



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101218232 B

(45) 授权公告日 2012.06.27

(21) 申请号 200680025172.8

(22) 申请日 2006.05.17

(30) 优先权数据

0510142.3 2005.05.18 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.01.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2006/001674 2006.05.17

(87) PCT申请的公布数据

W02006/123249 EN 2006.11.23

(73) 专利权人 艾德斯药物股份有限公司

地址 瑞士日内瓦

(72) 发明人 P·布加达 S·加格利亚尔迪

E·勒鲍尔 V·穆特尔 G·帕隆比

J-P·罗切

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 顾颂邈

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2004014902 A2, 2004.02.19,

CN 1379775 A, 2002.11.13,

W0 0020390 A1, 2000.04.13,

W0 2005080386 A1, 2005.09.01,

W0 2005044797 A1, 2005.05.19,

W0 2004014881 A2, 2004.02.19,

CN 1233245 A, 1999.10.27,

W0 0154507 A1, 2001.08.02,

审查员 李姮

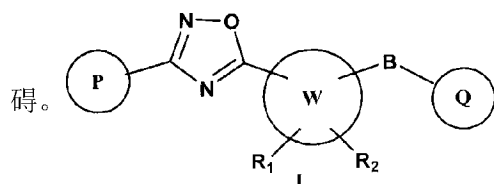
权利要求书 4 页 说明书 68 页 附图 1 页

(54) 发明名称

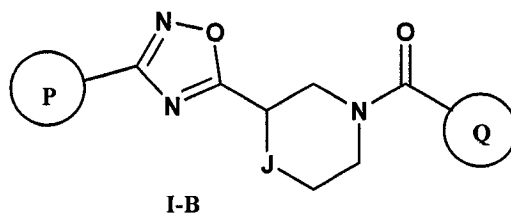
噁二唑衍生物和它们作为代谢型谷氨酸受体的正变构调节剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及新的化合物,它们是式(I)的噁二唑衍生物,其中B、P、Q、W、R₁和R₂如说明书所定义。本发明化合物可用于预防或治疗中枢或外周神经系统障碍以及其他受mGluR受体调节的障碍。

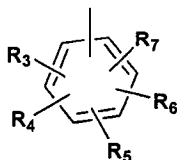


1. 具有式 I-B 的化合物



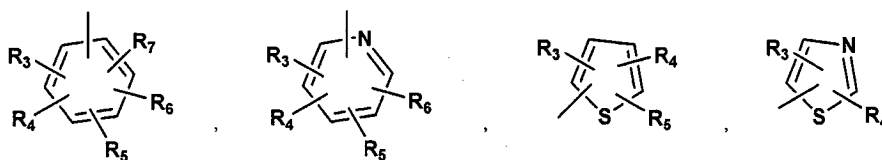
其中

P 表示下式的芳基；



R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是氢或氟且 R_7 是氟；

Q 表示下式的芳基或杂芳基



R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地是氢、氟、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 或 $-C(=O)R_8$ ；

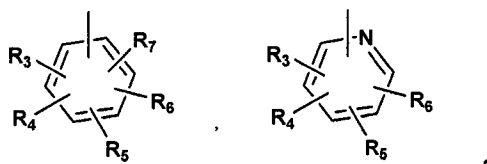
R_8 和 R_9 各自独立地是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

J 代表 $-C(R_{11})(R_{12})$ ；

R_{11} 、 R_{12} 是氢；

或者这类化合物的药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的具有式 I-B 的化合物，其中 Q 表示下式的芳基或杂芳基



3. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自：

(3- 苯甲酰基 - 苯基) - {(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - 甲酮

{(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - (2,4,6- 三氟 - 苯基) - 甲酮

{(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - (2- 氟 - 吡啶 -3- 基) - 甲酮

{(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - 吡啶 -2- 基 - 甲酮盐酸盐

{(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - (2- 甲基 - 吡啶 -3- 基) - 甲酮

(2,4- 二甲基 - 噻唑 -5- 基) - {(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌

啶-1-基}-甲酮

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-邻-甲基-甲酮

(2-乙基-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

(S)-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

(S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-吡啶-4-基)-甲酮

(S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-甲酮

(4-氟-2-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-噻吩-3-基)-甲酮

(4-氟-2-甲基氨基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基氨基-苯基)-甲酮

(2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-2-甲基-苯基)-甲酮

(3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

(2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

(4-氟-2-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-氟-吡啶-4-基)-甲酮

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-氟-吡啶-4-基)-甲酮,

或者这类化合物的药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自:

(S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吡啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吡啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吡啶-1-基}-(2-氟-吡啶-4-基)-甲酮

或者这类化合物的药学上可接受的盐。

5. 药物组合物,包含治疗有效量的根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物和药学上可接受的载体和/或赋形剂。

6. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下焦虑症的中枢神经系统障碍的药物的用途:广场恐怖、泛化性焦虑症、强迫观念与行为障碍、恐慌症、创伤后紧张症、社交恐怖、其他恐怖、物质诱发的焦虑症。

7. 根据权利要求 1 至 3 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下儿童障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:注意涣散/多动症。

8. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下进食障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:神经性食欲缺乏、神经性食欲过盛。

9. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下情感障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:I 型双相性精神障碍、II 型双相性精神障碍、循环性精神障碍、抑郁、情绪恶劣性精神障碍、物质诱发的情感障碍。

10. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下情感障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:重症抑郁症。

11. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下精神病障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:精神分裂症、妄想症、分裂情感性精神障碍、物质-诱发的精神病障碍。

12. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下精神病障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:精神分裂症样精神障碍。

13. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下认知障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:精神错乱、痴呆、轻微认知减退。

14. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下认知障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:物质诱发的持续性精神错乱、由 HIV 疾病引起的痴呆、由亨廷顿氏病引起的痴呆、由帕金森氏病引起的痴呆、阿尔茨海默氏型痴呆、物质诱发的持续性痴呆。

15. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下人格障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途:强迫性人格障碍、类精神

分裂症、精神分裂型精神障碍。

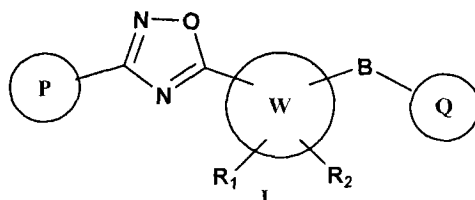
16. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下物质相关性障碍的中枢神经系统障碍的药物的用途：酒精滥用、酒精依赖、酒精戒断、酒精戒断性精神错乱、酒精诱发的精神病、苯丙胺依赖、苯丙胺戒断、可卡因依赖、可卡因戒断、烟碱依赖、烟碱戒断、阿片类物质依赖、阿片类物质戒断。

17. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物作为 mGluR5 正变构调节剂用于制备适用于治疗或预防选自如下多发性硬化形式的炎性中枢神经系统障碍的药物的用途：良性多发性硬化、复发 - 缓解性多发性硬化、继发性进行性多发性硬化、原发性进行性多发性硬化、进行 - 复发性多发性硬化。

噁二唑衍生物和它们作为代谢型 谷氨酸受体的正变构调节剂的用途

发明领域

[0001]



[0002] 本发明提供新的式 I 化合物,它们作为代谢型受体亚型 5 (“mGluR5”) 的正变构调节剂,可用于治疗或预防中枢神经系统障碍,例如认知减退、精神分裂症中的正性与负性症状以及其他在其中牵涉到谷氨酸代谢型受体 mGluR5 亚型的中枢或外周神经系统障碍。本发明也涉及预防或治疗这类在其中牵涉到 mGluR5 的疾病的药物化合物和组合物。

[0003] 发明背景

[0004] 谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统 (CNS) 中的主要氨基酸递质,通过离子型谷氨酸受体通道 (iGluR, 即 NMDA、AMPA 和红藻氨酸盐) 和代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 的活化介导兴奋性突触神经传递。iGluR 负责快速的兴奋性传递 (Nakanishi Set al., (1998) Brain Res. Rev., 26 :230-235), 而 mGluR 具有更多调节性作用,对突触功效的微调有贡献。谷氨酸发挥大量生理功能,例如长期强化 (LTP), 其被认为作为学习与记忆以及心血管调节、知觉感知和突触弹性形成基础的过程。另外,谷氨酸在不同神经与精神疾病的病理生理学中扮演重要角色,尤其当谷氨酸能神经传递发生失衡时。

[0005] mGluR 是与七种跨膜 G- 蛋白偶联的受体。根据它们的序列同源性和药理性质,该家族的八个成员被分为三组 (I, II&III) (Schoepp DDet al. (1999) Neuropharmacology, 38 :1431-1476)。mGluR 的活化引起各种细胞内应答和不同转导级联的活化。在 mGluR 成员中, mGluR5 亚型受到高度关注,它抗衡神经精神疾病中神经传递的缺乏或过量。mGluR5 属于第 I 组,并且它的活化通过 G- 蛋白介导机理引发细胞应答。mGluR5 与磷脂酶 C 偶联,并刺激磷酸肌醇的水解和细胞内钙的动员 (mobilization)。

[0006] mGluR5 蛋白已被证明定位在相邻于突触后密度的突触后元件中 (Lujan R et al. (1996) Eur J Neurosci. 8 :1488-500 ;Lujan R et al. (1997) J Chem Neuroanat., 13 :219-41), 并且在突触前元件中很少被检测到 (Romano C et al. (1995) J Comp Neurol. 355 :455-69)。mGluR5 受体因此能够修饰对于神经递质的突触后应答或者调节神经递质的释放。

[0007] 在 CNS 中, mGluR5 受体主要遍布于皮质、海马、尾状壳核和伏核。由于已经显示在情绪、动机过程和认知功能的大量方面中牵涉到这些脑区,预计 mGluR5 调节剂具有治疗价值。

[0008] 已经提示各种潜在的临床适应症是亚型选择性 mGluR 调节剂的开发靶标。这些适应症包括癫痫、神经病与炎性疼痛、大量精神障碍 (例如焦虑和精神分裂症)、运动障碍 (例如帕金森氏病)、神经保护 (中风和心脏损伤)、偏头痛和成瘾 / 药物依赖 (关于综述,

参见 Brauner-Osborne H et al. (2000) *J Med Chem.* 43 :2609-45 ;Bordi F and Ugolini A. (1999) *Prog Neurobiol.* 59 :55-79 ;Spooren W et al. (2003) *Behav Pharmacol* :14 :257-77)。

[0009] 由 NMDA 受体机能减退所反映的谷氨酸能系统机能减退是精神分裂症的假定原因的假说在过去数年间日益获得证明 (Goff DC and Coyle JT (2001) *Am J Psychiatry*, 158 :1367-1377 ;Carlsson A et al. (2001) *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 41 :237-260)。表明谷氨酸能神经传递机能障碍的证据得到如下发现的支持,谷氨酸受体 NMDA 亚型拮抗剂能够再现精神分裂症的全部症状以及生理表现,例如 hypofrontality、前脉冲抑制减退和皮质下多巴胺释放增强。另外,临床研究已经提示, mGluR5 等位基因频率与某些人群的精神分裂症有关 (Devon RS et al. (2001) *Mol Psychiatry.* 6 :311-4),并且在精神分裂症脑的皮质锥体细胞层中发现 mGluR5 信息增加 (Ohnuma T et al. (1998) *Brain Res Mol Brain Res.* 56 :207-17)。

[0010] 有证据支持 mGluR5 在神经与精神障碍中的牵连,第 I 组 mGluR 的体内活化诱导各种脑区域中 NMDA 受体功能的强化,这主要通过 mGluR5 受体的活化 (Mannaioni G et al. (2001) *Neurosci.* 21 :5925-34 ;Awad H et al. (2000) *J Neurosci* 20 :7871-7879 ;Pisani A et al (2001) *Neuroscience* 106 :579-87 ;Benquet P et al (2002) *J Neurosci.* 22 :9679-86)。

[0011] 在过去十年间也已经确认谷氨酸在记忆过程中的作用 (Martin SJ et al. (2000) *Annu. Rev. Neurosci.* 23 :649-711 ;Baudry M and Lynch G. (2001) *Neurobiol Learn Mem.* , 76 :284-297)。mGluR5 裸突变小鼠的使用已经强烈地支持了 mGluR5 在学习和记忆中的作用。这些小鼠显示在空间学习与记忆的双重任务中有选择性迷失以及 Ca²⁺ LTP 减少 (Lu et al. (1997) *J. Neurosci.* , 17 :5196-5205 ;Schulz B et al. (2001) *Neuropharmacology.* 41 :1-7 ;Jia Z et al. (2001) *Physiol Behav.* , 73 :793-802 ;Rodrigues et al. (2002) *J Neurosci.* , 22 :5219-5229)。

[0012] mGluR5 负责 NMDA 受体介导电流的强化,这一发现提高了这种受体激动剂可用作认知增强剂以及新颖的通过选择性增强 NMDA 受体功能而发挥作用的抗精神病剂的可能性。

[0013] NMDAR 的活化可能加强与精神分裂症相关的神经元回路中的机能减退性 NMDAR。最近的体内数据强烈地提示, mGluR5 活化可以是一种新颖和有效的治疗认知衰退以及精神分裂症中的正性与负性症状 (Kinney GG et al. (2002) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306 (1) 116-123) 的手段。

[0014] mGluR5 受体因此被认为是一种潜在的用于治疗精神和神经障碍的药物靶标,在这方面可治疗的疾病包括焦虑症、注意力障碍、进食障碍、情感障碍、精神病、认知障碍、人格障碍和物质相关性精神障碍。

[0015] 大多数目前的 mGluR5 功能调节剂已被开发为谷氨酸、使君子氨酸或苯基甘氨酸的结构类似物 (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38 :1431-1476),开发有体内活性的且选择性作用于谷氨酸结合位点的 mGluR5 调节剂已经是非常具有挑战性的。开发选择性调节剂的新途径是鉴别通过变构机理发挥作用的分子,通过与不同于高度保守性同构 (orthosteric) 结合位点的位点结合来调节受体。

[0016] mGluR 的正变构调节剂作为新颖的提供这种诱人前景的药理学实体最近已经出现。这种类型的分子已被发现用于 mGluR1、mGluR2、mGluR4 和 mGluR5 (Knoflach F et al. (2001) Proc Natl Acad Sci USA. 98 :13402-13407 ; O' Brien JA et al. (2003) Mol Pharmacol. 64 :731-40 ; Johnson K et al. (2002) Neuropharmacology 43 :291 ; Johnson MP et al. (2003) J Med Chem. 46 :3189-92 ; Marino MJ et al. (2003) Proc Natl Acad Sci U S A. 100 (23) :13668-73 ; 关于综述参见 Mutel V (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12 :1-8 ; Kew JN (2004) Pharmacol Ther. 104 (3) :233-44 ; Johnson MP et al (2004) Biochem Soc Trans. 32 :881-7)。DFB 和相关分子被描述为体外 mGluR5 正变构调节剂,但是效力低 (O' Brien JA et al. (2003) Mol. Pharmacol. 64 :731-40)。苯甲酰胺衍生物已经获得专利 (W02004/087048 ; O' Brien JA (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther. 309 :568-77), 并且最近还有氨基吡唑衍生物已被公开是 mGluR5 正变构调节剂 (Lindsley et al. (2004) J. Med. Chem. 47 :5825-8 ; W02005/087048)。在氨基吡唑衍生物中,CDPPB 已经在大鼠行为模型中显示体内抗精神病样活性 (Kinney GG et al. (2005) J Pharmacol Exp Ther 313 :199-206)。这份报告与 mGluR5 变构强化可以为抗精神病剂开发提供一种新手段这一假说是一致的。最近,已经公开了一系列新颖的 mGluR5 受体正变构调节剂 (W02005/044797)。已经公开了芳基噁二唑衍生物 (W004/014902 和 W004/14881) ; 这些化合物是 mGluR5 受体的负变构调节剂。Akkadix Corp. 的国际公报 N° W001/54507 公开了作为驱虫剂的 4-噁二唑基哌啶。Smith Kline Beecham Laboratories 的国际公报 N° W003/002559 公开了作为阿立新受体拮抗剂的噁二唑基烷基哌啶。

[0017] 具体公开过的化合物中没有在结构上涉及本发明化合物相关的。

[0018] 本发明涉及在哺乳动物、包括人类中治疗或预防病症的方法,所述治疗或预防受到 mGluR5 正变构调节剂的神经调节效应的影响或促进。

[0019] 附图

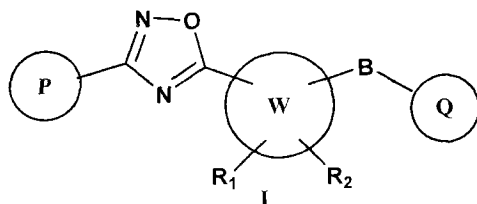
[0020] 图 1 显示在没有或有 300nM 谷氨酸的存在下,10 μ M 本发明实施例 #29 对原代皮质 mGluR5- 表达性细胞培养物的效应。

[0021] 图 2 显示本发明的代表性化合物 #5 显著削弱由 30&50mg/kg ip 苯丙胺诱导的运动活性增加。

[0022] 本发明的详细说明

[0023] 按照本发明,提供了新的通式 I 化合物

[0024]



[0025] 或者这类化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物

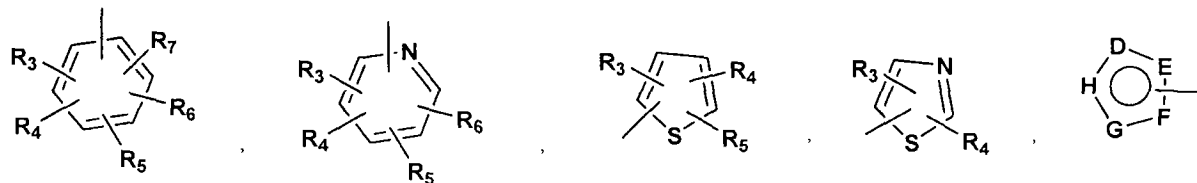
[0026] 其中

[0027] W 代表 (C₅-C₇) 环烷基、(C₃-C₇) 杂环烷基、(C₃-C₇) 杂环烷基-(C₁-C₃) 烷基或 (C₃-C₇) 杂环烯基环 ;

[0028] R_1 和 R_2 独立地代表氢、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基, 或者 R_1 和 R_2 一起可以构成 (C_3-C_7) 环烷基环、羰基键 $C=O$ 或碳双键;

[0029] P 和 Q 各自独立地选自和表示环烷基、杂环烷基、下式的芳基或杂芳基

[0030]



[0031] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地是氢、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、卤代 $-(C_1-C_6)$ 烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$ 取代基; 其中任选地两个取代基与介于其中的原子联合构成双环的杂环烷基、芳基或杂芳基环; 其中每个环任选地进一步被如下 1-5 个独立的取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(C_0-C_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(C_3-C_7)$ 环烷基烷基、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{O}-(C_1-C_3)$ 烷基芳基、 $-\text{O}-(C_1-C_3)$ 烷基杂芳基、 $-\text{N}((C_0-C_6)\text{烷基})((C_0-C_3)\text{烷基芳基})$ 或 $-\text{N}((C_0-C_6)\text{烷基})((C_0-C_3)\text{烷基杂芳基})$;

[0032] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立地是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、卤代 $-(C_1-C_6)$ 烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基; 它们中的任意一个任选地被如下 1-5 个独立的取代基取代: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(C_0-C_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(C_3-C_7)$ 环烷基烷基、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}((C_0-C_6)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}((C_0-C_6)\text{烷基})((C_3-C_7)\text{环烷基})$ 或 $-\text{N}((C_0-C_6)\text{烷基})(\text{芳基})$;

[0033] D、E、F、G 和 H 独立地代表 $-\text{C}(\text{R}_3)=$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_3)-$ 或 $-\text{S}-$;

[0034] B 代表单键、 $-\text{C}(=\text{O})-(C_0-C_2)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-\text{C}(=\text{O})-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-(C_0-C_2)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-\text{S}(=\text{O})-(C_0-C_2)$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-(C_0-C_2)$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-(C_0-C_2)$ 烷基、 $\text{C}(=\text{NR}_8)-(C_0-C_2)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NOR}_8)-(C_0-C_2)$ 烷基或 $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-(C_0-C_2)$ 烷基;

[0035] R_8 和 R_9 独立地是如上所定义的;

[0036] 任意的 N 可以是 N-氧化物;

[0037] 本发明包括两种可能的立体异构体, 不仅包括外消旋的化合物, 而且包括单个的对映体,

[0038] 其中排除下列化合物:

[0039] (3-(3-(4-丁氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)(2-氯吡啶-4-基)甲酮

[0040] (S)-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0041] (S)-(噻吩-2-基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0042] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-2-吡嗪-2-基-噻唑-5-基)-甲酮

[0043] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0044] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3,4,5-三氟-苯基)-甲酮

[0045] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-甲酮

[0046] 环戊基-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0047] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0048] 苯并噻唑-6-基-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0049] (3,5-二甲基-异噻唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0050] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0051] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0052] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0053] {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

[0054] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0055] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0056] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0057] (2-氟-苯基)-{(S)-3-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0058] (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉-4-基}-甲酮

- [0059] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-噻吩-3-基-甲酮
- [0060] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮
- [0061] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮
- [0062] {3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯基-甲酮
- [0063] {3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯基-甲酮
- [0064] (4-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮
- [0065] (3-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮
- [0066] (4-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮
- [0067] (3-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮
- [0068] (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮
- [0069] (3-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮
- [0070] (R)-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮
- [0071] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮
- [0072] {{{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮
- [0073] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-[1,2,3] 噻二唑-4-基-甲酮
- [0074] 苯并噻唑-2-基-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-甲酮
- [0075] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-3-基)-甲酮
- [0076] (1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-甲酮
- [0077] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-苯基)-甲酮
- [0078] 4-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苄腈
- [0079] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-异噁

唑-5-基-甲酮

[0080] (3-氟-4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0081] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-甲酮

[0082] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3] 三唑-4-基)-甲酮

[0083] (4-氟-3-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0084] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-噻吩-2-基)-甲酮

[0085] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮

[0086] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-噻唑-2-基-甲酮

[0087] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-噻唑-5-基)-甲酮

[0088] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-甲酮

[0089] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(1H-吡啶-5-基)-甲酮

[0090] 2-(4-氟-苯基)-1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-乙酮

[0091] 3-(4-氟-苯基)-1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮

[0092] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-异喹啉-3-基-甲酮

[0093] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-喹喔啉-6-基-甲酮

[0094] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯并咪唑-6-基-甲酮

[0095] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-萘-1-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0096] {(S)-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

[0097] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌

啉-1-基}-甲酮

[0098] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮

[0099] (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-4-甲基-哌啶-1-基}-甲酮

[0100] (E)-3-(4-氟-苯基)-1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-丙烯酮

[0101] 1-(4-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啉-1-羰基}-哌啉-1-基)-乙酮

[0102] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-(4-咪唑-1-基-苯基)-甲酮

[0103] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮

[0104] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮。

[0105] 为了避免疑问,需要理解的是在本说明书中,“(C₁-C₆)”表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的碳基团。“(C₀-C₆)”表示具有 0、1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的碳基团。在本说明书中,“C”表示碳原子。

[0106] 在上述定义中,术语“(C₁-C₆) 烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基等基团。

[0107] “(C₂-C₆) 烯基”包括乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丁烯基、3-丁烯基、4-戊烯基等基团。

[0108] “(C₂-C₆) 炔基”包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等基团。

[0109] “卤素”包括氟、氯、溴和碘原子。

[0110] “环烷基”表示不含杂原子的任选被取代的碳环,包括单-、二-与三-环的饱和碳环,以及稠合的环系。这类稠合环系可以包括一个部分或完全不饱和的环例如苯环形成稠合的环系,例如苯并稠合的碳环。环烷基包括这类稠合的环系,例如螺环稠合的环系。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘、金刚烷、茚基、茆基、1,2,3,4-四氢萘等。

[0111] “杂环烷基”表示含有至少一个独立选自 O、N、S 的杂原子的任选被取代的碳环。它包括单-、二-与三-环的饱和碳环,以及稠合的环系。这类稠合环系可以包括一个部分或完全不饱和的环,例如苯环,形成稠合的环系,例如苯并稠合的碳环。杂环烷基的实例包括哌啶、哌嗪、吗啉、四氢噻吩、二氢吡啶、异喹啉等。

[0112] “芳基”包括 (C₆-C₁₀) 芳基,例如苯基、1-萘基、2-萘基等。

[0113] “芳基烷基”包括 (C₆-C₁₀) 芳基-(C₁-C₃) 烷基,例如苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-苯基丙基、2-苯基丙基、3-苯基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

[0114] “杂芳基”包括含有 1 至 4 个选自氧、氮或硫的杂原子成环的 5-10 元杂环的基团,例如呋喃基(呋喃环)、苯并呋喃基(苯并呋喃环)、噻吩基(噻吩环)、苯并噻吩基(苯并

噻吩环)、吡咯基(吡咯环)、咪唑基(咪唑环)、吡唑基(吡唑环)、噻唑基(噻唑环)、异噻唑基(异噻唑环)、三唑基(三唑环)、四唑基(四唑环)、吡啶基(吡啶环)、吡嗪基(吡嗪环)、嘧啶基(嘧啶环)、哒嗪基(哒嗪环)、𫫇基(𫫇环)、异𫫇基(异𫫇环)、苯并咪唑基(苯并咪唑环)、嘌呤基(嘌呤环)、喹啉基(喹啉环)、酞嗪基(酞嗪环)、茶啉基(茶啉环)、喹啉基(喹啉环)、噌啉基(噌啉环)、蝶啶基(蝶啶环)、𪔐基(𪔐环)、异𪔐基(异𪔐环)、苯并𪔐基(苯并𪔐环)、苯并噻唑基(苯并噻唑环)、呋咱基(呋咱环)等。

[0115] “杂芳基烷基”包括杂芳基-(C₁-C₃-烷基),其中杂芳基的实例与在上述定义中所阐述的那些相同,例如2-呋喃基甲基、3-呋喃基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、1-咪唑基甲基、2-咪唑基甲基、2-噻唑基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、1-喹啉基甲基等。

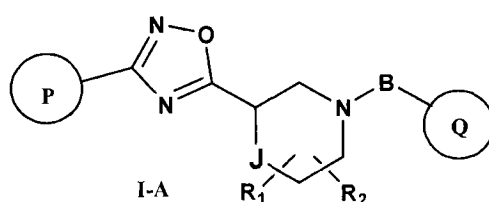
[0116] “溶剂化物”表示由溶质(例如式 I 化合物)和溶剂生成的可变化学计量的复合物。溶剂是药学上可接受的溶剂,优选水;这类溶剂化物不干扰溶质的生物活性。

[0117] “任选地”意味着随后描述的事件可以发生也可以不发生,包括事件发生和事件不发生。

[0118] 术语“取代”表示被所提到的取代基取代,允许多重程度的取代,另有规定除外。

[0119] 优选的本发明化合物是下式 I-A 化合物

[0120]



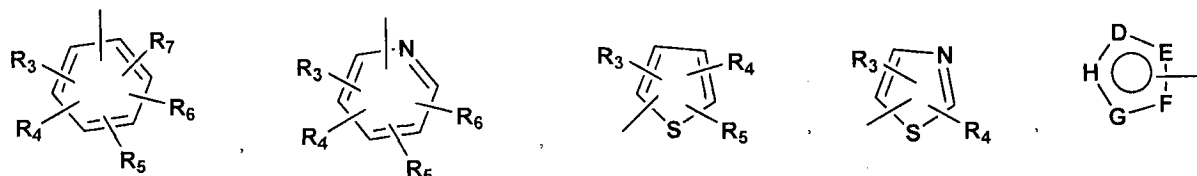
[0121] 或者这类化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物

[0122] 其中

[0123] R₁ 和 R₂ 独立地代表氢、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基,或者 R₁ 和 R₂ 一起可以构成 (C₃-C₇) 环烷基环、羰基键 C=O 或碳双键;

[0124] P 和 Q 各自独立地选自和表示环烷基、杂环烷基、下式的芳基或杂芳基

[0125]



[0126] R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 独立地是氢、卤素、-NO₂、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₃-C₆) 环烷基、-(C₃-C₇) 环烷基烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、卤代-(C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)-O-R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基;其中任选地两个取代基与介于其中的原子联合构成双环的杂环烷基、芳基或杂芳基环;其中每个环任选地进一步被如下 1-5 个独立的取代基取代:卤素、-CN、-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₀-C₆) 烷基、-O-(C₃-C₇) 环烷基

烷基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O-(C₁-C₃) 烷基芳基、-O-(C₁-C₃) 烷基杂芳基、-N((C₀-C₆) 烷基)((C₀-C₃) 烷基芳基)或 -N((C₀-C₆) 烷基)((C₀-C₃-) 烷基杂芳基)；

[0127] R₈、R₉、R₁₀ 各自独立地是氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₇) 环烷基烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、卤代-(C₁-C₆) 烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中的任意一个任选地被如下 1-5 个独立的取代基取代：卤素、-CN、-(C₁-C₆) 烷基、-O-(C₀-C₆) 烷基、-O-(C₃-C₇) 环烷基烷基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C₀-C₆-烷基)₂、-N((C₀-C₆) 烷基)((C₃-C₇-) 环烷基)或 -N((C₀-C₆) 烷基)(芳基)；

[0128] D、E、F、G 和 H 独立地代表 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0129] B 代表单键、-C(=O)-(C₀-C₂) 烷基-、-C(=O)-(C₂-C₆) 烯基-、-C(=O)-(C₂-C₆) 炔基-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈-(C₀-C₂) 烷基-、-C(=NR₈)NR₉-S(=O)-(C₀-C₂) 烷基-、-S(=O)₂-(C₀-C₂) 烷基-、-S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂) 烷基-、C(=NR₈)-(C₀-C₂) 烷基-、-C(=NOR₈)-(C₀-C₂) 烷基- 或 -C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂) 烷基-；

[0130] R₈ 和 R₉ 独立地是如上所定义的；

[0131] J 代表单键、-C(R₁₁)(R₁₂)、-O-、-N(R₁₁)- 或 -S-；

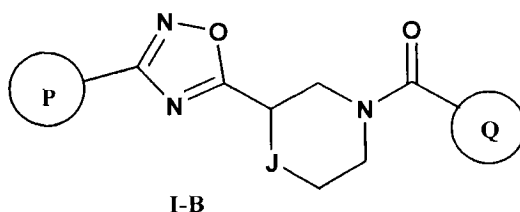
[0132] R₁₁、R₁₂ 独立地是氢、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₃-C₆) 环烷基、-(C₃-C₇) 环烷基烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、卤代(C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中的任意一个任选地被如下 1-5 个独立的取代基取代：卤素、-CN、-(C₁-C₆) 烷基、-O(C₀-C₆) 烷基、-O(C₃-C₇) 环烷基烷基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N((C₀-C₆) 烷基)((C₀-C₆) 烷基)、-N((C₀-C₆) 烷基)((C₃-C₇) 环烷基)或 -N((C₀-C₆) 烷基)(芳基)；

[0133] 任意的 N 可以是 N-氧化物；

[0134] 本发明包括两种可能的立体异构体，不仅包括外消旋的化合物，而且包括单个的对映体。

[0135] 更优选的本发明化合物是式 I-B 化合物

[0136]

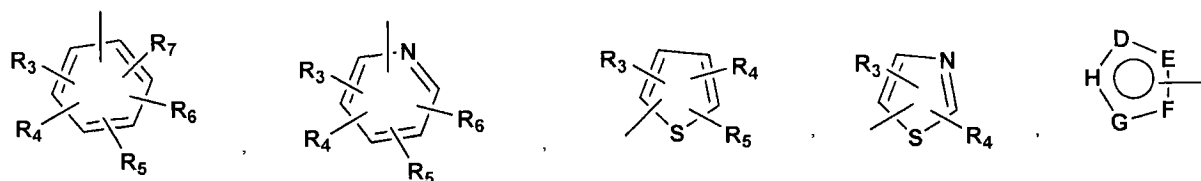


[0137] 或者这类化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物

[0138] 其中

[0139] P 和 Q 各自独立地选自和表示环烷基、杂环烷基、下式的芳基或杂芳基

[0140]



[0141] R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 独立地是氢、卤素、-NO₂、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₃-C₆) 环烷基、-(C₃-C₇) 环烷基烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、卤代-(C₁-C₆) 烷基、杂芳

基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ 或 $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$ 取代基；其中任选地两个取代基与介于其中的原子联合构成双环的杂环烷基、芳基或杂芳基环；其中每个环任选地进一步被如下 1-5 个独立的取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基烷基、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基芳基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基杂芳基、 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基) $((\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基芳基) 或 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基) $((\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基杂芳基)；

[0142] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立地是氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、卤代 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中的任意一个任选地被如下 1-5 个独立的取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基烷基、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基) $((\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基) 或 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基) (芳基) ；

[0143] D、E、F、G 和 H 独立地代表 $-\text{C}(\text{R}_3)=$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=$ 、 $-\text{N}(\text{R}_3)-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0144] J 代表单键、 $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{11})-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0145] R_{11} 、 R_{12} 独立地是氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中的任意一个任选地被如下 1-5 个独立的取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基烷基、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基) $((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基)， $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基) $((\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基) 或 $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基) (芳基) ；

[0146] 任意的 N 可以是 N-氧化物；

[0147] 本发明包括两种可能的立体异构体，不仅包括外消旋的化合物，而且包括单个的对映体。

[0148] 具体优选的化合物是：

[0149] (4-氟-苯基)-{5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基}-甲酮

[0150] (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

[0151] 2-氟-5-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-呋喃

[0152] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0153] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0154] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-苯氧基甲基-苯基)-甲酮

[0155] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(四氢-噻

喃-4-基)-甲酮

[0156] (5-氟-茚满-1-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0157] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[0158] 环己基-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮基}-甲酮

[0159] (3-苯甲酰基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0160] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2,4,6-三氟-苯基)-甲酮

[0161] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-[1,2,3]噁二唑-5-基)-甲酮

[0162] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-氟-吡啶-3-基)-甲酮

[0163] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-吡啶-2-基-甲酮盐酸盐

[0164] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮

[0165] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮

[0166] (2,4-二甲基-噁唑-5-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0167] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-邻-甲苯基-甲酮

[0168] (2-乙基-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0169] (1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0170] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-呋喃-3-基-甲酮

[0171] (2,5-二甲基-呋喃-3-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0172] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-呋喃-3-基)-甲酮

[0173] (S)-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁

二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0174] (S)-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0175] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-吡啶-4-基)-甲酮

[0176] (S)-(2-溴-噻吩-3-基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0177] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

[0178] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-呋喃-2-基)-甲酮

[0179] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-甲酮

[0180] (4-氟-2-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0181] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0182] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0183] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-呋喃-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0184] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-噻吩-3-基)-甲酮

[0185] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0186] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻吩-3-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0187] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0188] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(3-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0189] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮

[0190] (4-氟-2-甲基氨基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0191] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲

基-1H-吡咯-3-基)-甲酮

[0192] (5-甲基-异噁唑-4-基)-[(S)-3-(3-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0193] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0194] (5-乙基-异噁唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0195] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲氧基甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0196] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0197] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基氨基-苯基)-甲酮

[0198] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0199] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0200] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0201] (4-氟-2-甲基-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0202] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0203] (2-苄基氨基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0204] (5-甲基-异噁唑-4-基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0205] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0206] {(S)-3-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

[0207] (2,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0208] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0209] {(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异

噁唑-4-基)-甲酮

[0210] (6-氟-吡啶-3-基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0211] (4-氟-2-甲基-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0212] {(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

[0213] {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0214] {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

[0215] {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-2-甲基-苯基)-甲酮

[0216] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0217] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0218] (2,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-酮

[0219] (4-氟-2-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0220] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噁唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0221] (6-氟-吡啶-3-基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噁唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0222] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噁唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0223] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噁唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0224] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0225] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-氟-吡啶-4-基)-甲酮

[0226] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-氟-吡啶-4-基)-甲酮。

[0227] 本发明涉及式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐或者药学上可接受的载体或

赋形剂。

[0228] 本发明涉及在哺乳动物、包括人类中治疗或预防病症的方法,这种治疗或预防受到 mGluR5 变构调节剂、特别是正变构调节剂的神经调节效应的影响或促进。

[0229] 本发明涉及可用于治疗或预防各种外周和中枢神经系统障碍的方法,例如耐受或依赖、焦虑、抑郁、精神疾病(例如精神病)、炎性或神经病性疼痛、记忆减退、阿尔茨海默氏病、局部缺血、药物滥用和成瘾,如所附权利要求所限定的。

[0230] 本发明涉及药物组合物,其每单位剂量提供约 0.01 至 1000mg 活性成分。组合物可以借助任意适合的途径给药。例如口服方式,剂型为胶囊或片剂;肠胃外方式,剂型为注射溶液;局部方式,剂型为软膏(onguents)或洗剂;眼用方式,剂型为眼用洗剂;直肠方式,剂型为栓剂。

[0231] 本发明的药物制剂可以借助本领域的常规方法制备;所采用的药物组合物的属性将依赖于所需给药途径。总的每日剂量通常从约 0.05-2000mg。

[0232] 合成方法

[0233] 通式 I 化合物可以借助有机合成领域已知的方法加以制备,在部分程度上如下合成方案所述。在全部下述方案中,不言而喻的是按照一般化学原理,在必要时应用敏感性或反应性基团的保护基团。按照标准有机合成方法处置保护基团(Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991)Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons)。利用本领域技术人员显而易见的方法,在适宜的化合物合成阶段除去这些基团。过程以及反应条件的选择和它们的实行顺序应当与式 I 化合物的制备是一致的。

[0234] 式 I 化合物可以表现为对映体混合物,它们可以拆分为单个的纯 R- 或 S- 对映体。例如,如果需要式 I 化合物的特定异构体,可以借助不对称合成制备,或者用手性助剂衍生制备,其中分离所得非对映体混合物,并裂解辅助基团,得到纯的所需对映体。作为替代选择,若分子含有碱性官能团,例如氨基,或者酸性官能团,例如羧基,这种拆分可以适宜地如下进行,通过使式 I 化合物与旋光活性酸的盐从各种溶剂中分步结晶,或者通过在文献中已知的其他方法,例如手性柱色谱。

[0235] 终产物、中间体或原料的拆分可以借助本领域已知的任意适合的方法进行,如 Eliel E.L., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984)Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience 所述。

[0236] 很多式 I 杂环化合物可以利用本领域熟知的合成途径制备(Katritzky A.R. and. Rees C.W. (1984)Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press)。

[0237] 可以采用标准技术分离和纯化反应产物,例如萃取、色谱、结晶、蒸馏等。

[0238] 其中 W 是 3- 取代的哌啶环的式 I 化合物可以按照方案 1-4 所述合成顺序加以制备,

[0239] 其中

[0240] P 和 Q 各自独立地是如上所述的芳基或杂芳基

[0241] B 代表 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ 烷基-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ 烷基-。

[0242] 原料偕胺肟可以借助有机合成领域已知的方法加以制备,在部分程度上如下合成方案 1 所述。

[0243] 方案 1

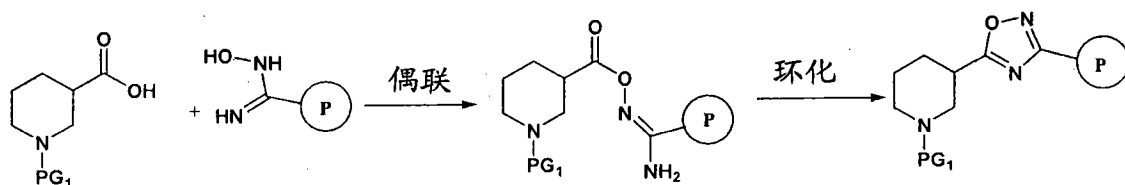
[0244]



[0245] 依次,在适合的溶剂中(例如甲醇、乙醇),使腈衍生物(例如4-氟-苄腈)与羟胺在中性或碱性条件下反应,例如三乙胺、二异丙基-乙基胺、碳酸钠、氢氧化钠等。反应通常如下进行,使反应温度缓慢从环境温度升至70℃至80℃的温度范围,含端值,时间为约1小时至48小时,含端值(例如参见Lucca, George V. De; Kim, UiT.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al.; J. Med. Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; et al.; Synth. Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430, 另见: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700和其中关于在中性条件下反应的内容)。

[0246] 方案2

[0247]

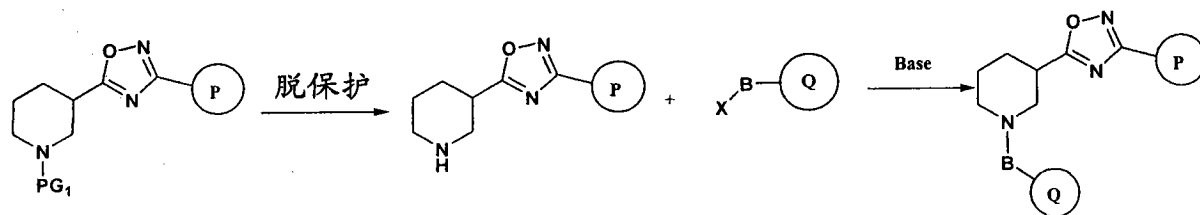


[0248] 利用方案2所述手段,取代的偕胺肟衍生物(方案1所述)可以转化为酰基-偕胺肟衍生物。在方案2中,PG₁是氨基保护基团,例如叔丁氧羰基、苄氧羰基、乙氧羰基、苄基等。在适合的碱的存在下,例如三乙胺、二异丙基-乙基胺,在适合的溶剂中(例如四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二噁烷),偶联条件可以受到有机合成领域已知的偶联剂的促进,例如EDCI(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、DCC(N,N'-二环己基-碳二亚胺)。通常,在反应混合物中也可以存在助催化剂,例如HOBT(羟基苯并三唑)、HOAT(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)。反应通常如下进行,温度在环境温度至60℃的范围内,含端值,时间在约2小时至12小时的范围内,生成中间体酰基-偕胺肟。环化反应可以加热进行,温度范围为约80℃至约150℃,时间在约2小时至18小时的范围内(例如参见Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem. Pharm. Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120-122)。可以采用标准技术分离和纯化反应产物,例如萃取、色谱、结晶、蒸馏等。

[0249] 最后一步可以借助方案3所述过程或方案4所述过程进行。

[0250] 方案3

[0251]

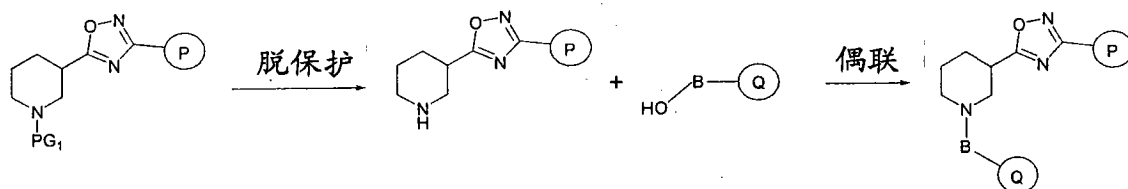


[0252] 如方案3所示,利用标准方法除去保护基团PG₁。在方案3中,B是如上所定义的,X是卤素,例如利用本领域技术人员显而易见的方法,使哌啶衍生物与芳基或杂芳基酰氯反

应。在适合的溶剂中（例如四氢呋喃、二氯甲烷），反应可以受到碱的促进，例如三乙胺、二异丙胺、吡啶。反应通常如下进行，使反应温度缓慢从 0℃ 升至环境温度，时间在约 4 至 12 小时的范围内。

[0253] 方案 4

[0254]



[0255] 如方案 4 所示，利用标准方法除去保护基团 PG₁。在适合的碱的存在下，例如三乙胺、二异丙基 - 乙基胺，在适合的溶剂中（例如四氢呋喃、二氯甲烷、N,N- 二甲基甲酰胺、二噁烷），偶联反应可以受到有机合成领域已知的偶联剂的促进，例如 EDCI (1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺)、DCC (N,N'- 二环己基 - 碳二亚胺) 或者聚合物 - 承载的偶联剂，例如聚合物 - 承载的碳二亚胺 (PS-DCC, ex Argonaut Technologies)。通常，在反应混合物中也可以存在助催化剂，例如 HOBT (羟基苯并三唑)、HOAT (1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑) 等。反应通常在环境温度下进行，时间在约 2 小时至 12 小时的范围内。

[0256] 其中 W 是 2- 取代的吗啉环的式 I 化合物可以按照方案 5-6 所述合成顺序加以制备，

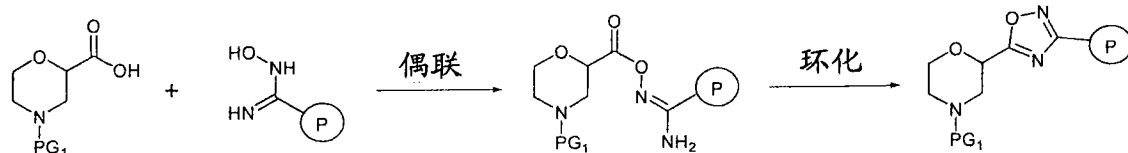
[0257] 其中

[0258] P 和 Q 各自独立地是如上所述的芳基或杂芳基

[0259] B 代表 -C(=O)-(C₀-C₂) 烷基 -、-S(=O)₂-(C₀-C₂) 烷基 -。

[0260] 方案 5

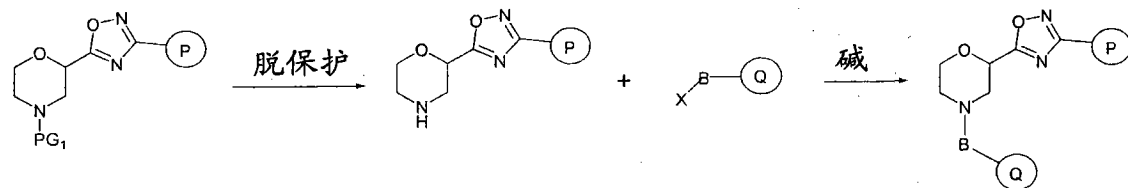
[0261]



[0262] 在方案 5 中，通过与方案 2 所述相似的过程，取代的偕胺肟衍生物（如方案 1 所述）可以与吗啉衍生物反应转化为酰基 - 偕胺肟衍生物。与之相似，按照方案 2 所述过程，酰基 - 偕胺肟衍生物可以环化为 1,2,4- 噁二唑衍生物。

[0263] 方案 6

[0264]



[0265] 在方案 6 中，利用标准方法除去 PG₁ 基团。方案 6 所述偶联反应与方案 3 和 4 所述那些相似（当 X = OH 时）。

[0266] 其中 W 是 2- 取代的哌嗪环的式 I 化合物可以按照方案 7-9 所述合成顺序加以制

备,

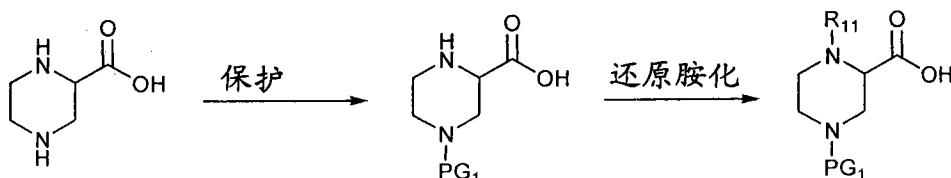
[0267] 其中

[0268] P 和 Q 各自独立地是如上所述的芳基或杂芳基

[0269] B 代表 $-C(=O)-(C_0-C_2)$ 烷基-、 $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ 烷基-。

[0270] 方案 7

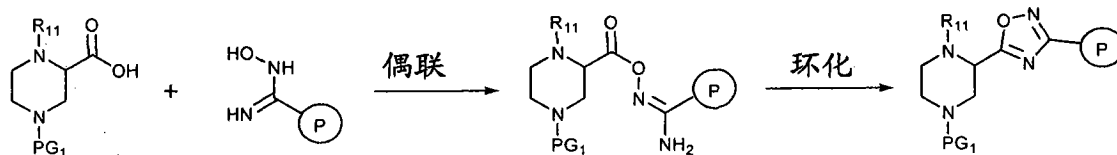
[0271]



[0272] 在方案 7 中,在 4 位氮原子处选择性地保护哌嗪-2-甲酸。PG₁ 是氨基保护基团,例如叔丁氧羰基等。该反应可以如下进行,使用 2-(*boc*-oxymino)-2-苯基乙腈、二碳酸二叔丁酯等,在适合的有机溶剂(例如二噁烷、四氢呋喃)与水的混合物中。通常,加入适合的碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺等,调节反应混合物的 pH 值至 8 至 12 的范围内。反应通常在室温下进行,时间在约 1 小时至 4 小时的范围内(例如参见:Bigge, Christopher F.; Hays, Sheryl J.; Novak, Perry M.; Drummond, James T. et al.; Tetrahedron Letters; 30, 39; 1989; 5193-5196 和 W02004/022061)。利用标准的还原性胺化条件, N⁴-保护的哌嗪衍生物可以转化为在 1 位取代的哌嗪衍生物。R₁₁ 可以是例如 C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₃-C₇-环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基。反应可以如下进行,在适合的还原剂的存在下,例如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠等,在适合的溶剂中,例如乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、1,2-二氯乙烷等,使 N⁴-保护的哌嗪衍生物与醛或酮(例如甲醛)反应。通常,加入酸以降低反应混合物的 pH 至小于约 7 或许是实现反应所必需的,其中根据需要加入酸,例如乙酸、盐酸等。反应通常在室温下进行,时间在约 2 小时至 4 小时的范围内。

[0273] 方案 8

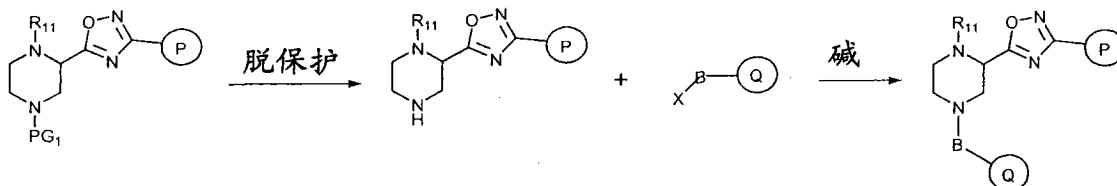
[0274]



[0275] 在方案 8 中,通过与方案 2 所述相似的过程,取代的偕胺肟衍生物(如方案 1 所述)可以与哌嗪衍生物(如方案 8 所述)反应转化为酰基-偕胺肟衍生物。与之相似,按照方案 2 所述过程,酰基-偕胺肟衍生物可以环化为 1,2,4-噁二唑衍生物。

[0276] 方案 9

[0277]



[0278] 在方案 9 中,利用标准方法除去 PG₁ 基团。方案 9 所述偶联反应与方案 3 和 4 所

述那些相似 (X = 卤素、OH)。

[0279] 碱性式 I 化合物可以与各种无机和有机酸生成多种不同的药学上可接受的盐。这些盐是容易制备的,在适合的有机溶剂,例如甲醇、乙醇或异丙醇中,将碱化合物用基本上为当量的所选择的无机或有机酸处理(参见 Stahl P.H., Wermuth C.G., Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002)。

[0280] 下列非限制性实施例意在阐述发明。关于所例证的化合物所给出的物理数据与这些化合物的指定结构是一致的。

[0281] 实施例

[0282] 除非另有注解,全部原料都是从供应商处获得的,无需进一步纯化即可使用。

[0283] 具体而言,在实施例和说明书全文中可以使用下列缩写。

[0284]

g(克)	rt(室温)
mg(毫克)	MeOH(甲醇)
mL(毫升)	
μl(微升)	Hz(赫兹)
M(摩尔)	LCMS(液相色谱质谱)
MHz(兆赫)	HPLC(高效液相色谱)
mmol(毫摩尔)	NMR(核磁共振)
Min(分钟)	¹ H(质子)
AcOEt(乙酸乙酯)	Na ₂ SO ₄ (硫酸钠)
K ₂ CO ₃ (碳酸钾)	MgSO ₄ (硫酸镁)
CDCl ₃ (氘代氯仿)	HOBT(1-羟基苯并三唑)
EDCI·HCl(1-3(二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺,盐酸盐)	RT(保留时间)
EtOH(乙醇)	NaOH(氢氧化钠)
% (百分比)	h(小时)
DCM(二氯甲烷)	HCl(盐酸)
DIEA(二异丙基乙基胺)	n-BuLi(正丁基锂)
Mp(熔点)	THF(四氢呋喃)

[0285] 全部对于盐水的称谓表示饱和 NaCl 水溶液。除非另有指示,全部温度以℃(摄氏度)表示。全部反应都是在惰性气氛、室温下进行的,另有注解除外。

[0286] 在 Bruker 500MHz 或 Bruker 300MHz 上记录 ¹H NMR 光谱。化学漂移以百万分之份数表示(ppm, δ 单位)。偶合常数以赫兹(Hz)为单位。分裂模式表现为多重性,指定为 s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、quint(五重峰)、m(多重峰)。

[0287] 在下列条件下记录 LCMS:

[0288] 方法 A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. 柱子 Waters XTerra MS C18(50×4.6mm, 2.5 μm). 流速 1ml/min 流动相:A 相=水/CH₃CN 95/5+0.05% TFA, B 相=水/CH₃CN = 5/95+0.05% TFA. 0-1min(A:95%, B:5%), 1-4min(A:0%, B:100%), 4-6min(A:0%, B:100%), 6-6.1min(A:95%, B:5%). T = 35 °C; UV 检测:Waters Photodiode array 996, 200-400nm.

[0289] 方法 B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. 柱子 Waters XTerra MS C18(50×4.6mm, 2.5 μm). 流速 1.2ml/min 流动相:A 相=水/CH₃CN 95/5+0.05% TFA, B 相=水/CH₃CN = 5/95+0.05% TFA.

[0290] 0-0.8min(A:95%, B:5%), 0.8-3.3min(A:0%, B:100%), 3.3-5min(A:0%, B:

100%), 5-5.1min(A:95%, B:5%). T = 35°C; UV 检测: Waters Photodiode array 996, 200-400nm。

[0291] 方法 C) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. 柱子 Waters Symmetry C18 (75×4.6mm, 3.5 μm). 流速 1ml/min 流动相: A 相=水/CH₃CN 95/5+0.05% TFA, B 相=水/CH₃CN = 5/95+0.05% TFA。

[0292] 0-0.1min(A:95%, B:5%), 1-11min(A:0%, B:100%), 11-12min(A:0%, B:100%), 12-12.1min(A:95%, B:5%). T = 35°C; UV 检测: Waters Photodiode array 996, 200-400nm。

[0293] 方法 D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. 柱子 Waters Symmetry C18 (75×4.6mm, 3.5 μm). 流速 1.5ml/min 流动相: A 相=水/CH₃CN 95/5+0.05% TFA, B 相=水/CH₃CN = 5/95+0.05% TFA。

[0294] 0-0.5min(A:95%, B:5%), 0.5-7min(A:0%, B:100%), 7-8min(A:0%, B:100%), 8-8.1min(A:95%, B:5%). T = 35°C; UV 检测: Waters Photodiode array 996, 200-400nm。

[0295] 方法 E): Pump 515, 2777 Sample Manager, Micromass ZQ Singlequadrupole(Waters). 柱子 2.1*50mm 不锈钢, 填装有 3.5 μm SunFire RPC-18(Waters); 流速 0.25ml/min 分裂比 MS: 废液/1:4; 流动相: A 相=水/乙腈 95/5+0.1% TFA, B 相=水/乙腈 5/95+0.1% TFA. 0-1.0min(A:98%, B:2%), 1.0-5.0min(A:0%, B:100%), 5.0-9.0min(A:0%, B:100%), 9.1-12min(A:98%, B:2%); UV 检测波长 254nm; 注射体积: 5 μl。

[0296] 方法 F): HPLC 系统: Waters Acquity, MS 检测器: Waters ZQ2000. 柱子: Acquity UPLC-BEH C18 50×2.1mm×1.7 μm; 流速 0.4ml/min; 流动相: A 相=水/乙腈 95/5+0.1% TFA, B 相=水/乙腈 5/95+0.1% TFA. 0-0.25min(A:98%, B:2%), 0.25-4.0min(A:0%, B:100%), 4.0-5.0min(A:0%, B:100%), 5.1-6min(A:98%, B:2%); UV 检测波长 254nm。

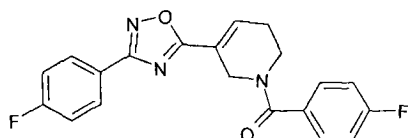
[0297] 在电子喷射电离 (ESI) 方法下采集全部质谱。

[0298] 借助薄层色谱监测大多数反应, 在 0.25mm Macherey-Nagel 硅胶平板 (60F-2254) 上用 UV 光可视化。在硅胶 (220-440mesh, Fluka) 上进行快速柱色谱。在 Buchi B-540 仪器上进行熔点测定。

[0299] 实施例 1

[0300] (4-氟-苯基)-{5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基}-甲酮

[0301]



[0302] 1(A) 5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二甲酸 1-叔丁基酯

[0303] 向 1,2,5,6-四氢-吡啶-3-甲酸盐 (0.6g, 3.66mmol, exAsinex) 在水 (15mL) 与二噁烷 (15mL) 中的溶液加入 1N NaOH, 以调节 pH 至 11。然后一次性加入二碳酸二叔丁酯 (0.88g, 4.03mmol), 使反应物保持搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 所得褐色固体在 50°C

真空烘箱中干燥过夜,无需进一步纯化即可用于下一步。

[0304] LCMS(RT) :6.5min(方法C);MS(ES+)m/z :228.0,128.0。

[0305] 1(B)5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[0306] 使5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二甲酸1-叔丁基酯(3.66mmol)、4-氟-N-羟基-苄脒(0.565g,3.66mmol)、HOBT(0.495g,3.66mmol)、EDCI.HCl(1.052g,5.49mmol)与干燥三乙胺(0.77mL,5.49mmol)在干燥二噁烷(40mL)中的混合物在环境温度、氮气氛下保持搅拌过周末。然后使反应混合物回流6h,在减压下蒸发溶剂。将残余物用水(40mL)和乙酸乙酯(40mL)稀释,分离各相,有机层先后用水(40mL,两次)、1N NaOH(40mL,两次)和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,在真空下除去溶剂,得到1.3g褐色的油,经过快速色谱纯化(硅胶,洗脱剂:己烷/乙酸乙酯8:2)。得到5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯,为白色固体(1.0g)。

[0307] 收率:79%;LCMS(RT):7.05min(方法C);MS(ES+)m/z :345.9,289.9;

[0308] ¹H-NMR(CDC1₃), δ(ppm):8.10(dd,2H);7.22(m,1H);7.16(dd,2H);4.41(m,2H);3.60(t,2H);2.44(m,2H);1.51(s,9H)。

[0309] 1(C)5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1,2,3,6-四氢-吡啶盐酸盐

[0310] 在0℃下,向5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(0.3g,0.87mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液加入4mL 4N HCl(二噁烷溶液),使反应混合物升温至室温,搅拌3h。在减压下蒸发溶剂,得到标题化合物,为白色固体(244mg),无需进一步纯化即可用于下一步。

[0311] 收率:100%;LCMS(RT):5.0min(方法C);MS(ES+)m/z :246.0。

[0312] 1(D)(4-氟-苯基)-{5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基}-甲酮

[0313] 向5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1,2,3,6-四氢-吡啶盐酸盐(244mg,0.87mmol)的干燥二氯甲烷(10mL)悬浮液滴加三乙胺(256μl,1.82mmol)和4-氟苯甲酰氯(103μl,0.87mmol)。使反应混合物升温至室温,在氮气氛下搅拌过夜。溶液然后用水(5mL)处理,分离各相。将有机层先后用1N HCl(10mL,3次)、1N NaOH(10mL,两次)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发。得到(4-氟-苯基)-{5-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基}-甲酮,为黄色固体(0.28g)。

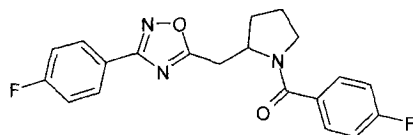
[0314] 收率:88%;mp = 138-140℃;LCMS(RT):7.89min(方法E);MS(ES+)m/z :368.1。

[0315] ¹H-NMR(CDC1₃), δ(ppm):8.08(m,2H);7.49(dd,2H);7.26(m,1H);7.16(dd,2H);7.14(dd,2H);4.60(m,2H);3.75(m,2H);2.54(m,2H)。

[0316] 实施例2

[0317] (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

[0318]



[0319] 2(A) 2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0320] 使 N-Boc-2-吡咯烷乙酸 (0.2g, 0.87mmol)、4-氟-N-羟基-苄胺 (0.13g, 0.87mmol)、HOBT (0.11g, 0.87mmol)、EDCI·HCl (0.25g, 1.31mmol) 与干燥三乙胺 (0.24mL, 1.74mmol) 在干燥二噁烷 (15mL) 中的混合物在环境温度、氮气氛围下保持搅拌 2h。然后使反应混合物回流过夜, 在减压下蒸发溶剂。将残余物用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 用 5% 柠檬酸溶液 (10mL) 处理, 分离各相, 有机层先后用 10% NaOH (10mL) 和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 在真空下除去溶剂, 得到粗的褐色的油, 经过快速色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH 99.9/0.1)。得到 2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯, 为白色固体 (80mg)。

[0321] 收率: 26%; LCMS (RT): 7.82min (方法 C); MS (ES+) m/z: 348.0, 291.9, 248.0。

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.28 (m, 1H); 3.51-3.24 (m, 3H); 3.06 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 1.85 (m, 3H); 1.47 (s, 9H)。

[0323] 2(B) 3-(4-氟-苯基)-5-吡咯烷-2-基甲基-[1,2,4] 噁二唑盐酸盐

[0324] 将 2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.08g, 0.23mmol) 在 4N HCl (二噁烷溶液, 4mL) 中的溶液在室温下搅拌 4h。在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物, 为白色固体 (65mg), 无需进一步纯化即可用于下一步。

[0325] 收率: 100%; LCMS (RT): 6.2min (方法 C); MS (ES+) m/z: 248.0。

[0326] 2(C) (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-吡咯烷-1-基}-甲酮

[0327] 在 0℃ 下, 向 3-(4-氟-苯基)-5-吡咯烷-2-基甲基-[1,2,4] 噁二唑盐酸盐 (65mg, 0.23mmol) 的干燥二氯甲烷 (4mL) 悬浮液滴加三乙胺 (80 μ l, 0.57mmol) 和 4-氟苯甲酰氯 (30 μ l, 0.25mmol)。使反应混合物升温至室温, 在氮气氛围下搅拌 12h。溶液然后用 1N HCl (10mL) 处理, 分离各相。将有机层先后用 1N NaOH (10mL) 和盐水 (6mL, 两次) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下蒸发, 得到粗的固体, 从二乙醚/己烷 1:1 中研制纯化。得到 (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-吡咯烷-1-基}-甲酮, 为白色固体 (0.073g)。

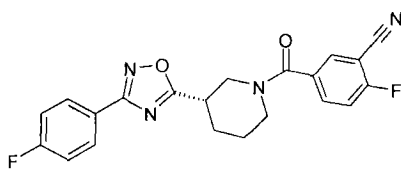
[0328] 收率: 86%; mp = 158-162℃; LCMS (RT): 7.68min (方法 E); MS (ES+) m/z: 369.9。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.09 (dd, 2H); 7.57 (dd, 2H); 7.17 (dd, 2H); 7.09 (dd, 2H); 4.70 (m, 1H); 3.47 (m, 4H); 2.27 (m, 1H); 1.84 (m, 3H)。

[0330] 实施例 3

[0331] 2-氟-5-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基]-苄胺

[0332]



[0333] 3(A) (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0334] 将 N-羟基-4-氟-苄胺 (5g, 32.4mmol)、S-1-Boc-哌啶-3-甲酸 (7.43g, 32.4mmol)、EDCI·HCl (9.33g, 48.6mmol)、HOBT (4.9g, 32.4mmol) 与 TEA (9mL, 64.8mmol) 在二噁烷 (60mL) 中的混合物在室温、氮气氛围下搅拌过夜。将反应混合物在 100℃ 下加热 2h, 在减压下蒸发溶剂。将残余物用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 分离各相, 有机层用 2N Na_2CO_3 洗涤 (50mL×2 次), 经 Na_2SO_4 干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到粗的固体, 经过快速色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂梯度: 从石油醚/乙酸乙酯 95 : 5 至石油醚/乙酸乙酯 9 : 1)。得到 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯, 为白色固体 (7.3g)。

[0335] 收率: 65%。 $[\alpha]_D^{20} = +70.7^\circ$ ($c = 1.01$, MeOH)。

[0336] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.15 (dd, 2H); 4.26 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.54-2.80 (m, 3H); 2.24 (m, 1H); 2.03-1.50 (m, 3H); 1.45 (s, 9H)。

[0337] 3(B) (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0338] 在 0℃ 下, 向 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (0.2g, 0.57mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液加入 4mL 4N HCl (二噁烷溶液), 使反应混合物升温至室温, 搅拌 3h。在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物, 为白色固体 (163mg), 无需进一步纯化即可用于下一步。

[0339] 收率: 100%; LCMS (RT): 4.9min (方法 C); MS (ES+) m/z : 248.0。

[0340] 3(C) 2-氟-5-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基]-苄腈

[0341] 使 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (224mg, 0.79mmol)、3-氰基-4-氟苯甲酸 (140mg, 0.87mmol)、HOAT (162mg, 1.19mmol)、PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 1.3g, 1.56mmol, 负载 = 1.2mmol/g) 与 TEA (0.29mL, 1.98mmol) 在干燥二氯甲烷 (10mL) 中的混合物保持在轨道摇动 (IKA Vibrax VXR) 下过夜。滤出树脂, 反复用二氯甲烷洗涤; 将滤液用 1N HCl (10mL×2 次)、1N NaOH (10mL×2 次) 和盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发。粗产物经过快速色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH 99.8/0.2), 得到 260mg 2-氟-5-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基]-苄腈。

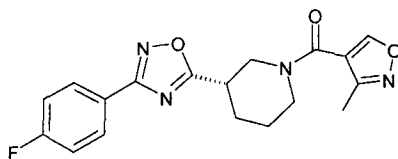
[0342] 收率: 83% (白色固体); $\text{mp} = 144-146^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +88.4^\circ$ ($c = 2.24$, CHCl_3); LCMS (RT): 7.29min (方法 C); MS (ES+) m/z : 395.0。

[0343] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 373K), δ (ppm): 8.03 (dd, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 7.53 (dd, 1H); 7.35 (dd, 2H); 4.18 (ddbr, 1H); 3.71 (dt, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.50-3.32 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.08-1.95 (m, 1H); 1.88-1.76 (m, 1H); 1.76-1.62 (m, 1H)。

[0344] 实施例 4

[0345] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0346]



[0347] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 3-甲基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

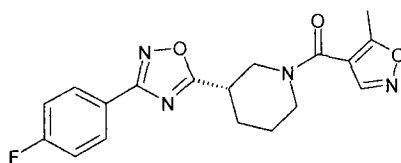
[0348] 收率:99% (黄色胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +86.0^\circ$ ($c = 1.37$, CHCl_3);LCMS(RT): 6.9min(方法 E);MS(ES+)m/z:357.0。

[0349] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):8.46(s,1H);8.06(dd,2H);7.16(dd,2H);4.39(m,1H);3.93(dt,1H);3.65(dd,1H);3.41(ddd,1H);3.24(ddd,1H);2.37(s,3H);2.32(m,1H);2.16-1.87(m,2H);1.76-1.59(m,1H)。

[0350] 实施例 5

[0351] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0352]



[0353] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 5-甲基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

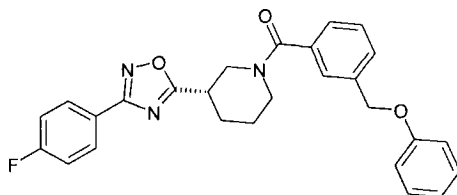
[0354] 收率:95% (黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +95.1^\circ$ ($c = 1.27$, CHCl_3);LCMS(RT): 6.91min(方法 E);MS(ES+)m/z:357.1。

[0355] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):8.23(s,1H);8.06(dd,2H);7.16(dd,2H);4.39(m,1H);3.94(m,1H);3.59(dd,1H);3.36(ddd,1H);3.25(ddd,1H);2.54(s,3H);2.34(m,1H);2.16-1.89(m,2H);1.76-1.62(m,1H)。

[0356] 实施例 6

[0357] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-苯氧基甲基-苯基)-甲酮

[0358]



[0359] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 3-苯氧基甲基-苯甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

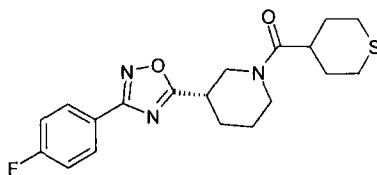
[0360] 收率:40%(无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +83.8^\circ$ ($c = 0.60$, CHCl_3);LCMS(RT): 9.24min(方法 E);MS(ES+)m/z:458.0。

[0361] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm): 8.06(dd, 2H); 7.48(m, 2H); 7.42(dd, 1H); 7.36(m, 1H); 7.26(m, 2H); 7.14(dd, 2H); 6.98-6.90(m, 3H); 5.09(s, 2H); 4.43(m, 1H); 3.99(m, 1H); 3.43(dd, 1H); 3.30-3.17(m, 2H); 2.33(m, 1H); 2.08-1.82(m, 2H); 1.76-1.57(m, 1H)。

[0362] 实施例 7

[0363] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(四氢-噻喃-4-基)-甲酮

[0364]



[0365] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用四氢-噻喃-4-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。借助快速色谱进行最终化合物的纯化(硅胶,洗脱剂:己烷/乙酸乙酯 7:3)。

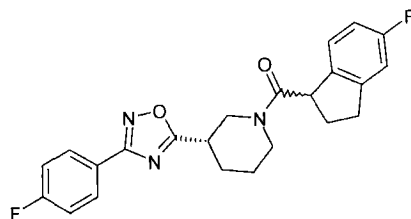
[0366] 收率:46%(白色固体);mp = 139-141°C; $[\alpha]_D^{20} = +81.9^\circ$ ($c = 1.12$, CHCl_3);LCMS(RT):7.54min(方法 E);MS(ES+)m/z:376.0。

[0367] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm): 8.07(dd, 2H); 7.16(dd, 2H); 3.94(m, 1H); 3.44(mbr, 1H); 3.28-3.10(m, 2H); 2.80-2.56(m, 5H); 2.30(m, 1H); 2.10-1.83(m, 7H); 1.71-1.54(m, 1H)。

[0368] 实施例 8

[0369] (5-氟-茚满-1-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0370]



[0371] 使 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)(122mg, 0.43mmol)、5-氟茚满-1-甲酸(78mg, 0.43mmol)、HOBT(58mg,

0.43mmol)、EDCI·HCl (124mg, 0.64mmol) 与干燥三乙胺 (121 μ l, 0.86mmol) 在干燥二氯甲烷 (7mL) 中的混合物在环境温度、氮气氛下保持搅拌过周末。在减压下蒸发溶剂, 将残余物用 1N HCl (40mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 稀释, 分离各相, 有机层先后用 1N HCl (40mL, 两次)、1N NaOH (40mL, 两次) 和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 在真空下除去溶剂, 得到残余物, 经过快速色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 7:3), 得到纯的标题化合物 (133mg)。

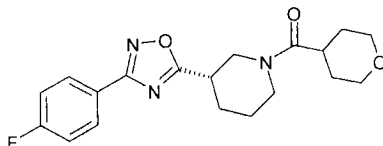
[0372] 收率: 75% (黄色的油); LCMS (RT): 8.12min (方法 E); MS (ES+) m/z: 410.0.

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.05 (m, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.08 (m, 1H); 6.99 (m, 1H); 6.85 (m, 1H); 4.44 (dd, 1H); 4.34 (ddd, 1H); 3.94 (ddd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.54-3.32 (m, 2H); 3.08-2.85 (m, 2H); 2.45-2.14 (m, 3H); 2.04 (m, 1H); 1.89 (m, 1H); 1.68 (m, 1H).

[0374] 实施例 9

[0375] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮

[0376]



[0377] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物, 使用四氢-吡喃-4-甲酸作为酸的选择, 和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。从二乙醚中研制进行最终化合物的纯化。

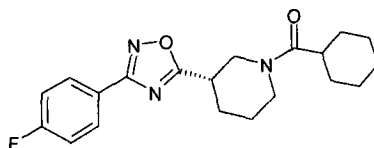
[0378] 收率: 66% (白色固体); mp = 98-100°C; $[\alpha]_D^{20} = +81.2^\circ$ ($c = 1.08$, CHCl_3); LCMS (RT): 6.96min (方法 E); MS (ES+) m/z: 360.13.

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.07 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.02 (m, 3H); 3.47 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 2.11-1.84 (m, 5H); 1.71-1.54 (m, 3H).

[0380] 实施例 10

[0381] 环己基-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-甲酮

[0382]



[0383] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物, 使用环己烷甲酸作为酸的选择, 和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。从二乙醚中研制进行最终化合物的纯化。

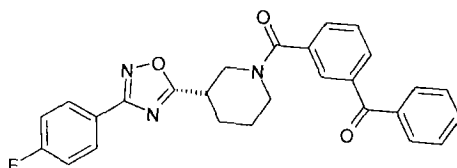
[0384] 收率: 18% (白色固体); mp = 80-85°C; $[\alpha]_D^{20} = +82.7^\circ$ ($c = 1.13$, CHCl_3); LCMS (RT): 8.13min (方法 E); MS (ES+) m/z: 358.16.

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm): 8.08 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.22-3.08 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.07-1.47 (m, 10H); 1.38-1.21 (m, 4H).

[0386] 实施例 11

[0387] (3- 苯甲酰基 - 苯基) - {(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - 甲酮

[0388]



[0389] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物, 使用 3- 苯甲酰基 - 苯甲酸作为酸的选择, 和 (S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 99 : 1 : 0.1)。

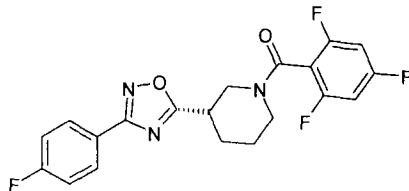
[0390] 收率: 90% (白色固体); mp = 158-163°C; $[\alpha]_D^{20} = +84.1^\circ$ (c = 0.94, CHCl₃); LCMS(RT): 8.01min (方法 E); MS(ES+) m/z: 456.0。

[0391] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.04 (m, 2H); 7.88-7.75 (m, 4H); 7.67-7.43 (m, 5H); 7.14 (dd, 2H); 4.42 (m br, 1H); 3.97 (m br, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.27 (m, 2H); 2.33 (m, 1H); 2.09-1.85 (m, 2H); 1.68 (m, 1H)。

[0392] 实施例 12

[0393] {(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - (2,4,6- 三氟 - 苯基) - 甲酮

[0394]



[0395] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物, 使用 2,4,6- 三氟苯甲酸作为酸的选择, 和 (S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 99 : 1 : 0.1), 然后经过相继的二次柱色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 99.5 : 0.5 : 0.05)。

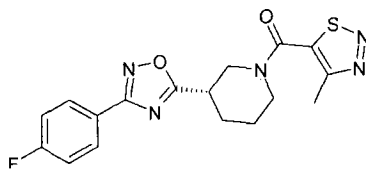
[0396] 收率: 9% (白色固体); mp = 125-130°C; $[\alpha]_D^{20} = +97.9^\circ$ (c = 1.19, CHCl₃); LCMS(RT): 7.78min (方法 E); MS(ES+) m/z: 406.0。

[0397] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.06 (m, 2H); 7.15 (m, 2H); 6.71 (m, 2H); 4.91 和 3.84 (m, 1H); 4.48 和 3.54 (m, 1H); 3.62-3.11 (m, 3H); 2.36 (m, 1H); 2.12-1.59 (m, 3H)。

[0398] 实施例 13

[0399] {(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基) - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基] - 哌啶 -1- 基} - (4- 甲基 - [1,2,3] 噁二唑 -5- 基) - 甲酮

[0400]



[0401] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 4-甲基-[1,2,3] 噁二唑-5-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

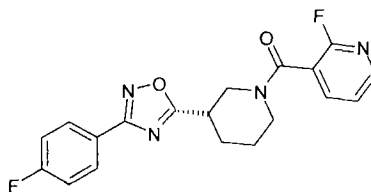
[0402] 收率:90%(黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +103.4^\circ$ ($c = 1.15$, CHCl_3);LCMS(RT):7.22min(方法 E);MS(ES+)m/z:374.0。

[0403] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):8.06(dd,2H);7.17(dd,2H);4.27(m,1H);3.77(m,1H);3.67(dd,1H);3.39(m,1H);3.27(m,1H);2.73(s,3H);2.33(m,1H);2.17-1.87(m,2H);1.69(m,1H)。

[0404] 实施例 14

[0405] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-氟-吡啶-3-基)-甲酮

[0406]



[0407] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-氟烟酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。从二乙醚中研制进行最终化合物的纯化。

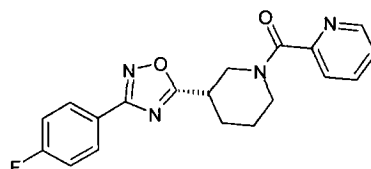
[0408] 收率:67%(白色固体);mp = 110-112°C; $[\alpha]_D^{20} = +108.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3);LCMS(RT):5.82min(方法);MS(ES+)m/z:367.0。

[0409] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):8.54(m,1H);8.06(m,2H);7.47(m,1H);7.15(m,3H);4.78(m,1H);3.88-2.97(m,4H);2.54(s,3H);2.33(m,1H);2.12-1.33(m,3H)。

[0410] 实施例 15

[0411] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-吡啶-2-基-甲酮盐酸盐

[0412]



[0413] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用吡啶甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速色谱纯化(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH/ NH_4OH 99:1:0.1)。

[0414] 收率:50%(淡黄色油); $[\alpha]_D^{20} = +124.9^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl_3);LCMS(RT):

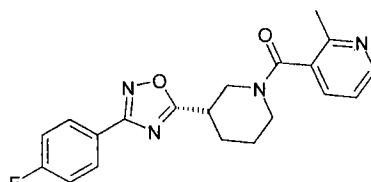
6.87min(方法E);MS(ES+)m/z:353.0.

[0415] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm): 8.58(d br, 1H); 8.06(m, 2H); 7.77(ddd, 1H); 7.66(ddd, 1H); 7.32(m, 1H); 7.14(dd, 2H); 5.14-3.91(mbr, 2H); 3.60(m, br, 1H); 3.38(m, 1H); 3.25(m, 1H); 2.38(m, 1H); 2.10-1.69(m, 3H)。

[0416] 实施例 16

[0417] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-吡啶-3-基)-甲酮

[0418]



[0419] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-甲基烟酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

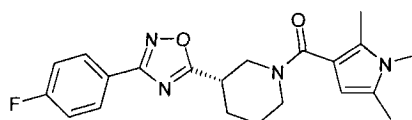
[0420] 收率:55%(灰黄色固体);mp = 115-116°C; $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ (c = 0.94, CHCl_3); LCMS(RT):5.82min(方法E);MS(ES+)m/z:367.0。

[0421] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm): 8.54(m, 1H); 8.06(m, 2H); 7.47(m, 1H); 7.15(m, 3H); 4.78(m, 1H); 3.88-2.97(m, 4H); 2.54(s, 3H); 2.33(m, 1H); 2.12-1.33(m, 3H)。

[0422] 实施例 17

[0423] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮

[0424]



[0425] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速色谱纯化(硅胶,洗脱剂梯度:从 DCM/MeOH/ NH_4OH 99 : 1 : 0.1 至 DCM/MeOH/ NH_4OH 98 : 2 : 0.2)。

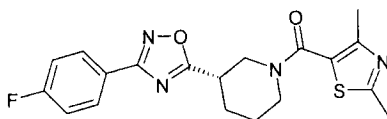
[0426] 收率:89%(白色固体);mp = 122-126°C; $[\alpha]_D^{20} = +111.9^\circ$ (c = 0.95, CHCl_3); LCMS(RT):7.54min(方法E);MS(ES+)m/z:383.1。

[0427] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm): 8.04(dd, 2H); 7.34(dd, 2H); 5.79(q br, 1H); 4.33(m, 1H); 3.92(m, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.36(s, 3H); 3.35-3.20(m, 2H); 2.24(m, 1H); 2.19(s, 3H); 2.15(s, 3H); 1.96(m, 1H); 1.83(m, 1H); 1.58(m, 1H)。

[0428] 实施例 18

[0429] (2,4-二甲基-噻唑-5-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0430]



[0431] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2,4-二甲基-噻唑-5-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速色谱纯化(硅胶,洗脱剂梯度:从 DCM/MeOH/NH₄OH 99 : 1 : 0.1 至 DCM/MeOH/NH₄OH 98 : 2 : 0.2)。

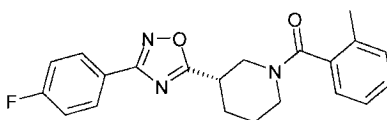
[0432] 收率:100 % (灰黄色胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +100.6^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl₃); LCMS(RT): 7.08min(方法 E); MS(ES+)m/z: 387.0。

[0433] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.04(dd, 2H); 7.37(dd, 2H); 4.19(dd, 1H); 3.72(m, 1H); 3.68(dd, 1H); 3.46-3.34(m, 2H); 2.61(s, 3H); 2.28(s, 3H); 2.22(m, 1H); 2.01(m, 1H); 1.84(m, 1H); 1.63(m, 1H)。

[0434] 实施例 19

[0435] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-邻-甲基-苯基-甲酮

[0436]



[0437] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-甲基苯甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速色谱纯化(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH/NH₄OH 99.5 : 0.5 : 0.05)。

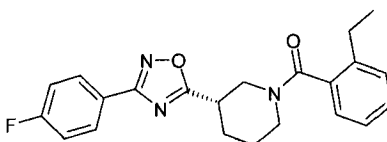
[0438] 收率:99 % (无色胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +100.1^\circ$ ($c = 1.29$, CHCl₃); LCMS(RT): 7.8min(方法 E); MS(ES+)m/z: 366.0。

[0439] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.04(m, 2H); 7.37(dd, 2H); 7.33-7.10(m, 4H); 4.05-3.10(m, 5H); 2.25(m, 1H); 2.20(s, 3H); 2.00(m, 1H); 1.80(m br, 1H); 1.60(m br, 1H)。

[0440] 实施例 20

[0441] (2-乙基-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0442]



[0443] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-乙基苯甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速色谱纯化(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH/NH₄OH 99.5 : 0.5 : 0.05)。

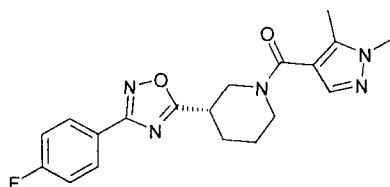
[0444] 收率:100 % (无色胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +88.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); LCMS(RT): 8.12min(方法 E); MS(ES+)m/z: 380.0。

[0445] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm) : 8.04 (dd, 2H) ; 7.40–7.26 (m, 2H) ; 7.35 (dd, 2H) ; 7.21 (dt, 1H) ; 7.13 (d br, 1H) ; 4.39–3.85 (mbr, 1H) ; 3.84–3.46 (m br, 2H) ; 3.38 (m 1H) ; 3.22 (m, 1H) ; 2.55 (q, 2H) ; 2.24 (m, 1H) ; 2.01 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.61 (m, 1H) ; 1.14 (t, 3H)。

[0446] 实施例 21

[0447] (1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0448]



[0449] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化 (硅胶 : 2g, 洗脱剂 : DCM/MeOH/NH₄OH 98 : 2 : 0.2)。

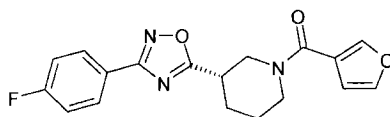
[0450] 收率 : 39 % (无色的油) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106.0^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3) ; LCMS (RT) : 6.72 min (方法 E) ; MS (ES+) m/z : 370.1。

[0451] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm) : 8.07 (dd, 2H) ; 7.47 (s, 1H) ; 7.15 (dd, 2H) ; 4.57 (m, 1H) ; 4.18 (m, 1H) ; 3.78 (s, 3H) ; 3.49 (dd, 1H) ; 3.24 (m, 2H) ; 2.38 (s, 3H) ; 2.33 (m, 1H) ; 2.07–1.87 (m, 2H) ; 1.68 (m, 1H)。

[0452] 实施例 22

[0453] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-呋喃-3-基-甲酮

[0454]



[0455] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用呋喃-3-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化 (硅胶 : 2g, 洗脱剂 : 己烷 / 乙酸乙酯 7 : 3)。

[0456] 收率 : 78 % (黄色的油) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +103.1^\circ$ ($c = 0.55$, CHCl_3) ; LCMS (RT) : 7.22 min (方法 E) ; MS (ES+) m/z : 342.0。

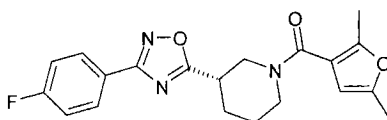
[0457] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm) : 8.07 (dd, 2H) ; 7.73 (m, 1H) ; 7.43 (m, 1H) ; 7.16 (dd, 2H) ; 6.57 (m, 1H) ; 4.57 (m, 1H) ; 4.18 (m, 1H) ; 3.51 (dd, 1H) ; 3.25 (m, 2H) ; 2.35 (m, 1H) ; 2.10–1.87 (m, 2H) ; 1.70 (m, 1H)。

[0458] 实施例 23

[0459] (2,5-二甲基-呋喃-3-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二

唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0460]



[0461] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2,5-二甲基-呋喃-3-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化(硅胶:2g,洗脱剂:己烷/乙酸乙酯 7:3)。

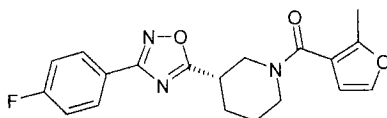
[0462] 收率:39%(白色固体);mp = 114-118°C; $[\alpha]_D^{20} = +102.5^\circ$ (c = 0.6, CHCl₃); LCMS(RT):7.71min(方法 E);MS(ES+)m/z:370.0。

[0463] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm):8.07(dd,2H);7.16(dd,2H);5.93(s,1H);4.52(m,1H);4.14(m,1H);3.43(dd,1H);3.19(m,2H);2.33(s,3H);2.32(m,1H);2.24(s,3H);2.05-1.85(m,2H);1.65(m,1H)。

[0464] 实施例 24

[0465] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-呋喃-3-基)-甲酮

[0466]



[0467] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-甲基-呋喃-3-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化(硅胶:2g,洗脱剂:己烷/乙酸乙酯 7:3)。

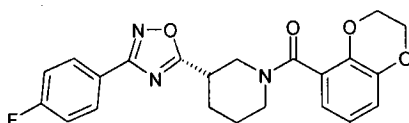
[0468] 收率:61%(黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +101.5^\circ$ (c = 0.59, CHCl₃);LCMS(RT):7.47min(方法 E);MS(ES+)m/z:356.0。

[0469] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm):8.07(dd,2H);7.26(d,1H);7.15(dd,2H);6.36(d,1H);4.51(m,1H);4.12(m,1H);3.46(dd,1H);3.21(m,2H);2.39(s,3H);2.34(m,1H);2.08-1.86(m,2H);1.68(m,1H)。

[0470] 实施例 25

[0471] (S)-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0472]



[0473] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐

酸盐（如实施例 3(B) 所述制备）。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化（硅胶：2g,洗脱剂：己烷 / 乙酸乙酯 1 : 1）。

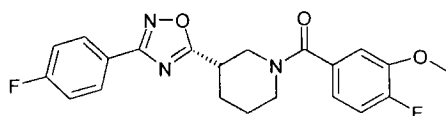
[0474] 收率:89%（白色固体）;mp = 57-60°C ; $[\alpha]_D^{20} = +104.4^\circ$ (c = 0.51, CHCl₃) ; LCMS(RT) :7.53min(方法 E) ;MS(ES+)m/z :410.0。

[0475] ¹H-NMR(CDCl₃) , δ (ppm) :8.05(m,2H) ;7.37(dd,2H) ;6.92-6.81(m,2H) ;6.72(m,1H) ;4.66-3.66(m br,2H) ;4.26(s,4H) ;3.48(m,1H) ;3.34(m,1H) ;3.18(m,1H) ;2.25(m,1H) ;1.98(m,1H) ;1.81(m,1H) ;1.61(m,1H) 。

[0476] 实施例 26

[0477] (S)-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0478]



[0479] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 4-氟-3-甲氧基-苯甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐（如实施例 3(B) 所述制备）。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化（硅胶:2g,洗脱剂:己烷 / 乙酸乙酯 1 : 1）。

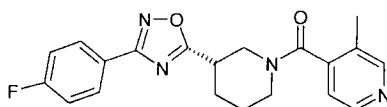
[0480] 收率:49%（白色固体）;mp = 109-111°C ; $[\alpha]_D^{20} = +88.7^\circ$ (c = 0.505, CHCl₃) ; LCMS(RT) :7.68min(方法 E) ;MS(ES+)m/z : 400.0。

[0481] ¹H-NMR(CDCl₃) , δ (ppm) :8.03(dd,2H) ;7.35(dd,2H) ;7.20(dd,1H) ;7.15(dd,1H) ;6.98(ddd,1H) ;4.21(dd,1H) ;3.86(s,3H) ;3.74(dt,1H) ;3.58(dd,1H) ;3.48-3.27(m,2H) ;2.26(m,1H) ;2.10-1.94(m,1H) ;1.84(m,1H) ;1.68(m,1H) 。

[0482] 实施例 27

[0483] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-吡啶-4-基)-甲酮

[0484]



[0485] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 3-甲基-异烟酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐（如实施例 3(B) 所述制备）。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化（硅胶:2g,洗脱剂:DCM/MeOH/NH₄OH 95 : 5 : 0.5）。

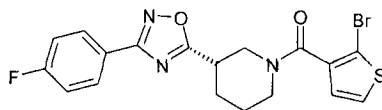
[0486] 收率:77%（白色固体）;mp = 59-63°C ; $[\alpha]_D^{20} = +81.9^\circ$ (c = 0.51, CHCl₃) ; LCMS(RT) :6.07min(方法 E) ;MS(ES+)m/z :367.0。

[0487] ¹H-NMR(CDCl₃) , δ (ppm) :8.49(s,1H) ;8.43(d,1H) ;8.04(dd,2H) ;7.35(dd,2H) ;7.15(d,1H) ;4.06-3.78(m br,1H) ;3.65(m,1H) ;3.41(m,1H) ;3.34-3.12(m,2H) ;2.25(m,1H) ;2.20(s,3H) ;2.02(m,1H) ;1.80(m,1H) ;1.65(m,1H) 。

[0488] 实施例 28

[0489] (S)-(2-溴-噻吩-3-基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0490]



[0491] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-溴-噻吩-3-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒(硅胶:2g,洗脱剂:己烷/乙酸乙酯 7:3)和相继的快速柱色谱(硅胶,洗脱剂:己烷/乙酸乙酯 7:3),进行最终化合物的纯化。

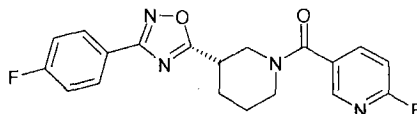
[0492] 收率:44%(白色固体); $[\alpha]_D^{20} = +45.7^\circ$ ($c = 0.93$, CHCl_3);LCMS(RT):7.82min(方法 E);MS(ES+)m/z:437.9。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm):8.04(dd,2H);7.61(d,1H);7.34(dd,2H);7.00(d,1H);4.18(m,1H);3.71(m,1H);3.60(dd,1H);3.40(ddd,1H);3.30(ddd,1H);2.27(m,1H);2.02(m,1H);1.87(m,1H);1.68(m,1H)。

[0494] 实施例 29

[0495] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

[0496]



[0497] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 6-氟-烟酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化(硅胶:2g,洗脱剂:己烷/乙酸乙酯 1:1)。

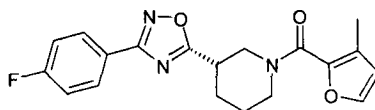
[0498] 收率:59%(白色的油); $[\alpha]_D^{20} = +62.1^\circ$ ($c = 0.97$, CHCl_3);LCMS(RT):7.08min(方法 E);MS(ES+)m/z:371.0。

[0499] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm):8.30(m,1H);8.08-7.96(m,3H);7.35(dd,2H);7.19(dd,1H);4.22(dd,1H);3.75(ddd,1H);3.64(dd,1H);3.51-3.32(m,2H);2.27(m,1H);2.03(m,1H);1.83(m,1H);1.71(m,1H)。

[0500] 实施例 30

[0501] (S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-呋喃-2-基)-甲酮

[0502]



[0503] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 3-甲基-呋喃-2-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B)

所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化(硅胶:2g,洗脱剂梯度:开始用己烷/乙酸乙酯8:2,然后用DCM)。

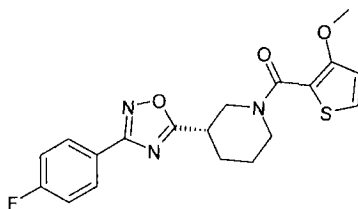
[0504] 收率:12%(白色的油); $[\alpha]_D^{20} = +47.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3);LCMS(RT):6.32min(方法E);MS(ES+)m/z:356.1。

[0505] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):8.04(dd,2H);7.56(m,1H);7.35(dd,2H);6.43(m,1H);4.31(dd,1H);3.88(ddd,1H);3.67(dd,1H);3.45-3.33(m,2H);2.26(m,1H);2.14(s,3H);2.03(m,1H);1.88(m,1H);1.67(m,1H)。

[0506] 实施例 31

[0507] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-甲酮

[0508]



[0509] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 3-甲氧基-噻吩-2-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。使粗产物通过硅胶药筒,进行最终化合物的纯化(硅胶:2g,洗脱剂:DCM/MeOH 99:1),然后进行相继的快速柱色谱(硅胶,洗脱剂:DCM),和之后进行制备型 HPLC 的第三次纯化。

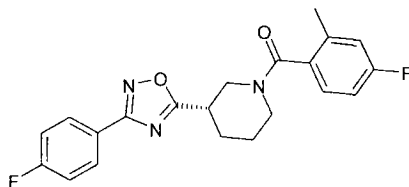
[0510] 收率:16%(无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +103.6^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3);LCMS(RT):7.39min(方法E);MS(ES+)m/z:388.1。

[0511] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):8.05(dd,2H);7.56(d,1H);7.34(dd,2H);6.96(d,1H);4.26(m,1H);3.89(m,1H);3.87(s,3H);3.55(dd,1H);3.37(m,1H);3.26(ddd,1H);2.26(m,1H);2.07-1.81(m,2H);1.64(m,1H)。

[0512] 实施例 32

[0513] (4-氟-2-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0514]



[0515] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 4-氟-2-甲基-苯甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速柱色谱纯化(硅胶,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯6:4)。

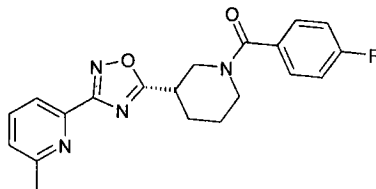
[0516] 收率:37%(无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +89.1^\circ$ ($c = 0.55$, CHCl_3);LCMS(RT):7.79min(方法E);MS(ES+)m/z:384.1。

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) : 8.04 (dd, 2H) ; 7.35 (dd, 2H) ; 7.20 (dd, 1H) ; 7.04 (m, 2H) ; 4.13 (m, 1H) ; 3.77-3.48 (m, 2H) ; 3.39 (m, 1H) ; 3.26 (m, 1H) ; 2.26 (m, 1H) ; 2.23 (s, 3H) ; 2.01 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.63 (m, 1H)。

[0518] 实施例 33

[0519] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0520]



[0521] 33(A) (S)-3-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0522] 在室温下,向 6-甲基-吡啶-2-甲腈 (0.24g, 2mmol) 的 EtOH (4mL) 溶液加入羟基胺 (50% wt. 水溶液, 0.49mL, 8mmol), 将溶液在回流下搅拌 1.5h。在减压下除去溶剂, 得到 N-羟基-6-甲基-吡啶-2-甲脒, 立即用于下一步。

[0523] 将 N-羟基-6-甲基-吡啶-2-甲脒 (2mmol)、S-1-Boc-哌啶-3-甲酸 (0.46g, 2mmol)、EDCI·HCl (0.57g, 3mmol)、HOBT (0.31g, 2mmol) 与 TEA (0.56mL, 4mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物在室温、氮气氛围下搅拌 24h, 然后将反应混合物在回流下加热 5h。在减压下蒸发溶剂。将残余物用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 分离各相, 有机层先后用水 (50mL × 2 次) 和 1N NaOH (50mL × 2 次) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩。粗产物经过快速色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0.2), 得到 0.31g (S)-3-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0524] 收率: 45%; LCMS (RT) : 4.6min (方法 A) ; MS (ES+) m/z : 344.9。

[0525] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K), δ (ppm) :

[0526] 33(B) 2-甲基-6-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶盐酸盐

[0527] 将 (S)-3-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (0.32g, 0.93mmol) 溶于二噁烷 (2mL), 在 0°C 下滴加 4mL HCl 4N (二噁烷溶液)。将所得混合物在室温下搅拌 1.5h。在减压下蒸发溶剂, 得到 260mg (收率: 100%) 2-甲基-6-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶盐酸盐, 为白色固体。

[0528] LCMS (RT) : 2.67min (方法 A) ; MS (ES+) m/z : 245.1。

[0529] 33(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0530] 在 0°C 下, 向 2-甲基-6-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶盐酸盐 (260mg, 0.93mmol) 的干燥二氯甲烷 (15mL) 悬浮液滴加三乙胺 (0.32mL, 2.32mmol) 和 4-氟苯甲酰氯 (0.12mL, 1.02mmol)。使反应混合物升温至室温, 在氮气氛围下搅拌 24h。溶液然后用 1N NaOH (10mL) 处理, 分离各相。将有机层用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤, 然后

经 Na_2SO_4 干燥,在减压下蒸发。粗产物经过快速色谱纯化(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH/ NH_4OH 98 : 2 : 0.2),得到 50mg 标题化合物。

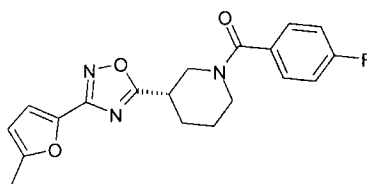
[0531] 收率:53% (白色胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +103.8^\circ$ ($c = 1.26$, CHCl_3);LCMS(RT): 6.41min(方法 E);MS(ES+)m/z:367.1。

[0532] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):7.89-7.79(m, 2H);7.48(dd, 2H);7.42(dd, 1H);7.21(dd, 2H);4.21(dd, 1H);3.75(ddd, 1H);3.61(dd, 1H);3.48-3.29(m, 2H);2.58(s, 3H);2.28(m, 1H);2.03(m, 1H);1.84(m, 1H);1.66(m, 1H)。

[0533] 实施例 34

[0534] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0535]



[0536] 34(A) (S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0537] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 5-甲基-呋喃-2-甲腈。在快速柱色谱后得到 (S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH/ NH_4OH 99.5 : 0.5 : 0.05)。

[0538] 收率:58% (无色的油);LCMS(RT):5.3min(方法 A);MS(ES+)m/z:334.0。

[0539] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):7.03(dd, 1H);6.31(m, 1H);4.01(ddt, 1H);3.64(m, 1H);3.43(dd, 1H);3.28-3.12(m, 2H);2.39(s, 3H);2.16(m, 1H);1.91(m, 1H);1.79(m, 1H);1.62-1.50(m, 1H);1.41(s, 9H)。

[0540] 34(B) (S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0541] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0542] 收率:100% (白色固体);LCMS(RT):3.7min(方法 A);MS(ES+)m/z:234.0。

[0543] 34(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0544] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的 (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

[0545] 收率:53% (无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +107.4^\circ$ ($c = 0.98$, CHCl_3);LCMS(RT): 7.29min(方法 E);MS(ES+)m/z:356.1。

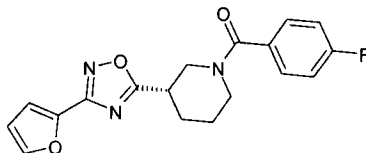
[0546] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ (ppm):7.48(dd, 2H);7.28(dd, 2H);7.09(m, 1H);6.36(m, 1H);4.45(m, 1H);3.96(m, 1H);3.60-3.15(m, 3H);2.38(s, 3H);2.21(m, 1H);1.92(m, 1H);

1.74 (m, 1H) ; 1.1 (m, 1H)。

[0547] 实施例 35

[0548] (4- 氟 - 苯 基)-[(S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 基]- 甲 酮

[0549]



[0550] 35(A) (S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 甲 酸 叔 丁 基 酯

[0551] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于呋喃-2- 甲腈。在快速柱色谱后得到纯的 (S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 甲 酸 叔 丁 基 酯 (硅 胶, 洗 脱 剂 :DCM/MeOH/NH₄OH99.5 : 0.5 : 0.05)。

[0552] 收率 :75% (白色固体) ;LCMS(RT) :5.0min (方法 A) ;MS(ES+)m/z :320.0。

[0553] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm) :7.88(dd, 1H) ;7.15(dd, 1H) ;6.69(dd, 1H) ;4.01(ddt, 1H) ;3.63(m, 1H) ;3.44(dd, 1H) ;3.30-3.13(m, 2H) ;2.16(m, 1H) ;1.92(m, 1H) ;1.79(m, 1H) ;1.55(m, 1H) ;1.41(s, 9H)。

[0554] 35(B) (S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 盐 酸 盐

[0555] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 甲 酸 叔 丁 基 酯。

[0556] 收率 :100% (白色固体) ;LCMS(RT) :2.81min (方法 A) ;MS(ES+)m/z :220.0。

[0557] 35(C) (4- 氟 - 苯 基)-[(S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 基]- 甲 酮

[0558] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 盐 酸 盐。在快速柱色谱后得到纯的 (4- 氟 - 苯 基)-[(S)-3-(3- 呋 喃 -2- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 基]- 甲 酮 (硅 胶, 洗 脱 剂 :DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

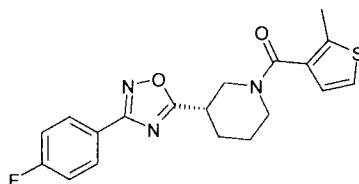
[0559] 收率 :72% (淡黄色固体) ;[α]_D²⁰ = +114.8° (c = 1.13, CHCl₃) ;LCMS(RT) : 7.08min (方法 E) ;MS(ES+)m/z :342.1。

[0560] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm) :7.99(m, 1H) ;7.48(dd, 2H) ;7.28(dd, 2H) ;7.22(m, 1H) ;6.74(m, 1H) ;4.44(m, 1H) ;3.97(m, 1H) ;3.59-3.15(m, 3H) ;2.23(m, 1H) ;1.92(m, 1H) ;1.75(m, 1H) ;1.61(m, 1H)。

[0561] 实施例 36

[0562] { (S)-3-[3-(4- 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基]- 哌 啶 -1- 基 }-(2- 甲 基 - 噻 吩 -3- 基)- 甲 酮

[0563]



[0564] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物, 使用 2-甲基-噻吩-3-甲酸作为酸的选择, 和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。最终化合物经过快速柱色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯 6 : 4)。

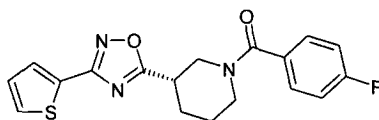
[0565] 收率: % (无色的油); LCMS (RT): 7.63min (方法 E); MS (ES+) m/z: 371.2。

[0566] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 6.92 (d, 1H); 4.18 (d, 1H); 3.71 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.42-3.25 (m, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)。

[0567] 实施例 37

[0568] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0569]



[0570] 37(A) (S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0571] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物, 始于噻吩-2-甲腈。在快速柱色谱后得到纯的 (S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH/ NH_4OH 99.5 : 0.5 : 0.05)。

[0572] 收率: 77% (无色的油); LCMS (RT): 7.16min (方法 A); MS (ES+) m/z: 335.94。

[0573] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 7.79 (dd, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.24 (dd, 1H); 4.01 (dd, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.46 (dd, 1H); 3.32-3.14 (m, 2H); 2.17 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.41 (s, 9H)。

[0574] 37(B) (S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐

[0575] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物, 始于 (S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0576] 收率: 定量 (白色固体); LCMS (RT): 3.9min (方法 A); MS (ES+) m/z: 235.98。

[0577] 37(C) (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0578] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物, 始于 (S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的 (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

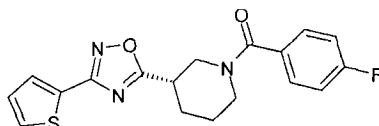
[0579] 收率: 81% (白色粉末); $[\alpha]_D^{20} = +107.36^\circ$ ($c = 1.15$, MeOH); LCMS (RT): 7.16min (方法 E); MS (ES+) m/z: 358.1。

[0580] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 7.80 (dd, 1H) ; 7.76 (dd, 1H) ; 7.47 (dd, 2H) ; 7.24 (dd, 1H) ; 7.22 (dd, 2H) ; 4.19 (m, 1H) ; 7.73 (m, 1H) ; 3.59 (dd, 1H) ; 3.45-3.28 (m, 2H) ; 2.25 (m, 1H) ; 2.00 (m, 1H) ; 1.82 (m, 1H) ; 1.66 (m, 1H)。

[0581] 实施例 38

[0582] (4- 氟 - 苯 基)-[(S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 基]- 甲 酮

[0583]



[0584] 38(A) (S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 甲 酸 叔 丁 基 酯

[0585] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于噻吩-3-甲腈。在快速柱色谱后得到纯的 (S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 甲 酸 叔 丁 基 酯 (硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

[0586] 收率:60% (无色的油);LCMS(RT):5.5min(方法A);MS(ES+)m/z:335.94。

[0587] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 8.17 (dd, 1H) ; 7.70 (dd, 1H) ; 7.56 (dd, 1H) ; 4.03 (ddt, 1H) ; 3.65 (m, 1H) ; 3.44 (dd, 1H) ; 3.29-3.12 (m, 2H) ; 2.17 (m, 1H) ; 1.93 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.63-1.49 (m, 1H) ; 1.41 (s, 9H)。

[0588] 38(B) (S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 盐 酸 盐

[0589] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 甲 酸 叔 丁 基 酯。

[0590] 收率:定量 (白色固体);LCMS(RT):3.9min(方法A);MS(ES+) m/z:235.98。

[0591] 38(C) (4- 氟 - 苯 基)-[(S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 基]- 甲 酮

[0592] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 盐 酸 盐。在快速柱色谱后得到纯的 (4- 氟 - 苯 基)-[(S)-3-(3- 噻 吩 -3- 基 -[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基)- 哌 啶 -1- 基]- 甲 酮 (硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

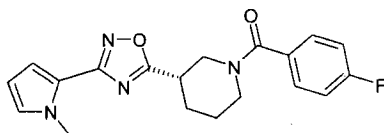
[0593] 收率:62% (白色粉末); $[\alpha]_D^{20} = +104.9^\circ$ (c = 0.93, MeOH);LCMS(RT):7.21min(方法E);MS(ES+)m/z:358.1。

[0594] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 8.17 (dd, 1H) ; 7.70 (dd, 1H) ; 7.56 (dd, 1H) ; 7.46 (dd, 2H) ; 7.22 (dd, 2H) ; 4.21 (dd, 1H) ; 3.75 (ddd, 1H) ; 3.57 (dd, 1H) ; 3.39 (m, 1H) ; 3.32 (ddd, 1H) ; 2.26 (m, 1H) ; 2.00 (m, 1H) ; 1.83 (m, 1H) ; 1.66 (m, 1H)。

[0595] 实施例 39

[0596] (4- 氟 - 苯 基)-{ (S)-3-[3-(1- 甲 基 -1H- 吡 咯 -2- 基)-[1,2,4] 噁 二 唑 -5- 基]- 哌 啶 -1- 基 }- 甲 酮

[0597]



[0598] 39(A) (S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0599] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈。在快速柱色谱后得到纯的 (S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

[0600] 收率:22%(无色的油);LCMS(RT):min(方法);MS(ES+)m/z:.

[0601] 39(B) (S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0602] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0603] 收率:定量(白色固体);LCMS(RT):3.90min(方法A);MS(ES+)m/z:233.11。

[0604] 39(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0605] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的 (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 98.5 : 1.5)。

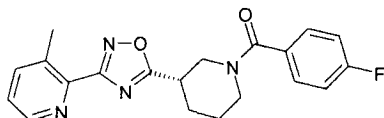
[0606] 收率:68%(灰黄色油); $[\alpha]_D^{20} = +92.82^\circ$ (c = 1.04, MeOH);LCMS(RT):7.19min(方法E);MS(ES+)m/z:355.2。

[0607] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):7.46(dd,2H);7.23(dd,2H);7.02(dd,1H);6.78(dd,1H);6.17(dd,1H);4.19(m,1H);3.90(s,3H);3.73(m,1H);3.54(dd,1H);3.41-3.24(m,2H);2.23(m,1H);1.96(m,1H);1.81(m,1H);1.63(m,1H)。

[0608] 实施例 40

[0609] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(3-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0610]



[0611] 40(A) (S)-3-[3-(3-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0612] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 3-甲基-吡啶-2-甲腈。在快速柱色谱后得到纯的 (S)-3-[3-(3-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99 : 1)。

[0613] 收率:47%(无色的油);LCMS(RT):7.8min(方法C);MS(ES+)m/z:344.99。

[0614] 40(B) 3-甲基-2-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶盐酸盐

[0615] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物, 始于 (S)-3-[3-(3-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0616] 收率: 定量 (白色固体); LCMS(RT): 3.4min (方法 A); MS(ES+)m/z: 245.10。

[0617] 40(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(3-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0618] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物, 始于 3-甲基-2-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的 (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(3-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0.2)。

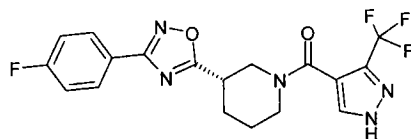
[0619] 收率: 90% (褐色的油); $[\alpha]_D^{20} = +84.84^\circ$ ($c = 0.94$, MeOH); LCMS(RT): 6.47min (方法 E); MS(ES+)m/z: 367.2。

[0620] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm): 8.57(dd, 1H); 7.82(m, 1H); 7.48(m, 3H); 7.23(dd, 2H); 4.22(m, 1H); 3.75(m, 1H); 3.59(dd, 1H); 3.45(m, 1H); 3.31(ddd, 1H); 2.46(s, 3H); 2.27(m, 1H); 2.00(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.66(m, 1H)。

[0621] 实施例 41

[0622] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮

[0623]



[0624] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物, 使用 3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸作为酸的选择, 和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。

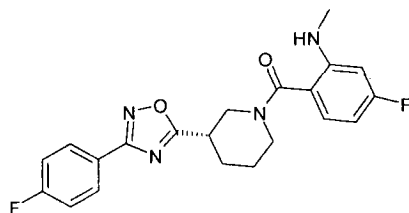
[0625] 收率: 23% (白色固体); $[\alpha]_D^{20} = +90.80^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl₃); LCMS(RT): 7.29min (方法 E); MS(ES+)m/z: 410.2。

[0626] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm): 8.04(dd, 2H); 7.96(s br, 1H); 7.34(dd, 2H); 4.24(m, 1H); 3.79(m, 1H); 3.55(dd, 1H); 3.38-3.20(m, 2H); 2.97(s br, 1H); 2.27(m, 1H); 2.01(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.62(m, 1H)。

[0627] 实施例 42

[0628] (4-氟-2-甲基氨基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0629]



[0630] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 4-氟-2-甲基氨基-苯甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

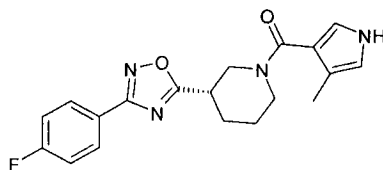
[0631] 收率:定量(浅褐色油); $[\alpha]_D^{20} = +69.74^\circ$ ($c = 0.83$, MeOH); LCMS(RT): 8.04min(方法 E); MS(ES+)m/z: 399.1。

[0632] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.04 (dd, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.06 (dd, 1H); 6.41-6.31 (m, 2H); 5.38 (s br, 1H); 4.19 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.43 (ddd, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.72 (d, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)。

[0633] 实施例 43

[0634] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-1H-吡咯-3-基)-甲酮

[0635]



[0636] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 4-甲基-1H-吡咯-3-甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

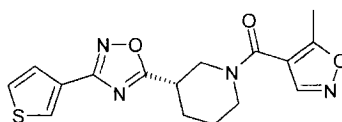
[0637] 收率:9%(白色粉末);mp = 167.5° -168.9°C; LCMS(RT): 7.01min(方法 E); MS(ES+)m/z: 355.2。

[0638] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 10.39 (s br, 1H); 8.04 (dd, 2H); 7.34 (dd, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.52 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.52 (dd, 1H); 3.35-3.20 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.02 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.60 (m, 1H)。

[0639] 实施例 44

[0640] (5-甲基-异噁唑-4-基)-[(S)-3-(3-噻吩-3-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0641]



[0642] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 5-甲基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-(3-噻吩-3-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐(如实施例 38(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 (5-甲基-异噁唑-4-基)-[(S)-3-(3-噻

吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 98/2)。

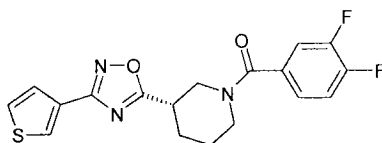
[0643] 收率:55%(白色胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +90.73^\circ$ ($c = 0.9$, MeOH) LCMS(RT): 6.4min(方法E);MS(ES+)m/z:345.1。

[0644] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.59(s br, 1H); 8.19(dd, 1H); 7.73(dd, 1H); 7.56(dd, 1H); 4.23(m, 1H); 3.77(m, 1H); 3.59(dd, 1H); 3.44-3.31(m, 2H); 2.46(s, 3H); 2.25(m, 1H); 1.99(m, 1H); 1.83(m, 1H); 1.65(m, 1H)。

[0645] 实施例 45

[0646] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0647]



[0648] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐(如实施例 38(B) 所述制备)和 3,4-二氟苯甲酰氯。在快速柱色谱后得到纯的 (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH/ NH_4OH 98:2:0.2)。

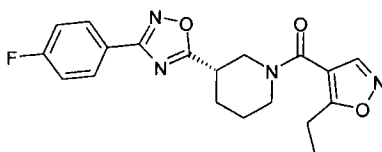
[0649] 收率:64%(灰黄色粉末);mp = 92-97°C; $[\alpha]_D^{20} = +73.82^\circ$ ($c = 0.91$, MeOH); LCMS(RT): 7.13min(方法E);MS(ES+)m/z:376.1。

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.19(dd, 1H); 7.73(dd, 1H); 7.56(dd, 1H); 7.52-7.42(m, 2H); 7.27(m, 1H); 4.20(m, 1H); 3.73(m, 1H); 3.55(dd, 1H); 3.41(ddd, 1H); 3.31(ddd, 1H); 2.22(m, 1H); 1.98(m, 1H); 1.80(m, 1H); 1.66(m, 1H)。

[0651] 实施例 46

[0652] (5-乙基-异噁唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0653]



[0654] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 5-乙基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 (5-乙基-异噁唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮(硅胶,洗脱剂:AcOEt/己烷 1/1)。

[0655] 收率:58%(无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +94.5^\circ$ ($c = 0.99$, MeOH); LCMS(RT): 7.05min(方法E);MS(ES+)m/z:371.2。

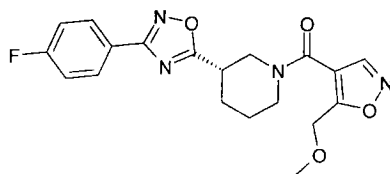
[0656] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.58(s, 1H); 8.04(dd, 2H); 7.37(dd, 2H); 4.22(m, 1H); 3.77(m, 1H); 3.63(dd, 1H); 3.47-3.30(m, 2H); 2.85(q, 2H); 2.26(m, 1H); 2.00(m,

1H) ;1. 83 (m, 1H) ;1. 66 (m, 1H) ;1. 20 (t, 3H)。

[0657] 实施例 47

[0658] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲氧基甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0659]



[0660] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 5-甲氧基甲基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲氧基甲基-异噁唑-4-基)-甲酮 (硅胶,洗脱剂:AcOEt/己烷 2/1)。

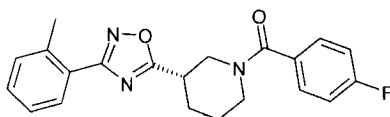
[0661] 收率:55 % (无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +92.55^\circ$ ($c = 1.11$, MeOH);LCMS(RT): 6.79min (方法 E);MS(ES+)m/z:387.1。

[0662] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):8.68 (s, 1H);8.04 (dd, 2H);7.37 (dd, 2H);4.61 (s, 2H);4.23 (m, 1H);3.79 (m, 1H);3.61 (dd, 1H);3.46-3.26 (m, 2H);3.32 (s, 3H);2.26 (m, 1H);1.99 (m, 1H);1.82 (m, 1H);1.66 (m, 1H)。

[0663] 实施例 48

[0664] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0665]



[0666] 48(A) (S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0667] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 2-甲基-苄腈。在快速柱色谱后得到纯的 (S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

[0668] 收率:67 % (无色的油);LCMS(RT):10.8min (方法 C);MS(ES+)m/z:365.99。

[0669] 48(B) (S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐

[0670] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0671] 收率:定量 (白色固体);LCMS(RT):4.1min (方法 A);MS(ES+)m/z:244.10。

[0672] 48(C) (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0673] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3-邻-甲苯

基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-邻-甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99.5 : 0.5)。

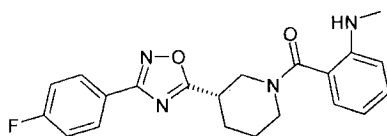
[0674] 收率:90 % (褐色的油); $[\alpha]_D^{20} = +91.19^\circ$ ($c = 1.01$, MeOH);LCMS(RT): 7.86min(方法E);MS(ES+)m/z:366.2。

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):7.85(d,1H);7.49-7.30(m,5H);7.21(dd,2H);4.21(m,1H);3.74(m,1H);3.61(dd,1H);3.42(m,1H);3.34(ddd,1H);2.54(s,3H);2.27(m,1H);2.02(m,1H);1.85(m,1H);1.67(m,1H)。

[0676] 实施例 49

[0677] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基氨基-苯基)-甲酮

[0678]



[0679] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-甲基氨基-苯甲酸作为酸的选择,和(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

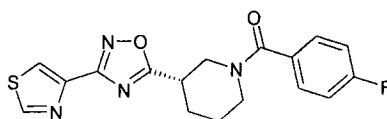
[0680] 收率:66 % (黄色的油);LCMS(RT):7.39min(方法E);MS(ES+)m/z:381.2。

[0681] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):8.04(dd,2H);7.35(dd,2H);7.23(ddd,1H);7.03(dd,1H);6.65(d,1H);6.61(dt,1H);4.20(m,1H);3.72(m,1H);3.59(dd,1H);3.42(ddd,1H);3.28(ddd,1H);2.73(s,3H);2.25(m,1H);1.99(m,1H);1.82(m,1H);1.65(m,1H)。

[0682] 实施例 50

[0683] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0684]



[0685] 50(A) (S)-3-(3-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0686] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于噻唑-4-甲腈。在快速色谱后得到纯的(S)-3-(3-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(硅胶,洗脱剂 DCM : MeOH 99 : 1)。

[0687] 收率:64 % (黄色固体);LCMS(RT):7.7(方法C);MS(ES+)m/z:337.07。

[0688] 50(B) (S)-3-(3-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶二盐酸盐

[0689] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于(S)-3-(3-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0690] 收率:定量(白色固体);LCMS(RT):1.7min(方法C);MS(ES+)m/z:237.13。

[0691] 50(C) (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0692] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物, 始于 (S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶二盐酸盐。在快速色谱后得到纯的 (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮 (硅胶, DCM : MeOH 99 : 1)。

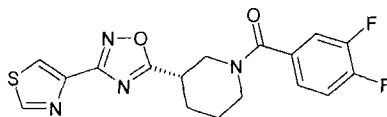
[0693] 收率: 65% (白色固体); mp = 118-120°C; $[\alpha]_D^{20} = +109, 10^\circ$ (c = 0.9, MeOH); LCMS(RT): 5.97min (方法 E); MS(ES+) m/z: 359.2。

[0694] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 9.26 (d, 1H); 8.34 (d, 1H); 7.48 (dd, 2H); 7.24 (dd, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.43 (ddd, 1H); 3.30 (ddd, 1H); 2.27 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.65 (m, 1H)。

[0695] 实施例 51

[0696] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0697]



[0698] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物, 始于 (S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐 (如实施例 50(B) 所述制备) 和 3,4-二氟苯甲酰氯。在快速色谱后得到纯的 (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮 (硅胶, DCM : MeOH 99 : 1)。

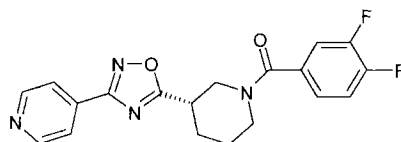
[0699] 收率: 60% (白色固体); mp = 107-109°C; $[\alpha]_D^{20} = +103.24^\circ$ (c = 0.9, MeOH); LCMS(RT): 6.13min (方法 E); MS(ES+) m/z: 377.2。

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 9.26 (d, 1H); 8.38 (d, 1H); 7.52-7.40 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.57 (dd, 1H); 3.44 (ddd, 1H); 3.32 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.66 (m, 1H)。

[0701] 实施例 52

[0702] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0703]



[0704] 52(A) (S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0705] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物, 始于异烟腈。用二乙醚研制后得到纯的 (S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0706] 收率: 72% (无色的油); LCMS(RT): 12min (方法 C); MS(ES+) m/z: 331.37。

[0707] 52(B) 4-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐

[0708] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物, 始于 (S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0709] 收率: 定量 (白色固体); LCMS(RT): 0.71min (方法 A); MS(ES+)m/z: 231.06。

[0710] 52(C) (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0711] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物, 始于 4-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐和 3,4-二氟苯甲酰氯。用二乙醚研制后得到纯的 (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

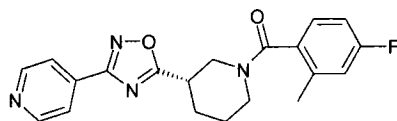
[0712] 收率: 46% (白色固体); mp = 102-106°C; $[\alpha]_D^{20} = +94.62^\circ$ (c = 0.99, MeOH); LCMS(RT): 5.88min (方法 E); MS(ES+)m/z: 371.1。

[0713] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.80 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.46 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.59 (dd, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.33 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.67 (m, 1H)。

[0714] 实施例 53

[0715] (4-氟-2-甲基-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0716]



[0717] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物, 使用 4-氟-2-甲基-苯甲酸作为酸的选择, 始于 4-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐 (如实施例 52(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 (4-氟-2-甲基-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮 (硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH 99/1)。

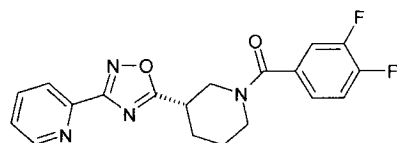
[0718] 收率: 44% (无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +66.4^\circ$ (c = 0.91, MeOH); LCMS(RT): 5.4min (方法 E); MS(ES+)m/z: 367.2。

[0719] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.81 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.12-6.96 (m, 2H); 4.29 (m br, 1H); 3.94 (m br, 1H); 3.63 (m br, 1H); 3.43 (m br, 1H); 3.25 (m br, 1H); 2.24 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.62 (m, 1H)。

[0720] 实施例 54

[0721] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0722]



[0723] 54(A) (S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0724] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物, 始于吡啶-2-甲腈。用二乙醚研制后

得到纯的 (S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0725] 收率:57% (无色的油);LCMS(RT):6.87min(方法C);MS(ES+)m/z:331.2。

[0726] 54(B) 2-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐

[0727] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0728] 收率:定量(白色固体);LCMS(RT):1.5min(方法A);MS(ES+)m/z:231.11。

[0729] 54(C) (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0730] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 4-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐和 3,4-二氟苯甲酰氯。用二乙醚研制后得到纯的 (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

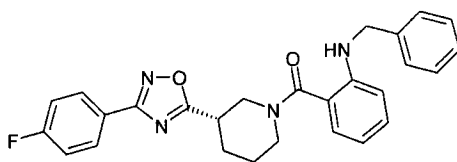
[0731] 收率:92% (白色固体);mp = 135-137°C;[α]_D²⁰ = +98.91° (c = 1.24, MeOH);LCMS(RT):6.63min(方法E);MS(ES+)m/z:371.1。

[0732] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm):8.76(m, 1H);8.06-7.95(m, 2H);7.58(ddd, 1H);7.54-7.41(m, 2H);7.29(m, 1H);4.19(m, 1H);3.72(m, 1H);3.61(dd, 1H);3.46(m, 1H);3.34(ddd, 1H);2.26(m, 1H);2.01(m, 1H);1.81(m, 1H);1.66(m, 1H)。

[0733] 实施例 55

[0734] (2-苄基氨基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0735]



[0736] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 2-苄基氨基-苯甲酸作为酸的选择,和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 3(B) 所述制备)。

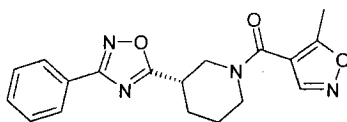
[0737] 收率:68% (黄色的油);[α]_D²⁰ = +74.48° (c = 0.89, MeOH);LCMS(RT):8.66min(方法E);MS(ES+)m/z:457.2。

[0738] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm):8.03(m, 2H);7.36(dd, 2H);7.32-7.17(m, 5H);7.13(ddd, 1H);7.05(dd, 1H);6.60(m, 2H);4.32(s, 2H);4.25(m, 1H);3.78(m, 1H);3.58(dd, 1H);3.43(ddd, 1H);3.27(ddd, 1H);2.25(m, 1H);1.98(m, 1H);1.82(m, 1H);1.65(m, 1H)。

[0739] 实施例 56

[0740] (5-甲基-异噁唑-4-基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0741]



[0742] 56(A) (S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0743] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于苄腈。得到 (S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯,无需进一步纯化即可用于下一步。

[0744] 收率:85% (无色的油);LCMS(RT):10.4min(方法C);MS(ES+)m/z:330.1.

[0745] 56(B) (S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐

[0746] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0747] 收率:定量(白色固体);LCMS(RT):2.8min(方法D);MS(ES+)m/z:230.1.

[0748] 56(C) (5-甲基-异噁唑-4-基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0749] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 5-甲基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的 (5-甲基-异噁唑-4-基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 98.5:1.5)。

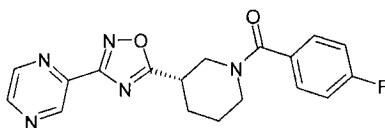
[0750] 收率:定量(黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +79.7^\circ$ (c = 0.91, MeOH);LCMS(RT):6.93min(方法E);MS(ES+)m/z:339.1.

[0751] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):8.59(s,1H);7.99(m,2H);7.57(m,3H);4.23(m,1H);3.77(m,1H);3.62(dd,1H);3.48-3.32(m,2H);2.45(s,3H);2.26(m,1H);2.01(m,1H);1.82(m,1H);1.65(m,1H)。

[0752] 实施例 57

[0753] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0754]



[0755] 57(A) (S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0756] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于吡嗪-2-甲腈。得到 (S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯,无需进一步纯化即可用于下一步。

[0757] 收率:44% (无色的油);LCMS(RT):4.2min(方法A);MS(ES+)m/z:332.00.

[0758] 57(B) 2-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡嗪二盐酸盐

[0759] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0760] 收率:定量(白色固体);LCMS(RT):1.1min(方法A);MS(ES+)m/z:232.1。

[0761] 57(C) 4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0762] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 2-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡嗪二盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的 4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99:1)。

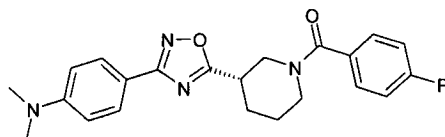
[0763] 收率:99%(无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +94.59^\circ$ ($c = 0.86$, MeOH);LCMS(RT):6.34min(方法E);MS(ES+)m/z:354.1。

[0764] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):9.21(d, 1H);8.84(m, 2H);7.48(dd, 2H);7.24(dd, 2H);4.24(m, 1H);3.75(m, 1H);3.61(dd, 1H);3.48(ddd, 1H);3.32(ddd, 1H);2.28(m, 1H);2.02(m, 1H);1.82(m, 1H);1.67(m, 1H)。

[0765] 实施例 58

[0766] {(S)-3-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

[0767]



[0768] 58(A) (S)-3-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0769] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 4-二甲基氨基-苄腈。(S)-3-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯无需进一步纯化即可用于下一步。

[0770] 收率:12%(无色的油);LCMS(RT):5.5min(方法A);MS(ES+)m/z:373.03。

[0771] 58(B) 二甲基-[4-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-胺二盐酸盐

[0772] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0773] 收率:定量(白色固体);LCMS(RT):2.3min(方法A);MS(ES+)m/z:273.13。

[0774] 58(C) (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡嗪-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0775] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于二甲基-[4-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-胺二盐酸盐。在快速柱色谱后得到纯的 {(S)-3-[3-(4-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮(硅胶,洗脱剂:DCM/MeOH 99:1)。

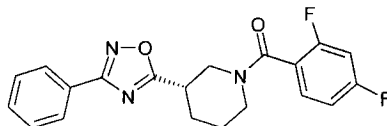
[0776] 收率:89%(黄色粉末);mp = 147-153°C; $[\alpha]_D^{20} = +31.27^\circ$ ($c = 0.54$, MeOH);LCMS(RT):7.06min(方法E);MS(ES+)m/z:395.1。

[0777] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 7.79 (d, 2H) ; 7.47 (dd, 2H) ; 7.24 (dd, 2H) ; 6.82 (d, 2H) ; 4.20 (m, 1H) ; 3.74 (m, 1H) ; 3.54 (dd, 1H) ; 3.40-3.24 (m, 2H) ; 3.00 (s, 6H) ; 2.24 (m, 1H) ; 1.97 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.63 (m, 1H)。

[0778] 实施例 59

[0779] (2,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0780]



[0781] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐(如实施例 56(B) 所述制备)和 2,4-二氟苯甲酰氯。在制备型 HPLC 后得到纯的 (2,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

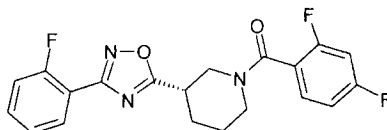
[0782] 收率:44 % (无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +74.43^\circ$ ($c = 0.8$, MeOH); LCMS (RT) : 7.63min (方法 E); MS (ES+) m/z : 370.1。

[0783] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 7.98 (m, 2H) ; 7.57 (m, 3H) ; 7.45 (m, 1H) ; 7.24 (ddd, 1H) ; 7.14 (ddd, 1H) ; 4.21 (m br, 2H) ; 3.60 (dd, 1H) ; 3.48-3.22 (m, 2H) ; 3.25 (m, 1H) ; 2.00 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.64 (m, 1H)。

[0784] 实施例 60

[0785] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0786]



[0787] 60(A) (S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0788] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 2-氟-苄腈。得到 (S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯,无需进一步纯化即可用于下一步。

[0789] 收率:83 % (无色的油); LCMS (RT) : 8.6min (方法 C); MS (ES+) m/z : 348.04。

[0790] 60(B) (S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0791] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0792] 收率:定量 (MF) (白色固体); LCMS (RT) : 2.71min (方法); MS (ES+) m/z : 248.04。

[0793] 60(C) (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0794] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐和 2,4-二氟苯甲酰氯。在制备型 HPLC 后得到纯的 (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

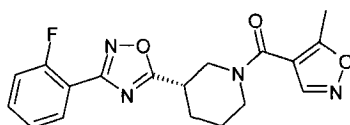
[0795] 收率:52% (黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +91.56^\circ$ ($c = 0.56$, MeOH); LCMS(RT): 7.48min(方法 E); MS(ES+)m/z: 388.1。

[0796] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 7.97 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.50-7.35 (m, 3H); 7.24 (ddd, 1H); 7.13 (ddd, 1H); 4.24 (m br, 2H); 3.61 (dd, 1H); 3.47-3.22 (m, 2H); 2.26 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)。

[0797] 实施例 61

[0798] {(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0799]



[0800] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 5-甲基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 60(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 {(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮 (硅胶,洗脱剂:石油醚:AcOEt6:4)。

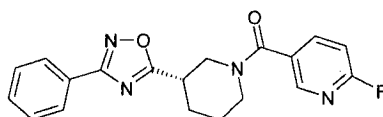
[0801] 收率:94% (黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +84.76^\circ$ ($c = 0.87$, MeOH); LCMS(RT): 6.81min(方法 E); MS(ES+)m/z: 357.1。

[0802] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 8.54 (s, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 4.23 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.45 (ddd, 1H); 3.38 (ddd, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.26 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.66 (m, 1H)。

[0803] 实施例 62

[0804] (6-氟-吡啶-3-基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0805]



[0806] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 6-氟-烟酸作为酸的选择,始于 (S)-3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐 (如实施例 56(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 (6-氟-吡啶-3-基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮 (硅胶,洗脱剂:DCM:MeOH 99:1)。

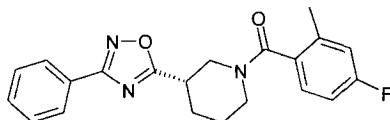
[0807] 收率:37% (白色粉末); LCMS(RT): 7.00min(方法 E); MS(ES+)m/z: 353.1。

[0808] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 8.32 (m, 1H) ; 8.07-7.94 (m, 3H) ; 7.63-7.52 (m, 3H) ; 7.23 (ddd, 1H) ; 4.23 (m, 1H) ; 3.74 (m, 1H) ; 3.62 (dd, 1H) ; 3.46 (ddd, 1H) ; 3.37 (ddd, 1H) ; 2.26 (m, 1H) ; 2.01 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.69 (m, 1H)。

[0809] 实施例 63

[0810] (4- 氟 -2- 甲基 - 苯基)-(S)-3-(3- 苯基 -[1,2,4] 噁二唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 基]- 甲酮

[0811]



[0812] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 4- 氟 -2- 甲基 - 苯甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-(3- 苯基 -[1,2,4] 噁二唑 -5- 基)- 哌啶盐酸盐 (如实施例 56(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 (4- 氟 -2- 甲基 - 苯基)-(S)-3-(3- 苯基 -[1,2,4] 噁二唑 -5- 基)- 哌啶 -1- 基]- 甲酮 (硅胶,洗脱剂 :DCM/MeOH 99 : 1)。

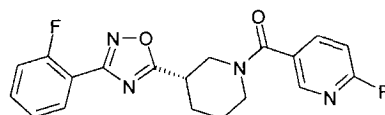
[0813] 收率 :22 % (无色的油) ; $[\alpha]_D^{20} = +67.99^\circ$ ($c = 0.45$, MeOH) ; LCMS (RT) : 7.91min (方法 E) ; MS (ES+) m/z : 366.2。

[0814] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 7.99 (m, 2H) ; 7.63-7.51 (m, 3H) ; 7.21 (m, 1H) ; 7.12-6.97 (m, 2H) ; 4.30 (m br, 1H) ; 3.99 (m br, 1H) ; 3.62 (m, 1H) ; 3.39 (m, 1H) ; 3.26 (m, 1H) ; 2.25 (m, 1H) ; 2.22 (s, 3H) ; 2.00 (m, 1H) ; 1.79 (m, 1H) ; 1.60 (m, 1H)。

[0815] 实施例 64

[0816] {(S)-3-[3-(2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]- 哌啶 -1- 基 }-(6- 氟 - 吡啶 -3- 基)- 甲酮

[0817]



[0818] 遵循实施例 3(C) 所述步骤制备该化合物,使用 6- 氟 - 烟酸作为酸 的选择,始于 (S)-3-[3-(2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]- 哌啶盐酸盐 (如实施例 60(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 {(S)-3-[3-(2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]- 哌啶 -1- 基 }-(6- 氟 - 吡啶 -3- 基)- 甲酮 (硅胶,洗脱剂 :DCM/MeOH 99 : 1)。

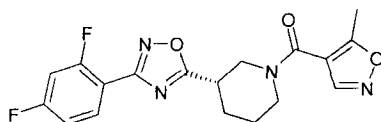
[0819] 收率 :54 % (白色粉末) ; $[\alpha]_D^{20} = +83.62^\circ$ ($c = 0.48$, MeOH) ; LCMS (RT) : 6.97min (方法 E) ; MS (ES+) m/z : 371.1。

[0820] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm) : 8.31 (m, 1H) ; 8.03 (ddd, 1H) ; 7.97 (ddd, 1H) ; 7.64 (m, 1H) ; 7.40 (ddd, 2H) ; 7.21 (dd, 1H) ; 4.23 (m, 1H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.62 (dd, 1H) ; 3.48 (ddd, 1H) ; 3.36 (ddd, 1H) ; 2.27 (m, 1H) ; 2.01 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.68 (m, 1H)。

[0821] 实施例 65

[0822] {(S)-3-[3-(2,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]- 哌啶 -1- 基 }-(5- 甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 甲酮

[0823]



[0824] 65(A) (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0825] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 2,4-二氟-苄腈。在快速色谱纯化后得到纯的 (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (硅胶,洗脱剂 DCM/MeOH 99/1)。

[0826] 收率:90% (无色的油);LCMS(RT):10.2min (方法 A);MS(ES+)m/z:366.1。

[0827] 65(B) (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0828] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0829] 收率:定量 (白色固体);LCMS(RT):4.62min (方法 A);MS(ES+)m/z:266.1。

[0830] 65(C) {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0831] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 5-甲基-异噁唑-4-甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐。在制备型 HPLC 后得到纯的 {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-4-基)-甲酮。

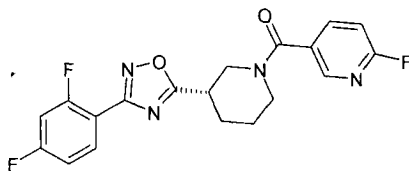
[0832] 收率:定量 (浅褐色油); $[\alpha]_D^{20} = +85.55^\circ$ ($c = 1.08$, MeOH);LCMS(RT):7.12min (方法 E);MS(ES+)m/z:375.1。

[0833] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):8.58(s, 1H);8.03(ddd, 1H);7.40(ddd, 1H);7.27(ddd, 1H);4.22(dd, 1H);3.77(ddd, 1H);3.62(dd, 1H);3.50-3.32(m, 2H);2.46(s, 3H);2.26(m, 1H);2.00(m, 1H);1.83(m, 1H);1.67(m, 1H)。

[0834] 实施例 66

[0835] {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮

[0836]



[0837] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 6-氟-烟酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 65(B) 所述制备)。在制备型 HPLC 后得到纯的 {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-氟-吡啶-3-基)-甲酮。

[0838] 收率:75% (无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +90.04^\circ$ ($c = 0.65$, MeOH);LCMS (RT):

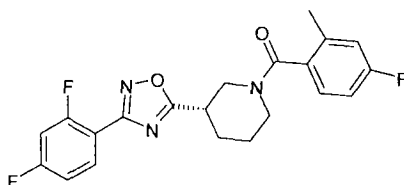
6.75min(方法E);MS(ES+)m/z:389.1。

[0839] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):8.31(m,1H);8.09-7.98(m,2H);7.41(ddd,1H);7.31-7.19(m,2H);4.23(m,1H);3.75(m,1H);3.62(dd,1H);3.48(ddd,1H);3.36(ddd,1H);2.27(m,1H);2.00(m,1H);1.81(m,1H);1.68(m,1H)。

[0840] 实施例 67

[0841] {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-2-甲基-苯基)-甲酮

[0842]



[0843] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 4-氟-2-甲基-苯甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 65(B)所述制备)。在制备型 HPLC 后得到纯的 {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-2-甲基-苯基)-甲酮。

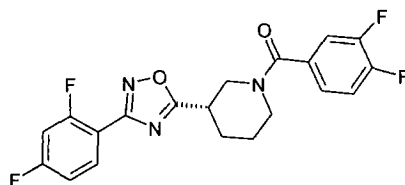
[0844] 收率:40%(无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +53.76^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH);LCMS(RT):7.82min(方法E);MS(ES+)m/z:402.2。

[0845] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):8.03(m,1H);7.39-7.17(m,3H);7.09-6.96(m,2H);4.13(m,1H);3.66(m,1H);3.62(dd,1H);3.41(m,1H);3.26(ddd,1H);2.26(m,1H);2.23(s,3H);2.02(m,1H);1.82(m,1H);1.63(m,1H)。

[0846] 实施例 68

[0847] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0848]



[0849] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 65(B)所述制备)和 3,4-二氟苯甲酰氯。在制备型 HPLC 后得到纯的 (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

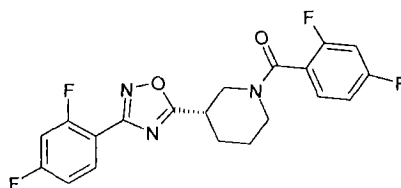
[0850] 收率:53%(黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +79.11^\circ$ ($c = 0.65$, MeOH);LCMS(RT):7.36min(方法E);MS(ES+)m/z:406.1。

[0851] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm):8.03(ddd,1H);7.52-7.36(m,3H);7.28(m,2H);4.19(m br,1H);3.72(m br,1H);3.58(dd,1H);3.46(m,1H);3.33(ddd,1H);2.25(m,1H);1.99(m,1H);1.80(m,1H);1.67(m,1H)。

[0852] 实施例 69

[0853] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0854]



[0855] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 65(B) 所述制备)和 2,4-二氟苯甲酰氯。在制备型 HPLC 后得到纯的 (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

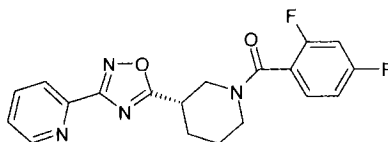
[0856] 收率:43 % (黄色的油); $[\alpha]_D^{20} = +92.31^\circ$ ($c = 0.65$, MeOH); LCMS(RT): 7.32min(方法 E); MS(ES+)m/z: 406.1。

[0857] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.03 (m, 1H); 7.43 (m, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.13 (ddd, 1H); 4.31 (m br, 1H); 3.86 (m br, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.64 (m, 1H)。

[0858] 实施例 70

[0859] (2,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0860]



[0861] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 2-((S)-5-哌啶-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐(如实施例 54(B) 所述制备)和 2,4-二氟苯甲酰氯。用二乙醚研制后得到纯的 (2,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

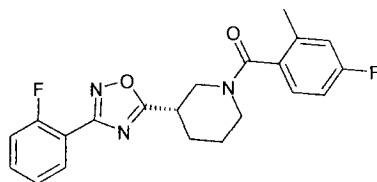
[0862] 收率:55 % (白色固体); $[\alpha]_D^{20} = +92.08^\circ$ ($c = 0.93$, MeOH); LCMS(RT): 6.19min(方法 E); MS(ES+)m/z: 371.1。

[0863] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.76 (m, 1H); 8.01 (m, 2H); 7.58 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.24 (ddd, 1H); 7.14 (ddd, 1H); 4.37 (m br, 1H); 3.79 (m br, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.64 (m, 1H)。

[0864] 实施例 71

[0865] (4-氟-2-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0866]



[0867] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 4-氟-2-甲基-苯甲酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 60(B) 所述制备)。在制备型 HPLC 后得到纯的 (4-氟-2-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

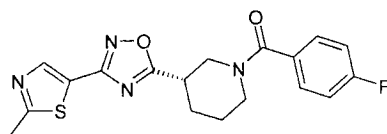
[0868] 收率:26 % (无色的油); $[\alpha]_D^{20} = +61.32^\circ$ ($c = 0.63$, MeOH); LCMS(RT): 7.69min(方法 E); MS(ES+)m/z: 384.1。

[0869] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 7.97 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 7.05 (m, 2H); 4.31 (m br, 1H); 4.01 (mbr, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60 (m, 1H)。

[0870] 实施例 72

[0871] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0872]



[0873] 72(A) (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0874] 遵循实施例 33(A) 所述步骤制备该化合物,始于 2-甲基-噻唑-5-甲腈。在快速色谱纯化后得到纯的 (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(硅胶,洗脱剂 DCM: MeOH 98: 2)。

[0875] 收率:35 % (无色的油); LCMS(RT): 4.7min(方法 A); MS(ES+)m/z: 350.98。

[0876] 72(B) (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0877] 遵循实施例 33(B) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0878] 收率:定量(白色固体); LCMS(RT): 2min(方法 A); MS(ES+)m/z: 251.02。

[0879] 72(C) {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噻唑-4-基)-甲酮

[0880] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐和 4-氟苯甲酰氯。用乙醚研制后得到纯的 (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

[0881] 收率:67 % (白色粉末); $[\alpha]_D^{20} = +8.65^\circ$ ($c = 0.97$, MeOH); LCMS(T.R.):

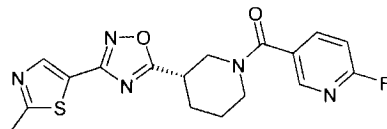
7.12min(方法 E);MS(ES+)m/z :375.1, MeOH);LCMS(RT):6.09min(方法 E);MS(ES+)m/z :375.1。

[0882] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.17(s, 1H); 7.48(dd, 2H); 7.24(dd, 2H); 4.21(m, 1H); 3.74(m, 1H); 3.55(dd, 1H); 3.41(m, 1H); 3.29(ddd, 1H); 2.75(s, 3H); 2.24(m, 1H); 1.97(m, 1H); 1.80(m, 1H); 1.64(m, 1H)。

[0883] 实施例 73

[0884] (6-氟-吡啶-3-基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0885]



[0886] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物,使用 6-氟-烟酸作为酸的选择,始于 (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 72(B)所述制备)。在制备型 HPLC 后得到纯的 (6-氟-吡啶-3-基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

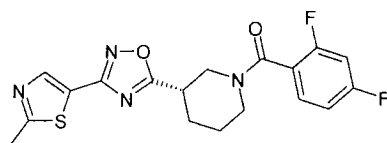
[0887] 收率:67%(白色粉末); $[\alpha]_D^{20} = +7.47^\circ$ ($c = 0.99$, MeOH);LCMS(RT):5.67min(方法 E);MS(ES+)m/z :374.2。

[0888] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.32(m, 1H); 8.16(s, 1H); 8.04(ddd, 1H); 7.23(dd, 1H); 4.21(m, 1H); 3.74(m, 1H); 3.59(dd, 1H); 3.49-3.31(m, 2H); 2.75(s, 3H); 2.25(m, 1H); 1.98(m, 1H); 1.80(m, 1H); 1.67(m, 1H)。

[0889] 实施例 74

[0890] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0891]



[0892] 遵循实施例 33(C) 所述步骤制备该化合物,始于 (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 72(B)所述制备)和 2,4-二氟苯甲酰氯。用乙醚研制后得到纯的 (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

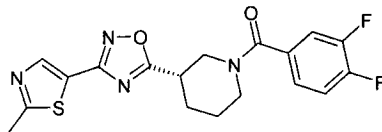
[0893] 收率:54%(白色粉末); $[\alpha]_D^{20} = +3.75^\circ$ ($c = 0.90$, MeOH);LCMS(RT):7.34min(方法 E);MS(ES+)m/z :391.1。

[0894] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.11(s, 1H); 7.47(m, 1H); 7.23-7.07(m, 2H); 4.17(m, 1H); 3.69(m, 1H); 3.59(dd, 1H); 3.44-3.25(m, 2H); 2.75(s, 3H); 2.26(m, 1H); 2.01(m, 1H); 1.83(m, 1H); 1.65(m, 1H)。

[0895] 实施例 75

[0896] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0897]



[0898] 遵循实施例 3 (C) 所述步骤制备该化合物, 始于 (S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 72(B) 所述制备) 和 3,4-二氟苯甲酰氯。用乙醚研制后得到纯的 (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

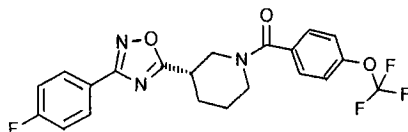
[0899] 收率: 43% (白色粉末); LCMS(RT): 7.63min (方法 E); MS(ES+)m/z: 391.1。

[0900] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): 8.16 (s, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.27 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.48-3.26 (m, 2H); 2.75 (s, 3H); 2.21 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.78 (m, 1H); 1.64 (m, 1H)。

[0901] 实施例 76

[0902] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0903]



[0904] 遵循实施例 3 (C) 所述步骤制备该化合物, 使用 4-三氟甲氧基苯甲酸作为酸的选择, 和 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3 (B) 所述制备)。

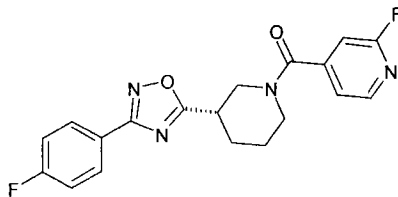
[0905] 收率: 90% (黄色胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +99.85^\circ$ ($c = 1.08$, CHCl_3); LCMS(RT): 7.77min (方法 E); MS(ES+)m/z: 435.9。

[0906] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.41 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.36-3.19 (m, 2H); 2.34 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.68 (m, 1H)。

[0907] 实施例 77

[0908] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-氟-吡啶-4-基)-甲酮

[0909]



[0910] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物, 使用 2-氟-吡啶-4-甲酸作为酸的选择, 始

于 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-氟-吡啶-4-基)-甲酮 (硅胶, 洗脱剂: AcOEt/ 己烷 1/1)。

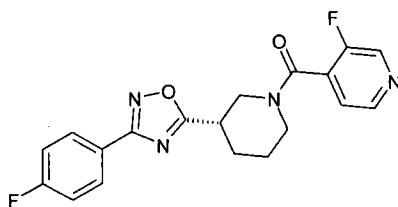
[0911] 收率: 76% (白色粉末); $[\alpha]_D^{20} = +98.0^\circ$ ($c = 0.96$, MeOH); mp = 93–95°C; LCMS(RT): 2.96min (方法 F); MS(ES+) m/z: 371.1。

[0912] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 8.33 (d, 1H); 8.05 (dd, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.16 (m, 1H); 4.16 (m br, 1H); 3.67 (m br, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 1.89–1.61 (m, 2H)。

[0913] 实施例 78

[0914] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-氟-吡啶-4-基)-甲酮

[0915]



[0916] 遵循实施例 8 所述步骤制备该化合物, 使用 3-氟-吡啶-4-甲酸作为酸的选择, 始于 (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 3(B) 所述制备)。在快速柱色谱后得到纯的 {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-氟-吡啶-4-基)-甲酮 (硅胶, 洗脱剂梯度: 从 DCM/MeOH/ NH_4OH 99.5 : 0.5 : 0.05 至 DCM/MeOH/ NH_4OH 99 : 1 : 0.1)。

[0917] 收率: 57% (无色树脂); $[\alpha]_D^{20} = +83.8^\circ$ ($c = 0.9$, MeOH); LCMS(RT): min (方法); MS(ES+) m/z:

[0918] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 373K), δ (ppm): 8.62 (m, 1H); 8.52 (dd, 1H); 8.04 (dd, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.36 (dd, 2H); 4.62–3.29 (m br, 2H); 3.66 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 2.27 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.68 (m, 1H)。

[0919] 药理学:

[0920] 由本发明所提供的化合物是 mGluR5 的正变构调节剂。因此, 这些化合物似乎不与同谷氨酸识别位点结合, 并且本身不活化 mGluR5。相反, 当存在式 I 化合物时, 增加 mGluR5 对于谷氨酸集中或 mGluR5 激动剂的应答。预期式 I 化合物通过它们增强受体功能的能力来发挥它们对 mGluR5 的效应。

[0921] 实施例 A

[0922] 大鼠培养皮质星形细胞的 mGluR5 测定

[0923] 在暴露于生长因子 (碱性成纤维细胞生长因子、表皮生长因子) 之下, 大鼠培养星形细胞表达 I-Gq 组偶联的 mGluR 转录, 即 mGluR5, 但是没有 mGluR1 的接合变体, 结果是 mGluR5 受体的功能性表达 (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15:6103–9)。用选择性激动剂 CHPG 刺激 mGluR5 受体, 并用特异性拮抗剂 MPEP 完全阻滞谷氨酸-诱导的磷酸肌醇 (PI) 水解和随后的细胞内钙动员, 都证实在这种制备物中独特的 mGluR5 受体表达。

[0924] 建立和使用这种制备物的目的是评估本发明化合物在没有谷氨酸的存在下施用增加由谷氨酸诱导的 Ca^{2+} 动员而不显示任何显著活性的性质。

[0925] 原代皮质星形细胞培养物：

[0926] 利用 Mc Carthy and de Vellis(1980) J. Cell Biol. 85:890-902 和 Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15(9):6103-9 所述方法的改进,从 Sprague-Dawley 16 至 19 日龄胚胎的皮质制备原代神经胶质培养物。切开皮质,然后在无菌缓冲液中研磨分开,缓冲液含有 5.36mM KCl, 0.44mM NaHCO_3 , 4.17mM KH_2PO_4 , 137mM NaCl, 0.34mM NaH_2PO_4 , 1g/L 葡萄糖。将所得细胞匀浆放置在聚-D-赖氨酸预涂层的 T175 烧瓶 (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) 中的 Dubelcco 氏改性 Eagle 氏培养基 (D-MEM GlutaMAXTMI, Invitrogen, Basel, Switzerland) 中,培养基缓冲有 25mM HEPES 和 22.7 mM NaHCO_3 , 并补充有 4.5g/L 葡萄糖, 1mM 丙酮酸, 15% 胎牛血清 (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), 青霉素和链霉素, 用 5% CO_2 温育在 37°C 下。就随后的播种而言,减少 FBS 补充至 10%。12 天后通过用胰蛋白酶消化传代培养细胞至聚-D-赖氨酸预涂层的 384-孔平板上,培养缓冲液中的密度为 20,000 细胞每孔。

[0927] 使用大鼠皮质星形细胞进行 Ca^{2+} 活动测定：

[0928] 温育一天后,将细胞用测定缓冲液洗涤,其中含有:142mM NaCl, 6mM KCl, 1mM Mg_2SO_4 , 1mM CaCl_2 , 20mM HEPES, 1g/L 葡萄糖, 0.125mM 磺吡酮, pH7.4。用 4 μM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX) 加载 60min 后,将细胞用 50 μl PBS 缓冲液洗涤三次,再悬浮在 45 μl 测定缓冲液中。然后将平板转移至荧光成像平板读数器 (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), 评估细胞内钙流量。监视基线荧光达 10 秒后,在有或没有 300nM 谷氨酸的存在下向细胞平板加入 10 μM 代表性本发明化合物在测定缓冲液 (15 μl 4X 稀释液) 中的溶液。在这些实验条件下,这种浓度诱导小于 20% 的最大谷氨酸应答,并且是用于检测本发明化合物的正变构调节剂性质的浓度。测定中的最终 DMSO 浓度为 0.3%。在每次实验中,监视荧光达 3 分钟作为时间的函数,利用 Microsoft Excel 和 GraphPad Prism 分析数据。每个数据点也测量两次。

[0929] 图 1 结果代表在有或没有 300nM 谷氨酸的存在下 10 μM 实施例 #29 对原代皮质 mGluR5-表达性细胞培养物的效应。数据以用 30 μM 谷氨酸施用于细胞所观察到的最大应答的百分比表示。每个棒形图是一式两份数据点的平均值和 S. E. M, 并且是三次独立实验的代表。

[0930] 实施例 A 所示结果证明,本发明所述化合物本身不具有 mGluR5 效应。相反,当与 mGluR5 激动剂、例如谷氨酸一起加入化合物时,所测量的效应与相同浓度单独激动剂的效应相比显著加强了。这一数据表明,本发明化合物是天然制备物中 mGluR5 受体的正变构调节剂。

[0931] 实施例 B

[0932] HEK-表达性大鼠 mGluR5 的 mGluR5 测定

[0933] 细胞培养

[0934] 通过利用荧光成像平板读数器 (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 测量细胞内 Ca^{2+} 的变化,确定稳定表达大鼠 mGluR5 受体的 HEK-293 细胞的正性功能表达响应于谷氨酸或者选择性已知 mGluR5 激动剂和拮抗剂。对 HEK-293 细胞中的大鼠 mGluR5

RT-PCR 产物测序并发现 100 % 等同于大鼠 mGluR5 Genbank 参照序列 (NM-017012)。在 37°C /5 % CO₂ 下,在培养基中保持表达 rmGluR5 的 HEK-293 细胞,其中含有 DMEM,透析胎牛血清 (10 %), Glutamax™ (2mM),青霉素 (100 单位 /ml),链霉素 (100 μg/ml),遗传霉素 (100 μg/ml) 和潮霉素 -B(40 μg/ml)。

[0935] 基于荧光细胞的 Ca²⁺ 动员测定

[0936] 温育一天后,将细胞用测定缓冲液洗涤,其中含有:142mM NaCl,6mM KCl,1mM Mg₂SO₄,1mM CaCl₂,20mM HEPES,1g/L 葡萄糖,0.125mM 磺吡酮,pH7.4。用 4 μM Fluo-4(TefLabs, Austin, TX) 加载 60min 后,将细胞用 50 μl PBS 缓冲液洗涤三次,并再悬浮在 45 μl 测定缓冲液中。然后将平板转移至荧光成像平板读数器 (FLIPR, MolecularDevices, Sunnyvale, CA),评估细胞内钙流量。监视基线荧光达 10 秒后,向细胞加入递增浓度的代表性本发明化合物 (0.01 至 60 μM) 在测定缓冲液 (15 μl 4X 稀释液) 中的溶液。测定中的最终 DMSO 浓度为 0.3 %。在每次实验中,监视荧光达 3 分钟作为时间的函数,利用 MicrosoftExcel 和 GraphPad Prism 分析数据。每个数据点也测量两次。

[0937] 在这些实验条件下,这种 HEK- 大鼠 mGluR5 细胞系能够直接检测正变构调节剂,无需共同加入谷氨酸或 mGluR5 激动剂。因而,在没有谷氨酸加入的大鼠皮质星形细胞培养物中无活性的、已公布的参照正变构调节剂 DFB、CPPHA 和 CDPPB(Liu et al(2006) Eur. J. Pharmacol. 536 :262-268 ;Zhang et al(2005) ;J. Pharmacol. Exp. Ther. 315 : 1212-1219) 在这种系统中活化大鼠 mGluR5 受体。

[0938] 利用 Prism GraphPad 软件 (Graph Pad Inc, San Diego, USA) 生成代表性本发明化合物的浓度 - 应答曲线。将曲线拟合为四参数逻辑方程:

[0939] $(Y = \text{底} + (\text{顶} - \text{底}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Hill 斜率})}))$

[0940] 以便测定 EC₅₀ 值。

[0941] 下表 1 代表从一式两份进行的所选择分子的至少三次独立实验得到的平均 EC₅₀。

[0942] 表 1:

[0943]

实施例	Ca++ 流量 *	实施例	Ca++ 流量 *
1	++	40	+
2	++	41	+
3	++	42	+
4	++	43	++
5	+++	44	+++
6	+	45	+++
7	++	46	++
8	+	47	++
9	++	48	+
10	++	49	++
11	++	50	++
12	++	51	++
13	++	52	+++
14	++	53	++
15	++	54	+++
16	++	55	+
17	++	56	+++
18	++	57	+

19	++	58	+
20	++	59	+++
21	++	60	+++
22	++	61	+++
23	+++	62	+++
24	++	63	++
25	++	64	+++
26	++	65	++
27	++	66	+++
28	++	67	++
29	+++	68	+++
30	++	69	++
31	+	70	++
32	+++	71	++
33	++	72	++
34	++	73	+
35	++	74	++
36	++	75	++
37	+++	76	++
38	+++	77	+++
39	++		

[0944] [0944] * 表格说明：

[0945] (+) : $EC_{50} > 10 \mu M$

[0946] (++) : $1 \mu M < EC_{50} < 10 \mu M$

[0947] (+++) : $EC_{50} < 1 \mu M$

[0948] 实施例 C

[0949] mGluR5 结合测定

[0950] 按照 Gasparini et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 :407-409 和 Anderson et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051 所述的相似方法, 使用大鼠全脑和氟代 2- 甲基 -6-(苯基乙炔基)- 吡啶 ($[^3H]$ -MPEP) 作为配体, 遵循放射性配体结合技术检查本发明化合物的活性。

[0951] 膜制备物：

[0952] 切开 200-300g Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France) 的皮质。利用 Polytron 破坏器 (Kinematica AG, Luzern, Switzerland) 将组织在 10 倍体积 (vol/wt) 冰冷的 50mM HEPES-NaOH (pH7.4) 中匀浆化, 在 40,000g (4℃) 下离心 30min。弃去上清液, 将沉淀再悬浮于 10 倍体积 50mM HEPES-NaOH 中, 洗涤两次。然后离心收集膜, 洗涤, 最后再悬浮在 10 倍体积 20mM HEPES-NaOH, pH7.4 中。借助 Bradford 法测定蛋白质浓度 (Bio-Rad protein assay, Reinach, Switzerland), 以牛血清白蛋白作为标准。

[0953] $[^3H]$ -MPEP 结合实验：

[0954] 使膜融化, 再悬浮在结合缓冲液中, 其中含有 20mM HEPES-NaOH, 3mM $MgCl_2$, 3mM $CaCl_2$, 100mM NaCl, pH7.4。在 4℃ 下温育 1h 进行竞争研究 : 3 nM $[^3H]$ -MPEP (39Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50 μg 膜和浓度为 0.003nM-30 μM 的化合物, 总反应体积为 300 μl 。使用 30 μM MPEP 限定非特异性结合。反应终止于经玻璃纤维滤板 (Unifilter96- 孔 GF/B 过滤平板, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland) 的快速

过滤,过滤使用 $4 \times 400 \mu\text{l}$ 冰冷缓冲液,并使用细胞收获器 (Filtermate, Perkin-Elmer, DownersGrove, USA)。利用 96-孔平板读数器 (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA),借助液体闪烁分光术测定放射性。

[0955] 数据分析:

[0956] 利用 Prism GraphPad 程序 (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA) 生成抑制曲线。利用非线性回归分析,从 8 点浓度应答曲线的数据进行 IC_{50} 确定。计算从一式两份进行的所选择分子的至少三次独立实验所得到的 IC_{50} 的平均值。

[0957] 本申请化合物具有小于 $100 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。实施例 #29 具有小于 $30 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。

[0958] 实施例 A、B 和 C 所示结果证明,本发明所述化合物是大鼠 mGluR5 受体的正变构调节剂。这些化合物在天然系统中是有活性的,能够抑制原型 mGluR5 变构调节剂 $[\text{H}]$ -MPEP 的结合,已知 $[\text{H}]$ -MPEP 微弱地从谷氨酸结合位点结合到 mGluR5 受体的跨膜结构域中 (Malherbe et al (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32)。

[0959] 因而,预期由本发明所提供的正变构调节剂增加谷氨酸或 mGluR5 激动剂对 mGluR5 受体的效果。因此,预期这些正变构调节剂可用于治疗各种与谷氨酸功能障碍有关的本文所述的神经和精神障碍和其他能够被这类正变构调节剂治疗的障碍。

[0960] 实施例 D

[0961] 精神分裂症的苯丙胺模型

[0962] 苯丙胺诱发的运动性行走增加是熟知的,并被普遍用作精神分裂症的正性症状模型。这种模型基于苯丙胺在人类中增加运动行为且能够诱发精神病状态的证据 (Yui et al. (2000) Ann. N. Y. Acad. Sci. 914:1-12)。进而,熟知苯丙胺诱发的运动活性增加受到对精神分裂症治疗有效的抗精神病药的阻断 (Arnt (1995) Eur. J. Pharmacol. 283:55-62)。这些结果证明,由苯丙胺诱发的运动活动是可用于筛选可能用于治疗精神分裂症的化合物的模型。

[0963] 受试者:按照 Addex Pharmaceuticals 的动物护理与使用政策和法国和欧共体主管动物护理与使用的法律与指令进行本研究。将在交付时为 7 周龄的雄性 C57BL6/j 小鼠 (20-30g) 分组喂养在控制温度与湿度的设施中,以 12 小时光/暗循环至少 7 天备用。小鼠可自由接近食物和水,在运动活性实验期间除外。

[0964] 运动(行走)活性的评估:测试化合物对苯丙胺诱发的小鼠运动活化的效应。在尺寸为 $35\text{cm} \times 35\text{cm}$,四壁高 40cm 的白塑料盒中测试小鼠的运动活性。借助视频跟踪系统 (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France) 监视运动活性(行走),它记录小鼠的走动动作。小鼠在测试之前未接触过仪器。在试验当天,在硫酸苯丙胺 (3.0mg/kg s.c.) 注射之前 30 分钟给予供试化合物 ($10, 30, 50$ 或 100mg/kg i.p. (腹膜内)) 或载体。在苯丙胺或盐水载体注射后立即将小鼠放置在运动盒中,测量 60 分钟的运动活性,以行进的距离表示,以厘米 (cm) 计。

[0965] 化合物给药:将受试化合物溶于 5% DMSO/20% 吐温 80/75% 盐水载体中,并且给药体积为 10ml/kg 。接受化合物-载体-处置的小鼠接受没有加入化合物的等体积载体溶液 i.p.。将硫酸 D-苯丙胺 (AMINO AG, Neuenhof, Switzerland) 溶于盐水,给药剂量为 3.0mg/kg s.c.,体积为 10ml/kg 。接受 D-苯丙胺-载体-处置的小鼠接受等体积的盐水载体 s.c. 注射。

[0966] 统计分析:利用 GraphPad PRISM 统计软件 (GraphPad, San Diego, CA, USA) 进行统计分析。利用单道方差分析 (ANOVA) 分析数据, 酌情继之以 post-hoc Bonferroni-校正的多重比较。显著性水平设置在 $p < 0.05$ 。

[0967] 化合物对苯丙胺诱发的小鼠运动活性的效应

[0968] 使用代表性化合物获自这项实验的数据如图 2 所示。

[0969] 图 2 显示本发明的代表性化合物在 30mg/kgip 的剂量下显著削弱由苯丙胺诱发的运动活性的增加 ($p < 0.01$, $f = 5.385$, $df = (3, 28)$, $n = 8$ 每组)。Post hoc 对比揭示了供试化合物在 50mg/kg 剂量下的显著效应 ($p < 0.05$)。

[0970] 体内数据总结

[0971] 上列数据显示, 代表性实施例 5 显著削弱苯丙胺的运动过多效应, 后者是获得普遍接受的精神分裂症动物模型。这些结果支持了式 I 化合物在精神分裂症和相关障碍治疗中的潜力。

[0972] 本发明化合物是 mGluR5 受体的变构调节剂, 它们可用于生产药物, 尤其用于预防或治疗中枢神经系统障碍以及其他受这种受体调节的障碍。

[0973] 本发明化合物可以被单独给药, 或者与其他对上述病症治疗有效的药物成分联合给药。

[0974] 制剂实施例

[0975] 本发明制剂处方的典型实例如下:

[0976] 1) 片剂

[0977] 实施例 1 化合物 5 至 50mg

[0978] 磷酸二钙 20mg

[0979] 乳糖 30mg

[0980] 滑石 10mg

[0981] 硬脂酸镁 5mg

[0982] 马铃薯淀粉 加至 200mg

[0983] 在本实施例中, 实施例 1 化合物可以用等量的任意所述实施例 1 至 78 化合物代替。

[0984] 2) 悬浮液

[0985] 制备口服给药的水悬液, 以便每 1 毫升含有 1 至 5mg 所述实施例之一化合物、50mg 羧甲基纤维素钠、1mg 苯甲酸钠、500mg 山梨糖醇和水加至 1ml。

[0986] 3) 注射剂

[0987] 在 10 体积% 丙二醇和水中搅拌 1.5 重量% 本发明活性成分, 制备肠胃外组合物。

[0988] 4) 软膏

[0989] 实施例 1 化合物 5 至 1000mg

[0990] 硬脂醇 3g

[0991] 羊毛脂 5g

[0992] 白凡士林 (white petroleum) 15g

[0993] 水 加至 100g

[0994] 在本实施例中, 实施例 1 化合物可以用等量的任意所述实施例 1 至 78 化合物代

替。

[0995] 合理的变化不被视为背离发明范围。显然,本领域技术人员可以以很多方式改变所述发明。

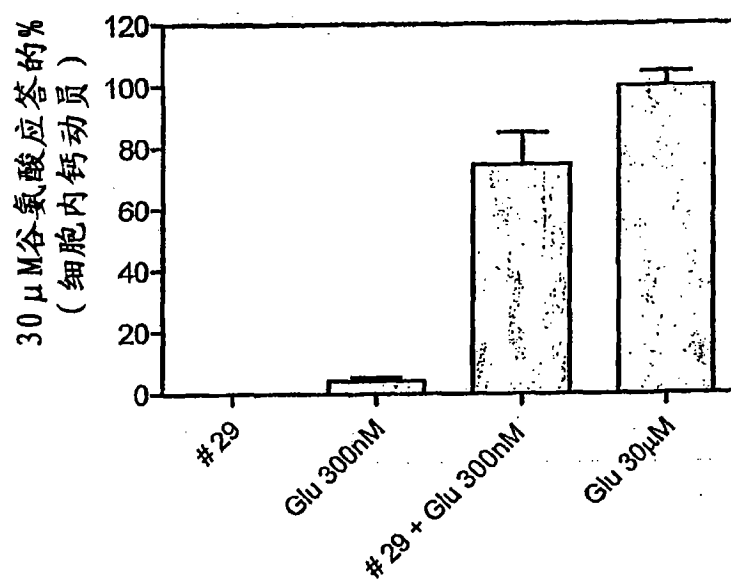


图 1

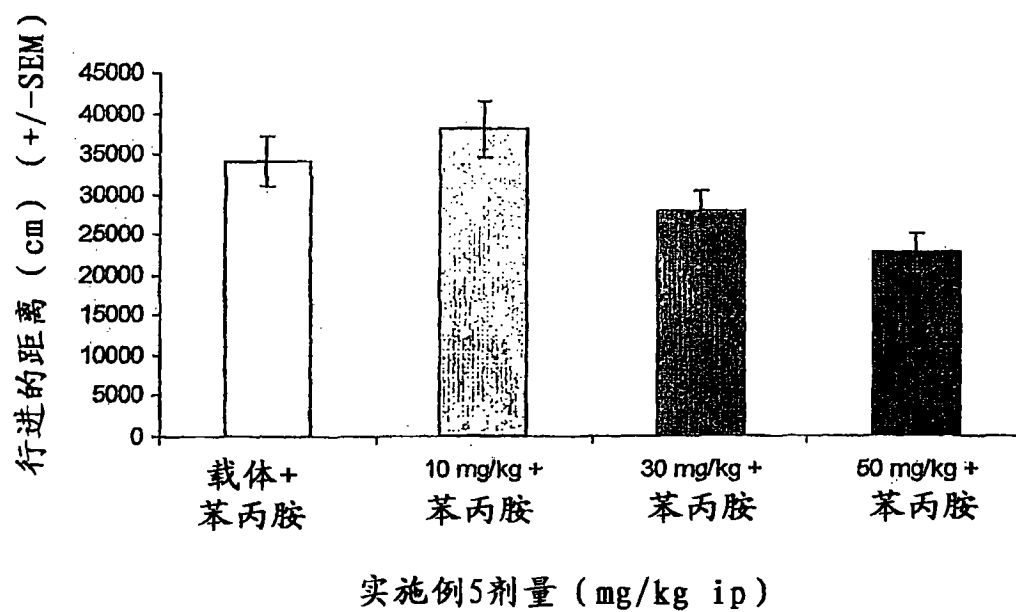


图 2