



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105473554 B

(45)授权公告日 2019.08.13

(21)申请号 201480045419.7

(22)申请日 2014.07.08

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105473554 A

(43)申请公布日 2016.04.06

(30)优先权数据

61/844,499 2013.07.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.02.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/045675 2014.07.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/006280 EN 2015.01.15

(73)专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 M·P·丹尼诺 C·安德森

E·L·康罗伊 B·A·弗里曼

P·D·J·格鲁森威斯

S·S·阿迪达-鲁阿 D·J·赫雷

F·J·D·皮埃尔 A·希尔利纳

J·威 周竞兰

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 王贵杰

(51)Int.Cl.

C07D 221/04(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

C07D 403/06(2006.01)

C07D 405/06(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 491/044(2006.01)

C07D 491/048(2006.01)

C07D 491/056(2006.01)

A61K 31/436(2006.01)

A61K 31/472(2006.01)

A61K 31/435(2006.01)

A61K 31/4355(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

(56)对比文件

GB 2016012 A,1979.09.19,

US 4301290 A,1981.11.17,

W0 2009005459 A1,2009.01.08,

W0 2010151595 A1,2010.12.29,

审查员 臧乐芸

权利要求书77页 说明书270页


(54)发明名称

作为离子通道调节剂的耦合的哌啶酰胺类

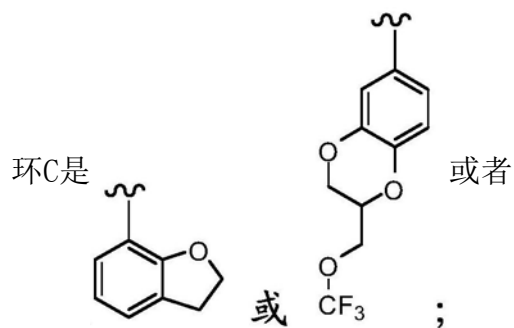
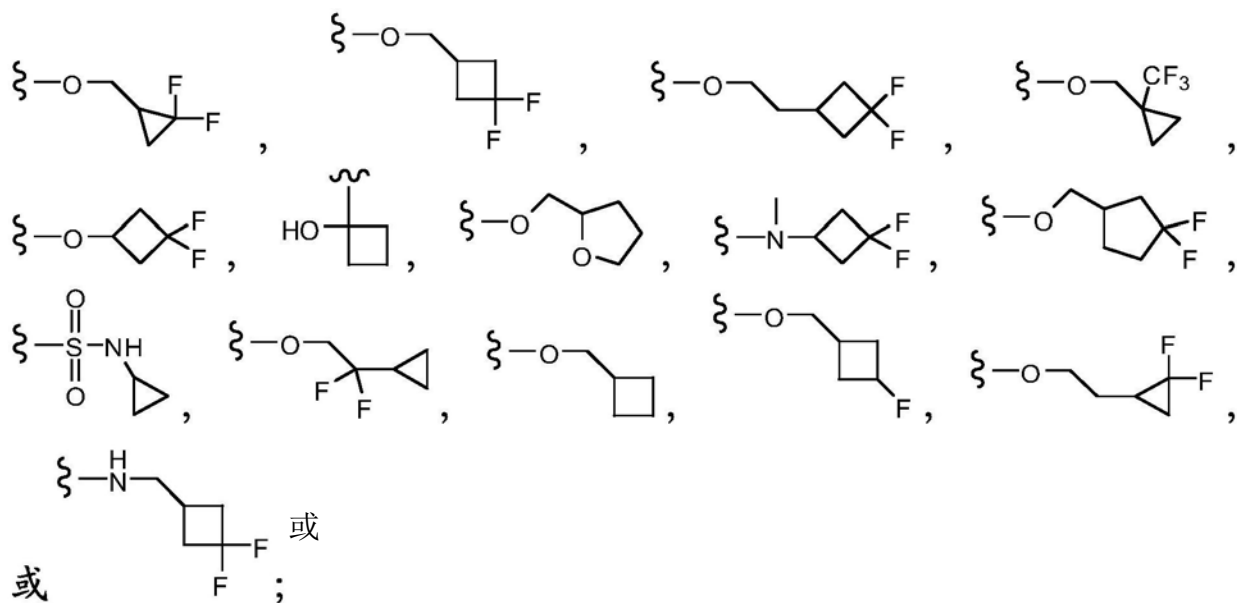
(57)摘要

本发明涉及耦合的哌啶酰胺,其可用作治疗疼痛的离子通道抑制剂。本发明还提供了包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和使用该组合物治疗各种疾病的方法。

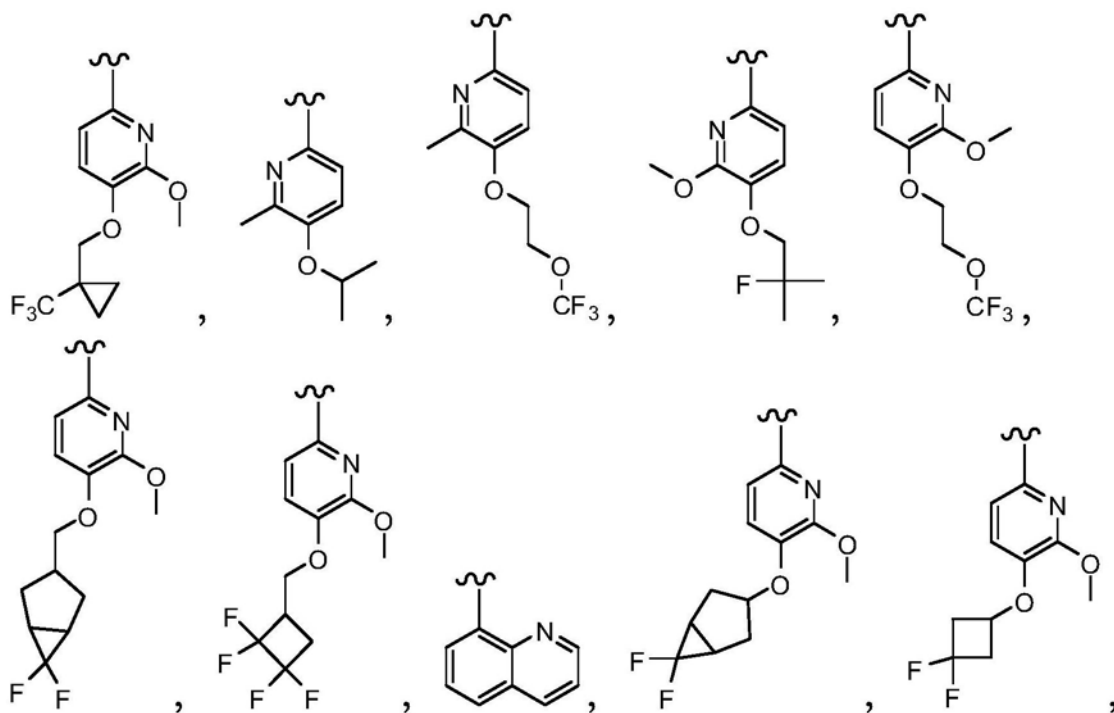
环A是



R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,



环C选自





R²是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基, 其中至多2个H₂单元可以被0或CF₂替代;

R^3 是C1-C6烷基,卤素,或氟-C1-C6烷基;且

n 、 o 和 p 是0-4的整数,包括端值。

2. 权利要求1的化合物,其中 R^1 是C1-C6烷基,或卤素。


3. 权利要求1的化合物,其中 R^1 是 CH_3 ,或F。

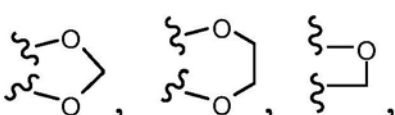
4. 权利要求1的化合物,其中 R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,或CN,其中至多2个 CH_2 单元可以被O或 CF_2 替代。

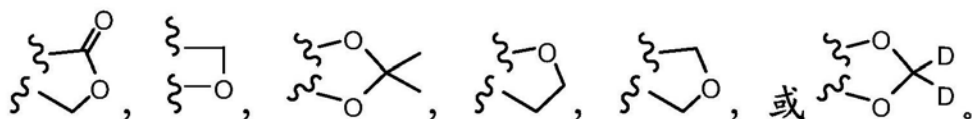
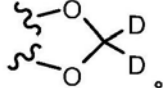
5. 权利要求1的化合物,其中 R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,F,Cl,Br,CN,或 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。

6. 权利要求1的化合物,其中 R^3 是C1-C6烷基。

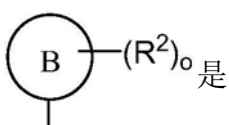
7. 权利要求1的化合物,其中 R^3 是 CH_3 。

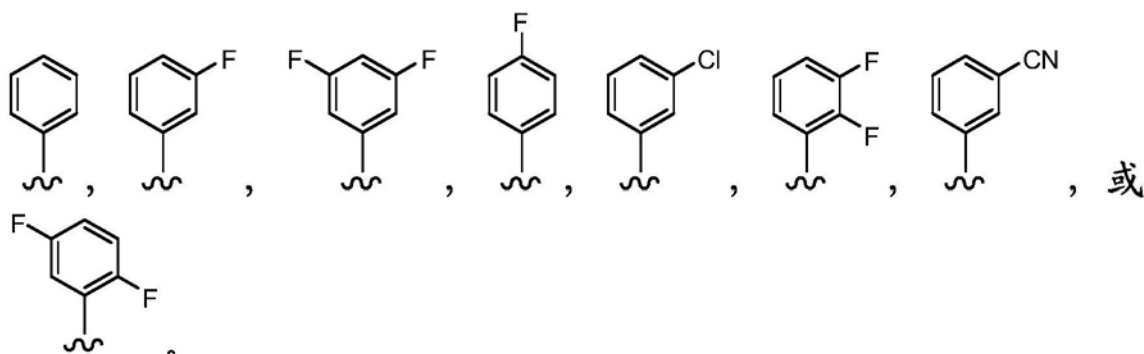
8. 权利要求1的化合物,其中环A是  。

9. 权利要求1的化合物,其中环A是  ,

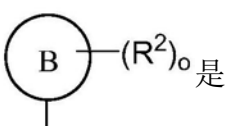
 , 或  。

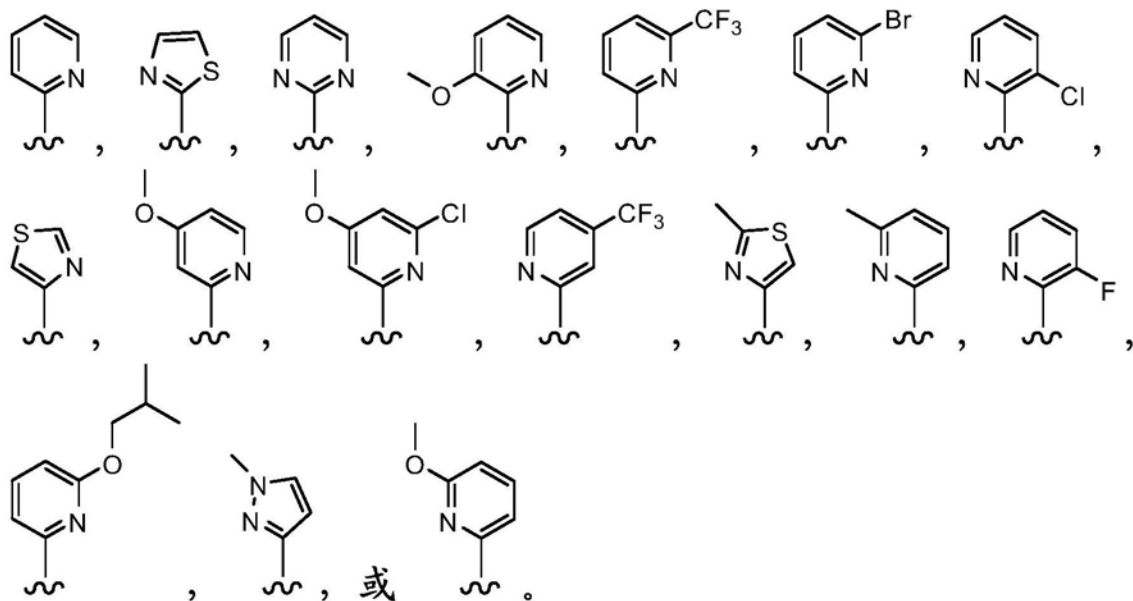
10. 权利要求1的化合物,其中环B是苯基环。

11. 权利要求10的化合物,其中  是

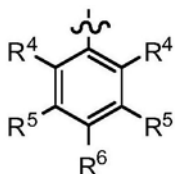


12. 权利要求1的化合物,其中环B是吡啶基,噻唑,嘧啶,吡唑,呋喃,噻吩,吡咯,噁唑,咪唑,异噁唑,异噻唑,哒嗪,或吡嗪环。

13. 权利要求12的化合物,其中  是



14. 权利要求1的化合物,其中环C是

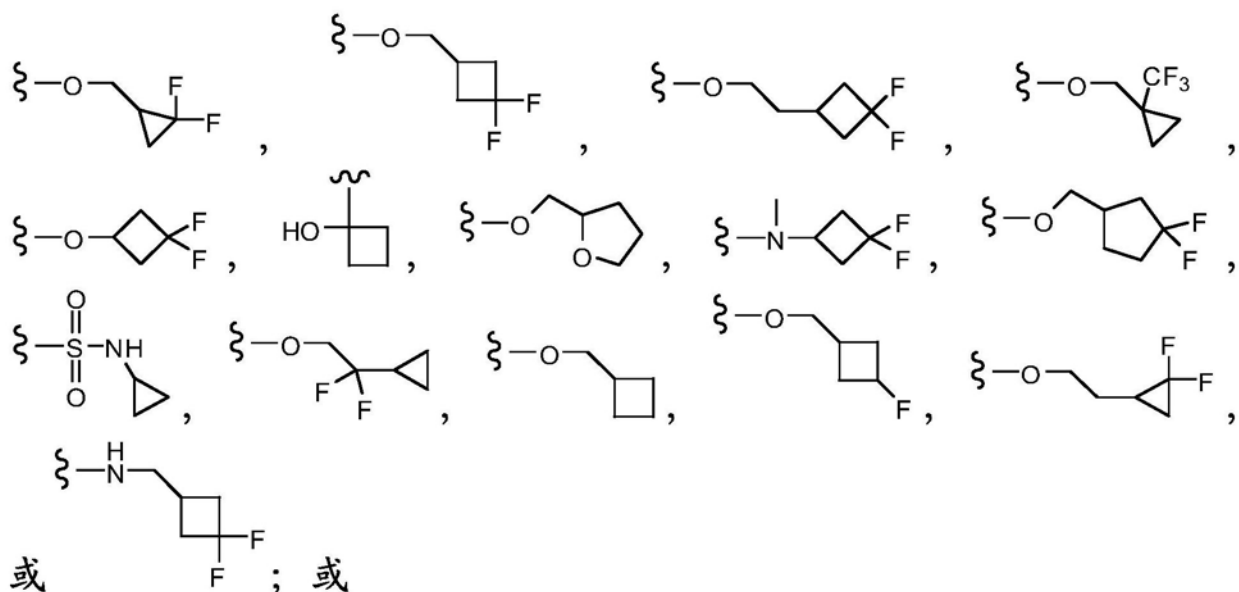


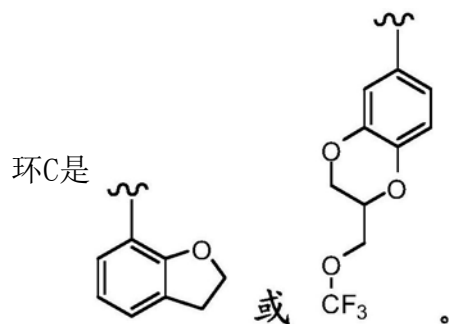
其中:

R^4 是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, 或OH;

R^5 是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, OH, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基;

R^6 是H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OtBu}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CHF}_2$, SO_2CHF_2 , $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$,



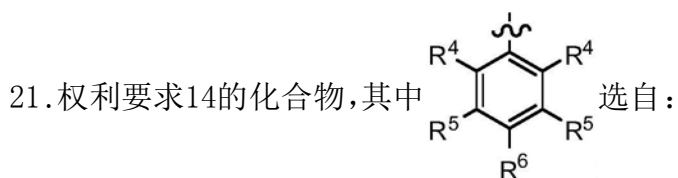
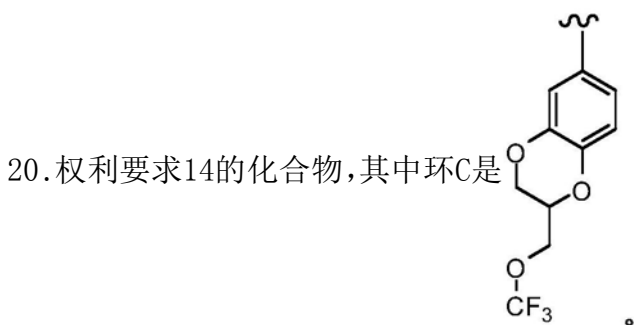
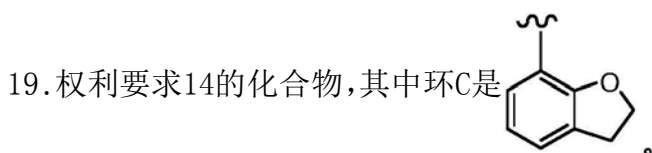


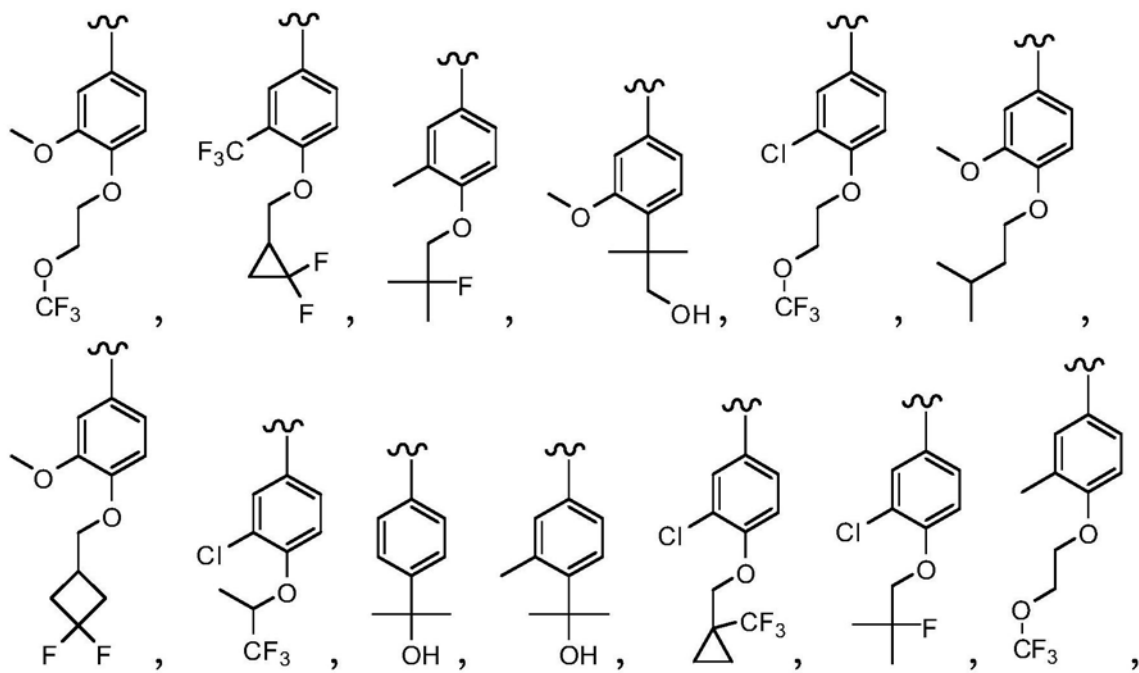
15. 权利要求14的化合物, 其中 R^4 是H, C1-C6烷氧基, 或卤素。

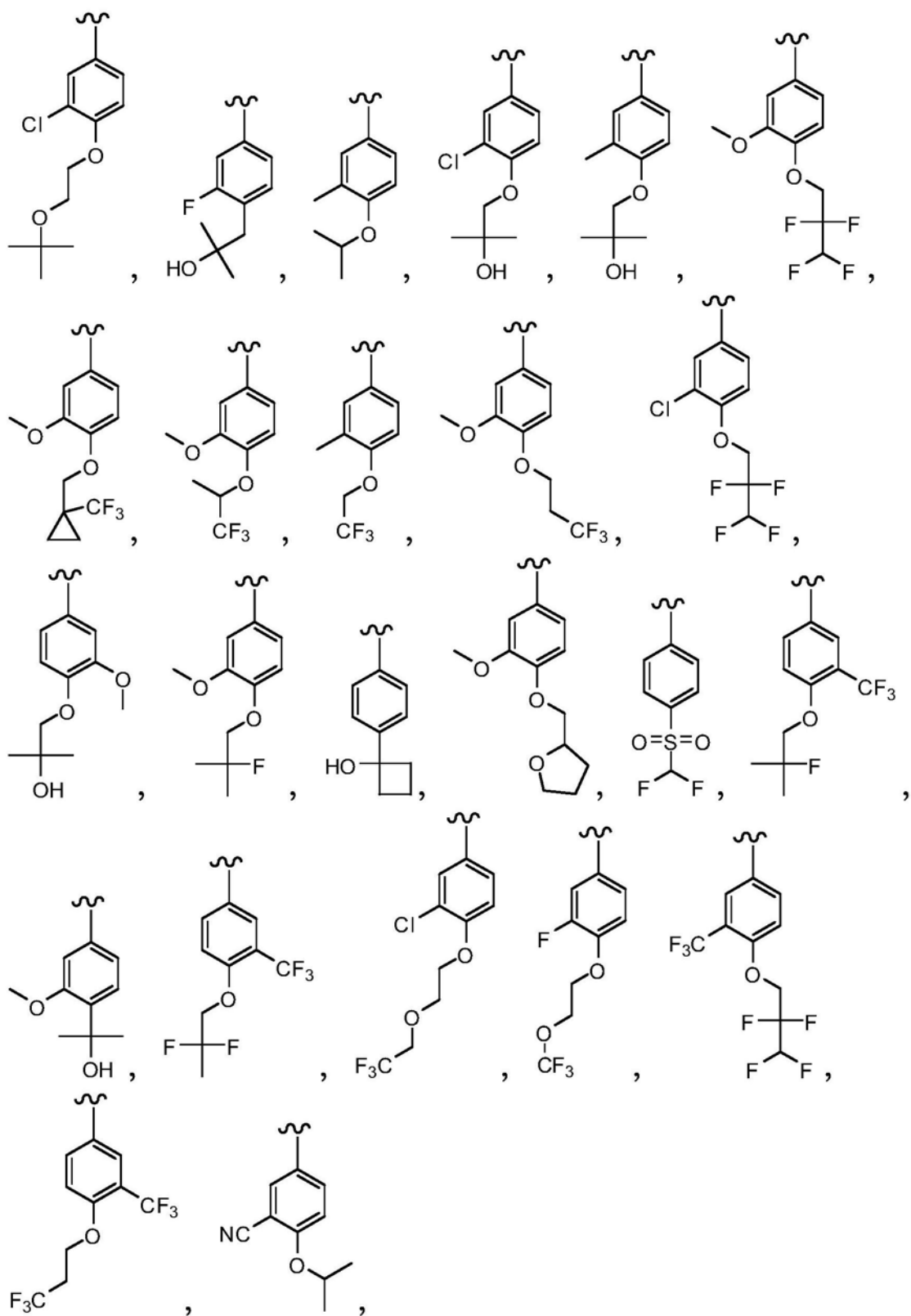
16. 权利要求14的化合物, 其中 R^4 是H, OCH_3 , 或F。

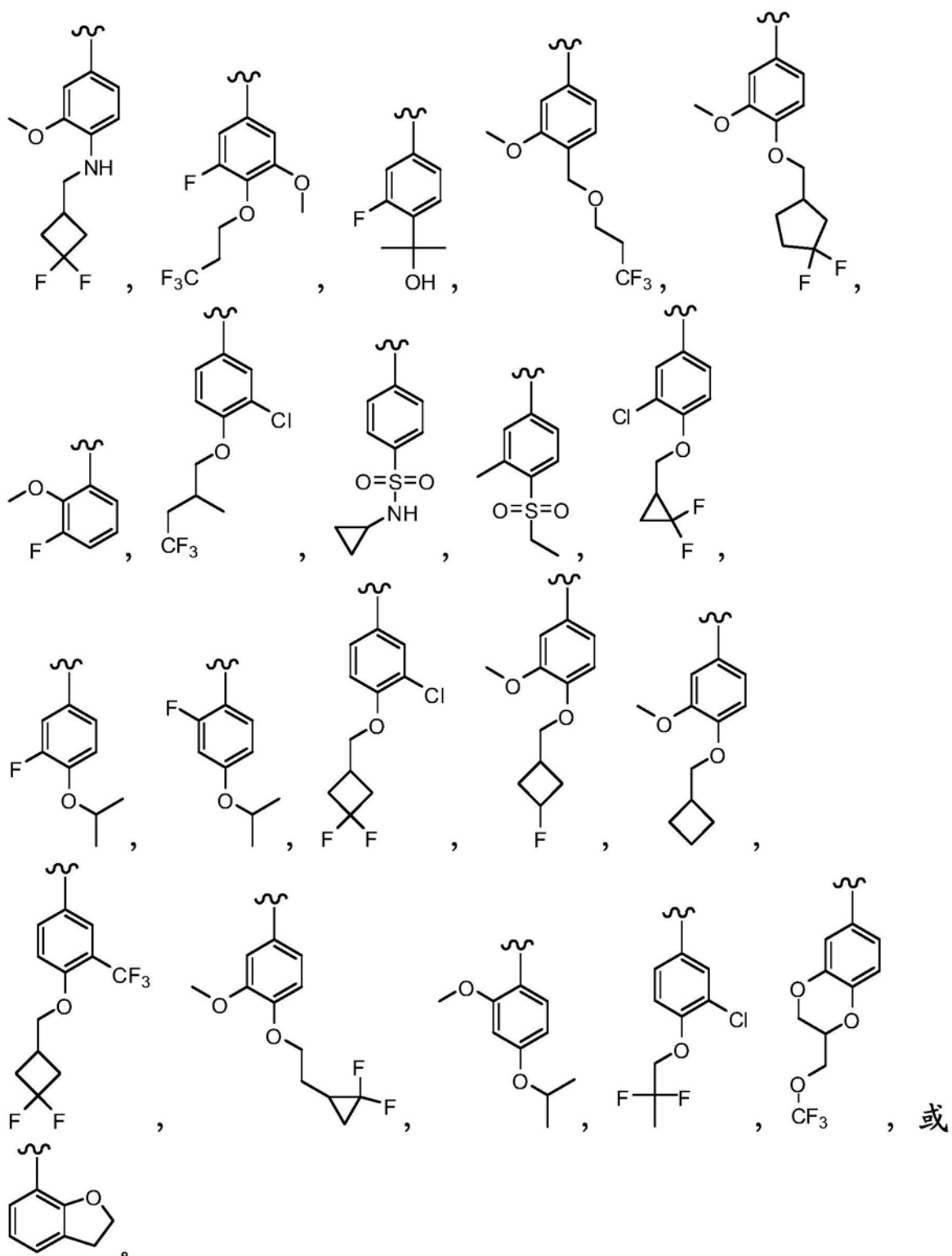
17. 权利要求14的化合物, 其中 R^5 是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, OH, 或氟-C1-C6烷基。

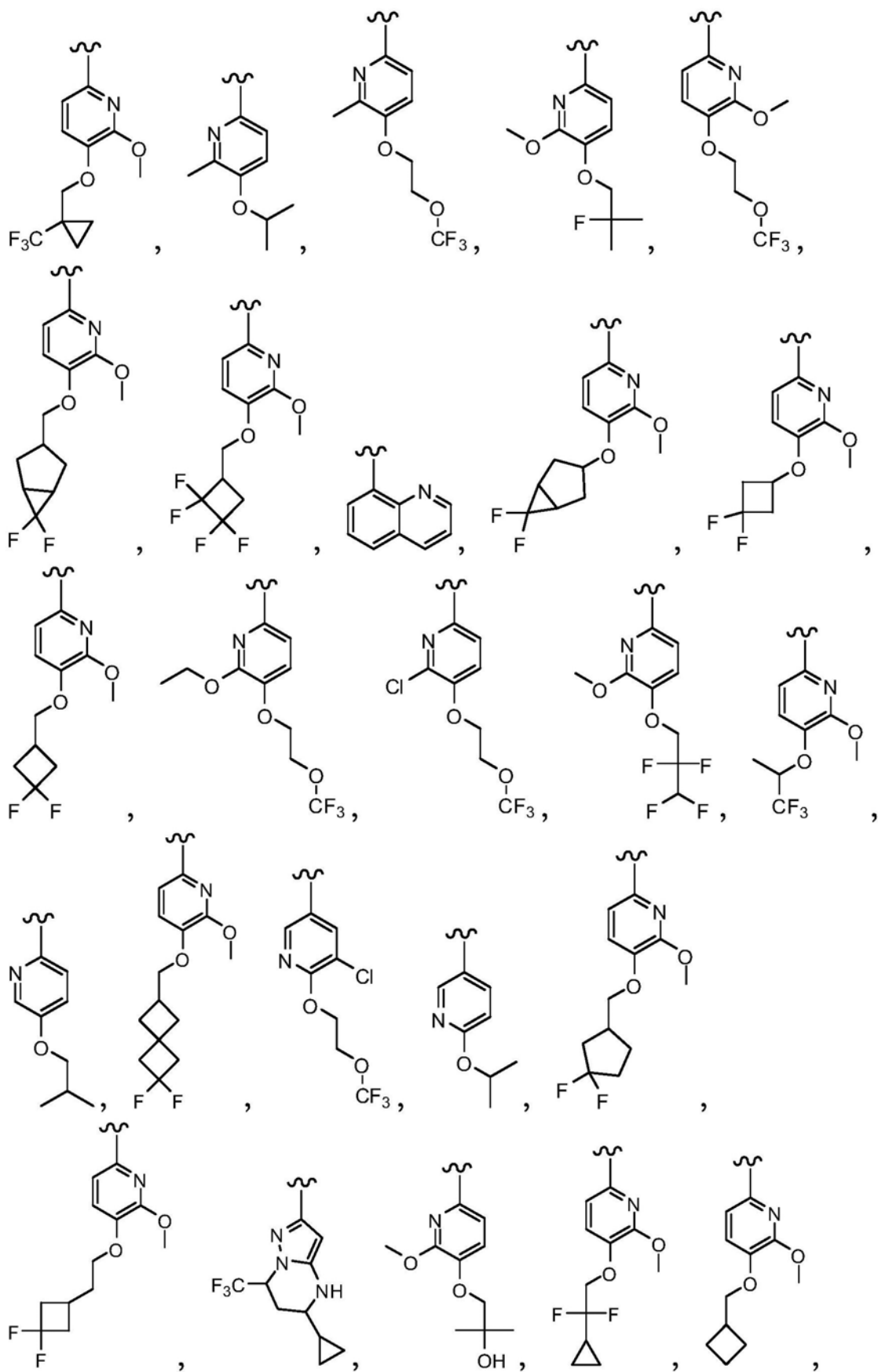
18. 权利要求14的化合物, 其中 R^5 是H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH, 或 CF_3 。

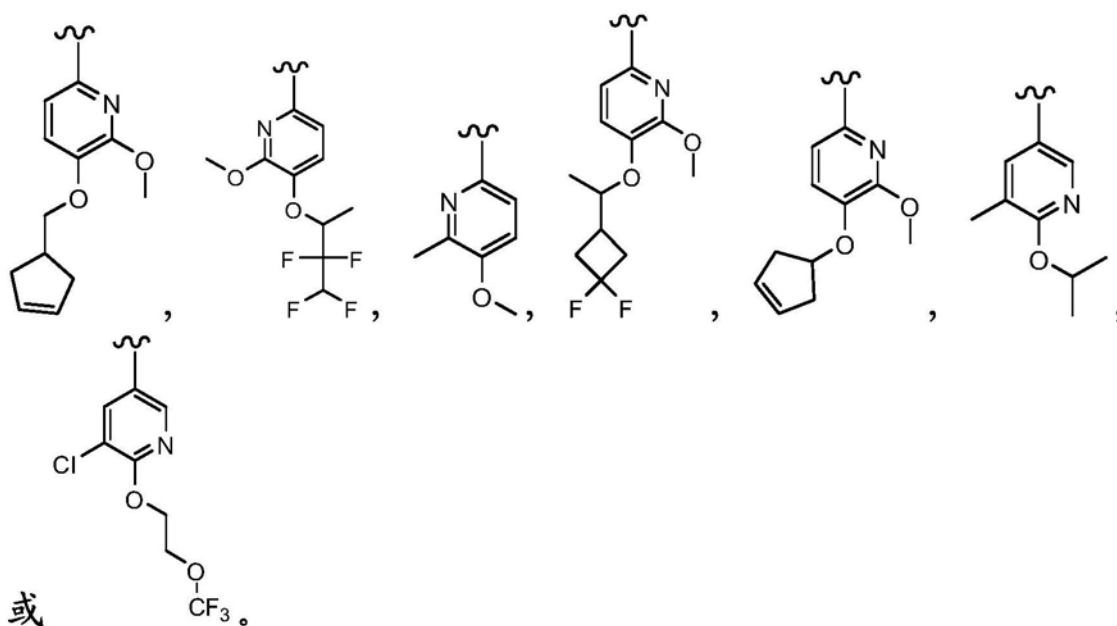




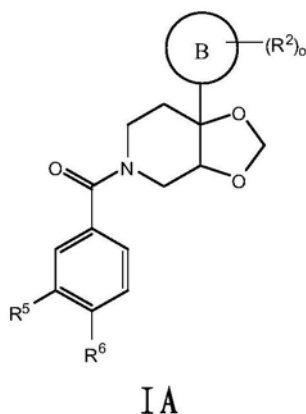








23. 权利要求1的化合物,其中所述化合物具有式IA:



或其药学上可接受的盐,

其中,每次出现时独立地,

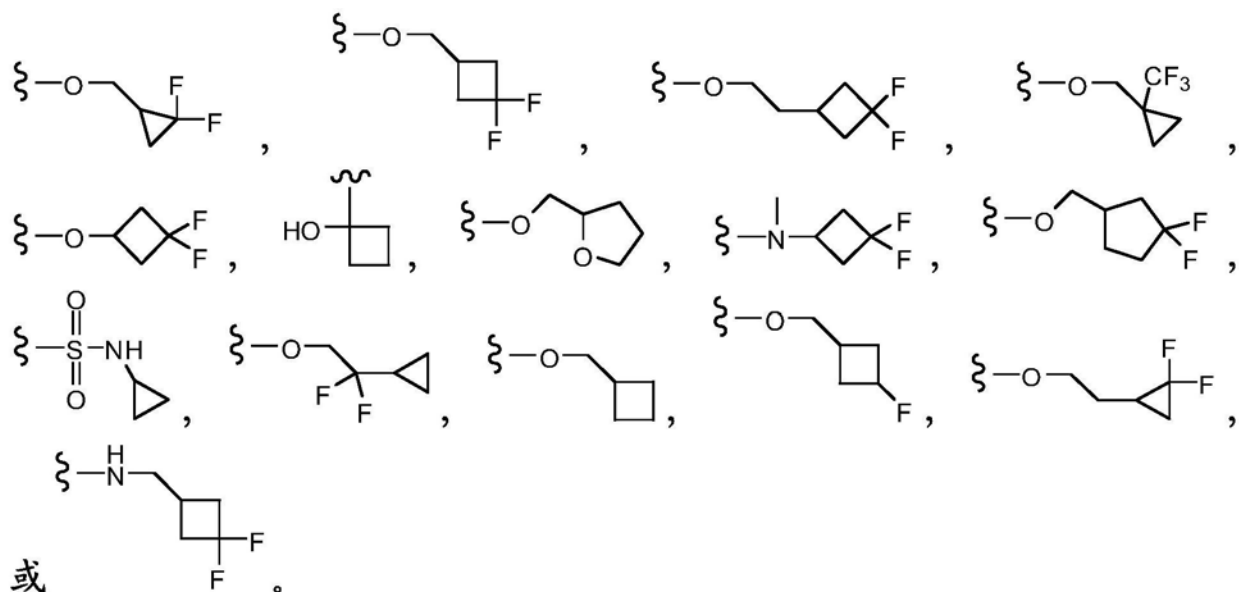
环B是苯基环,吡啶基,噻唑,嘧啶,吡唑,呋喃,噻吩,吡咯,噁唑,咪唑,异噁唑,异噻唑,哒嗪,或吡嗪环;

R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基,其中至多2个 CH_2 单元可以被O或 CF_2 替代;

o是0-4的整数,包括端值;

R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基;且

R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,

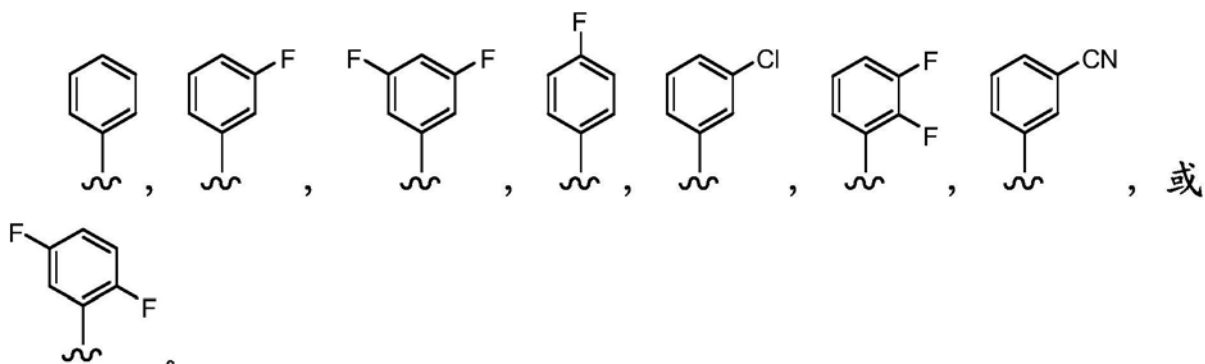


24. 权利要求23的化合物, 其中 R^2 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 氟-C1-C6烷基, 卤素, 或CN, 其中至多2个 CH_2 单元可以被O或 CF_2 替代。

25. 权利要求23的化合物, 其中 R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, 或 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。

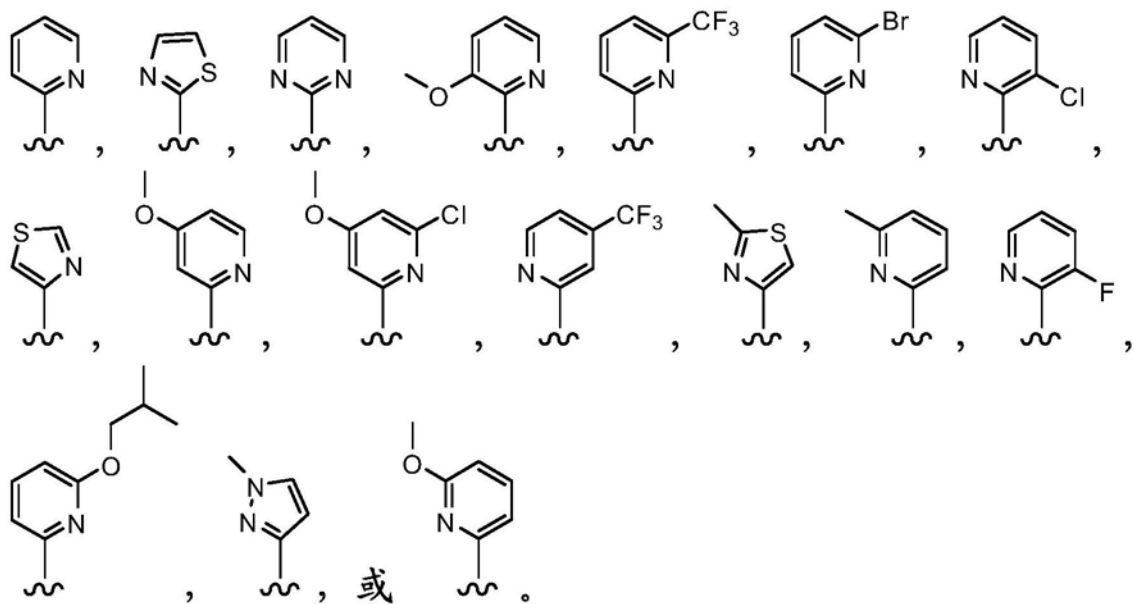
26. 权利要求23的化合物, 其中环B是苯基环。

27. 权利要求26的化合物, 其中 是



28. 权利要求23的化合物, 其中环B是吡啶基, 噻唑, 嘧啶, 吡唑, 呋喃, 噻吩, 吡咯, 噁唑, 咪唑, 异噁唑, 异噻唑, 哒嗪, 或吡嗪环。

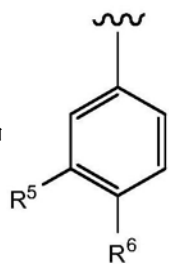
29. 权利要求28的化合物, 其中 是



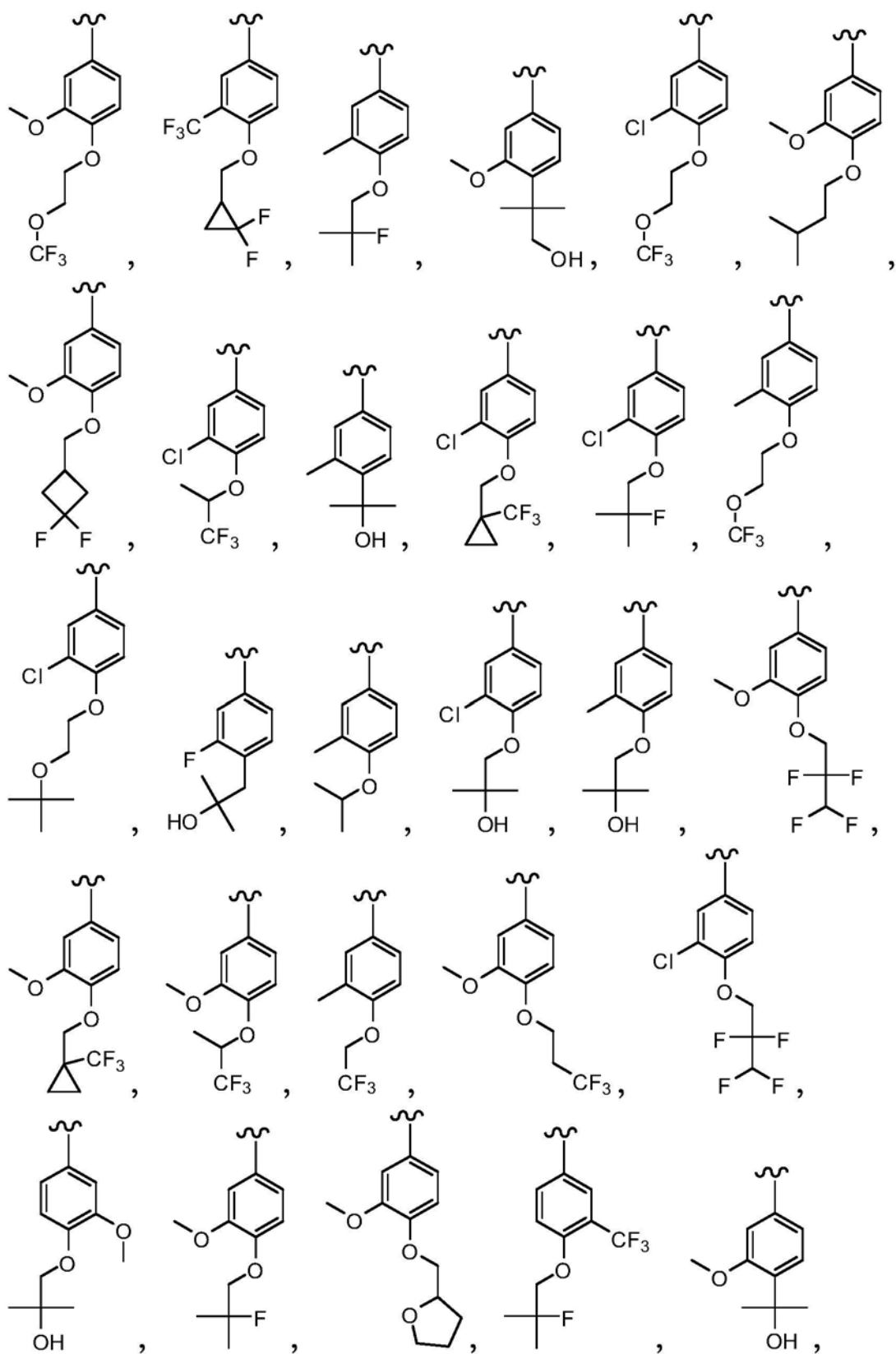
30. 权利要求23的化合物, 其中 R^5 是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, OH, 或氟-C1-C6烷基。

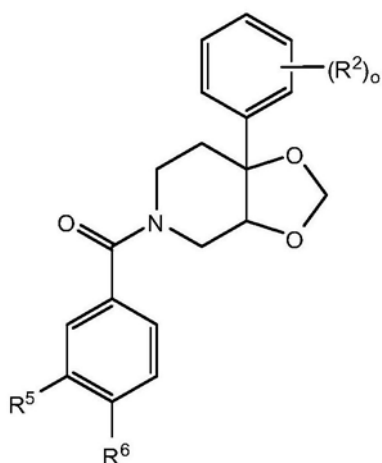
31. 权利要求23的化合物, 其中 R^5 是H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, 或CF₃。

32. 权利要求23的化合物, 其中



选自:





IB

或其药学上可接受的盐,

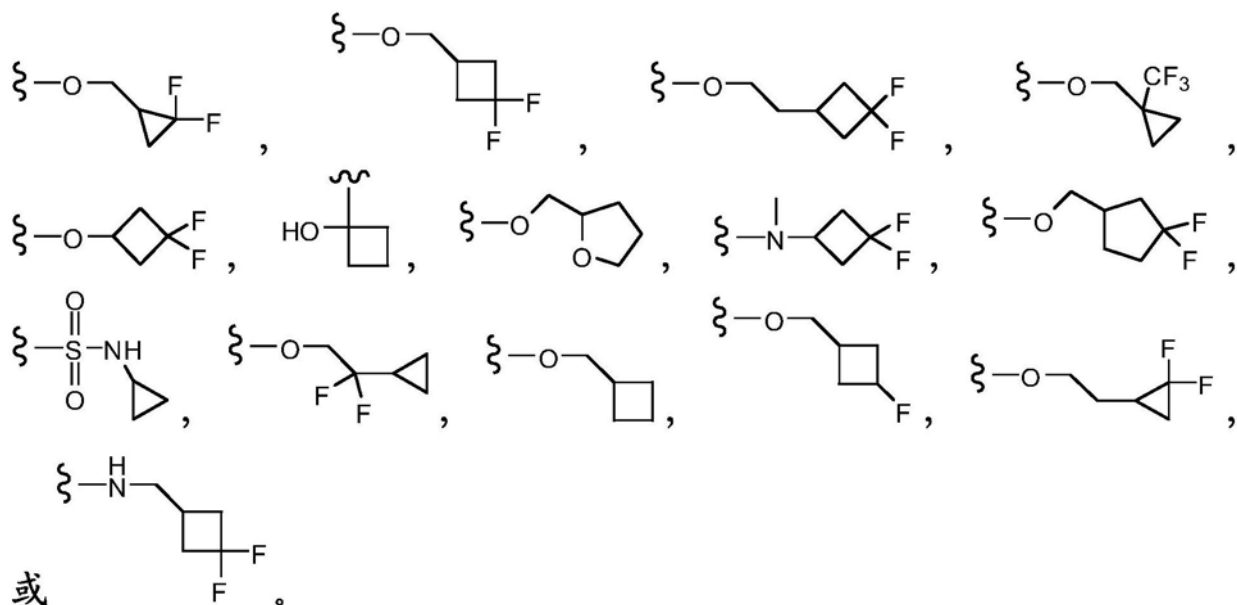
其中,每次出现时独立地,

R²是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基, 其中至多2个CH₂单元可以被0或CF₂替代;

o是0-4的整数,包括端值;

R⁵是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, OH, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基; 且

R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,



34. 权利要求33的化合物,其中R²是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,或CN,其中至多2个CH₂单元可以被0或CF₂替代。

35. 权利要求33的化合物, 其中 R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F , Cl , Br , CN , 或 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。

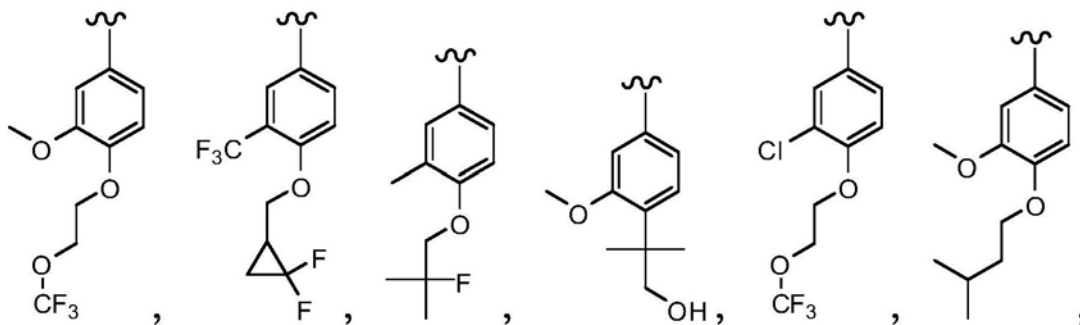
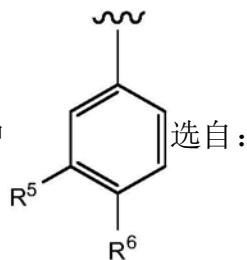
36. 权利要求33的化合物, 其中R²是F, Cl, 或CN。

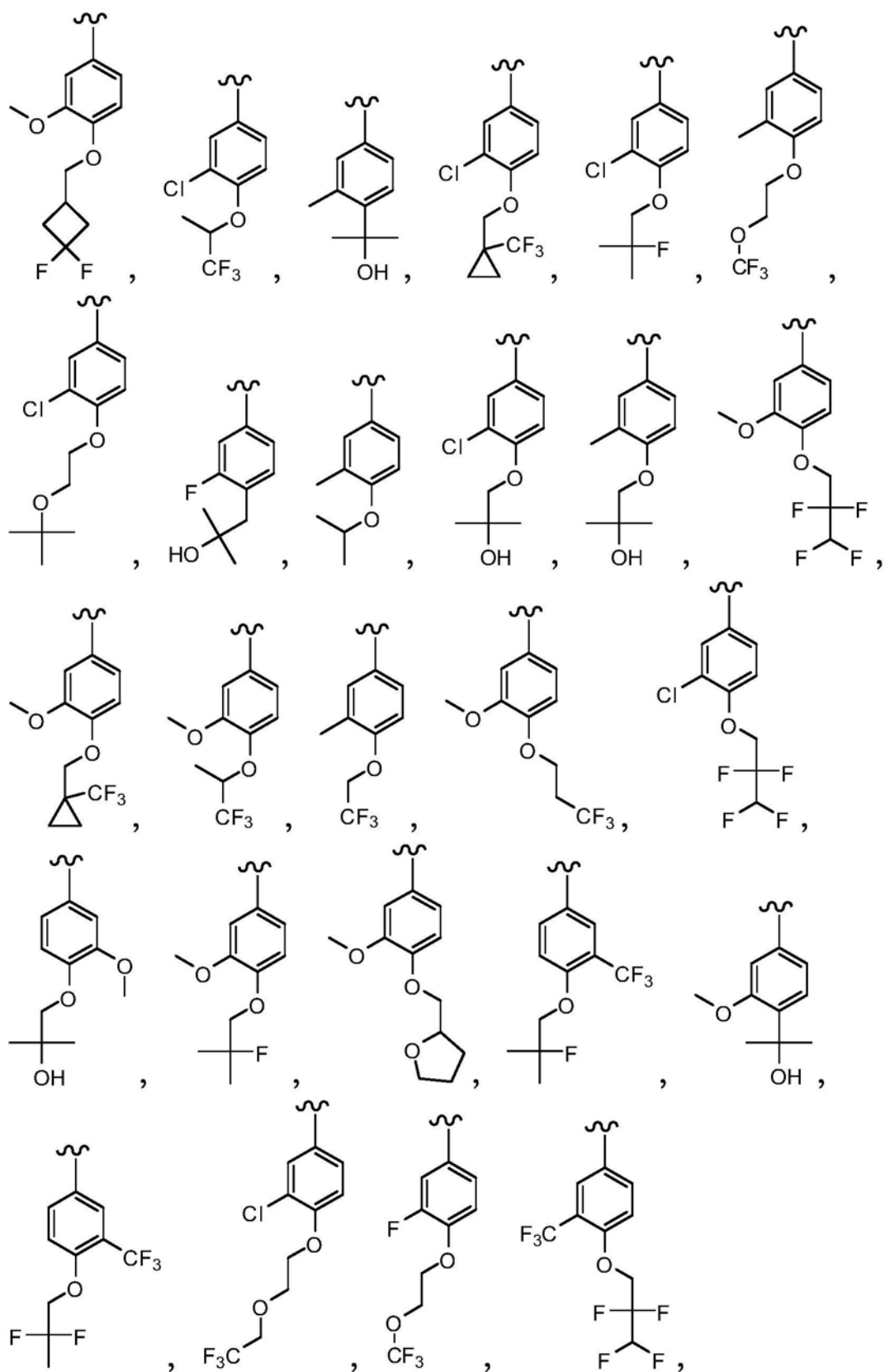
37. 权利要求33的化合物,其中o是0、1或2。

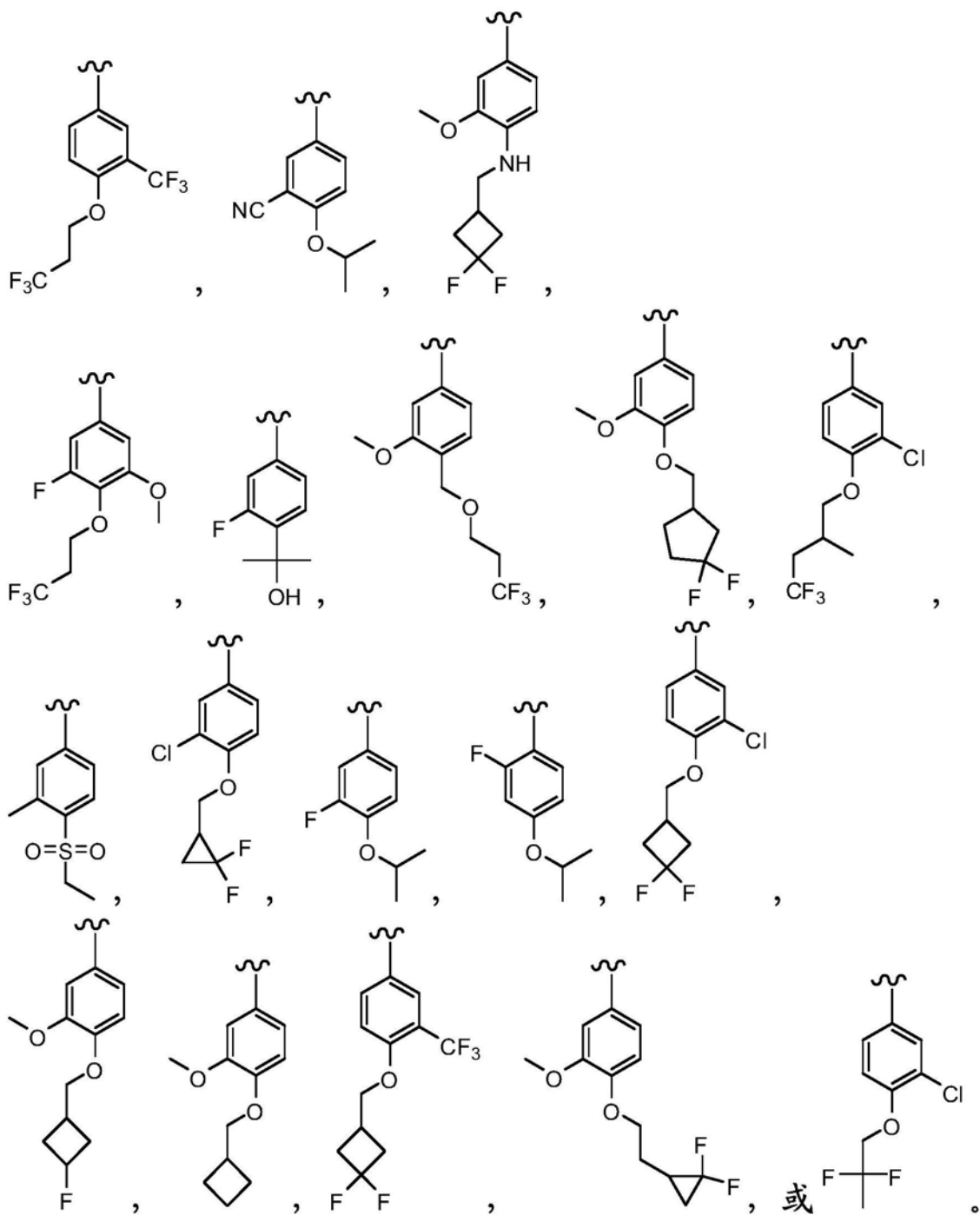
38. 权利要求33的化合物, 其中R⁵是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, OH, 或氟-C1-C6烷基。

39. 权利要求33的化合物, 其中R⁵是H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, 或CF₃。

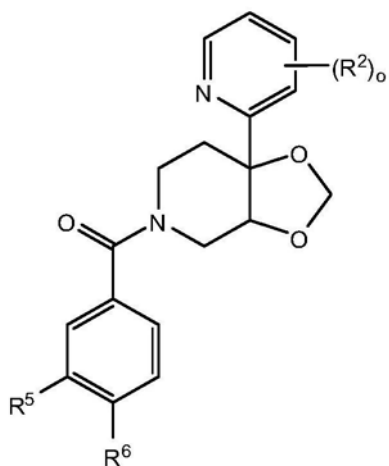
40. 权利要求33的化合物, 其中







41. 权利要求1的化合物,其中所述化合物具有式IC:



IC

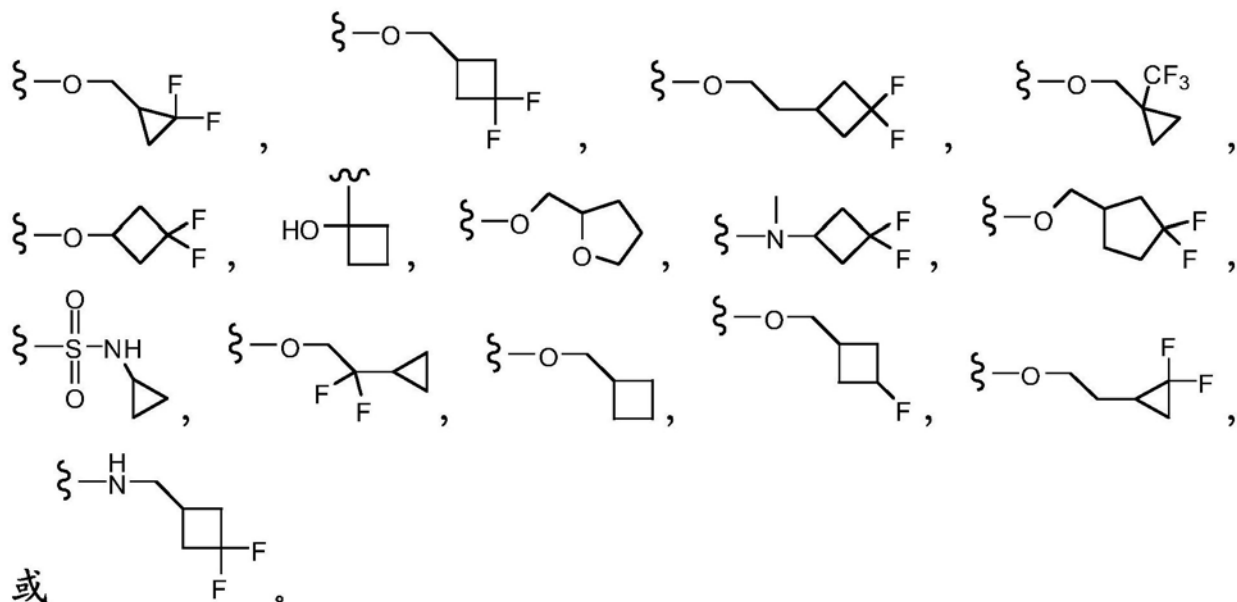
或其药学上可接受的盐，
其中，每次出现时独立地，

R²是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基, 其中至多2个CH₂单元可以被0或CF₂替代;

o是0-4的整数,包括端值;

R⁵是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, OH, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基;

R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,



42. 权利要求41的化合物, 其中R²是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 氟-C1-C6烷基, 卤素, 或CN, 其中至多2个CH₂单元可以被0、或CF₂替代。

43. 权利要求41的化合物, 其中 R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F , Cl , Br , CN , 或 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。

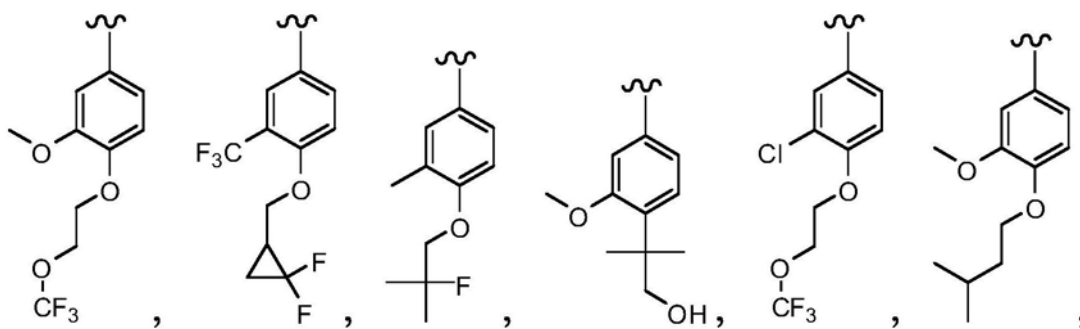
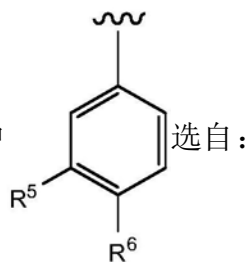
44. 权利要求41的化合物, 其中o是0、1或2。

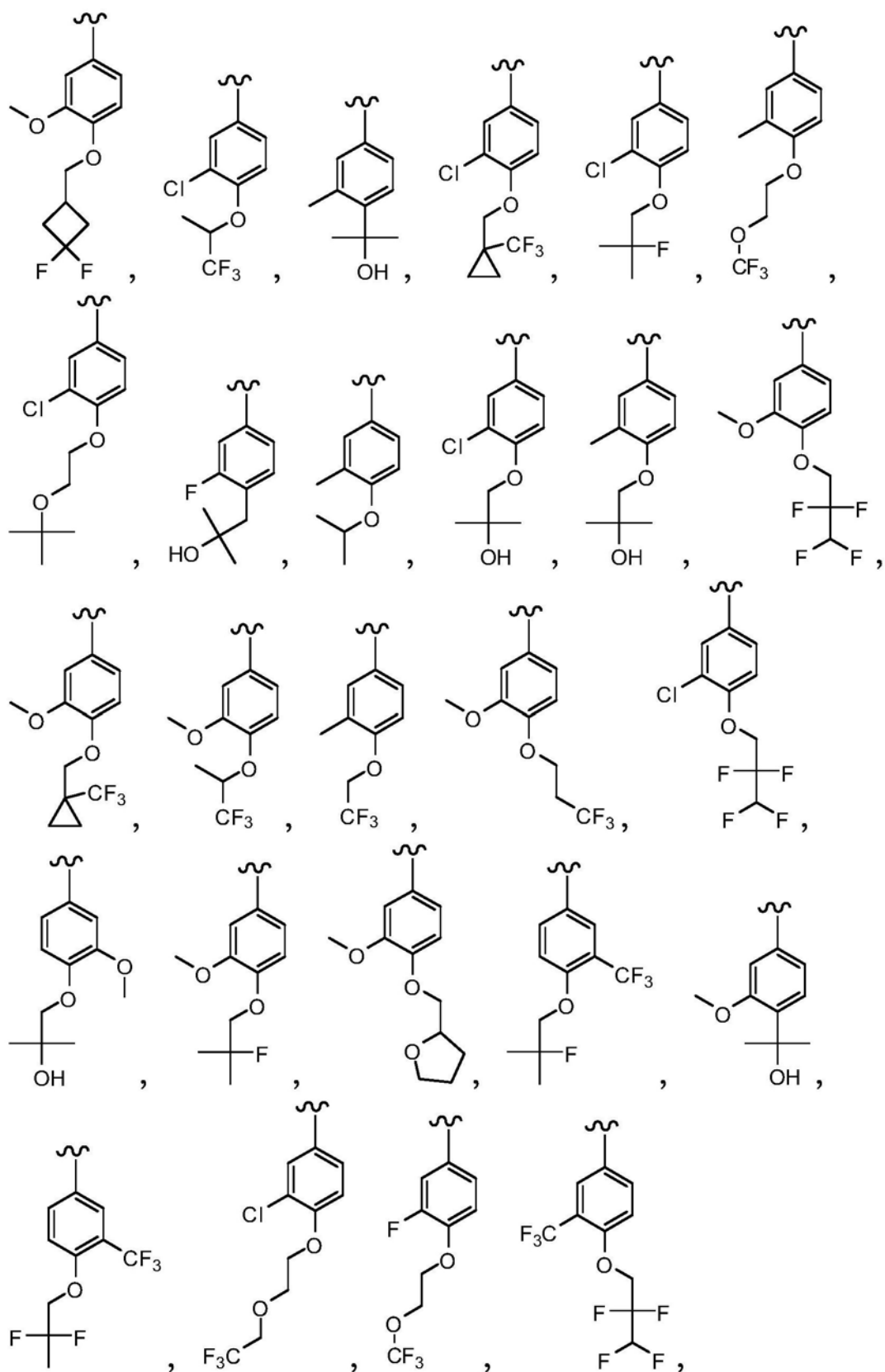
45. 权利要求41的化合物, 其中R⁵是H, C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, OH, 或氟-C1-

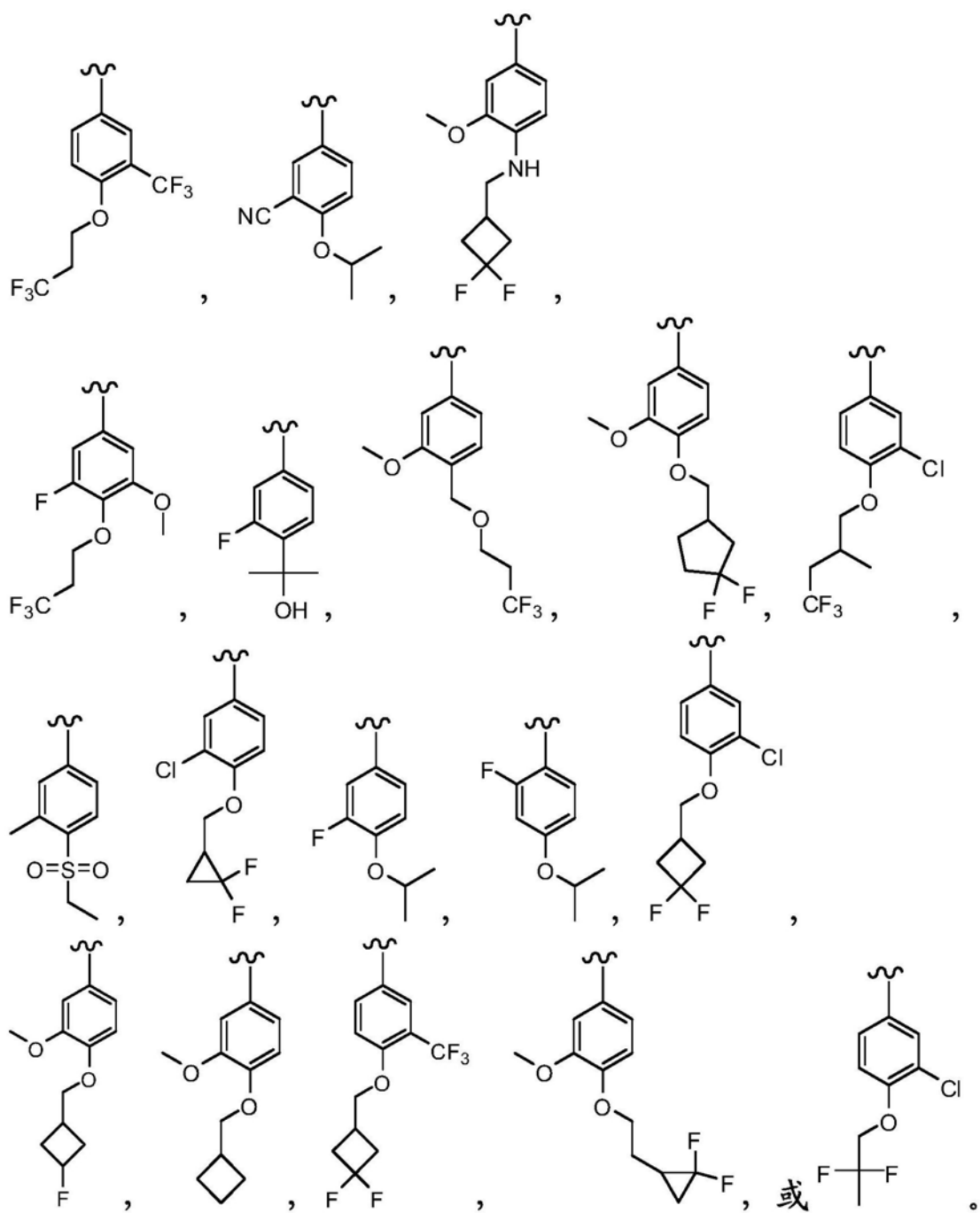
C6烷基。

46. 权利要求41的化合物, 其中 R^5 是H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, 或CF₃。

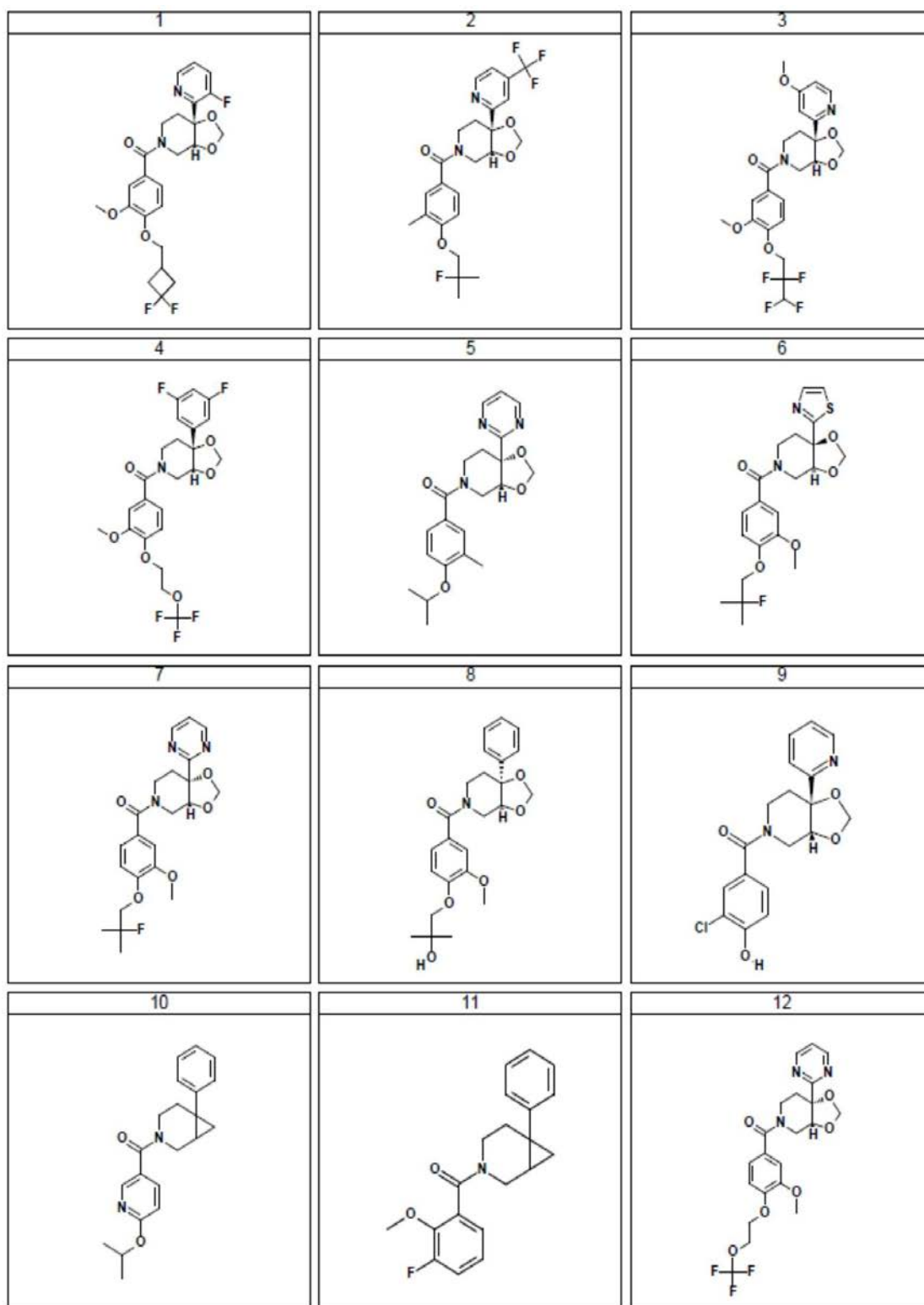
47. 权利要求41的化合物, 其中

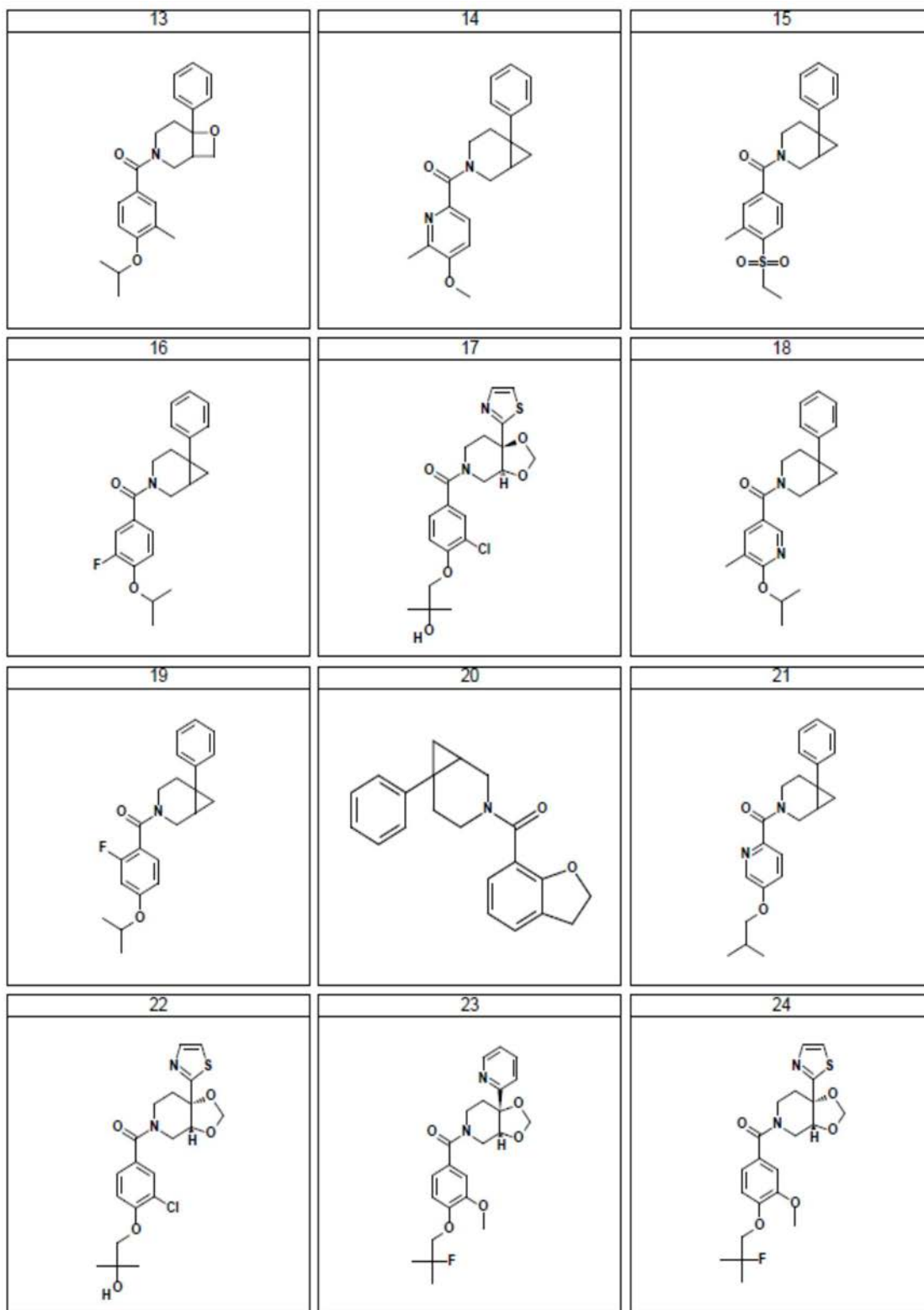


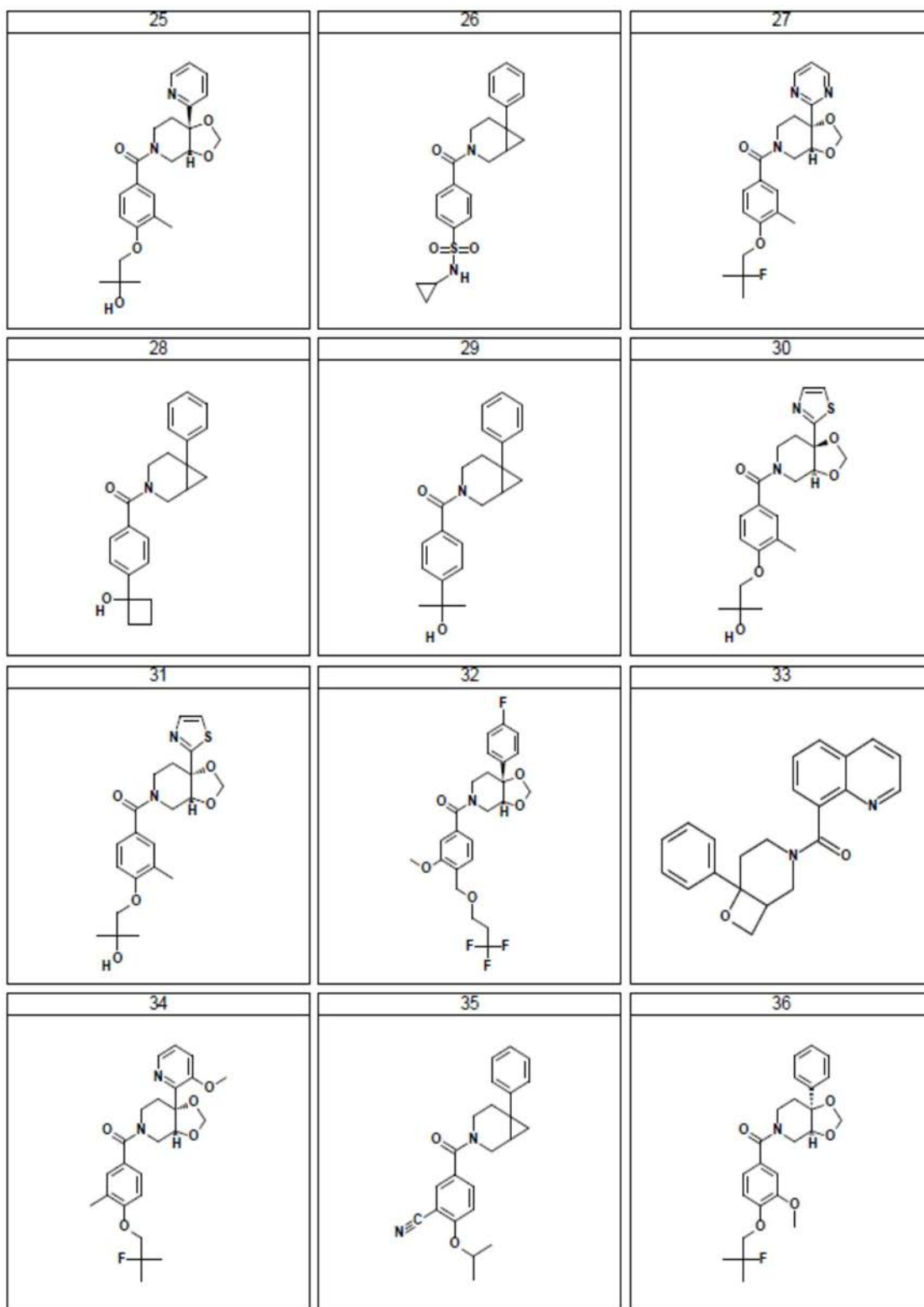


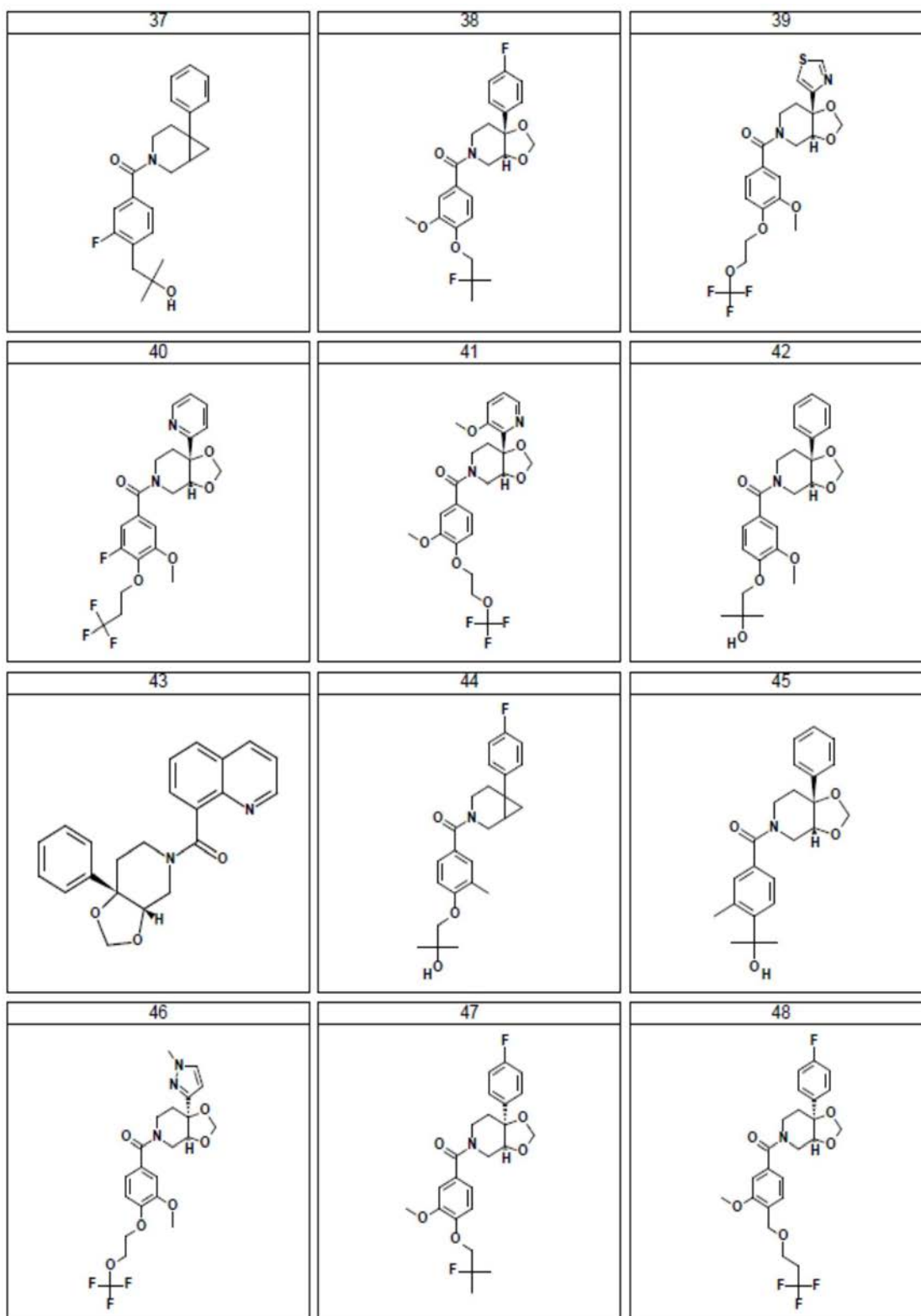


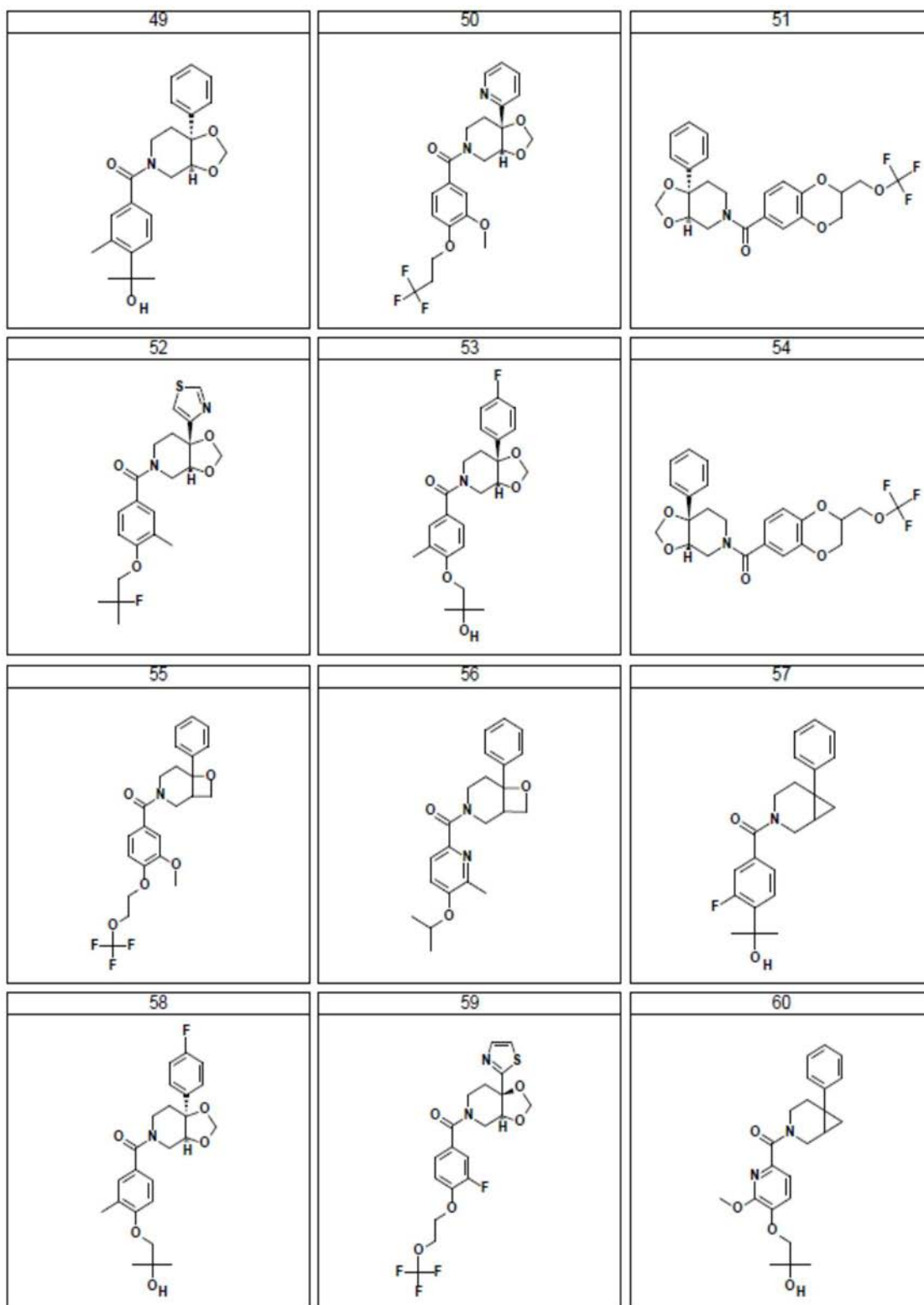
48. 化合物, 选自

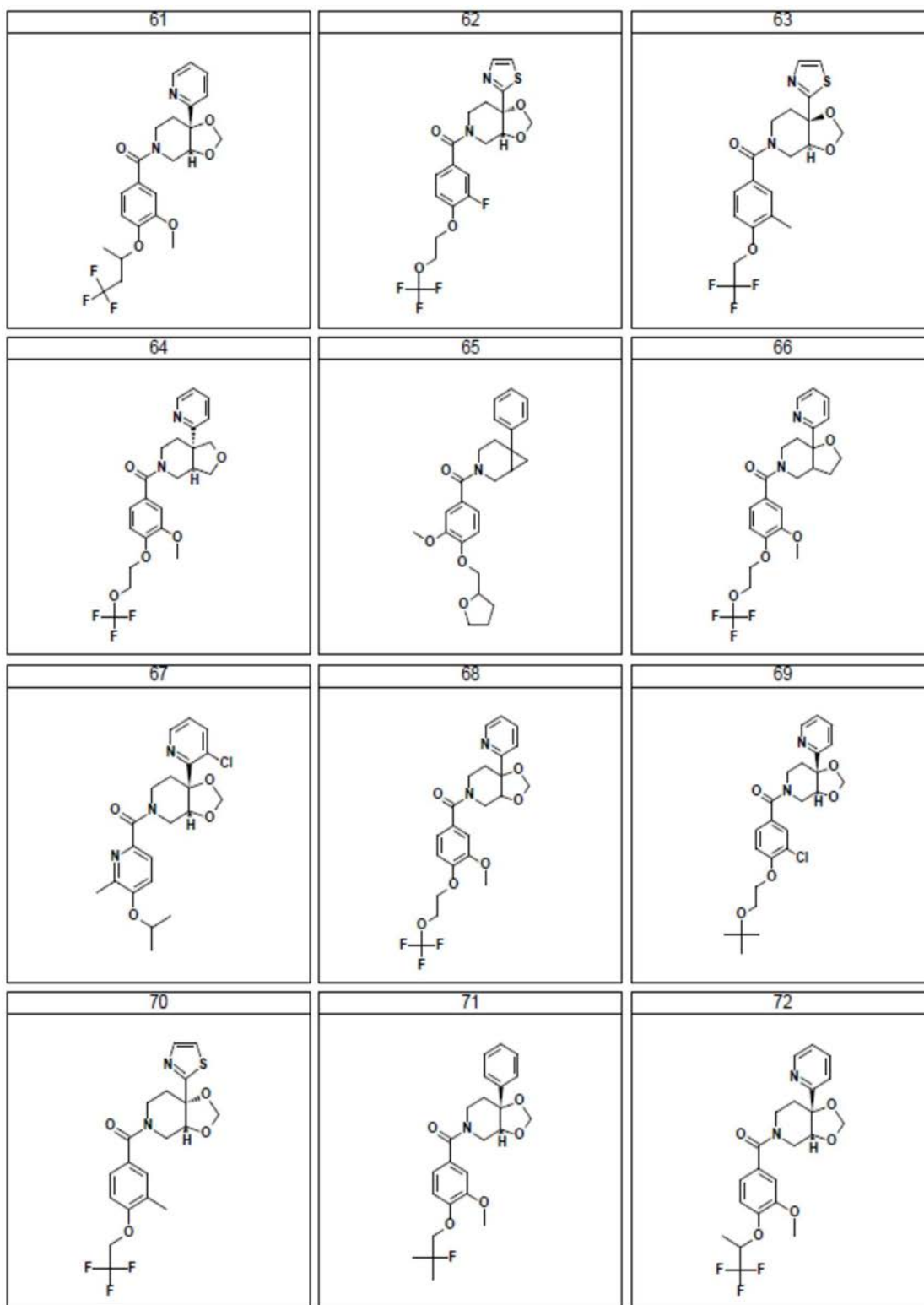


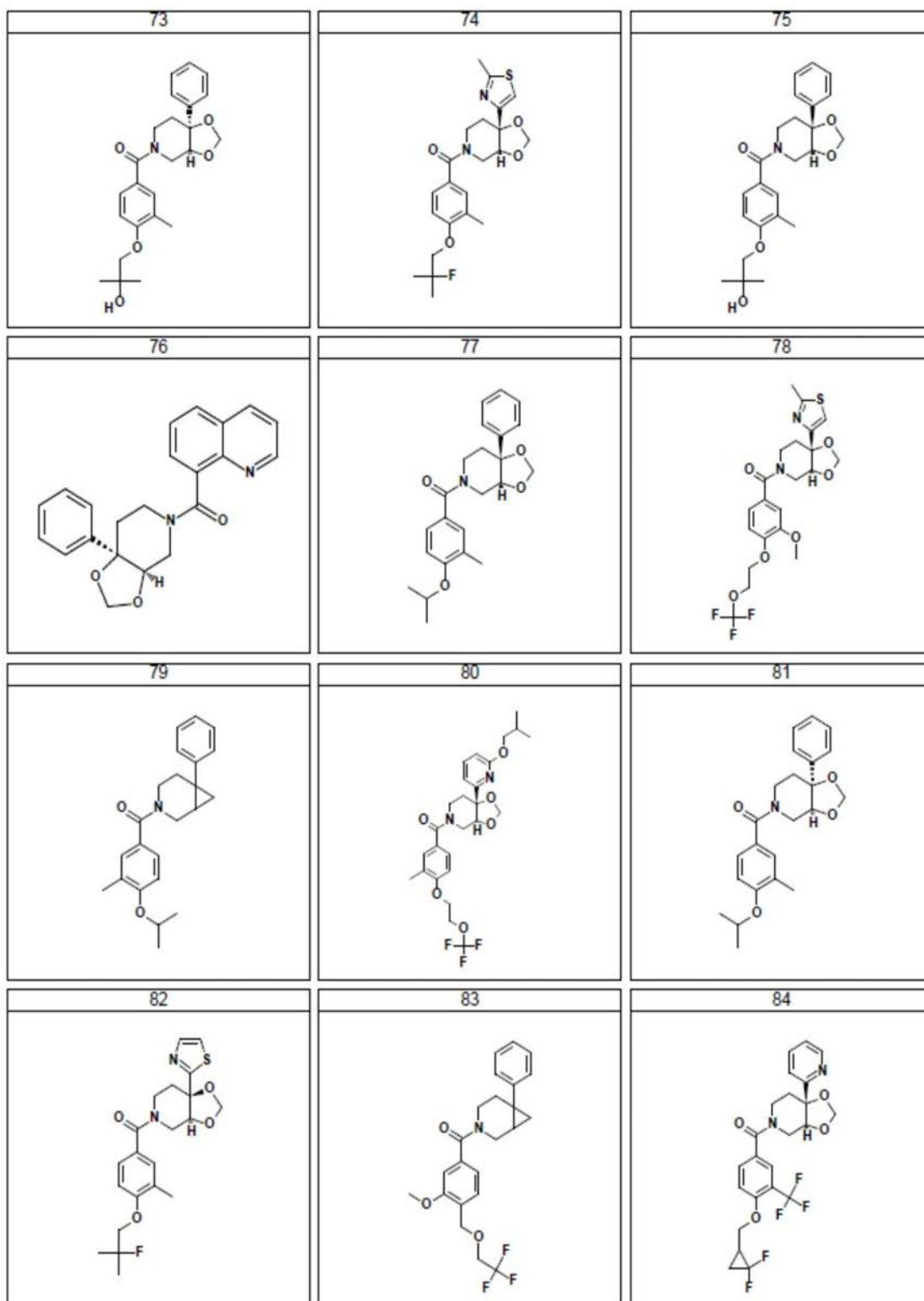


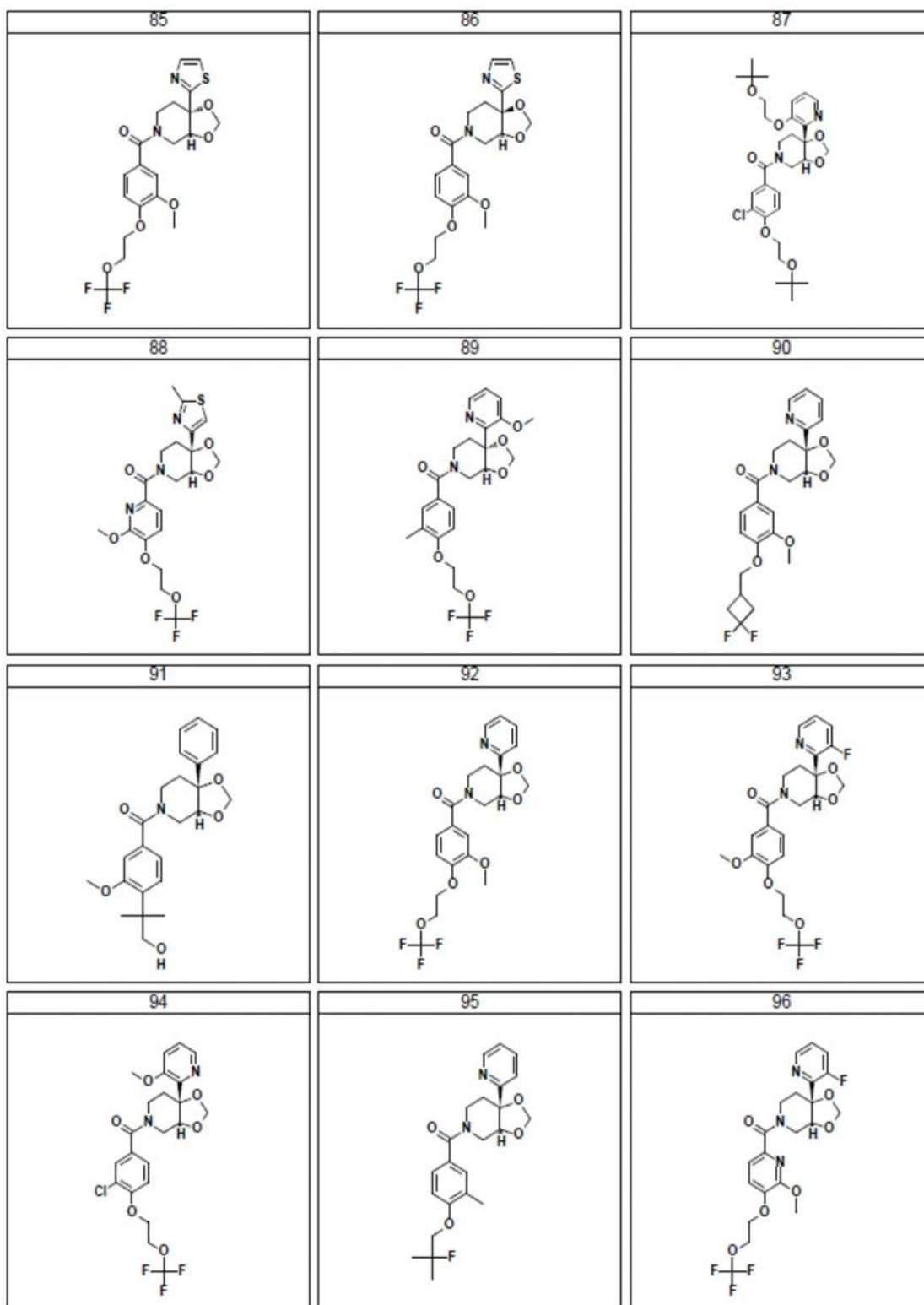


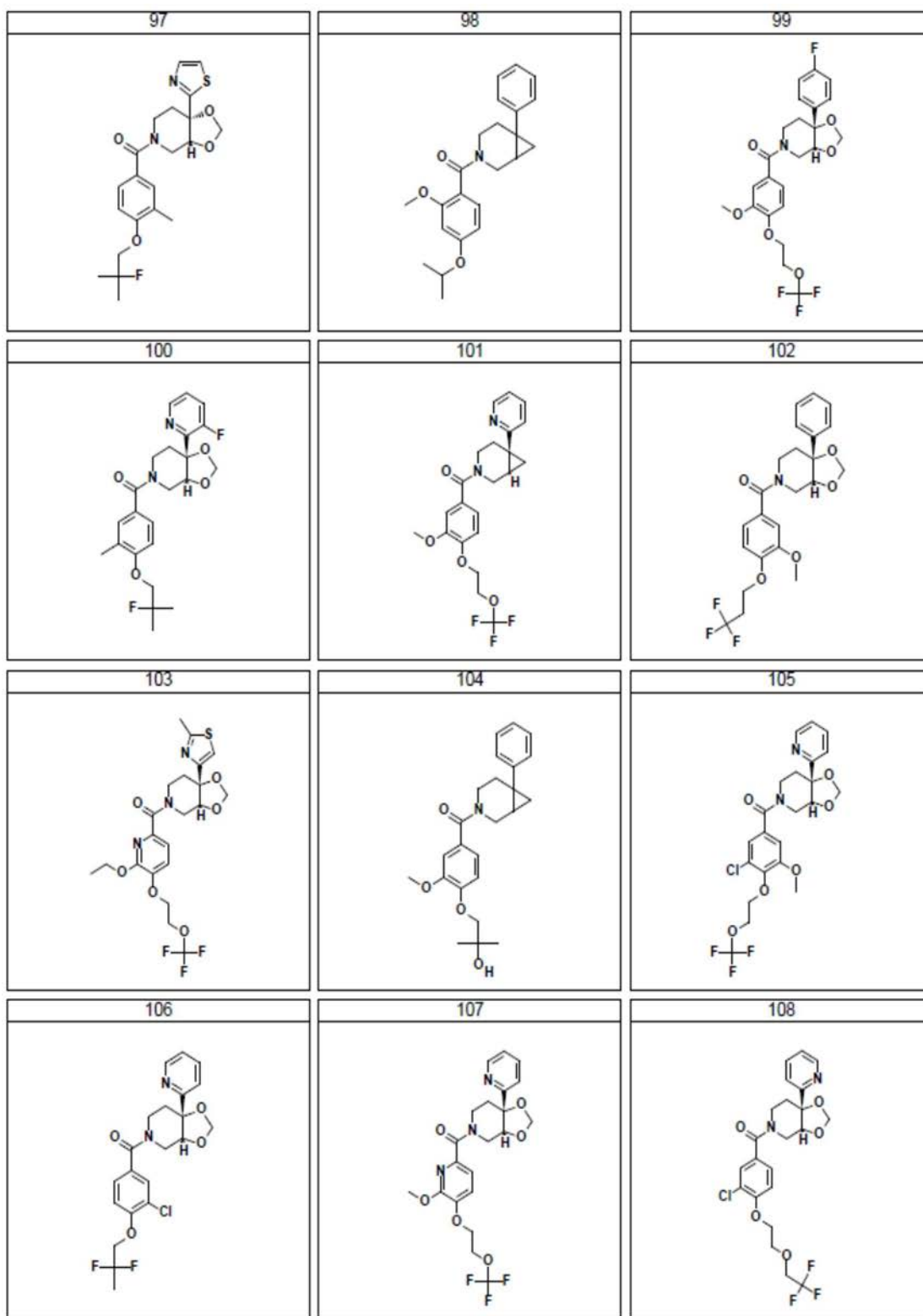


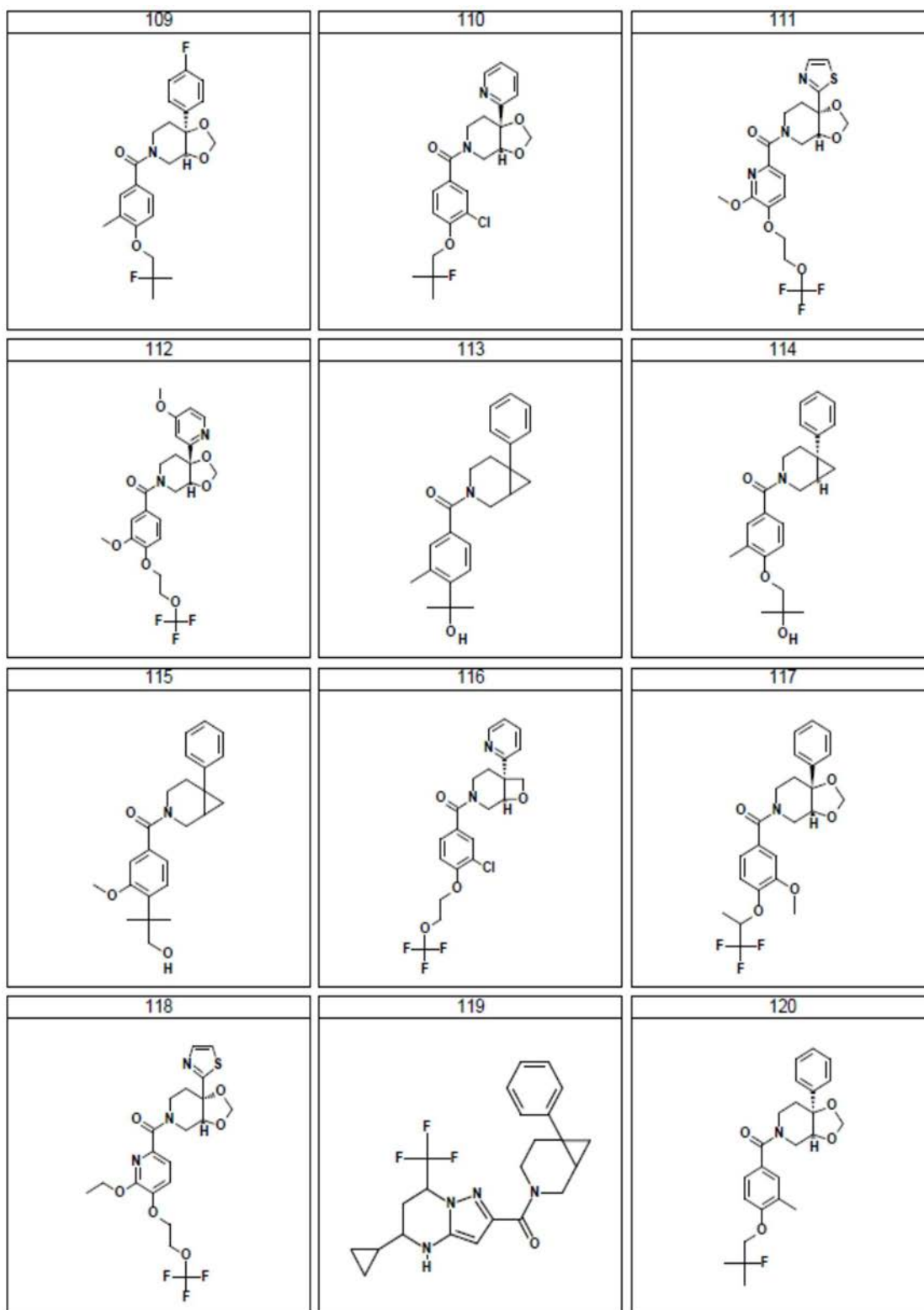


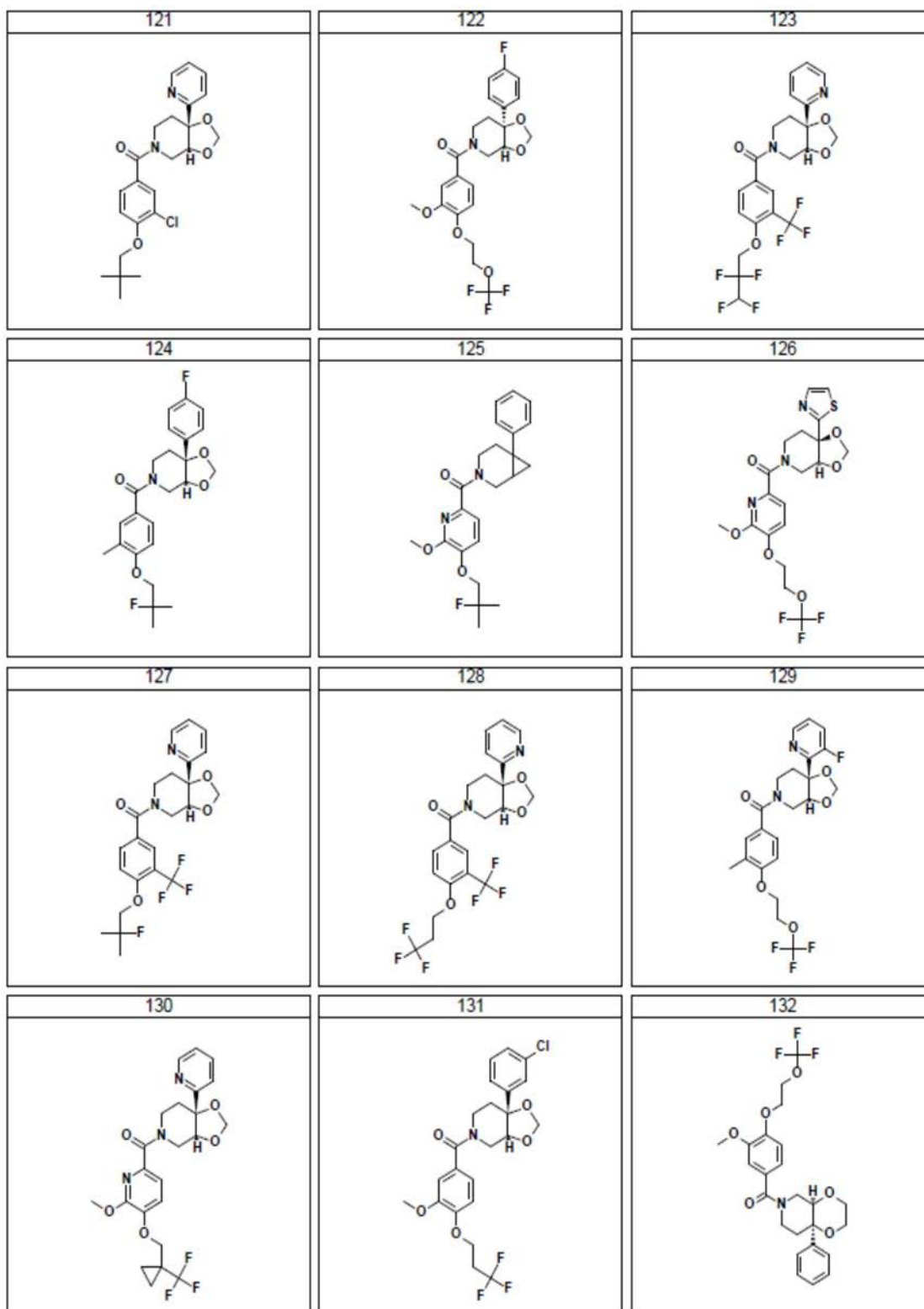


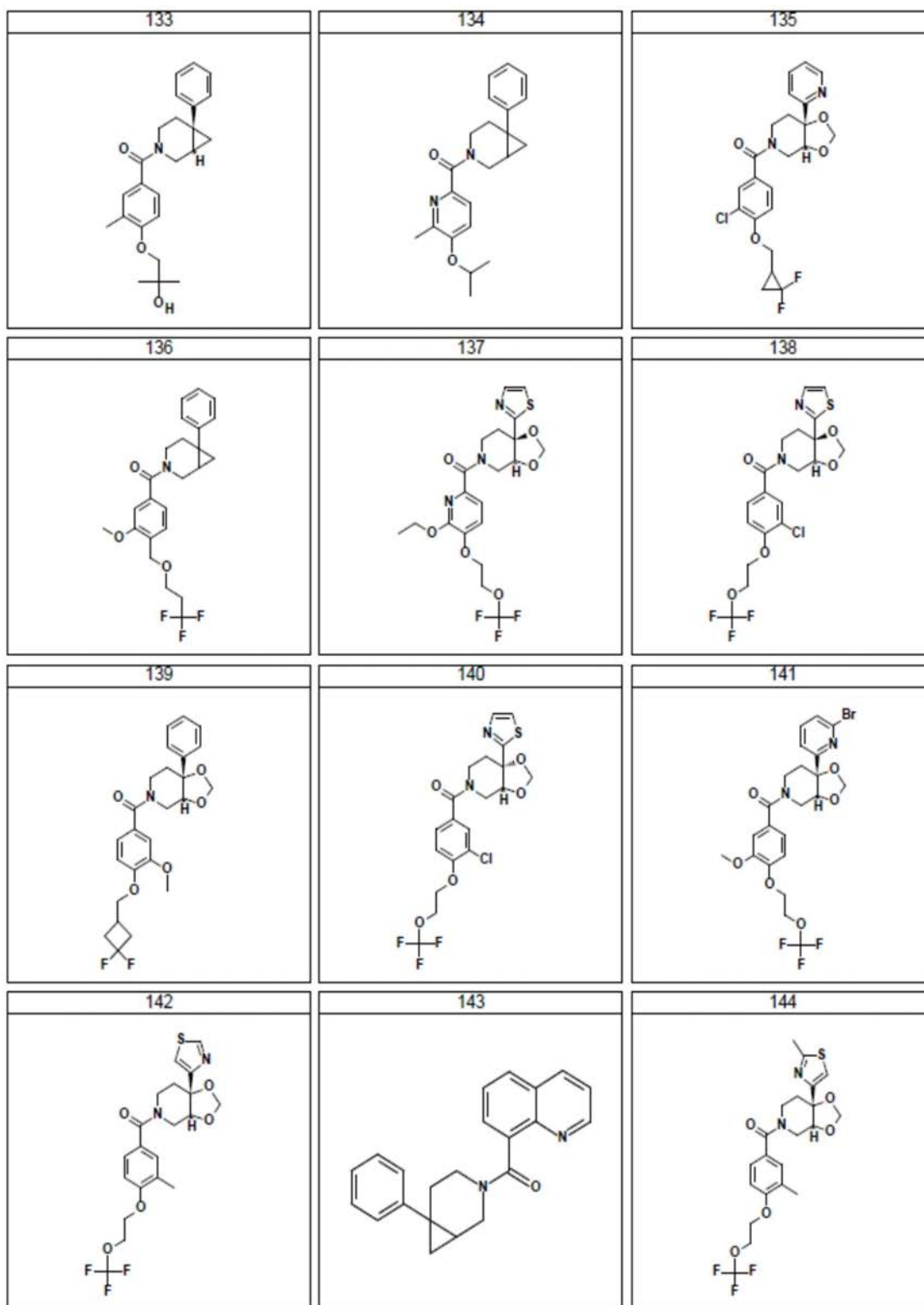


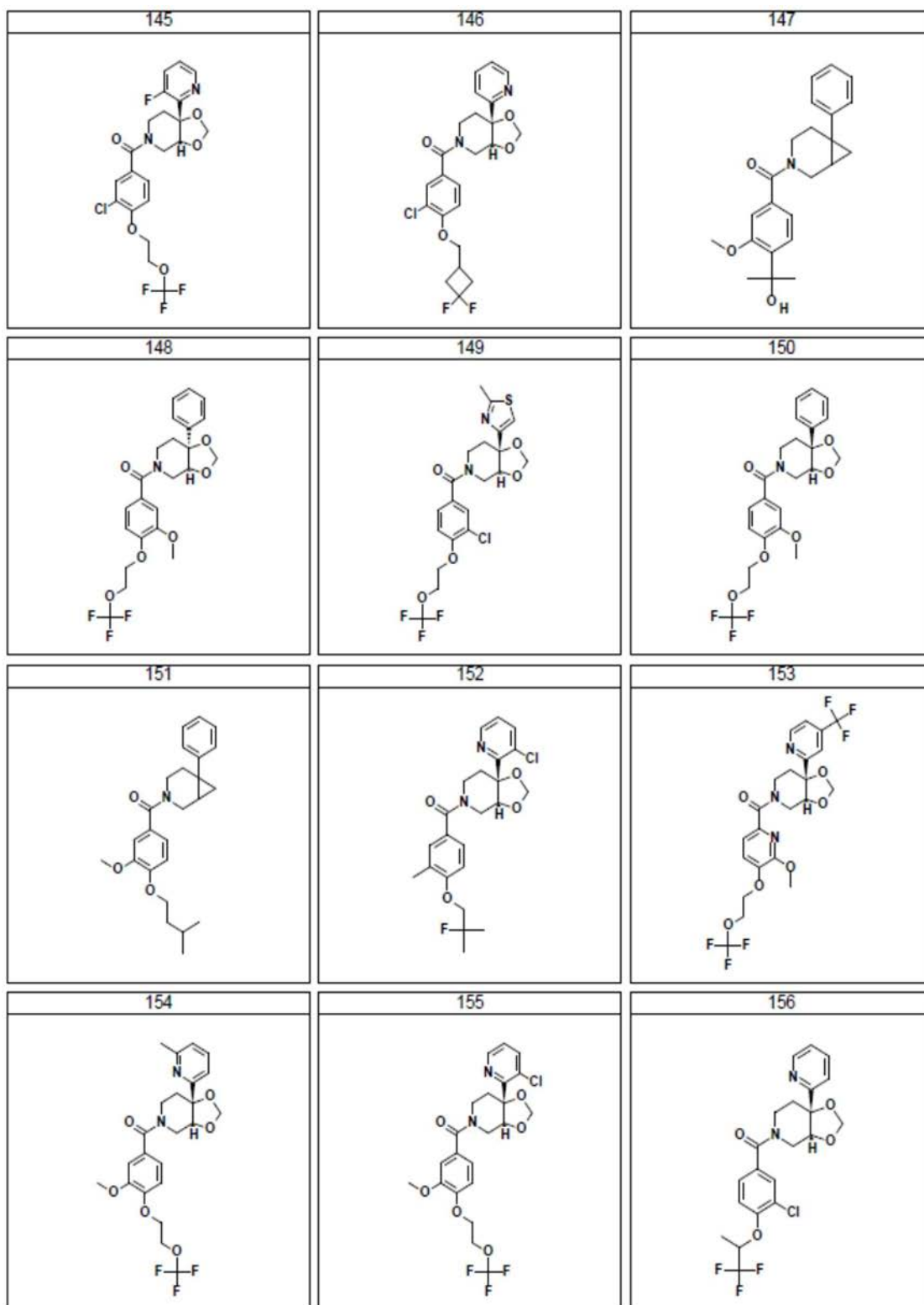


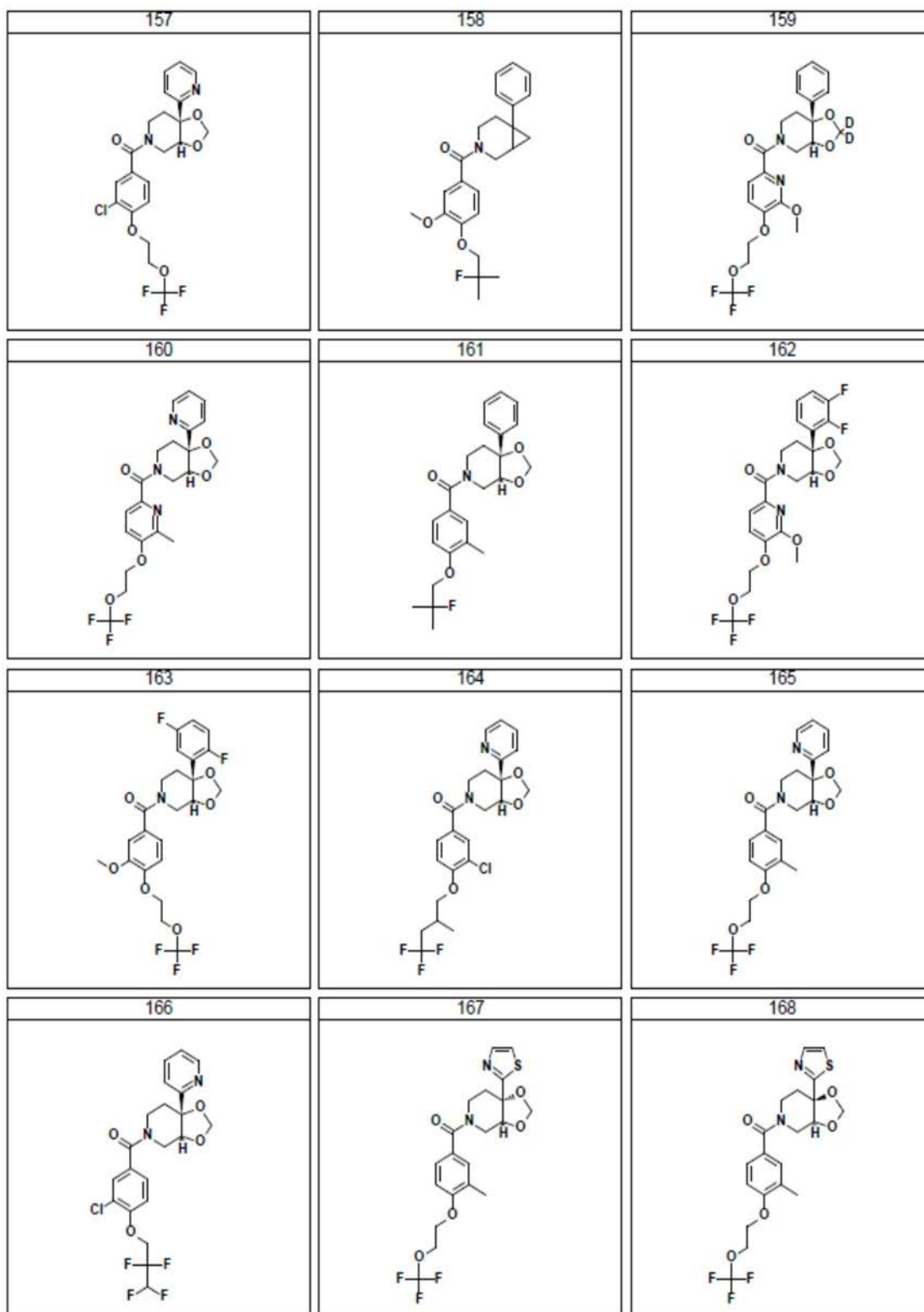


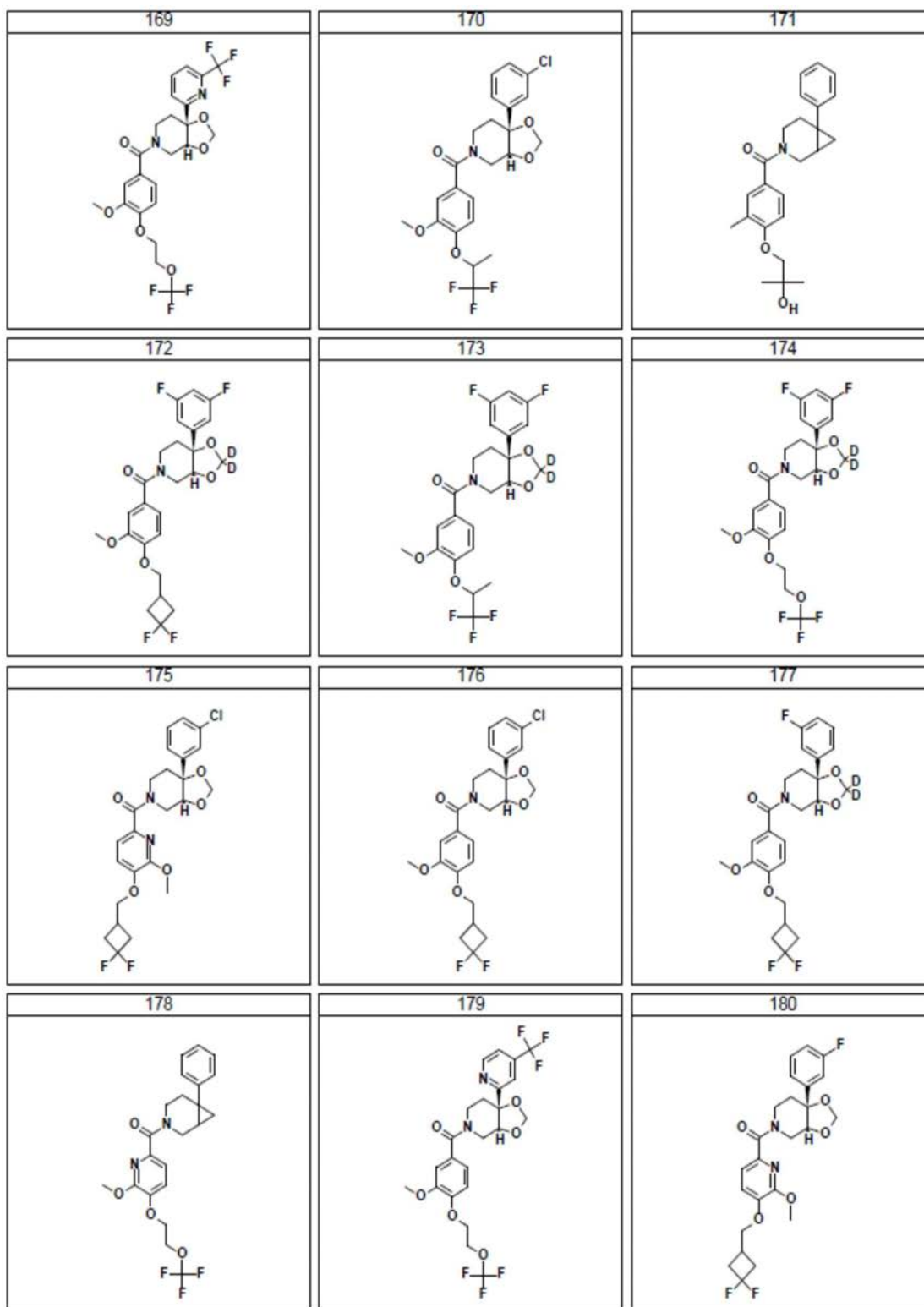


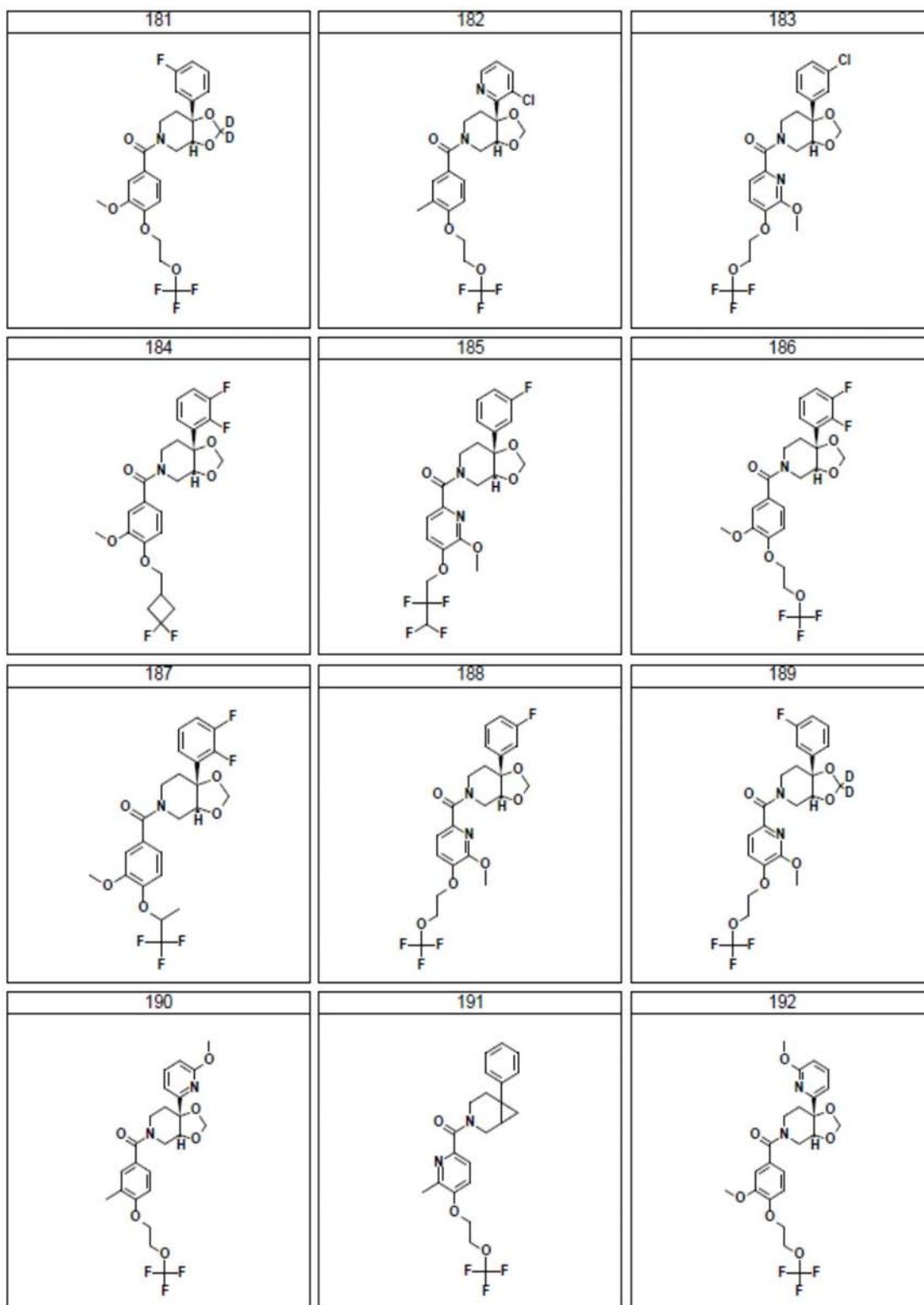


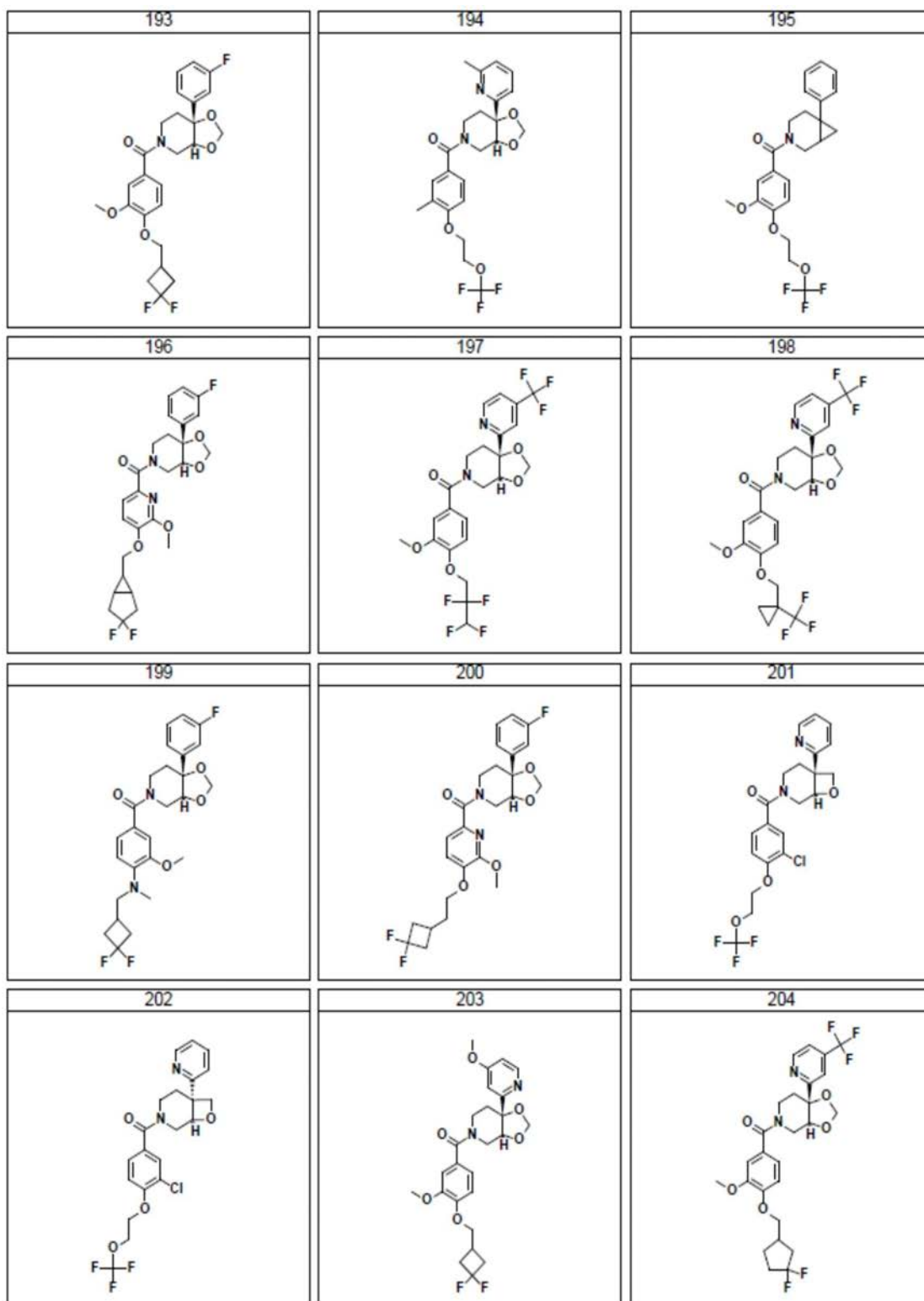


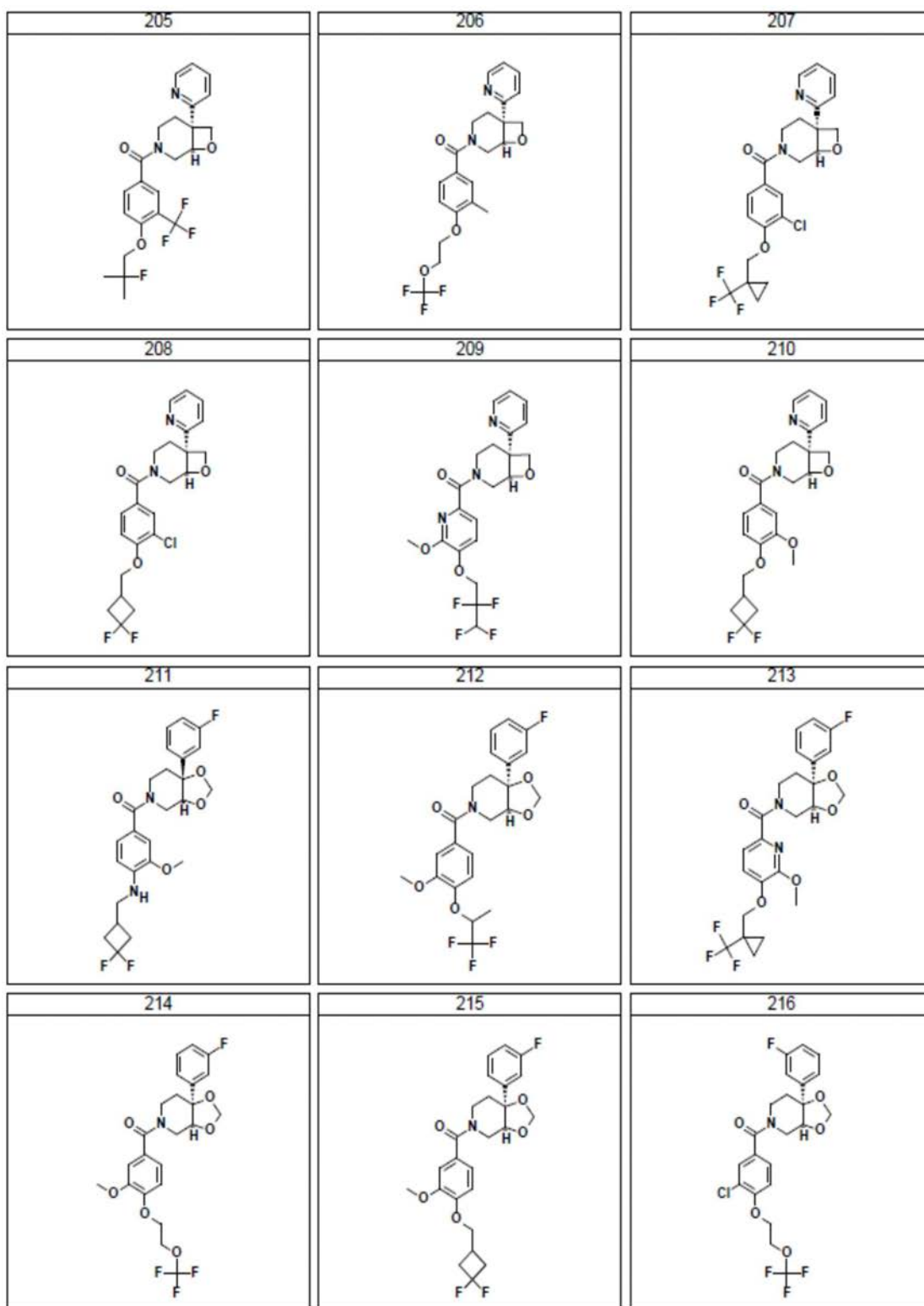


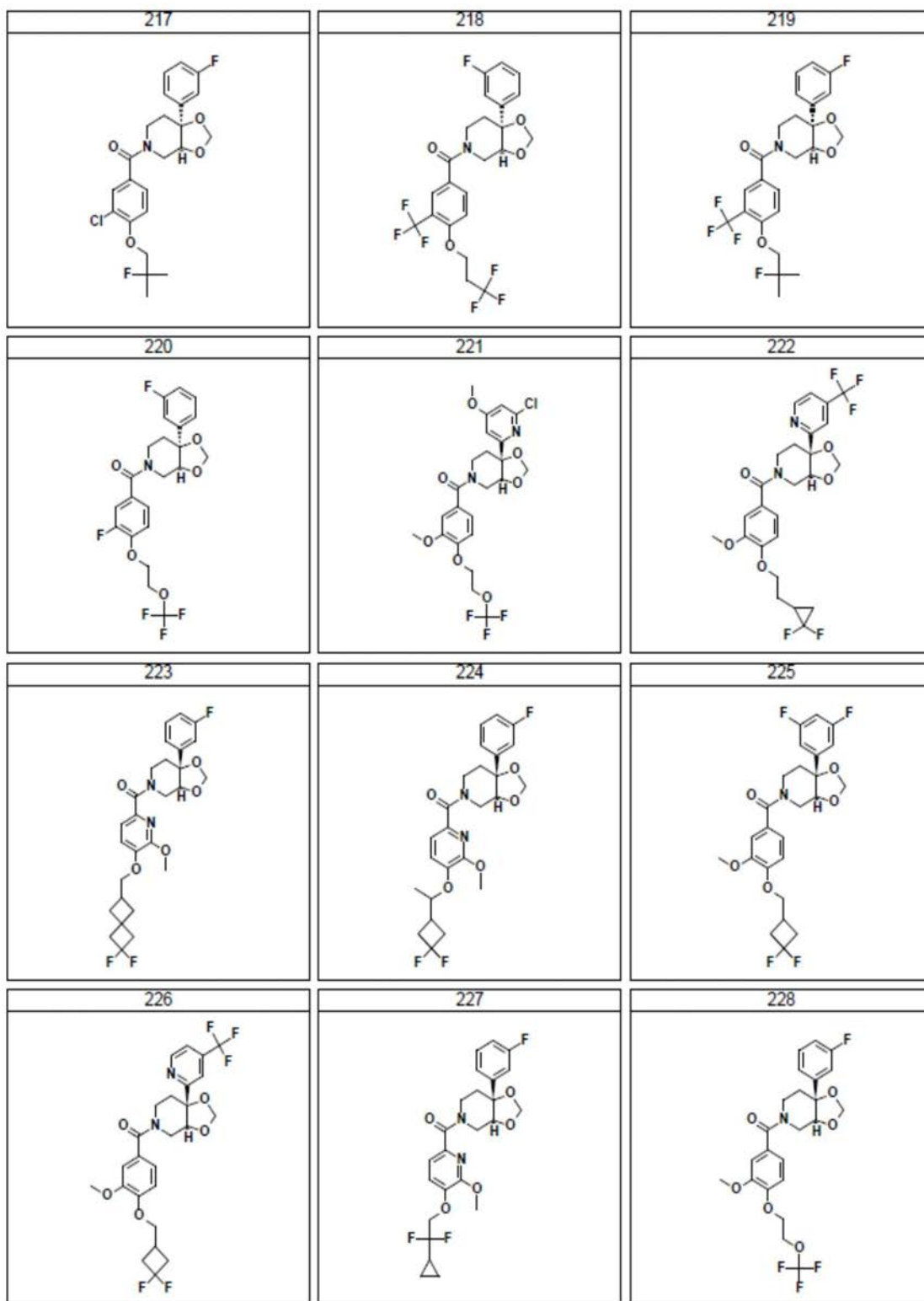


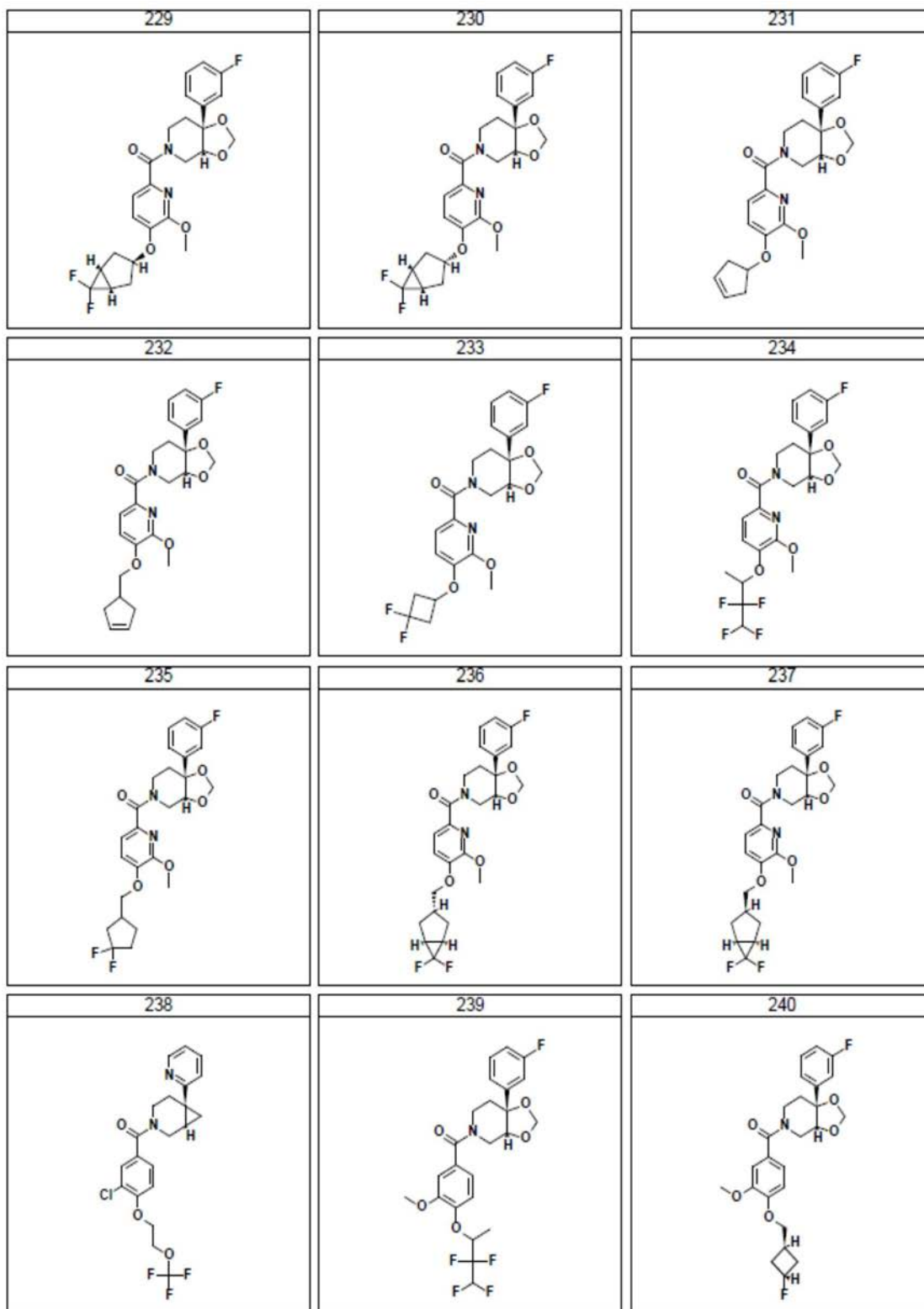


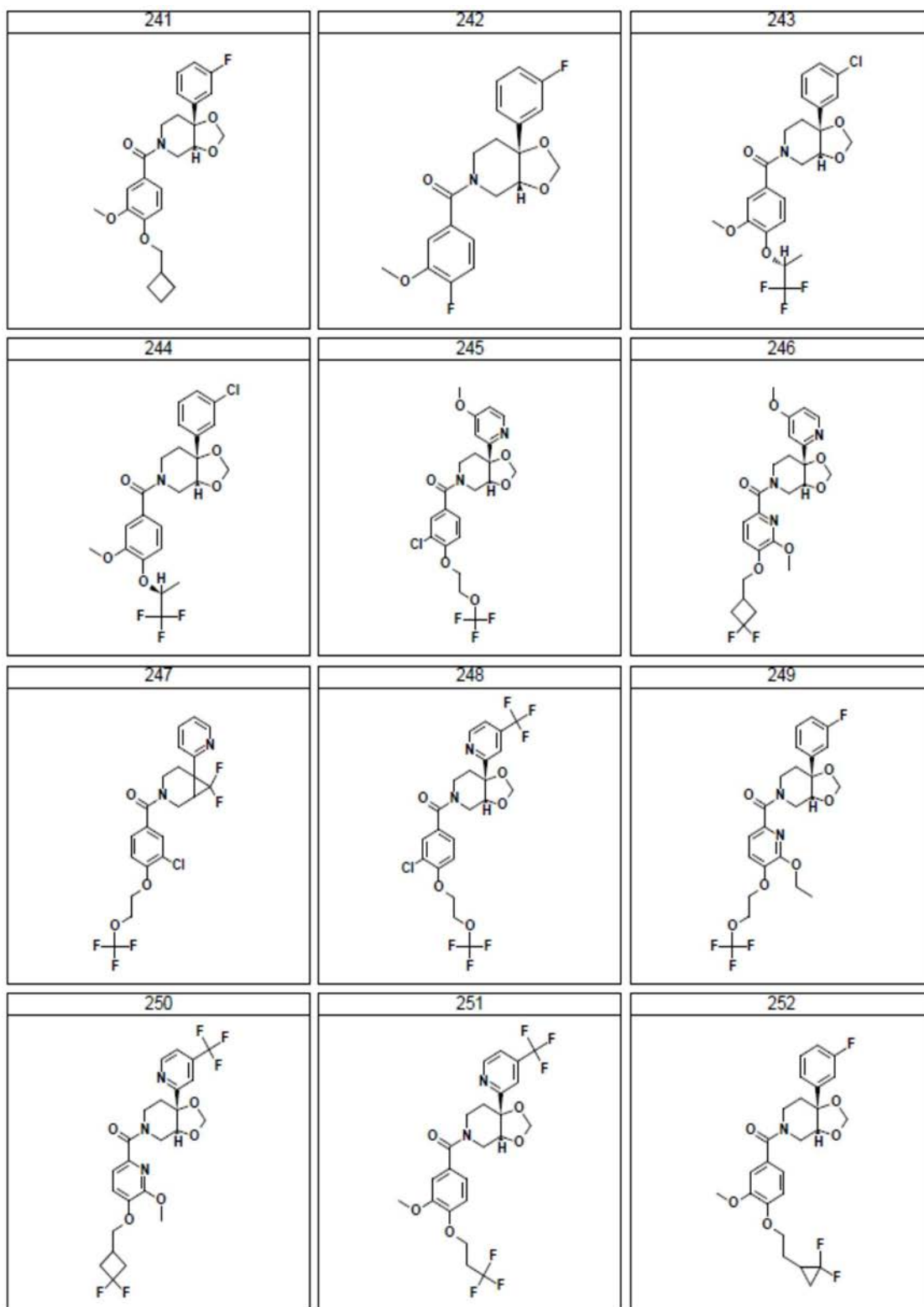


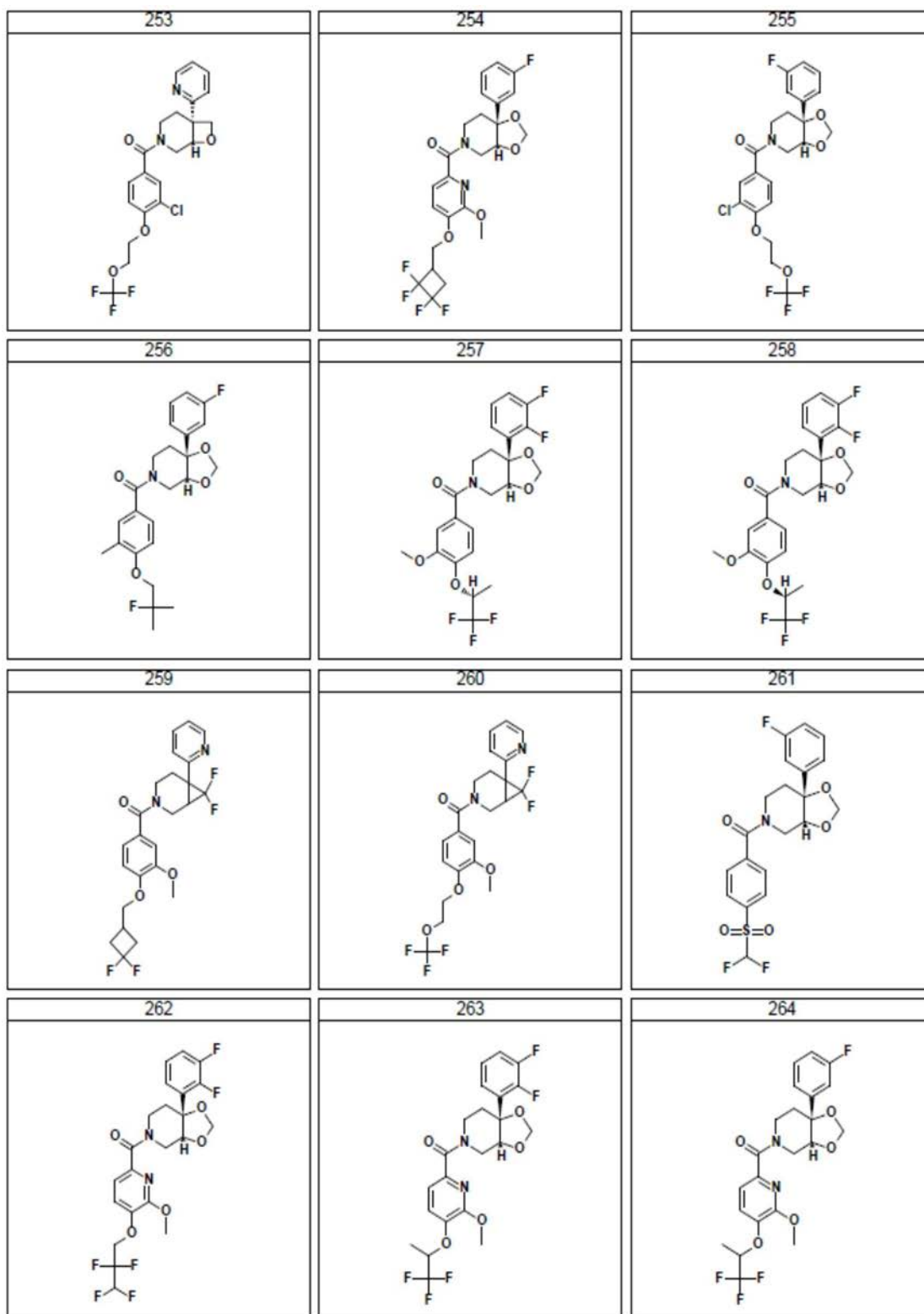


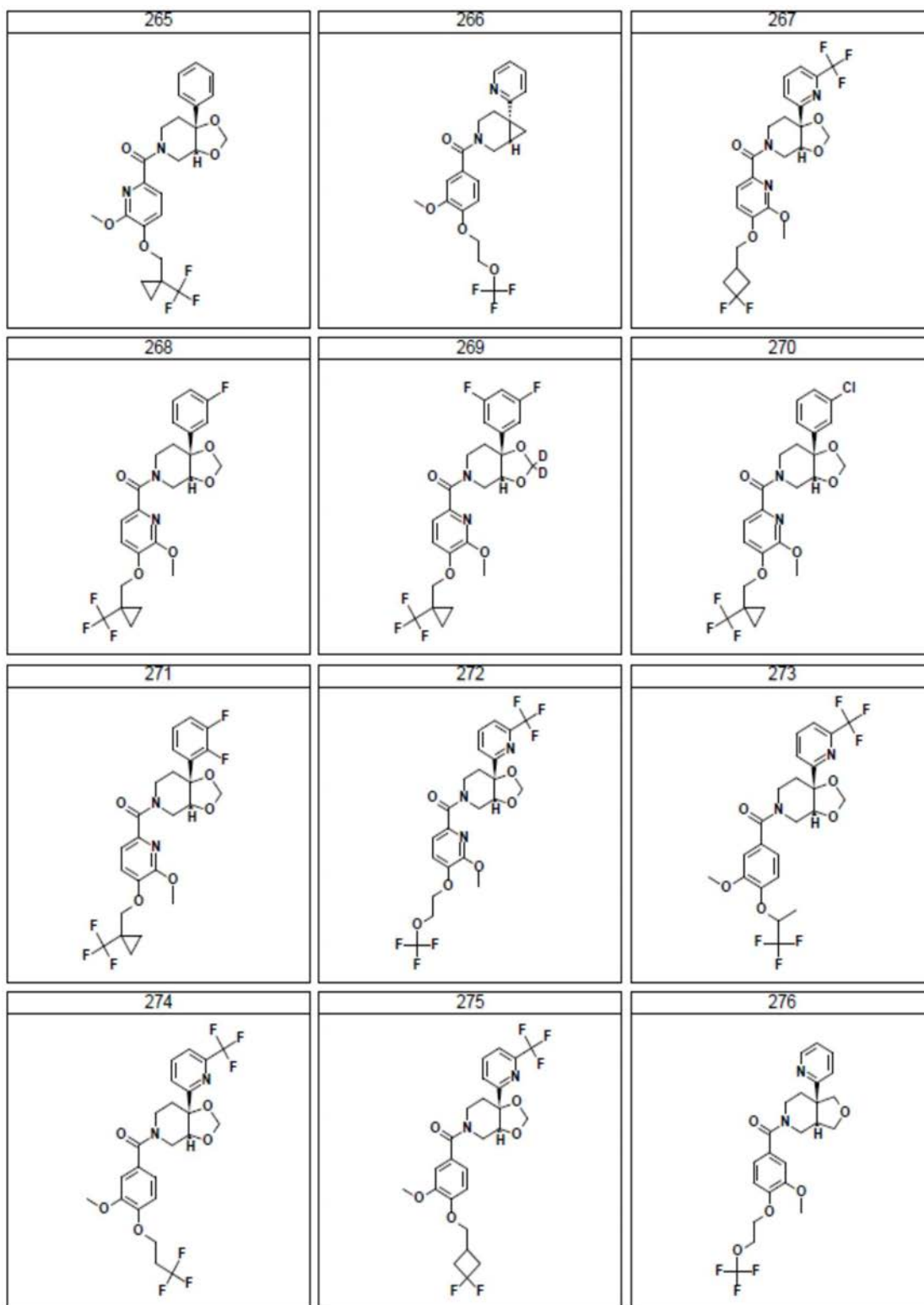


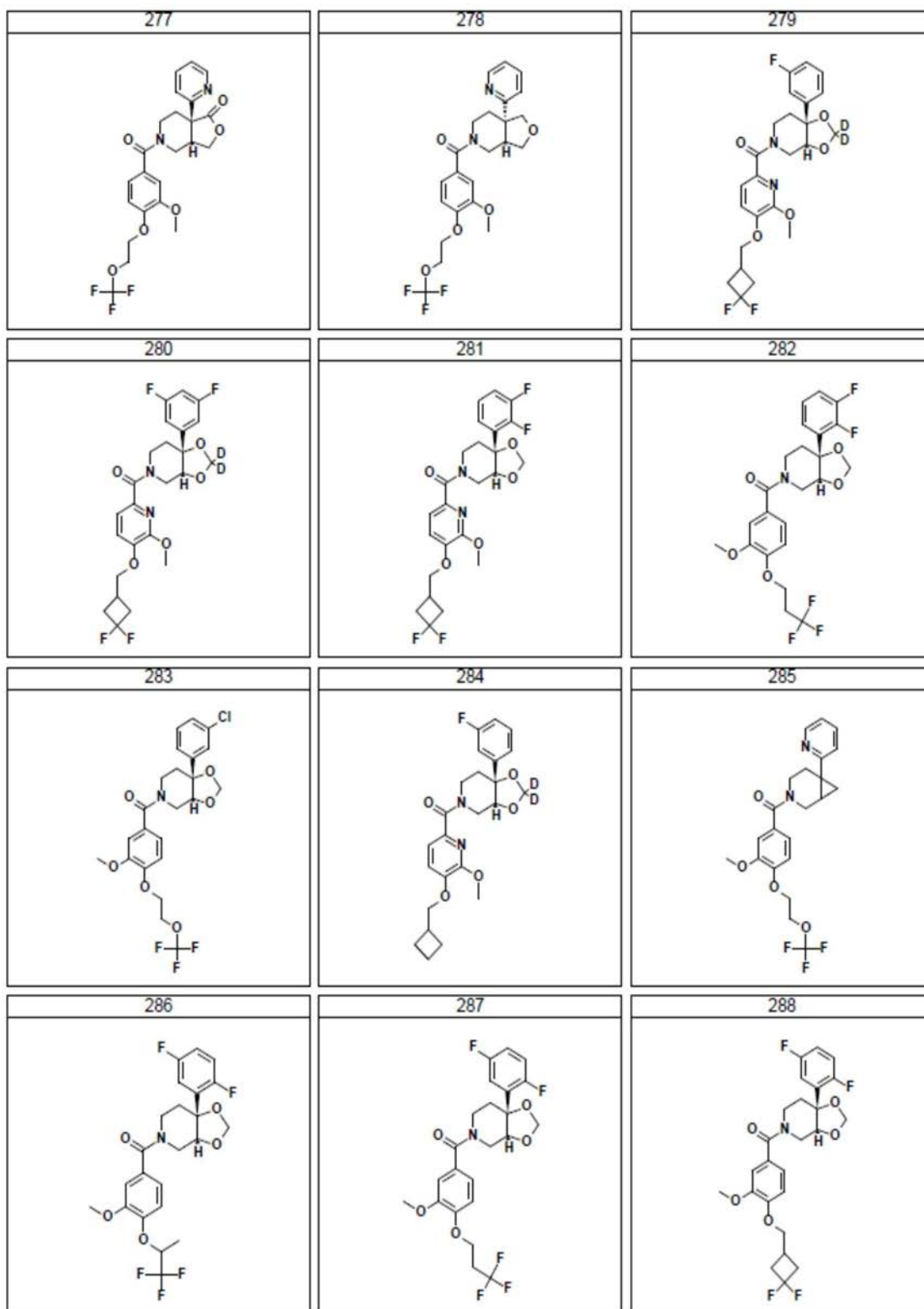


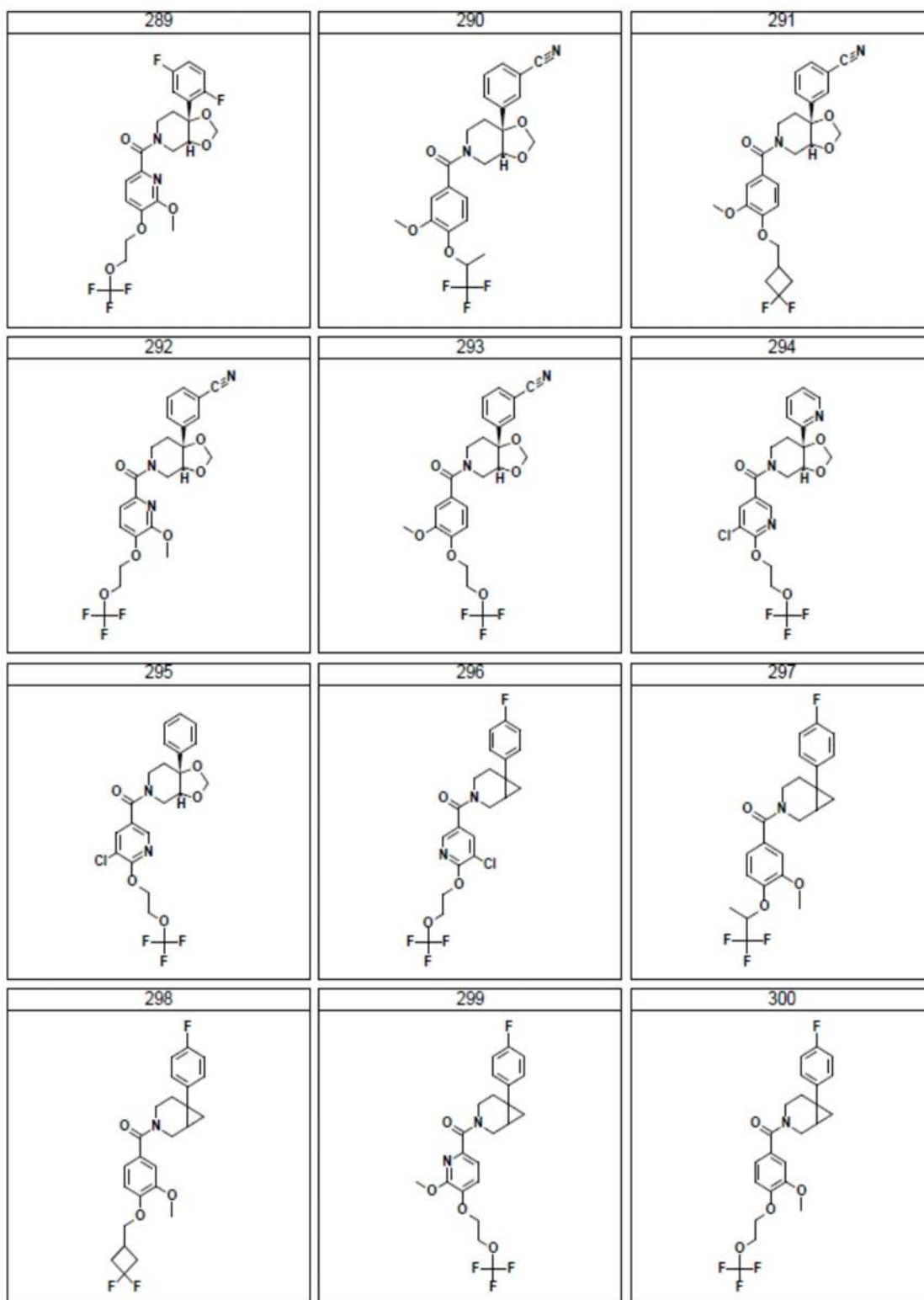


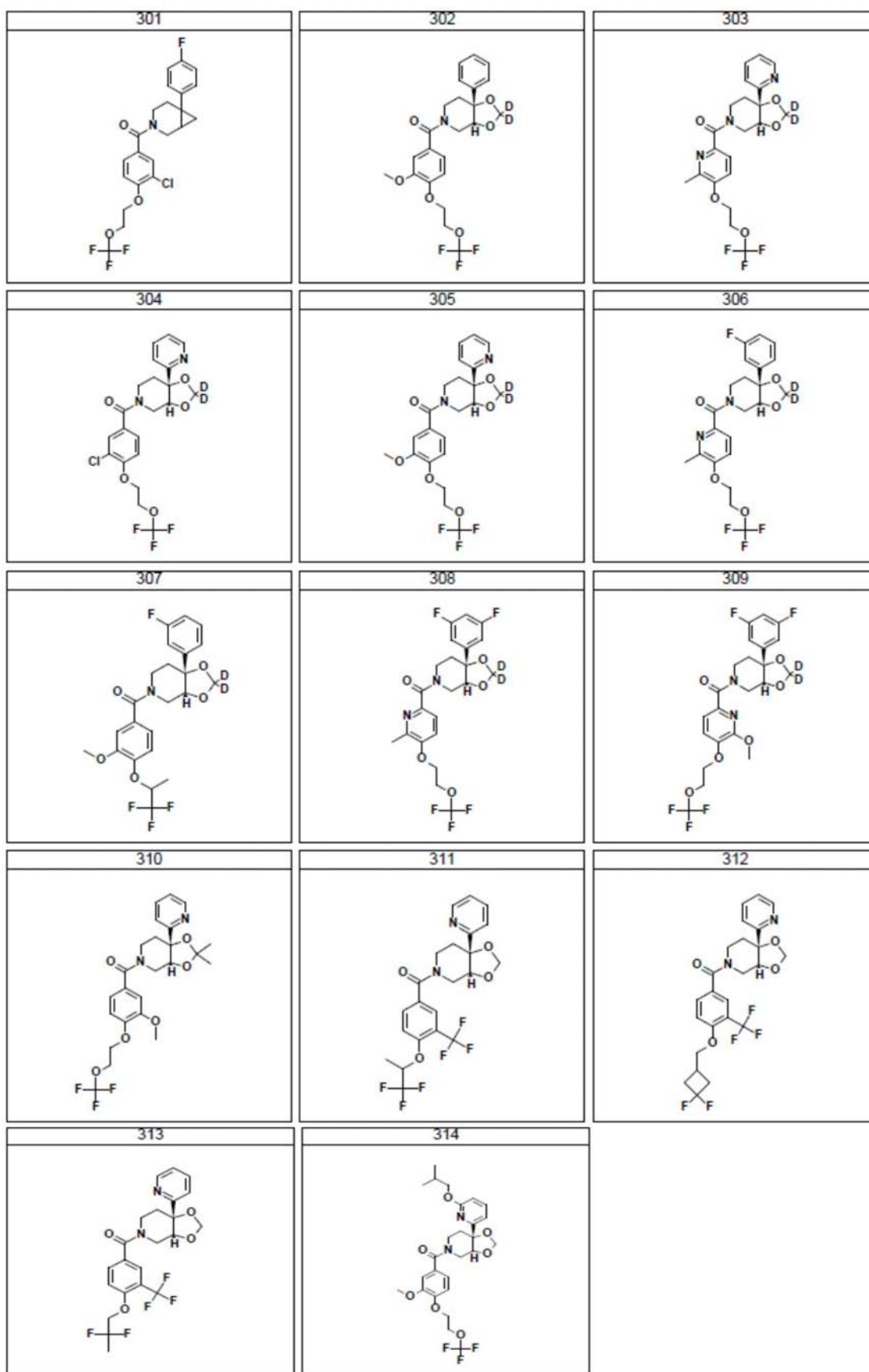




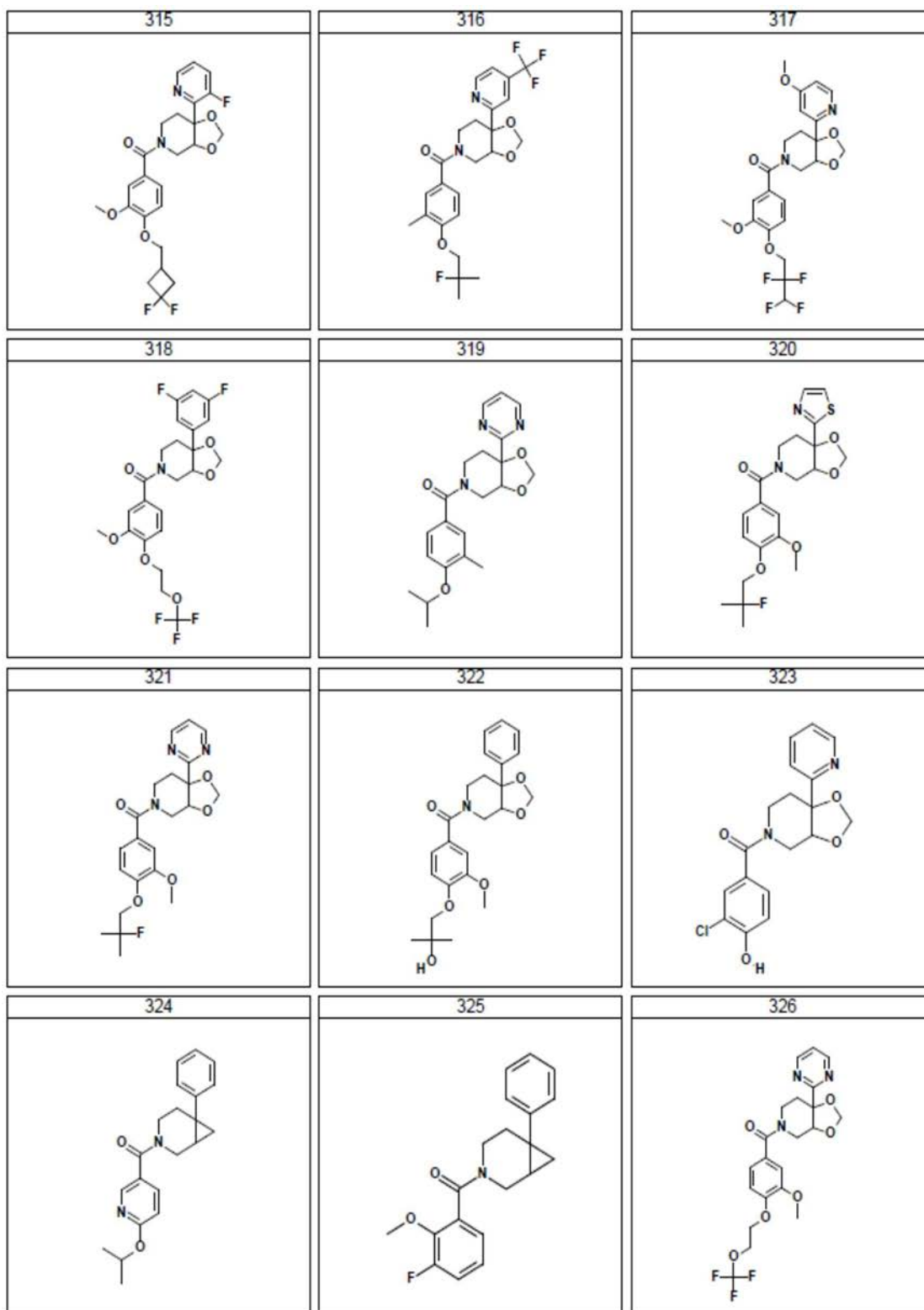


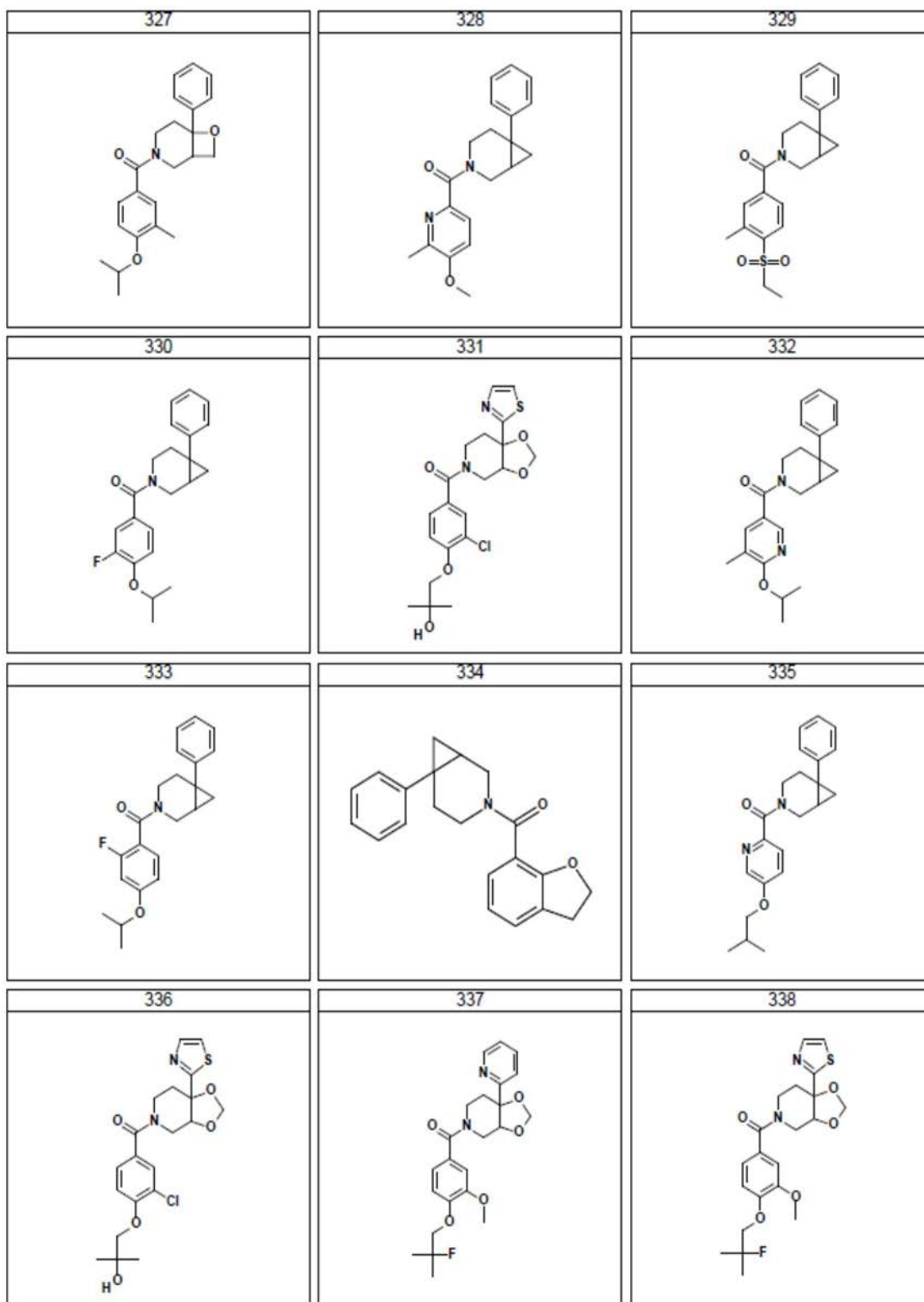


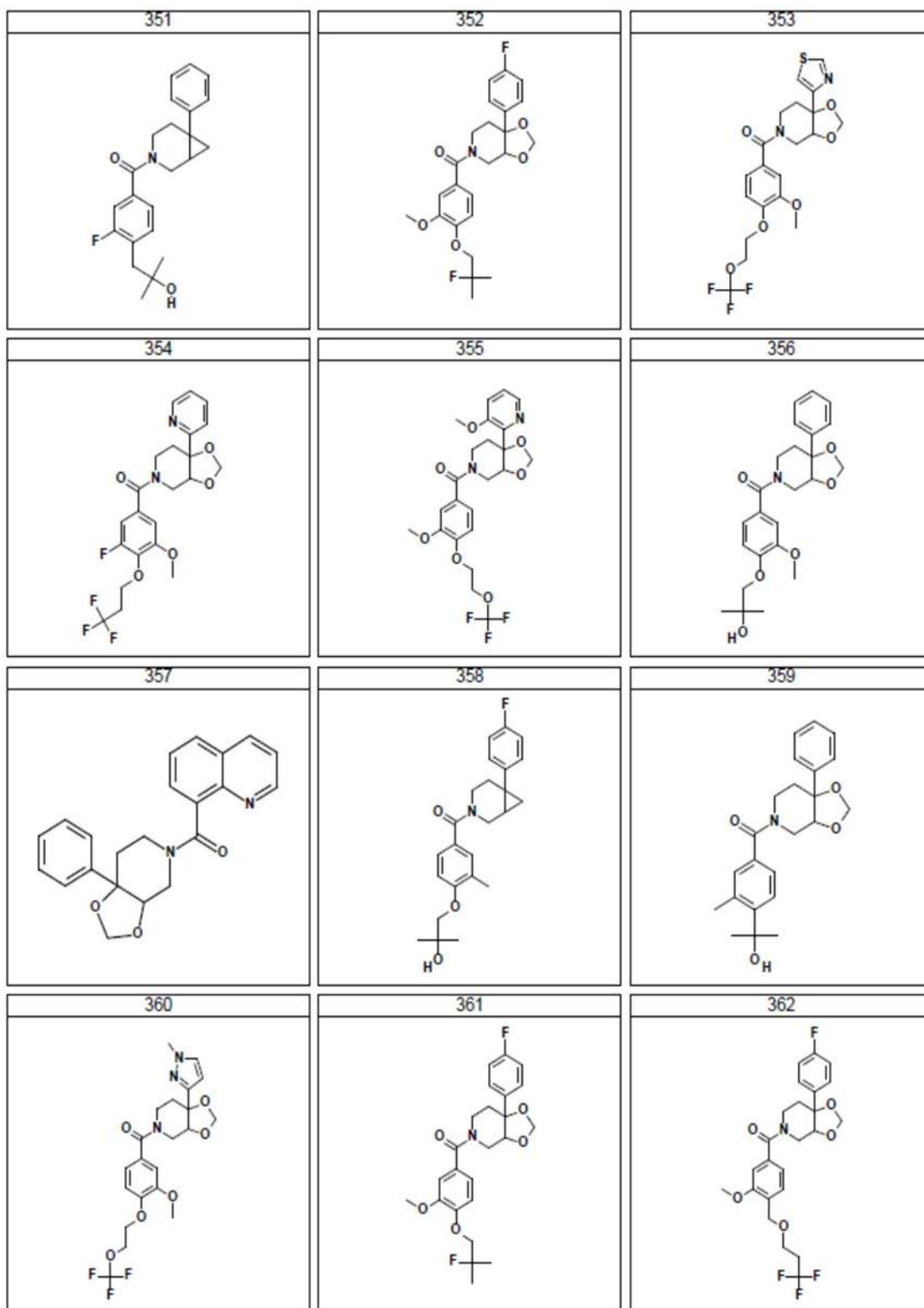


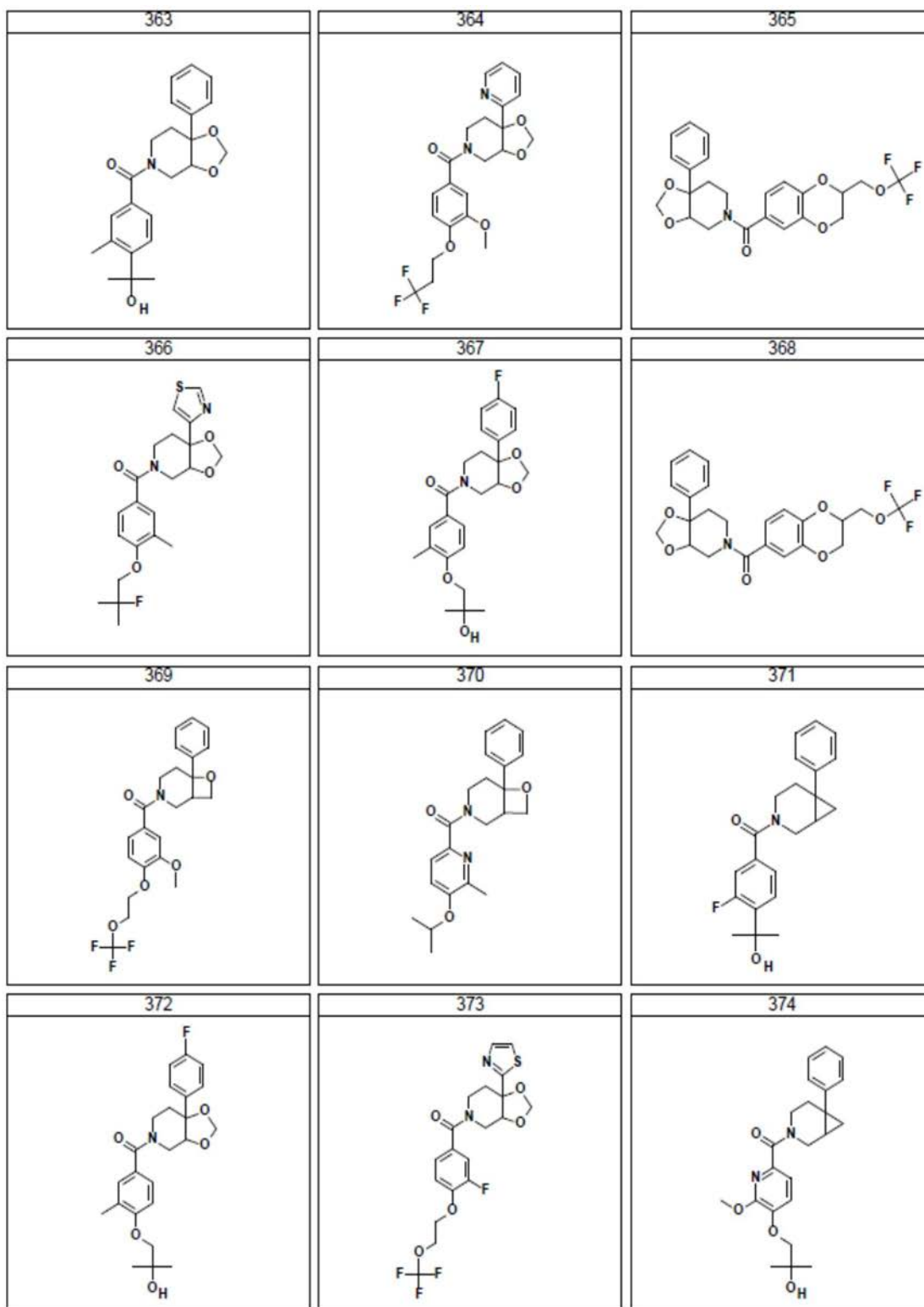


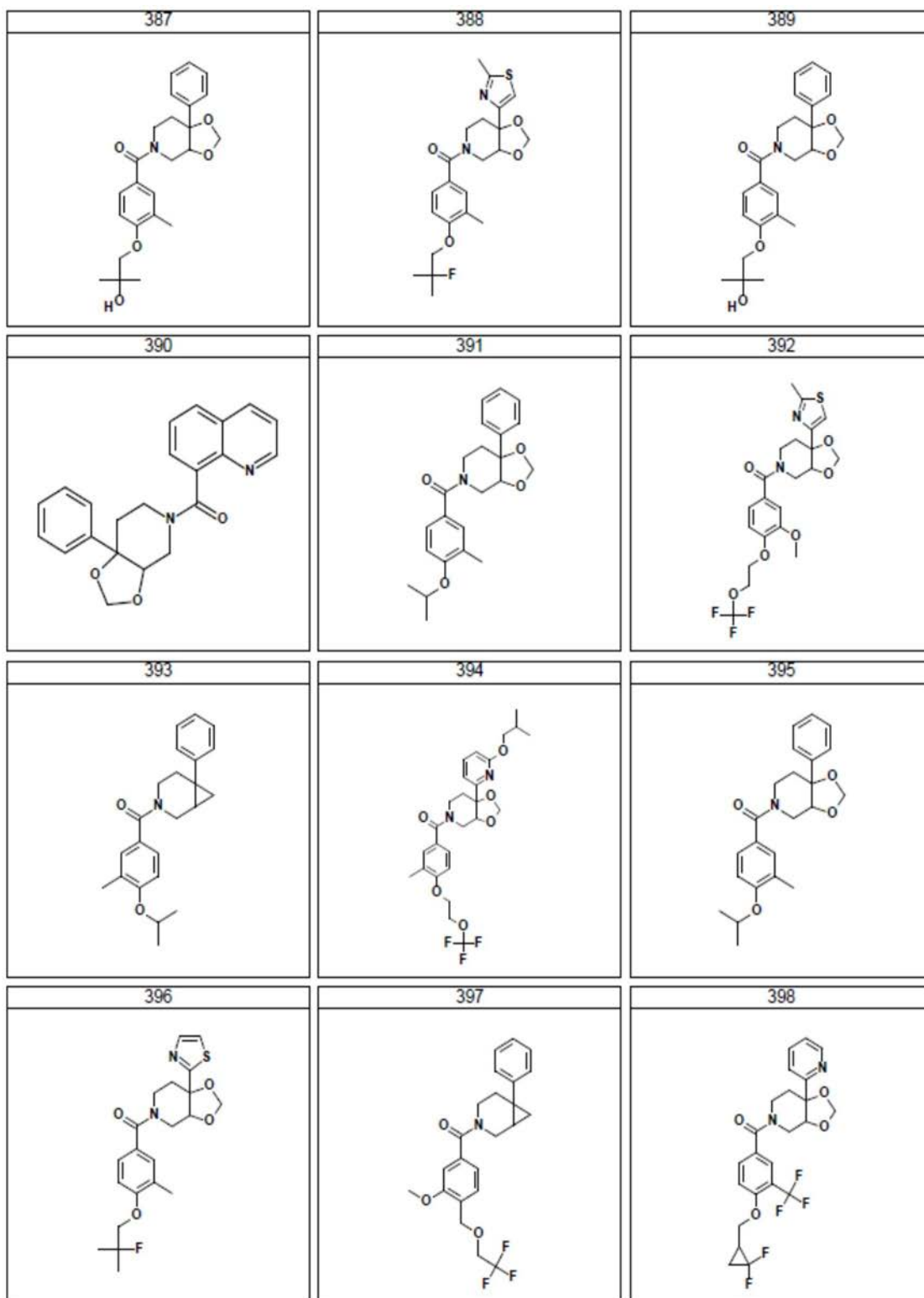
49. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物选自

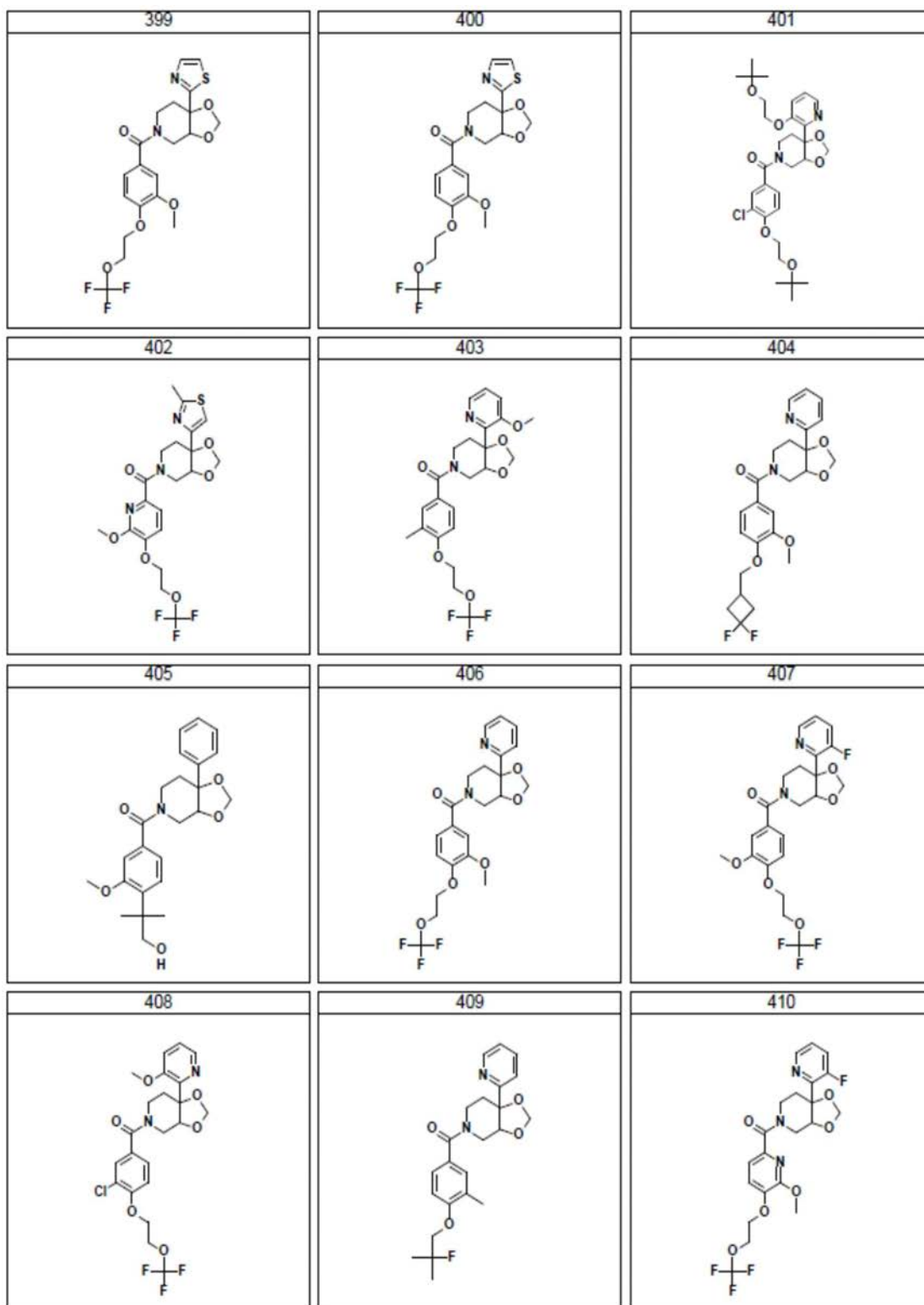


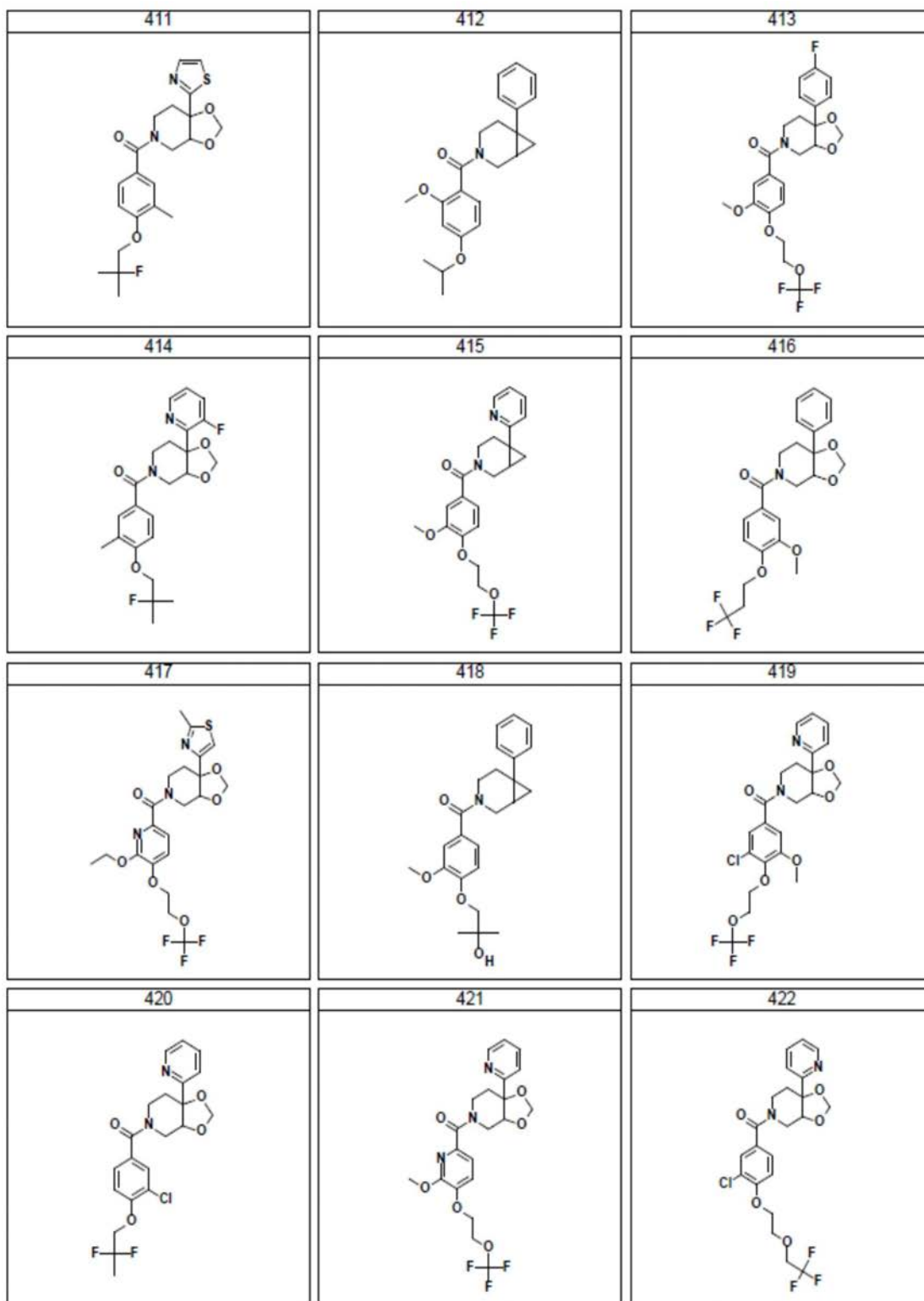


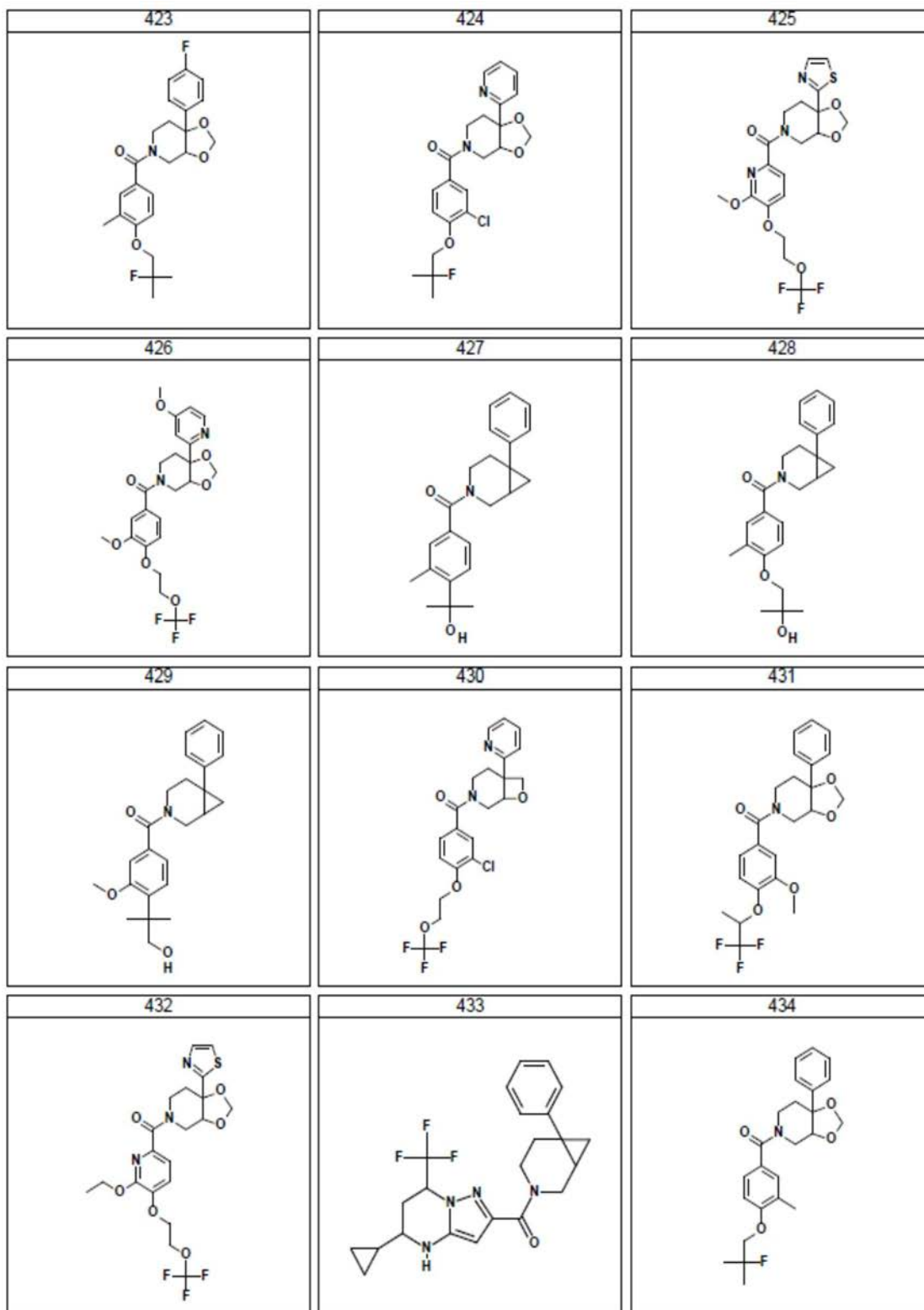


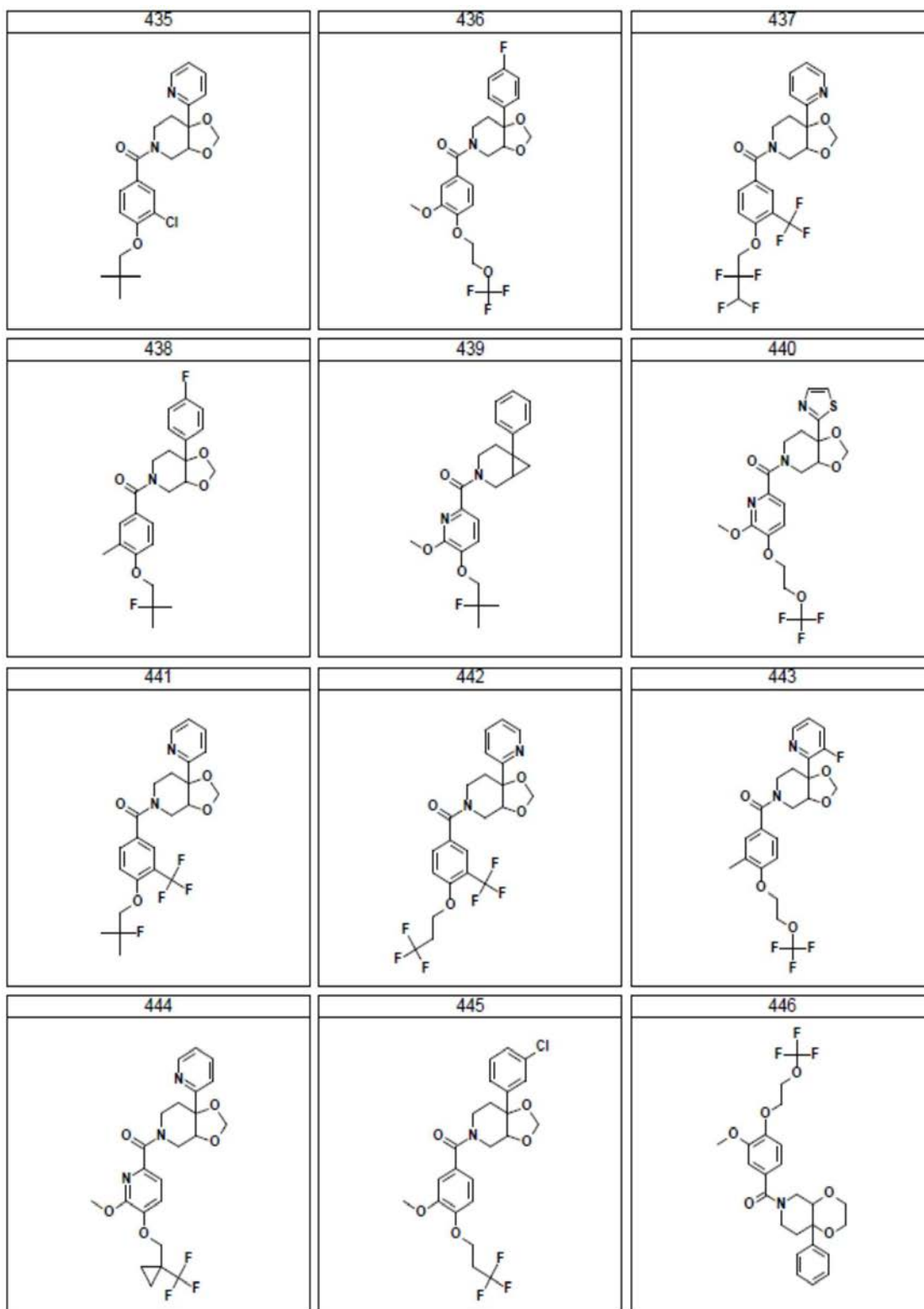


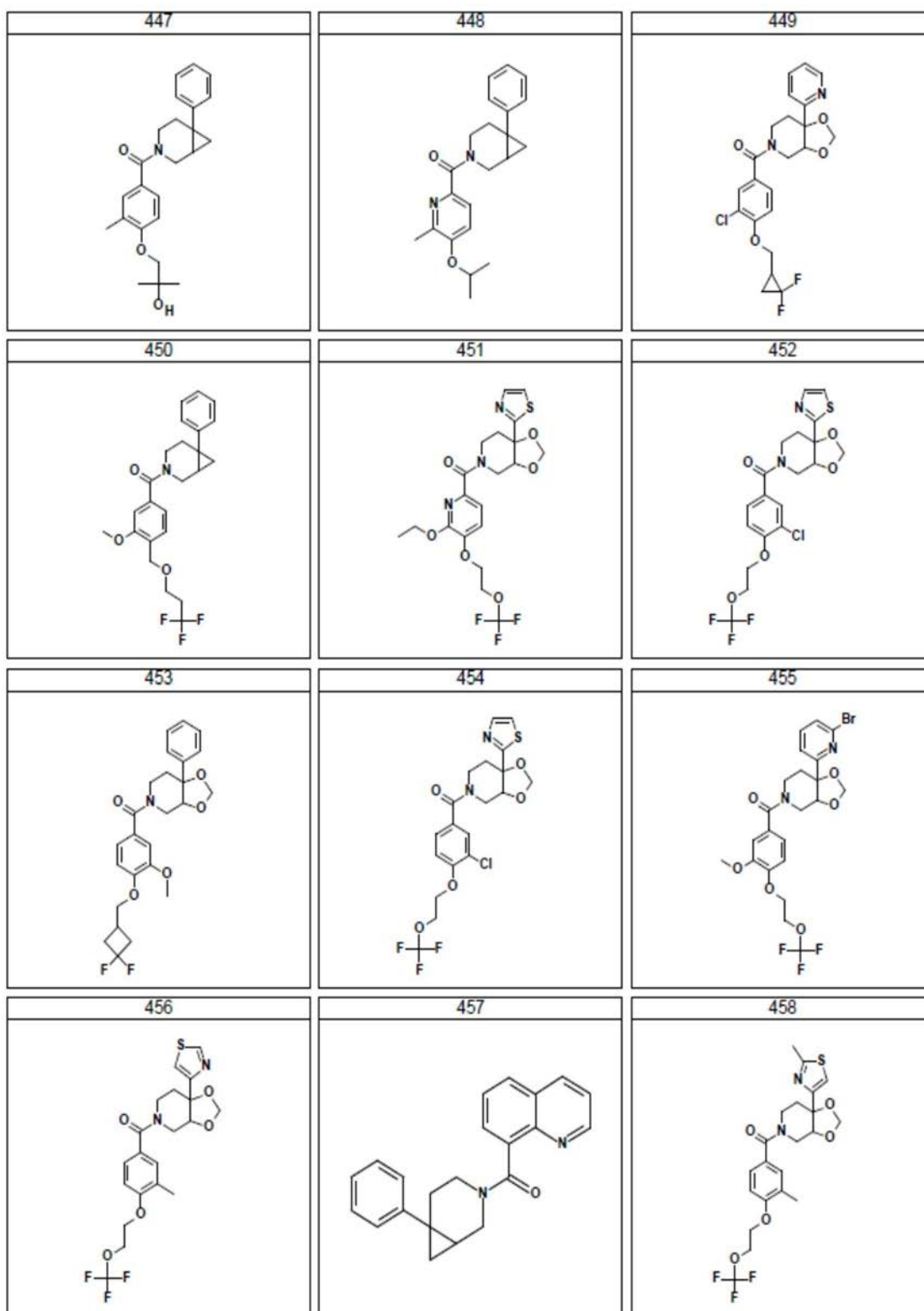


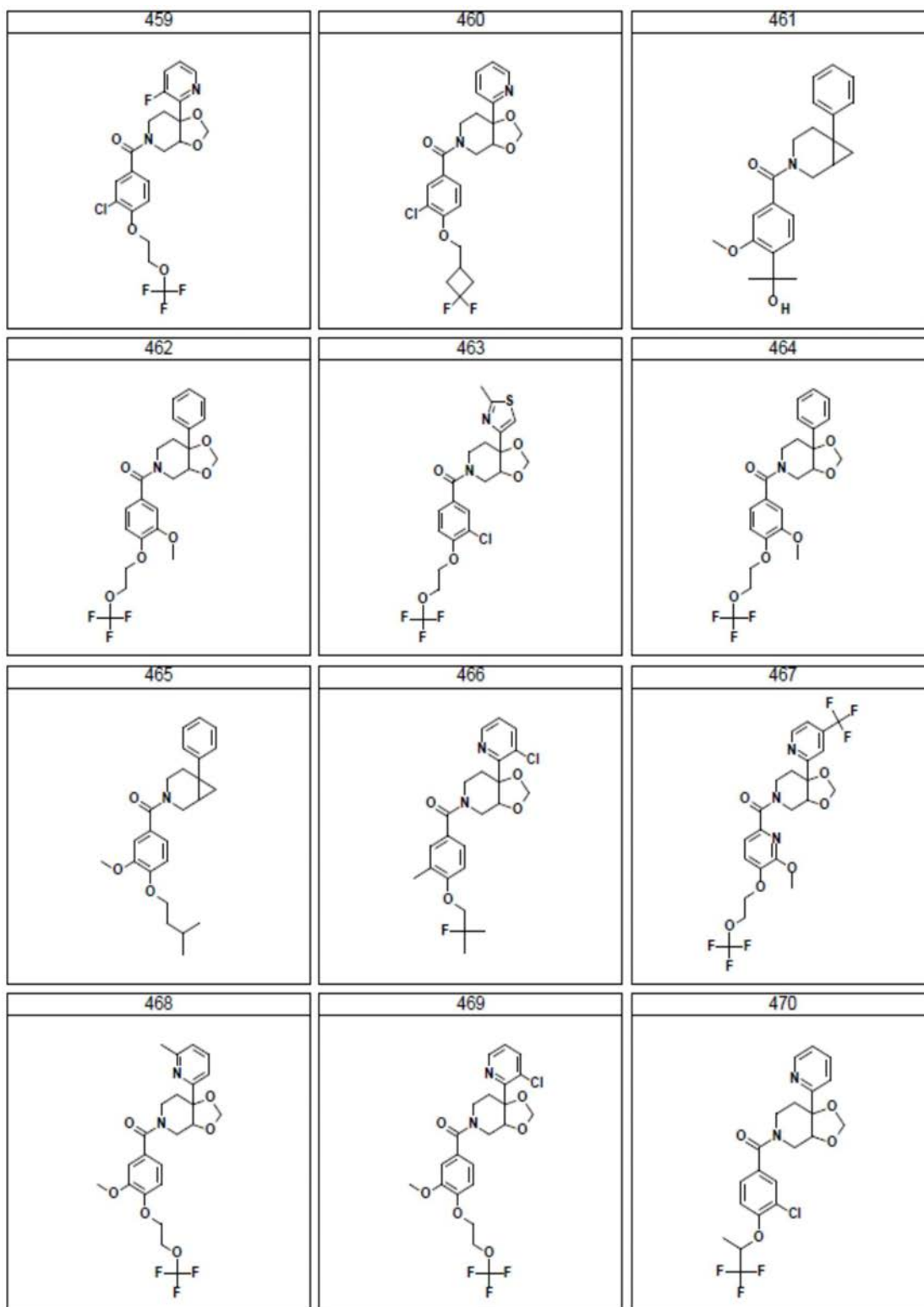


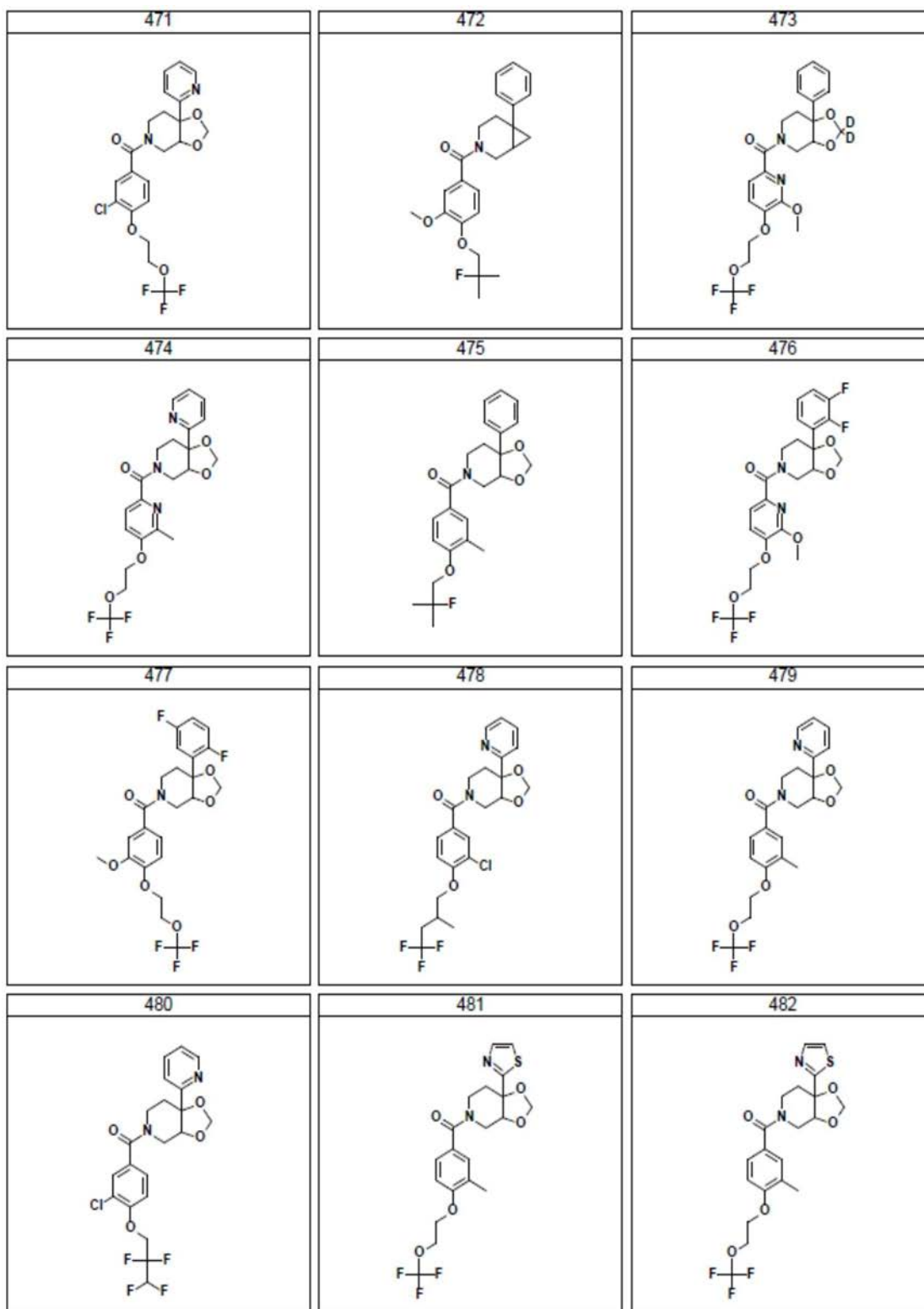


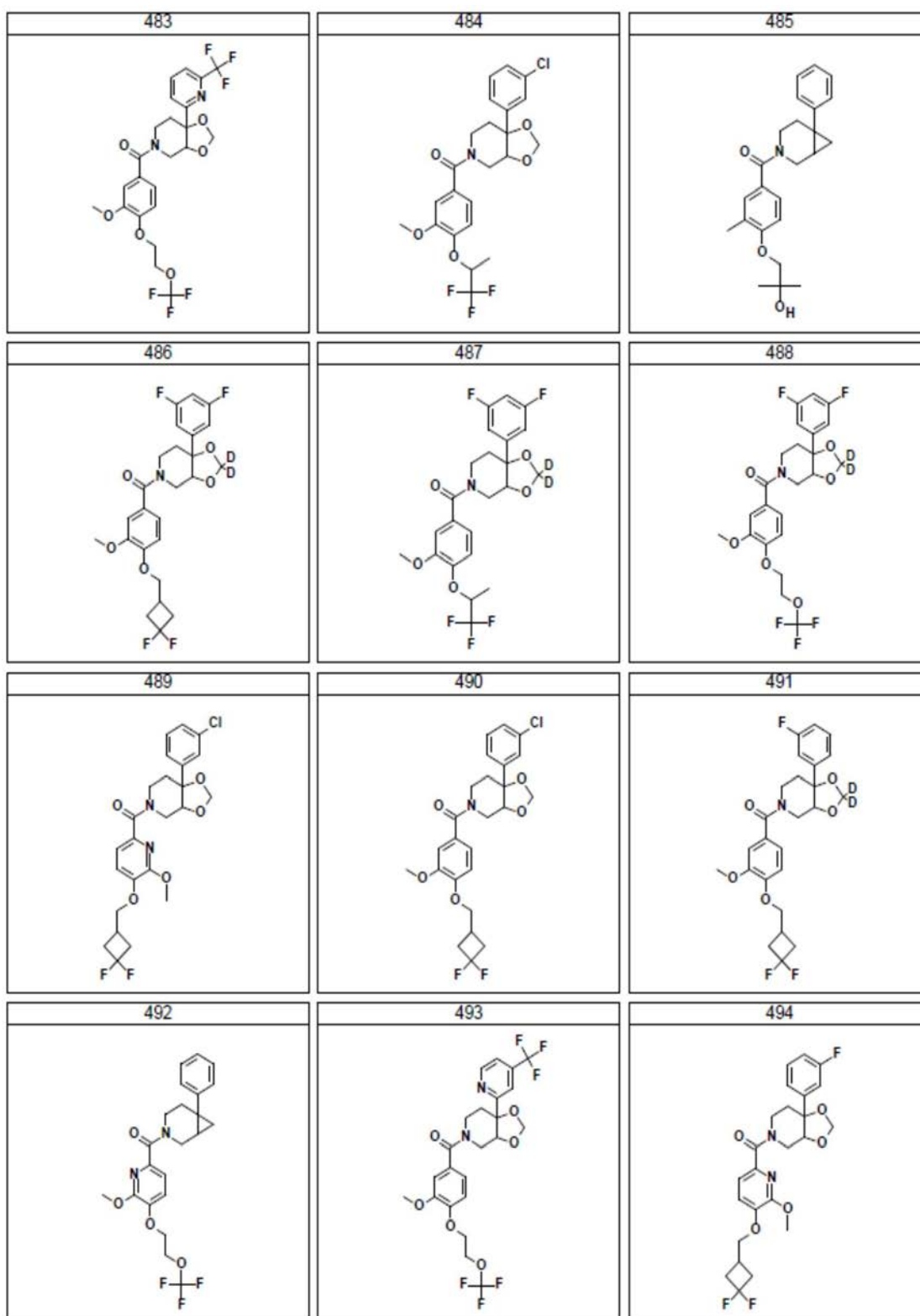


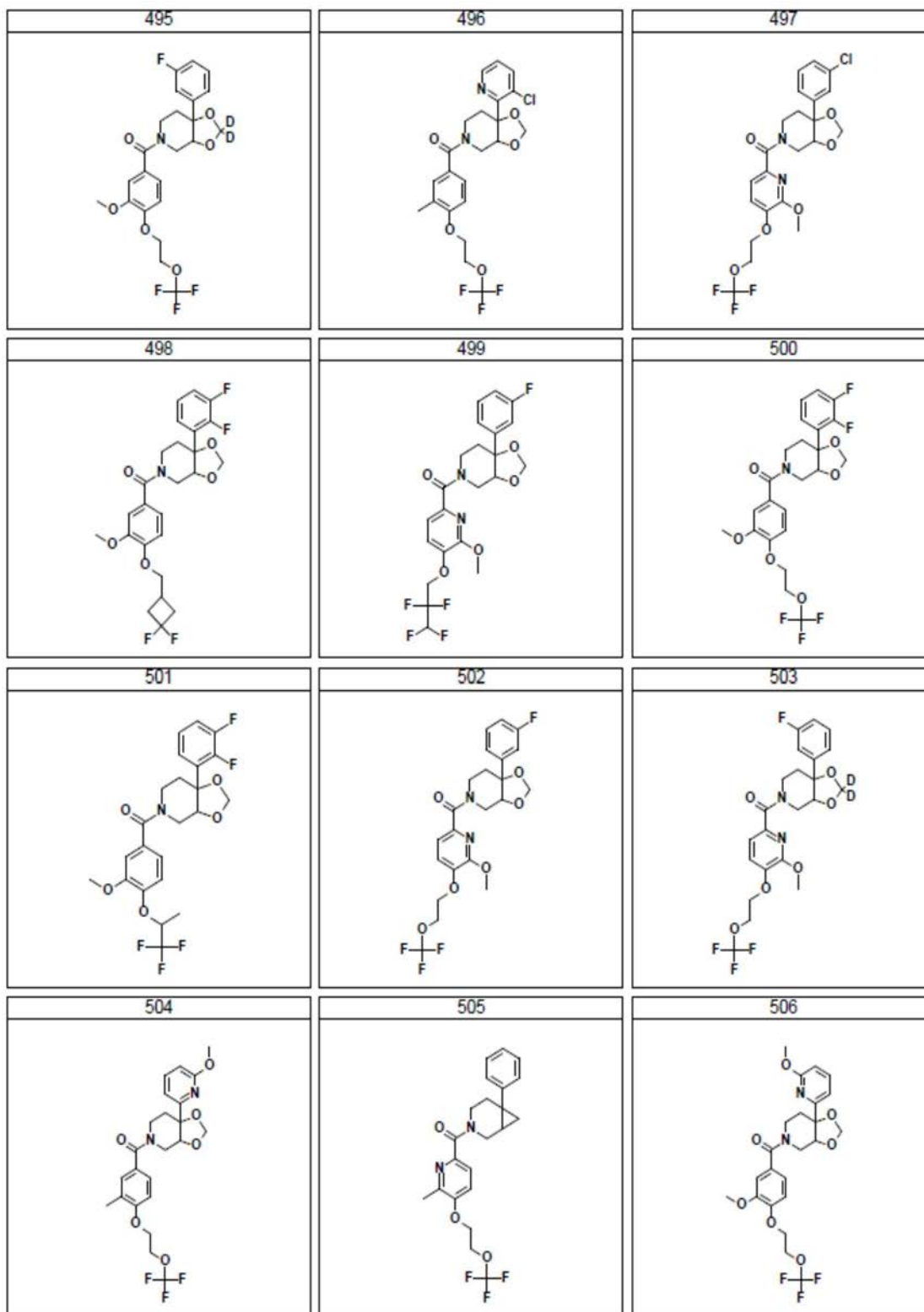


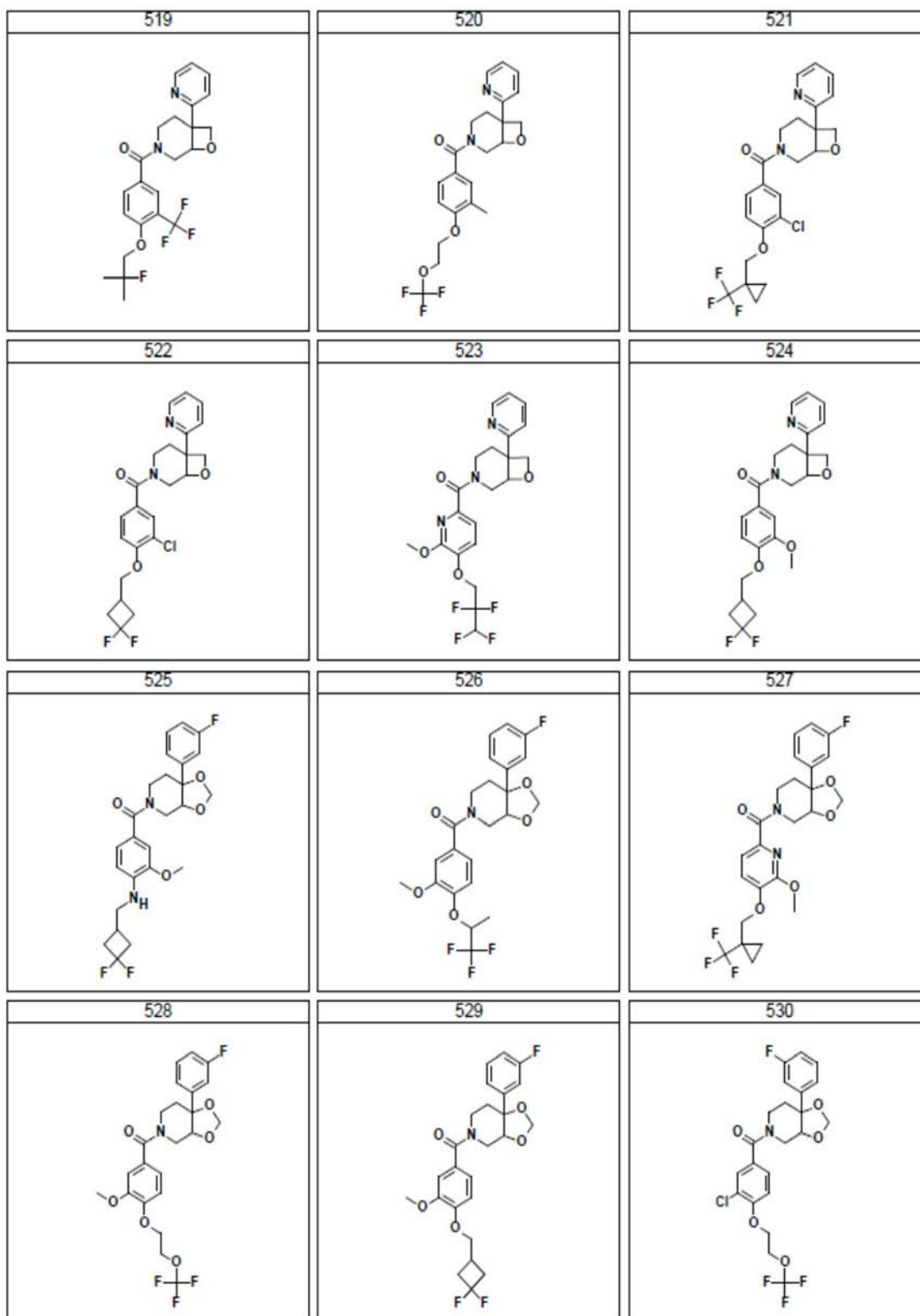


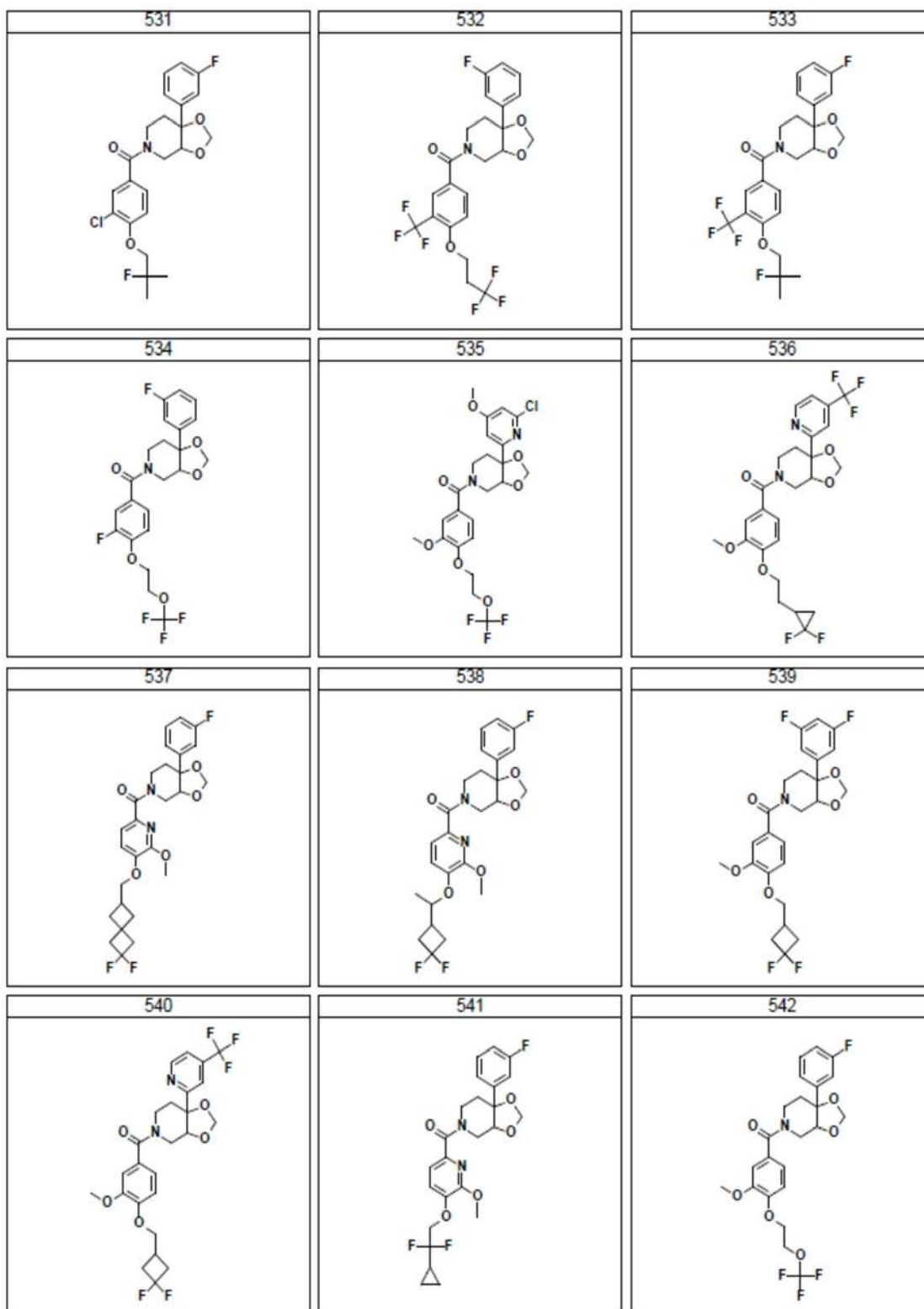


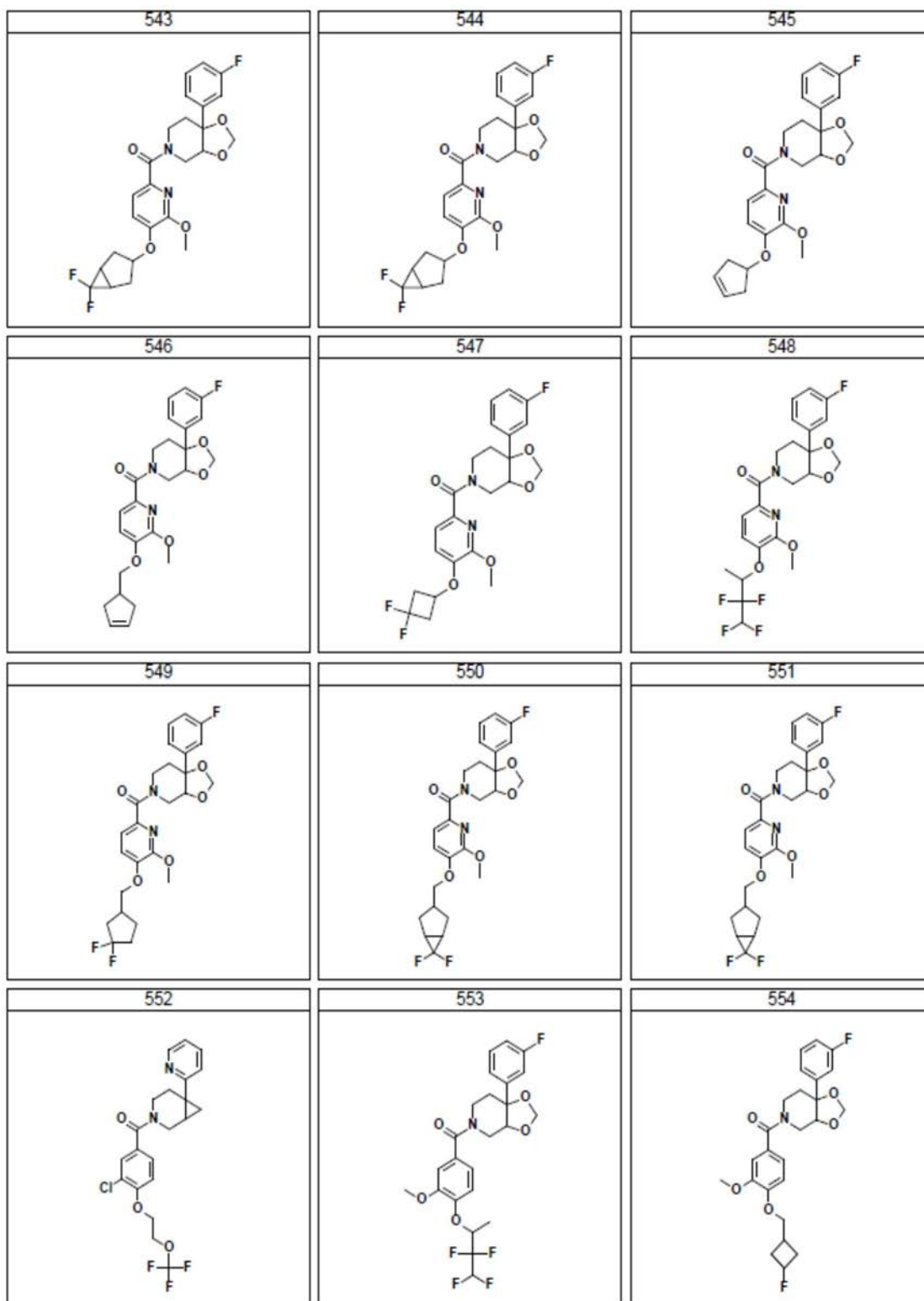


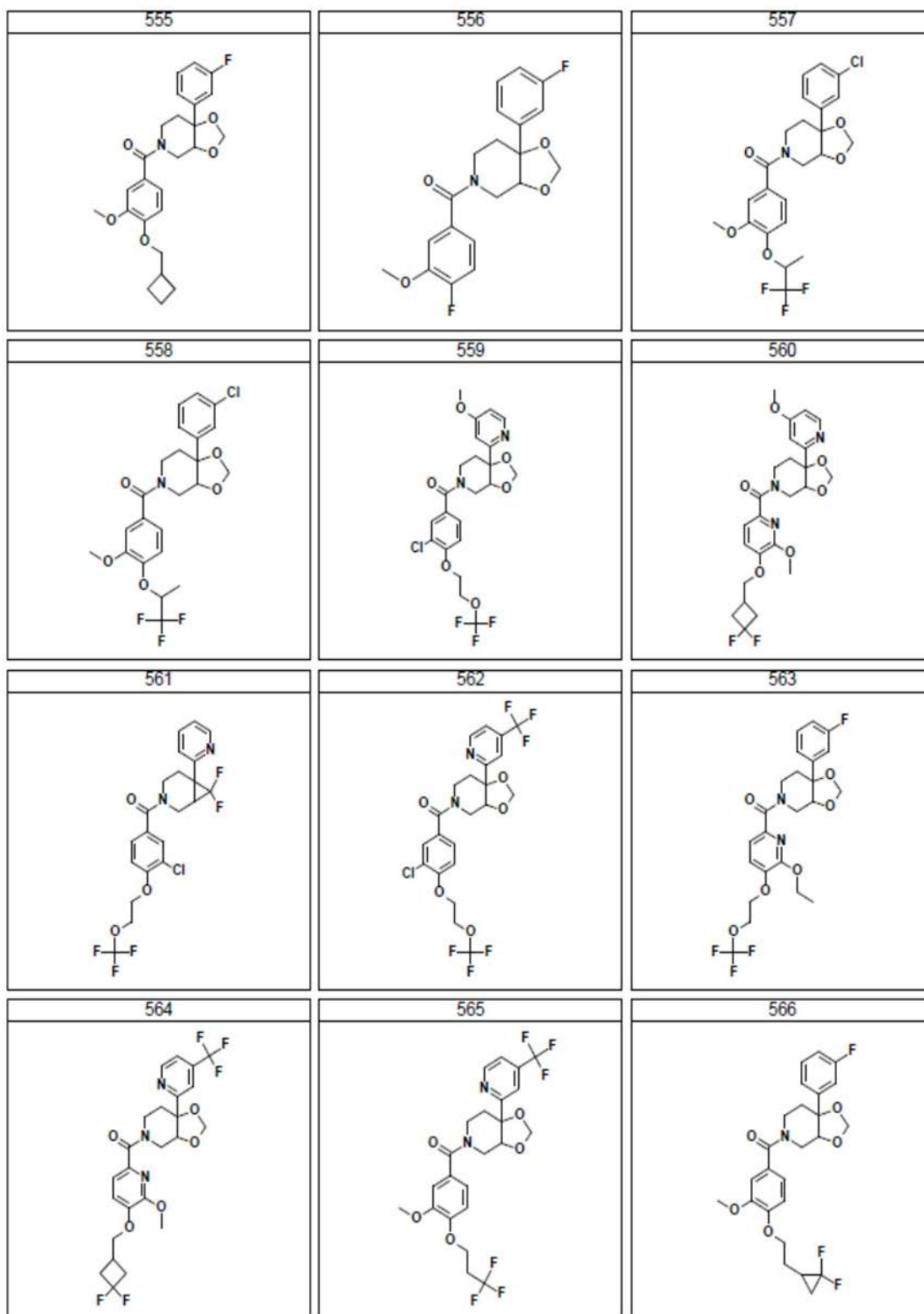


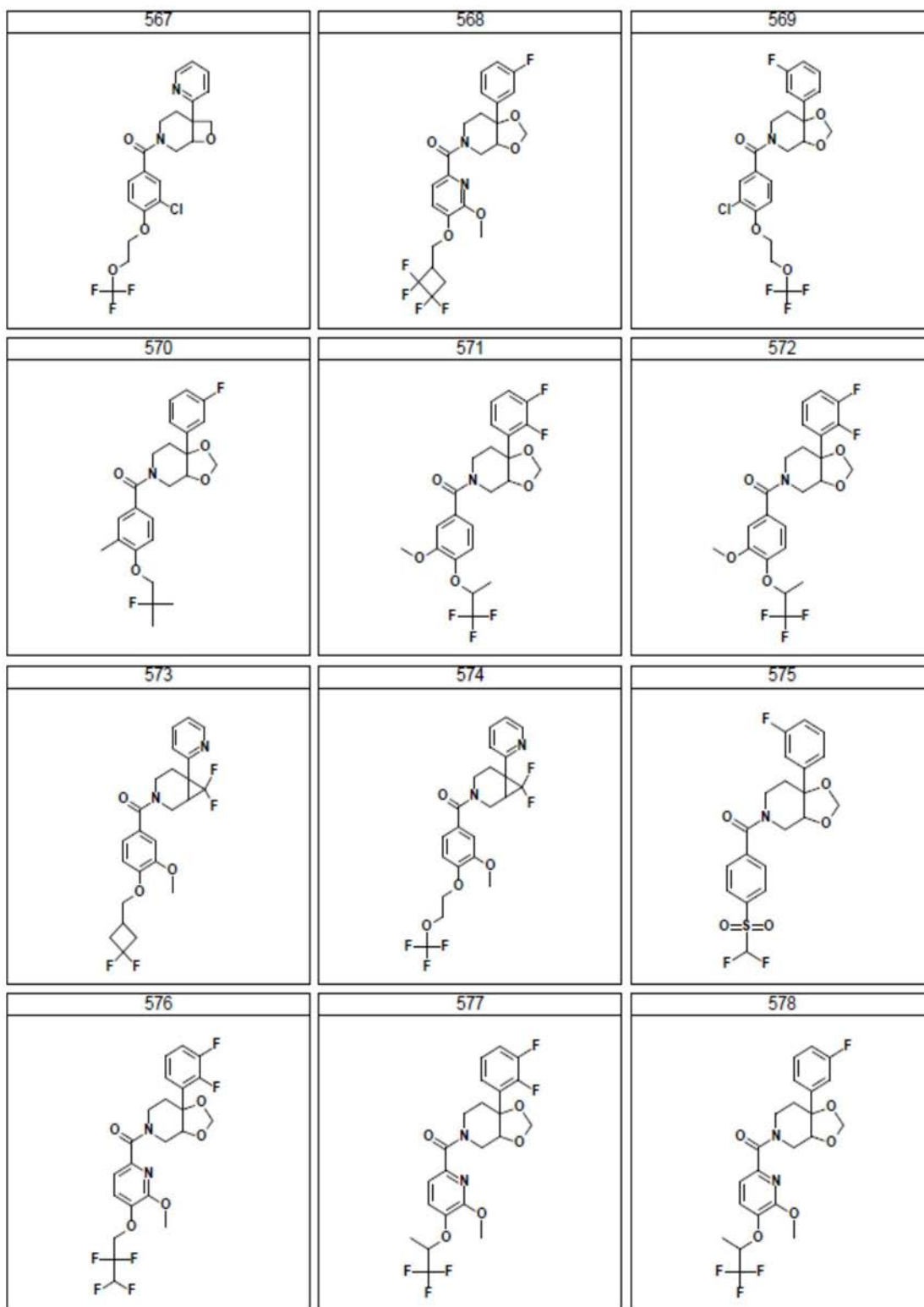


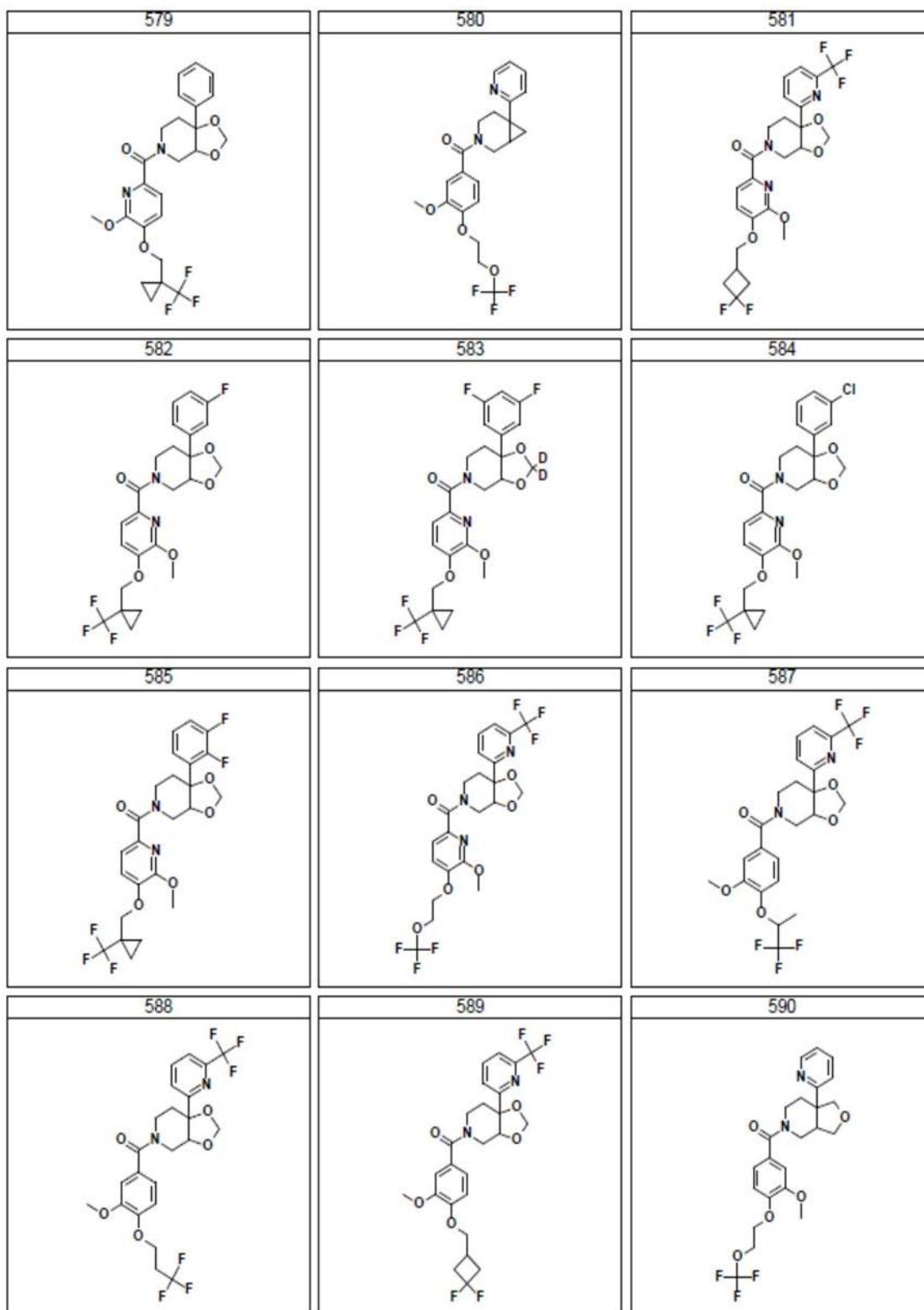


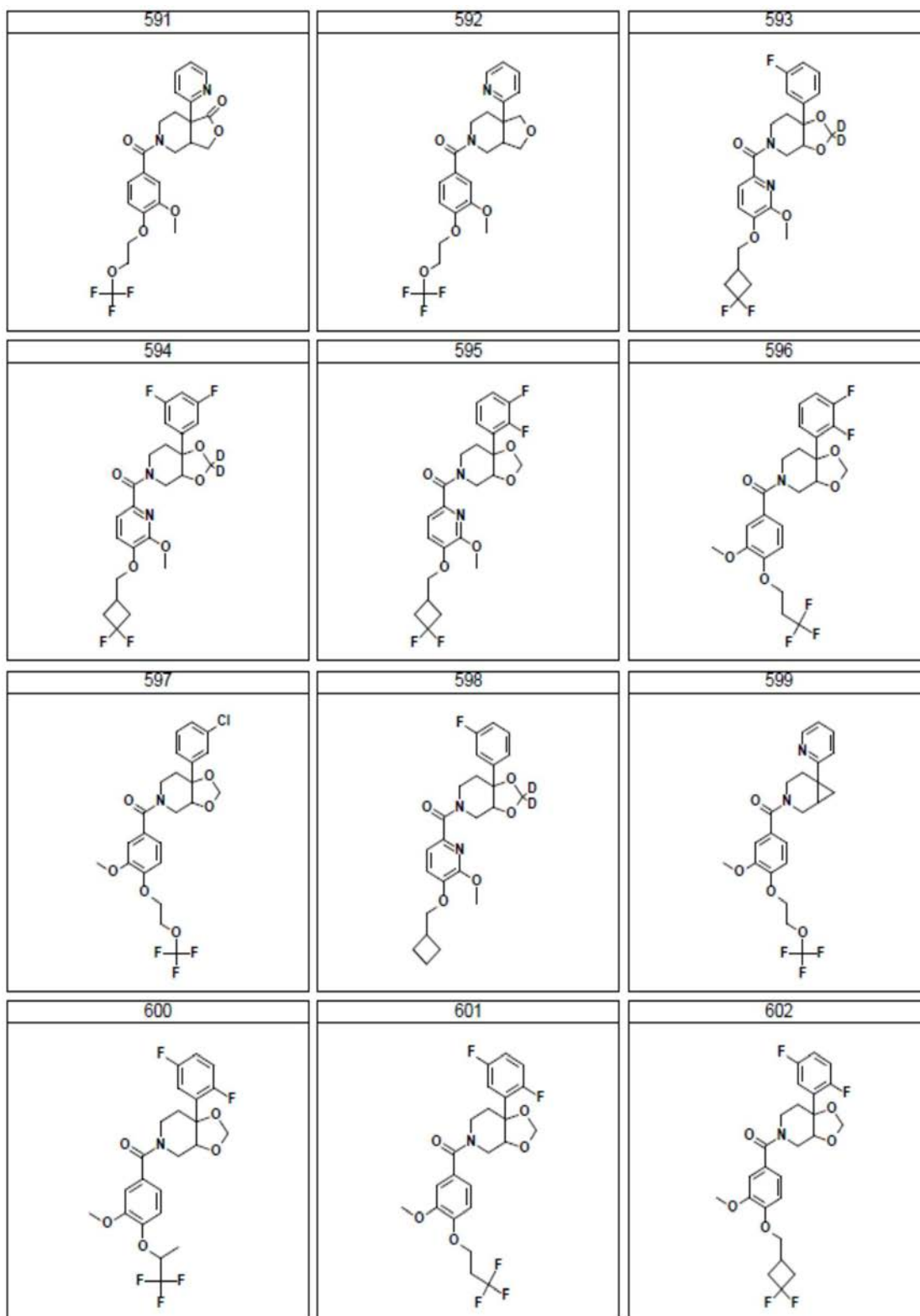


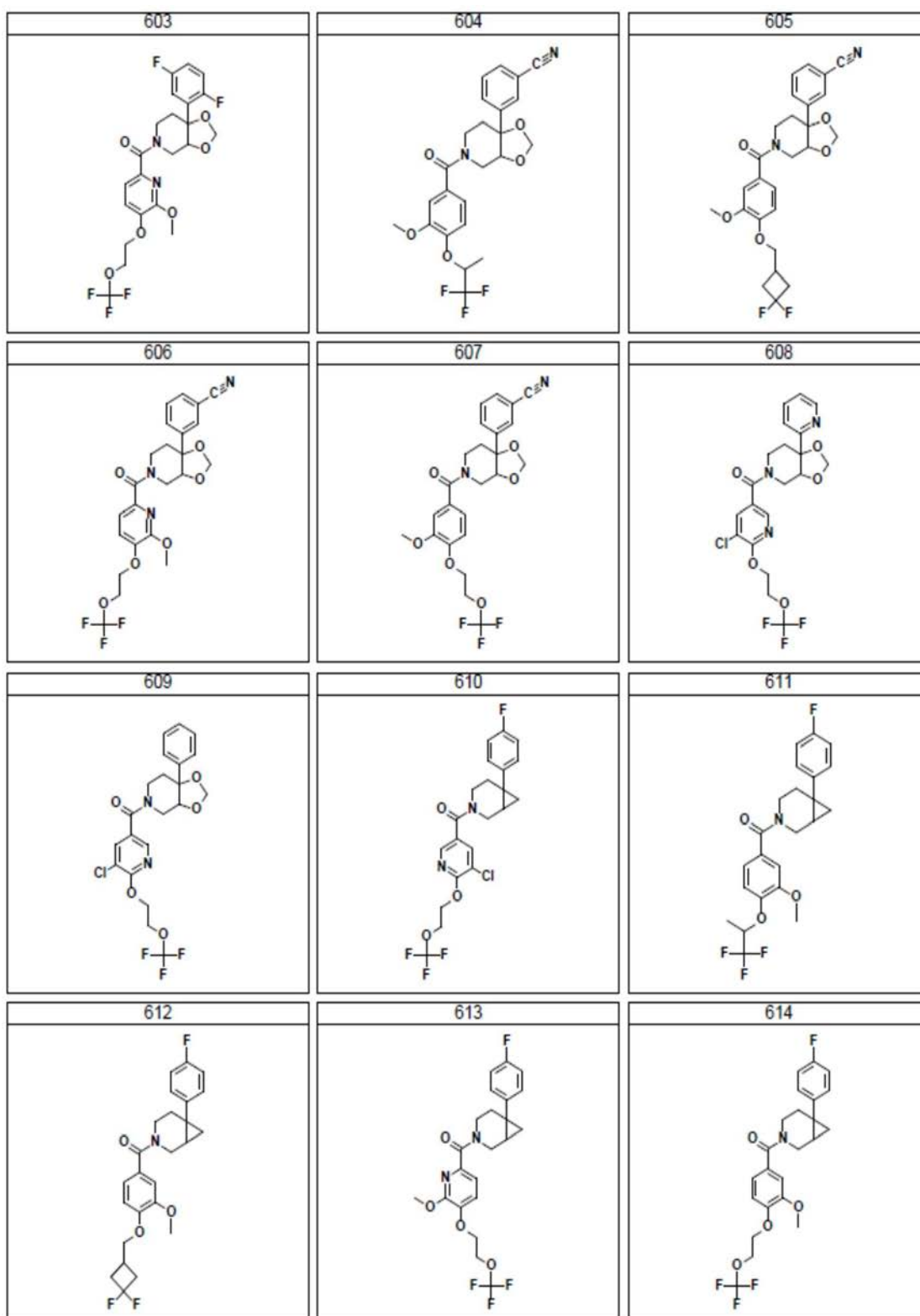


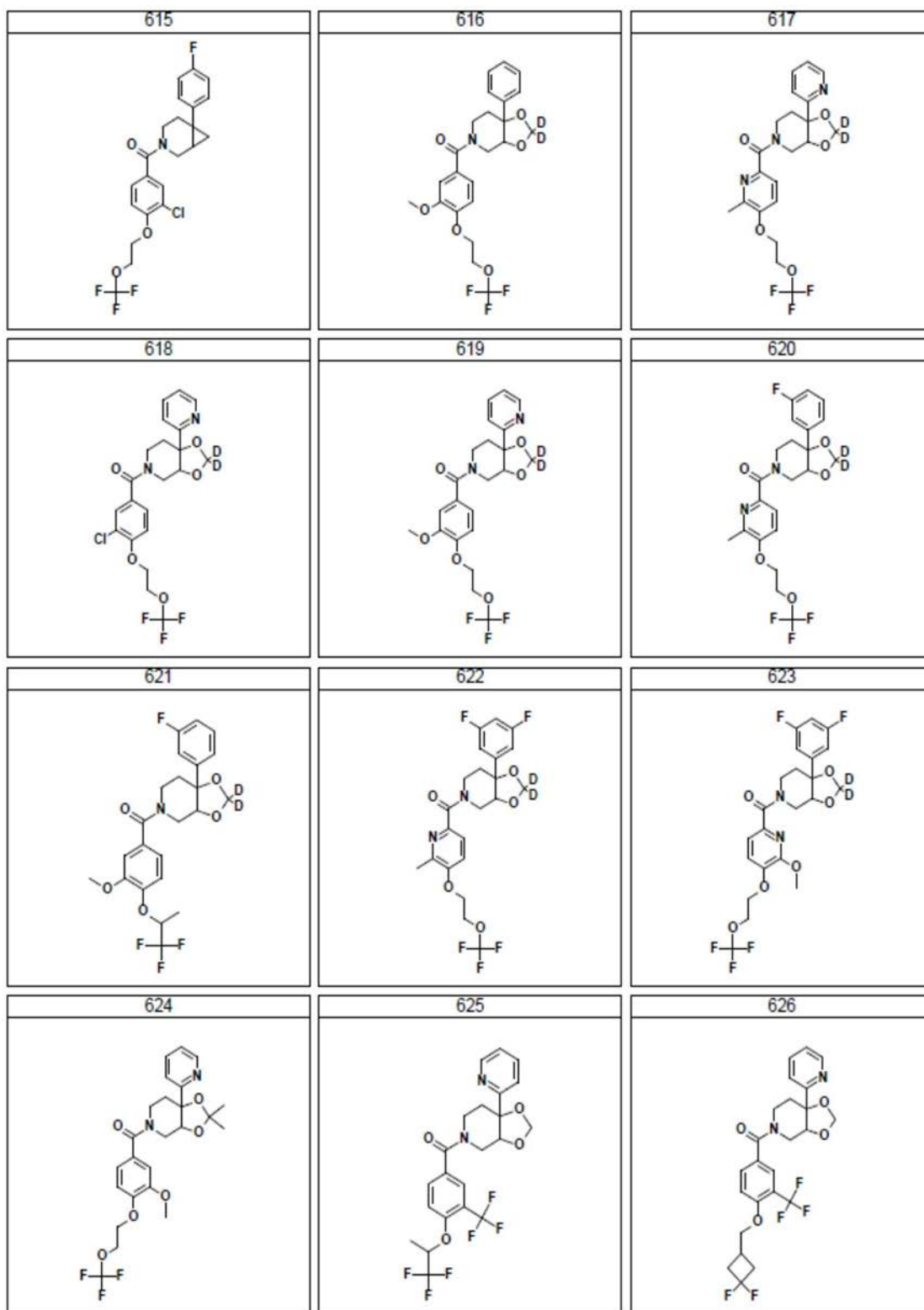


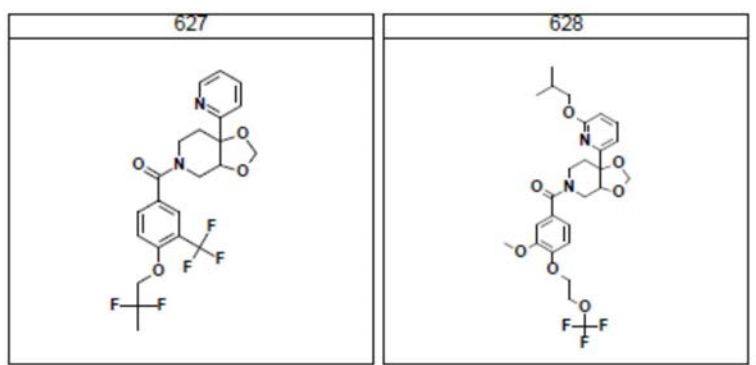












50. 药物组合物, 包含权利要求1-49任一项的化合物和药学上可接受的载体。

51. 权利要求1-50任一项的化合物或组合物在制备抑制患者或生物样品中的电压门控钠离子通道的药物中的用途。

52. 权利要求51的用途, 其中所述电压门控钠离子通道为NaV1.7。

53. 权利要求1-50任一项的化合物或组合物在制备治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度药物中的用途: 急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症、焦虑、抑郁症、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、心悸、高血压、或异常胃肠运动。

54. 权利要求53的用途, 其中所述急性、慢性、神经性或炎性疼痛为一般性神经痛、内脏痛、骨关节炎疼痛、糖尿病性神经病变、背痛、头痛或颈痛、手术后疼痛、癌症疼痛、或压力或运动诱发的绞痛。

55. 权利要求54的用途, 其中所述一般性神经痛为三叉神经痛、疱疹性神经痛、疱疹后神经痛、神经根疼痛或坐骨神经痛。

56. 权利要求54的用途, 其中所述头痛为偏头痛或丛集性头痛。

57. 权利要求53的用途, 其中所述药物用于治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度: 椎管狭窄; 神经性腰痛; 慢性和急性头痛; 慢性和急性神经性疼痛, 糖尿病性神经病变; 夏-马-图氏神经病; 遗传性感觉神经病; 周围神经损伤; 疼痛神经瘤; 异位近侧和远侧放电; 神经根病; 肠梗阻; 疝气; 急性炎症; 子宫内膜异位; 镰状细胞贫血; 痛性肥胖症; 膀胱和泌尿生殖器疾病; 搔痒症。

58. 权利要求53的用途, 其中所述药物用于治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度: 偏头痛、紧张性头痛、或丛集性头痛。

59. 权利要求53的用途, 其中所述药物用于治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度: 股骨癌痛; 非恶性慢性骨痛; 筋膜痛综合征; 纤维肌痛; 颞下颌关节疼痛; 慢性内脏痛; IBS疼痛; 疱疹后神经痛; HIV-相关神经病; 三叉神经痛; 化疗诱发的神经性疼痛; 放疗诱发的神经性疼痛; 乳房切除术后疼痛; 中枢性疼痛; 脊髓损伤疼痛; 中风后疼痛; 丘脑性疼痛; 复杂性区域疼痛综合征; 幻肢痛; 急性疼痛; 关节痛; 机械性腰痛; 颈痛; 损伤/运动疼痛; 急性内脏痛; 骨盆痛; 产痛; 烧伤和创伤疼痛; 急性间歇痛、急性带状疱疹疼痛; 口面部疼痛; 多发性硬化症疼痛; 抑郁症疼痛; 麻风病疼痛; 白塞氏病疼痛; 静脉炎疼痛; 吉兰-巴雷疼痛; 腿和活动脚趾疼痛; 哈格隆德综合征; 红斑性肢痛; 法布里氏疾病疼痛; 阵发性剧痛症、耳鸣或绞痛诱发的疼痛。

60. 权利要求59的用途,其中所述口面部疼痛为鼻窦炎疼痛或牙痛。
61. 权利要求59的用途,其中所述绞痛诱发的疼痛为肾绞痛。
62. 权利要求59的用途,其中所述慢性内脏痛或急性内脏痛为腹痛、胸痛或心痛。
63. 权利要求59的用途,其中所述急性疼痛为急性术后痛或急性肌骨骼疼痛。
64. 权利要求59的用途,其中所述产痛为急性分娩疼痛、或剖腹产术疼痛。
65. 权利要求53的用途,其中所述药物用于治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度:类风湿性关节炎;骨关节炎;腱炎;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;急性胰腺炎;间质性膀胱炎;前列腺炎。
66. 权利要求53的用途,其中所述药物用于治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度:尿失禁;膀胱机能亢进;疼痛膀胱综合征。

作为离子通道调节剂的耦合的哌啶酰胺类

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有2013年7月10日提交的美国临时专利申请No.61/844,499的利益,将该申请的全部内容并入本文作为参考。

[0003] 本发明的技术领域

[0004] 本发明涉及可用作离子通道抑制剂的化合物。本发明还提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物,及使用该组合物治疗多种病症的方法。

[0005] 本发明的背景

[0006] 疼痛是一种保护机制,其使得健康动物避免组织损伤和防止受伤组织的进一步损伤。然而,在许多情况中,疼痛持续超出其有用性,或者患者将受益于疼痛抑制。据认为电压-门控钠通道在疼痛信号传导中起关键作用。该信念是基于这些通道在正常生理学中的已知作用、由钠通道基因突变所引起的病理学状态、在疾病动物模型中的临床前研究以及已知钠通道调节剂的临床有用性(Cummins,T.R.、Sheets,P.L.,和Waxman,S.G.,The roles of sodium channels in nociception:Implications for mechanisms of pain.Pain131(3),243(2007);England,S.,Voltage-gated sodium channels:the search for subtype-selective analgesics.Expert Opin Investig Drugs 17(12),1849(2008);Krafte,D.S.和Bannon,A.W.,Sodium channels and nociception:recent concepts and therapeutic opportunities.Curr Opin Pharmacol 8(1),50(2008))。

[0007] 电压-门控钠通道(NaV)是电信号传导的关键生物学介质。NaV是许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升行程的主要介质,且因此是那些细胞中信号传导起始的关键(Hille,Bertil,Ion Channels of Excitable Membranes,第三版(Sinauer Associates,Inc.,Sunderland,MA,2001))。由于NaV在神经元信号的起始和传播中所起的作用,因此降低NaV电流的拮抗剂可以防止或减少神经信号传导。因此,NaV通道很可能被认为是病理学状况中的靶点,其中预测降低兴奋性可减轻临床症状,比如疼痛、癫痫和一些心律失常病(Chahine,M.、Chatelier,A.,Babich,O.,和Krupp,J.J.,Voltage-gated sodium channels in neurological disorders.CNS Neurol Disord Drug Targets7(2),144(2008))。

[0008] NaV形成电压门控离子通道超家族的子家族,且包含9种同工型,称为NaV1.1-NaV1.9。该9种同工型的组织定位极大地不同。NaV1.4是骨骼肌的主要钠通道,且NaV1.5是心肌细胞的主要钠通道。NaV1.7、1.8和1.9主要位于周围神经系统,而NaV1.1、1.2、1.3和1.6是在中枢神经系统和周围神经系统中见的神经元通道。九种同工型的功能行为相似,但是其电压依赖性和动力学行为的特征不同(Catterall,W.A.,Goldin,A.L.,和Waxman,S.G.,International Union of Pharmacology.XLVII.Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels.Pharmacol Rev 57(4),397(2005))。

[0009] NaV通道已经被鉴别为一些临床有用的减轻疼痛的药剂的主要靶标(Cummins,T.R.、Sheets,P.L.,和Waxman,S.G.,The roles of sodium channels in nociception:

Implications for mechanisms of pain. *Pain* 131(3), 243 (2007)). 局部麻醉药物比如利多卡因通过抑制NaV通道阻断疼痛。这些化合物提供优良的局部疼痛减轻作用,但具有消除正常急性疼痛和感觉输入的缺点。这些化合物的全身给药引起剂量限制性副作用,其一般归因于CNS中神经通道的阻断(恶心、镇静、意识错乱、共济失调)。也可以发生心脏副作用,并且实际上这些化合物也用作1类抗心律不齐药,推测可能是由于心脏中NaV1.5通道受到阻断。还提示已经证实有效减轻疼痛的其他化合物通过钠通道阻断起作用,包括卡马西平、拉莫三嗪和三环抗抑郁药(Soderpalm, B., *Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action*. *Eur J Pain* 6增刊A, 3 (2002); Wang, G.K., Mitchell, J., 和 Wang, S.Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222(2), 79 (2008)). 这些化合物同样因类似于使用局部麻醉剂所看到的副作用而剂量受限。预期仅仅特异性阻断对于伤害感受重要的同工型的拮抗剂具有增加的功效,因为由阻断靶(off-target)通道引起的副作用的减少应该能够实现较高剂量给药,且因此更完全地阻断靶通道同工型。

[0010] 已经特别地显示四种NaV同工型,NaV1.3、1.7、1.8和1.9可能是疼痛靶点。在人类和啮齿类动物中,NaV1.3通常仅在发育早期的背根神经节(DRG)的疼痛感觉神经元中发现,且在出生后不久丧失。然而,已经发现损坏神经的损伤导致NaV1.3通道返回DRG神经元中,并且这可促进由神经损伤引起的各种慢性疼痛病症(神经性疼痛)的异常疼痛信号传导。这些数据得出启示,NaV1.3的药物阻断可能是神经性疼痛的有效治疗。与该观点相反,在神经性疼痛的小鼠模型中,对小鼠中NaV1.3的全面基因敲除不会阻止异常性疼痛的发展(Nassar, M.A. 等人, Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in NaV 1.3 null mutant mice. *Mol Pain* 2, 33 (2006)). 其他通道的补偿变化是否允许NaV1.3敲除小鼠的正常神经性疼痛仍然未知,但是已经报道了NaV1.1的敲除会导致NaV1.3的急剧上调。NaV1.3敲除的反作用可以解释这些结果。

[0011] NaV1.7、1.8和1.9在DRG神经元中高度表达,所述神经元包括轴突构成C-纤维和A δ 神经纤维(被认为载有来自伤害感受末端至中枢神经的大部分疼痛信号)的神经元。类似于NaV1.3,在神经损伤之后NaV1.7的表达增加,且可促进神经性疼痛状况。NaV1.7、1.8和1.9在伤害感受器中的定位导致减少穿过这些通道的钠电流可能减轻疼痛的假设。实际上,减少这些通道的水平的特定干预已在疼痛的动物模型中证实有效。

[0012] 通过多种不同技术特定地减少啮齿类动物中NaV1.7会导致模型动物中可观察疼痛行为的减少。注射病毒反义NaV1.7 cDNA构建体可极大的减少由炎症或机械损伤引起的正常疼痛反应(Yeomans, D.C. 等人, Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of NaV 1.7 sodium channels in primary afferents. *Hum Gene Ther* 16(2), 271 (2005)). 同样,在小鼠模型中,对伤害感受器神经元子群中NaV1.7的基因敲除减少了急性疼痛和炎性疼痛(Nassar, M.A. 等人, Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for NaV 1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(34), 12706 (2004)). 对小鼠中NaV1.7的全面敲除导致幼鼠死亡,这大概是由于嗅觉-引导喂养的破坏。在小鼠中在感觉和交感神经元的选择性NaV1.7切除防止由炎症和神经损伤引起的机械和热过敏症,并减弱对有毒热的正常戒断反应(Minett, M.S. et al., Distinct Nav1.7-dependent pain sensations require

different sets of sensory and sympathetic neurons.Nat Comm 3,791(2012)),概括了人类的具有NaV1.7损失的功能突变的无痛表型。

[0013] 在啮齿类动物模型中特定地减少NaV1.8通道的治疗有效地降低疼痛敏感性。通过鞘内注射反义寡聚脱氧核苷酸击倒大鼠中NaV1.8可减少神经性疼痛行为,而使得急性疼痛感觉完好(Lai,J.等人,Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,NaV1.8.Pain95(1-2),143(2002);Porreca,F.等人,A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels,PN3/SNS and NaN/SNS2,in rat models of chronic pain.Proc Natl Acad Sci U S A 96(14),7640(1999))。小鼠中NaV1.8的全面基因敲除或表达NaV1.8的神经元的特定破坏极大地减少急性机械性疼痛、炎性疼痛和内脏疼痛的感觉(Akopian,A.N.等人,The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways.Nat Neurosci 2(6),541(1999);Abrahamsen,B.等人,The cell and molecular basis of mechanical,Cold,and inflammatory pain.Science321(5889),702(2008);Laird,J.M.、Souslova,V.、Wood,J.N.和Cervero,F.,Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8(SNS/PN3)-null mice.J Neurosci22(19),8352(2002))。与在大鼠中进行的反义试验相反,基因敲除小鼠似乎通常在神经损伤之后发生神经性疼痛行为(Lai,J.等人,Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,NaV1.8.Pain95(1-2),143(2002);Akopian,A.N.等人,The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways.Nat Neurosci 2(6),541(1999);Abrahamsen,B.等人,The cell and molecular basis of mechanical,Cold,and inflammatory pain.Science 321(5889),702(2008);Laird,J.M.、Souslova,V.、Wood,J.N.和Cervero,F.,Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV1.8(SNS/PN3)-null mice.J Neurosci 22(19),8352(2002))。

[0014] NaV1.9全面敲除小鼠降低了对炎症诱导的疼痛的敏感性,但是仍然存在正常急性神经性疼痛行为(Amaya,F.等人,The voltage-gated sodium channel Na(v)1.9is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity.J Neurosci26(50),12852(2006);Priest,B.T.等人,Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel NaV1.9to sensory transmission and nociceptive behavior.Proc Natl Acad Sci U S A 102(26),9382(2005))。脊椎击倒NaV1.9对大鼠的疼痛行为没有明显的作用(Porreca,F.等人,A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels,PN3/SNS and NaN/SNS2,in rat models of chronic pain.Proc Natl Acad Sci U S A 96(14),7640(1999))。

[0015] 通过发现和分析天然存在的人类突变极大地发展了对NaV通道在人体生理学和病理学中的作用的了解。NaV1.1和NaV1.2突变引起不同形式的癫痫(Fujiwara,T.,Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene:severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies.Epilepsy Res 70增刊1、S223(2006);George,A.L.,Jr.,Inherited disorders of voltage-gated sodium channels.J Clin Invest 115(8),1990(2005);Misra,S.N.,Kahlig,K.M.和George,A.L.,Jr.,Impaired NaV1.2function and reduced

cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. *Epilepsia* 49 (9), 1535 (2008)). NaV1.4的突变引起类似先天性肌强直症的肌肉病症 (Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B., 和 Meola, G., Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci* 26 (4), 194 (2005)). NaV1.5突变导致类似Brugada综合征和长QT综合征的心脏异常 (Bennett, P. B., Yazawa, K., Makita, N., 和 George, A. L., Jr., Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 376 (6542), 683 (1995); Darbar, D. 等人, Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 117 (15), 1927 (2008); Wang, Q. 等人, SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 80 (5), 805 (1995)).

[0016] 最新的发现已证实, 编码NaV1.7通道的基因 (SCN9A) 的突变既可引起增强的疼痛综合征, 又可引起减轻的疼痛综合征。Waxman小组和其他人的研究已鉴别出至少15种突变, 其导致穿过NaV1.7的电流增强且与主要先天性疼痛综合征有关。降低NaV1.7活化的阈值的突变引起遗传性红斑性肢痛病 (IEM)。IEM患者表现出其手足异常灼痛。干扰NaV1.7的正常灭活性质的突变导致长时间钠电流, 并且引起阵发性剧痛症 (PEPD)。PEPD患者表现为眼周、下颌周 (perimandibular) 和直肠疼痛症状, 该症状在一生中进展 (Drenth, J. P. 等人, SCN9A mutations define primary erythromelgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* 124 (6), 1333 (2005); Estacion, M. 等人, NaV1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* 28 (43), 11079 (2008))。

[0017] 最近, 几个小组描述了在人类患者中NaV1.7缺失突变 (Ahmad, S. 等人, A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet* 16 (17), 2114 (2007); Cox, J. J. 等人, An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444 (7121), 894 (2006); Goldberg, Y. P. 等人, Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007))。在所有情况下, 患者均显示出对疼痛的先天性淡漠。这些患者报告在任何情况下都没有疼痛。这些患者中许多会在童年早期遭受可怕的损伤, 因为他们没有有助于预防组织损伤且产生合适的保护行为的保护性正常疼痛。除了痛觉显著丧失和嗅觉减少或不存在之外 (Goldberg, Y. P. 等人, Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007)), 这些患者似乎完全正常。尽管NaV1.7在交感神经元 (Toledo-Aral, J. J. 等人, Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (4), 1527 (1997)) 和肾上腺嗜铬细胞 (Klugbauer, N., Lacinova, L., Flockerzi, V. 和 Hofmann, F., Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. *EMBO J* 14 (6), 1084

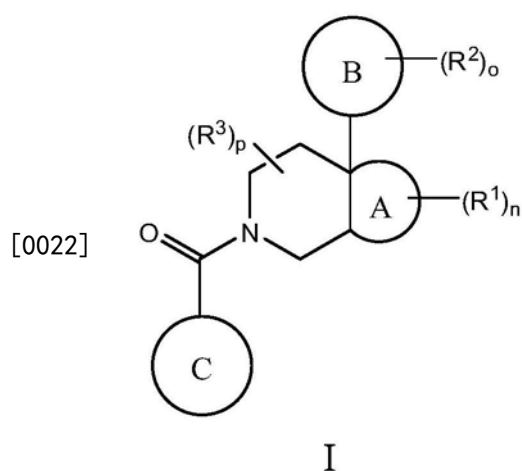
(1995)) 中通常高表达, 这些NaV1.7缺失的患者没有显示出神经内分泌或交感神经功能异常的迹象。

[0018] 引起疼痛的NaV1.7功能突变的获得与消除疼痛的NaV1.7功能突变的丧失结合提供了NaV1.7在人疼痛信号传导中发挥重要作用的强有力证据。NaV1.7缺失的患者的相对良好健康状况表明, 在这些患者中NaV1.7的切除是充分耐受的。

[0019] 令人遗憾的是, 目前使用的钠通道阻断剂对于上述疾病状态的功效在很大程度上受到许多副作用的限制。这些副作用包括各种CNS紊乱, 比如视力模糊、眩晕、恶心和镇静, 以及更潜在地威胁生命的心律失常和心力衰竭。因此, 仍然需要开发其他Na通道拮抗剂, 优选具有较高功效和较少副作用的Na通道拮抗剂。

[0020] 本发明概述

[0021] 现已发现, 本发明的化合物及其药学上可接受的组合物可用作电压门控钠通道的抑制剂。这些化合物具有通式I:

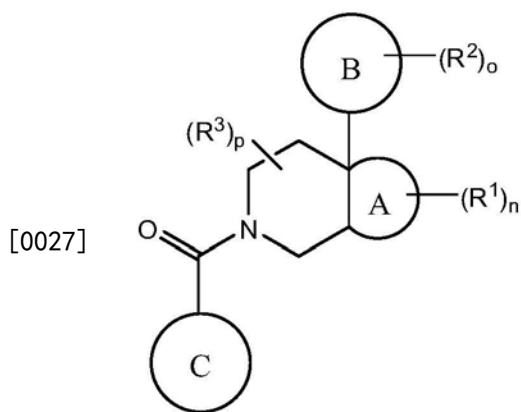


[0023] 或其药学上可接受的盐。

[0024] 这些化合物和药学上可接受的组合物可用于治疗多种疾病、病症或病况, 或减轻其严重程度, 所述疾病、病症或病况包括, 但不限于急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性疾病、精神病学病症例、焦虑、抑郁症、双相情感障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、压力或运动诱发的绞痛、心悸、高血压、偏头痛、或异常胃肠运动。

[0025] 本发明详述

[0026] 在一个方面, 本发明提供式I的化合物:



I

[0028] 或其药学上可接受的盐，

[0029] 其中，每次出现时独立地：

[0030] 环A是稠合的环烷基或杂环烷基环；

[0031] 环B是取代的或未取代的芳基或杂芳基环；

[0032] 环C是取代的或未取代的芳基或杂芳基环；

[0033] R^1 是C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，卤素，氟-C1-C6烷基，氟-C1-C6烷氧基，或氧代；

[0034] R^2 是C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，卤素，CN，氟-C1-C6烷基，氟-C1-C6烷氧基， $N(R^7)_2$ ， $NR^7SO_2R^7$ ， SO_2R^7 ， CO_2R^7 ， $SO_2N(R^7)_2$ ，或(C1-C8)- R^8 ，其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代；

[0035] R^3 是C1-C6烷基，C1-C6烷氧基，卤素，CN，氟-C1-C6烷基，或氟-C1-C6烷氧基；

[0036] n、o和p是0-4的整数，包括端值；

[0037] R^7 是H，C1-C6烷基， CHF_2 ， CF_3 ，或C3-C8环烷基；且

[0038] R^8 是H， CF_3 ， CO_2R^7 ，OH，芳基，杂芳基，C3-C8环烷基，杂环烷基， $N(R^7)_2$ ， NR^7COR^7 ， $CON(R^7)_2$ ，CN，或 SO_2R^7 。

[0039] 对于本发明的目的来说，根据化学和物理手册 (Handbook of Chemistry and Physics) 第75版的元素周期表 (Periodic Table of the Elements) CAS版鉴定化学元素。另外，有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999和“March’s Advanced Organic Chemistry”，第5版，编辑：Smith, M.B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，将它们的全部内容并入本文作为参考。

[0040] 如本文描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代，例如上文一般性阐述的或者如通过本发明的特定类别、亚类和种类示例的取代基。短语“任选取代的”可以与短语“取代的或未取代的”互换地使用。如本文描述的，在式I中的变量涵盖特定基团，举例来说，例如烷基或环烷基。除非另有说明，否则变量的每个特定基团可以任选地被一个或多个下述取代基取代：卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基。例如，烷基可以任选地被一个或多个下述基团取代：卤素、氰基、氧代烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基。作为另外的实例，芳基基团可以任选地被一个或多个下述基团取代：卤素、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤代烷基和烷基。如本领域普通技术人员将认识到的，本发明所预想的取代基的组合为导致形成稳定的或化学上可行的化合物的取代基

的组合。本文使用的术语“稳定的”指当经受允许其制备、检测和优选地其回收、纯化并用于本文公开的一个或多个目的条件时基本上不会改变的化合物。在某些实施方案中，稳定的化合物或化学上可行的化合物为在没有水分或其他化学反应性条件的情况下，保持在40℃或更低的温度下至少一周基本上不改变的化合物。当两个烷氧基结合至同一原子或相邻原子时，这两个烷氧基可以与它们结合的原子一起形成环。

[0041] 通常，术语“取代的”无论之前是否有术语“任选地”，均指用指定取代基的基团置换给定结构中的氢基。在上文定义和下文化合物及其实例的描述中描述了特定取代基。除非另有说明，否则任选取代的基团可以在该基团的每个可取代位置具有取代基，并且当任何给定结构的超过一个位置可以被超过一个选自指定组的取代基取代时，每个位置上的取代基可以相同或不同。环取代基例如杂环烷基可以结合至另一个环，例如环烷基，以形成螺-双环系统，例如两个环共用一个共同原子。如本领域普通技术人员将认识到的，本发明所预想的取代基的组合为导致形成稳定的或化学上可行的化合物的取代基的组合。

[0042] 本文使用的短语“至多”是指零或等于或小于该短语之后数字的任何整数。例如，“至多3”意指0、1、2和3中任一个。

[0043] 本文使用的术语“脂肪族”、“脂肪族基”或“烷基”意指完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元的直链(即，无支链的)或支链、取代的或未取代的烃链。除非另有说明，否则脂肪族基包含1-20个脂肪族碳原子。在某些实施方案中，脂肪族基包含1-10个脂肪族碳原子。在其他实施方案中，脂肪族基包含1-8个脂肪族碳原子。在仍然其他的实施方案中，脂肪族基包含1-6个脂肪族碳原子，并且在仍然其他实施方案中，脂肪族基包含1-4个脂肪族碳原子。合适的脂族基包括，但不限于直链或支链的、取代的或未取代的烷基、烯基、炔基。术语“脂环族”或“环烷基”是指完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元、但不是芳香族且具有一个与分子其余部分连接的连接点的单环烃、二环烃或三环烃。在某些实施方案中，“脂环族”是指完全饱和的或包含一个或多个不饱和单元、但不是芳香族且具有一个与分子其余部分连接的连接点的单环C₃-C₈烃或二环的C₈-C₁₂烃，其中所述双环系统的任何单独的环具有3-7个成员。

[0044] 除非另有说明，否则本文使用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂肪族基”、“杂环烷基”或“杂环的”意指其中一个或多个环成员的一个或多个环原子为独立选择的杂原子的非芳香族、单环、二环或三环环系统。杂环可以是饱和的，或可以包含一个或多个不饱和键。在某些实施方案中，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂肪族基”、“杂环烷基”或“杂环的”基团具有三至十四个环原子，其中一个或多个环原子为独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子，并且环系统中每个环包含3至7个环原子。

[0045] 术语“杂原子”指氧、硫、氮、磷或硅(包括，氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式，或杂环的可取代的氮，例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N,N-二取代的吡咯烷基中))。

[0046] 本文使用的术语“不饱和的”意指具有一个或多个不饱和单元但不是芳香族的部分。

[0047] 本文使用的术语“烃氧基”或“烃硫基”是指此前所定义的烃基，其通过氧(“烃氧基”)或硫(“烃硫基”)原子连接到主碳链。

[0048] 单独或作为“芳烃基”、“芳基烃基”、“芳烃氧基”、“芳基烃氧基”或“芳氧基烃基”中

较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指总共有五至十四个环碳原子的单环、二环和三环环系统,其中该系统中至少一个环为芳香族的,并且其中该系统中的每个环包含3至7个环碳原子。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换地使用。

[0049] 单独或作为“杂芳基烃基”或“杂芳基烃氧基”中较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”是指总共有五至十四个环原子的单环、二环和三环环系统,其中该系统中至少一个环为芳香族的,该系统中的至少一个环包含一个或多个杂原子,并且其中该系统中的每个环包含3至7个环原子。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳香族”互换地使用。

[0050] 术语“亚烃基链”是指可以是完全饱和的或具有一个或多个不饱和单元且具有两个与分子其余部分连接的连接点的直链或支链碳链。

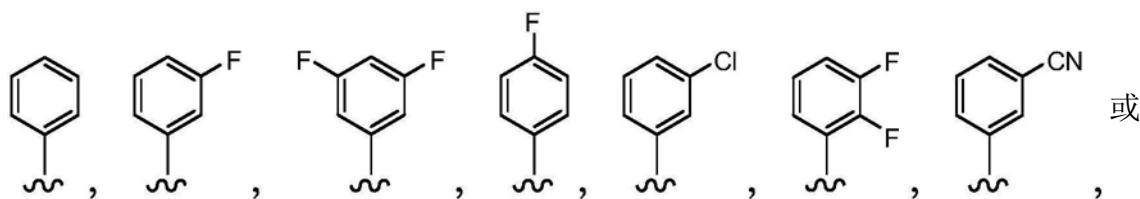
[0051] 除非另有说明,否则本文描述的结构也意味着包括该结构的所有同分异构(例如对映异构、非对映异构和几何学(或构象))形式;例如,每个不对称中心的R和S构型,(Z)和(E)双键异构体,及顺式和反式构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何学(或构象)混合物都在本发明的范围之内。

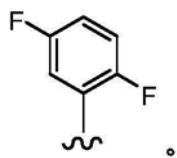
[0052] 除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围之内。因此,式I的化合物的互变异构体包括在本发明的范围之内。

[0053] 另外,除非另有说明,否则本文描述的结构也意味着包括其不同仅仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,其中一个或多个氢原子用氘或氚替代或一个或多个碳原子被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代的式I的化合物在本发明的范围之内。这样的化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或具有改善治疗特性的钠通道阻断剂。

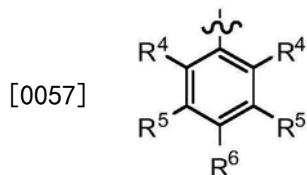
[0054] 在一个实施方案中,本发明的特征在于式I的化合物,其中环A是稠合的环烷基环,环B是芳基环且环C是取代的或未取代的芳基; R^1 是C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、氟-C1-C6烷基、氟-C1-C6烷氧基、或氧代; R^2 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 氟-C1-C6烷氧基, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, 或 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$, 其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代; R^3 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基; n 、 o 和 p 是0-4的整数,包括端值; R^7 是H, C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 , 或C3-C8环烷基;且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, 芳基, 杂芳基, C3-C8环烷基, 杂环烷基, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, CN, 或 SO_2R^7 。在另一个实施方案中, R^1 是C1-C6烷基, 卤素, 或氧代。在另一个实施方案中, R^1 是 CH_3 , F, 或氧代。在另一个实施方案中, R^2 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 氟-C1-C6烷基, 卤素, CN, 或 $(\text{C}1-\text{C}8)-\text{R}^8$, 其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。更具体地, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OtBu}$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在进一步的实施方案中, R^3 是C1-C6烷基。在进一步的实施方案中, R^3 是 CH_3 。

[0055] 在一些实施方案中,环A是  或 。在其他实施方案中,环B是





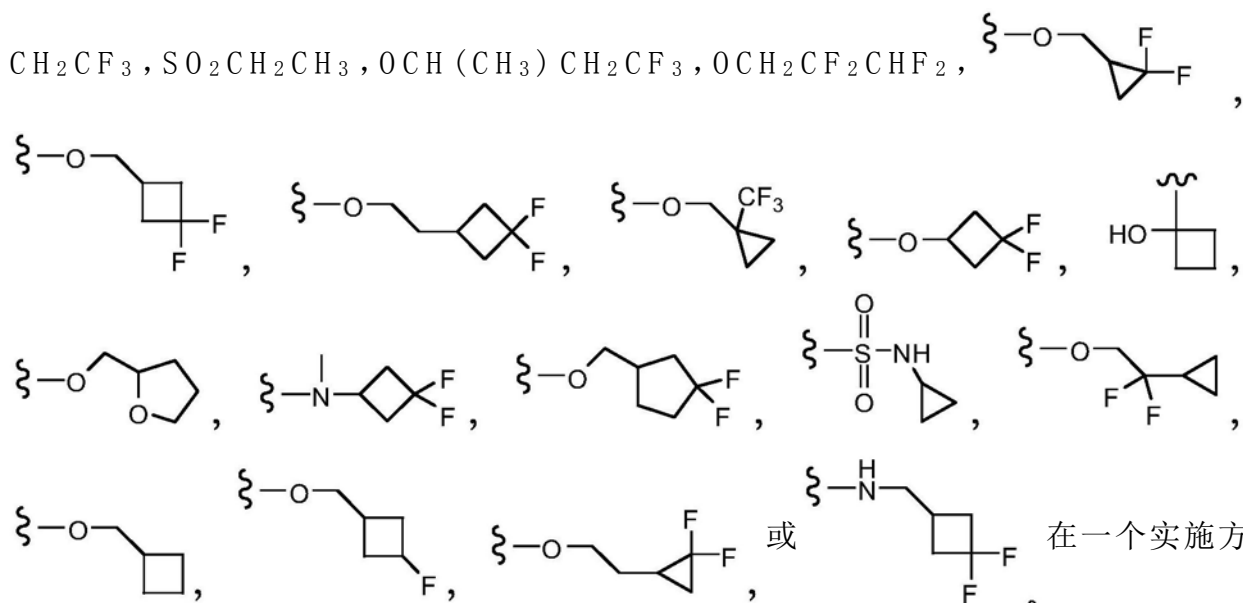
[0056] 在一个实施方案中,环C是



[0058] 其中 R^4 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,或OH; R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; R^6 是H,C1-C6烷基,C3-C8环烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$,杂环烷基,芳基,杂芳基,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。

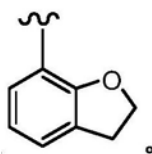
[0059] 在进一步的实施方案中,两次出现的 R^4 和 R^5 ,或 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。

[0060] 在进一步的实施方案中, R^4 是H,C1-C6烷氧基,或卤素。 R^4 还可以是H, OCH_3 ,或F。在一个实施方案中, R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,或氟-C1-C6烷基。在另一个实施方案中, R^5 是H, CH_3 , OCH_3 ,F,Cl,CN,OH,或 CF_3 。在某些实施方案中, R^6 是H,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷氧基, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在一些实施方案中, R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)$



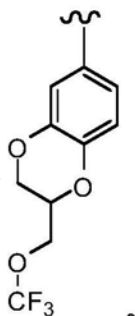
案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起还可以形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。

[0061] 在另一个实施方案中,环C是


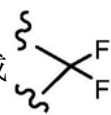


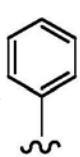
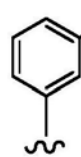
[0062] 在进一步的实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2

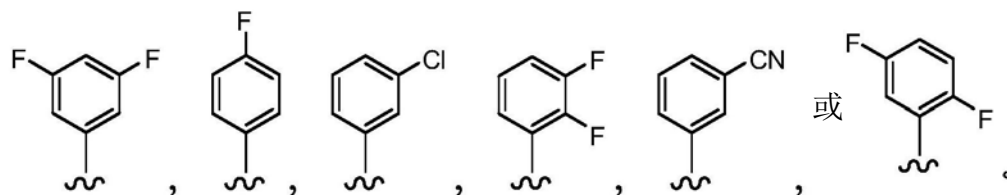
个杂原子的环。在一个实施方案中,环C是



[0063] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于式I的化合物,其中环A是稠合的环烷基环,环B是芳基环且环C是取代的或未取代的杂芳基; R^1 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基,或氧代; R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代; R^3 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; n 、 o 和 p 是0-4的整数,包括端值; R^7 是H,C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 ,或C3-C8环烷基;且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 ,OH,芳基,杂芳基,C3-C8环烷基,杂环烷基, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$,CN,或 SO_2R^7 。在另一个实施方案中, R^1 是C1-C6烷基,卤素,或氧代。在另一个实施方案中, R^1 是 CH_3 ,F,或氧代。在另一个实施方案中, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,CN,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。更具体地, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,F,Cl,Br,CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在进一步的实施方案中, R^3 是C1-C6

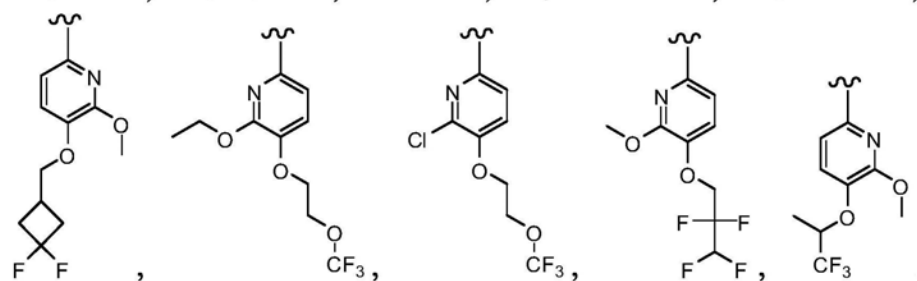
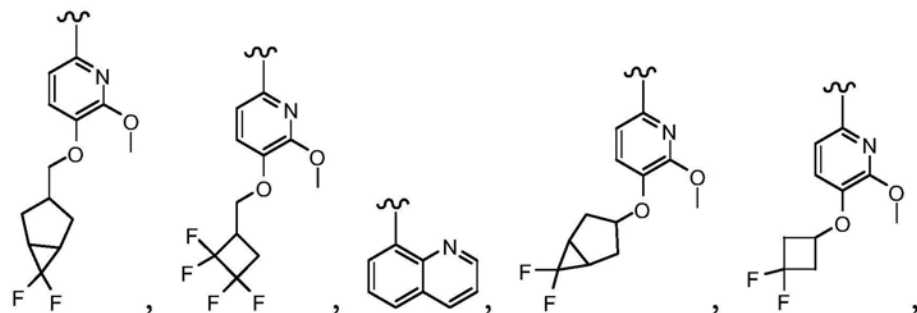
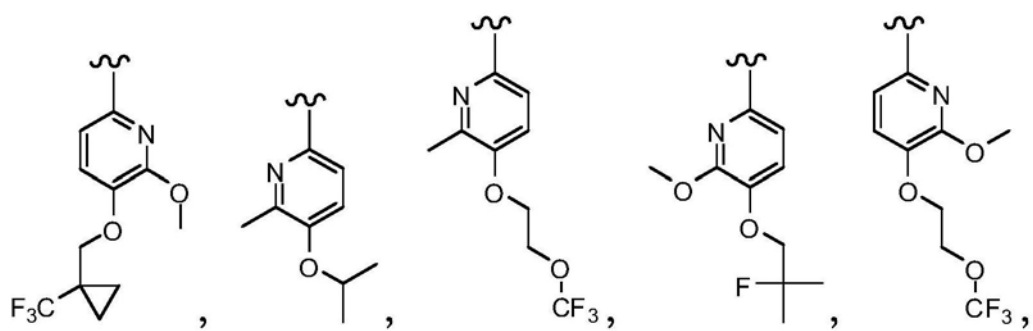
烷基。在进一步的实施方案中, R^3 是 CH_3 。在一些实施方案中,环A是  或  在其他

实施方案中,环B是 , ,

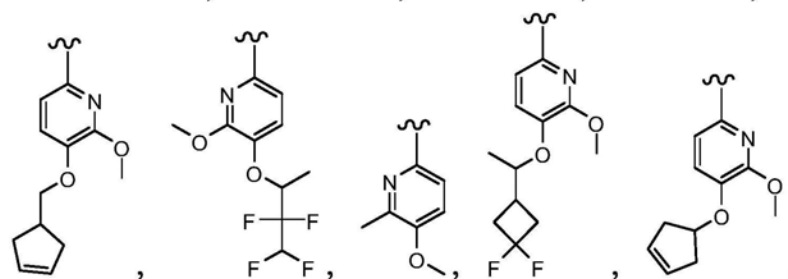
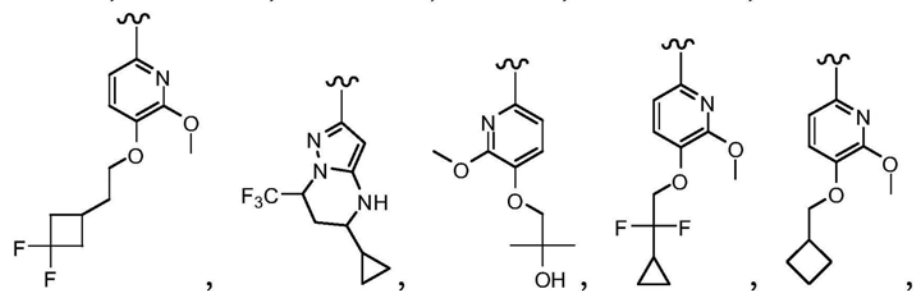
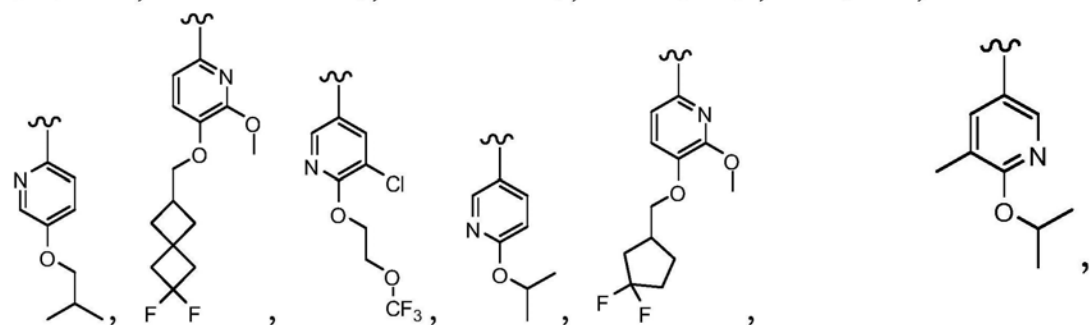


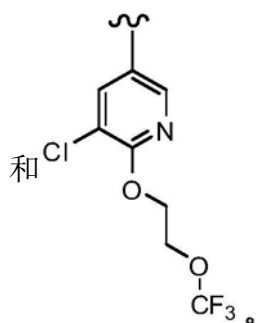
[0064] 在一些实施方案中,环C是吡啶基或喹啉环。在进一步的实施方案中,环C选自:

[0065]



[0066]



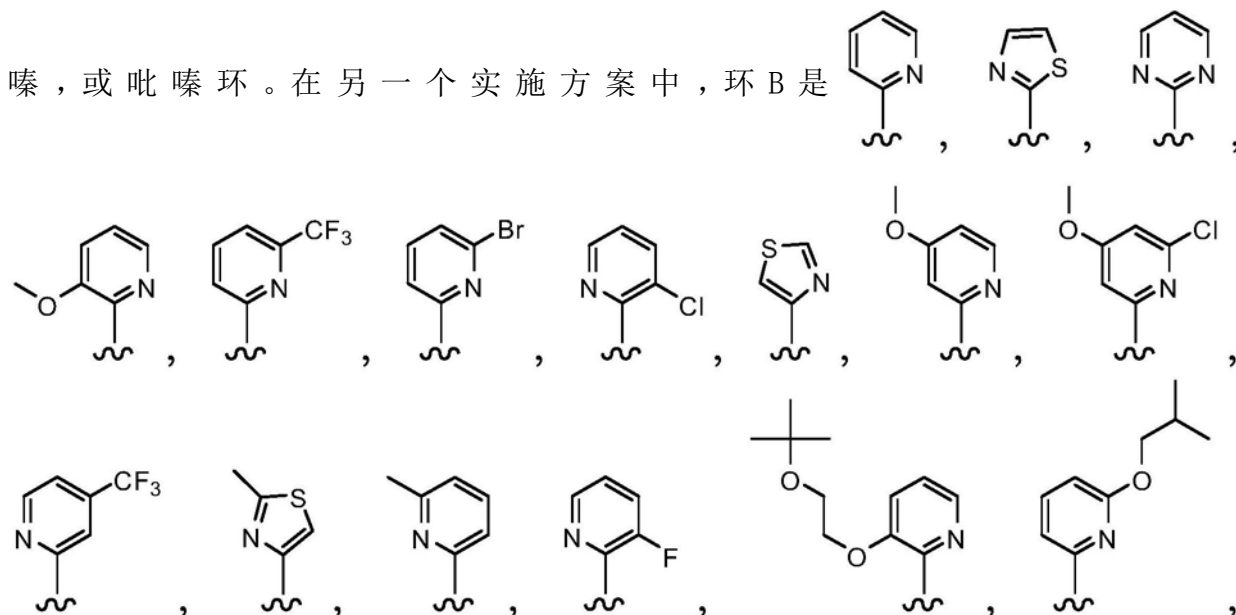


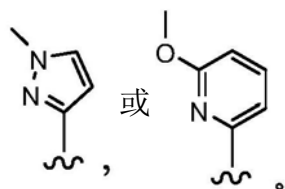
[0067] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于式I的化合物,其中环A是稠合的环烷基环,环B是杂芳基环且环C是取代的或未取代的芳基; R^1 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基,或氧代; R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代; R^3 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; n 、 o 和 p 是0-4的整数,包括端值; R^7 是H,C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 ,或C3-C8环烷基;且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 ,OH,芳基,杂芳基,C3-C8环烷基,杂环烷基, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$,CN,或 SO_2R^7 。在另一个实施方案中, R^1 是C1-C6烷基,卤素,或氧代。在另一个实施方案中, R^1 是 CH_3 ,F,或氧代。在另一个实施方案中, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,CN,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。更具体地, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,F,Cl,Br,CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在进一步的实施方案中, R^3 是C1-C6

烷基。在进一步的实施方案中, R^3 是 CH_3 。在一些实施方案中,环A是 或 在一个实

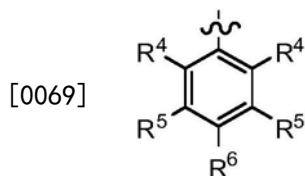
施方案中,环B是吡啶基,噻唑,嘧啶,吡唑,呋喃,噻吩,吡咯,噁唑,咪唑,异噁唑,异噻唑,哒

嗪,或吡嗪环。在另一个实施方案中,环B是





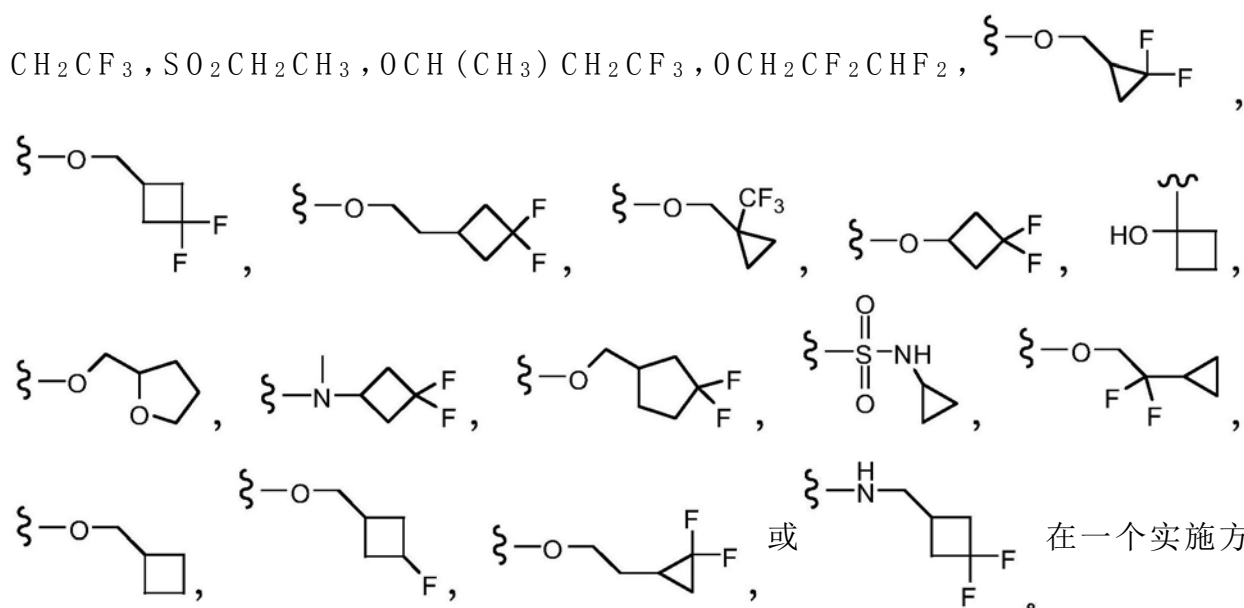
[0068] 在一个实施方案中,环C是



[0070] 其中 R^4 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,或OH; R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; R^6 是H,C1-C6烷基,C3-C8环烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$,杂环烷基,芳基,杂芳基,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。

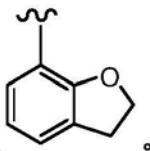
[0071] 在进一步的实施方案中,两次出现的 R^4 和 R^5 ,或 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。

[0072] 在进一步的实施方案中, R^4 是H,C1-C6烷氧基,或卤素。 R^4 还可以是H, OCH_3 ,或F。在一个实施方案中, R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,或氟-C1-C6烷基。在另一个实施方案中, R^5 是H, CH_3 , OCH_3 ,F,C1,CN,OH,或 CF_3 。在某些实施方案中, R^6 是H,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷氧基, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在一些实施方案中, R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)$



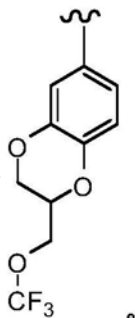
案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起还可以形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。

[0073] 在另一个实施方案中, 环C是



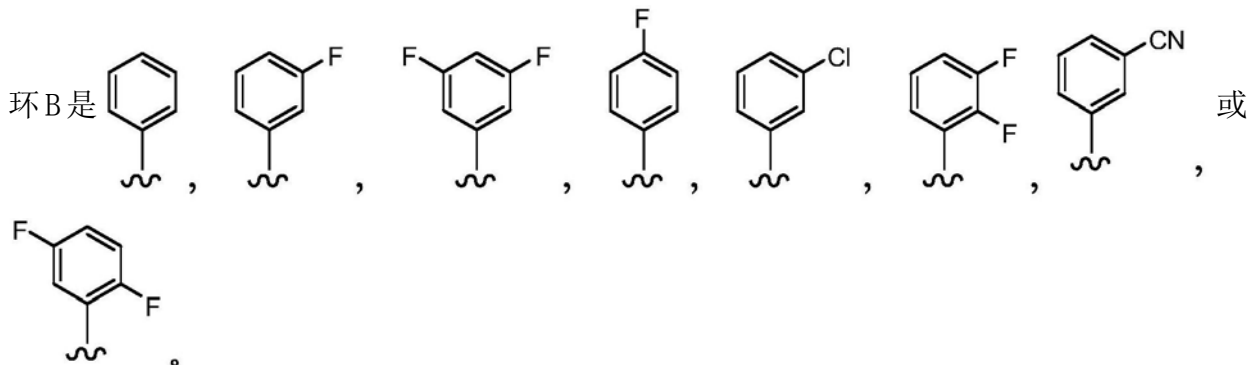
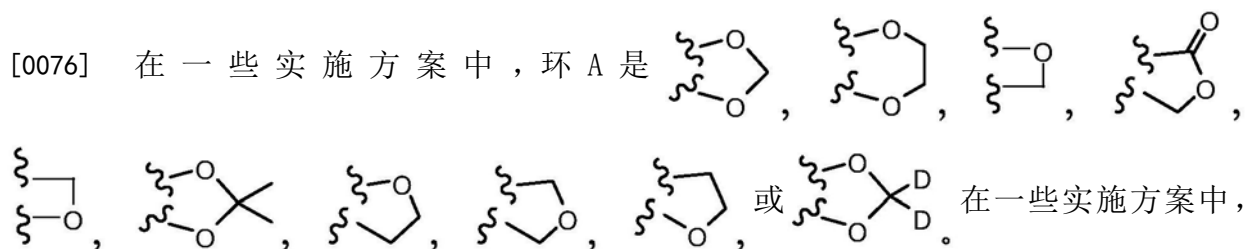
[0074] 在进一步的实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2

个杂原子的环。在一个实施方案中, 环C是

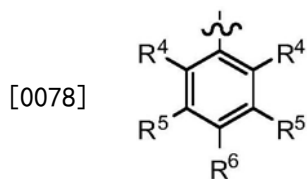


[0075] 在另一个实施方案中, 本发明的特征在于式I的化合物, 其中环A是稠合的杂环烷基环, 环B是芳基环且环C是取代的或未取代的芳基; R^1 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, 氟-C1-C6烷基, 氟-C1-C6烷氧基, 或氧代; R^2 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 氟-C1-C6烷氧基, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, 或 $(C1-C8)-R^8$, 其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代; R^3 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基; n、o和p是0-4的整数, 包括端值; R^7 是H, C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 , 或C3-C8环烷基; 且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, 芳基, 杂芳基, C3-C8环烷基, 杂环烷基, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN, 或 SO_2R^7 。在另一个实施方案中, R^1 是C1-C6烷基, 卤素, 或氧代。在另一个实施方案中, R^1 是 CH_3 , F, 或氧代。在另一个实施方案中, R^2 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 氟-C1-C6烷基, 卤素, CN, 或 $(C1-C8)-R^8$, 其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。更具体地, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在进一步的实施方案中, R^3 是C1-C6烷基。在进一步的实施方案中, R^3 是 CH_3 。

[0076] 在一些实施方案中, 环A是



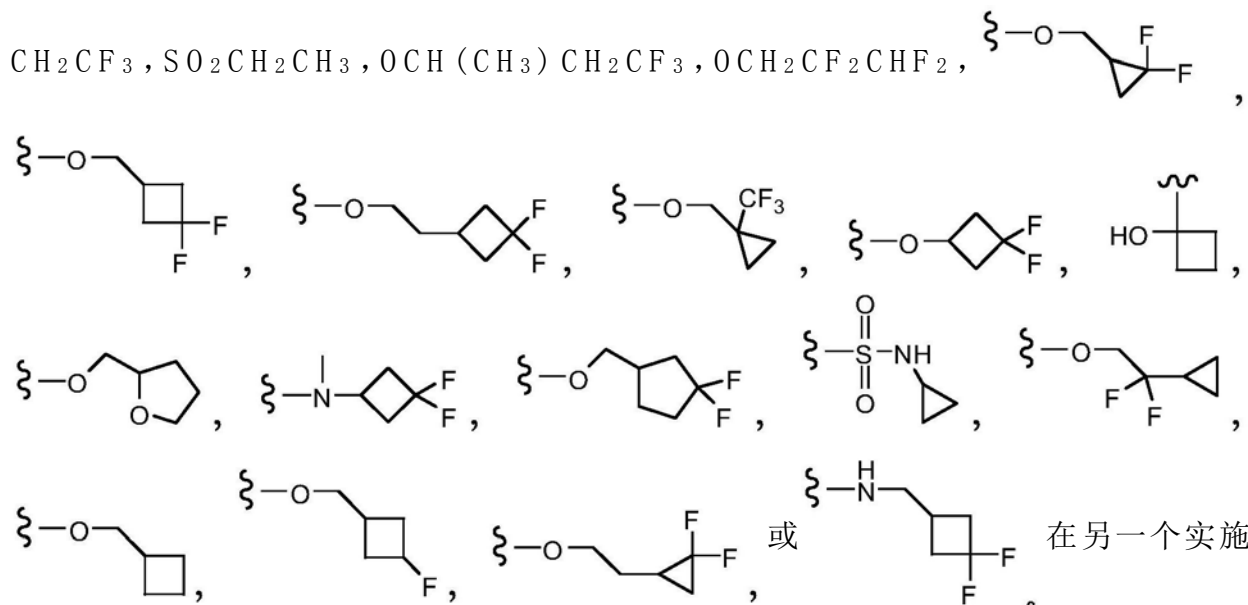
[0077] 在一个实施方案中,环C是



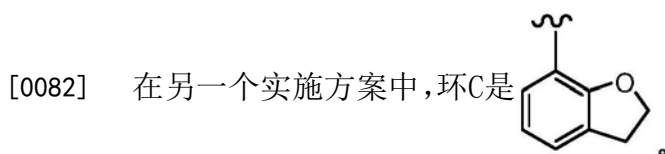
[0079] 其中 R^4 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,或OH; R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; R^6 是H,C1-C6烷基,C3-C8环烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$,杂环烷基,芳基,杂芳基,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。

[0080] 在进一步的实施方案中,两次出现的 R^4 和 R^5 ,或 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。

[0081] 在进一步的实施方案中, R^4 是H,C1-C6烷氧基,或卤素。 R^4 还可以是H, OCH_3 ,或F。在一个实施方案中, R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,或氟-C1-C6烷基。在另一个实施方案中, R^5 是H, CH_3 , OCH_3 ,F,C1,CN,OH,或 CF_3 。在某些实施方案中, R^6 是H,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷氧基, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在一些实施方案中, R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)$

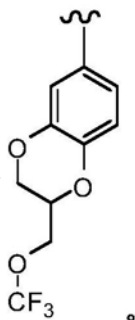


方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起还可以形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。

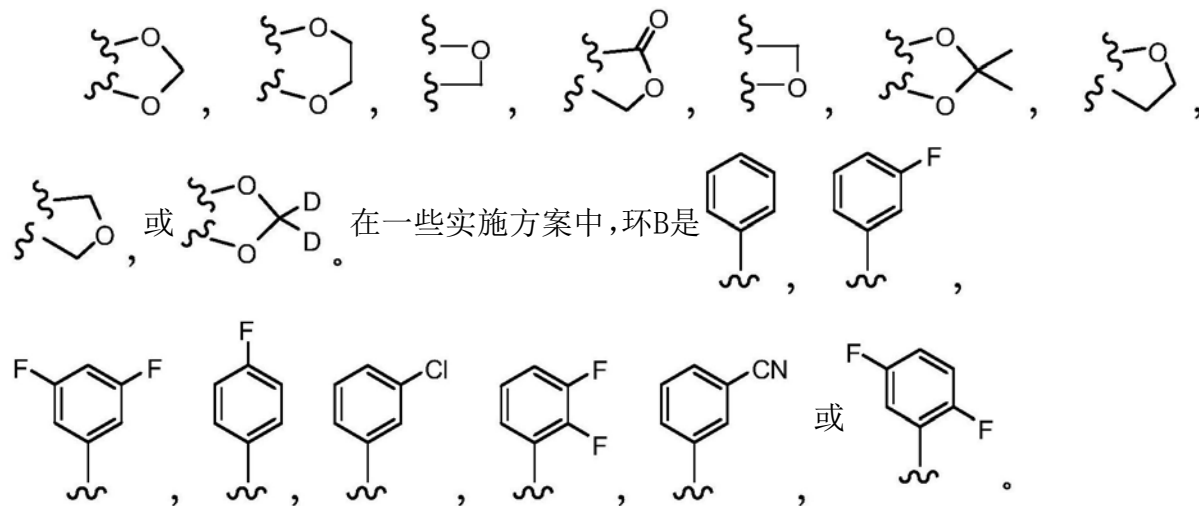


[0083] 在进一步的实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2

个杂原子的环。在一个实施方案中, 环C是

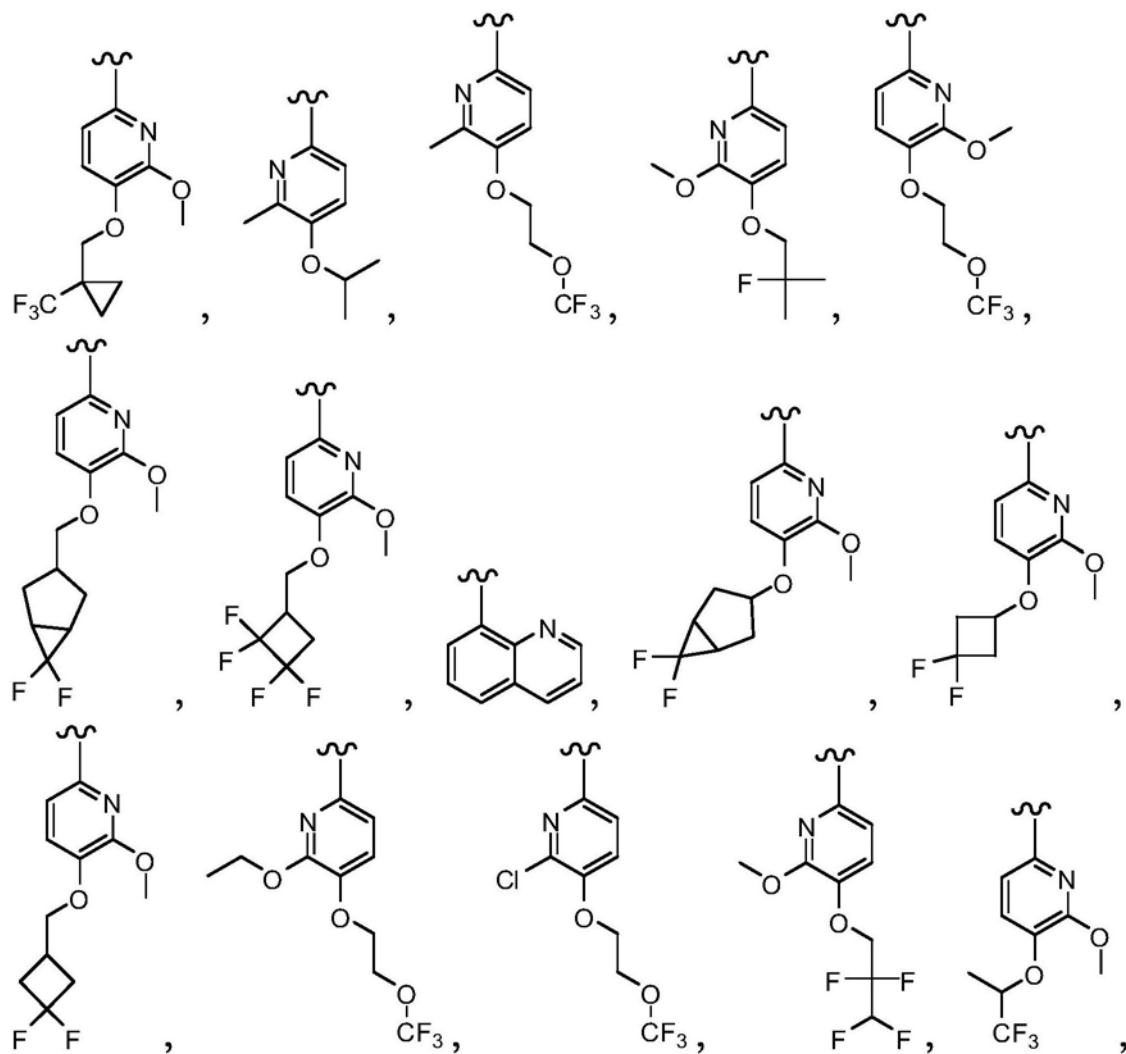


[0084] 在另一个实施方案中, 本发明的特征在于式I的化合物, 其中环A是稠合的杂环烷基环, 环B是芳基环且环C是取代的或未取代的杂芳基; R^1 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, 氟-C1-C6烷基, 氟-C1-C6烷氧基, 或氧代; R^2 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 氟-C1-C6烷氧基, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, 或 $(C1-C8)-R^8$, 其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代; R^3 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤素, CN, 氟-C1-C6烷基, 或氟-C1-C6烷氧基; n 、 o 和 p 是0-4的整数, 包括端值; R^7 是H, C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 , 或C3-C8环烷基; 且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, 芳基, 杂芳基, C3-C8环烷基, 杂环烷基, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN, 或 SO_2R^7 。在另一个实施方案中, R^1 是C1-C6烷基, 卤素, 或氧代。在另一个实施方案中, R^1 是 CH_3 , F, 或氧代。在另一个实施方案中, R^2 是C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 氟-C1-C6烷基, 卤素, CN, 或 $(C1-C8)-R^8$, 其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。更具体地, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在进一步的实施方案中, R^3 是C1-C6烷基。在进一步的实施方案中, R^3 是 CH_3 。在一些实施方案中, 环A是

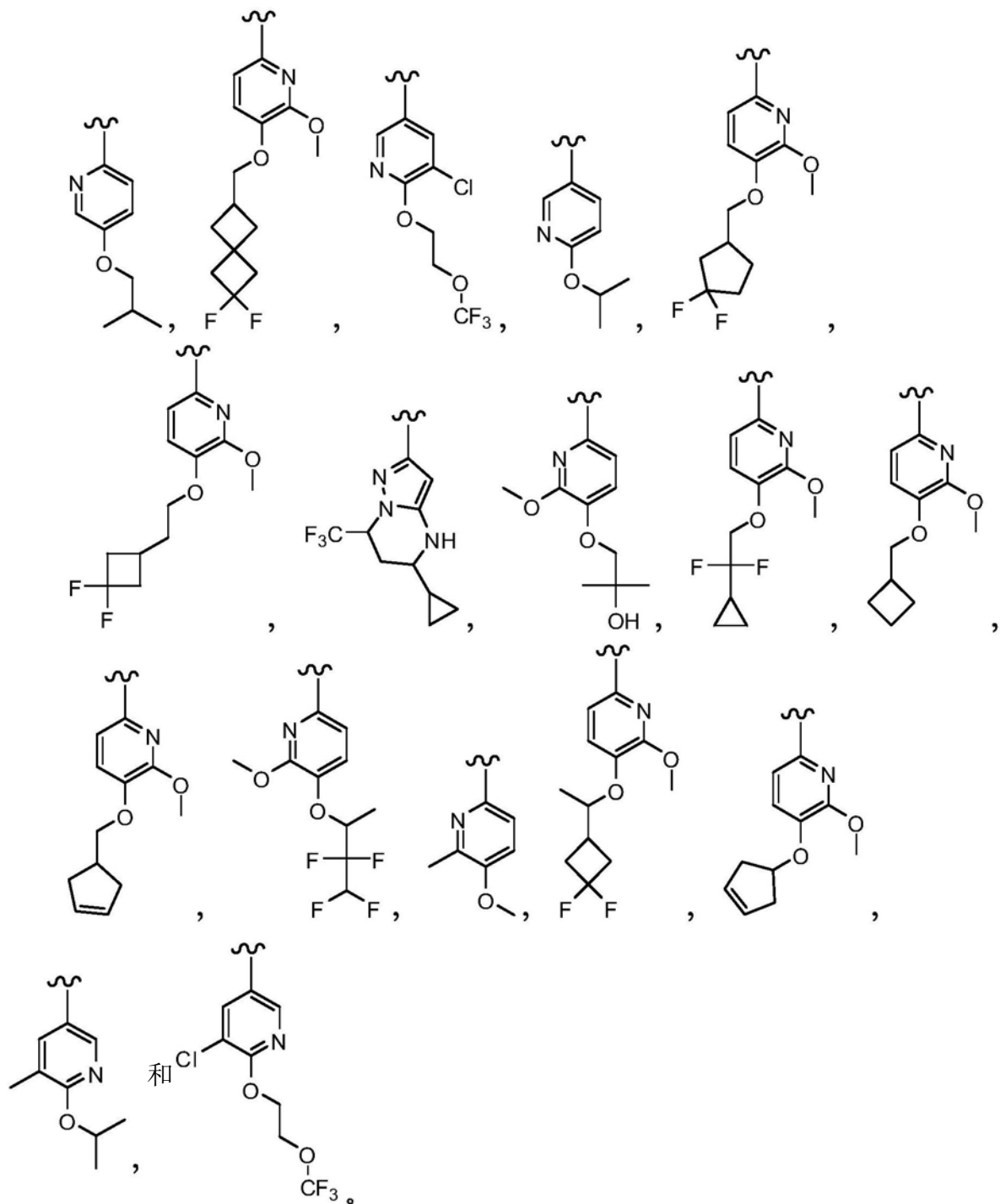


[0085] 在一些实施方案中, 环C是吡啶基, 吡唑并嘧啶, 或喹诺酮环。在进一步的实施方案中, 环C选自:

[0086]

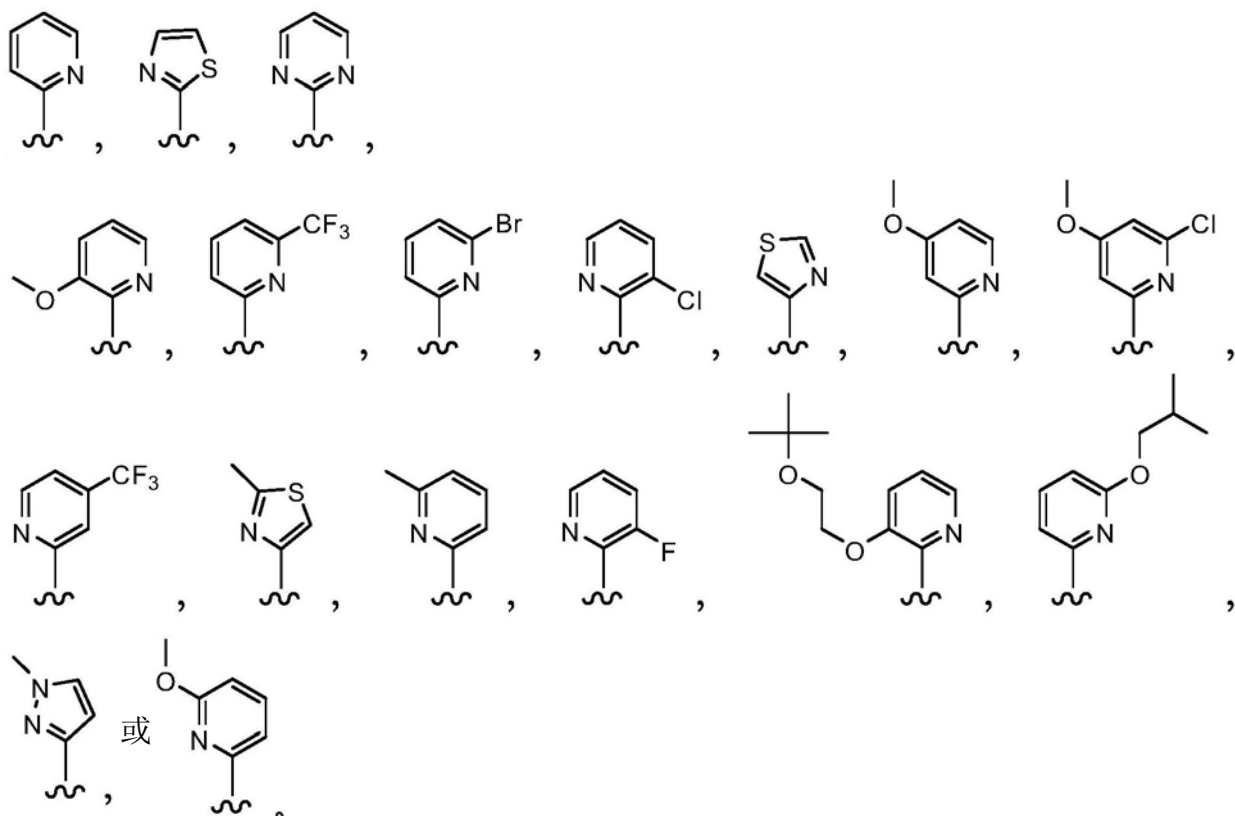
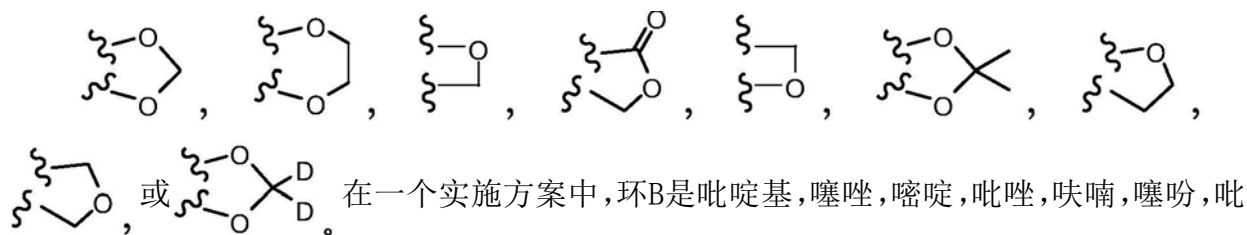


[0087]

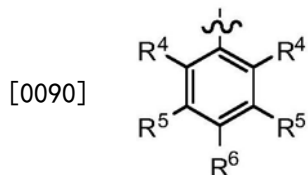


[0088] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于式I的化合物,其中环A是稠合的杂环烷基环,环B是杂芳基环且环C是取代的或未取代的芳基;R¹是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基,或氧代;R²是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基,N(R⁷)₂,NR⁷SO₂R⁷,SO₂R⁷,CO₂R⁷,SO₂N(R⁷)₂,或(C1-C8)-R⁸,其中至多2个CH₂单元可以被O、CO、CF₂或NR⁷替代;R³是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基;n、o和p是0-4的整数,包括端值;R⁷是H,C1-C6烷基,CHF₂,CF₃,或C3-C8环烷基;且R⁸是H,CF₃,CO₂R⁷,OH,芳基,杂芳基,C3-C8环烷基,杂环烷基,N(R⁷)₂,NR⁷COR⁷,CON(R⁷)₂,CN,或SO₂R⁷。在另一个实施方案中,R¹是C1-C6烷基,卤素,或氧代。在另一个实施方

案中, R^1 是 CH_3 , F , 或氧代。在另一个实施方案中, R^2 是 $\text{C}1\text{-C}6$ 烷基, $\text{C}1\text{-C}6$ 烷氧基, 氟- $\text{C}1\text{-C}6$ 烷基, 卤素, CN , 或 $(\text{C}1\text{-C}8)\text{-R}^8$, 其中至多 2 个 CH_2 单元可以被 O 、 CO 、 CF_2 或 NR^7 替代。更具体地, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F , Cl , Br , CN , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OtBu}$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在进一步的实施方案中, R^3 是 $\text{C}1\text{-C}6$ 烷基。在进一步的实施方案中, R^3 是 CH_3 。在一些实施方案中, 环 A 是



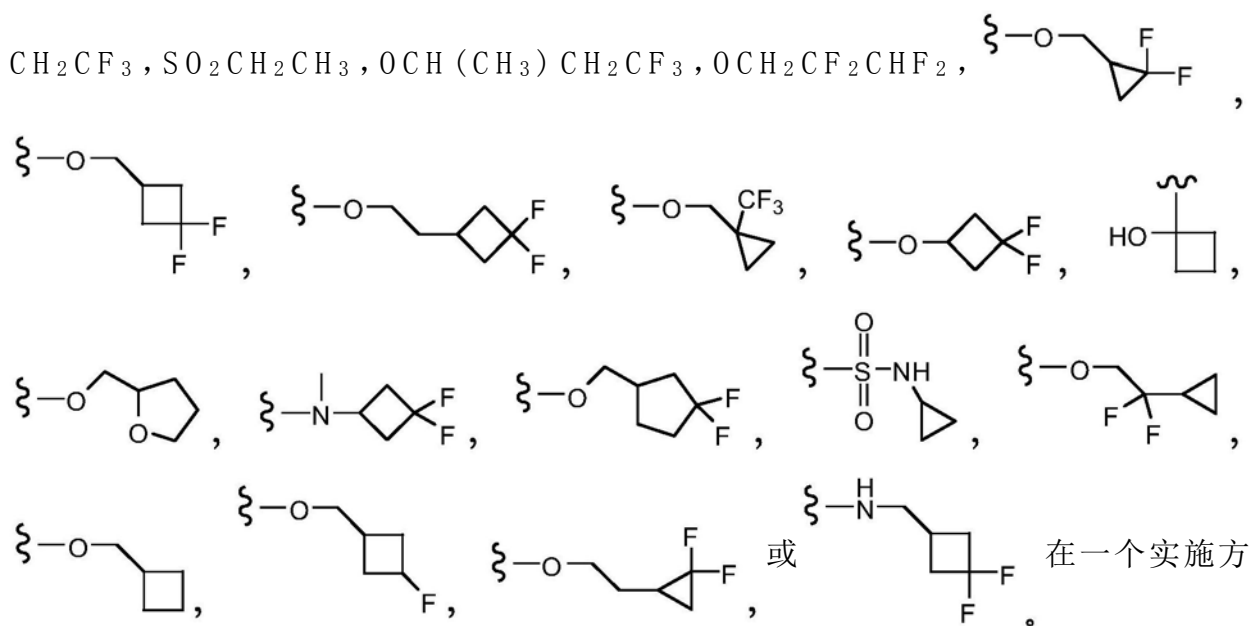
[0089] 在一个实施方案中, 环 C 是



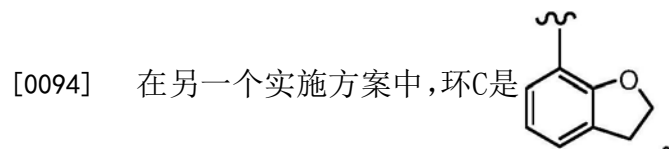
[0091] 其中 R^4 是 H , $\text{C}1\text{-C}6$ 烷基, $\text{C}1\text{-C}6$ 烷氧基, 卤素, CN , 或 OH ; R^5 是 H , $\text{C}1\text{-C}6$ 烷基, $\text{C}1\text{-C}6$ 烷氧基, 卤素, CN , OH , OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, 氟- $\text{C}1\text{-C}6$ 烷基, 或氟- $\text{C}1\text{-C}6$ 烷氧基; R^6 是 H , $\text{C}1\text{-C}6$ 烷基, $\text{C}3\text{-C}8$ 环烷基, $\text{C}1\text{-C}6$ 烷氧基, 卤素, CN , OH , OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$, $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , 杂环烷基, 芳基, 杂芳基, 或直链、支链或环状 $(\text{C}1\text{-C}8)\text{-R}^8$ 或氟- $(\text{C}1\text{-C}8)\text{-R}^8$, 其中至多 3 个 CH_2 单元可以被 O 、 CO 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NR^7 替代。

[0092] 在进一步的实施方案中,两次出现的 R^4 和 R^5 ,或 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。

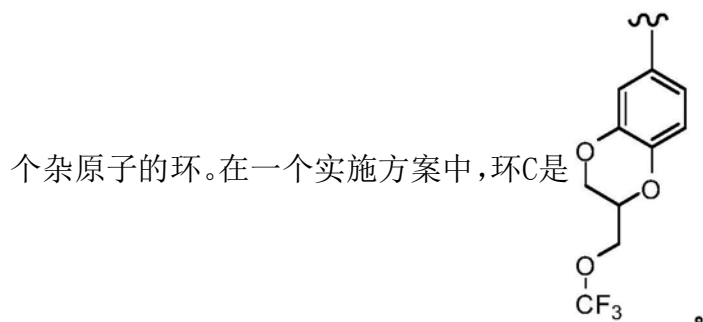
[0093] 在进一步的实施方案中, R^4 是H,C1-C6烷氧基,或卤素。 R^4 还可以是H,0CH₃,或F。在一个实施方案中, R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,或氟-C1-C6烷基。在另一个实施方案中, R^5 是H,CH₃,0CH₃,F,C1,CN,OH,或CF₃。在某些实施方案中, R^6 是H,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷氧基,SO₂R⁷,SO₂N(R⁷)₂,或直链、支链或环状(C1-C8)-R⁸或氟-(C1-C8)-R⁸,其中至多3个CH₂单元可以被O、CO、S、SO、SO₂或NR⁷替代。在一些实施方案中, R^6 是H,0CH₂CH₂CF₃,0CH₂CF(CH₃)₂,C(CH₃)₂CH₂OH,0CH₂CH₂CH(CH₃)₂,0CH(CH₃)CF₃,CH₂0CH₂CH₂CF₃,C(CH₃)₂OH,0CH₂CH₂0tBu,CH₂C(CH₃)₂OH,0CH(CH₃)₂,0CH₂C(CH₃)₂OH,0CH₂CF₂CHF₂,0CH₂CF₃,0CH₂CH₂0CF₃,0CH(CH₃)CF₂CHF₂,SO₂CHF₂,0CH₂CF₂CH₃,0CH₂CH₂0CH₂CF₃,0CH₂CF₃,0CH₂C(CH₃)₃,0CH₂CH(CH₃)



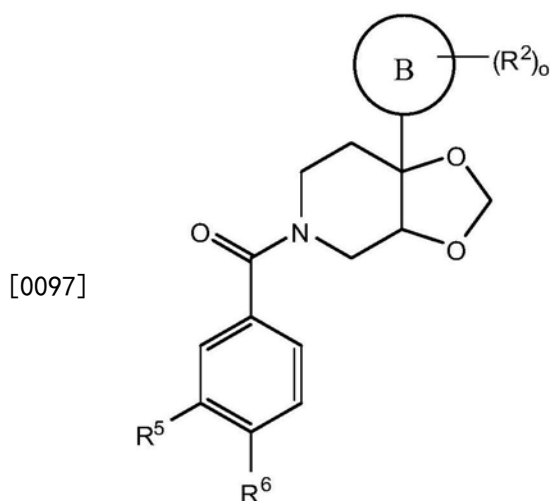
R^4 和 R^5 与它们所连接的碳一起还可以形成任选取代的包含至多2个杂原子的环。



[0095] 在进一步的实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成任选取代的包含至多2



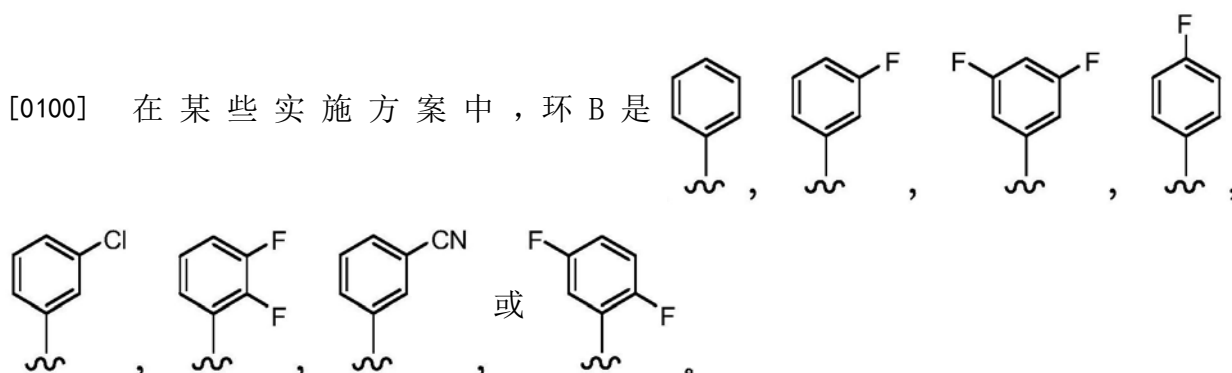
[0096] 在一个实施方案中,所述化合物具有式IA:



IA

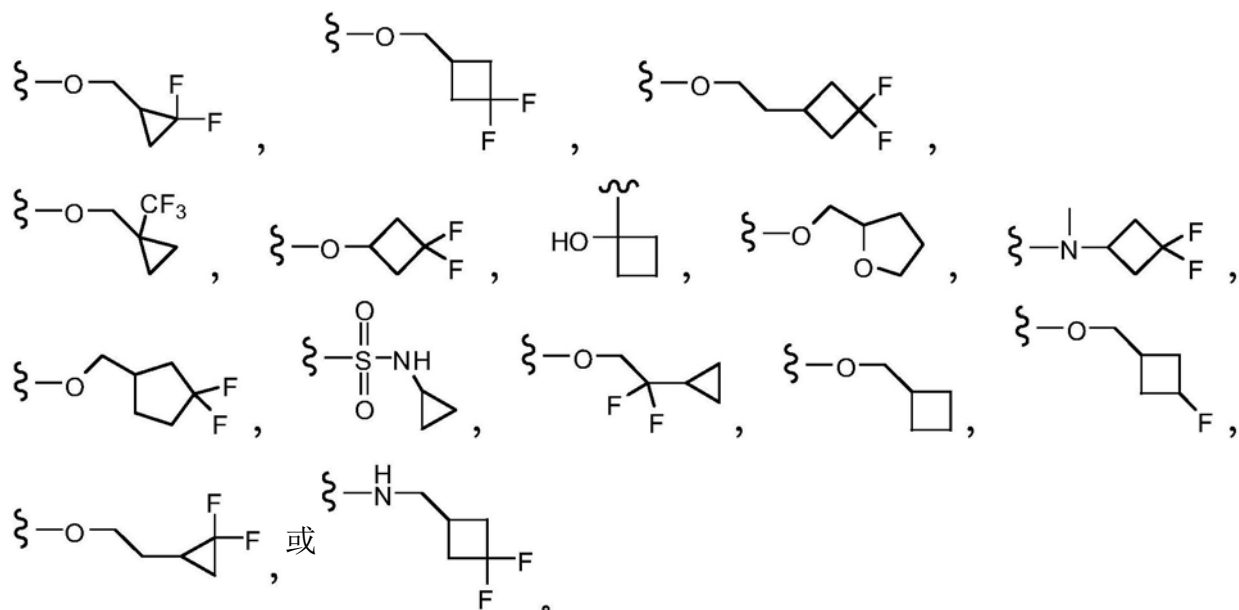
[0098] 或其药学上可接受的盐,其中,每次出现时独立地,环B是芳基或杂芳基环; R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代;o是0-4的整数,包括端值; R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; R^6 是H,C1-C6烷基,C3-C8环烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$,杂环烷基,芳基,杂芳基,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代; R^7 是H,C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 ,或C3-C8环烷基;且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 ,OH,芳基,杂芳基,C3-C8环烷基,杂环烷基, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$,CN,或 SO_2R^7 。

[0099] 在一些实施方案中,环B是芳基环。在一个实施方案中, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,CN,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,F,Cl,Br,CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在进一步的实施方案中,环B是苯基环。

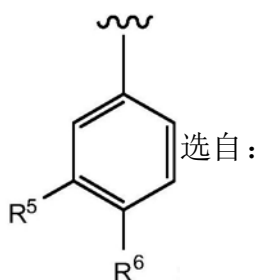


[0101] 在某些实施方案中, R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,或氟-C1-C6烷基。在其他实施方案中, R^5 是H, CH_3 , OCH_3 ,F,Cl,CN,OH,或 CF_3 。而在其他实施方案中, R^6 是H,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷氧基, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。 R^6 还可以是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$,

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}t\text{Bu}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CHF}_2$, SO_2CHF_2 , $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$,

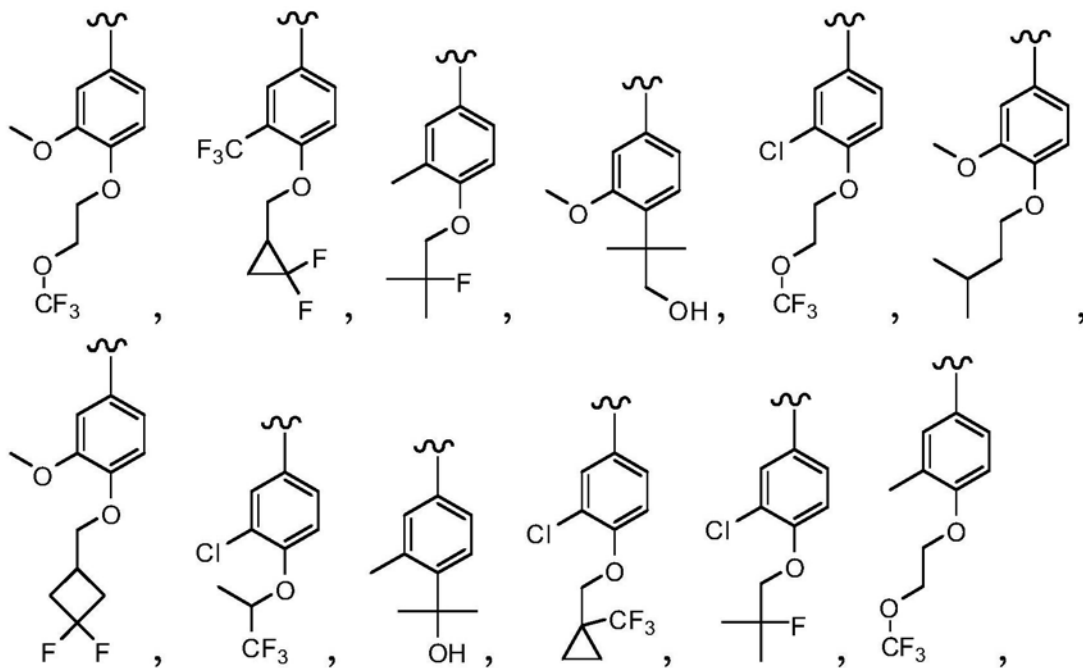


[0102] 在一个实施方案中,式IA的化合物的

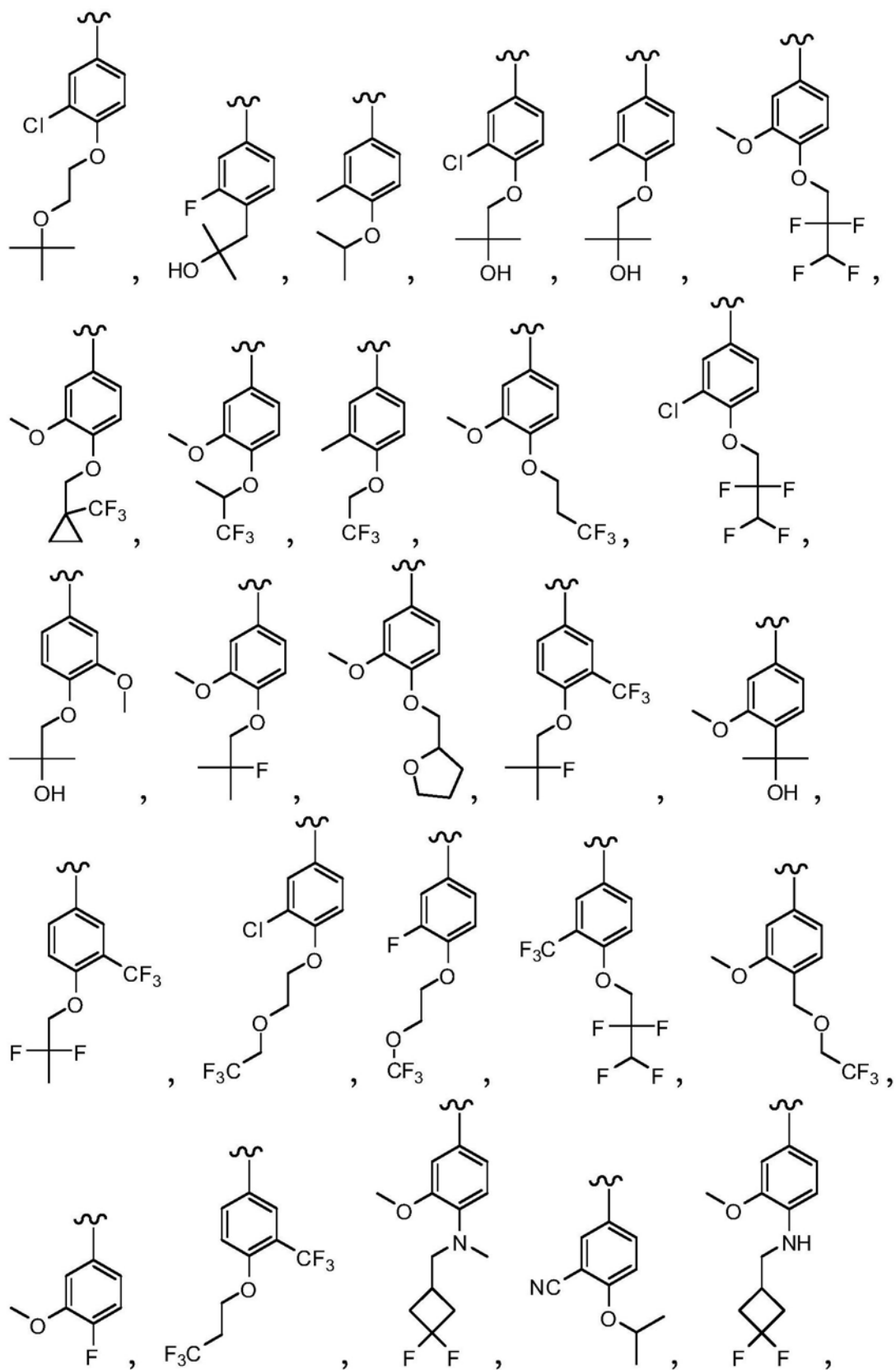


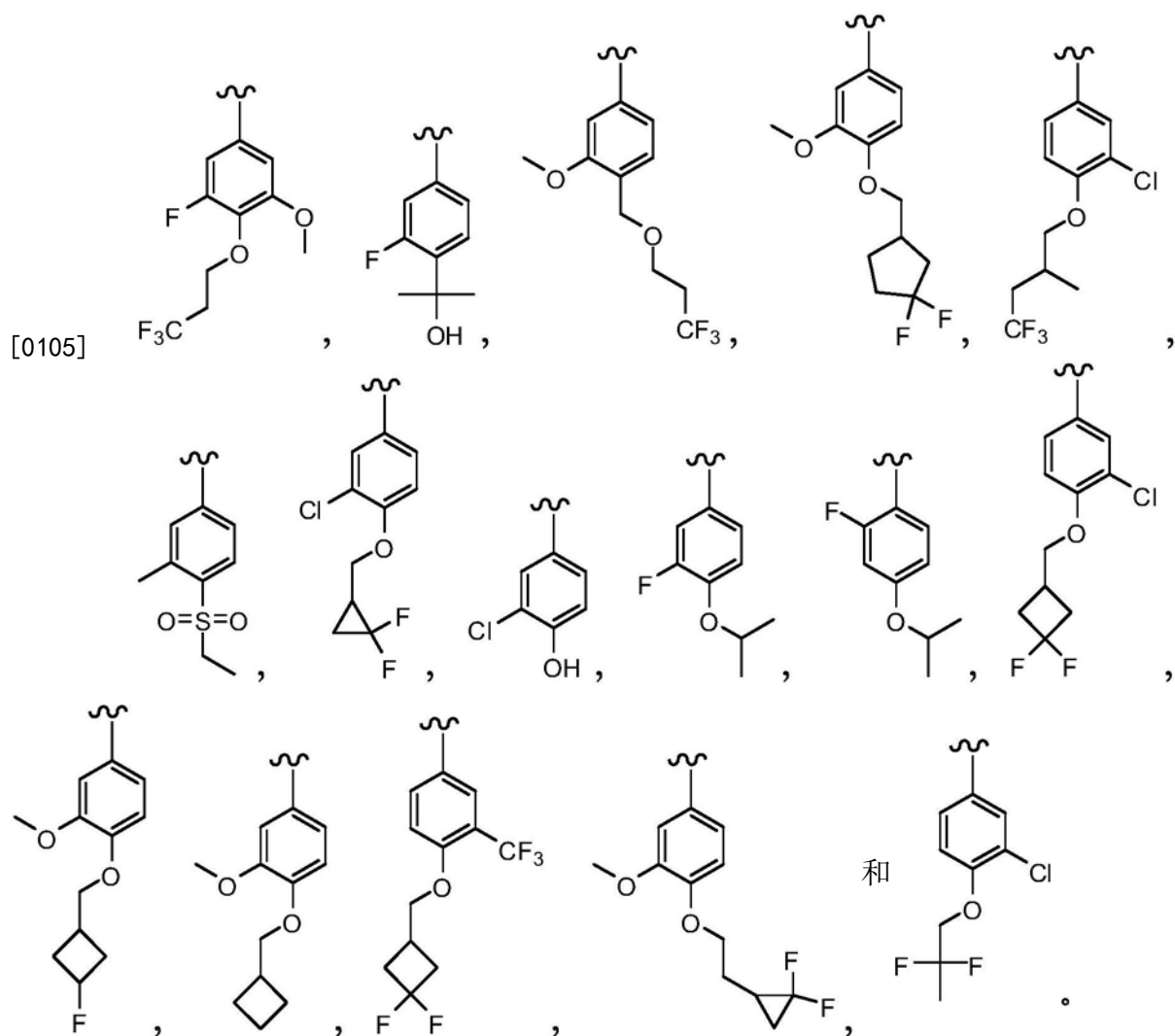
选自:

[0103]

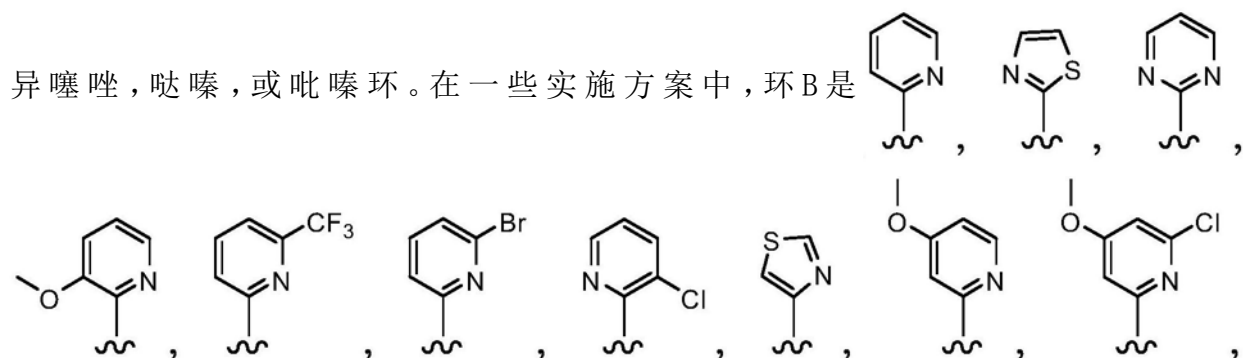


[0104]





[0106] 在一些实施方案中,环B是杂芳基环。在一个实施方案中, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,CN,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。在另一个实施方案中, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,F,Cl,Br,CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在进一步的实施方案中,环B是吡啶基,噻唑,嘧啶,吡唑,呋喃,噻吩,吡咯,噁唑,咪唑,异噁唑,

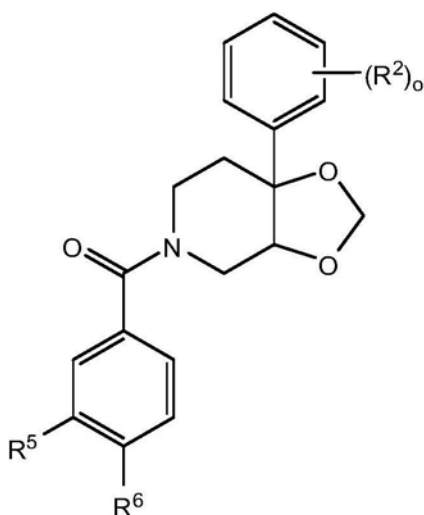


Cc1cc(C(F)(F)F)nc1, Cc1ccsc1, Cc1cccnc1, Fc1cc(C)nc1, CC(C)COCCOc1cc(C)nc1, CC(C)COc1cccnc1,
Cc1cc(C)nc1, 或 COc1cccnc1。

$\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_2\text{F}_4$, $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_3\text{F}_4$, $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_4\text{F}_4$,
 $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_2\text{F}_3$, $\zeta\text{-O-C}_3\text{F}_4$, $\text{HO-C}_3\text{F}_4$, $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_4\text{F}_4$, $\zeta\text{-N-C}_3\text{F}_4$,
 $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_5\text{F}_4$, $\zeta\text{-SO}_2\text{-NH-C}_2\text{F}_4$, $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_2\text{F}_3$, $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_3\text{F}_4$, $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_4\text{F}_4$,
 $\zeta\text{-O-CH}_2\text{-C}_5\text{F}_4$, 或 $\zeta\text{-NH-CH}_2\text{-C}_3\text{F}_4$ 。

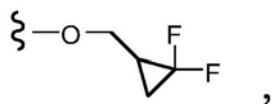
103

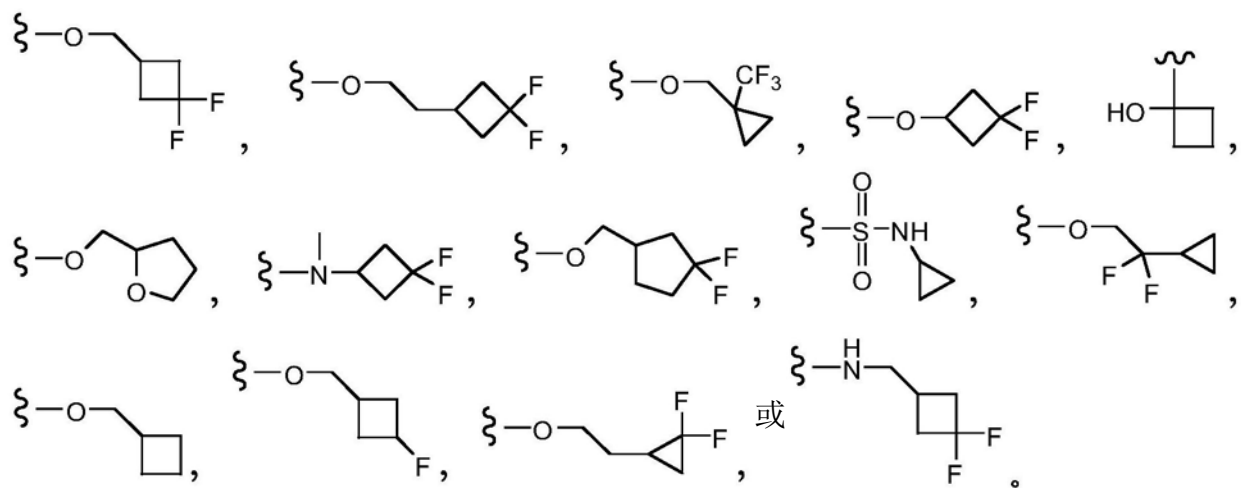
[0110]



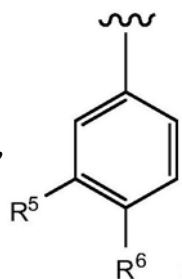
IB

[0111] 或其药学上可接受的盐,其中,每次出现时独立地, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代; o 是0-4的整数,包括端值; R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; R^6 是H,C1-C6烷基,C3-C8环烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$,杂环烷基,芳基,杂芳基,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代; R^7 是H,C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 ,或C3-C8环烷基,且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 ,OH,芳基,杂芳基,C3-C8环烷基,杂环烷基, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$,CN,或 SO_2R^7 。在进一步的实施方案中, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,CN,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。可供选择地, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,F,Cl,Br,CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。 R^2 还可以是F,Cl,或CN。在一些实施方案中, o 是0、1或2。在其他实施方案中, R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,或氟-C1-C6烷基。在一些实施方案中, R^5 是H, CH_3 , OCH_3 ,F,Cl,CN,OH,或 CF_3 。在某些实施方案中, R^6 是H,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷氧基, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在其他实施方案中, R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,



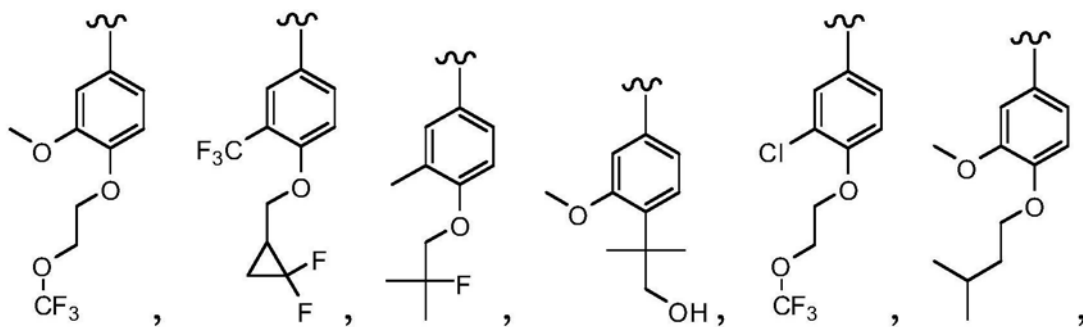


[0112] 在一些实施方案中，

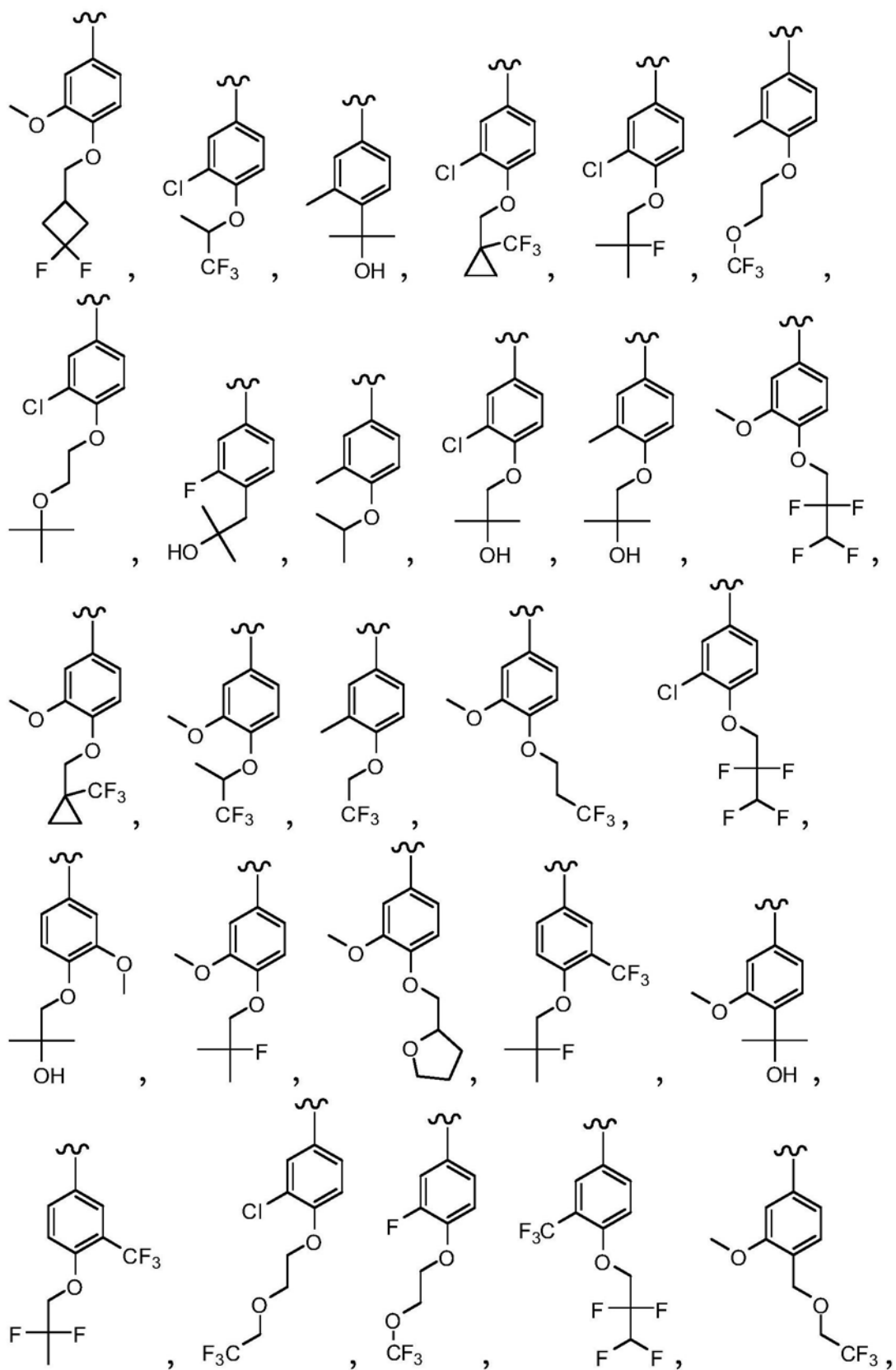


选自：

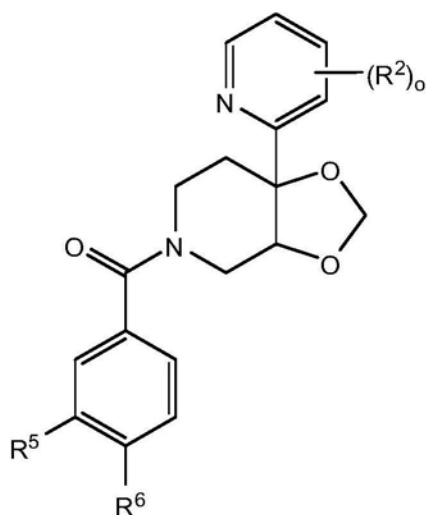
[0113]



[0114]



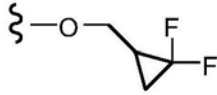
[0117]

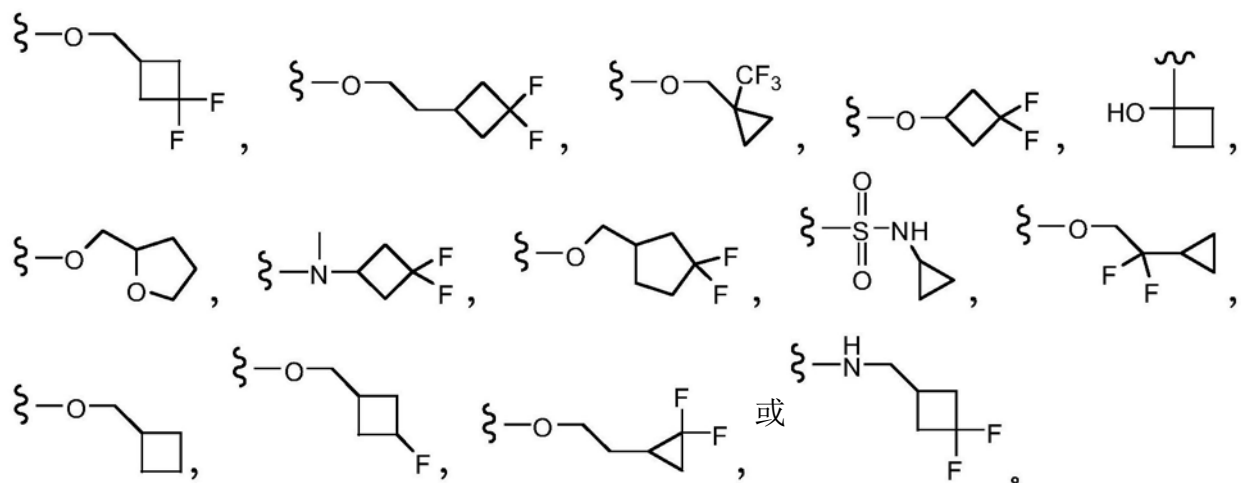


IC

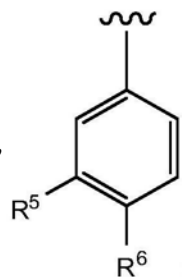
[0118] 或其药学上可接受的盐,其中,每次出现时独立地, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,氟-C1-C6烷基,氟-C1-C6烷氧基, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代; o 是0-4的整数,包括端值; R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,氟-C1-C6烷基,或氟-C1-C6烷氧基; R^6 是H,C1-C6烷基,C3-C8环烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$,杂环烷基,芳基,杂芳基,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代; R^7 是H,C1-C6烷基, CHF_2 , CF_3 ,或C3-C8环烷基;且 R^8 是H, CF_3 , CO_2R^7 ,OH,芳基,杂芳基,C3-C8环烷基,杂环烷基, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$,CN,或 SO_2R^7 。

[0119] 在一些实施方案中, R^2 是C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷基,卤素,CN,或(C1-C8)- R^8 ,其中至多2个 CH_2 单元可以被O、CO、 CF_2 或 NR^7 替代。在其他实施方案中, R^2 是 CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,F,Cl,Br,CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, o 是0、1或2。在进一步的实施方案中, R^5 是H,C1-C6烷基,C1-C6烷氧基,卤素,CN,OH,或氟-C1-C6烷基。可供选择地, R^5 是H, CH_3 , OCH_3 ,F,Cl,CN,OH,或 CF_3 。在一些进一步的实施方案中, R^6 是H,C1-C6烷氧基,氟-C1-C6烷氧基, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$,或直链、支链或环状(C1-C8)- R^8 或氟-(C1-C8)- R^8 ,其中至多3个 CH_2 单元可以被O、CO、S、SO、 SO_2 或 NR^7 替代。在其他实施方案中, R^6 是H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)$

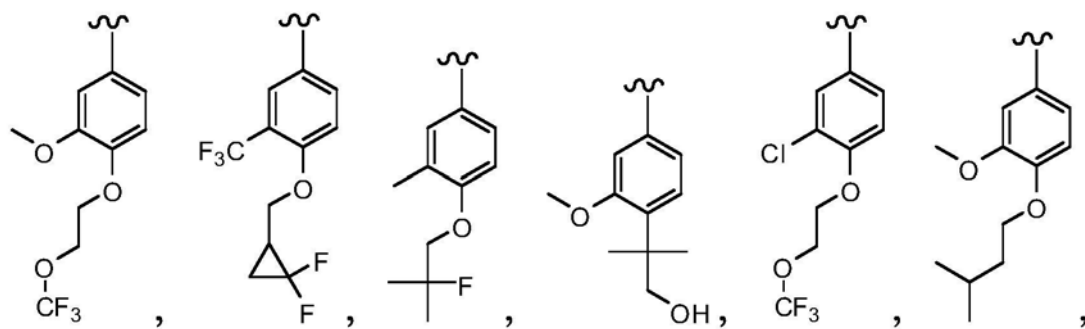
CH_2CF_3 , $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,
,



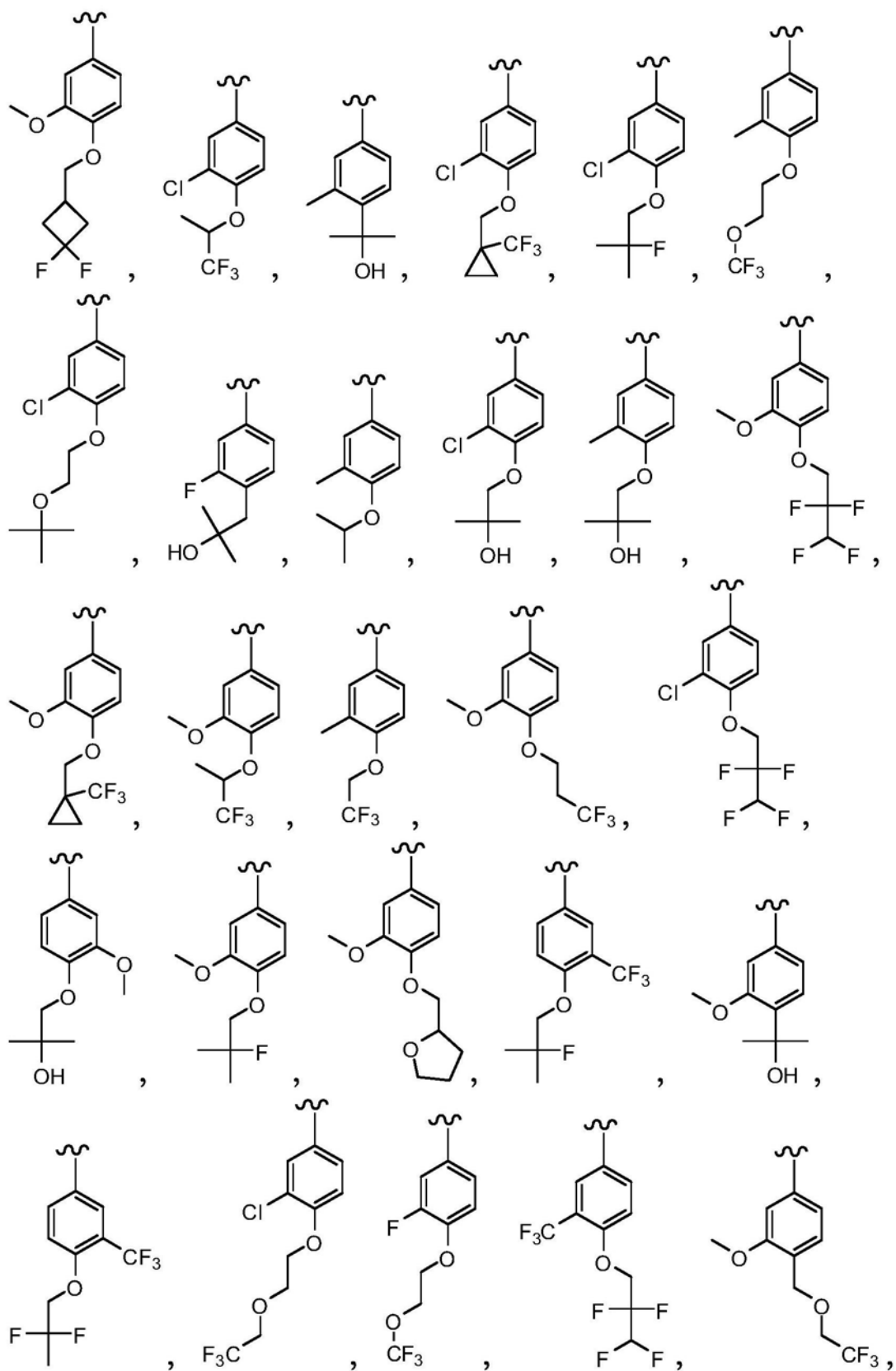
[0120] 在一个实施方案中，

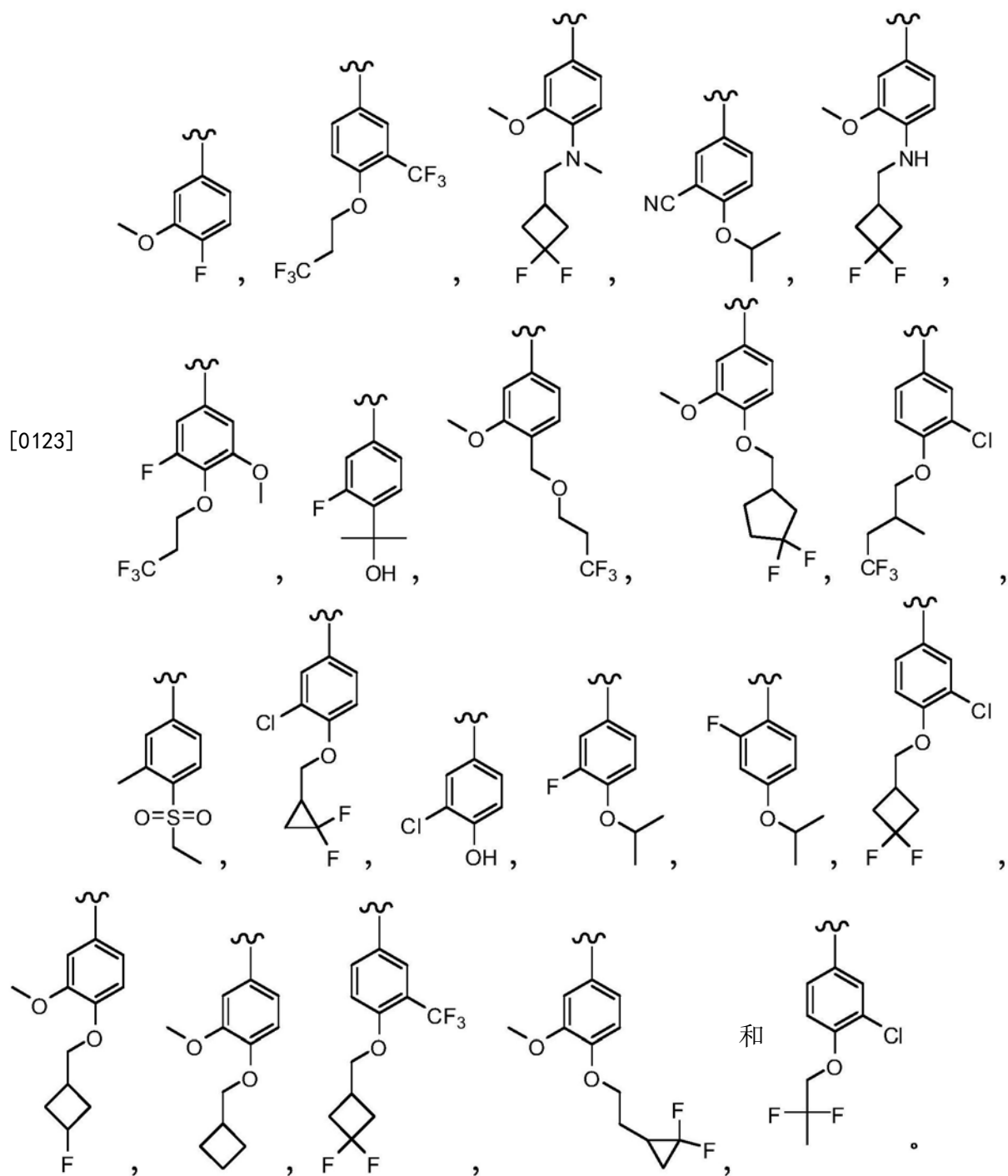


[0121]

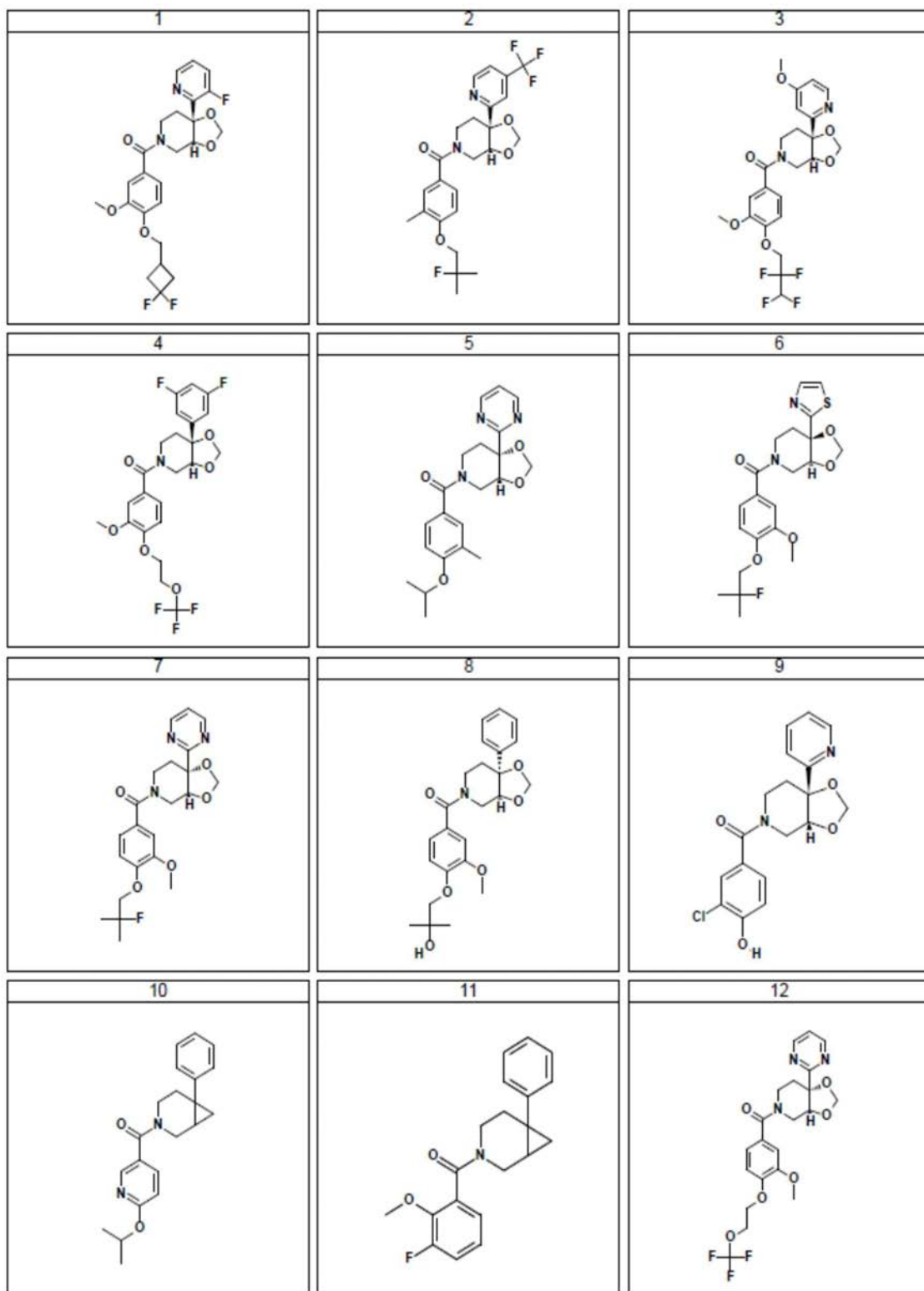


[0122]

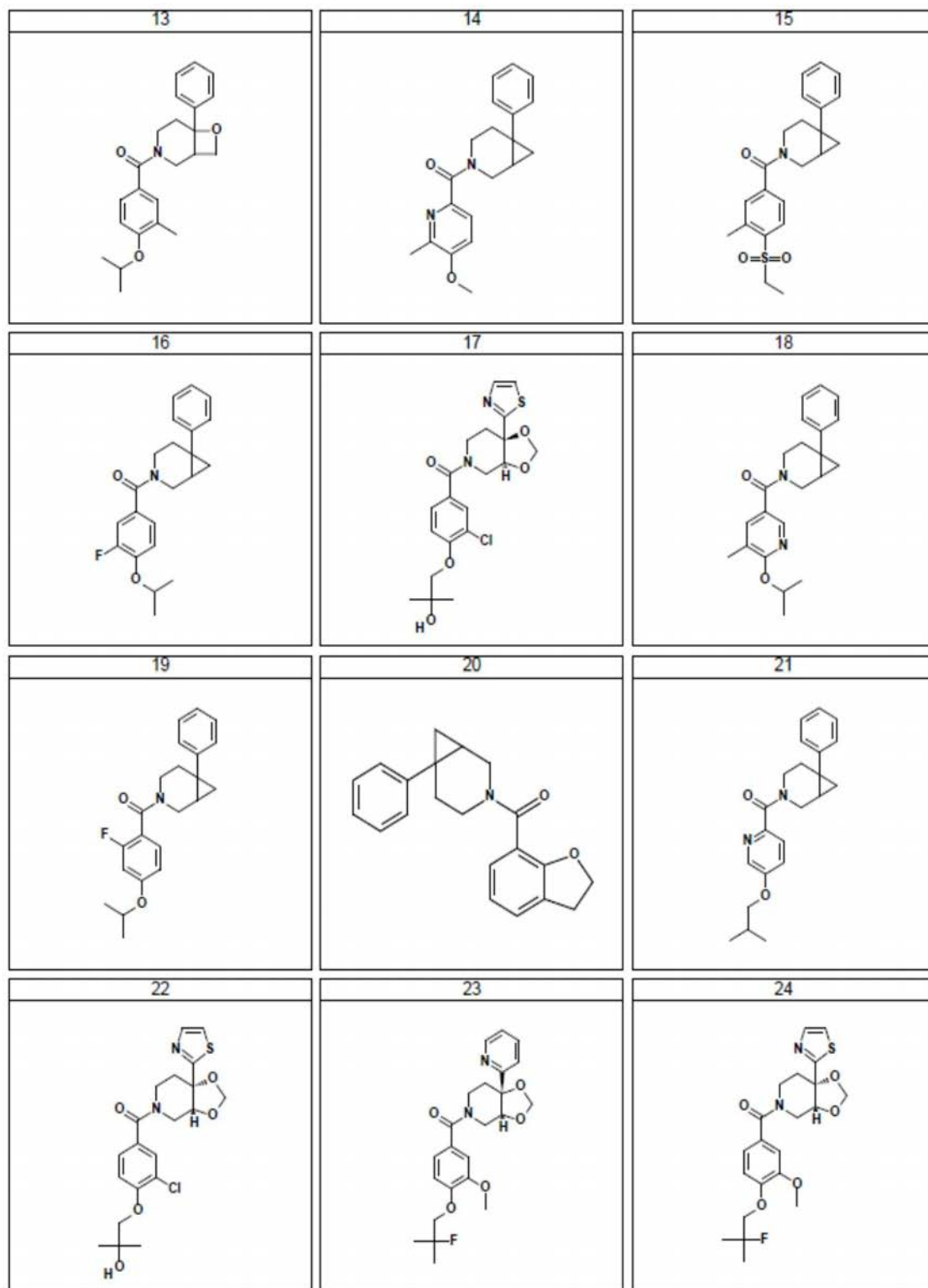




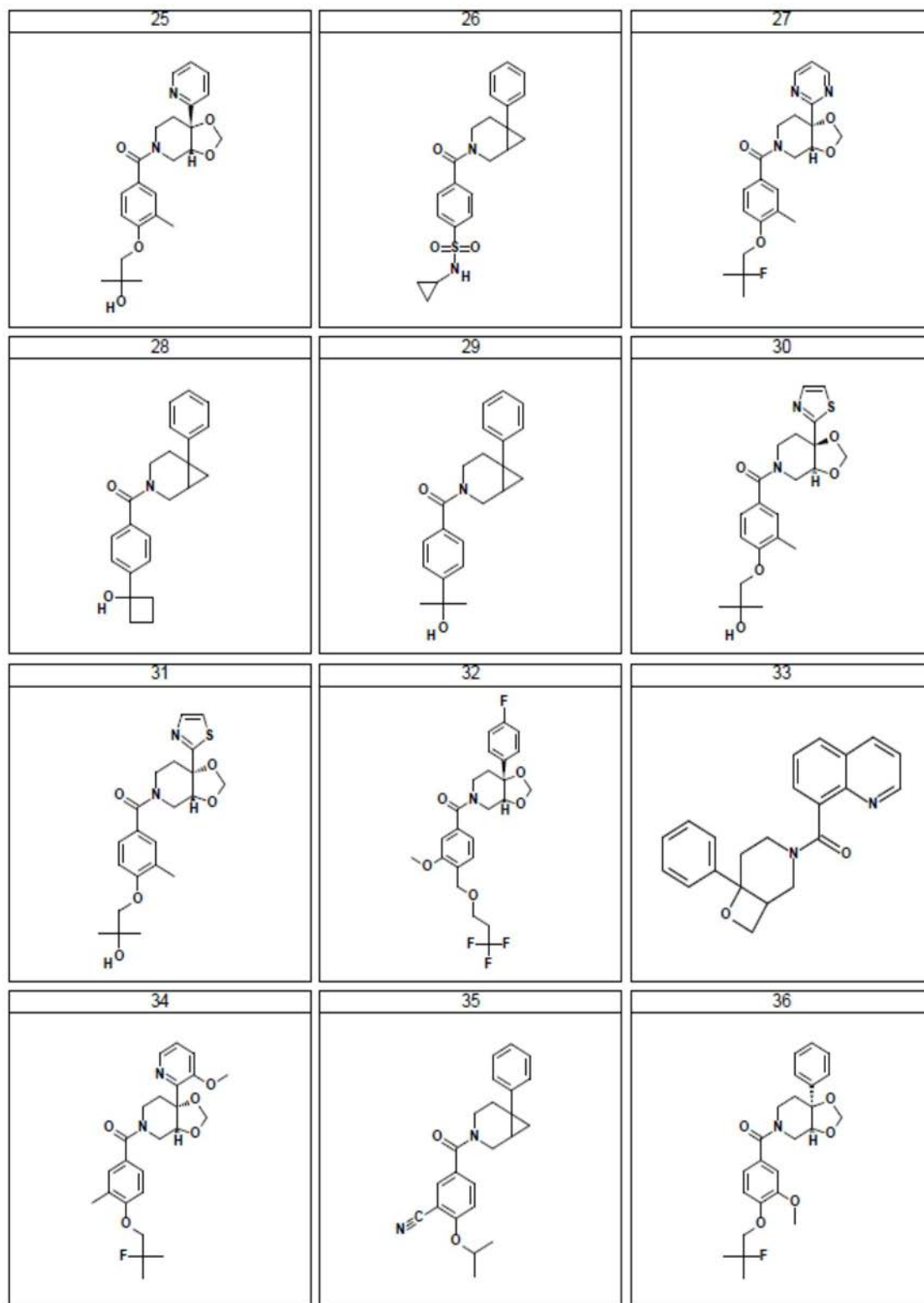
[0126]



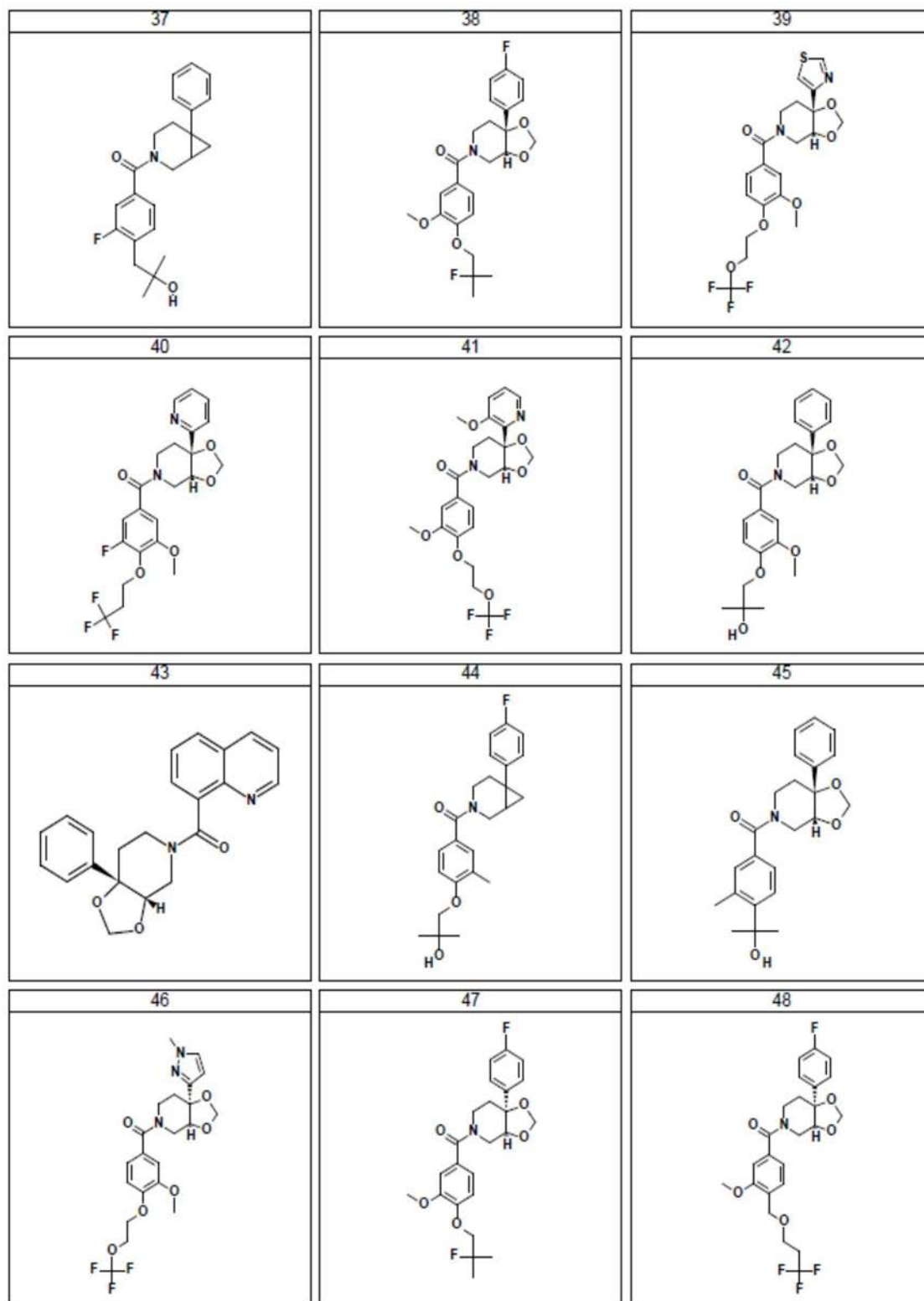
[0127]



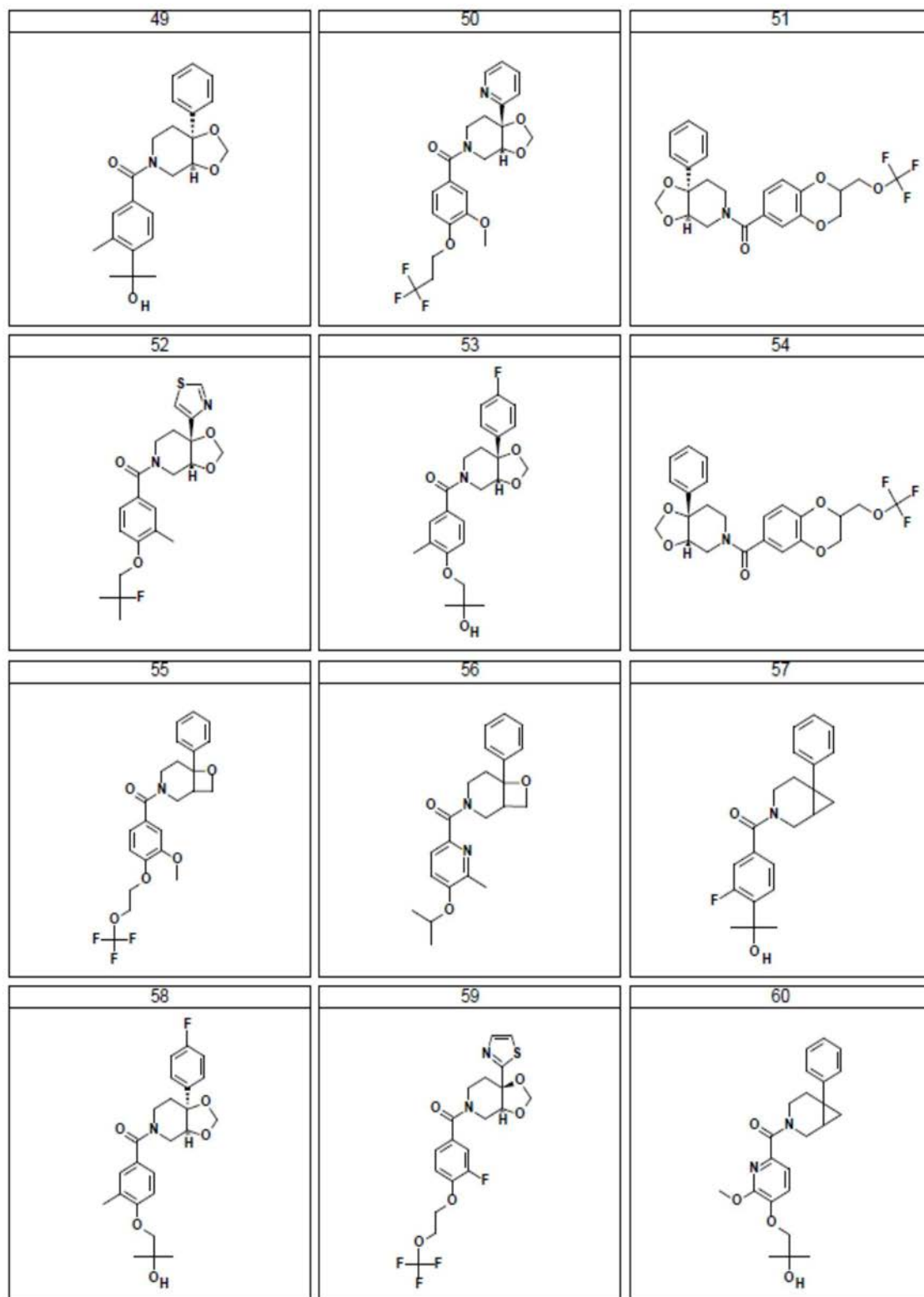
[0128]



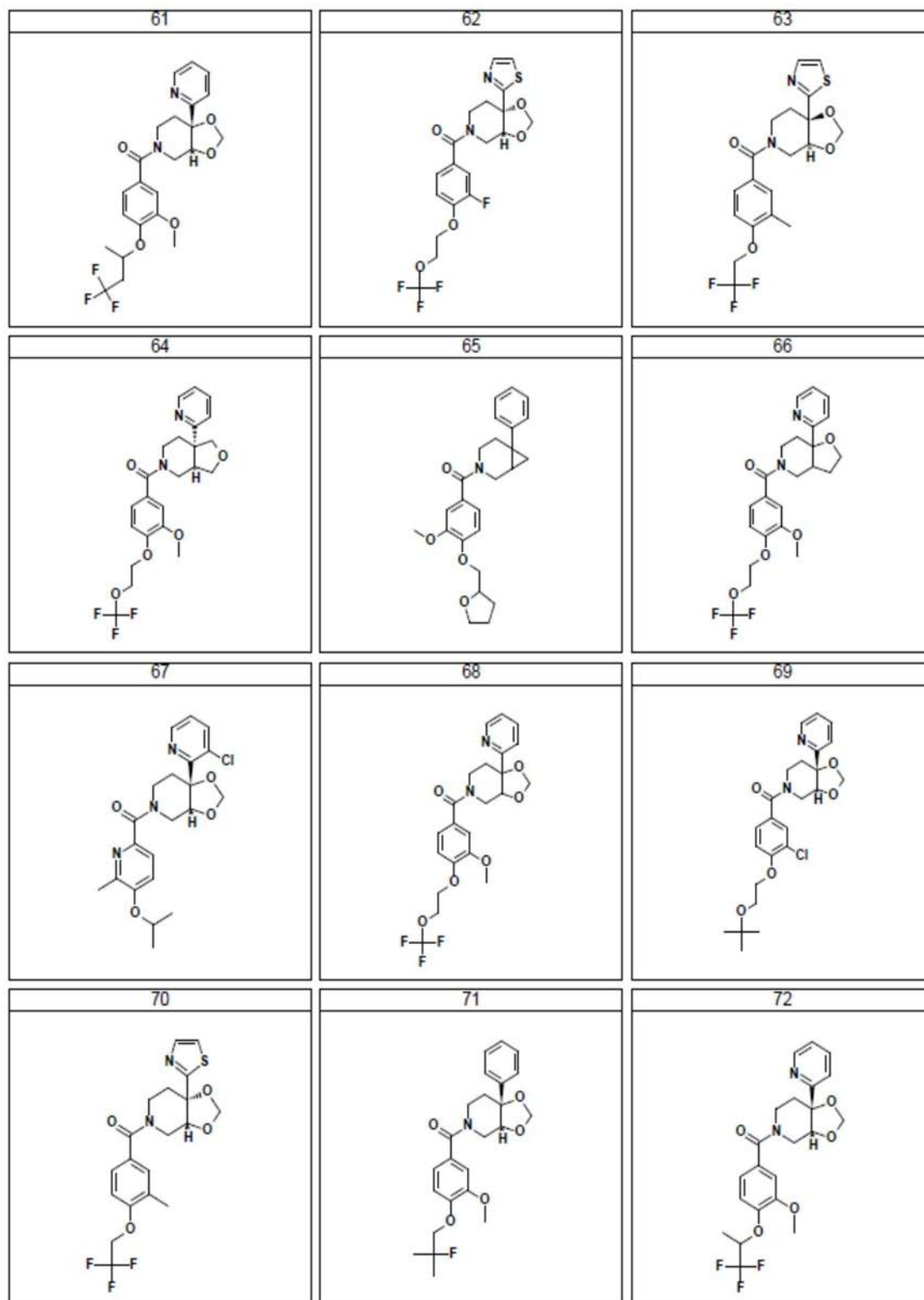
[0129]



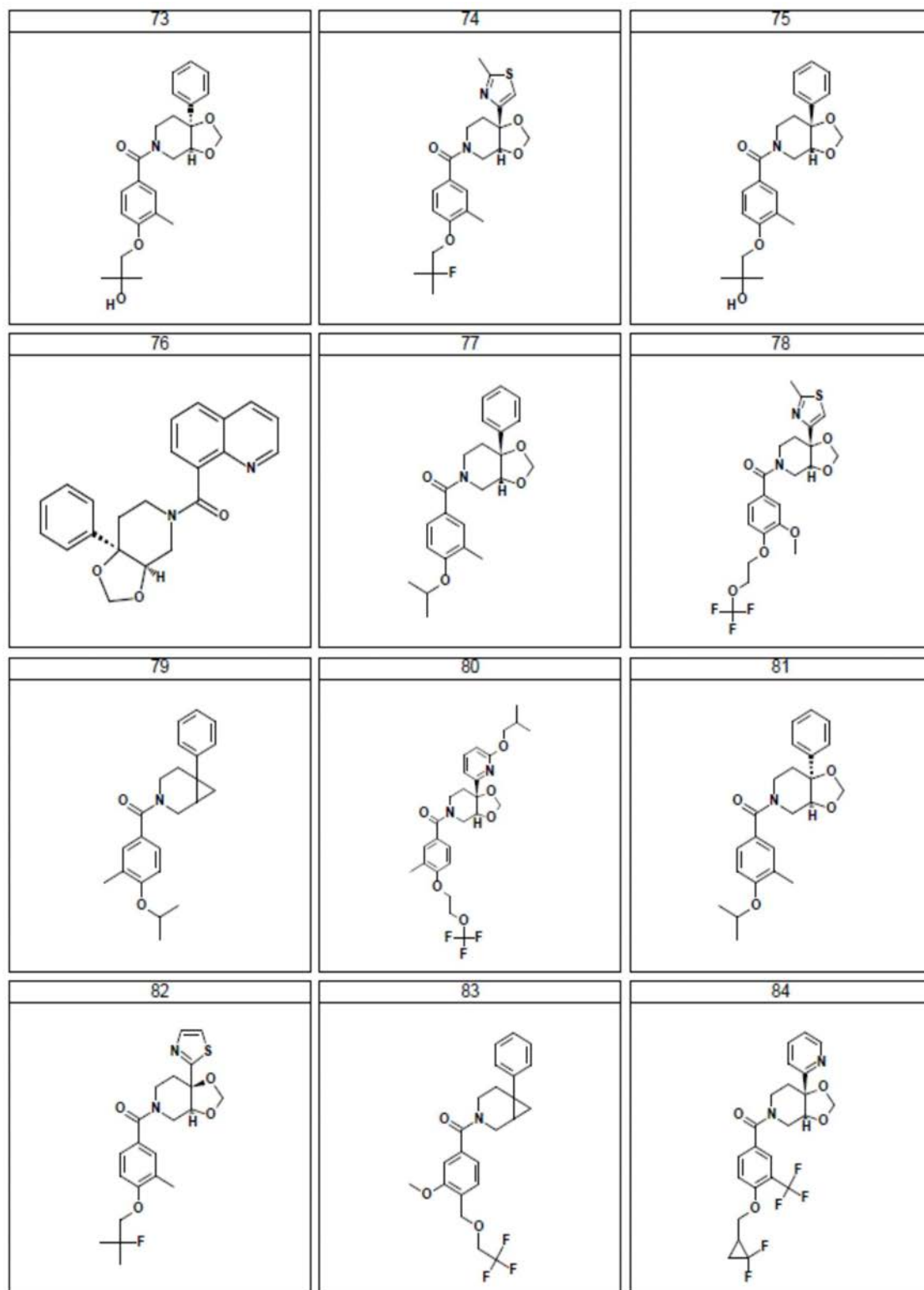
[0130]



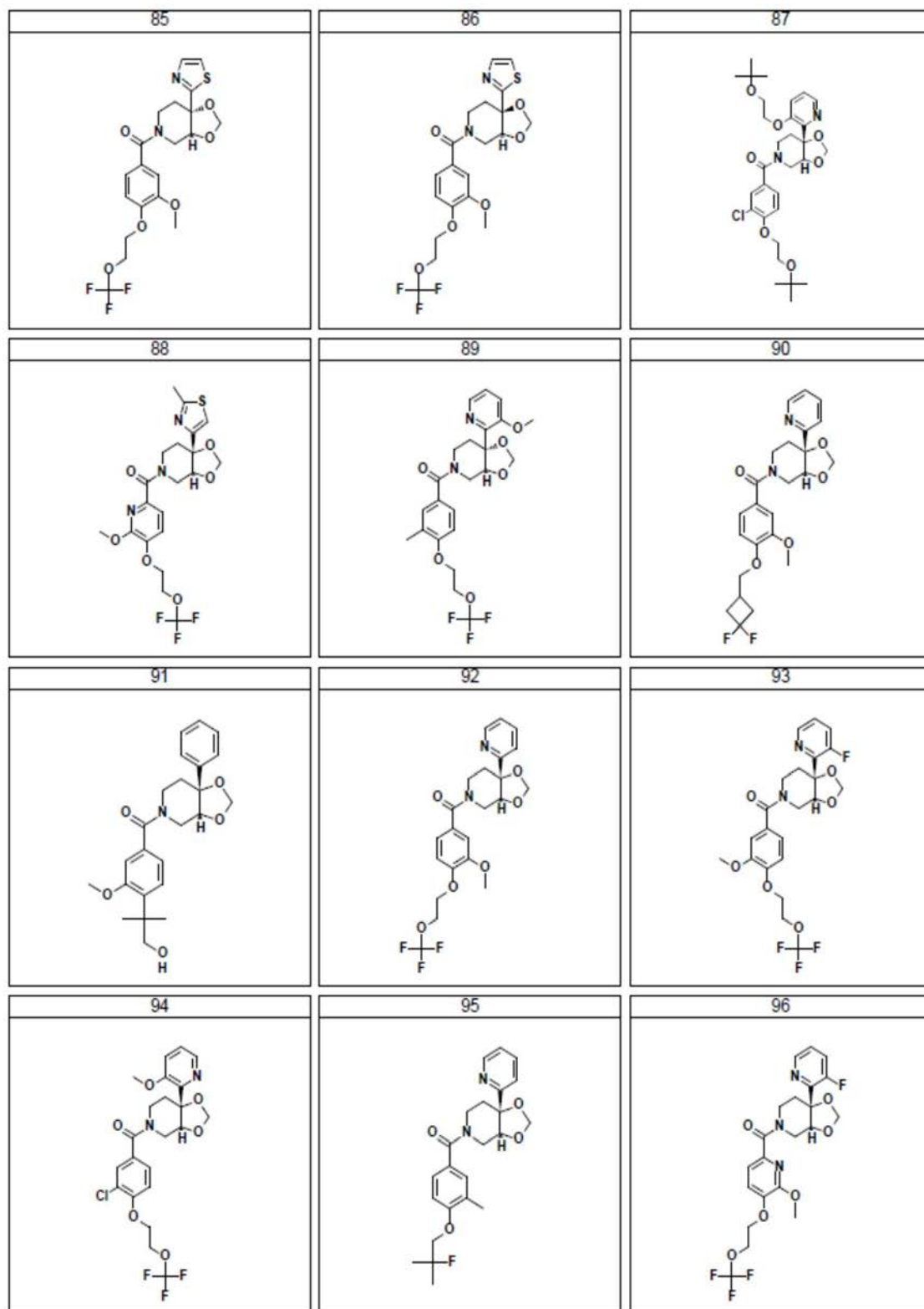
[0131]



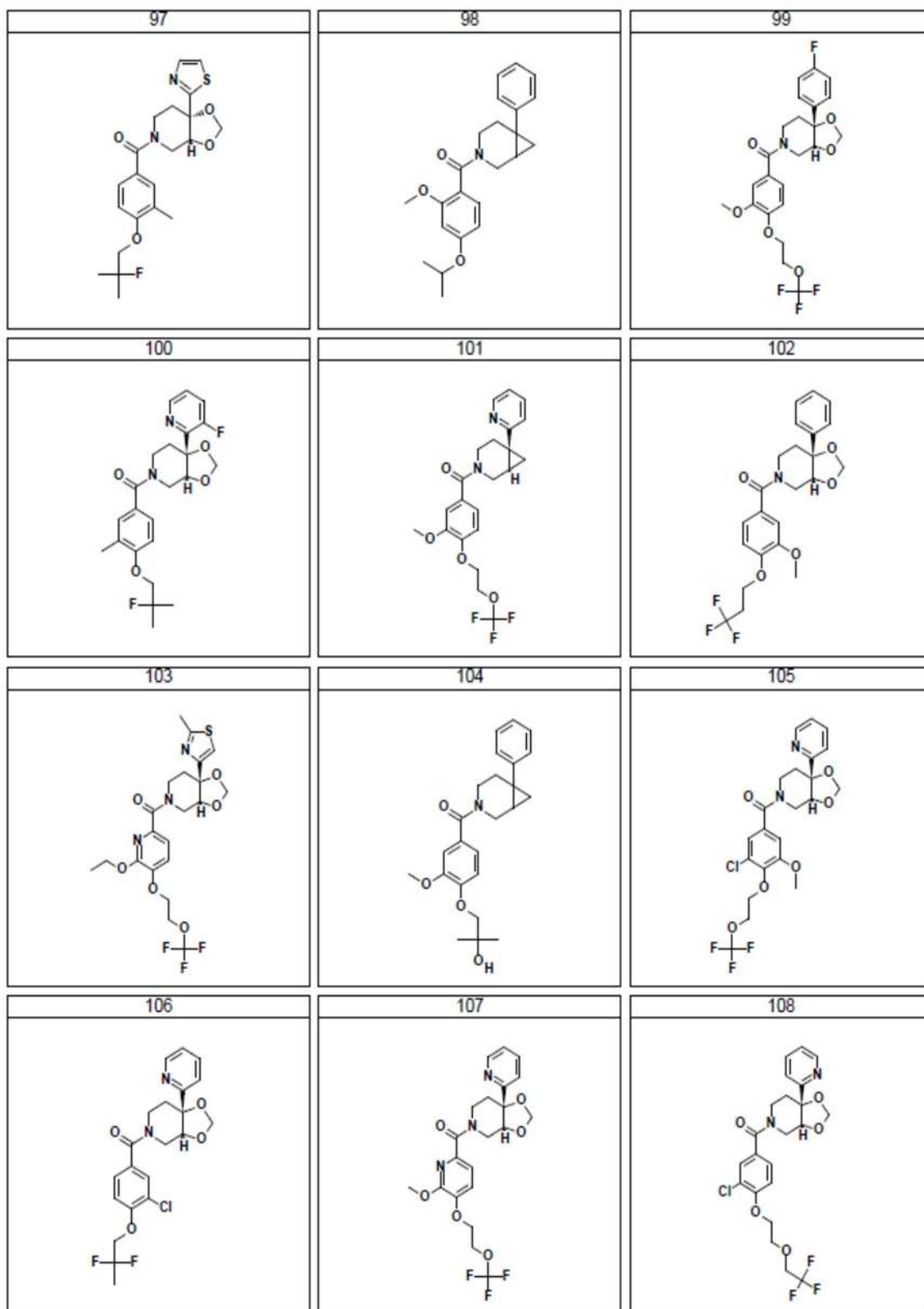
[0132]



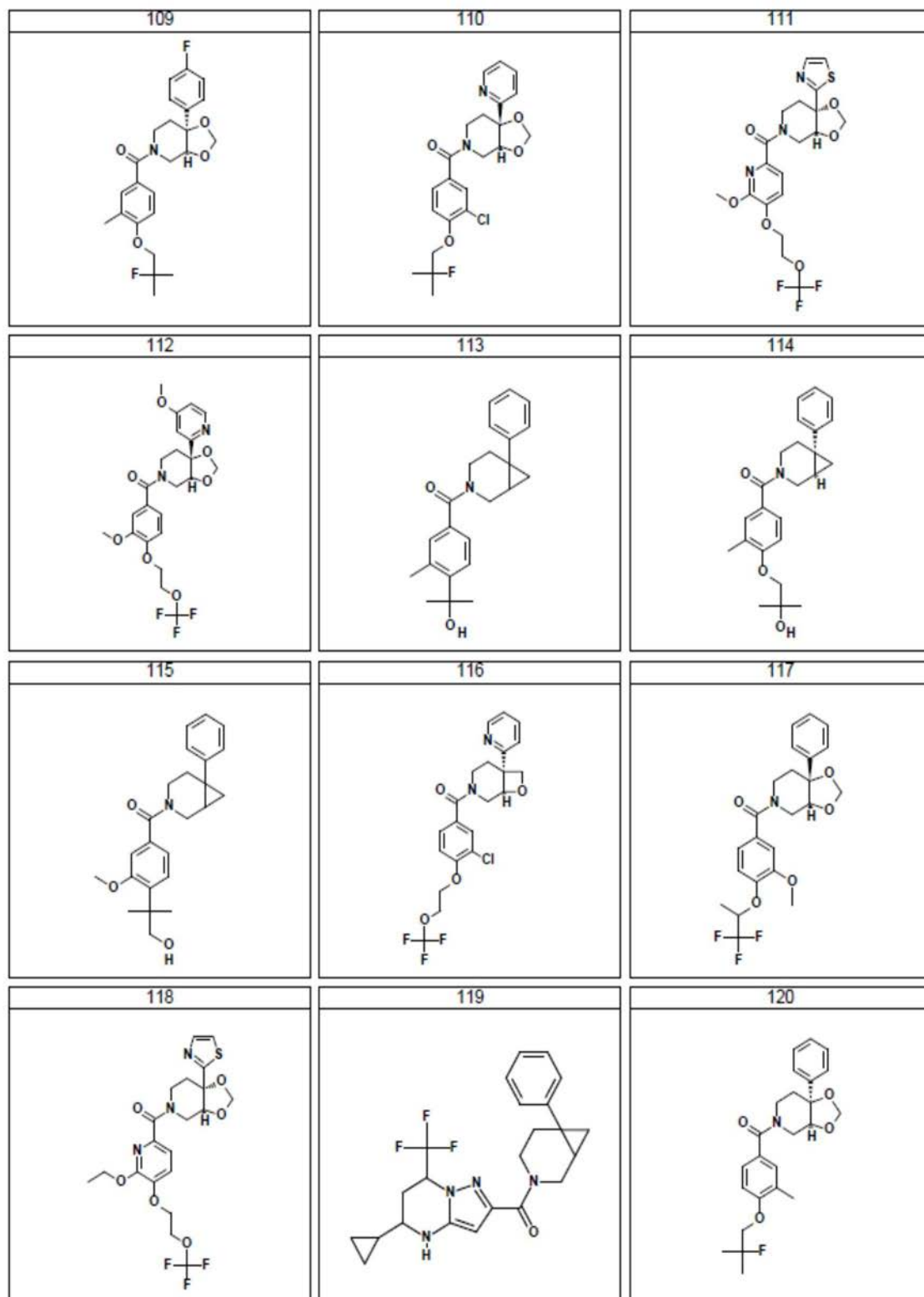
[0133]



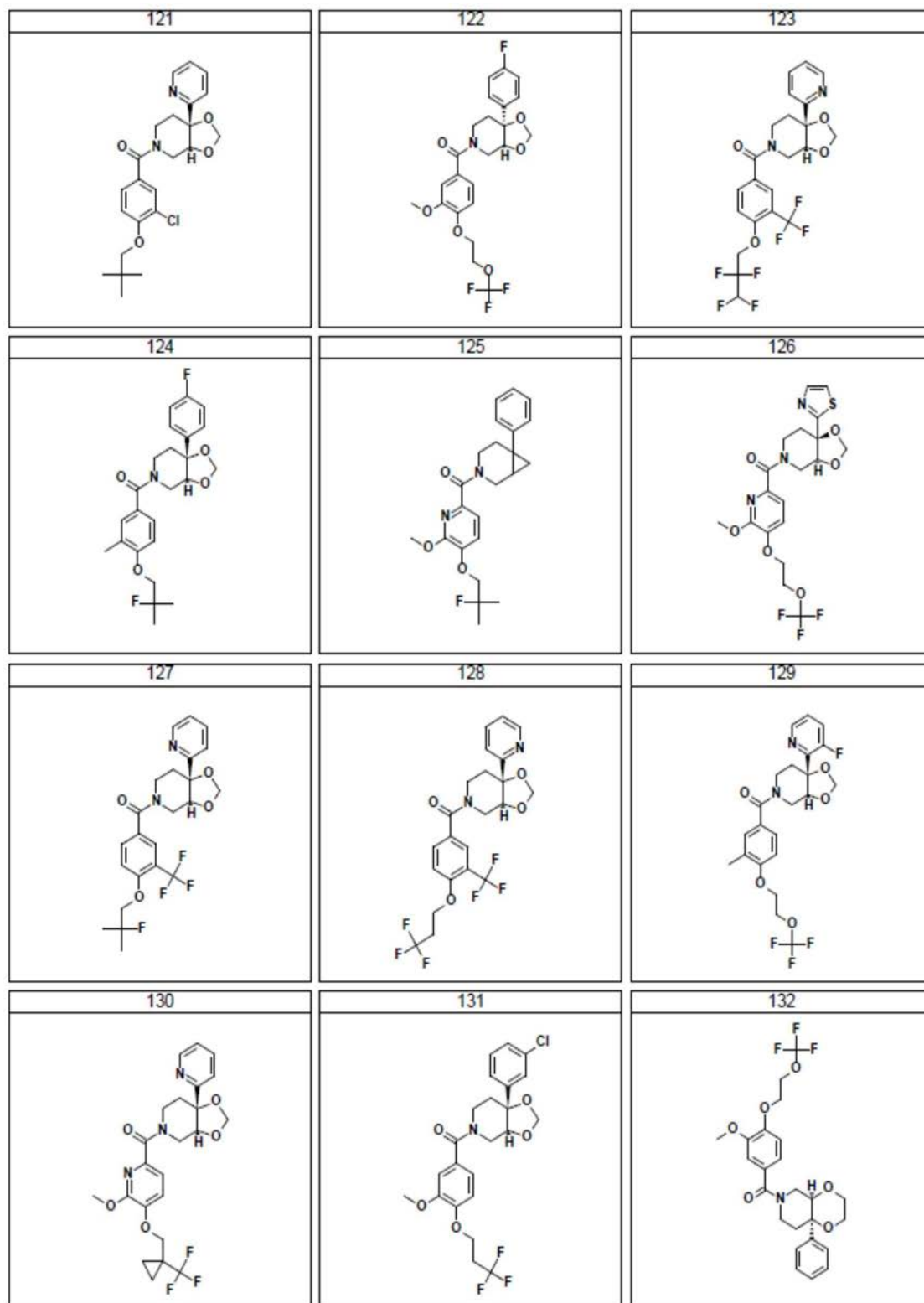
[0134]



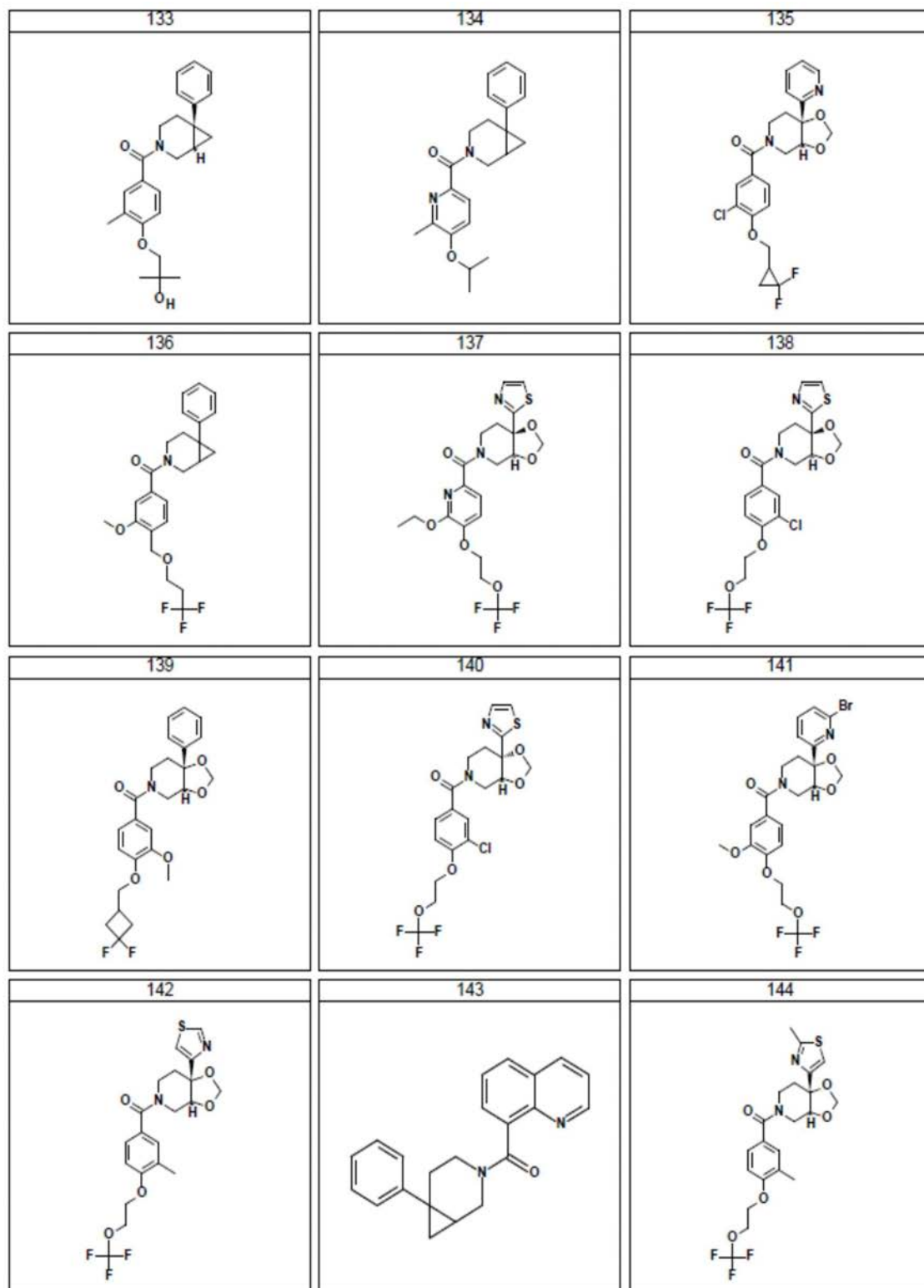
[0135]



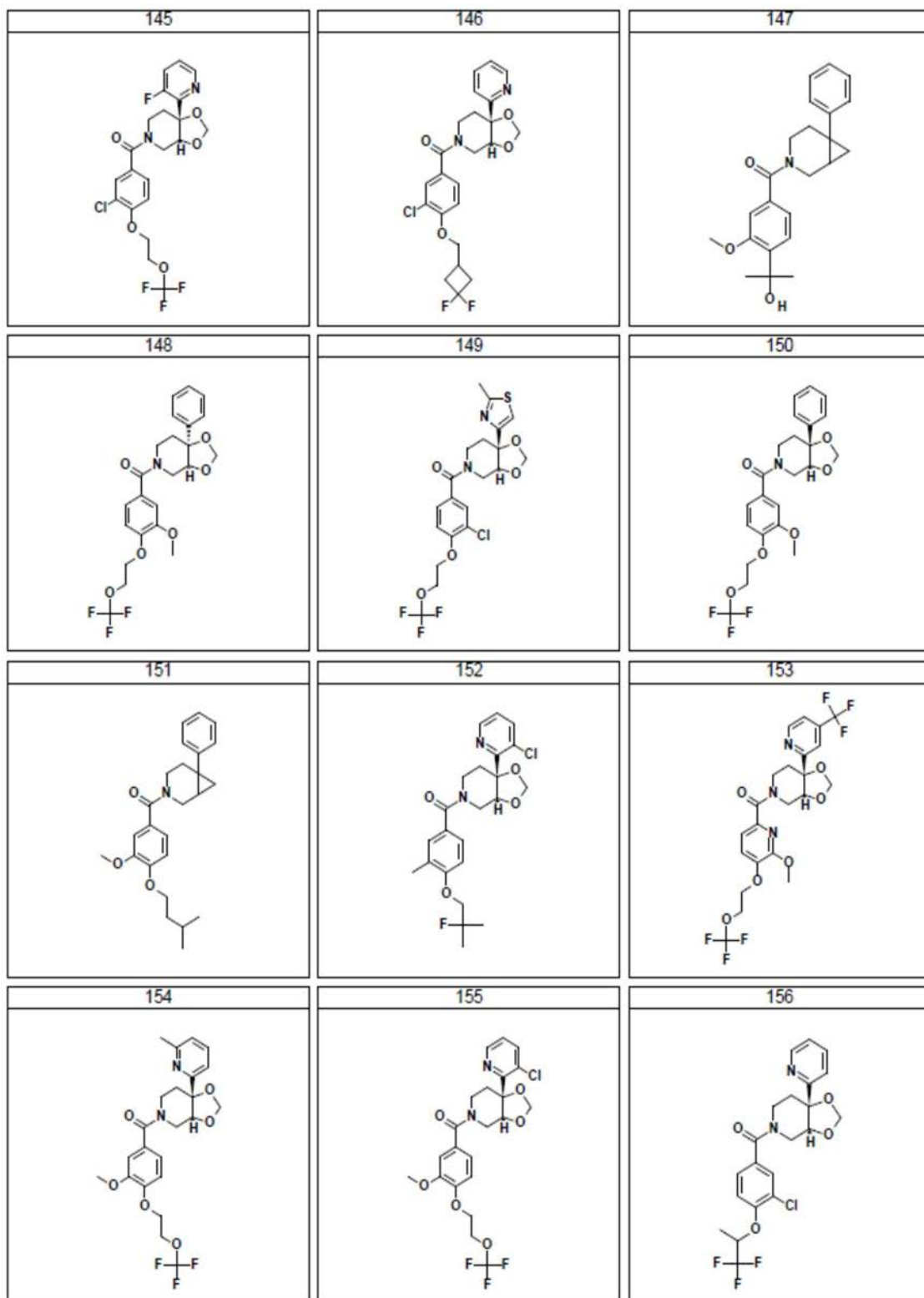
[0136]



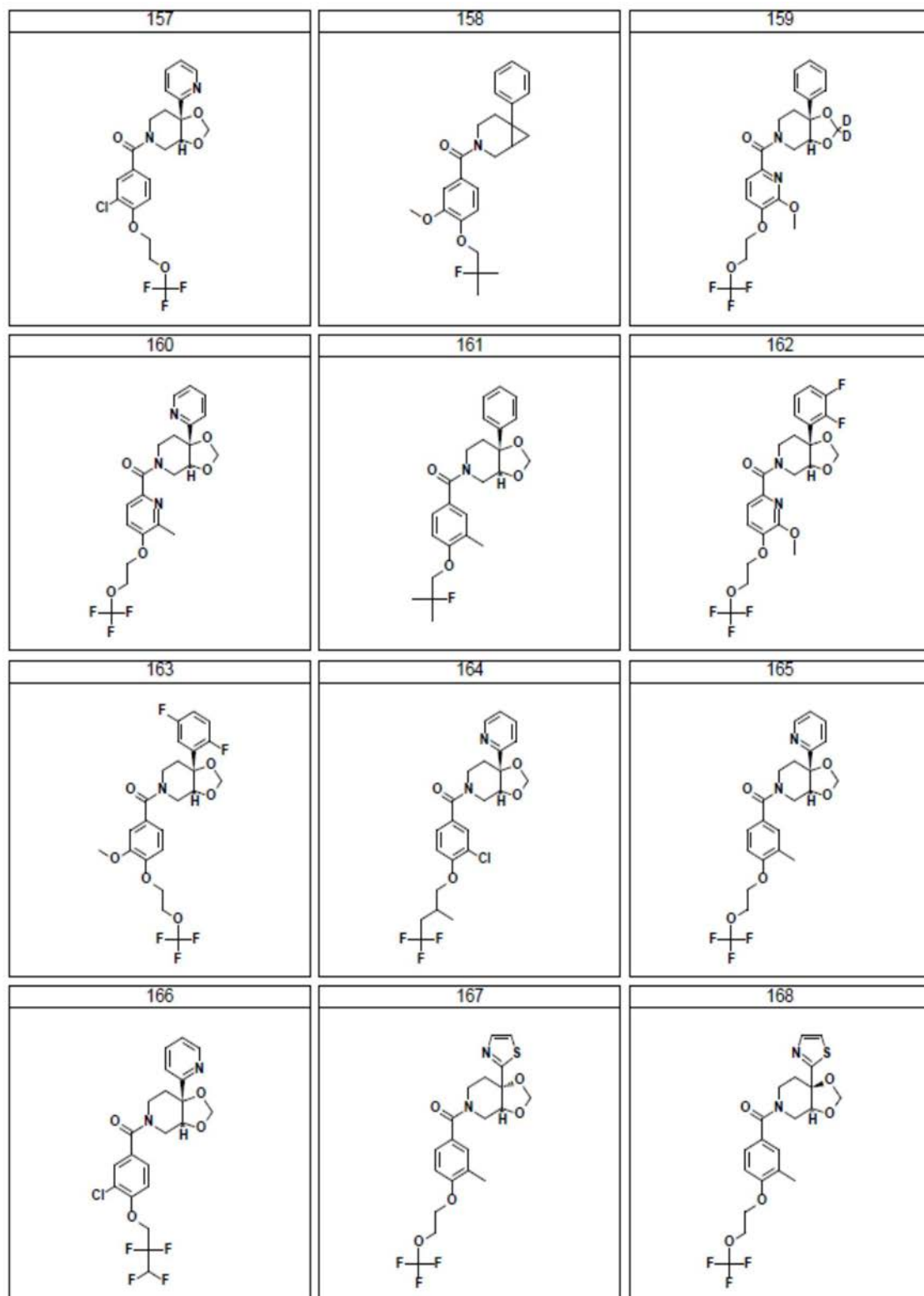
[0137]



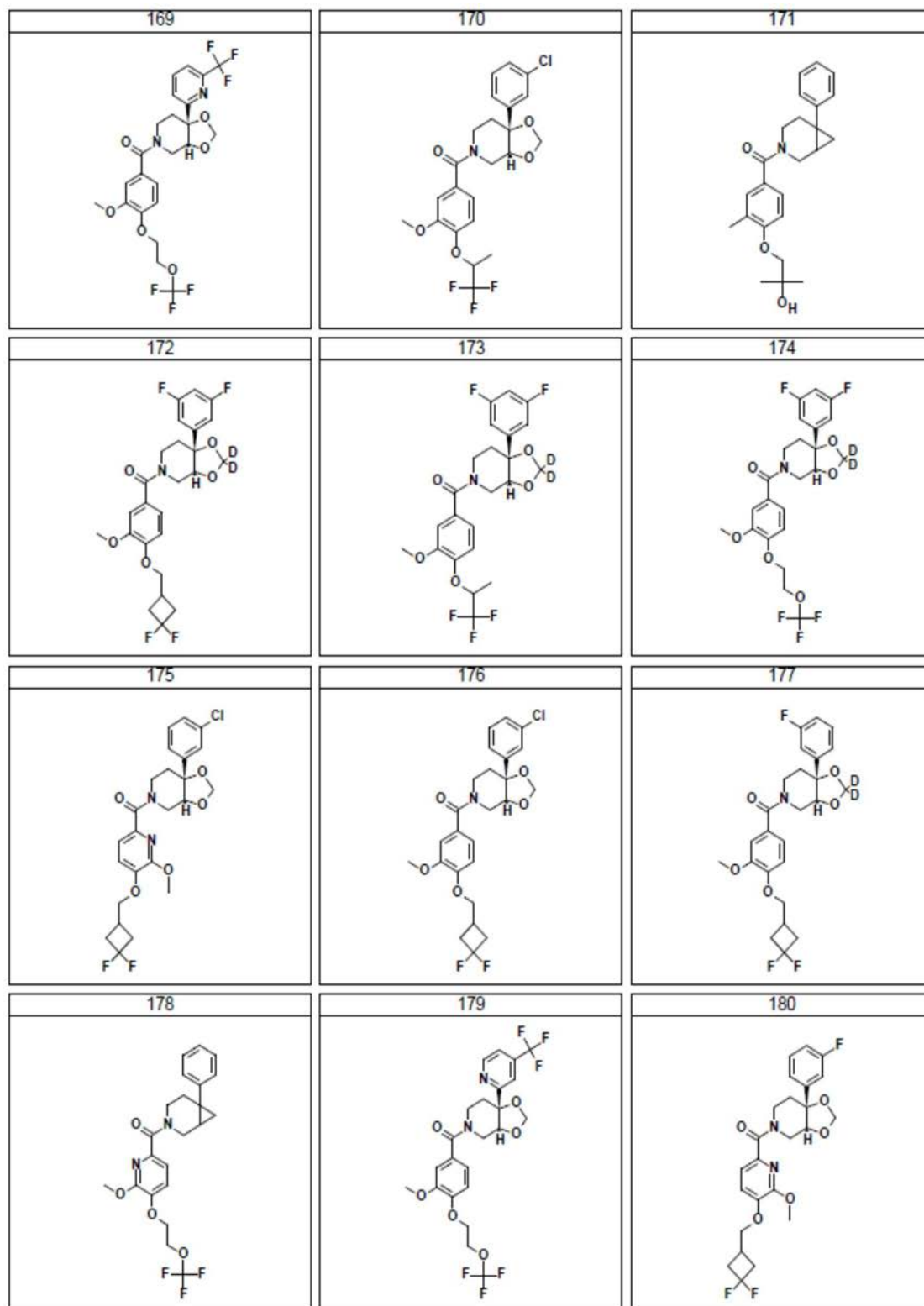
[0138]



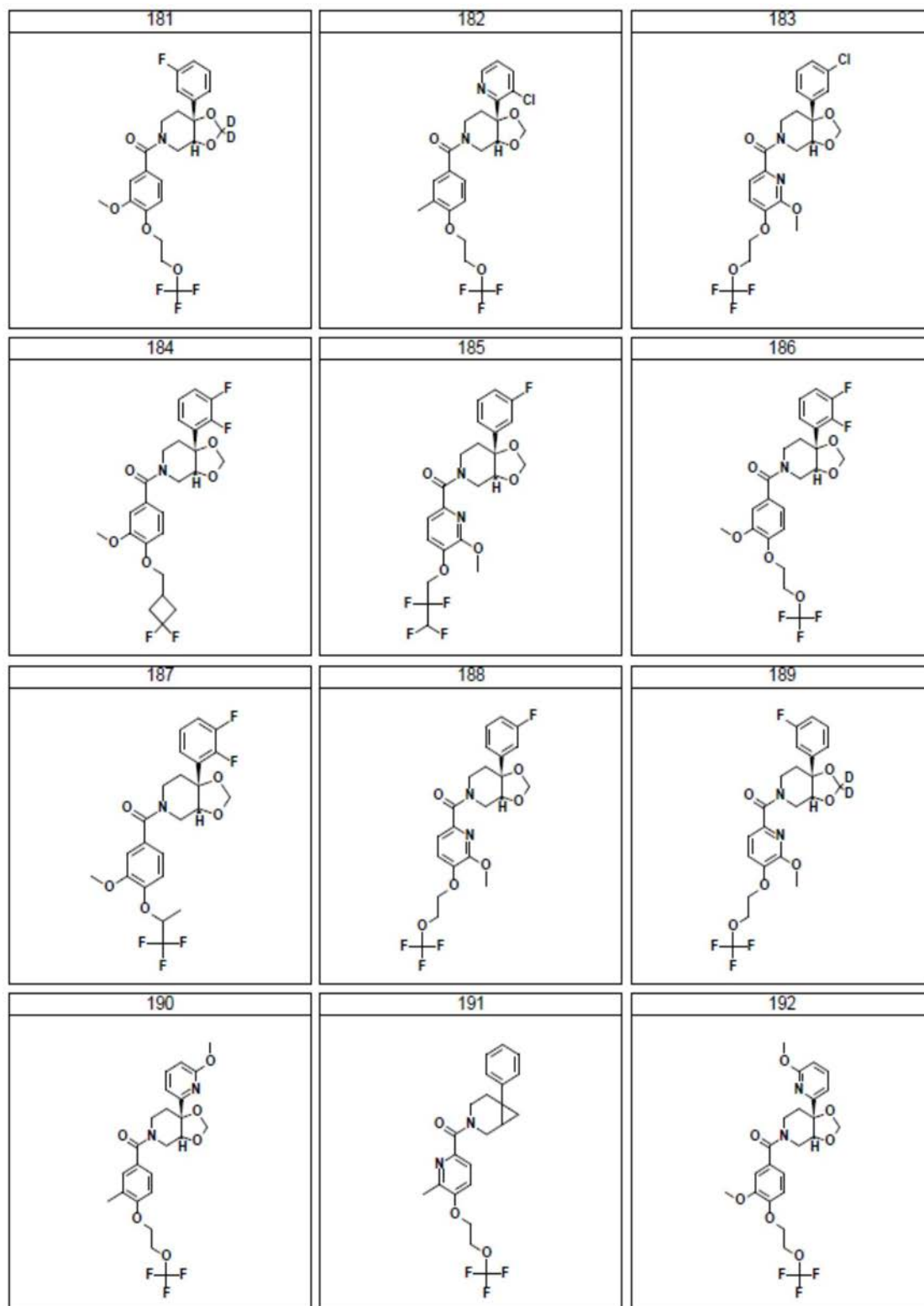
[0139]



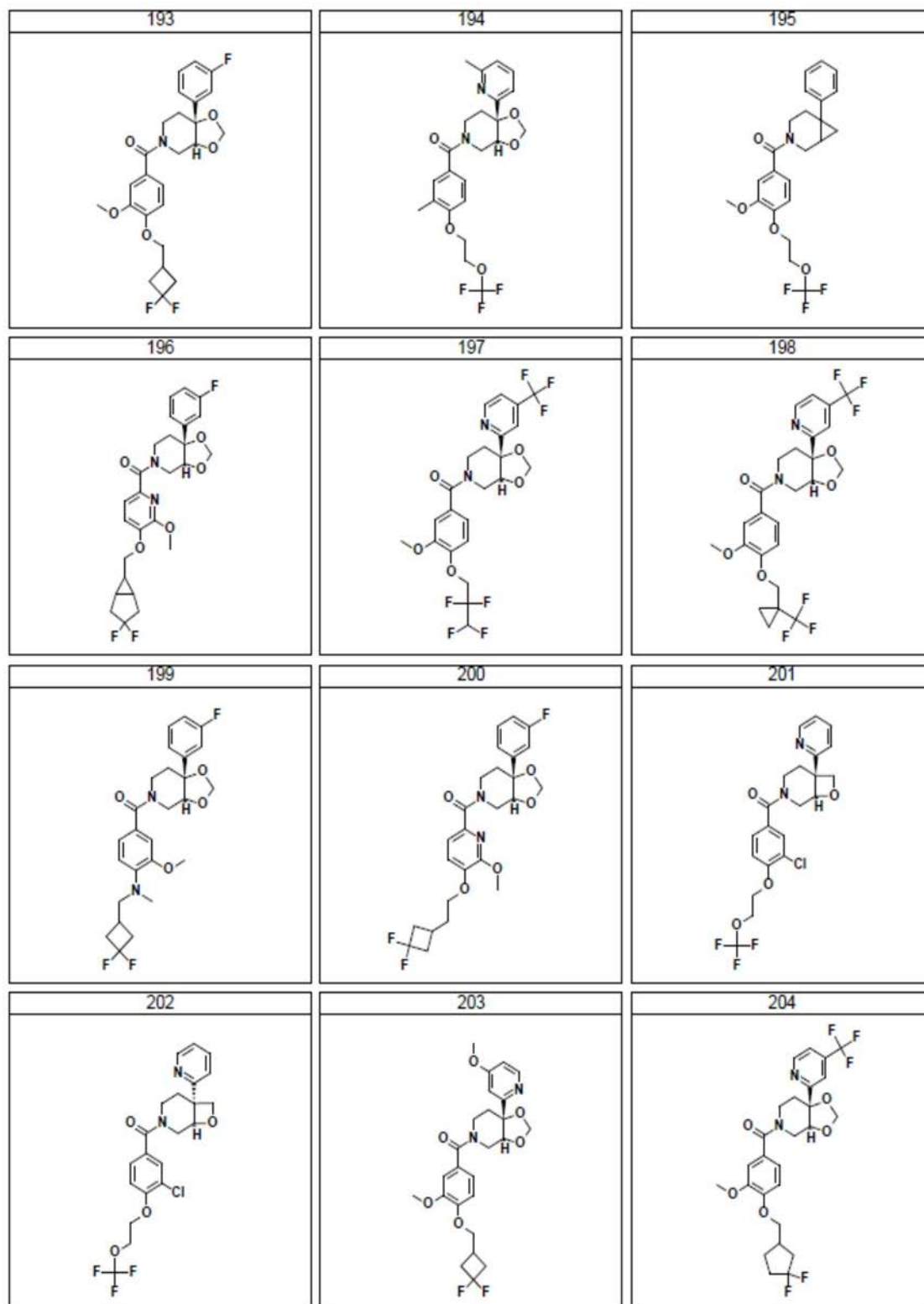
[0140]



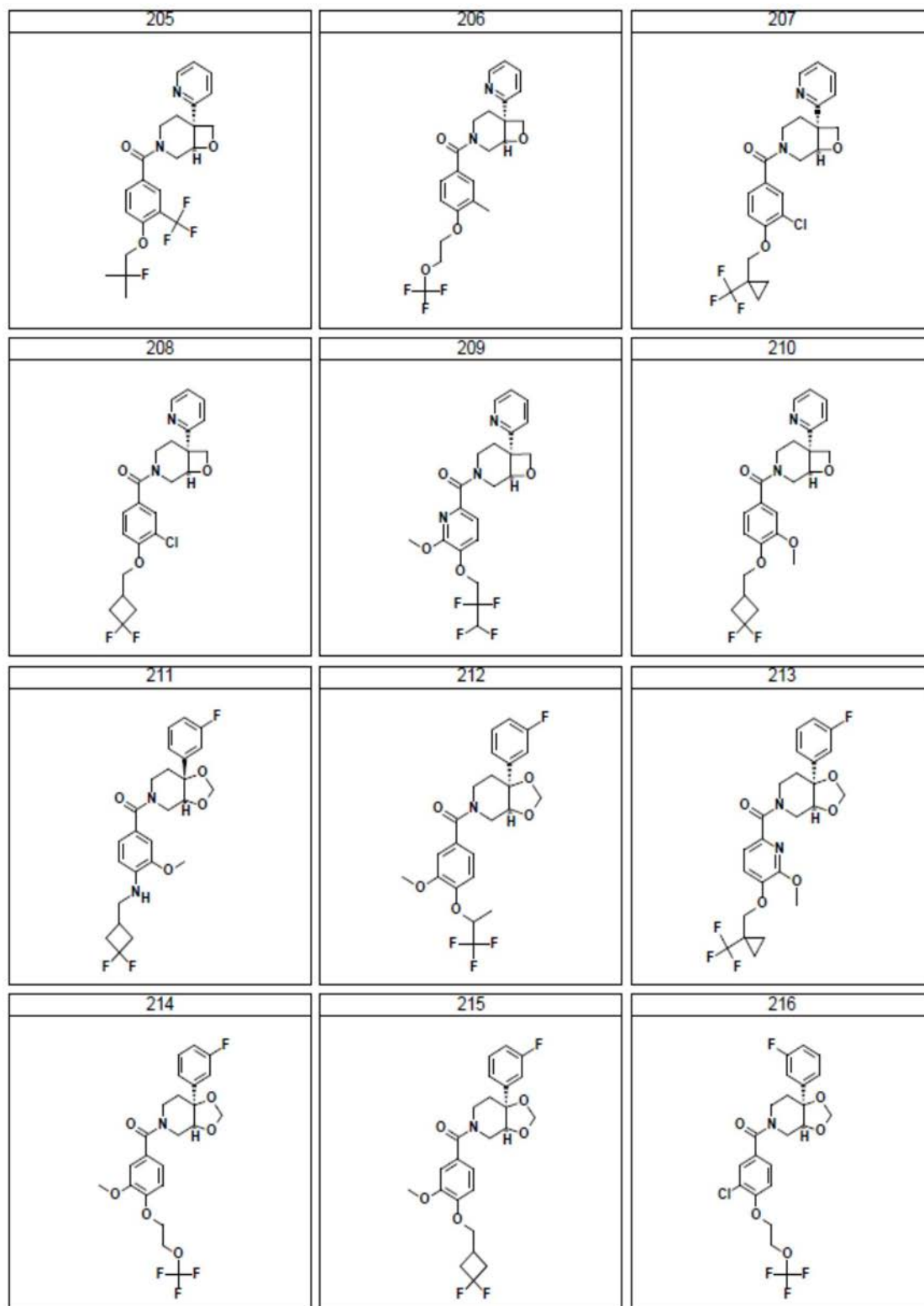
[0141]



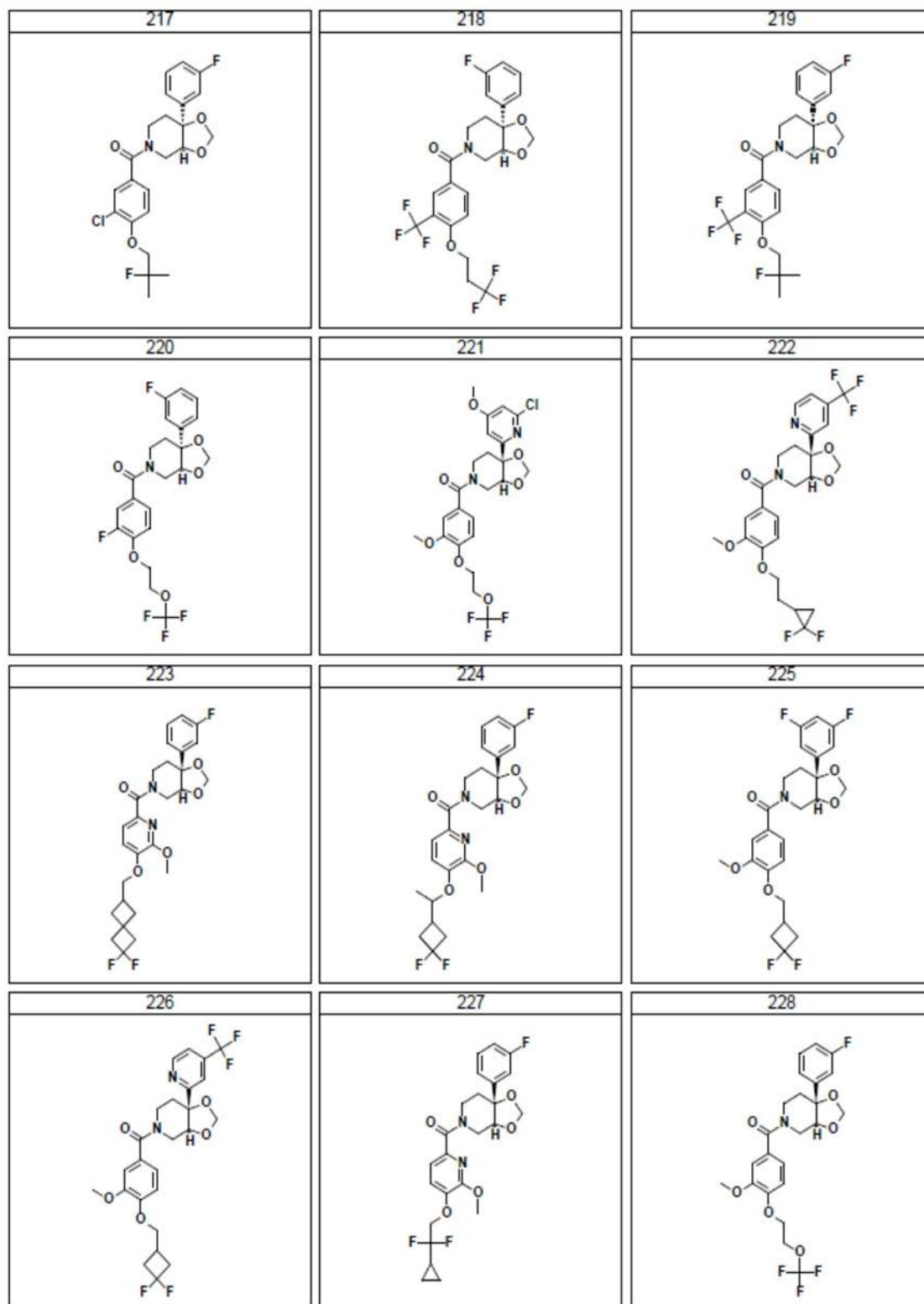
[0142]



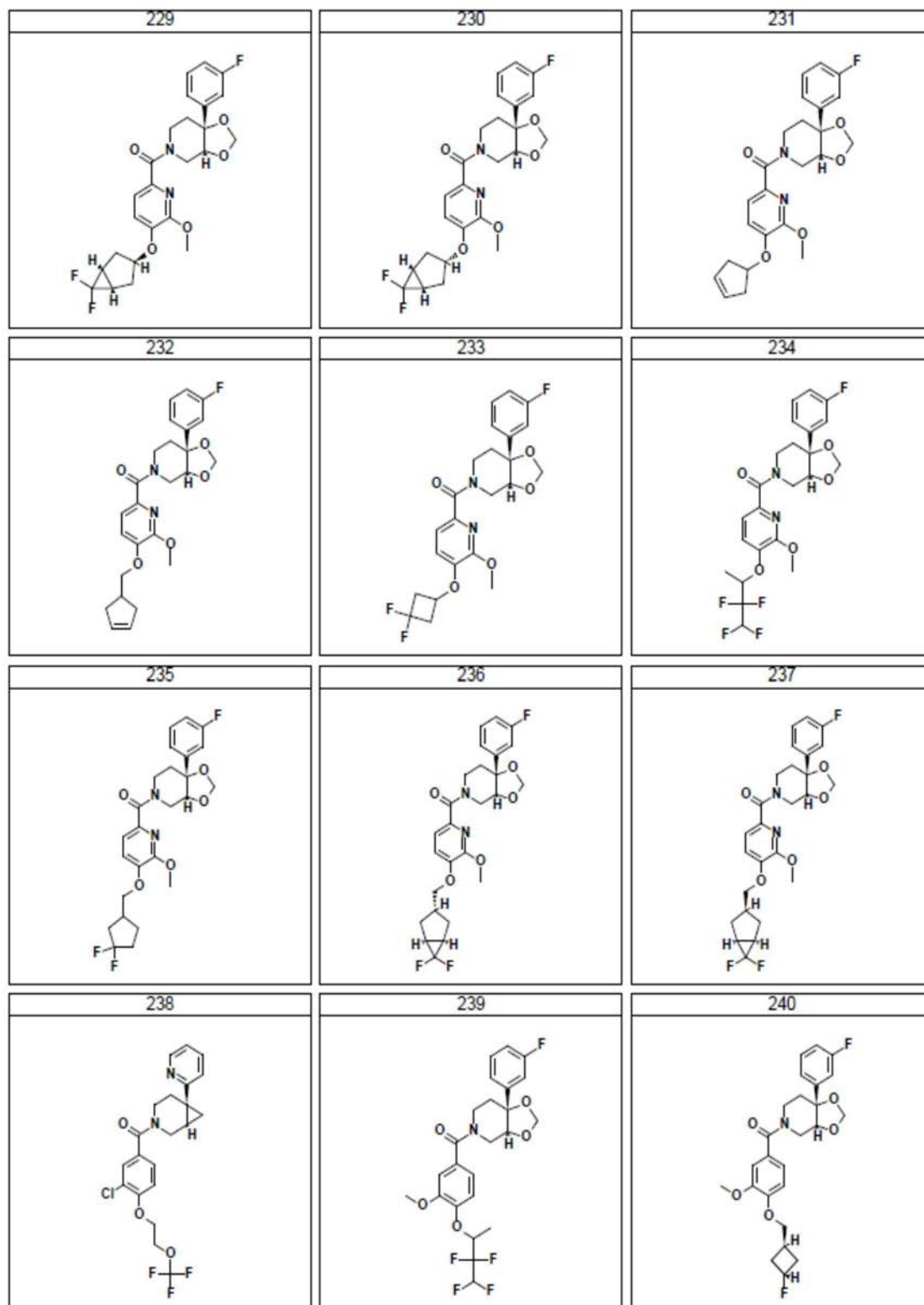
[0143]



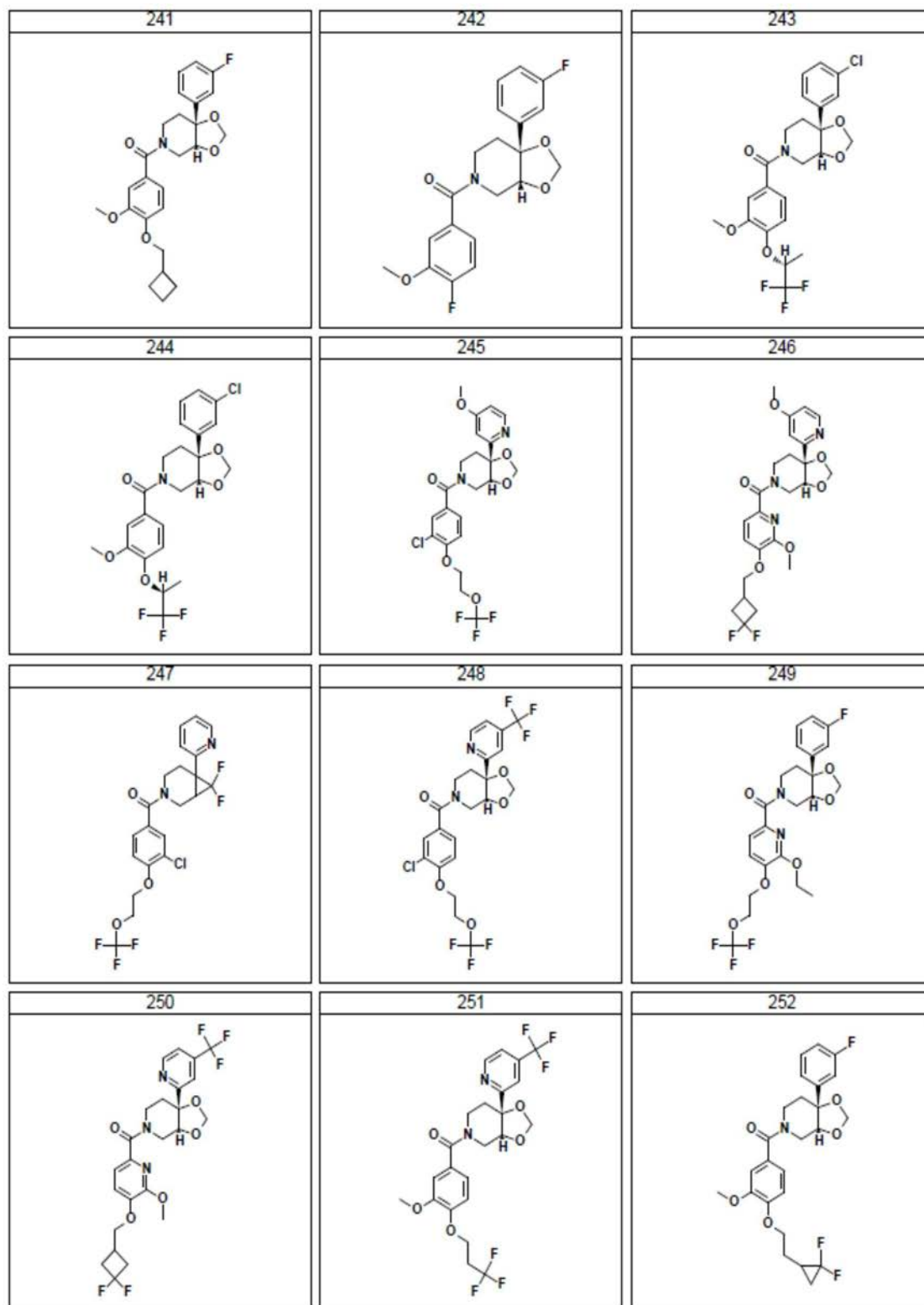
[0144]



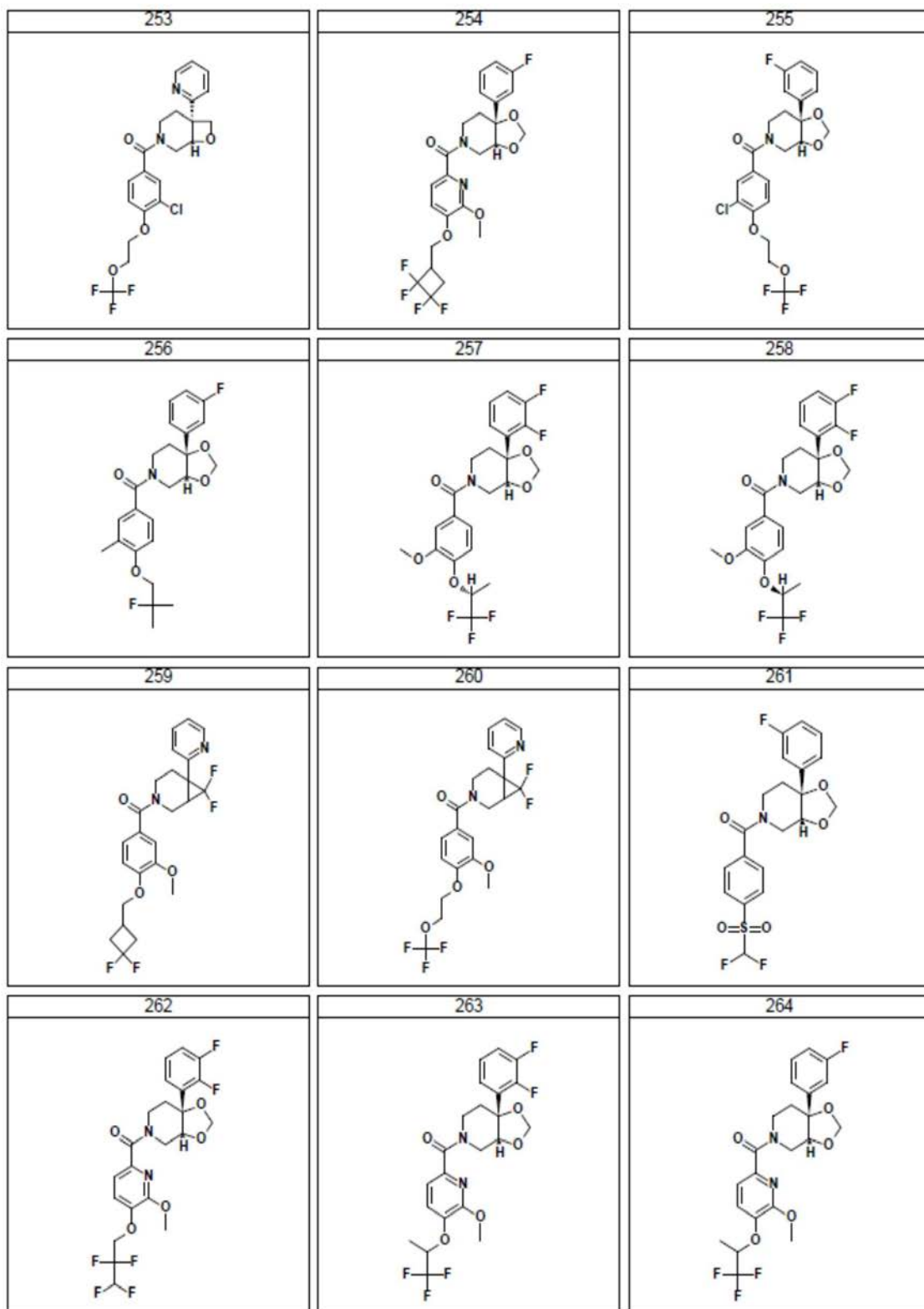
[0145]



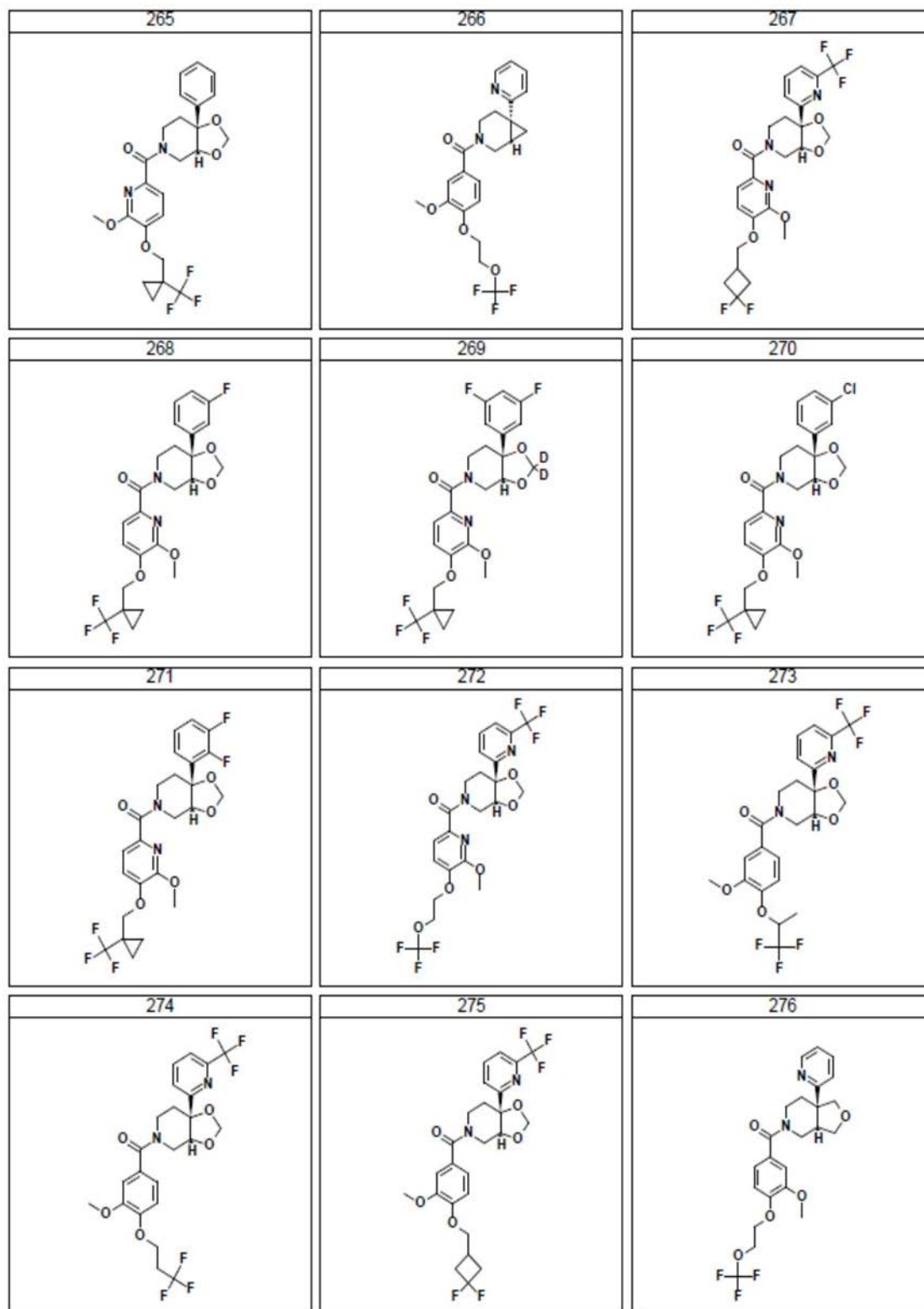
[0146]



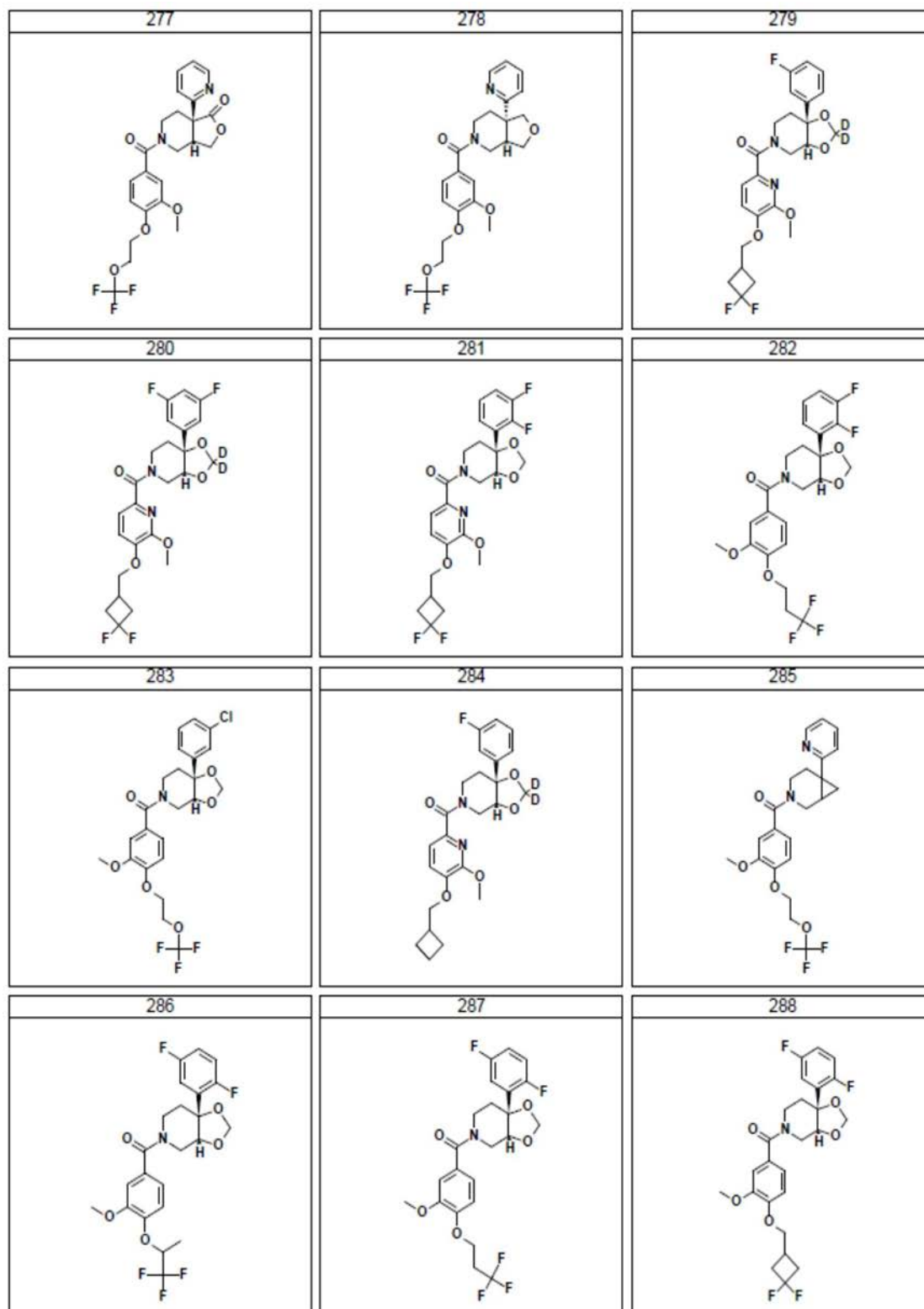
[0147]



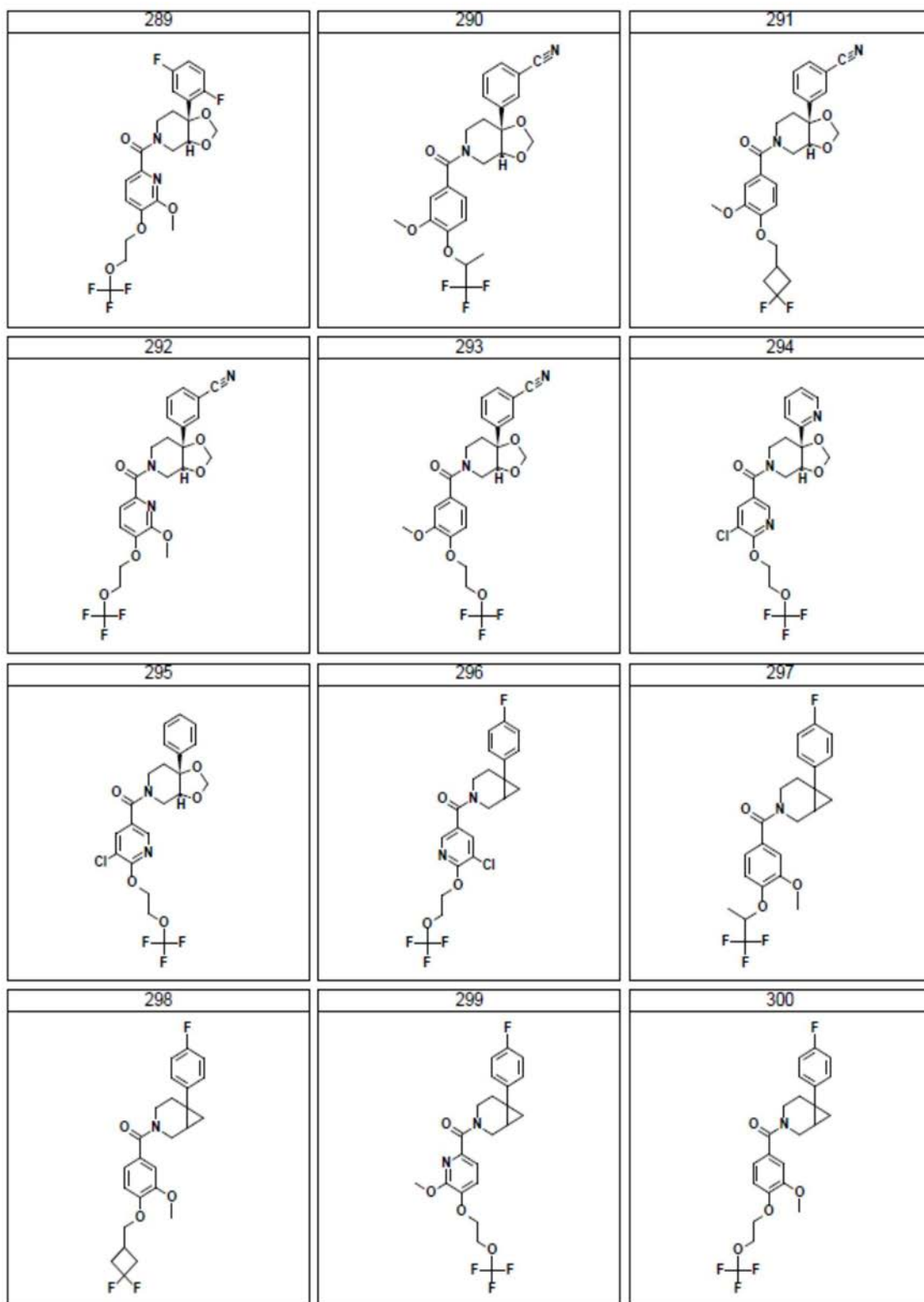
[0148]



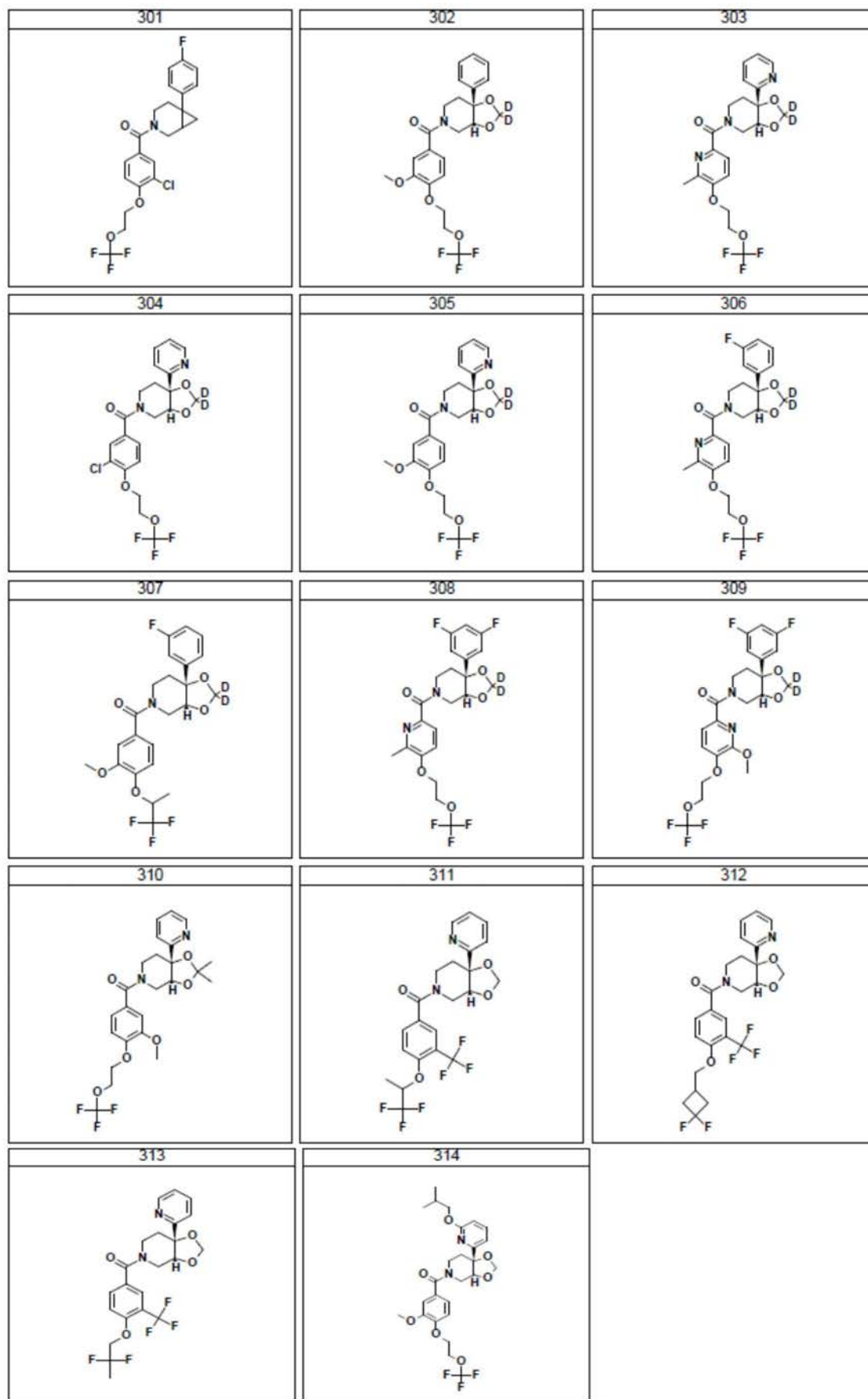
[0149]



[0150]

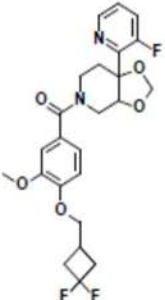
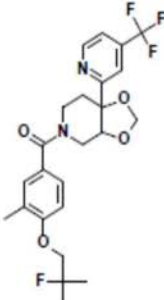
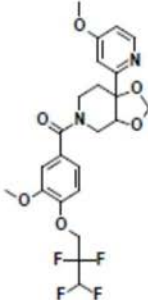
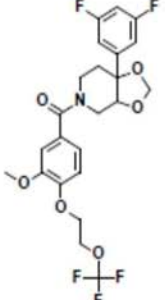
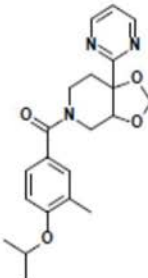
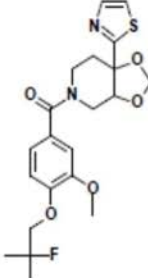
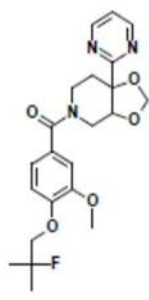
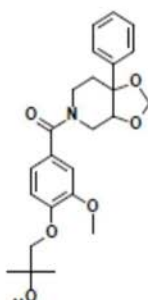
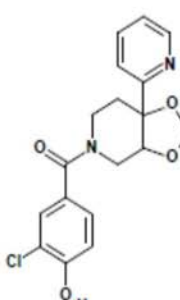
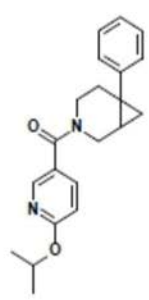
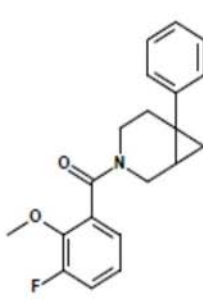
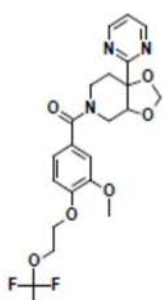


[0151]



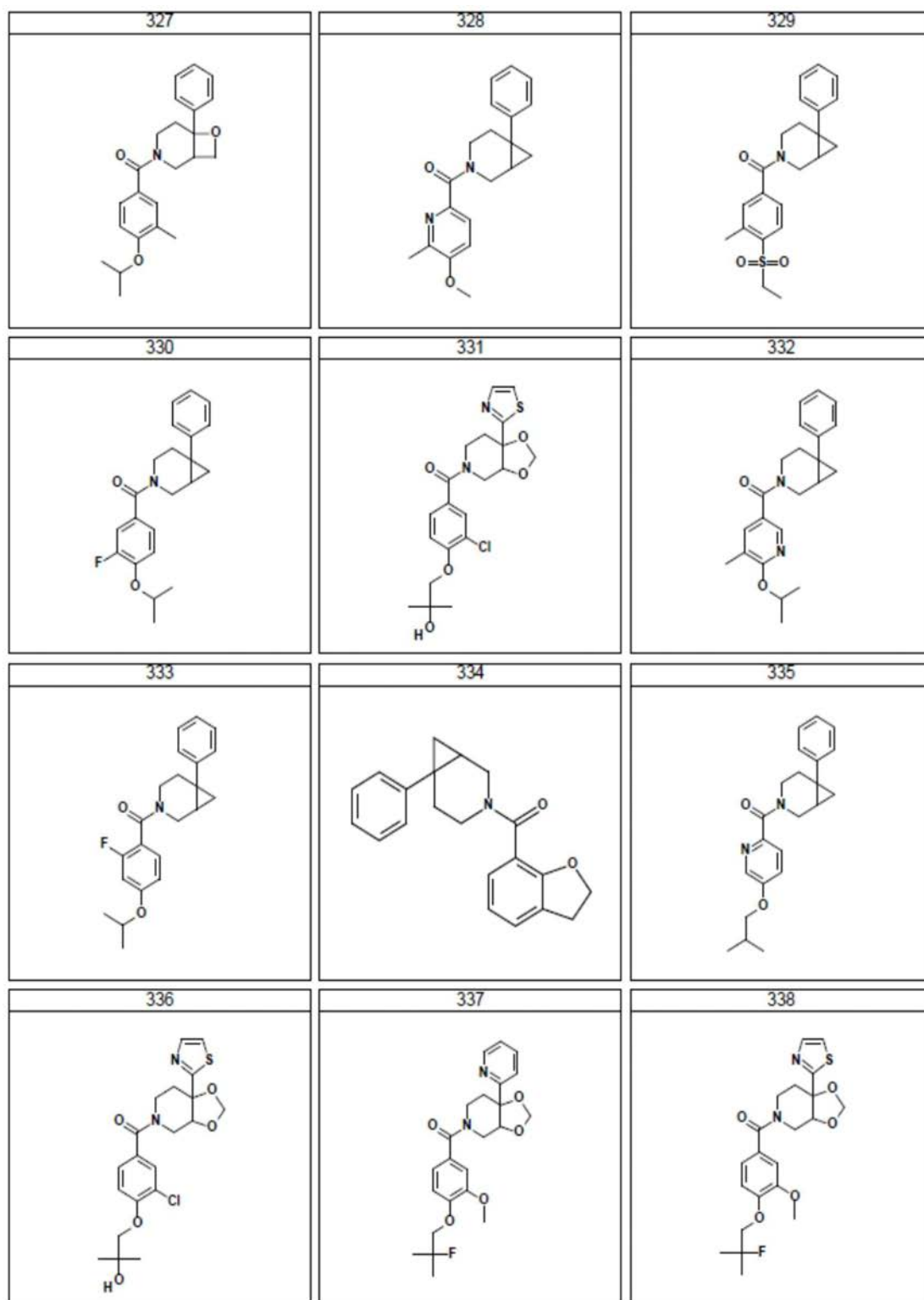
[0152] 在另一个实施方案中,所述化合物可以作为表2的对映异构体的外消旋混合物存在:

[0153] 表2

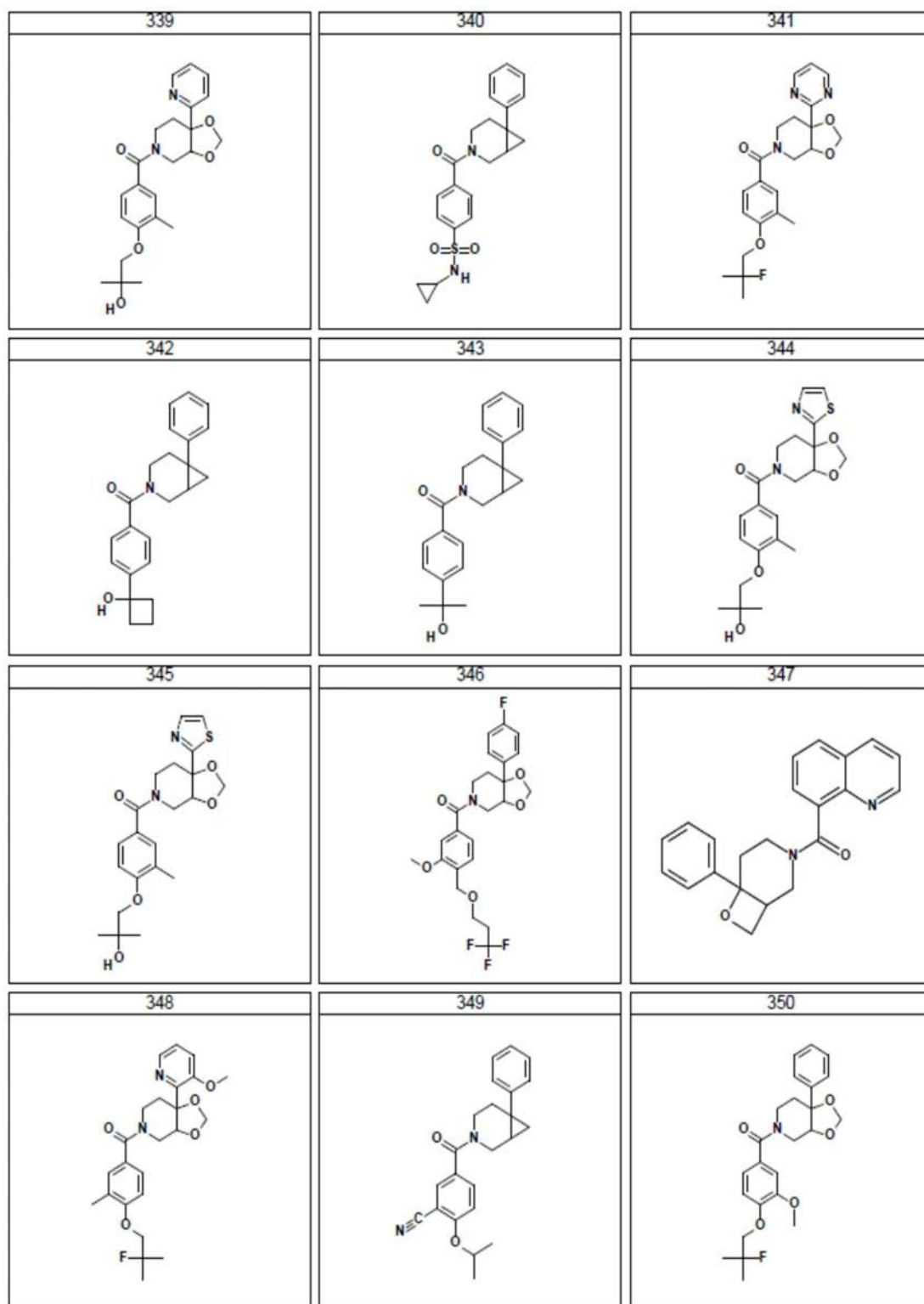
<p>315</p> 	<p>316</p> 	<p>317</p> 
<p>318</p> 	<p>319</p> 	<p>320</p> 
<p>321</p> 	<p>322</p> 	<p>323</p> 
<p>324</p> 	<p>325</p> 	<p>326</p> 

[0154]

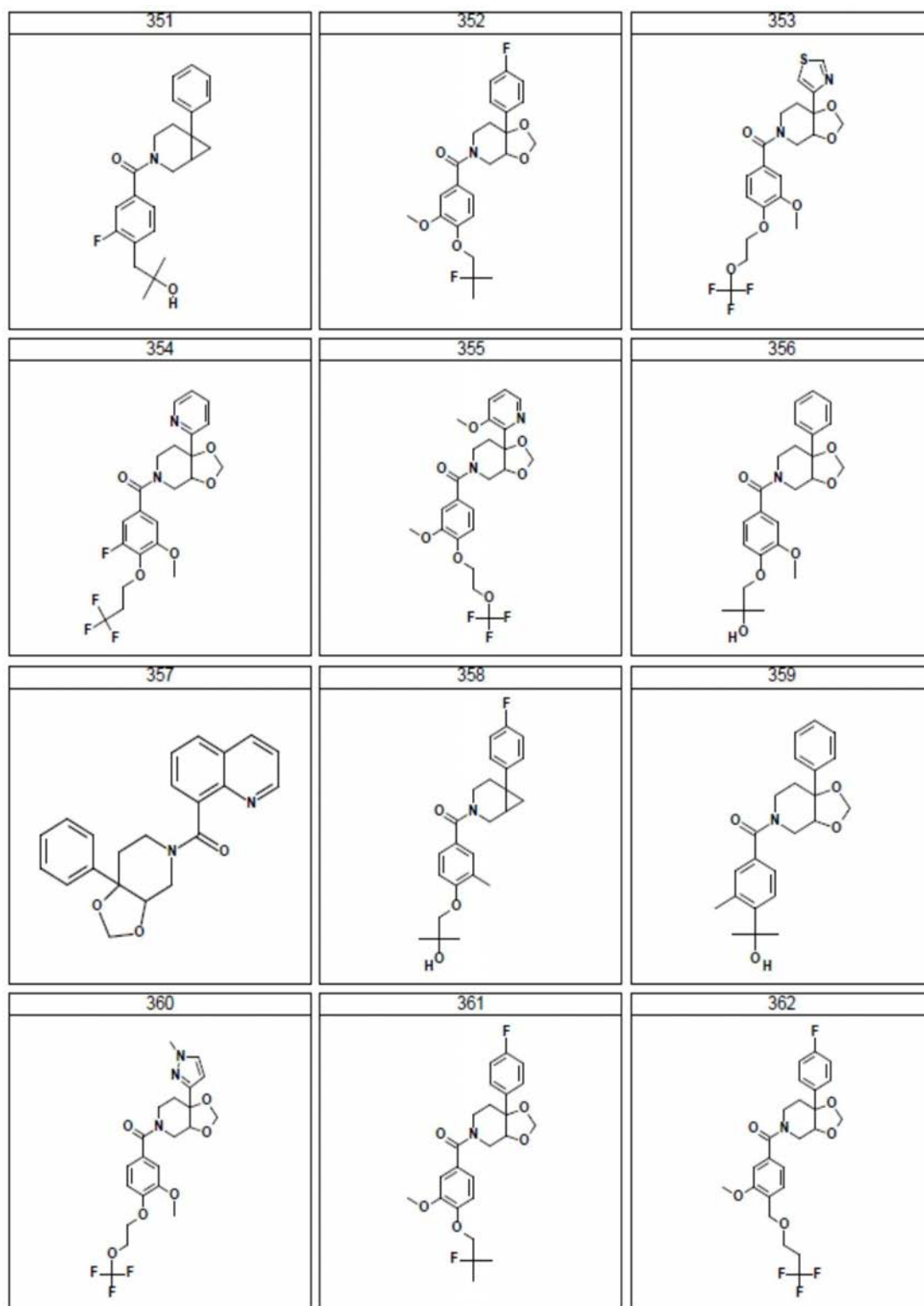
[0155]



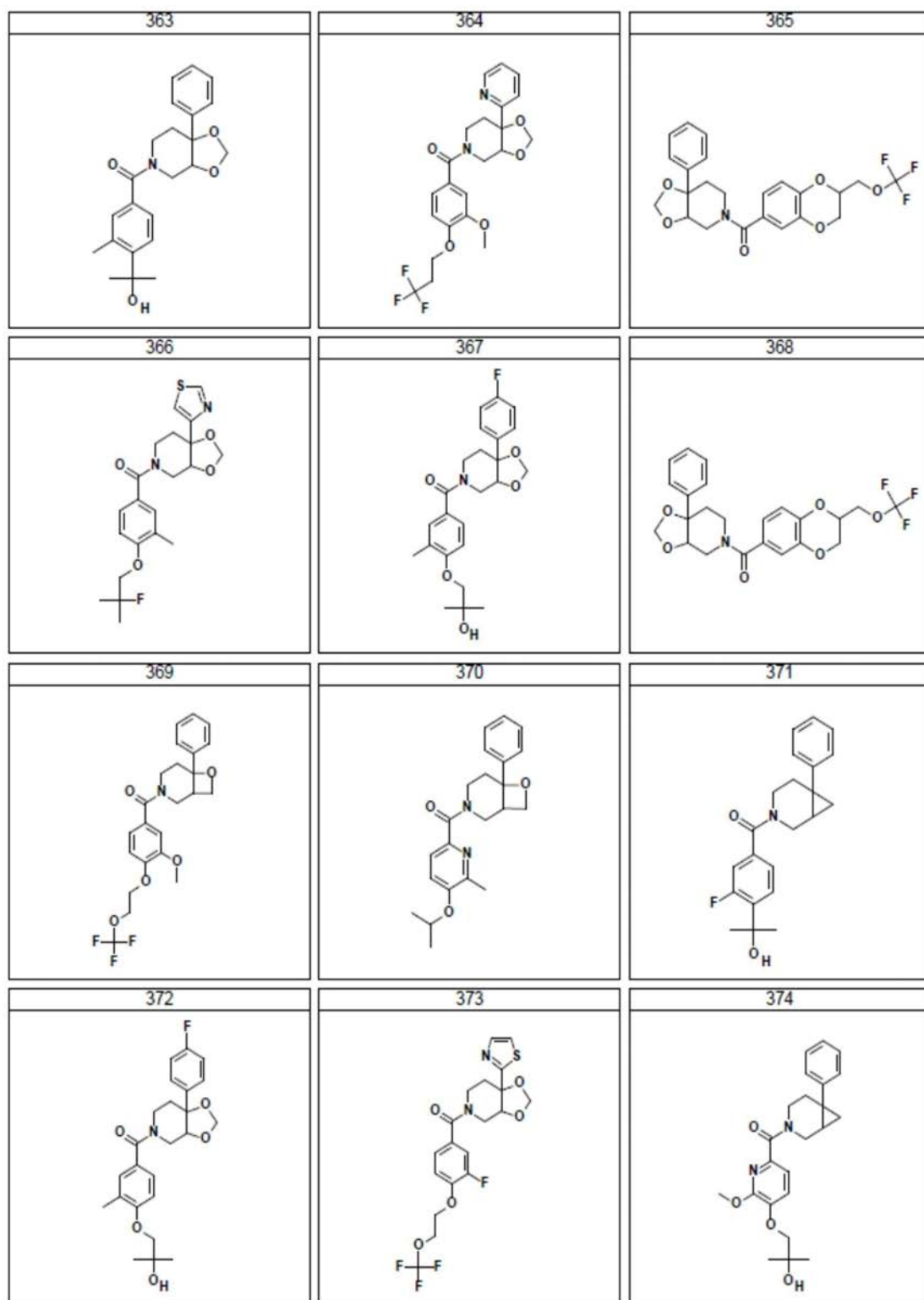
[0156]



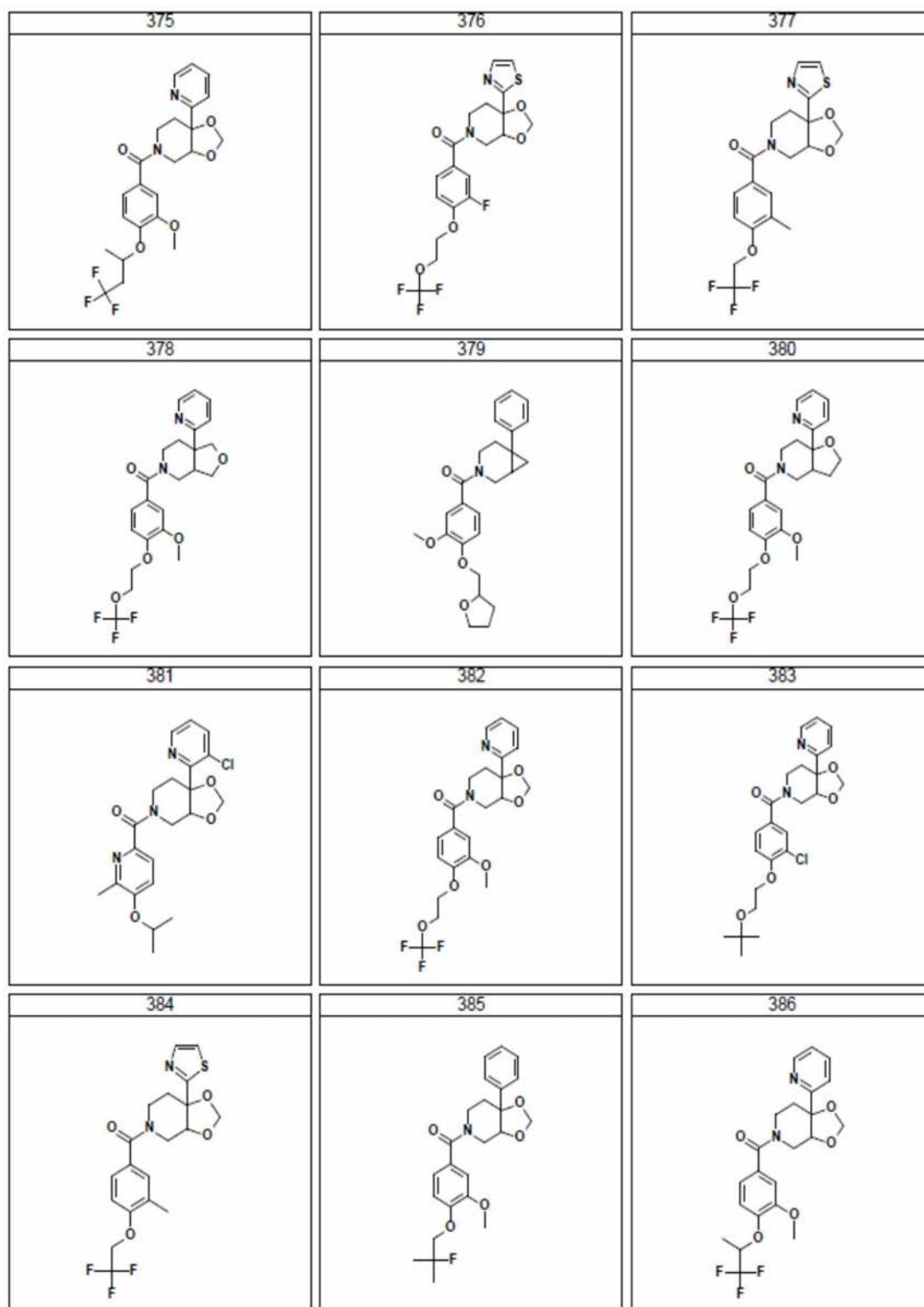
[0157]



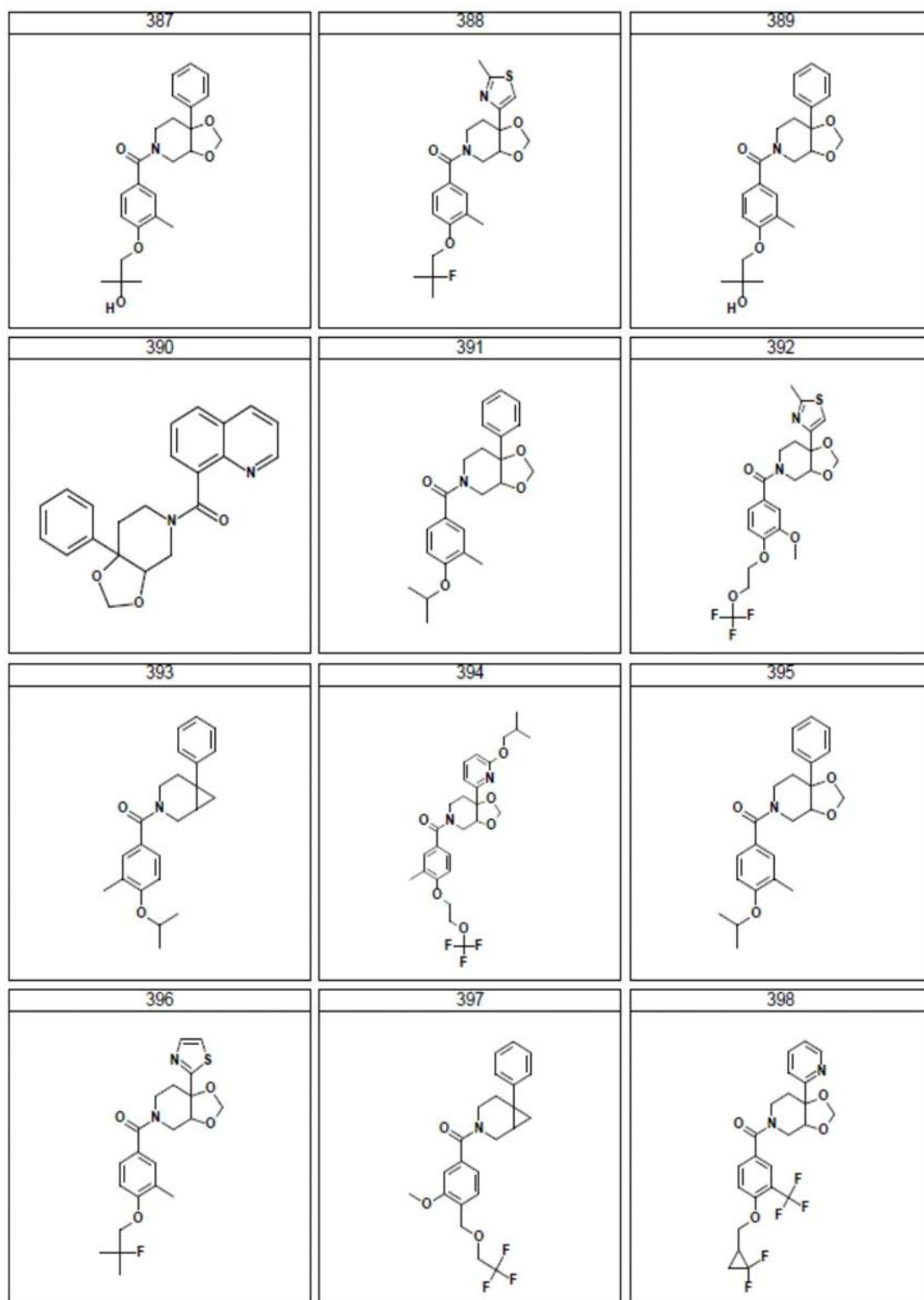
[0158]



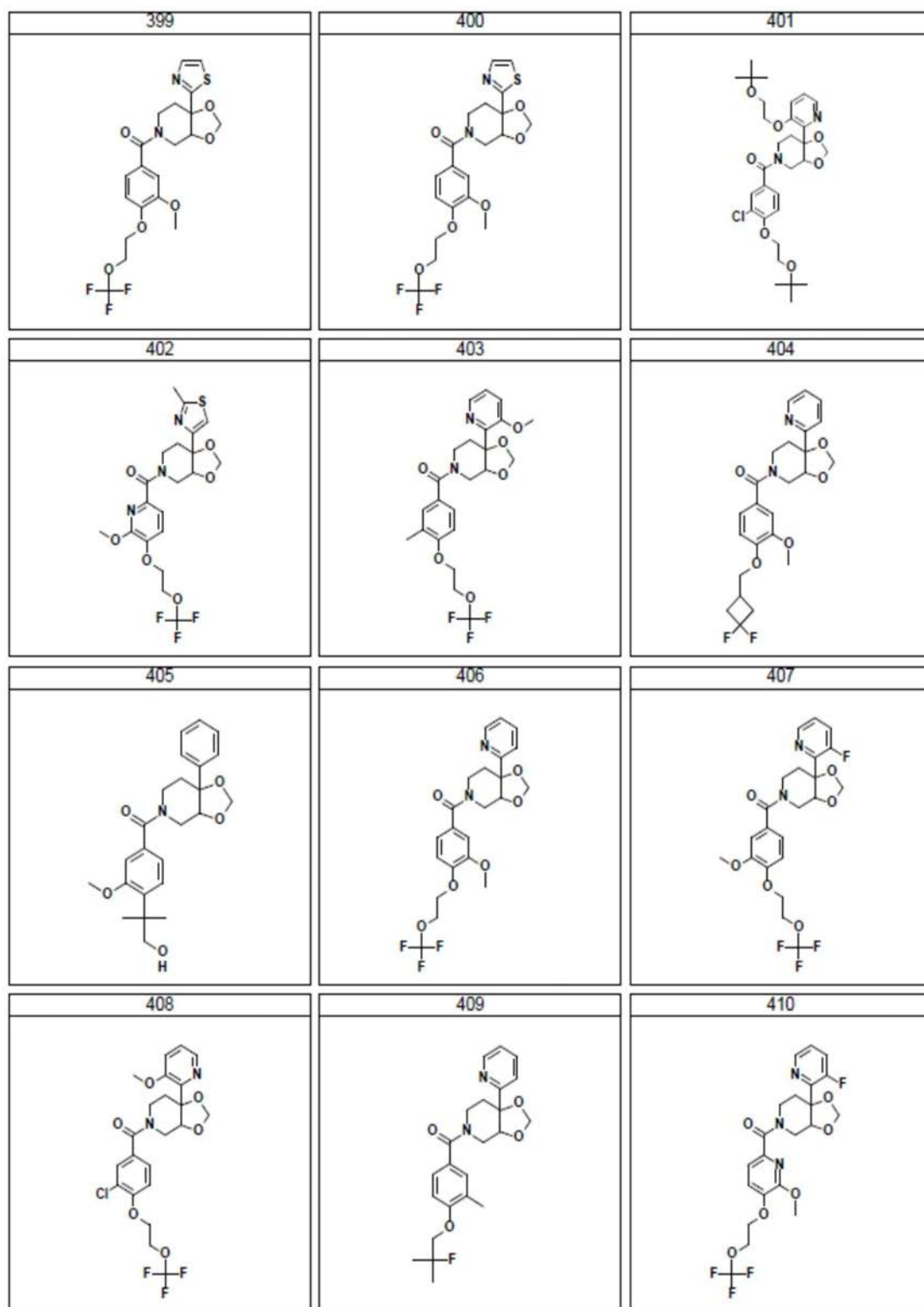
[0159]



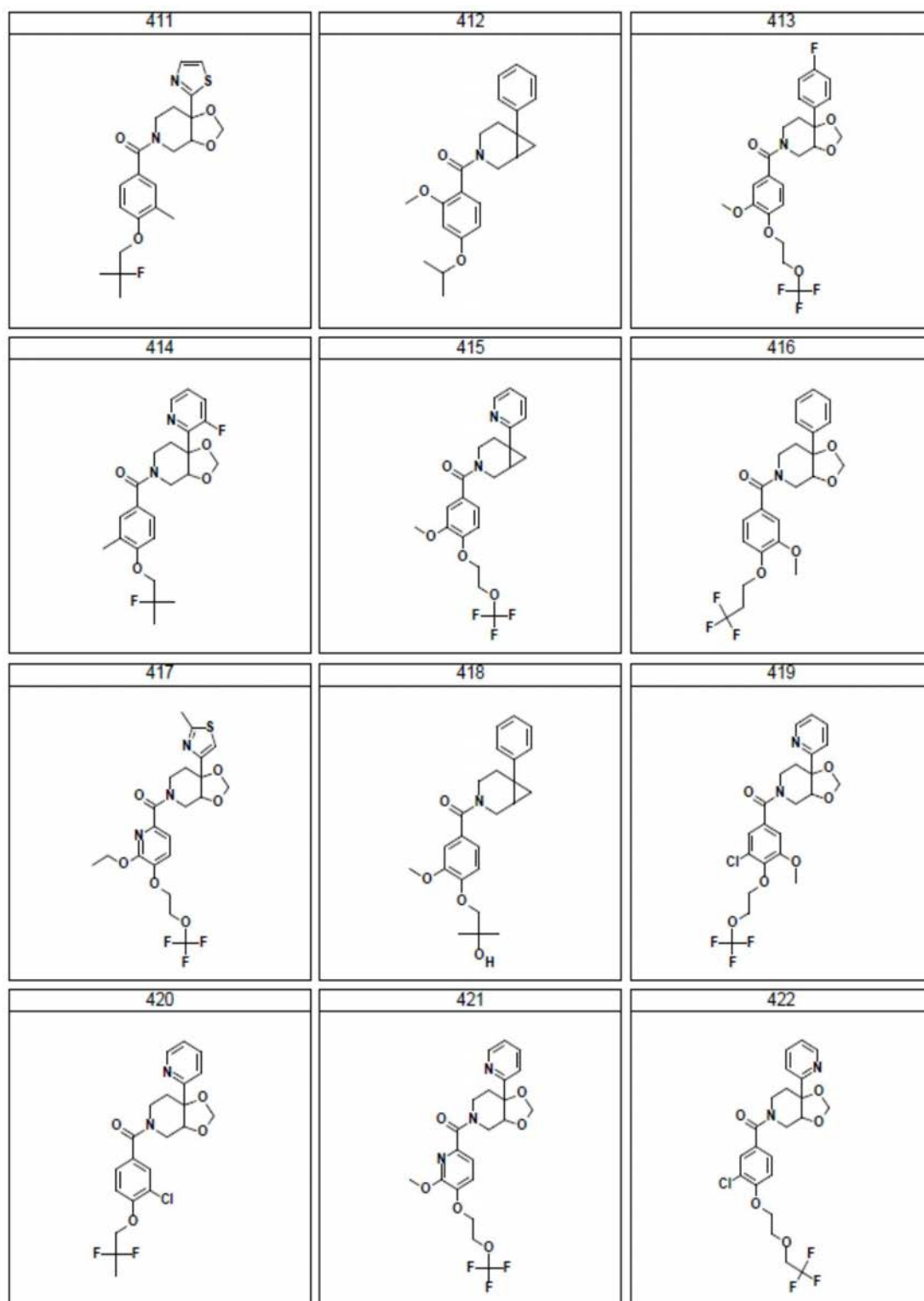
[0160]



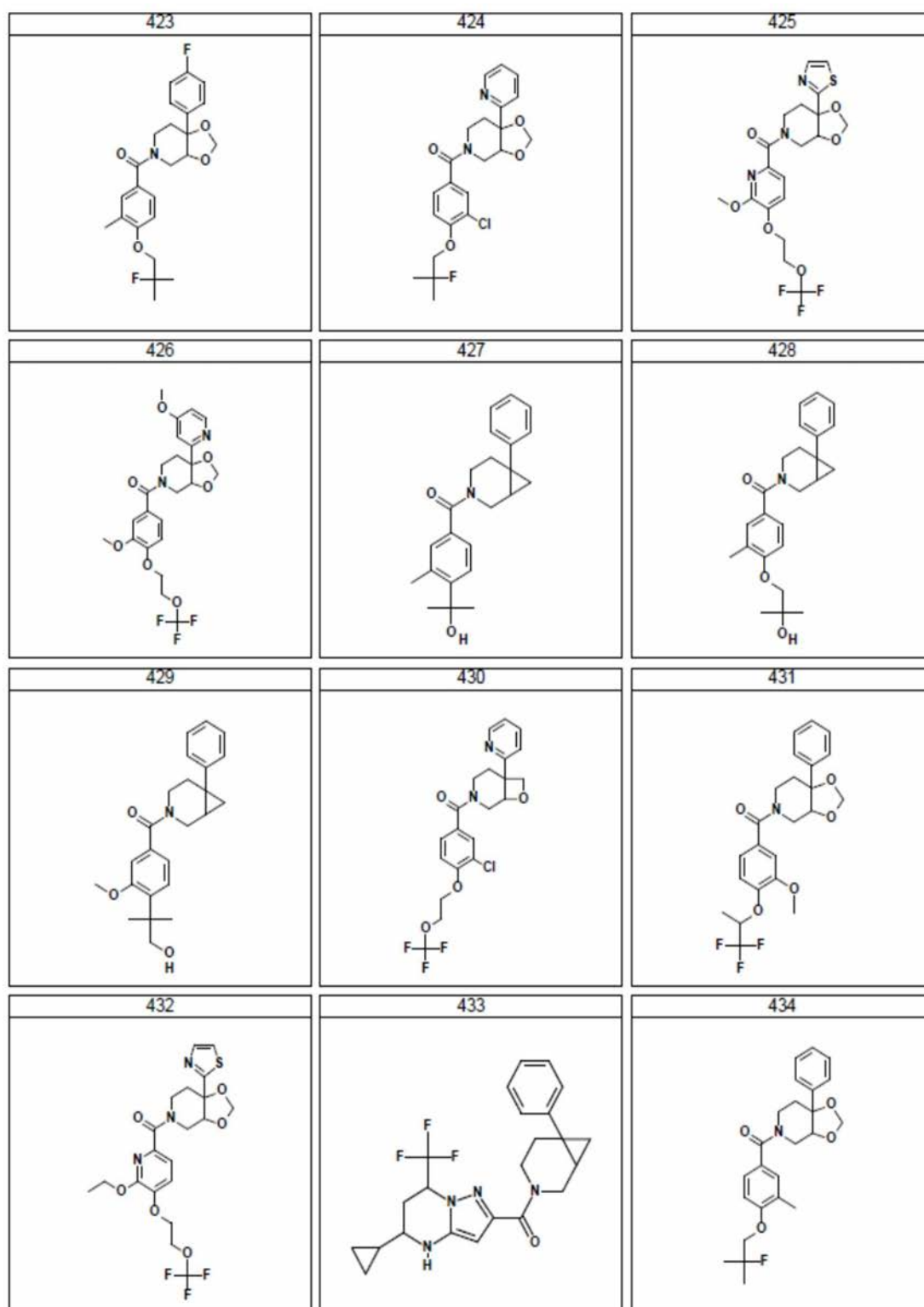
[0161]



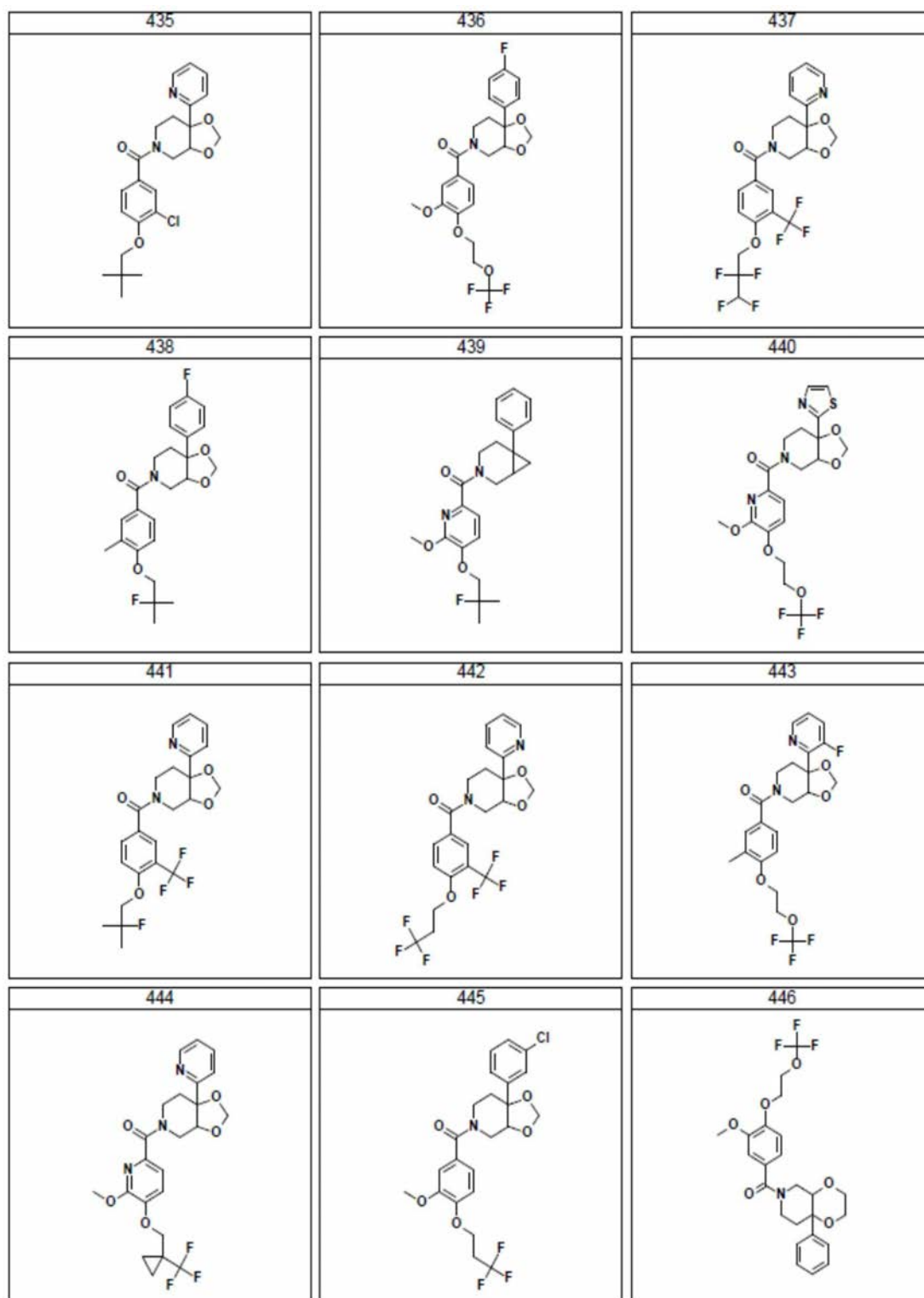
[0162]



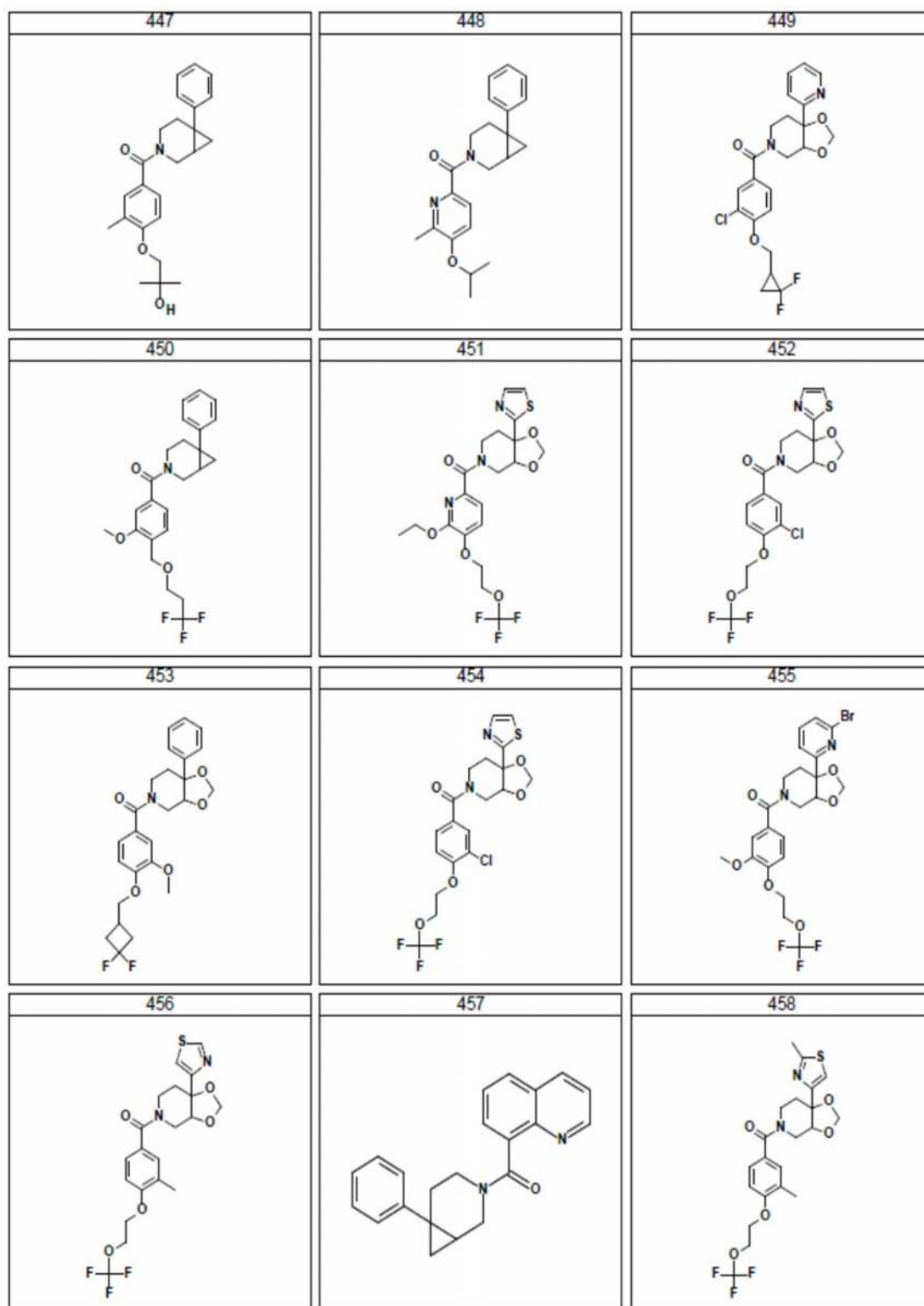
[0163]



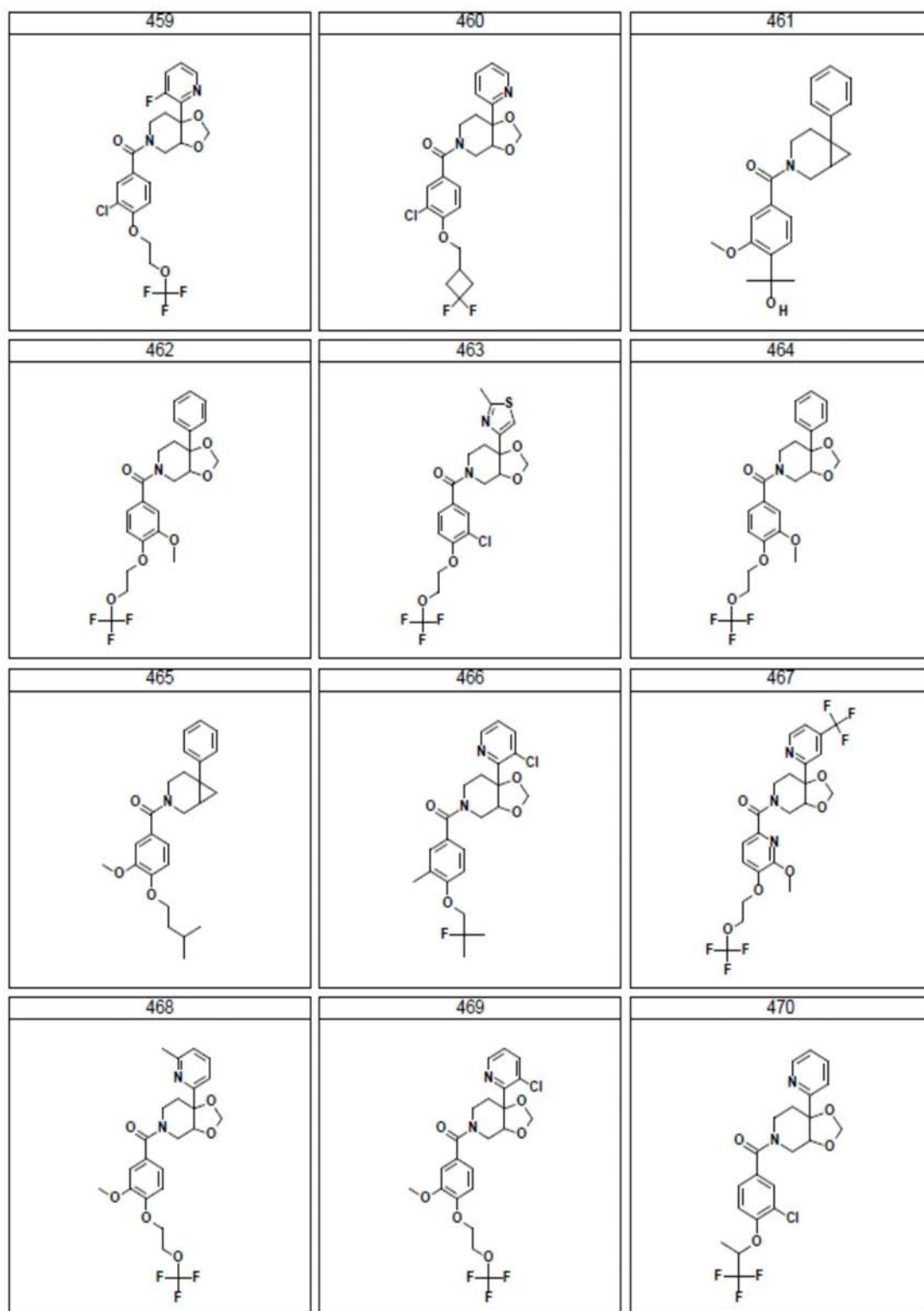
[0164]



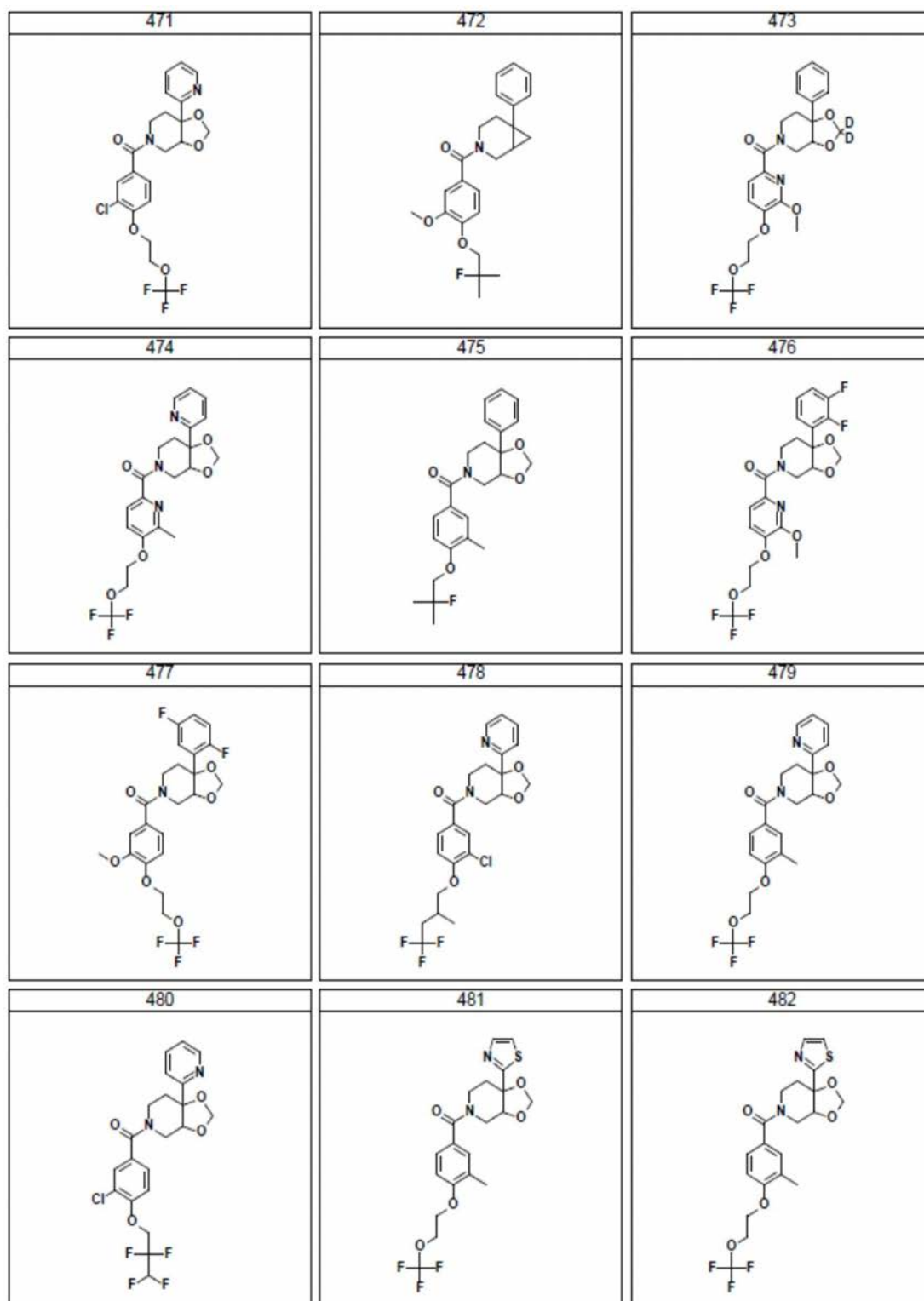
[0165]



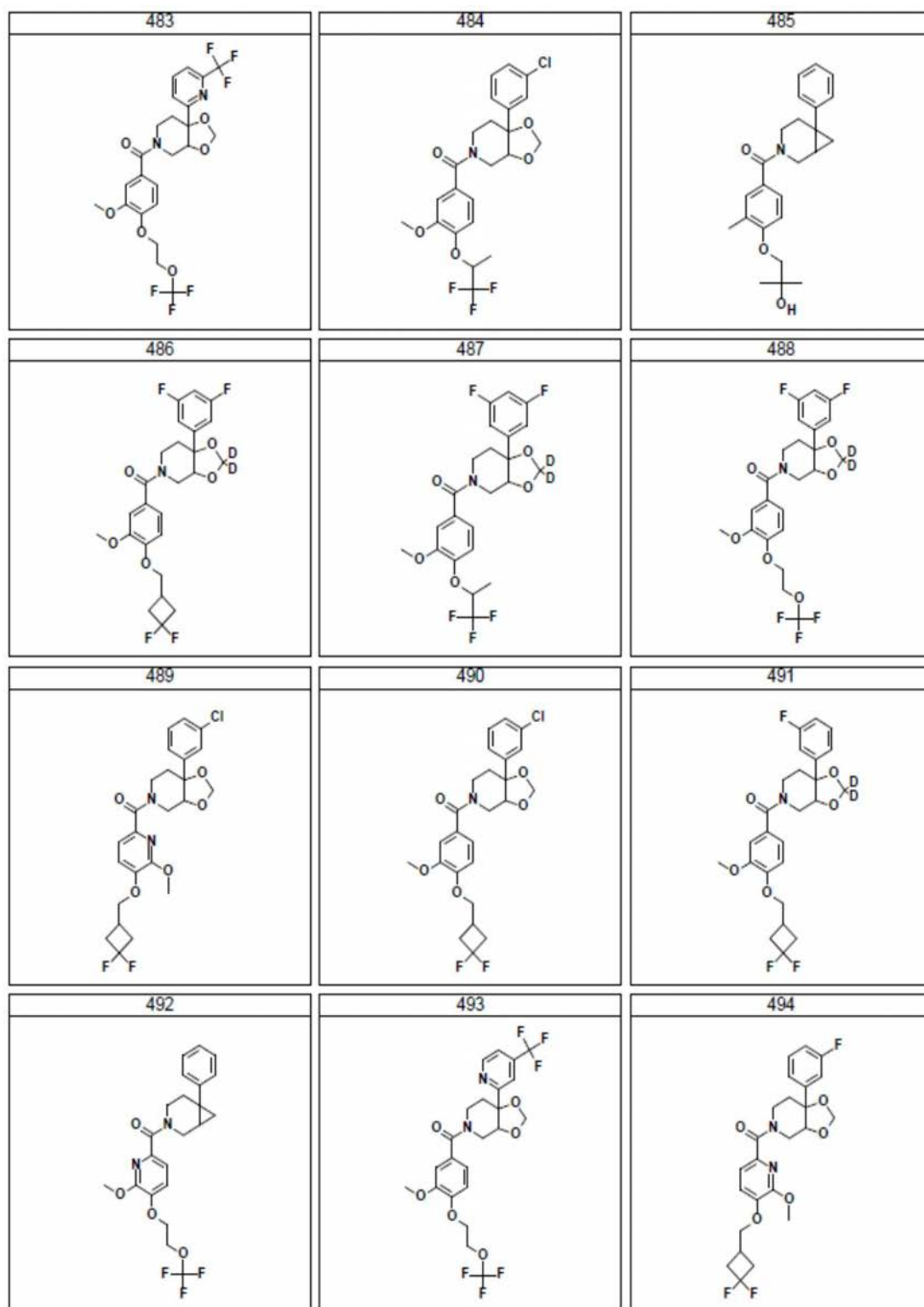
[0166]



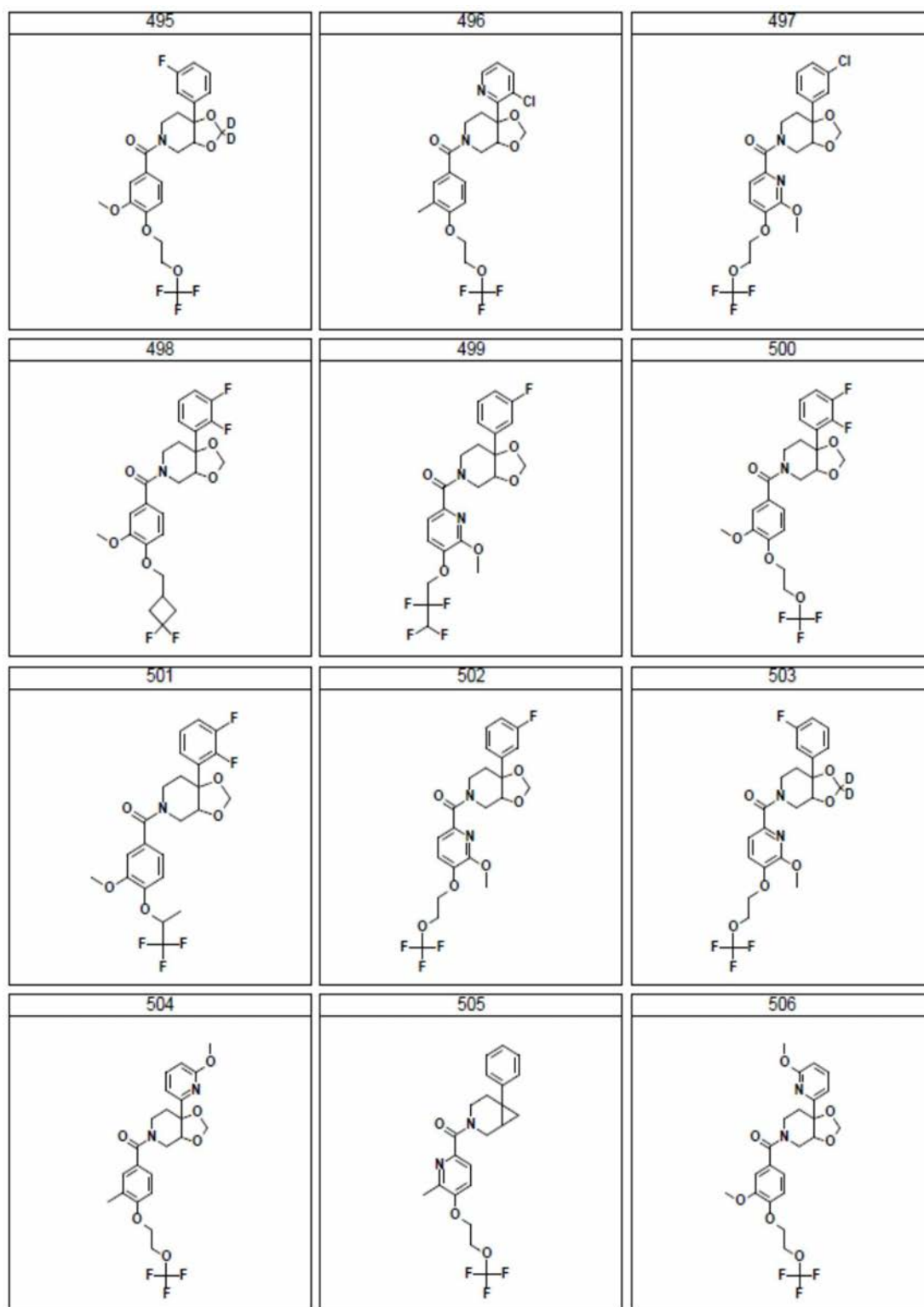
[0167]



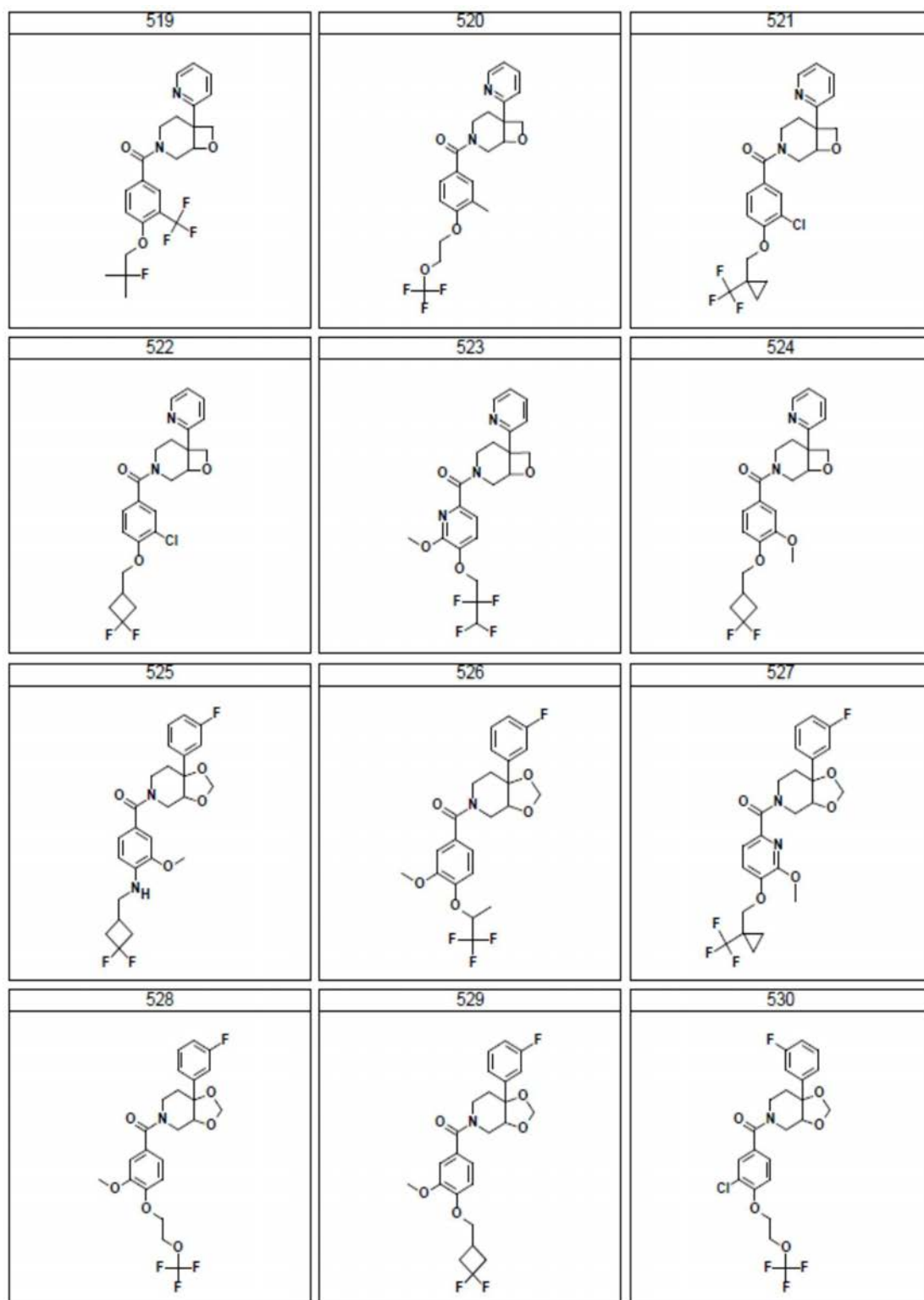
[0168]



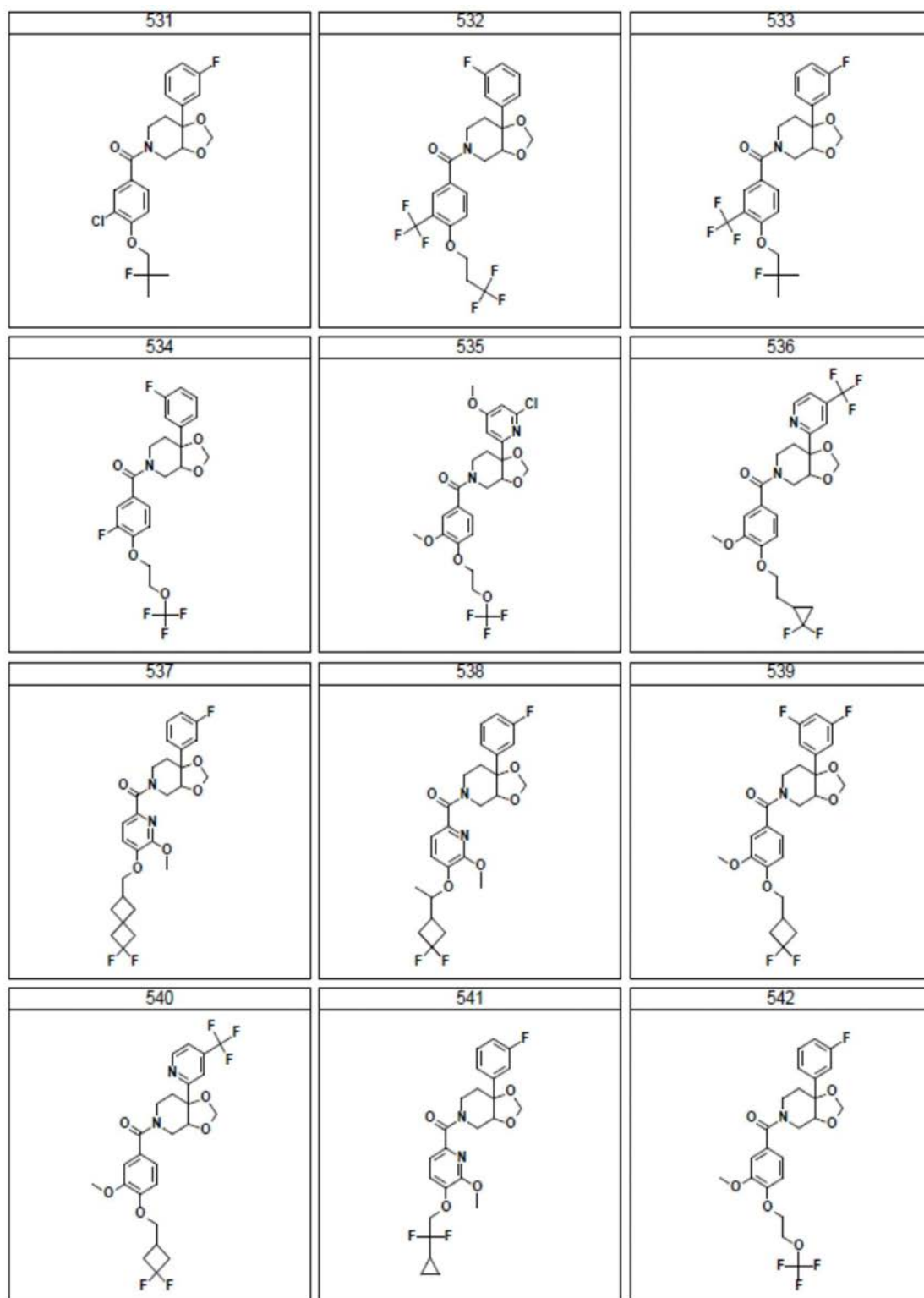
[0169]



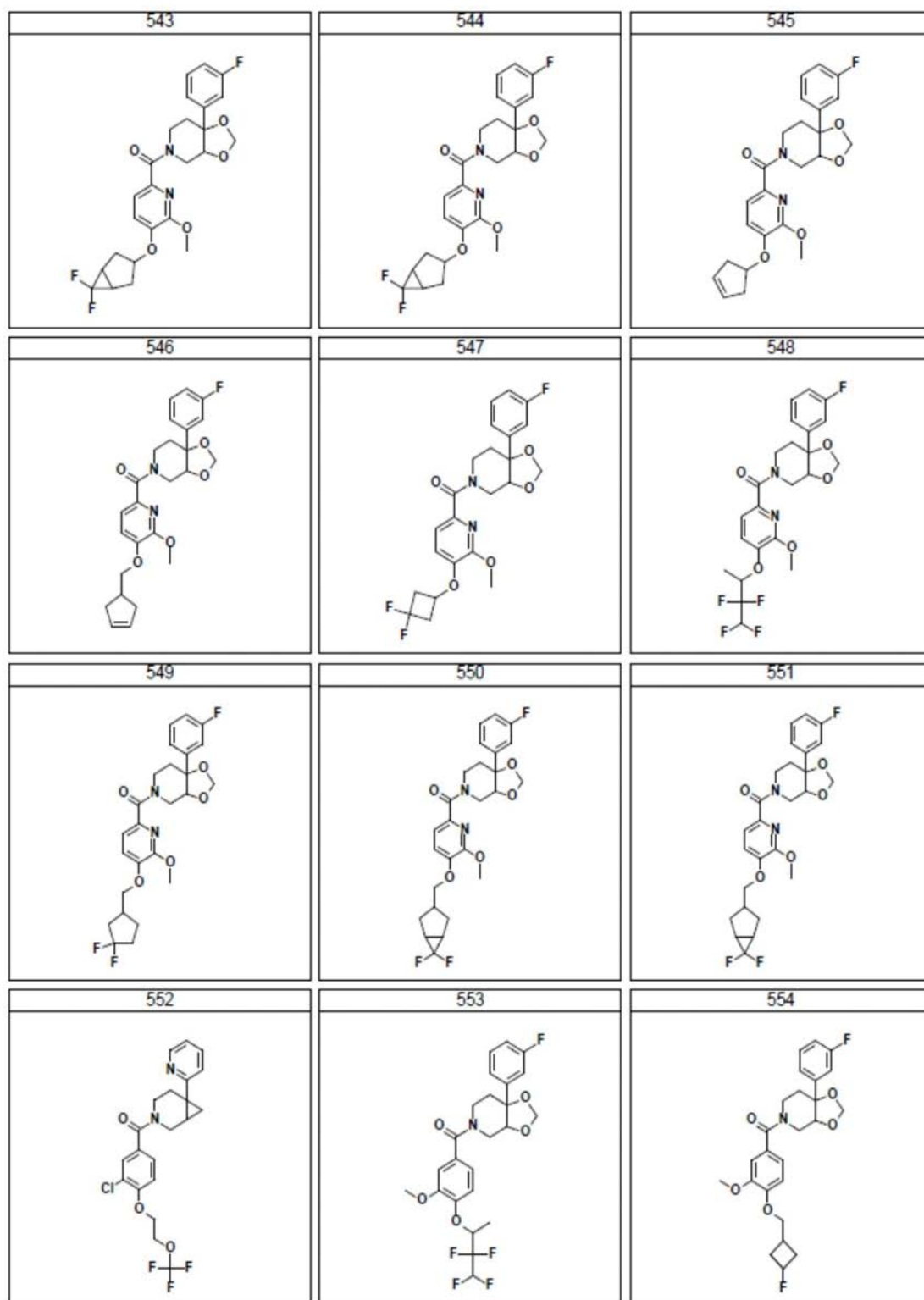
[0171]



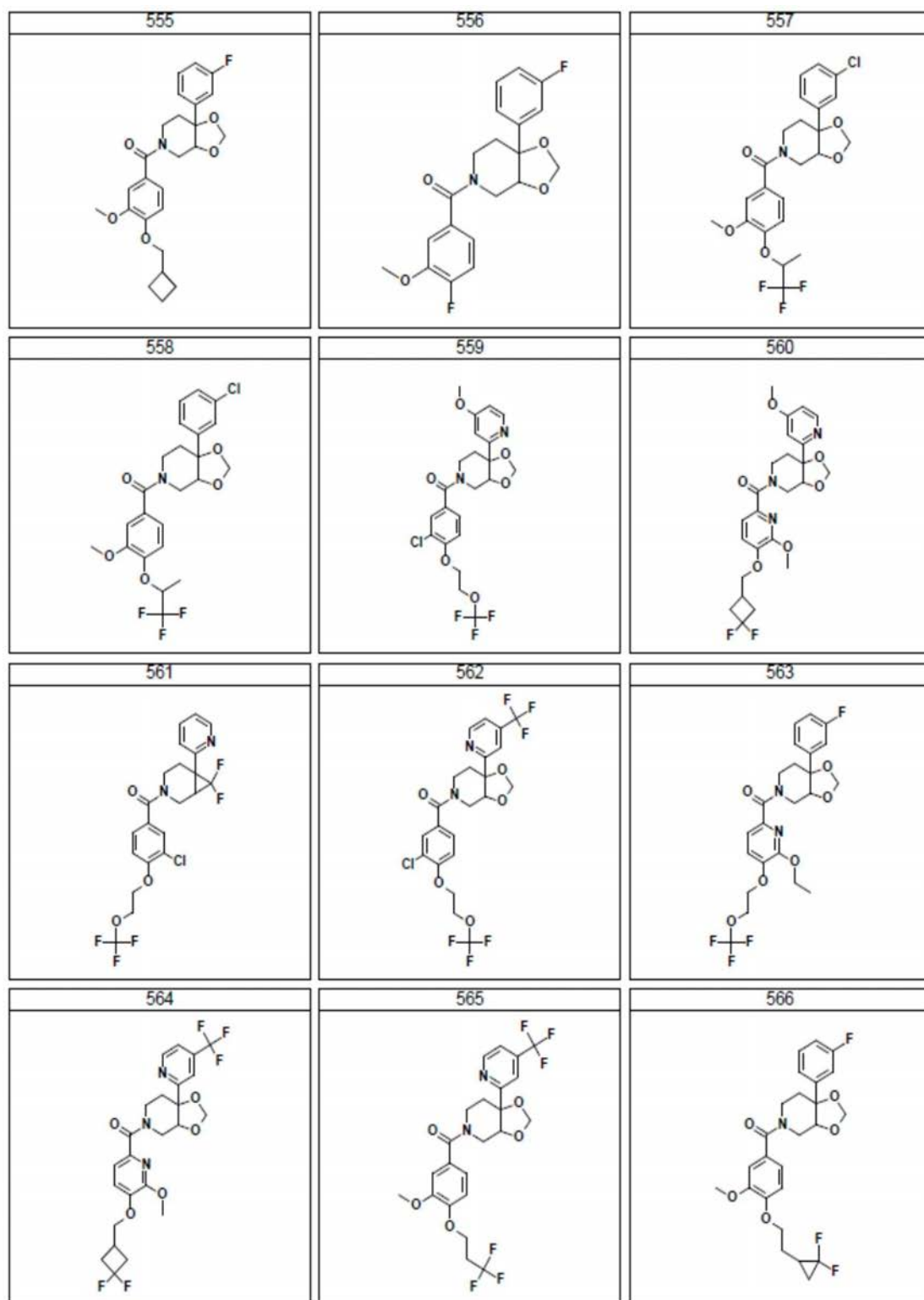
[0172]



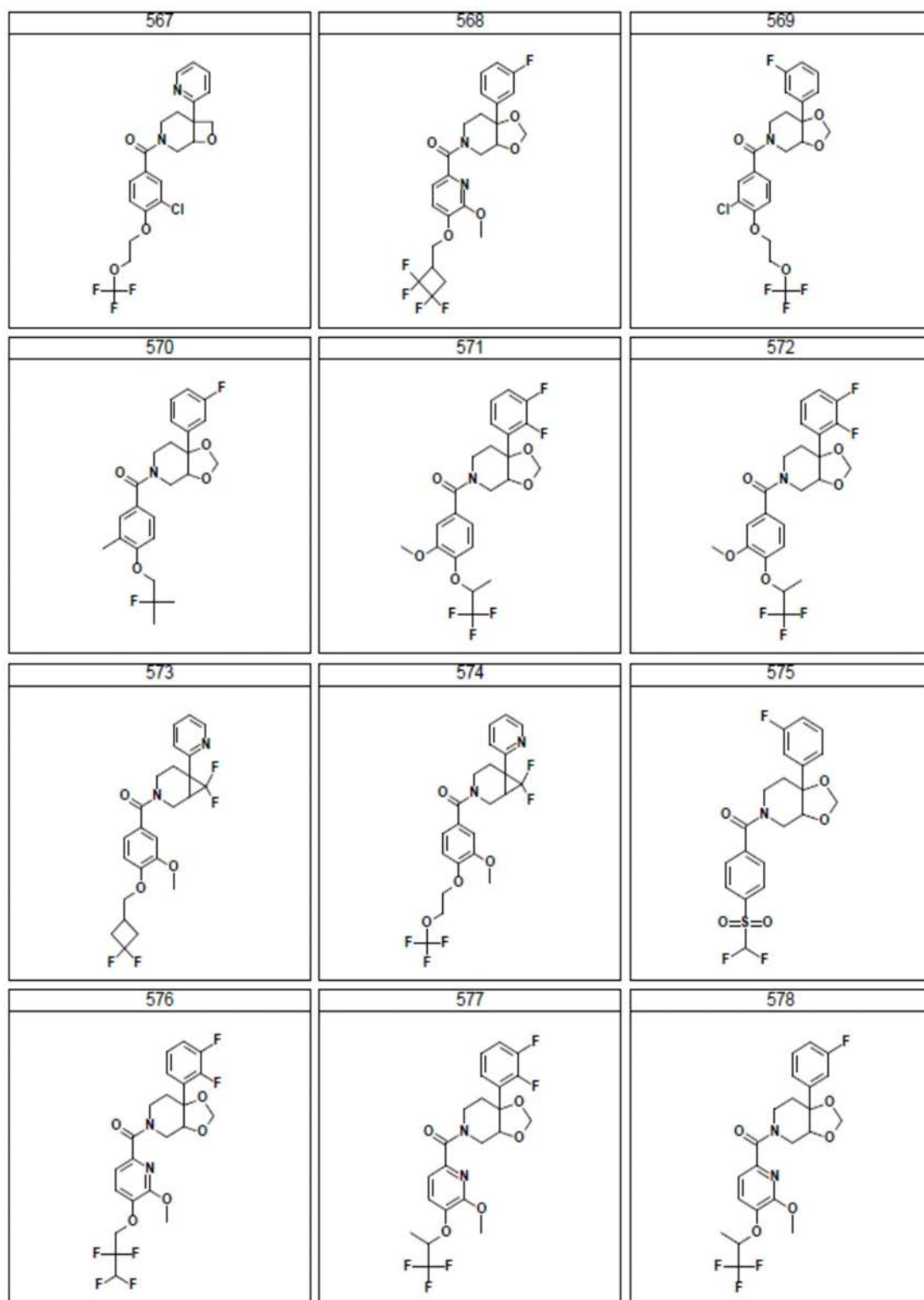
[0173]



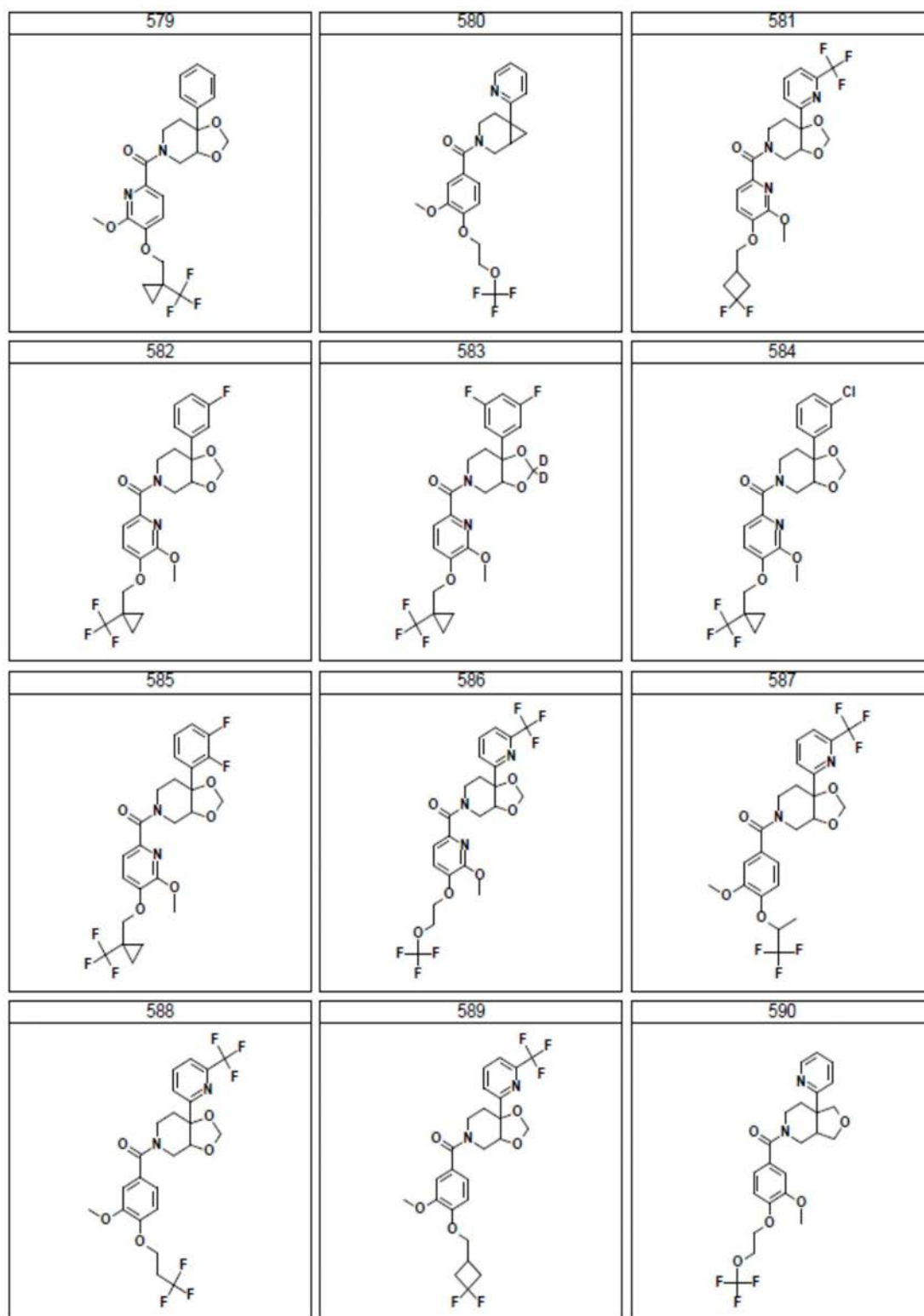
[0174]



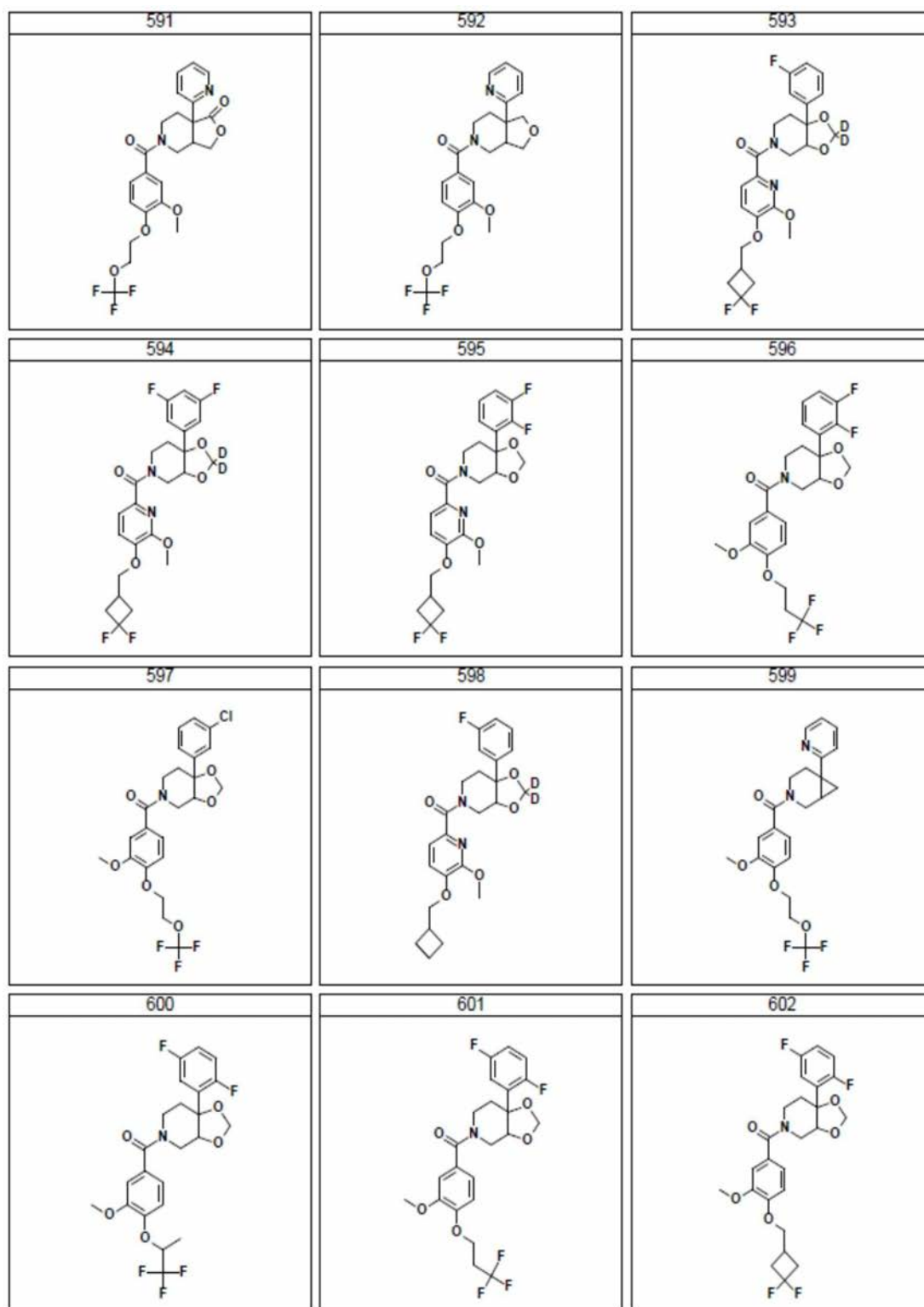
[0175]



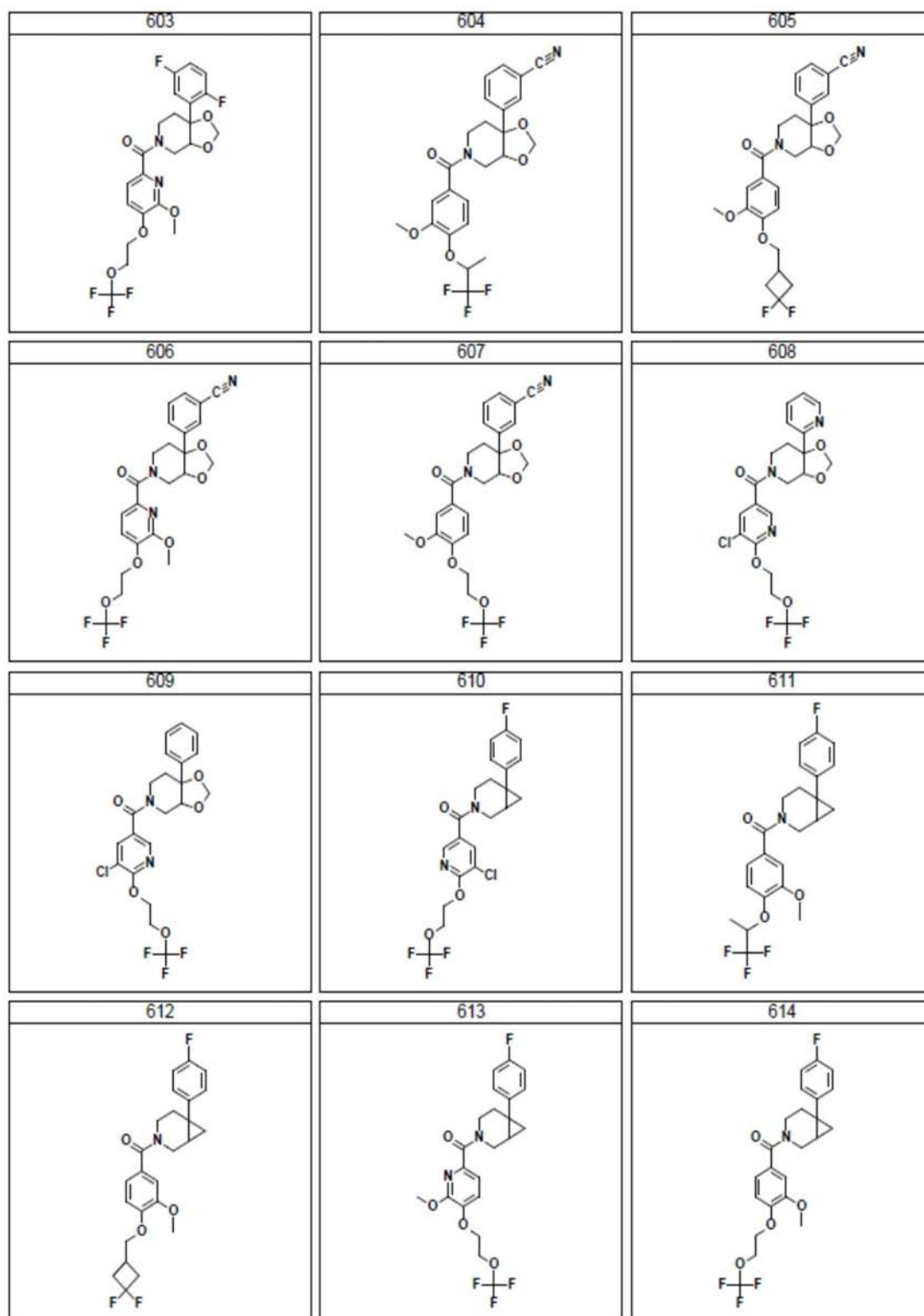
[0176]



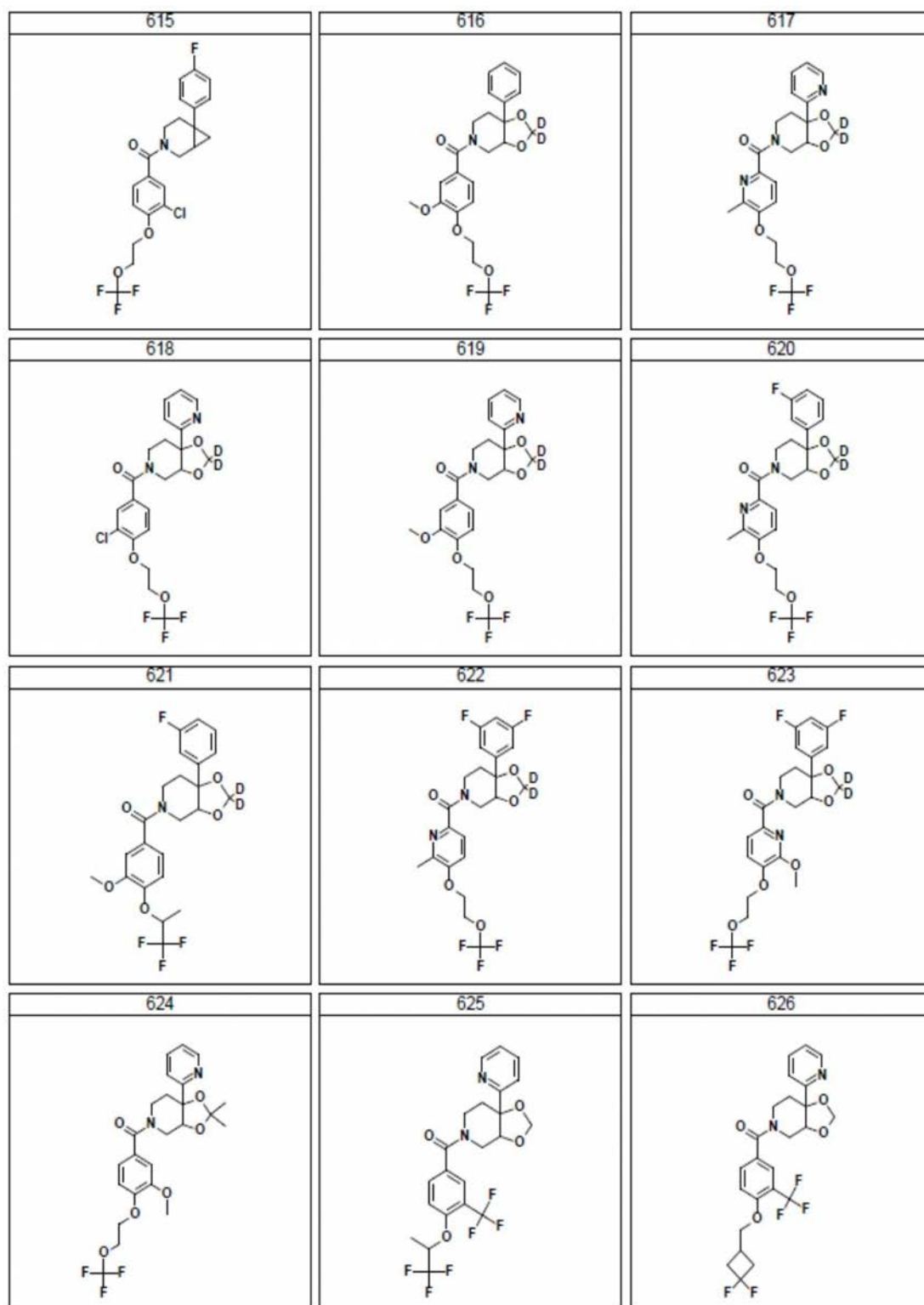
[0177]



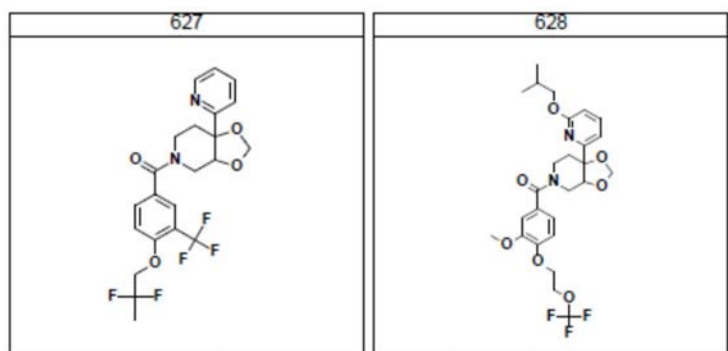
[0178]



[0179]



[0180]



[0181] 在另一个方面,本发明特征在于包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0182] 在另一个方面,本发明特征在于一种抑制患者或生物样品中的电压门控钠离子通道的方法,其包括向所述患者施用本发明的化合物或组合物,或使所述生物样品接触本发明的化合物或组合物。在另一个实施方案中,所述电压门控钠离子通道为NaV 1.7。

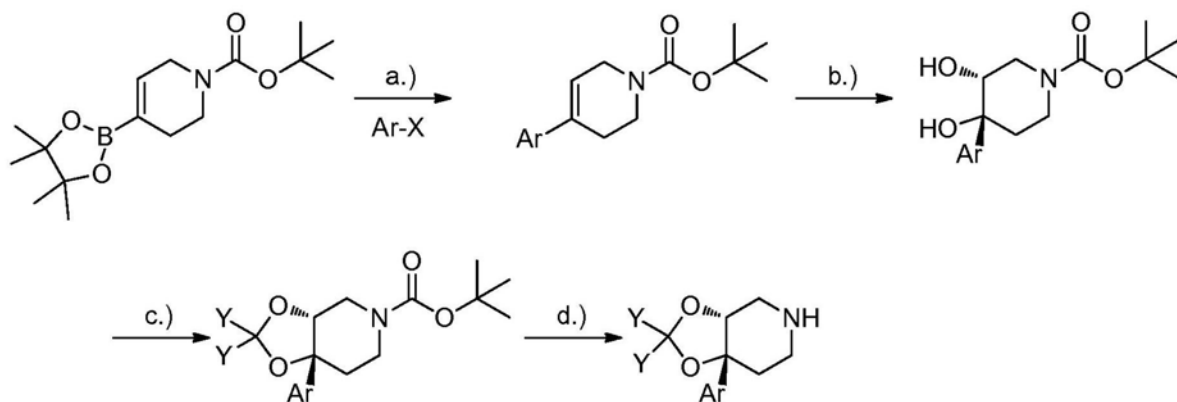
[0183] 在另一个方面,本发明特征在于一种治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度的方法:急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症、焦虑、抑郁症、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、贯穿性痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩侧索硬化、压力或运动诱发的绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常胃肠运动,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物或组合物。

[0184] 在另一个实施方案中,所述方法用于治疗患有下述病症的受试者的疼痛或减轻其严重程度的方法:股骨癌痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经性腰痛;神经性腰痛;肌筋膜痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏痛、腹痛;胰腺;IBS疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛,包括丛集性头痛;慢性和急性神经性疼痛,疱疹后神经痛;糖尿病性神经病变;HIV-相关神经病;三叉神经痛;Charcot-Marie Tooth神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛神经瘤;异位近侧和远侧放电;神经根病;化疗诱发的神经性疼痛;放疗诱发的神经性疼痛;乳房切除术后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑性疼痛;复杂性区域疼痛综合征;幻肢痛;难治性疼痛;急性疼痛、急性术后痛;急性肌骨痛疼痛;关节痛;机械性腰痛;颈痛;腱炎;损伤/运动疼痛;急性内脏痛、腹痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气;胸痛;心痛;骨盆痛、肾绞痛;急性分娩疼痛、产痛;剖腹产术疼痛;急性炎症;烧伤和创伤疼痛;急性间歇痛、子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血;急性胰腺炎;突破性疼痛;口面部疼痛,包括鼻窦炎疼痛、牙痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症疼痛;麻风病疼痛;白塞氏(Behcet)病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎疼痛;Guillain-Barre疼痛;腿和活动脚趾疼痛;Haglund综合征;红斑性肢痛;法布里氏疾病疼痛;膀胱和泌尿生殖器疾病,包括尿失禁;疼痛膀胱综合征;间质性膀胱炎(IC);前列腺炎;复杂性区域疼痛综合征(CRPS),I型和II型;广泛传播性疼痛、阵发性剧痛症、搔痒症、耳鸣或绞痛诱发的疼痛。

[0185] 使用下列方法可以容易地制备本发明的化合物。下文方案1至方案15中举例说明的是用于制备本发明化合物的方法。

[0186] 方案1

[0187]

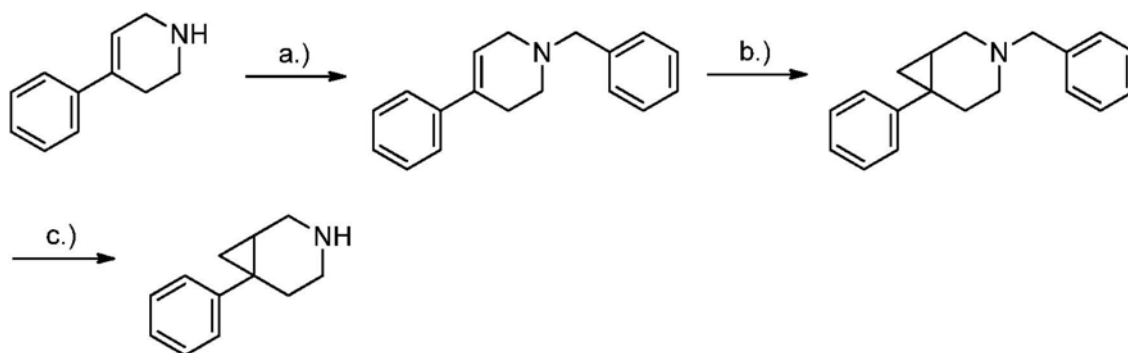


[0188] X=卤素阴离子, Y=H, D

[0189] a.) Na_2CO_3 (2M), Pd (dppf) Cl_2 , DMF; b.) AD-mix- β , 甲磺酰胺, $t\text{-BuOH}$, H_2O ; c.) Br_2CH_2 或 $\text{Br}_2(\text{CD}_2)$, NaH, DMF; d.) TFA, DCM。

[0190] 方案2

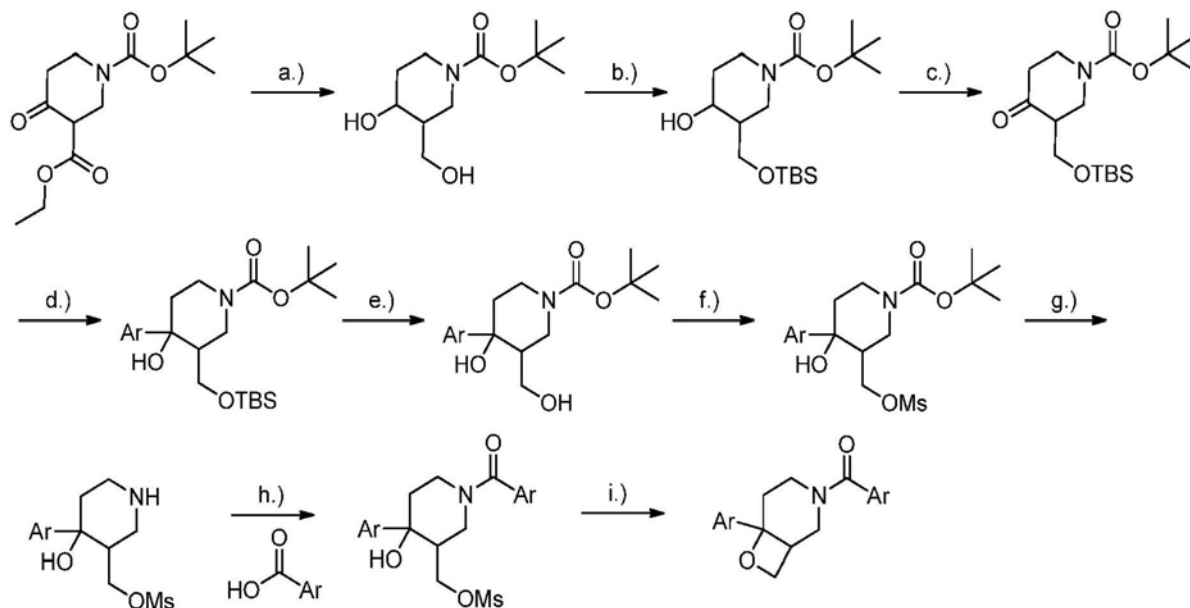
[0191]



[0192] a.) BnBr, DIPEA, DCM; b.) 二乙基锌, TFA, CH_2I_2 , DCM; c.) 氯甲酸1-氯乙基酯, DCM, 2.) MeOH (40°C)。

[0193] 方案3

[0194]

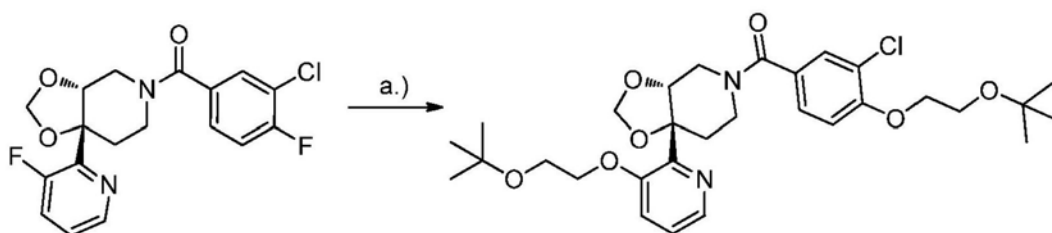


[0195] X=卤素阴离子

[0196] a.) NaBH_4 , K_2CO_3 , MeOH (0°C) ; b.) TBSCl , DIPEA , DCM ; c.) DMP , 碳酸氢钠, DCM ; d.) Ar-Mg-X , THF (-78°C 至 25°C) ; e.) 氟化四正丁基铵, THF ; f.) MsCl , 三乙胺; g.) HCl , DCM ; h.) HATU , 三乙胺, DMF ; i.) NaH , THF 。

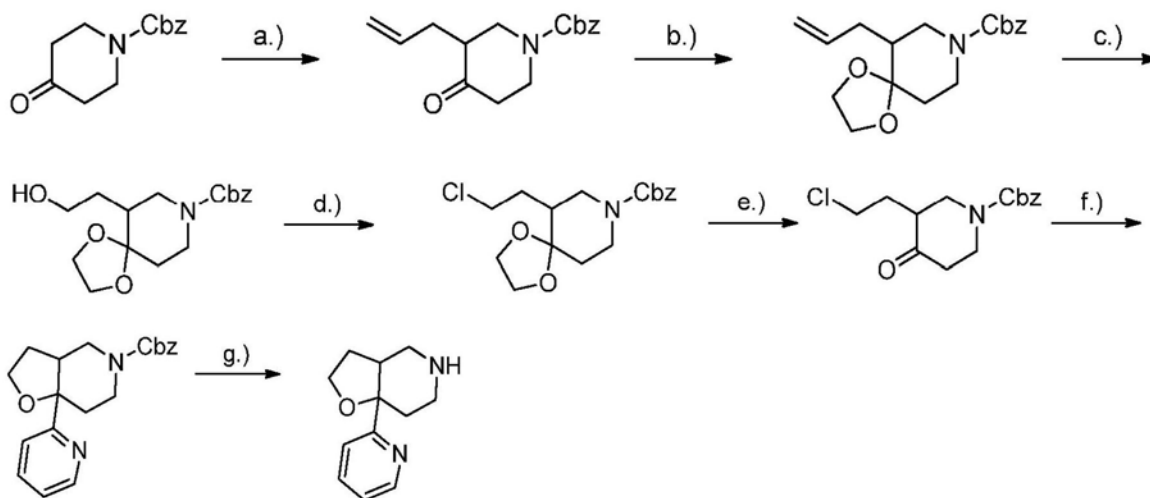
[0197] 方案4

[0198]

[0199] a.) 2-叔丁氧基乙醇, NaH , DMF (80°C)。

[0200] 方案5

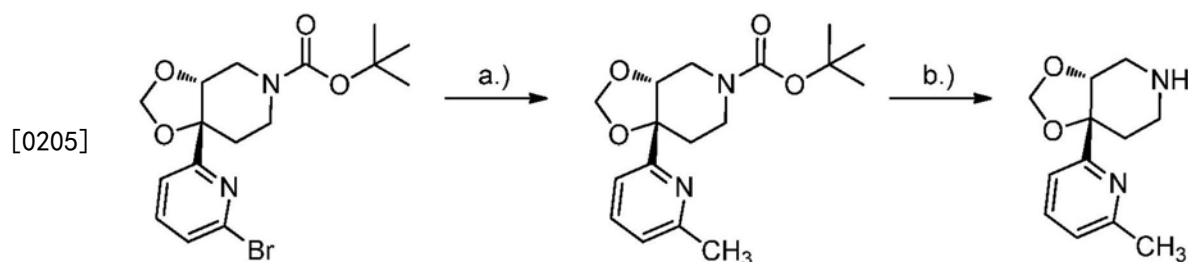
[0201]



[0202] Cbz=羧基苄基

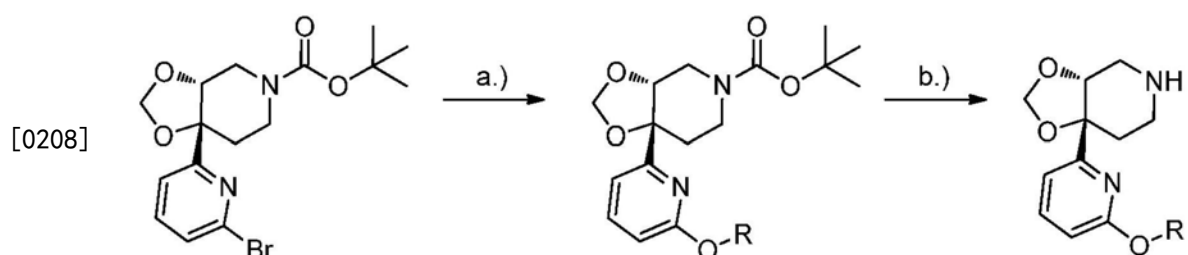
[0203] a.) 丙-2-烯-1-醇, Xantphos, $[C_3H_5PdCl]_2$, 吡咯烷-2-甲酸, DMSO; b.) 4-甲基苯磺酸, 乙二醇, $PhCH_3$; c.) 1.0_3 , DCM 2.) $NaBH_4$, MeOH; d.) 氯化亚砷, DMF, 吡啶, $CHCl_3$; e.) 1M HCl (aq), EtOH; f.) 丁基锂, 2-溴吡啶, THF ($-78^\circ C$ 至 $25^\circ C$); g.) H_2 (1atm), Pd/C, MeOH.

[0204] 方案6



[0206] a.) $Pd(PPh_3)_4$, 三甲基铝烷 (trimethylaluminum), THF; b.) TFA, DCM.

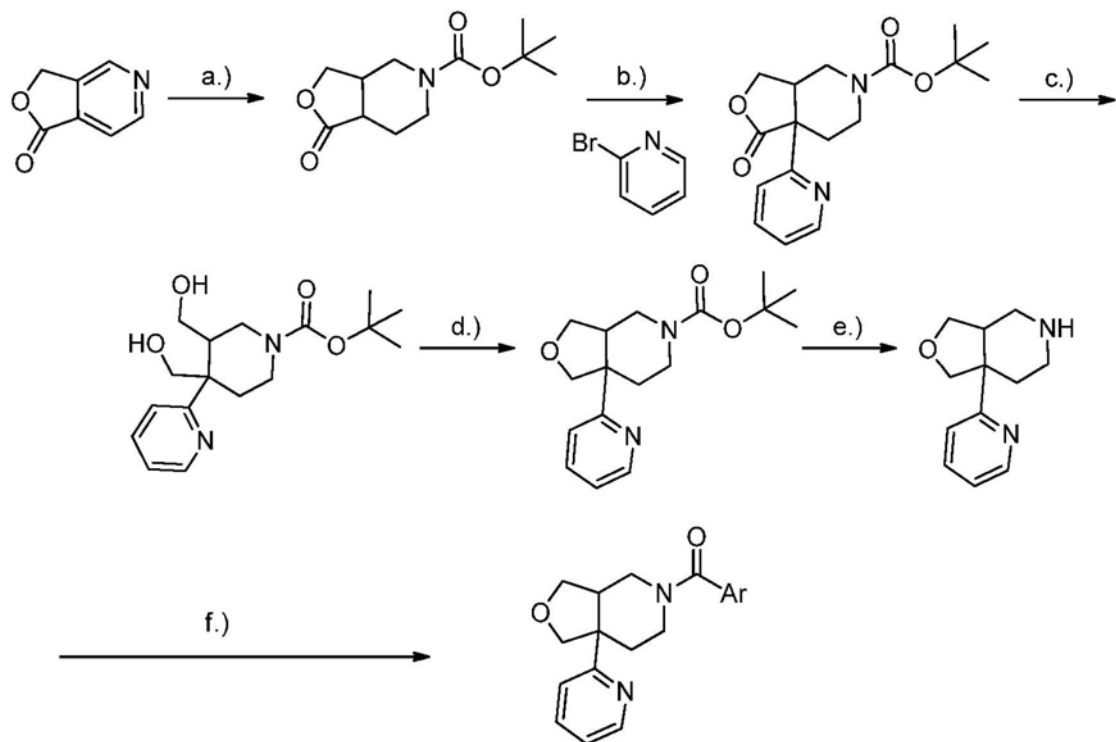
[0207] 方案7



[0209] a.) R-OH (R=C1-C6烷基或氟烷基), NaH, DMF; b.) TFA, DCM.

[0210] 方案8

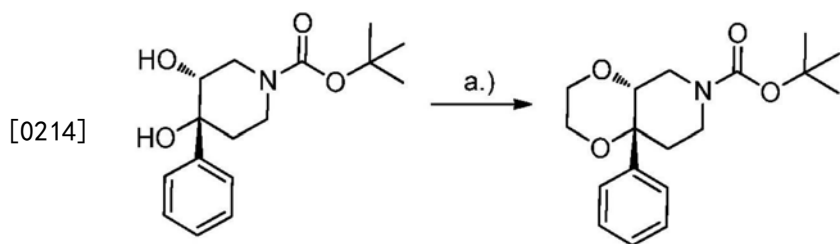
[0211]



[0212] a.) 1) H_2 (55psi), PtO_2 , HCl, H_2O 2.) Boc_2O , 三乙胺, DCM/MeOH b.) $Pd[P(tBu)_3]_2$, LHMDs, 甲苯; c.) $NaBH_4$, 甲苯/THF; d.) PPh_3 , DEAD, THF; e.) HCl, DCM; f.) $ArCOOH$, HATU, 三乙

胺,DMF。

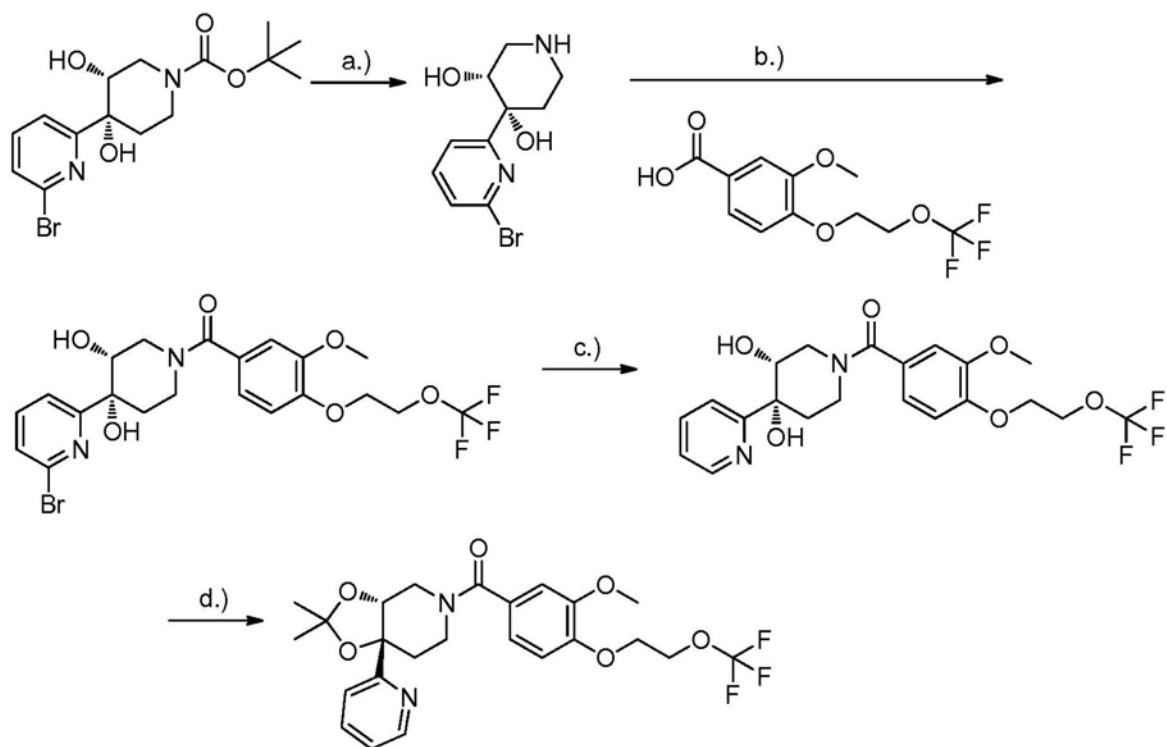
[0213] 方案9



[0215] a) 叔丁基铵- HSO_4 , NaOH , $\text{Cl}_2(\text{CH}_2)_2$ 。

[0216] 方案10

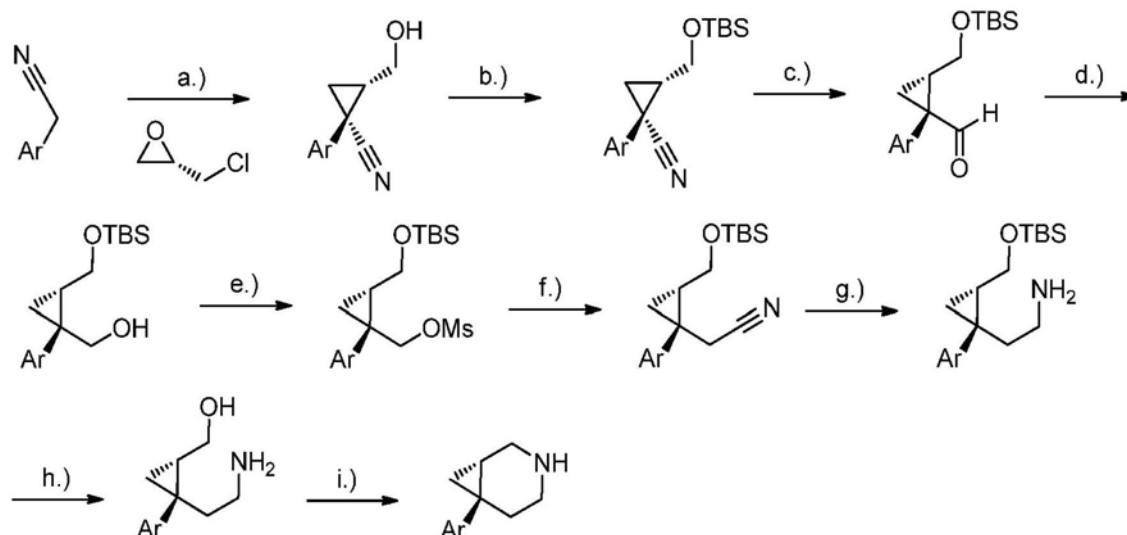
[0217]



[0218] a.) TFA, DCM; b.) HATU, 三乙胺; c.) H_2 (1 atm), Pd/C, iPrOH; d.) 二甲氧基丙烷, [(1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代-降冰片烷-1-基]甲磺酸。

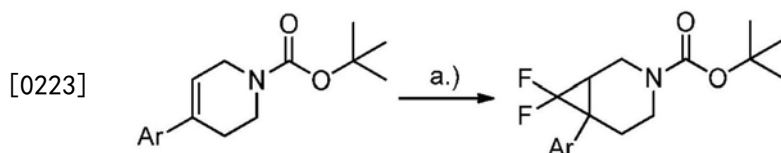
[0219] 方案11

[0220]



[0221] a.) NaNH_2 , THF (-78 至 25°C) ; b.) TBS-Cl, 咪唑, DCM; c.) DiBAL-H , DCM (-78 至 25°C) ; d.) NaBH_4 , MeOH (-10 至 25°C) ; e.) MsCl , DIEA, DCM; f.) NaCN , DMSO; g.) BH_3 -THF, THF; h.) 氟化四正丁基铵, THF; i.) SOCl_2 , DCE。

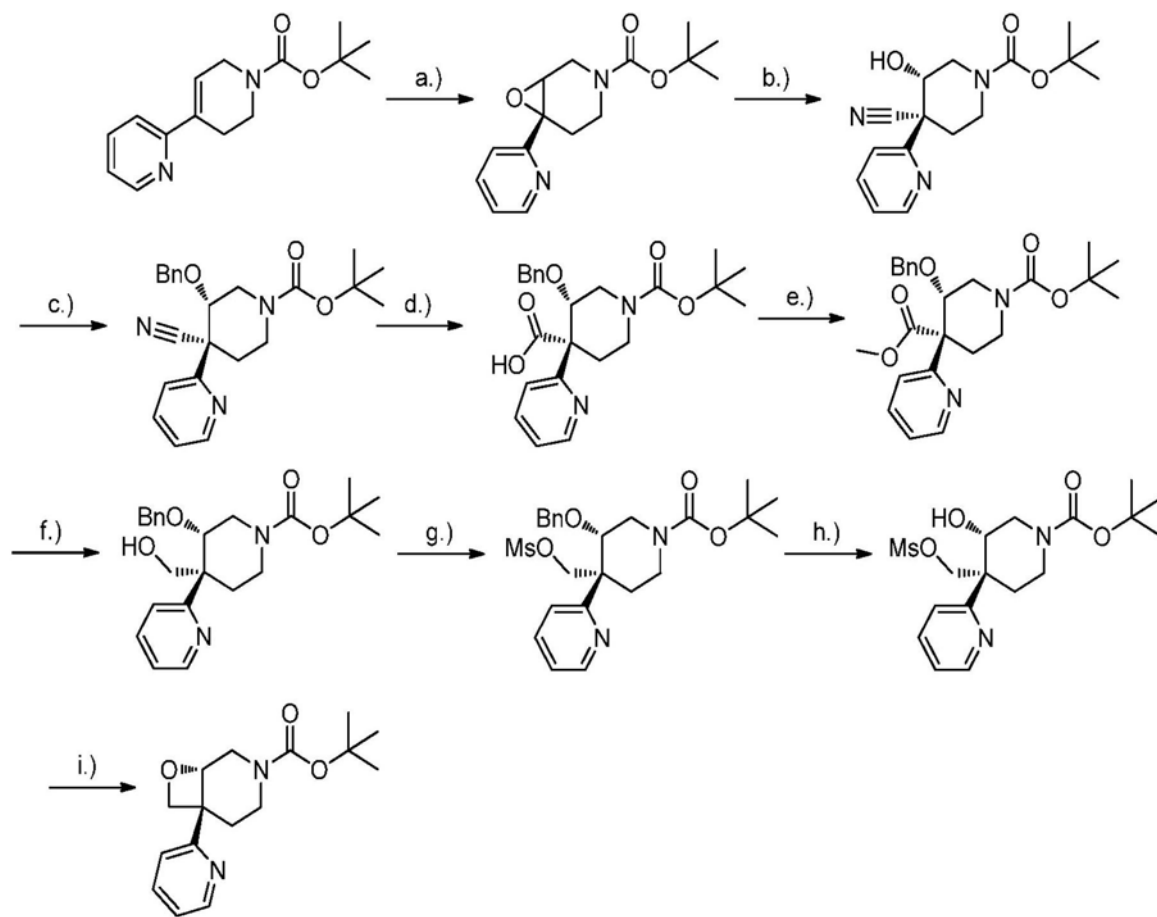
[0222] 方案12



[0224] a.) 三甲基-(三氟甲基)硅烷, NaI , THF (65°C)。

[0225] 方案13

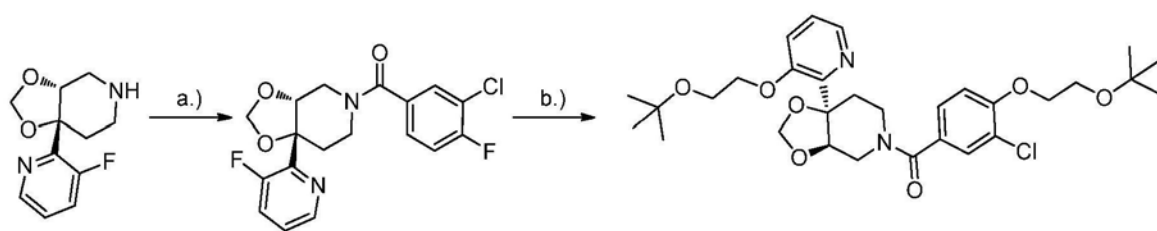
[0226]



[0227] a.) 1.) NBS, 二噁烷, 2.) NaOH; b.) NaCN, DMSO (90°C); c.) BnBr, NaH, DMF; d.) KOH, EtOH; e.) MeI, NaH, DMF; f.) LAH, THF (回流, 1min); g.) MsCl, 三乙胺, DCM; h.) 氨; 甲酸, Pd/C, MeOH (78°C); i.) DBU, 甲苯。

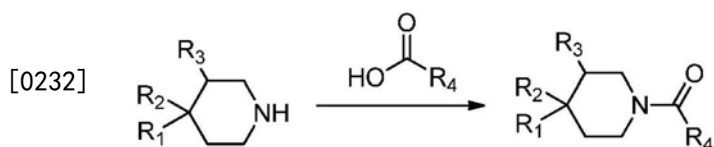
[0228] 方案14

[0229]



[0230] a.) 3-氯-4-氟-苯甲酸, HATU, 三乙胺, DMF; b.) 2-叔丁氧基乙醇, NaH, DMF。

[0231] 方案15



[0233] a.) HATU, 三乙胺, DMF。

[0234] 用途、制剂和给药

[0235] 药学上可接受的组合物

[0236] 如上所讨论的,本发明提供作为电压门控钠离子通道抑制剂的化合物,且因此本发明的化合物用于治疗包括,但不限于下述的疾病、紊乱和病症:急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症例如焦虑和抑郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征和失禁。因此,在本发明的另一个方面,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包括如本文描述的化合物的任一种,且任选地包括药学上可接受的载体、辅料或赋形剂。在某些实施方案中,这些组合物任选地进一步包括一种或多种另外的治疗剂。

[0237] 也应当理解某些本发明的化合物可以以游离形式存在用于治疗,或者当合适时,以其药学上可接受的衍生物形式存在。根据本发明,药学上可接受的衍生物包括,但不限于药学上可接受的盐、酯、这样的酯的盐或任何其他加合物或衍生物,其在向需要的受试者施用能够直接地或间接地提供如本文另外描述的化合物、或其代谢物或残余物。

[0238] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”指在合理医学判断范围内的盐,其适用于接触人和低等动物的组织,而没有异常毒性、刺激、变态反应等,且具有合理的利益/风险比例。“药学上可接受的盐”指本发明的化合物的任何无毒的盐或其酯的盐,其在给药至接受者时,能够直接地或间接地提供本发明的化合物或其抑制性活性代谢物或残余物。本文使用的术语“抑制性活性代谢物或其残余物”指其代谢物或残余物也是电压门控钠离子通道的抑制剂。

[0239] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,将其并入本文作为参考。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸及无机碱和有机碱的那些。药学上可接受的、非毒性酸加成盐的实例是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用本领域使用的其他方法例如离子交换形成的氨基盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明还预期本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。可以通过这样的季铵化获得水溶性或油溶性或水可分散性或油可分散性产物。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括(当合适时)无毒性铵、季铵和胺阳离子,其是使用抗衡离子形成的,所述抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0240] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包括药学上可接受的载体、辅料或赋形剂,其如本文使用的包括任何和所有的溶剂、稀释剂或其他液体载体、助分散剂或助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,其适合所需的

特定剂型。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体及其制备的已知技术。除非任何常规载体介质与本发明的化合物不相容, 例如产生任何不期望生物作用或另外以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其他组分相互作用, 否则预期用途在本发明的范围之内。可以充当药学上可接受的载体的物质的一些实例包括, 但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和的植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖例如乳糖、葡萄糖和蔗糖; 淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉; 纤维素及其衍生物, 例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素; 粉末西黄蓍胶; 麦芽; 明胶; 滑石粉; 赋形剂例如可可脂和栓剂蜡; 油, 例如花生油、棉籽油; 红花油; 芝麻油; 橄榄油; 玉米油和大豆油; 二醇; 例如丙二醇或聚乙二醇; 酯, 例如油酸乙酯和月桂酸乙酯; 琼脂; 缓冲剂, 例如氢氧化镁和氢氧化铝; 海藻酸; 无热原的水; 等渗盐水; 林格氏溶液; 乙醇和磷酸盐缓冲液, 以及其他无毒相容性润滑剂, 例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁, 以及着色剂、释放剂、涂层剂、甜味剂、调味剂和芳香剂, 根据调配师的判断, 防腐剂和抗氧剂也可以存在于组合物中。

[0241] 化合物及药学上可接受的组合物的用途

[0242] 在另一个方面, 提供一种治疗下述病症或减轻其严重程度的方法: 急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经变退化性病症、精神病学病症例如焦虑和抑郁症、双相性精神障碍、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛、或癌症疼痛, 所述方法包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或包含化合物的药学上可接受的组合物。

[0243] 在某些实施方案中, 提供一种治疗下述病症或减轻其严重程度的方法: 中风、脑缺血、外伤性脑损伤、肌萎缩侧索硬化、压力或运动诱发的绞痛、心悸、高血压、偏头痛或异常胃肠运动, 所述方法包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或包含化合物的药学上可接受的组合物。

[0244] 在某些实施方案中, 提供一种用于治疗急性、慢性、神经性或炎性疼痛或减轻其严重程度的方法, 其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或药学上可接受的组合物。在某些其他实施方案中, 提供一种用于治疗神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛的方法, 其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或药学上可接受的组合物。在仍然其他实施方案中, 提供一种用于治疗严重的或难治性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背痛、耳鸣或癌症疼痛或减轻其严重程度的方法, 其包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或药学上可接受的组合物。

[0245] 在某些实施方案中, 提供一种用于治疗下述病症或减轻其严重程度的方法: 股骨癌痛; 非恶性慢性骨痛; 类风湿性关节炎; 骨关节炎; 椎管狭窄; 神经性腰痛; 神经性腰痛; 筋膜痛综合征; 纤维肌痛; 颞下颌关节疼痛; 慢性内脏痛, 包括腹痛; 胰腺; IBS疼痛; 慢性和

急性头痛;偏头痛;紧张性头痛,包括丛集性头痛;慢性和急性神经性疼痛,包括疱疹后神经痛;糖尿病性神经病变;HIV-相关神经病;三叉神经痛;Charcot-Marie Tooth神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛神经瘤;异位近侧和远侧放电;神经根病;化疗诱发的神经性疼痛;放疗诱发的神经性疼痛;乳房切除术后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑性疼痛;复杂性区域疼痛综合征;幻肢痛;难治性疼痛;急性疼痛、急性术后痛;急性肌骨胳疼痛;关节痛;机械性腰痛;颈痛;腱炎;损伤/运动疼痛;急性内脏痛,包括腹痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻;疝气;等;胸痛,包括心痛;骨盆痛、肾绞痛;急性分娩疼痛,包括产痛;剖腹产术疼痛;急性炎症;烧伤和创伤疼痛;急性间歇痛,包括子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞贫血;急性胰腺炎;突破性疼痛;口面部疼痛,包括鼻窦炎疼痛、牙痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症疼痛;麻风病疼痛;白塞氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎疼痛;Guillain-Barre疼痛;腿和活动脚趾疼痛;Haglund综合征;红斑性肢痛;法布里氏疾病疼痛;膀胱和泌尿生殖器疾病,包括尿失禁;膀胱机能亢进;疼痛膀胱综合征;间质性膀胱炎(IC);或前列腺炎;复杂性区域疼痛综合征(CRPS),I型和II型;绞痛诱发的疼痛,所述方法包括向需要其的受试者施用有效量的化合物或药学上可接受的组合物。

[0246] 在本发明的某些实施方案中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”为有效治疗下述病症中一种或多种或减轻其严重程度量的量:急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症例如焦虑和抑郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛、耳鸣或癌症疼痛。

[0247] 根据本发明的方法,化合物和组合物可以使用有效地治疗下述病症中一种或多种或减轻其严重程度量的任何量和任何给药途径来给药:急性、慢性、神经性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般性神经痛、癫痫或癫痫病症、神经退化性病症、精神病学病症例如焦虑和抑郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌性病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、内脏痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛或颈痛、严重的或难治性疼痛、伤害性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛、耳鸣或癌症疼痛。需要的精确量将随受试者不同而变化,取决于受试者的种类、年龄和一般状况、感染的严重性、使用的特定试剂、其给药方式等。本发明的化合物优选地配制成为易于给药和剂量均匀的剂量单元形式。如本文使用的表述“剂量单元形式”指适于待治疗受试者的试剂的物理分散单元。然而,应当理解,本发明的化合物和组合物的总每日用量应当由主治医师在合理的医学判断范畴内确定。用于任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平将取决于各种因素,包括待治疗的病症和病症的严重程度;施用的具体活性剂的活性;施用的具体组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用的具体活性剂的给药时间,给药途径和排泄速率;治疗的持续时间;与施用的具体化合物组合或同时使用的药物,以及医学领域中熟知的其他因素。本文使用的术语“受试者”或“患者”意指动物,优选哺乳动物,且最优选人类。

[0248] 本发明的药学上可接受的组合物可以通过口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂或滴剂)、经颊或作为口服或鼻腔喷雾剂等对人类及其他动

物给药,这取决于待治疗病患的严重程度。在某些实施方案中,本发明的化合物可以以每日约0.01mg/kg至约50mg/kg且优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重/天的剂量水平经口服或胃肠外给药,每日一次或多次,以获得期望的治疗效果。

[0249] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外,该液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是,棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂,该口服组合物也可以包含辅料,例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0250] 可以根据已知的技术,使用适合的分散剂或湿润剂和助悬剂配制可注射制剂,例如无菌注射用水或油性混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体或溶剂是水、林格氏溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油一般也用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸例如油酸可以用于注射制剂中。

[0251] 注射制剂可以通过例如细菌截留性过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,其中所述无菌固体组合物可以在临用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0252] 为了延长本发明化合物的效果,经常需要放缓从皮下或肌肉内注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。那么,化合物的吸收速度将取决于其溶出速度,溶出速度又可能取决于晶体大小和结晶形式。可替代地,延迟胃肠外给药的化合物形式的吸收通过将该化合物溶解或混悬于油性载体中来实现。通过在生物可降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射的储库型剂型。根据化合物与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型注射剂也可以通过将化合物包埋在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0253] 直肠或阴道给药用的组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适合的非刺激性赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡)混合来制备,其中所述赋形剂或载体在环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放出活性化合物。

[0254] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体例如为柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶解阻滞剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵类化合物,g)湿润剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,和i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情

况下,该剂型也可以包含缓冲剂。

[0255] 相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊使用例如乳糖或奶糖、以及高分子聚乙二醇等赋形剂。可以用包衣和壳例如肠溶衣和药物制剂领域公知的其他包衣材料来制备片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们任选地可以包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分(任选地以延迟方式)释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。相似类型的固体组合物也可以在软和硬的填充性明胶胶囊中用作填充剂,胶囊所用赋形剂例如为乳糖或奶糖,以及高分子量聚乙二醇等。

[0256] 活性化合物也可以存在于具有一种或多种上述赋形剂的微囊化剂型中。可以用包衣和壳(例如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域公知的其他包衣材料)来制备片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒等固体剂型。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。这些剂型也可以例如,如一般实践,包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型也可以包含缓冲剂。它们任选地可以包含遮光剂,也可以是这样一种组合物:它们只在或优选在肠道的某一部分任选地以延迟方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0257] 本发明化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明的范围内。此外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们的附加优点在于向机体可控地递送化合物。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适合的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂来增加化合物通过皮肤的流量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0258] 如上文一般性描述,本发明的化合物适用作电压门控钠离子通道的抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物和组合物为NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中一个或多个的抑制剂,且因此,不希望受任何特定理论的约束,该化合物和组合物特别地适用于治疗如下疾病、病况或病症或减轻其严重程度:其中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中一个或多个的活化或高活性与该疾病、病况或病症有关。当NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9的活化或高活性与特定疾病、病况或病症相关时,该疾病、病况或病症也可称为“NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9-介导的疾病、病况或病症”。因此,在另一个方面,本发明提供一种治疗如下疾病、病况或病症或减轻其严重程度的方法:其中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中一个或多个的活化或高活性与所述疾病状态有关。

[0259] 在本发明中用作NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9的抑制剂的化合物的活性可以根据本文实施例中一般性描述的方法,或根据本领域普通技术人员可利用的方法来测定。

[0260] 在某些示例性的实施方案中,本发明的化合物可用作NaV1.7和/或NaV1.8的抑制剂。

[0261] 还应当理解,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用于组合疗法中,即该化合物和药学上可接受的组合物可以与一种或多种其他期望的治疗剂或医学程序同时、在其之前或在其之后给药。用于组合方案的特定疗法(治疗剂或程序)的组合应当考虑所需治疗剂和/或程序的相容性和期望实现的治疗效果。还应当理解,所用疗法可以对相同疾病获得预期效果(例如,本发明的化合物可以与用于治疗相同病症的其他药剂同时给药),或者其可以获得不同效果(例如,控制任何副作用)。如本文使用的,通常被给予以治疗或预防特定疾病或病况的另外的治疗剂称为“适合于所治疗的疾病或病况”。例如,示例性的另外的治疗剂包括但不限于:非阿片类止痛剂(吲哚,例如依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁;萘基烷酮,例如萘丁美酮;昔康,例如吡罗昔康;对氨基苯酚衍生物,例如扑热息痛;丙酸,例如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦;水杨酸盐,例如阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳;芬那酸类,例如甲氯灭酸、甲芬那酸;以及吡唑类,例如保泰松);或阿片类(麻醉药)激动剂(例如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、氧吗啡酮、右丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和喷他佐辛)。另外,非药物止痛方法可以与给予一种或多种本发明的化合物联合使用。例如,也可以使用麻醉学(脊柱内输注,神经阻滞)、神经外科(CNS途径的神经松解术)、神经刺激(经皮电神经刺激、脊柱刺激)、理疗学(物理疗法、矫形装置、透热疗法)或心理学(认知方法-催眠术、生物反馈、或行为方法)方法。另外的合适的治疗剂或方法一般描述在The Merck Manual,第十七版,Mark H.Beers和Robert Berkow编著,Merck Research Laboratories,1999,及美国食品和药物管理局网站www.fda.gov,将其全部内容并入本文作为参考。

[0262] 在另一个实施方案中,另外的合适的治疗剂选自下述药物:

[0263] (1) 阿片类止痛剂,例如吗啡、海洛英、氢吗啡酮、氧吗啡酮、左啡诺、左洛啡烷、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因、可待因、二氢可待因、羟考酮、氢可酮、右丙氧芬、纳美芬、纳洛芬、纳洛酮、纳屈酮、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡或喷他佐辛;

[0264] (2) 非甾体抗炎药(NSAID),例如阿司匹林、双氯芬酸、地夫西纳(diflusal)、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯沙酸、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲氯灭酸、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟吡洛芬、奥沙拉嗪、奥沙普秦、保泰松、吡罗昔康、柳氮磺吡啶、舒林酸、托美丁或佐美酸;

[0265] (3) 巴比妥类镇静剂,例如异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、甲苯比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、酚巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥、他布比妥、塞米乐(theamylal)或硫喷妥;

[0266] (4) 具有镇静作用苯二氮_革类,例如氯氮_革、氯拉_革酸、地西洋、氟西洋、劳拉西洋、奥沙西洋、替马西洋或三唑仑;

[0267] (5) 具有镇静作用的H₁受体的组胺拮抗剂,例如苯海拉明、吡拉明、异丙嗪、氯苯那敏或氯环嗪;

[0268] (6) 镇静剂,例如格鲁米特、甲丙氨酯、甲喹酮或氯醛比林;

[0269] (7) 骨骼肌松弛药,例如巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫或奥芬那君;

[0270] (8) NMDA受体拮抗剂,例如右甲吗喃((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)或其代谢物、右羟吗喃((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮、美金刚、吡咯并喹啉奎宁、顺-4-(磷酰基甲

基)-2-哌啶羧酸、布地品、EN-3231 (MorphiDex (R), 吗啡和右甲吗喃的组合剂型)、托吡酯、奈拉美生或培净福太 (包括NR2B拮抗剂), 例如艾芬地尔、曲索罗地或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮};

[0271] (9) α -肾上腺素能药, 例如多沙唑嗪、坦洛新、可乐定、胍法新、dexmetatomidine、莫达非尼或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-亚磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉;

[0272] (10) 三环抗抑郁药, 例如地昔帕明、丙米嗪、阿米替林或去甲替林;

[0273] (11) 抗惊厥药, 例如卡马西平、拉莫三嗪、topiramate或丙戊酸盐;

[0274] (12) 速激肽(NK)拮抗剂, 特别是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂, 例如([α]R, 9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮杂环辛[2,1-g][1,7]-二氮杂萘-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦、拉奈匹坦、达匹坦或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S);

[0275] (13) 毒蕈碱拮抗剂, 例如奥昔布宁、托特罗定、丙哌维林、曲司氯铵、达非那新、索利那新、替米维林和异丙托铵;

[0276] (14) COX-2选择性抑制剂, 例如塞来考昔、罗非考昔、帕瑞考昔、伐地考昔、地拉考昔、艾托考昔或芦米考昔;

[0277] (15) 煤焦油止痛剂, 特别是扑热息痛;

[0278] (16) 精神抑制药, 例如氟哌利多、氯丙嗪、氟哌啶醇、奋乃静、硫利达嗪、美索达嗪、三氟拉嗪、氟奋乃静、氯氮平、奥氮平、利培酮、齐拉西酮、喹硫平、舍吡哌、阿立哌唑、索奈哌唑、布南色林、伊潘立酮、哌罗匹隆、雷氯必利、佐替平、联苯芦诺、阿塞那平、鲁拉西酮、氨磺必利、balaperidone、palindore、依利色林、奥沙奈坦、利莫那班、美兰纳坦、Miraxion (R) 或沙立佐坦;

[0279] (17) 香草素受体激动剂 (例如树脂毒素) 或拮抗剂 (例如辣椒平);

[0280] (18) β -肾上腺素能药, 例如普萘洛尔;

[0281] (19) 局部麻醉剂, 例如美西律;

[0282] (20) 皮质类固醇, 例如地塞米松;

[0283] (21) 5-HT受体激动剂或拮抗剂, 特别是5-HT_{1B/1D}激动剂例如依来曲普坦、舒马普坦、那拉曲坦、佐米曲坦或利扎曲普坦;

[0284] (22) 5-HT_{2A}受体拮抗剂, 例如R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907);

[0285] (23) 胆碱能(烟碱)止痛剂, 例如异丙克兰(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或烟碱;

[0286] (24) 曲马多(R);

[0287] (25) PDEV抑制剂, 例如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或他达拉非)、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯

基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非)、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺; α -2- δ 配体,例如加巴喷丁、普瑞巴林、3-甲基加巴喷丁、(1[α],3[α],5[α]) (3-氨基甲基二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)二环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基辛酸;

[0288] (26) 大麻素;

[0289] (27) 代谢型谷氨酸亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0290] (28) 5-羟色胺重摄取抑制剂,例如舍曲林、舍曲林代谢物去甲基舍曲林、氟西汀、诺氟西汀(氟西汀去甲代谢物)、氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、依他普仑、d,1-氟苯丙胺、非莫西汀、伊福西汀、氰基度硫平、利托西汀、达泊西汀、萘法唑酮、西文氯胺和曲唑酮;

[0291] (29) 去甲肾上腺素(降肾上腺素)重摄取抑制剂,例如马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米安舍林、丁氨苯丙酮、丁氨苯丙酮代谢物羟基丁氨苯丙酮、诺米芬辛和维洛沙秦(Vivalan(R)),特别是选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂例如瑞波西汀,特别是(S,S)-瑞波西汀;

[0292] (30) 双重5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂,例如文拉法辛、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普仑和丙米嗪;

[0293] (31) 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,例如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-高半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧代-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-S-氯-S-吡啶腈;2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-4-氯苯甲腈;(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-5-氯苯甲腈;N-[4-[2-(3-氯苯甲基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒或胍基乙基二硫化物;

[0294] (32) 乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如多奈哌齐;

[0295] (33) 前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,例如7V-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-

咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}氨基)-羰基]-4-甲基苯磺酰胺或4-[(15)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;

[0296] (34) 白细胞三烯B₄拮抗剂;例如1-(3-联苯基-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷羧酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]-氧基苯氧基]-戊酸(ON0-4057)或DPC-11870;

[0297] (35) 5-脂氧合酶抑制剂,例如齐留通、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基]) 苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504);

[0298] (36) 钠通道阻断剂,例如利多卡因;

[0299] (36) 5-HT₃拮抗剂,例如昂丹司琼;及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0300] 在另一个实施方案中,另外的合适的治疗剂是NaV 1.8抑制剂。NaV1.7和NaV1.8离子通道都在背根神经节(其中疼痛信号产生)的感觉神经元中高度表达,但是两个通道的不同功能行为导致它们在神经元兴奋性上实现不同和互补的作用。Nav1.7控制痛感神经元的一般灵敏度,并引发疼痛感受器中的痛苦信号。一旦其已经引发,Nav1.8放大并维持疼痛信号。由于这些不同的作用,抑制两个通道会增加疼痛缓解的有效性。临床前的遗传基因敲除小鼠支持这种想法,因为在感觉DRG神经元中NaV1.7和NaV1.8通道的双敲除令人惊讶地以比单独敲除任一通道更大程度地减少痛感行为。

[0301] 在另一个实施方案中,另外的合适的治疗剂是选自以下的NaV1.8抑制剂:2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-苯氧基-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(对甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;4-氯-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氯-2-(2-氯-4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氯-2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氯-2-(2-氟-6-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氯-2-(2-氯-6-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氯-2-(2,6-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氟基-2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氟基-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;4-氟基-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氟基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2,6-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-

二氢吡啶-4-基)-2-(对甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-氯-4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-苯氧基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;2-(2,6-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(对甲基苯氧基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲基苯氧基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;2-(2-氯-4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;2-(2-氟-6-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-苯氧基-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-乙氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-乙氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-甲氧基-4-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氯-2-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-丙氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(5-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(3-氟-5-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氯苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-丙氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(4-甲氧基-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-异丙氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;2-(2-氯苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;5-氯-2-(2-氯-4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;5-氯-2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺;5-氯-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-

4-基) 苯甲酰胺;5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;5-氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基) 苯氧基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基) 苯氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(2-(二氟甲氧基) 苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(2-氯-4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(4-氯苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基) 苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(4-(二氟甲氧基) 苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(2-(二氟甲氧基) 苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(1-(2-羟基乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺;2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-(2,3,4-三氟苯氧基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-(2,3,5-三甲基苯氧基) 苯甲酰胺;2-(2,3-二氟-4-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-(2,4,5-三甲基苯氧基) 苯甲酰胺;5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2,3,5-三甲基苯氧基) 苯甲酰胺;5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-苯氧基苯甲酰胺;2-(4-环丙基苯氧基)-5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;2-(4-(叔丁氧基) 苯氧基)-5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;2-(4-乙氧基苯氧基)-5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;5-氟-2-(4-异丙基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-丙氧基苯氧基) 苯甲酰胺;5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯甲酰胺;5-氟-2-(4-(2-甲氧基乙基) 苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;5-氟-2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2,4,5-三甲基苯氧基) 苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯氧基) 苯甲酰胺;2-(4-(环丙基甲氧基) 苯氧基)-5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;4-氯-2-(2-氯-4-氟苯基)-5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;2-(2-氯-3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺;4,5-二氯-2-(4-氟苯基)-N-(2-

氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺;2-(异戊基氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-异丁氧基-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((2R)-二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((1-甲基环丙基) 甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(环戊基甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-((四氢呋喃-3-基) 甲氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-环丁氧基-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((2,2-二甲基环丙基) 甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((1R,5S)-二环[3.1.0]己-3-基氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((2,2-二氟环丙基) 甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(环己基氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;4-氯-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基) 苯甲酰胺;2-(环戊基甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-异丁氧基-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-(3,3,3-三氟丙氧基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((2,2-二甲基环丙基) 甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(环戊基甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺;2-(环己基氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基)-2-(3,3,3-三氟丙氧基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)-5-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺;2-((2,2-二甲基环丙基) 甲氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺;4-(叔丁基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-((6-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 苯甲酰胺;4-(叔丁基)-N-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-((6-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 苯甲酰胺;4-氯-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-((6-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 苯甲酰胺;N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)-2-((6-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 苯甲酰胺;N-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-2-((6-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 苯甲酰胺;2-((6-甲基吡啶-3-基) 氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((2-甲基吡啶-3-基) 氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺;4-(叔丁基)-N-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-((6-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 苯甲酰胺;4-(叔丁基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-((6-(三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 苯甲酰胺;2-((2-甲基吡啶-3-基) 氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-((2-甲基吡啶-3-基) 氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺;2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4,6-二(三氟甲基) 苯甲酰胺;2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4,6-二(三氟

甲基) 苯甲酰胺; 2-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4,6-二(三氟甲基) 苯甲酰胺; N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-苯氧基-4,6-二(三氟甲基) 苯甲酰胺; 2-(4-氟-2-(羟基甲基) 苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺; 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺; 2-((5-氟-2-羟基苄基) 氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺; 5-氟-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(4,4,4-三氟丁氧基) 苯氧基) 苯甲酰胺, 或其组合。

[0302] 在另一个实施方案中, 另外的合适的治疗剂是选自以下的NaV1.8抑制剂: 3-(4-氟苯基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; N-(3-氨磺酰苯基)-3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(2-氯-4-氟苯基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(2,4-二甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(2-(二氟甲氧基) 苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-苯氧基-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-氨磺酰苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; N-(3-氨磺酰苯基)-3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(N-甲基氨磺酰) 苯基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 4-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 苯甲酸; 5-(3-(4-氟苯基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(4-氟-2-甲基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-苯氧基喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(2-氟-4-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(2-(二氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(2,4-二甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(3-氟-4-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(2-氯-4-氟苯基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(2,4-二氟苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 5-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 4-(3-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 4-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 吡啶甲酸; 3-(4-氟苯基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 苯甲酸; 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 噻唑-4-甲酸; 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-1,2,4-噻唑-3-基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 2-(3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰氨基) 噻唑-4-甲酸; 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-四唑-5-基) 喹喔啉-2-甲酰胺; N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-2-甲酰胺; 3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 喹喔啉-2-甲酰胺; N-(3-(1H-四唑-5-基) 苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基) 喹喔啉-2-

甲酰胺;3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺;3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡啶-6-基)喹喔啉-2-甲酰胺;3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(1H-吡啶-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(4-氰基吡啶-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(6-氰基吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(5-氰基吡啶-2-基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹喔啉-2-甲酰胺;3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-3-基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;N-(3-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺;2-(4-氟苯基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-苯氧基-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(2-氯-4-氟苯基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;N-(3-氨基磺酰基)-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺;N-(3-氨基磺酰基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺;2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-N-(3-氨基磺酰基)喹啉-3-甲酰胺;4-(2-(2,4-二氟苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)苯甲酸;5-(2-(2-氯-4-氟苯基)喹啉-3-甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2,4-二氟苯氧基)喹啉-3-甲酰氨基)吡啶甲酸,或其组合。

[0303] 在另一个实施方案中,另外的合适的治疗剂是选自以下的NaV1.8抑制剂:4-(2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(2-氯-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟苯基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(4-氟苯基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰氨基)

苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-氟苯基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-(异戊基氧基)苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-甲氧基苯氧基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟苯基)-4,6-二(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4-(叔丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4-(叔丁基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4-(叔丁基)-2-(4-氟苯基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟苯基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-异丙氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-甲氧基-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-苯氧基-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-氟苯基)-4-(全氟乙基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(2-氯-4-氟苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(2-(4-

氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸;5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰氨基)吡啶甲酸,或其组合。

[0304] 存在于本发明组合物中的另外的治疗剂的含量将不超过通常将在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中给药量。优选地,在本发明组合物中另外的治疗剂的量将在通常存在于包括该试剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%至100%范围内。

[0305] 本发明的化合物或其药学上可接受的组合物也可以掺入用于涂布可植入医疗装置,例如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管的组合物中。因此,在另一个方面,本发明包括用于涂布可植入装置的组合物,其包含如上及本文的类别和亚类中一般性描述的本发明的化合物和适用于涂布所述可植入装置的载体。在仍然另一个方面,本发明包括一种可植入装置,其涂有如上及本文的类别和亚类中一般性描述的本发明的化合物和适用于涂布所述可植入装置的载体。涂布可植入装置的合适的涂层和一般制备描述在美国专利6,099,562;5,886,026;以及5,304,121中。涂层通常为生物相容性聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯共聚物、及其混合物。涂层可以任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的合适的外涂层覆盖以赋予组合物控制释放特征。

[0306] 本发明的另一个方面涉及抑制生物样品或受试者中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中一个或多个的活性,该方法包括向该受试者施用式I的化合物或包含所述化合物的组合物,或使所述生物样品接触式I的化合物或包含所述化合物的组合物。本文使用的术语“生物样品”包括,不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活组织检查材料或其提取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其他体液或其提取物。

[0307] 抑制生物样品中NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8或NaV1.9中一个或多个的活性适用于本领域技术人员已知的各种目的。这样的目的实例包括,但不限于研究生物现象和病理现象中的钠离子通道;并且比较评价新的钠离子通道抑制剂。

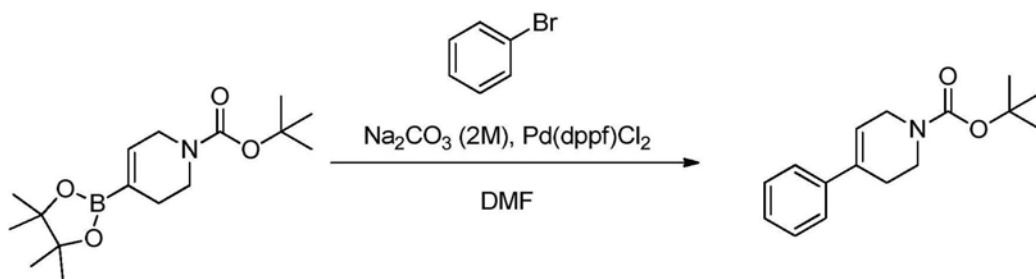
实施例

[0308] 通用方法。¹H NMR (400MHz或300MHz) 和¹³C NMR (100MHz) 光谱是在氘化乙腈(CD₃CN)、氯仿-d (CDCl₃)、氘化甲醇(MeOD-d₄)或二甲亚砜-D₆(DMSO)中的溶液中获得。质谱(MS)是使用装有Phenomenex 50×4.60mm luna-5μC18柱的Applied Biosystems API EX LC/MS系统获得的。LC/MS洗脱系统为含有0.035%v/v三氟乙酸、0.035%v/v甲酸、5mM HCl或5mM甲酸铵的1-99%或10-99%乙腈的H₂O溶液,使用3或15min线性梯度和12mL/min的流速。使用粒径为230-400目的硅胶-60进行硅胶色谱。吡啶、DCM(CH₂Cl₂)、四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈(ACN)、甲醇(MeOH)和1,4-二噁烷都来自保持在干燥氮气下的Aldrich Sure-Seal瓶。除非另有说明,否则磁性搅拌所有的反应。

[0309] [(3aR,7aR)-7a-苯基-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮

[0310] 步骤1:4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[0311]



[0312] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(10.0g,32.3mmol)和溴苯(5.1g,3.4mL,32.3mmol)在DMF(30mL)中的溶液用碳酸氢钠(16.2mL,2M,32.3mmol)水溶液处理。将反应混合物用氮气吹扫并用Pd(dppf)Cl₂(1.2g,1.6mmol)处理。将反应混合物在80℃搅拌1h。将挥发物在70℃在减压下除去。将剩余的残余物分配在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)之间。将混合物过滤以除去乳化的固体。将有机层进一步用饱和NaCl水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得的棕色油通过硅胶柱色谱法纯化:120克硅胶柱,0-40%乙酸乙酯/己烷梯度,经过30min,得到4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(8.13g,mmol,97%),为澄清无色油。ESI-MS m/z计算值259.2,实测值260.3(M+1)⁺;保留时间:2.05min(3min试验)。

[0313] 使用上述方法制备了以下化合物:

芳基卤	产物
1-溴-3,5-二氟-苯	4-(3,5-二氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
1-溴-3-氟-苯	4-(3-氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
1-溴-4-氟-苯	4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2,6-二溴吡啶	4-(6-溴-2-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2-溴-1,4-二氟-苯	4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2-溴-3-氯-吡啶	4-(3-氯-2-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2-溴-3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓	4-(3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2-溴嘧啶	4-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2-氯-3-氟-吡啶	4-(3-氟-2-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
3-溴-1-甲基-吡唑	4-(1-甲基吡唑-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
3-溴苯甲腈	4-(3-氰基苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

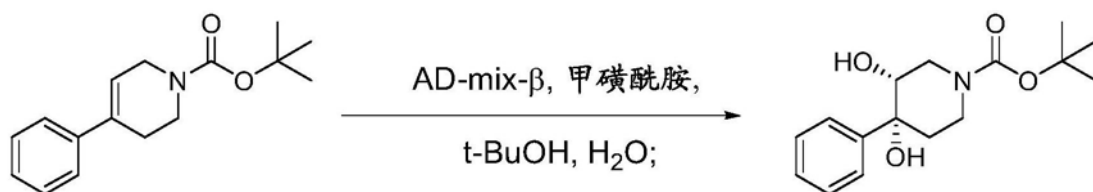
[0314]

[0315]

4-溴-2-甲基-噻唑	4-(2-甲基噻唑-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
4-溴噻唑	4-噻唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
溴苯	4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
1-溴-3-氯-苯	4-(3-氯苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
1-溴-2,3-二氟-苯	4-(2,3-二氟苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯
2-溴-1,4-二氟-苯	4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2-溴-6-(三氟甲基)吡啶	6-(三氟甲基)-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁基酯
2-溴-4-(三氟甲基)吡啶	4-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2,6-二氯-4-甲氧基-吡啶	4-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
2,6-二溴吡啶	6-溴-5',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁基酯

[0316] 步骤2: (3R,4R)-3,4-二羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0317]



[0318] 将甲磺酰胺(917mg,9.6mmol)溶于水(54mL)和叔丁醇(54mL)的溶液。添加AD-mix-β(7.6g,9.6mmol),并将混合物在室温搅拌5min,之后冷却至0℃。向混合物一次性添加4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(2.5g,9.6mmol),并将混合物在0℃继续搅拌8h。添加亚硫酸钠(6g),并将混合物在室温搅拌另外30min并用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将合并的有机层用1N NaOH水溶液(1×75mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩为桔黄色油。将其通过硅胶柱色谱法纯化:40克硅胶柱,0-30%乙酸乙酯/己烷梯度,经过30min;产物在25%处洗脱,提供(3R,4R)-3,4-二羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.6g,58%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.48(dt,J=3.1,1.8Hz,2H),7.44-7.35(m,2H),7.33-7.27(m,1H),4.26-4.12(m,1H),4.11-4.01(m,1H),3.95(d,J=11.7Hz,1H),3.22-3.08(m,1H),3.07-2.93(m,1H),2.71(s,1H),1.96-1.79(m,2H),1.64(t,J=18.5Hz,1H),1.55-1.44(m,9H)。ESI-MS m/z计算值293.2,实测值294.5(M+1)⁺;保留时间:1.32min(3min试验)。

[0319] 使用上述方法制备了以下化合物:

[0320]

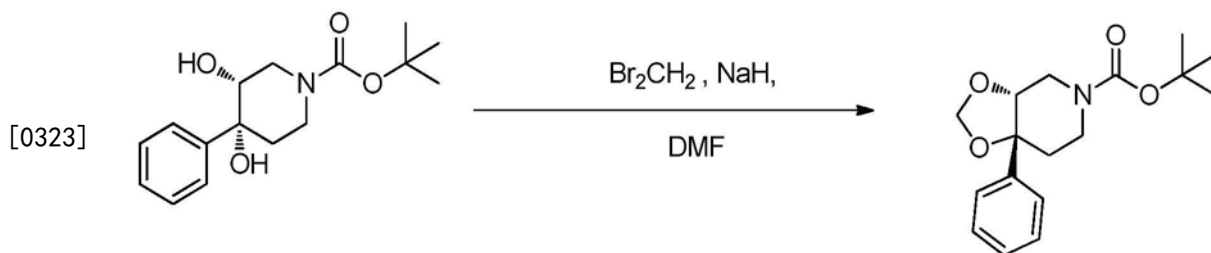
产物	前体
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3, 5-二氟苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(3, 5-二氟苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(3-氟苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(4-氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(4-氟苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-(6-溴-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(6-溴-2-吡啶基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2, 5-二氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(2, 5-二氟苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氯-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(3-氯-2-吡啶基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓-2-基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-嘧啶-2-基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-嘧啶-2-基-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[0321]

(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氟-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(3-氟-2-吡啶基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(1-甲基吡唑-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(1-甲基吡唑-3-基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氟基苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(3-氟基苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2-甲基噻唑-4-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(2-甲基噻唑-4-基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-噻唑-4-基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-噻唑-4-基-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-苯基-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氯苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(3-氯苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2, 3-二氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(2, 3-二氟苯基)-5, 6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2, 5-二氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(2, 5-二氟苯基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-6-(三氟甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	6-(三氟甲基)-5', 6'-二氢-[2, 4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯	4-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯
(3R, 4R)-4-(6-溴吡啶-2-基)-3, 4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁基酯	6-溴-5', 6'-二氢-[2, 4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁基酯

[0322] 步骤3: (3aR, 7aR)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-

5-甲酸叔丁基酯



[0324] 在装配有氮气入口的100mL烧瓶中,将(3R,4R)-3,4-二羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.3g,4.5mmol)溶于DMF(7mL)。将溶液冷却至0℃,之后添加氢化钠(395mg,9.86mmol)(60wt%,在矿物油中的分散体)。将反应混合物在0℃搅拌20min,之后添加二溴甲烷(344μL,4.94mmol)。添加后,将0℃冰浴除去,并将反应混合物在室温搅拌20h。添加水和饱和NaCl水溶液(总体积50mL)并将产物用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得的油(1.76g)溶于DCM并通过硅胶柱色谱法纯化(80g柱):0-10%乙酸乙酯/己烷梯度,经过25min,然后10-40%,经过15min。将纯的级分合并并浓缩,提供(3aR,7aR)-7a-苯基-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯(1.0g,73%),为无色粘性油。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.42-7.34(m,4H),7.33-7.25(m,1H),5.25(s,1H),4.84(s,1H),4.29(s,1H),3.95(d,J=13.0Hz,1H),3.59-3.50(m,2H),3.43(td,J=12.3,3.9Hz,1H),2.15-1.91(m,2H),1.50(s,9H)。ESI-MS m/z计算值305.2,实测值306.0(M+1)⁺;保留时间:1.74min(3min试验)。

[0325] 使用上述方法制备了以下化合物:

[0326]

产物	前体
(3aR,7aR)-7a-(3,5-二氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R,4R)-3,4-二羟基-4-(3,5-二氟苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[0327]

(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(4-氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(6-溴-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-(6-溴-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2, 5-二氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氯-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓-2-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-4-噻啶-2-基-哌啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-噻啶-2-基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-哌啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氟-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(1-甲基吡唑-3-基)-哌啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(1-甲基吡唑-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

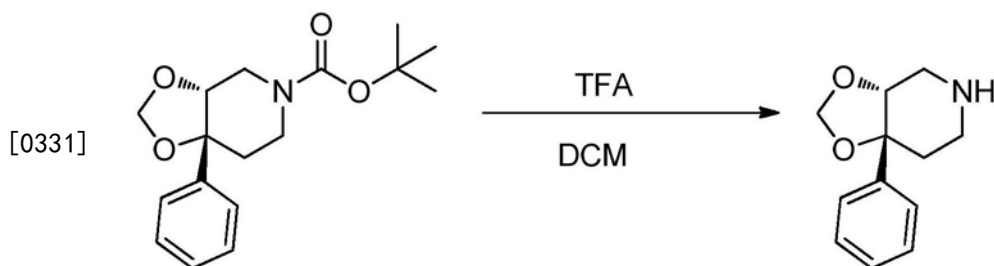
[0328]

(3aR, 7aR)-7a-(3- 氟 基 苯 基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氟基苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2- 甲基 噻 唑 -4- 基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2-甲基噻唑-4-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-噻唑-4-基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3- 氯 苯 基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(3-氯苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2, 3- 二 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2, 3-二氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2, 5- 二 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(2, 5-二氟苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(三氟甲基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-6-(三氟甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a--[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0329]

(3aR, 7aR)-7a-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-3, 4-二羟基-4-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(6-溴吡啶-2-基) 四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-甲酸叔丁基酯	(3R, 4R)-4-(6-溴吡啶-2-基)-3, 4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0330] 步骤4: (3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶



[0332] 将(3aR, 7aR)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯(980mg, 3.2mmol)在DCM(8mL)中的溶液用2, 2, 2-三氟乙酸(2.5mL)处理。将反应混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物用DCM(40mL)稀释并通过添加1N NaOH水溶液(50mL)使反应停止。将有机层分离,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶(608mg, 93.2%),为浅棕色油,其静置后固化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dt, J=3.0, 1.8Hz, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 5.28 (d, J=0.9Hz, 1H), 5.05 (d, J=0.8Hz, 1H), 4.20 (dd, J=5.7, 4.8Hz, 1H), 3.16 (dd, J=13.4, 4.6Hz, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.83 (dt, J=12.6, 5.3Hz, 1H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.78 (s, 1H)。ESI-MS m/z 计算值205.1, 实测值206.4 (M+1)⁺; 保留时间: 0.45min (3min试验)。

[0333] 使用上述方法制备了以下化合物:

[0334]

产物	前体
----	----

[0335]

(3aR, 7aR)-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(6-溴-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(6-溴-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓-2-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-1-氧-吡啶-1-鎓-2-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-4-噻啶-2-基-哌啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-4-噻啶-2-基-哌啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-哌啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-哌啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯

[0336]

(3aR, 7aR)-7a-(1-甲基吡唑-3-基)-吡啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(1-甲基吡唑-3-基)-吡啶-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-氰基苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(3-氰基苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(三氟甲基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(三氟甲基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯

[0337]

(3aR, 7aR)-7a--[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a--[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯
(3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)-六氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶	(3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯

[0338] 6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0339] 步骤1:6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷



[0341] 将4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(2.1g, 11.6mmol)溶于DMF(15mL),并添加DIPEA(1.5g, 2.0mL, 11.6mmol)。逐滴添加苄基溴(2.0g, 1.4mL, 11.6mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在室温搅拌5min之后,将溶剂在减压下除去。将剩余的油溶于乙酸乙酯(75mL)并用饱和NaCl水溶液(1×75mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化:40克硅胶柱,0-15%甲醇/DCM梯度,经过30min,与1%氢氧化铵水溶液一起,得到1-苄基-4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶(3.1g, 100%),为棕红色油。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.40-7.31(m, 6H), 7.27(ddd, J=7.5, 4.0, 1.7Hz, 1H), 7.03-6.94(m, 2H), 6.00(dt, J=5.0, 1.7Hz, 1H), 3.64(s, 2H), 3.16(dd, J=6.0, 2.9Hz, 2H), 2.71(t, J=5.7Hz, 2H), 2.58-2.48(m, 2H)。ESI-MS m/z计算值267.1,实测值268.4 (M+1)⁺;保留时间:1.09min (3min试验)。

[0342] 使用上述方法制备了以下化合物:

[0343]

产物	前体
1-苄基-4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶	4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶
1-苄基-4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶	4-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶

[0344] 步骤2:3-苄基-6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0345]



[0346] 在0℃将二乙基锌(39.7mL, 15% w/v, 48.1mmol)在甲苯中的溶液添加到无水DCM(25mL)中。添加在DCM(12mL)中的TFA(3.7mL, 48.1mmol)并将所得到的轻微凝胶化的混合物在0℃搅拌20min。缓慢地逐滴添加在DCM(12mL)中的二碘甲烷(4.1mL, 50.5mmol)并将反应混合物在0℃搅拌20min, 形成白色淤浆。在0℃添加1-苄基-4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶(3.2g, 12.0mmol)在DCM(12mL)中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌45min。通过添加饱和氯化铵水溶液(125mL)小心地使反应混合物骤冷。然后将有机层用1N HCl(1×100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(1×100mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将剩余的油通过硅胶柱色谱法纯化: 40克硅胶柱, 0-30%乙酸乙酯/DCM梯度, 经过25min; 产物在10%洗脱而季(quaternary)副产物在25%洗脱。将纯的级分合并浓缩, 提供3-苄基-6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷(1.5g, 44%), 为橙色油。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.29(m, 4H), 7.27-7.19(m, 3H), 6.98-6.90(m, 2H), 3.54-3.41(m, 2H), 2.85-2.71(m, 2H), 2.34-2.18(m, 2H), 2.09(tdd, J=13.5, 9.0, 6.6Hz, 2H), 1.34(dtd, J=8.9, 5.6, 2.0Hz, 1H), 0.92(dt, J=9.1, 4.1Hz, 2H)。ESI-MS m/z计算值281.2, 实测值282.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.13min(3min试验)。

[0347] 使用上述方法制备了以下化合物:

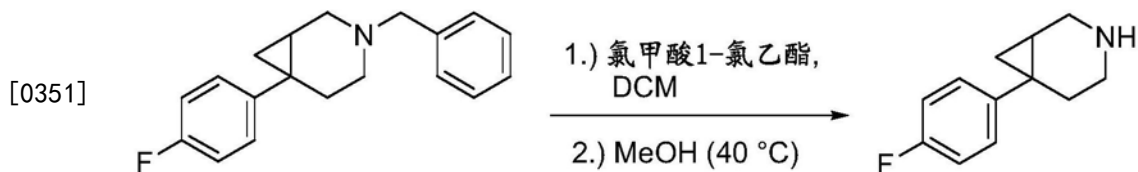
[0348]

产物	前体
----	----

[0349]

3-苄基-6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷	1-苄基-4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶
3-苄基-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷	1-苄基-4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶

[0350] 步骤3:6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷



[0352] 在0℃将氯甲酸1-氯乙基酯(3.8g, 2.8mL, 26.3mmol)在DCM(3mL)中的溶液用3-苄基-6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷(1.5g, 5.3mmol)在DCM(6mL)中的溶液逐滴处理。将反应混合物在室温搅拌30min。将甲醇(25mL)添加到溶液中,并将其在40℃搅拌30min。将挥发物在减压下除去,并将剩余的固体悬浮在1N HCl(75mL)水溶液中。将悬浮液用乙酸乙酯(1×75mL)萃取。通过添加1N NaOH水溶液(100mL)将水层调节至pH 12。将所得到的浑浊的白色悬浮液用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将最终的有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷(0.8g, 79%),为澄清黄色油,其静置后结晶。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.19 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 3.36 (dd, J=12.8, 5.7Hz, 1H), 3.08 (d, J=12.7Hz, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.02 (ddd, J=12.8, 6.3, 4.2Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 2H), 0.95 (dd, J=9.3, 4.4Hz, 1H), 0.81 (dd, J=5.5, 4.8Hz, 1H)。ESI-MS m/z计算值191.1, 实测值192.4 (M+1)⁺; 保留时间: 0.58min (3min试验)。

[0353] 使用上述方法制备了以下化合物:

[0354]

产物	前体
6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷	3-苄基-6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷	3-苄基-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0355]

2-[(2S, 4S)-2-甲基-4-(三氟代甲氧基)-4-哌啶基]噻唑	4-甲氧基-2-三氟代-甲基-4-(噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸(2S, 4S)-叔丁基酯
--------------------------------------	---

[0356] (4-异丙氧基-3-甲基苯基)(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮

[0357] 步骤1: 3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯



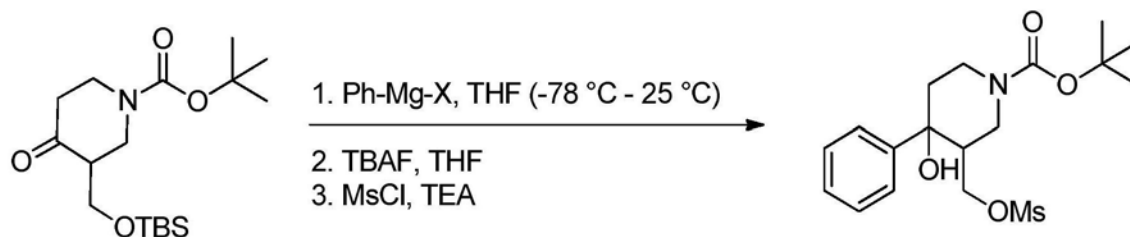
[0359] 在0℃向4-氧代哌啶-1,3-二甲酸01-叔丁基03-乙基酯(5g,18.4mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中经过15min分批添加硼氢化钠(1.74g,46.1mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min并在减压下浓缩。将所得到的残余物用水稀释并用1N HCl调节至pH 3。将混合物用乙酸乙酯(3×)萃取并将合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到4-羟基-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(4.1g),为白色固体。

[0360] 在含有4-羟基-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(2.0g,8.6mmol)的250mL圆底烧瓶中添加二氯甲烷(50.0mL),随后添加三乙胺(2.8mL,20mmol)。分批添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.5g,10.2mmol)并将反应混合物在室温搅拌。通过1cm_s使反应混合物几乎反应完全。用饱和氯化铵水溶液和饱和NaCl水溶液使反应混合物骤冷并用二氯甲烷萃取。将有机层分离并用硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将粗产物不经纯化用于下一步。

[0361] 向含有粗3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(2.4g)的250mL圆底烧瓶中添加DCM(24mL)和碳酸氢钠(2.0g,20.4mmol)。将反应混合物冷却至0℃5min并添加戴斯-马丁氧化剂(3.6g,8.5mmol)。将反应混合物搅拌3h,同时温热至室温。将反应混合物过滤并在减压下浓缩至干。将粗产物通过硅胶色谱法纯化(0-50%)DCM:乙酸乙酯,提供3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.7g,71%),为澄清黄色油。ESI-MS *m/z*计算值343.5,实测值344.4 (M+1)⁺;保留时间:2.47min(3min试验)。

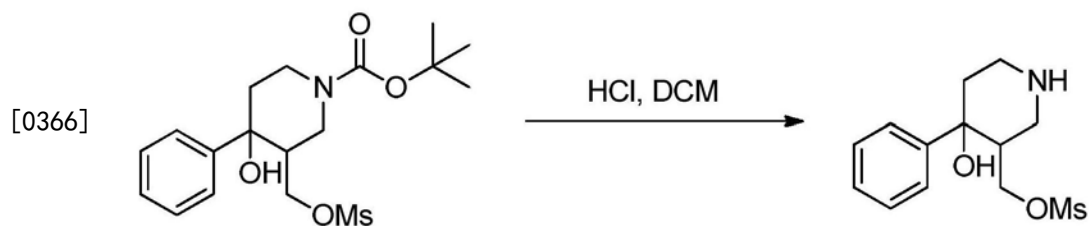
[0362] 步骤2:4-羟基-3-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0363]



[0364] 向100mL的圆底烧瓶中添加3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.0g,2.9mmol)和THF(9mL)。将混合物冷却至-78℃并逐滴添加氯化苯基镁(1.46mL,2M,2.9mmol)并将反应混合物经1h温热至室温。用饱和氯化铵水溶液使反应混合物骤冷并用乙酸乙酯(3×)萃取。将有机层分离,用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,提供3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯,为澄清无色油,将其用THF(9mL)稀释。将混合物用氟化四正丁基铵(4.4mL,1M,4.4mmol)处理并将反应混合物在室温搅拌10min。用水使反应混合物骤冷并用乙酸乙酯(3×)萃取。将有机层分离,用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到4-羟基-3-(羟基甲基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯,将其溶于二氯甲烷(9mL)并用三乙胺(0.81mL,5.8mmol)和甲磺酰氯(0.23mL,2.9mmol)处理。用水使反应混合物骤冷并用二氯甲烷(3×)萃取。将有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗反应混合物通过硅胶色谱法纯化,0%-25%乙酸乙酯/二氯甲烷,得到4-羟基-3-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.7g,63%),为淡黄色油。ESI-MS *m/z*计算值385.5,实测值386.3 (M+1)⁺;保留时间:1.80min(3min试验)。

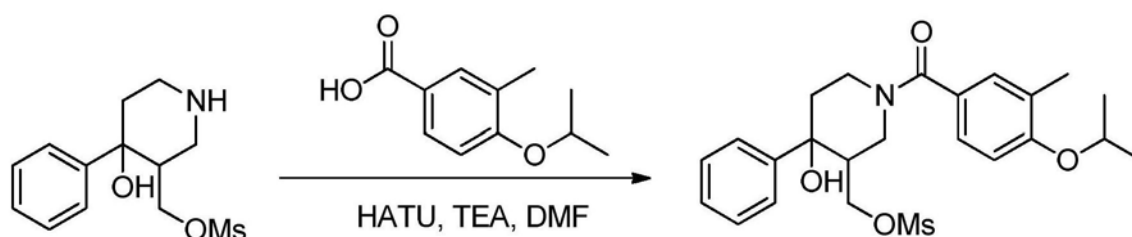
[0365] 步骤3:甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯



[0367] 向100mL的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(10mL)和HCl(0.45mL, 4M, 1.83mmol)并将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩,得到甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯盐酸盐(596mg),将其不经纯化用于下一步反应。ESI-MS m/z 计算值285.1,实测值286.3 ($M+1$)⁺;保留时间:0.92min(3min试验)。

[0368] 步骤4:甲磺酸(4-羟基-1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯

[0369]



[0370] 向小瓶中添加4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸(39mg, 0.2mmol), HATU(76mg, 0.2mmol), DMF(2mL)和三乙胺(0.7mL, 5mmol)并将反应混合物在室温搅拌10min。添加甲磺酸(4-羟基-1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯(57mg, 0.2mmol)溶于DMF(1mL)中的溶液并将反应混合物搅拌15min。用饱和NaCl水溶液使反应骤冷并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层进一步用饱和NaCl水溶液(3×)淋洗以除去任何DMF。将有机层用硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并不经进一步纯化用于下一步反应。ESI-MS m/z 计算值461.6,实测值462.1 ($M+1$)⁺;保留时间:1.93min(3min试验)。

[0371] 使用上述方法制备了以下化合物:

[0372]

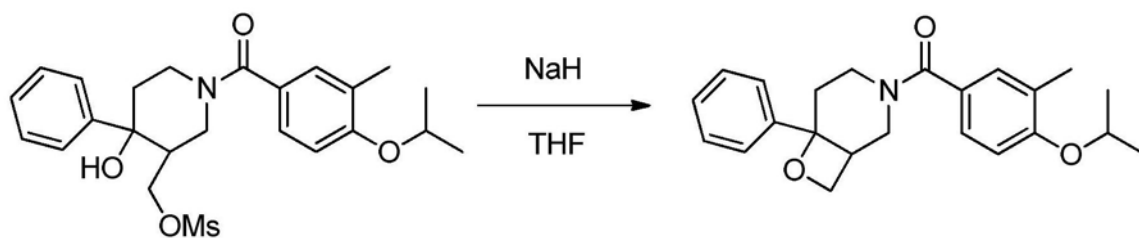
产物	酸	胺
甲磺酸(4-羟基-1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸	甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯

[0373]

甲磺酸(4-羟基-1-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羧基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯	5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸	甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯
甲磺酸(4-羟基-1-(3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯	3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸	甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯
甲磺酸(4-羟基-1-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯
甲磺酸(4-羟基-1-(喹啉-8-羧基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯	喹啉-8-甲酸	甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯
甲磺酸(4-羟基-1-(3-甲氧基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氧基-苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯	3-甲氧基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氧基-苯甲酸	甲磺酸(4-羟基-4-苯基-3-哌啶基)甲基酯

[0374] 步骤5: (4-异丙氧基-3-甲基苯基) (6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮

[0375]



[0376] 将含有在THF (1.5mL) 中的甲磺酸(4-羟基-1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯(92mg, 0.2mmol)的小瓶用在矿物油中的NaH (60%, 8mg, 0.2mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌1h, 过滤并通过反相HPLC (1-99%) ACN:H₂O, 没有改性剂) 纯化, 得到(4-异丙氧基-3-甲基苯基) (6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮(13mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.47-7.22 (m, 7H), 6.99 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.72-4.54 (m, 2H), 4.46-4.03 (m, 2H), 3.99-3.74 (m, 2H), 3.66 (dd, J=25.7, 12.9Hz, 1H), 3.09 (t, J=15.9Hz, 1H), 2.57-2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J=7.8Hz, 3H), 1.34 (d, J=5.8Hz, 6H)。ESI-MS m/z

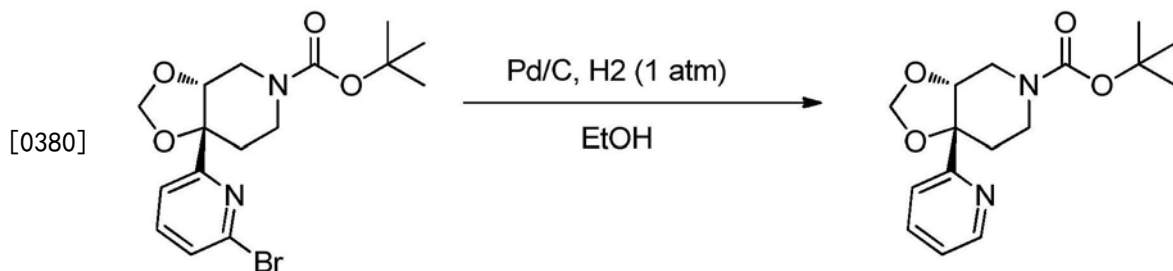
计算值365.5,实测值366.5 (M+1)⁺;保留时间:1.95min (3min试验)。

[0377] 使用上述方法制备了以下化合物:

[0378]

产物	前体
(4-异丙氧基-3-甲基苯基)(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮	甲磺酸(4-羟基-1-(4-异丙氧基-3-甲基苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯
(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羧基)-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮	甲磺酸(4-羟基-1-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羧基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯
(3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酰基)-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮	甲磺酸(4-羟基-1-(3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯
(4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酰基)-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮	甲磺酸(4-羟基-1-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯
喹啉-8-羧基)-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮	甲磺酸(4-羟基-1-(喹啉-8-羧基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯
3-甲氧基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氧基-苯甲酰基)-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-甲酮	甲磺酸(4-羟基-1-(3-甲氧基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基]氧基-苯甲酰基)-4-苯基哌啶-3-基)甲基酯

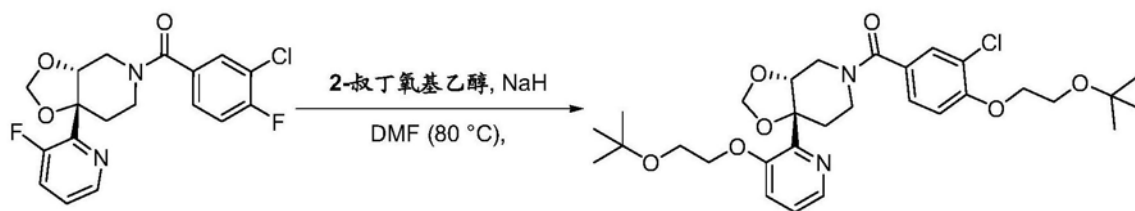
[0379] (3aR,7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-甲酸叔丁基酯



[0381] 将(3aR,7aR)-7a-(6-溴-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯(342mg,0.88mmol)的溶液溶于无水乙醇(10mL)并在氮气下搅拌,之后添加10%Pd/C(473mg,0.44mmol)。将反应混合物排空并置于氢气下(1atm)2h。将反应混合物通过C盐垫过滤,用DCM冲洗,并在减压下浓缩,提供(3aR,7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯(266mg,99%),为澄清橙黄色油。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.99(s,1H),8.44(s,1H),8.09(s,1H),7.91(s,1H),5.35(s,1H),5.13(s,1H),4.72(s,1H),4.23(s,1H),4.07(d,J=15.1Hz,1H),3.60(s,2H),2.80(s,1H),2.20(d,J=14.4Hz,1H),1.49(s,9H)。ESI-MS m/z计算值306.2,实测值307.5(M+1)⁺;保留时间:1.1min,(3min试验)。

[0382] [(3aR,7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮

[0383]

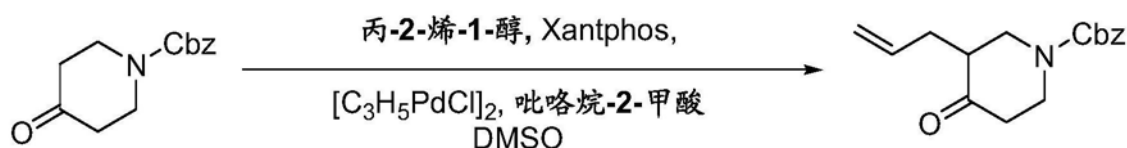


[0384] 在小瓶中,将2-叔丁氧基乙醇(155mg,1.31mmol)溶于DMF(500μL)。以小批量添加NaH(52mg,1.31mmol)(60%油分散液)并将悬浮液在室温搅拌25min。添加[(3aR,7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮(50mg,0.13mmol)在DMF(100μL)中的溶液并将反应混合物在80℃搅拌1h。通过添加水使反应混合物骤冷并将混合物用DCM(3×)萃取。将合并的萃取物用硫酸钠干燥并将挥发物在减压下除去。将物质溶于DMF(1mL)并通过制备性HPLC使用HCl作为改性剂进行纯化。蒸发挥发物,提供[(3aR,7aR)-7a-[3-(2-叔丁氧基乙氧基)-2-吡啶基]-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-叔丁氧基乙氧基)-3-氯-苯基]甲酮(38mg,46.5%),为无色玻璃状物。ESI-MS m/z计算值576.3,实测值577.0(M+1)⁺;保留时间:1.48min(3min试验)。

[0385] 7a-(吡啶-2-基)八氢呋喃并[3,2-c]吡啶

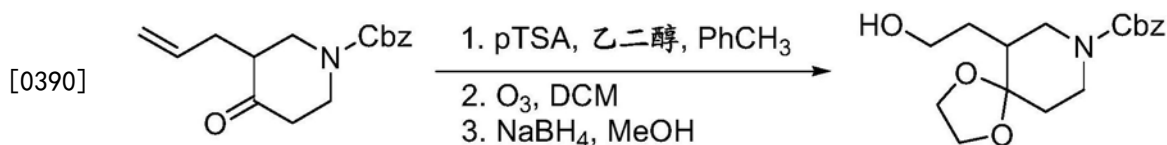
[0386] 步骤1:3-烯丙基-4-氧代-哌啶-1-甲酸苄基酯

[0387]



[0388] 将4-氧代-哌啶-1-甲酸苄基酯(14.0g, 60.0mmol), 丙-2-烯-1-醇(3.4mL, 50mmol), 吡咯烷-2-甲酸(1.7g, 15.0mmol)和(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-膦(1.45g, 2.5mmol)在DMSO(100mL)中的混合物用氮气吹扫5min。将混合物用1,3-二烯丙基-二氯-二钨环丁烷(457mg, 1.25mmol)处理并在75℃加热72h。将反应混合物冷却至室温并通过C盐(乙酸乙酯)过滤。将滤液再分配在乙酸乙酯和水之间。将水层用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层用水(3×)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯-己烷),提供3-烯丙基-4-氧代-哌啶-1-甲酸苄基酯(11.5g, 84.1%)。ESI-MS m/z计算值273.3,实测值274.5 (M+1)⁺;保留时间:1.72min(3min试验)。

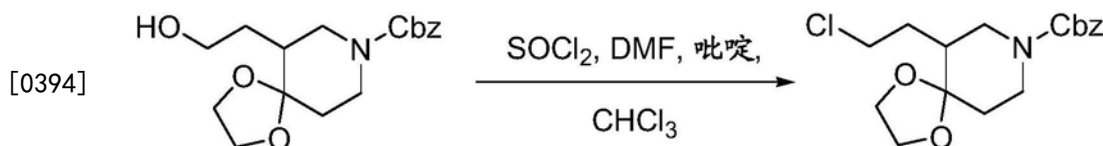
[0389] 步骤2:6-(2-羟基乙基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯



[0391] 向3-烯丙基-4-氧代-哌啶-1-甲酸苄基酯(6.0g, 22.0mmol)在甲苯(100mL)中的溶液中添加乙二醇(1.4g, 1.2mL, 22.0mmol),随后添加4-甲基苯磺酸-(水)(0.6mL, 3.3mmol)。将反应混合物装配迪安-斯达克分水器并在回流下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,用饱和碳酸氢钠(2×),饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。将粗物质6-烯丙基-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯不进一步纯化直接用于下一步。

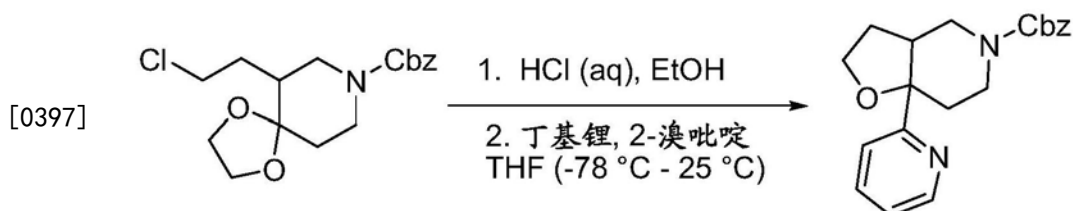
[0392] 将6-烯丙基-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯(3.2g, 10.0mmol)在DCM(30mL)中的溶液冷却至-78℃。将臭氧鼓泡通过溶液10min直到淡蓝色不褪去。然后将蓝色溶液用氮气鼓泡10min以除去过量的臭氧。添加MeOH(30mL),随后添加硼氢化钠(380mg, 10.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌5min,并再分配在乙酸乙酯和水之间。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化(30-40%乙酸乙酯-己烷),提供6-(2-羟基乙基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯(1.7g, 53%)。ESI-MS m/z计算值321.4,实测值322.5 (M+1)⁺;保留时间:1.44min(3min试验)。

[0393] 步骤3:步骤4:10-(2-氯乙基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯



[0395] 向10-(2-羟基乙基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯(320mg, 1.0mmol)在氯仿(10mL)中的溶液中添加氯化亚砷(290μL, 4.0mmol),随后添加一滴吡啶和一滴DMF。将反应混合物在回流下加热1h,浓缩至干并通过柱色谱法纯化(10-20%乙酸乙酯-己烷),提供10-(2-氯乙基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯(140mg, 41%),为无色油。ESI-MS m/z计算值339.8,实测值340.5 (M+1)⁺;保留时间:1.89min(3min试验)。

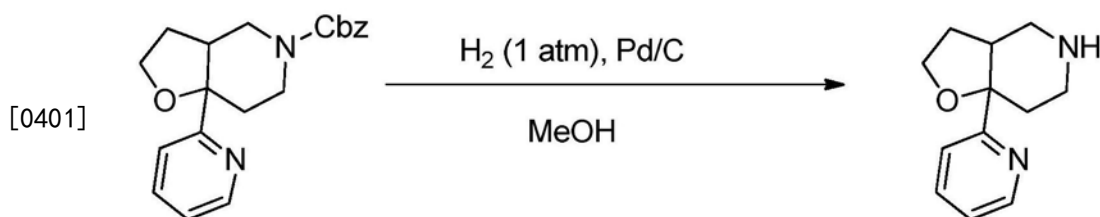
[0396] 步骤4:7a-(2-吡啶基)-2,3,3a,4,6,7-六氢呋喃并[3,2-c]吡啶-5-甲酸苄基酯



[0398] 向10-(2-氯乙基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸苄基酯(68mg, 0.2mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中添加HCl水溶液(1mL, 1M, 1.0mmol)。将反应混合物在密封小瓶在70℃加热3h。将体积减少至1/3。将残余物再分配在乙酸乙酯和水之间。将水层用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干,得到粗3-(2-氯乙基)-4-氧代-哌啶-1-甲酸苄基酯,将其不进一步纯化直接用于下一步。

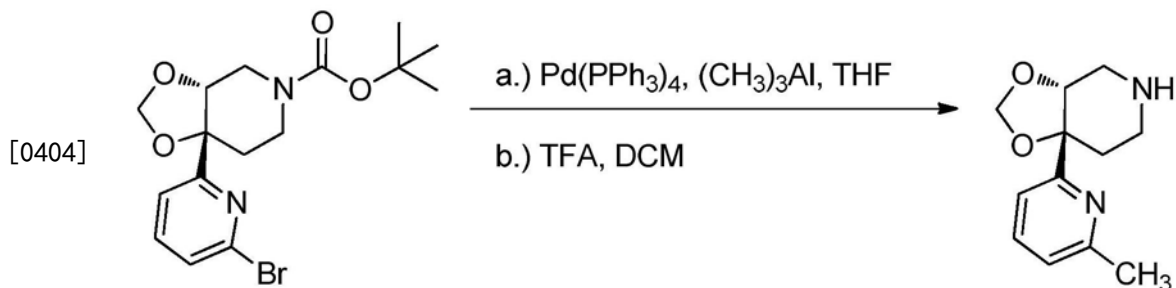
[0399] 将2-溴吡啶(49mg, 0.31mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至-78℃并在氩气气氛下用丁基锂(10mg, 0.16mmol) (1M, 在己烷中)逐滴进行处理。将反应混合物在-78℃搅拌30min并逐滴添加在THF(1mL)中的粗3-(2-氯乙基)-4-氧代-哌啶-1-甲酸苄基酯(46mg, 0.16mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌72h。用饱和氯化铵水溶液使反应混合物骤冷。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化(20-30%乙酸乙酯-己烷),提供7a-(2-吡啶基)-2,3,3a,4,6,7-六氢呋喃并[3,2-c]吡啶-5-甲酸苄基酯。ESI-MS m/z计算值338.4,实测值339.3 (M+1)⁺;保留时间:1.28min(3min试验)。

[0400] 步骤5:7a-(2-吡啶基)-3,3a,4,5,6,7-六氢-2H-呋喃并[3,2-c]吡啶



[0402] 将7a-(2-吡啶基)-2,3,3a,4,6,7-六氢呋喃并[3,2-c]吡啶-5-甲酸苄基酯(22mg, 0.06mmol)在MeOH(5mL)中的溶液用氮气吹扫5min。将混合物用10%Pd/C(14mg, 0.013mmol)处理。然后将混合物排空并在室温置于氢气气氛(气球)下。将Pd-催化剂通过过滤除去并用MeOH洗涤。将溶剂在减压下除去,得到粗7a-(2-吡啶基)-3,3a,4,5,6,7-六氢-2H-呋喃并[3,2-c]吡啶,将其一步纯化直接用于下一步。ESI-MS m/z计算值204.3,实测值205.3 (M+1)⁺;保留时间:0.184min(3min试验)。

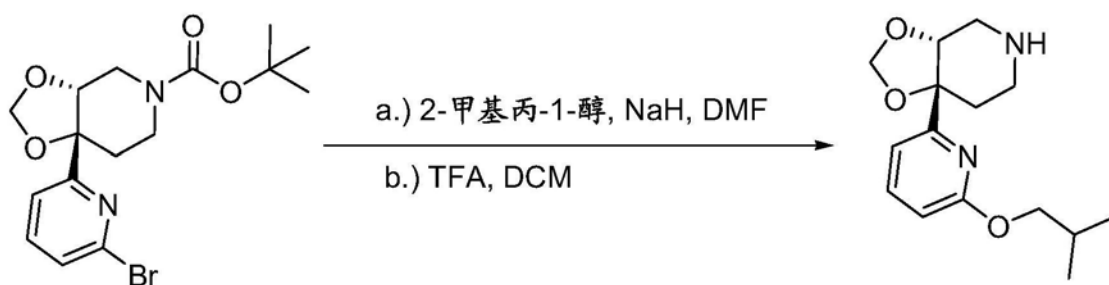
[0403] (3aR,7aR)-7a-(6-甲基-2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶



[0405] 将含有在THF (1mL) 中的 (3aR,7aR) -7a-(6-溴-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (84mg, 0.22mmol) 的烧瓶用Pd (PPh₃)₄ (126mg, 0.11mmol) 处理。将混合物用氮气吹扫并添加三甲基铝 (31mg, 42μL, 0.44mmol)。将溶液加热至70℃ 16h。添加水 (1mL) 并将混合物用EtOAc (3×) 萃取。将有机层合并用1mL饱和NaCl水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 提供 (3aR,7aR) -7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯为黄色油, 将其用1:1的TFA/DCM (1mL) 混合物处理。将反应混合物搅拌1h并在减压下浓缩, 提供 (3aR,7aR) -7a-(6-甲基-2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶, 将其不进一步纯化用于下一步。ESI-MS m/z 计算值220.1, 实测值221.1 (M+)⁺; 保留时间: 0.228min (3min试验)。

[0406] 7a-(6-异丁氧基-2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶

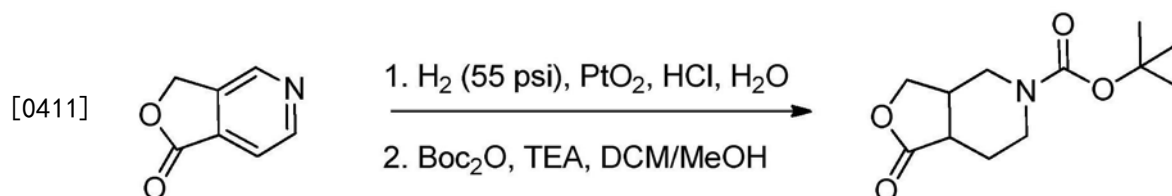
[0407]



[0408] 在0℃将2-甲基丙-1-醇 (240μL, 2.60mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液用氢化钠 (104mg, 2.6mmol) (60%, 在矿物油中的分散体) 处理。将反应混合物搅拌5min并添加在DMF (0.5mL) 中的 (3aR,7aR) -7a-(6-溴-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (100mg, 0.26mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。添加水 (1mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (3×) 萃取。将有机层合并用饱和NaCl水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗 (3aR,7aR) -7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯, 为黄色油。将粗产物用1mL的1:1TFA/DCM混合物处理并将反应混合物搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩, 得到7a-(6-异丁氧基-2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶, 为黄色油 (50mg, 51%)。ESI-MS m/z 计算值278.3, 实测值279.2 (M+)⁺; 保留时间: 0.23min (3min试验)。

[0409] (3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯基)((syn)-7a-(吡啶-2-基)六氢呋喃并[3,4-c]吡啶-5(3H)-基)甲酮

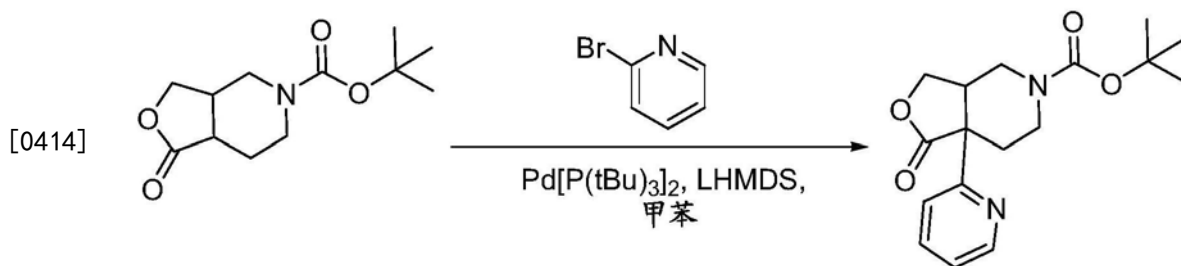
[0410] 步骤1: (syn)-1-氧代六氢呋喃[3,4-c]吡啶-5(3H)-甲酸叔丁基酯



[0412] 将在HCl (17mL, 1M, 17mmol) 中的3H-呋喃并[3,4-c]吡啶-1-酮 (3.2g, 23.7mmol) 和水 (17mL) 的溶液在Parr摇动器中用PtO₂ (700mg, 3.1mmol) 处理。将混合物在55psi氢化过夜。将催化剂过滤掉并将滤液浓缩, 得到黄色油。将所得到的油用DCM (237mL) 和MeOH (35mL)

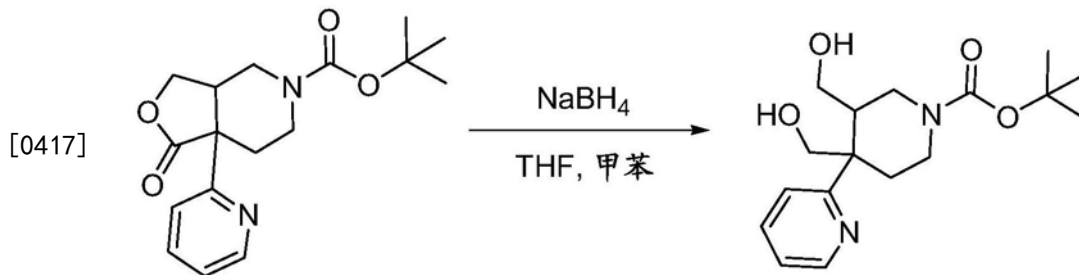
稀释并用TEA (8.3mL, 59.2mmol) 处理, 随后用Boc-酸酐 (5.7g, 26.1mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释并用DCM (3×) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法纯化 (SiO_2 -24g, 30-100% EtOAc-己烷), 得到 (syn)-1-氧代六氢呋喃[3,4-c]吡啶-5(3H)-甲酸叔丁基酯 (3.1g, 93%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.27 (dd, $J=9.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.97 (dd, $J=9.5, 2.0\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.96-2.76 (m, 3H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.01 (dq, $J=13.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。ESI-MS m/z 计算值241.1, 实测值242.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.34min。(3min试验)。

[0413] 步骤2: 1-氧代-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-3H-呋喃并[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯



[0415] 在用烘箱干燥的烧瓶中添加1-氧代-3,3a,4,6,7,7a-六氢呋喃并[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (60mg, 0.25mmol), 将其置于惰性气氛下 (氮气) 并用甲苯 (300 μL) 稀释。将混合物用 $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ (6.3mg, 0.012mmol) 和 LiHMDS (300 μL , 1M, 0.30mmol) 处理, 随后用2-溴吡啶 (36 μL , 0.37mmol) 处理。将反应混合物温热至50 $^\circ\text{C}$ 并搅拌20h。将反应混合物冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液稀释并用乙酸乙酯 (3×) 萃取。将合并的有机物用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在减压下浓缩。通过反相HPLC (1-100% ACN/ H_2O) 纯化, 得到1-氧代-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-3H-呋喃并[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (30mg, 38%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 (ddd, $J=4.8, 1.7, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (ddt, $J=4.9, 2.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (dd, $J=9.2, 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J=9.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J=13.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.26 (ddd, $J=14.0, 5.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。ESI-MS m/z 计算值318.2, 实测值319.1 (M+1)⁺; 保留时间: 1.59min (3min试验)。

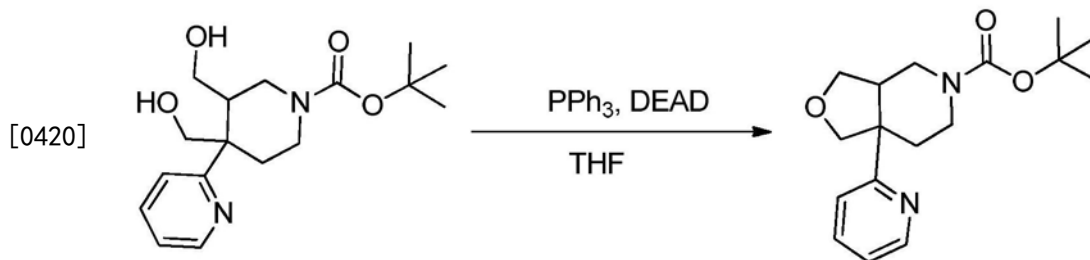
[0416] 步骤3: 3,4-二(羟基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0418] 将1-氧代-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-3H-呋喃并[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (0.56g, 1.76mmol) 在THF (6.5mL) 和甲苯 (2mL) 中的溶液用硼氢化锂 (153mg, 7.0mmol) 处理。将反应混合物加热至回流2h。将反应混合物冷却至0 $^\circ\text{C}$ 并用DCM和乙酸乙酯稀释。用饱和氯化铵水溶液和1M HCl 使反应混合物骤冷并用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至8。将混

合物用DCM (3×) 萃取并将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄) , 过滤, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法纯化 (SiO₂-24g, 40-100% 乙酸乙酯-DCM) , 得到3,4-二(羟基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (400mg, 70.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.52 (dd, J=4.9, 0.9Hz, 1H) , 7.83-7.67 (m, 1H) , 7.40 (d, J=8.2Hz, 1H) , 7.22 (ddd, J=7.5, 4.9, 0.9Hz, 1H) , 4.29-2.73 (m, 10H) , 2.28 (s, 1H) , 2.00-1.88 (m, 1H) , 1.73 (ddd, J=14.0, 4.7, 3.5Hz, 1H) , 1.49 (s, 9H) 。 ESI-MS m/z 计算值322.2, 实测值323.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.02min (3min 试验)。

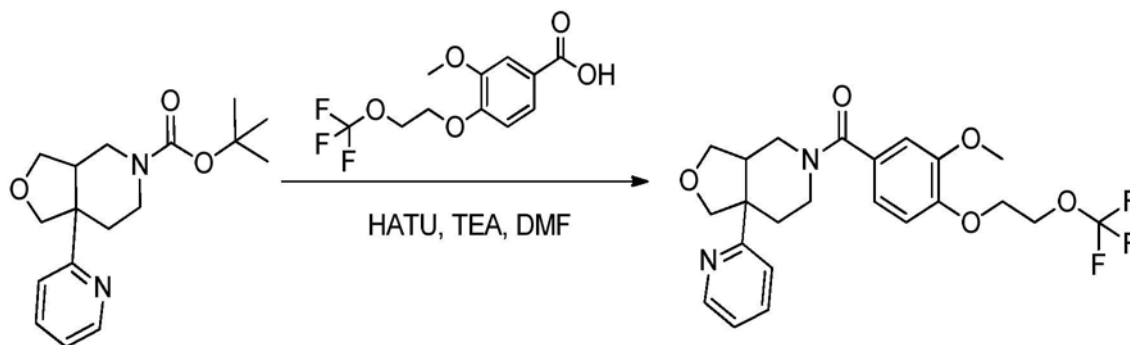
[0419] 步骤4: 7a-(2-吡啶基)-1,3,3a,4,6,7-六氢呋喃并[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯



[0421] 将3,4-二(羟基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (400mg, 1.24mmol) 和三苯基膦 (391mg, 1.49mmol) 在THF (12.4mL) 的溶液冷却至0℃。将反应混合物在0℃搅拌1h。将反应混合物温热至室温并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法纯化 (SiO₂-4g, 30-100% EtOAc-己烷) , 得到7a-(2-吡啶基)-1,3,3a,4,6,7-六氢呋喃并[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (354mg, 93.7%)。ESI-MS m/z 计算值304.2, 实测值305.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.2min (3min 试验)。

[0422] 步骤5: (3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯基) (7a-(吡啶-2-基)六氢呋喃并[3,4-c]吡啶-5(3H)-基) 甲酮

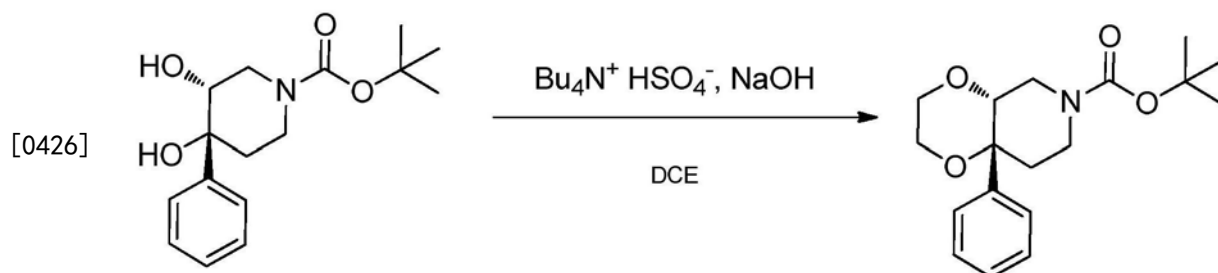
[0423]



[0424] 将7a-(2-吡啶基)-1,3,3a,4,6,7-六氢呋喃并[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (52mg, 0.17mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液用在二噁烷中的氯化氢 (500μL, 4M, 2.00mmol) 处理。将反应混合物搅拌1h并在减压下浓缩。将所得到的粗产物用DMF (0.7mL) 稀释并用HATU (78mg, 0.21mmol) 和3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸 (48mg, 0.17mmol) 处理。将混合物用三乙胺 (95μL, 0.68mmol) 处理并搅拌1h。将反应混合物过滤并通过反相HPLC (水, HCl-改性剂, 1-100% ACN/H₂O, 30min) 纯化, 得到 (3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯基) (7a-(吡啶-2-基)六氢呋喃并[3,4-c]吡啶-5(3H)-基) 甲酮 (HCl 盐) (25mg, 29%)。¹H NMR (400MHz, C₆D₆) δ 8.53 (s, 1H) , 7.21-7.04 (m, 3H) , 6.78-6.65 (m, J=7.7Hz, 2H) , 6.57 (d, J=8.1Hz, 1H) , 4.15-3.91 (m, 4H) , 3.86 (d, J=8.2Hz, 1H) , 3.81-3.70 (m, 4H) , 3.68-3.58 (m,

2H), 3.37 (s, 3H), 3.18–2.95 (m, 2H), 2.27–1.98 (m, 2H)。ESI-MS m/z 计算值466.17157, 实测值467.2 (M+1) MS m/z 计算值466.2, 实测值467.2 (M+1)⁺; 保留时间: 0.964min (3min 试验)。

[0425] (4aS, 8aS)-8a-苯基-2,3,4a,5,7,8-六氢-[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-6-甲酸叔丁基酯

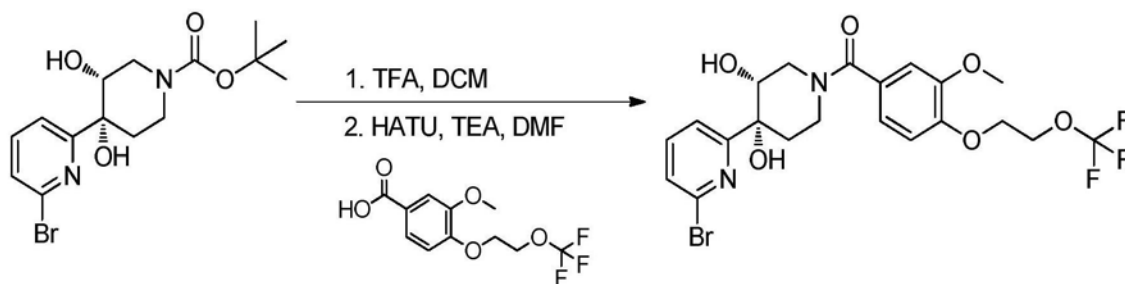


[0427] (3R, 4R)-3,4-二羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (200mg, 0.68mmol) 和四丁基铵硫酸氢盐 (66mg, 0.19mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液用 NaOH (5mL, 50% w/w, 在水中) 处理。将反应混合物在 35℃ 搅拌过夜并冷却至室温并用水和 EtOAc 稀释。将有机层分离并将混合物用乙酸乙酯 (3 × 100mL) 萃取。将合并的有机物用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法纯化 (SiO_2 -12g, 0-100% 乙酸乙酯-己烷), 得到 (4aS, 8aS)-8a-苯基-2,3,4a,5,7,8-六氢-[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶-6-甲酸叔丁基酯 (86mg, 40%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.27 (m, 5H), 4.34 (s, 1H), 4.01 (ddd, $J=11.9$, 9.4, 4.2Hz, 1H), 3.95–3.80 (m, 2H), 3.74–3.61 (m, 2H), 3.46 (dt, $J=11.8$, 3.3Hz, 1H), 3.37–3.23 (m, 2H), 2.12 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.77–1.62 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。ESI-MS m/z 计算值 319.2, 实测值 320.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.83min (3min 试验)。

[0428] [(3aR, 7aR)-2,2-二甲基-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮

[0429] 步骤1: [(3R, 4R)-4-(6-溴-2-吡啶基)-3,4-二羟基-1-哌啶基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮

[0430]



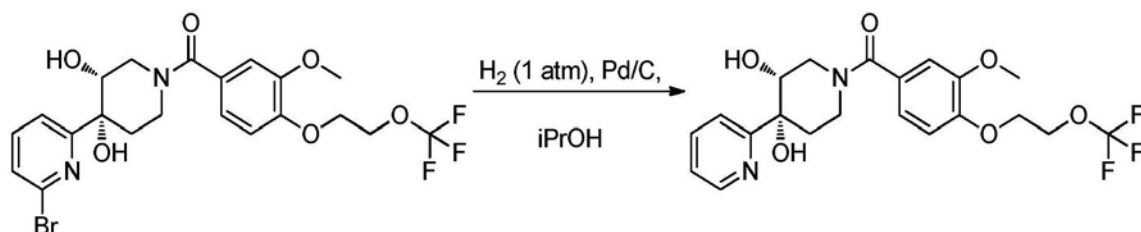
[0431] 步骤1: 向 100mL 圆底烧瓶中添加 (3R, 4R)-4-(6-溴-2-吡啶基)-3,4-二羟基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (1.0g, 2.7mmol) 和 DCM (9mL), 随后添加 TFA (3mL, 39mmol)。1h 之后, 将反应混合物在减压下浓缩并不经纯化用于下一步。

[0432] 步骤2: 向 100mL 圆底烧瓶中添加 3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸 (976mg, 3.48mmol), HATU (1.0g, 2.7mmol), DMF (10mL), 和三乙胺 (1.9mL, 13.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌 10min。将来自步骤1的胺溶于 DMF (3mL) 并逐滴添加到反应混合物中。将反应混合物在室温搅拌 15min。用饱和 NaCl 水溶液使反应混合物骤冷, 用乙酸乙酯 (3 ×) 萃取, 并将合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗反应混合物通过硅胶色谱法

0%-75%乙酸乙酯/DCM纯化,提供[(3R,4R)-4-(6-溴-2-吡啶基)-3,4-二羟基-1-哌啶基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮(1.4g,97%),为粘性的黄色油。ESI-MS m/z 计算值534.1,实测值535.3 $(M+1)^+$;保留时间:1.78min(3min试验)。

[0433] 步骤2: [(3R,4R)-3,4-二羟基-4-(2-吡啶基)-1-哌啶基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮

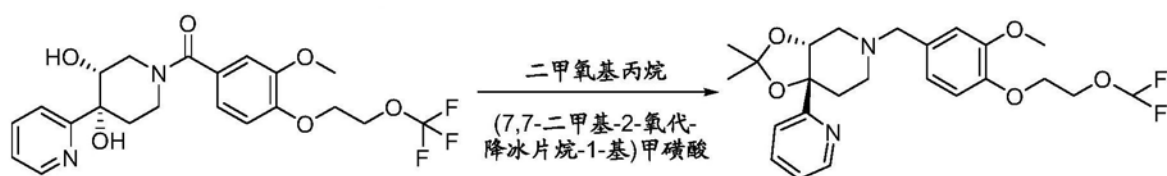
[0434]



[0435] 向250mL圆底烧瓶中添加湿Pd/C(1.4g,1.3mmol)和异丙醇(10mL)。将混合物用氮气吹扫10min并用[(3R,4R)-4-(6-溴-2-吡啶基)-3,4-二羟基-1-哌啶基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮(1.4g,2.6mmol)在异丙醇(10mL)中的溶液处理。将混合物排空并置于氢气(1atm,气球)下。将反应混合物在45℃搅拌过夜。将反应混合物过滤并将滤饼用DCM和异丙醇洗涤。将溶剂除去并将产物分离,为白色泡沫。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ8.53(ddd,J=4.9,1.7,1.0Hz,1H),7.86-7.80(m,1H),7.78(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.29(ddd,J=7.3,4.9,1.4Hz,1H),7.14(s,1H),7.09-7.03(m,2H),4.55(d,J=46.0Hz,1H),4.40-4.33(m,2H),4.29(q,J=4.1Hz,2H),4.18(s,1H),3.89(s,3H),3.74(d,J=25.1Hz,1H),3.47(dd,J=22.6,21.0Hz,1H),3.27-3.03(m,1H),2.23(s,1H),1.64(t,J=50.8Hz,1H)。ESI-MS m/z 计算值456.4,实测值457.5 $(M+1)^+$;保留时间:1.32min(3min试验)。

[0436] 步骤3: [(3aR,7aR)-2,2-二甲基-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮

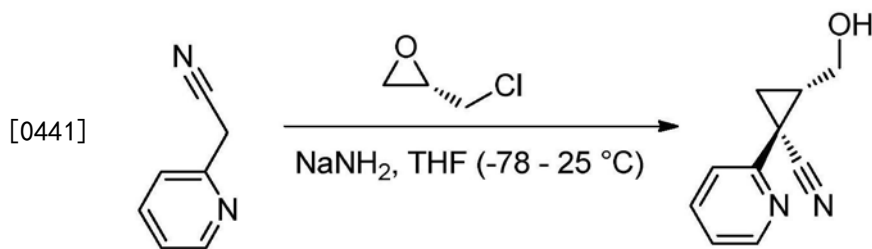
[0437]



[0438] 向小瓶中添加[(3R,4R)-3,4-二羟基-4-(2-吡啶基)-1-哌啶基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮(45mg,0.10mmol)和二氯甲烷(1mL)。添加[(1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代-降冰片烷-1-基]甲磺酸(2.3mg,0.01mmol),随后添加2,2-二甲氧基丙烷(36μL,0.30mmol)。将反应混合物在45℃加热4h。将反应混合物过滤并通过HPLC纯化(1%-99%)ACN:H₂O,没有改性剂,得到[(3aR,7aR)-2,2-二甲基-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮(4.2mg,8.6%),为白色固体。ESI-MS m/z 计算值496.2,实测值497.2 $(M+1)^+$;保留时间:1.19min(3min试验)。

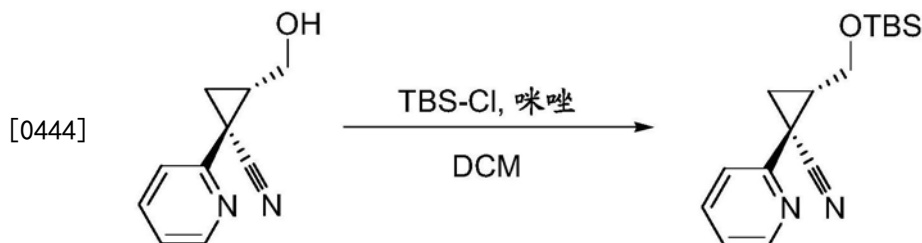
[0439] (1S,6R)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0440] 步骤1: (1R,2S)-2-(羟基甲基)-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈



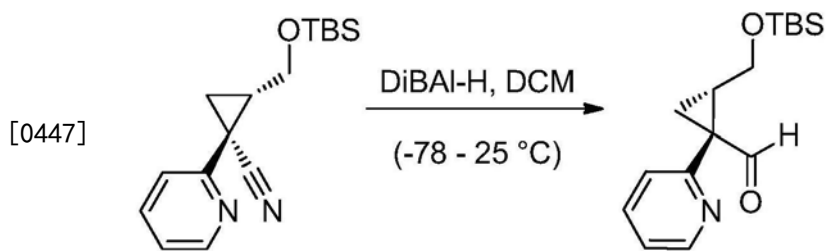
[0442] 在氮气下在 -25°C (外部温度)向氨基钠(8.6g,199.3mmol)在无水THF中(225mL)中的悬浮液中经15min逐滴添加2-(2-吡啶基)乙腈(10.7g,90.6mmol)在无水THF(50mL)中的溶液。将冷却浴移除并继续在室温搅拌2.5h。在 -25°C 一次性添加(2S)-2-(氯甲基)环氧乙烷(21mL,272mmol)在无水THF(20mL)中的溶液。将所得到的反应混合物在 35°C 加热16h,然后在 50°C 加热20h。在冷却至室温之后将反应混合物倾入饱和氯化铵水溶液(100mL),用饱和NaCl水溶液(200mL)稀释并用乙酸乙酯($4\times 250\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(250mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥并浓缩。使用硅胶色谱法纯化(330g二氧化硅,10-30%乙酸乙酯/DCM,60min),得到(1R,2S)-2-(羟基甲基)-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈(5.4g,34%),为橙黄色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.51(ddd, $J=4.8,1.7,0.9\text{Hz}$,1H),7.84(td, $J=7.8,1.8\text{Hz}$,1H),7.57(dt, $J=7.9,0.9\text{Hz}$,1H),7.31(ddd, $J=7.5,4.8,1.0\text{Hz}$,1H),5.03(t, $J=5.2\text{Hz}$,1H),3.84(dt, $J=11.9,5.0\text{Hz}$,1H),3.49(ddd, $J=11.9,8.4,5.5\text{Hz}$,1H),2.13(dd, $J=7.5,5.1\text{Hz}$,1H),1.85(dd, $J=8.9,4.6\text{Hz}$,1H),1.66(dd, $J=7.5,4.7\text{Hz}$,1H)。ESI-MS m/z 计算值174.1,实测值175.1 ($\text{M}+1$) $^+$;保留时间:0.39min(3min试验)。

[0443] 步骤2: (1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈



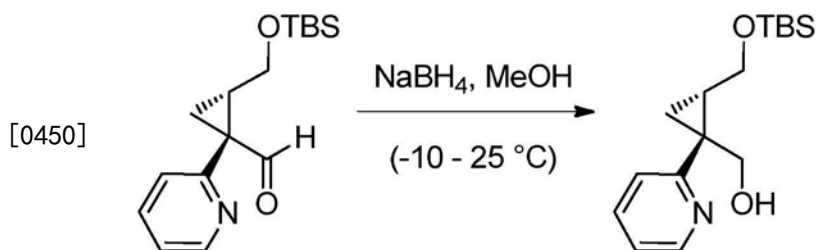
[0445] 在 0°C 经5min分批向(1R,2S)-2-(羟基甲基)-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈(5.4g,31.3mmol)和咪唑(4.3g,62.5mmol)在无水DCM(65mL)中的溶液中添加叔丁基-氯-二甲基-硅烷(4.9g,32mmol)。将冷却浴移除并在室温继续搅拌45min。将反应混合物倾入饱和氯化铵水溶液(100mL),将相分离,并将水相用DCM($3\times 100\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法纯化(330g二氧化硅,0-10%乙酸乙酯/己烷,35min),得到(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈(8.2g,91%),为无色油。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.45(d, $J=4.7\text{Hz}$,1H),7.78(dd, $J=7.7,1.7\text{Hz}$,1H),7.52(d, $J=7.9\text{Hz}$,1H),7.26(dd, $J=6.8,4.9\text{Hz}$,1H),4.03(dd, $J=11.6,4.6\text{Hz}$,1H),3.62(dd, $J=11.6,8.5\text{Hz}$,1H),2.12(qd, $J=8.5,4.6\text{Hz}$,1H),1.81(dd, $J=8.9,4.7\text{Hz}$,1H),1.68(dd, $J=7.4,4.7\text{Hz}$,1H),0.80(s,9H),0.00(s,3H),-0.02(s,3H)。ESI-MS m/z 计算值288.2,实测值289.5 ($\text{M}+1$) $^+$;保留时间:2.0min(3min试验)。

[0446] 步骤3: (1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈



[0448] 在-78℃在氮气下将(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈(6.2g,21mmol)在无水DCM(62mL)中的溶液经10min逐滴添加至DIBAL-H(1M,在甲苯中)(32mL,1M,32mmol)溶液中。在-78℃继续搅拌1h,随后在室温继续搅拌1.5h。冷却至-78℃之后用异丙醇(62mL)使反应混合物骤冷,并温热至室温。添加二氯甲烷(300mL)和50%饱和罗氏盐水溶液(100mL),将相分离,并将有机相用50%饱和罗氏盐水溶液(2×100mL)洗涤。将合并的水相用DCM(150mL)再萃取。将全部合并的有机相用水(100mL)和饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化(330g二氧化硅,0-20%MeOH/DCM,40min),得到(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙烷甲醇(2.7g,44%),为黄色油。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.75(s,1H),8.49(dd,J=4.8,0.8Hz,1H),7.82-7.70(m,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.26(s,1H),4.04(dd,J=11.5,5.7Hz,1H),3.62(dd,J=11.5,9.0Hz,1H),2.28(qt,J=40.3,20.1Hz,1H),1.85(dd,J=7.4,4.4Hz,1H),1.78(dd,J=8.6,4.4Hz,1H),0.87-0.71(s,9H),-0.00(d,J=1.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值291.2,实测值292.3(M+1)⁺;保留时间:1.34min(3min试验)。

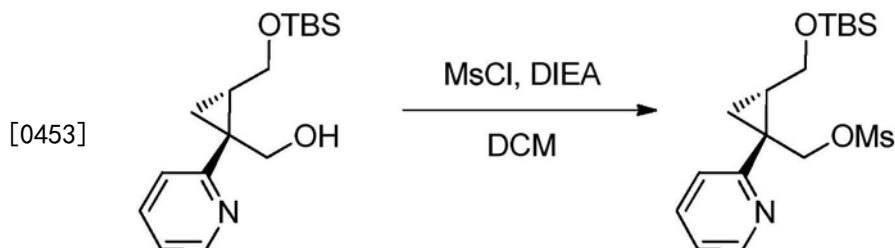
[0449] 步骤4: [(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]甲醇



[0451] 在-10℃在氮气下经5min分批向(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙烷甲腈(3.6g,12.4mmol)在无水MeOH(100mL)中的溶液中添加NaBH₄(470mg,12.4mmol)。在室温继续搅拌45min,并将反应混合物冷却至0℃并通过添加水(5mL)使其骤冷。添加乙酸乙酯(250mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL),将相分离,并将水相用乙酸乙酯(150mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩,得到[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]甲醇(3.6g,99%),为黄色油。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.42-8.32(m,1H),7.68-7.58(m,1H),7.50(d,J=8.1Hz,1H),7.14-7.03(m,1H),4.42-4.37(m,1H),3.97-3.92(m,1H),3.88-3.68(m,3H),1.75-1.56(m,1H),1.30(dd,J=8.7,3.8Hz,1H),0.85(dd,J=6.2,3.9Hz,1H),0.80(s,9H),0.00(s,3H),-0.02(s,3H)。ESI-MS m/z计算值293.2,实测值294.5(M+1)⁺;保留时间:1.16min(3min试验)。

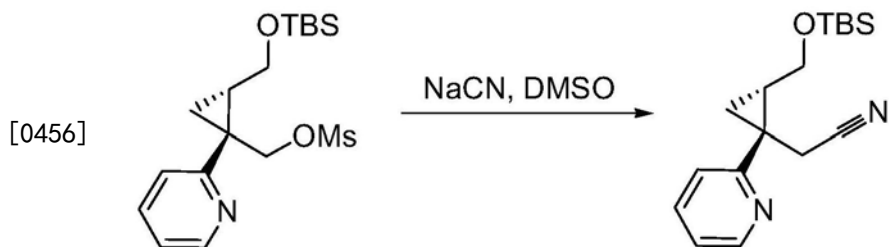
[0452] 步骤5: 甲磺酸[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶

基)环丙基]甲基酯



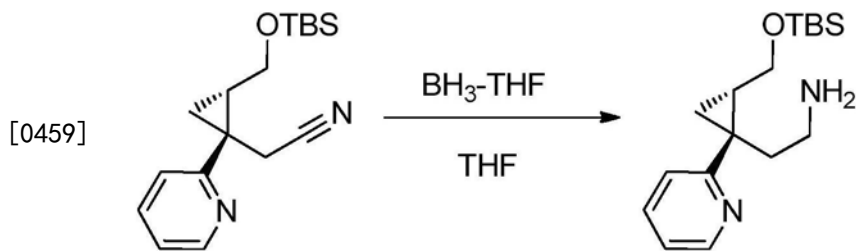
[0454] 将[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]甲醇(1.5g,5.2mmol)溶于DCM(24mL),冷却至-10℃,然后用DIEA(1.1mL,6.3mmol)处理并逐滴添加MsCl(450μL,5.7mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1.5h,然后温热至室温。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法纯化(80g二氧化硅,0-50%乙酸乙酯/己烷),提供甲磺酸[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]甲基酯(1.6g,84%),为无色油。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.48(ddd,J=4.8,1.7,0.8Hz,1H),7.74(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.40(d,J=8.1Hz,1H),7.20(ddd,J=7.5,4.8,0.8Hz,1H),4.86(d,J=10.8Hz,1H),4.71(d,J=10.8Hz,1H),3.92(dd,J=11.6,6.1Hz,1H),3.83(dd,J=11.5,7.3Hz,1H),3.19(s,3H),1.84(dt,J=13.7,6.7Hz,1H),1.52(dd,J=8.8,4.3Hz,1H),1.18(dd,J=6.6,4.4Hz,1H),0.86(s,9H),0.06(s,3H),0.03(s,3H)。

[0455] 步骤6:2-[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]乙腈



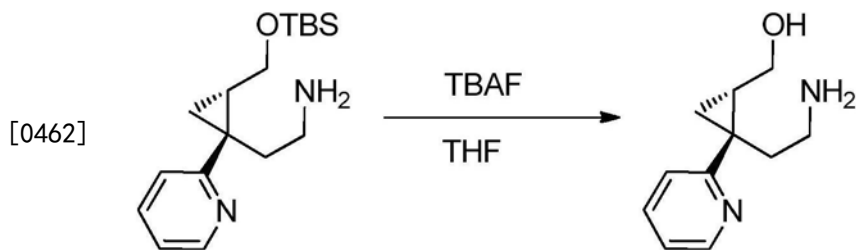
[0457] 在氮气气氛下将甲磺酸[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]甲基酯(870mg,2.34mmol)和NaCN(126mg,2.58mmol)在无水DMSO(8.7mL)中的混合物在室温搅拌16h过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用50%饱和碳酸氢钠溶液(100mL),水(100mL)和饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤。将有机层用MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(120g二氧化硅,10-50%乙酸乙酯/己烷),得到2-[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]乙腈(518mg,73.1%),为无色油。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.44(dd,J=4.8,0.9Hz,1H),7.73-7.67(m,1H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),7.18-7.13(m,1H),3.99-3.86(m,1H),3.72(dd,J=11.6,7.8Hz,1H),3.14(d,J=17.3Hz,1H),3.05(d,J=17.3Hz,1H),1.66(dt,J=14.4,7.2Hz,1H),1.36(dd,J=9.2,4.6Hz,1H),0.99(dd,J=6.6,4.6Hz,1H),0.55(s,9H),-0.00(s,3H),-0.02(s,3H)。ESI-MS m/z计算值302.2,实测值303.3(M+1)⁺;保留时间:1.52min(3min试验)。

[0458] 步骤7:2-[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]乙胺



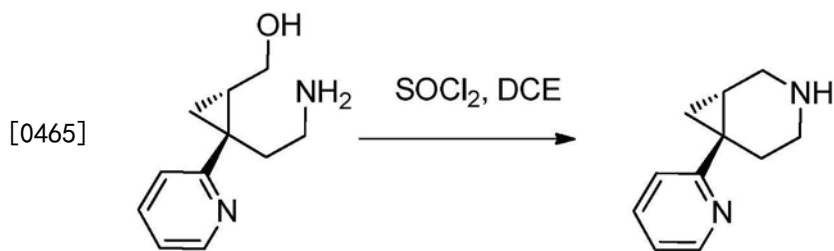
[0460] 在0℃氮气下向2-[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]乙腈(250mg,0.83mmol)在无水THF(7.5mL)中的溶液中经5min逐滴添加硼烷-四氢呋喃复合物(2.5mL,1M,2.5mmol)在THF中的溶液。将所得到的混合物在回流下加热2h。在冷却至0℃之后,小心地添加MeOH(0.75mL),并将混合物在回流下再加热1h。在冷却至室温之后将反应混合物浓缩,将残余物溶于DCM(50mL),用水(30mL),饱和NaCl水溶液(30mL)洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。使用硅胶色谱法纯化(40g二氧化硅,0-20%MeOH,在DCM中,与2%三乙胺一起,30min),得到2-[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]乙胺(124mg,49%),为无色油。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.47(d,J=4.5Hz,1H),7.75-7.68(m,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.12(m,1H),4.07-3.85(m,1H),3.63-3.55(m,1H),3.00-2.90(m,1H),2.87-2.75(m,3H),2.40-2.16(m,1H),2.16-1.95(m,1H),1.64-1.55(m,1H),1.32-1.26(m,1H),0.85(s,9H),0.81-0.73(m,1H),0.06(s,3H),0.03(s,3H)。ESI-MS m/z计算值306.2,实测值307.3(M+1)⁺;保留时间:1.04min(3min试验)。

[0461] 步骤8:[(1S,2R)-2-(2-氨基乙基)-2-(2-吡啶基)环丙基]甲醇



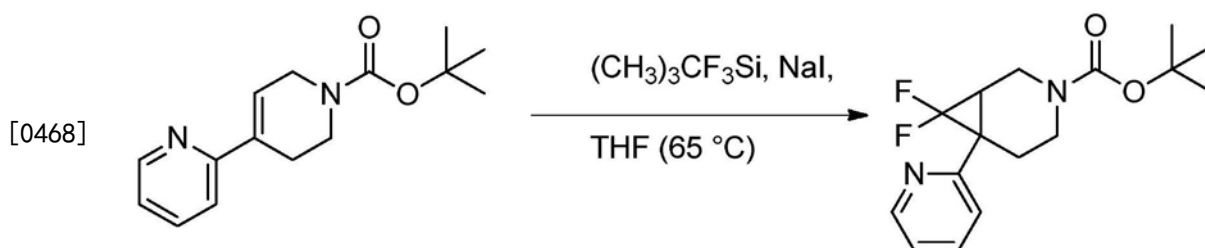
[0463] 在室温在氮气下向2-[(1R,2S)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-(2-吡啶基)环丙基]乙胺(124mg,0.40mmol)在无水THF中(2.5mL)的溶液中经5min逐滴添加氟化四正丁基铵(0.4mL,1M,0.40mmol)在THF中的溶液。将反应混合物在室温继续搅拌2.5h。添加另外的在THF中的氟化四正丁基铵(50μL,1M,0.05mmol)并将反应混合物在室温继续搅拌30min。将反应混合物浓缩并使用硅胶色谱法纯化(24g二氧化硅,0-20%MeOH,在DCM中,w/2.5%三乙胺,20min)。在将产物级分浓缩之后,将残余物与乙腈(3×10mL)共浓缩以除去痕量的三乙胺,得到[(1S,2R)-2-(2-氨基乙基)-2-(2-吡啶基)环丙基]甲醇(54mg,69%) ESI-MS m/z计算值192.1,实测值193.5(M+1)⁺;保留时间:0.26min(3min试验)。

[0464] 步骤9:(1S,6R)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷



[0466] 在0℃下氮气下向[(1S,2R)-2-(2-氨基乙基)-2-(2-吡啶基)环丙基]甲醇(54mg, 0.28mmol)在无水DCE(2.5mL)中的悬浮液中逐滴添加 SOCl_2 (25μL, 0.34mmol)。将所得到的反应混合物在室温搅拌4h。在冷却至0℃之后,添加另外的 SOCl_2 (102μL, 1.40mmol)。将反应混合物浓缩,溶于水(20mL),并用3.75M NaOH水溶液调节至碱性pH。将水相用DCM(5×40mL)萃取并将合并的有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,得到粗(1S,6R)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷(42mg, 86%)。ESI-MS m/z 计算值174.2,实测值175.1 ($M+1$)⁺;保留时间:0.368min(3min试验)。

[0467] 7,7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯

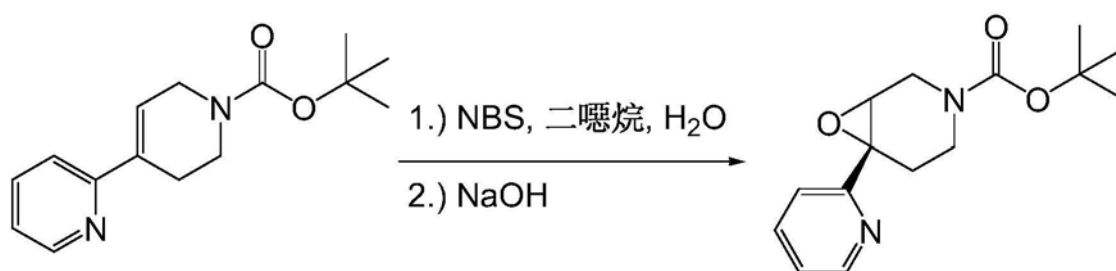


[0469] 在氮气气氛下向装有磁搅拌棒的4mL小瓶中添加4-(2-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(235mg, 0.90mmol),碘化钠(45mg, 0.30mmol)和无水THF(1.5mL)。向其中添加三甲基-(三氟甲基)硅烷(470μL, 3.2mmol)。将反应容器密封并加热至65℃17h。将挥发物在减压下除去并将所得到的残余物通过快速硅胶(24g柱)色谱法纯化,使用梯度的AcOEt(0-60%,经25min)/己烷,提供7,7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(64mg, 22.4%),为棕色粘性的油。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.56(d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.68(td, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20(ddd, $J=7.5, 4.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.91(br s, 1H), 3.80(br s, 1H), 3.70-3.40(br m, 1H), 3.25-3.00(br m, 1H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.34(br s, 1H), 2.21-2.05(m, 1H), 1.47(s, 9H)。ESI-MS m/z 计算值310.1,实测值311.0 ($M+1$)⁺;保留时间:1.02min(3min试验)。

[0470] (1R,6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(外消旋的)

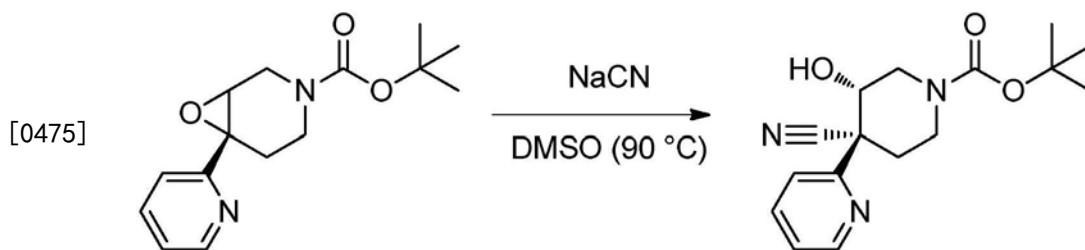
[0471] 步骤1:6-(2-吡啶基)-7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯

[0472]



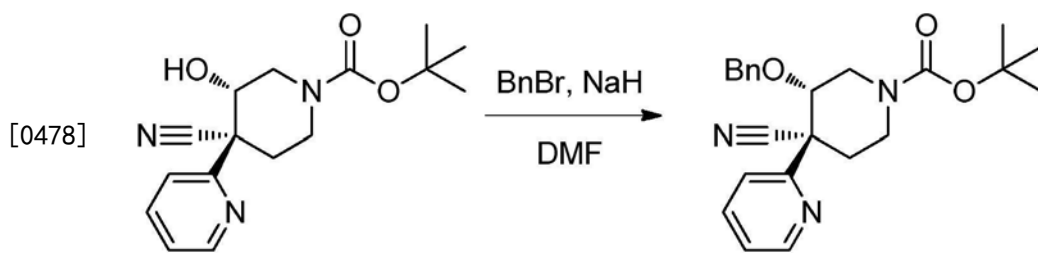
[0473] 将4-(2-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(15.1g, 58.1mmol)在1,4-二噁烷(100mL)和水(150mL)中的溶液用N-溴代琥珀酰亚胺(15.5g, 87.1mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌1h。添加氢氧化钠水溶液(116mL, 1M, 116mmol)并将反应混合物搅拌另外15min。将混合物用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得到的橙色油通过硅胶柱色谱法纯化:220克硅胶柱,0-40%乙酸乙酯/己烷梯度;产物在20%处洗脱,提供6-(2-吡啶基)-7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(11.5g, 72%),为澄清黄色油。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.58 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.70 (td, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.1Hz, 1H), 3.90 (dt, J=24.8, 14.3Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.30 (d, J=2.4Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。ESI-MS m/z计算值276.1, 实测值277.3 (M+1)⁺; 保留时间:0.96min (3min试验)。

[0474] 步骤2:提供4-氰基-3-羟基-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0476] 向6-(2-吡啶基)-7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁基酯(14.4g, 52.2mmol)在DMSO(216mL)中的溶液中添加氰化钾(10.2g, 157mmol)。将反应混合物在90℃加热24h,冷却至室温,并分配在乙酸乙酯和水之间。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用水(3×),饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。通过快速柱色谱法纯化(SiO₂-80g, 0-100%乙酸乙酯-己烷),得到4-氰基-3-羟基-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(3.5g, 22%)。ESI-MS m/z计算值303.2, 实测值304.1 (M+1)⁺; 保留时间:1.48min (3min试验)。

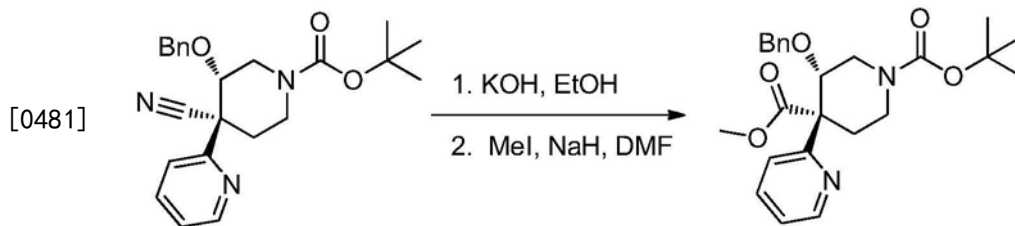
[0477] 步骤3:(3R,4R)-3-苄基氧基-4-氰基-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



[0479] 向4-氰基-3-羟基-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(2.2g, 7.1mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加氢化钠(340mg, 8.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌15min并用苄基溴(1.0mL, 8.5mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后分配在乙酸乙酯和水之间。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取,并将合并的有机层用水(3×),饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯-己烷),提供(3R,4R)-3-苄基氧基-4-氰基-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(2.6g, 93%)。ESI-MS m/z计算值393.5, 实测值394.5 (M+1)⁺; 保留时间:2.14min (3min试验)。

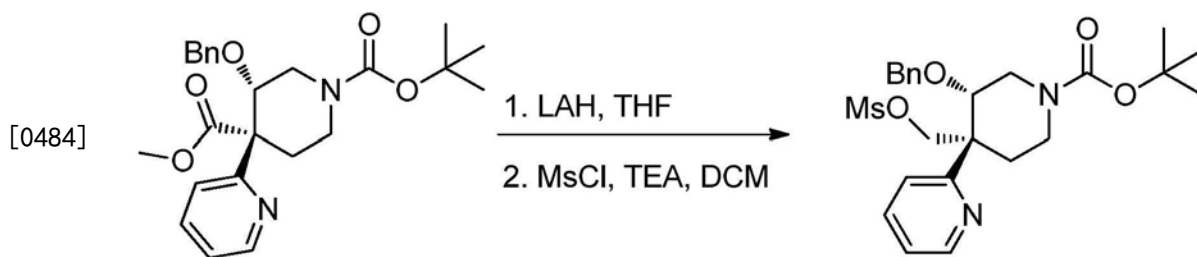
[0480] 步骤4:(3R,4S)-3-苄基氧基-4-(2-吡啶基)哌啶-1,4-二甲酸O1-叔丁基O4-甲基

酯



[0482] 向3-苄基氧基-4-氰基-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(2.4g, 6.1mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加KOH(20mL, 50%w/w, 在水中)。将反应混合物在120℃加热25h并分离各层。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取并将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干。将粗产物3-苄基氧基-1-叔丁氧羰基-4-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸(2.4g, 5.8mmol)溶于DMF(30mL)并用氢化钠(349mg, 8.7mmol)(60%, 在矿物油中的分散体)处理。将反应混合物在室温搅拌15min并用碘甲烷(543μL, 8.73mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌2h并分配在EtOAc和水之间。将水层用EtOAc(3×)萃取, 将合并的有机层用水(3×), 饱和NaCl水溶液洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化(0-20%EtOAc-Hex), 提供(3R, 4S)-3-苄基氧基-4-(2-吡啶基)哌啶-1, 4-二甲酸O-1-叔丁基O-4-甲基酯(1.1g, 44%)。ESI-MS m/z计算值426.5, 实测值427.5 (M+1)⁺; 保留时间: 2.13min(3min试验)。

[0483] 步骤5: (3R, 4R)-3-苄基氧基-4-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



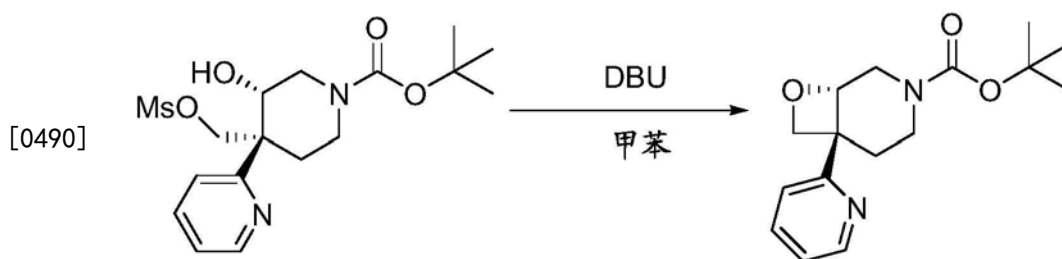
[0485] 步骤1: 向(3R, 4S)-3-苄基氧基-4-(2-吡啶基)哌啶-1, 4-二甲酸O-1-叔丁基O-4-甲基酯(1.1g, 2.6mmol)在THF(30mL)中的回流溶液中添加氢化铝锂(1.5mL, 2M, 在THF中, 3.1mmol)。将混合物在回流下加热1min并冷却至0℃。依次用水(5滴)、15%NaOH水溶液(5滴)和水(15滴)使反应混合物骤冷。将所得到的白色沉淀物通过过滤除去并用EtOAc洗涤。将滤液用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干。将粗物质不经进一步纯化直接用于下一步。向3-苄基氧基-4-(羟基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(200mg, 0.50mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(210μL, 1.51mmol), 随后添加甲磺酰氯(58μL, 0.75mmol)。将反应混合物在室温搅拌5min, 用DCM稀释, 用水(3×)洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化, 提供(3R, 4R)-3-苄基氧基-4-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(210mg, 88%)。ESI-MS m/z计算值386.5, 实测值387.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.34min(3min试验)。

[0486] 步骤6: (3R, 4R)-3-羟基-4-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



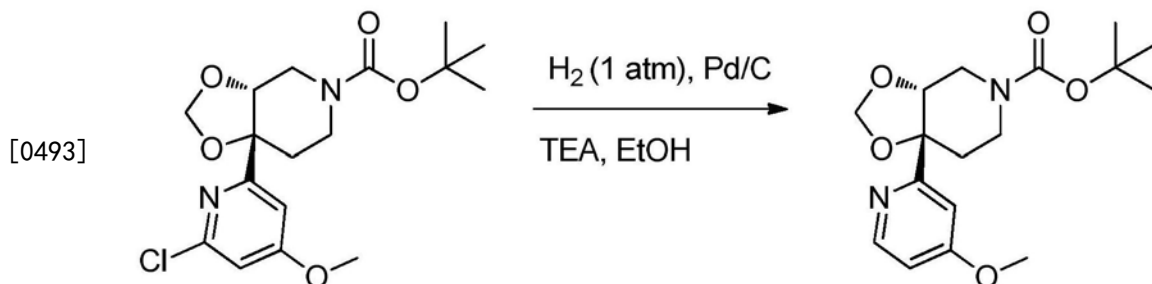
[0488] 向3-苄基氧基-4-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(200mg, 0.42mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加甲酸铵(530mg, 8.4mmol)和10%Pd/C(92mg, 0.09mmol)。将反应混合物在回流下加热10min。使用C盐过滤将催化剂除去并用MeOH洗涤。将滤液浓缩至干。残余物通过柱色谱法纯化, 提供(3R, 4R)-3-羟基-4-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(105mg, 65%) ESI-MS m/z 计算值386.5, 实测值387.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.34min (3min试验)。

[0489] 步骤7: (1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷-3-甲酸叔丁基酯



[0491] 向(3R, 4R)-3-羟基-4-(甲基磺酰基氧基甲基)-4-(2-吡啶基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(100mg, 0.26mmol)在甲苯(6mL)中的溶液中添加DBU(46μL, 0.31mmol)。将反应混合物在120℃加热16h, 用乙酸乙酯稀释, 用水(3×)洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干。粗物质通过柱色谱法纯化, 提供(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(42mg, 56%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.59(ddd, J=4.9, 1.7, 0.9Hz, 1H), 7.70(t, J=7.7Hz, 1H), 7.19(ddd, J=7.5, 4.9, 0.8Hz, 1H), 7.09(t, J=8.7Hz, 1H), 5.39-5.23(m, 1H), 4.99(t, J=6.1Hz, 1H), 4.72(d, J=6.0Hz, 1H), 4.18-3.78(m, 3H), 3.47(ddd, J=22.2, 15.4, 1.9Hz, 1H), 2.20-2.07(m, 2H), 1.48(t, J=10.4Hz, 10H)。ESI-MS m/z 计算值290.2, 实测值291.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.17min。(3min试验)。

[0492] (3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯

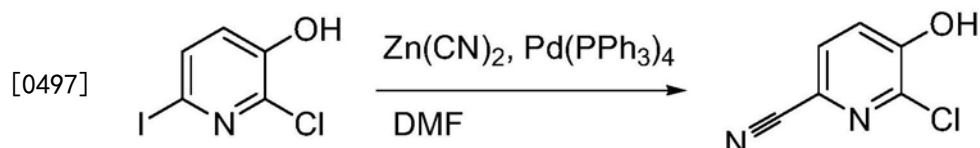


[0494] 在装有橡皮塞(septa)的100mL圆底烧瓶中将(3aR, 7aR)-7a-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯(1.09g,

2.94mmol) 和三乙胺 (410 μ L, 2.94mmol) 溶于乙醇 (20mL)。添加钯 (156mg, 0.15mmol) (10%, 在碳上) 并将混合物通过用氮气鼓泡来脱气。将反应混合物在氢气气氛 (气球) 下剧烈搅拌 5h。将悬浮液通过用氮气鼓泡来脱气。通过由C盐垫过滤将催化剂除去。将固体用乙醇彻底洗涤。将滤液在减压下浓缩, 提供粗产物。通过快速硅胶色谱法纯化 (40g柱), 使用梯度 AcOEt (0-100%, 经20min), 提供 (3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁基酯 (907mg, 91.7%), 为无色油, 其静置时开始结晶。ESI-MS m/z 计算值336.2, 实测值337.0 (M+1)⁺; 保留时间: 1.64min (3min试验)。

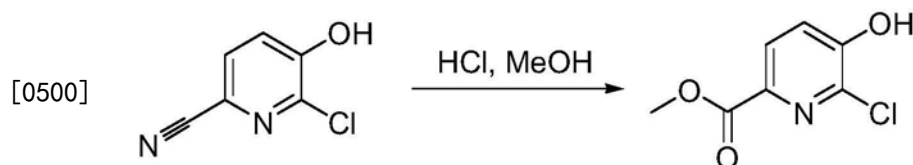
[0495] 6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸

[0496] 步骤1: 6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲腈



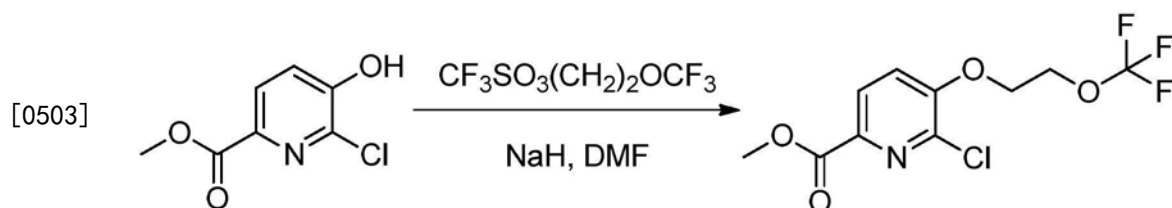
[0498] 将2-氯-6-碘-吡啶-3-醇 (2.0g, 7.8mmol) 溶于DMF (15mL), 并添加二氰基锌 (0.7g, 5.9mmol)。在添加三苯基膦钯 (0) (0.6g, 0.55mmol) 之前和之后, 使氮气鼓泡通过反应混合物。将反应容器在氮气下密封并在微波辐射下在100 $^{\circ}$ C加热30min。将挥发物在减压下除去。将剩余的油溶于乙酸乙酯 (100mL) 并用水 (100mL) 洗涤, 随后用饱和NaCl水溶液 (2 \times 100mL) 洗涤。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 提供结晶固体。通过硅胶柱色谱法纯化: 40克硅胶柱, 0-50% 乙酸乙酯/己烷梯度, 经过20min; 提供6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲腈 (0.8g, 63%), 为结晶黄-白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.59 (m, 1H), 7.42 (d, J =8.2Hz, 1H)。ESI-MS m/z 计算值154.0, 实测值155.0 (M+1)⁺; 保留时间: 0.72min (3min试验)。

[0499] 步骤2: 6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯



[0501] 6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲腈 (7.1g, 45.8mmol) 溶于甲醇 (25mL), 并添加HCl (100mL, 4M, 400.0mmol) 在二噁烷中的溶液。将反应混合物在预-加热80 $^{\circ}$ C的油浴中搅拌36h。依次添加另外的甲醇和HCl/二噁烷以帮助反应进行。将挥发物在减压下除去得到黄色固体, 将其通过硅胶柱过滤。在65 $^{\circ}$ C将滤液浓缩并溶于1,4-二噁烷 (50mL)。将热己烷 (75mL) 添加到溶液中, 并将所得到的淤浆缓慢冷却至室温。通过真空过滤收集结晶固体, 用己烷淋洗。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, J =8.3Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值187.0, 实测值188.3 (M+1)⁺; 保留时间: 0.36min (3min试验)。

[0502] 步骤3: 6-氯-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯

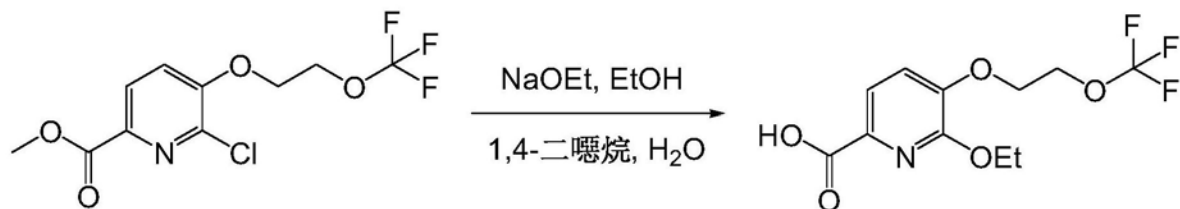


[0504] 将6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯 (2.5g, 13.3mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液用氢

化钠 (0.5g, 12.6mmol) (60wt%, 在矿物油中的分散体) 分批缓慢地处理。将反应混合物在室温搅拌15min并冷却至-10℃, 之后经5min缓慢滴加纯的三氟甲磺酸2-(三氟甲氧基)乙基酯 (4.5g, 17.3mmol)。添加过程中观察到放热。然后将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌1h。添加水 (10mL) 并将混合物在减压下浓缩。将剩余的残余物再悬浮在水 (75mL) 中并用乙酸乙酯 (3×75mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将剩余的固体在DCM中 (50mL) 短暂搅拌, 并将剩余的白色固体通过真空过滤除去。将滤液再次在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化: 80克硅胶柱, 0-40% 乙酸乙酯/己烷梯度, 经过30min; 产物在30%处洗脱。将纯的级分合并浓缩, 得到6-氯-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯 (2.9g, 74%), 为浅棕色结晶固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.36 (dd, J=5.8, 3.4Hz, 2H), 3.98 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值299.0, 实测值300.4 (M+1)⁺; 保留时间: 1.47min (3min试验)。

[0505] 步骤4: 6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸

[0506]



[0507] 将6-氯-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯 (250mg, 0.83mmol) 在1, 4-二噁烷中的溶液用乙醇钠 (2.0mL, 21% w/v, 6.2mmol) 和水 (50μL, 2.78mmol) 处理。将反应混合物在微波辐射下在100℃加热1h。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (75mL) 和水 (50mL) 之间。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗产物通过UV触发的反相HPLC纯化: 10-99% 乙腈/水梯度, 经过15min, 提供6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸 (18mg, 7.3%), 为淡棕色发泡固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.36 (dt, J=15.8, 4.1Hz, 4H), 1.49 (t, J=7.1Hz, 3H)。ESI-MS m/z 计算值295.1, 实测值296.4 (M+1)⁺; 保留时间: 1.38min (3min试验)。

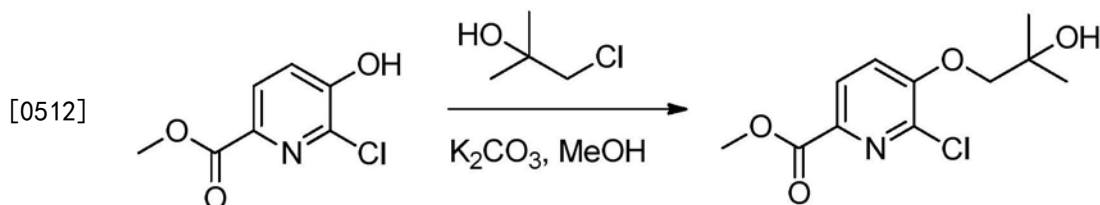
[0508] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0509]

产物	前体
6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯
6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯

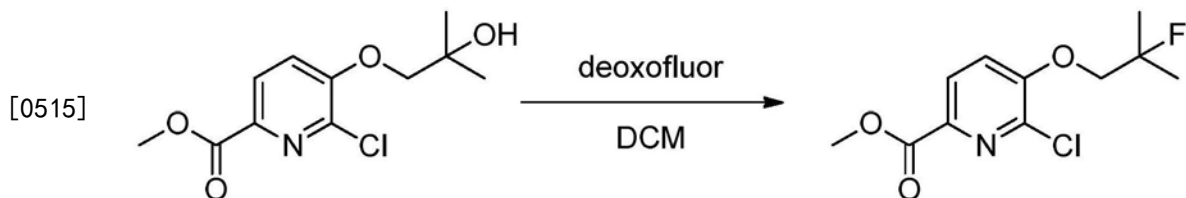
[0510] 5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸

[0511] 步骤1: 6-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯



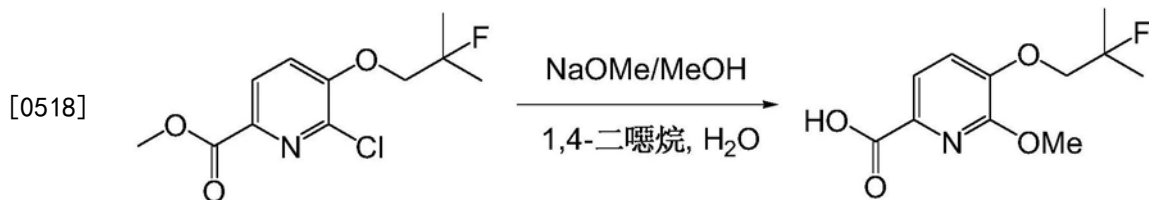
[0513] 将6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯(1.6g, 8.3mmol)在甲醇中(1.5mL)的溶液用细磨的碳酸钾(4.6g, 33.0mmol)处理。将反应混合物加热至80℃并添加1-氯-2-甲基-丙-2-醇(1.7mL, 16.5mmol)。将反应混合物在80℃加热过夜。将反应混合物在减压下浓缩。将剩余的残余物悬浮在水中(75mL)并用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得到的油通过硅胶柱色谱法纯化:40克硅胶柱,0-30%乙酸乙酯/己烷梯度,经过25min,得到6-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(1.2g, 54%),为无色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。ESI-MS m/z计算值259.1, 实测值260.2 (M+1)⁺;保留时间:0.99min(3min试验)。

[0514] 步骤2:6-氯-5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯



[0516] 在室温向6-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(500mg, 1.93mmol)在DCM中的溶液中缓慢添加2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-4-硫基)乙胺(391μL, 2.12mmol)。使用水浴以保持反应混合物接近室温。在2h之后,将反应混合物用DCM(75mL)稀释并用水(1×75mL)洗涤。将水层进一步用DCM(2×75mL)萃取。将全部有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化:12克硅胶柱,0-40%乙酸乙酯/己烷梯度,经过20min,提供6-氯-5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(170mg, 34%),为澄清无色油,其静置时结晶。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.09 (d, J=16.5Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 6H)。ESI-MS m/z计算值261.1, 实测值262.2 (M+1)⁺;保留时间:1.41min(3min试验)。

[0517] 步骤3:5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸

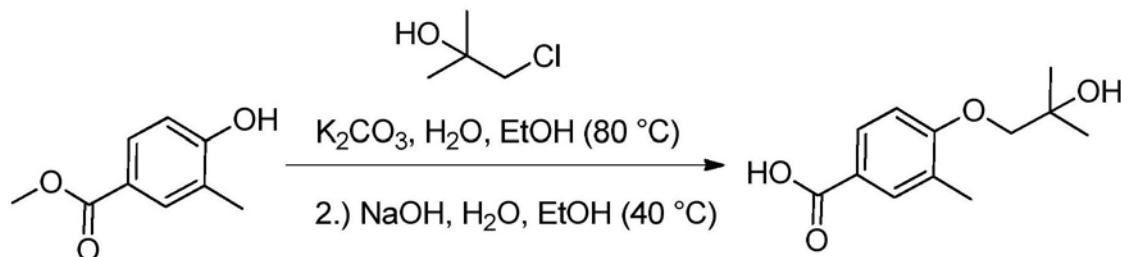


[0519] 将6-氯-5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(170mg, 0.65mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液用在甲醇中的甲醇钠(3.00mL, 0.5M, 1.500mmol)处理,随后用水(50μL, 2.78mmol)处理。将反应混合物通过微波辐射在100℃加热1h,然后在120℃加热30min。将挥发物在减压下除去,并将剩余的固体溶于水(20mL)并通过添加1N HCl水溶液调节至pH 2。将所得到的溶液用DCM(3×50mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓

缩至澄清无色油。通过反相HPLC (1-99%乙腈水梯度, 经过15min) 纯化, 提供5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸。ESI-MS m/z 计算值243.1, 实测值244.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.14min (3min试验)。

[0520] 5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸

[0521]



[0522] 将1-氯-2-甲基-丙-2-醇(10mL,)、4-羟基-3-甲基-苯甲酸(2.0g, 13.2mmol)、 K_2CO_3 (7.3g, 52.7mmol)、 H_2O (6.0mL)和乙醇(60mL)的混合物在 $80\text{ }^{\circ}C$ 加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 分配在1N NaOH和EtOAc之间并将各层分离。将有机层用1N NaOH(2×)洗涤并将合并的水层用EtOAc洗涤。将合并的有机物在减压下浓缩并用EtOH(15mL)稀释。将混合物用 H_2O (2mL)和NaOH(1.0g, 26.3mmol)处理。将反应混合物在 $40\text{ }^{\circ}C$ 搅拌4h。将反应混合物倾入1N NaOH并用乙醚(2×)萃取。使用6N HCl使pH为2-3并将含水物质用EtOAc(3×)萃取。将有机物合并, 用饱和NaCl水溶液洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并蒸发至干。将该物质与乙醚一起研磨, 提供4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸(2.2g, 75%), 为白色固体。 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 4.67 (s, 1H, OH), 3.76 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。ESI-MS m/z 计算值224.1, 实测值225.5 (M+1)⁺; 保留时间: 1.06min (3min试验)。

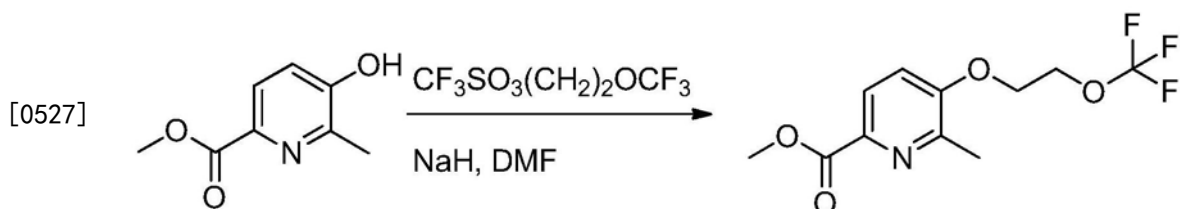
[0523] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0524]

产物	前体
4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯甲酸	4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯甲酸甲基酯
4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸	4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸甲基酯
4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-氯苯甲酸	4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-氯苯甲酸甲基酯

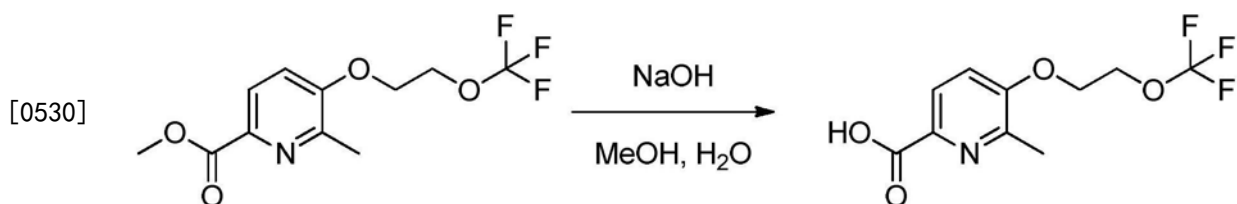
[0525] 6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸

[0526] 步骤1: 6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯



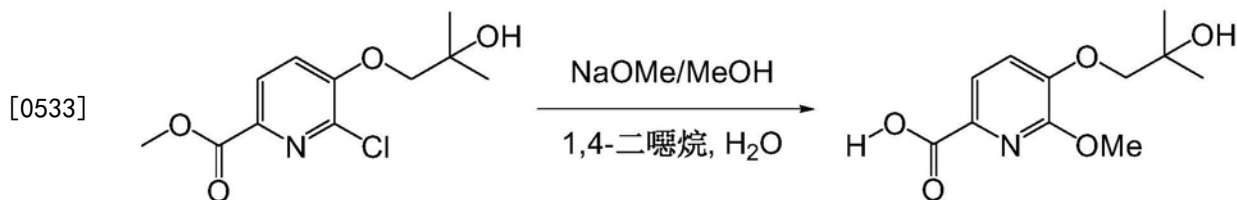
[0528] 将5-羟基-6-甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(2.0g, 12.1mmol)在DMF中(12mL)的溶液冷却至0℃,之后缓慢添加氢化钠(0.5g, 11.5mmol) (60wt%,在矿物油中的分散体)。将反应混合物在室温搅拌10min,之后冷却至-10℃。经5min将三氟甲磺酸2-(三氟甲氧基)乙基酯(4.1g, 15.8mmol)缓慢添加到反应混合物中。在添加过程中观察到放热。将反应混合物在室温搅拌1h。添加水(50mL)到反应混合物中,并将其在减压下浓缩。将剩余的固体分配在乙酸乙酯(75mL)和水(75mL)之间。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化:5-20%乙酸乙酯/己烷梯度,提供6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯(1.6g, 48%),为淡棕色结晶固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 5.6, 3.5Hz, 2H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值279.1, 实测值280.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.29min (3min试验)。

[0529] 步骤2: 6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸



[0531] 向6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯(1.6g, 5.9mmol)在甲醇中(10mL)的溶液中添加氢氧化钠(2.3g, 58.7mmol)在水(5mL)中的溶液。将反应混合物在45℃搅拌30min。在冷却至室温之后,通过添加1N HCl水溶液将其酸化至pH 5。将混合物用DCM (3×50mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸(1.5g, 94%),为白色粉末。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.24 (t, J = 10.5Hz, 1H), 4.39 (d, J = 3.9Hz, 2H), 4.29 (t, J = 13.6Hz, 2H), 2.53 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值265.1, 实测值266.3 (M+1)⁺; 保留时间: 0.78min (3min试验)。

[0532] 5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸



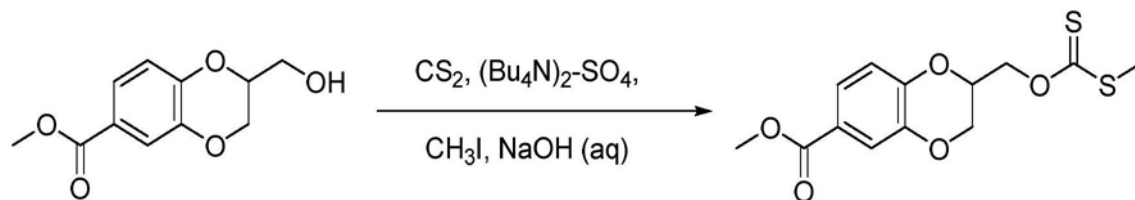
[0534] 向6-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯(200mg, 0.77mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中添加甲醇钠(3mL, 0.5M, 1.5mmol)在甲醇中的溶液,随后添加水(50μL, 2.8mmol)。将反应混合物在微波辐射下在100℃加热1h。将挥发物在减压下除去,并将剩余的固体溶于水(20mL)并通过添加1N HCl水溶液调节至pH 2。将所得到的溶液用DCM

(3×50mL) 萃取并将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供无色油。通过反相HPLC(1-99%乙腈水梯度,经过15min)纯化,提供5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(49mg,24%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),4.06(s,3H),3.89(s,2H),1.39(s,6H)。ESI-MS m/z计算值241.1,实测值242.3(M+1)⁺;保留时间:0.77min(3min试验)。

[0535] 2-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸

[0536] 步骤1:2-(甲基硫基硫代羰基氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲基酯

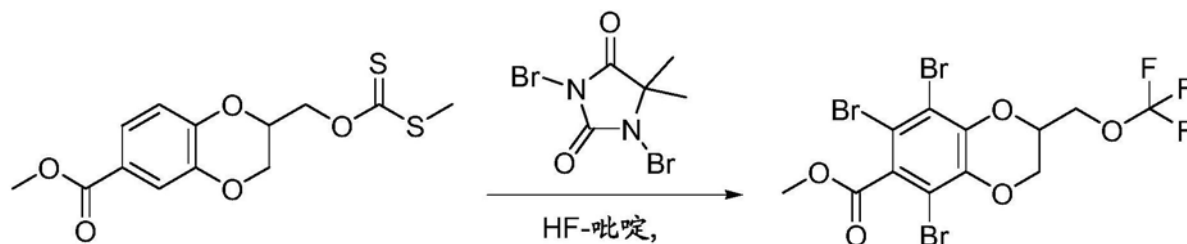
[0537]



[0538] 在N₂下向2-(羟基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲基酯(0.9g,4.0mmol)和硫酸四丁基铵(186μL,50%w/v,0.16mmol)中分批添加NaOH(8mL,50%w/v,在H₂O中,100.0mmol)。将粘性混合物搅拌10min并逐滴添加CS₂(7.2mL,120.0mmol),随后添加碘甲烷(18.8g,132.5mmol)。将粘性双相混合物搅拌过夜,用水(20mL)稀释,并将有机层分离。将含水混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机物用饱和NaCl水溶液(2×10mL)洗涤,用MgSO₄干燥,蒸发并通过柱色谱法纯化,提供2-(甲基硫基硫代羰基氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲基酯。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.64-7.54(m,2H),6.99-6.89(m,1H),4.83(qd,J=11.8,5.2Hz,2H),4.69-4.60(m,1H),4.37(dd,J=11.6,2.4Hz,1H),4.14(dd,J=11.6,6.8Hz,1H),3.88(s,3H),2.59(s,3H)。

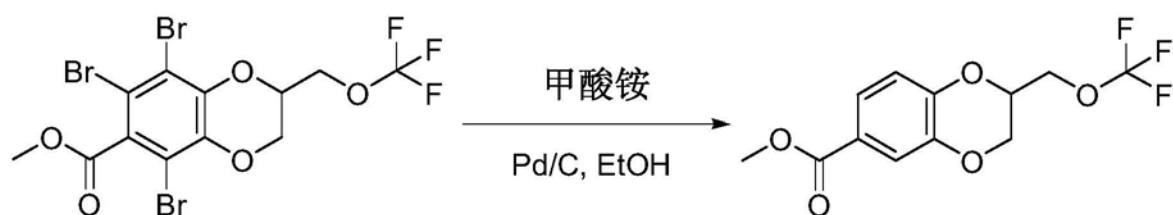
[0539] 步骤2:2-((三氟甲氧基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲基酯

[0540]



[0541] 在-78℃在Ar下向5,5-二甲基-1,3-二溴乙内酰脲(860mg,3.0mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液中逐滴添加吡啶(氢氟酸)(870μL,70%w/w,6.0mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌5min并用在DCM(2mL)中的2-(甲基硫基硫代羰基氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲基酯(157mg,0.50mmol)逐滴处理。将反应混合物在-78℃搅拌15min。将冷却浴移除并将反应混合物温热至室温并将混合物在室温搅拌过夜。添加水并将混合物用DCM(2×)萃取。将合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化(0-10%),提供5,6,8-三溴-3-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-7-甲酸甲基酯(180mg,68%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.58(d,J=6.5Hz,1H),4.47(dd,J=11.8,2.5Hz,1H),4.24(tdd,J=10.1,8.4,4.1Hz,3H),3.97(s,3H)。

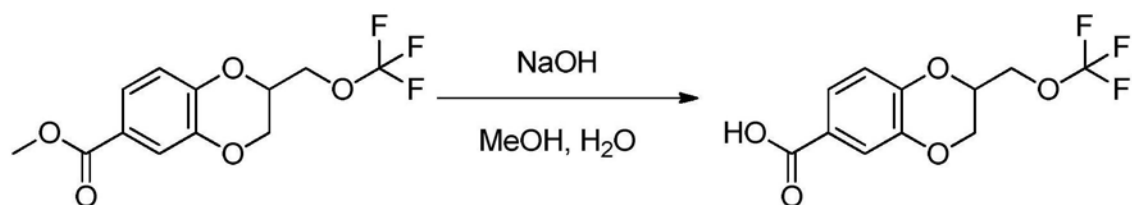
[0542] 步骤3: 2-((三氟甲氧基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲基酯
[0543]



[0544] 向5,6,8-三溴-3-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-7-甲酸甲基酯 (3.1g, 5.8mmol) 在EtOH (100mL) 中的溶液中添加甲酸铵 (3.1g, 49.2mmol) 和10% 钯/碳 (620mg, 0.58mmol)。将反应混合物在回流下加热30min。将催化剂通过过滤除去并用EtOH洗涤。将滤液浓缩至干。将所得到的剩余物分配在EtOAc和水之间。将水层用EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干, 提供2-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲基酯 (1.5g, 88%)。将粗物质不经进一步纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.53 (m, 2H), 7.02-6.88 (m, 1H), 4.50 (dd, J=6.0, 2.0Hz, 1H), 4.34 (dd, J=11.7, 2.4Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 3H), 3.88 (s, 3H)。

[0545] 步骤4: 2-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸

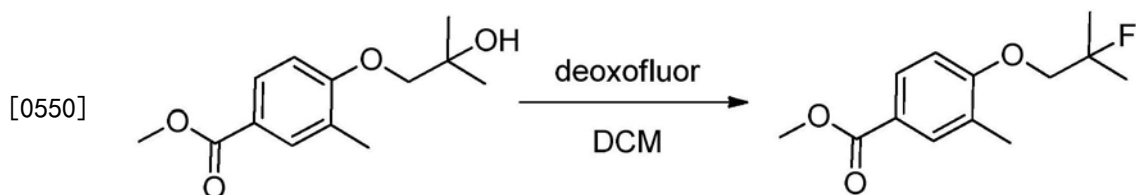
[0546]



[0547] 向2-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸甲基酯 (165mg, 0.56mmol) 在MeOH (3mL) 中的溶液中添加在水 (1mL) 中的NaOH (113mg, 2.82mmol)。将反应混合物在室温搅拌72h, 用H₂O稀释, 并使用1N HCl酸化至pH~2。将所得到的沉淀物通过真空过滤收集并用冷水洗涤, 提供2-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸 (140mg, 89.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.67 (td, J=4.5, 2.0Hz, 2H), 7.04-6.88 (m, 1H), 4.52 (td, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 4.36 (dd, J=11.7, 2.4Hz, 1H), 4.28-4.07 (m, 3H)。

[0548] 4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸

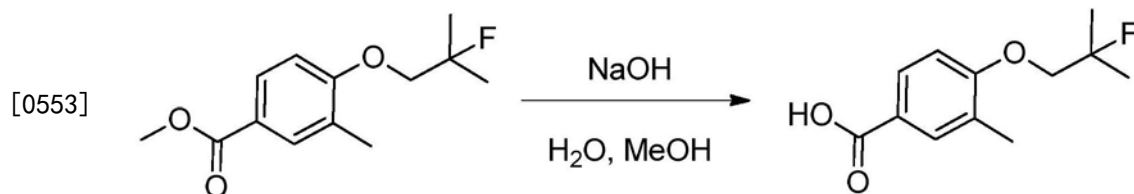
[0549] 步骤1: 4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸甲基酯



[0551] 将4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸甲基酯 (4.0g, 16.8mmol) 的溶液溶于DCM (40mL) 并用deoxy-fluor (3.4mL, 18.5mmol) 缓慢处理, 同时使用水浴保持反应混合物接近室温。将反应混合物在室温搅拌2h, 用DCM (35mL) 稀释, 并用水 (75mL) 洗涤。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化: 80克硅胶柱, 0-10% 乙酸乙酯/己烷梯度, 经过30min; 提供4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸甲基酯

(2.5g, 62%), 为澄清无色油。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.83 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.99 (d, J=16.5Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.52 (d, J=21.4Hz, 6H)。ESI-MS m/z 计算值240.1, 实测值241.4 (M+1)⁺; 保留时间: 1.86min (3min 试验)。

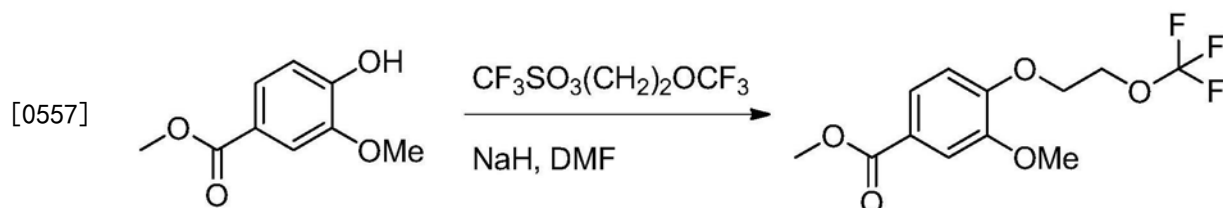
[0552] 步骤2: 4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸



[0554] 向4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸甲酯(2.5g, 10.4mmol)溶于甲醇(2mL)的溶液中添加在水(6mL)中氢氧化钠(1.2g, 31.1mmol)的溶液。将反应混合物在55℃搅拌30min。将所得到的澄清溶液在减压下浓缩。将得到的白色固体溶于水(50mL)并用乙酸乙酯(1×50mL)洗涤。通过添加1N HCl水溶液将水层调节至pH2, 得到混浊白色悬浮液。将混合物用乙酸乙酯(2×75mL)萃取并将合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 提供4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸(1.9g, 81%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.01 (d, J=16.5Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (d, J=21.4Hz, 6H)。ESI-MS m/z 计算值226.1, 实测值453.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.53min (3min 试验)。

[0555] 3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸

[0556] 步骤1: 3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯



[0558] 将100mL圆底烧瓶装配上特氟龙搅拌子、瓷搅拌器、冷却浴和氮气入口/出口。在氮气气氛下在容器中加入在矿物油中的60%氢化钠(1.1g, 26.7mmol)并用冰浴冷却至0℃。然后通过注射器在容器中加入N,N-二甲基甲酰胺(35mL)并开始搅拌。然后以4个相等部分经20min向容器中加入4-羟基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(4.9g, 26.7mmol)固体, 得到轻微的泡沫。将反应混合物搅拌20min, 然后用套管经10min用纯三氟甲磺酸2-(三氟甲氧基)乙基酯(14.0g, 26.7mmol)处理。将冷却浴移除并将反应混合物继续搅拌并温热至室温。将反应混合物加热至40℃30min, 在冷却至室温之后将反应混合物倾入到碎冰(150g)上。将混合物用水(150mL)稀释, 然后转移至分液漏斗并用乙酸乙酯(250mL)分配。将有机物除去并将水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机物用0.1M NaOH水溶液(2×150mL)、饱和氯化钠水溶液(4×150mL)洗涤, 用硫酸钠(250g)干燥, 并通过玻璃料布氏漏斗过滤。将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法纯化(SiO₂-220g, 0-20%乙酸乙酯-己烷), 得到3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯(7.5g, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, J=8.3, 5.3, 2.7Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。

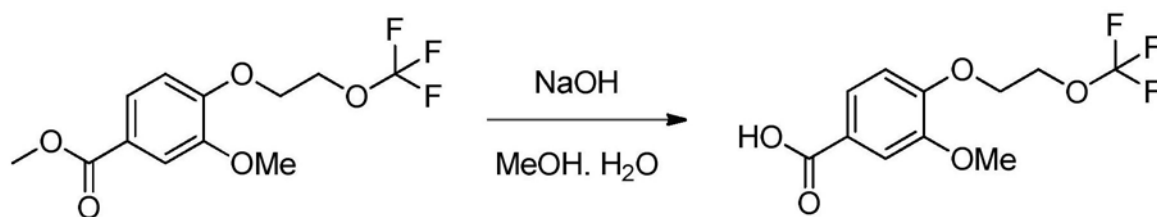
[0559] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0560]

产物	前体
3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲基酯	4-羟基-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯
3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲基酯	4-羟基-3-甲基-苯甲酸甲基酯
3-氯-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸甲基酯	4-羟基-3-氯-苯甲酸甲基酯
3-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲基酯	4-羟基-3-氟-苯甲酸甲基酯
3-氯-5-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸甲基酯	3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯甲酸甲基酯

[0561] 步骤2:3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸

[0562]



[0563] 将3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲基酯(5.1g, 17.5mmol)在甲醇(24mL)中的溶液用氢氧化钠水溶液(96.1mL, 1M, 96.1mmol)处理。将反应混合物加热至50℃ 1h(反应混合物在该时间中变为均匀)。在冷却至室温之后,将甲醇在减压下除去。将剩余的含水混合物用冷的37wt.%HCl处理直到pH~1,导致形成沉淀。将固体在玻璃料布氏漏斗中通过真空过滤收集并用水(2×150ml)洗涤。将所述物质在真空下进一步干燥,提供3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸(4.3g, 88%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.43 (dd, J=5.3, 3.0Hz, 2H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。ESI-MS m/z计算值280.1, 实测值281.1 (M+1)⁺; 保留时间:0.52min (3min试验)。

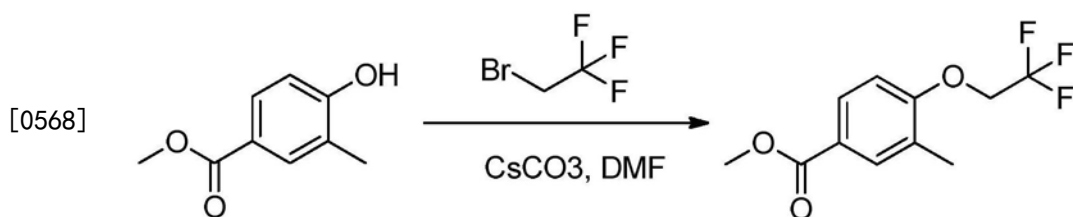
[0564] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0565]

产物	前体
3-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲基酯
3-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲基酯
1 3-氯-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸	3-氯-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸甲基酯
3-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	3-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸甲基酯
3-氯-5-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸	3-氯-5-甲氧基-4-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯甲酸甲基酯

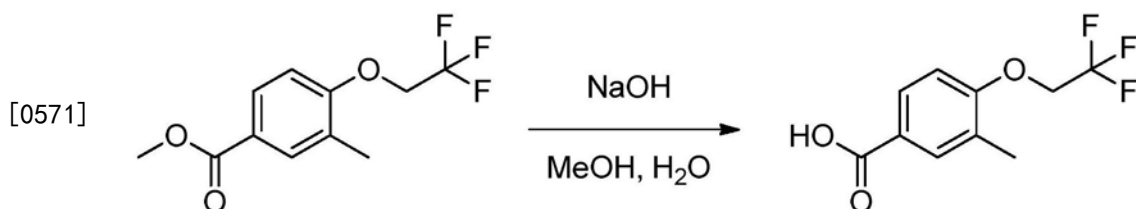
[0566] 3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸

[0567] 步骤1:3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸甲基酯



[0569] 向4-羟基-3-甲基-苯甲酸甲基酯(1.6g,10mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(2.7g,20.0mmol)和2-溴-1,1,1-三氟-乙烷(1.8mL,20.0mmol)。将反应混合物在80℃加热过夜,并加入2-溴-1,1,1-三氟-乙烷(1mL,11mmol)并在80℃加热过夜。将反应混合物再加入2-溴-1,1,1-三氟-乙烷(2mL,22mmol)并在80℃加热6h。使反应混合物骤冷并分配在乙酸乙酯和水之间。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用水(3×)、1N NaOH水溶液、饱和NaCl水溶液洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩至干。粗物质不经进一步纯化直接用于下一步。ESI-MS m/z 计算值248.2,实测值249.3 ($M+1$)⁺;保留时间:2.02min(3min试验)。

[0570] 步骤2:3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸

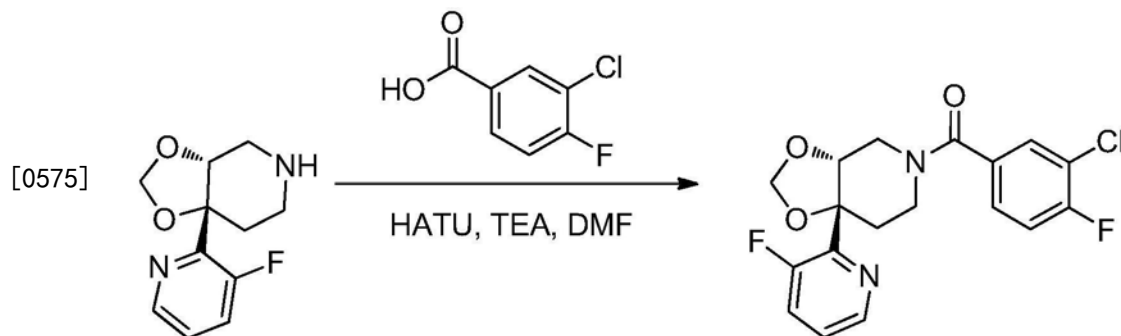


[0572] 向3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸甲基酯(1.7g,6.8mmol)在MeOH(20mL)和水(10mL)中的悬浮液中添加NaOH(1.4g,34.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,变澄清,并在减压下浓缩(除去MeOH)。将残余溶液用水稀释并用1N HCl酸化。将所得到的沉淀物

通过过滤收集,用水洗涤并干燥,提供3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸(1.6g, 100%),为灰白色固体。ESI-MS m/z 计算值234.2,实测值235.2 (M+1)⁺;保留时间:1.73min (3min试验)。

[0573] [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-叔丁氧基乙氧基)-2-吡啶基]-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-叔丁氧基乙氧基)-3-氯-苯基]甲酮

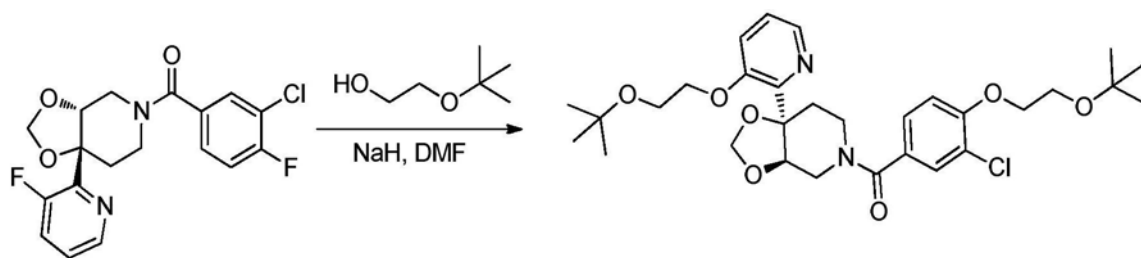
[0574] 步骤1: [(3aR,7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮



[0576] 向20mL小瓶中加入(3aR,7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶(258mg,1.15mmol)、3-氯-4-氟-苯甲酸(201mg,1.15mmol)、HATU(481mg,1.27mmol)和DMF(5mL)。向所得到的溶液中添加三乙胺(640μL,4.6mmol)并将反应混合物在室温搅拌2h。添加水(50mL)并将所得到的混合物用DCM(3×25mL)萃取。将合并的萃取物用水(25mL)洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(12g柱),使用梯度AcOEt(0-100%)/己烷,经12min,得到[(3aR,7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮(365mg,78%),为粘性无色油。ESI-MS m/z 计算值380.1,实测值381.0 (M+1)⁺;保留时间:1.09min(3min试验)。

[0577] 步骤2: [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-叔丁氧基乙氧基)-2-吡啶基]-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-叔丁氧基乙氧基)-3-氯-苯基]甲酮

[0578]



[0579] 在小瓶中,将2-叔丁氧基乙醇(155mg,1.31mmol)溶于DMF(500μL)。以小批量添加NaH(53mg,1.3mmol)(60%油分散液)并将悬浮液在室温搅拌25min。添加[(3aR,7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮(50mg,0.13mmol)在DMF(100μL)中的溶液并将反应混合物在80℃搅拌1h。通过添加水使反应混合物骤冷。将所得到的混合物用DCM(3×)萃取。将合并的萃取物用硫酸钠干燥并将挥发物在减压下除去。将粗产物通过反相HPLC纯化(HCl为改性剂),提供[(3aR,7aR)-7a-[3-(2-叔丁氧基乙氧基)-2-吡啶基]-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,

5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-叔丁氧基乙氧基)-3-氯-苯基]甲酮(38mg,47%),为无色固体。ESI-MS m/z 计算值576.3,实测值577.0 ($M+1$)⁺;保留时间:1.48min(3min试验)。

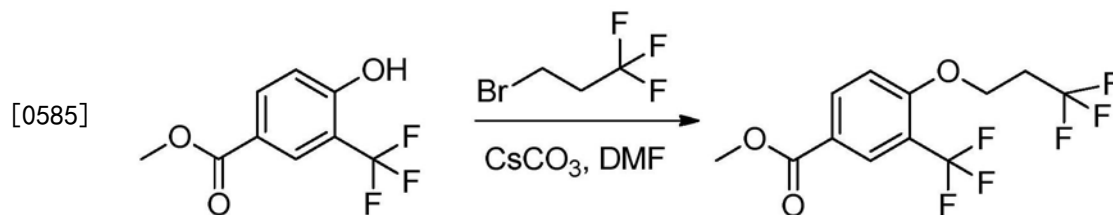
[0580] 3-(三氟甲基)-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸

[0581] 步骤1:4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲基酯



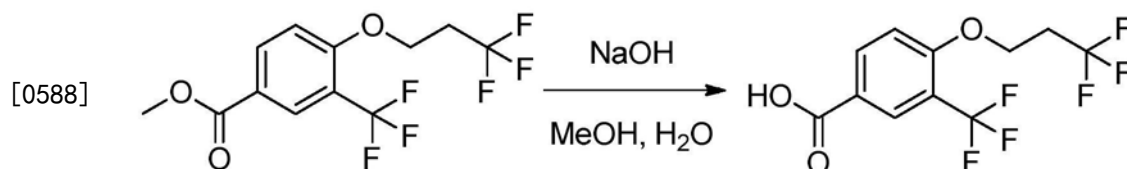
[0583] 将4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲酸(4.9g,23.7mmol)溶于甲醇(15mL)和DMF(18 μ L,0.24mmol)中,逐滴添加(经过10min的时间)氯化亚砷(5.2mL,71.0mmol)到反应混合物中,并将其在室温搅拌18h。然后将挥发物在减压下除去。将剩余的固体分配在乙酸乙酯(50mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)之间。将水层进一步用乙酸乙酯(2 \times 50mL)萃取。将全部有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲基酯(4.9g,93%),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.68(s,1H),8.00-8.10(m,2H),7.20-7.07(m,1H),3.83(s,3H)。ESI-MS m/z 计算值220.0,实测值221.0 ($M+1$)⁺;保留时间:1.41min(3min试验)。

[0584] 步骤2:3-(三氟甲基)-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯



[0586] 在小瓶中将4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲基酯(1.04g,4.73mmol)溶于DMF(2mL)。添加碳酸铯(4.6g,14.2mmol),随后添加3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(760 μ L,7.1mmol)。将小瓶紧紧封盖并将非均相混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌1h。将所得到的粘稠淤浆用DMF(5mL)稀释并用另外的3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(760 μ L,7.1mmol)处理。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌15h并用另外的3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(1.5mL,14.2mmol)处理。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C在氮气气氛下搅拌4天并用另外的3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(1.5mL,14.2mmol)处理。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C加热24h并冷却和过滤。将固体用甲醇洗涤。滤液在减压下浓缩。添加水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)并分离。将水相进一步用乙酸乙酯(50mL)萃取。将合并的萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并将挥发物在减压下除去。通过快速硅胶色谱法纯化(24g柱),使用梯度AcOEt(0-50%,经20min)/己烷,提供3-(三氟甲基)-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯(387mg,26%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.29(d,J=2.0Hz,1H),8.21(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.02(d,J=8.7Hz,1H),4.34(t,J=6.5Hz,2H),3.92(s,3H),2.72(qt,J=10.4,6.5Hz,2H)。ESI-MS m/z 计算值316.1,实测值317.0 ($M+1$)⁺;保留时间:1.88min(3min试验)。

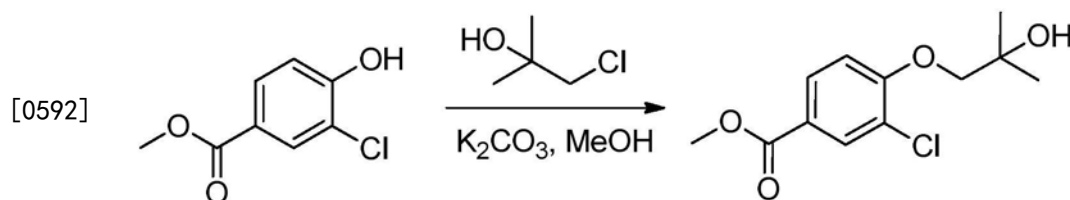
[0587] 步骤3:3-(三氟甲基)-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸



[0589] 将3-(三氟甲基)-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯(380mg, 1.20mmol)在甲醇(2mL)中的溶液用氢氧化钠水溶液(600μL, 6M, 3.6mmol)处理。将粘稠的悬浮液在60℃搅拌并在5min之后变为澄清溶液。在60℃搅拌1.5h之后, 将反应混合物用水(25mL)稀释并用6N HCl酸化至pH=1。将所得到的白色沉淀物用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并的萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 并将挥发物在减压下除去, 得到3-(三氟甲基)-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸(342mg, 94%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.18 (s, 1H), 8.19 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.44 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.84 (ddq, J=16.8, 11.2, 5.7Hz, 2H)。ESI-MS m/z计算值302.0, 实测值303.0 (M+1)⁺; 保留时间: 1.62min (3min试验)。

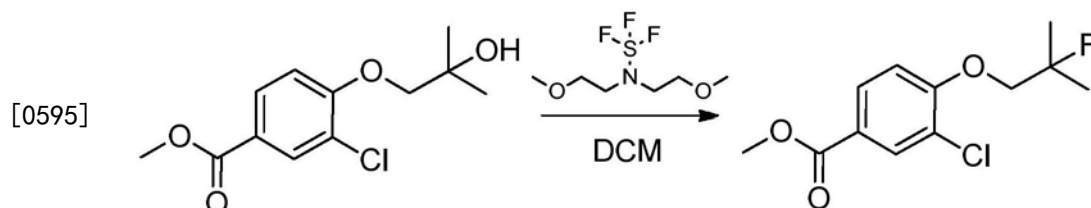
[0590] 3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸

[0591] 步骤1: 3-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯甲酸甲基酯



[0593] 将500ml的三颈圆底烧瓶装上机械搅拌器、J-Kem温度探针/控制器、另外的漏斗、水冷回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中加入3-氯-4-羟基-苯甲酸甲基酯(10g, 53.6mmol)和甲醇(40ml), 得到澄清淡黄色溶液。开始搅拌并将罐温度在19℃记录。然后一次性向容器中加入固体碳酸钾(30g, 0.21mol), 导致放热至23℃。注意: 碳酸钾使用前研磨成细粉末。将所得到的悬浮液继续在室温搅拌15min, 然后用经10min通过滴液漏斗逐滴添加的纯1-氯-2-甲基-丙-2-醇(11.6g, 0.11mol)处理。然后将所得到的反应混合物/悬浮液加热至70℃并搅拌20h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(250ml)稀释。混合物通过具有10mm C盐层的玻璃料布氏漏斗过滤。将滤饼用乙酸乙酯(2×100ml)洗涤。将滤液转移至分液漏斗并用1M NaOH水溶液(250ml)分配。将有机物除去并用1M NaOH水溶液(2×150ml)、饱和氯化钠水溶液(150ml)洗涤, 用硫酸钠(250g)干燥并通过玻璃料布氏漏斗过滤。将滤液在减压下浓缩, 提供3-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯甲酸甲基酯(9.0g, 65%), 为澄清淡黄色油。将该物质不经进一步纯化用于下一合成步骤。ESI-MS m/z计算值258.7, 实测值259.2 (M+1)⁺; 保留时间: 1.46min (3min试验)。

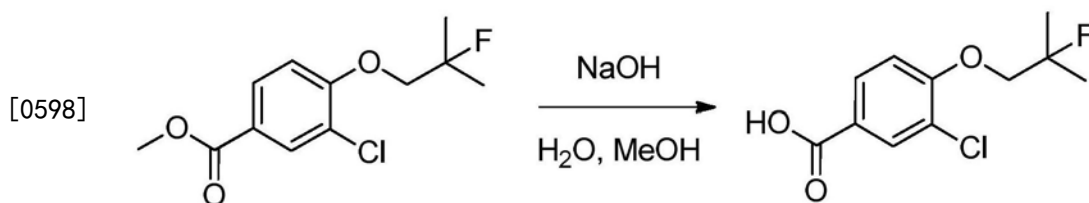
[0594] 步骤2: 3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸甲基酯



[0596] 将3-氯-4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯甲酸甲基酯(6.2g, 24.0mmol)在DCM(60mL)

中的溶液用2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-4-巯基)乙胺(4.9mL, 26.4mmol)缓慢处理,同时使用水浴保持反应温度接近室温。将反应混合物在室温搅拌2h。通过添加冰冷水(75mL)使反应混合物骤冷并用DCM(50mL)稀释。分离各相并将有机相用饱和NaCl水溶液(2×75mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化:40克硅胶柱,0-10%乙酸乙酯/己烷梯度,经过30min,提供3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸甲基酯(2.4g, 39%),为黄色油。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.07(d, J=2.1Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.6Hz, 1H), 4.06(t, J=9.8Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 1.55(d, J=21.5Hz, 6H)。ESI-MS m/z计算值260.1, 实测值261.2 (M+1)⁺; 保留时间:1.83min(3min试验)。

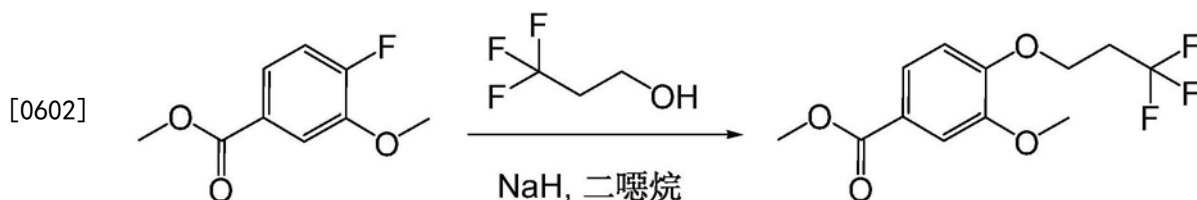
[0597] 步骤3:3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸



[0599] 将3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸甲基酯(2.4g, 9.3mmol)在甲醇(5mL)中的溶液用氢氧化钠(1.1g, 28.0mmol)在水(10mL)中的溶液处理。将反应混合物在60℃搅拌1.5h。将所得到的澄清溶液用乙酸乙酯(75mL)稀释并与1N HCl水溶液(75mL)混合。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸(2.1g, 93%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.14(d, J=2.1Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 6.97(d, J=8.7Hz, 1H), 4.07(d, J=16.1Hz, 2H), 1.56(d, J=21.5Hz, 6H)。ESI-MS m/z计算值246.0, 实测值247.2 (M+1)⁺; 保留时间:1.5min(3min试验)。

[0600] 甲基3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸

[0601] 步骤1:3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯



[0603] 将3,3,3-三氟丙-1-醇(1.2g, 10.9mmol)在1,4-二噁烷(4.5mL)中的溶液冷却至0℃。分批向混合物添加60%的氢化钠在矿物油(0.4g, 10.9mmol)中的分散液。观察到大量泡沫。添加完全(20min)之后,将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用4-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯(1.0g, 5.4mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液处理并在室温搅拌12h。将反应混合物用EtOAc(75mL)稀释并用pH 14的NaOH溶液洗涤。通过添加1N HCl将水层酸化至pH 10,并用EtOAc(1×75mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油。通过快速柱色谱法纯化(SiO₂-24g, 0-30% EtOAc-己烷),得到3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯(0.6g, 39.7%)。ESI-MS m/z计算值278.2, 实测值279.2 (M+1)⁺; 保留时间:0.62min(3min试验)。

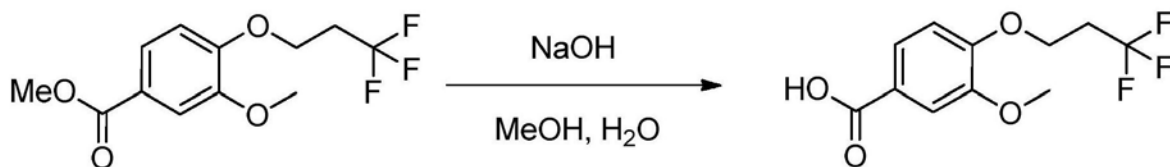
[0604] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0605]

产物	前体
3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯	4-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯
3-甲氧基-4-((4,4,4-三氟丁-2-基)氧基)苯甲酸甲基酯	4-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯
3-甲氧基-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酸甲基酯	4-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯

[0606] 步骤2: 甲基3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸

[0607]



[0608] 将中间体3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯(480mg, 1.73mmol)溶于甲醇(1.3mL), 并添加氢氧化钠(414mg, 10.4mmol)在水(2.6mL)中的溶液。将反应混合物在60℃搅拌1h并用水(50mL)稀释并通过添加1N HCl酸化至pH 1。将所得到的不透明白色悬浮液用EtOAc (2×75mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 提供3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸(357mg, 78.4%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.73 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.27 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.95-2.72 (m, 2H)。ESI-MS m/z计算值264.2, 实测值265.2 (M+1)⁺; 保留时间: 0.5min (3min试验)。

[0609] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0610]

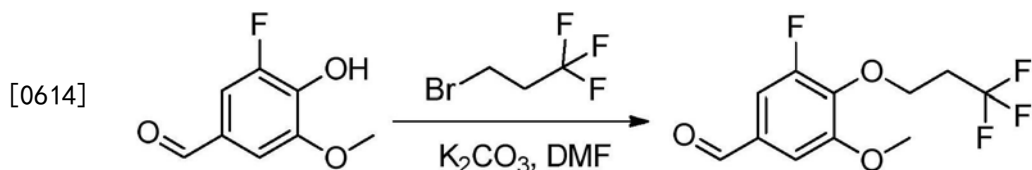
产物	前体
3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸	3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸甲基酯
3-甲氧基-4-((4,4,4-三氟丁-2-基)氧基)苯甲酸	3-甲氧基-4-((4,4,4-三氟丁-2-基)氧基)苯甲酸甲基酯

[0611]

3-甲氧基-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酸	3-甲氧基-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)苯甲酸甲基酯
--------------------------------	-----------------------------------

[0612] 3-氟-5-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸

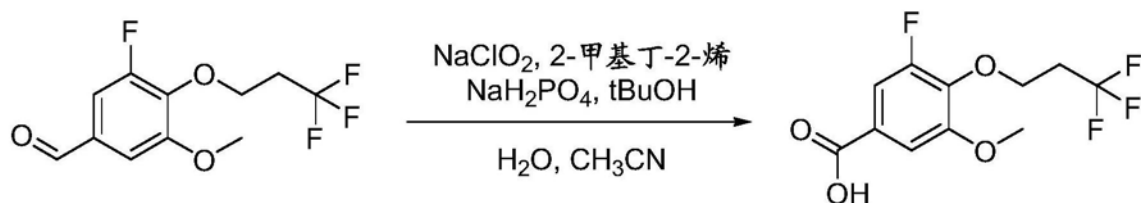
[0613] 步骤1:3-氟-5-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲醛



[0615] 在烧瓶中将3-氟-4-羟基-5-甲氧基-苯甲醛(1.1g,6.2mmol)溶于DMF(7mL)。将混合物用碳酸钾(2.2g,15.9mmol)和3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(1.3mL,12.5mmol)处理并将反应混合物在氮气气氛下在80℃搅拌17h。添加另外的3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(2.6mL,24.9mmol)并将反应混合物在65℃搅拌5h(50%转化率)。添加另外的3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(1.3mL,12.5mmol)并将反应混合物在65℃搅拌2.5天。将固体过滤并用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩并用水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)稀释。混合之后将各相分离并将水相用乙酸乙酯(50mL)萃取。将合并的萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并在真空下将挥发物除去。粗固体通过快速硅胶色谱法(80g柱)纯化,使用梯度AcOEt(0-50%,经40min)/己烷。产物在15-25%乙酸乙酯(13-20min)处洗脱,提供3-氟-5-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲醛(0.80g,48%),为无色液体。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ9.86(d,J=1.2Hz,1H),7.29-7.25(m,2H),4.38(td,J=6.8,0.5Hz,2H),3.95(s,3H),2.66(qt,J=10.6,6.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值266.1,实测值267.0(M+1)⁺;保留时间:1.63min(3min试验)。

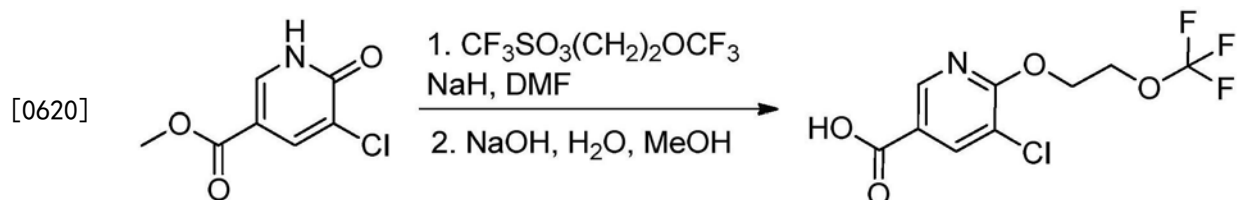
[0616] 步骤2:3-氟-5-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸

[0617]



[0618] 向3-氟-5-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲醛(780mg,2.9mmol)在tBuOH(8mL)、水(5mL)和乙腈(5mL)中的溶液中添加磷酸二氢钠(352mg,2.9mmol)、2-甲基-2-丁烯(1.0g,14.7mmol)和亚氯酸钠(265mg,2.9mmol)。将反应混合物在25℃搅拌21h并添加另外的磷酸二氢钠(563mg,4.7mmol)、2-甲基-2-丁烯(1.5mL,14.6mmol)和NaClO₂(795mg,8.79mmol)。将反应混合物在室温搅拌7h,用1N HCl酸化,并用乙酸乙酯稀释。分离各层并将水层用乙酸乙酯(2×)萃取。将有机物合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到蜡状固体。将化合物在己烷中研磨,过滤,并在真空炉中在40℃干燥过夜,提供3-氟-5-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酸(620mg,75%),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ12.97(s,1H),7.43-7.40(m,1H),7.38(dd,J=10.5,1.9Hz,1H),4.27(t,J=5.9Hz,2H),3.89(s,3H),2.75(qt,J=11.4,5.9Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值282.1,实测值283.0(M+1)⁺;保留时间:1.49min(3min试验)。

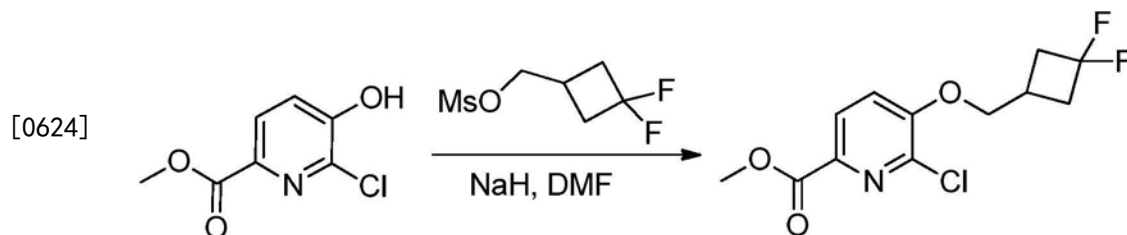
[0619] 5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-3-甲酸



[0621] 步骤1:将5-氯-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酸甲基酯(1.0g, 5.3mmol)在DMF中的溶液冷却至0℃并用在矿物油中的60%氢化钠(213mg, 5.3mmol)缓慢处理。在室温搅拌10min之后,添加三氟甲磺酸2-(三氟甲氧基)乙基酯(3.0g, 5.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将其用乙酸乙酯(75mL)稀释并用饱和NaCl水溶液(2×75mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-3-甲酸甲基酯(330mg),为棕色固体,将其溶于甲醇(680μL)。将混合物用氢氧化钠溶液(1.3mL, 2.5M, 3.3mmol)处理。将反应混合物在60℃搅拌1.5h。将所得到的澄清溶液用乙酸乙酯(75mL)稀释并与1N HCl水溶液混合。将有机层分离,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-3-甲酸(300mg, 95.4%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.32 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.78-4.58 (m, 2H), 4.48 (dd, J=5.1, 3.4Hz, 2H)。ESI-MS m/z 计算值285.0, 实测值286.03 (M+1)⁺; 保留时间: 1.55min (3min试验)。

[0622] 5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸

[0623] 步骤1:6-氯-5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯



[0625] 向在干燥DMF(4mL)中的6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯(500mg, 2.7mmol)中添加NaH(117mg, 2.9mmol) (60%分散液, 在油中)。将混合物在室温搅拌15min,之后用甲磺酸(3,3-二氟环丁基)甲基酯(865mg, 4.32mmol)处理。将所得到的反应混合物在90℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温过夜。添加水并将所得到的米黄色沉淀物过滤并用水洗涤。将湿固体溶于DCM,用硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩并进行快速硅胶色谱法(24g柱),使用梯度AcOEt (0-60%)/己烷,经25min,得到6-氯-5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯(384mg, 49.4%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.15 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.86-2.68 (m, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H)。ESI-MS m/z 计算值291.0, 实测值292.0 (M+1)⁺; 保留时间: 1.51min (3min试验)。

[0626] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0627]

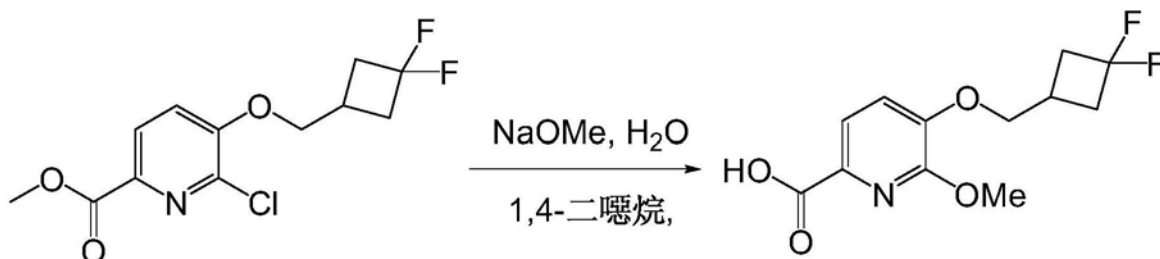
产物	前体
6-氯-5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯	6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯
6-氯-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯	6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯

[0628]

6-氯-5-(环丁基甲氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯	6-氯-5-羟基-吡啶-2-甲酸甲基酯
--------------------------	---------------------

[0629] 步骤2: 5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸

[0630]



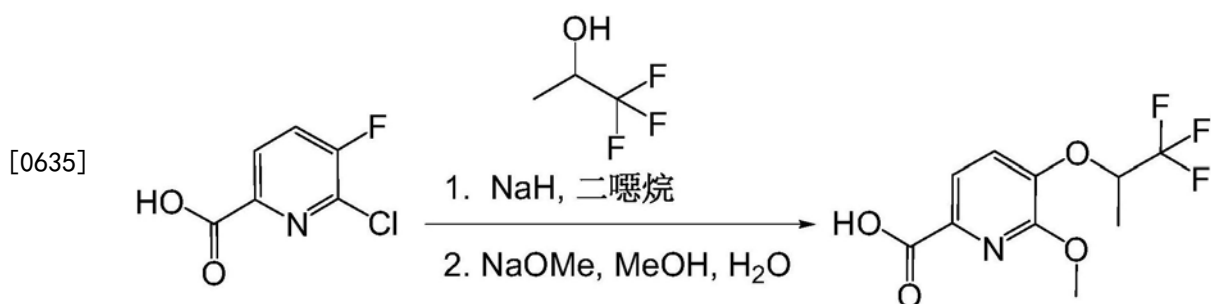
[0631] 将微波容器装入6-氯-5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯(300mg, 1.03mmol)、二噁烷(4mL)、甲醇钠(1.4mL, 25%w/w, 6.2mmol)和水(61μL, 3.40mmol)。将反应混合物在微波辐射下在110℃搅拌30min。将所得到的反应混合物在减压下浓缩。将剩余的白色固体在溶于水(50mL)并用乙酸乙酯(1×50mL)洗涤。通过添加6N HCl溶液将水层酸化至pH 1并用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(263mg, 84.6%),为无色粘性油,其静置时固化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.91-2.61 (m, 3H), 2.59-2.42 (m, 2H)。ESI-MS m/z计算值273.1, 实测值274.0 (M+1)⁺; 保留时间: 1.29min (3min试验)

[0632] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0633]

产物	前体
5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	6-氯-5-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯
5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	6-氯-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸甲基酯
5-(环丁基甲氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	6-氯-5-(环丁基甲氧基)吡啶-2-甲酸甲基酯

[0634] 6-甲氧基-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶-2-甲酸



[0636] 将1,1,1-三氟丙-2-醇(43 μ L, 0.47mmol)溶于1,4-二噁烷(700 μ L),并添加氢化钠(38mg, 0.94mmol) (60wt%, 在矿物油中)。将混合物在室温搅拌10min,之后添加6-氯-5-氟-吡啶-2-甲酸(75mg, 0.43mmol)并将反应混合物在70 $^{\circ}$ C搅拌过夜。将反应混合物用甲醇钠(555 μ L, 25%w/v, 2.56mmol) (在甲醇中)处理并在65 $^{\circ}$ C搅拌2h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(1 \times 75mL)洗涤。通过添加1N HCl将水层酸化至pH 3并用DCM(3 \times 75mL)萃取。将最终的有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,提供6-甲氧基-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶-2-甲酸,为微黄色油,其静置时结晶。ESI-MS m/z 计算值265.1,实测值266.3 (M+1)⁺;保留时间:1.24min (3min试验)。

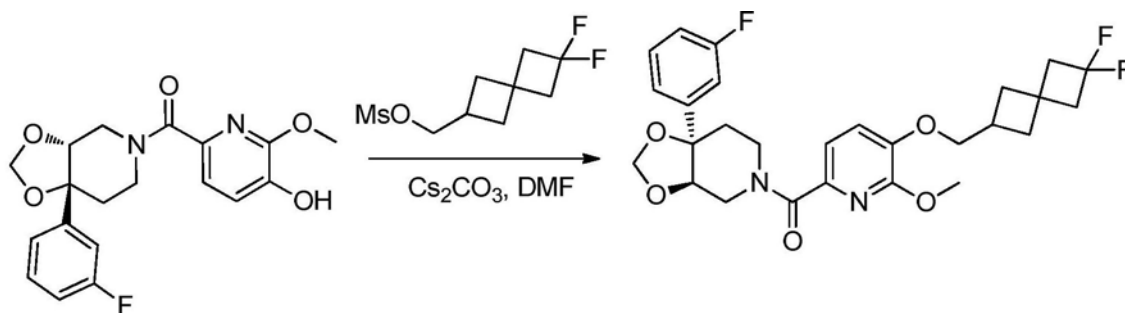
[0637] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0638]

产物	前体
6-甲氧基-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶-2-甲酸	6-氯-5-氟-吡啶-2-甲酸
6-甲氧基-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸	6-氯-5-氟-吡啶-2-甲酸

[0639] (5-((6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0640]



[0641] 将[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(5-羟基-6-甲氧基-2-吡啶基)甲酮(85mg,0.23mmol)、甲磺酸(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)甲基酯(109mg,0.45mmol)和粉末碳酸钾(110mg,0.79mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.1mL)中的溶液在80℃加热4h。将反应混合物冷却至室温,过滤并通过反相HPLC纯化(HCl改性剂-1-100%ACN/H₂O),得到(5-((6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮(10mg,7.8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.44(d,J=7.9Hz,1H),7.36(td,J=8.0,5.9Hz,1H),7.20-7.12(m,J=8.0Hz,2H),7.09(t,J=7.0Hz,1H),7.04-6.96(m,1H),5.30(d,J=31.5Hz,1H),4.89(d,J=29.1Hz,1H),4.52-4.22(m,1H),4.13-4.04(m,2H),4.03(s,3H),4.02-3.91(m,4H),3.84-3.49(m,1H),2.87-2.70(m,1H),2.68-2.47(m,3H),2.41-2.01(m,6H)。ESI-MS m/z计算值518.2,实测值519.2(M+1)⁺;保留时间:1.621min(3min试验)。

[0642] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0643]

产物	甲磺酸酯
[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[5-[(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	甲磺酸(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)甲基酯
[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[(2,2,3,3-四氟环丁基)甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	甲磺酸(2,2,3,3-四氟环丁基)甲基酯

[0644]

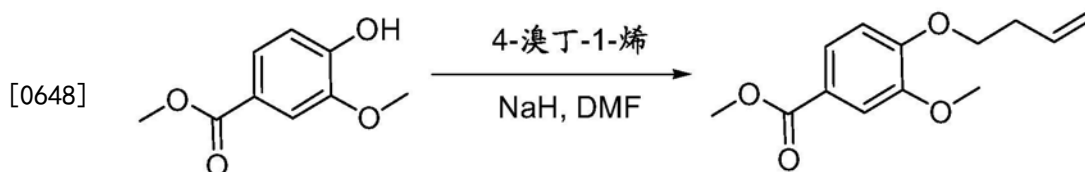
[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-[5- [(3, 3-二 氟 环 戊 基) 甲 氧 基]-6-甲 氧 基-2-吡 啶 基] 甲 酮	甲 磺 酸 (3, 3-二 氟 环 戊 基) 甲 基 酯
[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-[6-甲 氧 基-5-(2, 2, 3, 3-四 氟 -1-甲 基-丙 氧 基)-2-吡 啶 基] 甲 酮	甲 磺 酸 (2, 2, 3, 3-四 氟 -1-甲 基-丙 基) 酯
[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-[5- (3, 3-二 氟 环 丁 氧 基)-6-甲 氧 基-2-吡 啶 基] 甲 酮	甲 磺 酸 (3, 3-二 氟 环 丁 基) 酯
[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-[5- (环 戊 -3-烯 -1-基 甲 氧 基)-6-甲 氧 基-2-吡 啶 基] 甲 酮	甲 磺 酸 环 戊 -3- 烯 -1-基 -甲 基 酯
[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-(5-环 戊 -3-烯 -1-基 氧 基-6-甲 氧 基-2-吡 啶 基) 甲 酮	甲 磺 酸 环 戊 -3- 烯 -1-基 酯
[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-[5- [1-(3, 3-二 氟 环 丁 基) 乙 氧 基]-6-甲 氧 基-2-吡 啶 基] 甲 酮	甲 磺 酸 1-(3, 3- 二 氟 环 丁 基) 乙 基 酯
[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-[5- [2-(3, 3-二 氟 环 丁 基) 乙 氧 基]-6-甲 氧 基-2-吡 啶 基] 甲 酮	甲 磺 酸 2-(3, 3- 二 氟 环 丁 基) 乙 基 酯

[0645]

[(3aR, 7aR) -7a-(3- 氟 苯 基)-3a, 4, 6, 7- 四 氢 - [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 并 [4, 5-c] 吡 啶 -5-基]-[5- [(3, 3-二 氟 -6-二 环 [3. 1. 0] 己 基) 甲 氧 基]-6-甲 氧 基-2-吡 啶 基] 甲 酮	甲 磺 酸 (3, 3-二 氟 -6- 二 环 [3. 1. 0] 己 基) 甲 基 酯
--	---

[0646] 4-[2-(2,2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸

[0647] 步骤1:4-丁-3-烯氧基-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯



[0649] 在小瓶中的氮气气氛下将4-羟基-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯(675mg, 3.70mmol)溶于DMF(4mL)。将混合物用NaH(98mg, 4.07mmol) (60%, 在矿物油中的分散体)以小批量处理并将反应混合物在室温搅拌20min,之后用4-溴丁-1-烯(1.0g, 7.4mmol)逐滴处理。将小瓶封盖,用铝箔覆盖,并在80℃搅拌21小时。将反应混合物冷却至室温并通过添加水使反应停止。将所得到的混合物用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的萃取物用水洗涤,用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过快速硅胶色谱法(40g柱)纯化,使用梯度AcOEt (0-40%, 经25min)/己烷,提供4-丁-3-烯氧基-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯(191mg, 21.6%),为无色油。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.66 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.91 (ddt, J=17.1, 10.2, 6.8Hz, 1H), 5.19 (dq, J=17.2, 1.6Hz, 1H), 5.13 (ddd, J=10.2, 2.9, 1.2Hz, 1H), 4.12 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.63 (qt, J=7.0, 1.3Hz, 2H)。ESI-MS m/z计算值236.1, 实测值237.0 (M+1)⁺; 保留时间:1.59min (3min试验)。

[0650] 步骤2:4-[2-(2,2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯

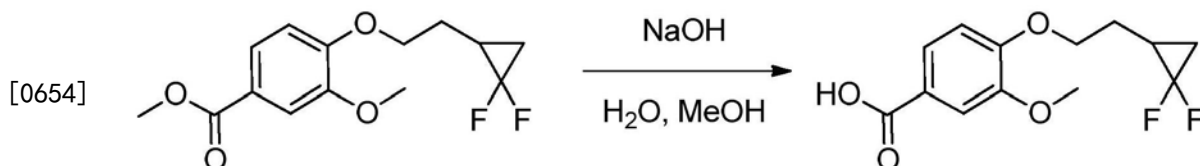
[0651]



[0652] 在氮气气氛下向装有磁搅拌棒的15mL加压瓶中添加4-丁-3-烯氧基-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯(191mg, 0.80mmol)、碘化钠(30mg, 0.20mmol)和无水THF(1.2mL)。向混合物中添加三甲基-(三氟甲基)硅烷(414μL, 2.80mmol)。将反应容器密封并加热至65℃21h。将反应混合物冷却至室温并通过吹氮气经过容器将挥发物除去。将残余物再溶于二噁烷(1.2mL),之后在氮气下添加碘化钠(30mg, 0.20mmol)和三甲基-(三氟甲基)硅烷(473μL, 3.20mmol)。将加压容器密封并在100℃搅拌24h。将容器冷却至室温并通过吹氮气经过反应混合物将挥发物除去。向容器中再次加入THF(1.2mL)、碘化钠(30mg, 0.20mmol)、三甲基-(三氟甲基)硅烷(414μL, 2.80mmol)并在65℃搅拌24h。将反应混合物冷却并将溶剂在减压下除去。将残余

物溶于DCM并将有机相用水、10%亚硫酸钠、饱和碳酸氢钠和饱和NaCl水溶液洗涤。在用硫酸钠干燥之后,通过蒸发将溶剂除去。粗物质通过快速硅胶色谱法(24g柱)纯化,使用梯度AcOEt (0-40%)/己烷,经25min,得到4-[2-(2,2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯(147mg,63.3%),为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.66 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.15-1.91 (m, 2H), 1.76 (ddq, J=14.9, 11.3, 7.5Hz, 1H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.10-0.98 (m, 1H)。ESI-MS m/z计算值286.1,实测值287.0 (M+1)⁺;保留时间:1.39min(3min试验)。

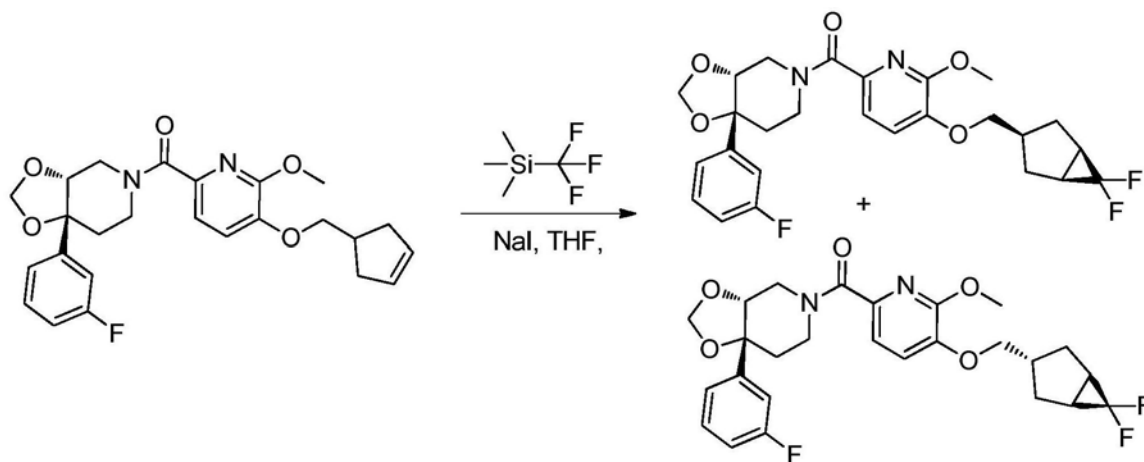
[0653] 步骤3:4-[2-(2,2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸



[0655] 将4-[2-(2,2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯(144mg,0.50mmol)在甲醇(1mL)中的溶液用氢氧化钠(250μL,1.50mmol)(6N水溶液)处理并将所得到的反应混合物在60℃搅拌。将反应混合物用水(50mL)稀释并用6N HCl酸化至pH=1,导致形成白色沉淀。将沉淀物过滤,用水洗涤并在真空炉中在40℃干燥过夜,得到4-[2-(2,2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸(125mg,87.8%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.75 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.18 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.04 (tdd, J=14.3, 13.0, 7.0Hz, 2H), 1.77 (ddq, J=14.8, 11.2, 7.4Hz, 1H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.11-0.94 (m, 1H)。ESI-MS m/z计算值272.1,实测值273.0 (M+1)⁺;保留时间:1.08min。

[0656] (5-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟二环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮和(5-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟二环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0657]



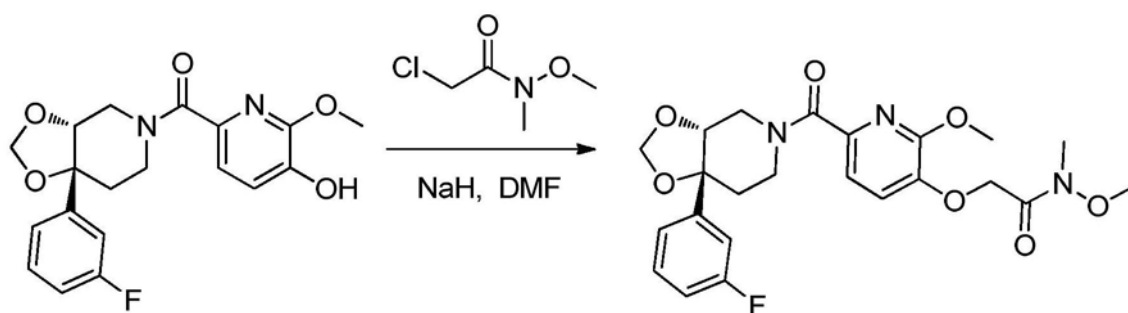
[0658] 向[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[5-(环戊-3-烯-1-基甲氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮(90mg,0.20mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加碘化钠(59mg,0.40mmol)。将混合物用氮气吹扫2min并添加三甲基-

(三氟甲基)硅烷(70mg, 0.49mmol)。将反应混合物密封并在80℃加热20h。将反应混合物冷却至室温并分配在乙酸乙酯和水之间。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。粗物质通过柱色谱法纯化,提供(5-(((1R,3r,5S)-6,6-二氟二环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮(3.2mg, 3.0%), ESI-MS *m/z*计算值504.5,实测值505.3 (M+1)⁺;保留时间:1.08min;和(5-(((1R,3s,5S)-6,6-二氟二环[3.1.0]己-3-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮(2.9mg, 2.8%), ESI-MS *m/z*计算值504.5,实测值505.3 (M+1)⁺;保留时间:2.01min(3min试验)。

[0659] [(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[5-(2-环丙基-2,2-二氟-乙氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮

[0660] 步骤1:2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-羰基]-2-甲氧基-3-吡啶基]氧基]-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺

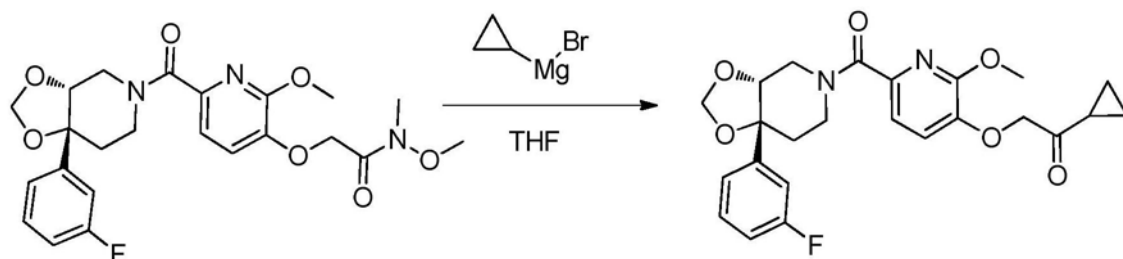
[0661]



[0662] 向25mL圆底烧瓶中添加[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[5-(2-环丙基-2,2-二氟-乙氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮(75mg, 0.20mmol)和DMF(2mL)。将反应混合物冷却至0℃并添加氢化钠(8mg, 0.20mmol)。在5min之后,添加2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(28mg, 0.20mmol)并将反应混合物在45℃加热过夜。将反应混合物过滤并通过HPLC纯化(1%-99%)ACN:H₂O, 0.1% HCl改性剂,得到2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-羰基]-2-甲氧基-3-吡啶基]氧基]-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(28mg, 28%),为白色固体。ESI-MS *m/z*计算值475.2,实测值476.3 (M+1)⁺;保留时间:1.73min(3min试验)。

[0663] 步骤2:1-环丙基-2-((6-(7a-(3-氟苯基)六氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氧基)乙酮

[0664]

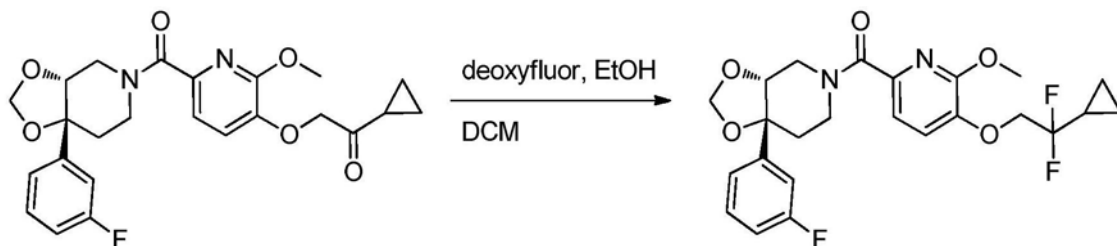


[0665] 向含有2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯

并[4,5-c]吡啶-5-羰基]-2-甲氧基-3-吡啶基]氧基]-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(23mg, 0.05mmol)的10mL圆底烧瓶中添加THF(1mL)。将混合物冷却至0℃并用环丙基溴化镁(106μL, 0.5M, 在THF中, 0.05mmol)逐滴处理。将反应混合物搅拌, 同时温热至室温。用饱和氯化铵水溶液使反应混合物骤冷并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗反应混合物通过反相HPLC纯化(1%-99%) ACN:H₂O。ESI-MS m/z计算值475.2, 实测值476.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.73min (3min试验)。

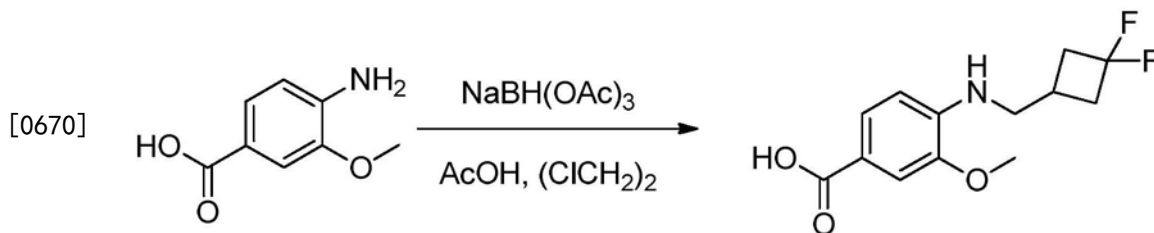
[0666] 步骤3: [(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-(2-环丙基-2, 2-二氟-乙氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮

[0667]



[0668] 向含有2-[[6-[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-羰基]-2-甲氧基-3-吡啶基]氧基]-1-环丙基-乙酮(16mg, 0.03mmol)的10mL圆底烧瓶中添加二氯甲烷(1mL)。将反应混合物冷却至0℃并用乙醇(0.4μL, 0.007mmol)处理, 随后逐滴添加deoxy-fluor(16μL, 0.085mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 同时温热至室温。再次添加Deoxy-fluor(16μL, 0.085mmol)并在3h之后将反应混合物用二氯乙烷(2mL)稀释并在50℃加热过夜。用饱和氯化铵水溶液使反应混合物骤冷并用二氯甲烷萃取。将二氯甲烷用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过反相HPLC纯化(1%-99%) ACN:H₂O, 0.1% HCl改性剂, 得到[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-(2-环丙基-2, 2-二氟-乙氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮(8.2mg, 45.4%)。ESI-MS m/z计算值478.2, 实测值479.3 (M+1)⁺; 保留时间: 1.82min (3min试验)。

[0669] 4-[(3, 3-二氟环丁基)甲基氨基]-3-甲氧基-苯甲酸

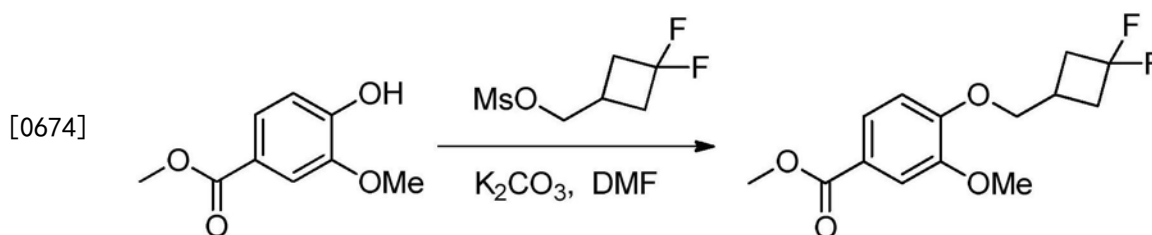


[0671] 将4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸(200mg, 1.20mmol)和3, 3-二氟环丁烷甲醛(144mg, 1.20mmol)在1, 2-二氯乙烷(4mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(317mg, 1.68mmol)和乙酸(68μL, 1.20mmol)处理。添加1滴TFA并将非均相反应混合物在室温剧烈搅拌16h。向混合物添加1N NaOH(50mL)和DCM(50mL)并将两相分离。使用6N HCl将水相酸化至pH=6并用DCM: 甲醇(10:1) (40mL) 萃取。将水相进一步酸化至pH=1, 然后用DCM: 甲醇(10:1) (2×30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗产物通过反相制备型HPLC纯化, 使用HCl作为改性剂。在减压下将挥发物蒸发, 提供4-[(3, 3-二氟环丁基)

甲基氨基]-3-甲氧基-苯甲酸(17mg,5.1%),为白色固体。ESI-MS m/z 计算值271.1,实测值272.0 ($M+1$)⁺;保留时间:1.3min(3min试验)。

[0672] 4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸

[0673] 步骤1:3-氯-4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]苯甲酸甲基酯



[0675] 向装配有氮气入口、冷凝器和磁搅拌棒的1L烧瓶中加入甲磺酸(3,3-二氟环丁基)甲基酯(19.7g,88.6mmol)和无水DMF(400mL)。将混合物用4-羟基-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯(16.1g,88.5mmol)和粉末 K_2CO_3 (24.5g,177.1mmol)处理。将反应混合物在80℃加热30min。浴达到该温度时,反应混合物变为非常粘稠的凝胶,其使得磁搅拌几乎不能操作。反应混合物需要断断续续地用刮刀手动搅拌凝胶3h。逐渐地,有效搅拌恢复并将反应再搅拌4h。将反应混合物冷却至室温过夜并在搅拌下倾入到冰冷的水(分为2×1.4L)中。将所得到的悬浮液在室温搅拌4h并在相同的布氏过滤器上过滤。将合并的白色固体用水(2×200mL)洗涤并通过抽滤部分干燥。将湿固体溶于DCM(200mL)并将残余的水通过倾析分离。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并将溶剂在减压下浓缩,得到粗粉色固体。通过快速硅胶色谱法纯化(330g柱),使用梯度AcOEt(0-70%,经30min)/己烷,提供3-氯-4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]苯甲酸甲基酯(22g,88%产率),为白色固体。ESI-MS m/z 计算值286.0,实测值287.0 ($M+1$);保留时间:1.57min(3min试验)。

[0676] 使用上述方法制备了以下的化合物。

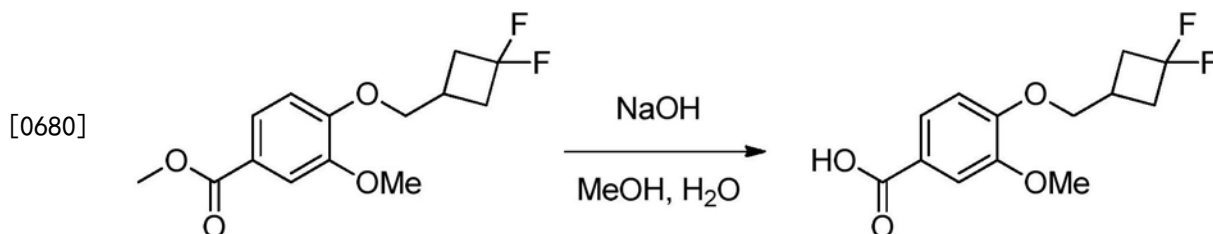
[0677]

产物	苯甲酸酯	甲磺酸酯
3-氯-4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]苯甲酸甲基酯	3-氯-4-羟基苯甲酸甲基酯	甲磺酸(3,3-二氟环丁基)甲基酯
3-氯-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸甲基酯	3-氯-4-羟基苯甲酸甲基酯	甲磺酸(1-(三氟甲基)环丙基)甲基酯
4-[(3,3-二氟环戊基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯	3-甲氧基-4-羟基苯甲酸甲基酯	甲磺酸(3,3-二氟环戊基)酯

[0678]

4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯	3-甲氧基-4-羟基苯甲酸甲基酯	甲磺酸(3,3-二氟环丁基)甲基酯
3-甲氧基-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸甲基酯	3-甲氧基-4-羟基苯甲酸甲基酯	甲磺酸(1-(三氟甲基)环丙基)甲基酯
3-甲氧基-4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苯甲酸甲基酯	3-甲氧基-4-羟基苯甲酸甲基酯	甲磺酸2,2,3,3-四氟丙氧基酯

[0679] 步骤2: 4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸



[0681] 在装配有磁搅拌棒的500mL圆底烧瓶中将3-氯-4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]苯甲酸甲基酯(22g,77mmol)悬浮在MeOH(100mL)中并在60℃搅拌直到所有固体溶解。添加NaOH(30mL,6M,180.0mmol)(6N水溶液)并将混合物在60℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温,转移到1L锥形瓶中并用水(500mL)稀释。经20min通过逐滴添加6N HCl(30mL)将溶液中和,直到溶液达到pH=2。添加更多的水(200mL)。将所得到的白色沉淀物过滤,用水(3×100mL)洗涤并在真空下干燥(40℃)3天,得到4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸(20.8g,86%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.75(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.61(d,J=2.0Hz,1H),6.91(d,J=8.5Hz,1H),4.13(d,J=6.2Hz,2H),3.92(s,3H),2.90-2.63(m,3H),2.63-2.34(m,2H)。ESI-MS m/z计算值272.1,实测值273.0(M+1)⁺;保留时间:1.26min(3min试验)。

[0682] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0683]

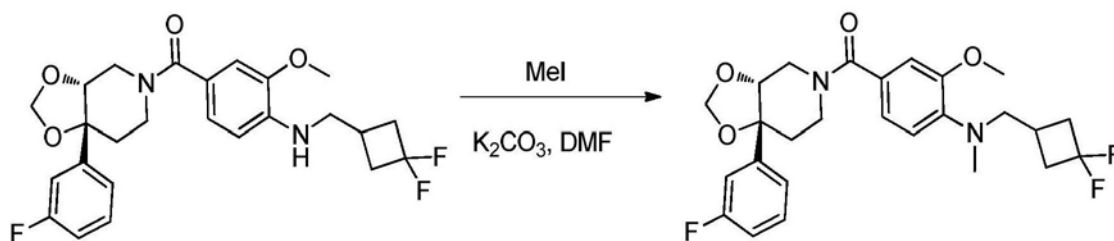
产物	前体
3-氯-4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]苯甲酸	3-氯-4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]苯甲酸甲基酯

[0684]

3-氯-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸	3-氯-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸甲基酯
4-[(3,3-二氟环戊基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	4-[(3,3-二氟环戊基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯
4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸甲基酯
3-甲氧基-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸	3-甲氧基-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸甲基酯
3-甲氧基-4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苯甲酸	3-甲氧基-4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苯甲酸甲基酯

[0685] [(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基)-[4-[(3,3-二氟环丁基)甲基-甲基-氨基]-3-甲氧基-苯基]甲酮

[0686]

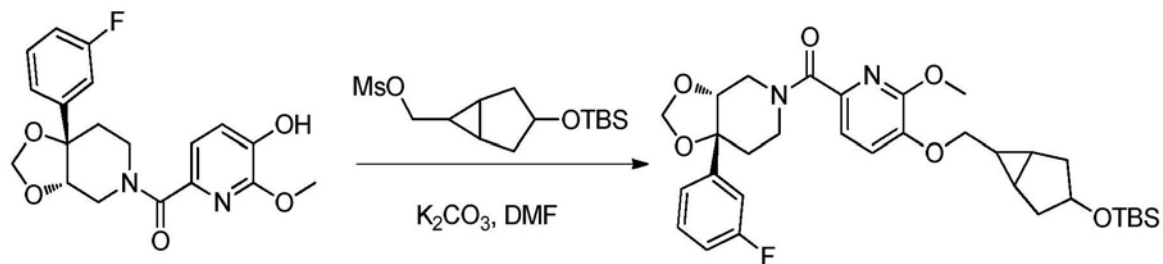


[0687] 将(4-((3,3-二氟环丁基)甲基)氨基)-3-甲氧基苯基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮(8.1mg,0.017mmol)溶于DMF(100μL)。添加K₂CO₃(7.0mg,0.051mmol)和MeI(5μL,0.08mmol)并将反应混合物在室温搅拌3天。将反应混合物用水(50uL)和DMF(850uL)稀释,过滤并通过制备型HPLC纯化,使用HCl作为改性剂。收集纯的级分并通过在减压下蒸发将溶剂除去,得到[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3,3-二氟环丁基)甲基-甲基-氨基]-3-甲氧基-苯基]甲酮(2.5mg,30.0%),为无色膜。ESI-MS m/z计算值490.5,实测值491.4(M+1)⁺;保留时间:1.29min(3min试验)。

[0688] (5-((3,3-二氟二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0689] 步骤1: (5-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

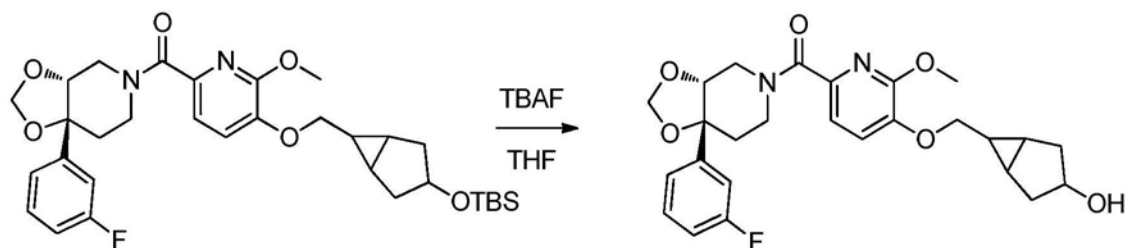
[0690]



[0691] 向[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(5-羟基-6-甲氧基-2-吡啶基)甲酮(400mg,1.07mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(221mg,1.60mmol),随后添加甲磺酸(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-6-基)甲基酯(377mg,1.18mmol)。将混合物在80℃加热过夜。向反应混合物中再加入甲磺酸(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-6-基)甲基酯(377mg,1.18mmol)并在140℃加热过夜。在冷却至室温之后,将混合物再分配在EtOAc和水之间。将水层用EtOAc(3×)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(4×)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。粗物质通过柱色谱法纯化(20-30%EtOAc-Hex),提供(5-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮(220mg,34.4%)。ESI-MS m/z计算值598.3,实测值599.5(M+1)⁺;保留时间:2.65min(3min试验)。

[0692] 步骤2:((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)(5-((3-羟基二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)甲酮

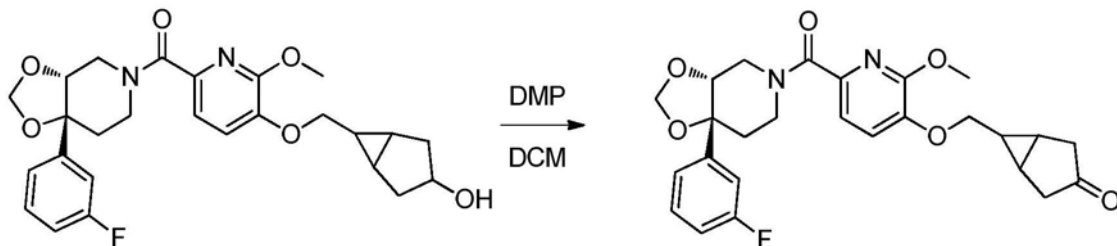
[0693]



[0694] 向(5-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮(220mg,0.37mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加氟化四丁基铵(108μL,0.37mmol)。将混合物在70℃加热1h。将反应混合物在50℃搅拌24h并再分配在EtOAc和水之间。将水层用EtOAc(3×)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。将粗物质通过柱色谱法纯化(80-100%EtOAc-Hex),提供((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)(5-((3-羟基二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(105mg,56%)。ESI-MS m/z计算值484.2,实测值485.5(M+1)⁺;保留时间:1.71min(3min试验)。

[0695] 步骤3:6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-羰基]-2-甲氧基-3-吡啶基]氧基甲基]二环[3.1.0]己-3-酮

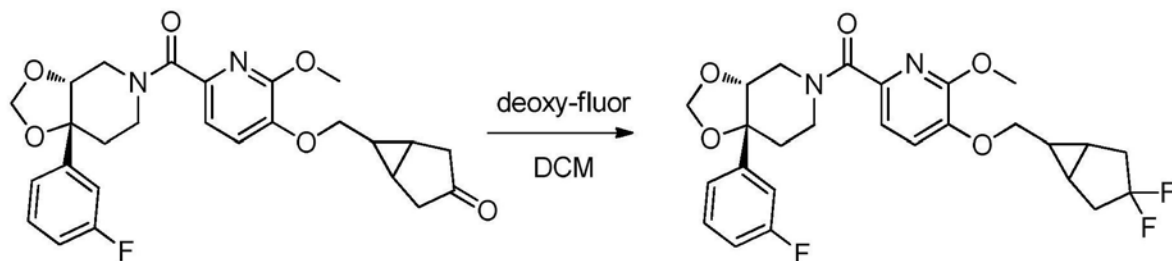
[0696]



[0697] 向((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)(5-((3-羟基二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(90mg, 0.19mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(87mg, 0.20mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min,用DCM稀释,用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2×)、饱和 NaHCO_3 水溶液、饱和 NaCl 水溶液洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩至干。粗物质通过柱色谱法纯化,提供6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-羰基]-2-甲氧基-3-吡啶基]氧基甲基]二环[3.1.0]己-3-酮(72mg, 80%),为非对映异构体的混合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36(td, $J=8.0, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.06(m, 3H), 7.07-6.95(m, 1H), 5.37-5.21(m, 1H), 4.89(d, $J=28.4\text{Hz}$, 1H), 4.40(dt, $J=28.2, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.12-3.90(m, 8H), 3.82-3.52(m, 1H), 2.65(dd, $J=20.8, 2.7\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.08(m, 4H), 1.67(s, 2H), 1.10-0.90(m, 1H)。ESI-MS m/z 计算值482.2,实测值483.7 ($\text{M}+1$) $^+$;保留时间:1.77min(3min试验)。

[0698] 步骤4: (5-((3,3-二氟二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0699]

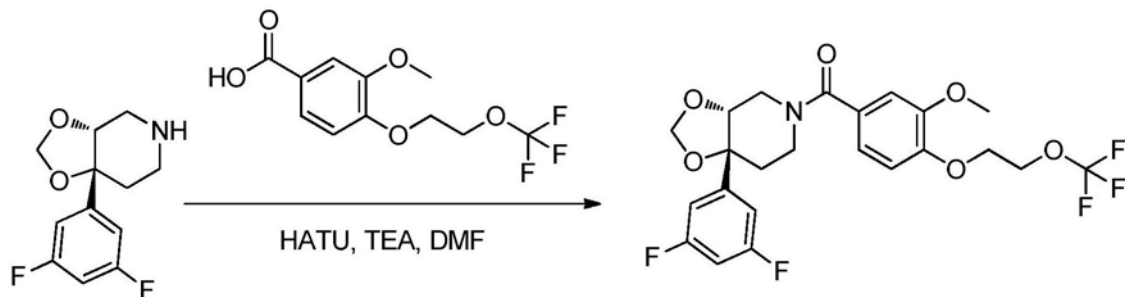


[0700] 将6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-羰基]-2-甲氧基-3-吡啶基]氧基甲基]二环[3.1.0]己-3-酮(23mg, 0.05mmol)在DCM(2mL)和EtOH(0.6 μL , 0.010mmol)中的溶液用氮气吹扫5min。添加Deoxy-fluor(26mg, 0.12mmol)并将反应混合物在50℃加热30min。向反应混合物中再加入deoxy-fluor(26mg, 0.12mmol)并在50℃加热18h。向反应中再次加入deoxy-fluor(26mg, 0.12mmol)并在50℃加热60h。用饱和氯化铵水溶液使反应混合物骤冷并用DCM萃取。将合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化(40-60%EtOAc-Hex),得到(5-((3,3-二氟二环[3.1.0]己-6-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶-2-基)((3aR,7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮(5.5mg, 20.6%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.43(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36(td, $J=8.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.13-7.06(m, 1H), 7.00(dd, $J=9.7, 7.4\text{Hz}$, 1H), 5.30(t, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 4.89(d, $J=28.6\text{Hz}$, 1H), 4.38(dd, $J=18.1, 14.0\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.85(m, 8H), 3.79-3.55(m, 1H), 2.51-2.08(m, 6H), 1.47

(s, 2H), 1.24 (dt, $J=11.4, 6.4\text{Hz}$, 1H)。ESI-MS m/z 计算值 504.2, 实测值 505.5 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.84min (3min 试验)。

[0701] [(3aR, 7aR) -7a- (3, 5-二氟苯基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c] 吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮

[0702]



[0703] 向20mL小瓶中加入 (3aR, 7aR) -7a- (3, 5-二氟苯基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c] 吡啶 (215mg, 0.89mmol)、3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基) 乙氧基] 苯甲酸 (250mg, 0.89mmol) 和 HATU (372.8mg, 0.98mmol)。添加无水 DMF (3.5mL) 并搅拌混合物直到所有固体溶解。添加三乙胺 (497 μ L, 3.56mmol) 并将混合物在室温搅拌 2.5h, 在该时间 LCMS 指示反应完全。添加水和饱和 NaCl 水溶液。将形成的粘性物质从水相中分离并溶于 DCM (50mL)。有机相用硫酸钠干燥并将溶剂在减压下浓缩。产物通过快速硅胶色谱法纯化 (24g 柱), 使用梯度 AcOEt (0-100%, 经 15min) / 己烷。产物在 65-85% 乙酸乙酯 (10-13min 试验) 处洗脱。收集纯的级分并将溶剂在减压下除去。分离 [(3aR, 7aR) -7a- (3, 5-二氟苯基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并[4, 5-c] 吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮 (268mg, 59.4%), 为灰白色泡沫状固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.11 (宽 s, 1H), 7.06 (dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.87 (m, 3H), 6.76 (tt, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.42-4.25 (m, 4H), 4.2-4.0 (宽 d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (宽 s, 3H), 2.32-1.90 (宽 m, 2H)。ESI-MS m/z 计算值 503.1, 实测值 504.0 ($M+1$)⁺; 保留时间: 1.91min (3min 试验)。

[0704] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0705]

产物	酸	胺
(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(4-异戊基氧基-3-甲氧基-苯基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-异戊基氧基-3-甲氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[3-甲氧基-4-(四氢呋喃-2-基甲氧基)苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-甲氧基-4-(四氢呋喃-2-基甲氧基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0706]

(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	5-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-甲氧基-4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0707]

(6-异丙氧基-3-吡啶基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	6-异丙氧基吡啶-3-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(3-氟-2-甲氧基-苯基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-氟-2-甲氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
2,3-二氢苯并呋喃-7-基-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)-(8-喹啉基)甲酮	喹啉-8-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
2-异丙氧基-5-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羰基)苯甲腈	3-氟基-4-异丙氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(3-氟-4-异丙氧基-苯基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-氟-4-异丙氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(6-异丙氧基-5-甲基-3-吡啶基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	6-异丙氧基-5-甲基-吡啶-3-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0708]

[4-(1-羟基环丁基)苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-(1-羟基环丁基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[3-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-氟-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(4-异丙氧基-2-甲氧基-苯基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-异丙氧基-2-甲氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
N-环丙基-4-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羰基)苯磺酰胺	4-(环丙基磺酰基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(4-乙基磺酰基-3-甲基-苯基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	4-乙基磺酰基-3-甲基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(2-氟-4-异丙氧基-苯基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	2-氟-4-异丙氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(5-甲氧基-6-甲基-2-吡啶基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	5-甲氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(5-异丁氧基-2-吡啶基)-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	5-异丁氧基吡啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0709]

[5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)甲酮	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸	6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)甲酮	5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸	6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
(6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基)-(8-喹啉基)甲酮	喹啉-8-甲酸	6-苯基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[(3aS, 7aS)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0710]

[(3aS, 7aS)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙 氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2- 甲基-丙氧基)- 3-甲基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-(4-异丙氧基-3-甲基-苯 基)甲酮	4-异丙氧基-3- 甲基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙 氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2- 甲基-丙氧基)- 3-甲氧基-苯甲 酸	(3aS, 7aS)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-(1-羟基-1-甲基-乙 基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(1-羟基-1- 甲基-乙基)-3- 甲基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-(8-喹啉基)甲酮	喹啉-8-甲酸	(3aS, 7aS)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟 甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4- [2-(三氟甲氧 基)乙氧基]苯 甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0711]

[(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧 基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲 基-丙氧基)-3- 甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙 氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2- 甲基-丙氧基)- 3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-异丙氧基-3-甲基-苯 基]甲酮	4-异丙氧基-3- 甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙 氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2- 甲基-丙氧基)- 3-甲氧基-苯甲 酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[4-(1-羟基-1-甲基-乙 基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(1-羟基-1- 甲基-乙基)-3- 甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a- 苯 基 - 3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂 环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5- 基]-[8-喹啉基]甲酮	喹啉-8-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基 -4, 5, 6, 7- 四 氢 - 3aH-[1, 3]二氧杂环 戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0712]

[5-环丙基-7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基)甲酮	5-环丙基-7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-[(1R,6S)-6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(1R,6S)-6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-[(1S,6R)-6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(1S,6R)-6-苯基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[(3aS,7aS)-7a-苯基-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[2-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基]甲酮	2-(三氟甲氧基甲基)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-甲酸	(3aS,7aS)-7a-苯基-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶
[(3aS,7aS)-7a-苯基-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aS,7aS)-7a-苯基-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶

[0713]

[(3aR, 7aR)-7a- 苯基 -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[2-(三氟甲氧基甲基)-2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英-6-基]甲酮	2-(三氟甲氧基甲基)-2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英-6-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a- 苯基 -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0714]

[(3aS, 7aS)-7a-(1-甲基吡唑-3-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(1-甲基吡唑-3-基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0715]

[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0716]

[(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基甲基)苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0717]

[(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基甲基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮	4-异丙氧基-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-噻啶-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0718]

[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0719]

[(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-噻唑-4-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0720]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(6-溴-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(6-溴-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0721]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮	5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]甲酮	3-甲基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]甲酮	3-氯-4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯基]甲酮	3-甲基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0722]

[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]甲酮	3-氯-4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0723]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0724]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0725]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0726]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3- 氯 -4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[4-(2-羟基-1, 1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯基]-(6-苯基-3-氮杂二环[4. 1. 0]庚-3-基)甲酮	4-(2- 羟 基 -1, 1-二甲基-乙基)-3-甲氧基-苯甲酸	6-苯基-3-氮杂二环[4. 1. 0]庚烷
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6- 乙 氧 基 -5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6- 乙 氧 基 -5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6- 乙 氧 基 -5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-甲基噻唑-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0727]

[(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3- 氟 -4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aS)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3- 氟 -4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aR)-7a-噻唑-2-基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-(2, 2-二甲基丙氧基)苯基]甲酮	3- 氯 -4-(2, 2-二甲基丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3- 氯 -4-[2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-(4, 4, 4-三氟-2-甲基-丁氧基)苯基]甲酮	3- 氯 -4-(4, 4, 4-三氟-2-甲基-丁氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0728]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]苯基]甲酮	3- 氯 -4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)苯基]甲酮	3- 氯 -4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-(三氟甲基)-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-(三氟甲基)-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0729]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯基]甲酮	3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-(3-氯-4-羟基-苯基)甲酮	3-氯-4-羟基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-(2, 2-二氟丙氧基)苯基]甲酮	3-氯-4-(2, 2-二氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-氯-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-[(2, 2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[(2, 2-二氟环丙基)甲氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0730]

[(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基] -[4- (2-叔丁氧基乙氧基) -3-氯-苯基] 甲酮	4- (2-叔丁氧基乙氧基) -3-氯-苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[7a- (2-吡啶基) -2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢呋喃并 [3, 2-c] 吡啶-5-基] -[3-甲氧基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮	3-甲氧基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯甲酸	7a- (2-吡啶基) -3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2H-呋喃并 [3, 2-c] 吡啶
[(3aR, 7aR) -7a- (6-甲基-2-吡啶基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基] -[3-甲氧基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮	3-甲氧基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (6-甲基-2-吡啶基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[(3aR, 7aR) -7a- (6-甲基-2-吡啶基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基] -[3-甲基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮	3-甲基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (6-甲基-2-吡啶基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[(3aR, 7aR) -7a- (6-甲氧基-2-吡啶基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基] -[3-甲氧基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮	3-甲氧基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (6-甲氧基-2-吡啶基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶

[0731]

[(3aR, 7aR)-7a-(6-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(6-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(6-异丁氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(6-异丁氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(6-异丁氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(6-异丁氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0732]

<p>[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-1, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢呋喃并[3, 4-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮; [(3aS, 7aS)-7a-(2-吡啶基)-1, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢呋喃并[3, 4-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮</p>	<p>[(3aS, 7aS)-7a-(2-吡啶基)-1, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢呋喃并[3, 4-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮; 3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸</p>	<p>(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-呋喃并[3, 4-c]吡啶</p>
<p>[(3aR, 7aR)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮</p>	<p>3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸</p>	<p>(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶</p>
<p>[(3aR, 7aR)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮</p>	<p>4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸</p>	<p>(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶</p>

[0733]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氟-5-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-氟-5-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(2, 2-二氟环丙基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	4-[(2, 2-二氟环丙基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0734]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-5-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-5-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(4aR, 8aR)-8a-苯基-2, 3, 4a, 5, 7, 8-六氢-[1, 4]二噁英并[2, 3-c]吡啶-6-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(4aR, 8aR)-8a-苯基-3, 4a, 5, 6, 7, 8-六氢-2H-[1, 4]二噁英并[2, 3-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟-1-甲基-丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟-1-甲基-丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0735]

[(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基) -[4- (2, 2-二氟丙氧基) -3- (三氟甲基) 苯基] 甲酮	4- (2, 2- 二 氟丙氧基) -3- (三氟甲基) 苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基) -[4- [(3, 3-二氟环丁基) 甲氧基] -3- (三氟甲基) 苯基] 甲酮	4- [(3, 3- 二 氟环丁基) 甲氧基] -3- (三氟甲基) 苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基) -[3- (三 氟 甲 基) -4- (2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基) 苯基] 甲酮	3- (三氟甲基) -4- (2, 2, 2- 三 氟-1-甲基-乙氧基) 苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (2-吡啶基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[(3aR, 7aR) -2, 2-二氘代-7a- (3, 5-二氟苯基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基) -[3-甲氧基-4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮	3- 甲 氧 基 -4- [2- (三氟甲氧基) 乙氧基] 苯甲酸	(3aR, 7aR) -2, 2- 二 氘代-7a- (3, 5-二氟苯基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[(3aR, 7aR) -2, 2-二氘代-7a- (3, 5-二氟苯基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基) -[3-甲氧基-4- (2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基) 苯基] 甲酮	3- 甲 氧 基 -4- (2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基) 苯甲酸	(3aR, 7aR) -2, 2- 二 氘代-7a- (3, 5-二氟苯基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶

[0736]

[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0737]

[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0738]

[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0739]

[6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]-[6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]-[3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-3-吡啶基]-[6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-3-甲酸	6-(4-氟苯基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[(3aR,7aR)-7a-苯基-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-[5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-3-吡啶基]甲酮	5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-3-甲酸	(3aR,7aR)-7a-苯基-4,5,6,7-四氢-3aH-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶

[0740]

[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-3-吡啶基]甲酮	5-氯-6-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-3-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
3-[(3aR, 7aR)-5-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	3-[(3aR, 7aR)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈
3-[(3aR, 7aR)-5-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-羰基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	3-[(3aR, 7aR)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈
3-[(3aR, 7aR)-5-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酰基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	3-[(3aR, 7aR)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈

[0741]

3-[(3aR, 7aR)-5-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酰基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	3-[(3aR, 7aR)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-7a-基]苯甲腈
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0742]

[(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-(环丁基甲氧基)-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-(环丁基甲氧基)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0743]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0744]

[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0745]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-1, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢呋喃并[3, 4-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-呋喃并[3, 4-c]吡啶
(3aS, 7aS)-5-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-3H-呋喃并[3, 4-c]吡啶-1-酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(2-吡啶基)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢呋喃并[3, 4-c]吡啶-1-酮

[0746]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(2-吡啶基)-1, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢呋喃并[3, 4-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(2-吡啶基)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-呋喃并[3, 4-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0747]

[(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0748]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-2, 2-二氘代-7a-(3, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[(1S, 6R)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(1S, 6R)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0749]

[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[(1R, 6S)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(1R, 6S)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[(3aR, 7aR)-7a-苯基-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0750]

[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(二氟甲基磺酰基)苯基]甲酮	4-(二氟甲基磺酰基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[7, 7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	7, 7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]-[7, 7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	7, 7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0751]

[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(2, 3-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0752]

[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[(1S, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基]甲酮	3- 氯 -4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(1S, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基]甲酮	3- 氯 -4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[2-(2, 2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[2-(2, 2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0753]

[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-乙氧基-5-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[7, 7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	7, 7-二氟-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0754]

[(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-2-吡啶基]甲酮	5-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0755]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-(4-氟-3-甲氧基-苯基)甲酮	4-氟-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(环丁基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-(环丁基甲氧基)-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3-氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3-氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-四氟-1-甲基-丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-四氟-1-甲基-丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0756]

[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[(1S, 6R)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚-3-基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(1S, 6R)-6-(2-吡啶基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷
[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[2-(2, 2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[2-(2, 2-二氟环丙基)乙氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0757]

[(3aR, 7aR)-7a-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氟-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-(三氟甲基)-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯基]甲酮	3-(三氟甲基)-4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基)-[3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯基]甲酮	3-氯-4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0758]

[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-2-吡啶基]甲酮	6-甲氧基-5-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡啶-2-甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 2-三氟-1-甲基-乙氧基)苯甲酸	(3aS, 7aS)-7a-(3-氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0759]

[(3aR, 7aR) -7a- (3- 氟苯基) -3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶-5-基] -[4-[(3, 3-二氟环丁基) 甲基氨基]-3-甲氧基-苯基] 甲酮	4-[(3, 3- 二 氟环丁基) 甲基氨基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR) -7a- (3- 氟苯基) -4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶
[4-[(3, 3-二氟环丁基) 甲氧基]-3-甲氧基-苯基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基] 甲酮	4-[(3, 3- 二 氟环丁基) 甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(1R, 6R) -6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[6-甲氧基-5-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)-2-吡啶基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基] 甲酮	6-甲氧基-5-(2, 2, 3, 3- 四 氟丙氧基) 吡啶-2-甲酸	(1R, 6R) -6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[3-氯-4-[(3, 3-二氟环丁基) 甲氧基] 苯基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基] 甲酮	3- 氯 -4-[(3, 3- 二 氟环丁基) 甲氧基] 苯甲酸	(1R, 6R) -6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[3-氯-4-[[1-(三氟甲基) 环丙基] 甲氧基] 苯基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基] 甲酮	3- 氯 -4-[[1-(三氟甲基) 环丙基] 甲氧基] 苯甲酸	(1R, 6R) -6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[3-甲基-4-[2-(三氟甲氧基) 乙氧基] 苯基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基] 甲酮	3- 甲基-4-[2-(三氟甲氧基) 乙氧基] 苯甲酸	(1R, 6R) -6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷

[0760]

[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸	(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环戊基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环戊基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(1R, 6R)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷
[3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]-[(1S, 6S)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛-3-基]甲酮	3-氯-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(1S, 6S)-6-(2-吡啶基)-8-氧杂-3-氮杂二环[4.2.0]辛烷

[0761]

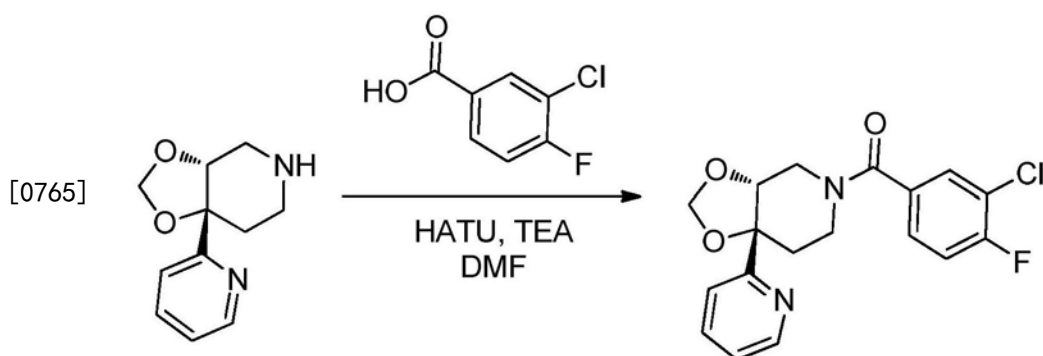
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(3, 5-二氟苯基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯基]甲酮	3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3, 5-二氟苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)苯基]甲酮	3-甲氧基-4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(4-甲氧基-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
[(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]甲酮	4-(2-氟-2-甲基-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶

[0762]

[(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-[4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯基]甲酮	4-[(3, 3-二氟环丁基)甲氧基]-3-甲氧基-苯甲酸	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟-2-吡啶基)-4, 5, 6, 7-四氢-3aH-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶
---	-------------------------------	---

[0763] (3-氯-4-((3, 3-二氟环丁基)甲氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0764] 步骤1: [(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮



[0766] 将3-氯-4-氟-苯甲酸(440mg, 2.52mmol)在DMF(7.2mL)中的溶液用HATU(960mg, 2.5mmol)处理并将反应混合物搅拌5min。将(3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)六氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶(500mg, 2.4mmol)和三乙胺(2.5mL, 14.5mmol)在DMF(7.1mL)中的溶液添加到混合物中并将反应混合物在室温搅拌2h。将产物用水稀释并用EtOAc(3×)萃取。将合并的有机物用水、饱和NaCl水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化(乙酸乙酯-己烷10-50%),得到[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a, 4, 6, 7-四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮(643mg, 73%),将其直接用于以下反应中。ESI-MS m/z计算值362.8,实测值363.13 (M+1)⁺;保留时间:1.27min(3min试验)。

[0767] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0768]

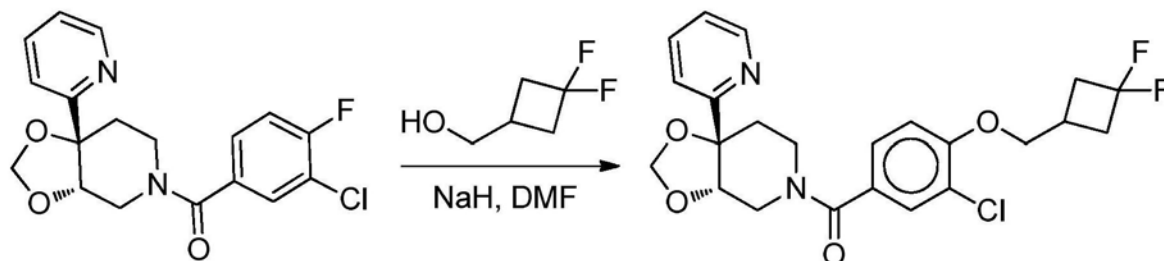
产物	胺	苯甲酸
----	---	-----

[0769]

(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	[二甲基氨基-(三唑并[5,4-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵	3-氯-4-氟-苯甲酸
(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	[二甲基氨基-(三唑并[5,4-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵	4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸
(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)六氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶	3-氯-4-氟-苯甲酸

[0770] 步骤2: (3-氯-4-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0771]



[0772] 将(3,3-二氟环丁基)甲醇(118mg, 0.96mmol)在DMF(1mL)中的溶液用氢化钠(42mg, 1.06mmol)处理并将反应混合物搅拌5min。添加[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-氟-苯基)甲酮(175mg, 0.48mmol)在DMF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1h,用乙酸乙酯(75mL)稀释并用饱和NaCl水溶液(1×75mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化:4克硅胶柱,25-75%乙酸乙酯/己烷梯度,经过15min,提供[(3aR, 7aR)-7a-(2-吡啶基)-3a,4,6,7-四氢-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-c]吡啶-5-基]-(3-氯-4-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]苯基)甲酮(130mg, 58%),为粘性的油。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J=25.5Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.09 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.87 (t, J=53.2Hz, 4H), 2.69 (dd, J=45.1, 10.2Hz, 5H), 2.35 (s, 1H), 2.09 (d, J=63.9Hz, 1H)。ESI-MS m/z 计算值464.1, 实测值465.3 (M+1)⁺; 保留时间:1.57min (3min 试验)。

[0773] 使用上述方法制备了以下的化合物。

[0774]

产物	前体
(3-氯-4-(新戊基氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(3-氯-4-(4, 4, 4-三氟-2-甲基丁氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(3-氯-4-((3, 3-二氟环丁基)甲氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(3-氯-4-((2, 2-二氟环丙基)甲氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-3-氯苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0775]

(4-((2, 2-二氟环丙基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(4-(2, 2-二氟丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(4-((3, 3-二氟环丁基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)(3-(三氟甲基)-4-((1, 1, 1-三氟丙-2-基)氧基)苯基)甲酮	(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(4-(环丁基甲氧基)-3-甲氧基苯基)((3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氟-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(4-(((1r, 3R)-3-氟环丁基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)((3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氟-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(3-氟苯基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0776]

(3-氯-4-(2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)乙氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(3-氯-4-(2, 2, 3, 3-四氟丙氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(3-氯-4-(2, 2-二氟丙氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮
(3-氯-4-((1, 1, 1-三氟丙-2-基)氧基)苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮	(3-氯-4-氟苯基)((3aR, 7aR)-7a-(吡啶-2-基)四氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡啶-5(6H)-基)甲酮

[0777] 以下表3列举了表1化合物的分析数据。

[0778] 表3

[0779]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1	479.00	1.52	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.41 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 1H), 7.35 (dt, J=8.4, 4.2Hz, 1H), 7.19-6.98 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.34 (宽 s, 1H), 4.93 (宽 s, 1H), 4.68 (宽 s, 1H), 4.38 (宽 m, 1H), 4.08 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.02 (宽 s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (宽 s, 1H), 3.49 (宽 m, 1H), 2.91-2.62 (m, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.33 (宽 m, 2H)。
2	483.20	1.94	

[0780]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
3	501.10	1.15	
4	504.50	1.97	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.11 (宽 s, 1H), 7.06 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.96–6.87 (m, 3H), 6.76 (tt, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.42–4.25 (m, 4H), 4.2–4.0 (宽 d, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (宽 s, 3H), 2.32–1.90 (宽 m, 2H)。
5	384.40	1.68	
6	437.25	1.52	
7	432.50	1.54	
8	428.32	1.46	
9	361.40	0.90	
10	337.40	1.89	
11	326.11	1.82	
12	470.40	1.60	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.11–8.93 (m, 2H), 7.80–7.60 (m, 1H), 7.19–7.00 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.40–4.35 (m, 2H), 4.30 (d, J=4.0Hz, 2H), 4.09 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87–3.76 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 2.67–2.16 (m, 2H)。
13	366.50	1.95	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.47–7.22 (m, 7H), 6.99 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.72–4.54 (m, 2H), 4.46–4.03 (m, 2H), 3.99–3.74 (m, 2H), 3.66 (dd, J=25.7, 12.9Hz, 1H), 3.09 (t, J=15.9Hz, 1H), 2.57–2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J=7.8Hz, 3H), 1.34 (d, J=5.8Hz, 6H)。
14	323.13	1.54	

[0781]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
15	384.13	1.69	
16	354.16	2.00	
17	439.30	1.39	
18	351.18	2.07	
19	354.16	2.04	
20	320.12	1.77	
21	351.18	1.98	
22	439.30	1.39	
23	431.23	1.30	
24	437.25	1.52	
25	413.10	1.15	
26	397.12	1.68	
27	416.40	1.68	
28	348.17	1.68	
29	336.40	1.59	
30	419.26	1.33	
31	419.26	1.33	
32	484.30	1.88	
33	345.50	1.42	
34	445.50	1.18	
35	361.16	1.91	
36	430.28	1.75	
37	368.16	1.71	
38	448.28	1.76	
39	475.20	1.71	
40	471.00	1.18	
41	499.50	1.09	
42	428.28	1.45	
43	361.25	1.33	

[0782]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
44	398.40	1.79	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.19 (m, 4H), 7.02–6.94 (m, 2H), 6.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.04 (s, 1H), 0.88 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)。
45	382.29	1.51	
46	472.30	1.45	
47	448.31	1.76	
48	484.26	1.88	
49	382.29	1.50	
50	453.30	1.32	
51	466.30	1.87	
52	421.20	1.80	
53	430.29	1.61	
54	466.40	1.87	
55	451.90	1.42	
56	367.50	1.58	
57	354.50	1.69	
58	430.29	1.61	
59	463.00	1.24	
60	397.19	1.65	
61	467.40	1.41	
62	463.00	1.24	^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.82 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.34 (m, 2H), 7.20 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.54–4.25 (m, 5H), 4.07–3.53 (m, 4H), 2.55–2.02 (m, 2H)。
63	429.40	1.69	

[0783]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
64	467.20	0.96	^1H NMR (400MHz, C_6D_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.21–7.04 (m, 3H), 6.78–6.65 (m, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 6.57 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.15–3.91 (m, 4H), 3.86 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.81–3.70 (m, 4H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.18–2.95 (m, $J=29.0$, 16.9Hz, 2H), 2.27–1.98 (m, $J=53.8$, 18.8Hz, 2H)。
65	408.30	1.85	
66	467.30	1.35	
67	418.30	1.63	
68	469.10	1.40	^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.59 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (td, $J=7.8$, 1.7Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.26 (m, 1H), 7.06 (d, $J=23.8\text{Hz}$, 3H), 5.31 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.41 (dd, $J=5.3$, 3.0Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.29–4.25 (m, 2H), 3.96–3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.62 (dd, $J=6.8$, 4.7Hz, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 2.30 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 2.04 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H)。
69	461.30	1.50	
70	429.40	1.68	
71	430.28	1.74	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.36 (m, 4H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.03 (t, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 3.90 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.52 (d, $J=21.4\text{Hz}$, 6H)。

[0784]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
72	453.30	1.40	
73	412.32	1.57	
74	435.50	171.1 0	
75	412.29	1.57	
76	361.40	1.34	
77	382.40	1.96	
78	489.20	1.60	¹ H NMR (400MHz , CDCl ₃) δ 7.27 (d , J=9.7Hz , 1H) , 7.13 (s , 1H) , 7.09 (d , J=8.2Hz , 1H) , 6.91 (d , J=8.2Hz , 1H) , 5.32 (s , 1H) , 4.98 (s , 1H) , 4.40 (s , 1H) , 4.36-4.24 (m , 4H) , 4.01 (s , 2H) , 3.90 (s , 4H) , 3.71 (s , 2H) , 2.88 (s , 3H) , 2.58 (s , 2H) , 2.18 (s , 1H) .
79	350.30	2.27	
80	525.20	2.22	
81	382.30	1.96	
82	421.29	1.67	
83	420.15	2.03	
84	485.00	1.24	
85	475.27	1.56	
86	475.23	1.56	
87	577.00	1.48	
88	490.20	1.60	
89	483.70	1.26	
90	461.40	1.36	
91	412.50	1.73	

[0785]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
92	469.10	1.37	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.64–8.55 (m, 1H), 7.86 (td, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.87–4.69 (m, 1H), 4.42 (dd, J=5.3, 3.1Hz, 2H), 4.34 (bs, 1H), 4.31–4.23 (m, 2H), 4.17–3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.68–3.57 (m, 1H), 3.57–3.45 (m, 1H), 2.37–2.21 (m, 1H), 2.13–1.98 (m, 1H)。
93	487.30	1.53	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.32 (tt, J=8.8, 2.7Hz, 4H), 4.08 (s, 1H), 3.96–3.69 (m, 5H), 3.62 (s, 1H), 2.25 (d, J=60.2Hz, 2H)。
94	503.50	1.26	
95	415.20	1.45	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.60 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.86 (td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.05–6.94 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.31 (bs, 1H), 4.05 (d, J=19.6Hz, 2H), 3.95–3.81 (m, 1H), 3.74 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.67–3.42 (m, 2H), 2.38–2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14–1.89 (m, J=17.1, 13.4Hz, 1H), 1.46 (d, J=21.4Hz, 6H)。
96	488.30	1.54	

[0786]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
97	421.25	1.67	
98	366.17	1.97	
99	486.30	1.84	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.36 (dd, J=8.5, 5.3Hz, 2H), 7.09 (dd, J=16.0, 7.5Hz, 4H), 6.92 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.32 (dd, J=7.7, 4.9Hz, 4H), 4.07 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.62 (s, 2H)。
100	433.40	1.64	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=10.9, 8.3, 1.2Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 6.80 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.31 (宽 s, 1H), 4.91 (宽 s, 1H), 4.66 (宽 s, 1H), 4.43-4.02 (m, 1H), 3.96 (d, J=16.4Hz, 3H, 与宽 s 重叠, 1H), 3.79 (宽 m, 1H), 3.50 (宽 s, 1H), 2.28 (s, 3H, 与宽 m 重叠, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。
101	437.20	0.84	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.71 (td, J=7.7, 1.9Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.16 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.95 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.28 (dd, J=9.1, 4.4Hz, 1H), 1.05 (br s, 1H)。

[0787]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
102	452.10	1.81	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.36 (m, 4H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=8.2$, 1.8Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.28 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (d, $J=49.0$ Hz, 3H), 2.70 (qt, $J=10.6$, 7.0Hz, 2H), 2.21 (d, $J=29.3$ Hz, 2H)。
103	504.30	1.69	
104	396.21	1.63	
105	503.00	1.26	
106	439.20	1.43	
107	470.19	1.36	
108	487.10	1.49	
109	432.28	1.90	
110	435.20	1.47	
111	476.20	1.59	
112	499.30	1.12	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 4.38–4.21 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.97 (dd, $J=15.1$, 2.1Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84–3.79 (m, 1H), 3.08–2.86 (m, 1H), 2.21 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 1.69–1.61 (m, 1H)。
113	350.30	1.69	
114	380.20	1.78	
115	380.50	1.89	

[0788]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
116	457.50	1.54	
117	452.20	1.84	
118	490.20	1.69	
119	431.50	1.96	
120	414.50	1.91	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.36 (m, 4H), 7.36–7.28 (m, 3H), 6.84–6.78 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.98 (t, $J=15.7\text{Hz}$, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (d, $J=36.8\text{Hz}$, 2H), 1.52 (d, $J=21.4\text{Hz}$, 6H)。
121	431.20	1.75	
122	486.50	1.85	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, $J=8.5$, 5.2Hz , 2H), 7.09 (dd, $J=16.0$, 7.5Hz , 4H), 6.92 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38–4.27 (m, 5H), 4.07 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.61 (s, 2H)。
123	509.00	1.25	
124	432.32	1.89	
125	399.50	1.95	
126	476.20	1.61	
127	469.40	1.56	
128	491.30	1.58	
129	471.40	1.69	

[0789]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
130	480.00	1.47	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) 观察到 2 个构象异构体 (ca. 30:70) δ 8.60 (br s, 1H), 7.87–7.72 (m, 1H), 7.66 (dd, J=22.8, 7.5Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26 (br m, 1H), 7.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.36 (s, 1H 的 30%), 5.29 (s, 1H 的 70%), 4.95 (s, 1H 的 30%), 4.84 (s, 1H 的 70%), 4.60 (br m, 1H 的 30%), 4.51 (br m, 1H 的 70%), 4.33–4.28 (m, 1H), 4.23–4.05 (m, 3H), 4.02 (s, 3H 的 70%), 3.97 (s, 3H 的 30%), 3.94–3.69 (m, 2H), 2.44 (br m, 1H), 2.24–1.96 (m, 1H), 1.21–1.08 (m, 2H), 0.97 (s, 2H)。
131	486.23	1.89	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.37–7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, J=5.2, 3.6Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.28 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.25–3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85–3.54 (m, 3H), 2.70 (qt, J=10.6, 7.0Hz, 2H), 2.32–1.92 (m, 2H)。
132	482.20	1.33	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.11–6.83 (m, 3H), 4.59–3.90 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 3.81–3.40 (m, 6H), 2.80–1.40 (m, 2H)。

[0790]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
133	380.40	1.78	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.22 (m, 6H), 7.22–7.17 (m, 1H), 6.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (d, $J=41.4\text{Hz}$, 2H), 1.57 (d, $J=27.3\text{Hz}$, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.08 (s, 1H), 0.89 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)。
134	351.40	1.77	
135	451.40	1.45	
136	434.40	2.06	
137	490.20	1.67	
138	479.30	1.76	
139	460.40	1.81	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.37 (m, 4H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.11 (宽 s, 1H), 7.08 (dd, $J=8.2$, 1.8Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.30 (宽 s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.27 (宽 m, 1H), 4.08 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H, 与宽 s 重叠, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (宽 s, 3H), 2.89–2.61 (m, 3H), 2.61–2.35 (m, 2H), 2.07 (d, 宽 m, 2H)。
140	479.30	1.75	
141	547.10	1.80	^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.83 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=10.5$, 7.7Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.42 (dd, $J=5.3$, 3.1Hz, 2H), 4.37–4.22 (m, 3H), 4.04–3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75–3.57 (m, 2H), 3.55–3.43 (m, 1H), 2.37–2.17 (m, 1H), 2.15–1.97 (m, 1H)。
142	459.40	1.88	
143	329.12	1.50	

[0791]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
144	473.30	1.78	
145	491.20	1.69	
146	465.20	1.56	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, $J=25.5\text{Hz}$, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.09 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.87 (t, $J=53.2\text{Hz}$, 4H), 2.69 (dd, $J=45.1$, 10.2Hz , 5H), 2.35 (s, 1H), 2.09 (d, $J=63.9\text{Hz}$, 1H), 1.58 (s, 3H)。
147	366.30	1.79	
148	468.29	1.78	
149	493.20	1.76	
150	468.26	1.78	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J=7.6$, 5.7Hz , 4H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=8.2$, 1.6Hz , 1H), 6.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.37–4.26 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.20 (d, $J=35.6\text{Hz}$, 2H), 1.60 (s, 2H)。
151	394.10	2.30	
152	449.30	1.95	
153	538.40	1.89	
154	483.20	1.29	
155	503.20	1.95	
156	457.40	1.54	

[0792]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
157	473.10	1.54	^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.89 (td, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.0, 5.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.46 (dd, J=5.5, 2.6Hz, 2H), 4.40 (d, J=4.6Hz, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 1H)。
158	398.30	1.93	
159	471.40	1.81	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.36 (m, 5H), 7.31 (ddd, J=6.7, 5.5, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 3H), 4.30 (dd, J=5.3, 3.1Hz, 2H), 4.05 (d, J=4.4Hz, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.84-3.61 (m, 1H), 2.26 (ddd, J=20.3, 12.1, 4.5Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H)。
160	454.40	1.28	
161	414.40	1.91	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39 (t, J=4.5Hz, 4H), 7.37-7.28 (m, 3H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.96 (d, J=16.4Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 1.52 (d, J=21.4Hz, 7H)。

[0793]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
162	505.20	1.80	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.20 (t, $J=21.1\text{Hz}$, 3H), 5.30 (d, $J=28.2\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=35.5\text{Hz}$, 1H), 4.39 (t, $J=39.8\text{Hz}$, 5H), 4.17–3.60 (m, 7H), 2.18 (dd, $J=82.8$, 67.7Hz, 2H), 1.63 (s, 1H)。
163	504.30	1.87	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.30 m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10–6.95 (m, 3H), 6.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.35–4.20 (m, 5H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82–3.55 (m, 3H), 2.42–2.28 (m, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H)。
164	485.10	1.70	
165	453.10	1.53	
166	475.10	1.51	
167	459.30	1.76	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.41–7.28 (m, 3H), 6.85–6.75 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.33 (dd, $J=5.8$, 3.3Hz, 3H), 4.26–4.19 (m, 2H), 3.98–3.60 (m, 3H), 2.52–2.21 (m, 6H)。
168	459.30	1.76	
169	537.23	1.87	
170	486.23	1.99	
171	380.40	1.77	
172	498.30	1.93	
173	490.20	1.98	

[0794]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
174	506.30	1.91	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.11 (s, 1H), 7.06 (dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 6.80–6.72 (m, 1H), 5.29 (s, 0H), 4.83 (s, 0H), 4.38–4.26 (m, 4H), 4.26–4.13 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.10 (s, 2H)。
175	495.00	1.50	
176	494.23	1.93	
177	480.40	1.87	
178	437.40	1.99	
179	537.40	1.81	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55–7.41 (m, 1H), 7.22–7.03 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.54–4.24 (m, 5H), 4.19–3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.90–3.51 (m, 3H), 2.40–1.93 (m, 2H)。
180	479.00	1.60	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.30 (m, 1H), 7.20–7.10 (m, 3H), 7.04–6.95 (m, 1H), 5.34 和 5.26 (2 s, 30%:70%, 总计 1H), 4.93 和 4.85 (2 s, 30%:70%, 总计 1H), 4.44 和 4.36 (2 t, $J=4.1\text{Hz}$, 30%:70%, 总计 1H), 4.17–3.51 (m, 9H), 2.87–2.59 (m, 3H), 2.58–2.39 (m, 2H), 2.34–2.06 (m, 2H)。

[0795]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
181	488.40	1.85	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37 (td, $J=8.1$, 5.9Hz, 1H), 7.20–7.10 (m, 3H), 7.07 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz, 1H), 7.01 (td, $J=8.0$, 2.2Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.49–4.17 (m, 5H), 4.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.05 (d, $J=35.4$ Hz, 2H)。
182	487.20	2.00	
183	503.20	1.94	
184	496.31	1.87	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.21–7.09 (m, 3H), 7.07 (dd, $J=8.2$, 1.9Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.30 (宽 s, 1H), 4.78 (宽 s, 1H), 4.28 (宽 s, 1H), 4.07 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.99 (宽 s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (宽 s, 3H), 2.88–2.58 (m, 3H), 2.58–2.42 (m, 2H), 2.36 (宽 s, 1H), 2.11 (宽 s, 1H)。
185	489.40	1.84	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.32 (m, 2H), 7.29–7.10 (m, 3H), 7.01 (dd, $J=9.4$, 7.7Hz, 1H), 6.30–5.92 (m, 1H), 5.30 (d, $J=29.8$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=27.8$ Hz, 1H), 4.51–4.30 (m, 3H), 4.14–3.88 (m, 6H), 3.82–3.57 (m, 1H), 2.18 (ddd, $J=23.1$, 15.1, 9.9Hz, 2H)。
186	504.24	1.83	
187	488.25	1.93	

[0796]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
188	487.30	1.86	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.44 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.36 (td, J=8.0, 5.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=10.5, 7.3Hz, 3H), 7.05–6.97 (m, 1H), 5.30 (d, J=30.4Hz, 1H), 4.89 (d, J=28.6Hz, 1H), 4.47–4.25 (m, 5H), 4.04 (s, 4H), 3.96 (d, J=14.8Hz, 2H), 3.82–3.57 (m, 1H), 3.49 (s, 0H), 2.33–2.08 (m, 2H), 1.59 (s, 1H)。
189	489.40	1.88	
190	483.20	1.92	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.80–7.71 (m, 1H), 7.30 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.49–4.42 (m, 2H), 4.33–4.26 (m, 2H), 4.23 (dt, J=9.7, 4.1Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82–3.70 (m, 1H), 3.70–3.59 (m, 1H), 3.59–3.45 (m, 1H), 3.40–3.34 (m, 1H), 2.40–2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07–1.78 (m, 1H)。
191	421.20	1.91	
192	499.20	1.78	

[0797]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
193	478.30	1.86	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.37 (td, J=8.1, 5.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=12.9, 5.5Hz, 3H), 7.07 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.01 (td, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.08 (d, J=6.3Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (d, J=14.5Hz, 2H), 3.49 (s, 0H), 2.85-2.62 (m, 3H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.53 (d, J=28.0Hz, 1H)。
194	467.20	1.50	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.74 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.21 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.39-4.20 (m, 3H), 4.20-3.79 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14-1.86 (m, 1H)。
195	436.30	2.11	
196	505.50	1.84	
197	539.40	1.85	
198	547.40	1.95	
199	491.00	1.29	

[0798]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
200	493.30	2.04	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.05–6.95 (m, 1H), 5.30 (d, J=31.1Hz, 1H), 4.89 (d, J=28.8Hz, 1H), 4.40 (dt, J=28.2, 4.1Hz, 1H), 4.08 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00–3.90 (m, 3H), 3.86–3.48 (m, J=16.2, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.86–2.65 (m, 2H), 2.48–2.10 (m, 5H), 2.06 (q, J=6.4Hz, 2H)。
201	457.50	1.35	
202	457.50	1.35	
203	491.40	1.12	
204	543.40	1.91	
205	453.50	1.54	
206	437.10	1.49	
207	467.50	1.58	
208	449.30	1.11	
209	456.40	0.91	
210	445.50	0.92	
211	477.00	1.79	
212	470.50	2.04	
213	497.50	2.08	
214	486.50	2.01	
215	478.50	2.02	
216	490.30	2.09	
217	452.30	2.08	
218	508.30	2.14	
219	486.50	2.14	
220	474.30	2.06	

[0799]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
221	533.40	1.70	
222	529.00	1.85	
223	519.20	1.62	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.36 (td, $J=8.0$, 5.9Hz, 1H), 7.20–7.12 (m, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.09 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.04–6.96 (m, 1H), 5.30 (d, $J=31.5\text{Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=29.1\text{Hz}$, 1H), 4.52–4.22 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.02–3.91 (m, 4H), 3.84–3.49 (m, 1H), 2.87–2.70 (m, 1H), 2.68–2.47 (m, 3H), 2.41–2.01 (m, 6H)。
224	493.20	1.53	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=14.0$, 8.0Hz, 1H), 7.23–7.11 (m, 3H), 7.08–6.95 (m, 1H), 5.30 (d, $J=29.9\text{Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=28.3\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=27.3\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.86–3.53 (m, 1H), 2.81–2.35 (m, 5H), 2.35–2.07 (m, 2H), 1.28 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 3H)。
225	496.40	1.72	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.13–7.00 (m, 2H), 6.96–6.84 (m, 3H), 6.76 (tt, $J=8.7$, 2.3Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.37–4.13 (m, 1H), 4.12–3.95 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.84–3.54 (m, 3H), 2.86–2.59 (m, 3H), 2.59–2.38 (m, 2H), 2.35–1.81 (m, 2H)。

[0800]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
226	529.40	1.73	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57–7.40 (m, 1H), 7.18–7.01 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.55–4.18 (m, 1H), 4.16–4.09 (m, 1H), 4.08 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88–3.60 (m, 2H), 2.87–2.60 (m, 3H), 2.60–2.40 (m, 2H), 2.40–2.07 (m, 2H)。
227	479.30	1.82	
228	486.50	1.77	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37 (td, $J=8.1$, 6.0Hz , 1H), 7.13 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 3H), 7.08 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05–6.97 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.29 (tt, $J=90.1$, 45.2Hz , 6H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.11 (s, 2H)。
229	491.50	1.88	
230	491.50	1.92	
231	441.50	1.99	
232	455.70	2.15	
233	465.20	1.41	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=14.0$, 7.9Hz , 1H), 7.15 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 6.99 (dt, $J=14.4$, 7.5Hz , 2H), 5.30 (d, $J=29.9\text{Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=28.3\text{Hz}$, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.39 (dt, $J=6.8$, 3.7Hz , 1H), 4.05 (s, 3H), 4.11–3.89 (m, 3H), 3.83–3.54 (m, 1H), 3.21–3.05 (m, 2H), 2.95–2.76 (m, 2H), 2.34–2.08 (m, 2H)。

[0801]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
234	503.20	1.52	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.30 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 1H), 7.15 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.01 (dd, $J=9.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.38–5.94 (m, 1H), 5.30 (d, $J=28.7\text{Hz}$, 1H), 4.88 (d, $J=27.5\text{Hz}$, 1H), 4.81–4.65 (m, 1H), 4.39 (dt, $J=33.8, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.10–4.04 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00–3.87 (m, 2H), 3.82–3.51 (m, 1H), 2.19 (ddd, $J=23.4, 15.0, 10.0\text{Hz}$, 2H), 1.48 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 3H)。
235	493.10	1.64	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (td, $J=8.0, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.08 (m, 3H), 7.00 (td, $J=7.8, 7.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=31.2\text{Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=28.9\text{Hz}$, 1H), 4.53–4.26 (m, 1H), 4.13–3.88 (m, 7H), 3.83–3.51 (m, 1H), 2.82–2.64 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=22.7, 11.8\text{Hz}$, 1H), 2.32–1.89 (m, 5H), 1.78–1.57 (m, 3H)。
236	505.30	2.01	
237	505.30	1.98	
238	441.30	1.43	
239	502.00	7.17	
240	460.00	6.71	
241	442.00	7.13	
242	376.00	1.57	

[0802]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
243			^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.37–7.21 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.61 (dt, $J=12.7, 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.48–3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87–3.39 (m, 3H), 2.35–1.88 (m, 2H), 1.52 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。
244			^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.27–7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.60 (hept, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.42–3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84–3.48 (m, 3H), 2.35–1.89 (m, 2H), 1.52 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。
245	503.20	1.26	
246	492.40	1.13	
247	477.00	5.84	
248	541.40	1.94	
249	501.50	2.08	
250	530.40	1.92	
251	521.40	1.85	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (dd, $J=5.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.31–6.98 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.56–4.33 (m, 1H), 4.28 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.17–4.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.02–3.50 (m, 3H), 2.70 (qt, $J=10.6, 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.25 (d, $J=43.9\text{Hz}$, 2H)。
252	478.00	1.80	
253	457.50	1.44	
254	515.40	1.78	

[0803]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
255	490.30	1.99	
256	432.50	1.88	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.26 (m, 3H), 7.22–7.06 (m, 2H), 7.08–6.93 (m, 1H), 6.87–6.72 (m, 1H), 5.31 (宽 s, 1H), 4.86 (宽 s, 1H), 4.22 (宽 s, 1H), 3.96 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 2H, 与宽 s 重叠, 1H), 3.72 (宽 s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25–1.87 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。
257	488.10	1.63	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.21–7.09 (m, 3H), 7.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.61 (dt, $J=12.7$, 6.3Hz, 1H), 4.28 (bs, 1H), 4.04–3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87–3.67 (m, 3H), 2.45–2.26 (m, 1H), 2.24–2.08 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。
258	488.10	1.85	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.20–7.08 (m, 3H), 7.07–6.95 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (dt, $J=12.8$, 6.4Hz, 1H), 4.28 (bs, 1H), 4.03–3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86–3.63 (m, 3H), 2.44–2.28 (m, 1H), 2.27–2.08 (m, 1H), 1.52 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。
259	465.00	1.38	
260	473.00	1.37	
261	442.50	1.80	
262	507.40	1.86	
263	489.20	1.91	
264	471.40	1.88	
265	479.00	1.83	

[0804]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
266	437.20	0.83	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.71 (td, J=7.8, 1.9Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.16 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.95 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (br s, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.28 (dd, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 1.05 (br s, 1H), 1.95-1.55 (m, 1H)。
267	530.00	1.48	
268	497.00	1.48	
269	517.00	1.52	
270	513.00	1.56	
271	515.00	1.51	
272	538.24	1.85	
273	521.24	1.90	
274	521.24	1.85	
275	529.30	1.91	
276	467.20	0.98	
277	481.20	1.15	
278	467.20	0.98	
279	481.00	1.42	
280	499.00	1.46	
281	497.00	1.45	
282	488.25	1.83	
283	502.22	1.91	

[0805]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
284	445.00	1.50	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.45–7.37 (m, 1H), 7.33–7.21 (m, 4H), 7.07–6.98 (m, 1H), 4.45–4.30 (m, 1H), 4.25–4.15 (m, 1H), 4.07–3.92 (m, 6H), 3.92–3.79 (m, 1H), 3.71 (dd, J=8.3, 3.0Hz, 1H), 2.91–2.67 (m, 1H), 2.34–1.85 (m, 8H)。
285	437.20	0.85	
286	488.10	1.93	
287	488.40	1.83	
288	496.40	1.89	
289	505.30	1.89	
290	477.30	1.80	
291	485.40	1.76	
292	494.40	1.76	
293	493.40	1.74	
294	474.10	1.53	
295	473.10	1.90	
296	459.16	2.06	
297	438.10	2.01	
298	446.20	1.96	
299	455.20	1.96	
300	454.10	1.94	
301	458.10	2.08	
302	470.40	1.81	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.40 (dd, J=7.7, 5.8Hz, 4H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.55–3.96 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (d, J=38.5Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.05 – 0.05 (m, 3H)。

[0806]

化合物 No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
303	456.40	1.32	
304	475.10	1.56	
305	471.40	1.37	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.38–4.21 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.28 (d, J=91.8Hz, 2H)。
306	473.30	1.82	
307	472.30	1.93	
308	491.30	1.89	
309	507.40	1.94	
310	497.20	1.19	
311	491.00	1.27	
312	499.00	1.29	
313	473.00	1.22	
314	541.30	2.06	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.73 (dd, J=8.0, 7.6Hz, 1H), 7.20–6.93 (m, 4H), 6.77–6.65 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.42 (dd, J=5.3, 3.0Hz, 2H), 4.33–4.15 (m, 3H), 4.10–3.97 (m, 2H), 3.90 (dd, J=7.2, 5.3Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76–3.67 (m, 1H), 3.66–3.48 (m, 2H), 2.40–2.11 (m, 1H), 2.11–1.82 (m, 2H), 0.96 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0807] 用于检测和测量化合物的NaV抑制性质的测定法

[0808] 使用电刺激的E-VIPR光学膜电位测定法

[0809] 钠通道为可以通过施加电场诱发膜电压变化进行活化的电压依赖性蛋白质。电刺激仪器及其使用方法描述在并入本文作为参考的Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652中,且称为E-VIPR。该仪器包括微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料同时记录香豆素和oxonol发射的光学系统、波形发生器、电流或电压控制的放大器并将电极插入孔中

的装置。在整合计算机控制下,该仪器将使用者-程序化的电刺激方案传送至微量滴定板的孔内的细胞。

[0810] 在E-VIPR上测定之前24小时,将表达人NaV亚型(如NaV1.7)的HEK细胞以15,000-20,000个细胞/孔接种在涂有聚赖氨酸的384-孔板上。在表达感兴趣的NaV的细胞系中以相似模式进行其他亚型。使HEK细胞在补充有10%FBS(胎牛血清,合格的;GibcoBRL#16140-071)和1%Pen-Strep(青霉素-链霉素;GibcoBRL#15140-122)的培养基(精确组成是各细胞类型和NaV亚型特定的)中生长。使细胞在通风的加盖烧瓶中、在90%湿度和10%CO₂下生长至100%融合。通常通过胰蛋白酶消化1:10或1:20将其分裂,取决于时程需要,并且生长2-3天,之后再次分裂。

[0811] 试剂和溶液:

[0812] 无水DMSO中的100mg/mL普流尼克(Pluronic)F-127(Sigma#P2443)

[0813] 化合物板:384-孔圆底板,例如Corning 384-孔聚丙烯圆底#3656

[0814] 细胞板:384-孔组织培养处理板,例如Greiner#781091-1B

[0815] 无水DMSO中的10mM DiSBAC₆(3)(Aurora#00-100-010)

[0816] 无水DMSO中的10mM CC2-DMPE(Aurora#00-100-008)

[0817] H₂O中的200mM ABSC1

[0818] 浴1缓冲液:葡萄糖10mM(1.8g/L)、氯化镁(无水)1mM(0.095g/L)、氯化钙2mM(0.222g/L)、HEPES 10mM(2.38g/L)、氯化钾4.5mM(0.335g/L)、氯化钠160mM(9.35g/L)。

[0819] 己基染料溶液:浴1缓冲液+0.5%β-环糊精(在使用前制备,Sigma#C4767)、8μM CC2-DMPE+2.5μM DiSBAC₆(3)。为了制备该溶液,加入体积等于CC2-DMPE+DiSBAC₆(3)体积的10%普流尼克F127储液。制备顺序为首先混合普流尼克和CC2-DMPE,然后加入DiSBAC₆(3)同时进行涡旋,接着加入温溶液1+β-环糊精。

[0820] 测定方案:

[0821] 1) 将化合物(在纯DMSO中)预点样到化合物板中,将赋形剂对照(纯DMSO)、阳性对照(20mM丁卡因的DMSO储液,在测定中最终为125μM)和试验化合物以在纯DMSO中160x所需最终浓度加入到各孔中。最终化合物板体积将为80μL(来自1μL DMSO点样的80-倍中间稀释液;转移到细胞板后为160-倍最终稀释液)。测定中所有孔的最终DMSO浓度为0.625%。

[0822] 2) 制备己基染料溶液。

[0823] 3) 制备细胞板。在测定当天,抽吸出培养基且用100μL的温溶液1溶液洗涤细胞三次,保持各孔25μL残余体积。

[0824] 4) 将每孔25μL的己基染料溶液分配到细胞板中。在室温或环境条件下培养20-35分钟。

[0825] 5) 将每孔80μL的温溶液1分配到化合物板中。加入酸性黄-17(1mM),并且氯化钾可以从4.5改变为20mM,取决于NaV亚型和测定敏感度。

[0826] 6) 用每孔100μL的温溶液1洗涤细胞板三次,留下25μL的残余体积。接着,将来自化合物板的每孔25μL转移到细胞板。在室温/环境条件下培养20-35分钟。

[0827] 7) 在E-VIPR上读取板。使用电流控制放大器来传递刺激波脉冲,通常为9秒,扫描率为400Hz。进行预刺激记录0.5秒,以获得未刺激的强度基准。施加刺激波形9秒,接着进行刺激后记录0.5秒以检查松弛至静止状态。对于各细胞类型,电刺激的刺激波形是特异性

的,且可以改变施加电流的量值、持续时间和频率以提供最佳测定信号。

[0828] 数据分析

[0829] 分析数据且以460nm和580nm通道中测量的发射强度减去背景值后的归一化比值报告。接着,从各测定通道减去背景强度。背景强度是通过在相同时间期间测量来自不存在细胞的同样处理的测定孔的发射强度获得的。接着,使用下式获得的比率报道以时间为函数的反应:

$$(\text{强度}_{460\text{nm}} - \text{背景}_{460\text{nm}})$$

$$[0830] \quad R(t) = \frac{\text{强度}_{460\text{nm}} - \text{背景}_{460\text{nm}}}{\text{强度}_{580\text{nm}} - \text{背景}_{580\text{nm}}}$$

$$(\text{强度}_{580\text{nm}} - \text{背景}_{580\text{nm}})$$

[0831] 通过计算初始(R_i)和最终(R_f)比率来进一步简化数据。这些比率为部分或全部预刺激期间和在刺激期取样点期间的平均比率值。然后,计算对刺激的反应 $R = R_f/R_i$,且作为时间函数报告。

[0832] 通过在具有所需性质的化合物(阳性对照)例如丁卡因存在下,以及在药理学试剂(阴性对照)不存在下进行测定来获得对照反应。如上计算阴性(N)和阳性(P)对照的反应。化合物拮抗剂活性A定义为:

$$[0833] \quad A = \frac{R - P}{N - P} * 100 \quad , \quad \text{其中} R \text{ 为测试化合物的比率反应。}$$

[0834] 用于NaV活性和测试化合物抑制作用的电生理学测定法

[0835] 使用膜片箝电生理学评价钠通道阻断剂在背根神经节神经元中的功效和选择性。从背根神经节分离大鼠神经元,且维持在NGF(50ng/mL)存在下的培养基(培养基由补充有B27、谷氨酰胺和抗生素的Neurobasal A组成)中2至10天。已目测鉴别出小直径神经元(伤害感受器,直径为8-12 μm),并且采用连接到放大器(Axon Instruments)的微小尖端玻璃电极进行探测。将细胞保持在-60mV下,使用“电压钳”模式评价化合物的IC₅₀。此外,已经使用“电流钳”模式测试化合物正在阻断因电流注射产生的动作电位的功效。这些实验的结果有助于定义化合物的功效特征。

[0836] IonWorks测定法

[0837] 使用自动膜片钳系统IonWorks(Molecular Devices Corporation, Inc.)记录钠电流。从组织培养物收集表达Nav亚型的细胞且以50万~4百万细胞/毫升浴1置于悬浮液中。IonWorks仪器测量响应施加类似于传统膜片钳测定(区别在于用384孔形式)的电压钳而产生钠电流变化。使用IonWorks,通过在加入测试化合物之前和之后,使细胞从实验特定保持电位去极化至约0mV的测试电位,以电压钳模式测定剂量-反应关系。在测试电位下测量化合物对电流的影响。

[0838] 苯并氮杂~~革~~-2-酮结合试验

[0839] 本发明化合物的钠通道抑制性质也可以通过在Williams, B.S.等人的“Characterization of a New Class of Potent Inhibitors of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.7,”Biochemistry, 2007, 46, 14693-14703中描述的测定方法来确定,通过参看将该文献的全部内容并入本文。

[0840] 如表4中所呈现的,通过使用上文描述的测定法测量,本文表1中的示例化合物对一种或多种钠通道具有活性。

[0841] 表4.

[0842]

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	++

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
22	++
23	++
24	++
25	++
26	++
27	+++
28	+++

[0843]

IC50: +++<= 2.0 μ M<+<= 5.0 μ M <+	
化合物编号	Binned 活性数据
29	+++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+
40	+++
41	+++
42	+++
43	++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+
50	+++
51	++
52	++
53	+++
54	+++
55	+++

IC50: +++<= 2.0 μ M<+<= 5.0 μ M <+	
化合物编号	Binned 活性数据
56	+++
57	+
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	++
82	+++

[0844]

IC50: +++<= 2.0 μ M<+<= 5.0 μ M <+	
化合物编号	Binned 活性数据
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++

IC50: +++<= 2.0 μ M<+<= 5.0 μ M <+	
化合物编号	Binned 活性数据
110	+++
111	+++
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++

[0845]

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
164	+++
165	+++
166	+++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++

[0846]

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	++
211	+++
212	++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	++

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
218	+++
219	+
220	++
221	+++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+++
240	+++
241	++
242	
243	+++
244	+++

[0847]

IC50: +++<= 2.0 μ M<+<= 5.0 μ M <+	
化合物编号	Binned 活性数据
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	+++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++
261	+
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++
271	+++

IC50: +++<= 2.0 μ M<+<= 5.0 μ M <+	
化合物编号	Binned 活性数据
272	+++
273	+++
274	+++
275	+++
276	+
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++
281	+++
282	+++
283	+++
284	+++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+
291	+++
292	+++
293	+++
294	+++
295	+++
296	++
297	+
298	+++

[0848]

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
299	+++
300	+++
301	+++
302	+++
303	+++
304	+++
305	+++
306	+++

IC50: +++<= 2.0μM<+<= 5.0μM <+	
化合物编号	Binned 活性数据
307	+++
308	+++
309	+++
310	+++
311	+++
312	+++
313	++
314	+++

[0849] 对本领域技术人员来说显而易见的是,可以在不背离所述范围的情况下对本文描述的实施方案进行许多修饰和变化。提供本文描述的特定实施方案仅仅作为举例。