(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102395584 A
(43)申请公布日 2012.03.28

(21)申请号 201080016428.5

(22)申请日 2010.03.12

(30)优先权数据
0904287.0 2009.03.12 GB

(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.10.12

(86)PCT申请的申请数据
PCT/GB2010/050442 2010.03.12

(87)PCT申请的公布数据
WO2010/103335 EN 2010.09.16

(71)申请人 普洛希典有限公司
地址 英国牛津郡

(72)发明人 O·巴尔巴 S·H·戴维斯
M·C·T·法伊夫 R·P·吉瓦拉丹
K·L·斯科菲尔德 T·斯塔罗斯科
A·J·W·斯图尔特 S·A·斯温
D·M·维瑟尔

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
代理人 程伟

(51)Int.Cl.
C07D 413/14(2006.01)
A61K 31/4245(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 51 页

(54)发明名称

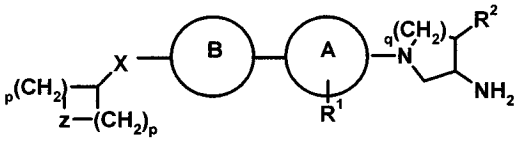
用于代谢疾病治疗的化合物

(57)摘要

本发明涉及具有作为GPR119激动剂的活性并且用于治疗包括II型糖尿病的代谢疾病的治疗化合物。

CN 102395584 A

1. 一种通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

其中，p 是 1 或 2；

当 p 是 2 时，Z 是 N-C(O)OR^4，N-C(O)NR^4R^5 或 N- 杂芳基，N- 杂芳基可任选被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、任选被 C_{1-4} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代；

当 p 是 1 时，Z 还可以是 -N-CH_2- 苯基，其中苯基任选被一个或两个独立地选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代；

A 是对位取代的苯基或对位取代的包含一个或两个氮原子的六元杂芳环；

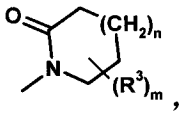
B 是包含一个或多个选自 N，O 和 S 的杂原子的五元杂芳环或对位取代的包含一个或两个氮的六元杂芳环；

当 B 是五元杂芳环时，X 是 -O-CR^6H- 或 -CR^7H-O-CR^6H-；和当 B 是六元芳杂环时，X 是 -O- 或 -CR^6H-O-；

R^1 是氢、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

q 是 1 或 2；

R^2 是：


任选被一个或多个卤素基团取代的苯基，或任选被一个或多个卤素或甲基基团取代的吡啶基；

R^3 独立地是卤素或甲基；

n 是 0 或 1；

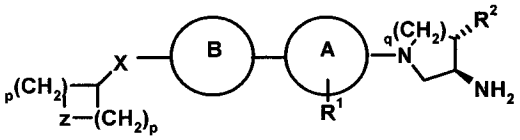
m 是 0，1 或 2；

R^4 是 C_{2-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中环烷基任选被 C_{1-4} 烷基取代；

R^5 是氢或 C_{1-4} 烷基；和

R^6 和 R^7 独立地是氢或 C_{1-2} 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如通式 (Ia) 所定义的立体化学：



(Ia)。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 p 是 2。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z 是 N-C(O)OR^4。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^4 是 C_{2-6} 烷基。

6. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z 是 N- 杂芳基，其任选被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基，任选被 C_{1-4} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z 是任选被取代的噁二唑或嘧啶。

8. 根据上述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是苯基、吡啶基或嘧啶基。

9. 根据上述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是氢。

10. 根据上述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 B 是噁二唑、噻唑或吡啶。

11. 根据上述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中当 B 是五元杂芳环时，X 是 $-O-CR^6H-$；和当 B 是六元杂芳环时，X 是 $-CR^6H-O-$。

12. 根据上述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 是被一个或多个卤素基团取代的苯基。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 是被一个或多个氟基团取代的苯基。

14. 根据上述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 和 R^7 独立地是氢或甲基。

15. 实施例 1 至 29 任一项定义的作为游离碱的化合物或其药学上可接受的盐。

16. 一种药物组合物，其包含根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

17. 一种用于治疗 GPR119 发挥作用的疾病或病症的方法，其包括为所需受试者施用有效量的根据权利要求 1 至 15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

18. 一种用于治疗 GPR119 和 DPP-IV 发挥作用的疾病或病症的方法，其包括为所需受试者施用有效量的根据权利要求 1 至 15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

19. 一种用于治疗 II 型糖尿病的方法，其包括为所需受试者施用有效量的根据权利要求 1 至 15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

20. 一种用于治疗肥胖症，代谢综合征（综合征 X），受损的葡萄糖耐受性，高血脂症，高甘油三酯血症，高胆固醇血症，HDL 低水平或高血压症的方法，其包括为所需患者施用有效量的根据权利要求 1 至 15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

用于代谢疾病治疗的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗包括 II 型糖尿病的代谢疾病的治疗化合物。特别地，本发明涉及具有作为 GPR119 激动剂的活性的化合物。

背景技术

[0002] 针对与非胰岛素依赖性 II 型糖尿病相关的病理生理学的药物具有许多潜在的副作用且无法充分用于高比例患者的血脂障碍和高血糖症。治疗通常使用节食、锻炼、降糖药和胰岛素以关注个别患者的需求，但是存在对新的抗糖尿病药物的持续需求，特别是具有较少的不良反应，可以更好地耐受的抗糖尿病药物。

[0003] 同样地，代谢综合征（综合征 X）使人类处于冠状动脉疾病的高风险中，并以一组风险因子作为其特征，包括向心性肥胖（腹部存在过多的脂肪组织），葡萄糖不耐症，高甘油三酯和低 HDL 胆固醇，和高血压。心肌缺血和微血管疾病具有与未经治疗的或控制不佳的代谢综合征相关的确定的发病率。

[0004] 肥胖症的特征在于相对于体型存在过多的脂肪组织量。临床上，通过体重指数 (BMI ；体重 (kg)/ 身高 $(m)^2$) 或腰围估算体脂肪质量。当 BMI 大于 30 时，则认为个体是肥胖的并存在超重的确定的医学后果。体重（特别是腹部体脂肪）的增加与糖尿病、高血压、心脏病、和许多其它健康并发症，如关节炎、中风、胆囊疾病、肌肉和呼吸问题、背痛乃至某些癌症的风险的增加相关，这是一段时间内公认的医学观点。

[0005] 存在对于新的抗糖尿病药物的持续需求，特别是具有较少的不良反应的耐受性好的抗糖尿病药物，特别是中和体重 (weight neutral) 或优选引起体重减轻的药剂。

[0006] 在 WO00/50562 文中，GPR119（以前被称为 GPR116）是经 SNORF25 鉴定的 GPCR，上述文献公开了人类和大鼠的受体，US 6,468,756 也公开了小鼠的受体（序列号 ：AAN95194（人类），AAN95195（大鼠）和 ANN95196（小鼠））。

[0007] 人体中，GPR119 在胰腺、小肠、结肠和脂肪组织中表达。人类 GPR119 受体的表达特性表明其作为糖尿病治疗靶标的潜在效用。

[0008] GPR119 激动剂已显示可刺激 GLP-1 从胃肠道中释放。在这种情况下，GPR119 激动剂 (1) 增强葡萄糖依赖性胰岛素从胰腺中释放，导致口服葡萄糖耐受性的改善 ；(2) 通过增加 β 细胞 cAMP 浓度以延缓疾病进程 ；和 (3) 可能通过 GLP-1 减少食物摄入的能力诱导体重减轻。

[0009] 国际专利申请 WO2005/061489，WO2006/070208，WO2006/067532，WO2006/067531，WO2007/003960，WO2007/003961，WO2007/003962，WO2007/003964，WO2007/116229，WO2007/116230，WO2007/138362，WO2008/081204，WO2008/081205，WO2008/081206，WO2008/081207，WO2008/081208，WO2009/050522，WO2009/050971，WO2010/004343，WO2010/004344，WO2010/004345，WO2010/004347 和 WO2010/00166 公开了 GPR119 受体激动剂。

[0010] 二肽基肽酶 IV(DPP-IV) 是普遍存在但却极其特殊的丝氨酸蛋白酶，其从 N 末端

倒数第二位置处含有 L- 脯氨酸或 L- 丙氨酸的多肽上裂解二肽。DPP-IV 抑制剂的研究显示 DPP-IV 的实质性作用是使 GLP-1 失活。通过延长 GLP-1 的作用持续时间，胰岛素分泌受到刺激，胰高血糖素释放受到抑制，胃排空放缓。DPP-IV 抑制剂可用于治疗 II 型糖尿病，DPP-IV 抑制剂的实例包括维达列汀、西他列汀、阿洛列汀和沙格列汀。

[0011] 组合使用 GPR119 激动剂和 DPP-IV 抑制剂的可能性已被提议，然而这需要为患者施用两种独立制剂产品或两种活性成分的共制剂 (co-formulation)，其内在问题在于实现两种活性成分在物理化学、药代动力学和药效学性质上的相容性。在本申请优先权日之后发布的国际专利申请 WO2009/034388 公开了具有作为 GPR119 激动剂和 DPP-IV 抑制剂的双重活性的化合物。

[0012] 本发明的化合物也具有作为 GPR119 激动剂和 DPP-IV 抑制剂的双重活性。

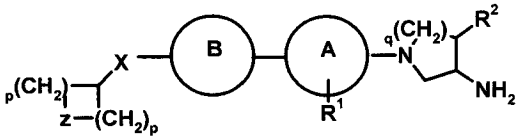
发明内容

[0013] 本发明涉及具有作为 GPR119 激动剂的活性，可能是 DPP-IV 抑制剂的化合物，所述化合物用于治疗包括 II 型糖尿病的代谢疾病。

[0014] 发明详述

[0015] 本发明提供通式 (I) 的化合物和其药学上可接受的盐：

[0016]



(I)

[0017] 其中，p 是 1 或 2；

[0018] 当 p 是 2 时，Z 是 N-C(O)OR^4，N-C(O)NR^{4}R^5 或 N- 杂芳基，N- 杂芳基可任选被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、任选被 C_{1-4} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代；

[0019] 当 p 是 1 时，Z 还可以是 -N-CH_2- 苯基，其中苯基任选被一个或两个独立地选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代；

[0020] A 是对位取代的苯基或对位取代的包含一个或两个氮原子的六元杂芳环；

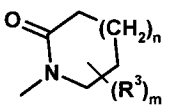
[0021] B 是包含一个或多个选自 N，O 和 S 的杂原子的五元杂芳环或对位取代的包含一个或两个氮的六元杂芳环：

[0022] 当 B 是五元杂芳环时，X 是 -O-CR^{6}H- 或 -CR^{7}H-O-CR^{6}H-；和当 B 是六元芳杂环时，X 是 -O- 或 -CR^{6}H-O-；

[0023] R^1 是氢、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0024] q 是 1 或 2；

[0025] R^2 是：

[0026] 

，任选被一个或多个卤素基团取代的苯基，或任选一个或多个被卤素或甲基基团取代的吡啶基；

[0027] R^3 独立地是卤素或甲基；

[0028] n 是 0 或 1 ;

[0029] m 是 0,1 或 2 ;

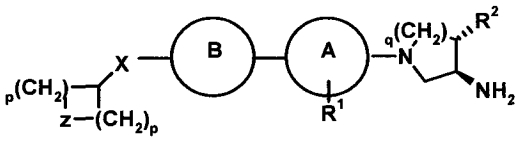
[0030] R^4 是 C_{2-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中环烷基任选被 C_{1-4} 烷基取代 ;

[0031] R^5 是氢或 C_{1-4} 烷基 ;和

[0032] R^6 和 R^7 独立地是氢或 C_{1-2} 烷基。

[0033] 在优选实施方案中,本发明的化合物具有如通式 (Ia) 所定义的立体化学,所述化合物显示 DPP-IV 抑制活性 :

[0034]



(Ia)

[0035] 在本发明的一个实施方案中,每个 p 独立地是 1 或 2,即形成四元、五元或六元环。在本发明的另一实施方案中,每个 p 都相同,即形成四元或六元环。本发明的化合物中 p 优选是 2。

[0036] 在本发明的一个实施方案中,Z 是 N-C(O)OR^4。

[0037] 在本发明的另一实施方案中,Z 是 N- 杂芳基,其任选被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、任选被 C_{1-4} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代。

[0038] 当 Z 是 N- 杂芳基时,优选的杂芳基包括噁二唑和嘧啶。

[0039] A 优选是苯基、吡啶基或嘧啶基。

[0040] R^1 优选是氢。

[0041] 在本发明的一个实施方案中,B 是五元杂芳环,在另一实施方案中,B 是六元杂芳环。

[0042] 当 B 是五元杂芳环时,X 优选是 -O-CR^6H- ;和当 B 是六元杂芳环时,X 优选是 -CR^6H-O-。

[0043] R^2 优选苯基或吡啶基,更优选苯基,甚至更优选被取代的苯基。

[0044] 当 R^2 是被一个或多个卤素基团取代的苯基时,优选被 1 至 3 个卤素基团取代,卤素基团优选是氟或氯,更优选是氟。

[0045] 当 R^2 是吡啶基时,优选是 2- 吡啶基。

[0046] 当 R^2 是被取代的吡啶基时,优选被 1 至 3 个卤素或甲基基团取代,更优选被一个或两个甲基基团取代。

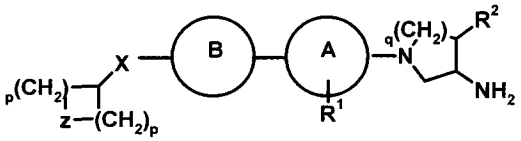
[0047] n 优选是 1。

[0048] R^4 优选是 C_{2-6} 烷基。

[0049] R^6 和 R^7 独立地优选是氢或甲基。

[0050] 可能被提及的一组化合物是通式 (Ib) 所示的化合物及其药学上可接受的盐 :

[0051]



（Ib）

[0052] 其中，p 是 1 或 2；

[0053] 当 p 是 2 时，Z 是 N-C(O)OR^4，N-C(O)NR^4R^5 或 N- 杂芳基，N- 杂芳基任选被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代；

[0054] 当 p 是 1 时，Z 是 -N-CH_2- 苯基，其中苯基任选被一个或两个独立地选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基和卤素的基团取代；

[0055] A 是对位取代的苯基或对位取代的包含一个或两个氮原子的六元杂芳环；

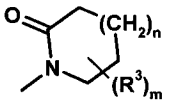
[0056] B 是包含一个或多个选自 N，O 和 S 的杂原子的五元杂芳环或对位取代的包含一个或两个氮的六元杂芳环：

[0057] 当 B 是五元杂芳环时，X 是 -O-CR^6H- ；和当 B 是六元芳杂环时，X 是 -O- 或 -CR^6H-O- ；

[0058] R^1 是氢、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0059] q 是 1 或 2；

[0060] R^2 是：

[0061]  或任选被一个或多个卤素基团取代的苯基；

[0062] R^3 独立地是卤素或甲基；

[0063] n 是 0 或 1；

[0064] m 是 0，1 或 2；

[0065] R^4 是 C_{2-6} 烷基；

[0066] R^5 是 C_{1-4} 烷基；和

[0067] R^6 是氢或 C_{1-2} 烷基。

[0068] 在通式 (Ib) 的化合物的优选实施方案中，其立体化学如通式 (Ia) 所定义。

[0069] 虽然每个变量的优选基团已通常如上所示独立地列出，本发明的优选化合物包括通式 (I) 的几个或每个变量选自每个变量的优选基团的化合物。因此，本发明旨在包括所有优选罗列基团的组合。

[0070] 本发明的化合物分子量优选小于 800，更优选小于 600。

[0071] 除另作陈述以外，此处使用的“烷基”是指碳链，其可以是直链的或支链的。烷基基团的实例包括乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基或叔丁基。

[0072] 术语“杂芳”环是指包含至多两个选自 N、O 和 S 的额外杂原子的五元或六元含 N 杂芳环。所述杂芳环的实例是吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。

[0073] 提及的有关 A 环和 B 环的对位取代是指 A 环上 -B- 基团和含 N 杂环以及 B 环上 -X- 和 -A- 基团的位置。

[0074] 此处描述的化合物可包含一个或多个不对称中心并可因此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有所述可能的非对映异构体及其外消旋混合物，其基本上纯化

的拆分的对映异构体，所有可能的几何异构体，和其药学上可接受的盐。本发明包括本发明的化合物的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。进一步地，还包括立体异构体的混合物和分离的具体立体异构体。在用于制备所述化合物的合成步骤中，或在使用本领域技术人员熟知的外消旋作用或差向异构化作用步骤时，所述步骤的产物可以是立体异构体的混合物。

[0075] 除另作具体地绘制或陈述以外，当本发明的化合物存在互变异构体时，本发明包括任何可能的互变异构体及其药学上可接受的盐，及其混合物。

[0076] 当本发明的化合物及其药学上可接受的盐以溶剂化物或多晶型形式存在时，本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型形式。只要溶剂是药理学上可接受的，形成溶剂化物的溶剂类型则无明确限制。例如，水、乙醇、丙醇、丙酮等均可使用。

[0077] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明的化合物显酸性时，可由药学上可接受的无毒的碱（包括无机碱和有机碱）方便地制备其相应的盐。衍生自所述无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐（正铜盐和亚铜盐）、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。衍生自药学上可接受的无毒的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺，以及环胺和取代胺（如天然存在的和合成取代的胺）的盐。可由其构成盐的其它药学上可接受的无毒的有机碱包括精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N’，N’－二苄基乙二胺、二乙胺、2－二乙基氨基乙醇、2－二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N－乙基吗啉、N－乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基还原葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等。

[0078] 当本发明的化合物显碱性时，可由药学上可接受的无毒的酸，包括无机酸和有机酸，方便地制备其相应的盐。所述酸包括，例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、枸橼酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、p－甲基苯磺酸等。

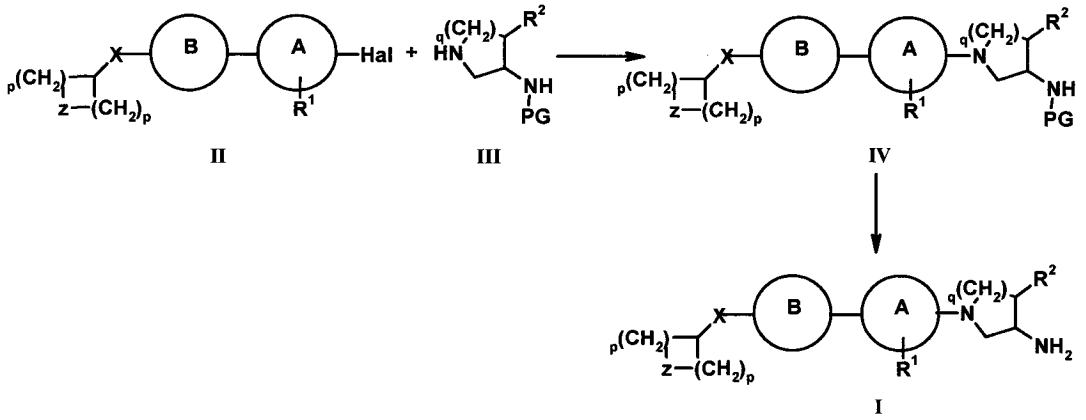
[0079] 因为本发明的化合物旨在药学使用，其优选提供基本上纯净的形式，例如至少60％纯净，更优选至少75％纯净，特别优选至少98％纯净（％是基于重量比）。

[0080] 可按照下述方法制备通式（I）的化合物，其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^6，A，B，X，Z，m，n，p，q 如通式（I）定义。PG 是保护基，Hal 是卤素且 E 是卤素或三氟甲磺酸酯。

[0081] 通式（I）的化合物可如方案 1 所概述的形式合成。在标准条件下，例如 DBU 和 DMSO 于 120℃，通过使用通式（III）的胺对适合的通式（II）的卤代芳香化合物进行 SN_{Ar} 取代以制备通式（IV）的化合物。可选择地，在 Buchwaid-Hartwig 条件下，如 $Pd_2(dba)_3$ 和 BINAP 在适合的溶剂（如甲苯）中于 110℃，通过适合的通式（II）的卤代芳香化合物和通式（III）的胺反应以制备通式（IV）的化合物。使用本领域技术人员熟知的标准条件对胺官能团脱保护以得到上述通式（I）的化合物。

[0082] 方案 1

[0083]

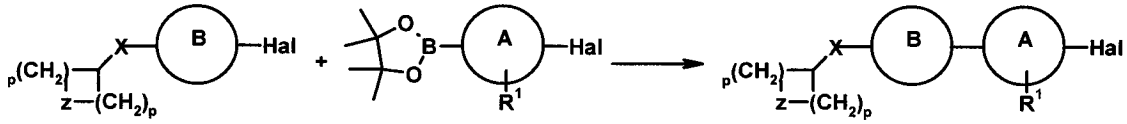


II III IV I

[0084] 通式 (II) 的构建模块，其中 B 是对位取代的包含一个或两个氮的六元杂芳环且 X 是 -O- 或 $-CR^6H-O-$，可如方案 2 所概述的形式合成。在标准的 Suzuki 条件下，如 [1,1- 双 (二苯基膦) 二茂铁] 氯化钯在适合的溶剂如 DMF/ 水中于 80℃，用通式 (VI) 的硼酸酯处理通式 (V) 的卤代芳烃。

[0085] 方案 2

[0086]

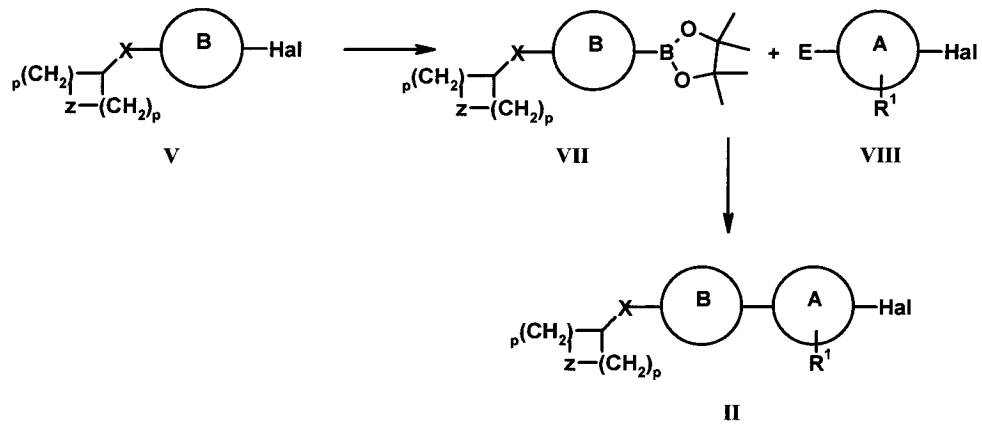


V VI II

[0087] 可选择地，通式 (II) 的构建模块，其中 B 是对位取代的包含一个或两个氮的六元杂芳环且 X 是 -O- 或 $-CR^6H-O-$，可如方案 3 所概述的形式合成。在适合的催化剂如 [1,1- 双 (二苯基膦) 二茂铁] 氯化钯存在的条件下，在适合的溶剂如 1,4- 二氧六环中于 110℃，通过通式 (V) 的卤代芳烃和联硼酸频哪醇酯反应以制备通式 (VII) 的芳基硼酸酯。在标准 Suzuki 条件下，例如 [1,1- 双 (二苯基膦) 二茂铁] 氯化钯在适合的溶剂如 DMF/ 水中于 80℃，通过通式 (VII) 的硼酸酯和通式 (VIII) 的卤代芳烃或芳基三氟甲磺酸酯反应以制备通式 (II) 的构建模块。

[0088] 方案 3

[0089]



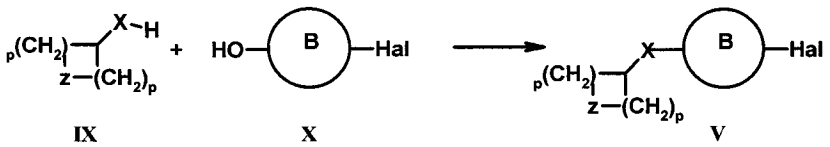
V VII VIII II

[0090] 通式 (V) 的构建模块，其中 B 是对位取代的包含一个或两个氮的六元杂芳环且 X 是 -O- 或 $-CR^6H-O-$，可如方案 4 所概述的形式合成。在标准的 Mitsonobu 条件下，例如使用偶氮二甲酰二哌啶和三丁基膦在适合的溶剂如甲苯中，可以用通式 (X) 的羟基芳烃处理通

式 (IX) 的醇。

[0091] 方案 4

[0092]

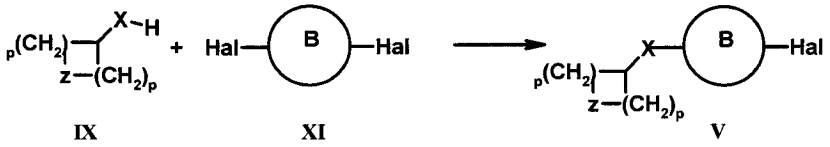


IX X V

[0093] 可选择地，通式 (V) 的构建模块，其中 B 是对位取代的包含一个或两个氮的六元杂芳环且 X 是 -O- 或 $-CR^6H-O-$，可如方案 5 所概述的形式合成。在标准的 SN_{Ar} 条件下，如 DBU 和 DMSO 于 120℃，用适合的通式 (XI) 的二卤代芳烃化合物处理通式 (IX) 的醇。

[0094] 方案 5

[0095]

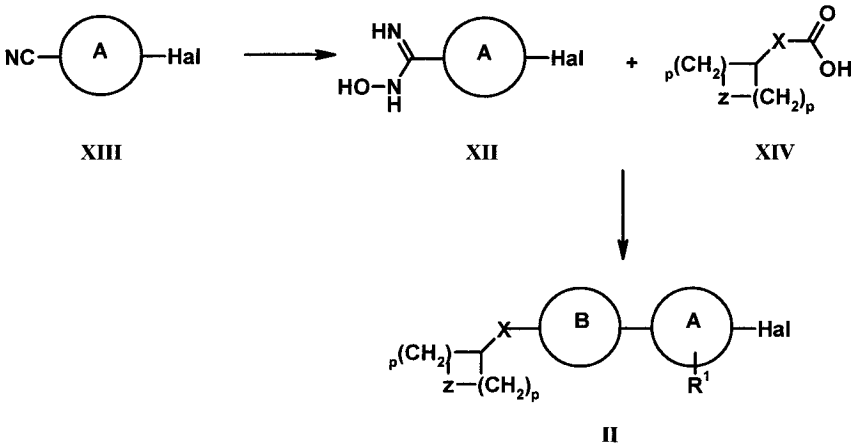


IX XI V

[0096] 通式 (II) 的构建模块，其中 B 是 1,2,4- 噁二唑 -5- 基且 X 是 $-O-CR^6H-$，可如方案 6 所概述的形式合成。在适合的碱如 K_2CO_3 存在的条件下，在适合的溶剂如乙醇 / 水中于 78℃，通过通式 (XIII) 的腈和盐酸羟胺反应以制备通式 (XII) 的偕胺肟。在标准条件下，如氯甲酸异丁酯和三乙胺在适合的溶剂如 DMF 中，通过通式 (XII) 的偕胺肟和通式 (XIV) 的酸反应以制备上述通式 (II) 的构建模块。

[0097] 方案 6

[0098]

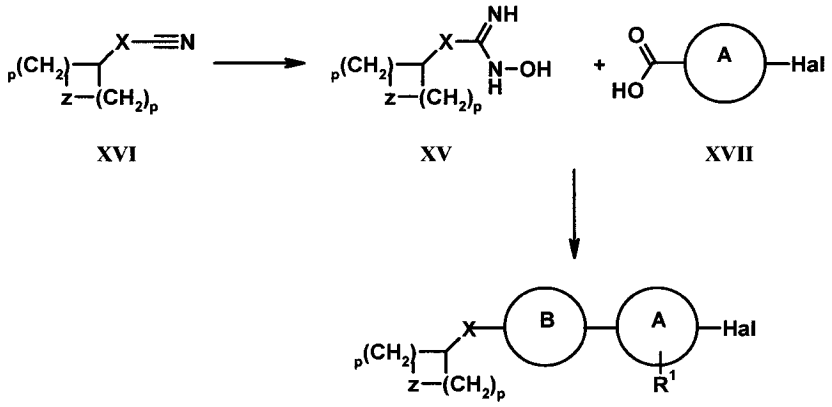


XIII XII XIV II

[0099] 通式 (II) 的构建模块，其中 B 是 1,2,4- 噁二唑 -3- 基且 X 是 $-O-CR^6H-$，可如方案 7 所概述的形式合成。在适合的碱如 K_2CO_3 存在的条件下，在适合的溶剂如乙醇 / 水中于 78℃，通过通式 (XVI) 的腈和盐酸羟胺反应以制备通式 (XV) 的偕胺肟。在标准条件下，如氯甲酸异丁酯和三乙胺在适合的溶剂如 DMF 中，通过通式 (XV) 的偕胺肟和通式 (XVII) 的酸反应以制备上述通式 (II) 的构建模块。

[0100] 方案 7

[0101]



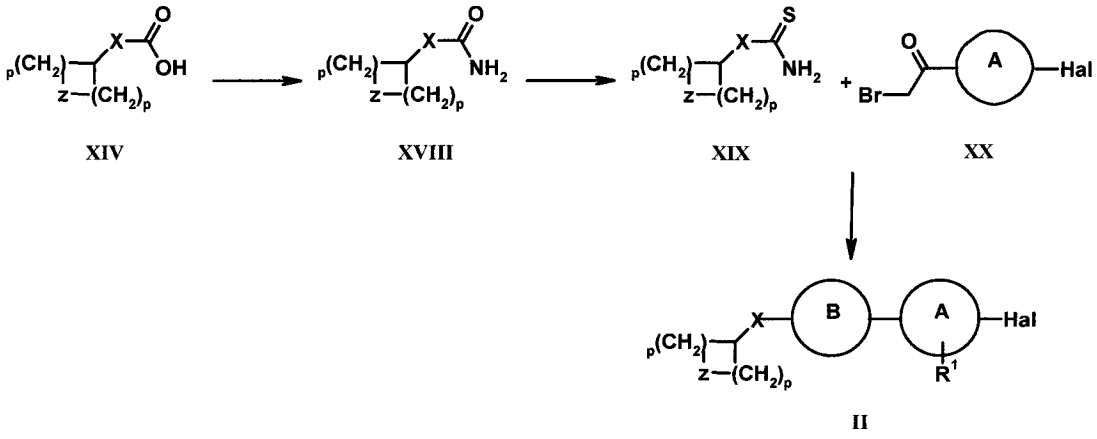
XVI XV XVII

II

[0102] 通式 (II) 的构建模块，其中 B 是噻唑 -2- 基且 X 是 -O-CR^{6}H-，可如方案 8 所概述的形式合成。在标准的酰胺偶联条件下，例如 HOBT 和 EDCI 在适合的溶剂如 DCM 中，通过通式 (XIV) 的酸和氨的 1,4- 二氧六环溶液反应以制备通式 (XVIII) 的伯酰胺。在标准条件下，例如使用 Lawesson 试剂在适合的溶剂如甲苯中回流，通过通式 (XVIII) 的伯酰胺的反应以制备通式 (XIX) 的硫代酰胺。在标准 Hantzsch 条件下，例如乙醇于室温，通过通式 (XX) 的溴代酮和通式 (XIX) 的硫代酰胺反应以制备上述通式 (II) 的构建模块。

[0103] 方案 8

[0104]



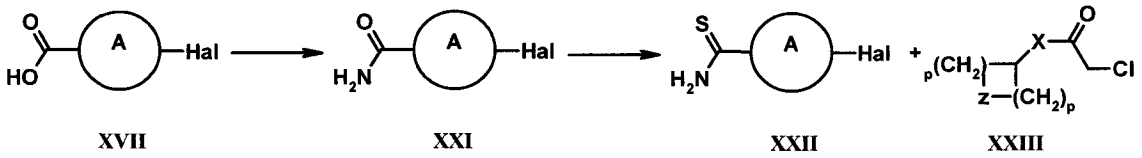
XIV XVIII XIX XX

II

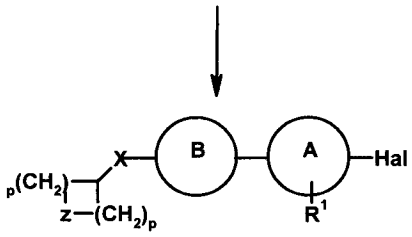
[0105] 通式 (II) 的构建模块，其中 B 是噻唑 -5- 基且 X 是 -O-CR^{6}H-，可如方案 9 所概述的形式合成。在标准的酰胺偶联条件下，例如 HOBT 和 EDCI 在适合的溶剂如 DCM 中，通过通式 (XVII) 的酸和氨的 1,4- 二氧六环溶液反应以制备通式 (XXI) 的伯酰胺。在标准条件下，例如使用 Lawesson 试剂在适合的溶剂如甲苯中回流，通过通式 (XVIII) 的伯酰胺的反应以制备通式 (XXII) 的硫代酰胺。在标准 Hantzsch 条件下，例如乙醇于室温，通过通式 (XXIII) 的氯代酮和通式 (XXII) 的硫代酰胺反应以制备上述通式 (II) 的构建模块。

[0106] 方案 9

[0107]



XVII XXI XXII XXIII

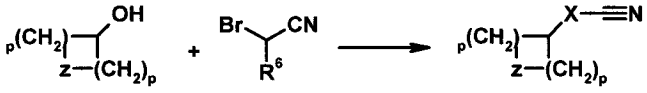


II

[0108] 通式 (XVI) 的构建模块，其中 X 是 -O-CR^{6}H-，可如方案 10 所概述的形式合成。在标准条件下，例如 NaH 在适合的溶剂如 THF 中于 0℃，用通式 (XXV) 的溴化物处理通式 (XXIV) 的醇。

[0109] 方案 10

[0110]



XXIV XXV XVI

[0111] 通式 (XX) 的构建模块可如方案 11 所概述的形式合成。在适合的溶剂如 THF 中，用三甲基苯基三溴化铵处理通式 (XXVI) 的酮。

[0112] 方案 11

[0113]

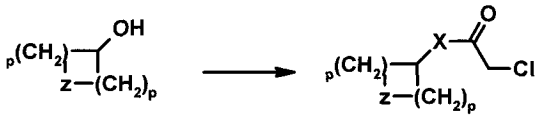


XXVI XX

[0114] 通式 (XXIII) 的构建模块，其中 X 是 -O-CR^{6}H-，可如方案 12 所概述的形式合成。在适合的碱如 K_2CO_3 存在的条件下，在适合的溶剂如 DMF 中，用 1,3- 二氯丙酮处理通式 (XXIV) 的醇。

[0115] 方案 12

[0116]



XXIV XXIII

[0117] 通式 (III) 的构建模块的实例和合成已在别处有所描述：Benbow 等人，WO2007/148185；Brackes 等人，Bioorg. Med. Chem. Lett.，2007，172005-2012；Pei 等人，J. Med. Chem.，2007，50(8)，1983-1987；Cox 等人，Bioorg. Med. Chem. Lett.，2007，17 4579-4583；Wright 等人，Bioorg. Med. Chem. Lett.，2007，175638-5642。

[0118] 通式 (IX) 的构建模块 (其中 p 是 2 且 X 是 -O- 或 -CR^{6}H-O-) 的合成已在别处有所描述：Fang 等人，WO2008/070692；Alper 等人，WO2008/097428；Wacker 等人，WO2009/012275。

[0119] 通式 (IX) 的构建模块 (其中 p 是 1 且 X 是 -O- 或 -CR^{6}H-O-) 的合成已在别处有

所描述 :Arnould 等人，WO2007/091046 ;Evans 等人，WO2008/079028。

[0120] 通式 (XIV) 的构建模块 (其中 X 是 -O-CR^{6}H-) 的合成已在别处有所描述 :Bertram 等人，WO2007/116229。

[0121] 其它通式 (I) 的化合物可通过类似于上述方法的方法或者自身所熟知的方法制备。有关通式 (I) 的化合物制备的进一步详情参见实施例。

[0122] 通式 (I) 的化合物可单独制备或作为包含至少两个 (例如 5 至 1000 个化合物和优选 10 至 100 个通式 (I) 的化合物) 的化合物库制备。使用本领域技术人员所熟知的步骤，通过组合的“分支和汇聚”途径或通过多重平行合成法，使用溶液或固相化学制备化合物库。

[0123] 在通式 (I) 的化合物合成中，可保护中间体化合物中易变的官能团，例如羟基、羧基和氨基基团。保护基可在通式 (I) 化合物合成中的任何阶段脱去或可存在于通式 (I) 的最终化合物中。关于多种易变官能团的保护途径和生成的受保护衍生物的裂解方法的综合性讨论已由，例如，Protective Groups in Organic Chemistry，T.W.Greene and P.G.M.Wuts，(1991)Wiley-Interscience，New York，2nd edition 提供。

[0124] 作为本发明的另一个方面，还包括上述通式 (I) 的化合物及其中间体的制备方法。

[0125] 由上述方案或实施例定义的任一新中间体同样包含于本发明的范围中。因此，根据本发明的另一个方面，提供如上定义的任一通式 (II)，(IV)，(V)，(XIV)，(XV)，(XVI)，(XVIII)，(XIX) 和 (XXIII) 的化合物。涉及通式 (I) 的化合物的上述优选变量组同样适合于中间体化合物。

[0126] 上述本发明的化合物具有作为 GPR119 激动剂的作用，例如用于治疗和 / 或预防糖尿病。基于所述用途，本发明的化合物通常以药物组合物的形式施用。

[0127] 本发明的化合物还可以用作双重 GPR119 激动剂 /DPP-IV 抑制剂，例如用于治疗和 / 或预防糖尿病。基于所述用途，本发明的化合物通常以药物组合物的形式施用。

[0128] 本发明还提供作为药物使用的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0129] 本发明还提供包含本发明的化合物与药学上可接受的载体组合的药物组合物。

[0130] 组合物优选由药学上可接受的载体和无毒的治疗有效量的本发明的化合物，或其药学上可接受的盐组成。

[0131] 此外，本发明还提供一种药物组合物，其用于通过调控 PGR119 和任选地 DPP-IV 治疗疾病，导致糖尿病的预防或治疗处理，所述药物组合物包含药学上可接受的载体和无毒的治疗有效量的本发明的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0132] 药物组合物可以任选包含其它治疗成分或佐剂。组合物包括适合于口服、直肠、局部和肠胃外 (包括皮下、肌肉内和静脉内) 施用方式的组合物，虽然在任何给定的情况下，最适合的方式取决于特定的主人以及施用活性成分针对的病症本质和严重性。药物组合物可方便地以单位剂量形式存在并且通过药学领域熟知的任何方法制备。

[0133] 实际上，根据常规的药学混合技术，作为活性成分的本发明的化合物或其药学上可接受的盐可与药用载体组合而形成亲密的混合物。载体可采用多种形式，这取决于施用所需的制剂形式，例如口服或肠胃外 (包括静脉内)。

[0134] 因此，药物组合物可作为适合于口服施用的独立单位存在，如每一包含预定量活

性成分的胶囊，扁囊剂或片剂。另外，组合物可以粉末、颗粒剂、溶液剂、水性液体悬浮剂、非水性液体、水包油乳剂或油包水液体乳剂的形式存在。除上面罗列的常规剂型以外，本发明的化合物或其药学上可接受的盐还可通过控释手段和 / 或递送装置施用。组合物可通过任何药学方法制备。通常，所述方法包括将活性成分和由一种或多种必要成分构成的载体建立联系的步骤。通常，通过同一地和亲密地使活性成分和液体载体或精细分离的固体载体或其两者混合以制备组合物。然后产物可方便地形成所需的剂型。

[0135] 药物组合物还可包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其它治疗活性化合物的组合。

[0136] 所用药用载体可以是，例如固体、液体或气体。固体载体实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体实例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体实例包括二氧化碳和氮气。

[0137] 制备用于口服剂型的组合物时，可采用任何便利的药用介质。例如，可使用水、甘油、油、酒精、矫味剂、防腐剂、着色剂等形成口服液体制剂如悬浮剂、酏剂和溶液剂；可使用如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等载体形成口服固体制剂如粉末、胶囊和片剂。由于其施用的简便性，片剂和胶囊是采用固体药用载体的优选口服剂量单位。任选地，可通过标准的含水或非水技术对片剂进行包衣。

[0138] 可通过压制或模塑制备包含本发明的组合物、任选一种或多种必要成分或佐剂的片剂。在适合的机器上，通过压制任选混有粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性或分散剂的以自由流动形式如粉末或颗粒存在的活性物质以制备压制片剂。在适合的机器上，通过模塑用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物以制备模塑片剂。每一片剂优选包含介于大约 0.05mg 至大约 5g 的活性成分和每一扁囊剂或胶囊优选包含介于大约 0.05mg 至大约 5g 的活性成分。

[0139] 例如，用于人类口服施用的制剂可包含介于大约 0.5mg 至大约 5g 的活性剂，混合有可能占全部组合物大约 5％至大约 95％不等的适当和便利量的载体材料。单位剂型通常包括介于大约 1mg 至大约 2g 的活性成分，典型地 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

[0140] 适合于肠胃外施用的本发明的药物组合物可制备成活性化合物在水中的溶液剂或悬浮剂。可包括适合的表面活性剂如，例如，羟丙基纤维素。也可在甘油、液态聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散剂。此外，可包括防腐剂以避免微生物的有害增长。

[0141] 适合于注射用途的本发明的药物组合物包括无菌的水溶液或分散剂。此外，所述组合物可以是用于临时制备所述无菌注射液或分散剂的无菌粉末的形式。总之，最终的注射用形式必须是无菌的并且必须是有效流动的以易于注射。所述药物组合物在生产和储藏的条件下必须是稳定的；因此，应优选避免微生物如细菌和真菌的污染作用保存。所述载体可以是包含，例如，水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇）、植物油及其适合的混合物的溶剂或分散剂介质。

[0142] 本发明的药物组合物可以为适合于局部使用的形式如，例如，气雾剂、霜剂、软膏剂、洗剂、隔离剂等。此外，所述组合物可以为适合于透皮装置使用的形式。可以使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐，通过常规的处理方法制备这些制剂。作为例子，通过使亲水性材料和水以及大约 5 重量％至大约 10 重量％的所述化合物一起混合以制备霜剂或

软膏剂，制备具有所需一致性的霜剂或软膏剂。

[0143] 本发明的药物组合物可以为适合于直肠施用的形式，其中所述载体是固体。优选混合物形成单位剂量栓剂。适合的载体包括可可脂和其它本领域常用的材料。通过首先将组合物与软化的或融化的载体混合，然后在模具中冷却并塑型，可方便地形成栓剂。

[0144] 除上述载体成分以外，上述药物制剂还可包括，视情况而定，一种或多种另外的载体成分如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等。此外，可包括其它佐剂以使制剂与预期接受者的血液等渗。包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐的组合物可以粉末或液体浓缩物的形式制备。

[0145] 通常，基于体重的每天近似于 0.01mg/kg 至大约 150mg/kg 的剂量水平在上述病症的治疗中是有作用的，或可选择地为每名患者每天大约 0.5mg 至大约 7g，。例如，通过施用每天每公斤体重大约 0.01 至 50mg 的化合物，或可选择地为每名患者每天大约 0.5mg 至大约 3.5g，可有效治疗肥胖症。

[0146] 然而，应理解对于任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素，其包括年龄、体重、健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、药物联用和接受治疗的特定疾病的严重性。

[0147] 本发明的化合物可用于治疗 GPR119 和任选地 DPP-IV 发挥作用的疾病或病症。

[0148] 因此，本发明还提供一种治疗由 GPR119 和任选地 DPP-IV 发挥作用的疾病或病症的方法，其包括为所需受试者施用有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐的步骤。所述疾病或病症为糖尿病、肥胖症、受损的葡萄糖耐受性、胰岛素耐受性和糖尿病并发症如神经病、肾病、视网膜病、白内障、心血管并发症和血脂异常）。而且对于对摄取的脂肪具有异常敏感性导致功能性营养不良的患者的治疗。本发明的化合物还可用于治疗代谢疾病如代谢综合征（综合征 X）、受损的葡萄糖耐受性、高脂血症、高甘油三脂血症、高胆固醇血症、低 HDL 水平和高血压症。

[0149] 本发明还提供一种治疗 II 型糖尿病的方法，其包括为所需患者施用有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0150] 本发明还提供一种治疗肥胖症、代谢综合征（综合征 X）、受损的葡萄糖耐受性、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 水平或高血压症的方法，其包括为所需患者施用有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0151] 本发明还提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐，其用于上述病症的治疗。

[0152] 本发明还提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗上述病症的药物中的用途。

[0153] 在本发明的方法中，术语“治疗”包括治疗的和预防的处理。

[0154] 与用于治疗糖尿病的已知的化合物或组合疗法相比，本发明的化合物可以显示出有利的性质。

[0155] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可单独施用或与一种或多种其它治疗活性化合物联用。其它治疗活性化合物可用于治疗与本发明的化合物相同的疾病或病症，或不同的疾病或病症。治疗活性化合物可同时、相继或分别施用。

[0156] 本发明的化合物可与其它活性化合物一起施用以治疗肥胖症和 / 或糖尿病，例如胰岛素或胰岛素类似物、胃脂肪酶抑制剂、胰脂肪酶抑制剂、磺酰脲及其类似物、双胍类例

如甲福明、α 2 激动剂、格列酮类、PPAR-γ 激动剂、混合 PPAR-α / γ 激动剂、RXR 激动剂、脂肪酸氧化抑制剂、α - 葡萄糖苷酶抑制剂、β - 激动剂、磷酸二酯酶抑制剂、降血脂剂、糖原磷酸化酶抑制剂、抗肥胖症剂例如胰脂肪酶抑制剂、MCH-1 拮抗剂和 CB-1 拮抗剂（或反激动剂）、淀粉不溶素拮抗剂、脂氧合酶抑制剂、生长抑素类似物、葡萄糖激酶活化剂、胰高血糖素拮抗剂、胰岛素信号传递激动剂、PTP1B 抑制剂、糖异生抑制剂、抗溶脂剂、GSK 抑制剂、丙甘肽受体激动剂、食欲抑制剂、CCK 受体激动剂、瘦素、含血清素 / 多巴胺能的抗肥胖症药物、再摄取抑制剂例如西布曲明、CRF 拮抗剂、CRF 键合蛋白、拟甲状腺药物化合物、醛糖还原酶抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、NHE-1 抑制剂或山梨醇脱氢酶抑制剂。

[0157] 包含施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它试剂（例如用于治疗糖尿病或肥胖症的另一试剂）的联合治疗法代表本发明的另一方面。

[0158] 本发明还提供用于治疗哺乳动物如人类的糖尿病的方法，所述方法包含为所需哺乳动物施用有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐和另一试剂，例如用于治疗糖尿病或肥胖症的另一试剂。

[0159] 本发明还提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐和另一试剂用于治疗糖尿病的用途。

[0160] 本发明还提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备与另一试剂联合治疗糖尿病的药物中的用途。

[0161] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐和其它试剂可以共同施用或相继施用或分别施用。

[0162] 共同施用包括施用同时包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐和其它试剂的制剂，或者同时或分别施用每种试剂的不同制剂。在本发明的化合物或其药学上可接受的盐和其它试剂的药理属性允许的情况下，优选两种试剂共同施用。

[0163] 本发明还提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐和另一试剂在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。

[0164] 本发明还提供包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐和另一抗糖尿病试剂和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还包含所述组合物在上述方法中的用途。

[0165] 本说明书中引用的所有出版物，包括但不限于专利和专利申请，以引用的形式并入本文，如同具体地、单独地提及每一单独的出版物以作为充分的说明以引用的形式并入本文。

[0166] 现在通过引用下列实施例来描述本发明，所述实施例是用于说明目的且不应被解释为本发明范围的限制。

具体实施方式

[0167] 材料和方法

[0168] 除非另外特殊说明，在 SiO_2(40-63 目）上进行柱色谱法。LCMS 数据获取如下：Atlantis 3μ C_{18} 柱 (3.0×20.0mm，流速＝ 0.85mL/ 分钟）用含有 0.1％ HCO_2H 的 H_2O-CH_3CN 溶液洗脱 6 分钟，于 220nm 处 UV 检测。梯度信息 :0.0-0.3 分钟 100％ H_2O ;0.3-4.25 分钟 :斜升至 10％ H_2O-90％ MeCN ;4.25-4.4 分钟 :斜升至 100％ MeCN ;4.4-4.9 分钟 :保持在 100％ MeCN ;4.9-6.0 分钟 :回到 100％ H_2O。使用电喷雾离子源在正性 (ES+) 或负性离子 (ES-) 模

式下获取质谱。

[0169] LCMS- 方法 2 数据获取如下 :Xbridge C18 柱 (2.1×50mm,2.5μM,流速 0.8mL/ 分钟) 用 MeCN-10mM NH_4HCO_3 溶液洗脱 1.5 分钟,于 215-350nm 处 UV 检测。梯度信息 :0-0.8 分钟 :98% MeCN 2% NH_4HCO_3 至 98% NH_4HCO_3 2% MeCN ;0.8-1.2 分钟 :保持在 98% NH_4HCO_3 2% MeCN。使用电喷雾离子源在正性 (ES+) 模式下获取质谱。

[0170] LCMS- 方法 3 数据获取如下 :Xbridge C18 柱 (2.1×50mm,2.55μM,流速 0.8mL/ 分钟) 用 MeCN-10mM NH_4HCO_3 溶液洗脱 5 分钟,于 215-350nm 处 UV 检测。梯度信息 :0-4 分钟 :98% MeCN 2% NH_4HCO_3 至 98% NH_4HCO_3 2% MeCN ;4-4.6 分钟 :保持在 98% NH_4HCO_3 2% MeCN。使用电喷雾离子源在正性 (ES+) 模式下获取质谱。

[0171] LCMS- 方法 4 数据获取如下 :Xbridge C18 柱 (3.0×150mm,5μM,流速 1.0mL/ 分钟) 用 MeCN-10mM NH_4HCO_3 溶液洗脱 5 分钟,于 215-350nm 处 UV 检测。梯度信息 :0-0.1 分钟 :保持在 5% MeCN 95% NH_4HCO_3 ;0.1-3.0 分钟 :5% MeCN 95% NH_4HCO_3 至 5% NH_4HCO_3 95% MeCN ;3.0-3.9 分钟 :保持在 5% NH_4HCO_3 95% MeCN。使用电喷雾离子源在正性 (ES+) 模式下获取质谱。

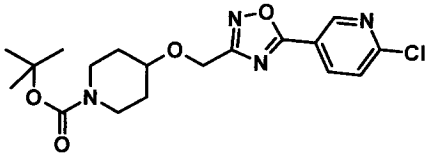
[0172] 在 Daicel chiralpak IA 250×20mm,5μM 柱上进行手性 -HPLC。

[0173] 缩略语和首字母缩略词 :AcOH :乙酸 ;atm :大气 ;BA :正丁胺 ;$CHCl_3$:氯仿 ;DBU :1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一 -7- 烯 ;DCM :二氯甲烷 ;DEA :二乙胺 ;DIPEA :二异丙基乙基胺 ;DMAP :二甲基吡啶 -4- 基胺 ;DMF :二甲基甲酰胺 ;DMSO :二甲亚砜 ;EDCI :(3- 二甲氨基丙基) 乙基碳二亚胺盐酸盐 ;EtOAc :乙酸乙酯 ;Et_2O :二乙醚 ;EtOH :乙醇 ;h :小时 ;HCl :盐酸 ;HCO_2H :甲酸 ;H_2O :水 ;HOBt :1- 羟基苯并三氮唑一水合物 ;HPLC :高效液相色谱法 ;IH :异己烷 ;IMS :工业用甲醇变性酒精 ;IPA :异丙醇 ;M :摩尔的 ;MeCN :乙腈 ;MeOH :甲醇 ;$MgSO_4$ 硫酸镁 ;min :分钟 ;MTBE :甲基叔丁基醚 ;$NaHCO_3$:碳酸氢钠 ;Na_2CO_3 :碳酸钠 ;NaOH :氢氧化钠 ;Na_2SO_4 :硫酸钠 ;NH_3 :氨 ;NH_4HCO_3 :碳酸氢铵 ;NH_4OH :氢氧化铵 ;Pd :钯 ;RT :保留时间 ;r.t. :室温 ;sat :饱和的 ;SCX :强阳离子交换树脂 ;SiO_2 :硅胶 ;THF :四氢呋喃 ;TFA :三氟乙酸 ;TFAA :三氟乙酸酐 ;TsOH :p- 甲基苯磺酸一水合物。

[0174] 下列化合物的合成已在别处描述 :4-(N- 羟基脒基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 :Bradley 等人,WO2007/003961 ;4-((R)-1- 羧乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 :Bertram 等人,WO2007116229 ;(3S,4S)-3,4- 二叠氮基 -1- 苄基吡咯烷 :Benbow 等人,WO2007/148185。其它化合物均为商业所得。

[0175] 制备例 1 :4-[5-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

[0176]

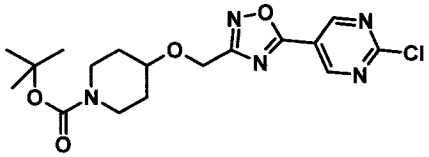


[0177] 向 6- 氯烟酸 (500mg,3.17mmol) 的 THF(25mL) 溶液中加入 EDCI(0.74g,3.89mmol),然后是 HOBt(583mg,3.81mmol),并于室温将反应搅拌 10 分钟。加入 4-(N- 羟基脒基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 (866mg,3.17mmol),于室温将反应搅拌 16 小时,然后真空除去溶剂。将所得残留物用 EtOAc(100mL) 和水 (50mL) 分液。分离有机相,并用饱和的

$NaHCO_3$ 溶液洗涤，然后用盐水洗涤并干燥 ($MgSO_4$)，然后真空除去溶剂。将残留物溶解于甲苯中并将反应加热至 110℃保持 16 小时。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc，70 ： 30) 以得到标题化合物 :RT ＝ 3.97 分钟，m/z(ES^+) ＝ 395.2$[M+H]^+$。

[0178] 制备例 2 :4-[5-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

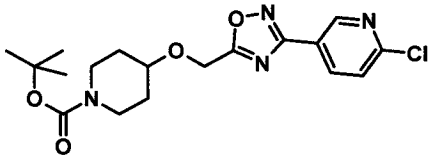
[0179]



[0180] 向 2- 氯嘧啶 -5- 羧酸 (100mg，0.63mmol) 的 THF(10mL) 溶液中加入 1,3- 二异丙基碳二亚胺 (99μL，0.63mmol)，并于室温将反应搅拌 10 分钟。加入 4-(N- 羟基脒基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 (172mg，0.63mmol)，于室温将混合物搅拌 72 小时。真空除去反应溶剂，并将所得残留物重新溶解于 EtOAc(100mL) 中。将有机混合物用水洗涤，然后用盐水洗涤并干燥 ($MgSO_4$)，然后真空除去溶剂。将残留物溶解于甲苯中并加热至 80℃保持 16 小时。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc，60 ： 40) 以得到标题化合物 :RT ＝ 3.77 分钟，m/z(ES^+) ＝ 396.1$[M+H]^+$。

[0181] 制备例 3 :4-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

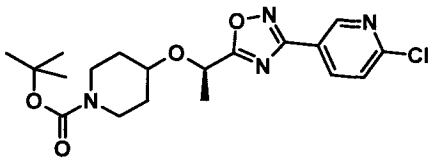
[0182]



[0183] 向 4- 羧甲氧基哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 (1.51g，5.83mmol) 的 THF(40mL) 溶液中加入 EDCI(1.11g，6.99mmol)，然后是 HOBt(0.95g，6.99mmol)，并于室温将反应搅拌 10 分钟。加入 6- 氯 -N- 羟基烟碱偕胺肟 (1.00g，5.83mmol)，并于室温将反应搅拌 17 小时，然后真空除去反应溶剂。将所得残留物用 EtOAc(200mL) 和水 (100mL) 分液，然后分离有机相，用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (100mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)，然后真空除去溶剂。将残留物溶解于甲苯中并加热至回流保持 20 小时，然后真空除去溶剂并将产物重新溶解于 EtOAc(200mL) 中。将溶液用水 (100mL) 洗涤，然后用盐水 (50mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过在 EtOAc/IH 中重结晶纯化以得到标题化合物 :RT ＝ 4.02 分钟，m/z(ES^+) ＝ 395.1$[M+H]^+$。

[0184] 制备例 4 :4-{(R)-1-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

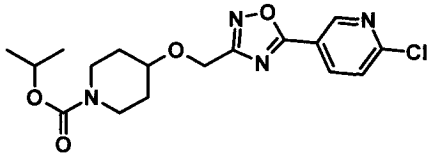
[0185]



[0186] 采用与制备例 3 所概述的步骤，通过 4-((R)-1- 羧乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯和 6- 氯 -N- 羟基烟碱偕胺肟反应制备标题化合物 :RT ＝ 4.20 分钟，m/z(ES^+) ＝ 409.2$[M+H]^+$。

[0187] 制备例 5 :4-[5-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

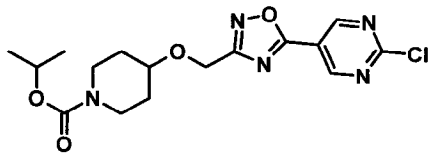
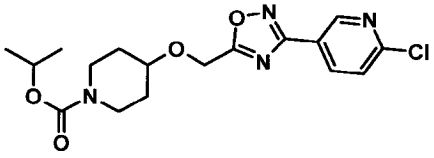
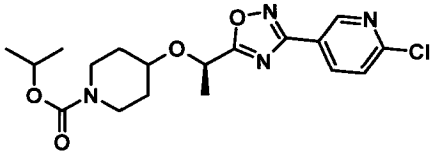
[0188]



[0189] 将 4-[5-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 (制备例 1,578mg,1.47mmol) 在 HCl 的二氧六环溶液 (4M,10mL) 中搅拌 2 小时,然后真空除去溶剂。向产物的 DCM(20mL) 溶液中加入三乙胺 (0.66mL,4.70mmol) 并将混合物冷却至 0℃。滴加氯甲酸异丙酯的甲苯溶液 (1M,1.76mL,1.76mmol),然后于室温将所得反应搅拌 16 小时。将粗混合物用 DCM(100mL) 稀释,用水 (50mL)、饱和的 Na_2CO_3 溶液 (50mL) 和盐水洗涤,然后干燥 (MgSO4)。真空除去溶剂以得到标题化合物 :RT = 3.75 分钟,m/z(ES$^+$) = 381.2[M+H]$^+$。

[0190] 采用与制备 5 所概述的步骤,由适当的受氯甲酸叔丁酯保护的化合物制备下列化合物 :

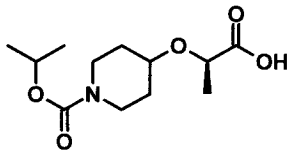
[0191]

制备例号	结构	名称	LCMS
6		4-[5-(6- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基]- 哌啶 -1- 羧酸异丙酯	RT=3.54 分钟, m/z (ES$^+$)=382.1 [*M*+H]$^+$
7		4-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯	RT=3.82 分钟, m/z (ES$^+$)=381.1 [*M*+H]$^+$
8		4-{(*R*-1-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯	RT=3.98 分钟, m/z (ES$^+$)=395.1 [*M*+H]$^+$

[0192]

[0193] 制备例 9 :4-((R)-1- 羧乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

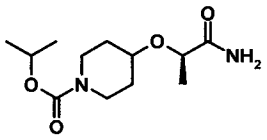
[0194]



[0195] 在氩气下，将 4- 羟基哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (10.0g，53.4mmol) 的 THF(100mL) 溶液在烘箱干燥的烧瓶中冷却至 0℃。分批加入氢化钠 (矿物油中 60％，8.55g，213.6mmol) 并于 0℃将所得混合物搅拌 1 小时，然后于室温搅拌 30 分钟。向反应中滴加 (S)-2- 溴丙酸 (4.82g，53.4mmol) 的 THF(40mL) 溶液，30 分钟后加入更多的 THF(60mL)，并于室温将混合物搅拌 16 小时。通过小心加入水淬灭反应，然后真空除去 THF。将所得含水混合物用 Et_2O 洗涤并用 2M HCl 酸化至 pH1。混合物用 EtOAc(2×150mL) 萃取，然后将有机部分合并、干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂以获得标题化合物 ：^1H NMR δ_H(400MHz，$CDCl_3$) ：4.97-4.86(m，1H)，4.19-4.09(m，1H)，3.89-3.79(m，2H)，3.66-3.58(m，1H)，3.18-3.08(m，2H)，1.91-1.80(m，2H)，1.65-1.50(m，2H)，1.47(d，J ＝ 7.0Hz，3H)，1.26-1.22(m，6H)。

[0196] 制备例 10 ：4-((R)-1- 氨甲酰基乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

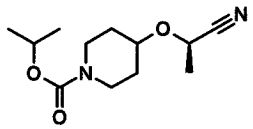
[0197]



[0198] 在氩气下，在烘箱干燥的烧瓶中，向 4-((R)-1- 羧乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 9，200mg，0.77mmol) 的 THF(10mL) 溶液中加入 EDCI(177mg，0.93mmol)，然后加入 HOBt(126mg，0.93mmol)，并于室温将反应搅拌 10 分钟。加入 NH_3 的二氧六环溶液 (0.5M，15μL，7.72mmol) 并于室温将反应搅拌 24 小时。真空除去溶剂并将所得残留物用 EtOAc(75mL) 和水 (25mL) 分液。除去有机层，用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (25mL) 洗涤，然后用盐水 (25mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc，5 ： 95，0 ： 100) 以得到标题化合物 ：RT ＝ 2.49 分钟 ；m/z(ES^+) ＝ 259.2$[M+H]^+$。

[0199] 制备例 11 ：4-((R)- 氰基甲基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

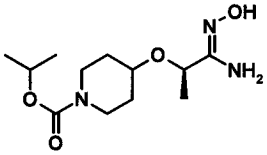
[0200]



[0201] 在氩气下，将 4-((R)-1- 氨甲酰基乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 10，200mg，0.78mmol) 的 THF 溶液在烘箱干燥的烧瓶中冷却至 0℃。向溶液中加入三乙胺 (320μL，2.34mmol)，然后加入 TFAA(165μL，1.16mmol)，并于此温度将混合物搅拌 1 小时。通过加入水将反应淬灭并用 DCM(100mL) 萃取混合物。将有机部分用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂以得到标题化合物 ：RT ＝ 3.62 分钟，m/z(ES^+) ＝ 240.1$[M+H]^+$。

[0202] 制备例 12 ：4-[(R)-1-(N- 羟基偕胺肟基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

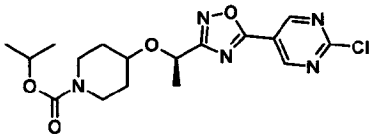
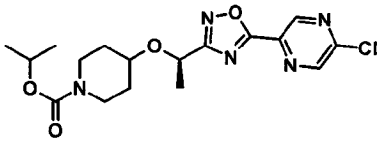
[0203]



[0204] 向 4-((R)- 氰基甲基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 11,51mg,0.02mmol) 的 EtOH(5mL) 溶液中加入羟胺 (水中 50 重量%,470μL,0.02mmol) 并将反应加热至 80℃保持 16 小时。真空浓缩混合物并将残留物用甲苯 (×3) 共沸以得到标题化合物 :RT = 2.02 分钟,m/z(ES+) = 274.1[M+H]+。

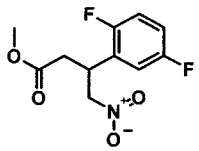
[0205] 采用与制备例 2 所概述的类似步骤,由 4-[(R)-1-(N- 羟基偕胺肟基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 12) 和适当的羧酸反应以制备下列化合物 :

[0206]

制备例号	结构	名称	LCMS
13		4-{(*R*)-1-[5-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯	RT=3.82 分钟, m/z (ES^+)=396.1 $[M+H]^+$
14		4-{(*R*)-1-[5-(5- 氯哌嗪 -2- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯	RT=3.88 分钟, m/z (ES^+)=396.1 $[M+H]^+$

[0207] 制备例 15 :3-(2,5- 二氟苯基)-4- 硝基丁酸甲酯

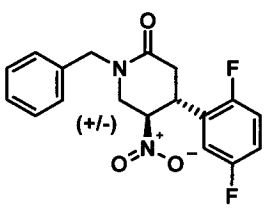
[0208]



[0209] 向 (2E)-3-(2,5- 二氟苯基) 丙烯酸 (21.10g,114.7mmol) 的 DCM 和 MeOH 的混合物 (DCM : MeOH,4 : 1,250mL) 溶液中加入三甲基硅烷基重氮甲烷溶液 (乙醚中 2M,57.34mL,114.7mmol) 经 15 分钟,并于室温将反应搅拌直至完成。滴加 AcOH 直至反应混合物变成无色,并真空除去溶剂。将残留物用 MeCN(114mL) 重新溶解,然后加入硝基甲烷 (7.45mL,137.6mmol)。将混合物冷却至 0℃,然后滴加 DBU(17.49mL,117.0mmol) 经 30 分钟。将反应升温至室温并搅拌 16 小时。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (IH : EtOAc,95 : 5,90 : 10) 以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz,$CDCl_3$) :7.18-7.00(m,3H),4.91-4.77(m,2H),4.27-4.17(m,1H),3.75(s,3H),2.91(m,2H)。

[0210] 制备例 16 :(反式)-1- 苄基 -4-(2,5- 二氟苯基)-5- 硝基哌啶 -2- 酮

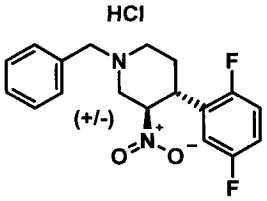
[0211]



[0212] 将3-(2,5-二氟苯基)-4-硝基丁酸甲酯(制备例15,16.27g,62.81mmol)、多聚甲醛(1.94g,64.63mmol)和苄胺(13.7mL,125.62mmol)在EtOH中的组合物在封管中加热至90℃保持16小时。反应完成后,将混合物用EtOAC(400mL)和2M HCl(600mL)分液。有机部分经分离,用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化(IH ： EtOAc,70 ： 30)以得到标题化合物:RT = 3.72分钟;m/z(ES^+) = 347.1$[M+H]^+$。

[0213] 制备例17:(反式)-1-苄基-4-(2,5-二氟苯基)-3-硝基哌啶盐酸盐

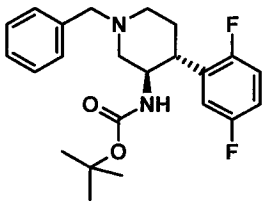
[0214]



[0215] 在氩气下,向(反式)-1-苄基-4-(2,5-二氟苯基)-5-硝基哌啶-2-酮(制备例16,10.44g,30.17mmol)的THF(90mL)溶液中加入硼烷二甲基硫醚复合物(DCM中2.0M,45.3mL,90.60mmol)并将反应加热至70℃保持3小时。冷却至室温后,将混合物用MeOH(20mL)稀释,然后加入1M HCl(30mL)。在真空除去溶剂之前,将混合物搅拌10分钟。加入另一部分的MeOH(20mL)和1M HCl(20mL)并将反应搅拌10分钟。真空除去溶剂以得到标题化合物:RT = 3.30分钟;m/z(ES^+) = 333.1$[M+H]^+$。

[0216] 制备例18:[(3R,4R)-1-苄基-4-(2,5-二氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

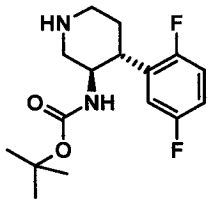
[0217]



[0218] 将(反式)-1-苄基-4-(2,5-二氟苯基)-3-硝基哌啶盐酸盐(制备例17,11.12g,30.17mmol)和锌粉(15.69mg,241.36mmol)在AcOH(55mL)和EtOH(55mL)的混合物中的组合物加热至80℃。反应完成后,将混合物过滤并真空除去溶剂。向残留物的MeOH(30mL)溶液中加入HCl的二氧六环(4M,30mL)溶液,并真空除去溶剂。将材料用Et_2O(×2),然后用甲苯(×3)研磨以得到作为盐酸盐的胺。向冷却至0℃的产物在THF(150mL)和水(75mL)的混合物中的溶液中加入三乙胺(12.6mL,90.51mmol),然后是焦碳酸二叔丁酯(9.59g,45.26mmol)。将反应达到室温并搅拌16小时,直至完成。将混合物用EtOAc(750mL)和水(200mL)分液并分离有机相。将水相用EtOAc(500mL)萃取,然后将有机部分合并,干燥($MgSO_4$)并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化(IH ： EtOAc,80 ： 20)并通过手性HPLC进一步纯化(IH ： IPA ： DEA 90 ： 10 ： 0.1,15ml/分钟,270nm,RT = 9.8分钟)以得到标题化合物:RT = 2.68分钟;m/z(ES^+) = 403.2$[M+H]^+$。

[0219] 制备例19:[(3R,4R)-4-(2,5-二氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

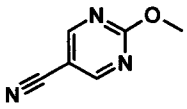
[0220]



[0221] 将[(3R,4R)-1-苄基-4-(2,5-二氟苯基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(制备例18,1.89g,4.70mmol)的MeOH(94mL)溶液以每分钟1mL的流速通过H-Cube仪器(10%pd/C Catcart 70,30bar,80℃)。真空除去溶剂以得到标题化合物:RT=2.37分钟;m/z(ES^+)=313.2$[M+H]^+$。

[0222] 制备例20:2-甲氧基嘧啶-5-甲腈

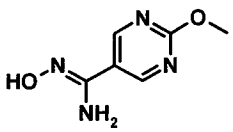
[0223]



[0224] 在烘箱干燥的烧瓶中,向5-溴-2-甲氧基嘧啶(2.55g,13.49mmol)和氰化锌(1.90g,16.19mmol)的DMF(40mL)溶液中加入四三苯基膦钯(4.68g,4.05mmol)并在加热至85℃直至完成之前向混合物中通入氩气10分钟。真空浓缩反应溶剂并将残留物用EtOAc(300mL)和水(200mL)分液。分离有机层,然后用EtOAc(2×150mL)萃取水层。将有机部分合并,用饱和的$NaHCO_3$(2×100mL)溶液,盐水(100mL)洗涤并干燥($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化(IH:DCM,1:9,DCM,DCM:MeOH,95:5)以得到标题化合物:^1H NMR δ_H(400MHz,$CDCl_3$):8.80(s,2H),4.12(s,3H)。

[0225] 制备例21:N-羟基-2-甲氧基嘧啶-5-偕胺肟

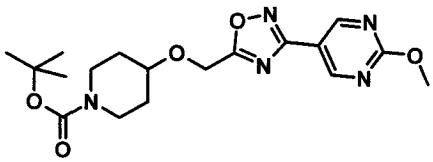
[0226]



[0227] 向2-甲氧基嘧啶-5-甲腈(制备例20,1.21g,9.01mmol)的EtOH(50mL)溶液中加入羟胺(水中50重量%,0.65mL,9.91mmol)并将反应加热至65℃保持16小时。真空浓缩混合物以得到标题化合物:RT=0.85分钟;m/z(ES^+)=169.0$[M+H]^+$。

[0228] 制备例22:4-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0229]

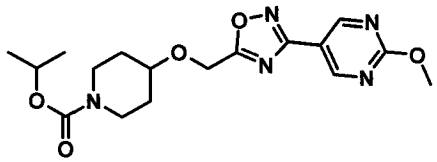


[0230] 向4-羧甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.08g,4.16mmol)的THF(30mL)溶液中加入EDCI(0.96g,5.00mmol),然后是HOBt(0.77g,5.00mmol),并将反应于室温搅拌15分钟。加入N-羟基2-甲氧基嘧啶-5-偕胺肟(制备例21,0.70g,4.16mmol)并在真空除去溶剂之前将反应于室温搅拌16小时。将所得残留物用EtOAc(50mL)和水(50mL)分液,然后在真空除去溶剂之前分离有机相,用饱和的$NaHCO_3$溶液(50mL),盐水(50mL)洗涤并干燥($MgSO_4$)。

将残留物用甲苯 (30mL) 溶解并加热至 85℃直至完成。真空除去溶剂以得到标题化合物 : RT = 3.58 分钟 ;m/z(ES+) = 392.2[M+H]+。

[0231] 制备例 23 :4-[3-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

[0232]

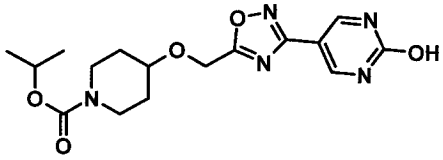


[0233] 向 4-[3-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 (制备例 22,1.33g,3.40mmol) 的二氧六环 (10mL) 溶液中加入 HCl 的二氧六环溶液 (4M,2.55mL,10.19mmol) 并将反应于室温搅拌 4 小时。加入另一部分 HCl 的二氧六环溶液 (7.5mL,30mmol) 并继续搅拌 72 小时。真空除去溶剂以得到中间体产物 2- 甲氧基 -5-[5-(哌啶 -4- 基氧甲基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 嘧啶盐酸盐 :RT = 1.95 分钟 ;m/z(ES+) = 292.1[M+H]+。

[0234] 向产物的 DCM(20mL) 悬浮液中加入三乙胺 (0.99mL,7.11mmol) 并将混合物冷却至 0℃。滴加氯甲酸异丙酯 (甲苯中 1M,3.73mL,3.73mmol) 经 20 分钟,并将反应另外搅拌 2 小时。将混合物用 DCM(50mL) 和水 (50mL) 分液并分离有机相。将水相用 DCM(100mL) 萃取,然后将有机部分合并,用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化 (DCM : MeOH,98 : 2,97 : 3,96 : 4) 以得到标题化合物 :RT = 3.44 分钟 ;m/z(ES+) = 378.2[M+H]+。

[0235] 制备例 24 :4-[3-(2- 羟基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

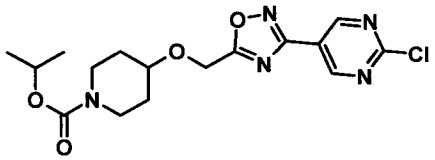
[0236]



[0237] 在氩气气氛下,向 4-[3-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 23,885mg,2.34mmol) 的 MeCN(30mL) 溶液中加入碘化钠 (1054mg,7.03mmol),然后是三甲基氯硅烷 (893μL,7.03mmol),并将反应加热至 65℃保持 16 小时。将混合物用 EtOAc(100mL) 和饱和的硫代硫酸钠溶液 (100mL) 分液并分离有机相。将水相用 EtOAc(2×50mL) 萃取,然后将有机部分合并,用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化 (DCM : MeOH,100 : 0,98 : 2 ;96 : 4,94 : 6) 以得到标题化合物 :RT = 2.76 分钟 ;m/z(ES+) = 364.2[M+H]+。

[0238] 制备例 25 :4-[3-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

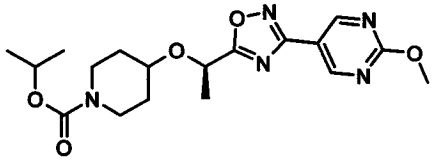
[0239]



[0240] 在氩气下，向 4-[3-(2- 羟基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 24,199mg,0.55mmol) 的三氯氧磷 (6mL) 溶液中加入 N,N- 二甲基氨基苯胺 (90μL,0.71mmol) 并将混合物加热至 50℃保持 5 小时。通过将其滴加至冰 (50mL) 中淬灭反应并用 DCM(3×50mL) 萃取有机物。将有机部分合并，用盐水 (50mL) 洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,97 ： 3) 以得到标题化合物 :RT ＝ 3.71 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 382.1$[M+H]^+$。

[0241] 制备例 26 :4-{(R)-1-[3-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

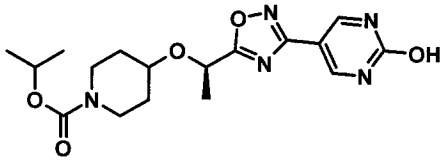
[0242]



[0243] 采用制备例 22 所概述的步骤，将 4-((R)-1- 羧乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 9) 和 N- 羟基 -2- 甲氧基嘧啶 -5- 偕胺肟 (制备例 21) 反应。通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,97 ： 3) 以得到标题化合物 :RT ＝ 3.55 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 392.2$[M+H]^+$。

[0244] 制备例 27 :4-{(R)-1-[3-(2- 羟基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

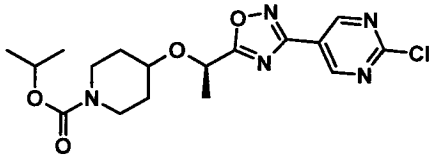
[0245]



[0246] 采用制备例 24 所概述的步骤，由 4-{(R)-1-[3-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 26) 制备标题化合物 :RT ＝ 2.87 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 378.2$[M+H]^+$。

[0247] 制备例 28 :4-{(R)-1-[3-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

[0248]

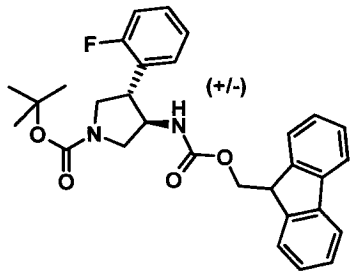


[0249] 采用制备例 25 所概述的步骤，由 4-{(R)-1-[3-(2- 羟基嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 27) 制备标题化合物 :RT ＝ 3.82 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 396.1$[M+H]^+$。

[0250] 制备例 29 :(反式)-3-(9H- 芴 -9- 基甲氧羰基氨基)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 羧

酸叔丁酯

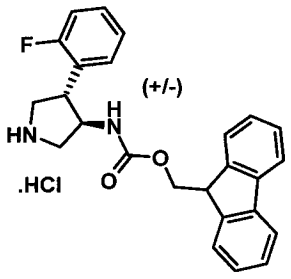
[0251]



[0252] 向冷却至0℃的(反式)-3-氨基-4-(2-氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.00g,7.13mmol)和三乙胺(1.59mL,11.40mmol)在二氧六环和水的组合物(2 : 1,75mL)中的溶液中加入氯甲酸9-芴基甲酯(2.31g,8.92mmol)。在搅拌16小时之前,反应达到室温。将混合物用EtOAc稀释,然后将溶液用水,1M HCl,饱和的$NaHCO_3$溶液,盐水洗涤并干燥($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化(IH : EtOAc,90 : 10,80 : 20,70 : 30)以得到标题化合物:RT = 4.28分钟;m/z(ES^+) = 503.3$[M+H]^+$。

[0253] 制备例30:[(反式)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯盐酸盐

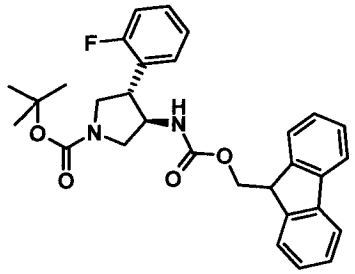
[0254]



[0255] 向(反式)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(制备例29,1.50g,2.98mmol)的二氧六环(30mL)溶液中加入HCl的二氧六环溶液(4M,30mL)中并将反应于室温搅拌16小时,然后形成沉淀。向混合物中加入Et_2O直至未观察到进一步沉淀,并倒出溶剂。将残留物悬浮于另一体积的Et_2O中并在倒出溶剂之前将混合物搅拌5分钟。所述过程重复两次以上并将所得残留物浓缩至干燥以得到标题化合物:RT = 2.82分钟;m/z(ES^+) = 403.1$[M+H]^+$。

[0256] 制备例31:(3R,4S)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0257]

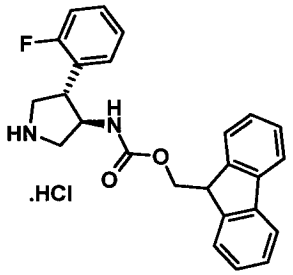


[0258] 通过手性HPLC分离(反式)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基氨基)-4-(2-氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(制备例29)以得到标题化合物:IH : $CHCl_3$: IPA : DEA

85 ： 10 ： 5 ： 0.1,15mL/ 分钟,270nm, RT ＝ 9.4 分钟。

[0259] 制备例 32 :[(3R,4S)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基己酸 9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐

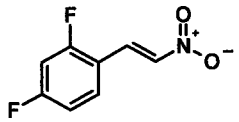
[0260]



[0261] 采用制备例 30 所概述的步骤，由 (3R,4S)-3-(9H- 芴 -9- 基甲氧羰基氨基)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁酯 (制备例 31) 制备标题化合物 :RT ＝ 2.82 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 403.1[M+H]+。

[0262] 制备例 33 :2,4- 二氟 -1-((E)-2- 硝基乙烯基) 苯

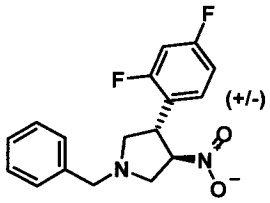
[0263]



[0264] 在氩气下，向冷却至 -15℃的 2,4- 二氟苯甲醛 (25.0g,0.18mmol) 和硝基乙烷 (11.4mL,0.21mmol) 的 MeOH(53mL) 溶液中滴加 NaOH(7.4g,0.19mmol) 的水 (26mL) 溶液经 20 分钟。将所得混合物于 -15℃搅拌并在 30 分钟后形成沉淀。加入更多的 MeOH 以形成浆体并在将反应升温至 0℃之前继续搅拌 15 分钟。加入冰水并在加入 4M HCl(100mL) 以前将混合物搅拌 15 分钟。将有机部分用 DCM(3×300mL) 萃取，干燥 (Na_2SO_4) 并真空除去溶剂。在氩气下，将一部分残留物 (10.0g,50mmol) 用乙酸酐 (8.1mL,90mmol) 溶解并冷却至 0℃。加入 DMAP(0.4g,3mmol) 并在将混合物升至室温并另外搅拌 16 小时之前将反应在此温度下搅拌 20 分钟。真空除去反应溶剂并将所得残留物用 DCM 重新溶解。通过加入小体积的 1MNaOH 溶液将剩余的乙酸酐破坏，然后将所得溶液干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。通过柱色谱纯化 (DCM) 以得到标题化合物 :RT ＝ 3.60 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 186.1[M+H]+。

[0265] 制备例 34 :(反式)-1- 苄基 -3-(2,4- 二氟苯基)-4- 硝基吡咯烷

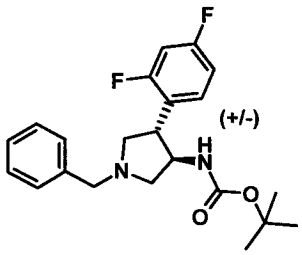
[0266]



[0267] 在氩气下，将 2,4- 二氟 -1-((E)-2 硝基乙烯基) 苯 (制备例 33,8.0g,43.0mmol) 的 DCM(250mL) 溶液冷却至 -30℃。加入 N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基硅基甲基) 苄胺 (11.7mL,45.0mmol) 以维持温度于 -30℃。在滴加 TFA(0.3mL,4.3mmol) 之前将反应搅拌 10 分钟，将所得混合物于室温搅拌 16 小时。将反应混合物用水，然后是盐水洗涤，并干燥 (Na_2SO_4)。真空除去溶剂以得到标题化合物 :RT ＝ 3.05 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 319.1[M+H]+。

[0268] 制备例 35 :[(反式)-1- 苄基 -4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

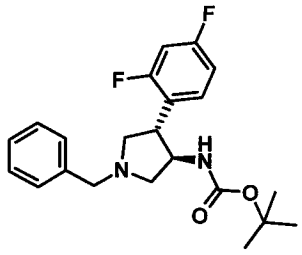
[0269]



[0270] 将 (反式)-1- 苄基 -3-(2,4- 二氟苯基)-4- 硝基吡咯烷 (制备例 34,25.0g,0.08mmol) 和锌粉 (17.8mg,0.28mmol) 在 AcOH 和 EtOH 的混合物 (1 : 1,500mL) 中的组合物加热至 70℃。45 小时后,加入另一部分的锌粉 (12.0g,0.18mmol) 并继续加热 20 分钟。反应完毕,真空除去溶剂。将所得残留物用 EtOAc 重新溶解,用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液,然后是盐水洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。真空除去溶剂以得到中间体产物 (反式)-1- 苄基 -4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基胺 :RT = 1.82 分钟 ;m/z(ES$^+$) = 289.1[M+H]$^+$。在氩气下,向产物的 THF(400mL) 溶液中加入三乙胺 (20.4mL,0.15mmol) 并将溶液冷却至 0℃。加入焦碳酸二叔丁酯 (19.0g,0.09mmol) 经 5 分钟,并将反应达到室温经 16 小时。真空除去溶剂,然后将所得残留物用 EtOAc 重新溶解,用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并真空除去溶剂。向产物中加入庚烷 (100mL),并将悬浮液超声至完全溶解。将溶液放置 60 小时,形成沉淀。将溶剂倒出并用新鲜部分的庚烷 (50mL) 洗涤固体以得到标题化合物 :RT = 2.74 分钟 ;m/z(ES$^+$) = 389.3[M+H]$^+$。

[0271] 制备例 36 :[(3R,4S)-1- 苄基 -4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

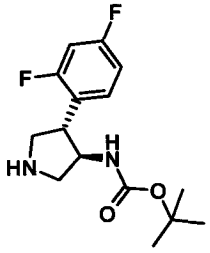
[0272]



[0273] 通过手性 HPLC 分离 [(反式)-1- 苄基 -4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 35) 以得到标题化合物 :IH : IPA : DEA 96 : 4 : 0.1,15mL/ 分钟,270nm,RT = 9.8 分钟。

[0274] 制备例 37 :[(3R,4S)-4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

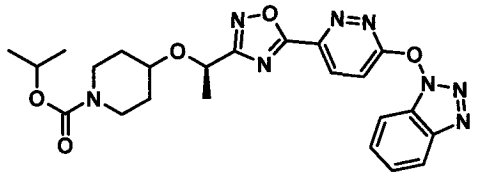
[0275]



[0276] 采用制备例 19 所概述的步骤，但是压力为 10bar 和温度为 50℃，由 [(3R,4S)-1- 苄基 -4-(2,4- 二氟苯基）吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯（制备例 36）制备标题化合物 :RT = 2.38 分钟 ;m/z(ES$^+$) = 299.1[M+H]$^+$。

[0277] 制备例 38 :4-((R)-1-{5-[6-(苯并三氮唑 -1- 基氧基）哒嗪 -3- 基]-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基 } 乙氧基）哌啶 -1- 羧酸异丙酯

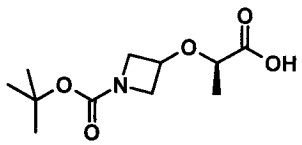
[0278]



[0279] 向 6- 氯哒嗪 -3- 羧酸 (60mg,0.38mmol) 的 THF(10mL) 溶液中加入 EDCI(107mg,0.46mmol)，然后是 HOBt(69mg,0.46mmol)，并将反应于室温搅拌 15 分钟。加入 4-[(R)-1-(N- 羟基偕胺肟基）乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯（制备例 12,103mg,0.38mmol）并在真空除去溶剂之前继续搅拌 4 小时。所得残留物用 EtOAc 和水分液，然后将有机相分离，用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂。在真空浓缩溶剂并用 EtOAc 重新溶解产物之前，将残留物用甲苯溶解并加热至回流保持 16 小时。在真空除去溶剂之前，将溶液用水，然后是盐水洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc,1 ： 1) 以得到标题化合物 :RT = 3.87 分钟 ;m/z(ES$^+$) = 495.2[M+H]$^+$。

[0280] 制备例 39 :3-((R)-1- 羧乙氧基）氮杂环丁 -1- 羧酸叔丁酯

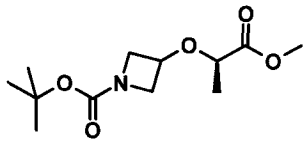
[0281]



[0282] 在氩气下，将 3- 羟基氮杂环丁 -1- 羧酸叔丁酯 (3.00g,17.32mmol) 的 THF(50mL) 溶液冷却至 0℃并滴加氢化钠（矿物油中 60％，0.76g,18.98mmol）经 10 分钟。将反应于室温搅拌 72 小时，然后加入水 (50mL)。将混合物用 EtOAc(2×100mL) 洗涤并将所得水溶液用 2M HCl 酸化至 pH1。用 EtOAc(3×80mL) 萃取混合物，然后将有机部分合并，用盐水 (100mL) 洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz,$CDCl_3$) ：4.40-4.31(m,1H),4.16-4.08(m,2H),4.04-3.93(m,2H),3.90-3.85(m,1H),1.48(d, J = 7.0Hz,3H),1.44(s,9H)。

[0283] 制备例 40 :3-((R)-1- 甲氧羰基乙氧基）氮杂环丁 -1- 羧酸叔丁酯

[0284]

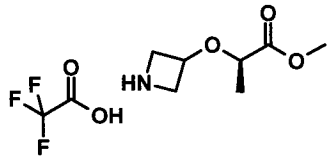


[0285] 向冷却至 0℃的 3-((R)-1- 羧乙氧基）氮杂环丁 -1- 羧酸叔丁酯（制备例 39,3.29g,13.40mmol）在甲苯和 MeOH 的混合物 (4 ： 1,25mL) 中的溶液中滴加三甲基硅基重氮甲烷（己烷中 2M,8.71mL,17.42mmol）经 5 分钟。在通过加入 AcOH(1mL) 淬灭之前将反应在此温度下搅拌 30 分钟。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,100 ： 0,98 ： 2,

95 ： 5) 以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz, $CDCl_3$) :4.35-4.27(m,1H),4.13-4.04(m,2H),3.99-3.91(m,2H),3.87-3.82(m,1H),3.75(s,3H),1.44-1.41(m,12H)。

[0286] 制备例 41 :(R)-2-(氮杂环丁 -3- 基氧基) 丙酸甲酯三氟乙酸盐

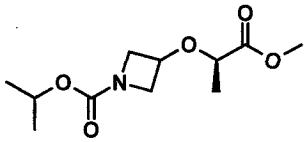
[0287]



[0288] 在氩气下,向冷却至 0℃的 3-((R)-1- 甲氧羰基乙氧基) 氮杂环丁 -1- 羧酸叔丁酯 (制备例 40,2.69g,10.37mmol) 的 DCM(50mL) 溶液中加入 TFA(10mL) 并将反应在此温度下搅拌 1 小时。加入另一部分的 TFA(2mL) 并继续搅拌 30 分钟。真空除去溶剂以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz, DMSO-d_6) :4.51-4.43(m,1H),4.24-4.17(m,1H),4.16-4.08(m,2H),3.96-3.83(m,2H),3.66(s,3H),1.30(d, J = 6.6Hz,3H)。

[0289] 制备例 42 :3-((R)-1- 甲氧羰基乙氧基) 氮杂环丁 -1- 羧酸异丙酯

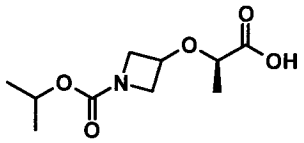
[0290]



[0291] 在氩气下,将 (R)-2-(氮杂环丁 -3- 基氧基) 丙酸甲酯三氟乙酸盐 (制备例 41,1.42g,5.19mmol) 的 DCM(20mL) 悬浮液冷却至 0℃。加入三乙胺 (1.66mL,11.93mmol),然后滴加氯甲酸异丙酯溶液 (甲苯中 1M,6.22mL,6.22mmol) 并将反应在此温度下搅拌 2 小时。将混合物用 DCM(30mL) 稀释,用 1M HCl(30mL),饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (30mL),然后是盐水 (30mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,99 ： 0,98 ： 2) 以得到标题化合物 :^{1}HNMR δ_H(400MHz, $CDCl_3$) :4.94-4.86(m,1H),4.38-4.30(m,1H),4.17-4.09(m,2H),4.01-3.94(m,2H),3.91-3.86(m,1H),3.76(s,3H),1.43(d, J = 7.0Hz,3H),1.22(d, J = 6.2Hz,6H)。

[0292] 制备例 43 :3-((R)-1- 羧乙氧基) 氮杂环丁 -1- 羧酸异丙酯

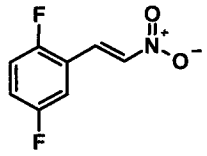
[0293]



[0294] 向冷却至 0℃的 3-((R)-1- 甲氧羰基乙氧基) 氮杂环丁 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 42,829mg,3.38mmol) 的 THF(6mL) 溶液中加入水 (1.5mL),然后是氢氧化锂一水合物 (298mg,7.10mmol),并将所得混合物在此温度下搅拌 3 小时。真空浓缩反应溶剂,然后加入水 (15mL) 并将溶液用 EtOAc(20mL) 洗涤。将水相用 1MHCl 酸化至 pH1 并用 EtOAc(2×30mL) 萃取。将有机部分合并,用水洗涤 (20mL),干燥 ($MgSO_4$),并真空除去溶剂以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz, DMSO-d_6) :4.77-4.66(m,1H),4.39-4.31(m,1H),4.08-4.00(m,2H),3.99-3.92(m,1H),3.77-3.66(m,2H),1.28(d, J = 6.6Hz,3H),1.15(d,6H)。

[0295] 制备例 44 :2,5- 二氟 -1-((E)-2- 硝基乙烯基) 苯

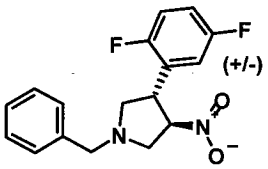
[0296]



[0297] 采用制备例 33 所概述的类似方法，由 2,5- 二氟苯甲醛制备标题化合物。与 DMAP 反应之后，将粗混合物用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液稀释。将形成的沉淀搅拌 30 分钟，过滤，并干燥以得到标题化合物：^1H NMR δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：8.00-7.96(m,1H)，7.71-7.66(m,1H)，7.25-7.11(m,3H)。

[0298] 制备例 45：(反式)-1- 苄基 -3-(2,5- 二氟苯基)-4- 硝基吡咯烷

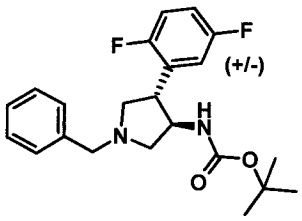
[0299]



[0300] 采用制备例 34 所概述的方法，但是反应于 0℃进行，由 2,5- 二氟 -1-((E)-2- 硝基乙烯基）苯（制备例 44）制备标题化合物。通过柱色谱纯化（己烷：EtOAc,100 ：0，98 ：2,95 ：5,90 ：10）以得到标题化合物。LCMS 方法 2：RT ＝ 0.96 分钟；m/z(ES^+) ＝ 319.2$[M+H]^+$。

[0301] 制备例 46：[(反式)-1- 苄基 -4-(2,5- 二氟苯基）吡咯烷 -3- 基］氨基甲酸叔丁酯

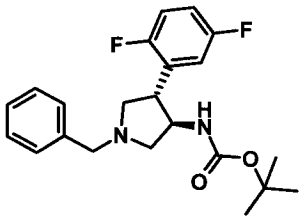
[0302]



[0303] 将（反式)-1- 苄基 -3-(2,5- 二氟苯基)-4- 硝基吡咯烷（制备例 45，45.6g，0.14mmol）和锌粉（57.0mg，0.86mmol）在 AcOH 和 EtOH 的混合物（1 ：1,820mL）中的组合物加热至 65℃。反应完成后将混合物过滤，用 AcOH 洗涤，并真空浓缩滤液。将所得残留物用 EtOAc 重新溶解，用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液，然后是盐水洗涤，并干燥（Na_2SO_4）。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化（DCM ：MeOH ：NH3,100 ：0 ：0,95 ：5 ：0,90 ：10 ：0，90 ：10 ：5）以得到中间体产物（反式)-1- 苄基 -4-(2,5- 二氟苯基）吡咯烷 -3- 基胺。LCMS 方法 2：RT ＝ 0.80 分钟；m/z(ES^+) ＝ 289.4$[M+H]^+$。在氩气下，向产物（12.2g，42.3mmol）的 THF(250mL) 溶液中加入三乙胺（12.0mL，84.6mmol）并将混合物冷却至 0℃。加入焦碳酸二叔丁酯（11.0g，50.4mmol）经 5 分钟，然后反应达到室温并搅拌 16 小时。浓缩溶剂，然后将所得残留物用 EtOAc 重新溶解，用盐水洗涤，干燥（Na_2SO_4），并真空除去溶剂。将产物用庚烷研磨数次以得到标题化合物。LCMS 方法 3：RT ＝ 3.08 分钟；m/z(ES^+) ＝ 389.5$[M+H]^+$。

[0304] 制备例 47：[(3R,4S)-1- 苄基 -4-(2,5- 二氟苯基）吡咯烷 -3- 基］氨基甲酸叔丁酯

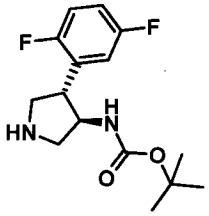
[0305]



[0306] 通过手性 HPLC 分离 [(反式)-1- 苄基 -4-(2,5- 二氟苯基)吡咯烷 -3- 基]氨基甲酸叔丁酯(制备例 46)以得到标题化合物 :IH ： IPA ： DEA96 ： 4 ： 0.1,15mL/ 分钟,270nm,RT ＝ 10.9 分钟。

[0307] 制备例 48 :[(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基)吡咯烷 -3- 基]氨基甲酸叔丁酯

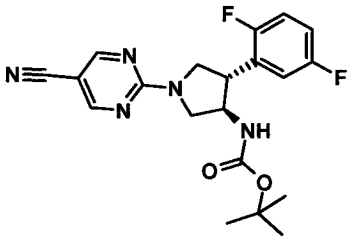
[0308]



[0309] 采用制备例 19 所概述的步骤,但是反应于 90℃进行,由 [(3R,4S)-1- 苄基 -4-(2,5- 二氟苯基)吡咯烷 -3- 基]氨基甲酸叔丁酯(制备例 47)制备标题化合物 :RT ＝ 2.35 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 299.2[M+H]$^+$。

[0310] 制备例 49 :[(3R,4S)-1-(5- 氰基嘧啶 -2- 基)-4-(2,5- 二氟苯基)吡咯烷 -3- 基]氨基甲酸叔丁酯

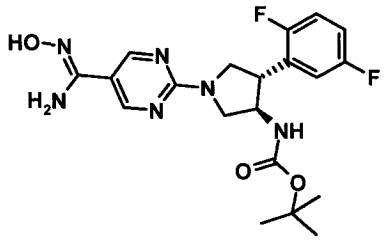
[0311]



[0312] 向 2- 氯嘧啶 -5- 甲腈 (71mg,0.51mmol) 和 [(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基)吡咯烷 -3- 基]氨基甲酸叔丁酯(制备例 48,160mg,0.54mmol) 在 DMSO(1mL) 中的混合物中加入 DBU(76μL,0.51mmol)。向混合物中通入氩气 5 分钟然后加热至 70℃保持 16 小时。冷却至室温后,将粗反应混合物用 EtOAc(50mL) 和水 (50mL) 分液,并分离有机相。进一步用 EtOAc(20mL) 萃取水相,然后将有机部分合并,用水 (30mL),饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (50mL),然后是盐水 (50mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,100 ： 0,98 ： 2) 以得到标题化合物 :RT ＝ 4.03 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 402.1[M+H]$^+$。

[0313] 制备例 50 :{(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基)-1-[5-(N- 羟基偕胺肟基)- 嘧啶 -2- 基]吡咯烷 -3- 基} 氨基甲酸叔丁酯

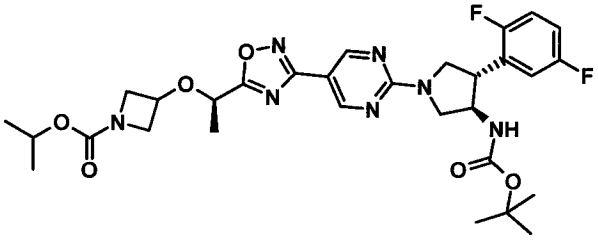
[0314]



[0315] 采用制备例 21 所概述的步骤，由 [(3R,4S)-1-(5- 氰基嘧啶 -2- 基)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 49) 制备标题化合物 :RT = 2.72 分钟 ; m/z(ES+) = 435.2[M+H]+。

[0316] 制备例 51 :3-[(R)-1-(3-{2-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基) 乙氧基] 氮杂环丁 -1- 羧酸异丙酯

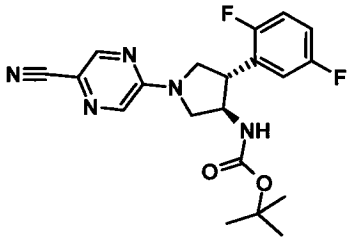
[0317]



[0318] 采用制备例 22 所概述的步骤，将 3-((R)-1- 羧乙氧基) 氮杂环丁 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 43) 和 {(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基)-1-[5-(N- 羟基偕胺肟基) 嘧啶 -2- 基] 吡咯烷 -3- 基 } 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 50) 反应。通过柱色谱法纯化 (IH : EtOAc,6 : 4) 以得到标题化合物 :RT = 4.44 分钟 ;m/z(ES+) = 630.2[M+H]+。

[0319] 制备例 52 :[(3R,4S)-1-(5- 氰基吡嗪 -2- 基)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

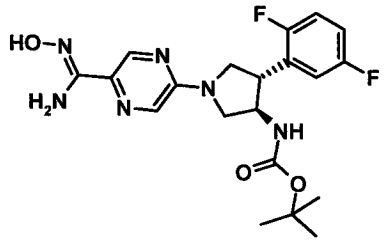
[0320]



[0321] 向 5- 氯吡嗪 -2- 甲腈 (140mg,1.01mmol) 和 [(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 48,300mg,1.01mmol) 在 DMSO(1mL) 中的混合物中加入 DBU(150μL,1.01mmol)。向混合物中通入氩气 5 分钟然后加热至 70℃保持 3 小时。冷却至室温后，将粗反应混合物用 EtOAc(200mL) 和水 (75mL) 分液，然后分离有机相，用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化 (IH : EtOAc,60 : 40) 以得到标题化合物 :RT = 3.93 分钟 ;m/z(ES+) = 402.1[M+H]+。

[0322] 制备例 53 :{(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基)-1-[5-(N- 羟基偕胺肟基) 吡嗪 -2- 基] 吡咯烷 -3- 基 } 氨基甲酸叔丁酯

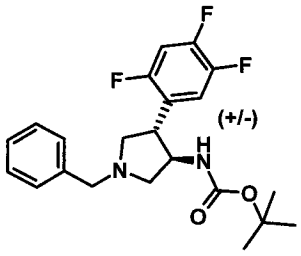
[0323]



[0324] 采用制备例 12 所概述的步骤，但是反应只加热 3 小时，由 [(3R,4S)-1-(5- 氰基吡嗪 -2- 基)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 52) 制备标题化合物 :RT = 2.73 分钟 ;m/z(ES+) = 435.2[M+H]+。

[0325] 制备例 54 :[(反式)-1- 苄基 -4-(2,4,5- 三氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

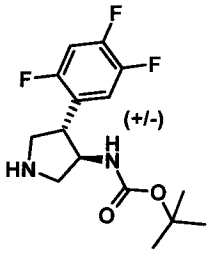
[0326]



[0327] 采用制备例 46 的合成中所概述的步骤，由 2,4,5- 三氟苯甲醛经过三步制备标题化合物。LCMS 方法 3 :RT = 3.10 分钟 ;m/z(ES+) = 407.3[M+H]+。

[0328] 制备例 55 :[(反式)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

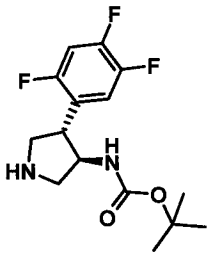
[0329]



[0330] 在氩气气氛下，将 [(反式)-1- 苄基 -4-(2,4,5- 三氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 54,40.1g,98.8mmol) 在 IMS(325mL) 和 EtOAc(50mL) 的组合物中的溶液放置于高压灭菌器中。加入在最小体积甲苯中作为浆体的钯碳 (5%,4.0g,1.9mmol)，然后将反应混合物放置于氢气气氛下 (50atm) 并搅拌 72 小时。将粗混合物用硅藻土过滤，用 EtOAc 洗涤，并真空浓缩滤液以得到标题化合物。LCMS 方法 4 :RT = 2.42 分钟 ;m/z(ES+) = 317.2[M+H]+。

[0331] 制备例 56 :[(3R,4S)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

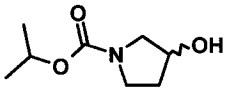
[0332]



[0333] 将[(反式)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(制备例55,59.5g,188mmol)悬浮于EtOH(200mL)中并加热至70℃。向悬浮液中加入(S)-(+)-萘普生(21.5g,93mmol)温溶液并将混合物加热至回流。除去热源并将混合物缓慢冷却至室温,并搅拌16小时。将所得沉淀过滤,用EtOH洗涤,并将滤液用DCM(2400mL)和1M NaOH(600mL)分液。将有机相分离,用1M NaOH,盐水洗涤,然后干燥($MgSO_4$),并真空除去溶剂。再重复一次全过程以得到标题化合物:^1H NMR δ_H(400MHz,CD_3OD):7.38-7.25(m,1H),7.14-7.01(m,1H)。

[0334] 制备例57:3-羟基吡咯烷-1-羧酸异丙酯

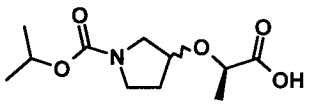
[0335]



[0336] 在真空除去反应溶剂之前,将3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10.0g,53.4mmol)在HCl的二氧六环溶液(4M,125mL)中的溶液于室温搅拌40分钟。将残留物悬浮于DCM(150mL)中,并在将反应混合物冷却至0℃之前加入三乙胺(22.0mL,160.2mmol)。滴加氯甲酸异丙酯的甲苯溶液(1M,64mL,64mmol),然后将所得混合物从冰浴中移出并于室温搅拌1小时。加入另一部分的氯甲酸异丙酯(53.4ml,53.4mmol)并于室温继续搅拌16小时。将粗反应混合物用水(2×100mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化(DCM:MeOH:NH_4OH,9:1:0.1)以得到标题化合物:RT=2.29分钟;m/z(ES^+)=174.0$[M+H]^+$。

[0337] 制备例58:3-((R)-1-羧乙氧基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯

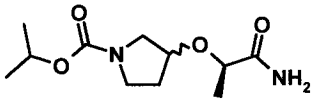
[0338]



[0339] 采用制备例9所概述的类似方法制备标题化合物。在最初的处理之后,将残留物用1M NaOH溶液溶解,并用Et_2O洗涤。将水相用2M HCl酸化至pH1,用EtOAc萃取,并将有机相干燥(Na_2SO_4)。真空除去溶剂以得到标题化合物:RT=2.70分钟;m/z(ES^+)=246.2$[M+H]^+$。

[0340] 制备例59:3-((R)-1-氨甲酰基乙氧基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯

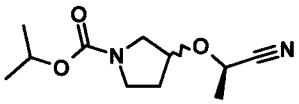
[0341]



[0342] 在氩气下,向3-((R)-1-羧乙氧基)吡咯烷-1-羧酸异丙酯(制备例58,1.00g,4.08mmol)的THF(50mL)溶液中加入EDCI(0.94g,4.90mmol),然后是HOBt(0.66g,4.33mmol),并将反应于室温搅拌10分钟。加入NH_3的二氧六环溶液(0.05M,20.4μL,40.80mmol)并将反应于室温搅拌4小时。加入另一部分NH_3的二氧六环溶液(0.05M,10mL)并将反应搅拌1小时。真空除去溶剂并将所得残留物用EtOAc(150mL)和水(100mL)分液。将有机相除去,并用EtOAc(150mL)萃取水相。将有机部分合并,用饱和的$NaHCO_3$溶液(100mL),然后是盐水(100mL)洗涤,并干燥($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化(DCM:MeOH,95:5)以得到标题化合物:RT=2.53分钟;m/z(ES^+)=245.2$[M+H]^+$。

[0343] 制备例 60 :3-((R)- 氰基甲基甲氧基) 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯

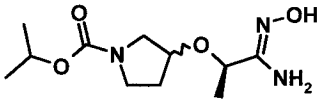
[0344]



[0345] 采用制备例 11 所概述的步骤，由 3-((R)-1- 氨甲酰基乙氧基) 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 59) 制备标题化合物 :RT = 3.06 分钟 ;m/z(ES+) = 227.1[M+H]+。

[0346] 制备例 61 :3-[(R)-1-(N- 羟基偕胺肟基) 乙氧基] 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯

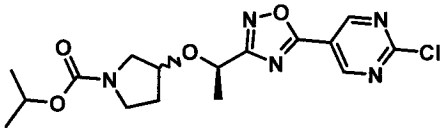
[0347]



[0348] 采用制备例 12 所概述的步骤，但是反应加热 2 小时，由 3-((R)- 氰基甲基甲氧基) 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 60) 制备标题化合物 :RT = 1.99 分钟 ;m/z(ES+) = 260.1[M+H]+。

[0349] 制备例 62 :3-{(R)-1-[5-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 乙氧基 } 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯

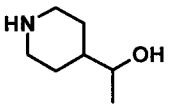
[0350]



[0351] 向冷却至 0 ℃的 2- 氯嘧啶 -2- 酚 (103mg,0.65mmol) 的 THF(10mL) 溶液中加入 1,3- 二异丙基碳二亚胺 (101μL,0.65mmol) 并将反应在此温度下搅拌 10 分钟。加入 3-[(R)-1-(N- 羟基偕胺肟基) 乙氧基] 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 61,169mg,0.65mmol)，除去冰浴，并将混合物于室温搅拌 1 小时。将反应溶剂浓缩至干燥，然后用 EtOAc 溶剂所得残余物，用水、盐水洗涤，然后干燥 (Na_2SO_4) 并真空除去溶剂。然后在加热至回流保持 1 小时之前将所得残留物用甲苯溶解并加热至 80℃保持 18 小时。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc,1 ： 1) 以得到标题化合物 :RT = 3.53 分钟 ;m/z(ES+) = 382.1[M+H]+。

[0352] 制备例 63 :1- 哌啶 -4- 基乙醇

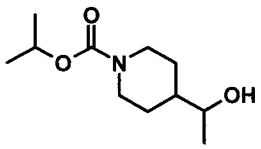
[0353]



[0354] 向 α- 甲基 -4- 吡啶甲醇 (3.7g,30mmol) 的 EtOH(100mL) 溶液中加入 AcOH(1.9mL,33mmol) 和氧化铂 (0.5g,2.2mmol) 并在氢气气氛下将所得混合物搅拌 16 小时。将混合物过滤并真空浓缩滤液。将残留物用 MeOH 溶解，向其中加入 NaOH(1.6g,40mmol) 和水 (1.6mL) 的 MeOH 溶液。在真空除去溶剂之前将反应搅拌 30 分钟，并将所得残留物在二乙醚中悬浮 30 分钟。将混合物过滤并真空浓缩滤液以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz, $CDCl_3$) : 3.63-3.55(m,1H),3.39-3.31(m,2H),2.7-2.6(m,2H),2.01-1.92(m,2H),1.76-1.69(m,0H),1.67-1.54(m,2H),1.51-1.42(m,1H),1.1-1.14(m,3H)。

[0355] 制备例 64 :4-(1- 羟乙基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

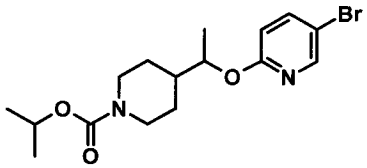
[0356]



[0357] 在氩气下，向三口烧瓶中的 1- 哌啶 -4- 基乙醇（制备例 63，5.0g，38.76mmol）的 DCM（200mL）溶液中加入 DIPEA（8.8mL，50.39mmol）并将反应冷却至 0℃。滴加氯甲烷异丙酯的甲苯溶液（46.5mL，46.5mmol）经 10 分钟，然后将反应恢复至室温并另外搅拌 2.5 小时。将反应混合物用 DCM 稀释并用 1M HCl 溶液分液。将有机层分离，用 1M HCl 溶液，盐水洗涤，并通过相分离器。真空除去溶剂以得到标题化合物：^{1}H NMR δ_H（400MHz，$CDCl_3$）：4.97-4.87（m，1H），4.28-4.14（m，2H），3.66-3.55（m，1H），2.77-2.63（m，2H），1.88-1.81（m，1H），1.67-1.59（m，1H），1.48-1.38（m，1H），1.26-1.16（m，11H）。

[0358] 制备例 65：4-[1-（5- 溴吡啶 -2- 基氧基）乙基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

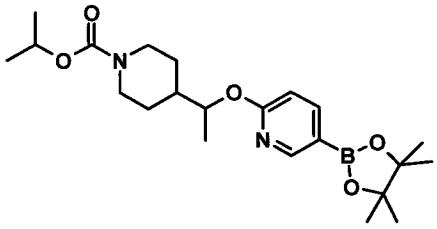
[0359]



[0360] 在氩气下，将 4-（1- 羟乙基）哌啶 -1- 羧酸异丙酯（制备例 64，7.4g，34.4mmol）的 DMF（100mL）干燥溶液冷却至 0℃。加入一部分氢化钠（矿物油中 60％，2.8g，68.8mmol），然后将反应于室温搅拌 1 小时。加入 5- 溴 -2- 氯吡啶（13.2g，68.8mmol）并将反应加热至 80℃保持 16 小时。将反应混合物冷却至室温并用 EtOAc 和水分液。将有机相分离，用水，然后用盐水洗涤，并干燥（$MgSO_4$）。真空除去溶剂，接着在异己烷（2×6mL），然后是二乙醚中研磨以得到标题化合物：RT ＝ 4.34 分钟；m/z（ES^+）＝ 371.2$[M+H]^+$。

[0361] 制备例 66：4-{1-[5-（4，4，5，5- 四甲基 -[1，3，2] 二氧杂环戊硼烷 -2- 基）吡啶 -2- 基氧基] 乙基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

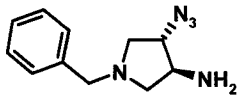
[0362]



[0363] 向 4-[1-（5- 溴吡啶 -2- 基氧基）乙基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯（制备例 65，4.2g，11.3mmol）的二氧六环（90mL）溶液中加入乙酸钾（3.3g，33.9mmol）、[1，1- 双（二苯基膦）二茂铁] 氯化钯（0.9g，1.1mmol）和联硼酸频哪醇酯（3.4g，13.4mmol）。在加热至 110℃保持 16 小时之前，向反应混合物中通入氩气 10 分钟。真空除去溶剂，然后将粗材料通过柱色谱法纯化（IH ： EtOAc，100 ： 0，97.5 ： 2.5，95 ： 5）以得到标题化合物：RT ＝ 4.55 分钟；m/z（ES^+）＝ 419.4$[M+H]^+$。

[0364] 制备例 67：（3S，4S）-4- 叠氮基 -1- 苄基吡咯烷 -3- 基胺

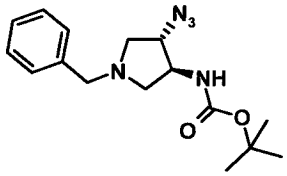
[0365]



[0366] 向冷却至 0℃的 (3S,4S)-3,4- 二叠氮基 -1- 苄基吡咯烷 (15.6g,64.10mmol) 的 THF(500mL) 溶液中滴加三苯基膦 (16.5g,62.81mmol) 的 THF(100mL) 溶液经 4 小时,所得混合物达到室温并搅拌 16 小时。真空除去反应溶剂,并在加热至回流 4 小时之前将所得残留物用 THF(500mL) 和水 (1.3mL) 重新溶解,然后于室温搅拌 16 小时。真空除去反应溶剂并将所得残留物用 Et2O 研磨。将沉淀过滤并真空浓缩滤液。将残留物再次用 Et2O 吸收并过滤。真空除去滤液,然后通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc,90 ： 10,80 ： 20,50 ： 50,0 ： 100,然后是 MeOH ： NH_4OH,9 ： 1) 以得到标题化合物 :RT ＝ 0.77 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 218.1[M+H]$^+$。

[0367] 制备力 68 :((3S,4S)-4- 叠氮基 -1- 苄基吡咯烷 -3- 基) 氨基甲酸叔丁酯

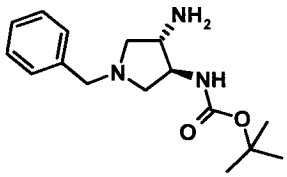
[0368]



[0369] 向冷却至 0 ℃的 (3S,4S)-4- 叠氮基 -1- 苄基吡咯烷 -3- 基胺 (制备利 67,6.0g,27.74mmol) 和三乙胺 (4.6mL,33.29mmol) 的 DCM(100mL) 溶液中滴加焦碳酸二叔丁酯 (7.3g,33.29mmol) 的 DCM(10mL) 溶液经 20 分钟。所得混合物达到室温并搅拌 72 小时。将反应溶剂用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液,然后是盐水洗涤,并干燥 ($MgSO_4$)。真空除去溶剂,然后通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH) 以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz, $CDCl_3$) :7.37-7.26(m,5H),4.09-4.02(m,1H),3.84-3.76(m,1H),3.68-3.59(m,2H),3.12-3.01(m,1H),2.91-2.82(m,1H),2.55-2.35(m,2H),1.46(s,9H)。

[0370] 制备例 69 :((3S,4S)-4- 氨基 -1- 苄基吡咯烷 -3- 基) 氨基甲酸叔丁酯

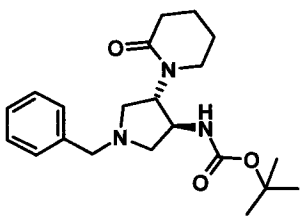
[0371]



[0372] 采用 WO2007/148185 所概述的步骤,由 ((3S,4S)-4- 叠氮基 -1- 苄基吡咯烷 -3- 基) 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 68) 制备标题化合物。

[0373] 制备例 70 :[(3S,4S)-1- 苄基 -4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

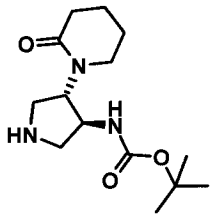
[0374]



[0375] 采用 WO2007/148185 所概述的步骤,由 ((3S,4S)-4- 氨基 -1- 苄基吡咯烷 -3- 基) 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 69) 经过两步制备标题化合物。

[0376] 制备例 71 :[(3S,4S)-4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

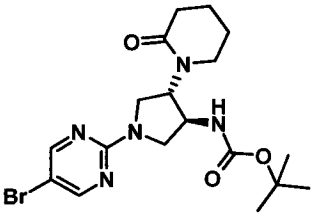
[0377]



[0378] 将 [(3S,4S)-1- 苄基 -4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 70,2.6g,7.07mmol) 的 MeOH(140mL) 溶液以每分钟 1mL 的流速通过 H-Cube 仪器 (10 % pd/C Catcart 70,10bar,90℃)。真空除去溶剂以得到标题化合物 :^{1}H NMR δ_H(400MHz, $CDCl_3$) :5.25-5.07(m,1H),4.85-4.62(m,1H),4.34-4.07(m,1H),3.49-3.28(m,3H),3.24(s,1H),2.99(s,1H),2.87-2.73(m,1H),2.52-2.39(m,2H),2.38-2.22(m,2H),1.91-1.74(m,1H),1.54-1.38(m,9H)。

[0379] 制备例 72 :[(3S,4S)-1-(5- 溴嘧啶 -2- 基)-4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

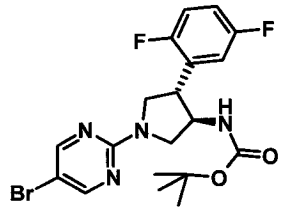
[0380]



[0381] 将 [(3S,4S)-4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 71,415mg,1.46mmol)、5- 溴 -2- 氯嘧啶 (283mg,1.46mmol) 和 DBU(219μL,1.46mmol) 在 DMSO(3mL) 中的组合物加热至 70℃保持 1 小时。在用 EtOAc 和水分液之前,将反应冷却至室温。将有机相分离,用盐水洗涤,并干燥 (Na_2SO_4)。真空除去溶剂,并通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc,1 ： 1) 以得到标题化合物 :RT ＝ 3.44 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 440.1$[M+H]^+$。

[0382] 制备例 73 :[(3R,4S)-1-(5- 溴嘧啶 -2- 基)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯

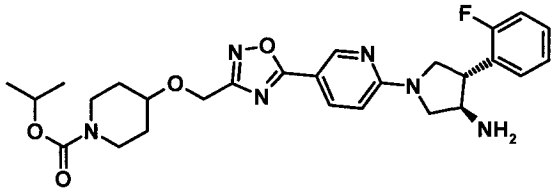
[0383]



[0384] 将 [(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 48,540mg,1.8mmol)、5- 溴 -2- 氯嘧啶 (350mg,1.8mmol) 和 DBU(270μL,1.8mmol) 在 DMSO(3mL) 中的组合物加热至 70℃保持 30 分钟。在用 EtOAc 和水分液之前,将反应冷却至室温。将有机相分离,用盐水洗涤,并干燥 (Na_2SO_4)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc,1 ： 1) 以得到标题化合物 :RT ＝ 4.32 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 455.1$[M+H]^+$。

[0385] 实施例 1 :4-(5-{6-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 吡啶 -3- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

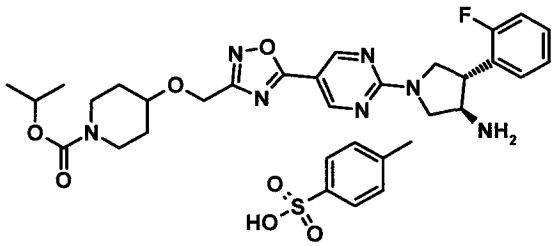
[0386]



[0387] 将 4-[5-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 5,150mg,0.39mmol)、[(反式)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸 -9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐 (制备例 30),172mg,0.39mmol) 和 DIPEA(143μL,0.82mmol) 在叔丁醇 (2mL) 中的组合物加热至 80℃直至反应完成。将混合物用小体积的 DCM 稀释并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,96 ： 4),进一步通过手性 HPLC 纯化 (MTBE ： EtOH ： BA 80 ： 20 ： 0.1,11mL/ 分钟,285nm,RT ＝ 35.0 分钟) 以得到标题化合物 :RT ＝ 2.75 分钟 ; m/z(ES+) ＝ 525.2[M+H]+。

[0388] 实施例 2 :4-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

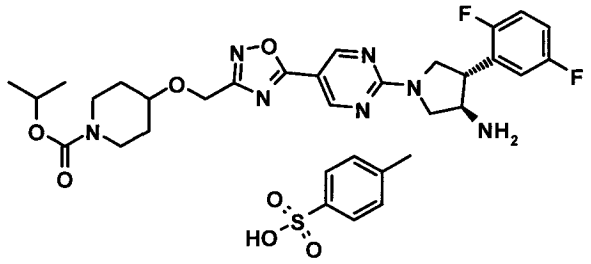
[0389]



[0390] 将 4-[5-(6- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 6,150mg,0.39mmol)、[(反式)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸 -9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐 (制备例 30),172mg,0.39mmol) 和 DIPEA(143μL,0.83mmol) 在叔丁醇 (2mL) 中的组合物加热至 80℃保持 16 小时。真空浓缩反应混合物并用 DCM(150mL) 重新溶解。将有机混合物用水 (50mL),然后是盐水 (50mL) 洗涤,然后干燥 ($MgSO_4$),并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,96 ： 4),然后通过手性 HPLC 纯化 (MeOH ： THF ： $CHCl_3$ 55 ： 25 ： 20,11mL/ 分钟,285nm,RT ＝ 6.8 分钟) 以得到中间体产物 4-(5-{2-[(3R,4S)-3-(9H- 芴 -9- 基甲氧羰基氨基)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 :RT ＝ 4.89 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 748.3[M+H]+。向冷却至 0℃的产物的 DCM(1mL) 溶液中滴加哌啶 (0.5mL) 的 DCM(1mL) 溶液。在真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,98 ： 2,92 ： 8) 之前将混合物在此温度下搅拌 2 小时。在真空除去溶剂之前向产物中加入 TsOH(1 当量) 的 MeOH(2mL) 溶液以得到标题化合物 :RT ＝ 2.78 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 526.4[M+H]+。

[0391] 实施例 3 :4-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

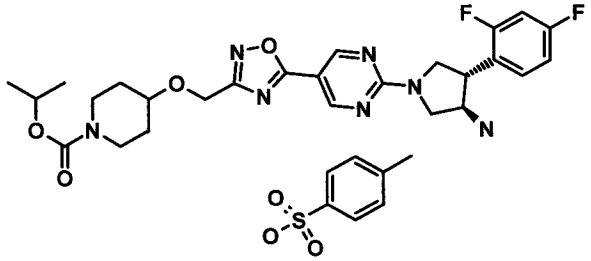
[0392]



[0393] 将 4-[5-(6- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 6,65mg,0.17mmol)、[(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 48,59mg,0.17mmol) 和 DIPEA(38μL,0.22mmol) 在叔丁醇 (1mL) 中的组合物加热至 80℃直至反应完成。真空浓缩反应混合物并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,99 ： 1,96 ： 4) 以得到中间体产物 4-(5-{2-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 :RT ＝ 4.47 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 644.5[M+H]$^+$。向冷却至 0℃的产物的 DCM(5mL) 溶液中滴加 TFA(1mL),并将反应于室温搅拌 45 分钟。将混合物用 DCM(75mL) 稀释,用饱和的 Na_2CO_3 溶液 (25mL) 洗涤,然后干燥 ($MgSO_4$),并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,96 ： 4) 以得到作为游离胺的标题化合物。向产物中加入 TsOH(1 当量) 的 MeOH(2mL) 溶液并真空除去溶剂以得到标题化合物 :RT ＝ 2.79 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 544.2[M+H]$^+$。

[0394] 实施例 4 :4-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

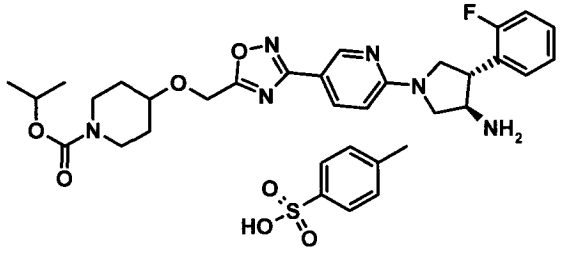
[0395]



[0396] 采用实施例 3 所概述的步骤,由 4-[5-(6- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 6) 和 [(3R,4S)-4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 37) 制备标题化合物 :RT ＝ 2.75 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 544.3[M+H]$^+$。

[0397] 实施例 5 :4-(3-{6-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 吡啶 -3- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

[0398]

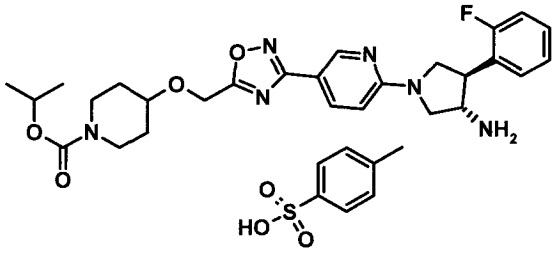


[0399] 采用实施例 1 所概述的步骤,将 4-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 7) 和 [(反式)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸 -9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐 (制备例 30) 反应以得到作为游离胺的标题化合物 (手

性 HPLC :MTBE ： MeOH ： BA 80 ： 20 ： 0.1,12mL/ 分钟,285nm,RT ＝ 32.8 分钟)。向产物中加入 TsOH(1 当量) 的 MeOH(5mL) 溶液并真空除去溶剂以得到标题化合物 :RT ＝ 2.80 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 525.2[M+H]+。

[0400] 实施例 6 :4-(3-{6-[(3S,4R)-3- 氨基 -4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 吡啶 -3- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

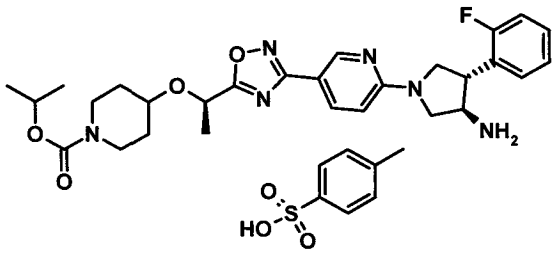
[0401]



[0402] 采用实施例 5 所概述的步骤，由 4-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 7) 和 [(反式)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸 -9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐 (制备例 30) 制备标题化合物。手性 HPLC : MTBE ： MeOH ： BA80 ： 20 ： 0.1,12mL/ 分钟,285nm, RT ＝ 29.2 分钟。LCMS :RT ＝ 2.80 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 525.2[M+H]+。

[0403] 实施例 7 :4-(3-{6-[(3S,4R)-3- 氨基 -4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 吡啶 -3- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

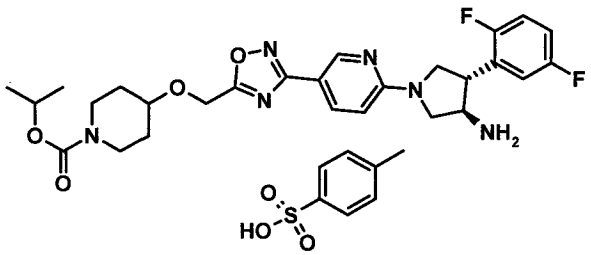
[0404]



[0405] 采用实施例 5 所概述的步骤，由 4-{(R-1-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 8) 和 [(反式)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸 -9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐 (制备例 30) 制备标题化合物。手性 HPLC : MTBE ： MeOH ： BA 80 ： 20 ： 0.1,12mL/ 分钟,285nm, RT ＝ 20.4 分钟。LCMS :RT ＝ 2.89 分钟 ;m/z(ES+) ＝ 539.5[M+H]+。

[0406] 实施例 8 :4-(3-{6-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 吡啶 -3- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

[0407]

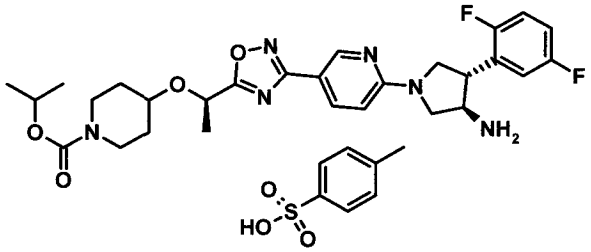


[0408] 采用实施例 3 所概述的步骤，将 4-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基

甲氧基]哌啶-1-羧酸异丙酯(制备例7)和[(3R,4S)-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(制备例48)反应。在与TFA反应之后,将粗混合物通过SCX套筒,用MeOH,然后是MeOH中的NH_4OH洗脱,并收集碱性部分以得到作为游离胺的标题化合物。向产物的MeOH溶液中加入TsOH(1当量)的MeOH溶液,然后真空除去溶剂以得到标题化合物:RT=2.82分钟;m/z(ES^+)=543.2$[M+H]^+$。

[0409] 实施例9:4-[(R)-1-(3-{6-[(3R,4S)-3-氨基-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)乙氧基]哌啶-1-羧酸异丙酯p-甲基苯磺酸盐

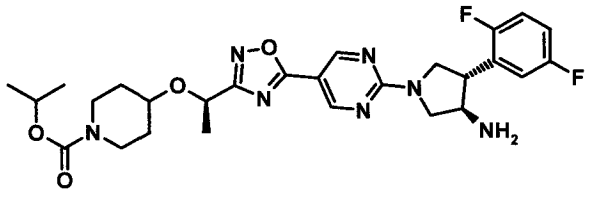
[0410]



[0411] 将4-{(R-1-[3-(6-氯吡啶-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]乙氧基}哌啶-1-羧酸异丙酯(制备例8,79mg,0.20mmol)、[(3R,4S)-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(制备例48,60mg,0.20mmol)和DIPEA(38μL,0.22mmol)在叔丁醇(1mL)中的组合物加热至80℃保持72小时,然后至85℃直至无进一步反应。真空浓缩混合物并通过柱色谱法纯化(DCM:MeOH,99:1,97:3)以得到中间体产物4-[(R)-1-(3-{6-[(3R,4S)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)乙氧基]哌啶-1-羧酸异丙酯:RT=4.39分钟;m/z(ES^+)=657.4$[M+H]^+$。向冷却至0℃的产物的DCM(5mL)溶液中滴加TFA(1mL),并将反应于室温搅拌45分钟。将混合物用DCM稀释,用饱和的Na_2CO_3溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化(DCM:MeOH,97:3)以得到作为游离胺的标题化合物。向产物中加入TsOH(1当量)的MeOH(2mL)溶液,然后真空除去溶剂以得到标题化合物:RT=2.93分钟;m/z(ES^+)=557.3$[M+H]^+$。

[0412] 实施例10:4-[(R)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3-氨基-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基]嘧啶-5-基}-[1,2,4]噁二唑-3-基)乙氧基]哌啶-1-羧酸异丙酯

[0413]

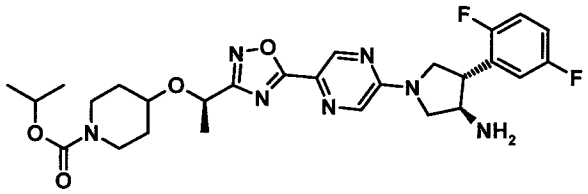


[0414] 采用实施例3所概述的步骤,将4-{(R)-1-[5-(2-氯嘧啶-5-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙氧基}哌啶-1-羧酸异丙酯(制备例13)和[(3R,4S)-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(制备例48)反应。在与TFA反应之后,将粗混合物通过SCX套筒,用MeOH,然后是MeOH中的NH_4OH洗脱,并收集碱性部分以得到标题化合物:RT=2.80分钟;m/z(ES^+)=558.2$[M+H]^+$。

[0415] 实施例11:4-[(R)-1-(5-{5-[(3R,4S)-3-氨基-4-(2,5-二氟苯基)吡咯

烷 -1- 基] 吡嗪 -2- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

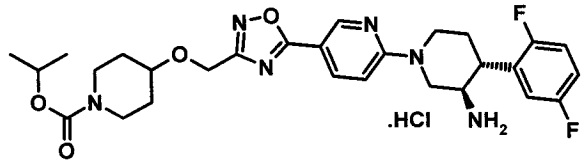
[0416]



[0417] 向 4-{(R)-1-[5-(5- 氯吡嗪 -2- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 14,127mg,0.32mmol) 的 DMSO(0.5mL) 溶液中加入 [(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 48,98mg,0.33mmol) 和 DBU(48μL,0.32mmol),然后将反应加热至 70℃保持 1 小时。将混合物用 DCM(100mL) 和水 (50mL) 分液,并将有机相分离。用 DCM(50mL) 萃取水相,然后将有机部分合并,用盐水洗涤,并干燥 ($MgSO_4$)。通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,98 ： 2) 以得到中间体产物 4-[(R)-1-(5-{5-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 吡嗪 -2- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 :RT ＝ 4.43 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 658.3$[M+H]^+$。向冷却至 0℃的产物的 DCM(5mL) 溶液中滴加 TFA(1mL),并将反应于室温搅拌直至完成。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,95 ： 5) 以得到标题化合物 :RT ＝ 2.74 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 558.2$[M+H]^+$。

[0418] 实施例 12 :4-{5-[(3R,4R)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基)-3,4,5,6- 四氢 -2H-[1,2’] 联吡啶 -5’- 基]-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯盐酸盐

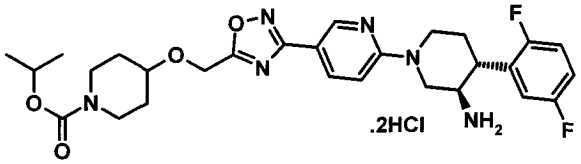
[0419]



[0420] 将 4-[5-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 5,38mg,0.10mmol)、[(3R,4R)-4-(2,5- 二氟苯基) 哌啶 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 19,31mg,0.10mmol) 和 DIPEA(18μL,0.11mmol) 在叔丁醇 (0.30mL) 中的组合物加热至 80℃直至反应完成。将混合物用 EtOAc(50mL) 稀释,用盐水 (50mL) 洗涤,干燥 ($MgSO_4$),并真空浓缩以得到中间体产物 4-{5-[(3R,4R)-3- 叔丁基羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基)-3,4,5,6- 四氢 -2H-[1,2’] 联吡啶 -5’- 基]-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基甲氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 :RT ＝ 4.53 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 657.2$[M+H]^+$。向产物的 DCM(3mL) 溶液中加入 TFA(3mL) 并将反应于室温搅拌 30 分钟。将粗混合物通过 SCX 套筒,用 MeOH,然后是 MeOH 中的 NH_4OH 洗脱,将碱性部分收集并真空浓缩以得到作为游离胺的标题化合物。将残留物用 HCl 的二氧六环溶液 (4M) 溶解,然后真空除去溶剂以得到标题化合物 :RT ＝ 2.85 分钟 ;m/z(ES^+) ＝ 557.3$[M+H]^+$。

[0421] 实施例 13 :4-{3-[(3R,4R)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基)-3,4,5,6- 四氢 -2H-[1,2’] 联吡啶 -5’- 基]-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯二盐酸盐

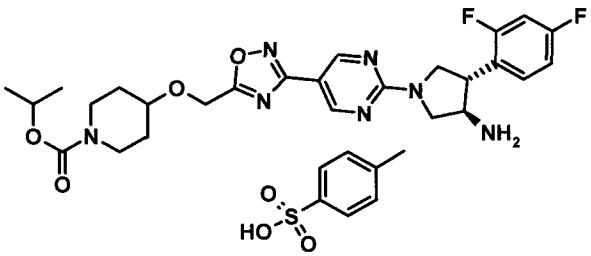
[0422]



[0423] 采用实施例 12 所概述的步骤，由 4-[3-(6- 氯吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 7) 和 [(3R,4R)-4-(2,5- 二氟苯基) 哌啶 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 19) 制备标题化合物。在通过 SCX 套筒纯化之后，将残留物通过制备型 HPLC 进一步纯化。采用实施例 12 所概述的方法成盐以得到作为二盐酸盐的标题化合物 ：RT ＝ 2.73 分钟 ；m/z(ES+) ＝ 557.2[M+H]+。

[0424] 实施例 14 ：4-(3-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 对甲基苯磺酸盐

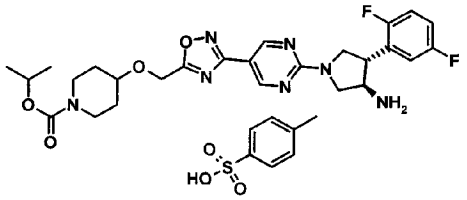
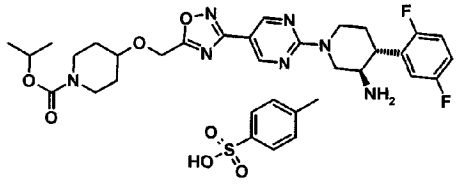
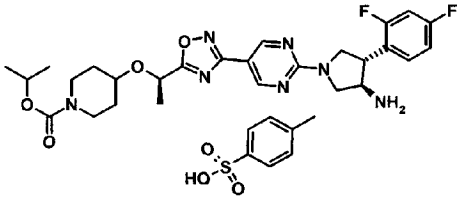
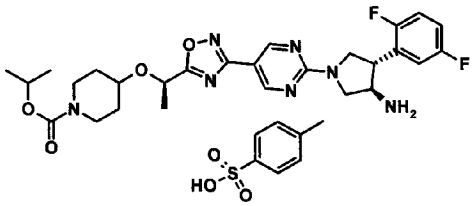
[0425]



[0426] 向 4-[3-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 25,40mg,0.10mmol) 和 [(3R,4S)-4-(2,4- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 37,38mg,0.13mmol) 的 DMSO(0.4mL) 溶液中加入 DBU(16μL,0.10mmol)，然后在加热至 70℃保持 16 小时之前向混合物中通入氩气 1 分钟。将反应混合物用 EtOAc(50mL) 和水 (20mL) 分液，并将有机相分离。用 EtOAc(20mL) 萃取水相，然后将有机部分合并，用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (50mL)，然后是盐水 (50mL) 洗涤，然后干燥 ($MgSO_4$)，并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH,100 ： 0,98 ： 2) 以得到中间体产物 4-(3-{2-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 ：RT ＝ 4.43 分钟 ；m/z(ES+) ＝ 644.3[M+H]+。在氩气下，向冷却至 0℃的产物的 DCM(5mL) 溶液中加入 TFA(1mL) 并将反应在此温度下搅拌 2 小时。加入另外的 TFA(0.5mL) 并继续搅拌直至反应完成。将粗混合物通过 SCX 套筒，用 MeOH，然后是 MeOH 中的 NH_4OH 洗脱。将碱性部分收集并真空浓缩以得到作为游离胺的标题化合物。向产物的 DCM(2mL) 溶液中加入 TsOH(1 当量) 的 MeOH(2mL) 溶液，然后真空除去溶剂以得到标题化合物 ：RT ＝ 2.86 分钟 ；m/z(ES+) ＝ 544.2[M+H]+。

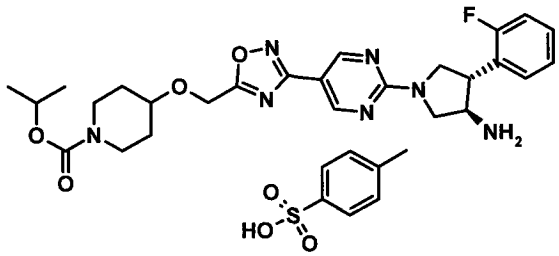
[0427] 采用实施例 14 所采用的步骤，通过适当的 2- 氯嘧啶中间体和适当的胺构建模块反应以制备下列实施例 ：

[0428]

实施例	结构	名称	LCMS
15		4-(3-{2-[(3*R*,4*S*)-3- 氨 基 -4-(2,5- 二氟苯基)吡咯烷-1-基]嘧啶-5-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)哌啶-1-羧酸异丙酯 *p*-甲基苯磺酸盐	RT=2.82 分钟，m/z (ES^+)=544.2 $[M+H]^+$
16		4-(3-{2-[(3*R*,4*R*)-3- 氨 基 -4-(2,5-二氟苯基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)哌啶-1-羧酸异丙酯 *p*-甲基苯磺酸盐	RT=2.92 分钟，m/z (ES^+)=558.2 $[M+H]^+$
17		4-[(*R*)-1-(3-{2-[(3*R*,4*S*)-3- 氨基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-1-基]嘧啶-5-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)乙氧基]哌啶-1-羧酸异丙酯 *p*-甲基苯磺酸盐	RT=2.93 分钟，m/z (ES^+)=558.2 $[M+H]^+$
18		4-[(*R*)-1-(3-{2-[(3*R*,4*S*)-3- 氨基-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基]嘧啶-5-基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)乙氧基]哌啶-1-羧酸异丙酯 *p*-甲基苯磺酸盐	RT=2.94 分钟，m/z (ES^+)=558.2 $[M+H]^+$

[0429] 实施例 19：4-(3-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2- 氟苯基)吡咯烷 -1- 基]嘧啶 -5- 基}-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基）哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

[0430]

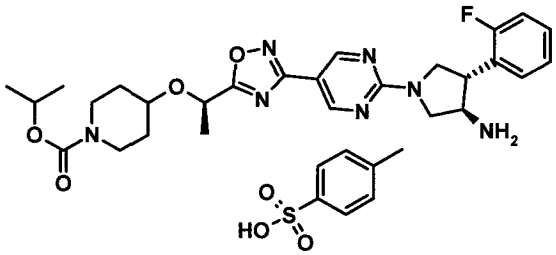


[0431] 在氩气下，向 4-[3-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基甲氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯（制备例 25，19mg，0.05mmol）和 [(3R,4S)-4-(2- 氟苯基）吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸 -9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐（制备例 32，31mg，0.07mmol）的 DMSO(0.4mL) 溶液中加入 DBU(15μL，0.10mmol) 并将反应加热至 80℃保持 65 小时。将混合物用水 (10mL) 稀释并用 EtOAc(3×30mL) 萃取所得溶液。将有机部分合并，用水 (30mL)，饱和的 $NaHCO_3$ 溶液 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤，然后干燥 ($MgSO_4$)。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (DCM ： MeOH，100 ： 0，98 ： 2，97 ： 3，95 ： 5，92 ： 8) 以得到作为游离胺的标题化合物。向产物的 DCM(4mL) 溶液中加入 TsOH(1 当量）的 MeOH(2mL) 溶液，然后真空除去溶剂以得到标题化合物：RT ＝ 2.74 分钟；m/z (ES^+) ＝ 526.2 $[M+H]^+$。

[0432] 实施例 20：4-[(R)-1-(3-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2- 氟苯基）吡咯烷 -1- 基]

嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

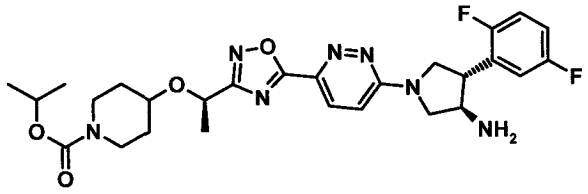
[0433]



[0434] 采用实施例 19 所概述的步骤，通过 4-{(R)-1-[3-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 28) 和 [(3R,4S)-4-(2- 氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸 -9H- 芴 -9- 基甲酯盐酸盐 (制备例 32) 反应以制备标题化合物 :RT = 2.84 分钟 ;m/z(ES+) = 540.3[M+H]+。

[0435] 实施例 21 :4-[(R)-1-(5-{6-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 哒嗪 -3- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

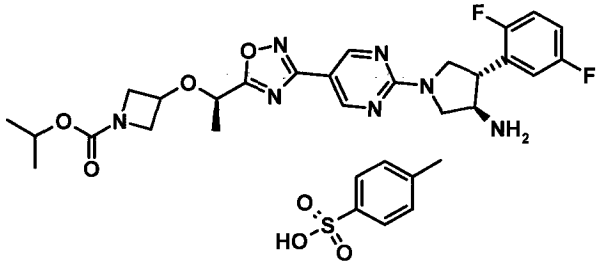
[0436]



[0437] 将 4-((R)-1-{5-[6-(苯并三氮唑 -1- 基氧基) 哒嗪 -3- 基]-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基 } 乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 38,12mg,0.02mmol) 和 [(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备 48 例,8mg,0.03mmol) 在 DMSO(0.5mL) 中的组合物加热至 70℃保持 1 小时。将反应混合物用水稀释并用 EtOAc(2×50mL) 萃取。将有机部分合并，用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空除去溶剂以得到中间体产物 4-[(R)-1-(5-{6-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 哒嗪 -3- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 :RT = 4.23 分钟 ;m/z(ES+) = 658.3[M+H]+。向冷却至 0℃的产物的 DCM(5mL) 溶液中滴加 TFA(0.5mL)，并将反应于室温搅拌 1 小时。将粗混合物通过 SCX 套筒，用 MeOH，然后是 MeOH 中的 NH_4OH 洗脱，将碱性部分收集并真空浓缩。通过柱色谱法进一步纯化 (DCM : MeOH,95 : 5) 以得到标题化合物 :RT = 2.72 分钟 ;m/z(ES+) = 558.2[M+H]+。

[0438] 实施例 22 :3-[(R)-1-(3-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基) 乙氧基] 氮杂环丁 -1- 羧酸异丙酯 p- 甲基苯磺酸盐

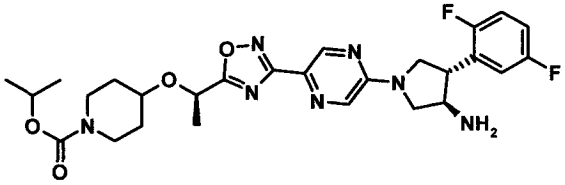
[0439]



[0440] 向冷却至 0℃的 3-[(R)-1-(3-{2-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基) 乙氧基] 氮杂环丁 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 51,109mg,0.17mmol) 的 DCM(5mL) 溶液中滴加 TFA(1.0mL),并将反应在此温度下搅拌 2 小时。加入另一部分的 TFA(0.5mL) 并继续搅拌 30 分钟。将粗反应混合物通过 SCX 套筒,用 MeOH,然后是 MeOH 中的 NH_4OH 洗脱,将碱性部分收集并真空浓缩。向产物的 DCM(2mL) 溶液中加入 TsOH(1 当量) 的 MeOH(2mL) 溶液,然后真空除去溶剂以得到标题化合物 :RT = 2.73 分钟 ;m/z (ES^+) = 530.2 $[M+H]^+$。

[0441] 实施例 23 :4-[(R)-1-(3-{5-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 吡嗪 -2- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

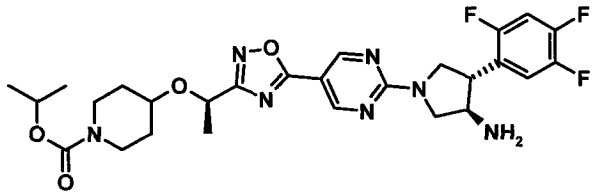
[0442]



[0443] 向 4-((R)-1- 羧乙氧基) 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 9,72mg,0.28mmol) 的 THF(20mL) 溶液中加入 EDCI(63mg,0.33mmol),然后是 HOBt(45mg,0.30mmol),并将反应于室温搅拌 10 分钟。加入 {(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基)-1-[5-(N- 羟基偕胺肟基) 吡嗪 -2- 基] 吡咯烷 -3- 基 } 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 53,120mg,0.28mmol) 并将反应于室温搅拌 16 小时。真空浓缩反应溶剂并将所得残留物用 EtOAc(100mL) 和水 (50mL) 分液。将有机相分离,干燥 $(MgSO_4)$,并真空浓缩。将残留物用甲苯吸收并加热至回流保持 16 小时。真空除去溶剂并通过柱色谱法纯化 (DCM : MeOH,97 : 3) 以得到中间体产物 :RT = 4.39 分钟 ;m/z (ES^+) = 658.3 $[M+H]^+$。向冷却至 0℃的产物的 DCM(7mL) 溶液中加入 TFA(0.7mL) 溶液。除去冰浴并将反应于室温搅拌 1 小时。通过制备型 HPLC 纯化 (DCM : MeOH,95 : 5) 以得到标题化合物 :RT = 2.79 分钟 ;m/z (ES^+) = 558.2 $[M+H]^+$。

[0444] 实施例 24 :4-[(R)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,4,5- 三氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

[0445]

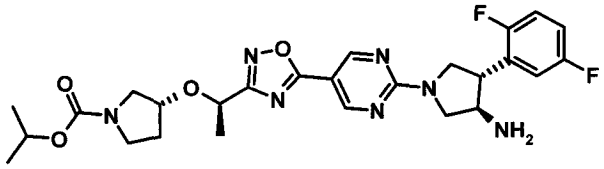


[0446] 将 4-{((R)-1-[5-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 乙氧基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 13,100mg,0.25mmol) 和 [(3R,4S)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 56,80mg,0.25mmol) 在 DMSO(1.0mL) 中的组合物用 DBU(38μL,0.25mmol) 处理并将反应加热至 70℃保持 3 小时。将反应混合物用水 (70mL) 稀释并用 EtOAc(2×100mL) 萃取。将有机部分合并,用盐水洗涤,干燥 $(MgSO_4)$ 并真空除去溶剂以得到中间体产物 4-[(R)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,4,5- 三氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 :RT = 4.69 分钟 ;m/z (ES^+) = 676.3 $[M+H]^+$。向冷却至 0℃的产物的 DCM(7mL) 溶液中滴

加 TFA(0.7mL)，并将所得反应于室温搅拌 1 小时。将粗混合物通过 SCX 套筒，用 MeOH，然后是 MeOH 中的 NH_4OH 洗脱，将碱性部分收集并真空浓缩以得到标题化合物 :RT = 2.88 分钟 ; m/z(ES+) = 576.2[M+H]+。

[0447] 实施例 25 :(R)-3-[(R)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯

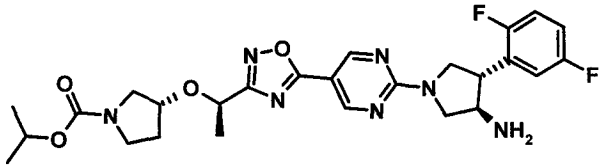
[0448]



[0449] 将 3-{(R)-1-[5-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 乙氧基 } 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 62,60mg,0.16mmol)、[(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 48,48mg,0.16mmol) 和 DIPEA(29μL,0.18mmol) 在叔丁醇 (1mL) 中的组合物加热至 80℃直至反应完成。真空浓缩溶剂，接着通过柱色谱法纯化 (IH : EtOAc,1 : 1)，然后通过手性 HPLC 纯化 (IH : EtOH : THF 70 : 20 : 10,15ml/ 分钟，290nm，RT = 11.4 分钟) 以得到中间体产物 (R)-3-[(R)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯 :RT = 4.49 分钟 ;m/z(ES+) = 644.5[M+H]+。向冷却至 0℃的产物的 DCM(0.5mL) 溶液中加入 TFA(0.05mL) 并将反应搅拌 2 小时。加入另一部分 TFA(0.05mL) 并继续搅拌直至反应完成。将粗混合物通过 SCX 套筒，用 MeOH，然后是 MeOH 中的 NH_4OH(10％) 洗脱。将碱性部分收集并真空浓缩以得到标题化合物 :RT = 2.83 分钟 ; m/z(ES+) = 544.0[M+H]+。

[0450] 实施例 26 :(S)-3-[(R)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 }-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) 乙氧基] 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯

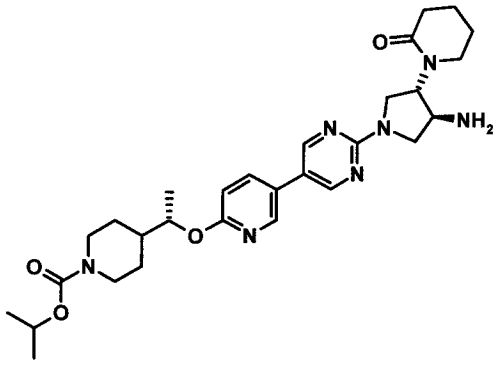
[0451]



[0452] 采用实施例 25 所概述的步骤，通过 3-{(R)-1-[5-(2- 氯嘧啶 -5- 基)-[1,2,4] 噁二唑 -3- 基] 乙氧基 } 吡咯烷 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 62) 和 [(3R,4S)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 48) 反应以制备标题化合物。手性 HPLC : IH : EtOH : THF 70 : 20 : 10,15ml/ 分钟，290nm，RT = 9.8 分钟。LCMS :RT = 2.72 分钟 ;m/z(ES+) = 544.2[M+H]+。

[0453] 实施例 27 :4-[(S)-1-(5-{2-[(3S,4S)-3- 氨基 -4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 } 吡啶 -2- 基氧基) 乙基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

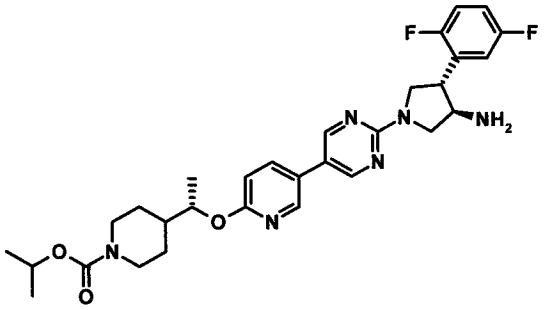
[0454]



[0455] 向 4-{1-[5-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -2- 基氧基] 乙基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 66,350mg,0.84mmol) 和 [(3S,4S)-1-(5- 溴嘧啶 -2- 基)-4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 72,442mg,1.00mmol) 在 DMF(7mL) 和水 (1.8mL) 的组合物中的溶液中加入 [1,1- 双 (二苯基膦) 二茂铁] 氯化钯 (82mg,0.10mmol) 和三乙胺 (418mL,3.00mmol)。在通过硅藻土过滤,用 EtOAc 洗涤之前,在微波反应器中将反应加热至 80℃保持 20 分钟,然后于 80℃另外反应 5 分钟。在真空除去溶剂之前,将有机混合物用水,1M 枸橼酸,饱和的 $NaHCO_3$ 溶液,然后是盐水洗涤,并干燥 (Na_2SO_4)。通过柱色谱法纯化 (IH ： EtOAc,1 ： 1,0 ： 100),然后通过手性 HPLC 纯化 (MeCN ： THF ： MeOH,67 ： 30 ： 3,1ml/ 分钟,285nm,RT ＝ 7.48 分钟) 以得到中间体产物 4-[(S)-1-(5-{2-[(3S,4S)-3- 叔丁氧羰基氨基 -4-(2- 氧代哌啶 -1- 基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 } 吡啶 -2- 基氧基) 乙基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 ;RT ＝ 4.18 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 652.2[M+H]$^+$。向产物的 DCM(1mL) 溶液中加入 TFA(0.5mL) 并将反应于室温搅拌 1 小时。将粗混合物直接通过 SCX 套筒,用 MeOH,然后是 MeOH 中的 NH_4OH(10％) 洗脱。将碱性部分收集并真空浓缩以得到标题化合物 ;RT ＝ 2.83 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 552.4[M+H]$^+$。

[0456] 实施例 28 ;4-[(S)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 } 吡啶 -2- 基氧基) 乙基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

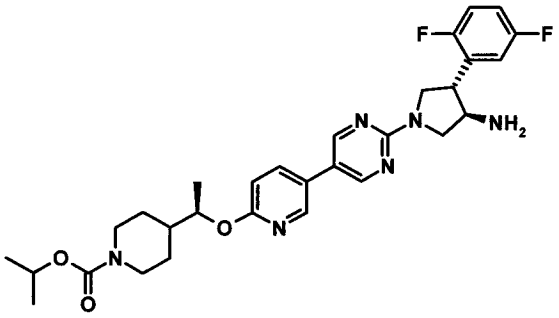
[0457]



[0458] 采用实施例 27 所概述的步骤,通过 4-{1-[5-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) 吡啶 -2- 基氧基] 乙基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯 (制备例 66) 和 [(3R,4S)-1-(5- 溴嘧啶 -2- 基)-4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯 (制备例 73) 反应以制备标题化合物。手性 HPLC 条件和中间体的保留时间 ;MTBE ： THF 85 ： 15,1mL/ 分钟,285nm,RT ＝ 8.6 分钟。LCMS ;RT ＝ 3.00 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 567.3[M+H]$^+$。

[0459] 实施例 29 ;4-[(R)-1-(5-{2-[(3R,4S)-3- 氨基 -4-(2,5- 二氟苯基) 吡咯烷 -1- 基] 嘧啶 -5- 基 } 吡啶 -2- 基氧基) 乙基] 哌啶 -1- 羧酸异丙酯

[0460]



[0461] 采用实施例 27 所概述的步骤，通过 4-{1-[5-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂环戊硼烷 -2- 基）吡啶 -2- 基氧基] 乙基 } 哌啶 -1- 羧酸异丙酯（制备例 66）和 [(3R,4S)-1-(5- 溴嘧啶 -2- 基)-4-(2,5- 二氟苯基）吡咯烷 -3- 基] 氨基甲酸叔丁酯（制备例 73）反应以制备标题化合物。手性 HPLC 条件和中间体的保留时间 :MTBE ： THF 85 ： 15，1mL/ 分钟，285nm，RT ＝ 7.2 分钟。LCMS :RT ＝ 3.10 分钟 ;m/z(ES$^+$) ＝ 567.3[M+H]$^+$。

[0462] 本发明的化合物的生物活性可通过下列试验系统检测 :

[0463] GPR119 酵母报告试验 (Yeast Reporter Assay)

[0464] 酵母报告试验

[0465] 基于酵母细胞的报告试验之前已经在文献中有所描述（例如参见 Miret J.J. 等人，2002，J.Biol.Chem.，277 :6881-6887 ;Campbell R.M. 等 人，1999，Bioorg.Med.Chem.Lett.，9 :2413-2418 ;King K. 等 人，1990，Science，250 :121-123) ;WO 99/14344 ;WO 00/12704 ;和 US 6,100,042)。简略地，已经设计酵母细胞使得删除内源性酵母 G-α (GPA-1) 并以使用多重技术构建的 G- 蛋白嵌合体替换。此外，内源性酵母 GPCR、Ste3 已被删除以允许选择的哺乳动物 GPCR 的异源性表达。在酵母中，保存在真核细胞中的少许信息素信号转导通路（例如丝裂原活化蛋白激酶通路）推动 Fus1 的表达。已经通过将 β- 半乳糖苷酶 (LacZ) 置于 Fus1 启动子 (Fus1p) 的控制下以开发系统，其中受体活化导致酶读出。

[0466] 通过 Agatep 等人描述的 (Agatep，R. 等人，1998，Transformation of Saccharomyces cerevisiae by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol(LiAc/ss-DNA/PEG)protocol。Technical Tips Online，Trends Journals，Elsevier) 乙酸锂方法的适应来转化酵母细胞。简略地，使酵母细胞在酵母胰蛋白胨平板 (YT) 中生长过夜。将载体单链 DNA(10μg)、2μg 两种 Fus1p-LacZ 报告质粒中的每个（一种具有 URA 选择标记物和一种具有 TRP)、2μg 酵母表达载体 (2μg 复制的起源）中的GPR119（人类或小鼠受体）和乙酸锂 / 聚氧乙烯 /TE 缓冲剂用移液器吸取至 Eppendorf 管中。包含受体 / 非受体的对照的酵母表达质粒具有 LEU 标记物。将酵母细胞接种于该混合物中并于 30℃反应 60 分钟。然后将酵母细胞于 42℃热休克 15 分钟。然后洗涤细胞并将其涂布在选择平板中。选择平板是除去 LEU、URA 和 TRP(SD-LUT) 的合成定义的酵母介质。于 30℃培养 2-3 天后，然后在 LacZ 试验中测试在选择平板中生长的菌落。

[0467] 为了进行用于 β- 半乳糖苷酶的荧光酶试验，携带人类或小鼠 GPR119 受体的酵母细胞在液体 SD-LUT 介质中生长过夜至不饱和的浓度（即细胞仍然分裂并尚未达到静止期）。用新鲜的介质将其稀释至最佳试验浓度，并将 90μL 酵母细胞加入到 96 孔黑聚苯乙烯平板 (Costar) 中。将溶解于 DMSO 中并在 10％ DMSO 溶液中稀释至 10X 浓度的化合物加

入到平板中，并将平板于 30℃放置 4 小时。4 小时后，将用于 β - 半乳糖苷酶的底物加入到每孔中。在这些实验中，使用荧光素二（β -D- 吡喃半乳糖苷）(FDG)，一种用于释放荧光素的酶的底物，以允许荧光的读出。每孔中加入 20μL 的 500μM FDG/2.5% Triton X100（清洁剂是必需的以使细胞具有渗透性）。用底物培养细胞 60 分钟后，每孔中加入 20μL 的 1M 碳酸钠以终止反应并增强荧光信号。然后在荧光仪中于 485/535nm 读板。

[0468] 所有实施例 1 至 29 在该试验中显示出提供至少 1.5 倍于背景信号（即在不含化合物的 1% DMSO 存在下获得的信号）的荧光信号的增长的活性。优选提供至少 5 倍增长的本发明的化合物。

[0469] cAMP 试验

[0470] 建立表达重组人类 GPR119 的稳定细胞株并使用该细胞株检测本发明的化合物对于环磷酸腺苷 (cAMP) 的分子内水平的作用。用磷酸缓冲盐洗涤细胞单层并于 37℃用添加 1% DMSO 的刺激缓冲液中的各种浓度化合物刺激 30 分钟。然后裂解细胞并使用 Perkin Elmer AlphaScreenTM（扩增发光接近性均匀试验，Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay）cAMP 试剂盒测定 cAMP 含量。生产商规程中描述了缓冲剂和试验条件。

[0471] 本发明的化合物产生分子内 cAMP 水平的浓度依赖性增长并通常具有 < 10μM 的 EC_{50}。可优选在 cAMP 试验中显示为 EC_{50} 在 1μM 以下的化合物。

[0472] DPP-IV 试验方法

[0473] 通过监测荧光肽底物 H-Gly-Pro-7- 氨基 -4- 甲基香豆素 (GP-AMC) 的裂解以测定 DPP-IV 的活性，其中产物 7- 氨基 -4- 甲基香豆素通过激发于 380nm 并发射于 460nm 的荧光量化。在 96 孔板 (Black OptiPlate-96F) 中进行试验，每孔 100μL 总体积由 50mM Tris pH 7.6、100μM GP-AMC、10-25μU 重组人类 DPP-IV 和一系列 DMSO 中终浓度为 1%的抑制剂稀释液组成。于 37℃培养 30 分钟后在荧光仪中读板。从 BioMol 购买重组人类 DPP-IV 残基 Asn29-Pro766。

[0474] 所有实施例 1 至 53 在该试验中显示出具有 IC_{50} < 20μM 的活性。本发明的通式 (Ia) 化合物通常为 IC_{50} < 20μM。

[0475] 本发明的化合物在胰 β 细胞 (HIT-T15) 体外模型中的抗糖尿病作用

[0476] 细胞培养

[0477] HIT-T15 细胞（传代 60 次）从 ATCC 获得，并在补充 10%胎牛血清和 30nM 亚硒酸钠的 RPMI1640 介质中培养。根据文献使用传代 70 次以下的细胞进行所有实验，所述文献描述了该细胞株传代数在 81 以上的改变的性质 (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan ;38(1) :44-8)。

[0478] cAMP 试验

[0479] 将 HIT-T15 细胞以 100,000 细胞 /0.1mL/ 孔置于 96 孔板中的标准培养基中并培养 24 小时，然后丢弃介质。于室温用 100μl 刺激缓冲剂 (Hanks 缓冲盐溶液、5mMHEPES、0.5mM IBMX、0.1% BSA，pH 7.4) 培养细胞 15 分钟。将所述缓冲剂丢弃并用存在 0.5% DMSO 的范围是 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30μM 的化合物稀释液的刺激缓冲剂替换。室温培养细胞 30 分钟。然后向每孔中加入 75μL 细胞裂解缓冲剂 (5mM HEPES、0.3% 吐温 -20、0.1% BSA，pH 7.4)，于 900rpm 振摇平板 20 分钟。通过 3000rpm 离心 5 分钟移除

颗粒物质，然后一式两份将样品转移至 384 孔板并按照 Perkin Elmer AlphaScreen cAMP 试验试剂盒说明书进行。简略地，将 25μL 反应物装配为包含 8μL 样品、5μL 受体珠混合物和 12μL 检测混合物的，以使最终反应成分的浓度与试剂盒说明书中的叙述一致。室温培养反应 150 分钟，并使用 Packard Fusion 仪器读板。将 cAMP 测量值与已知的 cAMP 量标准曲线 (0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300、1000nM) 比较使读数变换成绝对 cAMP 数量。使用 XLfit 3 软件分析数据。

[0480] 发现本发明的代表化合物可以 10μM 以下的 EC_{50} 增加 cAMP。优选在 cAMP 试验中显示出 EC_{50} 在 1μM 以下的化合物。

[0481] 胰岛素分泌试验

[0482] HIT-T15 细胞以 106 细胞 /1mL/ 孔置于 12 孔板的标准培养基中并培养 3 天，然后丢弃介质。用包含 119mM NaCl、4.74mM KCl、2.54mM $CaCl_2$、1.19mM $MgSO_4$、1.19mM KH_2PO_4、25mM $NaHCO_3$、pH 7.4 的 10mM HEPES 和 0.1％牛血清白蛋白的补充 Krebs-Ringer 缓冲剂 (KRB) 洗涤细胞两次。于 37℃用 1ml KRB 培养细胞 30 分钟并然后丢弃 KRB。然后用 KRB 第二次培养 30 分钟，将其收集并用于测量每孔中基础胰岛素分泌水平。然后向含有 1ml KRB 并补充 5.6mM 葡萄糖的复制孔中加入化合物稀释液 (0、0.1、0.3、1、3、10μM)。于 37℃培养 30 分钟后，移除样品以测定胰岛素水平。按照生产商说明书，通过已知的胰岛素浓度标准曲线，使用 Mercodia 大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒完成胰岛素测量。通过从不存在葡萄糖的预培养中减去基础分泌水平以校正每孔中胰岛素水平。使用 XLfit3 软件分析数据。

[0483] 本发明的化合物优选以 10μM 以下的 EC_{50} 增加胰岛素分泌。

[0484] 口服葡萄糖耐受性测试

[0485] 本发明的化合物对于口服葡萄糖 (Glc) 耐受性的作用可用雄性 Sprague-Dawley 大鼠评价。在施用 Glc 之前禁食 16 小时并在研究过程中保持禁食。大鼠在研究中可自由接近水。在动物尾部切口，然后取血 (1 滴) 以测量施用 Glc 加载前 60 分钟的基础 Glc 水平。然后称重大鼠并在移除另外的血样和用 Glc 加载 (2g•kg^{-1} 口服) 处理前 45 分钟口服施用测试化合物或载体 (20％羟丙基 -β- 环糊精水溶液)。施用 Glc 后，在 5、15、30、60、120 和 180 分钟时从尾部切口取得血液样品。收集后立即使用市售葡萄糖仪 (Lifescan 的 OneTouch®UltraTM) 测量血糖水平。本发明的化合物优选统计学地以≤ 100mg•kg^{-1} 的剂量减少 Glc 偏移。

[0486] 本发明的化合物对于口服葡萄糖 (Glc) 耐受性的作用还可用雄性 C57Bl/6 或雄性 ob/ob 小鼠评价。在施用 Glc 之前禁食 5 小时并在研究过程中保持禁食。小鼠在研究中可自由接近水。在动物尾部切口，然后取血 (20μL) 以测量施用 Glc 加载前 45 分钟的基础 Glc 水平。然后称重小鼠并在移除另外的血样 (20μL) 和用 Glc 加载 (2-5g•kg^{-1} 口服) 处理前 30 分钟口服施用测试化合物或载体 (20％羟丙基 -β- 环糊精水溶液或 25％ Gelucire 44/14 水溶液)。施用 Glc 后，在 25、50、80、120 和 180 分钟取得血液样品 (20μL)。将从尾部切口获取的用于测量 Glc 水平的 20μL 血液样品置于一次性微量吸量管 (Dade Diagnostics Inc.，Puerto Rico) 并将样品加入到 480μL 红血球溶解剂中。然后将两份 20μL 等分的稀释的红血球溶解的血液加入到 96 孔试验板中的 180μL Trinders 葡萄糖试剂中 (Sigma 酶 (Trinder) 比色法)。混合后，将样品室温放置 30 分钟后对照 Glc 标准 (Sigma 葡萄糖 / 尿素氮组合标准装置) 读数。本发明的化合物统计学以≤ 100mg•kg^{-1} 的剂量减少 Glc 偏

移，例如，剂量为 30mg·kg^{-1} 的实施例 18 的化合物显示出＞ 40％的 Glc 偏移的减少。