



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102137844 B

(45) 授权公告日 2013.05.22

(21) 申请号 200980126210.2

C07D 498/04 (2006.01)

(22) 申请日 2009.07.09

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/080,096 2008.07.11 US

(56) 对比文件

WO 2007/003962 A2, 2007.01.11, 权利要求 1-29.

WO 2007/003960 A1, 2007.01.11, 权利要求 1-31.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.01.05

WO 2008/081205 A1, 2008.07.10, 权利要求 1-30.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/050139 2009.07.09

(87) PCT申请的公布数据

W02010/006191 EN 2010.01.14

Christian Hubschwerlen, et al..  
Structure - Activity Relationship in the  
Oxazolidinone - Quinolone Hybrid Series:  
Influence of the Central Spacer on the  
Antibacterial Activity and the Mode of  
Action. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry  
Letters》. 2003, 第 13 卷 4229-4233.

(73) 专利权人 IRM 责任有限公司

地址 英属百慕大群岛哈密尔顿

(72) 发明人 R·埃普勒 G·勒莱斯 V·尼库林

L·韦斯特科特-贝克

审查员 张瑶

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 211/30 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

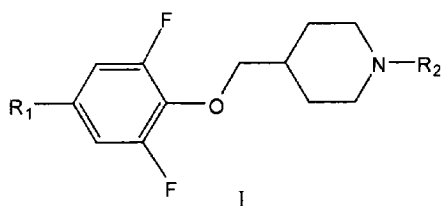
权利要求书5页 说明书74页

(54) 发明名称

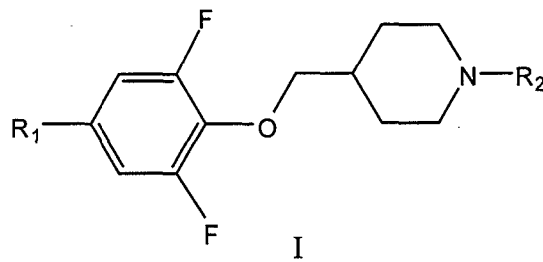
作为 GPR119 活性调控剂的化合物和组合物

(57) 摘要

本发明提供了式 I 的化合物、包含这类化合物的药物组合物和使用这类化合物治疗或预防与 GPR119 活性有关的疾病或障碍的方法。



1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

$R_1$  选自苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基和 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基；其中  $R_1$  的所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基或 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基任选被 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $-X_1R_4$ 、 $-X_1OR_4$ 、 $-X_1C(O)R_4$ 、 $-X_1C(O)OR_4$ 、 $-X_2NR_4C(O)R_4$ 、 $-X_1S(O)_2R_4$ 、 $-X_1NR_4S(O)_2R_4$ 、 $-X_1C(O)NR_4R_5$ 、 $-X_1C(O)NR_4X_2OR_5$ 、 $-X_1C(O)NR_4X_2NR_4R_5$ 、 $-X_1C(O)NR_4X_2C(O)OR_5$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2R_4$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2OR_4$ 、 $-X_2CN$ 、 $-X_1OX_2R_4$ 、 $-X_1NR_5X_2R_4$ 、 $-X_2NR_4R_5$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)R_4$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)OR_4$  和  $-X_1S(O)_{0-2}NR_4R_5$ ；其中  $X_1$  选自价键、O、和  $C_{1-4}$  亚烷基； $R_5$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基； $X_2$  各自独立地选自价键和  $C_{1-4}$  亚烷基； $R_4$  各自独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-10}$  杂芳基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、 $C_{3-8}$  环烷基和  $-X_3C(O)OR_7$ 、 $-X_3R_7$ 、 $-X_3OR_7$ 、 $-X_3NR_7R_8$ ；其中  $R_4$  的所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代：羟基、卤素、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、卤素-取代的  $-C_{1-6}$  烷基、羟基-取代的  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素-取代的  $-C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-4}$  烷氧基和  $-NR_7C(O)R_8$ ； $X_3$  是  $C_{1-3}$  亚烷基；且  $R_7$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基和任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的  $C_{3-8}$  杂环烷基； $R_8$  独立地选自氢和  $C_{1-6}$  烷基；并且

$R_2$  选自  $R_9$  和  $-C(O)OR_9$ ；其中  $R_9$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-10}$  杂芳基、 $C_{3-8}$  环烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基；其中  $R_9$  的所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代：卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、卤素-取代的  $-C_{1-6}$  烷基、羟基-取代的  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤素-取代的  $-C_{1-6}$  烷氧基。

2. 权利要求 1 的所述化合物，其中  $R_2$  选自 5-乙基嘧啶-2-基、叔-丁氧基羰基和 (1-甲基环丙氧基) 羰基。

3. 权利要求 1 或 2 的所述化合物，其中  $R_1$  选自苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基和 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基；

其中  $R_1$  的所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基或 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基任选被 1 至 2 个独立地选自以下的基团取代：甲基-磺酰基、3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基磺酰基、异丁基-磺酰基、丙

基-磺酰基、异丙基-磺酰基、氰基、氰基-甲基、羟基-甲基、吡咯烷-1-基、甲氧基、氯、甲基、乙酰基-氨基、甲基-磺酰基-氨基、苄基-氧基、氨基-羰基、羧基、2-羟基丙-2-基、1-氨基环丙基、2H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基-甲基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、2-甲基-2H-四唑-5-基-甲基、1H-1,2,4-三唑-1-基、噁唑-5-基、1H-吡唑-3-基、甲基-氨基-甲基、叔丁氧基-氨基-甲基、吗啉代-甲基、1H-咪唑-1-基-甲基、2H-四唑-2-基-甲基、1H-四唑-1-基-甲基、甲基-氨基-羰基、二甲基-氨基-羰基、甲基-哌嗪基、哌嗪基-羰基、吗啉代-羰基、2-甲氧基乙基氨基甲酰基、2-羟基乙基氨基甲酰基和 2-羟基丙基氨基甲酰基。

4. 权利要求 1 的所述化合物,其选自:2-(4-((2,6-二氟-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;4-((3,5-二氟-4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;2-(4-((3,5-二氟-4'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(异丁基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(丙基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(异丙基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-腈;4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-3-腈;2-(4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-3-基)乙腈;4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-3-基)甲醇;2-(4-((3,5-二氟-3'-(甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)乙腈;4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)甲醇;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)2-氰吡啶;N-(4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)乙酰胺;N-(4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)甲磺酰胺;2-(4-((4-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)嘧啶-2(1H)-酮;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)嘧啶-2-甲酰胺;4-((2,6-二氟-4-(吡啶-3-基)苯氧基)甲基)

哌啶-1-甲酸叔丁酯;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)嘧啶-2-甲酸;2-(5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇;2-(4-((3,5-二氟-4'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3'-(2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3'-(2H-四唑-5-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4'-(2H-四唑-5-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4-(6-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(2-甲基-2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(1-甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3'-(2-甲基-2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3'-(1-甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3'-(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3'-(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4'-(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-甲基环丙基-4-((3,5-二氟-4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;4-(4-((1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-1-氧化物;4-((2,6-二氟-4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)噁唑;2-(4-((3,5-二氟-4'-(1H-吡唑-3-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-(4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)-N-甲基甲胺;N-((4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)甲基)-2-甲基丙-2-胺;4-((4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)甲基)吗啉;2-(4-((4'-(1H-咪唑-1-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4'-(2H-四唑-2-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4'-(1H-四唑-1-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶酰胺;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-N-甲基吡啶酰胺;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-N,N-二甲基吡啶酰胺;1-甲基环丙基-4-((2,6-二

氟-4-(2-(哌嗪-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((4-(2-(二甲基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-(吗啉-4-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-(2-甲氧基乙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-(2-羟基乙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;和 1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-(3-羟基丙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

5. 权利要求 1 或 2 的所述化合物,其中 R<sub>1</sub> 选自苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基和 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基;

其中 R<sub>1</sub> 的所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基或 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基任选被 1 至 2 个独立地选自以下的基团取代:(S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基、4-羟基哌啶-1-羰基、双(2-羟基乙基)氨基甲酰基、吗啉代-乙基-氨基、4-甲基哌嗪-1-基、1-乙酰氨基环丙基、2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基、(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基、(2-羟基乙基)(乙基)氨基甲酰基、2-羧基乙基氨基甲酰基、3-乙氧基-3-氧代丙基氨基甲酰基、羧基甲基氨基甲酰基、2-叔-丁氧基-2-氧代乙基氨基甲酰基、4-甲基哌嗪-1-羰基、(2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基和 3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基。

6. 权利要求 1 的所述化合物,其选自:5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-N-(2-吗啉代乙基)吡啶-2-胺;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-甲基环丙基 4-((4-(6-(1-氨基环丙基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((4-(6-(1-乙酰氨基环丙基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;2-(4-((3,5-二氟-4'-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-甲基环丙基 4-((4-(2-((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((4-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基 4-((4-(2-(乙基(2-羟基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;3-(5-(3,5-二氟-4-((1-((1-甲基环丙氧基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-2-甲酰氨基)丙酸;1-甲基环丙基 4-((4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;2-(5-(3,5-二氟-4-((1-((1-甲基环丙氧基)羰基)哌啶-4-基)甲氧

基)苯基)) 嘧啶-2-甲酰氨基)乙酸;1-甲基环丙基4-((4-(2-(2-叔-丁氧基-2-氧代乙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基4-((4-(2-(双(2-羟基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基4-((2,6-二氟-4-(2-(4-羟基哌啶-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;和(S)-1-甲基环丙基4-((2,6-二氟-4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

7. 药物组合物,其包含与药学上可接受的赋形剂组合的治疗有效量的权利要求1至6的任意一项的化合物。

8. 权利要求1至6的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备调控GPR 119活性的药物中的用途。

9. 权利要求8所述的用途,其中权利要求1至6的任意一项的化合物直接接触GPR119。

10. 权利要求9的所述用途,其中所述接触发生在体外或体内。

11. 权利要求1至6的任意一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗疾病或病症的药物的用途,其中GPR119活性的调控能够预防、抑制或改善该疾病或病症的病理学和/或症状学。

12. 权利要求11的所述用途,其中所述疾病或病症选自肥胖、1型糖尿病、2型糖尿病、高脂血症、成人隐匿性自身免疫性糖尿病、青年发病型非典型糖尿病、年轻人的成人发病型糖尿病、营养不良相关性糖尿病和妊娠糖尿病。

13. 权利要求12的用途,其中所述的1型糖尿病包括特发性1型糖尿病,其中所述的2型糖尿病包括早发2型糖尿病。

14. 权利要求12的所述用途,其中所述疾病或病症选自冠心病、缺血性卒中、外周血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐量降低的病症、空腹血糖受损的病症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、骨质疏松、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、白内障、糖尿病肾病、肾小球硬化、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、代谢综合征、X综合征、经前期综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、肥胖、勃起功能障碍、皮肤与结缔组织障碍、足部溃疡与溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损。

## 作为 GPR119 活性调控剂的化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉参考

### 发明领域

[0002] 本申请要求于 2008 年 7 月 11 日提交的美国临时专利申请 No. 61/080,096 的优先权。将该申请的全部公开内容完整并入本文作为参考,并且用于所有目的。

[0003] 发明背景

[0004] 发明领域

[0005] 本发明提供了化合物、包含这类化合物的药物组合物和使用这类化合物治疗或预防与 GPR119 活性有关的疾病或障碍的方法。

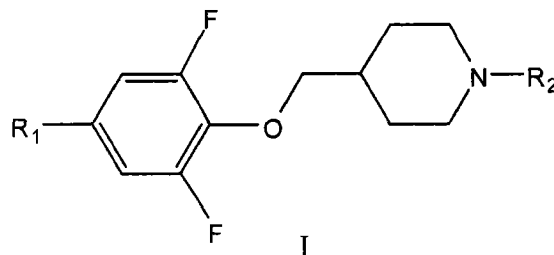
[0006] 背景

[0007] GPR119 是一种 G-蛋白偶联受体 (GPCR),它主要在胰腺、小肠、结肠和脂肪组织中被表达。人 GPR119 受体的表达特性表明了它作为肥胖和糖尿病的治疗靶标的潜在效用。本发明的新化合物调控 GPR119 的活性,因此预期可用于治疗与 GPR119 相关的疾病或障碍,例如但不限于糖尿病、肥胖和相关代谢障碍。

[0008] 发明概述

[0009] 一方面,本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐:

[0010]



[0011] 其中:

[0012]  $R_1$  选自苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基和 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基;其中  $R_1$  的所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基或 2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基任选被 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $-X_1R_4$ 、 $-X_1OR_4$ 、 $-X_1C(O)R_4$ 、 $-X_1C(O)OR_4$ 、 $-X_2NR_4C(O)R_4$ 、 $-X_1S(O)_2R_4$ 、 $-X_1NR_4S(O)_2R_4$ 、 $-X_1C(O)NR_4R_5$ 、 $-X_1C(O)NR_4X_2OR_5$ 、 $-X_1C(O)NR_4X_2NR_4R_5$ 、 $-X_1C(O)NR_4X_2C(O)OR_5$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2R_4$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2OR_4$ 、 $-X_2CN$ 、 $-X_1OX_2R_4$ 、 $-X_1NR_5X_2R_4$ 、 $-X_2NR_4R_5$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)R_4$ 、 $-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)OR_4$  和  $-X_1S(O)_{0-2}NR_4R_5$ ;其中  $X_1$  选自价键、O、 $NR_6$  和  $C_{1-4}$  亚烷基; $R_5$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基; $X_2$  各自独立地选自价键和  $C_{1-4}$  亚烷基; $R_4$  各自独立地选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-10}$  杂芳基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、 $C_{3-8}$  环烷基和  $-X_3C(O)OR_7$ 、 $-X_3R_7$ 、 $-X_3OR_7$ 、 $-X_3NR_7R_8$ ;其中  $R_4$  的所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代:羟基、卤素、氨基、氰基、 $C_{1-6}$

烷基、卤素 - 取代的  $-C_{1-6}$  烷基、羟基 - 取代的  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素 - 取代的  $-C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基  $-C_{1-4}$  烷氧基和  $NR_7C(O)R_8$ ;  $X_3$  是  $C_{1-3}$  亚烷基; 且  $R_7$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基和任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的  $C_{3-8}$  杂环烷基;  $R_8$  独立地选自氢和  $C_{1-6}$  烷基; 且

[0013]  $R_2$  选自  $R_9$  和  $C(O)OR_9$ ; 其中  $R_9$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{1-10}$  杂芳基、 $C_{3-8}$  环烷基和  $C_{3-8}$  杂环烷基; 其中  $R_9$  的所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{3-8}$  杂环烷基、卤素 - 取代的  $-C_{1-6}$  烷基、羟基 - 取代的  $-C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤素 - 取代的  $-C_{1-6}$  烷氧基。

[0014] 第二方面, 本发明提供了药物组合物, 它含有式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单个异构体和异构体混合物; 或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种适合的赋形剂。

[0015] 第三方面, 本发明提供了治疗动物的疾病的方法, 其中 GPR119 活性的调控能预防、抑制或改善该疾病的病理学和 / 或症状学 (symptomology), 该方法包括给动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单个异构体和异构体混合物, 或其药学上可接受的盐。

[0016] 第四方面, 本发明提供了式 I 化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗动物的其中 GPR119 活性对疾病的病理学和 / 或症状学有贡献的疾病。

[0017] 第五方面, 本发明提供了制备式 I 化合物和其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、被保护的衍生物、单个异构体和异构体混合物和其药学上可接受的盐的方法。

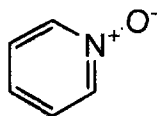
[0018] 发明详述

[0019] 定义

[0020] 作为一个基团和其它基团例如被卤素取代的烷基和烷氧基的结构要素, “烷基”可以是直链的、支链的、环状的或螺环的。 $C_{1-6}$  烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。被卤素取代的烷基包括三氟甲基、五氟乙基等。

[0021] “芳基”表示含有 6 至 10 个环碳原子的单环的或稠合的二环芳族环系。例如, 芳基可以是苯基或萘基, 优选苯基。“亚芳基”表示从芳基衍生的二价原子团。“杂芳基”是其中一个或多个环成员是杂原子的所定义的芳基。例如,  $C_{1-10}$  杂芳基包括吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁吩基、1H-吡啶-2-酮基、6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基等。杂芳基也包括 N-氧化物衍生物, 例如具有下列结构的吡啶 N-氧化物衍生物:

[0022]



[0023] “环烷基”表示含有所示环原子数的饱和或部分不饱和的单环、稠合二环或桥连多环环系。例如,  $C_{3-10}$  环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“杂环烷基”表示本申请所定义环烷基, 条件是所示的环碳中一个或多个被选自  $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  或  $-S(O)_2-$  的基团代替, 其中 R 是氢、 $C_{1-4}$  烷基或氮保护基团。例如, 在本申请中用于描述本发明的化合物的  $C_{3-8}$  杂环烷基包括吗啉代、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基 (piperidinylone)、2-氧代-吡咯烷-1-基、2-氧代-哌啶-1-基等。



[0024] GPR119 表示 G 蛋白 - 偶联受体 119 (GenBank® 登记号 AAP72125), 在文献中也被称为 RUP3 和 GPR116。本文所用的术语 GPR119 包括在 GeneBank 登记号 AY288416 中发现的人序列、天然存在的等位基因变体、哺乳动物直向同源物 (orthologs) 和其重组突变体。

[0025] “卤素”(或卤代) 优选代表氯或氟, 但也可以是溴或碘。

[0026] “治疗”表示缓解或减轻疾病和 / 或其伴随症状的方法。

[0027] 优选实施方案的说明

[0028] 本发明提供了化合物、组合物和治疗方法, 其中 GPR119 活性的调控能预防、抑制或改善该疾病的病理学和 / 或症状学, 所述方法包括给动物施用治疗有效量的式 I 化合物。

[0029] 在一个实施方案中, 参照式 I 化合物,  $R_2$  选自 5- 乙基嘧啶 -2- 基, 叔 - 丁氧基羰基和 (1- 甲基环丙氧基) 羰基。

[0030] 在另一个实施方案中,  $R_1$  选自苯基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、吡啶 -4- 基、嘧啶 -5- 基、吡啶 -4- 基、1H- 吡啶 -4- 基、6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 基、2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -5- 基、2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -4- 基和 2- 氧代 -2,3- 二氢咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -6- 基; 其中  $R_1$  的所述苯基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、吡啶 -4- 基、嘧啶 -5- 基、吡啶 -4- 基、1H- 吡啶 -4- 基、6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 基、2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -5- 基、2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -4- 基或 2- 氧代 -2,3- 二氢咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -6- 基任选被 1 至 2 个独立地选自以下的基团取代: 甲基 - 磺酰基、3- 甲基氧杂环丁烷 -3- 基) 甲基磺酰基、异丁基 - 磺酰基、丙基 - 磺酰基、异丙基 - 磺酰基、氰基、氰基 - 甲基、羟基 - 甲基、吡咯烷 -1- 基、甲氧基、氯、甲基、乙酰基 - 氨基、甲基 - 磺酰基 - 氨基、苄基 - 氧基、氨基 - 羰基、羧基、2- 羟基丙 -2- 基、1- 氨基环丙基、2H- 四唑 -5- 基、2H- 四唑 -5- 基 - 甲基、1H- 四唑 -5- 基、1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基、2- 甲基 -2H- 四唑 -5- 基 - 甲基、1H-1,2,4- 三唑 -1- 基、咪唑 -5- 基、1H- 吡啶 -3- 基、甲基 - 氨基 - 甲基、t- 丁氧基 - 氨基 - 甲基、吗啉代 - 甲基、1H- 咪唑 -1- 基 - 甲基、2H- 四唑 -2- 基 - 甲基、1H- 四唑 -1- 基 - 甲基、甲基 - 氨基 - 羰基、二甲基 - 氨基 - 羰基、甲基 - 哌嗪基、哌嗪基 - 羰基、吗啉代 - 羰基、2- 甲氧基乙基氨基甲酰基、2- 羟基乙基氨基甲酰基和 2- 羟基丙基氨基甲酰基。

[0031] 在另一个实施方案中, 化合物选自: 2-(4-((2,6- 二氟 -4-(5-( 甲基磺酰基) 吡啶 -2- 基) 苯氧基) 甲基) 哌啶 -1- 基) -5- 乙基嘧啶; 4-((3,5- 二氟 -4' -( 甲基磺酰基) 联苯 -4- 基氧基) 甲基) 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯; 2-(4-((3,5- 二氟 -4' -( (3- 甲基氧杂环丁烷 -3- 基) 甲基磺酰基) 联苯 -4- 基氧基) 甲基) 哌啶 -1- 基) -5- 乙基嘧啶; 2-(4-((3,5- 二氟 -4' -( 异丁基磺酰基) 联苯 -4- 基氧基) 甲基) 哌啶 -1- 基) -5- 乙基嘧啶; 2-(4-((3,5- 二氟 -4' -( 丙基磺酰基) 联苯 -4- 基氧基) 甲基) 哌啶 -1- 基) -5- 乙基嘧啶; 2-(4-((3,5- 二氟 -4' -( 甲基磺酰基) 联苯 -4- 基氧基) 甲基) 哌啶 -1- 基) -5- 乙基嘧啶; 2-(4-((3,5- 二氟 -4' -( 异丙基磺酰基) 联苯 -4- 基氧基) 甲基) 哌啶 -1- 基) -5- 乙基嘧啶; 4' -( (1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基) 甲氧基) -3' ,5' - 二氟联苯 -4- 腈; 4' -( (1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基) 甲氧基) -3' ,5' - 二氟联苯 -3- 腈; 2-(4' -( (1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基) 甲氧基) -3' ,5' - 二氟联苯 -3- 基) 乙腈; (4' -( (1-(5- 乙基嘧啶 -2- 基) 哌啶 -4- 基) 甲氧基) -3' ,5' - 二氟联苯 -3- 基) 甲醇; 2-(4-((3,5- 二氟 -3' -( 甲基磺酰基) 联苯 -4- 基氧基) 甲基) 哌啶 -1- 基) -5- 乙

基嘧啶;2-(4' -((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5' -二氟联苯-4-基)乙腈;4' -((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5' -二氟联苯-4-基)甲醇;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;4-((2,6-二氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;4-((2,6-二氟-4-(吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)2-氰吡啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;N-(4' -((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5' -二氟联苯-4-基)乙酰胺;N-(4' -((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5' -二氟联苯-4-基)甲磺酰胺;2-(4-((4-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)嘧啶-2(1H)-酮;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)嘧啶-2-甲酰胺;4-((2,6-二氟-4-(吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)嘧啶-2-甲酸;2-(5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇;2-(4-((3,5-二氟-4' -(1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3' -(2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3' -(2H-四唑-5-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4' -(2H-四唑-5-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4-(6-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4' -(2-甲基-2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4' -(1-甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3' -(2-甲基-2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3' -(1-甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3' -(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3' -(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-3' -(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4' -(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((3,5-二氟-4' -(1-甲基-1H-四

唑-5-基)甲基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-甲基环丙基-4-((3,5-二氟-4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;4-(4-((1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-1-氧化物;4-((2,6-二氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;4-((2,6-二氟-4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)噁唑;2-(4-((3,5-二氟-4'-(1H-吡唑-3-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-(4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)-N-甲基甲胺;N-((4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)甲基)-2-甲基丙-2-胺;4-((4'-(1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)甲基)吗啉;2-(4-((4'-(1H-咪唑-1-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4'-(2H-四唑-2-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;2-(4-((4'-(1H-四唑-1-基)甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶酰胺;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-N-甲基吡啶酰胺;5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-N,N-二甲基吡啶酰胺;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(哌嗪-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((4-(2-(二甲基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(吗啉-4-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(2-甲氧基乙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(2-羟基乙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;和1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(3-羟基丙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0032] 在另一个实施方案中, R<sub>1</sub> 选自苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基和2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基;其中R<sub>1</sub>的所述苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基或2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基任选被1至2个独立地选自以下的基团取代:(S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基、4-羟基哌啶-1-羰基、双(2-羟基乙基)

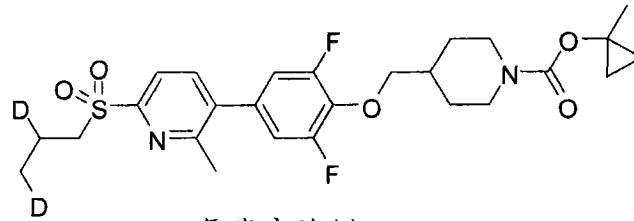
氨基甲酰基、吗啉代-乙基-氨基、4-甲基哌嗪-1-基、1-乙酰氨基环丙基、2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基、(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基、(2-羟基乙基)(乙基)氨基甲酰基、2-羧基乙基氨基甲酰基、3-乙氧基-3-氧代丙基氨基甲酰基、羧基甲基氨基甲酰基、2-叔-丁氧基-2-氧代乙基氨基甲酰基、4-甲基哌嗪-1-羰基、(2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基和 3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基。

[0033] 在另一个实施方案中化合物选自:5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-N-(2-吗啉代乙基)吡啶-2-胺;2-(4-((2,6-二氟-4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-甲基环丙基-4-((4-(6-(1-氨基环丙基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((4-(6-(1-乙酰氨基环丙基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;2-(4-((3,5-二氟-4'-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶;1-甲基环丙基-4-((4-(2-((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((4-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((4-(2-(乙基(2-羟基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;3-(5-(3,5-二氟-4-((1-((1-甲基环丙氧基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-2-甲酰氨基)丙酸;1-甲基环丙基-4-((4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;2-(5-(3,5-二氟-4-((1-((1-甲基环丙氧基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-2-甲酰氨基)乙酸;1-甲基环丙基-4-((4-(2-(2-叔-丁氧基-2-氧代乙基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((4-(2-(双(2-羟基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(4-羟基哌啶-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯;和(S)-1-甲基环丙基-4-((2,6-二氟-4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

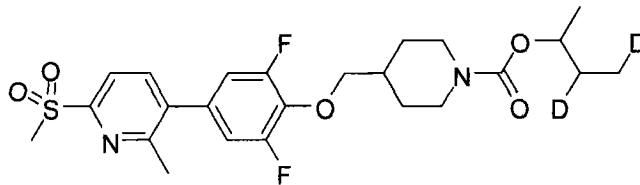
[0034] 本发明另外的化合物详见下文的实施例与表 I。

[0035] 本发明还包括本发明化合物全部适宜的同位素变体,或其药学上可接受的盐。本发明化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为至少一个原子被具有相同原子序数但原子量与自然界中常见的原子量不同的原子替换。可加入到本发明化合物或其药学上可接受的盐的同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮和氧,如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl 和 <sup>123</sup>I。本发明化合物及其药学上可接受的盐的某些同位素变体,例如,那些加入放射性同位素如<sup>3</sup>H 或 <sup>14</sup>C 的,被用于药物和/或底物组织分布研究中。在具体实例中,可使用<sup>3</sup>H 和 <sup>14</sup>C 同位素,因为其易于制备与其可检测性。在其他实例中,如用<sup>3</sup>H 同位素取代,因其较好的代谢稳定性可具有某些治疗优点:如体内半衰期长或剂量要求低。本发明的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体一般地可通过使用适宜试剂的适宜同位素变体通过常规方法制备。例如,以下三个实施可如所示被氘代:

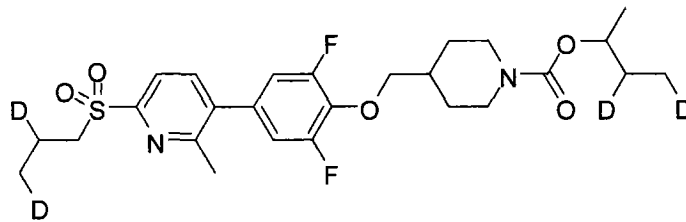
[0036]



氘代实施例 F4



氘代实施例 F5



氘代实施例 F6

[0037] 药理学和应用

[0038] 本发明的化合物调控 GPR119 的活性,因此可用于治疗其中 GPR119 的活性对疾病的病理学和 / 或症状学有贡献的疾病或障碍。本发明进一步提供了用于制备治疗其中 GPR119 活性对疾病的病理学和 / 或症状学有贡献的疾病或障碍的药物的本发明化合物。

[0039] II 型糖尿病的综合病理学是胰岛素信号发放受损在其靶组织处和产生胰岛素的胰腺细胞不能响应于血糖过多信号分泌适当程度的胰岛素。目前对于后者的疗法包括  $\beta$ -细胞 ATP- 敏感性钾通道的抑制剂,以触发内源性胰岛素存储的释放,或者施用外源性胰岛素。这些疗法都没有实现血糖水平的精确正常化,并且都带有诱导低血糖的风险。出于这些原因,人们强烈关注于开发发挥葡萄糖-依赖性作用的药物,也就是葡萄糖信号发放的增强剂。对以这种方式发挥作用的生理信号发放系统已有充分认识,包括肠肽 GLP-1、GIP 和 PACAP。这些激素经由它们的同源 G- 蛋白偶联受体发挥作用,刺激胰腺  $\beta$ -细胞中 cAMP 的产生。cAMP 增加似乎不导致刺激禁食或餐前状态期间的胰岛素释放。但是, cAMP 信号发放的一系列生物化学靶标(包括 ATP- 敏感性钾通道、电压-敏感性钾通道和胞吐机制)以对餐后血糖刺激的胰岛素分泌响应显著增强的方式被改变。因此,新的、以类似方式发挥作用的  $\beta$ -细胞 GPCR(包括 GPR119) 的激动剂也将刺激内源性胰岛素的释放,从而促进 II 型糖尿病的血糖正常。也已经确定的是, cAMP 增加(例如作为 GLP-1 刺激的结果)促进  $\beta$ -细胞增殖,抑制  $\beta$ -细胞死亡,从而提高胰岛质量。这种对  $\beta$ -细胞质量的积极影响

预期既有益于胰岛素产生不足的 II 型糖尿病,也有益于  $\beta$ -细胞被不适宜的自身免疫应答所破坏的 I 型糖尿病。

[0040] 一些  $\beta$ -细胞 GPCR(包括 GPR119)也存在于下丘脑中,在那里它们调控饥饿、饱感,减少食物摄入,控制或减少体重和能量消耗。因此,由于它们在下丘脑回路内的功能,这些受体的激动剂或反激动剂减轻饥饿,促进饱感,因此调控体重。

[0041] 也已经充分确定的是,代谢疾病对其它生理系统具有负面影响。因此,经常共同形成多种疾病状态(例如“X 综合征”中的 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量不足(inadequate glucose tolerance)、胰岛素抵抗、高血糖、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、血脂异常、肥胖或心血管疾病)或者明显继发于糖尿病的继发性疾病(例如肾病、外周神经病)。因此,预期糖尿病病症的有效治疗将继而有益于这类相互联系疾病状态。

[0042] 本发明的一个实施方案是用于治疗个体的代谢疾病和/或与代谢有关的障碍的方法,其包括给需要这类治疗的个体施用治疗有效量的本发明的化合物或其药物组合物。代谢疾病和与代谢有关的障碍选自但不限于高脂血症、1 型糖尿病、2 型糖尿病、特发性 1 型糖尿病(Ib 型)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、早发 2 型糖尿病(EOD)、青年发病型非典型糖尿病(youth-onset atypical diabetes, YOAD)、年轻人的成人发病型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY)、营养不良相关性糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性卒中、血管成形术后再狭窄、外周血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞(例如坏死和细胞凋亡)、血脂异常、餐后脂血症、葡萄糖耐量降低(IGT)的病症、空腹血糖受损(impaired fasting plasma glucose)的病症、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、肥胖、骨质疏松、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、白内障、糖尿病肾病、肾小球硬化、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、代谢综合征、X 综合征、经前期综合征、冠心病、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、心肌梗塞、短暂脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损(impaired glucose metabolism)的病症、葡萄糖耐量降低的病症、空腹血糖受损的病症、肥胖、勃起功能障碍、皮肤与结缔组织障碍、足部溃疡与溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损(impaired vascular compliance)。

[0043] 本发明的一个实施方案是 GPR119 活性调控剂的治疗益处,其源自增加的 GIP 和 PPY 水平。例如,神经保护、学习与记忆、癫痫和外周神经病。

[0044] GLP-1 和 GLP-1 受体激动剂已经显示对神经变性疾病和其它神经病学障碍的治疗有效。GLP-1 和 exendin-4 已经显示在 PC12 细胞中在生长因子撤出后刺激神经突长出并增加细胞存活。在啮齿类动物的神经变性模型中, GLP-1 和 exendin-4 恢复基底前脑中的胆碱能标记物活性。中心输注 GLP-1 和 exendin-4 也减少小鼠中淀粉样- $\beta$  肽的水平,降低培养的 PC12 细胞中淀粉样前体蛋白的量。GLP-1 受体激动剂已经显示增强大鼠的学习, GLP-1 受体剔除小鼠显示在学习行为方面有缺陷。剔除小鼠也表现对红藻氨酸-诱发的癫痫(其可以通过施用 GLP-1 受体激动剂来预防)的易感性增加。GLP-1 和 exendin-4 也已经显示在治疗吡多辛-诱发的外周神经变性(一种外周感觉神经病的实验模型)中是有效的。

[0045] 葡萄糖-依赖性促胰岛素多肽(GIP)也已经显示影响海马祖细胞的增殖和增强感

觉运动协调与记忆认知。

[0046] 本发明的一个实施方案是 GPR119 活性调控剂的治疗益处。例如, GLP-2 和短肠综合征 (SBS)。多种动物和临床试验研究已经显示, GLP-2 是一种促激素, 其在肠适应中发挥重要作用。它在细胞增殖、细胞凋亡和营养物吸收的调节中的作用也有充分的文献记载。短肠综合征以营养物、水和维生素的吸收障碍为特征, 这是疾病或者手术除去一部分小肠的结果 (例如克罗恩病)。提高肠适应的疗法被认为有益于这种疾病的治疗。事实上, SBS 患者的 II 期研究已经显示, 替度鲁肽 (teduglutide) (一种 GLP-2 类似物) 适度地增加体液和营养物吸收。

[0047] 本发明的一个实施方案是 GPR119 活性调控剂的治疗益处, 其源自增加 GIP 和 PPY 水平。例如, GLP-1、GIP 和骨质疏松。GLP-1 已经显示增加鼠 C- 细胞系 (CA-77) 中降钙素和降钙素相关基因肽 (CGRP) 的分泌和表达。降钙素抑制破骨细胞的骨吸收, 促进骨骼骨的矿化。骨质疏松是一种以骨矿物质密度减少为特征的疾病, 因此 GLP-1 诱导的降钙素增加可能在治疗上是有益的。

[0048] GIP 已经被报道参与成骨细胞中新骨生成标记物 (包括胶原 I 型 mRNA) 的增量调节和增加骨矿物质密度。象 GLP-1 一样, GIP 也已经显示抑制骨吸收。

[0049] 本发明的一个实施方案是 GPR119 活性调控剂的治疗益处, 其源自增加 GIP 和 PPY 水平。例如, PPY 和胃排空。在 PPY 的分泌中涉及位于胰岛的胰多肽 (PP) 细胞上的 GPR119。PPY 已经被报道对各种生理过程具有重要影响, 包括调控胃排空和胃肠蠕动。这些影响延缓消化过程和营养物摄取, 从而预防餐后血糖上升。PPY 能够通过改变下丘脑进食调节肽的表达来抑制食物摄入。过表达 PP 的小鼠表现消瘦表型, 伴有食物摄入减少和胃排空速率降低。

[0050] 按照上述内容, 本发明进一步提供在有需要的个体中预防或改善任意上述疾病或障碍的症状学的方法, 该方法包括给所述个体施用治疗有效量 (参见下文“施用和药物组合物”) 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。就任意上述用途而言, 所需剂量将因施用方式、所要治疗的特定病症和所需效果而异。

#### [0051] 施用和药物组合物

[0052] 一般而言, 本发明的化合物将以治疗有效量经由任何本领域已知的常规的和可接受的方式单独或与一种或多种治疗剂组合施用。治疗有效量可以因疾病的严重性、个体的年龄与相对健康状况、所用化合物的效力和其它因素而异。一般而言, 获得令人满意的结果的全身日剂量为约 0.03 至 2.5mg/kg 体重。较大哺乳动物 (例如人) 的适合的日剂量在约 0.5mg 至约 100mg 的范围内, 适宜例如以一天不超过四次的分剂量或者以延迟方式施用。用于口服施用的合适的单位剂型包含约 1 至 50mg 活性成分。

[0053] 本发明的化合物可以以药物组合物的形式通过任何常规途径施用, 特别是肠内施用, 例如口服施用, 例如以片剂或胶囊的形式施用; 或者胃肠外施用, 例如以可注射的溶液或混悬剂的形式施用; 局部施用, 例如以洗剂、凝胶剂、软膏剂或乳膏剂的形式施用, 或者以鼻用或栓剂形式施用。包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物可按照常规方法通过混合、制粒或包衣方法来制备。例如, 口服组合物可以是片剂或明胶胶囊剂, 其包含活性成分以及 a) 稀释剂, 例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸; b) 润滑剂, 例如二氧化硅、滑

石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和 / 或聚乙二醇 ; 就片剂而言, 还有 c) 粘合剂, 例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和或 / 聚乙烯吡咯烷酮 ; 如果需要, 还有 d) 崩解剂, 例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐, 或泡腾混合物 ; 和 / 或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射组合物可以是等张的含水溶液或混悬液, 栓剂可以从脂肪乳或混悬液来制备。组合物可以被灭菌和 / 或包含辅剂, 例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。此外, 它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。用于透皮应用的合适的制剂包含有效量的本发明的化合物和载体。载体可包括可吸收的药理学上可接受的溶剂以帮助通过宿主皮肤。例如, 透皮装置是绷带的形式, 其包括背衬层、含有化合物与任选的载体的储库, 并任选包括控速屏障 ( 以便历经延长的一段时间以控制的和预定的速率向宿主皮肤递送化合物 ), 和将该装置固定在皮肤上的构件。还可以使用透皮基质制剂。用于局部应用 ( 例如具备应用于皮肤和眼 ) 的合适的制剂优选是本领域所公知的水溶液、软膏剂、乳膏剂或凝胶剂。这类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0054] 本发明的化合物可以以治疗有效量与一种或多种治疗剂组合施用 ( 药物组合 ) 。

[0055] 例如, 与其它抗肥胖药、减食欲药、食欲抑制剂和相关物质能产生协同效应。饮食和 / 或锻炼也能具有协同效应。抗肥胖药包括但不限于载脂蛋白 -B 分泌 / 微粒体甘油三酯转移蛋白 (apo-B/MTP) 抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素 (cholescystokinin) -A (CCK-A) 激动剂、血清素与去甲肾上腺素再摄取抑制剂 ( 例如西布曲明 )、拟交感神经药、 $\beta$  3 肾上腺素能受体激动剂、多巴胺激动剂 ( 例如溴隐亭 )、黑素细胞刺激激素受体类似物、大麻素 1 受体拮抗剂 ( 例如 W02006/047516 中所述的化合物 )、黑色素浓集激素拮抗剂、瘦蛋白类 (OB 蛋白)、瘦蛋白类似物、瘦蛋白受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂酶抑制剂 ( 例如四氢泥泊司它汀 (tetrahydrolipstatin), 即奥利司他 )、减食欲药 ( 例如铃蟾肽激动剂 )、神经肽 -Y 拮抗剂、拟甲状腺素药、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、食欲肽受体拮抗剂、尿皮质素 (urocortin) 结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂、睫状神经营养因子 ( 例如 Axokine<sup>TM</sup> )、人刺鼠色蛋白相关蛋白 (human agouti-related protein, AGRP)、生长素释放肽受体拮抗剂、组胺 3 受体拮抗剂或反激动剂、神经介肽 U 受体激动剂、去甲肾上腺素能减食欲药 ( 例如苯丁胺、吗啡啉等 ) 和食欲抑制剂 ( 例如丁氨苯丙酮 ) 。

[0056] 当本发明的化合物与其它治疗联合使用时, 共同施用的化合物的剂量当然将根据所用的共同施用药物的类型、所用的具体药物、所治疗的病症等而变化。

[0057] 组合制剂或药物组合物可以包含上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种选自以下的活性成分 :

[0058] a) 抗糖尿病药, 例如胰岛素、胰岛素衍生物和拟似物 ; 胰岛素促分泌剂, 例如磺酰脲类, 例如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔 (Amaryl) ; 促胰岛素磺酰脲受体配体, 例如氯茴苯酸类, 例如那格列奈和瑞格列奈 ; 胰岛素增敏剂, 例如蛋白酪氨酸磷酸酶 -1B (PTP-1B) 抑制剂, 例如 PTP-112 ; GSK3 ( 糖原合成酶激酶 -3 ) 抑制剂, 例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445 ; RXR 配体, 例如 GW-0791 和 AGN-194204 ; 钠 - 依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂, 例如 T-1095 ; 糖原磷酸化酶 A 抑制剂, 例如 BAY R3401 ; 双胍类, 例如二甲双胍 ;  $\alpha$  - 葡糖苷酶抑制剂, 例如阿卡波糖 ; GLP-1 ( 胰高血糖素样肽 -1 )、GLP-1 类似物, 例如 Exendin-4 和 GLP-1 拟似物 ; DPPIV ( 二肽基肽酶



IV) 抑制剂, 例如 DPP728、LAF237(维达列汀(vildagliptin)-WO 00/34241 的实施例 1)、MK-0431、沙可列汀(saxagliptin)、GSK23A;AGE 断裂剂;噻唑烷酮衍生物(格列酮), 例如吡格列酮、罗格列酮或在专利申请 WO 03/043985 中被描述为实施例 4 的化合物 19 的 (R)-1-[4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基]-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸、非格列酮型 PPAR  $\gamma$  激动剂, 例如 GI-262570;二酰基甘油乙酰转移酶(DGAT)抑制剂, 例如 WO2005044250、WO 2005013907、WO 2004094618 和 WO 2004047755 中所述的那些;

[0059] b) 降血脂药, 例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 例如洛伐他汀及相关化合物, 例如美国专利 No. 4, 231, 938 中公开的那些, 匹伐他汀, 辛伐他汀及相关化合物, 例如美国专利 No. 4, 448, 784 和 4, 450, 171 中公开的那些, 普伐他汀及相关化合物, 例如美国专利 No. 4, 346, 227 中公开的那些, 西立伐他汀, 美伐他汀及相关化合物, 例如美国专利 No. 3, 983, 140 中公开的那些, 维洛他汀(velostatins), 氟伐他汀, 达伐他汀, 阿托伐他汀, 罗苏伐他汀及美国专利 No. 5, 753, 675 中公开的相关他汀化合物, 利伐他汀(rivastatin), 美国专利 No. 4, 613, 610 中公开的甲羟戊酸内酯(mevalonolactone) 衍生物的吡唑类似物, PCT 申请 WO 86/03488 中公开的甲羟戊酸内酯衍生物的茛类似物, 美国专利 No. 4, 647, 576 中公开的 6-[2-(取代的-吡咯-1-基)-烷基]吡喃-2-酮及其衍生物, Searle 的 SC-45355(一种 3-取代的戊烷二酸衍生物)二氯乙酸盐, PCT 申请 WO 86/07054 中公开的甲羟戊酸内酯的咪唑类似物, 法国专利 No. 2, 596, 393 中公开的 3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物, 欧洲专利申请 No. 0221025 中公开的 2,3-二取代的吡咯、咪唑与噁吩衍生物, 美国专利 No. 4, 686, 237 中公开的甲羟戊酸内酯的萘基类似物, 八氢萘, 例如美国专利 No. 4, 499, 289 中公开的八氢萘, 欧洲专利申请 No. 0, 142, 146 A2 中公开的 mevinolin(洛伐他汀)的酮基类似物, 和美国专利 No. 5, 506, 219 与 5, 691, 322 中公开的喹啉与吡啶衍生物。另外, 在 GB 2205837 中公开了次膦酸化合物, 其可用于抑制 HMG CoA 还原酶, 适合于本文的用途;角鲨烯合成酶抑制剂;FXR(法呢醇 X 受体(farnesoid X receptor)与 LXR(肝 X 受体)配体;考来烯胺;贝特类;烟酸和阿司匹林。

[0060] c) 抗肥胖药或食欲调节药, 例如 CB1 活性调控剂、黑皮质素受体(MC4R)激动剂、黑色素浓集激素受体(MCHR)拮抗剂、生长激素促分泌素受体(GHSR)拮抗剂、甘丙肽受体调控剂、食欲肽拮抗剂、CCK 激动剂、GLP-1 激动剂和其它前胰高血糖素原衍生的肽;NPY1 或 NPY5 拮抗剂、NPY2 与 NPY4 调控剂、促肾上腺皮质激素释放因子激动剂、组胺受体-3(H3)调控剂、 $\alpha$ 2 抑制剂、PPAR  $\gamma$  调控剂、PPAR  $\delta$  调控剂、乙酰-CoA 羧化酶(ACC)抑制剂、11- $\beta$ -HSD-1 抑制剂、脂联素(adipolectin)受体调控剂; $\beta$ 3 肾上腺素能激动剂, 例如 AJ9677(武田公司(Takeda)/迪恩士公司(Dainippon))、L750355(默克公司(Merck))或 CP331648(辉瑞公司(Pfizer))或其它已知的  $\beta$ 3 激动剂, 其公开在美国专利 No. 5, 541, 204、5, 770, 615、5, 491, 134、5, 776, 983 和 5, 488, 064 中, 甲状腺受体  $\beta$  调控剂, 例如 WO 97/21993(U. Cal SF)、WO 99/00353(卡洛生物公司(KaroBio))和 GB98/284425(卡洛生物公司)中公开的甲状腺受体配体, WO 2005011655 中公开的 SCD-1 抑制剂, 脂酶抑制剂, 例如奥利司他或 ATL-962(Alizyme), 血清素受体激动剂(例如 BVT-933(Biovitrum)), 单胺再摄取抑制剂或释放剂, 例如芬氟拉明、右旋芬氟拉明、氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氯苯丁胺(chlorphentermine)、氯福雷司、氯特胺、匹西雷司、西布曲明、右旋苯丙胺、苯丁胺、苯丙醇

胺或吗啡咪, 减食欲药, 例如托吡酯 (强生公司 (Johnson & Johnson))、CNTF (睫状神经营养因子)/Axokine® (Regeneron)、BDNF (脑源性神经营养因子)、瘦蛋白和瘦蛋白受体调控剂、苯丁胺、瘦蛋白、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、芬氟拉明、右旋芬氟拉明、西布曲明、奥利司他、右旋芬氟拉明、吗啡咪、苯丁胺、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、丁氨苯丙酮、托吡酯、安非拉酮、苳非他明、苯丙醇胺或依考匹洋、麻黄碱、伪麻黄碱;

[0061] d) 抗高血压药, 例如髓祥利尿剂, 例如依他尼酸、呋塞米和托塞米; 利尿剂, 例如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氢氯噻嗪、阿米洛利; 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂, 例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利和群多普利; Na-K-ATP 酶膜泵的抑制剂, 例如地高辛; 中性内肽酶 (NEP) 抑制剂, 例如 thiorphan、terteo-thiorphan、SQ29072; ECE 抑制剂, 例如 SLV306; ACE/NEP 抑制剂, 例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲; 血管紧张素 II 拮抗剂, 例如坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦, 特别是缬沙坦; 肾素抑制剂, 例如阿利吉仑、特拉吉仑、地替吉仑、RO 66-1132、RO-66-1168;  $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂, 例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔; 影响收缩力的物质, 例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农; 钙通道阻滞剂, 例如氨氯地平、苳普地尔、地尔硫革、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米; 醛固酮受体拮抗剂; 醛固酮合成酶抑制剂; 和 ET/AII 双重拮抗剂, 例如 WO 00/01389 中公开的那些。

[0062] e) 增加 HDL 的化合物;

[0063] f) 胆固醇吸收调控剂, 例如 Zetia® 和 KT6-971;

[0064] g) Apo-A1 类似物和拟似物;

[0065] h) 凝血酶抑制剂, 例如 Ximelagatran;

[0066] i) 醛固酮抑制剂, 例如阿那曲唑、法倔唑 (fadrazole)、依普利酮;

[0067] j) 血小板聚集抑制剂, 例如阿司匹林、氯吡格雷硫酸氢盐;

[0068] k) 雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调控剂、选择性雄激素受体调控剂;

[0069] l) 化疗药, 例如芳香酶抑制剂例如 femara、抗雌激素、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、烷化剂、抗肿瘤的抗代谢物、铂化合物、降低蛋白激酶活性的化合物例如 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂, 优选在欧洲专利申请 EP-A-0 564 409 中被描述为实施例 21 的伊马替尼 ( $\{N-[5-[4-(4-甲基-哌嗪子基-甲基)-苯甲酰氨基]-2-甲基苯基]-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺\}$ ) 或者在专利申请 WO 04/005281 中被描述为实施例 92 的 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺; 和

[0070] m) 与 5-HT<sub>3</sub> 受体相互作用的物质和 / 或与 5-HT<sub>4</sub> 受体相互作用的物质, 例如在美国专利 No. 5510353 中被描述为实施例 13 的替加色罗、替加色罗马来酸氢盐、西沙必利、西兰色琼;

[0071] n) 治疗烟草滥用的物质, 例如烟碱受体部分激动剂、盐酸丁氨苯丙酮 (也以商标名 Zyban® 公知) 和烟碱替代疗法;

[0072] o) 治疗勃起功能障碍的物质, 例如多巴胺能药物 (例如阿朴吗啡)、ADD/ADHD 剂 (例如 Ritalin®、Strattera®、Concerta® 和 Adderall®);

[0073] p) 治疗酒精中毒的药物, 例如阿片类拮抗剂 (例如纳曲酮 (也以商标名 ReVia®

公知)和纳美芬)、双硫醒(也以商标名 Antabuse® 公知)和阿坎酸(也以商标名 Campral® 公知)。另外,也可以共同施用减少酒精戒除症状的药物,例如苯并二氮杂䓬类、 $\beta$ -阻滞剂、可乐定、卡马西平、普加巴林和加巴喷丁(Neurontin®);

[0074] q) 其它有用的药物,包括抗炎药(例如 COX-2 抑制剂);抗抑郁药(例如盐酸氟西汀(Prozac®));认知改善剂(例如盐酸多奈哌齐(Aircept®)和其它乙酰胆碱酯酶抑制剂);神经保护剂(例如美金刚);抗精神病药物(例如齐拉西酮(Geodon®)、利培酮(Risperdal®)和奥氮平(Zyprexa®));

[0075] 或者,在每种情况下,其药学上可接受的盐;以及任选地药学上可接受的载体。

[0076] 本发明还提供了药物组合产品,例如药盒,包含 a) 第一种物质,其是本文所公开的本发明的化合物,为游离形式或药学上可接受的盐形式,和 b) 至少一种共用物质。药盒可以包含施用说明书。

[0077] 本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”意指包括向单个患者施用所选择的多种治疗剂,并且意欲包括其中所述治疗剂不必通过相同施用途径或在相同时间施用的治疗方案。

[0078] 本文所用的术语“药物组合产品”意指混合或组合一种以上活性成分所得的产物,包括活性成分的固定与非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分、例如式 I 化合物和共用物质以单个实体或剂量的形式被同时施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分、例如式 I 化合物和共用物质以独立实体的形式被同时、并行或没有具体的时间限制地先后施用于患者,其中这类施用在患者机体中提供治疗有效水平的两种化合物。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

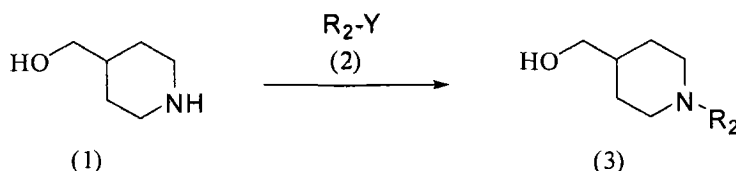
[0079] 制备本发明的化合物的方法

[0080] 本发明还包括本发明的化合物的制备方法。当在终产物中需要这些基团时,在所述的反应中可能有必要保护反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、巯基或羧基,以避免它们不希望地参与反应。可以按照标准实践使用常规保护基团,例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991。

[0081] 在以下方案中,多种制备本发明化合物的方法是说明性的。本领域技术人员应当理解,这些方法只是代表性的,绝不包括制备本发明化合物的所有方法。

[0082] 反应方案 I

[0083]

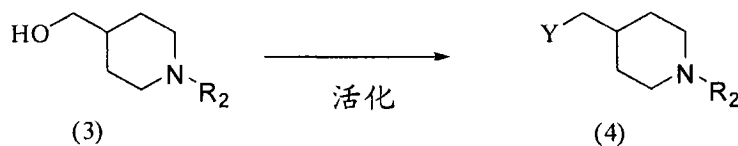


[0084] 其中  $R_2$  如本发明概述中所述。式 3 化合物可按反应方案 I 制备,通过式 1 化合物与式 2 化合物(其中 Y 是离去基团并指氯、溴、碘、三氟甲磺酸盐、全氟丁基磺酸盐、碳酸盐或本领域技术人员熟悉的其他适宜的离去基团)在适宜的溶剂例如 DMF、DMA、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  等中,在适宜的碱例如  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NEt}_3$  等存在下反应。反应在约  $-20^\circ\text{C}$  至约  $140^\circ\text{C}$  的温度下进行,可需 24 小时完成。在本方案中,应理解指定基团  $R_2$  可以是如发明概述中定义的基团的

保护形式,其可在本方案完成后或在方案的中间被脱保护或被处理成最终化合物。

[0085] 反应方案 II

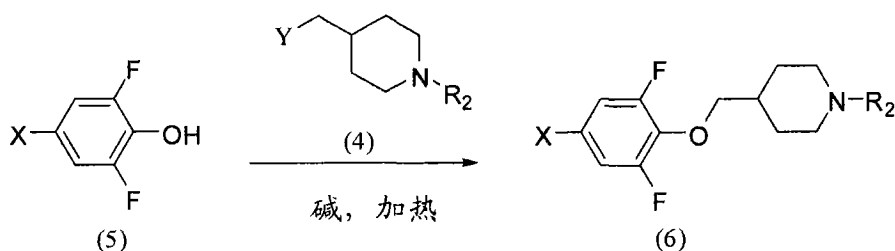
[0086]



[0087] 其中 Y 指离去基团例如烷基磺酸酯、卤化物或本领域技术人员熟悉的其他适宜基团,  $R_2$  如本发明概述中所定义。可按照反应方案 II 制备式 4 化合物,通过式 3 化合物与甲磺酰氯、 $\text{SOCl}_2$  等在例如  $\text{NEt}_3$ 、 $\text{Et}_3\text{NiPr}_2$  等的碱存在或不存在下,在例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{AcOEt}$  等的溶剂中反应。反应在约  $-20^\circ\text{C}$  至约  $40^\circ\text{C}$  的温度下进行,并需 24h 完成。

[0088] 反应方案 III

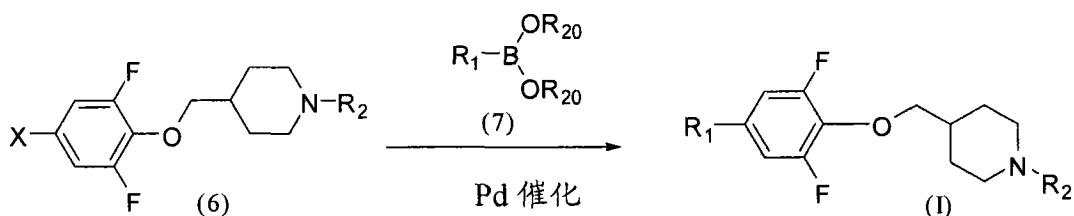
[0089]



[0090] 式 6 化合物可按反应方案 III 制备,通过式 5 化合物 (其中 X 指氯、溴、碘、三氟甲磺酸盐、全氟丁基磺酸盐等) 与式 4 化合物 (其中 Y 指离去基团如烷基磺酸酯、卤化物或其他本领域技术人员熟悉的适宜基团) 在适宜溶剂例如 DMF、THF、 $\text{CH}_3\text{CN}$  等中,并且在适宜的碱例如  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaH}$  等存在下反应。反应在约  $50^\circ\text{C}$  至约  $140^\circ\text{C}$  的温度下进行,可需 24h 完成。

[0091] 反应方案 IV

[0092]



[0093] 式 I 化合物可按照反应方案 IV 制备,通过式 6 化合物 (其中 X 指氯、溴、碘、三氟甲磺酸盐、全氟丁基磺酸盐等) 与式 7 化合物 (其中  $R_1$  如本发明概述中所述,并且  $\text{B}(\text{OR}_{20})_2$  指硼酸或硼酸酯例如硼酸频哪醇酯等) 使用本领域技术人员熟知的 Pd 方法。反应在约  $-78^\circ\text{C}$  至约  $100^\circ\text{C}$  的温度下进行,并且可需 24h 完成。

[0094] 本发明化合物合成的详细描述在下文的实施例中给出。

[0095] 制备本发明的化合物的另外的方法

[0096] 通过使游离碱形式的化合物与药学上可接受的无机或有机酸反应可以制备本发明的化合物的药学上可接受的酸加成盐。或者,通过使游离酸形式的化合物与药学上可接受的无机或有机碱反应可以制备本发明化合物的药学上可接受的碱加成盐。或者,使用起始原料或中间体的盐可以制备盐形式的本发明化合物。

[0097] 可以分别由相应的碱加成盐或酸加成盐制备游离酸或游离碱形式的本发明化合

物。例如,可以通过用适合的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理来将酸加成盐形式的本发明化合物转化为相应的游离碱。可以通过用适合的酸(例如盐酸等)处理来将碱加成盐形式的本发明化合物转化为相应的游离酸。

[0098] 可以通过在适合的惰性有机溶剂(例如乙腈、乙醇、二噁烷水溶液等)中在 0-80°C 下用还原剂(例如硫、二氧化硫、三苯膦、硼氢化锂、硼氢化钠等)处理由本发明的化合物的 N-氧化物制备非氧化形式的本发明化合物。

[0099] 可以通过本领域普通技术人员已知的方法(例如,进一步的详述可参见 Saulnier 等人(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第 4 卷, 第 1985 页)制备本发明的化合物的前药衍生物。例如,适宜的前药可以通过将未衍生化的本发明化合物与适合的氨甲酰化试剂(例如 1,1-酰氧基烷基碳酸酐氯(carbanochloridate)、对-硝基苯基碳酸酯等)反应来制备。

[0100] 可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备本发明的化合物的被保护的衍生物。可用于产生保护基和除去保护基的技术的详细描述可见于 T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 第 3 版, John Wiley and Sons, Inc., 1999。

[0101] 本发明的化合物可以在本发明的制备过程中方便地制备为或形成溶剂合物(例如水合物)。可以使用有机溶剂例如二噁烯、四氢呋喃或甲醇通过从水/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备本发明的化合物的水合物。

[0102] 可通过以下方法制备本发明的化合物的单个立体异构体:将化合物的外消旋混合物与旋光活性拆分剂反应以形成一对非对映立体异构体化合物对,分离非对映体并回收旋光纯的对映体。尽管对映体的拆分可以使用本发明的化合物的共价非对映体衍生物来进行,但优选可离解的复合物(例如结晶性非对映体盐)。非对映体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等),利用这些差异可以很容易地进行分离。非对映体可以通过色谱法分离,或者优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术进行分离。然后,通过任何不会导致外消旋化的实用方法回收旋光纯的对映体以及拆分剂。可用于从它们的外消旋混合物中拆分化合物的立体异构体的技术的更详细描述可见于 Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981。

[0103] 总之,式 I 化合物可通过下述方法制备,该方法涉及:

[0104] (a) 反应方案 I、II、III 和 IV 的方法;和

[0105] (b) 任选将本发明的化合物转化为药学上可接受的盐;

[0106] (c) 任选将本发明的化合物的盐形式转化为非盐形式;

[0107] (d) 任选将本发明的化合物的非氧化形式转化为药学上可接受的 N-氧化物;

[0108] (e) 任选将本发明的化合物的 N-氧化物形式转化为其非氧化形式;

[0109] (f) 任选从异构体混合物中拆分本发明的化合物的单个异构体;

[0110] (g) 任选将未衍生化的本发明的化合物转化为药学上可接受的前药衍生物;和

[0111] (h) 任选将本发明的化合物的前药衍生物转化为其未衍生化的形式。

[0112] 在没有具体描述原料的生产的情况下,这些化合物是已知的或者可以类似于本领域已知的方法或如下文实施例中所公开的那样加以制备。

[0113] 本领域技术人员应当理解的是,上述转化仅仅是制备本发明的化合物的方法的代

表,可以相似地采用其它公知的方法。

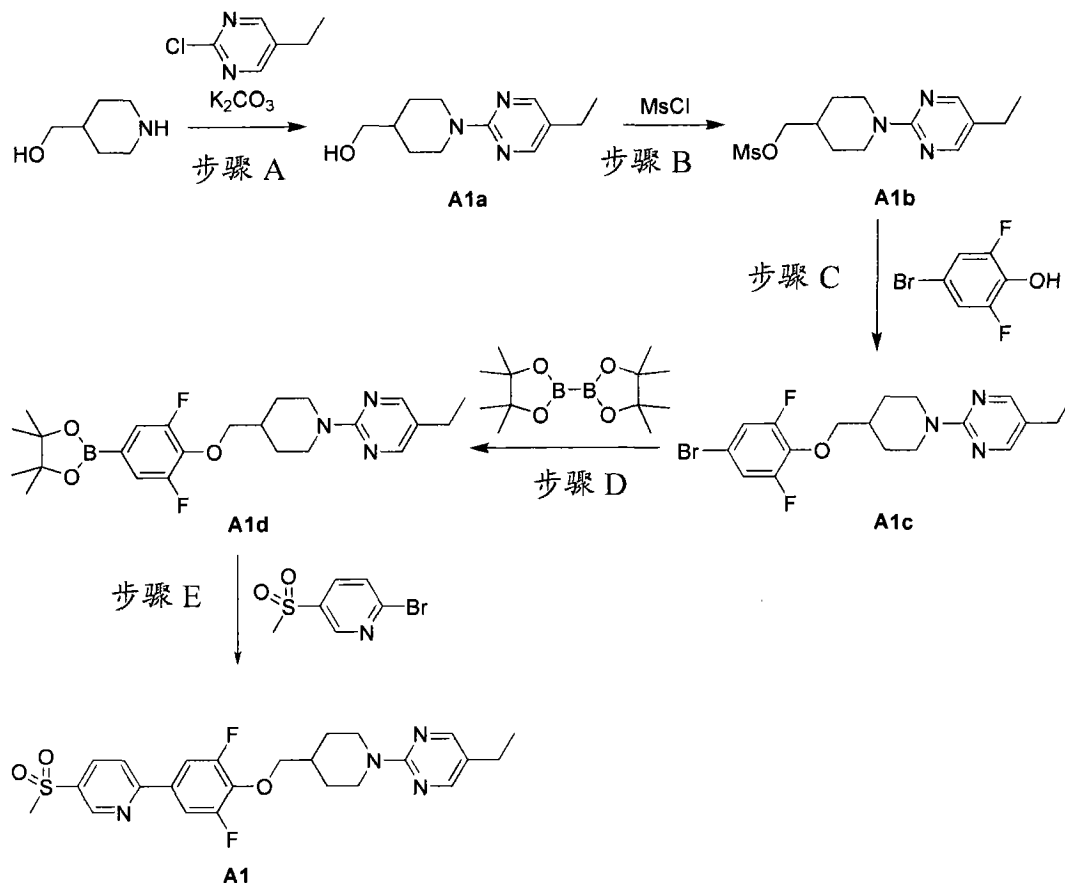
### 实施例

[0114] 通过阐述了本发明的化合物的制备的以下实施例进一步非限制性地说明了本发明。

[0115] 实施例 A1

[0116] 2-(4-((2,6-二氟-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶

[0117]



[0118] 步骤 A: 将哌啶甲醇 (10.7g, 93mmol) 溶于 DMA (60mL) 中, 用 2-氯-5-乙基嘧啶 (14.57g, 102mmol) 和  $K_2CO_3$  (19.3g, 140mmol) 处理, 并加热至 130 °C 过夜。滤除固体, 用 DMA 洗涤并弃去。蒸发滤液, 粗品用闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到黄色油状物 (1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇 A1a:  $^1H-NMR$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.16 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 2H), 3.53 (d,  $J$  = 6.0Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.45 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.18 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H); MS 计算值  $[M+H]^+ C_{12}H_{20}N_3O$ : 222.1, 实测值: 222.1。

[0119] 步骤 B: 将中间体 A1a (10g, 45.2mmol) 溶于  $CH_2Cl_2$  (70mL) 中, 用  $NEt_3$  (12.6mL, 90.4mmol) 处理并冷却至 0 °C。滴加甲磺酰氯 (3.9mL, 50mmol), 混合物室温下搅拌 2.5h。然后将混合物倾至 1M HCl 中, 并用  $CH_2Cl_2$  (3x) 萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并真空浓缩。将粗品用 EtOAc/ 己烷重结晶得到白色固体状的 (1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯 A1b:  $^1H-NMR$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.39 (s, 2H), 5.03-4.99 (m,

2H), 4.11 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ :300.1, 实测值:300.1。

[0120] 步骤 C: 向 4-溴-2,6-二氟苯酚 (1.15g, 5.5mmol) 和中间体 A1b (1.50g, 5.0mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.50g, 7.7mmol)。将得到的混悬液加热至  $90^\circ\text{C}$  持续 2h, 冷却至室温, 并用  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 稀释。混合物用 EtOAc (3x40mL) 萃取, 并将合并的有机相用盐水洗涤,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并真空浓缩。闪电色谱纯化 (EtOAc/己烷梯度) 得到静置后可固化的无色油状物 2-(4-((4-溴-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶 A1c:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.19$  (s, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 4.77 (br d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H), 3.98 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (td,  $J = 14.4, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 2.47 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (br d,  $J = 14.4\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (qd,  $J = 14.4, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 1.21 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -126.00$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}$ :412.1, 实测值:412.1。

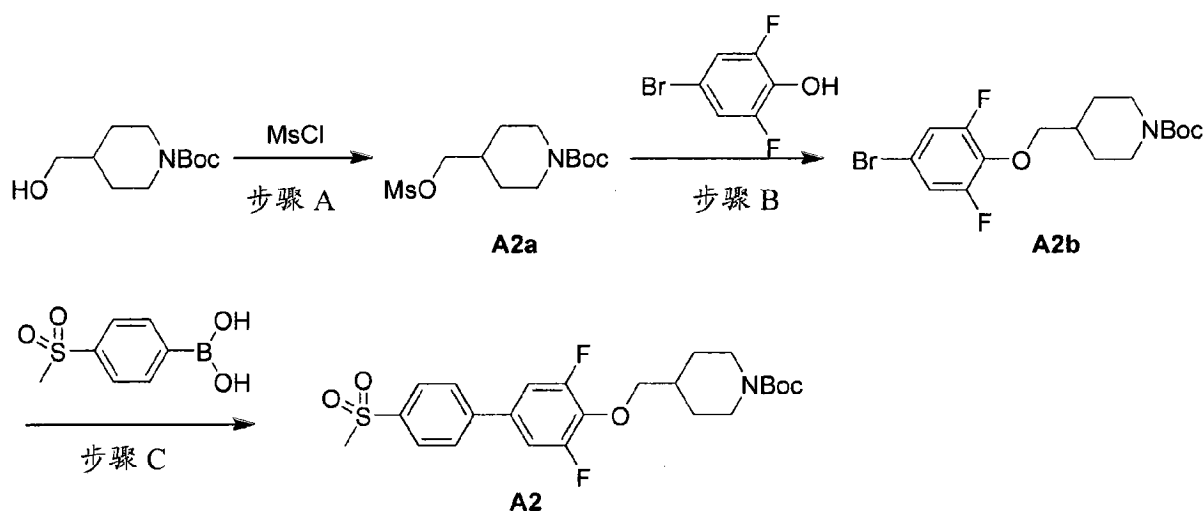
[0121] 步骤 D: 向中间体 A1c (1.03g, 2.5mmol) 在 DMSO (20mL) 中的溶液中加入双戊酰二硼 (706mg, 2.8mmol)、醋酸钾 (740mg, 7.5mmol)、和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡 (II) (95mg, 5mol%)。将混合物加热至  $80^\circ\text{C}$  持续 2.5h。溶液冷却至室温, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 稀释, 并用 EtOAc (3x30mL) 萃取。有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥并真空浓缩。通过闪电色谱纯化 (EtOAc/己烷梯度) 得到无色油状物 2-(4-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶 A1d:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.16$  (s, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 4.75 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H), 4.03 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (td,  $J = 12.8, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 2H), 1.32 (s, 12H), 1.18 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -129.18$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ :460.3, 实测值:460.3。

[0122] 步骤 E: 反应瓶中加入中间体 A1d (344mg, 0.75mmol)、2-溴-5-(甲基磺酰基)吡啶 (199mg, 0.84mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡 (II) (38mg, 6mol%) 和干燥二噁烷 (1.5mL)。向溶液中加入 1M  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1mL, 1.0mmol) 水溶液, 二相混合物接受微波辐照 ( $120^\circ\text{C}$ , 15min)。混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (20mL) 稀释并用 EtOAc (3x25mL) 萃取。有机相用盐水 (10mL) 洗涤,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并真空浓缩。通过闪电色谱纯化 (EtOAc/己烷梯度) 得到白色结晶粉末的标题化合物 (实施例 A1):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.16$  (dd,  $J = 2.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 (dd,  $J = 8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 4.78 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.14 (s, 3H), 2.92 (td,  $J = 12.8, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 2.46 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.11 (m, 1H), 1.96 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H), 1.36 (qd,  $J = 12.4, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 1.19 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -126.56$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ :489.2, 实测值:489.2。

[0123] 实施例 A2

[0124] 4-((3,5-二氟-4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0125]



[0126] 步骤 A: 4-((甲基磺酰基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 A2a 是从 4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30g, 139mmol) 起始, 按照用于制备中间体 A1b 所述的相同方法制备的。MS 计算值  $[M-Boc+2H]^+C_8H_{16}NO_5S$ : 238.3, 实测值: 238.0。该产物不经纯化使用。

[0127] 步骤 B: 4-((4-溴-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 A2b 是从 4-溴-2,6-二氟苯酚 (1.67g, 8mmol) 和中间体 A2a (2.35g, 8mmol) 起始, 按照用于制备中间体 A1c 所述的相同方法制备的。MS 计算值

[0128]  $[M+Na]^+C_{17}H_{22}BrF_2NNaO_3$ : 428.1, 实测值: 428.2。该产物不经纯化使用。

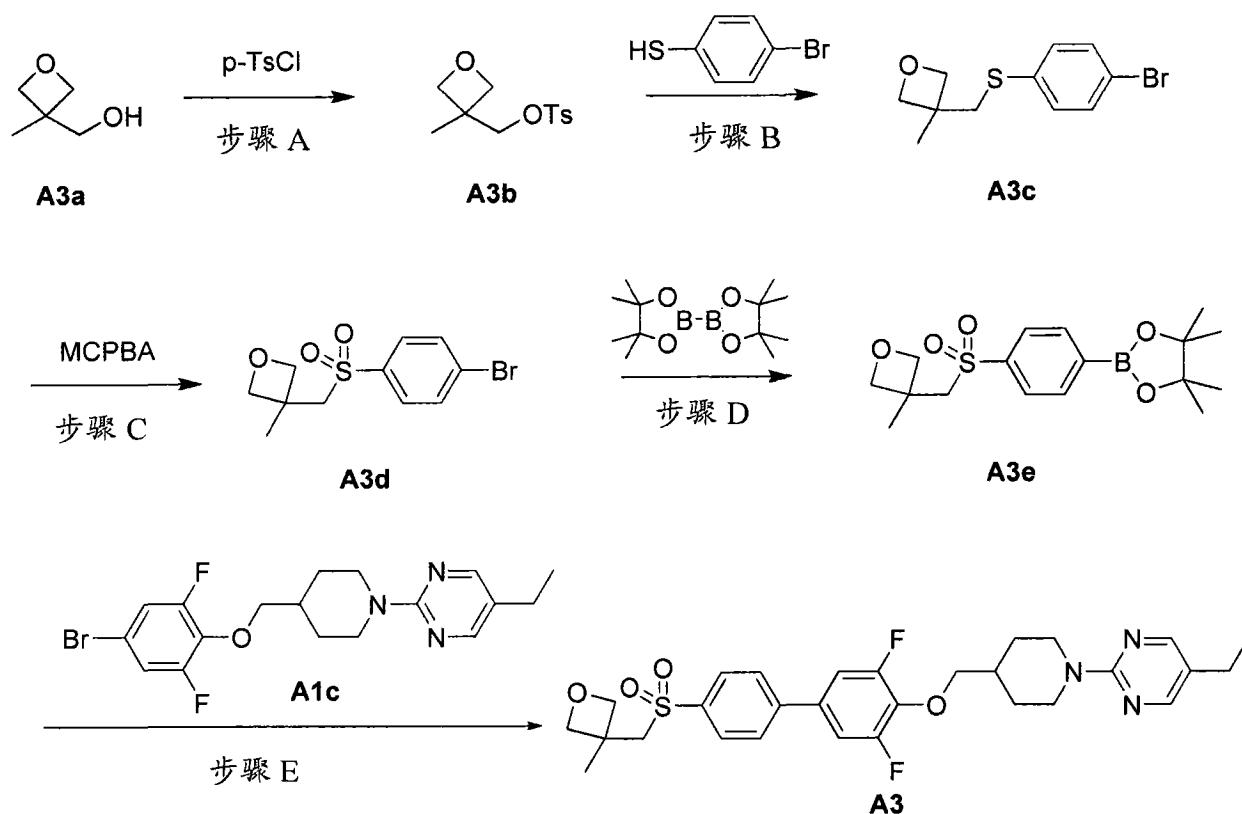
[0129] 步骤 C: 中间体 A2b (20.3mg, 0.05mmol)、4-(甲磺酰基)苯硼酸 (12.0mg, 0.06mmol)、 $Na_2CO_3$  (15.9mg, 0.15mmol) 和  $Pd(PPh_3)_4$  (1.7mg, 0.0015mmol) 在  $H_2O$  (0.24mL)、 $EtOH$  (0.18mL) 和  $DME$  (0.72mL) 中的混合物在氮气氛围下接受微波辐照 (180°C, 10min)。冷却后, 混合物用  $MeCN$  稀释并滤过。滤液用反相 HPLC 纯化得到标题化合物 (实施例 A2):  $^1H-NMR$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.01 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.04 (d,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.76 (t,  $J$  = 12.4Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (m, 2H);  $^{19}F-NMR$  (376.5MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -126.74; MS 计算值  $[M+Na]^+C_{24}H_{29}F_2NNaO_5S$ : 504.2, 实测值: 504.1。

[0130] 实施例 A3

[0131] 2-(4-((3,5-二氟-4'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶

[0132]





[0133] 步骤 A: 向对甲苯磺酰氯 (14.3g, 75mmol) 在吡啶 (60mL) 中的溶液中在 10min 时间缓慢加入 3-甲基-3-氧杂环丁烷甲醇 A3a (5.1g, 50mmol)。得到的混悬液室温下搅拌 1.5h, 并倾至剧烈搅拌的冰水 (300mL) 中。将浆状物搅拌 45min。过滤收集固体, 用冰冷的 H<sub>2</sub>O (100mL) 洗涤, 并在高真空度下干燥得到白色粉末状的 (3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基 4-甲基苯磺酸酯 A3b。该化合物不经进一步纯化用于下一步。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.83 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.39 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.36 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

[0134] 步骤 B: 将中间体 A3b (1.75g, 6.8mmol)、4-溴苯硫酚 (1.25g, 6.6mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.25g, 10mmol) 混悬于干燥的 DMF (12mL) 中, 并加热至 80℃ 持续 1.5h。将混合物冷却, 用 H<sub>2</sub>O (50mL) 稀释, 并用 Et<sub>2</sub>O (3x 30mL) 萃取。合并的有机相用 2M 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15mL) 洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并真空浓缩得到黄色油状的粗品 3-((4-溴苯基硫代)甲基)-3-甲基氧杂环丁烷 A3c。该化合物不经进一步纯化用于下一步。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.34 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.31 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.33 (s, 3H); MS 计算值 [M+H]<sup>+</sup>C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrOS : 273.0, 实测值 : 273.0。

[0135] 步骤 C: 向中间体 A3c (1.8g, 6.6mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) 中的溶液中一小份一小份地加入间氯过氧苯甲酸 (max. 77%, 3.5g, 约 15.6mmol) 直至全部转化成砜 (LC-MS)。搅拌该混合物另外 4h, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40mL) 稀释, 并相继用 H<sub>2</sub>O (50mL)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30mL)、10% NaHSO<sub>3</sub> (15mL) 和 H<sub>2</sub>O (30mL) 洗涤。有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 将溶剂真空除去得到白色固体状的粗品 3-((4-溴苯基磺酰基)甲基)-3-甲基氧杂环丁烷 A3d。该化合物不经进一步纯化用于下一步。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.72 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.35 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.61 (s, 3H); MS 计算值 [M+H]<sup>+</sup>C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrO<sub>3</sub>S : 305.0, 实测值 : 304.9。

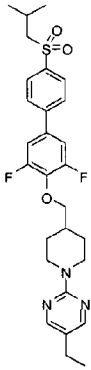
[0136] 步骤 D: 向中间体 A3d (1.94g, 6.4mmol) 在 DMSO (45mL) 中的溶液中加入双戊酰二硼 (1.7g, 6.7mmol)、醋酸钾 (1.9g, 19mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (233mg, 5mol%)。将混合物加热至 80℃ 持续 3h。然后, 将溶液冷却至室温, 用 H<sub>2</sub>O (100mL) 稀释并用 EtOAc (4x50mL) 萃取。有机层用 H<sub>2</sub>O (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并真空浓缩。闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到白色结晶粉末状的 4,4,5,5-四甲基-2-(4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基磺酰基)苯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 A3e: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.02 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.39 (s, 12H); MS 计算值 [M+H]<sup>+</sup>C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BO<sub>5</sub>S: 353.2, 实测值: 353.2。

[0137] 步骤 E: 史密斯反应瓶中加入中间体 A1c (50mg, 0.12mmol)、中间体 A3e (46mg, 0.14mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (9mg, 10mol%) 和干燥的二噁烷 (1.5mL)。向溶液中加入 2M Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.15mL, 0.3mmol) 水溶液, 该二相混合物接受微波辐照 (120℃, 10min)。混合物在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 EtOAc (15mL) 之间分配, 并且用盐水洗涤有机相 (10mL), MgSO<sub>4</sub> 干燥并真空浓缩。闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到浅黄色粉末状的标题化合物 (实施例 A3): <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.18 (s, 2H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0Hz, 2H), 4.78 (d, J = 13.2Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.43 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.07 (d, J = 6.8Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.8Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.8Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.36 (qd, J = 12.2, 4.0Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6Hz, 3H); <sup>19</sup>F-NMR (376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -126.60; MS 计算值 [M+H]<sup>+</sup>C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 558.2, 实测值: 558.2。

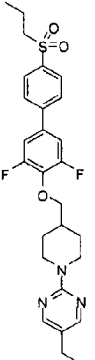
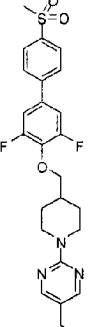
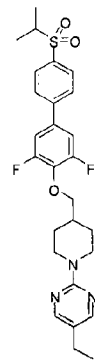
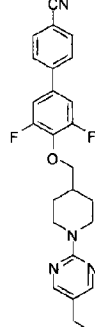
[0138] 通过重复以上实施例 A1-A3 中所描述的方法, 使用适宜的起始原料, 得到了表 1 中鉴定的以下式 I 化合物:

[0139] 表 1

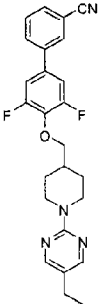
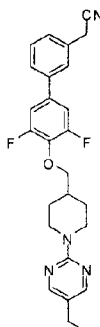
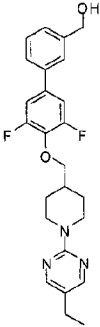
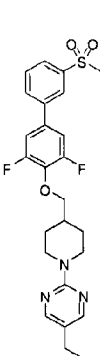
[0140]

实 施 例#	结 构	NMR 和/或 ESMS
A4		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8.20 (s, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (七重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.38 (qd, J = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H); <sup>19</sup> F-NMR (376.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = -126.73; MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 530.2, 实测值: 530.3。

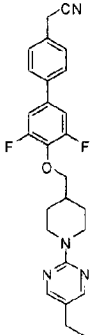
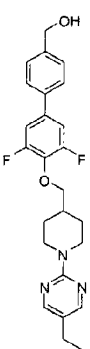
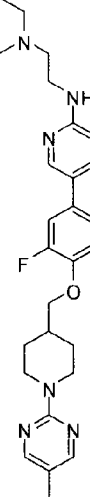
[0141]

A5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.19$ (s, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.94 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.48 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.38 (qd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -126.72$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 516.2, 实测值: 516.2。
A6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.11$ (s, 2H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (td, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 2H), 1.29 (qd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -126.68$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 488.2, 实测值: 488.2。
A7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.11$ (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.16 (septet, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.86 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (dd, $J = 13.6, 2.8$ Hz, 2H), 1.29 (qd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz), 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -126.74$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 516.2, 实测值: 516.2。
A8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.11$ (s, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.85 (td, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 2H), 1.29 (qd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -126.68$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : 435.2, 实测值: 435.2。

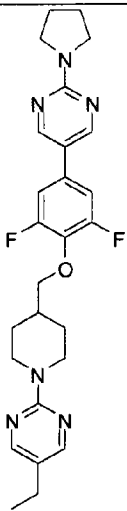
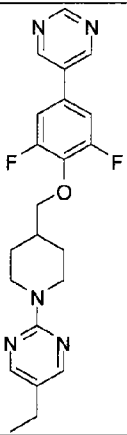
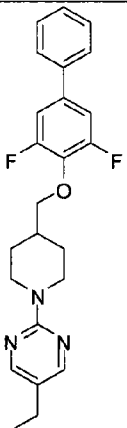
[0142]

A9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.18$ (s, 2H), 7.78 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.92 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.36 (qd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -126.66$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : 435.2, 实测值: 435.2。
A10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.92 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.36 (qd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.37$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : 449.2, 实测值: 449.2。
A11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.77 (m, 4H), 4.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.92 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.36 (qd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.78$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : 440.2, 实测值: 440.2。
A12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 8.07 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (ddd, $J = 7.6, 1.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 7.6, 1.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.36 (qd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -126.72$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 488.2, 实测值: 488.2。

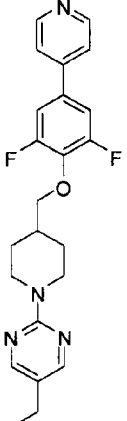
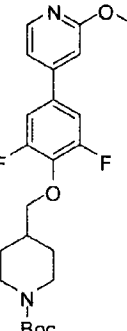
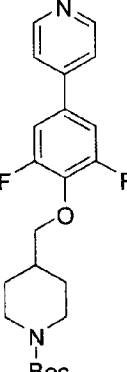
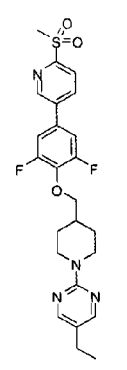
[0143]

A13		<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta = 8.17</math> (s, 2H), 7.52 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 2H), 7.40 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 2H), 7.12 (d, <math>J = 9.2</math> Hz, 2H), 4.77 (d, <math>J = 13.2</math> Hz, 2H), 4.03 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.92 (td, <math>J = 12.8, 2.8</math> Hz, 2H), 2.46 (q, <math>J = 7.6</math> Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, <math>J = 13.2</math> Hz, 2H), 1.36 (qd, <math>J = 12.4, 4.0</math> Hz, 2H), 1.18 (t, <math>J = 7.6</math> Hz, 3H); <math>^{19}\text{F-NMR}</math> (376.5 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta = -127.47</math>; MS 计算值 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> <math>\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}</math>: 449.2, 实测值: 449.3。</p>
A14		<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta = 8.17</math> (s, 2H), 7.51 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 2H), 7.44 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 2H), 7.13 (d, <math>J = 9.2</math> Hz, 2H), 4.77 (d, <math>J = 13.2</math> Hz, 2H), 4.74 (d, <math>J = 6.0</math> Hz, 2H), 4.03 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 2H), 2.92 (td, <math>J = 12.8, 2.8</math> Hz, 2H), 2.46 (q, <math>J = 7.6</math> Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, <math>J = 12.8</math> Hz, 2H), 1.69 (t, <math>J = 6.0</math> Hz, 1H), 1.36 (qd, <math>J = 12.4, 4.0</math> Hz, 2H), 1.18 (t, <math>J = 7.6</math> Hz, 3H); <math>^{19}\text{F-NMR}</math> (376.5 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta = -127.78</math>; MS 计算值 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> <math>\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2</math>: 440.2, 实测值: 440.3。</p>
A15		<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta = 8.34</math> (d, <math>J = 2.8</math> Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.72 (dd, <math>J = 8.8, 2.8</math> Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.67 (t, <math>J = 5.6</math> Hz, 1H), 6.55 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.97 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 2H), 3.58 (t, <math>J = 4.8</math> Hz, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.43 (m, 8H), 2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, <math>J = 7.6</math> Hz, 3H); MS 计算值 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> <math>\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2</math>: 539.3, 实测值: 538.8。</p>

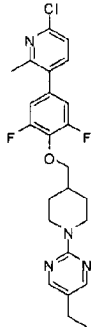
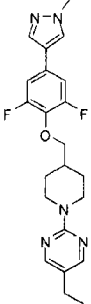
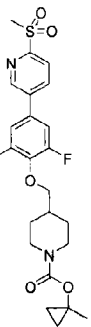
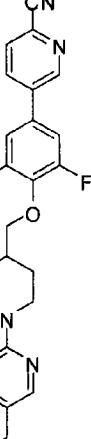
[0144]

A16		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.71 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O: 481.2, 实测值: 480.9.</p>
A17		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.19 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 412.2, 实测值: 412.2.</p>
A18		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.23 (s, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.38 (tt, <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: 410.2, 实测值: 409.9.</p>

[0145]

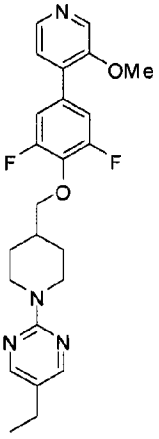
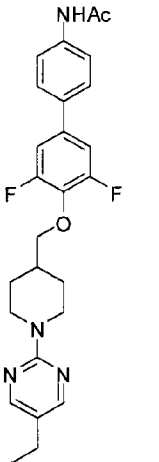
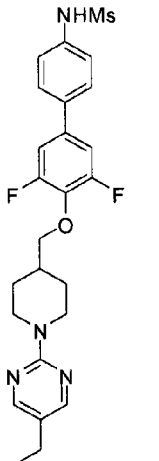
A19		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.64 (m, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (m, 4H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H]<sup>+</sup>C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O: 411.2, 实测值: 411.2.</p>
A20		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.22 (dd, <i>J</i> = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.16 (m, 2H); MS 计算值[M+H]<sup>+</sup>C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 435.2, 实测值: 435.2.</p>
A21		<p>MS 计算值[M+H]<sup>+</sup>C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 405.2, 实测值: 405.2.</p>
A22		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.86 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.78 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.93 (td, <i>J</i> = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.37 (qd, <i>J</i> = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H); <sup>19</sup>F-NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -125.76; MS 计算值[M+H]<sup>+</sup>C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 489.2, 实测值: 489.2.</p>

[0146]

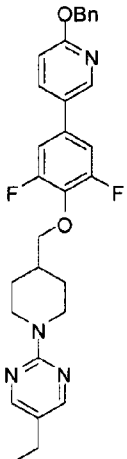
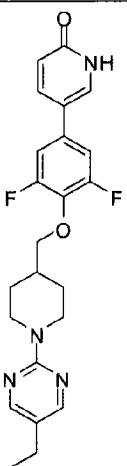
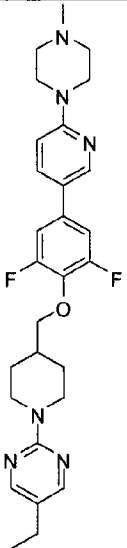
A23		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.20$ (s, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.95 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.39 (qd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.15$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ : 459.2, 实测值: 459.2。
A24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.10$ (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.39 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.27 (qd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -128.06$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ : 414.2, 实测值: 414.2。
A25		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.79$ (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.24-3.97 (br. d, 2H), 3.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -125.84$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 481.2, 实测值: 481.1。
A26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta = 9.15$ (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ : 436.2, 实测值: 436.2。

[0147]

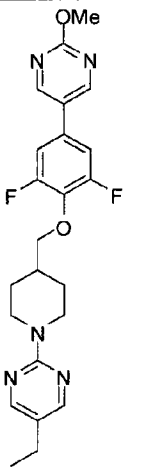
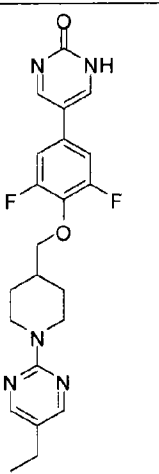
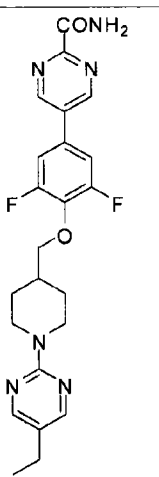


A27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 8.22 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.36 (dd, $J$ = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J$ = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : 441.2, 实测值: 441.3.
A28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 10.07 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.65 (s, 4H), 7.46 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.00 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : 467.2, 实测值: 467.3.
A29		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 9.92 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.00 (d, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 503.2, 实测值: 503.3.

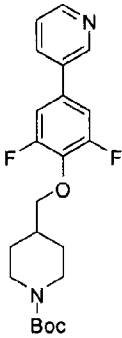
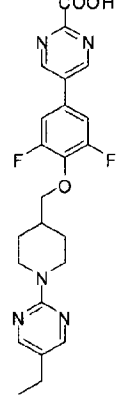
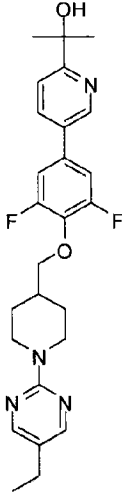
[0148]

A30		<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> = 8.54 (dd, <math>J</math> = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.08 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.97 (dd, <math>J</math> = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.01 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, <math>J</math> = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, <math>J</math> = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> <math>\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2</math>: 517.2, 实测值: 517.3.</p>
A31		<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> = 11.95 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.85 (dd, <math>J</math> = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.40 (d, <math>J</math> = 9.6 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.97 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (q, <math>J</math> = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.12 (t, <math>J</math> = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> <math>\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2</math>: 427.2, 实测值: 427.1.</p>
A32		<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> = 8.47 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.88 (dd, <math>J</math> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.89 (d, <math>J</math> = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.98 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, <math>J</math> = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> <math>\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}</math>: 509.3, 实测值: 508.9.</p>

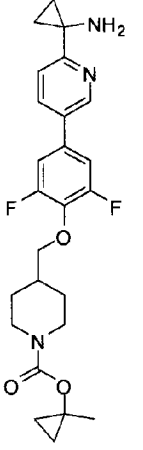
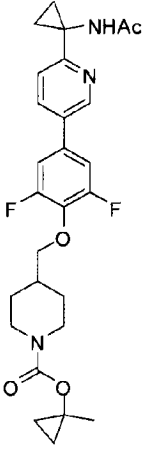
[0149]

A33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ = 8.97 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.02 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> : 442.2, 实测值: 442.3。
A34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ = 12.35 (s, 1H), 8.68 (bs, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.53 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.98 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> : 428.2, 实测值: 428.2。
A35		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ = 9.30 (s, 2H), 8.26 (bs, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.84 (m, 3H), 4.66 (m, 2H), 4.07 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> : 455.2, 实测值: 455.3。

[0150]

A36		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 9.02 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, $J$ = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (ddd, $J$ = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (m, 3H), 4.03 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_3$ : 427.2, 实测值: 427.2.
A37		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 9.32 (s 2H), 8.24 (s, 2H), 7.84 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.08 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ : 456.2, 实测值: 456.1.
A38		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8.82 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.09 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.03 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : 469.2, 实测值: 469.2.

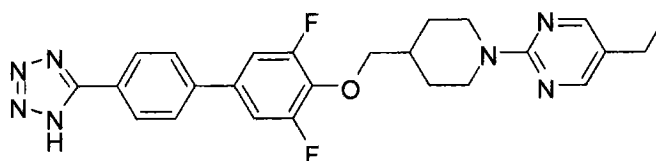
[0151]

A39		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8.75 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 4.00 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.59 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ : 458.2, 实测值: 469.2.
A40		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 8.76 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 5H), 1.15 (m, 4H), 0.76 (m, 2H), 0.59 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ : 500.2, 实测值: 500.2.

[0152] 实施例 B1

[0153] 2-(4-((3,5-二氟-4'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶

[0154]

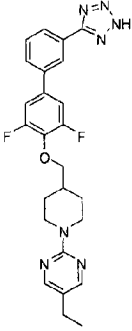
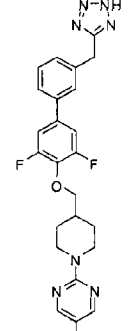


[0155] 压力容器中加入实施例 A8 (73mg, 0.17mmol)、二丁基氧化锡 (7mg, 15mol%)、叠氮基三甲基硅烷 (43  $\mu\text{L}$ , 0.17mmol) 和干燥的甲苯 (3mL)。将容器密封并加热至 110 $^{\circ}\text{C}$  持续 24h。使溶液冷却至室温,并用闪电色谱纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  梯度) 得到类白色粉末的标题化合物 (实施例 B1):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  = 8.28 (s, 2H), 8.16 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 9.6Hz, 2H), 4.71 (d,  $J$  = 13.0Hz, 2H), 4.09 (d,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 2.93 (td,  $J$  = 12.8, 2.4Hz, 2H), 2.47 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.89 (dd,  $J$  = 12.8, 2.4Hz, 2H), 1.29 (qd,  $J$  = 12.8, 3.6Hz, 2H), 1.17 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  = -127.54; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 478.2, 实测值: 478.2.

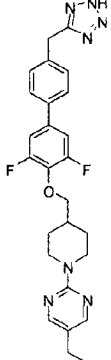
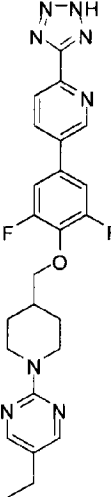
[0156] 通过重复以上实施例 B1 中所描述的方法, 使用适宜的起始原料, 得到如表 2 中鉴定的以下式 I 化合物:

[0157] 表 2

[0158]

实施例#	结构	NMR 和/或 ESMS
B2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ = 8.33 (t, $J$ = 1.6 Hz, H), 8.23 (s, 2H), 8.06 (ddd, $J$ = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (ddd, $J$ = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 9.6 Hz, 2H), 4.67 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.05 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (td, $J$ = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.24 (qd, $J$ = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 1.13 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ = -127.49; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 478.2, 实测值: 478.2.
B3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ = 8.24 (s, 2H), 7.68 (t, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J$ = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, $J$ = 9.6 Hz, 2H), 7.42 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J$ = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (td, $J$ = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.25 (qd, $J$ = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ = -127.79; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.2.

[0159]

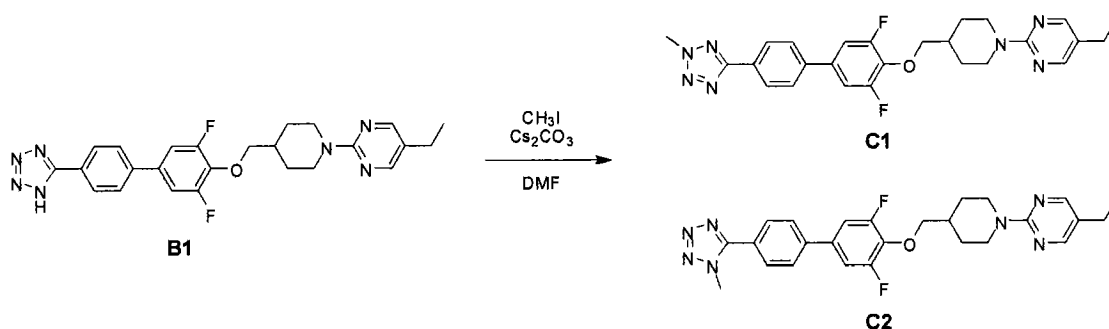
B4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ = 8.23 (s, 2H), 7.68 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, $J$ = 10.0 Hz, 2H), 7.35 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (td, $J$ = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (d, $J$ = 12.8 Hz, 2H), 1.23 (qd, $J$ = 12.4, 3.8 Hz, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ = -127.83; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.3。
B5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ = 9.16 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.79 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.07 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.13 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ : 479.2, 实测值: 479.3。

[0160] 实施例 C1 和 C2

[0161] 2-(4-((3,5-二氟-4'-(2-甲基-2H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶

[0162] 2-(4-((3,5-二氟-4'-(1-甲基-1H-四唑-5-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶

[0163]



[0164] 向实施例 B1 (20mg, 0.04mmol) 和碘甲烷 (10  $\mu\text{L}$ , 0.16mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液中加入  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (40mg, 0.12mmol)。将得到的混悬液加热至 80 $^\circ\text{C}$  持续 1h, 冷却至室温, 并用  $\text{H}_2\text{O}$  (20mL) 稀释。混合物用 EtOAc (2x20mL) 萃取, 并用盐水洗涤合并的有机相,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空浓缩。闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到白色固体状的标题化合物 (实施例 C1) 和实施例 C2)。

[0165] C1:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.13 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 9.6Hz, 2H), 4.70 (d,  $J$  = 13.2Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.98 (d,

$J = 6.8\text{Hz}, 2\text{H}), 2.86(\text{td}, J = 13.2, 2.0\text{Hz}, 2\text{H}), 2.39(\text{q}, J = 7.6\text{Hz}, 2\text{H}), 2.05(\text{m}, 1\text{H}), 1.91(\text{d}, J = 13.2\text{Hz}, 2\text{H}), 1.30(\text{m}, 2\text{H}), 1.12(\text{t}, J = 7.6\text{Hz}, 3\text{H})$ ;  $^{19}\text{F-NMR}(376.5\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta = -127.46$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.3。

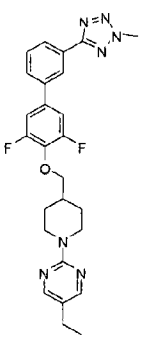
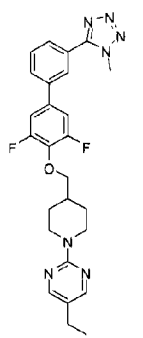
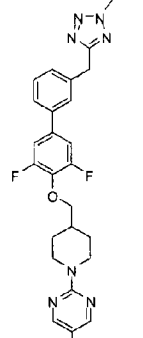
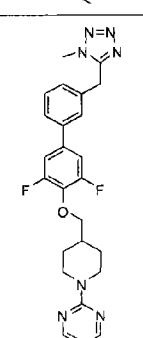
[0166] C2:  $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta = 8.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.77(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.64(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.12(\text{d}, J = 9.2\text{Hz}, 2\text{H}), 4.71(\text{d}, J = 13.2\text{Hz}, 2\text{H}), 4.16(\text{s}, 3\text{H}), 3.99(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 2\text{H}), 2.86(\text{td}, J = 13.2, 2.0\text{Hz}, 2\text{H}), 2.39(\text{q}, J = 7.6\text{Hz}, 2\text{H}), 2.05(\text{m}, 1\text{H}), 1.91(\text{d}, J = 13.2\text{Hz}, 2\text{H}), 1.30(\text{m}, 2\text{H}), 1.12(\text{t}, J = 7.6\text{Hz}, 3\text{H})$ ;  $^{19}\text{F-NMR}(376.5\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$   $\delta = -126.93$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.2。

[0167] 通过重复以上实施例 C1-C2 中所描述的方法, 使用适宜的起始原料, 得到如表 3 中鉴定的以下式 I 化合物:

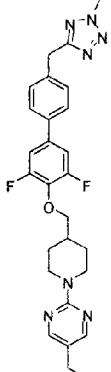
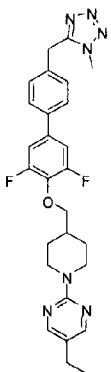
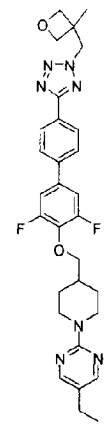
[0168] 表 3

[0169]

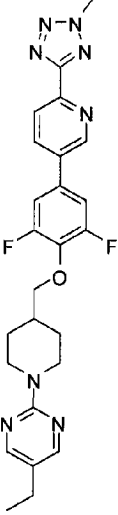
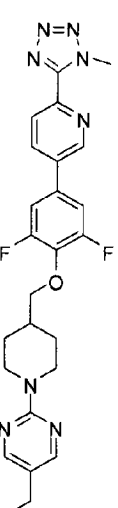


实施例#	结构	NMR 和/或 ESMS
C3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.30 (t, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.13 (dt, $J$ = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dt, $J$ = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 4.78 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.05 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, $J$ = 12.8 Hz, 2H), 2.46 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.98 (d, $J$ = 12.8 Hz, 2H), 1.37 (qd, $J$ = 12.4, 3.4 Hz, 2H), 1.19 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.2.
C4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.17 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.65 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 4.77 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.06 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, $J$ = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, $J$ = 12.8 Hz, 2H), 1.36 (qd, $J$ = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.2.
C5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.17 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.10 (d, $J$ = 9.6 Hz, 2H), 4.76 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.02 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, $J$ = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, $J$ = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 506.2, 实测值: 506.3.
C6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.17 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (td, $J$ = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, $J$ = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 506.2, 实测值: 506.3.

[0170]

C7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.17 (s, 2H), 7.45 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.01 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, $J$ = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, $J$ = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 506.2, 实测值: 506.3.
C8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.17 (s, 2H), 7.48 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (td, $J$ = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 2.46 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, $J$ = 12.8 Hz, 2H), 1.35 (qd, $J$ = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 506.2, 实测值: 506.3.
C9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.21 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.64 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.80 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 4.77 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.50 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (td, $J$ = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, $J$ = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ : 562.3, 实测值: 562.3.

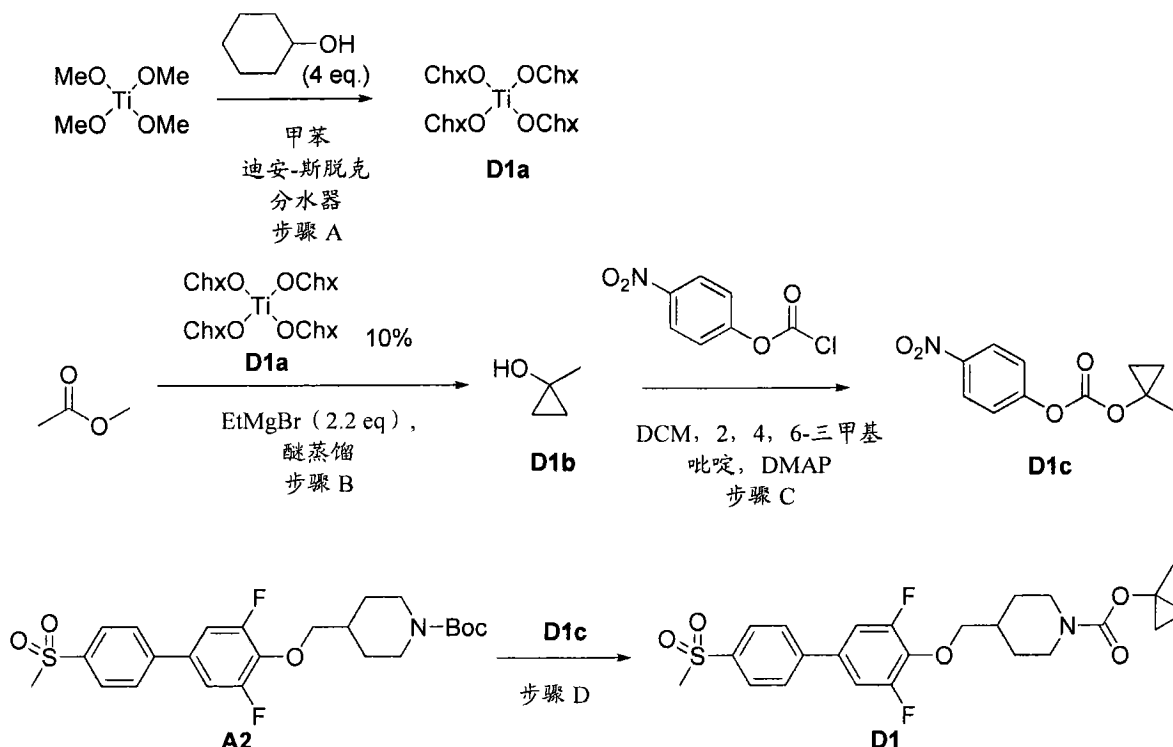
[0171]

C10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 9.12 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.18 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.06 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.13 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O: 493.2, 实测值: 493.2。
C11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 9.20 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.78 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.07 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.13 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O: 493.2, 实测值: 493.2。

[0172] 实施例 D1

[0173] 1-甲基环丙基 4-((3,5-二氟-4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0174]



[0175] 步骤 A: 25mL 的烧瓶中加入  $\text{Ti}(\text{OMe})_4$  (3.25g, 18.9mmol) 和环己醇 (7.57g, 75.6mL) 和甲苯 (15mL)。将体系用迪安-斯脱克分水器加热至 140℃ 直至不再有 MeOH 生成, 然后除去甲苯得到环己氧基钛催化剂 D1a。重复这一循环两次, 不经进一步纯化使用剩余物。

[0176] 步骤 B: 2L 的烧瓶用醚 (500mL)、全部的以上催化剂 D1a 和乙酸甲酯 (14g, 0.189mol) 处理。在 1.5 小时的时间里向该溶液中加入在乙醚中的 3M 乙基溴化镁 (139mL, 0.416mol)。通过将烧瓶悬浮在水浴中保持温度恒定。加入结束后, 反应混合物再搅拌 15min 并用冰冷的 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液 (1.6L) 终止反应。分离有机相, 水相用醚 (2x 250mL) 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 萃取,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 滤过。在 65℃ 真空除去醚并将残渣通过短路蒸馏装置蒸馏。所需的 1-甲基环丙醇 D1b 在约 100℃ 沸腾。一次收集了产物组分 (5.0g), 用 NMR 检测, 大约纯度为 50%, 其余部分为甲苯、醚和甲基乙基酮。该物质不经进一步纯化用于下一步。

[0177] 步骤 C: 用前一步的 D1b 的全部溶液连同在 2,4,6-三甲基吡啶 (25mL) 中的 DMAP (424mg, 3.47mmol) 处理冰冷的 4-硝基苯基氯甲酸酯 (6.99g, 34mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 中的溶液, 在冰/水浴中搅拌 30min。移去冰浴, 使反应混合物搅拌过夜。然后用 1M HCl (150mL) 处理反应混合物。分离有机相并用 1M HCl (100mL) 萃取一次, 用饱和 NaCl 水溶液 (20mL) 萃取一次。将有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 滤过、浓缩并用闪电色谱纯化 (EtOAc/己烷梯度) 得到持续静置后固化的油状的 1-甲基环丙基 4-硝基苯基碳酸酯 D1c:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.28 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.76 (m, 2H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_5$ : 238.1, 实测值: 237.8。

[0178] 步骤 D: 将实施例 A2 (61mg, 0.13mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3mL) 中, 冷却至 0℃ 并用三氟乙酸 (0.3mL) 处理。然后将混合物室温下搅拌 2h。除去溶剂, 并将残渣与甲苯共蒸一次。将残渣溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3mL), 用  $\text{NEt}_3$  (0.3mL) 和中间体 D1c (30mg, 0.13mmol) 处理, 并室温下搅拌过夜。混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 并用 1N NaOH (3x)、1M HCl (1x) 和盐水 (1x) 洗涤,

干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并真空浓缩。闪电色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ 己烷梯度) 得到白色固体的标题化合物 (实施例 D1):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.01$  (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H),  $7.86$  (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H),  $7.45$ - $7.38$  (m, 2H),  $4.11$ - $3.94$  (m, 2H),  $4.07$  (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H),  $3.12$  (s, 3H),  $2.86$ - $2.68$  (m, 2H),  $2.02$ - $2.00$  (m, 1H),  $1.85$ - $1.81$  (m, 2H),  $1.51$  (s, 3H),  $1.29$ - $1.19$  (m, 2H),  $0.84$ - $0.81$  (m, 2H),  $0.63$ - $0.60$  (m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = -128.76$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{NO}_5\text{S}$ : 480.1, 实测值: 480.1。

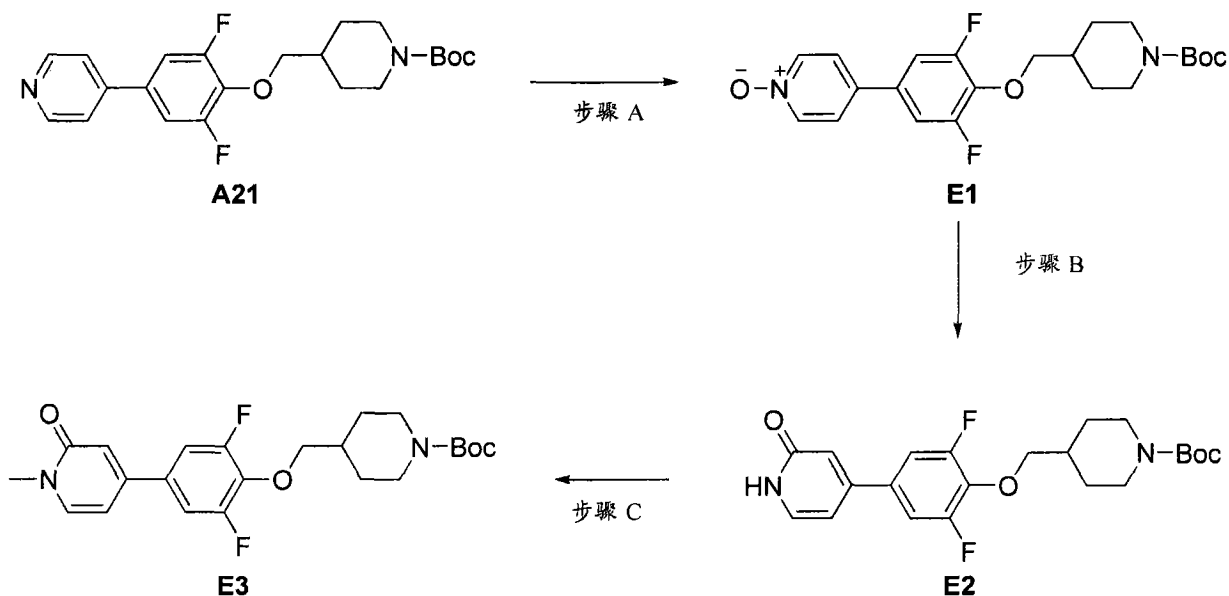
[0179] 实施例 E1-E3

[0180] 4-(4-((1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶 1-氧化物

[0181] 4-((2,6-二氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0182] 4-((2,6-二氟-4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0183]



[0184] 步骤 A: 向 mCPBA (77%, 350mg, 1.56mmol) 在 EtOAc (1mL) 中的溶液中加入实施例 A21 (162mg, 0.4mmol) 在 EtOAc (2mL) 中的溶液中, 并室温下搅拌过夜。加入 EtOAc (20mL) 并用  $\text{NaHCO}_3$  (2x 20mL) 水溶液洗涤。干燥有机相 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并真空浓缩。闪电色谱纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 梯度) 得到类白色固体状的实施例 E1:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 8.27$  (m, 2H),  $7.69$  (m, 2H),  $7.82$  (m, 2H),  $7.70$  (m, 2H),  $4.03$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $3.97$  (m, 2H),  $2.73$  (m, 2H),  $1.90$  (m, 1H),  $1.75$  (m, 2H),  $1.39$  (s, 9H),  $1.16$  (m, 2H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : 421.2, 实测值: 421.2。

[0185] 步骤 B: 将实施例 E1 (66mg, 0.16mmol) 在  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2mL) 中的溶液在  $130^\circ\text{C}$  加热 20h。然后, 将反应混合物浓缩, 溶于 MeOH (4mL) 和 2M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2mL) 中, 并在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 加入  $\text{H}_2\text{O}$  (20mL)。反应混合物用 EtOAc (3x 10mL) 萃取, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。闪电色谱纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 梯度) 得到白色固体状的实施例 E2:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 7.59$  (m, 2H),  $7.44$  (d,  $J = 6.8$ , 1H),  $6.67$  (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H),  $6.53$  (dd,  $J = 6.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H),  $4.03$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $3.97$  (m, 2H),  $2.73$  (s, 2H),  $1.90$  (m,

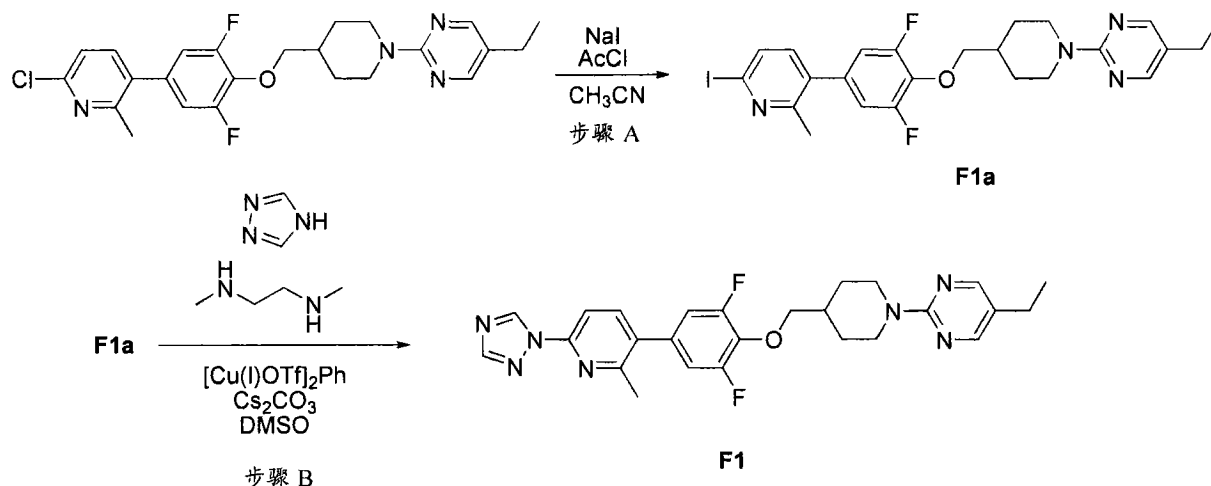
1H), 1.75(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.16(m, 2H); MS 计算值  $[M+H]^+C_{22}H_{27}F_2N_2O_4$ : 421.2, 实测值: 421.2。

[0186] 步骤 C: 向实施例 E2(21mg, 0.05mmol) 在无水的 DMF(0.2mL) 中的溶液中加入  $Cs_2CO_3$ (49mg, 0.15mmol) 和 MeI(20  $\mu$ L, 0.15mmol)。将混合物在密封反应瓶中 65°C 下加热过夜, 然后在反相 HPLC( $H_2O/MeCN$  梯度) 上纯化得到白色固体状的标题化合物实施例 E3:  $^1H-NMR$ (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 7.78(d,  $J$  = 7.2, 1H), 7.61(m, 2H), 6.76(d,  $J$  = 2.1Hz, 1H), 6.61(dd,  $J$  = 7.2, 2.4Hz, 1H), 4.03(d,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 3.97(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.73(s, 2H), 1.89(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.15(m, 2H); MS 计算值  $[M+H]^+C_{23}H_{29}F_2N_2O_4$ : 435.2, 实测值: 434.9。

[0187] 实施例 F1

[0188] 2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶

[0189]



[0190] 步骤 A: 在 4mL 反应瓶中, 将实施例 A23(108mg, 0.23mmol) 和碘化钠(110mg, 0.73mmol) 混悬在干燥的  $CH_3CN$ (2mL) 中。加入乙酰氯(35  $\mu$ L, 0.49mmol), 将反应瓶密封, 混合物加热至 80°C 持续 24h, 然后使其冷却至室温。混悬液用 10%  $K_2CO_3$  和 5%  $NaHSO_3$  水溶液稀释, 并用  $CH_2Cl_2$  萃取两次。干燥有机相( $MgSO_4$ ) 并真空浓缩得到粗品 2-(4-((2,6-二氟-4-(6-碘-2-甲基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶 F1a, 其不经进一步纯化使用; MS 计算值  $[M+H]^+C_{24}H_{26}F_2IN_4O$ : 551.1, 实测值: 551.2。

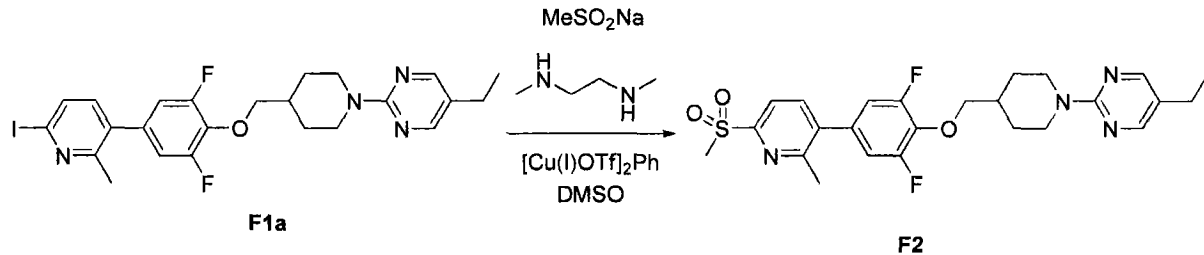
[0191] 步骤 B: 将粗品中间体 F1a(40mg, ca. 0.05mmol)、 $[Cu(I)OTf]_2Ph$ (2.6mg, 0.005mmol)、1H-1,2,4-三唑(8mg, 0.11mmol) 和碳酸铯(45mg, 0.14mmol) 溶于干燥的  $DMSO$ (1mL) 中。加入二甲基乙二胺(1  $\mu$ L, 0.013mmol), 将溶液加热至 120°C 持续 5h。冷却至室温后, 混合物用  $H_2O$ (30mL) 稀释并用 EtOAc 萃取两次。干燥有机相( $MgSO_4$ ), 真空浓缩, 并用闪电色谱纯化(EtOAc/己烷梯度) 得到白色固体状的标题化合物(实施例 F1):  $^1H-NMR$ (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 9.21(s, 1H), 8.18(s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.77(d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.67(d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 6.89(d,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 4.78(d,  $J$  = 13.1Hz, 1H), 4.06(d,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 2.93(td,  $J$  = 12.8, 2.4Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 2.46(q,  $J$  = 7.5Hz, 2H), 2.13(m, 1H), 1.98(d,  $J$  = 13.2Hz, 2H), 1.37(qd,  $J$  = 12.8, 4.0Hz, 2H), 1.19(t,  $J$  = 7.6Hz, 3H);  $^{19}F-NMR$ (376.5MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -127.22; MS 计算值  $[M+H]^+C_{26}H_{28}F_2N_7O$ : 492.2, 实测值:

492. 2。

[0192] 实施例 F2

[0193] 2-(4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶

[0194]

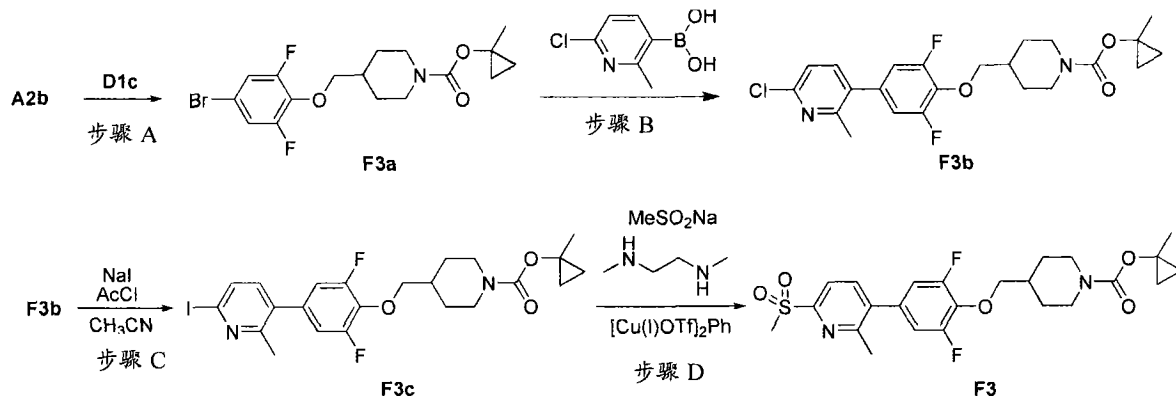


[0195] 粗品中间体 F1a (40mg, 约 0.05mmol) 如对实施例 F1 所描述, 使用甲亚磺酸钠替代 1H-1,2,4-三唑, 并且不加入碳酸铯, 进行处理, 得到白色固体状的标题化合物 (实施例 F2): <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.17 (s, 2H), 7.97 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.78 (d, J = 13.2Hz, 2H), 4.07 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.8Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2Hz, 2H), 1.37 (qd, J = 12.8, 4.4Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H); <sup>19</sup>F-NMR (376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -126.57; MS 计算值 [M+H]<sup>+</sup>C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 503.2, 实测值: 503.3。

[0196] 实施例 F3

[0197] 1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0198]



[0199] 步骤 A: 将中间体 A2b 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml) 中的溶液冷却至 0℃, 用 TFA (10ml) 处理, 并室温下搅拌 2h。蒸去溶剂并与甲苯共蒸发一次。将粗品溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml), 用 NEt<sub>3</sub> (10ml, 72mmol) 和碳酸酯 D1c (5.88g, 24.8mmol) 处理。混合物在室温下搅拌过夜, 然后用 1M NaOH (3x)、1M HCl (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。干燥有机相 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空浓缩得到浅橙色油状的 1-甲基环丙基 4-((4-溴-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 F3a。MS 计算值 [M+H]<sup>+</sup>C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 404.1, 实测值: 404.0。产物不经纯化使用。

[0200] 步骤 B: 在微波瓶中, 中间体 F3a (815mg, 2.0mmol)、6-氯-2-甲基吡啶-3-基硼酸 (375mg, 2.2mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (105mg, 0.14mmol) 在干燥的二噁烷 (16mL) 中的混合

物用 1M 的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.4ml, 2.4mmol) 进行处理。将反应瓶密封,并在氮气气氛下接受微波辐照 (120°C, 20min)。冷却后,将混合物用 EtOAc 稀释,用盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。用闪电图谱纯化 (EtOAc/己烷梯度) 得到白色固体状的 1-甲基环丙基 4-((4-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 F3b:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.46 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 4.30-4.05 (br. d, 2H), 4.04 (d,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 2.79 (t,  $J$  = 12.0Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.89 (dd,  $J$  = 12.8, 1.2Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -127.27; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : 451.1, 实测值: 451.2。

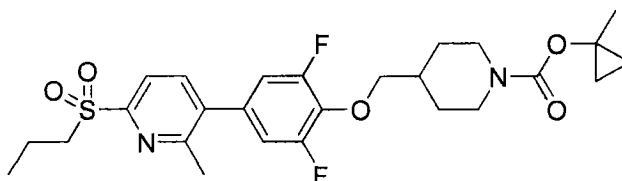
[0201] 步骤 C: 在 20mL 瓶中, 将中间体 F3b (451mg, 1.0mmol) 和碘化钠 (902mg, 6.0mmol) 混悬于干燥的 MeCN (5mL) 中。加入乙酰氯 (213 $\mu$ L, 3.0mmol), 将反应瓶密封, 并将混合物加热至 80°C 持续 16h, 然后冷却至室温。混悬液用 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  和 5%  $\text{NaHSO}_3$  水溶液稀释, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取两次。将有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空浓缩得到 1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(6-碘-2-甲基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯 F3c, 其不经进一步纯化使用:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.63 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 4.30-4.05 (br. d, 2H), 4.04 (d,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 2.79 (t,  $J$  = 12.0Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.89 (d,  $J$  = 12.8Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -127.23; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : 543.1, 实测值: 543.2。

[0202] 步骤 D: 将粗品中间体 F3c (198mg, 约 0.36mmol)、 $[\text{Cu}(\text{I})\text{OTf}]_2\text{Ph}$  (13.1mg, 0.026mmol) 和甲亚磺酸钠 (62mg, 0.61mmol) 溶于干燥的 DMSO (5mL) 中。加入二甲基乙二胺 (7 $\mu$ L, 0.064mmol), 并将溶液加热至 120°C 持续 5h。冷却至室温后, 将混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) 稀释并用 EtOAc 萃取两次。干燥有机相 ( $\text{MgSO}_4$ ), 真空浓缩, 并用闪电图谱纯化 (EtOAc/己烷梯度) 得到白色固体状的标题化合物 (实施例 F3):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.00 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 4.30-4.05 (br. d, 2H), 4.07 (d,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.80 (t,  $J$  = 12.0Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (d,  $J$  = 12.8Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -126.64; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 495.2, 实测值: 495.1。

[0203] 实施例 F4

[0204] 1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(丙基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0205]



[0206] 中间体 F3c (100mg, 约 0.18mmol) 如对实施例 F3 步骤 D 所描述的、使用丙-1-亚磺酸钠替代甲亚磺酸钠进行处理, 得到澄清油状的标题化合物 (实施例 F4):

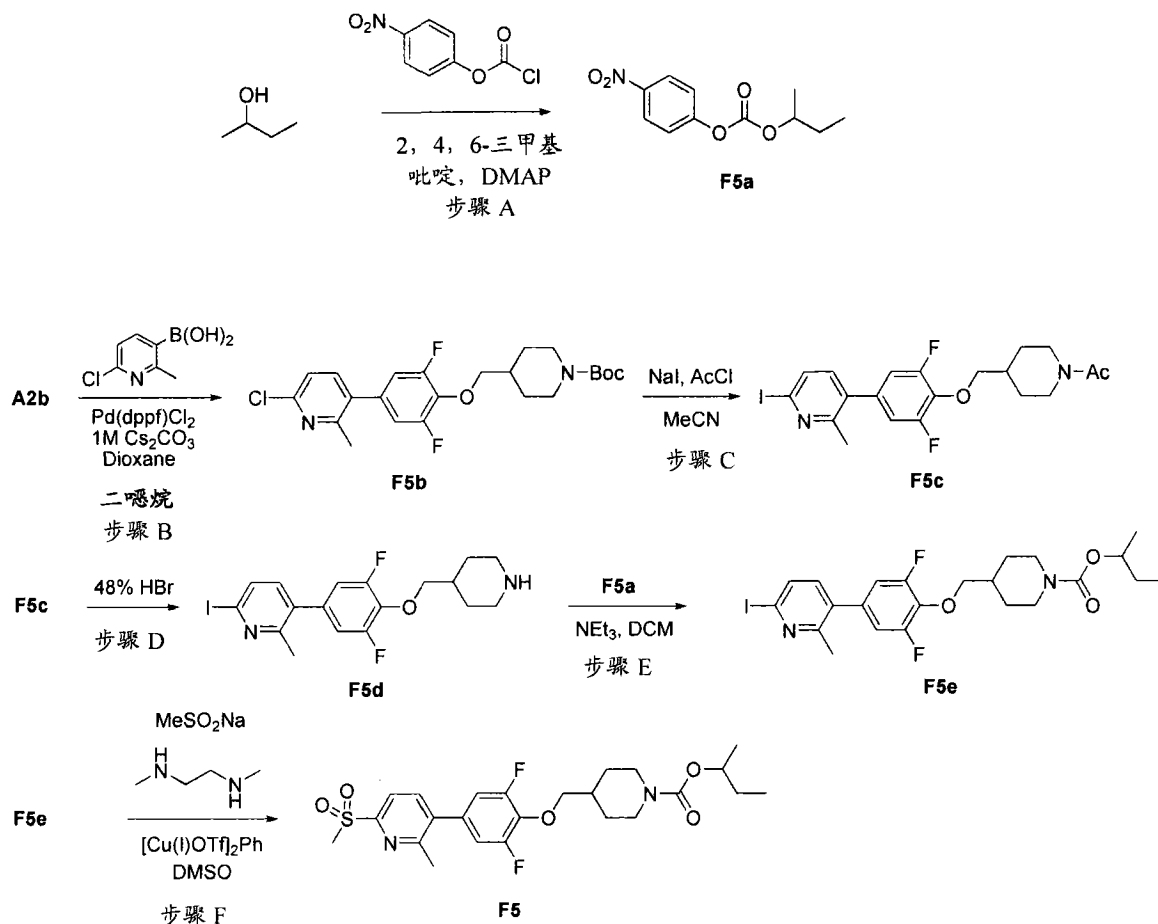


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.97$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $7.71$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $6.92$ - $6.85$  (m, 2H),  $4.30$ - $4.15$  (br. d, 2H),  $4.04$  (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H),  $3.42$ - $3.39$  (m, 2H),  $2.81$ - $2.75$  (m, 2H),  $2.59$  (s, 3H),  $2.02$ - $1.97$  (m, 1H),  $1.89$ - $1.79$  (m, 4H),  $1.55$  (s, 3H),  $1.37$ - $1.25$  (m, 2H),  $1.07$  (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H),  $0.88$ - $0.85$  (m, 2H),  $0.64$ - $0.61$  (m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -126.69$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :523.2, 实测值:523.2。

[0207] 实施例 F5

[0208] 4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸仲丁酯

[0209]



[0210] 步骤 A: 向异戊醇 (1.0g, 13.5mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30ml) 中的溶液中加入 4-硝基苯基氯甲酸酯 (3.2g, 16.2mmol)、2,4,6-三甲基吡啶 (2.14ml, 16.2mmol) 和催化剂量的 DMAP。搅拌 2h 后, 加入 1N HCl, 水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 合并的有机层用 1N HCl、盐水洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。蒸去溶剂并用闪电色谱纯化 (120g  $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷梯度) 得到黄色油状的仲-丁基 4-硝基苯基碳酸酯 F5a。  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.27$  (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H),  $7.38$  (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H),  $4.85$  (sextet,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H),  $1.82$ - $1.62$  (m, 2H),  $1.37$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H),  $1.00$  (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NaNO}_5$ :262.1, 实测值:262.2。

[0211] 步骤 B: 在微波反应瓶中, 中间体 A2b (3.59g, 8.85mmol)、6-氯-2-甲基吡啶-3-基硼酸 (1.67g, 9.74mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (505mg, 0.619mmol) 在干燥的二噁烷 (30mL) 中的混合物用 1M 的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10.6ml, 10.62mmol) 处理。将反应瓶密封, 并在氮气气氛下接受微波辐照 (120°C, 20min)。冷却后, 将混合物用 EtOAc 稀释, 盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。闪

电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到白色固体状的 4-((4-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 F5b:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.43$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $7.22$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $6.88$ - $6.81$  (m, 2H),  $4.16$  (br s, 2H),  $4.02$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $2.78$ - $2.73$  (m, 2H),  $2.48$  (s, 3H),  $2.01$ - $1.95$  (m, 1H),  $1.87$  (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H),  $1.47$  (s, 9H),  $1.34$ - $1.24$  (m, 2H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : 453.2, 实测值: 453.

[0212] 步骤 C: 向中间体 F5b (804mg, 1.79mmol) 在 MeCN (30ml) 中的溶液中加入 NaI (1.6g, 10.72mmol) 和乙酰氯 (381  $\mu\text{L}$ , 5.37mmol)。在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 16h, 用 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液和 10%  $\text{NaHSO}_3$  水溶液终止反应。水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 有机层用盐水洗涤, 并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。蒸去溶剂并用闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到黄色固体状的 1-(4-((2,6-二氟-4-(6-碘-2-甲基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)乙酮 F5c; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$ : 487.1, 实测值: 487.2。

[0213] 步骤 D: 中间体 F5c (450mg, 0.926mmol) 在 48% HBr 水溶液 (20ml) 中的溶液回流 5h。将溶液冷却, 并用 EtOAc 萃取水层, 以除去任何有机杂质。然后加入 6M NaOH 至碱性 pH, 并将产物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。蒸去溶剂得到随时间固化的浅黄色油状的 3-(3,5-二氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯基)-6-碘-2-甲基吡啶 F5d;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $7.09$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $6.86$ - $6.80$  (m, 2H),  $4.02$  (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H),  $3.17$  (d,  $J = 12.0\text{Hz}$ , 2H),  $2.72$ - $2.65$  (m, 2H),  $2.48$  (s, 3H),  $2.00$ - $1.88$  (m, 5H),  $1.38$ - $1.28$  (m, 2H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}$ : 445.1, 实测值: 445.2。

[0214] 步骤 E: 向中间体 F5d (50mg, 0.113mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中的溶液中加入氨基甲酸酯 F5a (40mg, 0.169) 和  $\text{NEt}_3$  (31  $\mu\text{L}$ , 0.226)。搅拌 48h 后蒸去溶剂, 将剩余的残渣用闪电色谱纯化 (12g  $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ 己烷梯度) 得到透明油状物 4-((2,6-二氟-4-(6-碘-2-甲基吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸仲丁酯 F5e:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $7.09$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $6.87$ - $6.80$  (m, 2H),  $4.79$ - $4.71$  (m, 1H),  $4.22$  (br s, 2H),  $4.02$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $2.83$ - $2.77$  (m, 2H),  $2.48$  (s, 3H),  $2.04$ - $1.94$  (m, 1H),  $1.87$  (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 2H),  $1.64$ - $1.50$  (m, 2H),  $1.30$ - $1.23$  (m, 2H),  $1.21$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H),  $0.911$  (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ : 545.1, 实测值: 545.2。

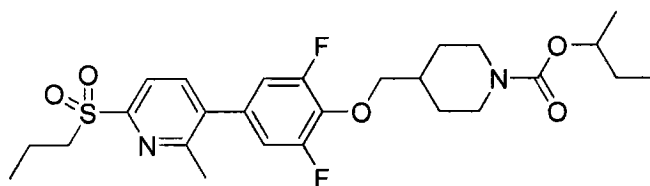
[0215] 步骤 F: 将中间体 F5e (24mg, ca. 0.044mmol),  $[\text{Cu}(\text{I})\text{OTf}]_2\text{Ph}$  (2.0mg, 0.0031mmol) 和甲亚磺酸钠 (9mg, 0.88mmol) 溶于干燥的 DMSO (2mL) 中。加入二甲基乙二胺 (1  $\mu\text{L}$ , 0.017mmol) 并将溶液加热至  $120^\circ\text{C}$  持续 2h。冷却至  $23^\circ\text{C}$  后, 混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。有机相用盐水洗涤, 并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 真空浓缩, 闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到透明油状物的标题化合物 (实施例 F5):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.97$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $7.72$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $6.92$ - $6.87$  (m, 2H),  $4.79$ - $4.71$  (m, 1H),  $4.22$  (br s, 2H),  $4.05$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $3.27$  (s, 3H),  $2.83$ - $2.77$  (m, 2H),  $2.59$  (s, 3H),  $2.04$ - $1.98$  (m, 1H),  $1.87$  (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 2H),  $1.65$ - $1.50$  (m, 2H),  $1.38$ - $1.23$  (m, 2H),  $1.22$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H),  $0.911$  (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -126.63$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 497.2, 实测值: 497.2。

[0216] 实施例 F6

[0217] 4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(丙基磺酰基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌

## 吡啶-1-甲酸仲丁酯

[0218]

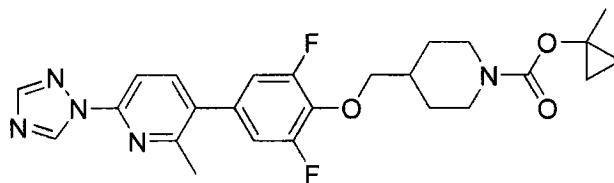


[0219] 中间体 F5e (40mg, ca. 0.05mmol) 如对实施例 F5 步骤 F 所描述, 使用丙-1-亚磺酸钠替代甲亚磺酸钠处理, 得到透明油状的标题化合物 (实施例 F6):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.96$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $7.71$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $6.92$ - $6.87$  (m, 2H),  $4.79$ - $4.71$  (m, 1H),  $4.22$  (br s, 2H),  $4.04$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $3.42$ - $3.38$  (m, 2H),  $2.83$ - $2.77$  (m, 2H),  $2.58$  (s, 3H),  $2.04$ - $1.98$  (m, 1H),  $1.90$ - $1.80$  (m, 4H),  $1.64$ - $1.52$  (m, 2H),  $1.35$ - $1.25$  (m, 2H),  $1.22$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H),  $1.06$  (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H),  $0.911$  (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -126.68$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 525.2, 实测值: 525.2。

[0220] 实施例 F7

[0221] 1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0222]

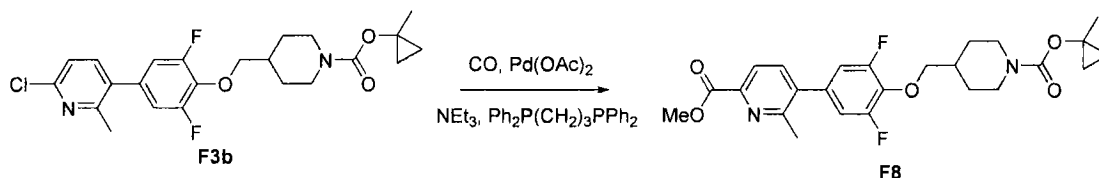


[0223] 中间体 F3c (198mg, ca. 0.36mmol) 如对实施例 F1 步骤 B 所描述处理, 得到标题化合物 (实施例 F7):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.20$  (s, 1H),  $8.10$  (s, 1H),  $7.77$  (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H),  $7.66$  (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H),  $6.89$  (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H),  $4.30$ - $4.00$  (br. d, 2H),  $4.03$  (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H),  $2.77$  (t,  $J = 12.4\text{Hz}$ , 2H),  $2.53$  (s, 3H),  $2.04$ - $1.94$  (m, 1H),  $1.90$ - $1.84$  (m, 2H),  $1.55$  (s, 3H),  $1.35$ - $1.24$  (m, 2H),  $0.88$ - $0.85$  (m, 2H),  $0.64$ - $0.60$  (m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -127.30$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ : 484.2, 实测值: 484.2。

[0224] 实施例 F8

[0225] 5-(3,5-二氟-4-((1-((1-甲基环丙氧基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-6-甲基吡啶甲酸甲酯

[0226]



[0227] 中间体 F3b (274mg, 0.61mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (30mg, 0.13mmol) 和  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$  (55mg, 0.13mmol) 在 DMA/MeOH (1:1, 10mL) 中的溶液用氩气脱气。然后向溶液中通  $\text{CO}$  15min, 将反应瓶密封并加热至  $80^\circ\text{C}$  过夜。然后将混合物用硅藻土过滤,

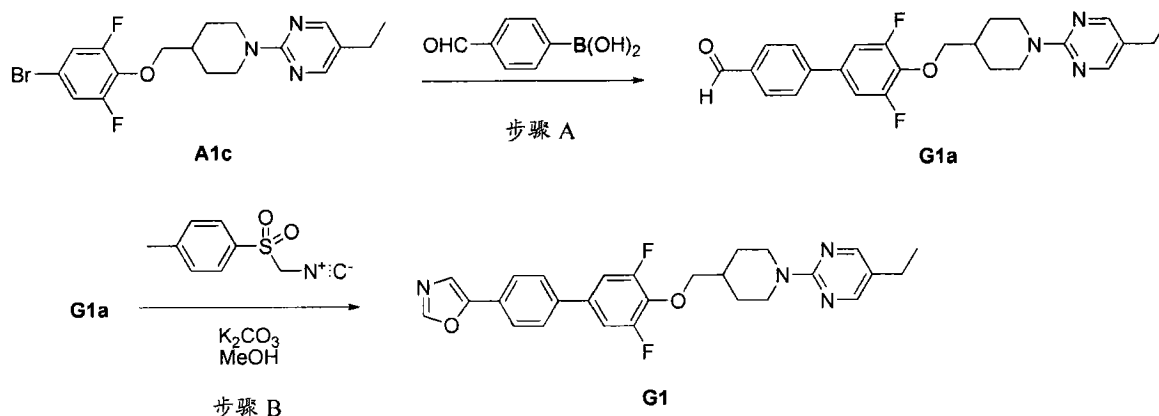
用 MeOH 洗涤并真空浓缩。粗品用闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到白色固体的标题化合物 (实施例 F8) : $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.05$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $7.65$  (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  $6.92$  (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H),  $4.36$ - $4.05$  (m, 4H),  $4.05$  (s, 3H),  $2.80$  (t,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 2H),  $2.63$  (s, 3H),  $2.10$ - $1.95$  (m, 1H),  $1.92$ - $1.85$  (m, 2H),  $1.58$  (s, 3H),  $1.40$ - $1.27$  (m, 2H),  $0.91$ - $0.88$  (m, 2H),  $0.67$ - $0.63$  (m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -127.14$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 475.2, 实测值: 475.2。

[0228] 实施例 G1

[0229]

### 5-(4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)噁唑

[0230]



[0231] 步骤 A: 中间体 A1c (412mg, 1.0mmol) 按照用于制备实施例 A3 所描述的相同的方法, 与 4-甲酰基苯基硼酸 (165mg, 1.1mmol) 反应得到类白色粉末的 4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-甲醛 G1a:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 10.06$  (s, 1H),  $8.17$  (s, 2H),  $7.95$  (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H),  $7.67$  (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H),  $7.19$  (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H),  $4.77$  (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H),  $4.06$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $2.92$  (td,  $J = 12.8, 2.8\text{Hz}$ , 2H),  $2.45$  (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H),  $2.12$  (m, 1H),  $1.97$  (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H),  $1.36$  (qd,  $J = 12.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H),  $1.19$  (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -127.00$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : 438.2, 实测值: 438.2。

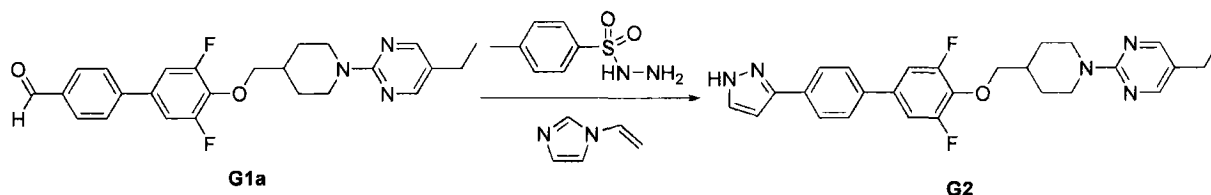
[0232] 步骤 B: 在压力反应瓶中, 将中间体 G1a (55mg, 0.13mmol)、p-甲苯磺酰基甲基异脲 (25mg, 0.13mmol) 和碳酸钾 (50mg, 0.36mmol) 混悬于干燥的甲醇 (1.5mL) 中。将反应瓶密封并将混悬液加热至  $80^\circ\text{C}$  持续 16h, 然后冷却至室温, 并真空浓缩。残渣吸收至  $\text{H}_2\text{O}$  (50mL) 中并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取三次。将合并的有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、浓缩并用闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到类白色固体的标题化合物 (实施例 G1):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.17$  (s, 2H),  $7.95$  (s, 1H),  $7.73$  (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H),  $7.58$  (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H),  $7.41$  (s, 1H),  $7.16$  (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 2H),  $4.77$  (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H),  $4.04$  (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H),  $2.93$  (td,  $J = 12.8, 2.8\text{Hz}$ , 2H),  $2.46$  (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H),  $2.11$  (m, 1H),  $1.97$  (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H),  $1.36$  (qd,  $J = 12.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H),  $1.19$  (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -127.46$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : 477.2, 实测值: 477.2。

[0233] 实施例 G2

[0234] 2-(4-((3,5-二氟-4'-(1H-吡唑-3-基)联苯-4-基氧基)甲基)哌

啉-1-基)-5-乙基嘧啶

[0235]

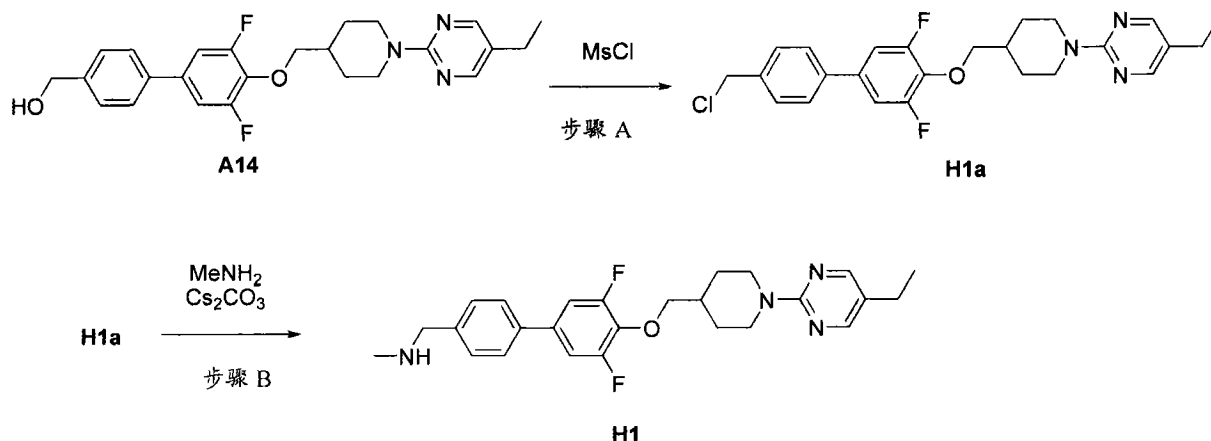


[0236] 将中间体 G1a(55mg, 0.13mmol) 和对甲苯磺酰肼 (25mg, 0.13mmol) 溶于干燥的乙腈 (1mL) 中并在室温下搅拌 3h。加入 5N NaOH(30  $\mu$ L, 0.15mmol) 并在室温下搅拌混合物另外 30min。加入乙基咪唑 (60  $\mu$ L, 0.66mmol) 并将混合物加热至 50 $^{\circ}$ C 持续 16h, 然后冷却至室温并真空浓缩。将残渣吸收至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 并用闪电色谱纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  梯度), 得到白色固体状的标题化合物 (实施例 G2):  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.3(br s, 1H), 8.18(s, 2H), 7.84(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.65(d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 7.57(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.17(d,  $J$  = 9.2Hz, 2H), 6.67(d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 4.77(d,  $J$  = 13.2Hz, 2H), 4.03(d,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 2.93(td,  $J$  = 12.8, 2.4Hz, 2H), 2.46(q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 2.11(m, 1H), 1.97(d,  $J$  = 13.2Hz, 2H), 1.36(qd,  $J$  = 12.8, 4.0Hz, 2H), 1.19(t,  $J$  = 7.6Hz, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -127.74; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ : 476.2, 实测值: 476.2。

[0237] 实施例 H1

[0238] 1-(4'-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5'-二氟联苯-4-基)-N-甲基甲胺

[0239]



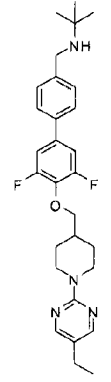
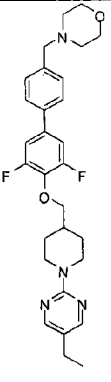
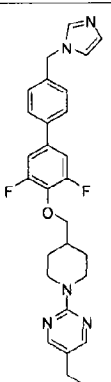
[0240] 步骤 A: 将实施例 A14(153mg, 0.35mmol) 溶于干燥的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15mL) 中, 并用  $\text{NEt}_3$ (0.5mL) 和甲磺酰氯 (0.2mL, 2.5mmol) 处理。混合物搅拌过夜。混合物用  $\text{H}_2\text{O}$ (40mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并真空浓缩得到类白色固体状的粗品 2-(4-((4'-((氯甲基)-3,5-二氟联苯-4-基氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶 H1a, 不经纯化用于下一步:  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.17(s, 2H), 7.50(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.46(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.12(d,  $J$  = 9.6Hz, 2H), 4.77(d,  $J$  = 13.2Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 4.03(d,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 2.93(td,  $J$  = 12.8, 2.4Hz, 2H), 2.46(q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 2.11(m, 1H), 1.97(d,  $J$  = 13.2Hz, 2H), 1.35(qd,  $J$  = 12.8, 4.0Hz, 2H), 1.19(t,  $J$  = 7.6Hz, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -127.60; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$ : 458.2, 实测值: 458.2。

[0241] 步骤 B: 在压力反应瓶中, 将中间体 H1a (20mg, 0.04mmol)、甲胺盐酸盐 (6mg, 0.08mmol) 和碳酸铯 (100mg, 0.3mmol) 混悬于干燥的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3mL) 中。将反应瓶密封, 并将混合物加热至  $80^\circ\text{C}$  持续 5h。冷却至室温, 滤过。残渣被吸收至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用  $0.2\ \mu\text{m}$  针头式过滤器过滤, 并用闪电色谱纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  梯度), 得到白色固体状的标题化合物 (实施例 H1):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.17$  (s, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 2H), 4.77 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (s, 2H), 2.92 (td,  $J = 12.8, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (qd,  $J = 12.8, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 1.18 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -127.86$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : 453.2, 实测值: 453.3。

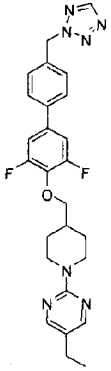
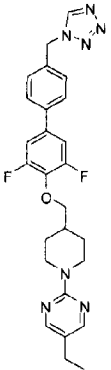
[0242] 通过重复以上实施例 H1 中所描述的方法, 使用适宜的起始原料, 得到如表 4 中鉴定的以下式 I 化合物:

[0243] 表 4

[0244]

实施例#	结构	NMR 和/或 ESMS
H2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.92 (td, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 2H), 2.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.35 (qd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.95$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ : 495.3, 实测值: 495.4.
H3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J = 5.6, 4.4$ Hz, 4H), 5.53 (s, 2H), 2.92 (td, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 2H), 2.46 (m, 6H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.35 (qd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.87$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : 509.3, 实测值: 509.3.
H4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.92 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.35 (qd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.50$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ : 490.2, 实测值: 490.3.

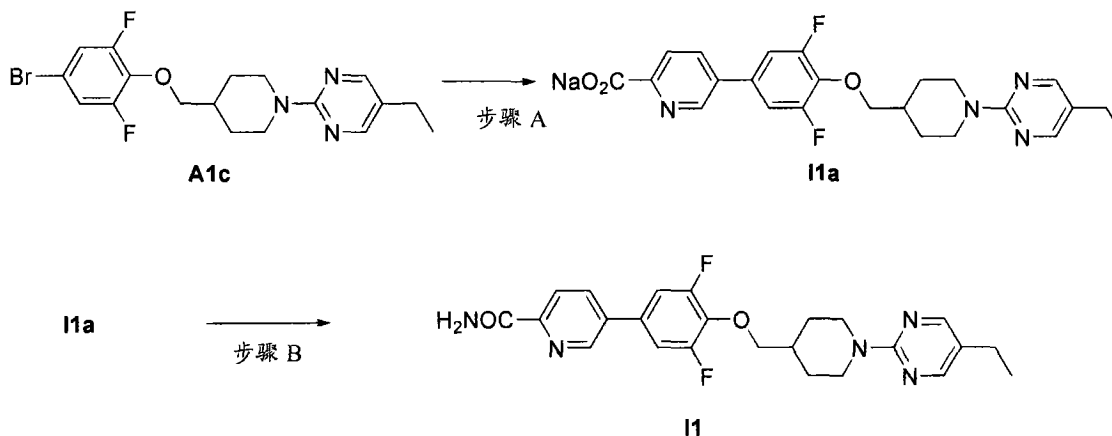
[0245]

H5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.51 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.76 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, $J$ = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, $J$ = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = -127.43; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.3.
H6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.54 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, $J$ = 9.2 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.77 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.03 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, $J$ = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, $J$ = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = -127.24; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ : 492.2, 实测值: 492.3.

[0246] 实施例 I1

[0247] 5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶酰胺

[0248]



[0249] 步骤 A: 史密斯反应瓶中加入中间体 A1c (206mg, 0.5mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲酸甲酯 (158mg, 0.6mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡 (II) (18mg, 5mol%) 和干燥的二噁烷 (2.5mL)。向溶液中加入 1M 的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  水溶液 (1.7mL, 1.7mmol), 两相混合物接受微波辐照 (130°C, 30min)。加入盐水 (30mL), 滤出沉淀, 用  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 1mL)、 $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 10mL) 洗涤, 真空干燥得到棕色固体状的 5-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶甲酸钠盐 I1a。粗品化合物不经进一步纯化用于下一步: MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ : 455.2, 实测值: 455.2。

[0250] 步骤 B: 将在 THF (10mL) 中的中间体 I1a (71mg, 0.12mmol) 冷却至 0°C。加入草酰氯

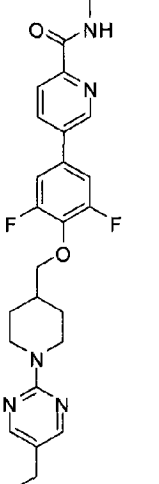
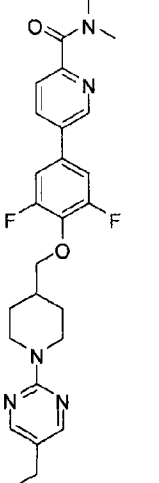


(0.30mL, 3.4mmol), 接着加 1 滴 DMF (25  $\mu$  L)。得到的溶液室温下搅拌 1.5h, 然后与 THF (2x 10mL) 共蒸发。将残渣溶于 THF (3mL) 中, 并用氢氧化铵水溶液 (28%, 1.5mL) 处理。反应混合物室温下搅拌 1h。加 H<sub>2</sub>O (20mL), 产物用 EtOAc (3x 10mL) 萃取。有机层用 H<sub>2</sub>O (10mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空浓缩。闪电色谱纯化 (EtOAc/ 己烷梯度) 得到类白色固体状的实施例 I1: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.97 (dd, J = 2.4, 0.8Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.16 (bs, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 0.8Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 4.66 (m, 2H), 4.06 (d, J = 6.4Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.6Hz, 3H); MS 计算值 [M+H]<sup>+</sup>C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 454.2, 实测值: 454.2。

[0251] 通过重复以上实施例 I1 中描述的方法, 使用适宜的起始原料, 得到表 5 中鉴定的以下式 I 化合物:

[0252] 表 5

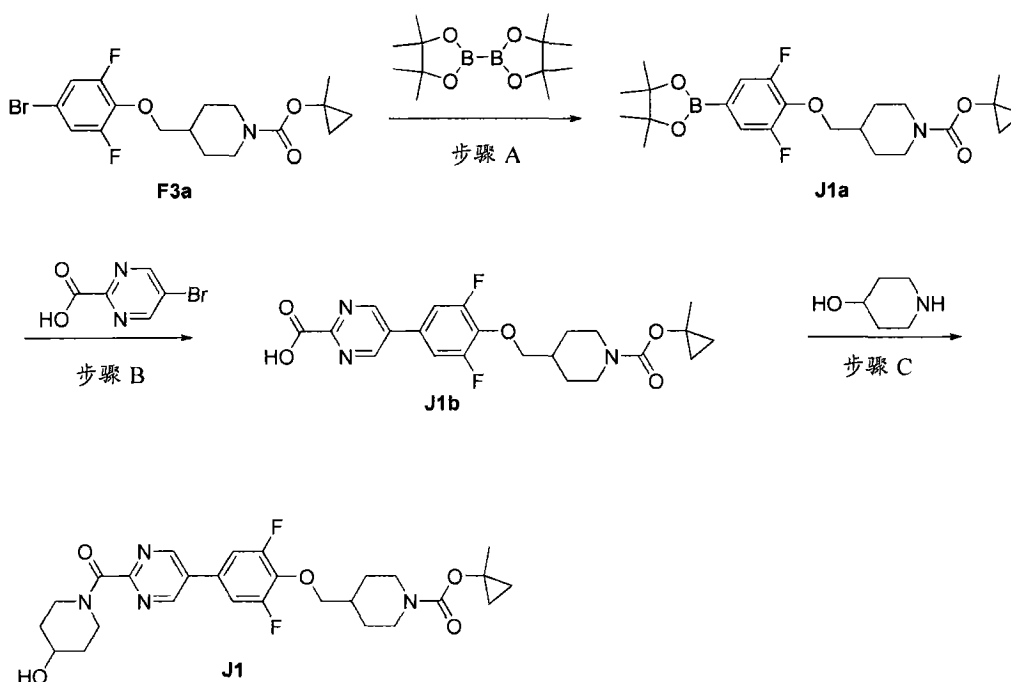
[0253]

实施例 #	结构	NMR 和/或 ESMS
I2		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 8.97 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (q, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.07 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.83 (d, $J$ = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> : 468.2, 实测值: 468.2.
I3		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 8.94 (dd, $J$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, $J$ = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H); MS 计算值[M+H] <sup>+</sup> C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> : 482.2, 实测值: 482.2.

[0254] 实施例 J1

[0255] 1-甲基环丙基 4-((2,6-二氟-4-(2-(哌嗪-1-羰基)嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0256]



[0257] 步骤 A: 硼酸酯 J1a 是从中间体 F3a 使用步骤 D 中所描述的方法获得的, 实施例 A1 为白色固体:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.27$  (m, 2H), 4.01 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.91 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (s, 12H), 1.14 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 0.59 (m, 2H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BF}_2\text{NO}_5$ : 452.2, 实测值: 452.3。

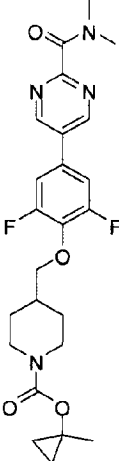
[0258] 步骤 B: 反应瓶中加入中间体 J1a (677mg, 1.5mmol)、5-溴嘧啶-2-甲酸 (335mg, 1.1mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (110mg, 0.15mmol)、二噁烷 (3.4mL) 和 DMF (3.4mL)。向溶液中加入 1M 的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.95mL, 4.95mmol) 水溶液, 该两相混合物接受微波辐照 ( $120^\circ\text{C}$ , 30min)。混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 稀释并用 EtOAc (2x50mL) 萃取。水相用 1N HCl (11mL) 酸化, 并用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (40mL) 洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥得到粗品 5-(3,5-二氟-4-((1-((1-甲基环丙氧基)羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-2-甲酸 J1b: MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 448.2, 实测值: 448.2。

[0259] 步骤 E: 中间体 J1b (313mg, 0.7mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液用 HATU (380mg, 1mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液处理, 并在室温下搅拌 20min。加入哌啶-4-醇 (150mg, 1.5mmol), 接着再加入 DIEA (261  $\mu\text{L}$ , 1.5mmol), 室温搅拌过夜。加  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL), 并用 EtOAc (3x 50mL) 萃取产物。有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。闪电色谱纯化 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  梯度), 并从 EtOAc-己烷中重结晶得到白色固体状的实施例 J1:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.93$  (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.00-4.30 (m, 6H), 3.59 (m, 2H), 3.21 (ddd,  $J = 13.6, 8.4, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 2.77 (t,  $J = 12.4\text{Hz}$ , 2H), 1.82-2.08 (m, 5H), 1.57-1.75 (m, 2H), 1.50 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 1H), 1.55 (s, 3H), 1.26 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.63 (m, 2H); MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ : 531.2, 实测值: 531.2。

[0260] 通过重复以上实施例 J1 中所描述的方法, 使用适宜的起始原料, 得到表 6 中鉴定的以下式 I 化合物:

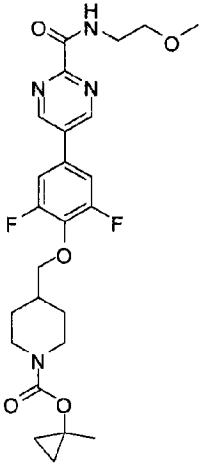
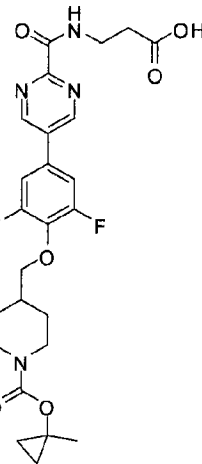
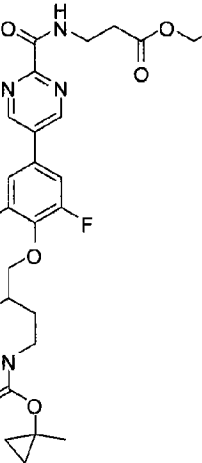
[0261] 表 6

[0262]

实 施 例#	结 构	NMR 和/或 ESMS
J2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) $\delta = 9.25$ (s, 2H), 7.80 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ : 475.2, 实测值: 475.2。

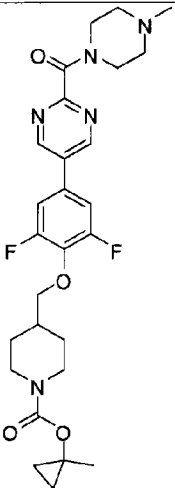
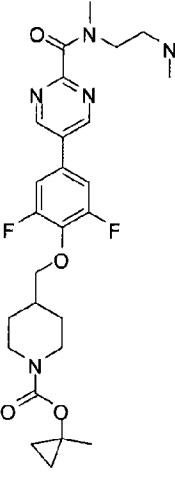
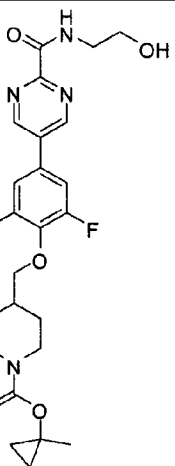
[0263]



J6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ = 9.31 (s, 2H), 8.87 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 4.06 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> : 505.2, 实测值: 505.2.
J7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ = 12.31 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.96 (t, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.05 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> : 519.2, 实测值: 519.2.
J8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ = 9.31 (s, 2H), 9.02 (t, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 3.80-4.11 (m, 6H), 3.56 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.62 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.18 (m, 5H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> : 547.2, 实测值: 547.2.

[0265]

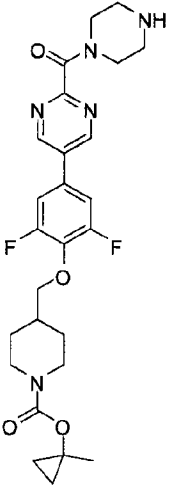
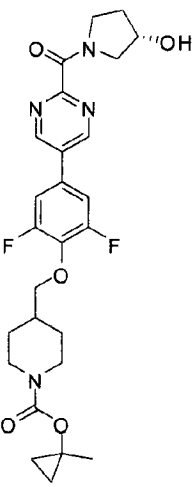
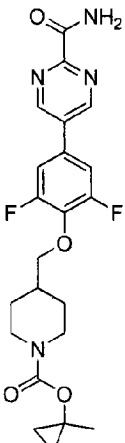


J12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.93$ (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 0.62 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ : 530.3, 实测值: 530.2.
J13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 旋转异构体, HCl 盐) $\delta = 9.94$ 和 $10.08$ (bs, 1H), 9.287 和 9.282 (s, 2H), 7.82 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.70-4.02 (m, 3.2H), 3.52 (m, 0.8H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (s, 1.1H), 2.88 (m, 5.8H), 2.76 (m, 4.1H), 3.09 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ : 532.3, 实测值: 532.2.
J14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta = 9.31$ (s, 2H), 8.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 4.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ : 491.2, 实测值: 491.1.

[0267]



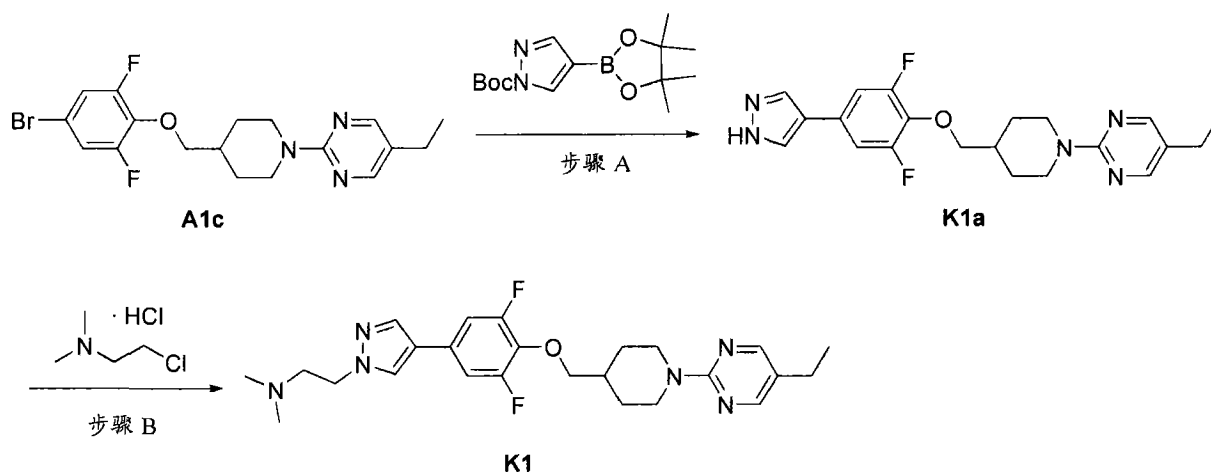


J18		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta = 9.24$ (s, 2H), 7.79 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ : 516.2, 实测值: 516.2.
J19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta = 9.270$ 和 9.265 (s, 2H), 7.81 (m, 2H), 5.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.5H), 5.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.5H), 4.36 和 4.27 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.33-3.65 (m, 3.5H), 3.17 (m, 0.5H), 2.76 (m, 2H), 1.71-2.02 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ : 517.2, 实测值: 517.2.
J20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta = 9.30$ (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ : 447.2, 实测值: 475.1.

[0269] 实施例 K1

[0270] 2-(4-(4-((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙胺

[0271]



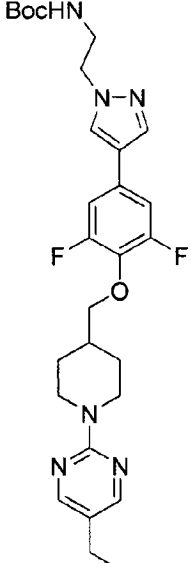
[0272] 步骤A:在微波反应瓶中,中间体A1c(310mg,0.75mmol)、6-氯-2-甲基吡啶-3-基硼酸(243mg,0.83mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(33mg,0.045mmol)在干燥的二噁烷(4mL)中的混合物用1M Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.9ml,0.9mmol)处理。将反应瓶密封,并在氮气气氛下接受微波辐照(120℃,15min)。冷却后,混合物用EtOAc稀释,并用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。闪电色谱纯化(EtOAc/己烷梯度),得到白色固体状的2-(4-((2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙基咪唑 K1a:<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.24(br s,1H), 8.19(s,2H),7.80(s,2H),7.06(d,J = 9.2Hz,2H),4.78(d,J = 13.2Hz,2H),4.02(d,J = 6.8Hz,2H),2.96(td,J = 12.8,2.8Hz,2H),2.48(q,J = 7.6Hz,2H),2.10(m,1H),1.96(d,J = 13.2Hz,2H),1.35(qd,J = 12.0,4.0Hz,2H),1.18(t,J = 7.6Hz,3H);<sup>19</sup>F-NMR(376.5MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ = -127.90;MS计算值[M+H]<sup>+</sup>C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O:400.2,实测值:400.2。

[0273] 步骤B:将中间体K1a(22mg,0.05mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐(17mg,0.12mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(80mg,0.245mmol)在MeCN(3mL)中的混合物加热至80℃持续1h。将混合物冷却至室温,硅藻土过滤,并用MeCN和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤。蒸去溶剂并将残渣用闪电色谱纯化(EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物(实施例K1):<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.17(s,2H),7.66(d,J = 8.0Hz,2H),6.98(d,J = 9.6Hz,2H),4.76(br. d,J = 13.2Hz,2H),4.23(t,J = 6.8Hz,2H),3.97(d,J = 6.8Hz,2H),2.91(td,J = 12.8,2.4Hz,2H),2.77(t,J = 6.8Hz,2H),2.45(q,J = 7.6Hz,2H),2.28(s,6H),2.14-2.03(m,1H),1.99-1.92(m,2H),1.34(qd,J = 12.4,4.4Hz,2H),1.18(t,J = 7.6Hz,3H);<sup>19</sup>F-NMR(376.5MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ = -128.15;MS计算值[M+H]<sup>+</sup>C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O:471.3,实测值:471.2。

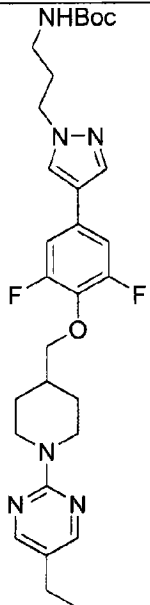
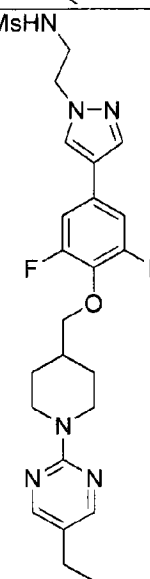
[0274] 通过重复以上实施例K1中所描述的方法,使用适宜的起始原料,得到表7中鉴定的以下式I化合物:

[0275] 表7

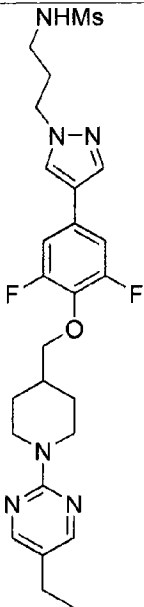
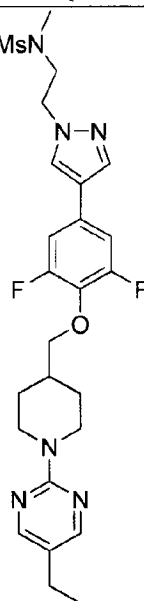
[0276]

实施 例#	结构	NMR 和/或 ESMS
K2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = 8.16 (s, 2H), 7.70 (d, $J$ = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.97 (d, $J$ = 9.6 Hz, 2H), 4.88 (br. t, 1H), 4.76 (br. d, $J$ = 13.2 Hz, 2H), 4.24 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.91 (td, $J$ = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (qd, $J$ = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ = -127.91; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ : 543.3, 实测值: 543.2.

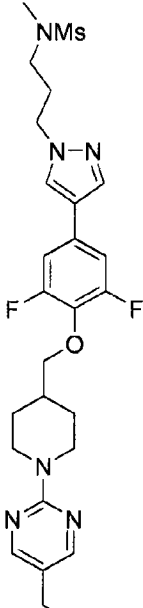
[0277]

K3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.16$ (s, 2H), 7.67 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.76 (br. d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.64 (br. s, 1H), 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.27 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.13 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.91 (td, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 2H), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 2.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (qd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -128.04$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ : 557.3, 实测值: 557.2.
K4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.75 (br. d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (td, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 2H), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.33 (qd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.69$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 521.2, 实测值: 521.1.

[0278]

K5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.76 (br. d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.13 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (td, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 2H), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15-2.03 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.34 (qd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -125.12$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 535.2, 实测值: 535.2.
K6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.16$ (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.75 (br. d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.91 (td, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.33 (qd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -127.82$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 535.2, 实测值: 535.2.

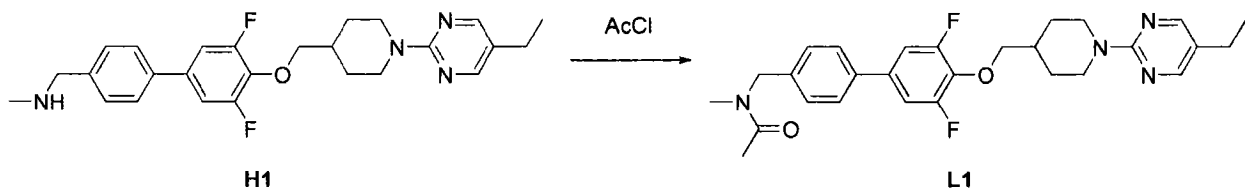
[0279]

K7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8.17$ (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.75 (br. d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.91 (td, $J = 13.2, 2.8$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.18 (五重峰, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.33 (qd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = -128.04$ ; MS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 549.2, 实测值: 549.2.
----	---	--

[0280] 实施例 L1

[0281] N-((4' -((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5' -二氟联苯-4-基)甲基)-N-甲基乙酰胺

[0282]

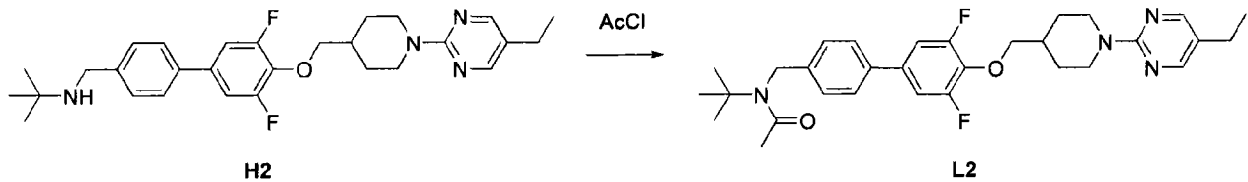


[0283] 实施例 H1 (10mg, 0.022mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 中的溶液用  $\text{NEt}_3$  (9  $\mu\text{L}$ , 0.066mmol) 和乙酰氯 (2.4  $\mu\text{L}$ , 0.033mmol) 处理。然后将混合物室温下搅拌 2h, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空浓缩。闪电色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (实施例 L1):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 旋转异构体的混合物)  $\delta = 8.17$  (s, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 9.6, 4.4$  Hz, 2H), 4.75 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 4.62 (s, 1.2H), 4.57 (s, 0.8H), 4.03 (dd,  $J = 6.8, 3.2$  Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.93 (td,  $J = 12.0, 2.0$  Hz, 2H), 2.46 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.35 (qd,  $J = 12.4, 4.0$  Hz, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -127.75$ ; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : 495.2, 实测值: 495.3。

[0284] 实施例 L2

[0285] N-叔-丁基-N-((4' -((1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3',5' -二氟联苯-4-基)甲基)乙酰胺

[0286]



[0287] 实施例 H2 (10mg, ca. 0.02mmol) 按照对实施例 L2 所描述的处理, 得到标题化合物 (实施例 L2):  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.17 (s, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.0Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 9.6Hz, 2H), 4.77 (d,  $J$  = 13.2Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.03 (d,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 2.92 (td,  $J$  = 13.2, 2.4Hz, 2H), 2.46 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (qd,  $J$  = 13.6, 4.8Hz, 2H), 1.18 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -127.68; MS 计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+ + \text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : 537.3, 实测值: 537.2。

[0288] 生物学测定法

[0289] 稳定细胞系的生成

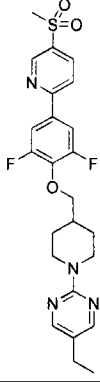
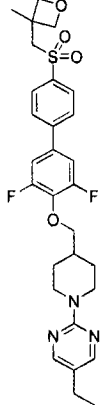
[0290] 在补充有 10% 胎牛血清、1% 抗生素混合物和 2mM L-谷氨酰胺的 Ham 氏 F12 培养基中供养 Flp-In-CHO 细胞 (Invitrogen, 目录号 R758-07)。按照生产商的说明, 利用 Eugene6 (Roche) 将细胞用 DNA 混合物转染, 所述 DNA 混合物在 pcDNA5/F 室温载体和 pOG44 载体 (1 : 9) 中含有人 GPR119。48h 后, 将培养基更换为补充有 400ug/ml 潮霉素 B 的培养基, 以引发稳定转染的细胞的选择。

[0291] 稳定细胞系中的环 AMP 测定

[0292] 为了测试本发明的化合物的活性, 收获 Flp-In-CHO-hGPR119 细胞, 将其混悬在 DMEM+3% 脱脂胎牛血清中。将第 4u1 细胞以 15,000 个细胞 / 孔的密度接种于 384 孔板中。向细胞中加入 IBMX (3-异丁基-1-甲基-黄嘌呤), 最终浓度为 1mM, 然后加入 500n1 供试化合物。将细胞在 37°C 下孵育 30 分钟。向细胞加入等体积 (20u1) 的 HTRF 试剂、抗-cAMP-Cryptate 和 cAMP-XL665。将板在室温下孵育 1h, 按照生厂商的说明在 HTRF 读数器上读数。

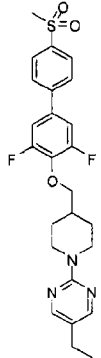
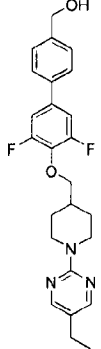
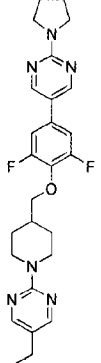
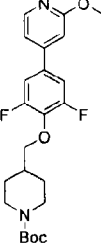
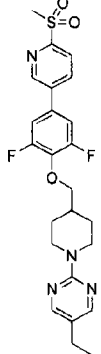
[0293] 游离形式或药学上可接受的盐形式的式 I 化合物引起细胞内 cAMP 水平的浓度-依赖性增加。本发明的化合物显示出的  $\text{EC}_{50}$  在  $1 \times 10^{-5}$  至  $1 \times 10^{-10}\text{M}$  之间, 优选小于 500nM, 更优选小于 100nM。本发明一些代表性化合物和它们的  $\text{EC}_{50}$  数据列于下表中。



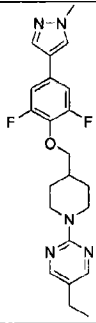
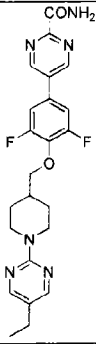
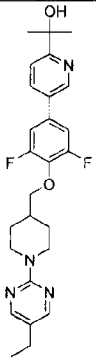
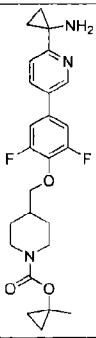
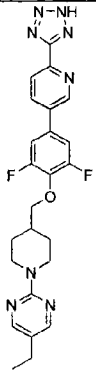
实施例#	结构	CHO-hGPR119 细胞 (EC50 - nM)
A1		1
A3		0.7

[0294]

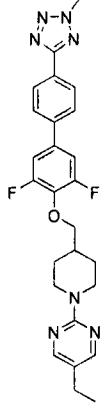
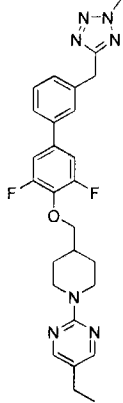
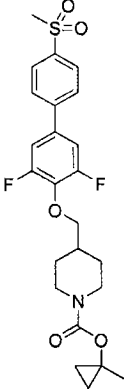
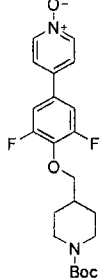
[0295]

<b>A6</b>		<b>0.7</b>
<b>A14</b>		<b>5</b>
<b>A16</b>		<b>171</b>
<b>A20</b>		<b>46</b>
<b>A22</b>		<b>2</b>

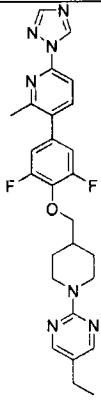
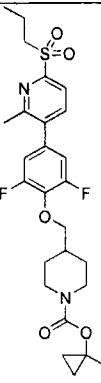
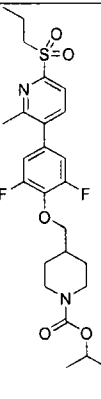
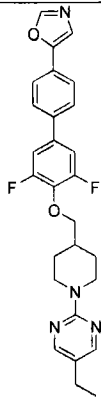
[0296]

<b>A24</b>		<b>258</b>
<b>A35</b>		<b>9</b>
<b>A38</b>		<b>29</b>
<b>A39</b>		<b>37</b>
<b>B5</b>		<b>79</b>

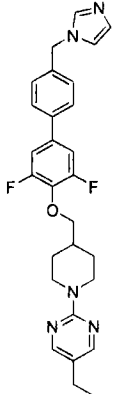
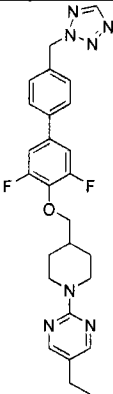
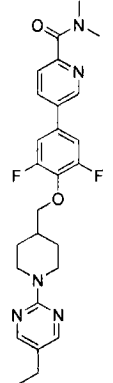
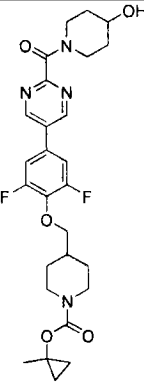
[0297]

<b>C1</b>		<b>5</b>
<b>C5</b>		<b>22</b>
<b>D1</b>		<b>1</b>
<b>E1</b>		<b>38</b>

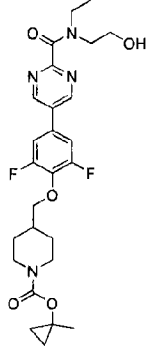
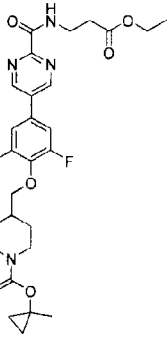
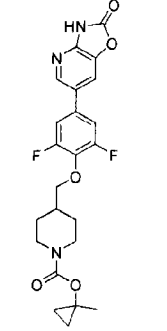
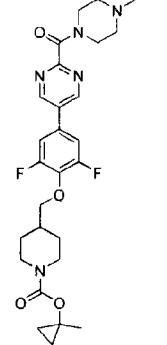
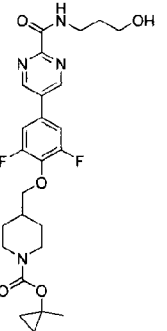
[0298]

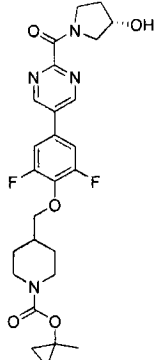
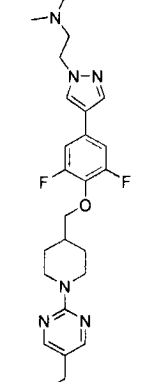
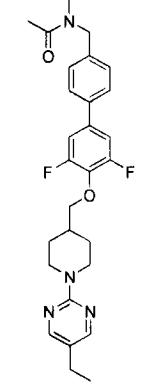
<b>F1</b>		<b>0.5</b>
<b>F4</b>		<b>0.3</b>
<b>F6</b>		<b>1</b>
<b>G1</b>		<b>3</b>

[0299]

<b>H4</b>		<b>92</b>
<b>H5</b>		<b>28</b>
<b>I3</b>		<b>4</b>
<b>J1</b>		<b>13</b>

[0300]

<b>J5</b>		<b>19</b>
<b>J8</b>		<b>10</b>
<b>J11</b>		<b>263</b>
<b>J12</b>		<b>14</b>
<b>J15</b>		<b>45</b>

<b>J19</b>		<b>47</b>
<b>K1</b>		<b>2070</b>
<b>L1</b>		<b>62</b>

[0301]

[0302] 应当理解的是, 本文所述的实施例和实施方案仅供举例说明, 已经对本领域技术人员给出了据此进行各种修改或变化的提示, 所述修改和变化均包括在本申请的主旨与权限以及所附权利要求的范围之内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请均引入本文作为参考, 用于所有目的。