57.08mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (82mg,22 %)。^{1}HNMR(400MHz, dmso) δ 1.66-1.77(m,1H),1.77-1.90(m,1H),1.92-2.00(m,1H),2.02-2.10(m,1H),2.63-2.79(m,1H),2.88-2.97(m,1H),3.03-3.86(省略信号),3.95(d,1H),5.88(s,1H),7.27(dd,1H),7.35(dd,1H),7.56(t,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}ClFN_2O_2$+H]+ 的计算值 :297.0806。实测值 :297.0806。

[1268] 实施例 47

[1269] 5-((2R,4S)-2-(2- 氯 -4- 氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1270] 步骤 1 :2-(2- 氯 -4- 氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1271] 在氮气气氛中,将 2-(2- 氯 -4- 氟苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.13g,6.75mmol)(参考化合物 21) 溶于甲基四氢呋喃 (50mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (1.641g,10.12mmol)。将悬浮液在室温下搅拌 3 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.067g,12.14mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (25mL) 中,加入氯化镁 (1.156g,12.14mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 15 小时。将烧瓶 1 的内含物加入到烧瓶 2 中,并将得到的白色悬浮液在室温下搅拌 20 小时。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (1.033g,607mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (25mL) 中,加入氯化镁 (0.578g,607mmol)。在 50℃下搅拌该悬浮液 15 小时,而后加入到反应混合物中。在室温下搅拌该混合物 15 小时。加入 0.1M HCl 和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相,使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。通过 Biotage 纯化残余物 (梯度 :2 ： 1- ＞ 1 ： 1 庚烷 ： EtOAc,Biotage® KP-SIL 340g 柱,10 个 CV)。分离无色油状的 2-(2- 氯 -4- 氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.655g,63.6%)。MS m/z 386(M+H)$^+$

[1272] 步骤 2 :2-(2- 氯 -4- 氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1273] 在氮气气氛中，将2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(1655g,429mmol)溶于MeOH(22mL)中，并冷却至-40℃。加入溶于水(2.200mL)中的氢氧化钠(0.180g,4.50mmol)，并在-40℃下搅拌该混合物15分钟。加入羟胺(50％重量，在水中，0276mL,4.50mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌1小时。然后用吸管将该混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(22.16mL,132.98mmol)中，并将混合物在80℃下搅拌15分钟。加入水和DCM，并将各相分离。用DCM提取水层，并使合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物，使用15-55％乙腈在水/MeCN/FA 95/5/0.2缓冲液中的梯度，经过25分钟，流速100mL/min(3次操作)。得到白色固体状的2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.995g,65.4％)。MS m/z 355$(M+H)^+$

[1274] 步骤3：(2R,4S)-2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和反式-2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1275] 对2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.995g,2.81mmol)进行手性色谱：分离1：手性制备HPLC(柱：ChiralpakIA(250x50mm)，20μm粒径，移动相：庚烷/EtOH 70/30，流速120mL/min)。分离2：手性制备HPLC(柱：CelluCoat(250x50mm)，10μm粒径，移动相：庚烷/EtOH 90/10，流速120mL/min)。分离(2R,4S)-2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(382mg,38％)，手性纯度：98.9％ ee。旋光度$[\alpha]_D^{20}=+71.2$(乙腈，c＝0.5)。分离反式-2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(130mg,13％)。

[1276] 步骤4：5-((2R,4S)-2-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1277] 将(2R,4S)-2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(382mg,1.08mmol)溶于溴化氢(33％，在乙酸中，8.5mL,48.46mmol)中，并在室温下搅拌16小时。真空除去溶剂，用制备HPLC纯化残余物(仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN在0.2％ NH_3中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-((2R,4S)-2-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(304mg,95％)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.24(q,1H)，1.47(dq,1H)，1.85-1.91(m,1H)，1.97-2.02(m,1H)，2.75(dt,1H)，2.87(tt,1H)，3.09-3.14(m,1H)，3.97(d,1H)，5.73(d,1H)，7.19(dt,1H)，7.37(dd,1H)，7.66(dd,1H)。HRMS$[C_{14}H_{14}ClFN_2O_2+H]^+$的计算值：297.0806。实测值：297.0834

[1278] 实施例48

[1279] 5-(反式-2-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1280] 将反式-2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(130mg,0.37mmol)(得自于实施例47，步骤3)溶于溴化氢(33％，在乙酸中，2.9mL,16.49mmol)中，并在室温下搅拌16小时。除去溶剂，用制备HPLC纯化残余物(仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN在0.2％ NH_3中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-(反式-2-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(94mg,86％)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.50-1.60(m,1H)，1.79-1.88(m,1H)，1.95-2.01(m,

1H),2.06-2.12(m,1H),2.70(t,1H),2.88-2.96(m,1H),3.20-3.24(m,1H),4.01(d,1H),5.95(d,1H),7.21(dt,1H),7.37(dd,1H),7.68(dd,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}ClFN_2O_2$+H]$^+$的计算值:297.0806。实测值:297.0823

[1281] 实施例 49

[1282] 5-((2R,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1283] 步骤 1:反式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1284] 将 2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(1.430g,4.53mmol)(参考化合物 22)溶于甲基四氢呋喃(20mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.102g,6.79mmol)。将反应物在室温下搅拌 6 小时(烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(1.388g,8.15mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(20.00mL)中,加入氯化镁(0.776g,8.15mmol)。在 50℃下搅拌该悬浮液 6 小时(烧瓶 2)。将烧瓶 2 的白色悬浮液加入到烧瓶 1 中。形成白色悬浮液。在室温下搅拌该悬浮液 18 小时。用 3M HCl 将该悬浮液酸化至 pH1。加入 MTBE(100mL)和水(150mL),摇动,并将各相分离。用水(150mL)、饱和的 $NaHCO_3$(150mL)和盐水(150mL)洗涤有机相,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空蒸发。在 Biotage® KP-SIL 100g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。20% EtOAc 在庚烷中的溶液(2 个 CV)、而后 20-60%的 EtOAc 在庚烷中的溶液(10 个 CV)的梯度用作移动相。分离无色油状的顺式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.153g,66.0%)和反式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.107g,6.12%)。顺式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.19-1.30(m,3H),1.73-1.97(m,2H),2.00-2.16(m,1H),2.20-2.27(m,1H),2.81-2.89(m,1H),3.24-3.48(m,3H),3.60-3.65(m,3H),4.04-4.20(m,3H),4.84-4.98(m,1H),6.86-7.01(m,2H),7.28-7.34(m,1H)。MS m/z 386(M+H)$^+$。反式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.19-1.29(m,3H),1.38-2.98(m,6H),3.39-3.49(m,2H),3.63-3.82(m,3H),4.00-4.37(m,3H),5.56(s,br.,1H),6.86-7.02(m,2H),7.33-7.39(m,1H)。MS m/z 386(M+H)$^+$

[1285] 步骤 2:顺式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1286] 在氮气气氛中,将顺式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.731g,4.49mmol)溶于 MeOH(20mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(2mL)中的氢氧化钠(1.181mL,4.49mmol),并在-40℃下搅拌反应 20 分钟。逐滴加入羟胺(50%重量,在水中,0.247mL,4.49mmol),并继续搅拌 3 小时。然后将该混合物转入到预热 80℃的 6M 盐酸溶液(23.18mL,139.09mmol)中,并在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM(200mL)和水(200mL)。摇动各相,分离,并将有机相用相分离器干燥,真空蒸发。在 Kromasil C8 柱(10μM 250x50ID mm)上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 10-60%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(0.921g,57.9%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.79-1.87(m,1H),2.06-2.15(m,1H),2.19-2.28(m,1H),2.30-2.37(m,1H),3.00-3.09(m,1H),3.31-3.40(m,1H),3.66(s,3H),4.07-4.16(m,1H),5.00-5.07(m,1H),5.56(s,1H),6.87-6.91(m,1H),6.95(dd,1H),

7.29(t,1H)。MS m/z355(M+H)$^+$

[1287] 步骤 3：(2R,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1288] 对顺式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.921g,2.6mmol)进行手性制备HPLC(柱：CelluCoat(250x50mm),10μm粒径,移动相：庚烷/EtOH 1/1,流速120mL/min),得到(2R,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(446mg,48%),手性纯度99.9% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = +61.8(乙腈,c = 0.5)。

[1289] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1290] 将(2R,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(446mg,1.26mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,6.8mL,38.97mmol)中,并在室温下搅拌20小时。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器：FractionLynx II,移动相：梯度5-95% MeCN/0.2% NH_3,pH10,柱：XbridgePrep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(266mg,71%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.31(q,1H),1.44(dq,1H),1.82-1.89(m,1H),1.94-2.00(m,1H),2.70(dt,1H),2.84(tt,1H),3.06-3.12(m,1H),3.66(dd,1H),5.72(s,1H),7.23(dd,1H),7.38(dd,1H),7.49(t,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}ClFN_2O_2$+H]$^+$的计算值：297.0806。实测值：297.0795

[1291] 实施例 50

[1292] 5-(反式-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1293] 步骤 1：反式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1294] 将反式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(171mg,0.44mmol)(得自于实施例49,步骤1)溶于MeOH(2mL)中,并冷却至-40℃。逐滴加入溶于水(0.200mL)中的氢氧化钠(0.117mL,0.44mmol),并将该溶液搅拌20分钟。然后加入羟胺(50%重量,在水中,0.024mL,0.44mmol),并继续搅拌3.5小时。然后将该混合物转入到预热的80℃的6M盐酸溶液(2.290mL,13.74mmol)中,并在80℃下继续搅拌20分钟。真空蒸发溶剂,加入DCM(50mL)和水(50mL)。摇动各相,分离,并将有机相用相分离器干燥,真空蒸发。在Kromasil C8柱(10μM 250x20ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用10-60%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过30分钟,流速19mL/min。分离白色固体状的(2S,4S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(49.0mg,31.2%)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.58-1.70(m,1H),1.85-2.06(m,2H),2.60(d,1H),2.73-2.96(m,2H),3.73(s,3H),4.04-4.44(m,1H),5.42-5.78(m,2H),6.92-7.05(m,2H),7.38(t,1H)。MS m/z 355(M+H)$^+$

[1295] 步骤 2：5-(反式-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1296] 将反式-2-(4-氯-3-氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(49mg,0.14mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,2mL,11.42mmol)中,并在室温下搅拌5小时。将反应加热至50℃,保持3小时。真空蒸发该反应混合物,用制备HPLC纯化残余物(仪器：FractionLynx II,移动相：5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm),得到5-(反式-2-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-4-基)

异噁唑 -3(2H)- 酮 (23mg,56%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.72-1.81(m,2H),1.82-1.89(m,1H),1.97-2.04(m,1H),2.64-2.71(m,1H),2.77-2.83(m,1H),3.06-3.12(m,1H),3.72(dd,1H),5.96(s,1H),7.23(dd,1H),7.40(dd,1H),7.49(t,1H)。HRMS$[C_{14}H_{14}ClFN_2O_2+H]^+$ 的计算值 :297.0806。实测值 :297.0807

[1297] 实施例 51

[1298] 5-((2R,4S)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1299] 步骤 1 :2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1300] 将 2-(2,4- 二氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.44g,7.35mmol)(参考化合物 23) 溶于甲基四氢呋喃 (36.7mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (1.787g,11.02mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 6 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.250g,13.22mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (36.7mL) 中,加入氯化镁 (1.259g,13.22mmol)。在氮气气氛中搅拌该悬浮液 6 小时 (烧瓶 2)。然后将烧瓶 2 中的白色悬浮液加入到烧瓶 1 中的褐色悬浮液中。在室温下将得到的悬浮液搅拌 40 小时。用 3M HCl 将混合物酸化至 pH1。加入水和甲基四氢呋喃,并将各相分离。用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,蒸发。用快速色谱纯化,使用 20% EtOAc 在庚烷中的溶液 - ＞ 50% EtOAc(10 个 CV,在 50% 下 3 个 CV)。用快速色谱再次纯化,使用 20% EtOAc/EtOAc- ＞ 30% EtOAc(12 个 CV)。分离 2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.55g,52%)。

[1301] 步骤 2 :2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1302] 在氮气气氛中,将 2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.55g,3.85mmol) 溶于 MeOH(15.79mL) 中,并冷却至 -40 ℃。加入氢氧化钠 (1.014mL,3.85mmol) 在水 (1.579mL) 中的溶液,并将混合物在 -40℃下搅拌 20 分钟。加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.236mL,3.85mmol),并在 -40℃下继续搅拌 3.5 小时。然后将该反应混合物转入到预热的 80℃的 6M 盐酸溶液 (19.91mL,119.45mmol) 中,并继续加热 20 分钟。然后将溶剂蒸发。加入 DCM 和水,摇动,并将各相分离。用相分离器干燥有机相,并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 25-65% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的 2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.870g,60.8%)。MS m/z 371$(M+H)^+$

[1303] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯、(2S,4R)-2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯、(2S,4S)-2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢 - 异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2R,4R)-2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1304] 对 2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.870g,2.34mmol) 进行手性制备 HPLC :分离 1 :使用手性制备 HPLC 分离对映体 (柱 :ReproSil(250x50mm),8μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH/FA60/40/0.1,流速 120mL/min),得到一种顺式 - 对映体和一种反式 - 对映体的混合物。分离 2 :使用手性制备 HPLC 分离

对映体（柱：CelluCoat(250x20mm)，5μm粒径，移动相：庚烷/IPA/FA 80/20/0.1，流速18mL/min)。分离(2R,4S)-2-(2,4-二氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(334mg,38％)。手性纯度99.7％de，旋光度$[\alpha]_D^{20}=+64.0$（乙腈，c = 1.0)，^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.79-1.92(m,2H)，2.25-2.48(m,2H)，3.02-3.13(m,1H)，3.53-3.64(m,4H)，4.12-4.21(m,1H)，5.16(dd,1H)，5.64(s,1H)，7.12-7.22(m,2H)，7.36(d,1H)。分离(2S,4R)-2-(2,4-二氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(340mg,39％)。手性纯度99.9％de，旋光度$[\alpha]_D^{20}=-65.1$（乙腈，c = 1.0)，^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.79-1.92(m,2H)，2.26-2.38(m,1H)，2.39-2.48(m,1H)，3.03-3.13(m,1H)，3.53-3.64(m,4H)，4.12-4.22(m,1H)，5.16(dd,1H)，5.64(s,1H)，7.13-7.22(m,2H)，7.36(d,1H)。分离(2S,4S)-2-(2,4-二氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(67mg,8％)。手性纯度98.7％de，旋光度$[\alpha]_D^{20}=+11.5$（乙腈，c = 1.0)，^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.72(dq,1H)，2.01-2.19(m,2H)，2.40-2.49(m,1H)，2.74(tt,1H)，3.43(dt,1H)，3.66(s,3H)，4.40(d，br.，1H)，5.61-5.71(m,2H)，7.14-7.24(m,2H)，7.40(d,1H)。分离(2R,4R)-2-(2,4-二氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(75mg,9％)。手性纯度98.5％de，旋光度$[\alpha]_D^{20}=-10.9$（乙腈，c = 1.0)，^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.72(dq,1H)，2.01-2.19(m,2H)，2.40-2.49(m,1H)，2.74(tt,1H)，3.43(dt,1H)，3.68(s,3H)，4.40(d，br.，1H)，5.61-5.71(m,2H)，7.14-7.24(m,2H)，7.41(d,1H)。

[1305] 步骤4：5-((2R,4S)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1306] 将(2R,4S)-2-(2,4-二氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(334mg,0.90mmol)用溴化氢(33％，在乙酸中，4.7mL,26.99mmol)稀释，并在环境温度下搅拌24小时。蒸发溶剂，用制备HPLC纯化残余物（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN在0.2％ NH$_3$中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-((2R,4S)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(173mg,61％)。^{1}HNMR(600MHz，dmso) δ 1.22(q,1H)，1.47(dq,1H)，1.85-1.90(m,1H)，1.97-2.02(m,1H)，2.74(dt,1H)，2.87(tt,1H)，3.09-3.14(m,1H)，3.96(dd,1H)，5.73(d,1H)，7.40(dd,1H)，7.54(d,1H)，7.64(d,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值：313.0511。实测值：313.0493

[1307] 实施例52

[1308] 5-((2S,4R)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1309] 将(2S,4R)-2-(2,4-二氯苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(340mg,0.92mmol)（得自于实施例51，步骤3)用溴化氢(33％，在乙酸中，4812μl,27.48mmol)稀释，并在环境温度搅拌24小时。蒸发溶剂，用制备HPLC纯化残余物（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN在0.2％ NH$_3$中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-((2S,4R)-2-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮()。^{1}HNMR(600MHz，dmso) δ 1.22(q,1H)，1.47(dq,1H)，1.84-1.90(m,1H)，1.96-2.03(m,1H)，2.74(dt,1H)，2.87(tt,1H)，3.07-3.15(m,1H)，3.96(dd,1H)，5.73(s,1H)，7.40(dd,1H)，7.54(d,1H)，7.64(d,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值：313.0511。实测值：313.0490

[1310] 实施例 53

[1311] 5-((2S,4S)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1312] 将 (2S,4S)-2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (67mg,0.18mmol)(得自于实施例 51,步骤 3) 用溴化氢 (33%,在乙酸中,948μl,5.41mmol) 稀释,并在环境温度下搅拌 24 小时。蒸发,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 : FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4S)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (36mg,64%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.46-1.54(m,1H),1.77-1.85(m,1H),1.93-1.99(m,1H),2.05-2.11(m,1H),2.67(dt,1H),2.86-2.92(m,1H),3.18-3.22(m,1H),3.98(dd,1H),5.93(d,1H),7.40(dd,1H),7.53(d,1H),7.66(d,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :313.0511。实测值 :313.0499

[1313] 实施例 54

[1314] 5-((2R,4R)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1315] 将 (2R,4R)-2-(2,4- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (75mg,0.20mmol)(得自于实施例 51,步骤 3) 用溴化氢 (33%,在乙酸中,1062μl,6.06mmol) 稀释,并在环境温度下搅拌 24 小时。蒸发,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 : FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4R)-2-(2,4- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (38mg,60%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.47-1.54(m,1H),1.78-1.85(m,1H),1.93-1.99(m,1H),2.05-2.11(m,1H),2.67(dt,1H),2.86-2.92(m,1H),3.18-3.22(m,1H),3.98(dd,1H),5.93(d,1H),7.41(dd,1H),7.53(d,1H),7.66(d,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :313.0511。实测值 :313.0494

[1316] 实施例 55

[1317] 5-((2R,4S)-2-(3,5- 二氯苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1318] 步骤 1 :反式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1319] 将 2-(3,5- 二氯苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.6g,13.85mmol)(参考化合物 24) 溶于甲基四氢呋喃 (69.2mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (3.37g,20.77mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液过夜 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.24g,24.93mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (69.2mL) 中,加入氯化镁 (2.373g,24.93mmol)。在氮气气氛中、在 50℃下搅拌该悬浮液过夜 (烧瓶 2)。然后将烧瓶 2 中的白色悬浮液加入到烧瓶 1 中的褐色悬浮液中。在室温下将得到的悬浮液搅拌 40 小时。用 3M HCl 将混合物酸化至 pH1。加入水和甲基四氢呋喃。分离各相,用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,蒸发。用快速色谱纯化,使用 20% EtOAc 在庚烷中的溶液 - > 50% EtOAc(10 个 CV,在 50% 下 3 个 CV)。分离反式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.6g,11%) 和顺式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.57g,64%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.22-1.32(m,3H),1.79-1.94(m,2H),2.03-2.17(m,1H),2.20-2.29(m,1H),2.82-2.93(m,1H),3.24-3.34(m,1H),3.46(d,2H),3.64-3.68(m,

3H),4.10-4.23(m,3H),4.83-4.92(m,1H),7.06-7.09(m,2H),7.22-7.25(m,1H)。MS m/z402(M+H)$^+$。反式异构体:MS m/z 402(M+H)$^+$

[1320] 步骤 2:顺式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1321] 在氮气气氛中,将顺式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.57g,8.87mmol) 溶于 MeOH(36.4mL) 中,并冷却至 -40℃。加入氢氧化钠 (2.335mL,8.87mmol) 在水 (3.64mL) 中的溶液,并将混合物在 -40℃下搅拌 20 分钟。加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.544mL,8.87mmol),并在 -40℃下继续搅拌 3.5 小时。然后将该反应混合物转入到预热的 80℃的 6M 盐酸溶液 (45.9mL,275.11mmol) 中,并继续加热 20 分钟。然后将溶剂蒸发。加入 DCM 和水,摇动,并将各相分离。用相分离器干燥有机相,并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 25-65% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.000g,60.7%)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.82-1.93(m,1H),2.13-2.27(m,2H),2.30-2.39(m,1H),3.06-3.16(m,1H),3.42-3.53(m,1H),3.66(s,3H),4.04-4.12(m,1H),5.06(dd,1H),5.64(d,1H),7.14-7.18(m,2H),7.27(t,1H)。MS m/z371(M+H)$^+$

[1322] 步骤 3:(2R,4S)-2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1323] 对顺式 -2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.000g,5.4mmol) 进行手性制备 HPLC(柱:CelluCoat(250x50mm),10μm 粒径,移动相:庚烷 /EtOH 70/30,流速 120mL/min),得到 (2R,4S)-2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.05g,50%),手性纯度 99.6% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = +67.1(乙腈,c = 1.0),和 (2S,4R)-2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.06g,50%),手性纯度 97.6% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = -58.4(乙腈,c = 1.0)。

[1324] 步骤 4:5-((2R,4S)-2-(3,5- 二氯苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1325] 将 (2R,4S)-2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1g,2.69mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,4.67mL,80.82mmol) 中。搅拌过夜,蒸发,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(3,5- 二氯苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (607mg,72%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.32(q,1H),1.44(dq,1H),1.84-1.89(m,1H),1.97-2.03(m,1H),2.70(dt,1H),2.80-2.87(m,1H),3.06-3.12(m,1H),3.67(dd,1H),5.75(s,1H),7.42(d,2H),7.44(t,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值:313.0511。实测值:313.0513

[1326] 实施例 56

[1327] 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二氯苯基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1328] 将 (2S,4R)-2-(3,5- 二氯苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1g,2.69mmol)(得自于实施例 55,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,4.67mL,

80.82mmol）中，并搅拌过夜。蒸发，用制备 HPLC 纯化残余物（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm），得到 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮（509mg，60％）。^{1}HNMR(600MHz，dmso) δ 1.32(q,1H)，1.44(dq,1H)，1.84-1.89(m,1H)，1.97-2.02(m,1H)，2.70(dt,1H)，2.84(tt,1H)，3.07-3.12(m,1H)，3.67(dd,1H)，5.75(s,1H)，7.42(d,2H)，7.44(t,1H)。HRMS[$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值：313.0511。实测值：313.0516

[1329] 实施例 57

[1330] 5-（反式 -2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1331] 步骤 1：反式 -2-(3,5- 二氯苯基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1332] 在氮气气氛中，将反式 -2-(3,5- 二氯苯基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯（0.6g，1.49mmol）（得自于实施例 55，步骤 1）溶于 MeOH(6.11mL) 中，并冷却至 -40℃。加入氢氧化钠（0.393mL，1.49mmol）在水（0.611mL）中的溶液，并将混合物在 -40℃下搅拌 20 分钟。加入羟胺（50％重量，在水中，0.091mL，1.49mmol），并在 -40℃下继续搅拌 3.5 小时。然后将该反应混合物转入到预热的 80℃的 6M 盐酸溶液（7.71mL，46.24mmol）中，并继续加热 20 分钟。然后将溶剂蒸发。加入 DCM 和水，摇动，并将各相分离。用相分离器干燥有机相，蒸发，得到粗品反式 -2-(3,5- 二氯苯基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯（300mg，54％）。MS m/z 371(M+H)$^+$

[1333] 5-（反式 -2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1334] 将反式 -2-(3,5- 二氯苯基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯（300mg，0.81mmol）用溴化氢（33％，在乙酸中，4.3mL，24.24mmol）稀释，并在环境温度下搅拌 48 小时。蒸发，用制备 HPLC 纯化残余物（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm），得到 5-（反式 -2-(3,5- 二氯苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮（162mg，64％）。^{1}HNMR(600MHz，$CDCl_3$) δ 1.77-2.17(m,4H)，2.66-2.74(m,1H)，2.82-2.89(m,1H)，3.12-3.18(m,1H)，3.79(d,1H)，6.06(s,1H)，7.44-7.51(m,3H)。HRMS[$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值：313.0511。实测值：313.0513

[1335] 实施例 58

[1336] 5-((2R,4S)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1337] 步骤 1：反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1338] 在氮气气氛中，将 2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）-1-（甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸（4.07g，11.14mmol）（参考化合物 25）溶于甲基四氢呋喃（100mL）中，并加入二（1H- 咪唑 -1- 基）甲酮（2.71g，16.71mmol）。将悬浮液在室温下搅拌 5 小时（烧瓶 1）。在独立的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾（3.41g，20.06mmol）悬浮在甲基四氢呋喃（50mL）中，加入氯化镁（1.910g，20.06mmol）。使用特大号搅拌棒，在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 15 小时（烧瓶 2）。将烧瓶 1 的内含物加入到烧瓶 2 中，并将得到的白色悬浮液在室温下搅拌 20 小时。加入 0.1M HCl 和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水相，使合并的有机层通

过相分离器过滤，蒸发。通过 Biotage 纯化残余物（梯度：3 ： 1- ＞ 1 ： 1 庚烷： EtOAc，Biotage ® KP-SIL 340g 柱，10 个 CV）。分离无色油状的顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.44g，70.9％）和反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.420g，8.66％）。顺式异构体：^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.23-1.28(m,3H)，1.77-1.96(m,2H)，2.03-2.14(m,1H)，2.24-2.31(m,1H)，2.84-2.93(m,1H)，3.32-3.48(m,3H)，3.57-3.65(m,3H)，4.08-4.20(m,3H)，5.03-5.12(m,1H)，6.89-6.98(m,2H)，7.13-7.21(m,1H)。MS m/z 436(M+H)$^+$。反式异构体：^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.16-1.28(m,3H)，1.62(dq,1H)，1.85-2.00(m,2H)，2.37-2.60(m,2H)，3.12(dt,1H)，3.43(s,2H)，3.68(s，br.，3H)，4.08-4.20(m,2H)，4.25(s，br.，1H)，5.68(s，br.，1H)，6.92-7.01(m,2H)，7.13(t,1H)。MS m/z 436(M+H)$^+$

[1339] 步骤 2：顺式 -2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1340] 在氮气气氛中，将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.22g，7.40mmol) 溶于 MeOH(30mL) 中，并冷却至 -40℃。加入溶于水 (3.00mL) 中的氢氧化钠 (0.311g，7.77mmol)，并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50％重量，在水中，0.476mL，7.77mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 1 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (38.2mL，229.28mmol) 中，并将混合物在 80℃下搅拌 15 分钟。加入水和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水层，并使合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发。在 Kromasil C8 柱 (4 次操作)(10μM250x20ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 25-65％乙腈在水 /MeCN/HOAc 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 25 分钟，流速 100mL/ 分钟。分离顺式 -2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.82g，61％）。^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.82-1.91(m,1H)，2.03-2.13(m,1H)，2.22-2.41(m,2H)，3.01-3.10(m,1H)，3.43-3.53(m,1H)，3.63(s,3H)，4.11-4.21(m,1H)，5.19(dd,1H)，5.59(s,1H)，6.89-6.95(m,2H)，7.14(t,1H)。MS m/z 405(M+H)$^+$

[1341] 步骤 3：(2R,4S)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢 - 异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1342] 对顺式 -2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.82g，4.5mmol) 进行手性制备 HPLC（柱：CelluCoat(250x50mm)，10μm 粒径，移动相：庚烷 /EtOH 1/1，流速 120mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (917mg，50％)，手性纯度 99.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +49.7$（乙腈，c ＝ 1.0)。

[1343] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1344] 将 (2R,4S)-2-(2- 氟 -4-（三氟甲氧基）苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (458mg，1.13mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，8.93mL，50.98mmol) 中，并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge

Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(246mg,63%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.37(q,1H),1.47(dq,1H),1.84-1.90(m,1H),1.93-1.99(m,1H),2.74(dt,1H),2.87-2.94(m,1H),3.07-3.13(m,1H),3.94(dd,1H),5.74(s,1H),7.18-7.22(m,1H),7.28-7.33(m,1H),7.66(t,1H);HRMS[$C_{15}H_{14}F_4N_2O_3$+H]$^+$的计算值:347.1019。实测值:347.0995

[1345] 实施例59

[1346] 5-(反式-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1347] 步骤1:反式-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1348] 在氮气气氛中,将反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-哌啶-1-甲酸甲酯(420mg,0.96mmol)(得自于实施例58,步骤1)溶于MeOH(4mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(0.400mL)中的氢氧化钠(40.5mg,1.01mmol),并在-40℃下搅拌该混合物15分钟。加入羟胺(50%重量,在水中,62mL,1.01mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌1小时。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(4.98mL,29.91mmol)中,并将混合物在80℃下搅拌15分钟。加入水和DCM,并将各相分离。用DCM提取水层,并使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。得到无色油状的粗品反式-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(365mg,94%)。MS m/z 405(M+H)$^+$

[1349] 步骤2:5-(反式-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1350] 将反式-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(365mg,0.90mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,7.115mL,40.62mmol)中,并在室温下搅拌16小时。真空除去溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(185mg,59%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.64-1.72(m,1H),1.77-1.85(m,1H),1.91-1.97(m,1H),2.02-2.08(m,1H),2.69(dt,1H),2.86-2.92(m,1H),3.17-3.22(m,1H),3.95(dd,1H),5.87(d,1H),7.19-7.23(m,1H),7.28-7.32(m,1H),7.66(t,1H);HRMS[$C_{15}H_{14}F_4N_2O_3$+H]$^+$的计算值:347.1019。实测值:347.1002

[1351] 实施例60

[1352] 5-((2R,4S)-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1353] 步骤1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1354] 将1-(甲氧羰基)-2-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-4-甲酸(1.94g,6.11mmol)(参考化合物26)溶于甲基四氢呋喃(70mL)中,然后加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.487g,9.17mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物3小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(1.873g,11.01mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(70.0mL)中,然后加入氯化镁(1.048g,11.01mmol)。使用大号磁性搅拌棒,在50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液3小时(烧瓶2)。然后将烧瓶1的内含物转入烧瓶2中。在氮气气氛中,

在室温下，将得到的白色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用 3.8M HCl 酸化至 pH1，然后加入 MTBE(50mL) 和水 (50mL)。分离各相，并将有机层用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，蒸发，剩余淡黄色油。在 Biotage(340g) 上对产物进行快速色谱，使用 20-60％ EtOAc 在正庚烷中的梯度 (8 个 CV)。在 20％ EtOAc 在正庚烷中的溶液 (1 个 CV) 下使该柱条件化。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (59mg,2.5％) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (810mg,34％)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.07-1.18(m,3H),1.60-2.43(m,4H),2.71-2.83(m,1H),3.12-3.27(m,1H),3.36(s,2H),3.52(s,3H),3.91-4.09(m,3H),4.72-4.83(m,1H),6.71-6.81(m,2H)。MS m/z 388$(M+H)^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.20-1.30(m,3H),1.47-2.01(m,3H),2.35-2.47(m,1H),2.55-2.68(m,1H),2.79(dt,1H),3.42-3.49(m,2H),3.75(s,3H),4.09-4.37(m,3H),5.52(s,br.,1H),6.78-6.89(m,2H)。MS m/z388$(M+H)^+$

[1355] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1356] 在氮气气氛中，将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (810mg,2.09mmol) 溶于 MeOH(8mL) 中，并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (0.615mL,2.09mmol)，并将该黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.128mL,2.09mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (10.77mL,64.62mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到白色固体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50IDmm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 10-60％乙腈在水 /MeCN/AcOH95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。分离顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟 - 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (355mg,48％)。MS m/z 357$(M+H)^+$

[1357] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1358] 对顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (355mg,1mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :CelluCoat(250x20),5μm 粒径，移动相 : 庚烷 /EtOH 60/40，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (164mg,46％)，手性纯度 98.7％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +60.6$ (乙腈，c = 0.5)，^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.80-1.90(m,1H),1.99-2.40(m,3H),3.00-3.13(m,1H),3.29-3.42(m,1H),3.69(s,3H),4.07-4.19(m,1H),4.97-5.07(m,1H),5.60(s,1H),6.75-6.85(m,2H)，和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (160mg,45％)，手性纯度 99.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -52.9$ (乙腈，c = 1)，^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.81-1.90(m,1H),2.05-2.15(m,1H),2.19-2.38(m,2H),3.02-3.11(m,1H),3.30-3.40(m,1H),3.69(s,3H),4.09-4.18(m,1H),4.99-5.05(m,1H),5.60(s,1H),6.76-6.84(m,2H)。

[1359] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1360] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (164mg,0.46mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,3.63mL,20.71mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (93mg,67%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.29(q,1H),1.43(dq,1H),1.82-1.89(m,1H),1.96-2.02(m,1H),2.70(dt,1H),2.79-2.87(m,1H),3.05-3.12(m,1H),3.64(dd,1H),5.72(s,1H),7.26-7.34(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{13}F_3N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :299.1007。实测值 :299.1002

[1361] 实施例 61

[1362] 5-((2S,4R)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1363] 将 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (160mg,0.45mmol)(得自于实施例 60,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,3.54mL,20.21mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (85mg,63%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.29(q,1H),1.43(qd,1H),1.83-1.88(m,1H),1.97-2.02(m,1H),2.70(td,1H),2.80-2.87(m,1H),3.06-3.12(m,1H),3.64(dd,1H),5.73(s,1H),7.27-7.34(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{13}F_3N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :299.1007。实测值 :299.1037

[1364] 实施例 62

[1365] 5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1366] 步骤 1 :反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1367] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (59mg,0.15mmol)(得自于实施例 60,步骤 1) 溶于 MeOH(1mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (0.045mL,0.15mmol),并将该黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,9.33μL,0.15mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 15 分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (0.784mL,4.71mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到淡黄色油状的粗品反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (53mg,定量)。MS m/z 357(M+H)$^+$

[1368] 步骤 2 :5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1369] 将反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (53.4mg,0.15mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,1.18mL,6.75mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (11mg,

25 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.72-1.88(m,3H),1.97-2.04(m,1H),2.61-2.69(m,1H),2.76-2.83(m,1H),3.06-3.11(m,1H),3.69-3.75(m,1H),5.98(s,1H),7.28-7.36(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{13}F_3N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :299.1007。实测值 :299.1031

[1370] 实施例 63

[1371] 5-((2R,4S)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1372] 步骤 1 :顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1373] 将 1-(甲氧羰基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.388g,7.53mmol)(参考化合物 27) 溶于甲基四氢呋喃 (50mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (1.831g,11.29mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 6 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.306g,13.55mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (50.0mL) 中,加入氯化镁 (1.290g,13.55mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 5.5 小时 (烧瓶 2)。现在将烧瓶 1 中的悬浮液加入到烧瓶 2 中的白色悬浮液中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的米色悬浮液搅拌过夜。用 3.8M HCl 将混合物酸化至 pH1,并加入 MTBE 和水。分离各相,并将有机相用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和水洗涤,蒸发。与 MeCN 共沸除去痕量水,得到黄色油。在 Biotage(20 % ＝＞ 50 % EtOAc 在庚烷中的溶液,8 个 CV ; Biotage ® KP-SIL 340g 柱) 上纯化残余物。分离无色油状的顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.877g,64 %)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 1.19-1.29(m,3H),1.49-2.19(m,3H),2.22-2.29(m,1H),2.82-2.91(m,1H),3.34(ddd,1H),3.39-3.48(m,2H),3.62(s,3H),4.05-4.20(m,3H),5.00-5.06(m,1H),6.85-7.00(m,2H)。MS m/z 388(M+H)$^+$。

[1374] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(2,4,5- 三氟苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1375] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.888g,4.87mmol) 溶于 MeOH(18mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (1.800mL) 中的氢氧化钠 (0.195g,4.87mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50 % 重量,在水中,0.299mL,4.87mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 20 分钟。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (24mL,144.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色油。在 XBridgeC18 柱 (10 μ M 250x50ID mm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化该化合物,使用 5-30 % 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。冷冻干燥之后,获得顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(2,4,5- 三氟苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.027g,59 %) 的混合物。MS m/z 357(M+H)$^+$

[1376] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(2,4,5- 三氟苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(2,4,5- 三氟苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1377] 对顺式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)-哌啶-1-甲酸甲酯和反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.027g,2.88mmol)的混合物进行手性制备HPLC(柱:CelluCoat(250x20),5μm粒径,移动相:庚烷/IPA 80/20,流速18mL/min),得到(2R,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯(259mg,25%),手性纯度A% 99.9,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+50.3$(乙腈,c=1),和(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯(203mg,20%),手性纯度A%:99.9,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+4.5$(乙腈,c=1)。

[1378] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1379] 将(2R,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯(259mg,0.73mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,4mL,22.84mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(161mg,74 %)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.36(q,1H),1.45(dq,1H),1.83-1.90(m,1H),1.91-1.97(m,1H),2.74(dt,1H),2.90(tt,1H),3.06-3.13(m,1H),3.91(d,1H),5.74(d,1H),7.44-7.57(m,2H)。HRMS$[C_{14}H_{13}F_3N_2O_2+H]^+$的计算值:299.1007。实测值:299.1021

[1380] 实施例64

[1381] 5-((2S,4S)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1382] 将(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-1-甲酸甲酯(203mg,0.57mmol)(得自于实施例63,步骤4)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,4mL,22.84mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2S,4S)-2-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(138mg,81%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.62-1.70(m,1H),1.80(tt,1H),1.90-1.96(m,1H),2.00-2.06(m,1H),2.68(dt,1H),2.85-2.91(m,1H),3.20(s,br.,1H),3.90(d,1H),5.86(d,1H),7.43-7.56(m,2H)。HRMS$[C_{14}H_{13}F_3N_2O_2+H]^+$的计算值:299.1007。实测值:299.1023

[1383] 实施例65

[1384] 5-((2R,4S)-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1385] 步骤1:反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1386] 在氮气气氛中,将2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(1.6g,4.79mmol)(参考化合物28)溶于甲基四氢呋喃(30mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.166g,7.19mmol)。将悬浮液在室温下搅拌3小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(1.469g,8.63mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(15mL)中,加入氯化镁(0.822g,8.63mmol)。使用特大号搅拌棒,在50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液7小时(烧瓶2)。向烧瓶2中加入烧瓶1的内含物,并将得到的白色悬浮液在室温下搅拌20

小时。在独立的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (0.734g，4.32mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (15mL) 中，加入氯化镁 (0.411g，4.32mmol)。在 50℃下搅拌该悬浮液 5 小时，而后加入到反应混合物中。在室温下搅拌该混合物 15 小时。加入 0.1M HCl 和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水相，使合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发。用硅胶柱色谱纯化残余物 (2 ：1 的庚烷：EtOAc，Biotage® KP-SIL 340g 柱，10 个 CV)。分离无色油状的顺式 -2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.448g，74.8％) 和反式 -2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.178g，9.19％)。顺式异构体：^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.23-1.32(m，3H)，1.74-2.19(m，3H)，2.20-2.30(m，1H)，2.82-2.92(m，1H)，3.23-3.34(m，1H)，3.46(s，2H)，3.63-3.69(m，3H)，4.04-4.23(m，3H)，4.84-4.95(m，1H)，6.81-6.90(m，2H)。MSm/z 404(M+H)$^+$。反式异构体：^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.20-1.33(m，3H)，1.48-1.92(m，2H)，1.92-2.04(m，1H)，2.36-2.51(m，1H)，2.54-2.70(m，1H)，2.82(dt，1H)，3.47(d，2H)，3.73(s，3H)，4.08-4.45(m，3H)，5.56(s，br.，1H)，6.86(d，2H)。MS m/z 404(M+H)$^+$

[1387] 步骤 2：顺式 -2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1388] 在氮气气氛中，将顺式 -2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.445g，3.58mmol) 溶于 MeOH(14mL) 中，并冷却至 -40℃。加入溶于水 (1.4mL) 中的氢氧化钠 (0.150g，3.76mmol)，并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50％重量，在水中，0.230mL，3.76mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 1 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (18.49mL，110.93mmol) 中，并将混合物在 80℃下搅拌 20 分钟。加入水和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水层，并使合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50IDmm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 15-55％乙腈在水 /MeCN/FA95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。在 220nm 下，用 UV 检测该化合物。得到无色固体状的顺式 -2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.831g，62.3％)。^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.80-1.87(m，1H)，2.04-2.15(m，1H)，2.19-2.28(m，1H)，2.30-2.36(m，1H)，3.00-3.09(m，1H)，3.30-3.39(m，1H)，3.66(s，3H)，4.07-4.16(m，1H)，4.98-5.05(m，1H)，5.59(s，br.，1H)，6.80(d，2H)。MS m/z 273(M+H)$^+$

[1389] 步骤 3：(2R,4S)-2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1390] 对顺式 -2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (830mg，2.23mmol) 进行手性制备 HPLC(柱：CelluCoat(250x50mm)，10μm 粒径，移动相：庚烷 /EtOH 1/1，流速 120mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (390mg，47％)，手性纯度 99.7％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +55.9$ (乙腈，c ＝ 1.0)。

[1391] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3-(2H)- 酮

[1392] 将 (2R,4S)-2-(4- 氯 -3,5- 二氟苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.39g，1.05mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，10mL，142.75mmol) 中，并在室温下搅拌 18 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx II，移动

相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(272mg,83%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.29(q,1H),1.43(dq,1H),1.82-1.89(m,1H),1.97-2.04(m,1H),2.70(dt,1H),2.84(tt,1H),3.06-3.12(m,1H),3.68(dd,1H),5.73(s,1H),7.31(d,2H)。HRMS[$C_{14}H_{13}ClF_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:315.0712。实测值:315.0707

[1393] 实施例66

[1394] 5-(反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1395] 步骤1:反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1396] 在氮气气氛中,将反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(178mg,0.44mmol)(得自于实施例65,步骤1)溶于MeOH(2mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(0.200mL)中的氢氧化钠(18.51mg,0.46mmol),并在-40℃下搅拌该混合物15分钟。加入羟胺(50%重量,在水中,0.028mL,0.46mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌1小时。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(2.278mL,13.67mmol)中,并将混合物在80℃下搅拌20分钟。加入水和DCM,并将各相分离。用DCM提取水层,并使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。分离浅黄色油状的粗品反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢-异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(158mg,96%)。MS m/z 273(M+H)$^+$

[1397] 步骤2:5-(反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1398] 将反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(157mg,0.42mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,3.32mL,18.95mmol)中,并在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(26mg,19%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.75-2.11(m,4H),2.66-2.77(m,1H),2.81-2.95(m,1H),3.14(s,br.,1H),3.86(s,br.,1H),6.03(s,1H),7.32-7.42(m,2H)。HRMS[$C_{14}H_{13}ClF_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:315.0712。实测值:315.0715

[1399] 实施例67

[1400] 5-((2R,4S)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1401] 步骤1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1402] 将丙二酸单乙酯钾盐(1.567g,9.21mmol)和$MgCl_2$(0.731g,7.67mmol)加入到无水THF(50mL)中。将该反应烧瓶在50℃大力搅拌4小时(烧瓶1)。在室温下,将1-(甲氧羰基)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-甲酸(2.65g,7.67mmol)(参考化合物29)和羰基二咪唑(1.867g,11.51mmol)加入到无水THF(50mL)中(烧瓶2)。将烧瓶2的内含物加入到烧瓶1中,并将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物在水和二乙醚之间溶解。分离有机相,用Na_2SO_4干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用Biotage设备进行色谱。使用乙酸乙酯-庚烷进行梯度洗脱,起始0-100,结束100-0。分离反式-4-(3-乙氧

基-3-氧代丙酰基)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-1-甲酸甲酯(0.69g,22%)和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.40g,44%)。顺式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.25(t,3H),1.00-2.29(m,4H),2.44(s,3H),2.47-2.95(m,1H),3.27-3.34(m,1H),3.37-3.48(m,2H),3.62(s,3H),3.66-4.20(m,3H),4.88-4.96(m,1H),7.05-7.11(m,2H),7.50-7.54(m,1H)。反式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.22(t,3H),1.47-2.03(m,4H),2.47(s,3H),2.49-2.89(m,2H),3.40-3.47(m,2H),3.74(s,3H),4.15(q,2H),4.11-4.36(m,1H),5.37-5.75(m,1H),7.06-7.13(m,2H),7.57(d,1H)。

[1403] 步骤2:顺式-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1404] 将顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.4g,3.37mmol)溶于MeOH(20mL)中,并冷却至-40℃。在10分钟期间内加入溶于水(2mL)中的NaOH(0.135g,3.37mmol),并将得到的无色溶液在-40℃下继续搅拌20分钟。逐滴加入羟胺(50%重量,在水中,0.223g,3.37mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌30分钟。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M HCl溶液中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。将该混合物在水和二乙醚之间溶解。分离各相,并将有机相用Na_2SO_4干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂除去。用制备HPLC纯化。使用乙腈-酸性缓冲液进行梯度洗脱,起始40-60,结束55-45。分离顺式-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.37g,29%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.80-1.87(m,1H),2.07-2.28(m,2H),2.31-2.38(m,1H),2.41(s,3H),3.03-3.10(m,1H),3.35-3.43(m,1H),3.66(s,3H),4.13-4.19(m,1H),5.09(t,1H),5.52(s,1H),7.02-7.06(m,2H),7.49(d,1H)。MS m/z385$(M+H)^+$

[1405] 步骤3:(2R,4S)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢-异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和(2S,4R)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)-苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1406] 对顺式-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(0.37g,0.96mmol)进行手性制备HPLC(柱:CelluCoatOJ(250x50),10μm粒径,移动相:庚烷/EtOH 50/50,流速120mL/min),得到(2R,4S)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(177mg,48%),手性纯度99.2% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+57.1$(乙腈,c=1),^{1}NMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.78-1.85(m,1H),2.08-2.16(m,1H),2.17-2.26(m,1H),2.29-2.36(m,1H),2.39(s,3H),3.01-3.09(m,1H),3.34-3.42(m,1H),3.64(s,3H),4.09-4.17(m,1H),5.07(t,1H),5.50(s,1H),7.01-7.07(m,2H),7.47(d,1H),10.63(br,1H),和(2S,4R)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(168mg,45%),手性纯度99.9% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=-57.1$(乙腈,c=1),^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.79-1.86(m,1H),2.10-2.18(m,1H),2.19-2.27(m,1H),2.31-2.37(m,1H),2.41(s,3H),3.02-3.09(m,1H),3.35-3.42(m,1H),3.65(s,3H),4.11-4.18(m,1H),5.08(t,1H),5.51(s,1H),7.02-7.07(m,2H),7.48(d,1H)。

[1407] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁

唑 -3(2H)- 酮

[1408] 将 (2R,4S)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.177g,0.46mmol) 溶于 HBr(33 %, 在乙酸中,5.6g,22.84mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II, 移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10, 柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm), 得到 5-((2R,4S)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (0.082g,55%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.31-1.39(m,1H),1.41-1.50(m,1H),1.84-1.90(m,1H),1.95-2.00(m,1H),2.40(d,3H),2.57-2.59(m,1H),2.83-2.90(m,1H),3.08-3.13(m,1H),3.68(d,1H),5.72(s,1H),7.35(d,1H),7.43(s,1H),7.57(d,1H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :327.1320。实测值 :327.1311。

[1409] 实施例 68

[1410] 5-((2S,4R)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1411] 将 (2S,4R)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.168g,0.44mmol)(得自于实施例 67, 步骤 3) 溶于 HBr(33%, 在乙酸中,5.6g,22.84mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II, 移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10, 柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm), 得到 5-((2S,4R)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (0.068g,48%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.31-1.40(m,1H),1.41-1.50(m,1H),1.85-1.90(m,1H),1.95-2.00(m,1H),2.40(s,3H),2.69-2.76(m,1H),2.83-2.90(m,1H),3.08-3.13(m,1H),3.68(d,1H),5.73(s,1H),7.36(d,1H),7.43(s,1H),7.57(d,1H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :327.1320。实测值 :327.1318。

[1412] 实施例 69

[1413] 5-(反式 -2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1414] 步骤 1 : 反式 -2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1415] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.69g,1.66mmol)(得自于实施例 67, 步骤 1) 溶于 MeOH(8ml) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (0.7mL) 中的 NaOH(0.066g,1.66mmol), 并将得到的无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。逐滴加入羟胺 (50%重量, 在水中,0.110g,1.66mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 30 分钟。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M HCl 溶液中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。将该混合物在水和二乙醚之间溶解。分离各相,并将有机相用 Na_2SO_4 干燥,通过硅藻土过滤,蒸发,得到粗品反式 -2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.54g,85%)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.60-1.72(m,1H),1.89-1.97(m,1H),1.99-2.07(m,1H),2.48(s,3H),2.58-2.71(m,1H),2.80(s,1H),2.93(t,1H),3.73(s,3H),4.23(s,1H),5.49-5.73(m,2H),7.06-7.16(m,2H),7.60(d,1H)。

[1416] 步骤 2 :5-(反式 -2-(3- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1417] 将反式-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.139g,0.36mmol)溶于HBr(33%,在乙酸中,5.60g,22.84mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(0.075g,64%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.76-1.85(m,2H),1.85-1.93(m,1H),1.99-2.07(m,1H),2.40(d,2H),2.67-2.75(m,1H),2.80-2.89(m,1H),3.10-3.17(m,1H),3.68-3.78(m,1H),5.96(s,1H),7.36(d,1H),7.43(s,1H),7.57(d,1H)。HRMS[$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$+H]$^+$的计算值:327.1320。实测值:327.1298。

[1418] 实施例70

[1419] 5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1420] 步骤1:反式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)-苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1421] 将2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(2.363g,6.43mmol)(参考化合物30)溶于甲基四氢呋喃(30mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.565g,9.65mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液20小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(2.190g,12.87mmol)和氯化镁(1.225g,12.87mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(30.0mL)中,并在50℃、在氮气气氛中,用特大号搅拌棒搅拌20小时(烧瓶2)。然后将烧瓶2中的白色悬浮液加入到烧瓶1中。在室温下搅拌该浓白色悬浮液24小时。通过加入3M HCl,将反应混合物酸化至pH1。加入MTBE(250mL)和水,摇动,并将各相分离。用水(200mL)、饱和的$NaHCO_3$(200mL)、盐水(200mL)洗涤有机相,用相分离器干燥,真空蒸发。在Biotage®KP-SIL 100g柱上,用自动快速色谱纯化残余物。10% EtOAc在庚烷中的溶液(2个CV)、而后40%至80%的EtOAc在庚烷中的溶液(10个CV)的梯度用作移动相。分离顺式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.489g,52.9%)和反式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.110g,3.91%)。顺式异构体:^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$)δ1.25(t,3H),1.49-2.28(m,4H),2.80-2.91(m,1H),3.23-3.31(m,1H),3.44(s,2H),3.65(s,3H),4.07-4.14(m,1H),4.17(q,2H),4.86-4.95(m,1H),6.83(d,2H)。反式异构体:^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$)δ1.24(t,3H),1.54-1.60(m,1H),1.73-1.89(m,1H),1.96-2.03(m,1H),2.38-2.47(m,1H),2.53-2.62(m,1H),2.76-2.84(m,1H),3.40-3.49(m,2H),3.75(s,3H),4.17(q,2H),4.15-4.42(m,1H),5.40-5.71(m,1H),6.87(d,2H)。

[1422] 步骤2:顺式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1423] 将顺式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-哌啶-1-甲酸甲酯(1.489g,3.40mmol)溶于MeOH(15mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(1.500mL)中的氢氧化钠(0.896mL,3.40mmol),并在-40℃下搅拌反应20分钟。加入羟胺(50%重量,在水中,0.209mL,3.40mmol),并在-40℃下继续搅拌3.5小时。然后将该反应

混合物加入到预热的80℃的盐酸溶液(17.59mL,105.54mmol)中,并搅拌20分钟。将溶剂真空蒸发。加入DCM(100mL)和水(100mL),摇动,并将各相分离。用相分离器干燥有机相,并真空蒸发。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用20-65%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过30分钟,流速100mL/min。分离白色固体状的顺式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.594g,42.9%)。^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$)δ1.82-1.89(m,1H),2.08-2.16(m,1H),2.19-2.27(m,1H),2.32-2.38(m,1H),3.04-3.11(m,1H),3.34-3.41(m,1H),3.68(s,3H),4.09-4.15(m,1H),5.04-5.08(m,1H),5.57(s,1H),6.80(d,2H)。

[1424] 步骤3:(2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢-异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1425] 对顺式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(465mg,1.14mmol)进行手性制备HPLC(柱:CelluCoat(250x50),10μm粒径,移动相:庚烷/EtOH 60/40,流速120mL/min),得到(2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(226mg,48%),手性纯度99.8% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+48.2$(乙腈,c=1),^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$)δ1.82-1.88(m,1H),2.07-2.14(m,1H),2.19-2.27(m,1H),2.32-2.38(m,1H),3.04-3.10(m,1H),3.34-3.41(m,1H),3.68(s,3H),4.09-4.15(m,1H),5.04-5.08(m,1H),5.58(s,1H),6.80(d,2H)。

[1426] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1427] 将(2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(226mg,0.56mmol)溶于氢溴酸(33%,在乙酸中,5mL,30.38mmol),并在室温下搅拌20小时。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH$_3$中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(133mg,68%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.30(q,1H),1.43(dq,1H),1.84-1.89(m,1H),2.02-2.07(m,1H),2.70(dt,1H),2.86(tt,1H),3.07-3.13(m,1H),3.75(dd,1H),5.73(s,1H),7.37(d,2H)。HRMS[C$_{15}$H$_{13}$F$_5$N$_2$O$_2$+H]$^+$的计算值:349.0975。实测值:349.0972。

[1428] 实施例71

[1429] 5-(反式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1430] 步骤1:反式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢-异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1431] 将反式-2-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-哌啶-1-甲酸甲酯(110mg,0.25mmol)(得自于实施例70,步骤1)溶于MeOH(5mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(0.500mL)中的氢氧化钠(0.066mL,0.25mmol)。在-40℃保持20分钟之后,加入羟胺(50%重量,在水中,7.71μL,0.25mmol),并继续搅拌4小时。然后将该反应混合物加入到预热的80℃的6M盐酸溶液(1.299mL,7.80mmol)中,并搅拌1小时。将溶剂真空蒸发。加入DCM(50mL)和水(50mL),摇动,并将各相分离。用相分离器干燥有机相,

并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x20ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 20-65％乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 19mL/min。分离白色固体状的反式 -2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (7.00mg,6.85％)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.61-1.73(m, 1H),1.90-2.01(m,1H),2.06(dt,1H),2.56(d,1H),2.76(t,1H),2.89(t,1H),3.78(s,3H), 4.13-4.47(m,1H),5.46-5.74(m,1H),5.68(s,1H),6.89(d,2H)。MS m/z 407$(M+H)^+$

[1432] 步骤 2 :5-(反式 -2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1433] 将反式 -2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (26mg,0.06mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，2mL, 0.06mmol) 中，并在室温下搅拌 20 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 : FractionLynx II，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-(反式 -2-(3,5- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (7.00mg,31％)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.73-1.88(m,3H),2.02-2.08(m, 1H),2.64-2.70(m,1H),2.77-2.83(m,1H),3.06-3.11(m,1H),3.83-3.86(m,1H),6.02(s, 1H),7.42(d,2H)。HRMS$[C_{15}H_{13}F_5N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :349.0975。实测值 :349.0983。

[1434] 实施例 72

[1435] 5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1436] 步骤 1 :顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1437] 将 1-(甲氧羰基)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.79g, 22.56mmol)(参考化合物 31) 溶于 THF(60mL) 中，而后加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (5.49g,33.84mmol)。在室温下搅拌该反应物过夜 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (7.68g,45.12mmol) 和无水氯化镁 (4.30g,45.12mmol) 悬浮在 THF(60.0mL) 中，并在 50℃、在氮气气氛中搅拌过夜，而后冷却至室温 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物加入到烧瓶 2 中，并在氮气气氛中搅拌 48 小时。通过加入 2M HCl 来淬灭该反应。用 EtOAc 提取该混合物三次，蒸发合并的有机相，用硅胶柱色谱纯化 (100g Biotage 柱，庚烷 /EtOAc 88/12-33/67,9 个柱体积)，得到顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (6.28g,67％)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.23-1.33(m,3H),1.68-1.97(m,2H),2.08-2.21(m,2H),2.44(s,3H),2.87-2.98(m, 1H),3.46(s,2H),3.44-3.66(m,1H),3.58(s,3H),4.15-4.29(m,3H),4.91-5.01(m,1H), 7.24-7.32(m,1H),7.36-7.43(m,2H)。MS m/z416$(M+H)^+$

[1438] 步骤 2 :顺式 -2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1439] 将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (6.28g,15.12mmol) 溶于 MeOH(60mL) 中，并冷却至 -40℃。将 3.8M NaOH(3.98mL,15.12mmol) 溶于水 (6mL) 中，并加入到混合物中，将反应物在 -40℃下搅拌 40 分钟。加入羟胺 (50％重量，在水中，0.926mL,15.12mmol)，并在 -40℃下继续搅拌 3.5 小时。然后将该反应混合物加入到预热的 80℃的 6M HCl 热溶液 (76mL,453.53mmol) 中，并

搅拌 20 分钟。将该反应混合物在水和 DCM 之间分配。用 DCM 提取水相两次，并将合并的有机相干燥，蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 35-75％乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。分离顺式 -2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.2g,55％)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.81-1.93(m,2H),2.21-2.42(m,2H),2.44(s,3H),3.03-3.13(m,1H),3.59(s,3H),3.63-3.75(m,1H),4.12-4.20(m,1H),5.02(dd,1H),5.65(s,1H),7.30(d,1H),7.37-7.44(m,2H)。MS m/z 383(M-H)$^-$

[1440] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1441] 对顺式 -2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.2g,8.33mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :CelluCoat(250x50),10μm 粒径，移动相 :庚烷 /EtOH 75/25，流速 120mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.45g,45％)，手性纯度 99.3％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = +49.0 (乙腈，c = 1)，^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.79-1.95(m,2H),2.20-2.40(m,2H),2.44(s,3H),3.02-3.15(m,1H),3.59(s,3H),3.63-3.76(m,1H),4.11-4.22(m,1H),5.02(dd,1H),5.65(s,1H),7.24-7.32(m,1H),7.36-7.43(m,2H)。

[1442] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1443] 将 (2R,4S)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.45g,3.77mmol) 溶于溴化氢 (33％，在 HOAc 中，19.82mL,113.18mmol) 中，并搅拌过夜。蒸发该混合物，在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上纯化，使用 15-55％乙腈在水 /MeCN/NH_3 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离白色粉末状的 5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (810mg,65 ％)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.35(q,1H),1.52(dq,1H),1.88-2.01(m,2H),2.42(s,3H),2.75-2.85(m,1H),2.89-3.00(m,1H),3.12-3.18(m,1H),3.93(d,1H),5.76(s,1H),7.49-7.54(m,2H),7.73(d,1H)。HRMS[$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :327.1320。实测值 :327.1312。

[1444] 实施例 73

[1445] 5-((2R,4S)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1446] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1447] 将 2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.82g,13.80mmol) 溶于甲基四氢呋喃 (120mL) 中，然后加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (4.03g,24.84mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物 5 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.23g,24.84mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (120mL) 中，然后加入氯化镁 (2.365g,24.84mmol)。使用大号搅拌棒，在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 5 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物转入烧瓶 2 中。在氮气气氛中，在室温下，将得到

的白色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用 3.8M HCl 酸化至 pH1，然后加入 MTBE(50mL) 和水 (50mL)。分离各相，并将有机层用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，蒸发，剩余淡黄色油。用硅胶色谱纯化残余物 (Biotage(340g)，1 个 CV，EtOAc 在庚烷中的溶液 (20％)，而后 20-60％ EtOAc 在正庚烷中的溶液 (8 个 CV))。在 20％ EtOAc 在正庚烷中的溶液 (1 个 CV) 下使该柱条件化。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (413mg，7％) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基)- 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.83g，49％)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.22-1.32(m，3H)，1.81-1.96(m，2H)，2.06-2.18(m，1H)，2.27-2.36(m，1H)，2.87-2.97(m，1H)，3.34-3.51(m，3H)，3.58-3.66(m，3H)，4.14-4.23(m，3H)，5.15(dd，1H)，7.25-7.40(m，3H)。MS m/z 420(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.18-1.31(m，3H)，1.58-1.72(m，1H)，1.87-2.06(m，2H)，2.40-2.60(m，2H)，3.17(dt，1H)，3.45(s，2H)，3.73(s，br.，3H)，4.08-4.23(m，2H)，4.34(s，br.，1H)，5.75(s，br.，1H)，7.22-7.43(m，3H)。MS m/z 420(M+H)$^+$

[1448] 步骤 2 : 顺式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1449] 在氮气气氛中，将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3g，7.15mmol) 溶于 MeOH(25mL) 中，并冷却至 -45℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (2.104mL，7.15mmol)，并将该黄色溶液在 -45℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.438mL，7.15mmol)。将得到的溶液在 -45℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (36.8mL，221.05mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到淡黄色固体。在 XBridge C18 柱 (10μM250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 10-60％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离无色油状的顺式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.12g，76％)。MS m/z 389(M+H)$^+$

[1450] 步骤 3 : (2R,4S)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1451] 对顺式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.12g，5.46mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :CelluCoat(250x50mm)，10μm 粒径，移动相 : 庚烷 /EtOH 50/50，流速 120mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (958mg，45％)，手性纯度 99.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +48.0$ (乙腈，c = 1.0)，^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.84-1.95(m，1H)，2.04-2.15(m，1H)，2.24-2.45(m，2H)，3.04-3.15(m，1H)，3.47-3.58(m，1H)，3.65(s，3H)，4.14-4.23(m，1H)，5.25(dd，1H)，5.61(s，1H)，7.23-7.37(m，3H)。

[1452] 步骤 4 : 5-((2R,4S)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1453] 将 (2R,4S)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.96g，2.47mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，19.48mL，111.25mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪

器:FractionLynx II,移动相:5-95 % MeCN 在 0.2 % NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (687mg,84 %)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.36(q,1H),1.48(dq,1H),1.84-1.92(m,1H),1.94-2.02(m,1H),2.75(dt,1H),2.92(tt,1H),3.08-3.15(m,1H),4.00(d,1H),5.73(s,1H),7.53-7.62(m,2H),7.78(t,1H)。HRMS[$C_{15}H_{14}F_4N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :331.1070。实测值 :331.1086

[1454] 实施例 74

[1455] 5-(反式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1456] 步骤 1 :反式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1457] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (430mg,1.03mmol)(得自于实施例 73,步骤 1) 溶于 MeOH(3mL) 中,并冷却至 -45℃。在 10 分钟期间内加入氢氧化钠 (0.302mL,1.03mmol),并将该黄色溶液在 -45℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50 % 重量,在水中,0.063mL,1.03mmol)。将得到的溶液在 -45℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (5.28mL,31.68mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到淡黄色油。分离粗品反式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (398mg,定量)。MS m/z 387(M-H)-

[1458] 步骤 2 :5-(反式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1459] 将反式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (400mg,1.03mmol) 溶于溴化氢 (33 %,在乙酸中,8.12mL,46.35mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95 % MeCN 在 0.2 % NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (146mg,43 %)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.63-1.71(m,1H),1.78-1.86(m,1H),1.91-1.99(m,1H),2.04-2.11(m,1H),2.69(dt,1H),2.87-2.93(m,1H),3.19-3.23(m,1H),4.00(d,1H),5.88(d,1H),7.53-7.61(m,2H),7.77(t,1H)。HRMS[$C_{15}H_{14}F_4N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :331.1070。实测值 :331.1074

[1460] 实施例 75

[1461] 5-((2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1462] 步骤 1 :4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1463] 在氮气气氛中,将 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (3.07g,8.8mmol)(参考化合物 33) 溶于甲基四氢呋喃 (60mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (2.140g,13.20mmol)。将悬浮液在室温下搅拌 3 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.70g,15.84mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (30mL) 中,加入氯化镁 (1.508g,15.84mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 22 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物转移到烧瓶 2 中,并将得到的白色悬浮液在室

温下搅拌 20 小时。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (1.348g,7.92mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (30mL) 中,加入氯化镁 (0.754g,7.92mmol)。在 50℃下搅拌该悬浮液 5 小时,而后加入到反应混合物中。在室温下搅拌该混合物 15 小时。加入 0.1MHCl 和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相,使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。通过 Biotage 纯化残余物 (5 ∶ 1 庚烷 ∶ EtOAc,Biotage® KP-SIL 340g 柱,10 个 CV)。分离无色油状的产物 4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.190g,59.3%)。MS m/z420(M+H)$^+$

[1464] 步骤 2 :2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1465] 在氮气气氛中,将 4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.19g,5.22mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (0.219g,5.48mmol),并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.336mL,5.48mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 1 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (27.0mL,161.89mmol) 中,并将混合物在 80℃下搅拌 20 分钟。加入水和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水层,并使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 15-55% 乙腈在水 /MeCN/FA 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 25 分钟,流速 100mL/min。得到 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.670g,33.0%) 无色固体。^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$) δ 1.82-1.93(m,1H),2.12-2.44(m,3H),3.04-3.16(m,1H),3.35-3.46(m,1H),3.69(s,3H),4.11-4.21(m,1H),5.09-5.18(m,1H),5.56(s,1H),6.97-7.09(m,2H),7.52(t,1H)。MS m/z 387(M-H)$^-$

[1466] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1467] 对 2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (670mg,1.73mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :CelluCoat(250x50),10μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH 50/50,流速 120mL/min),得到 (2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (319mg,47%),手性纯度 99.9% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = +53.4$ (乙腈, c = 0.5) 和 (2S,4R)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (332mg,49%),手性纯度 99.3% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = -47.6$ (乙腈, c = 0.5)。

[1468] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1469] 将 (2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (319mg,0.82mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,6.5mL,36.97mmol) 中,并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II, 移动相 :5-95 % MeCN 在 0.2 % NH_3 中的梯度, pH10, 柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (150mg,55 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.33(q,1H),

1.45(dq,1H),1.84-1.90(m,1H),1.99-2.05(m,1H),2.72(dt,1H),2.83-2.91(m,1H),3.07-3.14(m,1H),3.72-3.79(m,1H),5.73(s,1H),7.41(d,1H),7.48(d,1H),7.70(t,1H)。HRMS[$C_{15}H_{14}F_4N_2O_2$+H]$^+$的计算值:331.1070。实测值:331.1058。

[1470] 实施例 76

[1471] 5-((2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1472] 将(2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(332mg,0.85mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,6.74mL,38.47mmol)中,并在室温下搅拌16小时。真空除去溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(174mg,62%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.32(q,1H),1.45(dq,1H),1.85-1.90(m,1H),2.00-2.04(m,1H),2.72(dt,1H),2.87(tt,1H),3.08-3.13(m,1H),3.73-3.77(m,1H),5.73(s,1H),7.41(d,1H),7.48(d,1H),7.70(t,1H)。HRMS[$C_{15}H_{14}F_4N_2O_2$+H]$^+$的计算值:331.1070。实测值:331.1067。

[1473] 实施例 77

[1474] 5-((2R,4S)-2-苯基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1475] 步骤1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯

[1476] 将1-(甲氧羰基)-2-苯基哌啶-4-甲酸(5.133g,19.50mmol)(参考化合物34)溶于甲基四氢呋喃(90mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(4.74g,29.24mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液过夜(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(5.97g,35.09mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(90mL)中,加入氯化镁(3.34g,35.09mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液过夜(烧瓶2)。然后,将烧瓶1中的淡黄色悬浮液加入到烧瓶2中的白色悬浮液中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌6小时30分钟。同时,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(5.97g,35.09mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(90mL)中,加入氯化镁(3.34g,35.09mmol)。在50℃下、在氮气气氛中搅拌该悬浮液2小时,而后加入到反应混合物中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌3天。用1M HCl将混合物酸化至pH1,并加入MTBE。分离各相,并将有机相用水、饱和的$NaHCO_3$和水洗涤。蒸发溶剂,得到黄色油。用硅胶柱色谱分离非对映异构体(Biotage,0%＝＞50% EtOAc在庚烷中的梯度;Biotage®KP-SIL 340g柱),得到反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯(1.14g,19%)和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯(3.77g,62%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.22-1.31(m,3H),1.84-2.11(m,3H),2.26-2.35(m,1H),2.82-2.92(m,1H),3.28-3.48(m,3H),3.63(s,3H),4.12-4.21(m,3H),4.96-5.04(m,1H),7.17-7.35(m,5H)。MS m/z 334(M+H)$^+$。反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.13-1.25(m,3H),1.44-1.95(m,3H),2.45-2.66(m,2H),2.78-2.88(m,1H),3.39(s,2H),3.68(s,3H),3.98-4.34(m,3H),5.55(s,br.,1H),7.10-7.23(m,3H),7.26-7.34(m,2H)。MS m/z 334(M+H)$^+$。

[1477] 步骤2:顺式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯

[1478] 在氮气气氛中,将顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-苯基哌啶-1-甲酸

甲酯 (1.913g,5.74mmol) 溶于 MeOH(15mL) 中,并冷却至 -40℃。在 5 分钟期间内加入溶于水 (1.500mL) 中的氢氧化钠 (0.230g,5.74mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50%重量,在水中,0.352mL,5.74mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 2 小时 15 分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (24mL,144.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 MTBE/ 水。分离各相,蒸发有机相,得到淡黄色油。将该化合物在 XBridge C18 柱 (10μM250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化 (注射 2 次),使用 0-30% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.344g,77%)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.77-1.85(m,1H),2.10-2.18(m,1H),2.19-2.28(m,1H),2.32-2.39(m,1H),3.01-3.08(m,1H),3.37(ddd,1H),3.64(s,3H),4.15(ddd,1H),5.08-5.13(m,1H),5.48(s,1H),7.13-7.20(m,3H),7.27(t,2H)。MS m/z 303$(M+H)^+$

[1479] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1480] 对外消旋顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.34g,4.42mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :ReproSil(250x20),8μm 粒径,移动相 :EtOH, 流速 100mL/min),得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (621mg,46%)。手性纯度 99.9% ee。旋光度$[\alpha]_D^{20} = +65.8$ (乙腈,c = 1)。

[1481] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2- 苯基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1482] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (621mg,2.05mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,7mL,99.92mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 : 5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm), 得到 5-((2R,4S)-2- 苯基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (306mg,61%)(分离的样品含有 DMSO)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od) δ 1.76-2.02(m,2H),2.11-2.30(m,2H),3.05-3.21(m,2H), 3.41-3.49(m,1H),4.14(dd,1H),5.56(s,1H),7.27-7.48(m,5H)。HRMS$[C_{14}H_{16}N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :245.1290。实测值 :245.1270

[1483] 实施例 78

[1484] 5-((2S,4S)-2- 苯基哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1485] 步骤 1 :反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2- 苯基哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1486] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2- 苯基哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.104g,3.31mmol)(得自于实施例 77,步骤 1) 溶于 MeOH(10mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (1.000mL) 中的氢氧化钠 (0.132g,3.31mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 30 分钟。在 6 分钟期间内加入羟胺 (50%重量,在水中,0.203mL, 3.31mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 2 小时 30 分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (14mL,84.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 MTBE/ 水。分离各相,蒸发有机相,得到褐色油。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化残余物,使用 0-30% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁

唑-5-基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯(722mg,72%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.66(dq,1H),1.86-2.09(m,2H),2.72(d,1H),2.79-3.03(m,2H),3.78(s,3H),4.26(br.s,1H),5.68(br.s,2H),7.20-7.32(m,3H),7.34-7.43(m,2H)。MS m/z 303$(M+H)^+$

[1487] 步骤2:(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯

[1488] 对外消旋反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯(772mg,2.55mmol)进行手性制备HPLC(柱:Chiralpak AD(250x20),5μm粒径,移动相:庚烷/EtOH 75/25,流速15mL/min),得到(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯(249mg,32%)。旋光度$[\alpha]_D^{20}=+23.0$(乙腈,c=1),手性纯度99.7% ee。

[1489] 步骤3:5-((2S,4S)-2-苯基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1490] 将(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-苯基哌啶-1-甲酸甲酯(249mg,0.82mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,3mL,42.82mmol)中,并将混合物在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2S,4S)-2-苯基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(255mg,127%)(分离的样品含有DMSO)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 2.10-2.43(m,4H),3.21(dt,1H),3.26-3.35(m,1H),3.35-3.43(m,1H),4.17(dd,1H),5.73(s,1H),7.34-7.48(m,5H)。HRMS$[C_{14}H_{16}N_2O_2+H]^+$的计算值:245.1290。实测值:245.1271。

[1491] 实施例79

[1492] 5-((2R,4S)-2-环己基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1493] 步骤1:反式-2-环己基-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸酯和顺式-2-环己基-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1494] 将氯化镁(2.085g,21.89mmol)和丙二酸单乙酯钾盐(3.73g,21.89mmol)在无水THF(80mL)中的悬浮液在氮气气氛中、在50℃下搅拌2.5小时(烧瓶1)。在另一个烧瓶中,在0℃,将二(1H-咪唑-1-基)甲酮(2.96g,18.24mmol)分批地加入到2-环己基-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(3.28g,12.16mmol)(参考化合物35)在无水THF(20mL)中的溶液中,并使其处于氮气气氛中。除去冰浴,并将该溶液在室温下搅拌2小时(烧瓶2)。然后将烧瓶1的内含物加入到烧瓶2中,并将得到的混合物搅拌过夜(20小时)。浓缩该反应混合物,并将残余物吸收于EtOAc和水中。用EtOAc提取水相一次,并将合并的有机相用水、10% Na_2CO_3洗涤,而后用Na_2SO_4干燥。用0.1M NaOH洗涤有机相,再次干燥,蒸发,得到黄色油。通过Biotage SNAP 340g KP-SIL进一步纯化该化合物(2次操作),线性梯度庚烷/乙酸乙酯9:1至1:1,7个CV。分离反式-2-环己基-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(349mg,6.9%)和顺式-2-环己基-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.501,49%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 0.90-1.29(m,5H),1.26(t,3H),1.37-2.05(m,10H),2.57-2.70(m,1H),2.85-3.02(m,1H),3.48(s,2H),3.67(s,3H),3.71-3.84(m,1H),3.86-3.99(m,1H),4.18(q,2H)。MS m/z 340$(M+H)^+$。反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 0.80-1.30(m,5H),1.26(t,3H),1.33-1.90(m,9H),1,96-2.12(m,1H),2.69-2.86(m,2H),3.46(s,2H),3.67(s,3H),3.84-4.33(m,2H),4.21(q,

2H)。MS m/z 340(M+H)$^+$

[1495] 步骤 2:顺式 -2- 环己基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1496] 将顺式 -2- 环己基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.644g,4.84mmol) 溶于 MeOH(15mL) 中,并冷却至 -40℃。逐滴加入溶于水 (1.500mL) 中的氢氧化钠 (0.194g,4.84mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 30 分钟。逐滴加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.297mL,4.84mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (21mL,126.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 MTBE/ 水。分离各相,用 Na_2SO_4 干燥有机相,蒸发,得到淡黄色泡沫体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物 (使用两次注射),使用 15-75% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离顺式 -2- 环己基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (814mg,55%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 0.83-0.98(m,2H),1.01-1.16(m,3H),1.25-1.40(m,1H),1.50-1.88(m,6H),1.95-2.13(m,3H),2.88-3.07(m,2H),3.70(s,3H),3.79-3.89(m,1H),3.95-4.07(m,1H),5.70(s,1H)。MS m/z 309(M+H)$^+$

[1497] 步骤 3:(2R,4S)-2- 环己基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1498] 对顺式 -2- 环己基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (814mg,2.66mmol) 进行手性制备 HPLC(柱:Chiralpak IC(250x20),5μm 粒径,移动相:庚烷 /IPA 60/40,流速 15mL/min),得到 (2R,4S)-2- 环己基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (427mg,50%),手性纯度 99.9% ee。旋光度$[\alpha]_D^{20} = +38.5$ (乙腈,c = 1)。

[1499] 步骤 4:5-((2R,4S)-2- 环己基哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1500] 将 (2R,4S)-2- 环己基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.427g,1.38mmol) 在 HBr(33%,在乙酸中)中搅拌过夜 (19 小时)。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器:FractionLynx I,移动相:5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2- 环己基哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (228mg,66%)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od) δ 1.05-1.42(m,5H),1.49-1.66(m,2H),1.67-1.91(m,6H),2.17-2.26(m,1H),2.26-2.35(m,1H),2.97-3.19(m,3H),3.43-3.52(m,1H),5.70(s,1H),8.51(s,1H)。HRMS[$C_{14}H_{22}N_2O_2$+H]+ 的计算值:251.1760。实测值:251.1750。

[1501] 实施例 80

[1502] 5-((2S,4S)-2- 环己基哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1503] 步骤 1:反式 -2- 环己基 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1504] 将反式 -2- 环己基 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (349mg,1.03mmol)(得自于实施例 79,步骤 1) 溶于 MeOH(5mL) 中,并冷却至 -40℃。逐滴加入溶于水 (0.500mL) 中的氢氧化钠 (41.1mg,1.03mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 30 分钟。逐滴加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.063mL,1.03mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 2 小时 20 分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (5mL,30.00mmol) 中,

并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。蒸发溶剂，加入MTBE/水。分离各相，用Na_2SO_4干燥有机相，蒸发，得到黄色油。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物，使用15-75％乙腈在水/MeCN/AcOH95/5/0.2缓冲液中的梯度，经过30分钟，流速100mL/min。分离反式-2-环己基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(170mg,53％)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ0.82-1.08(m,2H),1.08-1.32(m,3H),1.45-1.83(m,8H),1.89-2.02(m,1H),2.12-2.23(m,1H),2.79-3.04(m,2H),3.70(s,3H),3.87-4.83(m,2H),5.64(s,1H)。MS m/z 309(M+H)$^+$

[1505] 步骤2：(2S,4S)-2-环己基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1506] 对反式-2-环己基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(212mg,0.69mmol)进行手性制备HPLC(柱：Chiralcel OJ(250x20),5μm粒径，移动相：EtOH,流速12mL/min)，得到(2S,4S)-2-环己基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(79mg,37％)，手性纯度99.3％ee。旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = +5.1(乙腈，c = 1)。

[1507] 步骤3：5-((2S,4S)-2-环己基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1508] 将(2S,4S)-2-环己基-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(79mg,0.26mmol)在HBr(33％，在乙酸中)中搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备HPLC纯化残余物(仪器：FractionLynx I，移动相：梯度5-95％MeCN/0.2％NH_3,pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-((2S,4S)-2-环己基哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(22mg,35 ％)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od)δ1.00-1.39(m,5H),1.51-1.64(m,1H),1.64-1.93(m,6H),1.96-2.11(m,1H),2.15-2.25(m,1H),2.26-2.35(m,1H),2.92-3.02(m,1H),3.03-3.16(m,1H),3.22-3.33(m,2H),5.57(s,1H)。HRMS[$C_{14}H_{22}N_2O_2$+H]+的计算值：251.1760。实测值：251.1754。

[1509] 实施例81

[1510] 5-((2R,4S)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1511] 步骤1：4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯

[1512] 将1-(苄氧羰基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-4-甲酸(0.828g,2.40mmol)(参考化合物36)溶于THF(7mL)中，而后加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.583g,3.60mmol)。在室温下搅拌该反应物过夜(烧瓶1)。在独立的烧瓶中，将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(0.816g,4.80mmol)和无水氯化镁(0.457g,4.80mmol)悬浮在THF(7.00mL)中，并在50℃、在氮气气氛中搅拌过夜，而后冷却至室温(烧瓶2)。将烧瓶1的内含物加入到烧瓶2中，并在氮气气氛中搅拌度过周末(72小时)。通过加入2M HCl来淬灭该反应。用EtOAc提取该混合物三次，蒸发合并的有机相，在50g Biotage column上纯化，使用庚烷/EtOAc 88/12-100/0(12个CV)。分离4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯(499mg,59％)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.22-1.31(m,3H),1.72-1.83(m,1H),2.00-2.08(m,1H),2.41(dt,1H),2.70-2.78(m,1H),2.88-2.95(m,1H),3.35-3.63(m,3H),3.99-4.07(m,1H),4.12-4.20(m,2H),4.28(s,3H),5.11-5.21(m,2H),5.59(t,1H),7.27-7.40(m,5H)。MS m/z416(M+H)$^+$

[1513] 步骤2：2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌

啶 -1- 甲酸苄酯

[1514] 将 4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (0.499g,1.20mmol) 溶于 MeOH(6mL) 中,并冷却至 -40℃。加入溶于水 (0.6mL) 中的 3.8M NaOH(0.316mL,1.20mmol),并将反应物在 -40℃下搅拌 40 分钟。加入羟胺 (50%重量,在水中,0.074mL,1.20mmol),并在 -40℃下继续搅拌 3.5 小时。然后将该反应混合物加入到预热的 80℃的 6M HCl 溶液 (6.01mL,36.03mmol) 中,并搅拌 20 分钟。将该反应混合物在水和 DCM 之间分配。用 DCM 提取水相两次,并将合并的有机相干燥,蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 15-55%乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离 2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (327mg,71%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.96-2.15(m,2H),2.41(dt,1H),2.64-2.74(m,1H),3.12-3.19(m,1H),3.61-3.72(m,1H),4.07-4.20(m,4H),5.13(s,2H),5.43(s,1H),5.58-5.64(m,1H),7.25-7.41(m,5H)。MS m/z 385$(M+H)^+$

[1515] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸苄酯和反式 -2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯

[1516] 对 2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (866mg,2.25mmol) 进行手性制备 HPLC :使用制备 HPLC(柱 :Chiralcel OJ(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH/DEA 65/45/0.1,流速 18mL/min),将顺式异构体与反式异构体分离。使用手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak AD(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /IPA/DEA 50/50/0.1,流速 15mL/min) 分离顺式 - 对映体,得到 (2R,4S)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (301mg,35%),手性纯度 99.1% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ = +28.9 (乙腈, c = 1),^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.96-2.13(m,2H),2.39(dt,1H),2.61-2.71(m,1H),3.10(p,1H),3.62-3.72(m,1H),4.09(dt,1H),4.18(s,3H),5.12(d,2H),5.33(s,1H),5.56(t,1H),7.21-7.36(m,5H), 和反式 -2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (99mg,11%)。

[1517] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1518] 将 (2R,4S)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (301mg,0.78mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中)(4.1mL,23.49mmol) 中,并反应 1 小时。蒸发该混合物,并将残余物在水和 EtOAc 之间分配。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化水相,使用 0-15%乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离 5-((2R,4S)-2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (143mg,73%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.70(qd,1H),1.85(q,1H),2.04-2.12(m,1H),2.43-2.50(m,1H),2.91-3.02(m,2H),3.33-3.41(m,1H),4.18(dd,1H),4.32(s,3H),5.68(s,1H)。HRMS$[C_{10}H_{14}N_6O_2+H]^+$ 的计算值 :251.1256。实测值 :251.1233。

[1519] 实施例 82

[1520] 5-(反式 -2-(2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1521] 将反式-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯(99mg,0.26mmol)(得自于实施例81,步骤3)溶于溴化氢(33%,在HOAc中,1.35mL,7.73mmol)中,并反应1小时。蒸发该混合物,并将残余物在水和EtOAc之间分配。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化水相,使用0-15%乙腈在水/MeCN/$NH_3$95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过20分钟,流速100mL/min。5-(反式-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(45mg,70%)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od)δ1.83-2.05(m,2H),2.21-2.31(m,1H),2.36-2.44(m,1H),2.93-3.06(m,2H),3.17-3.25(m,1H),4.37(s,3H),4.49(t,1H),5.77(s,1H)。HRMS[$C_{10}H_{14}N_6O_2$+H]$^+$的计算值:251.1256。实测值:251.1262。

[1522] 实施例83

[1523] 5-((2R,4S)-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1524] 步骤1:顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯

[1525] 将1-(苄氧羰基)-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-4-甲酸(0.495g,1.43mmol)(参考化合物37)溶于THF(4mL)中,而后加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.349g,2.15mmol)。在室温下搅拌该反应物过夜(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(0.488g,2.87mmol)和无水氯化镁(0.273g,2.87mmol)悬浮在THF(4.00mL)中,并在50℃、在氮气气氛中搅拌过夜,而后冷却至室温(烧瓶2)。将烧瓶1的内含物加入到烧瓶2中,并在氮气气氛中搅拌度过周末(72小时)。通过加入2M HCl来淬灭该反应。用EtOAc提取该混合物三次,蒸发合并的有机相,在50g Biotage column上纯化,使用庚烷/EtOAc 88/12-100/0(12个CV)。分离顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯(482mg,81%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.25(t,3H),1.89-1.97(m,1H),2.05-2.12(m,1H),2.28-2.34(m,1H),2.59-2.66(m,1H),2.93(p,1H),3.35-3.41(m,1H),3.62(dd,2H),3.85-3.98(m,4H),4.16(q,2H),5.09(q,2H),5.36-5.42(m,1H),7.21-7.37(m,5H)。MS m/z416(M+H)$^+$

[1526] 步骤2:2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯

[1527] 将4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.947g,2.28mmol)溶于MeOH(10mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(1mL)中的3.8M NaOH(0.600mL,2.28mmol),并在-40℃下搅拌反应40分钟。加入羟胺(50%重量,在水中,0.140mL,2.28mmol),并在-40℃下继续搅拌3.5小时。然后将该反应混合物加入到预热的80℃的6M HCl热溶液(11.40mL,68.38mmol)中,并搅拌20分钟。将该反应混合物在水和DCM之间分配。用DCM提取水相两次,并将合并的有机相干燥,蒸发。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用15-55%乙腈在水/MeCN/$NH_3$95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过20分钟,流速100mL/min。分离2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸苄酯(488mg,56%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.86-1.99(m,1H),2.18-2.30(m,1H),2.33-2.54(m,2H),3.01-3.12(m,1H),3.78-4.09(m,5H),5.05(s,2H),5.20-5.30(m,1H),5.67(s,1H),7.20-7.27(m,2H),7.27-7.39(m,3H)。MSm/z 385(M+H)$^+$

[1528] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯

[1529] 对 2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (488mg,1.27mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :ChiralpakAS(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH/DEA 60/40/0.1,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (231mg,47%),手性纯度 98% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +14.5$ (乙腈,c = 1)。

[1530] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1531] 将 (2R,4S)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸苄酯 (0.231g,0.60mmol) 溶于溴化氢 (33%,在 HOAc 中,5.26mL,30.05mmol) 中,并反应 1 小时。蒸发该混合物,并将残余物在水和 EtOAc 之间分配。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化水相,使用 0-10% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。在 220nm 下,用 UV 检测该化合物。收集产物馏分 (含有 DMSO),并将乙腈蒸发。将水相冷冻干燥。除去了大部分 DMSO,将残余物溶于 2mL MeOH 中,并装填到 2g SCX-2 柱上,用 MeOH 洗涤柱。使 10mL10% 三乙胺在 MeOH 中的溶液通过柱,释放出胺。蒸发溶剂,并将残余物冷冻干燥去水,得到 5-((2R,4S)-2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (100mg,67%)。^{1}HNMR(400MHz,dmso) δ 1.47(dq,1H),1.70-1.81(m,1H),1.87(d,1H),2.12(d,1H),2.74(dt,1H),2.92-3.02(m,1H),3.04-3.13(m,1H),4.09(s,3H),4.18(dd,1H),5.78(s,1H)。HRMS[(2x$C_{10}H_{14}N_6O_2$)+H]$^+$ 的计算值 :501.2435。实测值 :501.2418。

[1532] 实施例 84

[1533] 5-((2R,4S)-2-(环己基氧基甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1534] 步骤 1 :反式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1535] 在氮气气氛中,将 2-(环己基氧基甲基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (2.425g,8.1mmol)(参考化合物 38) 溶于甲基四氢呋喃 (60mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (1.970g,12.15mmol)。将该悬浮液在室温下搅拌 3 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.482g,14.58mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (30mL) 中,加入氯化镁 (1.388g,14.58mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 22 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的的内含物加入到烧瓶 2 中,并将得到的白色悬浮液在室温下搅拌 20 小时。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (1.241g,7.29mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (30mL) 中,加入氯化镁 (0.694g,7.29mmol)。在 50℃下搅拌该悬浮液 5 小时,而后加入到反应混合物中。在室温下搅拌该混合物 15 小时。加入 0.1M HCl 和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水相,使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。通过 Biotage 纯化残余物 (5 ∶ 1 庚烷 ∶ EtOAc,Biotage® KP-SIL 340g 柱,10 个 CV)。分离反式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (210mg,7%) 和顺式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.13g,38%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.14-2.14(m,17H),2.70-2.79(m,1H),3.11-3.30(m,2H),3.34-3.62(m,4H),3.69(s,3H),3.82-3.91(m,1H),4.07-4.24(m,3H)。MS m/z 370(M+H)$^+$。

反式异构体：^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.16-2.19(m,17H)，2.80-3.10(m,2H)，3.16-3.32(m,1H)，3.44-3.64(m,4H)，3.66-3.74(m,3H)，3.97-4.27(m,3H)，4.33-4.57(m,1H)。MS m/z 370(M+H)$^+$

[1536] 步骤 2：顺式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1537] 在氮气气氛中，将顺式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.13g,3.06mmol) 溶于 MeOH(14mL) 中，并冷却至 -40℃。加入溶于水 (1.400mL) 中的氢氧化钠 (0.128g,3.21mmol)，并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50％重量，在水中，0.197mL,3.21mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 1 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (15.80mL,94.82mmol) 中，并将混合物在 80℃下搅拌 20 分钟。加入水和 DCM，并将各相分离。用 DCM 提取水层，并使合并的有机层通过相分离器过滤，蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 15-55％乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 25 分钟，流速 100mL/min。分离顺式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (423mg,41％)。^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$) δ 1.12-2.15(m,14H)，2.93-3.04(m,1H)，3.10-3.31(m,2H)，3.35-3.50(m,2H)，3.70(s,3H)，3.83-3.94(m,1H)，4.05-4.15(m,1H)，5.75(s,1H)。MS m/z339(M+H)$^+$

[1538] 步骤 3：(2R,4S)-2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢 - 异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1539] 对顺式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (423mg,1.25mmol) 进行手性制备 HPLC(柱：Chiralpak IC(250x20)，5μm 粒径，移动相：庚烷 /EtOH 70/30，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (190mg,45％)，手性纯度 98.3％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20}=+55.9$(乙腈，c = 1) 和 (2S,4R)-2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (194mg,46％)，手性纯度 98.6％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20}=-55.4$(乙腈，c = 1)。

[1540] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1541] 将 (2R,4S)-2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (190mg,0.56mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，4.43mL,25.27mmol) 中，并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH$_3$ 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (5mg,3 ％)。^{1}HNMR(600MHz，dmso) δ 1.03-1.25(m,6H)，1.32-1.48(m,2H)，1.55-1.68(m,2H)，1.70-1.90(m,4H)，2.56-2.66(m,1H)，2.68-2.79(m,2H)，2.99-3.06(m,1H)，3.06-3.83(m,3H)，5.70(s,1H)。HRMS[C$_{15}$H$_{24}$N$_2$O$_3$+H]$^+$ 的计算值：281.1865。实测值：281.1860

[1542] 实施例 85

[1543] 5-((2S,4R)-2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1544] 将 (2S,4R)-2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌

啶 -1- 甲酸甲酯 (194mg,0.57mmol)(得自于实施例 84,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,4.52mL,25.80mmol) 中,并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物(仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (4.5mg,3%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.04-1.24(m,6H),1.33-1.46(m,2H),1.57-1.66(m,2H),1.73-1.88(m,4H),2.56-2.67(m,1H),2.68-2.80(m,2H),2.99-3.06(m,1H),3.07-3.84(m,3H),5.70(s,1H)。HRMS$[C_{15}H_{24}N_2O_3+H]^+$ 的计算值 :281.1865。实测值 :281.1893

[1545] 实施例 86

[1546] 5-(反式 -2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1547] 步骤 1 :反式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1548] 在氮气气氛中,将反式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (210mg,0.57mmol)(得自于实施例 84,步骤 1) 溶于 MeOH(3mL) 中,并冷却至 -40℃。加入溶于水 (0.300mL) 中的氢氧化钠 (23.87mg,0.60mmol),并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.037mL,0.60mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 1 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (2.94mL,17.62mmol) 中,并将混合物在 80℃下搅拌 20 分钟。加入水和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水层,并使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 15-55% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离反式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (121mg,63%)。MS m/z 339$(M+H)^+$

[1549] 步骤 2 :5-(反式 -2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1550] 将反式 -2-(环己基氧基甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (121mg,0.36mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,2.75mL,15.69mmol) 中,并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物(仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(环己基氧基甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (15mg,15 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.09-1.25(m,5H),1.38-1.53(m,2H),1.55-1.65(m,2H),1.65-1.83(m,5H),2.55-2.63(m,1H),2.69-2.80(m,2H),3.02-3.88(m,4H),5.76(s,1H)。HRMS$[C_{15}H_{24}N_2O_3+H]^+$ 的计算值 :281.1865。实测值 :281.1879

[1551] 实施例 87

[1552] 5-((2R,4S)-2-(二氟甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1553] 步骤 1 :反式 -2-(二氟甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(二氟甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1554] 在氮气气氛中,将 2-(二氟甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸 (2.2g,9.27mmol)(参考化合物 39) 溶于甲基四氢呋喃 (60mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基)甲酮 (2.256g,13.91mmol)。将悬浮液在室温下搅拌 3 小时(烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.84g,16.69mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (60mL) 中,加入氯化镁 (1.590g,

16.69mmol)。使用特大号搅拌棒,在50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液22小时(烧瓶2)。将烧瓶1的内含物加入到烧瓶2中,并将得到的白色悬浮液在室温下搅拌20小时。在独立的烧瓶中,在氮气气氛中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(0.71g,4.17mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(30mL)中,加入氯化镁(0.41g,4.31mmol)。将该悬浮液在50℃下大力搅拌6小时。将该悬浮液加入到反应混合物中,并在室温下继续搅拌17小时。加入饱和的NH_4Cl和DCM,并将各相分离。用DCM提取水层,并使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。在Biotage®KP-SIL 340g柱上,用自动快速色谱纯化残余物。5:1至1:1EtOAc在庚烷中的梯度(15个CV)用作移动相。分离反式-2-(二氟甲基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(203mg,7%)和顺式-2-(二氟甲基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-哌啶-1-甲酸甲酯(1.38g,48%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.29(t,3H),1.47-2.09(m,4H),2.70-2.83(m,1H),3.05-3.18(m,1H),3.51(d,2H),3.73(s,3H),3.91-4.02(m,1H),4.20(q,2H),4.11-4.30(m,1H),5.91(dt,1H)。MS m/z308$(M+H)^+$。反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.28(t,3H),1.39-2.32(m,4H),2.88-3.23(m,2H),3.51(s,2H),3.73(s,3H),4.20(q,2H),4.11-4.70(m,2H),5.88(t,1H)。MS m/z 308$(M+H)^+$

[1555] 步骤2:顺式-2-(二氟甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1556] 在氮气气氛中,将顺式-2-(二氟甲基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.38g,4.49mmol)溶于MeOH(20mL)中,并冷却至-40℃。加入溶于水(2.000mL)中的氢氧化钠(0.180g,4.49mmol),并在-40℃下搅拌该混合物15分钟。加入羟胺(50%重量,在水中,0.275mL,4.49mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌1小时。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(23.20mL,139.22mmol)中,并将混合物在80℃下搅拌20分钟。加入水和DCM,并将各相分离。用DCM提取水层,并使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。在Kromasil C8柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用5-55%乙腈在水/MeCN/AcOH 95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过20分钟,流速100mL/min。分离顺式-2-(二氟甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(650mg,52%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.77-1.88(m,1H),2.03-2.24(m,3H),2.93-3.03(m,1H),3.22-3.33(m,1H),3.75(s,3H),3.92-4.02(m,1H),4.21-4.34(m,1H),5.73(s,1H),5.92(dt,1H)。MS m/z275$(M-H)^-$

[1557] 步骤3:(2R,4S)-2-(二氟甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1558] 对顺式-2-(二氟甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(650mg,2.35mmol)进行手性制备HPLC(柱:Chiralpak AD(250x20),5μm粒径,移动相:庚烷/EtOH 70/30,流速18mL/min),得到(2R,4S)-2-(二氟甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(278mg,43%),手性纯度99.5%ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+73.7$(乙腈,c=1),^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.75-1.86(m,1H),2.01-2.21(m,3H),2.91-3.01(m,1H),3.20-3.30(m,1H),3.72(s,3H),3.89-4.01(m,1H),4.18-4.33(m,1H),5.72(s,1H),5.88(dt,1H),9.00(br,1H)。

[1559] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(二氟甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1560] 将(2R,4S)-2-(二氟甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲

酸甲酯 (278mg,1.01mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,7.93mL,45.29mmol) 中,并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂,在 XBridge C18 柱 (10μM250x19ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 0-10%乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 19mL/min。分离 5-((2R,4S)-2-(二氟甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (224mg)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od) δ 1.66-1.77(m,1H),1.77-1.89(m,1H),2.24-2.31(m,1H),2.36-2.43(m,1H),3.12-3.27(m,2H),3.51-3.58(m,1H),3.73-3.86(m,1H),5.84(s,1H),6.14(dt,1H)。HRMS[$C_9H_{12}F_2N_2O_2$+H]+ 的计算值 :219.0945。实测值 :219.0950。

[1561] 实施例 88

[1562] 5-(反式 -2-(二氟甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1563] 步骤 1 :反式 -2-(二氟甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1564] 在氮气气氛中,将反式 -2-(二氟甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (203mg,0.66mmol)(得自于实施例 87,步骤 1) 溶于 MeOH(3mL) 中,并冷却至 -40℃。加入溶于水 (0.300mL) 中的氢氧化钠 (26.4mg,0.66mmol),并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50%重量,在水中,0.040mL,0.66mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 2 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (3.41mL,20.48mmol) 中,并将混合物在 80℃下搅拌 20 分钟。加入水和 DCM,并将各相分离。用 DCM 提取水层,并使合并的有机层通过相分离器过滤,蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x20ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 5-55%乙腈在水 /MeCN/AcOH95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 15 分钟,流速 19mL/min。分离反式 -2-(二氟甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (122mg,67%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.35-1.65(m,1H),1.68-1.82(m,1H),1.87-2.12(m,1H),2.30-2.45(m,1H),2.70-3.22(m,2H),3.74(s,3H),4.10-4.74(m,2H),5.69(s,1H),5.75-6.09(m,1H)。MS m/z 275$(M-H)^-$

[1565] 步骤 2 :5-(反式 -2-(二氟甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1566] 将反式 -2-(二氟甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (122mg,0.44mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,8.21mL,46.87mmol) 中,并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂,在 XBridge C18 柱 (10μM250x19ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 0-10%乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 19mL/min。分离 5-(反式 -2-(二氟甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (86mg,89 %)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od) δ 1.80-2.00(m,3H),2.03-2.12(m,1H),2.76-2.86(m,1H),2.93-3.13(m,2H),3.22-3.28(m,1H),5.78(s,1H),5.81(dt,1H)。MS m/z219$(M+H)^+$

[1567] 实施例 89

[1568] 5-((2S,4S)-2-((4,4- 二氟环己基)甲基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1569] 步骤 1 :反式 -2-((4,4- 二氟环己基)甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-((4,4- 二氟环己基)甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1570] 将 2-((4,4- 二氟环己基)甲基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸 (4.82g,15.09mmol)(参考化合物 40) 溶于甲基四氢呋喃 (150mL) 中,加入然后二 (1H- 咪唑 -1- 基)甲酮 (3.67g,22.64mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物 3 小时 (烧瓶 1)。在独立

的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.62g，27.17mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (150mL) 中，然后加入氯化镁 (2.59g，27.17mmol)。使用大号磁性搅拌棒，在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物转入烧瓶 2 中。在氮气气氛中，在室温下，将得到的黄色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用 3.8M HCl 酸化至 pH1，然后加入 MTBE(100mL) 和水 (100mL)。分离各相，并将有机层用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，蒸发，剩余无色油。在 Biotage(340g) 上用自动快速色谱纯化残余物，使用 20-50％的梯度 (8 个 CV)。用 20％的浓度 (1 个 CV) 使该柱条件化。分离反式 -2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (300mg，5％) 和顺式 -2-((4,4- 二氟 - 环己基) 甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.66g，45％)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.15-2.11(m,18H)，2.66-2.76(m,1H)，2.98-3.09(m,1H)，3.50(s,2H)，3.70(s,3H)，3.83-3.93(m,1H)，4.11-4.24(m,3H)。MS m/z 390$(M+H)^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.15-2.13(m,18H)，2.77-2.94(m,2H)，3.49(s,2H)，3.70(s,3H)，3.97-4.33(m,3H)，4.34-4.65(m,1H)。

[1571] 步骤 2 :顺式 -2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1572] 在氮气气氛中，将顺式 -2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.66g，6.83mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中，并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (2.009mL，6.83mmol)，并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.419mL，6.83mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30.8mL，180.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到白色固体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 5-55％乙腈在水 /MeCN/FA 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。分离顺式 -2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.6g，65％)。^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.10-2.12(m,15H)，2.96-3.05(m,1H)，3.08-3.19(m,1H)，3.71(s,3H)，3.87-4.00(m,1H)，4.14-4.24(m,1H)，5.72(s,1H)。MS m/z 357$(M-H)^-$

[1573] 步骤 3 :(2S,4S)-2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2R,4R)-2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1574] 对顺式 -2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.6g，4.46mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :CelluCoat(250x20)，5μm 粒径，移动相 : 庚烷 /IPA 80/20，流速 18mL/min)，得到 (2S,4S)-2-((4,4- 二氟环己基) 甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢 - 异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (787mg，49％)，手性纯度 99.8％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = +28.8$ (乙腈，c = 1) 和 (2R,4R)-2-((4,4- 二氟环己基)- 甲基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (752mg，47％)，手性纯度 99.9％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = -30.2$ (乙腈，c = 1)。

[1575] 步骤 4 :5-((2S,4S)-2-((4,4- 二氟环己基) 甲基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3-(2H)- 酮

[1576] 将(2S,4S)-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(0.787g,2.20mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,17.31mL,98.82mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2S,4S)-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(424mg,64%)。^{1}HNMR(600MHz,DMSO)δ0.98-1.41(m,5H),1.51-2.61(m,12H),2.66-2.75(m,1H),2.95-3.04(m,1H),5.59-5.67(m,1H)。HRMS[$C_{15}H_{22}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:301.1728。实测值:301.1713

[1577] 实施例90

[1578] 5-((2R,4R)-2-((4,4-二氟环己基)甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1579] 将(2R,4R)-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(0.752g,2.10mmol)(得自于实施例89,步骤3)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,16.54mL,94.42mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm),得到5-((2R,4R)-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(415mg,66%)。HRMS[$C_{15}H_{22}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:301.1728。实测值:301.1741

[1580] 实施例91

[1581] 5-(反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1582] 步骤1:反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1583] 在氮气气氛中,将反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(300mg,0.77mmol)(得自于实施例89,步骤1)溶于MeOH(3mL)中,并冷却至-40℃。在10分钟期间内加入溶于水(0.300mL)中的氢氧化钠(0.227mL,0.77mmol),并将黄色溶液在-40℃下继续搅拌20分钟。在8分钟期间内加入羟胺(50%重量,在水中,0.047mL,0.77mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌3小时15分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热(80℃)的6M盐酸溶液(4mL,24.00mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。蒸发溶剂,加入DCM/水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到淡黄色固体状的粗品反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(267mg,97%)。MS m/z 357(M-H)$^-$

[1584] 步骤2:5-(反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1585] 将反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(0.267g,0.75mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,5.87mL,33.53mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-((4,4-二氟环己基)甲基)-哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(63mg,28%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ0.99-1.19(m,3H),1.27-1.35(m,1H),1.38-1.46(m,1H),1.46-1.55(m,1H),1.61-1.87(m,7H),1.87-1.98(m,2H),2.54-2.61(m,1H),2.61-2.70(m,1H),2.72-2.79(m,1H),3.03-3.09(m,1H),5.75(s,1H)。HRMS[$C_{15}H_{22}F_2N_2O_2$+H]$^+$

的计算值 :301.1728。实测值 :301.1751

[1586] 实施例 92

[1587] 5-((2S,4S)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1588] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1589] 在氮气气氛中,将 2-(4- 氟苯乙基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.34g,14.03mmol)(参考化合物 41) 溶于甲基四氢呋喃 (100mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (3.41g,21.05mmol)。将该悬浮液在室温下搅拌 4 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.30g,25.25mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (100mL) 中,加入氯化镁 (2.404g,25.25mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 4 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物加入到烧瓶 2 中,并将混合物 (白色悬浮液) 在室温下搅拌 19 小时。在新烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.30g,25.25mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (100mL) 中,加入氯化镁 (2.404g,25.25mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 4 小时,随后加入到该反应混合物中。在室温下另外搅拌该混合物 16 小时。加入 0.1M HCl 和 DCM,分离各相,并将水相用 DCM 提取。将合并的有机层用饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤,通过相分离器过滤,蒸发。在 2 个 Biotage® KP-SIL 340g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。移动相 :2 ∶ 1 庚烷 ∶ EtOAc,4 个 CV,然后 2 ∶ 1- > 1 ∶ 1 庚烷 ∶ EtOAc 的梯度,6 个 CV。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.74g,14%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.17g,60%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.24(t,3H),1.50-2.11(m,6H),2.48-2.65(m,2H),2.67-7.77(m,1H),3.03-3.14(m,1H),3.50(s,2H),3.69(s,3H),3.84-3.93(m,1H),4.07(p,1H),4.12-4.22(m,2H),6.95(t,2H),7.08-7.16(m,2H)。MS m/z 380(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.23-1.32(m,3H),1.41-2.11(m,6H),2.42-2.66(m,2H),2.76-2.96(m,2H),3.45(s,2H),3.69(s,3H),4.01-4.65(m,4H),6.97(t,2H),7.13(s,br.,2H)。MS m/z 380(M+H)$^+$

[1590] 步骤 2 :顺式 -2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1591] 将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.15g,8.30mmol) 溶于 MeOH(30mL) 中,并在氮气气氛中冷却至 -40℃。加入溶于水 (3.00mL) 中的氢氧化钠 (0.332g,8.30mmol),并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.509mL,8.30mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (42.9mL,257.36mmol) 中,并将混合物在 80℃下搅拌 20 分钟。加入 DCM 和水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物 (分成 4 次操作),使用 0-25% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离顺式 -2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.9g,66%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.53-2.14(m,6H),2.46-2.64(m,2H),2.98-3.07(m,1H),3.12-3.24(m,1H),3.70(s,3H),3.87-3.99(m,1H),4.05-4.16(m,1H),5.72(s,1H),6.85-6.94(m,2H),7.04-7.11(m,2H)。MS m/z 349(M+H)$^+$

[1592] 步骤 3 :(2S,4S)-2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2R,4R)-2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1593] 对顺式 -2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.4g,4mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak AD(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH 80/20,流速 18mL/min),得到 (2S,4S)-2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (582mg,42%),手性纯度 99.9% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = +51.6$ (乙腈, c = 1) 和 (2R,4R)-2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (676mg,48%),手性纯度 99.4% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = -45.0$ (乙腈, c = 1)。

[1594] 步骤 4 :5-((2S,4S)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1595] 将 (2S,4S)-2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (435mg,1.25mmol) 溶于溴化氢 (33%, 在乙酸中,9.84mL,56.19mmol) 中,得到黄色溶液。在室温下搅拌该混合物 16 小时,除去溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II, 移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10, 柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4S)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (228mg,63 %)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.48(dd,1H),1.64-1.97(m,3H),2.13(d,1H),2.30(d,1H),2.66-2.80(m,2H),2.84-3.10(m,3H),3.34-3.43(m,1H),5.51(s,1H),6.97-7.05(m,2H),7.19-7.28(m,2H)。HRMS$[C_{16}H_{19}FN_2O_2+H]^+$ 的计算值 :291.1509。实测值 :291.1497

[1596] 实施例 93

[1597] 5-((2R,4R)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1598] 将 (2R,4R)-2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (507mg,1.46mmol)(得自于实施例 92, 步骤 3) 溶于溴化氢 (33%, 在乙酸中, 11.5mL,65.49mmol) 中,得到黄色溶液。在室温下搅拌该混合物 16 小时,除去溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II, 移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10, 柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4R)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (278mg,65 %)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.48(q,1H),1.70(dq,1H),1.78-1.96(m,2H),2.09-2.17(m,1H),2.26-2.34(m,1H),2.66-2.80(m,2H),2.86-3.09(m,3H),3.35-3.43(m,1H),5.52(s,1H),6.98-7.05(m,2H),7.21-7.26(m,2H)。HRMS$[C_{16}H_{19}FN_2O_2+H]^+$ 的计算值 :291.1509。实测值 :291.1483

[1599] 实施例 94

[1600] 5-(反式 -2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1601] 步骤 1 :反式 -2-(4- 氟苯乙基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1602] 将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苯乙基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (730mg,1.92mmol)(得自于实施例 92, 步骤 1) 溶于 MeOH(7mL) 中,并在氮气气氛中冷却至 -40℃。加入溶于水 (0.700mL) 中的氢氧化钠 (77mg,1.92mmol),并在 -40℃下搅拌该混合物 15 分钟。加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.118mL,1.92mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (9.94mL,

59.64mmol）中，并将混合物在80℃下搅拌20分钟。加入DCM和水。分离各相，用DCM提取水相，使合并的有机层通过相分离器，蒸发。在Biotage®KP-SIL 100g柱上，用自动快速色谱纯化残余物。DCM ：MeOH ：HCOOH＝50 ：1 ：0.1(10个CV)用作移动相。分离反式-2-(4-氟苯乙基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基）哌啶-1-甲酸甲酯（550mg，82 %）。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.01-2.13(m,6H)，2.48-2.70(m,2H)，2.88-3.08(m,2H)，3.70(s,3H)，3.98-4.69(m,2H)，5.64(s,1H)，6.91-7.02(m,2H)，7.06-7.21(m,2H)。MS m/z 349(M+H)$^+$

[1603] 步骤2：5-（反式-2-(4-氟苯乙基）哌啶-4-基）异噁唑-3(2H)-酮

[1604] 将反式-2-(4-氟苯乙基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基）哌啶-1-甲酸甲酯（137mg，0.39mmol）溶于溴化氢（33％，在乙酸中，3.1mL，17.70mmol）中，得到黄色溶液。在室温下搅拌该混合物16小时，蒸发溶剂，用制备HPLC纯化残余物（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN在0.2％ NH_3中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-（反式-2-(4-氟苯乙基）哌啶-4-基）异噁唑-3(2H)-酮（80mg，70 %）。^{1}HNMR(400MHz，dmso) δ 1.42-1.78(m,5H)，1.82-1.95(m,1H)，2.52-2.68(m,4H)，2.74-2.84(m,1H)，3.05-3.13(m,1H)，5.73(s,1H)，7.01-7.10(m,2H)，7.15-7.25(m,2H)。HRMS[$C_{16}H_{19}FN_2O_2$+H]$^+$的计算值：291.1509。实测值：291.1522

[1605] 实施例95

[1606] 5-((2S,4S)-2-(3,3-二甲基丁基）哌啶-4-基）异噁唑-3(2H)-酮

[1607] 步骤1：反式-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基）哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基）哌啶-1-甲酸甲酯

[1608] 将氯化镁（0.852g，8.94mmol）和丙二酸单乙酯钾盐（2.283g，13.42mmol）在无水THF(40mL)中的悬浮液在氮气气氛中、在50℃下搅拌3.5小时（烧瓶1)。在另一个烧瓶中，在0℃，在氮气气氛中，将羰基二咪唑（1.740g，10.73mmol）分批地加入到2-(3,3-二甲基丁基)-1-（甲氧羰基）哌啶-4-甲酸（2.427g，8.94mmol)（参考化合物42）在无水THF(40mL)中的溶液中。将此溶液搅拌1.5小时（烧瓶2)。用10分钟将烧瓶1的内含物加入到烧瓶2中，并将得到的混合物在室温下搅拌20小时。浓缩该反应混合物，并将残余物吸收于EtOAc和水中。用EtOAc提取水相一次，并将合并的有机相用水、饱和的$NaHCO_3$洗涤，而后用Na_2SO_4干燥，过滤，蒸发，得到黑色油。使用Biotage(340g柱，20-30％ EtOAc在庚烷中的梯度，7个CV)分离，得到黄色油状的反式-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基）哌啶-1-甲酸甲酯（574mg，24％）和顺式-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基）哌啶-1-甲酸甲酯（1.74g，72％）。顺式异构体：^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 0.85(s,9H)，1.03-1.95(m,10H)，2.01-2.10(m,1H)，2.65-2.75(m,1H)，2.98-3.08(m,1H)，3.51(s,2H)，3.69(s,3H)，3.83-4.02(m,2H)，4.19(q,2H)。MS m/z 342(M+H)$^+$。反式异构体：MS m/z 342(M+H)$^+$

[1609] 步骤2：顺式-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基）哌啶-1-甲酸甲酯

[1610] 在-30℃，将顺式-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基）哌啶-1-甲酸甲酯（1.78g，5.22mmol）在MeOH(3.9mL)中的溶液加入到NaOH(288mg，7.2mmol)在MeOH/水（4.4mL/0.3mL）中的溶液中。10分钟之后，加入盐酸羟胺（726mg，10.45mmol)

和 NaOH(418mg,10.45mmol) 在 MeOH(5.2mL) 和水 (5.2mL) 中的溶液。在 -30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃,将该反应溶液倒入 6M HCl(7.7mL) 中,并在 80℃下加热 1 小时。浓缩有机溶剂,用 DCM(x2) 提取,使用相分离器干燥,蒸发,得到橙色油。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 30-60% 乙腈在水 /MeCN/FA 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离顺式 -2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (717mg,44%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 0.79(s,9H),1.01-1.19(m,2H),1.23-1.48(m,2H),1.83-1.96(m,2H),1.98-2.11(m,2H),2.94-3.04(m,1H),3.09-3.19(m,1H),3.70(s,3H),3.91-4.06(m,2H),5.71(d,1H)。MS m/z 311 $(M+H)^+$

[1611] 步骤 3 :(2S,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1612] 对顺式 -2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (717mg,2.31mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak IC(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /IPA 80/20,流速 18mL/min),得到 (2S,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (341mg,48%),手性纯度 99.9% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +36.5$ (乙腈,c = 1)。

[1613] 步骤 4 :5-((2S,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1614] 将 (2S,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (341mg,1.1mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,20mL) 中,并将混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂,在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50IDmm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 5-30% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 15 分钟,流速 100mL/min。分离 5-((2S,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -4- 基)- 异噁唑 -3(2H)- 酮 (235mg,85%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od) δ 0.90(s,9H),1.22-1.34(m,2H),1.43-1.78(m,4H),2.10(d,1H),2.22(d,1H),2.85-2.94(m,1H),2.98-3.07(m,2H),3.40(d,1H),5.46(s,1H)。HRMS $[C_{14}H_{24}N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :253.1916。实测值 :253.1898

[1615] 实施例 96

[1616] 5-((2R,4S)-2-(3,3- 二甲基丁基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1617] 步骤 1 :反式 -2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1618] 在 -30℃,将顺式 -2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (549mg,1.61mmol)(得自于实施例 95,步骤 1) 在 MeOH(1.2mL) 中的溶液加入到 NaOH(70mg,1.75mmol) 在 MeOH/ 水 (1.3mL/0.08mL) 中的溶液中。10 分钟之后,加入盐酸羟胺 (223mg,3.22mmol) 和 NaOH(129mg,3.22mmol) 在 MeOH(1.6mL) 和水 (1.6mL) 中的溶液。在 -30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃,将该反应溶液倒入 6M HCl(2.4mL) 中,并在 80℃下加热 1 小时。浓缩有机溶剂,用 DCM(x2) 提取,使用相分离器干燥,蒸发,得到橙色油。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 30-60% 乙腈在水 /MeCN/FA 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离反式 -2-(3,3- 二甲基丁基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (194mg,39%) 白色固体。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 0.89(s,9H),1.02-1.78(m,6H),1.89-2.03(m,2H),

2.83-3.09(m,2H),3.71(s,3H),3.99-4.51(m,2H),5.65(s,1H)。MS m/z 311(M+H)$^+$

[1619] 步骤 2:(2R,4S)-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1620] 对反式-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(194mg,0.63mmol)进行手性制备HPLC(柱:Chiralpak IC(250x20),5μm粒径,移动相:庚烷/IPA 85/15,流速18mL/min),得到(2R,4S)-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(83mg,43%),手性纯度99.3% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=-12.3$(乙腈,c=1)。

[1621] 步骤 3:5-((2R,4S)-2-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1622] 将(2R,4S)-2-(3,3-二甲基丁基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(62mg,0.2mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,4mL)中,并将混合物在室温下搅拌18小时。蒸发溶剂,在XBridge C18柱(10μM 250x19IDmm)上用制备HPLC纯化该化合物,使用5-30%乙腈在水/MeCN/$NH_3$95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过15分钟,流速19mL/min。分离白色固体状的5-((2R,4S)-2-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(39.8mg,79%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od)δ0.92(s,9H),1.20-1.34(m,2H),1.56-1.69(m,2H),1.83-1.90(m,1H),2.05-2.13(m,1H),2.14-2.21(m,1H),2.26-2.34(m,1H),3.05-3.19(m,2H),3.25-3.34(m,2H),5.75(s,1H)。HRMS[$C_{14}H_{24}N_2O_2$+H]$^+$的计算值:253.1916。实测值:253.1925

[1623] 实施例97

[1624] 5-((2R,4S)-2-(4-氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1625] 步骤 1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1626] 将2-(4-氟苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(4.428g,14.99mmol)(参考化合物43)溶于甲基四氢呋喃(100mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(3.65g,22.49mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液过夜(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(4.59g,26.99mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(100mL)中,加入氯化镁(2.57g,26.99mmol)。在氮气气氛中、在50℃下搅拌该悬浮液3小时(烧瓶2)。现在将烧瓶1中的淡黄色悬浮液加入到烧瓶2中的白色悬浮液中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌过夜。用3.8M HCl将混合物酸化至pH1,并加入MTBE。分离各相,并将有机相用水、饱和$NaHCO_3$和水提取。蒸发溶剂,得到黄色油。在Biotage(0%=>70% EtOAc在庚烷中的溶液,7个CV;Biotage®KP-SIL 340g柱)上分离非对映异构体。在Biotage(30%=>65% EtOAc在庚烷中的溶液,10个CV;Biotage®KP-SIL 50g柱)上再次纯化混合馏分。分离反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.458g,10.36%)和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-氟苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.531g,57.3%)。顺式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.20-1.25(m,3H),1.61-1.68(m,1H),1.77-1.91(m,3H),2.64-2.73(m,2H),2.82-2.87(m,1H),2.94-3.00(m,1H),3.43(s,2H),3.60(s,3H),3.90(dd,1H),4.11-4.17(m,3H),6.91-6.96(m,2H),7.08-7.13(m,2H)。MS m/z 366(M+H)$^+$。反式异构体:^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.15-1.26(m,3H),1.39-1.94(m,4H),2.59-3.00(m,4H),3.32-3.66(m,5H),3.96-4.28(m,3H),4.50(d,br.,1H),6.88-6.95(m,

2H),6.99-7.18(m,2H)。MS m/z 366(M+H)$^+$

[1627] 步骤 2:顺式 -2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1628] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.53g,6.92mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (0.277g,6.92mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50%重量,在水中,0.424mL,6.92mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 2 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30.8mL,180.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色固体。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化该化合物,使用 0-35%乙腈在水 / MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.516g,65.5%)。^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$) δ 1.83-2.14(m,4H),2.55-2.65(m,1H),2.72-2.81(m,1H),2.93-3.03(m,1H),3.08-3.19(m,1H),3.61(s,3H),3.95-4.05(m,1H),4.20-4.30(m,1H),5.73(s,1H),6.91-6.99(m,2H),7.02-7.09(m,2H)。MS m/z 335(M+H)$^+$

[1629] 步骤 3:(2R,4S)-2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1630] 对顺式 -2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.516g,4.53mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak IC(250x20),5μm 粒径,移动相 : 庚烷 /(MTBE/MeOH 95/5)50/50,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 647mg(43%),手性纯度 99.9% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ = +17.8 (乙腈,c = 1)。

[1631] 步骤 4:5-((2R,4S)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1632] 将 (2R,4S)-2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (647mg,1.94mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,15mL,85.65mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 : 5-95%MeCN 在 0.2%NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (360mg,67%)。^{1}HNMR(600MHz,DMSO) δ 1.08(q,1H),1.37(dq,1H),1.73-1.81(m,2H),2.44-2.73(m,5H),2.96-3.03(m,1H),5.70(s,1H),7.07-7.14(m,2H),7.21-7.27(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{17}FN_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :277.1352。实测值 :277.1333

[1633] 实施例 98

[1634] 5-((2S,4S)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1635] 步骤 1:反式 -2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1636] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.454g,1.24mmol)(得自于实施例 97,步骤 1) 溶于 MeOH(5mL) 中,并冷却 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (1mL) 中的氢氧化钠 (0.050g,1.24mmol),并

将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 5 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.076mL，1.24mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 2 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (6mL，36.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到淡黄色油。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 0-30％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离白色固体状的反式 -2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.268g，64.5 ％)。^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.47-1.75(m,2H)，1.85-2.14(m,2H)，2.71-3.00(m,2H)，3.02-3.16(m,2H)，3.40-3.76(m,3H)，4.22(d，br.，1H)，4.59(d，br.，1H)，5.64(s,1H)，6.95-7.03(m,2H)，7.15(s，br.，2H)。MS m/z 335$(M+H)^+$

[1637] 步骤 2 :(2S,4S)-2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1638] 对反式 -2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.268g，0.8mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralcel OJ(250x30)，5μm 粒径，移动相 :10 ％ EtOH 在 CO_2(175bar) 中的溶液，流速 150mL/min)，得到 (2S,4S)-2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (81mg，30％)，手性纯度 99.8％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = +29.3$ (乙腈，c ＝ 1)。

[1639] 步骤 3 :5-((2S,4S)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1640] 将 (2S,4S)-2-(4- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (81mg，0.24mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，2mL，11.42mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌 24 小时，然后加入更多的溴化氢 (33％，在乙酸中，0.5mL)，并继续搅拌过夜，然后加入更多的溴化氢 (33％，在乙酸中，1mL)，并继续搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :Agilent，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :XbridgePrep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2S,4S)-2-(4- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (46.9g，70％)。^{1}HNMR(400MHz，cd_3od) δ 1.73-1.83(m,1H)，1.98-2.17(m,3H)，2.81-3.10(m,3H)，3.20-3.28(m,2H)，3.32-3.41(m,1H)，5.48(d,1H)，7.01-7.09(m,2H)，7.20-7.27(m,2H)。HRMS$[C_{15}H_{17}FN_2O_2+H]^+$ 的计算值 :277.1352。实测值 :277.1346

[1641] 实施例 99

[1642] 5-((2R,4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1643] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1644] 将 2-(3- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.112g，24.08mmol)(参考化合物 44) 溶于甲基四氢呋喃 (150mL) 中，并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (5.86g，36.13mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 3.5 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中，将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (7.38g，43.35mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (150mL) 中，加入氯化镁 (4.13g，43.35mmol)。在氮气气氛中、在 50℃下搅拌该悬浮液 3 小时 (烧瓶 2)。现在将烧瓶 1 中的橙色悬浮液加入到烧瓶 2 中的白色悬浮液中。在氮气气氛中，在室温下，将得到的黄色悬浮液搅拌 3 天。用 3.8M HCl 将混合物酸化至 pH1，并加入 MTBE。分离各相，并将有机相用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和水提取。蒸发溶剂，得到橙色油。在 Biotage(20％＝>

50％ EtOAc 在庚烷中的溶液，6 个 CV+50％，4 个 CV ；BiotageKP-SIL 340g 柱）上纯化该油的 42％，得到反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (664mg，18％) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.8g，49％)。顺式异构体 ：^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.20(t，3H)，1.56-1.93(m，4H)，2.62-2.73(m，2H)，2.83-3.03(m，2H)，3.41(s，2H)，3.59(s，3H)，3.83-3.93(m，1H)，4.07-4.20(m，3H)，6.82-6.93(m，3H)，7.15-7.22(m，1H)。MS m/z 366(M+H)$^+$。反式异构体 ：MS m/z366(M+H)$^+$

[1645] 步骤 2 ：顺式 -2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1646] 在氮气气氛中，将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.826g，5.00mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中，并冷却至 -40℃。在 20 分钟期间内加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (0.200g，5.00mmol)，并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.306mL，5.00mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3.5 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (25mL，150.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到褐色半固体。将该化合物在 XBridge C 18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化 (注射 2 次)，使用 0-25％乙腈在水 / MeCN/NH$_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.141g，68 %)。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.83-2.15(m，4H)，2.58-2.67(m，1H)，2.77-2.86(m，1H)，2.93-3.03(m，1H)，3.10-3.21(m，1H)，3.63(s，3H)，3.96-4.05(m，1H)，4.22-4.32(m，1H)，5.73(s，1H)，6.81-6.95(m，3H)，7.18-7.27(m，1H)。MS m/z 335(M+H)$^+$

[1647] 步骤 3 ：(2R，4S)-2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1648] 对顺式 -2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.141g，3.42mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 ：Chiralpak IC(250x20)，5μm 粒径，移动相 ：庚烷 /THF 80/20，流速 18mL/min)，得到 (2R，4S)-2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (545mg，48％)，手性纯度 99.7％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +17.8$ (乙腈，c = 1)。

[1649] 步骤 4 ：5-((2R，4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1650] 将 (2R，4S)-2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (545mg，1.63mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，10mL，57.10mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌 23 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 ：FractionLynx I，移动相 ：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH$_3$ 中的梯度，pH10，柱 ：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R，4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (286mg，63.5 %)。^{1}HNMR(400MHz，dmso) δ 1.09(q，1H)，1.36(dq，1H)，1.71-1.81(m，2H)，2.50-2.79(m，5H)，2.95-3.03(m，1H)，5.66(s，1H)，6.95-7.07(m，3H)，7.26-7.34(m，1H)。HRMS[C$_{15}$H$_{17}$FN$_2$O$_2$+H]$^+$ 的计算值 ：277.1352。实测值 ：277.1343

[1651] 实施例 100

[1652] 5-((2S，4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1653] 步骤 1 :反式 -2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1654] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.663g,1.81mmol)(得自于实施例 99,步骤 1) 溶于 MeOH(8mL) 中,并冷却至 -40℃。在 20 分钟期间内加入溶于水 (1mL) 中的氢氧化钠 (0.073g,1.81mmol),并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 5 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.111mL,1.81mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 4 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (9mL,54.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到褐色半固体。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 0-25% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离反式 -2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (214mg,35 %)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.47-1.77(m,2H),1.82-2.15(m,2H),2.75-3.00(m,2H),3.00-3.15(m,2H),3.40-3.80(m,3H),4.00-4.42(m,1H),4.42-4.80(m,1H),5.64(s,1H),6.83-7.05(m,3H),7.22-7.31(m,1H)。MS m/z 335$(M+H)^+$

[1655] 步骤 2 :(2S,4S)-2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1656] 对反式 -2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (214mg,0.64mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralcel OJ(250x30),5μm 粒径,移动相 :10% EtOH 在 CO_2(175bar) 中溶液,流速 150mL/min),得到 (2S,4S)-2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 77mg(38.5%),手性纯度 99.6% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +64.9$ (乙腈,c = 1)。

[1657] 步骤 3 :5-((2S,4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1658] 将 (2S,4S)-2-(3- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (77mg,0.23mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,2mL,11.42mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :Agilent,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4S)-2-(3- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (51.4mg,81 %)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.74-1.84(m,1H),1.98-2.16(m,3H),2.84-3.10(m,3H),3.19-3.29(m,2H),3.35-3.44(m,1H),5.50(s,1H),6.96-7.07(m,3H),7.29-7.37(m,1H)。HRMS$[C_{15}H_{17}FN_2O_2+H]^+$ 的计算值 :277.1352。实测值 :277.1357

[1659] 实施例 101

[1660] 5-((2R,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1661] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1662] 将氯化镁 (2.60g,27.33mmol) 和丙二酸单乙酯钾盐 (4.65g,27.33mmol) 在无水 THF(80mL) 中的悬浮液在氮气气氛中、在 50℃下搅拌 2.5 小时 (烧瓶 1)。在另一个烧瓶中,在 0℃,在氮气气氛中,将二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (3.69g,22.77mmol) 分批地加入到 2-(2- 氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.483g,15.18mmol)(参考化合物 45) 在无

水 THF(20mL) 中的溶液中。除去冰浴，并将该溶液在室温下搅拌 2 小时（烧瓶 2)。将烧瓶 1 的内含物慢慢地加入到烧瓶 2 中，并将得到的混合物在氮气气氛中搅拌 19 小时。浓缩该反应混合物，并将残余物吸收于 EtOAc 和水中。用 EtOAc 提取水相一次，并将合并的有机相用水、10％ Na_2CO_3 洗涤，而后用 Na_2SO_4 干燥。通过 Biotage SNAP340g KP-SIL 进一步纯化该化合物 (2 次操作)，首先 8 ： 2(2 个 CV)、然后线性梯度庚烷 / 乙酸乙酯 8 ： 2 至 3 ： 7(7 个 CV)。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.145g,14％) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.19g,58％)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.20-1.30(m,3H),1.63-1.99(m,4H),2.63-2.76(m,1H),2.77-3.13(m,3H),3.46(s,2H),3.53(s,3H),3.85-3.99(m,1H),4.17(q,2H),4.22-4.32(m,1H),6.93-7.08(m,2H),7.09-7.22(m,2H)。MS m/z366(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$) δ 1.19-1.32(m,3H),1.39-1.99(m,4H),2.52-3.12(m,4H),3.37-3.71(m,5H),4.18(q,2H),4.02-4.32(m,1H),4.48-4.71(m,1H),6.94-7.24(m,4H)。MS m/z 366(M+H)$^+$

[1663] 步骤 2 :顺式 -2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1664] 将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.95g,5.34mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中，并冷却至 -40℃。逐滴加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (0.213g,5.34mmol)，并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 30 分钟。逐滴加入羟胺 (50％重量，在水中，0.327mL,5.34mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (25mL,150.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 MTBE/ 水。分离各相，用 Na_2SO_4 干燥有机相，蒸发，得到淡黄色泡沫体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物 (使用两次注射)，使用 15-75％乙腈在水 /MeCN/AcOH95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。分离顺式 -2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.09g,61％)。^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.80-2.17(m,4H),2.72-2.87(m,2H),2.91-3.02(m,1H),3.12-3.24(m,1H),3.52(s,3H),3.95-4.05(m,1H),4.29-4.40(m,1H),5.72(s,1H),6.94-7.12(m,3H),7.12-7.20(m,1H)。MS m/z 335(M+H)$^+$

[1665] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1666] 对顺式 -2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.09g,3.26mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak AS(250x20),5μm 粒径，移动相 : 庚烷 /EtOH 80/20，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (492mg,45％)，手性纯度 98.2％ ee。旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -3$ (乙腈，c ＝ 1)。

[1667] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1668] 将 (2R,4S)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (492mg,1.47mmol) 在溴化氢 (33％，在乙酸中) 中搅拌过夜 (19 小时)。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化 (仪器 :FractionLynx I，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌

啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (504mg,124%)。样品中含有 DMSO 和乙酸。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.50-1.65(m,1H),1.69-1.84(m,1H),2.08-2.22(m,2H),2.89-3.18(m,4H), 3.38-3.51(m,2H),5.66(s,1H),7.11-7.23(m,2H),7.28-7.41(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{17}FN_2O_2$+H]+ 的计算值 :277.1352。实测值 :277.1344。

[1669] 实施例 102

[1670] 5-((2S,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1671] 步骤 1 :反式 -2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1672] 将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.145g,3.13mmol)(得自于实施例 101, 步骤 1) 溶于甲醇 (10mL) 中,并冷却至 -40℃。逐滴加入溶于水 (1.000mL) 中的氢氧化钠 (0.194g,4.84mmol),并在 -40℃下继续搅拌 30 分钟。逐滴加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.192mL,3.13mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 2 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (15mL,90.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 55 分钟。蒸发溶剂,加入 MTBE/ 水。分离各相,用 Na_2SO_4 干燥有机相,蒸发,得到黄色泡沫体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物 (使用两次注射),使用 15-75% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离反式 -2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (468mg,45%)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.46-1.77(m,2H), 1.80-2.13(m,2H),2.28-3.23(m,4H),3.38-3.80(m,3H),4.04-4.34(m,1H),4.50-4.80(m, 1H),5.65(s,1H),6.99-7.12(m,2H),7.12-7.30(m,2H)。MS m/z 335$(M+H)^+$

[1673] 步骤 2 :(2S,4S)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2R,4R)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1674] 对反式 -2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (468mg,1.4mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralcel OJ(250x30),5μm 粒径,移动相 : 20% EtOH 在 CO_2(175bar) 中的溶液,流速 130mL/min,温度 40℃),得到 (2S,4S)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (199mg,43%),手性纯度 98.5% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = +28.8$ (乙腈,c = 1) 和 (2R,4R)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (185mg,40%),手性纯度 99.7% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = -28.9$ (乙腈,c = 1)。

[1675] 步骤 3 :5-((2S,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1676] 将 (2S,4S)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (199mg,0.60mmol) 在溴化氢 (33%, 在乙酸中) 中搅拌过夜 (17 小时)。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化 (仪器 :FractionLynx I, 移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10, 柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4S)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (115mg,70%)。^{1}HNMR(600MHz, DMSO) δ 1.47-1.56(m,1H), 1.67-1.81(m,3H),2.57-2.64(m,1H),2.72(d,2H),2.81-2.87(m,1H),2.87-2.95(m,1H), 3.12-3.18(m,1H),5.70(s,1H),7.09-7.18(m,2H),7.22-7.33(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{17}FN_2O_2$+H]+ 的计算值 :277.1352。实测值 :277.1352。

[1677] 实施例 103

[1678] 5-((2R,4R)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1679] 将 (2R,4R)-2-(2- 氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (185mg,0.55mmol)(得自于实施例 102,步骤 2) 在溴化氢 (33%,在乙酸中) 中搅拌过夜 (17 小时)。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化 (仪器 :FractionLynx I,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4R)-2-(2- 氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (75mg,49%)。^{1}HNMR(600MHz, DMSO) δ 1.48-1.55(m,1H),1.68-1.80(m,3H),2.58-2.64(m,1H),2.72(d,2H),2.81-2.87(m,1H),2.87-2.94(m,1H),3.12-3.17(m,1H),5.70(s,1H),7.11-7.17(m,2H),7.24-7.31(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{17}FN_2O_2$+H]+ 的计算值 :277.1352。实测值 :277.1357。

[1680] 实施例 104

[1681] 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1682] 步骤 1 :顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1683] 在氮气气氛中,将氯化镁 (7.39g,77.58mmol) 和 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (13.20g,77.58mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (100mL) 中,并将得到的悬浮液加热到 50℃,同时用特大号搅拌棒搅拌 4 小时,然后冷却至室温 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,在氮气气氛中,向顺式 -1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸 (14.1g,40.83mmol)(参考化合物 46) 在甲基四氢呋喃 (100mL) 中的溶液加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (10g,61.67mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 4 小时 30 分钟 (烧瓶 2)。然后,用转移针头将烧瓶 2 的内含物转移到烧瓶 1 中,用甲基四氢呋喃 (40mL) 洗涤。将得到的悬浮液在室温下搅拌 19 小时 30 分钟。将额外的氯化镁 (3.7g,38.86mmol) 和 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (6.6g,38.78mmol) 在甲基四氢呋喃 (50mL) 中的溶液在 50℃下超声处理 2 小时 30 分钟,然后加入到反应混合物中。在室温下搅拌 21 小时。将反应混合物在 2M HCl(大约 150mL) 和 MTBE 之间分配。分离各相。用盐水和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤有机相,然后用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。分离粗品顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (14.9g,88%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.21-1.30(m,3H),1.63-2.04(m,4H),2.67-2.86(m,2H),2.93-3.09(m,2H),3.46(s,2H),3.60(s,3H),3.85-3.98(m,1H),4.11-4.26(m,3H),7.30(d,2H),7.53(d,2H)。MS m/z 416$(M+H)^+$

[1684] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1685] 将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (14.9g,35.87mmol) 溶于 MeOH(120mL) 中,并冷却至 -40℃。用 2 分钟加入溶于水 (14.4mL) 中的氢氧化钠 (1.495g,37.38mmol),并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 20 分钟。然后,用 1 分钟加入羟胺 (50% 重量,在水中,2.2mL,35.90mmol),并在 -40℃和 -45℃之间继续搅拌 80 分钟。然后将该反应混合物倒入预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (400mL,2400.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 1 小时。然后冷却至室温。蒸发甲醇,然后加入水。用 DCM 提取三次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,蒸发。分离粗品顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (12.88g,94%)。MSm/z

385(M+H)$^+$

[1686] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1687] 将粗品顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (12.88g,33.54mmol) 用制备 HPLC 纯化 (柱 :Kromasil-C18(250x20),10μm 粒径,移动相 :MeCN/ 水 /FA 50/50/0.1,流速 120mL/min),得到纯的顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (8.7g),然后使用手性制备 HPLC 分离 (柱 :ChiralpakAD(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH/DEA 85/15,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.90g,30%),手性纯度 98.5% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+11.9$ (乙腈, c = 1),^{1}HNMR(400MHz,cdcl$_3$) δ 1.86-2.01(m,3H),2.03-2.15(m,1H),2.67(dd,1H),2.85(dd,1H),2.96-3.05(m,1H),3.12-3.22(m,1H),3.59(s,3H),3.97-4.07(m,1H),4.26-4.34(m,1H),5.75(s,1H),7.22(d,2H),7.52(d,2H)。

[1688] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1689] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (4.889g,12.72mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,30mL,428.24mmol) 中,并在室温下搅拌 18 小时。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物 (2 次等量注射),使用 5-40% 乙腈在水 /MeCN/NH$_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。将含有产物的馏分冷冻干燥,并如上所述再次用溴化氢处理。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物 (3 次等量注射),使用 5-40% 乙腈在水 /MeCN/NH$_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离无色固体状的 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (3.34g,80%)。^{1}HNMR(400MHz,dmso) δ 1.04-1.15(m,1H),1.35(qd,1H),1.72-1.80(m,2H),2.49-2.58(m,1H),2.61-2.81(m,4H),2.94-3.02(m,1H),5.66(s,1H),7.42(d,2H),7.62(d,2H)。HRMS[C$_{16}$H$_{17}$F$_3$N$_2$O$_2$+H]$^+$ 的计算值 :327.1320。实测值 :327.1305。

[1690] 实施例 105

[1691] 5-((2S,4S)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1692] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1693] 将丙二酸单乙酯钾盐 (1.065g,6.26mmol) 和 MgCl$_2$(0.496g,5.21mmol) 加入到无水 THF(50mL) 中。将该反应混合物在 50℃大力搅拌 4 小时 (烧瓶 1)。在 5℃,将 1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸 (1.8g,5.21mmol)(参考化合物 47) 和羰基二咪唑 (1.268g,7.82mmol) 加入到无水 THF(50ml) 中 (烧瓶 2)。将烧瓶 2 的内含物加入到烧瓶 1 中,并将得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。蒸发 THF,并将反应混合物在水和二乙醚之间分配。分离有机相,用 Na$_2$SO$_4$ 干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用 Biotage 设备进行色谱。使用乙酸乙酯 - 庚烷进行梯度洗脱,起始 15-85,结束 40-60。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.93g,42.9%)。^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$) δ 1.20-1.29(m,3H),1.46-1.99(m,4H),2.74-3.04(m,4H),3.34-3.70(m,5H),4.01-4.32(m,3H),4.60(d,1H),7.22-7.38(m,2H),7.51-7.56(m,2H)。MS

m/z 416(M+H)$^+$

[1694] 步骤2:反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1695] 在-30℃,将反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯(0.4g,0.96mmol)在甲醇(3mL)中的溶液逐滴加入到NaOH(0.042g,1.06mmol)在甲醇/水(3mL/0.2mL)中的溶液中。搅拌10分钟之后,在-30℃,加入盐酸羟胺(0.134g,1.93mmol)和NaOH(0.077g,1.93mmol)在甲醇/水(5mL/5mL)中的溶液。在-30℃下继续搅拌30分钟。在80℃,将该溶液逐滴加入到6M HCl中。在80℃搅拌30分钟。将该反应混合物在水和乙酸乙酯之间溶解。分离有机相,用Na_2SO_4干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用酸式反相色谱,梯度35%至75%乙腈。分离反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(205mg,55.4%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.63(d,2H),1.98(d,2H),2.81-3.14(m,4H),3.55(d,3H),4.21(d,1H),4.63(d,1H),5.63(s,1H),7.22-7.37(m,2H),7.54(d,2H)。MS m/z 385(M+H)$^+$

[1696] 步骤3:(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯和(2R,4R)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1697] 对反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(205mg,0.53mmol)进行手性制备HPLC(柱:Chiralpak IC(250x20),5μm粒径,移动相:庚烷/EtOH/FA 90/10/0.1,流速18mL/min),得到(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(77mg,38.5%),手性纯度99.3% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+34.6$(乙腈,c=1)和(2R,4R)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(87mg,43.5%),手性纯度99.9% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}-30.2$(乙腈,c=1)。

[1698] 步骤4:5-((2S,4S)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1699] 将溴化氢(33%,在乙酸中,5mL)加入到含有(2S,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(77mg,0.20mmol)的反应烧瓶中。将反应物大力搅拌过夜。蒸发溶剂。使用PrepLC纯化(pH=11,小柱,样品溶于MeOH中,梯度5-45,20分钟),得到5-((2S,4S)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(50mg,76%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od)δ1.73-1.79(m,1H),1.98-2.12(m,3H),2.93(dd,1H),2.97-3.04(m,2H),3.17-3.25(m,2H),3.35-3.41(m,1H),5.48(s,1H),7.41(d,2H),7.61(d,2H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$的计算值:327.1320。实测值:327.1289。

[1700] 实施例106

[1701] 5-((2R,4R)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1702] 将溴化氢(33%,在乙酸中,5mL)加入到含有(2R,4R)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(87mg,0.23mmol)的反应烧瓶中。将反应物大力搅拌过夜。蒸发溶剂。使用PrepLC纯化(pH=11,小柱,样品溶于MeOH中,梯度5-45,20分钟),得到5-((2R,4R)-2-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(48mg,65%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od)δ1.74-1.80(m,1H),1.99-2.13(m,3H),2.94(dd,1H),2.98-3.05(m,2H),3.19-3.26(m,2H),3.36-3.42(m,1H),5.50(s,1H),7.42(d,2H),7.62(d,

2H)。HRMS[$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$+H]$^+$的计算值:327.1320。实测值:327.1289。

[1703] 实施例 107

[1704] 5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1705] 步骤 1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1706] 将丙二酸单乙酯钾盐(3.42g,20.16mmol)和$MgCl_2$(1.599g,16.80mmol)加入到无水 THF(50ml)中。将该反应烧瓶在 50℃大力搅拌过夜(烧瓶 1)。在 5℃,将 1-(甲氧羰基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-甲酸(5.8g,16.80mmol)(参考化合物 48)和羰基二咪唑(4.09g,25.19mmol)加入到无水 THF(50mL)中,并在室温下搅拌过夜(烧瓶 2)。在室温下,将烧瓶 2 的内含物加入到烧瓶 1 中,并搅拌 3 天。将该反应混合物在水和二乙醚之间溶解。蒸发有机相,以除去大部分 THF。将粗品在水和二乙醚之间再次溶解。分离有机相,用Na_2SO_4干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用 Biotage 设备进行色谱。使用乙酸乙酯-庚烷进行梯度洗脱,起始 0-100,结束 100-0。分离反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.8g,26%)和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.45g,35%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.20-1.32(m,3H),1.63-1.99(m,4H),2.67-2.86(m,2H),2.92-3.12(m,2H),3.47(s,2H),3.59(s,3H),3.89-4.00(m,1H),4.09-4.29(m,3H),7.32-7.51(m,4H)。MS m/z416(M+H)$^+$。反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.19-1.35(m,3H),1.42-2.08(m,4H),2.51-3.09(m,4H),3.35-3.78(m,5H),4.04-4.38(m,3H),4.47-4.79(m,1H),7.23-7.56(m,4H)。MS m/z 416(M+H)$^+$

[1707] 步骤 2:顺式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1708] 在-30℃,将顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯(2.45g,5.90mmol)在 MeOH(7mL)中的溶液加入到 NaOH(307mg,7.67mmol)在 MeOH/水(8ml/0.5mL)中的溶液中。10 分钟之后,加入盐酸羟胺(0.82g,11.80mmol)和 NaOH(472mg,11.80mmol)在 MeOH(18mL)和水(8mL)中的溶液。在-30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃,将该反应溶液倒入 6M HCl(60mL)中,并加热 30 分钟。将该反应混合物在水和乙酸乙酯之间溶解。分离有机相,用Na_2SO_4干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用 prepLC 纯化(pH = 3,大柱,40-55% MeCN,20 分钟)。分离顺式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.27g,56%)。^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.86-2.15(m,4H),2.68(dd,1H),2.86(dd,1H),2.96-3.06(m,1H),3.12-3.25(m,1H),3.58(s,3H),3.95-4.08(m,1H),4.25-4.37(m,1H),5.75(s,1H),7.23-7.32(m,1H),7.35-7.41(m,2H),7.43-4.49(m,1H)。MS m/z 385(M+H)$^+$

[1709] 步骤 3:(2R,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯和(2S,4R)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1710] 对顺式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.27g,3.31mmol)进行手性制备 HPLC(柱:Chiralpak AD(250x20),5μm

粒径，移动相：庚烷 /IPA/FA 90/10/0.1，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (620mg,49％)，手性纯度 99.7％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = +7.3$ (乙腈，c ＝ 1) 和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (640mg,50％)，手性纯度 99.3％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = -6.3$ (乙腈，c ＝ 1)。

[1711] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1712] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.62g,1.61mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，5mL,71.37mmol) 中，并在室温下搅拌 41 小时。蒸发反应混合物，并在相同条件下重新开始。28 小时之后，蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx I，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (366mg,69 ％)。^{1}HNMR(600MHz, DMSO) δ 1.07-1.17(m,1H), 1.32-1.41(m,1H), 1.73-1.81(m,2H), 2.48-2.58(m,1H), 2.63-2.79(m,4H), 2.96-3.02(m,1H), 5.67(s,1H), 7.50-7.60(m,4H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$ 的计算值：327.1320。实测值：327.1328

[1713] 实施例 108

[1714] 5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1715] 将 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.64g,1.67mmol)(得自于实施例 107，步骤 3) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，5mL,71.37mmol) 中，并在室温下搅拌 41 小时。蒸发反应混合物，并在相同条件下重新开始。28 小时之后，蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx I，移动相：梯度 5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2S,4R)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (368mg,68％)。^{1}HNMR(600MHz,DMSO) δ 1.07-1.15(m,1H), 1.36(dq,1H), 1.74-1.80(m,2H), 2.54-2.58(m,1H), 2.64-2.79(m,4H), 2.96-3.01(m,1H), 5.66(s,1H), 7.50-7.59(m,4H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$ 的计算值：327.1320。实测值：327.1333

[1716] 实施例 109

[1717] 5-(反式 -2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1718] 步骤 1：反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1719] 在 -30℃，将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.8g,4.33mmol)(得自于实施例 107，步骤 1) 在 MeOH(7mL) 中的溶液加入到 NaOH(225mg,5.63mmol) 在 MeOH/ 水 (8mL/0.5mL) 中的溶液中。10 分钟之后，加入盐酸羟胺 (0.602g,8.67mmol) 和 NaOH(347mg,8.67mmol) 在 MeOH(7mL) 和水 (7mL) 中的溶液。在 -30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃，将该反应溶液倒入 6M HCl(60mL) 中，并加热 30 分钟。将该反应混合物在水和乙酸乙酯之间溶解。分离有机相，用 Na_2SO_4 干燥，通过硅藻土过滤，并将溶剂蒸发。使用 prepLC 纯化 (pH ＝ 3，大柱，25-55％ MeCN，20 分钟)。分离反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.06g,63.6 ％)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.49-2.17(m,4H), 2.80-3.22(m,4H),

3.34-3.76(m,3H),4.07-4.40(m,1H),4.52-4.84(m,1H),5.65(s,1H),7.28-7.54(m,4H)。MS m/z 385(M+H)$^+$

[1720] 步骤 2 :5-(反式 -2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1721] 将溴化氢 (33%,在乙酸中,10mL) 加入到含有反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.25g,0.65mmol) 的反应烧瓶中。将反应物大力搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (91mg,43 %)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.94-2.05(m,1H),2.11-2.30(m,3H),3.09-3.26(m,3H),3.37-3.47(m,2H),3.58-3.66(m,1H),5.83(s,1H),7.53-7.67(m,4H)。HRMS[$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :327.1320。实测值 :327.1322

[1722] 实施例 110

[1723] 5-((2R,4S)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1724] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1725] 将 1-(甲氧羰基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶 -4- 甲酸 (4.718g,13.66mmol)(参考化合物 49) 溶于甲基四氢呋喃 (100mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基)甲酮 (3.32g,20.49mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液过夜 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.19g,24.59mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (100mL) 中,加入氯化镁 (2.342g,24.59mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液过夜 (烧瓶 2)。现在将烧瓶 1 中的黄色悬浮液加入到烧瓶 2 中的白色悬浮液中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌 3 天。用 3.8M HCl 将混合物酸化至 pH1,并加入 MTBE 和水。分离各相,并将有机相用水和饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤。蒸发溶剂,得到黄色油。在 Biotage(20% ＝＞ 50% EtOAc 在庚烷中的溶液,8 个 CV ;Biotage® KP-SIL 340g 柱) 上、用 2 次操作分离非对映体。分离黄色油状的反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2-(三氟甲基)- 苄基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.67g,12%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.11g,37%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 1.22(t,3H),1.65-1.99(m,4H),2.65-2.73(m,1H),2.85-2.91(m,1H),2.95-3.02(m,1H),3.15(ddd,1H),3.35(s,3H),3.46(s,2H),4.01(dd,1H),4.12-4.19(m,2H),4.23-4.33(m,1H),7.20(d,1H),7.27(t,1H),7.41(t,1H),7.60(d,1H)。MSm/z 416(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.13-1.27(m,3H),1.41-1.97(m,5H),2.79-3.67(m,8H),4.01-4.33(m,3H),4.64(br.d,1H),7.07-7.50(m,3H),7.53-7.62(m,1H)。MS m/z 416(M+H)$^+$

[1726] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1727] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.062g,4.96mmol) 溶于 MeOH(16mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (1.600mL) 中的氢氧化钠 (0.199g,4.96mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.304mL,4.96mmol)。将

得到的溶液在-40℃下搅拌3.5小时。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(25mL,150.00mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。加入DCM和水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色半固体。在XBridge C18柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC(注射3次)纯化该化合物,使用5-30%乙腈在水/MeCN/$NH_3$95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过20分钟,流速100mL/min。分离白色固体状的顺式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.30g,68%)。^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.79-1.95(m,2H),1.95-2.14(m,2H),2.79-2.98(m,3H),3.17-3.27(m,1H),3.34(s,3H),4.04(dd,1H),4.30-4.41(m,1H),5.68(s,1H),7.14(d,1H),7.19-7.28(m,1H),7.39(t,1H),7.57(d,1H)。MS m/z 385$(M+H)^+$

[1728] 步骤3:(2R,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯和(2S,4R)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1729] 对顺式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.30g,3.39mmol)进行手性制备HPLC(柱:Chiralcel OJ(250x20),5μm粒径,移动相:庚烷/EtOH/FA 80/20/0.1,流速18mL/min),得到(2R,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(597mg,46%),手性纯度99.6% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=-4.0$(乙腈,c=1)和(2S,4R)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(624mg,48%),手性纯度99.8% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+6.1$(乙腈,c=1)。

[1730] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1731] 将(2R,4S)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(597mg,1.55mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,10mL,57.10mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(358mg,71 %)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od)δ1.68(q,1H),1.84(qd,1H),2.11(d,1H),2.22(d,1H),3.02-3.20(m,3H),3.21-3.32(m,1H),3.51(d,1H),3.57-3.67(m,1H),5.74(s,1H),7.44-7.56(m,2H),7.64(t,1H),7.74(d,1H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$的计算值:327.1320。实测值:327.1328

[1732] 实施例111

[1733] 5-((2S,4R)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1734] 将(2S,4R)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(624mg,1.62mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,10mL,57.10mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx III,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2S,4R)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(359mg,68 %)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od)δ1.68(q,1H),1.84(dq,1H),2.11(d,1H),2.22(d,1H),3.04-3.19(m,3H),3.23-3.30(m,4H),3.49-3.54(m,1H),3.59-3.66(m,1H),5.74(s,1H),7.48(t,1H),7.52(d,1H),7.64(t,1H),7.74(d,1H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$的计算值:

327.1320。实测值:327.1321

[1735] 实施例 112

[1736] 5-(反式-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1737] 步骤 1:反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1738] 在氮气气氛中,将反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.661g,1.59mmol)溶于MeOH(5mL)中,并冷却至-40℃。在10分钟期间内加入溶于水(0.500mL)中的氢氧化钠(0.064g,1.59mmol),并将无色溶液在-40℃下继续搅拌20分钟。在8分钟期间内加入羟胺(50%重量,在水中,0.098mL,1.59mmol)。将得到的溶液在-40℃下搅拌3.5小时。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(8mL,48.00mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。加入DCM和水。分离各相,并使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色半固体状的粗品反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.748g,122%)。MS m/z 385$(M+H)^+$

[1739] 步骤 2:5-(反式-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1740] 将反式-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(157mg,0.41mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,3mL,17.13mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx III,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-(2-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(53mg,40%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od)δ1.95(ddd,1H),2.08-2.19(m,2H),2.19-2.28(m,1H),3.07-3.18(m,2H),3.18-3.25(m,1H),3.33-3.43(m,2H),3.51-3.62(m,1H),5.75(d,1H),7.43-7.51(m,2H),7.63(t,1H),7.73(d,1H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_2+H]^+$的计算值:327.1320。实测值:327.1297

[1741] 实施例 113

[1742] 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1743] 步骤 1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1744] 将1-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-甲酸(4.7g,13.01mmol)(参考化合物50)溶解到甲基四氢呋喃(150mL)中,然后一次加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(3.16g,19.51mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该混合物3小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(3.99g,23.41mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(150mL)中,然后加入氯化镁(2.229g,23.41mmol)。使用大号磁性搅拌棒,在50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液3小时(烧瓶2)。3小时之后,将烧瓶1的内含物转入烧瓶2中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的黄色悬浮液搅拌过夜。将该混合物用3.8M HCl酸化至pH1,然后加入MTBE(100mL)和水(100mL)。分离各相,并将有机层用水、饱和的$NaHCO_3$和盐水洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤,蒸发,剩余淡黄色油。在Biotage(340g)上对产物进行快速色谱,使用20-60% EtOAc在正庚烷中的梯度(8个CV)。用20% EtOAc在正庚烷中的溶液(1个

CV) 使该柱条件化。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (679mg,12.1%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.457g,43.8%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.19-1.32(m,3H),1.64-1.98(m,4H),2.67-2.78(m,2H),2.86-3.11(m,2H),3.47(s,2H),3.59(s,3H),3.87-3.98(m,1H),4.07-4.23(m,3H),7.09-7.16(m,2H),7.16-7.23(m,2H)。MS m/z 432$(M+H)^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.20-1.31(m,3H),1.38-2.03(m,4H),2.66-3.08(m,4H),3.32-3.75(m,5H),3.97-4.36(m,3H),4.40-4.77(m,1H),7.10-7.32(m,4H)。MSm/z 432$(M+H)^+$

[1745] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1746] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.475g,5.74mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (1.687mL,5.74mmol),并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.352mL,5.74mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (29.5mL,177.28mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到白色固体。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 10-60% 乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 100mL/min。分离顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.41g,61.4%)。MS m/z 401$(M+H)^+$

[1747] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1748] 对顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.41g,3.53mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :ChiralpakAD(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH 90/10,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (691mg,49%),手性纯度 99.0% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = +9.4$ (乙腈, c = 1),^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.84-2.14(m,4H),2.56-2.66(m,1H),2.72-2.82(m,1H),2.94-3.04(m,1H),3.09-3.21(m,1H),3.57(s,3H),3.96-4.06(m,1H),4.21-4.32(m,1H),5.74(s,1H),7.06-7.15(m,4H)。

[1749] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1750] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.690g,1.72mmol) 溶于溴化氢 (33% ,在乙酸中,13.58mL,77.56mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (55mg,9.4 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.07(q,1H),1.34(dq,1H),1.69-1.78(m,2H),2.45-2.74(m,5H),2.93-2.99(m,1H),5.64(s,1H),7.20-7.25(m,2H),7.26-7.32(m,2H)。HRMS$[C_{16}H_{17}F_3N_2O_3+H]^+$ 的计算值 :343.1270。实测值 :343.1241

[1751] 实施例 114

[1752] 5-(反式 -2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1753] 步骤 1 :反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1754] 在氮气气氛中,将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (679mg,1.57mmol)(得自于实施例 113,步骤 1) 溶于 MeOH(10mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (1.000mL) 中的氢氧化钠 (0.463mL,1.57mmol),并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50%重量,在水中,0.096mL,1.57mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 15 分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (8.11mL,48.63mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到白色固体。分离粗品反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (603mg,96%)。MSm/z 401(M+H)$^+$

[1755] 步骤 2 :5-(反式 -2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1756] 将反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.603g,1.51mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,11.87mL,67.78mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 10-50%乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的 5-(反式 -2-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (200mg,38.8%)。^{1}HNMR(400MHz,dmso) δ 1.47-1.60(m,1H),1.68-1.87(m,3H),2.43-4.01(m,6H),5.73(s,1H),7.20-7.40(m,4H)。HRMS[$C_{16}H_{17}F_3N_2O_3$+H]$^+$ 的计算值 :343.1270。实测值 :343.1260

[1757] 实施例 115

[1758] 5-((2R,4S)-2-(4- 氯苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1759] 步骤 1 :2-(4- 氯苄基)-4-((2,2- 二甲基 -4,6- 二氧代 -1,3- 二噁烷 -5- 亚基)-(羟基)甲基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1760] 将二氯甲烷 (200mL) 加入到 2-(4- 氯苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶 -4- 甲酸 (4.27g,13.7mmol)(参考化合物 51) 中。用冰浴冷却该混合物。加入 DMAP(2.008g,16.44mmol)、2,2- 二甲基 -1,3- 二噁烷 -4,6- 二酮 (2.96g,20.54mmol) 和 DIPEA(5.25mL,30.13mmol),而后加入 N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3- 二甲基丙烷 -1,3- 二胺盐酸盐 (5.25g,27.39mmol)。在 0℃下搅拌该混合物 15 分钟,然后将该混合物加热至室温,并搅拌过夜。用 1M HCl 洗涤有机相,用水洗涤一次。使有机层通过相分离器过滤,蒸发,得到粗品 2-(4- 氯苄基)-4-((2,2- 二甲基 -4,6- 二氧代 -1,3- 二噁烷 -5- 亚基)(羟基)甲基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (7.00g,117%)。MS m/z 438,440(M+H)$^+$

[1761] 步骤 2 :反式 -2-(4- 氯苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(4- 氯苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1762] 将 2-(4- 氯苄基)-4-((2,2- 二甲基 -4,6- 二氧代 -1,3- 二噁烷 -5- 亚基)(羟基)- 甲基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (7.00g,16mmol) 溶于 EtOH(100mL) 中,得到黄色溶液。使该混合物升温至将近回流,并搅拌 90 分钟。蒸发溶剂,并将残余物通过 Biotage 纯化(庚烷 :

乙酸乙酯，梯度 20％ - ＞ 70％乙酸乙酯，7 个 CV，340g 柱，两个操作），得到反式 -2-(4- 氯苄基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (780mg，13％）和顺式 -2-(4- 氯苄基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.45g，24％）。顺式异构体：^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.14-1.31(m，3H)，1.56-1.95(m，4H)，2.59-3.08(m，4H)，3.43(d，2H)，3.59(d，3H)，3.80-3.95(m，1H)，4.00-4.22(m，3H)，7.05-7.11(m，2H)，7.18-7.24(m，2H)。MS m/z 382，384(M+H)$^+$。反式异构体：^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.26(t，3H)，1.39-1.99(m，4H)，2.46-3.06(m，4H)，3.35-3.72(m，5H)，3.95-4.32(m，3H)，4.40-4.72(m，1H)，6.99-7.37(m，4H)。MS m/z 382，384(M+H)$^+$

[1763] 步骤 3：顺式 -2-(4- 氯苄基）-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1764] 在 -30℃，将顺式 -2-(4- 氯苄基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.45g，3.80mmol) 在 MeOH(10mL) 中的溶液加入到氢氧化钠 (3.16mL，3.80mmol) 在 MeOH/ 水 (2.981mL/0.179mL) 中的溶液中。10 分钟之后，加入盐酸羟胺 (0.528g，7.59mmol) 和氢氧化钠 (0.304g，7.59mmol) 在 MeOH(10mL) 和水 (10mL) 中的溶液。在 -30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃，将该反应溶液倒入 6M HCl(6.33mL，37.97mmol) 中，并在 80℃下加热 1 小时。浓缩有机溶剂，用二乙醚 (x3) 提取，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发，得到黄色泡沫体。使用 prepLC 纯化 (2 次注射，pH ＝ 3，大号柱，20-80％ MeCN，30 分钟），得到顺式 -2-(4- 氯苄基）-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (557mg，41％）。^{1}HNMR(400MHz，cdcl$_3$) δ 1.83-2.00(m，3H)，2.02-2.12(m，1H)，2.59(dd，1H)，2.77(dd，1H)，2.97-3.02(m，1H)，3.08-3.20(m，1H)，3.62(s，3H)，4.00(dd，1H)，4.21-4.29(m，1H)，5.73(s，1H)，7.04(d，2H)，7.21-7.25(m，2H)。MS m/z351，353(M+H)$^+$

[1765] 步骤 4：(2R，4S)-2-(4- 氯苄基）-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1766] 对顺式 -2-(4- 氯苄基）-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (557mg，1.58mmol) 进行手性制备 HPLC（柱：Chiralpak IC(250x20)，5μm 粒径，移动相：庚烷 /IPA/FA 50/50/0.1，流速 15mL/min)，得到 (2R，4S)-2-(4- 氯苄基）-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (253mg，45％），手性纯度 99.3％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +16.2$（乙腈，c ＝ 1)。

[1767] 步骤 5：5-((2R，4S)-2-(4- 氯苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1768] 将 (2R，4S)-2-(4- 氯苄基）-4-(3- 氧代 -2，3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (253mg，0.72mmol) 在 HBr(33％，在乙酸中）中搅拌过夜 (24 小时）。蒸发溶剂，在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化残余物，使用 5％至 45％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离 5-((2R，4S)-2-(4- 氯苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮 (150mg，71％）。^{1}HNMR(400MHz，cd$_3$od) δ 1.37-1.50(m，1H)，1.61-1.77(m，1H)，2.01-2.13(m，2H)，2.78-2.98(m，4H)，3.18-3.28(m，1H)，3.28-3.36(m，1H)，5.51(s，1H)，7.24(d，2H)，7.34(d，2H)。HRMS[$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$+H]+ 的计算值：293.1057。实测值：293.1043。

[1769] 实施例 116

[1770] 5-（反式 -2-(4- 氯苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1771] 步骤 1 :反式 -2-(4- 氯苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1772] 在 -30℃,将 2-(4- 氯苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (780mg,2.04mmol)(得自于实施例 115,步骤 2) 在 MeOH(5mL) 中的溶液加入到氢氧化钠 (1.705mL,2.05mmol) 在 MeOH/ 水 (1.608mL/0.097mL) 中的溶液中。10 分钟之后,加入盐酸羟胺 (284mg,4.09mmol) 和氢氧化钠 (163mg,4.09mmol) 在 MeOH(5mL) 和水 (5mL) 中的溶液。在 -30℃下继续搅拌 30 分钟。在 80℃,将该反应溶液倒入 6M HCl(3.40mL,20.43mmol) 中,并在 80℃下加热 30 分钟。浓缩有机溶剂,用二乙醚 (x3) 提取,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到黄色泡沫体。使用 prepLC 纯化 (pH = 3,大号柱,20-80 % MeCN,30 分钟),得到反式 -2-(4- 氯苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (272.5mg,38 %)。^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.44-2.18(m,4H),2.70-3.01(m,2H),3.02-3.14(m,2H),3.42-3.76(m,3H),4.04-4.37(m,1H),4.39-4.79(m,1H),5.64(s,1H),7.05-7.31(m,4H)。MS m/z 351,353(M+H)$^+$

[1773] 步骤 2 :5-(反式 -2-(4- 氯苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1774] 将 2-(4- 氯苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (347mg,0.99mmol) 在 HBr(33%,在乙酸中) 中搅拌过夜 (19 小时)。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(4- 氯苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (151mg,52%)。^{1}HNMR(400MHz,tfa) δ 2.25-2.60(m,4H),3.06-3.20(m,2H),3.35-3.52(m,1H),3.55-3.75(s,2H),3.77-3.96(m,1H),6.59(s,1H),7.15-7.22(m,2H),7.22-7.41(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$+H]+ 的计算值 :293.1057。实测值 :293.1031。

[1775] 实施例 117

[1776] 5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1777] 步骤 1 :4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1778] 将丙二酸单乙酯钾盐 (2.414g,14.18mmol) 和 $MgCl_2$(1.125g,11.82mmol) 加入到无水 THF(75mL) 中。将该反应烧瓶在 50℃大力搅拌 4 小时 (烧瓶 1)。在室温下,将 1-(甲氧羰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.2g,11.82mmol)(参考化合物 51) 和羰基二咪唑 (2.87g,17.73mmol) 加入到无水 THF(75mL) 中 (烧瓶 2)。加入更多的二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (0.5g),2 小时之后,在室温下,将烧瓶 2 的内含物加入到烧瓶 1 中,并搅拌过夜。将该反应混合物在水和二乙醚之间溶解。分离有机相,用 Na_2SO_4 干燥,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用 Biotage 设备进行色谱。使用乙酸乙酯 - 庚烷进行梯度洗脱,起始 0-90,结束 100-0。分离 4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.99g,79%)。

[1779] 步骤 2 :2-(4-(甲基磺酰基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1780] 将 4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (3.99g,9.38mmol) 溶于 MeOH(70mL) 中,并冷却至 -30℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (7mL) 中的 NaOH(0.375g,9.38mmol),并将得到的无色溶液在 -30℃下继续搅拌 20 分钟。逐

滴加入羟胺(50%重量,在水中,0.575mL,9.38mmol)。将得到的溶液在-30℃下搅拌30分钟。然后将该混合物转移到预热(80℃)的6M HCl溶液(30mL,180mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌20分钟。将该混合物在乙酸乙酯和水之间溶解。用乙酸乙酯提取水层三次以上。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,通过硅藻土过滤,并将溶剂蒸发。使用反相色谱纯化残余物,梯度:酸缓冲液和乙腈,起始35%,结束40%。分离2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.05g,28.4%)。

[1781] 步骤3:(2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯、(2S,4R)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和反式-2-(4-(甲基磺酰基)-苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1782] 分两个步骤对2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1g,2.54mmol)进行手性制备HPLC(首先使用柱:ChiralcelOJ(250x50),20μm粒径,移动相:庚烷/IPA/FA 30/70/0.1,流速120mL/min,而后使用柱:Chiralpak AD(250x50),20μm粒径,移动相:庚烷/EtOH/FA 40/60/0.1,流速120mL/min),得到(2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(231mg,23%),手性纯度99.5% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+10.1$(乙腈,c=1),^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.87-1.97(m,3H),2.02-2.11(m,1H),2.68(dd,1H),2.88(dd,1H),2.96-3.06(m,4H),3.12-3.22(m,1H),3.60(s,3H),3.96-4.02(m,1H),4.27-4.35(m,1H),5.74(s,1H),7.30(d,2H),7.82(d,2H);(2S,4R)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(225mg,22.5%),手性纯度98.4% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=-11.4$(乙腈,c=1),^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$)δ1.86-1.97(m,3H),2.02-2.10(m,1H),2.67(dd,1H),2.87(dd,1H),2.96-3.05(m,4H),3.12-3.20(m,1H),3.59(s,3H),3.95-4.02(m,1H),4.27-4.34(m,1H),5.74(s,1H),7.29(d,2H),7.81(d,2H)和反式-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(185mg,18.5%)

[1783] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1784] 将(2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(231mg,0.59mmol)溶于HBr(33%,在乙酸中,5mL,28.55mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(171mg,87%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.06-1.15(m,1H),1.30-1.39(m,1H),1.76(d,2H),2.43-2.56(省略信号),2.62-2.81(m,4H),2.95-3.00(m,1H),3.16(s,3H),5.68(s,1H),7.46(d,2H),7.80(d,2H)。HRMS$[C_{16}H_{20}N_2O_4S+H]^+$的计算值:337.1222。实测值:337.1198

[1785] 实施例118

[1786] 5-((2S,4R)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1787] 将(2S,4R)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(225mg,0.57mmol)溶于HBr(33%,在乙酸中,5mL,28.55mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动

相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2S,4R)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(91mg,47.4%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.05-1.14(m,1H),1.30-1.38(m,1H),1.72-1.79(m,2H),2.39-2.56(省略信号),2.62-2.80(m,4H),2.94-3.00(m,1H),3.16(s,3H),5.68(s,1H),7.46(d,2H),7.80(d,2H)。HRMS[$C_{16}H_{20}N_2O_4S$+H]+的计算值:337.1222。实测值:337.1198

[1788] 实施例119

[1789] 5-(反式-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1790] 将反式-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(185mg,0.47mmol)溶于HBr(33%,在乙酸中,4mL,22.84mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:5-95%MeCN在0.2%NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(161mg,102%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.65-1.97(m,4H),2.34-2.63(省略信号),2.80-3.15(m,5H),3.18(s,3H),5.84(s,1H),7.51(d,2H),7.87(d,2H)。HRMS[$C_{16}H_{20}N_2O_4S$+H]+的计算值:337.1222。实测值:337.1236

[1791] 实施例120

[1792] 5-((2R,4S)-2-(3,4-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1793] 步骤1:反式-2-(3,4-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(3,4-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1794] 将2-(3,4-二氟苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(6.62g,21.13mmol)(参考化合物53)溶于甲基四氢呋喃(150mL)中,并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(5.14g,31.70mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液3.5小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中,将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(6.47g,38.03mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(150mL)中,加入氯化镁(3.62g,38.03mmol)。使用特大号搅拌棒,在50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液3小时(烧瓶2)。现在将烧瓶1中的黄色悬浮液加入到烧瓶2中的白色悬浮液中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的黄色悬浮液搅拌4小时。用3.8M HCl将混合物酸化至pH1,并加入MTBE和水。分离各相,并将有机相用水、饱和的$NaHCO_3$和水提取。蒸发溶剂,得到橙色油。在Biotage(20%=>50%EtOAc在庚烷中的溶液,8个CV;Biotage®KP-SIL 340g柱)上、用2次操作分离非对映体。分离黄色油状的反式-2-(3,4-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.278g,3.4%)和顺式-2-(3,4-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.233g,27.6%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.21-1.29(m,3H),1.61-1.98(m,4H),2.63-2.78(m,2H),2.82-3.11(m,2H),3.47(s,2H),3.64(s,3H),3.86-3.97(m,1H),4.12-4.23(m,3H),6.85-6.92(m,1H),6.95-7.13(m,2H)。MS m/z 384$(M+H)^+$。反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.22-1.29(m,3H),1.40-2.00(m,4H),2.63-3.03(m,4H),3.37-3.75(m,5H),4.00-4.31(m,3H),4.55(d,br.,1H),6.77-7.12(m,3H)。MS m/z 384$(M+H)^+$

[1795] 步骤2:顺式-2-(3,4-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1796] 在氮气气氛中,将顺式-2-(3,4-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌

啶 -1- 甲酸甲酯 (2.233g,5.82mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (0.233g,5.82mmol),并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50%重量,在水中,0.357mL,5.82mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30.8mL,180.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色半固体。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化该化合物,使用 0-25%乙腈在水 / MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.361g,66 %)。^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.84-2.14(m,4H),2.52-2.62(m,1H),2.71-2.80(m,1H),2.95-3.05(m,1H),3.09-3.20(m,1H),3.64(s,3H),3.95-4.06(m,1H),4.20-4.30(m,1H),5.74(s,1H),6.77-6.83(m,1H),6.90-6.98(m,1H),6.98-7.09(m,1H)。MS m/z 353$(M+H)^+$

[1797] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1798] 对顺式 -2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.36g,3.87mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak AD(250x20),5μm 粒径,移动相 : 庚烷 /EtOH/FA 90/10/0.2,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (550mg,40%),手性纯度 98.2% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = +15.0$(乙腈, c = 1) 和 (2S,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (596mg,44%),手性纯度 99.4% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = -13.2$(乙腈, c = 1)。

[1799] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1800] 将 (2R,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (550mg,1.56mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,15mL,85.65mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx I,移动相 : 5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (183mg,40%)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.41(q,1H),1.67(dq,1H),1.99-2.08(m,2H),2.77-2.95(m,4H),3.17-3.24(m,1H),3.26-3.34(m,1H),5.49(s,1H),7.00-7.05(m,1H),7.14-7.22(m,2H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1253

[1801] 实施例 121

[1802] 5-((2S,4R)-2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1803] 将 (2S,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (596mg,1.69mmol)(得自于实施例 120,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,15mL,85.65mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx I,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2-(3,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (136mg,27%)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.42(q,1H),1.68(dq,1H),2.04(t,

2H),2.78-2.95(m,4H),3.19-3.25(m,1H),3.29-3.35(m,1H),5.49(s,1H),7.00-7.05(m,1H),7.14-7.22(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:295.1258。实测值:295.1264

[1804] 实施例 122

[1805] 5-((2S,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1806] 步骤 1:反式 -2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1807] 在氮气气氛中,将反式 -2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.278g,0.73mmol)(得自于实施例 120,步骤 1) 溶于 MeOH(3mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (0.300mL) 中的氢氧化钠 (0.029g,0.73mmol),并将黄色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.044mL,0.73mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时 15 分钟。然后将该混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (4mL,24.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色半固体。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 0-25% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离反式 -2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (83mg,34 %)。^{1}HNMR(400MHz, cdcl$_3$) δ 1.47-2.14(m,4H),2.71-3.14(m,4H),3.43-3.75(m,3H),4.01-4.78(m,2H),5.65(s,1H),6.78-7.14(m,3H)。MS m/z 353(M+H)$^+$

[1808] 步骤 2:(2S,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2R,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1809] 对反式 -2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (83mg,0.24mmol) 进行手性制备 HPLC(柱:ReproSil(250x20),8μm 粒径,移动相:庚烷 /(MTBE/MeOH 95/5)70/30,流速 18mL/min),得到 (2S,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (45mg,54%),手性纯度 99.6% ee,和 (2R,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (32mg,38%),手性纯度 99.9% ee。

[1810] 步骤 3:5-((2S,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1811] 将 (2S,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (45mg,0.13mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,1mL,5.71mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌。17 小时之后,加入更多的溴化氢 (33%,在乙酸中,0.5mL,2.85mmol),并在室温下总共继续反应 24 小时。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器:FractionLynx III,移动相:5-95 % MeCN 在 0.2 % NH_3 中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm),得到 5-((2S,4S)-2-(3,4- 二氟苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (8.5mg,22%)。^{1}HNMR(600MHz,cd$_3$od) δ 1.71-1.79(m,1H),1.96-2.04(m,1H),2.04-2.12(m,2H),2.79-2.92(m,2H),2.95-3.03(m,1H),3.14-3.36(m,3H),5.51(s,1H),7.00-7.04(m,1H),7.13-7.24(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:295.1258。实测值:295.1276

[1812] 实施例 123

[1813] 5-((2R,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮

[1814] 将 (2R,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)哌啶 -1- 甲酸甲酯 (32.5mg,0.09mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,0.8mL,4.57mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4R)-2-(3,4- 二氟苄基)哌啶 -4- 基)异噁唑 -3(2H)- 酮 (10.4mg,38 %)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.71-1.78(m,1H),1.96-2.04(m,1H),2.05-2.12(m,2H),2.80-2.92(m,2H),2.96-3.03(m,1H),3.15-3.25(m,2H),3.26-3.35(m,1H),5.50(s,1H),6.99-7.05(m,1H),7.13-7.23(m,2H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1267

[1815] 实施例 124

[1816] 5-((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1817] 步骤 1 :反式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1818] 在室温下,在氮气气氛中,向 2-(2,5- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.4g,23.62mmol)(参考化合物 54) 在无水甲基四氢呋喃 (150mL) 中的混合物中加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (5.74g,35.43mmol)。将该悬浮液在室温下搅拌 4 小时 (烧瓶 1)。在室温下,在氮气气氛中,向 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (7.24g,42.52mmol) 在无水甲基 - 四氢呋喃 (150mL) 中的混合物中加入氯化镁 (4.05g,42.52mmol)。将该混合物在 50℃下加热 4 小时,而后冷却至室温 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 中的悬浮液加入到烧瓶 2 中的悬浮液中。在室温下搅拌该反应混合物 48 小时。用 4M HCl 将混合物酸化至 pH1,而后加入水和 MTBE。分离有机相,用水、饱和的 $NaHCO_3$ 洗涤,干燥,蒸发。用硅胶快速色谱分离非对映体,使用异己烷 /EtOAc(100 : 15 和 100 : 50) 作为洗脱液。分离油状的反式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.6g,18%) 和顺式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (6.2g,69%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.20-1.32(m,3H),1.64-2.00(m,4H),2.67-3.15(m,4H),3.48(s,2H),3.58(s,3H),3.87-3.99(m,1H),4.07-4.32(m,3H),6.82-7.01(m,3H)。 反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.22-1.32(m,3H),1.45-2.01(m,4H),2.52-3.12(m,4H),3.41-3.74(m,5H),4.04-4.34(m,3H),4.48-4.74(m,1H),6.82-7.06(m,3H)。MSm/z 384$(M+H)^+$

[1819] 步骤 2 :顺式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1820] 在氮气气氛中,将顺式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.241g,5.85mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (2.000mL) 中的氢氧化钠 (0.234g,5.85mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.358mL,5.85mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30mL,180.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,加入 DCM/ 水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色半固体。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化该化合物,使用 0-25% 乙腈在水 /

MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.259g, 61 %)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.88-2.13(m,4H),2.63-2.83(m,2H),2.99-3.10(m,1H),3.23-3.34(m,1H),3.45(s,3H),3.88-4.00(m,1H),4.35-4.46(m,1H),5.85(d,1H),6.88-7.06(m,3H)。MS m/z 353$(M+H)^+$

[1821] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1822] 对顺式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.259g,3.58mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak AD(250x20),5μm 粒径，移动相 : 庚烷 /EtOH/FA 90/10/0.2，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (505mg,40％)，手性纯度 98.8％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = -5.7$ (乙腈，c = 1) 和 (2S,4R)-2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (499mg,39.6％)，手性纯度 98.8％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20}$ +3.5 (乙腈，c = 1)。

[1823] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1824] 将 (2R,4S)-2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (505mg,1.43mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，10mL,57.10mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌 22 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (299mg,71％)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.49(q,1H),1.71(dq,1H),1.99-2.08(m,2H),2.82-3.00(m,4H),3.24-3.31(m,1H),3.31-3.37(m,1H),5.50(s,1H),6.99-7.13(m,3H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1244

[1825] 实施例 125

[1826] 5-((2S,4R)-2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1827] 将 (2S,4R)-2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (499mg,1.42mmol)(得自于实施例 124，步骤 3) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，10mL,57.10mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌 22 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm)，得到 5-((2S,4R)-2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (292mg,70 %)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.49(q,1H),1.71(dq,1H),2.00-2.08(m,2H),2.83-2.91(m,2H),2.93-3.00(m,2H),3.25-3.31(m,1H),3.33-3.37(m,1H),5.50(s,1H),6.99-7.12(m,3H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1254

[1828] 实施例 126

[1829] 5-(反式 -2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1830] 步骤 1 :反式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1831] 在氮气气氛中，将反式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.611g,1.59mmol)(得自于实施例 124，步骤 1) 溶于 MeOH(5mL) 中，并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (0.500mL) 中的氢氧化钠 (0.064g,1.59mmol)，并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50％重量，在水中，0.098mL,1.59mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (8mL,48.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂，加入 DCM/ 水。分离各相，使有机相通过相分离器，蒸发，得到黄色半固体状的粗品反式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.552g，98％)。MS m/z 353(M+H)$^+$

[1832] 步骤 2 :5-(反式 -2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1833] 将反式 -2-(2,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (148mg,0.42mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，3mL,17.13mmol) 中，并将溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II，移动相 :梯度 5-95％ MeCN/0.2％ NH_3，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-(反式 -2-(2,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (54.7mg,44％)。^{1}HNMR(400MHz，cd_3od) δ 1.90-2.00(m,1H)，2.10-2.25(m,3H)，3.05(d,2H)，3.09-3.19(m,1H)，3.34-3.45(m,2H)，3.51-3.61(m,1H)，5.81(d,1H)，7.02-7.21(m,3H)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1278

[1834] 实施例 127

[1835] 5-((2R,4S)-2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1836] 步骤 1 :反式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1837] 将 2-(2,6- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (4.72g,15.07mmol)(参考化合物 55) 溶于甲基四氢呋喃 (108mL) 中，并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (3.66g,22.60mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 3 小时 45 分钟 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中，向 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4.62g,27.12mmol) 在甲基四氢呋喃 (108mL) 中的悬浮液中加入氯化镁 (2.58g,27.12mmol)。使用大号搅拌棒，在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液 3.5 小时 (烧瓶 2)。将烧瓶 1 中的悬浮液加入到烧瓶 2 中的悬浮液中，然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。用 2M HCl 将反应混合物酸化至 pH1。加入 MTBE 和水，并将各相分离。将有机相用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和水洗涤，而后干燥，浓缩。在 Biotage® KP-SIL340g 柱上，用自动快速色谱纯化残余物 (2 次操作)。15％至 50％ EtOAc 在庚烷中的梯度 (8 个 CV(初始消耗 3 个 CV+5 个 CV 收集)) 用作移动相。分离反式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.405g,7％) 和顺式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.404g,41％)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.20-1.33(m,3H)，1.68-2.05(m,4H)，2.65-2.89(m,2H)，2.93-3.16(m,2H)，3.49(s,5H)，3.96(dd,1H)，4.14-4.22(m,2H)，4.27-4.40(m,1H)，6.77-6.89(m,2H)，7.09-7.20(m,1H)。MS m/z 384(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz，$cdcl_3$) δ 1.22-1.34(m,3H)，1.41-2.01(m,4H)，2.75-3.20(m,4H)，3.37-3.70(m,5H)，4.02-4.32(m,3H)，4.55-4.85(m,1H)，6.81-6.92(m,2H)，7.11-7.23(m,1H)。MSm/z 384(M+H)$^+$

[1838] 步骤 2：顺式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1839] 在氮气气氛中，将顺式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.404g,6.27mmol) 溶于 MeOH(21mL) 中，并冷却至 -40℃。用 8 分钟加入溶于水 (2.100mL) 中的氢氧化钠 (0.251g,6.27mmol)。20 分钟之后，在搅拌下，用 6 分钟加入羟胺 (50％重量，在水中，0.384mL,6.27mmol)，并在 -40℃下搅拌该溶液 3.5 小时。然后将该反应混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (32.3mL,193.76mmol) 中，并将该混合物在 80℃下继续搅拌 25 分钟。蒸发溶剂，并将粗品混合物再溶解在 DCM/ 水中。干燥有机相，浓缩。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物，使用 0-20％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 20 分钟，流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.232g,55.8％)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.94-2.04(m,2H),2.08-2.16(m,2H),2.63-2.73(m,1H),2.81-2.91(m,1H),2.98-3.09(m,1H),3.24-3.37(m,4H),3.88-3.99(m,1H),4.41-4.54(m,1H),5.81(s,1H),6.82-6.92(m,2H),7.16-7.26(m,1H)。MS m/z353$(M+H)^+$

[1840] 步骤 3：(2R,4S)-2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1841] 对顺式 -2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.232g,3.5mmol) 进行手性制备 HPLC(柱：Chiralpak AD(250x20),5μm 粒径，移动相：庚烷 /EtOH/FA 90/10/0.2，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (370mg,30％)，手性纯度 99.2％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20} = -24.4$ (乙腈，c = 1) 和 (2S,4R)-2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯，产率 (344mg,28％)，手性纯度 97.6％ ee。旋光度$[\alpha]_D^{20} = +22.9$ (乙腈，c = 1)。

[1842] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1843] 将 (2R,4S)-2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (370mg,1.05mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，8mL,45.68mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx III，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (254mg,82 ％)。^{1}HNMR(600MHz, cd_3od) δ 1.47(q,1H),1.67(qd,1H),2.02(dd,2H),2.78-3.02(m,4H),3.16-3.24(m,1H),3.27-3.33(m,1H),5.49(s,1H),6.98(t,2H),7.27-7.37(m,1H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值：295.1258。实测值：295.1248

[1844] 实施例 128

[1845] 5-((2S,4R)-2-(2,6- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1846] 将 (2S,4R)-2-(2,6- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (344mg,0.98mmol)(得自于实施例 127，步骤 3) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，8mL,45.68mmol) 中，并将混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx III，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：

Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm)，得到5-((2S,4R)-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(222mg,77%)。^{1}HNMR(600MHz，cd_3od) δ 1.47(q,1H)，1.68(dq,1H)，1.96-2.07(m,2H)，2.79-3.02(m,4H)，3.18-3.25(m,1H)，3.27-3.34(m,1H)，5.49(s,1H)，6.95-7.01(m,2H)，7.28-7.36(m,1H)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:295.1258。实测值:295.1240

[1847] 实施例129

[1848] 5-(反式-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1849] 步骤1:反式-2-(2,6-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1850] 在氮气气氛中，将反式-2-(2,6-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.399g,1.04mmol)(得自于实施例127，步骤1)溶于MeOH(3.5mL)中，并冷却至-40℃。用5分钟加入氢氧化钠(0.306mL,1.04mmol)。45分钟之后，在搅拌下，用一分钟加入羟胺(50%重量，在水中，0.064mL,1.04mmol)，并在-40℃下搅拌该溶液3.5小时。然后将该反应混合物快速地倒入到预热(80℃)的6M盐酸溶液(5.36mL,32.16mmol)中，并将该混合物在80℃下继续搅拌20分钟。蒸发溶剂，并将粗品混合物再溶解在DCM中，并用水洗涤。干燥有机相，浓缩，得到粗品反式-2-(2,6-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.331g,90%)。MS m/z353$(M+H)^+$

[1851] 步骤2:5-(反式-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1852] 将反式-2-(2,6-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.329g,0.93mmol)溶于溴化氢(33%，在乙酸中，7.5mL,42.82mmol)中，并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II，移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度，pH10，柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到5-(反式-2-(2,6-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(4.6mg,1.7%)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$的计算值:295.1258。实测值:295.1257

[1853] 实施例130

[1854] 5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1855] 步骤1:反式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1856] 将2-(3,5-二氟苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(6.87g,21.93mmol)(参考化合物56)溶于甲基四氢呋喃(150mL)中，并加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(5.33g,32.89mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液3小时(烧瓶1)。在独立的烧瓶中，向3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(6.72g,39.47mmol)在甲基四氢呋喃(150mL)中的溶液中加入氯化镁(3.76g,39.47mmol)。使用大号搅拌棒，在50℃搅拌该悬浮液3小时(烧瓶2)。将烧瓶1中的悬浮液加入到烧瓶2中的悬浮液中，然后将反应混合物在室温下搅拌3天。用2M HCl将反应混合物酸化至pH1。加入MTBE和水，并将各相分离。将有机相用水、饱和的$NaHCO_3$和水洗涤，而后干燥，浓缩。在Biotage® KP-SIL 340g柱上，用自动快速色谱纯化残余物的60%(2次操作)。20%至60% EtOAc在庚烷中的梯度(8个CV(初始消耗3个CV+5个CV收集))用作移动相。反式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.92g,20%)和顺式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-乙氧

基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.66g,57%)。顺式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.19-1.33(m,3H),1.62-2.00(m,4H),2.65-2.78(m,2H),2.86-3.14(m,2H),3.47(s,2H),3.66(s,3H),3.86-3.98(m,1H),4.13-4.24(m,3H),6.60-6.77(m,3H)。MS m/z 384$(M+H)^+$反式异构体:^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$)δ1.21-1.34(m,3H),1.43-2.02(m,4H),2.68-3.06(m,4H),3.46(s,2H),3.51-3.75(m,3H),4.03-4.34(m,3H),4.45-4.73(m,1H),6.61-6.83(m,3H)。MS m/z 384$(M+H)^+$

[1857] 步骤2:顺式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1858] 在氮气气氛中,将顺式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.662g,6.94mmol)溶于MeOH(24mL)中,并冷却至-40℃。用13分钟加入溶于水(2.400mL)中的氢氧化钠(0.278g,6.94mmol)。20分钟之后,在搅拌下,用9分钟加入羟胺(50%重量,在水中,0.425mL,6.94mmol),并在-40℃下搅拌该溶液3.5小时。然后将该反应混合物快速地倒入到预热(80℃)的6M盐酸溶液(35.8mL,214.55mmol)中,并将该混合物在80℃下继续搅拌25分钟。蒸发溶剂,并将粗品混合物再溶解在DCM/水中。干燥有机相,浓缩。将该化合物在XBridge C18柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC纯化(注射2次),使用0-25%乙腈在水/MeCN/$NH_3$95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过20分钟,流速100mL/min。分离白色固体状的顺式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.604g,65.6%)。^{1}HNMR(400MHz,cd_3od)δ1.91-2.07(m,4H),2.62-2.80(m,2H),2.97-3.04(m,1H),3.23-3.34(m,1H),3.54(s,3H),3.89-3.99(m,1H),4.26-4.36(m,1H),5.73(s,1H),6.69-6.79(m,3H)。MS m/z 353$(M+H)^+$

[1859] 步骤3:(2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和(2S,4R)-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯

[1860] 对顺式-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(1.604g,4.56mmol)进行手性制备HPLC(柱:Chiralpak AD(250x20),5μm粒径,移动相:庚烷/EtOH 90/10,流速18mL/min),得到(2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(645mg,40%),手性纯度99.2% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=+13.1$(MeOH,c=1)和(2S,4R)-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(789mg,49%),手性纯度99.6% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}=-10.1$(MeOH,c=1)。

[1861] 步骤4:5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1862] 将(2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.645g,1.83mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,14.43mL,82.38mmol)中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx III,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(3,5-二氟苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(153mg,28%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.01-1.11(m,1H),1.26-1.38(m,1H),1.68-1.78(m,2H),2.41-2.77(m,5H),2.91-2.99(m,1H),5.67(s,1H),6.92(d,2H),6.99(s,1H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$的计算值:295.1258。实测值:295.1249

[1863] 实施例 131

[1864] 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1865] 将 (2S,4R)-2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.789g,2.24mmol)(得自于实施例 130,步骤 3) 溶于溴化氢 (33％,在乙酸中,17.65mL,100.77mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (123mg,19％)。^{1}HNMR(600MHz,dmso) δ 1.07(q,1H),1.33(dq,1H),1.71-1.78(m,2H),2.49-2.56(m,1H),2.57-2.71(m,3H),2.72-2.78(m,1H),2.94-2.99(m,1H),5.67(s,1H),6.89-6.94(m,2H),7.00(tt,1H)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1248

[1866] 实施例 132

[1867] 5-((2S,4S)-2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1868] 步骤 1 :反式 -2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1869] 在氮气气氛中,将反式 -2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.927g,2.42mmol)(得自于实施例 130,步骤 1) 溶于 MeOH(8mL) 中,并冷却至 -40℃。用 7 分钟加入溶于水 (0.800mL) 中的氢氧化钠 (0.097g,2.42mmol)。20 分钟之后,在搅拌下,用 4.5 分钟加入羟胺 (50％重量,在水中,0.148mL,2.42mmol),并在 -40℃下搅拌该溶液 3.5 小时。然后将该反应混合物快速地倒入到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (12.45mL,74.71mmol) 中,并将该混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂,并将粗品混合物再溶解在 DCM 中,并用水洗涤。干燥有机相,浓缩。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 0-25％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的反式 -2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.648g,76％)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.45-2.12(m,4H),2.80-3.35(m,4H),3.35-3.70(m,3H),4.12(s, br.,1H),4.62(s, br.,1H),5.71(s,1H),6.77(t,1H),6.87(s,br.,2H)。MS m/z 353(M+H)$^+$

[1870] 步骤 2 :(2S,4S)-2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2R,4R)-2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1871] 对反式 -2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.648g,1.84mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak AD(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH 70/30,流速 18mL/min),得到 (2S,4S)-2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 249mg(38％),手性纯度 99.9％ ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = +27.1$(乙腈,c = 1) 和 (2R,4R)-2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (244mg,37％),手性纯度 99.9％ ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = -26.4$(乙腈,c = 1)。

[1872] 步骤 3 :5-((2S,4S)-2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1873] 将 (2S,4S)-2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲

酸甲酯 (0.249g,0.71mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,5.57mL,31.80mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2S,4S)-2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (34mg,16 %)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.70-2.16(m,4H),2.84-3.43(m,6H),5.57(s,1H),6.81-7.02(m,3H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1254

[1874] 实施例 133

[1875] 5-((2R,4R)-2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1876] 将 (2R,4R)-2-(3,5- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.244g,0.69mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,5.46mL,31.16mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4R)-2-(3,5- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (51mg,25 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.44-1.51(m,1H),1.65-1.80(m,3H),2.52-2.60(m,1H),2.65-2.70(m,2H),2.76-2.83(m,1H),2.86-2.94(m,1H),3.09-3.14(m,1H),5.74(s,1H),6.90-6.95(m,2H),7.00(tt,1H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1276

[1877] 实施例 134

[1878] 5-((2R,4S)-2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1879] 步骤 1 :反式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1880] 在氮气气氛中,将氯化镁 (4.55g,47.75mmol) 和 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (8g,47.00mmol) 溶于甲基四氢呋喃 (100mL) 中,并将得到的悬浮液在 50℃用特大号搅拌棒搅拌 6 小时 30 分钟,然后冷却至室温 (烧瓶 1)。在氮气气氛中,向 2-(2,4- 二氟苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (7.48g,23.88mmol)(参考化合物 57) 在甲基四氢呋喃 (100mL) 中的悬浮液中加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (5.81g,35.81mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时 20 分钟 (烧瓶 2)。用转移针头将烧瓶 2 的内含物转入烧瓶 1 中。用甲基四氢呋喃 (30mL) 洗涤。在室温下将得到的悬浮液搅拌 16 小时。加入 3.8M HCl(大约 200mL),并将得到的双相混合物大力搅拌 30 分钟。加入水和 MTBE,并将各相分离。用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和水洗涤有机相,然后用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。通过 Biotage 纯化残余物 (Biotage ® KP-SIL 340g 柱,1 个 CV,20% EtOAc 在庚烷中的溶液,然后 20% ＝＞ 60%,7 个 CV)。分离黄色油状的反式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.18g,13%) 和顺式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (4.17g,45%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.20-1.32(m,3H),1.59-1.99(m,4H),2.66-3.12(m,4H),3.48(s,2H),3.55(s,3H),3.89-3.98(m,1H),4.07-4.29(m,3H),6.71-6.83(m,2H),7.05-7.17(m,1H)。MS m/z 384$(M+H)^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.19-1.35(m,3H),1.42-2.02(m,4H),2.65-3.11(m,4H),3.38-3.75(m,5H),4.02-4.34(m,3H),4.45-4.70(m,1H),6.73-6.89(m,2H),7.03-7.34(m,1H)。MS m/z 384$(M+H)^+$

[1881] 步骤 2：顺式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1882] 将顺式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.46g,6.42mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中，并冷却至 -40℃。用 5 分钟加入溶于水 (2mL) 中的氢氧化钠 (0.257g,6.42mmol)，并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 20 分钟。然后，用 1 分钟加入羟胺 (50％，在水中，0.4mL,6.53mmol)，并在 -40℃下继续搅拌 1 小时 15 分钟。然后将该反应混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30mL,180.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 35 分钟。然后冷却至室温。蒸发甲醇，然后加入水。用 DCM 提取三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化残余物，使用 15-60％乙腈在水 /MeCN/ 乙酸 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。分离无色泡沫状的顺式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.62g,72％)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.90-2.10(m, 4H)，2.65-2.80(m,2H)，3.04(p,1H)，3.19-3.34(m,1H)，3.44(s,3H)，3.94(ddd,1H)，4.32-4.44(m,1H)，5.85(s,1H)，6.78-6.90(m,2H)，7.09-7.20(m,1H)。MS m/z 353$(M+H)^+$

[1883] 步骤 3：(2R,4S)-2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1884] 对顺式 -2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.62g,4.6mmol) 进行手性制备 HPLC(柱：Chiralpak AD(250x20)，5μm 粒径，移动相：庚烷 /EtOH/FA 90/10/0.2，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (799mg,49％)，手性纯度 99.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ (乙腈，c = 1) 和 (2S,4R)-2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (734mg,45％)，手性纯度 99.5％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +4.5$ (乙腈，c = 1)。

[1885] 步骤 4：5-((2R,4S)-2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1886] 将 (2R,4S)-2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (399mg,1.13mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，8.2mL,46.87mmol) 中，并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx III，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (146mg,44％)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.43(q,1H)，1.67(dq,1H)，1.99-2.12(m,2H)，2.79-2.97(m,4H)，3.14-3.24(m,1H)，3.27-3.35(m,1H)，5.52(s,1H)，6.91-7.02(m,2H)，7.27-7.36(m,1H)。HRMS$[C_{15}H_{16}F_2N_2O_2+H]^+$ 的计算值：295.1258。实测值：295.1252

[1887] 实施例 135

[1888] 5-((2S,4R)-2-(2,4- 二氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1889] 将 (2S,4R)-2-(2,4- 二氟苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 367mg,1.04mmol)(得自于实施例 134，步骤 3) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，8.2mL,46.87mmol) 中，并在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器：FractionLynx III，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge

Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2S,4R)-2-(2,4- 二氟苄基）哌啶 -4- 基）异噁 唑 -3(2H)- 酮 (144mg,47 %)。^{1}HNMR(400MHz, cd_3od) δ 1.43(q,1H),1.67(dq,1H),2.01-2.11(m,2H),2.79-2.96(m,4H),3.14-3.23(m,1H),3.27-3.35(m,1H),5.52(s,1H),6.92-7.01(m,2H),7.28-7.35(m,1H)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1259

[1890] 实施例 136

[1891] 步骤 1 :反式 -2-(2,4- 二氟苄基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1892] 将反式 -2-(2,4- 二氟苄基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.18g,3.08mmol)（得自于实施例 134，步骤 1) 溶于 MeOH(15mL) 中，并冷却至 -40℃。用 1 分钟加入溶于水 (1.7mL) 中的氢氧化钠 (0.123g,3.08mmol)，并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 20 分钟。然后，用 1 分钟加入羟胺 (50％，在水中，0.2mL,3.26mmol)，并在 -40℃下继续搅拌 2 小时。然后将该反应混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30mL,180.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 1 小时。然后冷却至室温。蒸发甲醇，然后加入水。用 DCM 提取三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，蒸发。分离淡橙色泡沫状的粗品反式 -2-(2,4- 二氟苄基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.1g,101％)。^{1}HNMR(500MHz, $cdcl_3$) δ 1.43-2.15(m,4H),2.66-3.23(m,4H),3.39-3.79(m,3H),4.04-4.41(m,1H),4.45-4.78(m,1H),5.67(s,1H),6.73-6.90(m,2H),7.03-7.37(m,1H)。MS m/z 353(M+H)$^+$

[1893] 步骤 2 :5-（反式 -2-(2,4- 二氟苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1894] 将反式 -2-(2,4- 二氟苄基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.25g,0.71mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，6.21mL,35.48mmol) 中，并在室温下搅拌 16 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物（仪器 :FractionLynx II，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-（反式 -2-(2,4- 二氟苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮 (94.6mg,45％)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.43-1.51(m,1H),1.63-1.78(m,3H),2.52-2.60(m,1H),2.65(d,2H),2.76-2.87(m,2H),3.08-3.13(m,1H),5.67(s,1H),6.98(td,1H),7.12(td,1H),7.27-7.34(m,1H)。HRMS[$C_{15}H_{16}F_2N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :295.1258。实测值 :295.1265

[1895] 实施例 137

[1896] 5-((2R,4S)-2-(3- 氟 -5-（三氟甲基）苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1897] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）-2-(3- 氟 -5-（三氟甲基）苄基）- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）-2-(3- 氟 -5-（三氟甲基）苄基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1898] 在氮气气氛中，将氯化镁 (2.3g,24.16mmol) 和 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (4g,23.50mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (70mL) 中，并将得到的悬浮液在 50℃用特大号搅拌棒搅拌 18 小时，然后冷却至室温（烧瓶 1)。在氮气气氛中，向 2-(3- 氟 -5-（三氟甲基）苄基）-1-（甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸 (4.58g,12.61mmol)（参考化合物 58) 在甲基四氢呋喃 (70.0mL) 中的悬浮液中加入二 (1H- 咪唑 -1- 基）甲酮 (3.36g,20.72mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时（烧瓶 2)。用转移针头将烧瓶 2 的内含物转入烧瓶 1 中。用甲

基四氢呋喃 (30mL) 洗涤。将得到的悬浮液在室温下搅拌 72 小时。加入 3.8M HCl(大约 200mL),并将得到的双相混合物大力搅拌 30 分钟。加入 MTBE,并将各相分离。用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和水洗涤有机相,然后用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。通过 Biotage 纯化残余物 (Biotage® KP-SIL 340g 柱,1 个 CV,20% EtOAc 在庚烷中的溶液,然后 20%＝＞ 60%,7 个 CV)。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (758mg,14%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.52g,46%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(600MHz,$cdcl_3$) δ 1.20-1.28(m,3H),1.64-1.95(m,4H),2.68-2.81(m,2H),2.95(dd,1H),3.02(ddd,1H),3.45(s,2H),3.59(s,3H),3.84-3.96(m,1H),4.06-4.23(m,3H),7.04-7.11(m,1H),7.15(d,1H),7.19-7.24(m,1H)。MSm/z 434$(M+H)^+$。 反式异构体 :^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.20-1.29(m,3H),1.43-1.99(m,4H),2.75-2.89(m,1H),2.89-3.04(m,3H),3.36-3.72(m,5H),4.03-4.33(m,3H),4.49-4.72(m,1H),6.98-7.20(m,2H),7.20-7.28(m,1H)。

[1899] 步骤 2 :顺式 -2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1900] 将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.52g,5.81mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。用 1 分钟加入溶于水 (2.2mL) 中的氢氧化钠 (.246g,6.15mmol),并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 20 分钟。然后,用 1 分钟加入羟胺 (50%,在水中,0.38mL,6.20mmol),并在 -40℃下继续搅拌 2 小时 20 分钟。然后将该反应混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (40mL,240.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 1 小时。然后冷却至室温。蒸发甲醇,然后加入水。用 DCM 提取三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50IDmm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化该化合物,使用 0-35% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 25 分钟,流速 100mL/min。分离无色泡沫状的顺式 -2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.52g,65 %)。^{1}HNMR(600MHz, $cdcl_3$) δ 1.87-2.10(m,4H),2.61-2.67(m,1H),2.80-2.87(m,1H),2.97-3.04(m,1H),3.13-3.21(m,1H),3.60(s,3H),3.96-4.04(m,1H),4.26-4.32(m,1H),5.74(s,1H),7.00(d,1H),7.11-7.16(m,2H)。MS m/z 403$(M+H)^+$

[1901] 步骤 3 :(2R,4S)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1902] 对顺式 -2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.47g,3.66mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :ChiralcelOJ(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH 90/10,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (703mg,47.8%),手性纯度 99.3% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20}=+5.5$ (乙腈,c ＝ 1) 和 (2S,4R)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (675mg,45.9%),手性纯度 99.7% ee,旋光度 $[\alpha]_D^{20}=-5.1$ (乙腈,c ＝ 1)。

[1903] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(3- 氟 -5-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1904] 将(2R,4S)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.703g,1.75mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,5mL,71.37mmol)中,并在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:梯度5-95% MeCN,pH10,柱:XbridgePrep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2R,4S)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(375mg,62%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.08(q,1H),1.31(dq,1H),1.71-1.80(m,2H),2.48-2.54(m,1H),2.63-2.80(m,4H),2.92-2.99(m,1H),5.65(s,1H),7.37-7.46(m,3H)。HRMS[$C_{16}H_{16}F_4N_2O_2$+H]$^+$的计算值:345.1226。实测值:345.1228

[1905] 实施例138

[1906] 5-((2S,4R)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1907] 将(2S,4R)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.675g,1.68mmol)(得自于实施例137,步骤3)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,5mL,71.37mmol)中,并在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx II,移动相:梯度5-95% MeCN,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-((2S,4R)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(443mg,77%)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.08(q,1H),1.31(qd,1H),1.75(t,2H),2.48-2.54(m,1H),2.64-2.79(m,4H),2.96(d,1H),5.65(s,1H),7.38-7.46(m,3H)。HRMS[$C_{16}H_{16}F_4N_2O_2$+H]$^+$的计算值:345.1226。实测值:345.1212。

[1908] 实施例139

[1909] 5-(反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1910] 步骤1:反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1911] 将反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.75g,1.73mmol)(得自于实施例137,步骤1)溶于MeOH(15mL)中,并冷却至-40℃。用1分钟加入溶于水(1mL)中的氢氧化钠(0.073g,1.82mmol),并将得到的溶液在-40℃下搅拌20分钟。然后,用1分钟加入羟胺(50%,在水中,0.115mL,1.88mmol),并在-40℃下继续搅拌2小时20分钟。然后将该反应混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(30mL,180.00mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌1小时。然后冷却至室温。蒸发甲醇,然后加入水。用DCM提取三次。用$MgSO_4$干燥合并的有机层,蒸发。分离灰白色固体状的反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(658mg,95%)。MS m/z 403(M+H)$^+$

[1912] 步骤2:5-(反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1913] 将反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.255g,0.63mmol)溶于溴化氢(33%,在乙酸中,5mL,71.37mmol)中,并在室温下搅拌1周。蒸发溶剂,用制备HPLC纯化残余物(仪器:FractionLynx III,移动相:5-95% MeCN在0.2% NH_3中的梯度,pH10,柱:Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到5-(反式-2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮(172mg,79 %)。^{1}HNMR(600MHz,dmso)δ1.43-1.51(m,1H),1.62-1.80(m,3H),2.51-2.58(m,1H),2.71-2.82(m,3H),2.86-2.94(m,1H),3.07-3.14(m,1H),5.72(s,1H),7.37-7.46(m,3H)。

HRMS[$C_{16}H_{16}F_4N_2O_2$+H]$^+$的计算值:345.1226。实测值:345.1241

[1914] 实施例 140

[1915] 5-((2R,4S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)异噁唑-3(2H)-酮

[1916] 步骤 1:反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-哌啶-1-甲酸甲酯和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1917] 在氮气气氛下,将氯化镁(3.25g,34.13mmol)和3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(5.82g,34.19mmol)悬浮在甲基四氢呋喃(100mL)中,并在50℃用特大号搅拌棒搅拌18小时,然后冷却至室温(烧瓶1)。在氮气气氛中,向2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-1-(甲氧羰基)哌啶-4-甲酸(6.56g,18.06mmol)(参考化合物59)在甲基四氢呋喃(100mL)中的悬浮液中加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮(4.77g,29.42mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时(烧瓶2)。用转移针头将烧瓶2的内含物转入烧瓶1中。用甲基四氢呋喃(30mL)洗涤。将得到的悬浮液在室温下搅拌18小时。加入3.8M HCl(大约200mL),并将得到的双相混合物大力搅拌30分钟。加入MTBE,并将各相分离。用水、饱和的$NaHCO_3$和水洗涤有机相,然后用$MgSO_4$干燥,蒸发。通过Biotage纯化残余物(Biotage® KP-SIL 340g柱,1个CV,20% EtOAc在庚烷中的溶液,然后20%=>60%,7个CV)。分离浅黄色油状的反式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(0.794g,10%)和顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)-苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(3.57g,45%)。顺式异构体:MS m/z 434(M+H)$^+$。反式异构体:MS m/z 434(M+H)$^+$

[1918] 步骤 2:顺式-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1919] 将顺式-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸甲酯(2.033g,4.69mmol)溶于MeOH(20mL)中,并冷却至-40℃。用1分钟加入溶于水(2.4mL)中的氢氧化钠(0.188g,4.69mmol),并将得到的溶液在-40℃下搅拌20分钟。然后,用1分钟加入羟胺(50%,在水中,0.3mL,4.90mmol),并在-40℃下继续搅拌2小时20分钟。然后将该反应混合物转移到预热(80℃)的6M盐酸溶液(40mL,240.00mmol)中,并将混合物在80℃下继续搅拌1小时。然后冷却至室温。蒸发甲醇,然后加入水。用DCM提取三次。用$MgSO_4$干燥合并的有机层,蒸发。产物是浅黄色油。在XBridge C18柱(10μM 250x50ID mm)上用制备HPLC(注射3次)纯化该化合物,使用0-35%乙腈在水/MeCN/$NH_3$95/5/0.2缓冲液中的梯度,经过25分钟,流速100mL/min。分离无色泡沫状的顺式-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌啶-1-甲酸甲酯(1.32g,70%)。^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$)δ1.84-1.99(m,3H),1.99-2.10(m,1H),2.62(dd,1H),2.82(dd,1H),2.92-3.06(m,1H),3.10-3.19(m,1H),3.59(s,3H),3.93-4.03(m,1H),4.19-4.34(m,1H),5.73(s,1H),6.91-6.99(m,2H),7.46(t,1H)。MS m/z 403(M+H)$^+$

[1920] 步骤 3:(2R,4S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯和(2S,4R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[1921] 对顺式-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)-4-(3-氧代-2,3-二氢异噁唑-5-基)-哌

啶 -1- 甲酸甲酯 (1.32g,3.28mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :ChiralpakAD(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH 85/15,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (594mg,46%),手性纯度 99.5% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = +9.1 (乙腈, c = 1) 和 (2S,4R)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (589mg,45%),手性纯度 99.2% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20}$ = -8.8 (乙腈, c = 1)。

[1922] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1923] 将 (2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (594mg,1.48mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,10mL,57.10mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (338mg,66 %)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.08(q,1H),1.32(qd,1H),1.71-1.79(m,2H),2.45-2.72(m,4H),2.72-2.80(m,1H),2.96(d,1H),5.68(s,1H),7.23(d,1H),7.35(d,1H),7.65(t,1H)。HRMS$[C_{16}H_{16}F_4N_2O_2+H]^+$的计算值 :345.1226。实测值 :345.1232

[1924] 实施例 141

[1925] 5-((2S,4R)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1926] 将 (2S,4R)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (589mg,1.46mmol)(得自于实施例 140,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,10mL,57.10mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度, pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (329mg,65%)。^{1}HNMR(600MHz,cd_3od) δ 1.66(q,1H),1.81(dq,1H),2.17-2.25(m,2H),3.00-3.15(m,4H),3.47-3.52(m,1H),3.56-3.62(m,1H),5.76(s,1H),7.28(dd,2H),7.67(t,1H)。HRMS$[C_{16}H_{16}F_4N_2O_2+H]^+$的计算值 :345.1226。实测值 :345.1225

[1927] 实施例 142

[1928] 5-(反式 -2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1929] 步骤 1 :反式 -2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1930] 将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.781g,1.80mmol)(得自于实施例 140,步骤 1) 溶于 MeOH(15mL) 中,并冷却至 -40℃。用 1 分钟加入溶于水 (1mL) 中的氢氧化钠 (0.072g,1.80mmol),并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 20 分钟。然后,用 1 分钟加入羟胺 (50%,在水中,0.12mL,1.96mmol),并在 -40℃下继续搅拌 2 小时 15 分钟。然后将该反应混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30mL,180.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 1 小时。然后冷却至室温。蒸发甲醇,然后加入水。用 DCM 提取三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发。分离灰白色泡沫状的粗品反式 -2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)

哌啶 -1- 甲酸甲酯 (678mg,94%)。MS m/z 403(M+H)$^+$

[1931] 步骤 2 :5-(反式 -2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1932] 将反式 -2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.224g,0.56mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,5mL,71.37mmol) 中,并在室温下搅拌 1 周。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(3- 氟 -4-(三氟甲基) 苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (160mg,83%)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.48(ddd,1H),1.63-1.81(m,3H),2.51-2.59(m,1H),2.70-2.82(m,3H),2.88-2.95(m,1H),3.07-3.14(m,1H),5.72(s,1H),7.21(d,1H),7.33(d,1H),7.63(t,1H)。HRMS$[C_{16}H_{16}F_4N_2O_2+H]^+$ 的计算值 :345.1226。实测值 :345.1241

[1933] 实施例 143

[1934] 5-((2R,4S)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1935] 步骤 1 :反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1936] 将 1-(甲氧羰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 甲酸 (3.42g,10.32mmol)(参考化合物 60) 溶于甲基四氢呋喃 (60mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (2.51g,15.49mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液 6 小时 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (3.16g,18.58mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (60.0mL) 中,加入氯化镁 (1.769g,18.58mmol)。在氮气气氛中搅拌该悬浮液 6 小时 (烧瓶 2)。然后将烧瓶 2 中的白色悬浮液加入到烧瓶 1 中的褐色悬浮液中。在室温下将得到的悬浮液搅拌 18 小时。用 3M HCl 将混合物酸化至 pH1。加入 MTBE(250mL) 和水 (250mL),摇动,并将各相分离。用水 (250mL)、饱和的 $NaHCO_3$(250mL) 和盐水 (250mL) 洗涤有机相,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空蒸发。在 Biotage KP-SIL 100g 柱上,用自动快速色谱纯化残余物。20% EtOAc 在庚烷中的溶液 (2 个 CV)、而后 20-60% 的 EtOAc 在庚烷中的溶液 (8 个 CV) 的梯度用作移动相。分离反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.309g,7.46%) 和顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.967g,47.5%)。顺式异构体 :^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$) δ 1.19-1.30(m,3H),1.62-1.96(m,4H),2.61-2.68(m,1H),2.68-2.76(m,1H),2.80-2.87(m,1H),2.96-3.04(m,1H),3.46(s,2H),3.65(s,3H),3.83-3.94(m,1H),4.09-4.20(m,3H),6.76-6.84(m,2H)。MS m/z 402(M+H)$^+$。反式异构体 :MS m/z 402(M+H)$^+$

[1937] 步骤 2 :顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1938] 在氮气气氛中,将顺式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.967g,4.90mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。加入氢氧化钠 (1.290mL,4.90mmol) 在水 (2.000mL) 中的溶液,并将混合物在 -40℃下搅拌 20 分钟。加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.300mL,4.90mmol),并在 -40℃下继续搅拌 3.5 小时。然后将该反应混合物转入到预热的 80℃的 6M 盐酸溶液 (25.3mL,151.92mmol) 中,并继续加热 20 分钟。然后将溶剂蒸发。加入 DCM(150mL) 和水 (150mL),摇动,并将各相分离。用相分离器干燥有机相,并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM 250x50ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该

化合物，使用 10-55％乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 30 分钟，流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.354g,74.6％)。^{1}HNMR(600MHz,cdcl$_3$) δ 1.84-2.10(m,4H), 2.48-2.54(m,1H),2.69-2.76(m,1H),2.96-3.03(m,1H),3.10-3.18(m,1H),3.64(s,3H), 3.94-4.01(m,1H),4.18-4.25(m,1H),5.73(s,1H),6.69-6.75(m,2H)。MS m/z369(M-H)$^-$

[1939] 步骤 3 :(2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1940] 对顺式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.354g,3.68mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralpak AD(250x20mm),5μm 粒径，移动相 : 庚烷 /EtOH/FA 80/20/0.1，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (584mg,43％)，手性纯度 99.3％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20}=+13.0$ (乙腈，c = 1.0) 和 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (598mg,44％)，手性纯度 99.2％ ee，旋光度$[\alpha]_D^{20}=-12.5$ (乙腈，c = 1.0)。

[1941] 步骤 4 :5-((2R,4S)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1942] 将 (2R,4S)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (584mg,1.58mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，7mL,302.80mmol) 中，并在室温下搅拌 20 小时。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH$_3$ 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (325mg,66％)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.05(q,1H),1.31(dq,1H),1.71-1.78(m,2H),2.34-3.78(m,6H), 5.68(s,1H),7.12-7.20(m,2H)。HRMS[C$_{15}$H$_{15}$F$_3$N$_2$O$_2$+H]$^+$ 的计算值 :313.1164。实测值 : 313.1172

[1943] 实施例 144

[1944] 5-((2S,4R)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1945] 将 (2S,4R)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (598mg,1,61mmol)(得自于实施例 143，步骤 3) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，7mL,99,92mmol) 中，并在室温下搅拌 20 小时。真空蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II，移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH$_3$ 中的梯度，pH10，柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm)，得到 5-((2S,4R)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (357mg,70.8％)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.05(q,1H),1.32(dq,1H), 1.70-1.78(m,2H),2.33-3.58(m,6H),5.68(s,1H),7.12-7.19(m,2H)。HRMS[C$_{15}$H$_{15}$F$_3$N$_2$O$_2$+H]$^+$ 的计算值 :313.1164。实测值 :313.1158

[1946] 实施例 145

[1947] 5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1948] 步骤 1 :反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1949] 在氮气气氛中，将反式 -4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)-2-(3,4,5- 三氟苄基)

哌啶 -1- 甲酸甲酯 (309mg,0.77mmol)(得自于实施例 143,步骤 1) 溶于 MeOH(5mL) 中,并冷却至 -40℃。加入氢氧化钠 (0.203mL,0.77mmol) 在水 (0.500mL) 中的溶液,并将混合物在 -40℃下搅拌 20 分钟。加入羟胺 (50％重量,在水中,0.047mL,0.77mmol),并在 -40℃下继续搅拌 3 小时。然后将该反应混合物转入到预热的 80℃的 6M 盐酸溶液 (3.98mL,23.87mmol) 中,并继续加热 20 分钟。然后将溶剂蒸发。加入 DCM(50mL) 和水 (50mL),摇动,并将各相分离。用相分离器干燥有机相,并真空蒸发。在 Kromasil C8 柱 (10μM250x20ID mm) 上用制备 HPLC 纯化该化合物,使用 10-55％乙腈在水 /MeCN/AcOH 95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 30 分钟,流速 19mL/min。分离反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (111mg,38.9％)。MS m/z 371(M+H)$^+$

[1950] 步骤 2 :5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1951] 将反式 -4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)-2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (111mg,0.3mmol) 在溴化氢 (33％,在乙酸中,2mL,86.51mmol) 中搅拌 18 小时。真空蒸发反应混合物,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2-(3,4,5- 三氟苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (20.17mg,21.5％)。^{1}HNMR(600MHz, dmso) δ 1.43-1.49(m,1H),1.65-1.79(m,3H),2.33-3.75(m,6H),5.75(s,1H),7.12-7.19(m,2H)。HRMS[$C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :313.1164。实测值 :313.1147

[1952] 实施例 146

[1953] 5-((2R,4S)-2-(3,5- 二叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1954] 步骤 1 :反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1955] 将 2-(3,5- 二叔丁基苄基)-1-(甲氧羰基) 哌啶 -4- 甲酸 (3.723g,9.56mmol)(参考化合物 61) 溶于甲基四氢呋喃 (70mL) 中,并加入二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (2.325g,14.34mmol)。在氮气气氛中、在室温下搅拌该悬浮液过夜 (烧瓶 1)。在独立的烧瓶中,将 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾 (2.93g,17.20mmol) 悬浮在甲基四氢呋喃 (70.0mL) 中,加入氯化镁 (1.638g,17.20mmol)。使用特大号搅拌棒,在 50℃、在氮气气氛中搅拌该悬浮液过夜 (烧瓶 2)。现在将烧瓶 1 中的黄色悬浮液加入到烧瓶 2 中的白色悬浮液中。在氮气气氛中,在室温下,将得到的白色悬浮液搅拌 2 天。用 3.8M HCl 将混合物酸化至 pH1,并加入 MTBE 和水。分离各相,并将有机相用水、饱和的 $NaHCO_3$ 和水洗涤。蒸发溶剂,得到黄色油。在 Biotage(0％＝＞ 40％ EtOAc 在庚烷中的溶液,8 个 CV ;Biotage® KP-SIL 340g 柱) 上、用 2 次操作分离非对映体。分离无色油状的反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.734g,17％) 和顺式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.027g,46％)。顺式异构体 :^{1}HNMR(400MHz,$cdcl_3$) δ 1.19-1.35(m,21H),1.63-1.99(m,4H),2.62-3.05(m,4H),3.46(s,2H),3.57-3.64(m,3H),3.88-3.97(m,1H),4.07-4.26(m,3H),6.97-7.01(m,2H),7.24-7.28(m,1H)。MS m/z 460(M+H)$^+$。反式异构体 :^{1}HNMR(400MHz, $cdcl_3$) δ 1.11-1.39(m,21H),1.40-2.02(m,4H),2.52-3.14(m,4H),3.33-3.55(m,3H),3.64(s, br.,2H),3.98-4.35(m,3H),4.37-4.80(m,

1H),6.91-7.12(m,2H),7.24-7.30(m,1H)。MS m/z 460(M+H)$^+$

[1956] 步骤 2:顺式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1957] 在氮气气氛中,将顺式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.03g,4.42mmol) 溶于 MeOH(16mL) 中,并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水 (1.600mL) 中的氢氧化钠 (0.177g,4.42mmol),并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺 (50% 重量,在水中,0.271mL,4.42mmol)。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 3.5 小时。然后将该混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (20mL,120.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。加入 DCM 和水。分离各相,使有机相通过相分离器,蒸发,得到黄色半固体。在 XBridge C18 柱 (10μM250x50ID mm) 上用制备 HPLC(注射 3 次) 纯化该化合物,使用 10-50% 乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度,经过 20 分钟,流速 100mL/min。分离白色固体状的顺式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.358g,72 %)。^{1}HNMR(600MHz, cdcl$_3$) δ 1.22-1.33(m,18H),1.80-2.10(m,4H),2.59-2.67(m,1H),2.71-2.78(m,1H),2.92-2.98(m,1H),3.07-3.15(m,1H),3.55(s,3H),3.97(dd,1H),4.18-4.27(m,1H),5.68(s,1H),6.92(d,2H),7.22(s,1H)。MS m/z 429(M+H)$^+$

[1958] 步骤 3:(2R,4S)-2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1959] 对顺式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.358g,3.16mmol) 进行手性制备 HPLC(柱 :Chiralcel OJ(250x20),5μm 粒径,移动相 :庚烷 /EtOH/FA 90/10/0.1,流速 18mL/min),得到 (2R,4S)-2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (550mg,40%),手性纯度 99.6% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = +14.7$(乙腈,c = 1) 和 (2S,4R)-2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (619mg,45%),手性纯度 99.7% ee,旋光度$[\alpha]_D^{20} = -11.2$(乙腈,c = 1)。

[1960] 步骤 4:5-((2R,4S)-2-(3,5- 二叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1961] 将 (2R,4S)-2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (550mg,1.28mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,10mL,57.10mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,用制备 HPLC 纯化残余物 (仪器 :FractionLynx III,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-((2R,4S)-2-(3,5- 二叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (315mg,66 %)。^{1}HNMR(600MHz, cd$_3$od) δ 1.30(s,18H),1.58-1.67(m,1H),1.80(dq,1H),2.17-2.27(m,2H),2.85-3.14(m,4H),3.41-3.51(m,2H),5.73(s,1H),7.07-7.13(m,2H),7.36-7.40(m,1H)。HRMS[$C_{23}H_{34}N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :371.2698。实测值 :371.2714

[1962] 实施例 147

[1963] 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二叔丁基苄基) 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1964] 将 (2S,4R)-2-(3,5- 二叔丁基苄基)-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (619mg,1.44mmol)(得自于实施例 146,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙

酸中，10mL，57.10mmol）中，并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物（仪器：FractionLynx III，移动相：5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm），得到 5-((2S,4R)-2-(3,5- 二叔丁基苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮（330mg，61%）。^{1}HNMR(600MHz，cd_3od) δ 1.30(s，18H)，1.63(q，1H)，1.80(dq，1H)，2.19-2.27(m，2H)，2.86-3.18(m，4H)，3.43-3.56(m，2H)，5.73(s，1H)，7.10(d，2H)，7.37-7.40(m，1H)。HRMS[$C_{23}H_{34}N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值：371.2698。实测值：371.2693

[1965] 实施例 148

[1966] 5-（反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1967] 步骤 1：反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1968] 在氮气气氛中，将反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基）-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯（0.734g，1.60mmol）溶于 MeOH(5mL) 中，并冷却至 -40℃。在 10 分钟期间内加入溶于水（0.500mL）中的氢氧化钠（0.064g，1.60mmol），并将无色溶液在 -40℃下继续搅拌 20 分钟。在 8 分钟期间内加入羟胺（50% 重量，在水中，0.098mL，1.60mmol）。将得到的溶液在 -40℃下搅拌 4 小时。然后将该混合物转移到预热（80℃）的 6M 盐酸溶液（8mL，48.00mmol）中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 20 分钟。加入 DCM 和水。分离各相，并使有机相通过相分离器，蒸发，得到黄色半固体状的粗品反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯（0.723g，106%）。MSm/z 429(M+H)$^+$

[1969] 步骤 2：5-（反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3-(2H)- 酮

[1970] 将反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基）-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯（155mg，0.36mmol）溶于溴化氢（33%，在乙酸中，3mL，17.13mmol）中，并将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，用制备 HPLC 纯化残余物（仪器：FractionLynx III，移动相：5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm），得到 5-（反式 -2-(3,5- 二叔丁基苄基）哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮（69mg，51 %）。^{1}HNMR(600MHz，DMSO) δ 1.26(s，18H)，1.45-1.53(m，1H)，1.69-1.87(m，3H)，2.58-2.72(m，3H)，2.83-2.93(m，2H)，3.09-3.16(m，1H)，5.64(s，1H)，6.99(d，2H)，7.18-7.23(m，1H)。HRMS[$C_{23}H_{34}N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值：371.2698。实测值：371.2688

[1971] 实施例 149

[1972] 5-((2R,4S)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1973] 步骤 1：反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯和顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1974] 在 50℃，在氮气气氛中，将悬浮在 THF(100mL) 中的氯化镁（3.13g，32.90mmol）和 3- 乙氧基 -3- 氧代丙酸钾（5.60g，32.90mmol）用特大号搅拌棒搅拌 18 小时，然后冷却至室温（烧瓶 1）。在氮气气氛中，向 2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-1-（甲氧羰基）哌啶 -4- 甲酸（5.16g，18.28mmol）（参考化合物 62）在甲基四氢呋喃（100mL）中的悬浮液中加入二（1H- 咪唑 -1- 基）甲酮（4.77g，29.42mmol）。将得到的混合物在室温下搅拌 19 小时（烧瓶 2）。用转移针头将烧瓶 2 的内含物转入烧瓶 1 中。用 THF(35mL) 洗涤。将得到的悬浮液在室温下搅拌 24 小时。加入 3.8M HCl（大约 200mL），并将得到的双相混合物大力搅拌 30 分钟。加入 MTBE，并将各相分离。用 MTBE 再次提取水相。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机

层，蒸发。通过 Biotage 纯化残余物 (Biotage® KP-SIL 340g 柱，1 个 CV，20％ EtOAc 在庚烷中的溶液，然后 20％＝＞ 60％，7 个 CV)。分离浅黄色油状的反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.15g，18％）和顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.27g，35％）。顺式异构体：^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.19-1.28(m,3H)，1.60-1.92(m,4H)，2.63-2.77(m,2H)，2.85-3.04(m,2H)，3.42(s,2H)，3.61(s,3H)，3.85-3.94(m,1H)，4.05-4.22(m,3H)。MS m/z 353$(M+H)^+$。反式异构体：^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.19-1.31(m,3H)，1.39-1.66(m,2H)，1.67-1.98(m,2H)，2.71-3.07(m,4H)，3.33-3.73(m,5H)，3.99-4.33(m,3H)，4.57(d，br.，1H)。MS m/z 353$(M+H)^+$

[1975] 步骤 2：顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1976] 将顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (2.27g，6.44mmol) 溶于 MeOH(20mL) 中，并冷却至 -40℃。用 2 分钟加入溶于水 (2mL) 中的氢氧化钠 (0.258g，6.44mmol)，并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 25 分钟。然后，用 1 分钟加入羟胺 (50％，在水中，0.41mL，6.69mmol)，并在 -50 至 -40℃下继续搅拌 1 小时 40 分钟。然后将该反应混合物转移到预热 (80℃）的 6M 盐酸溶液 (30mL，180.00mmol) 中，并将混合物在 80℃下继续搅拌 30 分钟。然后冷却至室温。蒸发甲醇，然后加入水。用 DCM 提取三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，蒸发。在 XBridge C18 柱 (10μM 250x50IDmm) 上用制备 HPLC(注射 3 次）纯化该化合物，使用 0-25％乙腈在水 /MeCN/$NH_3$95/5/0.2 缓冲液中的梯度，经过 23 分钟，流速 100mL/min。分离无色固体状的顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.458g，70％）。^{1}HNMR(600MHz，$cdcl_3$) δ 1.79-1.97(m,3H)，1.99-2.12(m,1H)，2.62(dd,1H)，2.81(dd,1H)，2.89-2.99(m,1H)，3.07-3.17(m,1H)，3.59(s,3H)，3.98(dd,1H)，4.20-4.30(m,1H)，5.69(s,1H)。MS m/z322$(M+H)^+$

[1977] 步骤 3：(2R,4S)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯和 (2S,4R)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯

[1978] 对顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.25g，3.89mmol) 进行手性制备 HPLC(柱：Chiralcel OD(250x20)，5μm 粒径，移动相：庚烷 /EtOH/FA 90/10/0.1，流速 18mL/min)，得到 (2R,4S)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (502mg，40％)，手性纯度 98.9％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +23.7$（乙腈，c ＝ 1) 和 (2S,4R)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (512mg，41％)，手性纯度 99.1％ ee，旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -22.2$（乙腈，c ＝ 1)。

[1979] 步骤 4：5-((2R,4S)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基）异噁唑 -3(2H)- 酮

[1980] 将 (2R,4S)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基）哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.502g，1.56mmol) 溶于溴化氢 (33％，在乙酸中，10mL，142.75mmol) 中，并在室温下搅拌 20 小时，然后蒸发溶剂，并将残余物用制备 HPLC 纯化（仪器：FractionLynx II，移动相：5-95％ MeCN 在 0.2％ NH_3 中的梯度，pH10，柱：Xbridge Prep C18 5μmOBD 19*150mm)，得到 5-((2R,4S)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基）异噁

唑 -3(2H)- 酮。HRMS[$C_{15}H_{13}D_5N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :264.1760。实测值 :264.1751

[1981] 实施例 150

[1982] 5-((2S,4R)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1983] 将 (2S,4R)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.512g,1.59mmol)(得自于实施例 149,步骤 3) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,10mL,142.75mmol) 中,并在室温下搅拌 20 小时,然后蒸发溶剂,并将残余物用制备 HPLC 纯化 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD19*150mm),得到 5-((2S,4R)-2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮。HRMS[$C_{15}H_{13}D_5N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :264.1760。实测值 :264.1749

[1984] 实施例 151

[1985] 5-(反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1986] 步骤 1 :反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酯甲酯

[1987] 将反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 乙氧基 -3- 氧代丙酰基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.15g,3.26mmol)(得自于实施例 149,步骤 1) 溶于 MeOH(20mL) 中,并冷却至 -40℃。用 1 分钟加入溶于水 (2mL) 中的氢氧化钠 (0.131g,3.26mmol),并将得到的溶液在 -40℃下搅拌 20 分钟。用 1 分钟加入羟胺 (50%,在水中,0.208mL,3.39mmol),并在 -50 至 -40℃下继续搅拌 1 小时。然后将该反应混合物转移到预热 (80℃) 的 6M 盐酸溶液 (30mL,180.00mmol) 中,并将混合物在 80℃下继续搅拌 40 分钟。然后冷却至室温。蒸发甲醇,然后加入水。用 DCM 提取三次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,蒸发,得到橙色泡沫状的粗品顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (1.06g,101%)。MS m/z 322(M+H)$^+$

[1988] 步骤 2 :5-(反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮

[1989] 将顺式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5-4-(3- 氧代 -2,3- 二氢异噁唑 -5- 基) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 (0.204g,0.63mmol) 溶于溴化氢 (33%,在乙酸中,6mL,34.26mmol) 中,并在室温下搅拌 20 小时,然后蒸发溶剂,并将残余物用制备 HPLC 纯化 (仪器 :FractionLynx II,移动相 :5-95% MeCN 在 0.2% NH_3 中的梯度,pH10,柱 :Xbridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm),得到 5-(反式 -2- 苄基 -2,3,4,5,6-d_5- 哌啶 -4- 基) 异噁唑 -3(2H)- 酮 (29mg,23%)。HRMS[$C_{15}H_{13}D_5N_2O_2$+H]$^+$ 的计算值 :264.1760。实测值 :264.1747

[1990] 制备实施例的结晶形式的一般方法

[1991] 方法 A 中性形式

[1992] 在室温下,使物质在水中经过长时间形成浆液,然后过滤收集。

[1993] 方法 B 中性形式

[1994] 使物质在甲醇和二氯甲烷的混合物中形成浆液。慢慢地蒸发溶剂。

[1995] 方法 C HCl 盐

[1996] 在室温下,将物质溶于 1M HCl 中。过滤收集形成的 HCl 盐。

[1997] 方法 D HCl 盐

[1998] 将物质溶于 1.25M HCl 在甲醇中的溶液中。慢慢地蒸发溶剂。

[1999] 按照方法 A 制备实施例 14 和 104 的晶体形式。按照方法 B 制备实施例 55、65、115

和 143 的晶体形式。按照方法 C 制备实施例 14 和 104 的 HCl 盐的晶体形式。按照方法 D 制备实施例 10、18、55、65 和 143 的 HCl 盐的晶体形式。

实施例55的XRPD图谱

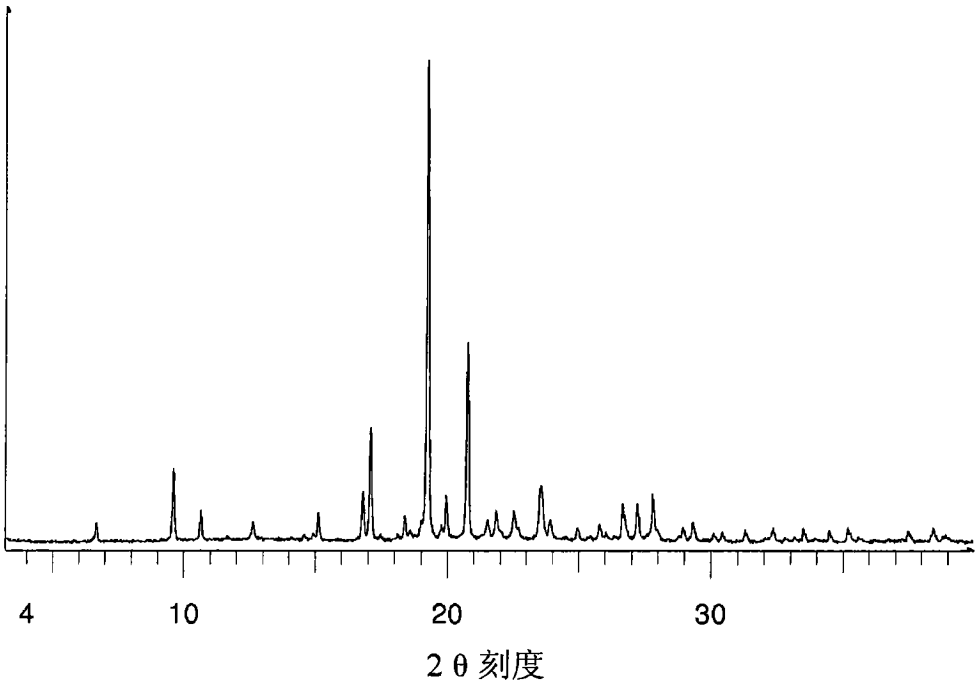


图 1

实施例55的HC1盐的XRPD图谱

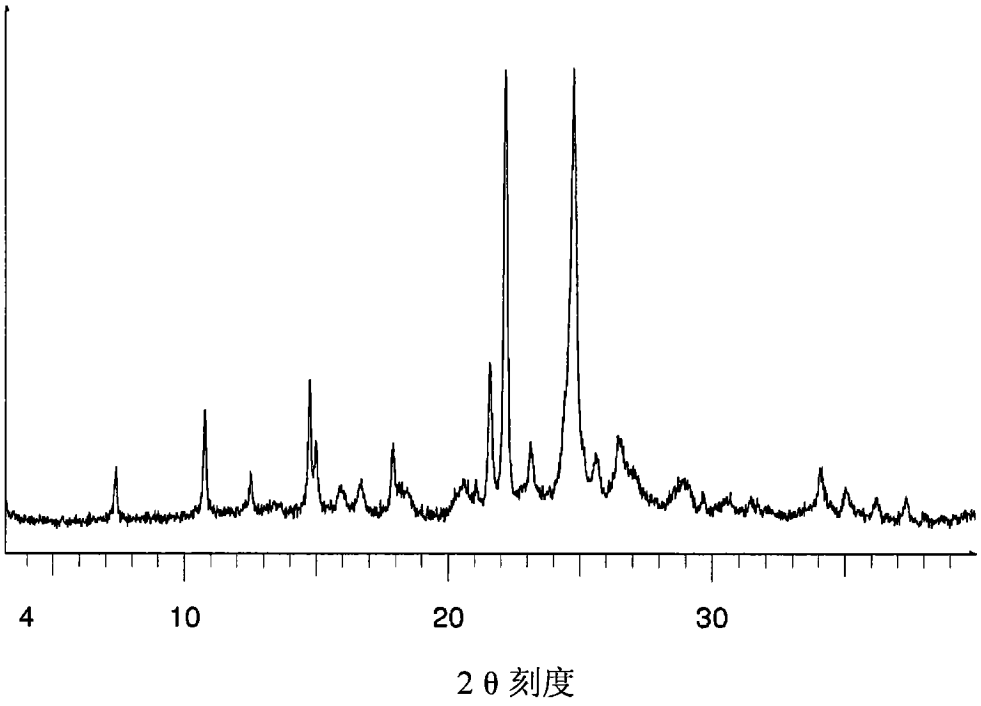


图 2

实施例143的XRPD图谱

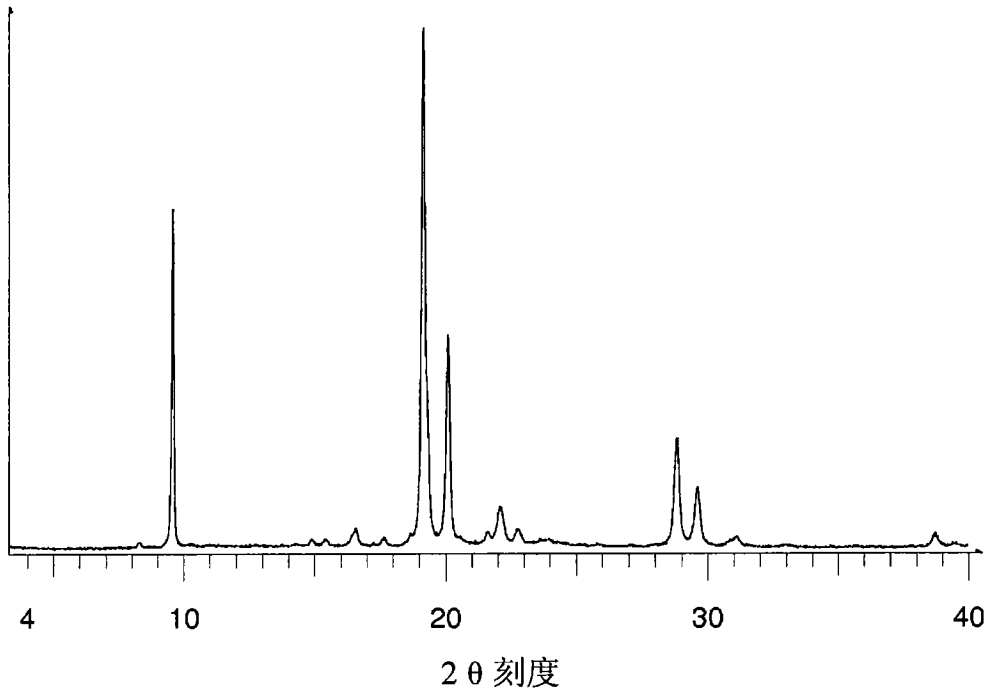


图 3

实施例143的HCl盐的XRPD图谱

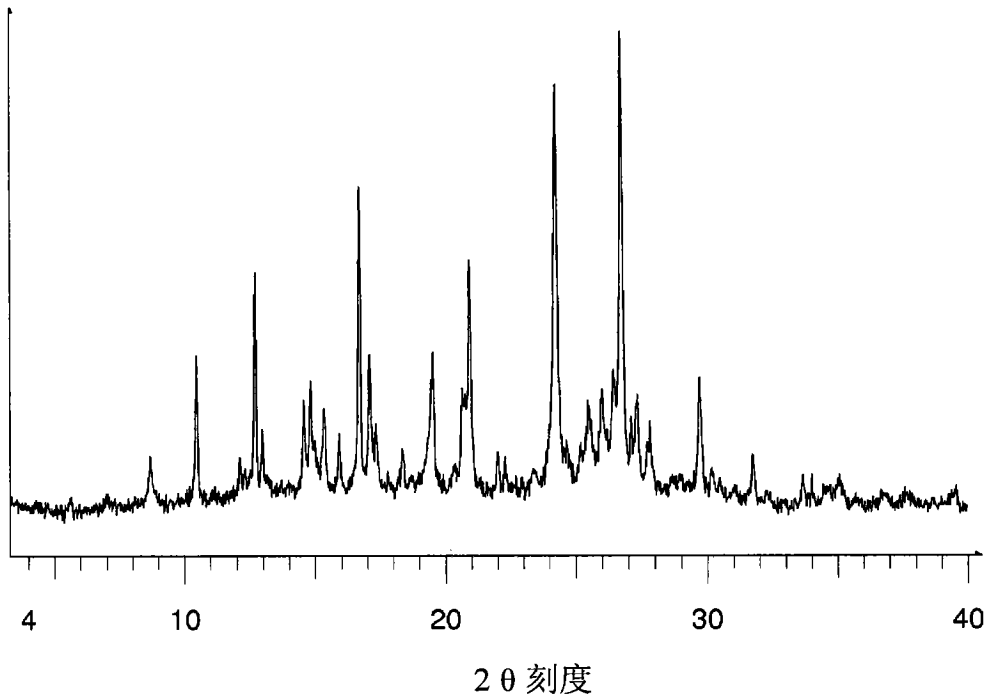


图 4

实施例104的XRPD图谱

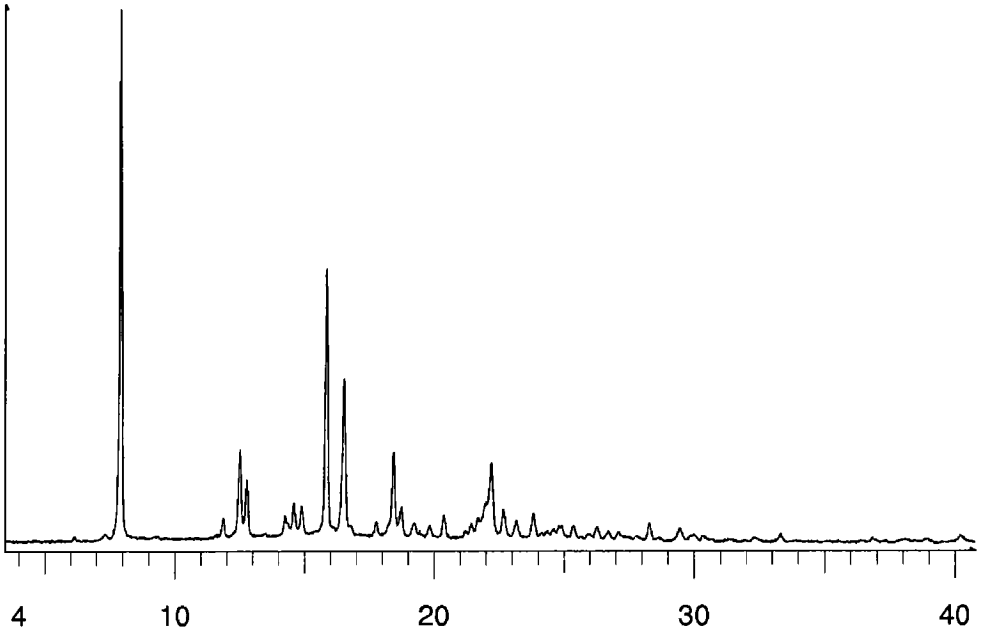


图 5

实施例104的HCl盐的XRPD图谱

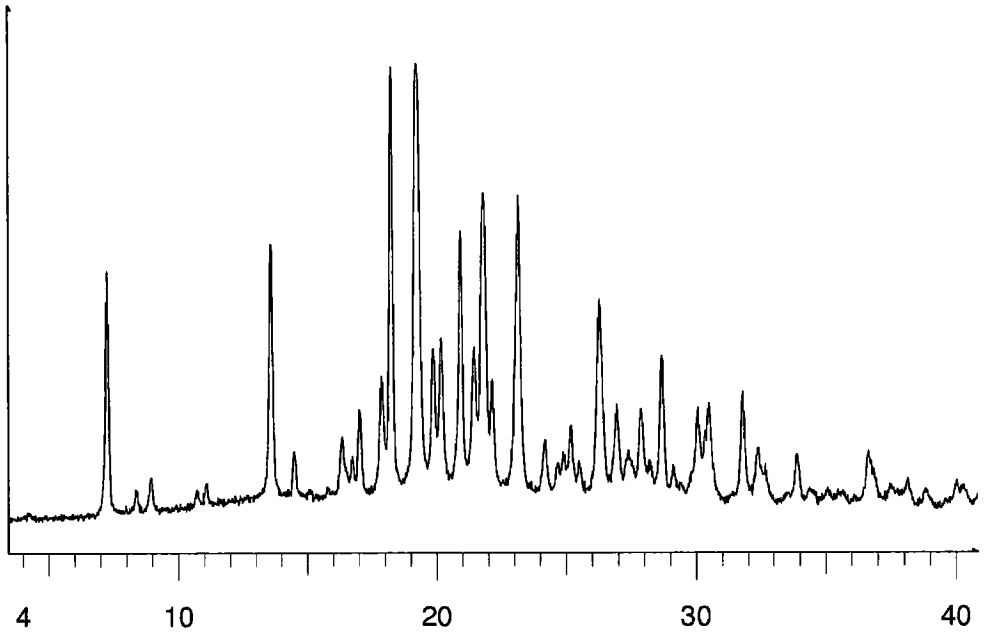


图 6

实施例65的XRPD图谱

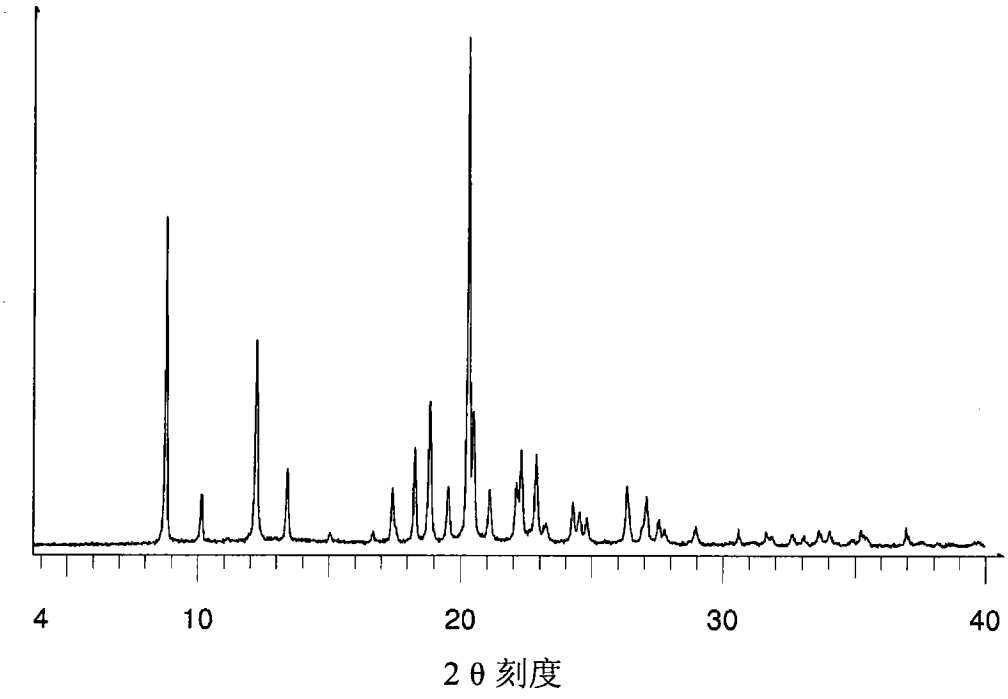


图 7

实施例65的HC1盐的XRPD图谱

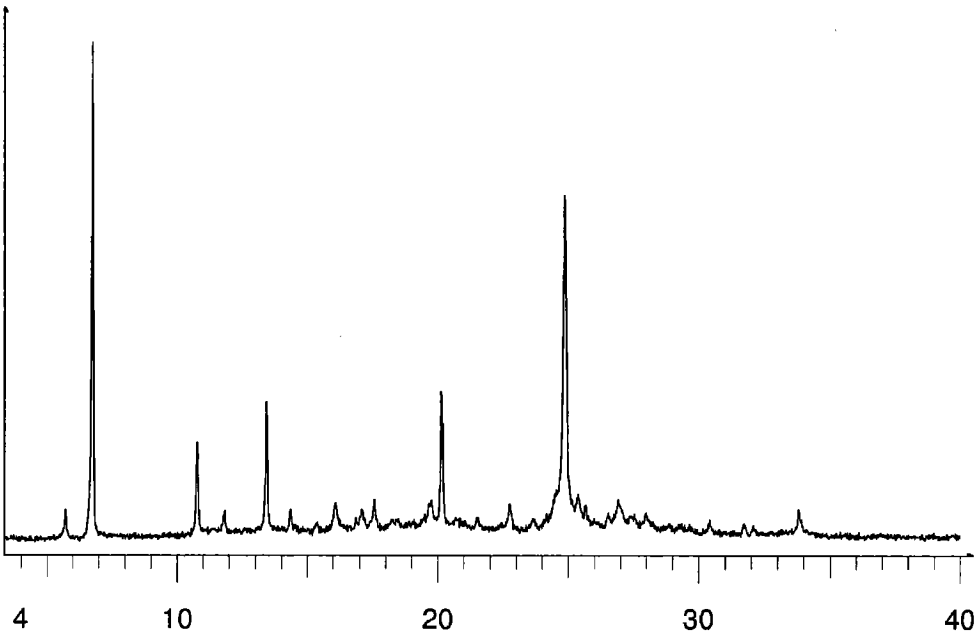


图 8

实施例14的XRPD图谱

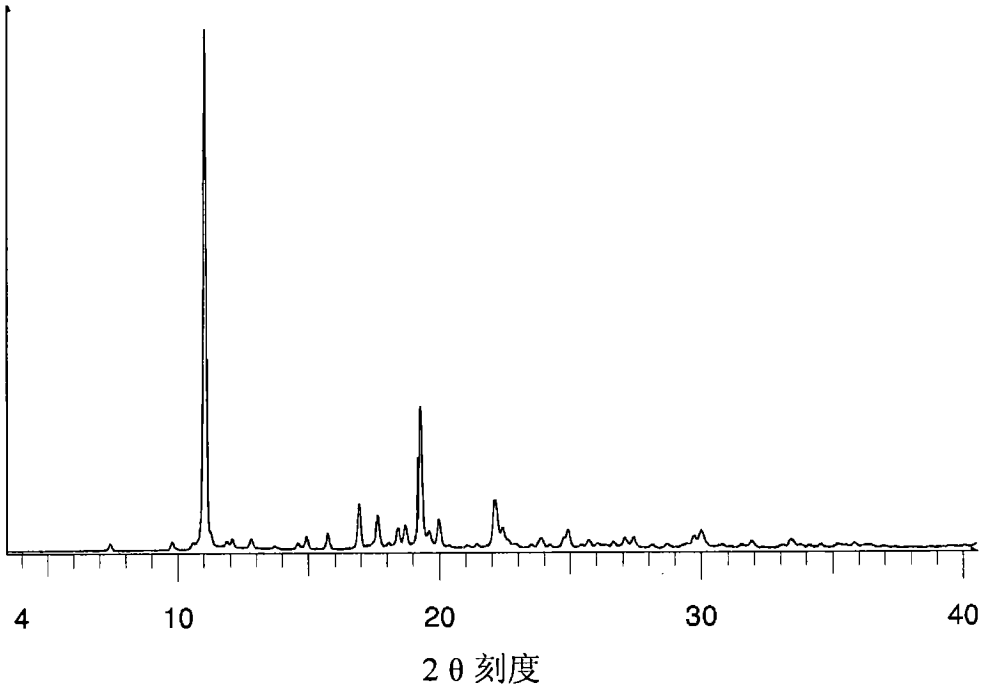


图 9

实施例14的HCl盐的XRPD图谱

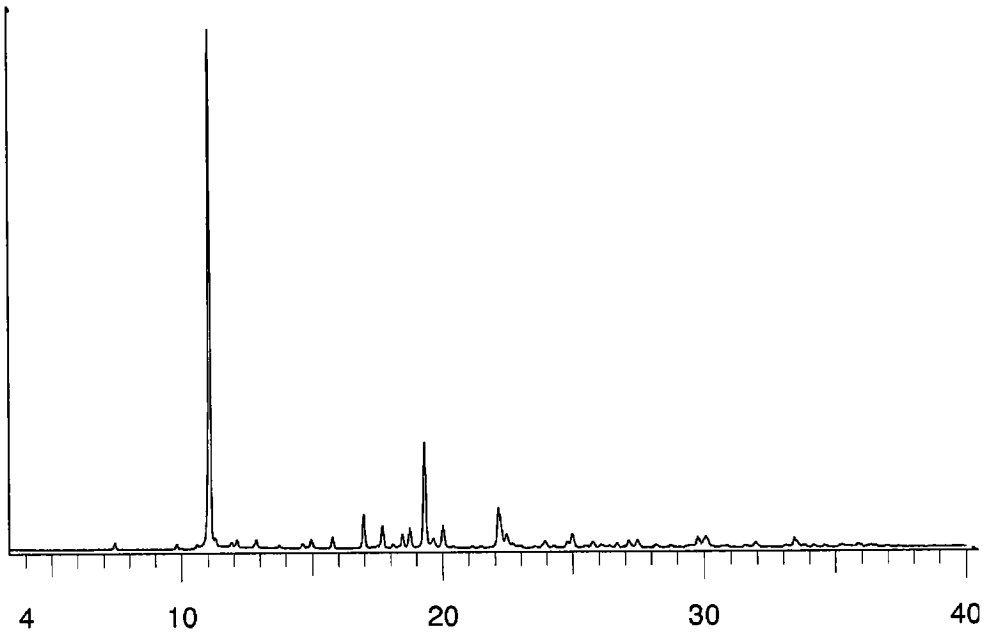


图 10

实施例18的HCl盐的XRPD图谱

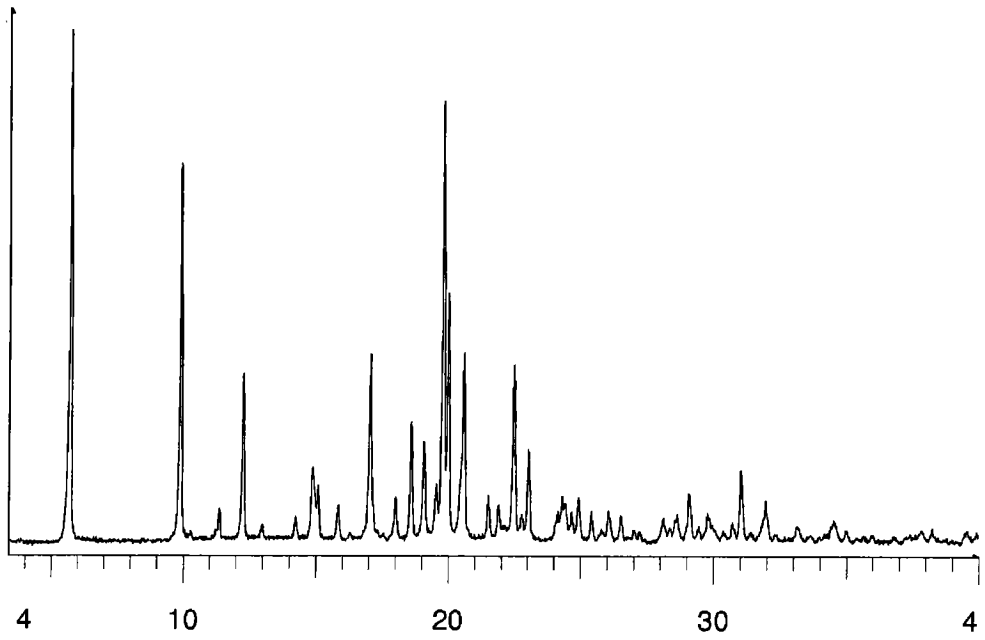


图 11

实施例115的XRPD图谱

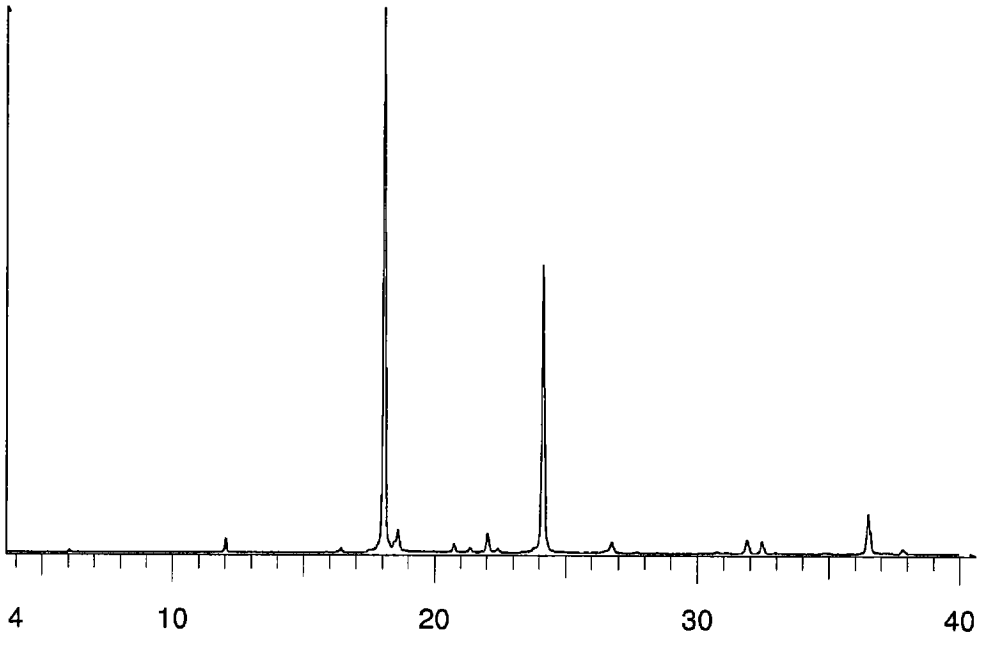


图 12

实施例10的HCl盐的XRPD图谱

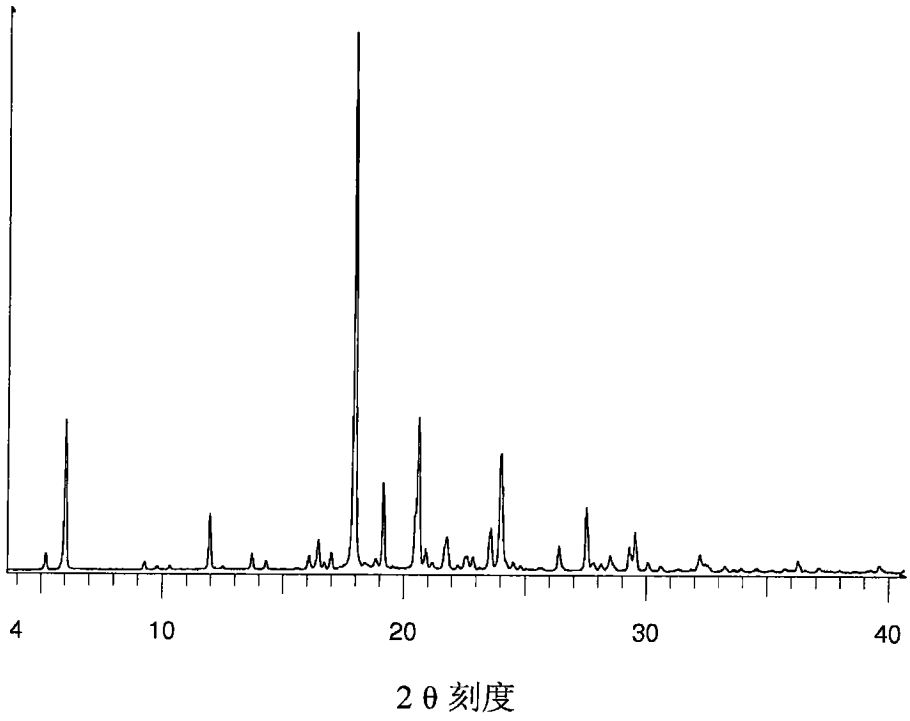


图 13