(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105612153 B
(45)授权公告日 2018.09.14

(21)申请号 201480053713.2
(22)申请日 2014.10.09
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105612153 A
(43)申请公布日 2016.05.25
(30)优先权数据
61/890,127 2013.10.11 US
(66)本国优先权数据
PCT/CN2014/086380 2014.09.12 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.03.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/071593 2014.10.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/052264 EN 2015.04.16
(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 陈慧芬 初燕燕 史蒂芬·多安东尼·埃斯特拉德 胡百华 亚历山大·科列斯尼科夫 林星雨 约瑟夫·P·利丝卡托斯 丹尼尔·肖尔 维沙尔·维尔马 王兰 吴国胜 袁步伟
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 吴小明 程金山
(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 451/02(2006.01)
C07D 491/048(2006.01)
C07D 207/48(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2013108857 A1,2013.07.25,
WO 2010141805 A1,2010.12.09,
WO 2012152983 A1,2012.11.15,
审查员 秦雪

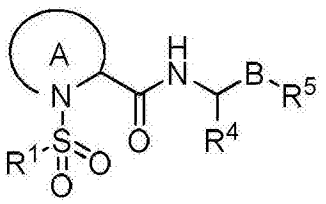
权利要求书7页 说明书402页

(54)发明名称

用作TRPA1调节剂的取代的杂环磺酰胺化合物

(57)摘要

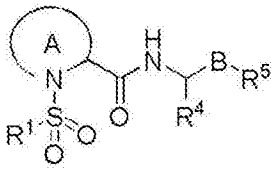
本发明涉及式I或II的化合物:及其盐。此外,本发明涉及制造和使用式I或II的化合物以及包含所述化合物的药物组合物的方法。所述化合物可以用于治疗通过TRPA1介导的疾病和病症,如疼痛。



I或II

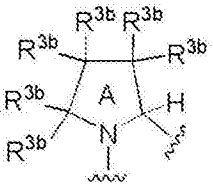
CN 105612153 B

1.式II的化合物：



II

其中：

(2)A是  　B是B^2并且R^5是R^{5b}；

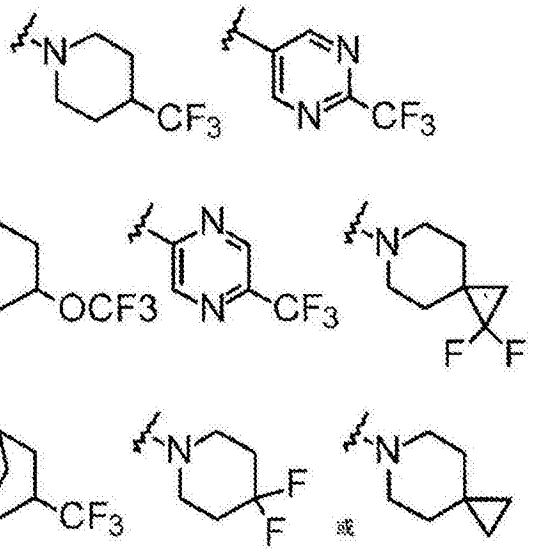
B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

一个R^{3b}基团是卤素，-CN，或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基；

R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

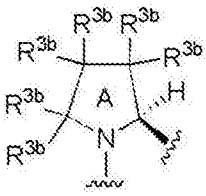
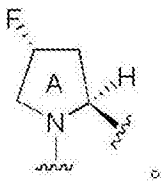
R^{5b}是



或其盐。

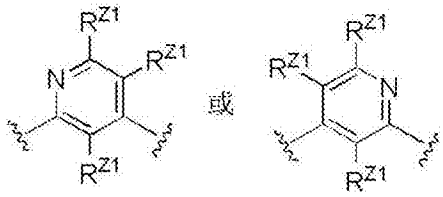
2.权利要求1所述的化合物，其中一个R^{3b}基团是F，并且其余R^{3b}基团是H。

3.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中

(1)A基团  是：  。

4.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代。

5.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中B^2是：



其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基，其中任意6-元杂芳基任选地被(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代。

6.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中R^4是H。

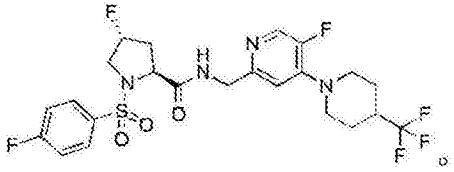
7.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

8.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

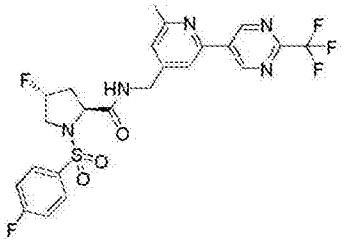
9.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代。

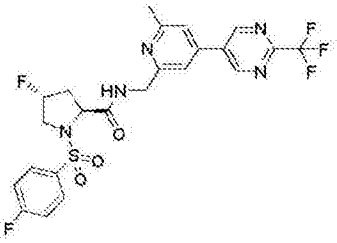
10.权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中R^1是4-氟苯基，3-氟苯基，4-氰基苯基，2-氯噻吩-5-基，3,4,-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

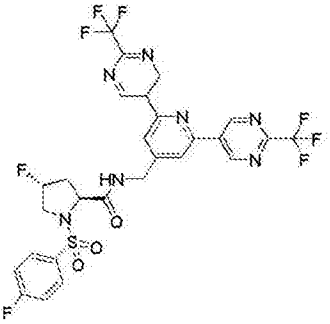
11.根据权利要求1所述的化合物，其是：

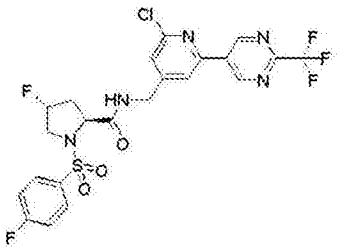


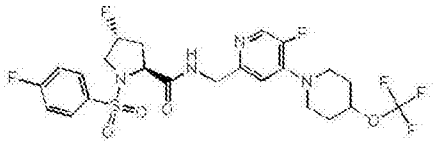
12.根据权利要求1所述的化合物，其是：

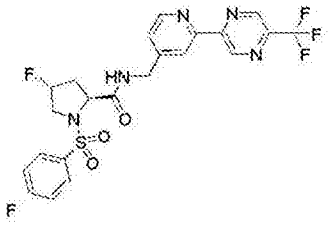


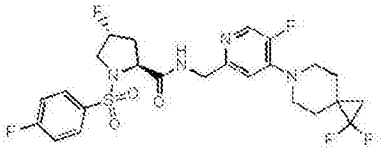


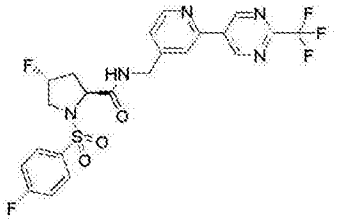


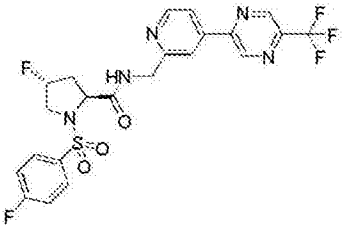


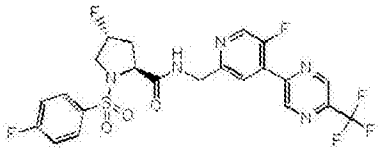


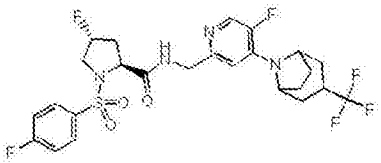


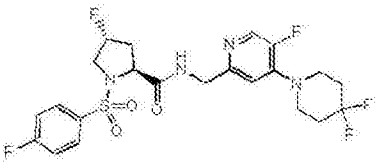


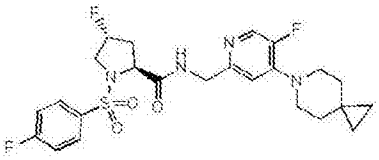


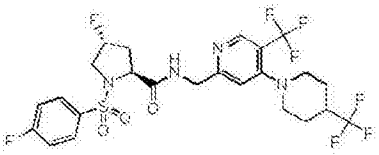


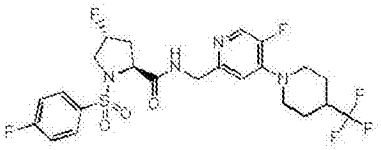


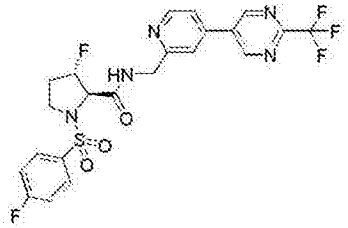


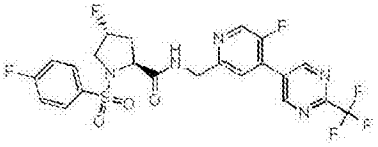


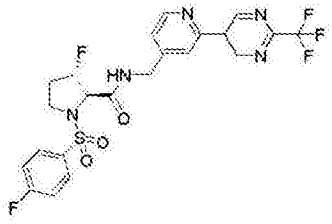


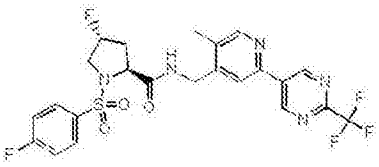


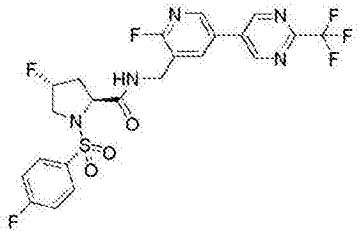


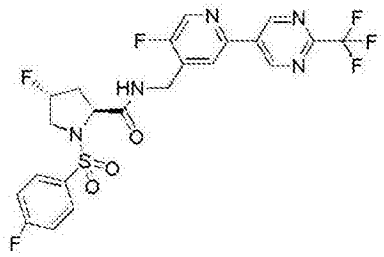


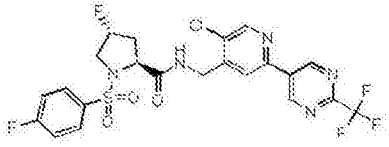


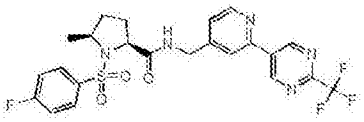


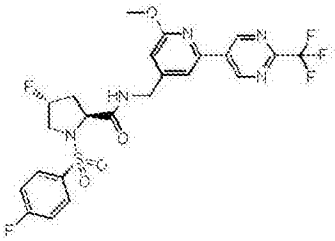


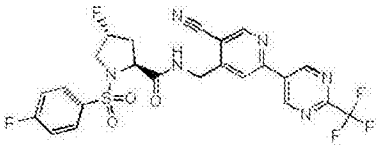


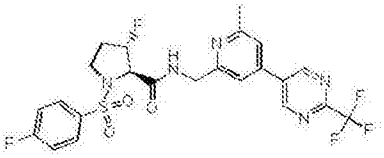
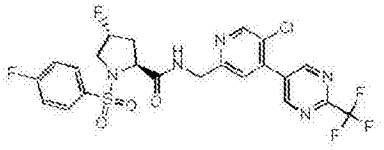
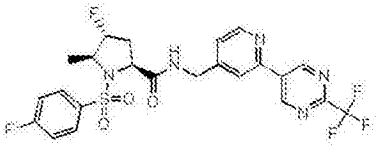
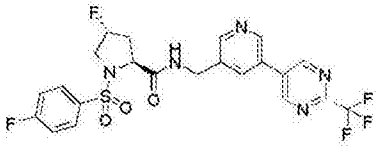
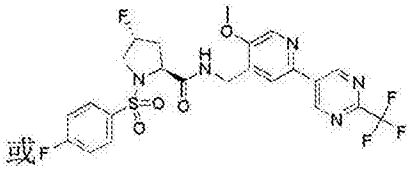






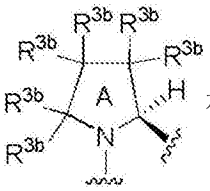
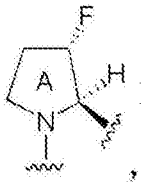




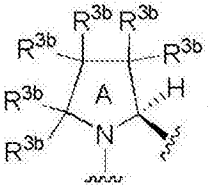






或其盐。

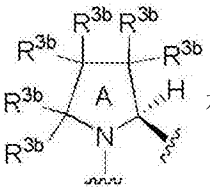
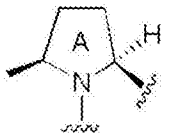
13.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团  是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}。

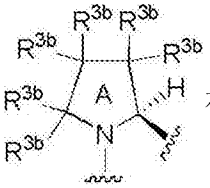
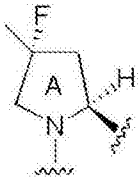
14.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团  是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}。

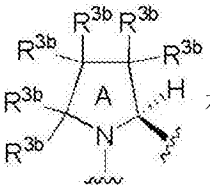
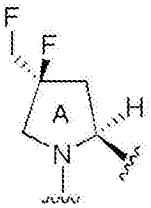
15.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团  是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}。

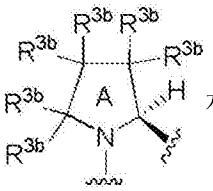
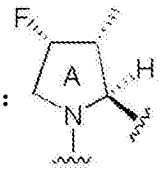
16.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团  是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}。

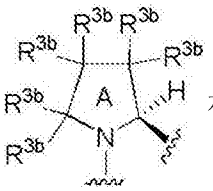
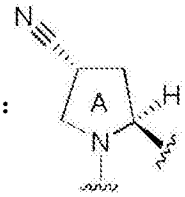
17.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团  是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}。

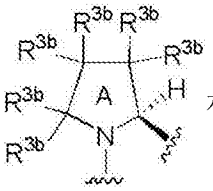
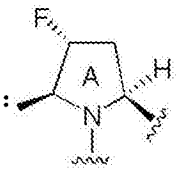
18.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团是：   B是B^2并且R^5是R^{5b}。

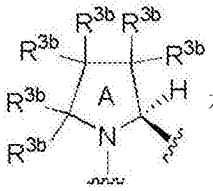
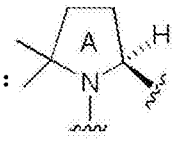
19.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团是：   B是B^2并且R^5是R^{5b}。

20.权利要求1所述的化合物，其中

(1)A基团是：   B是B^2并且R^5是R^{5b}。

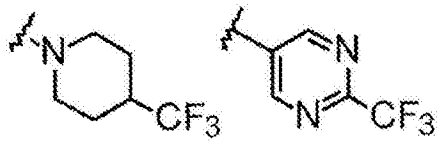
21.权利要求1所述的化合物，其中：

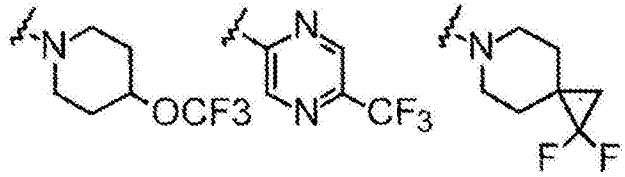
(1)A基团是：   B是B^2并且R^5是R^{5b}。

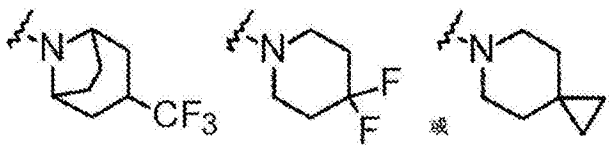
22.权利要求13-21中任一项所述的化合物，其中：

B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

R^{5b}是







R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代；并且

R^4是H。

23.药物组合物，其包含：权利要求1-22任一项中所述的式II的化合物或其药用盐，和药用载体、稀释剂或赋形剂。

24.权利要求1-22任一项中所述的式II的化合物或其药用盐，其在医学治疗中使用。

25.权利要求1-22任一项中所述的式II的化合物或其药用盐，其用于治疗或预防呼吸病症。

26.权利要求1-22任一项中所述的式II的化合物或其药用盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

27.权利要求1-22任一项中所述的式II的化合物或其药用盐，其用于调节TRPA1活性。

28.权利要求1-22任一项中所述的式II的化合物或其药用盐，其用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

29.权利要求28所述的化合物，其中所述疾病或病症是疼痛，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。

30.权利要求28所述的化合物，其中所述疾病或病症是疼痛，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症。

31.权利要求1-22任一项中所述的式II的化合物或其药用盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。

32.权利要求31所述的用途，其中所述疾病或病症是疼痛，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。

33.权利要求31所述的用途，其中所述疾病或病症是疼痛，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症。

用作TRPA1调节剂的取代的杂环磺酰胺化合物

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2013年10月11日提交的美国临时申请序列号61/890,127和于2014年9月12日提交的中国国际申请序列号PCT/CN2014/086380的优先权权益,这二者通过参考以其整体结合于此。

发明领域

[0003] 本发明涉及取代的磺酰胺化合物,其制备,含有它们的药物组合物和它们作为瞬时受体电位(Transient Receptor Potential,TRP)通道拮抗剂的用途。

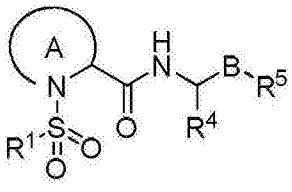
[0004] 发明背景

[0005] TRP通道是在多种人(或其它动物)细胞类型的质膜上发现的一类离子通道。存在至少28种已知的人TRP通道,基于序列同源性和功能,其分成很多家族或组。TRPA1是非选择性阳离子传导通道,其通过钠、钾和钙流调节膜电位。已经显示TRPA1在人背根神经节神经元和外周感觉神经中高度表达。在人中,TRPA1被很多反应性化合物比如丙烯醛,异硫氰酸烯丙酯,臭氧以及非反应性化合物比如烟碱和薄荷醇激活并且因此被认为充当'化学传感器'。

[0006] 许多已知TRPA1激动剂是在人和其它动物中引起疼痛,刺激和神经原性炎症的刺激物。因此,将预期TRPA1拮抗剂或阻断TRPA1通道激活剂的生物学效应的试剂在疾病比如哮喘及其恶化,久咳和相关疾病的治疗中会是有用的,以及在急性和慢性疼痛的治疗中是有用的。近来,也已经表明,组织损伤和氧化应激的产物,例如4-羟基壬烯醛和相关化合物,激活TRPA1通道。该发现提供了小分子TRPA1拮抗剂在与组织损伤、氧化应激和支气管平滑肌收缩相关的疾病比如哮喘,慢性阻塞性肺病(COPD),职业性哮喘,和病毒引起的肺部炎症的治疗中的功效的另外的理论基础。此外,近期的发现已将TRPA1通道的激活与增加的疼痛感受相关联(Kosugi等人,J.Neurosci 27,(2007)4443-4451;Kremayer等人,Neuron 66(2010)671-680;Wei等人,Pain 152(2011)582-591);Wei等人,Neurosci Lett 479(2010)253-256)),提供了小分子TRPA1抑制剂在治疗疼痛疾病方面功效的另外的理论基础。

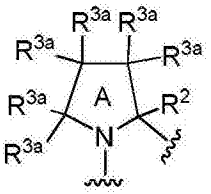
[0007] 发明概述

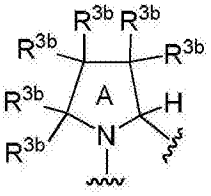
[0008] 本发明提供本发明的化合物,其是式I的化合物:

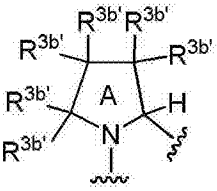
[0009] 

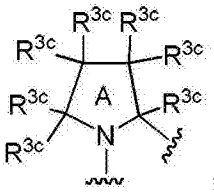
I

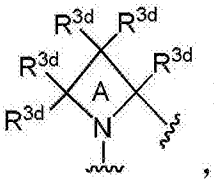
[0010] 其中:

[0011] (1) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；或

[0012] (2) A是  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；或

[0013] (3) A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；或

[0014] (4) A是  ，B是B^4并且R^5是R^{5a}；或

[0015] (5) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；

[0016] B是B^1，B^2，B^3或B^4；

[0017] B^1是6-元杂芳基或在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基，其中B^1的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0018] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0019] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式I的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0020] B^4是5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中B^4的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0021] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0022] R^2是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN，其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0023] 各个R^{3a}独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0024] 一个R^{3b}基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基；

[0025] 一个$R^{3b'}$基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余$R^{3b'}$基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基；

[0026] 与不同的不相邻碳原子连接的两个R^{3c}基团组合形成(C_2-C_4)烷基接头，其中该(C_2-C_4)烷基接头任选地被一个或多个独立地选自卤素和(C_1-C_6)烷基的基团取代，并且其余R^{3c}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0027] 一个R^{3d}基团是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN并且其余R^{3d}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基，其中R^{3d}的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0028] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

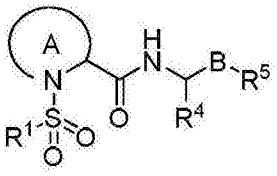
[0029] R^5是R^{5a}或R^{5b}；

[0030] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_7)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_7)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0031] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6或7-元杂环任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

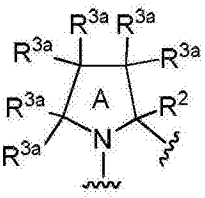
[0032] 或其药用盐。

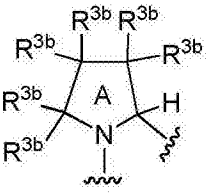
[0033] 本发明还提供本发明的化合物，其是式II的化合物：

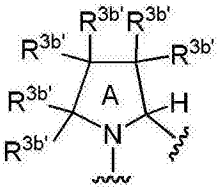
[0034] 

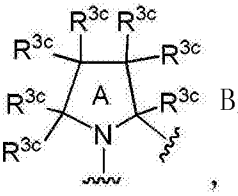
II

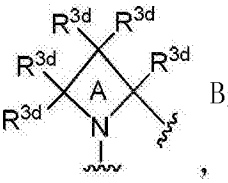
[0035] 其中：

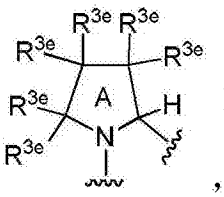
[0036] (1) A是  B是B^1并且R^5是R^{5a}；或

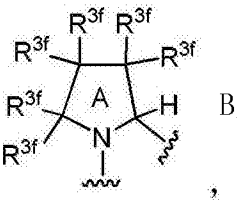
[0037] (2) A是  B是B^2并且R^5是R^{5b}；或

[0038] (3) A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；或

[0039] (4) A是  ，B是B^4并且R^5是R^{5a}；或

[0040] (5) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；或

[0041] (6) A是  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}；或

[0042] (7) A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0043] B是B^1，B^2，B^3，B^4，或B^5；

[0044] B^1是6-元杂芳基或在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基，其中B^1的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0045] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0046] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0047] B^4是5-元杂芳基，6-元杂芳基，或苯基，其中B^4的任意5-元杂芳基，6-元杂芳基，或苯基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0048] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0049] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0050] R^2是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN，其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0051] 各个R^{3a}独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0052] 一个R^{3b}基团是卤素，-CN，或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基；

[0053] 一个$R^{3b'}$基团是卤素，(C_1-C_6)烷基，-CN，或(C_1-C_6)卤代烷基并且其余$R^{3b'}$基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基；

[0054] 与不同的不相邻碳原子或相邻碳原子连接的两个R^{3c}基团组合形成(C_1-C_4)烷基接头或(C_1-C_2)烷基-O-(C_1-C_2)烷基接头，其中(C_1-C_4)烷基接头或(C_1-C_2)烷基-O-(C_1-C_2)烷基接头任选地被一个或多个独立地选自卤素和(C_1-C_6)烷基的基团取代，并且其余R^{3c}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0055] 各个R^{3d}基团独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，和-CN，其中R^{3d}的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0056] 一个R^{3e}基团是卤素，-CN或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3e}基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基；

[0057] 与相同碳原子连接的两个R^{3f}基团组合形成(C_2-C_4)烷基接头，其中(C_2-C_4)烷基接头任选地被一个或多个独立地选自卤素和(C_1-C_6)烷基的基团取代，并且其余R^{3f}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0058] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

[0059] R^5是R^{5a}或R^{5b}；

[0060] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-，所述-O-(C_1-C_2)烷基-O-基团与R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基的两个相邻碳原子键合；

[0061] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，5，6，7或8-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7，或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0062] 各个R^6独立地是H或(C_1-C_6)烷基；

[0063] 或其盐或药用盐。

[0064] 本发明还提供药物组合物，其包含本发明的化合物和药用载体。

[0065] 本发明还提供本发明的化合物或其药用盐，用于医学治疗。

[0066] 本发明还提供本发明的化合物或其药用盐，用于治疗或预防呼吸病症。

[0067] 本发明提供本发明的化合物或其药用盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

[0068] 本发明还提供治疗哺乳动物(例如，人)中呼吸病症的方法，其包括向所述哺乳动物施用本发明的化合物或其药用盐。

[0069] 本发明还提供本发明的化合物或其药用盐，其用于调节TRPA1活性。

[0070] 在另一实施方案中，本发明提供调节TRPA1活性的方法，其包括将TRPA1与本发明的化合物或其盐接触。

[0071] 在另一实施方案中，本发明提供本发明的化合物或其药用盐，其用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。在该实施方案的方面内，所述疾病或病症是疼痛，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的某些方面内，所述疾病或病症是疼痛，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症.

[0072] 在另一实施方案中，本发明提供本发明的化合物或其药用盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。在该实施方案的方面内，所述疾病或病症是疼痛，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的方面内，所述疾病或病症是疼痛，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症。

[0073] 在另一实施方案中，本发明提供治疗哺乳动物(例如，人)中TRPA1活性介导的疾病或病症的方法，其包括向所述哺乳动物施用本发明的化合物或其药用盐。在该实施方案的某些方面内，所述疾病或病症是疼痛，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的某些方面内，所述疾病或病症是疼痛，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症。

[0074] 本发明还提供式I或式II的化合物或其盐。

[0075] 本发明还提供式I或式II的化合物或其药用盐。

[0076] 本发明还提供本文中公开的方法和中间体，其可用于制备式I或式II的化合物或其盐。

[0077] 本发明还提供如本文所述的发明。

[0078] 发明详述

[0079] 定义

[0080] 除非另有说明，用于本说明书和权利要求书的以下具体术语和措辞定义如下：

[0081] 术语“部分(moiety)”是指化学键合的原子中的原子或基团，其通过一个或多个化学键连接于另一原子或分子，从而形成分子的一部分。例如，式I或II的变量R^1至R^5是指通过共价键连接于式I或II的核心结构的部分。

[0082] 关于具有一个或多个氢原子的特定部分，术语“取代的”是指该部分的至少一个氢原子被另一个取代基或部分替代的事实。例如，术语“被卤素取代的低级烷基”是指低级烷

基(如下文定义)的一个或多个氢原子被一个或多个卤素原子(例如,三氟甲基,二氟甲基,氟甲基,氯甲基,等)替代的事实。

[0083] 术语"烷基"是指具有1至20个碳原子的脂肪族直链或支链饱和烃部分。在特定实施方案中烷基具有1至10个碳原子。在特定实施方案中烷基具有1至6个碳原子。

[0084] 术语"烷氧基"表示式-O-R'的基团,其中R'是是烷基。烷氧基部分的实例包括甲氧基,乙氧基,异丙氧基,和叔丁氧基。

[0085] "芳基"意为具有6至16个碳环原子的单-,双-或三环的芳族环的环芳族烃部分。芳基可以任选地如本文定义的被取代。芳基部分的实例包括,但不限于,苯基,萘基,菲基,芴基,茚基,并环戊二烯基,蒽基,等,术语"芳基"还包括环芳族烃部分的部分氢化的衍生物,条件是环芳族烃部分的至少一个环是芳族的,各自任选地被取代。在一个实施方案中,芳基具有6至14个碳环原子(即,(C_6-C_{14})芳基)。在另一实施方案中,芳基具有6至10个碳环原子(即,(C_6-C_{10})芳基)。

[0086] 术语"杂芳基"表示5至12个环原子的芳族杂环单-或双环体系,其包含选自N,O和S的1,2,3或4个杂原子,剩余的环原子是碳。杂芳基部分的实例包括吡咯基,呋喃基,噻吩基,咪唑基,噁唑基,噻唑基,三唑基,噁二唑基,噻二唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,嘧啶基,三嗪基,异噁唑基,苯并呋喃基,异噻唑基,苯并噻吩基,吲哚基,异吲哚基,异苯并呋喃基,苯并咪唑基,苯并噁唑基,苯并异噁唑基,苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并噁二唑基,苯并噻二唑基,苯并三唑基,嘌呤基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,或喹喔啉基。

[0087] 术语"卤代","卤素"和"卤化物",可以交替使用,是指取代基氟,氯,溴,或碘。

[0088] 术语"卤代烷基"表示烷基,其中烷基的一个或多个氢原子已经被相同或不同卤素原子,特别是氟原子替代。卤代烷基的实例包括单氟-,二氟-或三氟-甲基,-乙基或-丙基,例如3,3,3-三氟丙基,2-氟乙基,2,2,2-三氟乙基,氟甲基,或三氟甲基。

[0089] "环烷基"意为具有单-或双环(包括桥接的双环)环并且在环中具有3至10个碳原子的饱和或部分不饱和碳环部分。环烷基部分可以任选地被一个或多个取代基取代。在特定实施方案中,环烷基含有3至8个碳原子(即,(C_3-C_8)环烷基)。在其它特定实施方案中,环烷基含有3至6个碳原子(即,(C_3-C_6)环烷基)。环烷基部分的实例包括,但不限于,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,和部分不饱和(环烯基)衍生物(例如环戊烯基,环己烯基,和环庚烯基)。环烷基部分可以以"螺环烷基"的样式如"螺环丙基":  连接。

[0090] "杂环"是指饱和或部分不饱和的4,5,6和7-元单环或7,8,9和10-元双环(包括桥接的双环)杂环部分,并且在所述环中具有一个或多个(例如1,2,3或4个)选自氧,氮和硫的杂原子,其余环原子是碳。在有关杂环的环原子使用时,氮或硫还可以是氧化形式,并且氮可以被一个或多个(C_1-C_6)烷基或基团取代。杂环可以在任意杂原子或碳原子处连接于其侧基,产生稳定的结构并且任意环原子可以任选地被取代。这种饱和或部分不饱和杂环的实例包括,但不限于,四氢呋喃基,四氢噻吩基,吡咯烷基,吡咯烷酮基,哌啶基,吡咯啉基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,十氢喹啉基,噁唑烷基,哌嗪基,二噁烷基,二氧杂环戊烷,二氮杂䓬基,氧氮杂䓬基,硫氮杂䓬基,吗啉基,和奎宁环基。术语杂环还包括其中杂环融合于一个或多个芳基,杂芳基,或环烷基环的基团,比如二氢吲哚基,3H-吲哚基,色满基,2-氮杂

二环[2.2.1]庚基，八氢吲哚基，或四氢喹啉基。

[0091] 除非另有说明，术语“氢(hydrogen)”或“氢(hydro)”是指氢原子(-H)的部分并且不是H_2。

[0092] 除非另有说明，术语“所述式的化合物”或“某式的化合物”或“所述式的多个化合物”或“某式的多个化合物”是指选自由该式限定的一类化合物的任意化合物(如果不另外说明，包括任何此种化合物的任意药用盐或酯)。

[0093] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物学效用和性质的那些盐，其不是生物学上或另外不适宜的。盐可以由无机酸比如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，优选盐酸，和有机酸比如乙酸，丙酸，乙醇酸，丙酮酸，草酸，马来酸，丙二酸，水杨酸，琥珀酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，肉桂酸，扁桃酸，甲磺酸，乙磺酸，对甲苯磺酸，N-乙酰基半胱氨酸等形成。此外，盐可以通过将无机碱或有机碱加入至游离酸来制备。源自无机碱的盐包括，但不限于，钠、钾、锂、铵、钙和镁盐等。源自有机碱的盐包括，但不限于伯、仲、叔胺，取代的胺包括天然存在的取代的胺，环胺和碱性离子交换树脂，比如异丙胺，三甲胺，二乙胺，三乙胺，三丙胺，乙醇胺，赖氨酸，精氨酸，N-乙基哌啶，哌啶，聚胺树脂等的盐。

[0094] 本发明的化合物可以以药用盐的形式存在。另一实施方案提供式I或II的化合物的非药用盐，其可以用作中间体，用于分离或纯化式I或II的化合物。本发明的化合物还可以以药用酯(即，要用作前药的式I或II的酸的甲酯和乙酯)的形式存在。本发明的化合物还可以被溶剂化，即水合。溶剂化可以在制备方法的过程中进行或可以例如作为起初无水的式I或II的化合物的吸湿性质的结果而发生。

[0095] 具有相同分子式但性质或它们的原子的结合的顺序不同或它们的原子在空间的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间上的排布不同的异构体被称为“立体异构体”。非对映异构体是在一个或多个手性中心处具有相反构型的立体异构体，其不是对映异构体。带有一个或多个不对称中心的、彼此为不能重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时，例如，如果碳原子结合于四个不同基团上，对映异构体对是可能的。对映异构体可以由其一个不对称中心或多个不对称中心的绝对构型表征并且用Cahn，Ingold和Prelog的R-和S-排序规则描述，或用其中分子使偏振光平面旋转的方式描述，并且称为右旋或左旋(即，分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为个体对映异构体或作为其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。在某些实施方案中，化合物富含以重量计至少约90％的单个非对映异构体或对映异构体。在其它实施方案中，所述化合物富含以重量计至少约95％，98％，或99％的单个非对映异构体或对映异构体。

[0096] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键；外消旋物，非对映异构体，几何异构体，区域异构体和单个异构体(例如，分离的对映异构体)都意在包括在本发明的范围内。

[0097] 术语“治疗有效量”的化合物意为有效预防、减轻或改善疾病的症状或延长要治疗的受试者的存活的化合物量。治疗有效量的确定在本领域技术内。根据本发明的化合物的治疗有效量或剂量可以在限度内改变并且可以以本领域已知的方式确定。将在各个特定情况中对个体需求调节该剂量，所述特定情况包括施用的特定化合物，施用途径，治疗的病症，以及治疗的患者。通常，在口服或肠胃外施用于重约70Kg的成人的情况中，约0.1mg至约

5,000mg,1mg至约1,000mg,或1mg至100mg的每日剂量可以是适当的,尽管当有迹象表明必要时可以超过下限和上限。可以以单个剂量或分开的剂量施用每日剂量,或对于肠胃外施用,可以以连续注入施用它。

[0098] 术语"药用载体"意在包括与药物施用相容的任意和所有物质,包括溶剂,分散介质,包衣,抗细菌和抗真菌剂,等渗和吸收延缓剂,和与药物施用相容的其它物质和化合物。除非到了某一常规介质或试剂与活性化合物不相容的程度,否则考虑其在本发明组合物中的用途。补充的活性化合物也可以整合入组合物。

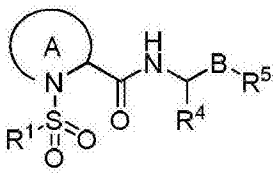
[0099] 用于制备其组合物的有用的药物载体可以是固体,液体或气体;因此,所述组合物可以采用片剂、丸剂、胶囊、栓剂、粉末剂、肠包衣的或其它保护的制剂(例如结合于离子交换树脂或包装在脂蛋白泡囊中)、缓释制剂、溶液、混悬剂、酏剂、气溶胶等的形式。所述载体可以选自不同油,包括石油、动物油、植物油或合成来源的油,例如,花生油,大豆油,矿物油,芝麻油等。水,盐水,含水葡萄糖,和乙二醇是优选的液体载体,特别是(当与血液等渗时)用于可注射溶液。例如,用于静脉施用的制剂包括活性成分的无菌水溶液,其通过将固体活性成分溶解于水来产生水溶液,并使得所述溶液无菌来制备。合适的药物赋形剂包括淀粉,纤维素,滑石,葡萄糖,乳糖,滑石,明胶,麦芽,大米,面粉,白垩,硅石,硬脂酸镁,硬脂酸钠,甘油单硬脂酸酯,氯化钠,无水脱脂乳,甘油,丙二醇,水,乙醇等。组合物可以加入常规药物添加剂比如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂等。合适的药物载体和它们的制剂在E.W.Martin的Remington's Pharmaceutical Sciences中描述。在任何情况中,这种组合物将含有与合适的载体一起的有效量活性化合物,以制备适当剂型用于适当施用于接受者。

[0100] 在本发明方法的实践中,有效量的本发明化合物中任一个或任何本发明化合物的组合或其药用盐或酯,通过本领域已知的任何常用和可接受方法,或者单独或者组合施用。所述化合物或组合物可以因此口服(例如,口腔),舌下,肠胃外(例如,肌肉内、静脉内、或皮下),经直肠(例如,通过栓剂或洗剂),经皮(例如,皮肤电穿孔)或通过吸入(例如,通过气溶胶),并且以固体、液体或气体剂型,包括片剂和悬浮液施用。所述施用可以以单个单位剂型以连续治疗或以单个剂量随意治疗进行。治疗组合物也可以是连同亲脂性盐比如扑酸的油乳状液或分散液的形式,或是用于皮下或肌肉内施用的可生物降解的缓释组合物的形式。

[0101] 化合物

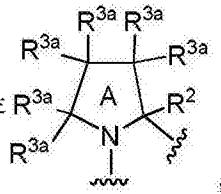
[0102] 在本发明的一个方面提供如下文所述的式I的化合物作为本发明的第一实施方案(实施方案"E1"):

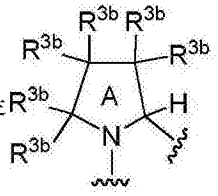
[0103] E1:式I的化合物:

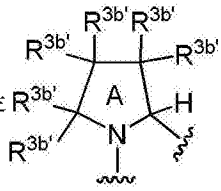
[0104] 

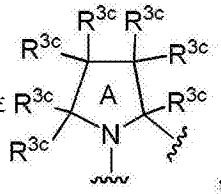
I

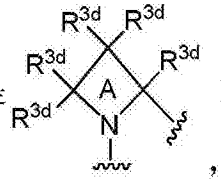
[0105] 其中:

[0106] (1) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；或

[0107] (2) A是  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；或

[0108] (3) A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；或

[0109] (4) A是  ，B是B^4并且R^5是R^{5a}；或

[0110] (5) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；

[0111] B是B^1，B^2，B^3或B^4；

[0112] B^1是6元杂芳基或在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基，其中B^1的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0113] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0114] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式I的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0115] B^4是5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中B^4的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0116] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0117] R^2是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN，其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0118] 各个R^{3a}独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0119] 一个R^{3b}基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基；

[0120] 一个$R^{3b'}$基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余$R^{3b'}$基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基；

[0121] 与不同的不相邻碳原子连接的两个R^{3c}基团组合形成(C_2-C_4)烷基接头，其中(C_2-C_4)烷基接头任选地被一个或多个独立地选自卤素和(C_1-C_6)烷基的基团取代，并且其余R^{3c}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0122] 一个R^{3d}基团是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN并且其余R^{3d}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基，其中R^{3d}的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0123] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

[0124] R^5是R^{5a}或R^{5b}；

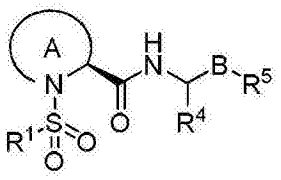
[0125] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_7)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_7)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0126] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6或7-元杂环任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0127] 或其药用盐。

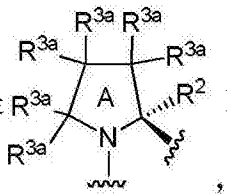
[0128] 本发明的另外的实施方案陈述如下。

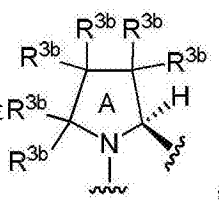
[0129] E2：根据E1的化合物，其是式I'的化合物：

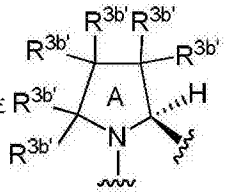
[0130] 

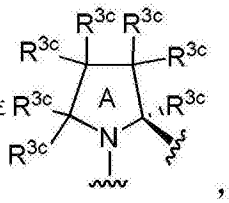
I'

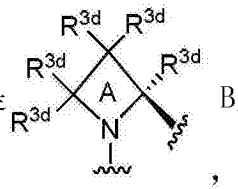
[0131] 其中：

[0132] (1) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；或

[0133] (2) A是  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；或

[0134] (3) A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}.

[0135] (4) A是  ，B是B^4并且R^5是R^{5a}；或

[0136] (5) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；

[0137] B是B^1，B^2，B^3或B^4；

[0138] B^1是6元杂芳基或在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基，其中B^1的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0139] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0140] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式I的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0141] B^4是5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中B^4的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0142] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0143] R^2是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN，其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0144] 各个R^{3a}独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0145] 一个R^{3b}基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基；

[0146] 一个$R^{3b'}$基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余$R^{3b'}$基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基；

[0147] 与不同的不相邻碳原子连接的两个R^{3c}基团组合形成(C_2-C_4)烷基接头，其中(C_2-C_4)烷基接头任选地被一个或多个独立地选自卤素和(C_1-C_6)烷基的基团取代，并且其余R^{3c}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0148] 一个R^{3d}基团是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN并且其余R^{3d}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基，其中R^{3d}的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0149] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

[0150] R^5是R^{5a}或R^{5b}；

[0151] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_7)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_7)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0152] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6或7-元杂环任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0153] 或其药用盐。

[0154] E3：根据E1或E2的化合物，其中各个R^{3a}独立地是H或F。

[0155] E4：根据E1或E2的化合物，其中一个R^{3a}是F并且其余R^{3a}基团是H。

[0156] E5：根据E1或E2的化合物，其中各个R^{3a}是H。

[0157] E6：根据E1-E5中任一项的化合物，其中R^2是(C_1-C_6)烷基或CN，其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代。

[0158] E7：根据E1-E5中任一项的化合物，其中R^2

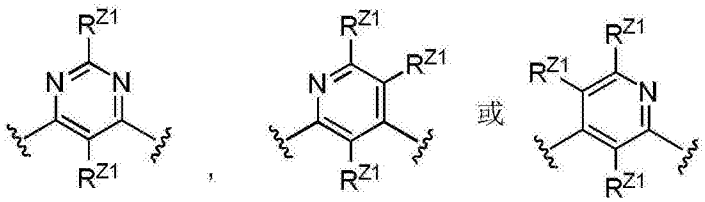
[0159] 是$-CH_3$，$-CH_2OH$，$-CHF_2$，$-CH_2OCH_3$或CN。

[0160] E8：根据E1-E5中任一项的化合物，其中R^2是$-CH_3$。

[0161] E9：根据E1-E8中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

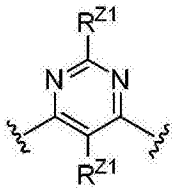
[0162] E10：根据E1-E8中任一项的化合物，其中B^1是吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0163] E11：根据E1-E8中任一项的化合物，其中B^1是：

[0164] 

[0165] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0166] E12：根据E1-E8中任一项的化合物，其中B^1是：

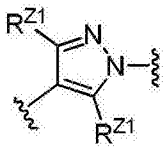
[0167] 

[0168] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0169] E13：根据E1-E8中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基或三唑基，其中B^1的任意吡唑基或三唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0170] E14：根据E1-E8中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，其中B^1的任意吡唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

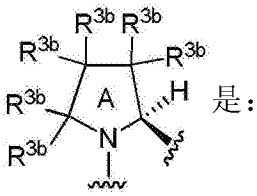
[0171] E15：根据E1-E8中任一项的化合物，其中B^1是：

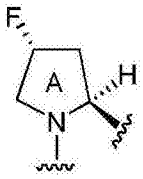
[0172] 

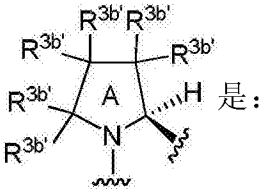
[0173] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

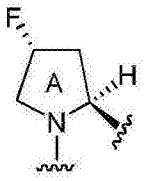
[0174] E16：根据E1-E15中任一项的化合物，其中一个R^{3b}基团是F，一个$R^{3b'}$基团是F并且其余R^{3b}基团和$R^{3b'}$基团是H。

[0175] E17：根据E1-E15中任一项的化合物，其中

[0176] (1)A基团  是：

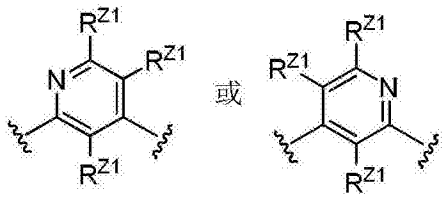
[0177]  B是B^2并且R^5是R^{5b}；并且

[0178] (2)A基团  是：

[0179]  B是B^3并且R^5是R^{5a}。

[0180] E18：根据E1-E15中任一项的化合物，其中B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0181] E19：根据E1-E15中任一项的化合物，其中B^2是：

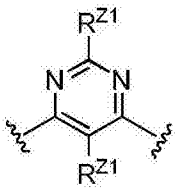
[0182] 

[0183] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0184] E20：根据E1-E19中任一项的化合物，其中B^3是吡唑基，三唑基或嘧啶基，其中B^3的任意吡唑基，三唑基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0185] E21：根据E1-E19中任一项的化合物，其中B^3是嘧啶基，其中B^3的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0186] E22：根据E1-E19中任一项的化合物，其中B^3是：

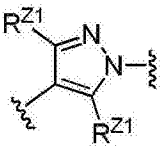
[0187] 

[0188] 其中各个R^{Z1}独立地选自氢卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0189] E23：根据E1-E19中任一项的化合物，其中B^3是吡唑基或三唑基，其中B^3的任意吡唑基或三唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0190] E24：根据E1-E19中任一项的化合物，其中B^3是吡唑基，其中B^3的任意吡唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

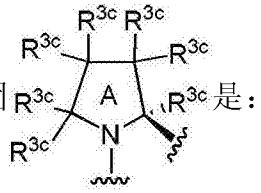
[0191] E25：根据E1-E19中任一项的化合物，其中B^3是：

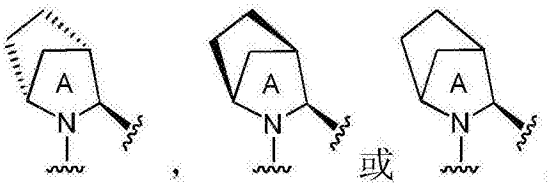
[0192] 

[0193] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0194] E26：根据E1-E25中任一项的化合物，其中与不同的不相邻碳原子连接的一个两个R^{3c}基团组合形成-CH_2CH_2-接头并且其余R^{3c}基团各自是H。

[0195] E27：根据E1-E25中任一项的化合物，其中

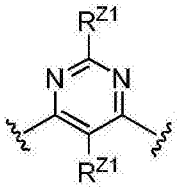
[0196] A基团  是：

[0197]  B是B^4并且R^5是R^{5a}。

[0198] E28：根据E1-E27中任一项的化合物，其中B^4是吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基，其中B^4的任意吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0199] E29：根据E1-E27中任一项的化合物，其中B^4是嘧啶基，其中B^4的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0200] E30：根据E1-E27中任一项的化合物，其中B^4是：

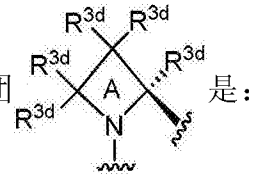
[0201] 

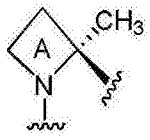
[0202] 其中各个R^{Z1}独立地选自氢，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0203] E31：根据E1-E30中任一项的化合物，其中一个R^{3d}基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3d}基团是H。

[0204] E32：根据E1-E30中任一项的化合物，其中一个R^{3d}基团是甲基并且其余R^{3d}基团是H。

[0205] E33：根据E1-E30中任一项的化合物，其中

[0206] A基团  是：

[0207]  B是B^1并且R^5是R^{5a}。

[0208] E34：根据E11，E12，E15，E19，E22，E25或E30中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，和(C_3-C_7)环烷基。

[0209] E35：根据E11，E12，E15，E19，E22，E25或E30中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，氟，氯，甲基和环丙基。

[0210] E36：根据12，22或30中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}是H。

[0211] E37：根据E1-E36中任一项的化合物，其中R^4是H。

[0212] E38：根据E1-E37中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0213] E39：根据E1-E37中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

[0214] E40：根据E1-E37中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代。

[0215] E41：根据E1-E37中任一项的化合物，其中R^1是4-氟苯基，3-氟苯基，4-氰基苯基，2-氯噻吩-5-基，3,4,-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

[0216] E42：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且R^{5b}是苯基，6-元杂芳基或6-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，6-元杂芳基或6-元杂环任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0217] E43：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且R^{5b}是苯基，6-元杂芳基或6-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，6-元杂芳基或6-元杂环任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0218] E44：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基基团的取代；并且R^{5b}是苯基，吡啶基或哌啶基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基或哌啶基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

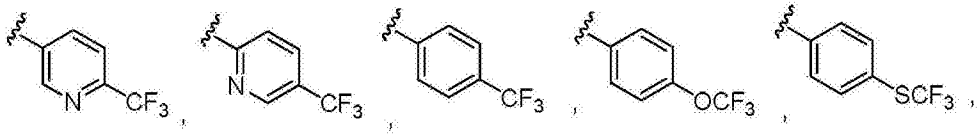
[0219] E45：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCF_3$或环丙基的基团取代；并且R^{5b}是苯基，吡啶基或哌啶基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基或哌啶基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

[0220] E46：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}或R^{5b}是苯基或吡啶基，其中R^{5a}或R^{5b}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

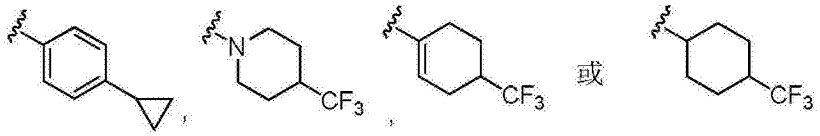
[0221] E47：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}或R^{5b}是苯基或吡啶基，其中R^{5a}或R^{5b}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0222] E48：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}或R^{5b}是苯基或吡啶基，其中R^{5a}或R^{5b}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

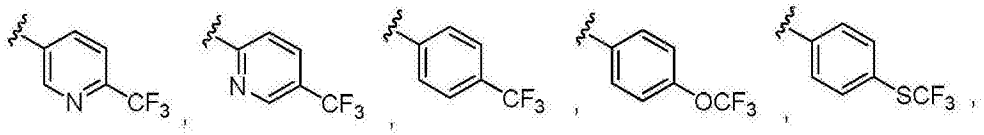
[0223] E49：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5a}是

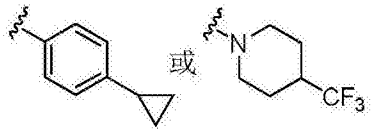


[0224]

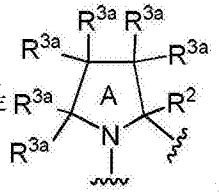


[0225] E50：根据E1-E41中任一项的化合物，其中R^{5b}是

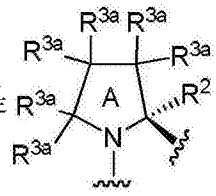


[0226]  。

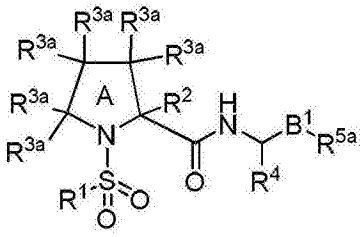
[0227] E1A:根据E1的化合物,其中

[0228] A是  B是B^1并且R^5是R^{5a}。

[0229] E2A:根据E1的化合物,其中

[0230] A是  B是B^1并且R^5是R^{5a}。

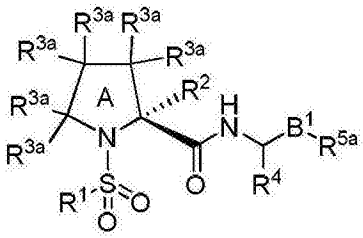
[0231] E3A:根据E1的化合物,其是式Ia的化合物:

[0232] 

Ia

[0233] 或其药用盐。

[0234] E4A:根据E1的化合物,其是式Ia'的化合物:

[0235] 

Ia'

[0236] 或其药用盐。

[0237] E5A:根据E1A-E4A中任一项的化合物,其中一个R^{3a}是F并且其余R^{3a}基团是H。

[0238] E6A:根据E1A-E4A中任一项的化合物,其中各个R^{3a}是H。

[0239] E7A:根据E1A-E6A中任一项的化合物,其中R^2是(C_1-C_6)烷基或CN,其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素,-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代。

[0240] E8A：根据E1A-E6A中任一项的化合物，其中R^2

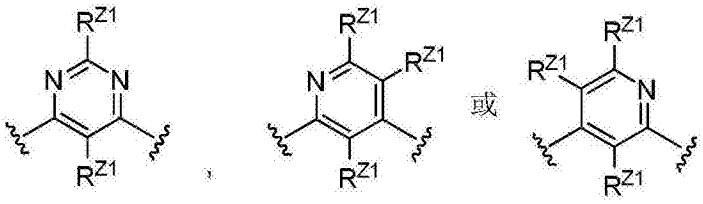
[0241] 是$-CH_3$，$-CH_2OH$，$-CHF_2$，$-CH_2OCH_3$或CN。

[0242] E9A：根据E1A-E6A中任一项的化合物，其中R^2是$-CH_3$。

[0243] E10A：根据E1A-E9A中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

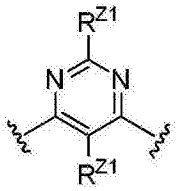
[0244] E11A：根据E1A-E9A中任一项的化合物，其中B^1是吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0245] E12A：根据E1A-E9A中任一项的化合物，其中B^1是：

[0246] 

[0247] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0248] E13A：根据E1A-E9A中任一项的化合物，其中B^1是：

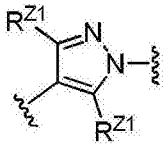
[0249] 

[0250] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0251] E14A：根据E1A-E9A中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基或三唑基，其中B^1的任意吡唑基或三唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0252] E15A：根据E1A-E9A中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，其中B^1的任意吡唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0253] E16A：根据E1A-E9A中任一项的化合物，其中B^1是：

[0254] 

[0255] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0256] E17A：根据E12A，E13A或E14A中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，和(C_3-C_7)环烷基。

[0257] E18A：根据E12A，E1A或E14A中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，氟，氯，甲基和环丙基。

[0258] E19A：根据E12A或E13A的化合物，其中各个R^{Z1}是H。

[0259] E20A：根据E1A-E19A中任一项的化合物，其中R^4是H。

[0260] E21A：根据E1A-E20A中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0261] E22A：根据E1A-E20A中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

[0262] E23A：根据E1A-E20A中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代。

[0263] E24A：根据E1A-E20A中任一项的化合物，其中R^1是4-氟苯基，3-氟苯基，4-氰基苯基，2-氯噻吩-5-基，3,4,-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

[0264] E25A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0265] E26A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0266] E27A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0267] E28A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

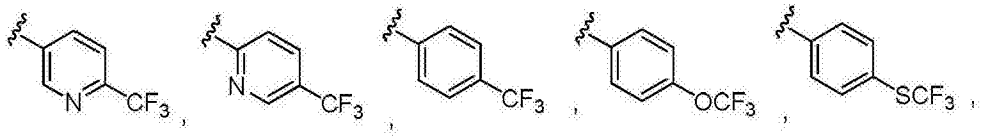
[0268] E29A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自-CF_3，-SCF_3，-OCF_3或环丙基的基团取代。

[0269] E30A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基或吡啶基，其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0270] E31A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基或吡啶基，其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0271] E32A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基或吡啶基，其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自-CF_3，-SCF_3，-OCF_3或环丙基的基团取代。

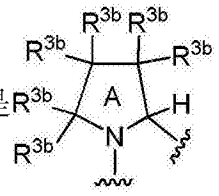
[0272] E33A：根据E1A-E24A中任一项的化合物，其中R^{5a}是



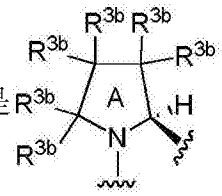
[0273]



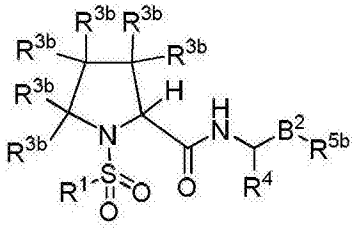
[0274] E1B:E1的化合物,其中:

[0275] A是  B是B^2并且R^5是R^{5b}。

[0276] E2B:E1的化合物,其中:

[0277] A是  B是B^2并且R^5是R^{5b}。

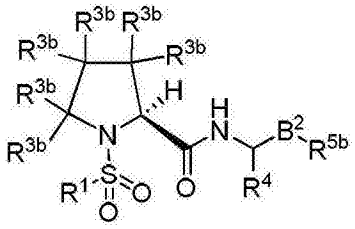
[0278] E3B:根据E1的化合物,其是式Ib的化合物:

[0279] 

Ib

[0280] 或其药用盐。

[0281] E4B:根据E1的化合物,其是式Ib'的化合物:

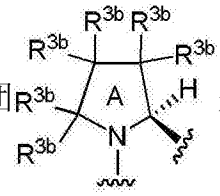
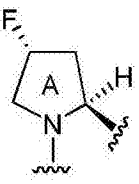
[0282] 

Ib'

[0283] 或其药用盐。

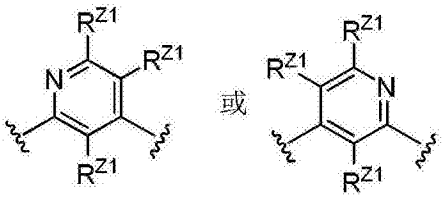
[0284] E5B:根据E1B-E4B中任一项的化合物,其中一个R^{3b}基团是F并且其余R^{3b}基团是H。

[0285] E6B:根据E2B或E4B的化合物,其中

[0286] A基团  是  。

[0287] E7B：根据E1B-E7B中任一项的化合物，其中B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0288] E8B：根据E1B-E7B中任一项的化合物，其中B^2是：

[0289] 

[0290] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0291] E9B：根据E8B的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0292] E10B：根据E8B的化合物，其中各个R^{Z1}是H。

[0293] E11B：根据E1B-E10B中任一项的化合物，其中R^4是H。

[0294] E12B：根据E1B-E11B中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0295] E13B：根据E1B-E11B中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

[0296] E14B：根据E1B-E11B中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代。

[0297] E15B：根据E1B-E11B中任一项的化合物，其中R^1是4-氟苯基，3-氟苯基，4-氰基苯基，2-氯噻吩-5-基，3,4,-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

[0298] E16B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基，6-元杂芳基或6-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，6-元杂芳基或6-元杂环任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0299] E17B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基，6-元杂芳基或6-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，6-元杂芳基或6-元杂环任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0300] E18B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基，吡啶基，或哌啶基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基或哌啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0301] E19B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基，吡啶基，或哌啶基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基或哌啶基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)

环烷基，-O(C1-C6)卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

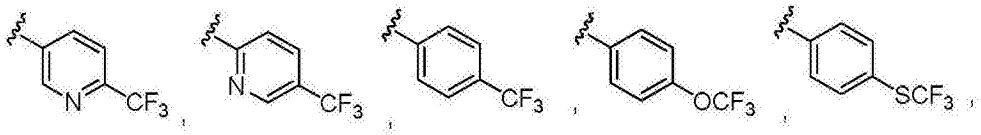
[0302] E20B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基，吡啶基，或哌啶基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基或哌啶基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

[0303] E21B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基或吡啶基，其中R^{5b}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C1-C6)烷基，(C1-C6)卤代烷基，-CN，(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)卤代烷基，-S(C1-C6)烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

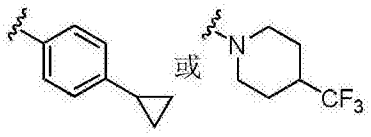
[0304] E22B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基或吡啶基，其中R^{5b}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自(C1-C6)卤代烷基，(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

[0305] E23B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是苯基或吡啶基，其中R^{5b}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

[0306] E24B：根据E1B-E15B中任一项的化合物，其中R^{5b}是

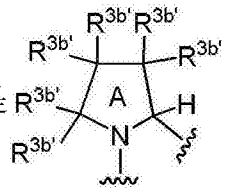


[0307]

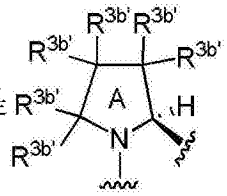


。

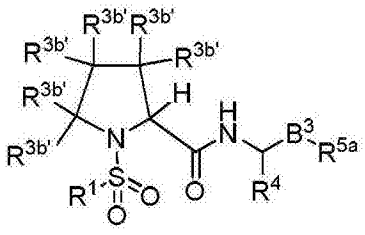
[0308] E1C：E1的化合物，其中：

[0309] A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}。

[0310] E2C：E1的化合物，其中：

[0311] A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}。

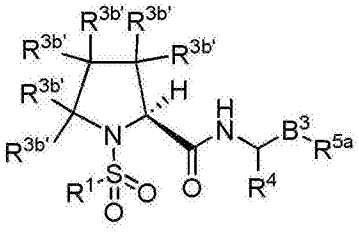
[0312] E3C：根据E1的化合物，其是式Ic的化合物：

[0313] 

Ic

[0314] 或其药用盐。

[0315] E4C:根据E1的化合物,其是式Ic'的化合物:

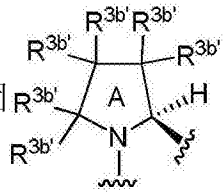
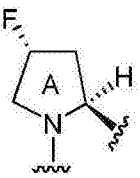
[0316] 

Ic'

[0317] 或其药用盐。

[0318] E5C:根据E1C-E4C中任一项的化合物,其中一个$R^{3b'}$基团是F并且其余$R^{3b'}$基团是H。

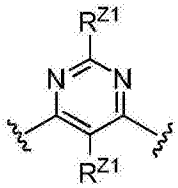
[0319] E6C:根据E2C或E4C的化合物,其中

[0320] A基团  是  。

[0321] E7C:根据E1C-E6C中任一项的化合物,其中B^3是吡唑基,三唑基或嘧啶基,其中B^3的任意吡唑基,三唑基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0322] E8C:根据E1C-E6C中任一项的化合物,其中B^3是嘧啶基,其中B^3的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0323] E9C:根据E1C-E6C中任一项的化合物,其中B^3是:

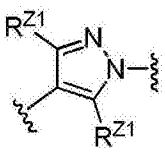
[0324] 

[0325] 其中各个R^{Z1}独立地选自氢,卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0326] E10C:根据E1C-E6C中任一项的化合物,其中B^3是吡唑基或三唑基,其中B^3的任意吡唑基或三唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0327] E11C:根据E1C-E6C中任一项的化合物,其中B^3是吡唑基,其中B^3的任意吡唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0328] E12C:根据E1C-E6C中任一项的化合物,其中B^3是:

[0329] 

[0330] 其中各个R^{Z1}独立地选自H,卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0331] E13C:根据E9C或E12C的化合物,其中各个R^{Z1}独立地选自H,卤素,(C_1-C_6)烷基,和(C_3-C_7)环烷基。

[0332] E14C:根据E9C或E12C的化合物,其中各个R^{Z1}独立地选自H,氟,氯,甲基和环丙基。

[0333] E15C:根据E9C的化合物,其中各个R^{Z1}是H。

[0334] E16C:根据E1C-E15C中任一项的化合物,其中R^4是H。

[0335] E17C:根据E1C-E16C中任一项的化合物,其中R^1是苯基或噻吩基,其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素,-CN,(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0336] E18C:根据E1C-E16C中任一项的化合物,其中R^1是苯基或噻吩基,其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

[0337] E19C:根据E1C-E16C中任一项的化合物,其中R^1是苯基或噻吩基,其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟,氯和-CN的基团取代。

[0338] E20C:根据E1C-E16C中任一项的化合物,其中R^1是4-氟苯基,3-氟苯基,4-氰基苯基,2-氯噻吩-5-基,3,4,-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

[0339] E21C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基,其中R^{5a}的任意苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0340] E22C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基,其中R^{5a}的任意苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0341] E23C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0342] E24C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0343] E25C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自-CF_3,-SCF_3,-OCF_3或环丙基的基团取代。

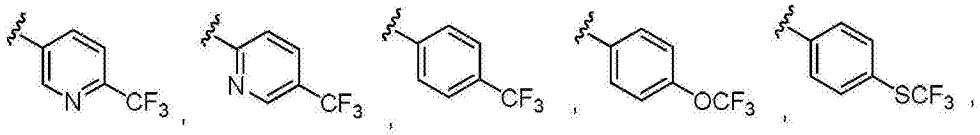
[0344] E26C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0345] E27C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)

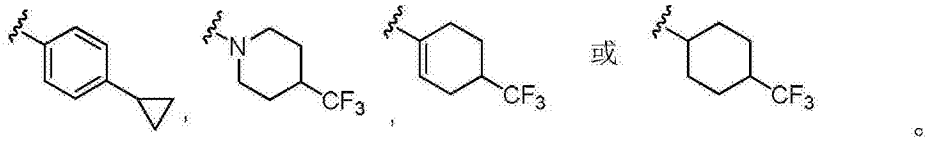
卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

[0346] E28C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自-CF_3,-SCF_3,-OCF_3或环丙基的基团取代。

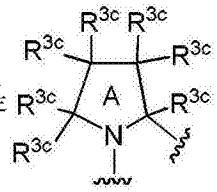
[0347] E29C:根据E1C-E20C中任一项的化合物,其中R^{5a}是



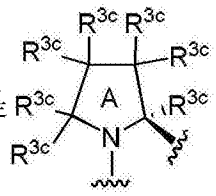
[0348]



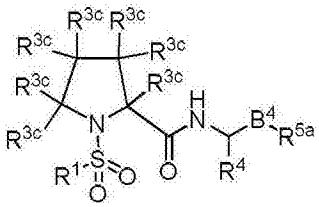
[0349] E1D:E1的化合物,其中:

[0350] A是  B是B^4并且R^5是R^{5a}。

[0351] E2D:E1的化合物,其中:

[0352] A是  B是B^4并且R^5是R^{5a}。

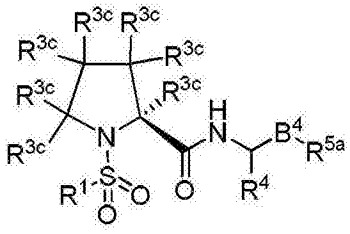
[0353] E3D:根据E1的化合物,其是式Id的化合物:

[0354] 

Id

[0355] 或其药用盐。

[0356] E4D:根据E1的化合物,其是式Id'的化合物:

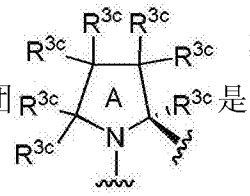
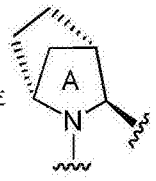
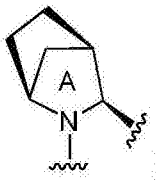
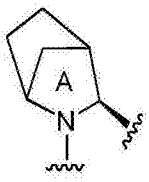
[0357] 

Id'

[0358] 或其药用盐。

[0359] E5D：根据E1D-E4D中任一项的化合物，其中与不同的不相邻碳原子连接的两个R^{3c}基团组合形成-CH_2CH_2-接头并且其余R^{3c}基团各自是H。

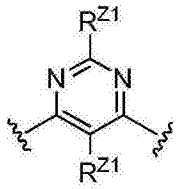
[0360] E6D：根据E2D或E4D的化合物，其中

[0361] A基团  是  ，  或 

[0362] E7D：根据E1D-E6D中任一项的化合物，其中B^4是吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基，其中B^4的任意吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0363] E8D：根据E1D-E6D中任一项的化合物，其中B^4是嘧啶基，其中B^4的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0364] E9D：根据E1D-E6D中任一项的化合物，其中B^4是：

[0365] 

[0366] 其中各个R^{Z1}独立地选自氢，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0367] E10D：根据E9D的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，和(C_3-C_7)环烷基。

[0368] E11D：根据E9D的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，氟，氯，甲基和环丙基。

[0369] E12D：根据E9D的化合物，其中各个R^{Z1}是H。

[0370] E13D：根据E1D-E12D中任一项的化合物，其中R^4是H。

[0371] E14D：根据E1D-E13D中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0372] E15D：根据E1D-E13D中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

[0373] E16D：根据E1D-E13D中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代。

[0374] E17D：根据E1D-E13D中任一项的化合物，其中R^1是4-氟苯基，3-氟苯基，4-氰基苯基，2-氯噻吩-5-基，3,4,-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

[0375] E18D：根据E1D-E17D中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0376] E19D：根据E1D-E17D中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个

独立地选自(C1-C6)卤代烷基,(C3-C7)环烷基,-O(C1-C6)卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

[0377] E20D:根据E1D-E17D中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C1-C6)烷基,(C1-C6)卤代烷基,-CN,(C3-C7)环烷基,-O(C1-C6)烷基,-O(C1-C6)卤代烷基,-S(C1-C6)烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

[0378] E21D:根据E1D-E17D中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自(C1-C6)卤代烷基,(C3-C7)环烷基,-O(C1-C6)卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

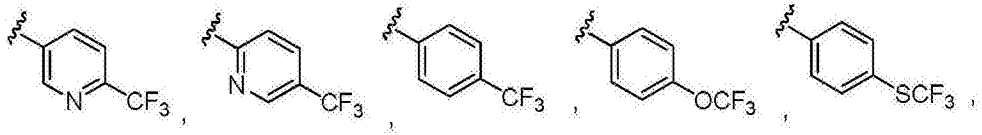
[0379] E22D:根据E1D-E17D中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$,$-SCF_3$,$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

[0380] E23D:根据E1D-E17D中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C1-C6)烷基,(C1-C6)卤代烷基,-CN,(C3-C7)环烷基,-O(C1-C6)烷基,-O(C1-C6)卤代烷基,-S(C1-C6)烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

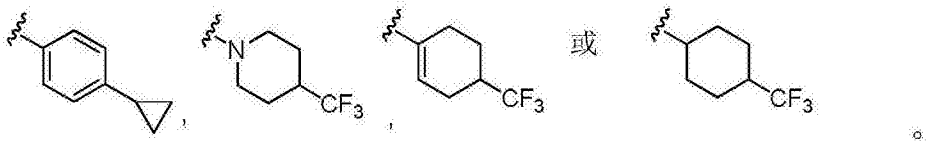
[0381] E24D:根据E1D-E17D中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自(C1-C6)卤代烷基,(C3-C7)环烷基,-O(C1-C6)卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

[0382] E25D:根据E1D-E17D中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$,$-SCF_3$,$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

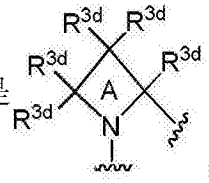
[0383] E26D:根据E1D-E17D中任一项的化合物,其中R^{5a}是



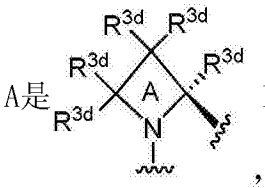
[0384]



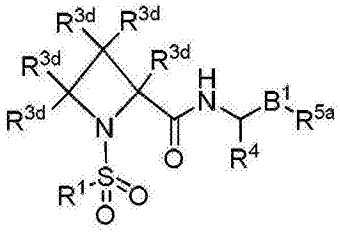
[0385] E1E:根据E1的化合物,其中

[0386] A是  ,B是B^1并且R^5是R^{5a}。

[0387] E2E:根据E1的化合物,其中

[0388] A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}。

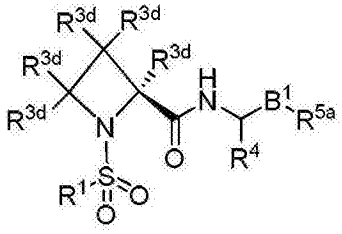
[0389] E3E：根据E1的化合物，其是式Ie的化合物：

[0390] 

Ie

[0391] 或其药用盐。

[0392] E4E：根据E1的化合物，其是式Ie'的化合物：

[0393] 

Ie'

[0394] 或其药用盐。

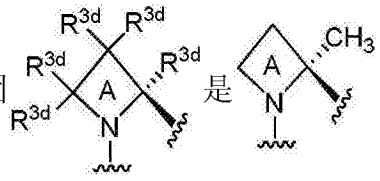
[0395] E5E：根据E1E-E5E中任一项的化合物，其中一个R^{3d}基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3d}基团是H。E5E：

[0396] E6E：根据E1E-E5E中任一项的化合物，其中一个R^{3d}基团是卤素并且其余R^{3d}基团是H。

[0397] E7E：根据E1E-E5E中任一项的化合物，其中一个R^{3d} (C_1-C_6)烷基并且其余R^{3d}基团是H。

[0398] E8E：根据E1E-E5E中任一项的化合物，其中一个R^{3d}基团是甲基并且其余R^{3d}基团是H。

[0399] E9E：根据E2E或E4E的化合物，其中

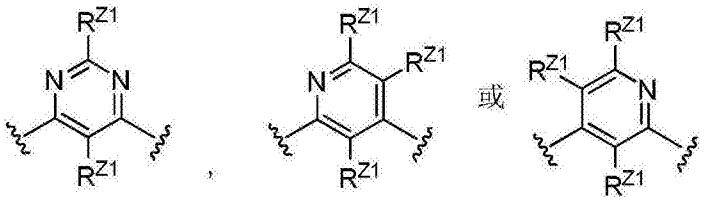
[0400] A基团  是。

[0401] E10E：根据E1E-E9E中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0402] E11E：根据E1E-E9E中任一项的化合物，其中B^1是吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡

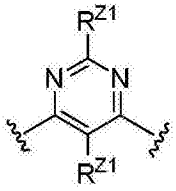
啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0403] E12E：根据E1E-E9E中任一项的化合物，其中B^1是：

[0404] 

[0405] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0406] E13E：根据E1E-E9E中任一项的化合物，其中B^1是：

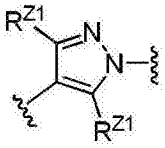
[0407] 

[0408] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0409] E14E：根据E1E-E9E中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基或三唑基，其中B^1的任意吡唑基或三唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0410] E15E：根据E1E-E9E中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，其中B^1的任意吡唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0411] E16E：根据E1E-E9E中任一项的化合物，其中B^1是：

[0412] 

[0413] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0414] E17E：根据E12E，E13E或E16E的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，和(C_3-C_7)环烷基。

[0415] E18E：根据E12E，E13E或E16E的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，氟，氯，甲基和环丙基。

[0416] E19E：根据E12E或E13E的化合物，其中各个R^{Z1}是H。

[0417] E20E：根据E1E-E19E中任一项的化合物，其中R^4是H。

[0418] E21E：根据E1E-E20E中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0419] E22E：根据E1E-E20E中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

[0420] E23E：根据E1E-E20E中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代。

[0421] E24E:根据E1E-E20E中任一项的化合物,其中R^1是4-氟苯基,3-氟苯基,4-氰基苯基,2-氯噻吩-5-基,3,4,-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

[0422] E25E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基,其中R^{5a}的任意苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0423] E26E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基,其中R^{5a}的任意苯基,6-元杂芳基,6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0424] E27E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0425] E28E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

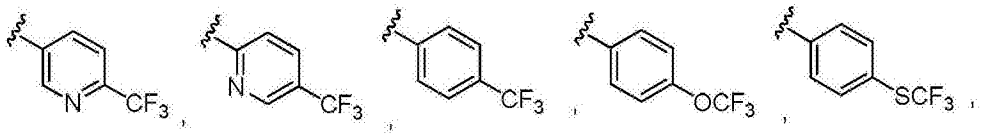
[0426] E29E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,环己烯基或环己烷基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$,$-SCF_3$,$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

[0427] E30E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

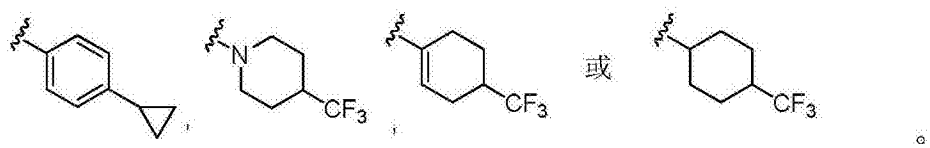
[0428] E31E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0429] E32E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是苯基或吡啶基,其中R^{5a}的任意苯基或吡啶基任选地被一个或多个独立地选自$-CF_3$,$-SCF_3$,$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

[0430] E33E:根据E1E-E24E中任一项的化合物,其中R^{5a}是

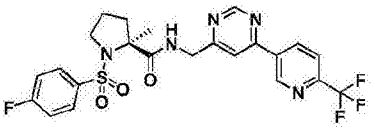
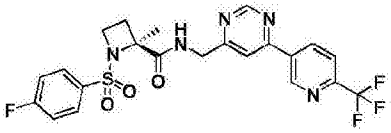
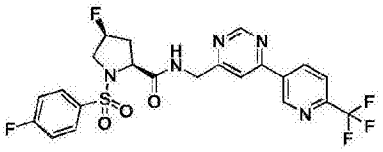


[0431]



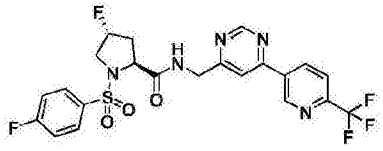
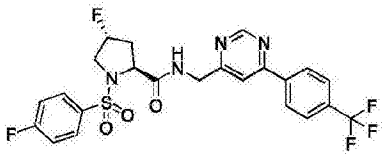
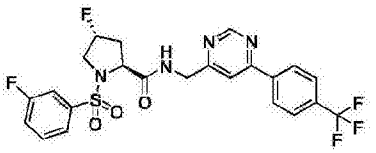
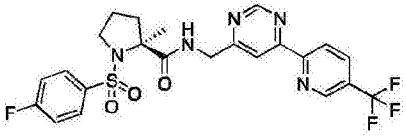
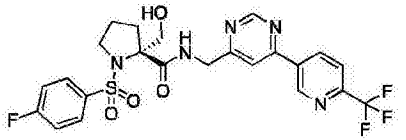
[0432] 在另一实施方案中,式I或式II的化合物选自下表1的化合物或其盐或药用盐。

[0433] 表1

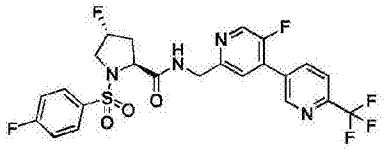
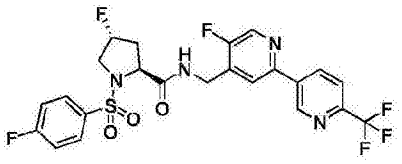
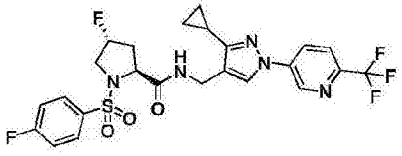
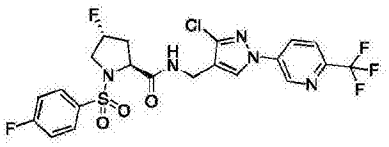
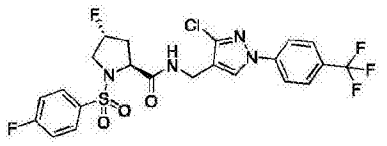
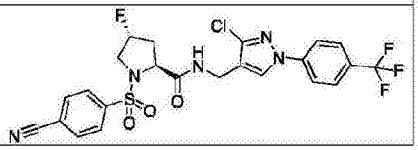
实例编号	通过ChemDraw的化学名称	结构
1	(*S*)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
2	(*S*)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺	
4	(2*S*,4*S*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶	

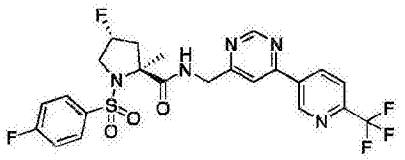
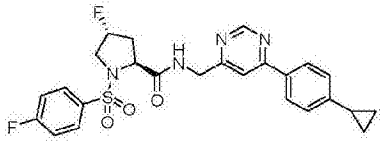
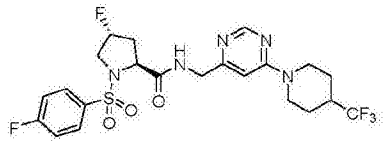
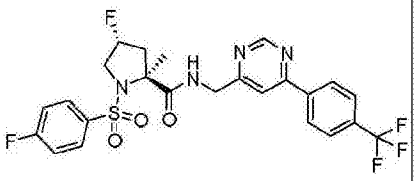
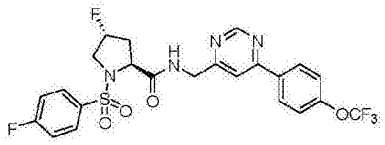
[0434]

[0435]

	-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
3	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
5	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
6	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(3-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
14	(*S*)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-*N*-((6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
7	(*R*)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(羟基甲基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷	

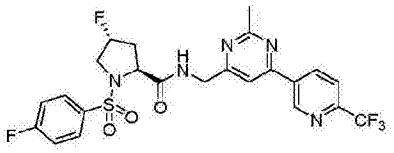
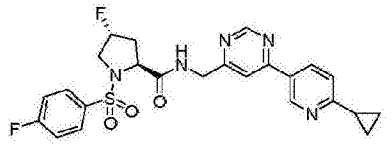
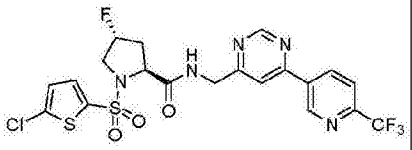
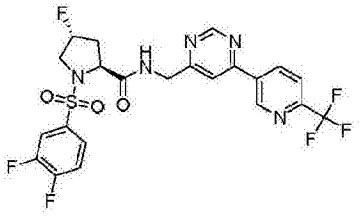
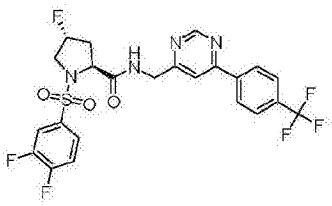
[0436]

	-2-甲酰胺	
9	(2*S*,4*R*)-4-氟-*N*-((5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	
8	(2*S*,4*R*)-4-氟-*N*-((5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	
17	(2*S*,4*R*)-*N*-((3-环丙基-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	
15	(2*S*,4*R*)-*N*-((3-氯-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	
16	(2*S*,4*R*)-*N*-((3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	
18	(2*S*,4*R*)-*N*-((3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯	

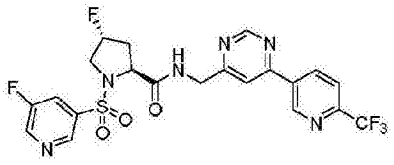
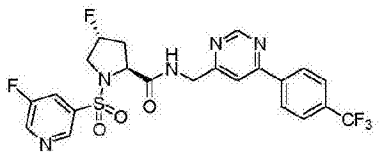
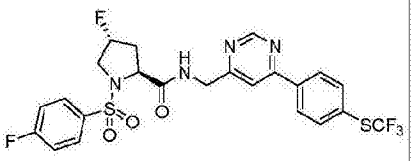
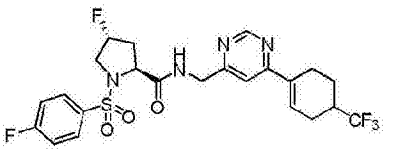
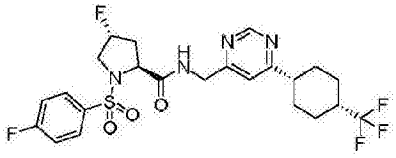
	基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-1-(4-氰基苯磺酰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺	
19	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
10	(2*S*，4*R*)-N-((6-(4-环丙基苯基)嘧啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	
11	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
20	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-*N*-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
21	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲	

[0437]

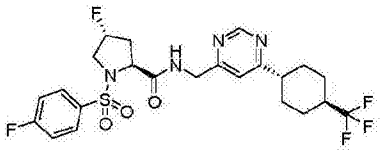
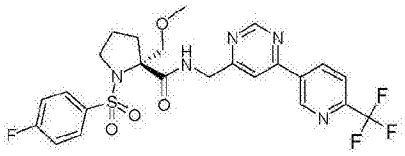
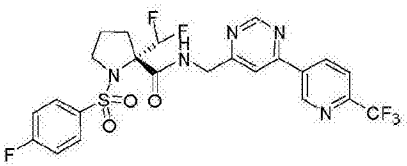
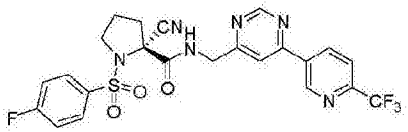
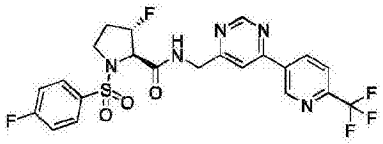
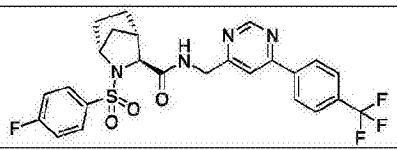
[0438]

	酰胺	
22	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((2-甲基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
23	(2*S*,4*R*)-*N*-((6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	
24	(2*S*,4*R*)-1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-氟-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
25	(2*S*,4*R*)-1-(3,4-二氟苯磺酰基)-4-氟-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
26	(2*S*,4*R*)-1-(3,4-二氟苯磺酰基)-4-氟-*N*-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	

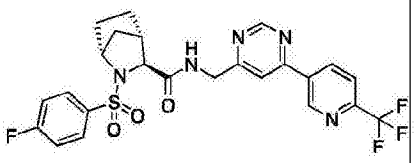
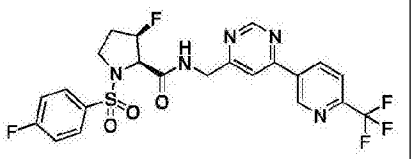
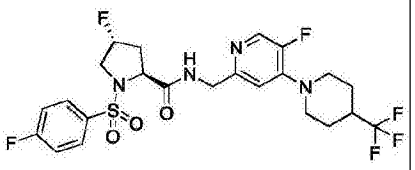
[0439]

27	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(5-氟吡啶-3-基磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
28	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(5-氟吡啶-3-基磺酰基)-*N*-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
29	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(4-(三氟甲基硫代)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
12	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(4-(三氟甲基)环己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
13	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-((1*s*,4*R*)-4-(三氟甲基)环己基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	

[0440]

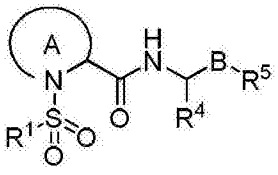
13	(2*S*,4*R*)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-((1*r*,4*S*)-4-(三氟甲基)环己基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
30	(*R*)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(甲氧基甲基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
31	(*S*)-2-(二氟甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
32	(*R*)-2-氰基-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
35	(2*R*,3*S*)-3-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
33	(1*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(4-(三	

[0441]

	氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺	
34	(1*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺	
36	(2*R*,3*R*)-3-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-*N*-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺	
37	(2*S*,4*R*)-4-氟-*N*-((5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺	

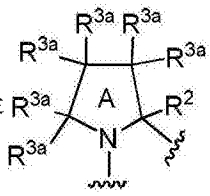
[0442] 在另一方面，本发明提供如下文所述的式II的化合物，作为本发明的第二实施方案(实施方案"EE1")：

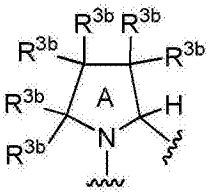
[0443] EE1.式II的化合物：

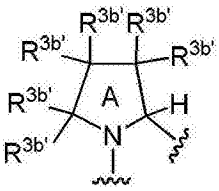
[0444] 

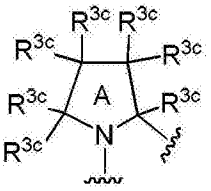
II

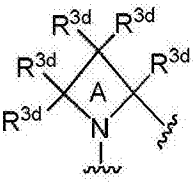
[0445] 其中：

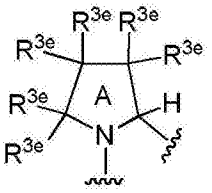
[0446] (1)A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；或

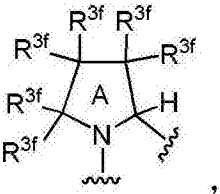
[0447] (2) A是  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；或

[0448] (3) A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；或

[0449] (4) A是  ，B是B^4并且R^5是R^{5a}；或

[0450] (5) A是  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}；或

[0451] (6) A是  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}；或

[0452] (7) A是  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0453] B是B^1，B^2，B^3，B^4，或B^5；

[0454] B^1是6元杂芳基或在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基，其中B^1的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0455] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0456] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0457] B^4是5-元杂芳基，6-元杂芳基，或苯基，其中B^4的任意5-元杂芳基，6-元杂芳基，或

苯基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代；

[0458] B^5是苯基，其任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0459] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0460] R^2是卤素，(C_1-C_6)烷基或CN，其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0461] 各个R^{3a}独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0462] 一个R^{3b}基团是卤素，-CN，或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基；

[0463] 一个$R^{3b'}$基团是卤素，(C_1-C_6)烷基，-CN，或(C_1-C_6)卤代烷基并且其余$R^{3b'}$基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基；

[0464] 与不同的不相邻碳原子或相邻碳原子连接的两个R^{3c}基团组合形成(C_1-C_4)烷基接头或(C_1-C_2)烷基-O-(C_1-C_2)烷基接头，其中(C_1-C_4)烷基接头或(C_1-C_2)烷基-O-(C_1-C_2)烷基接头是任选地被一个或多个独立地选自卤素和(C_1-C_6)烷基的基团取代，并且其余R^{3c}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0465] 各个R^{3d}基团独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，和-CN，其中R^{3d}的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代；

[0466] 一个R^{3e}基团是卤素，-CN或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3e}基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基；

[0467] 与相同碳原子连接的两个R^{3f}基团组合形成(C_2-C_4)烷基接头，其中(C_2-C_4)烷基接头是任选地被一个或多个独立地选自卤素和(C_1-C_6)烷基的基团取代，并且其余R^{3f}基团独立地选自H，卤素和(C_1-C_6)烷基；

[0468] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

[0469] R^5是R^{5a}或R^{5b}；

[0470] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-，所述-O-(C_1-C_2)烷基-O-基团与R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基的两个相邻碳原子键合；

[0471] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，5，6，7或8-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤

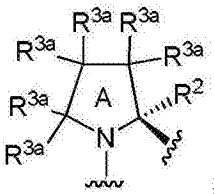
代烷基的基团取代;并且

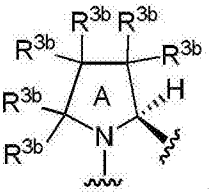
[0472] 各个R^6是独立地H或(C_1-C_6)烷基;

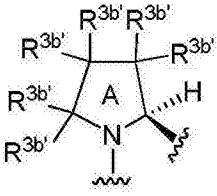
[0473] 或其盐。

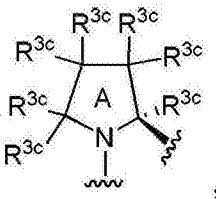
[0474] 本发明的其他实施方案在下文陈述。

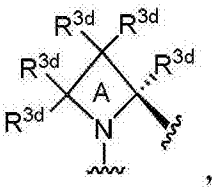
[0475] EE2.实施方案EE1的化合物,其中:

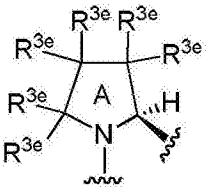
[0476] (1)A是  ,B是B^1并且R^5是R^{5a};或

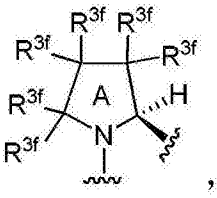
[0477] (2)A是  ,B是B^2并且R^5是R^{5b};或

[0478] (3)A是  ,B是B^3并且R^5是R^{5a}或

[0479] (4)A是  ,B是B^4并且R^5是R^{5a};或

[0480] (5)A是  ,B是B^1并且R^5是R^{5a};或

[0481] (6)A是  ,B是B^5并且R^5是R^{5a};或

[0482] (7)A是  ,B是B^3并且R^5是R^{5a}。

[0483] EE3.实施方案EE1或实施方案EE2的化合物,其中各个R^{3a}独立地是H或F。

[0484] EE4.实施方案EE1或实施方案EE2的化合物,其中一个R^{3a}是F并且其余R^{3a}基团是H。

[0485] EE5.实施方案EE1或实施方案EE2的化合物,其中各个R^{3a}是H。

[0486] EE6.实施方案EE1-EE5中任一项的化合物，其中R^2是(C_1-C_6)烷基或CN，其中R^2的任意(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-OH和-O(C_1-C_6)烷基的基团取代。

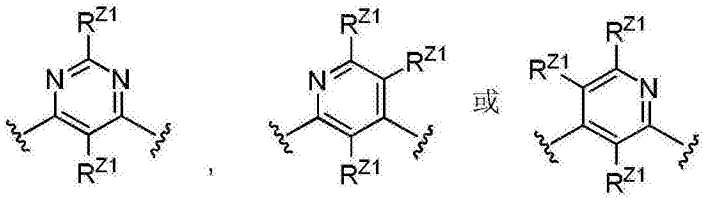
[0487] EE7.实施方案EE1-EE5中任一项的化合物，其中R^2是$-CH_3$，$-CH_2OH$，$-CHF_2$，$-CH_2OCH_3$或CN。

[0488] EE8.实施方案EE1-EE5中任一项的化合物，其中R^2是$-CH_3$。

[0489] EE9.实施方案EE1-EE8中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡唑基，三唑基，吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

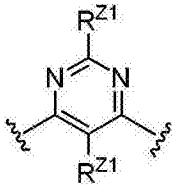
[0490] EE10.实施方案EE1-EE8中任一项的化合物，其中B^1是吡啶基或嘧啶基，其中B^1的任意吡啶基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0491] EE11.实施方案EE1-EE8中任一项的化合物，其中B^1是：

[0492] 

[0493] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0494] EE12.实施方案EE1-EE8 1-8中任一项的化合物，其中B^1是：

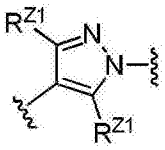
[0495] 

[0496] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0497] EE13.实施方案EE1-EE8中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基或三唑基，其中B^1的任意吡唑基或三唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0498] EE14.实施方案EE1-EE8中任一项的化合物，其中B^1是吡唑基，其中B^1的任意吡唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0499] EE15.实施方案EE1-EE8中任一项的化合物，其中B^1是：

[0500] 

[0501] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

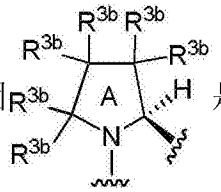
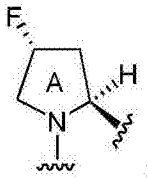
[0502] EE16.实施方案EE1-EE15中任一项的化合物，其中一个R^{3b}基团是F并且其余R^{3b}基团是H，并且一个$R^{3b'}$基团是F并且其余$R^{3b'}$基团是H。

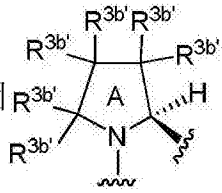
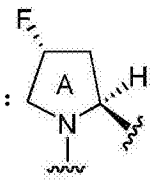
[0503] EE16a.实施方案EE1-EE15中任一项的化合物，其中一个R^{3b}基团是卤素，-CN，或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基，并且一个$R^{3b'}$基

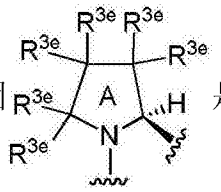
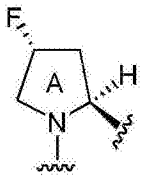
团是卤素，(C_1-C_6)烷基，-CN，或(C_1-C_6)卤代烷基并且其余$R^{3b'}$基团独立地选自H，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基。

[0504] EE16b.实施方案EE1-EE15中任一项的化合物，其中一个R^{3b}基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3b}基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基，并且一个$R^{3b'}$基团是卤素，(C_1-C_6)烷基，-CN，或(C_1-C_6)卤代烷基并且其余$R^{3b'}$基团独立地选自H和(C_1-C_6)烷基。

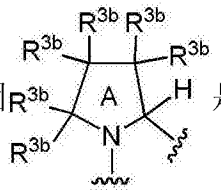
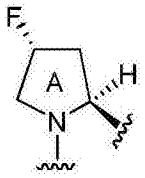
[0505] EE17.实施方案EE1-EE15中任一项的化合物，其中

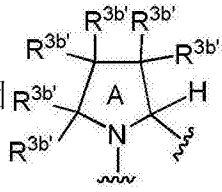
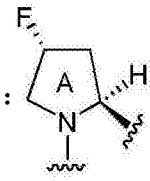
[0506] (1)A基团  是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；

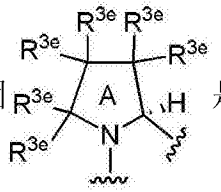
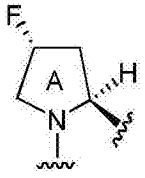
[0507] (2)A基团  是：  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；并且

[0508] (3)A基团  是：  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}。

[0509] EE17a.实施方案EE1-EE15中任一项的化合物，其中

[0510] (1)A基团  是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；

[0511] (2)A基团  是：  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；并且

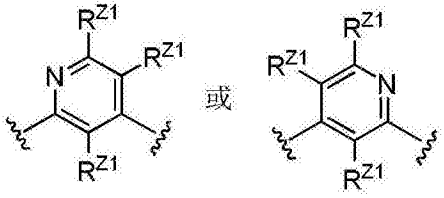
[0512] (3)A基团  是：  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}。

[0513] EE18.实施方案EE1-EE17中任一项的化合物，其中B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代。

[0514] EE18a.实施方案EE1-EE17中任一项的化合物，其中B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O

(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基是任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代。

[0515] EE19.实施方案EE1-EE17中任一项的化合物，其中B^2是：

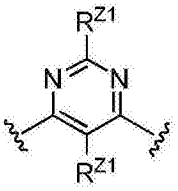
[0516] 

[0517] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基，其中任意6-元杂芳基任选地被(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代。

[0518] EE20.实施方案EE1-EE19中任一项的化合物，其中B^3是吡唑基，三唑基或嘧啶基，其中B^3的任意吡唑基，三唑基或嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代。

[0519] EE21.实施方案EE1-EE19中任一项的化合物，其中B^3是嘧啶基，其中B^3的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代。

[0520] EE22.实施方案EE1-EE19中任一项的化合物，其中B^3是：

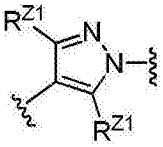
[0521] 

[0522] 其中各个R^{Z1}独立地选自氢，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$。

[0523] EE23.实施方案EE1-EE19中任一项的化合物，其中B^3是吡唑基或三唑基，其中B^3的任意吡唑基或三唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0524] EE24.实施方案EE1-EE19中任一项的化合物，其中B^3是吡唑基，其中B^3的任意吡唑基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

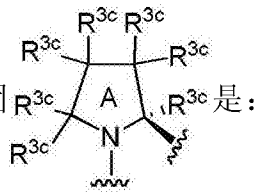
[0525] EE25.实施方案EE1-EE19中任一项的化合物，其中B^3是：

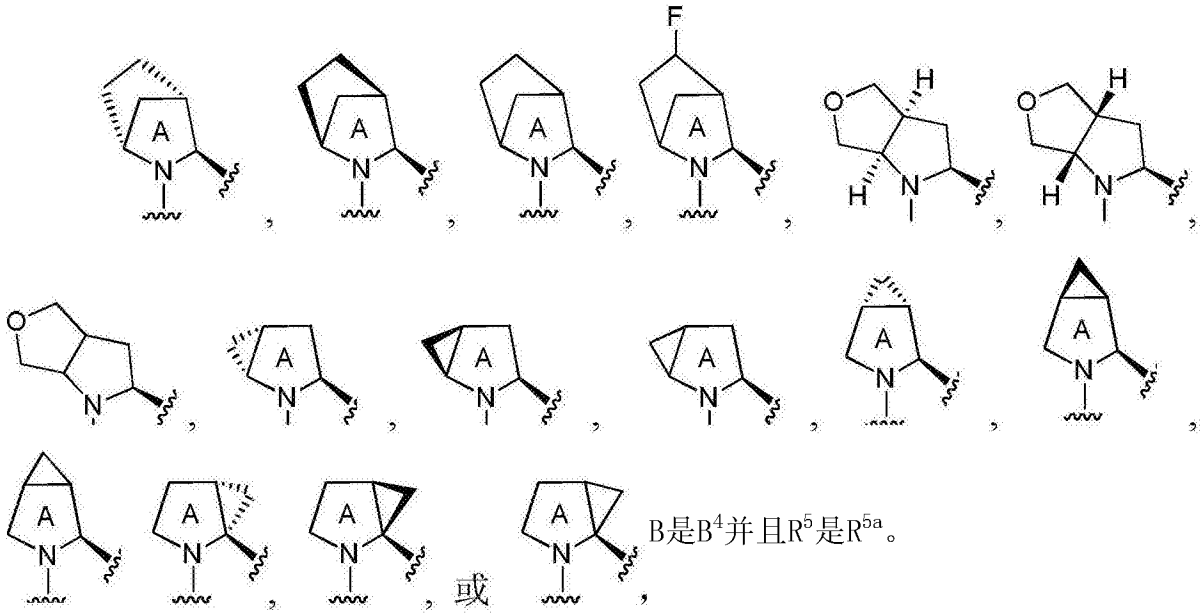
[0526] 

[0527] 其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0528] EE26.实施方案EE1-EE25中任一项的化合物，其中与不同的不相邻碳原子或不同相邻碳原子连接的两个R^{3c}基团组合形成-CH_2-，-CH_2CH_2-或-CH_2OCH_2-接头，其中-CH_2-，-CH_2CH_2-或-CH_2OCH_2-接头任选地被一个或多个独立的卤素基团取代并且其余R^{3c}基团各自是H。

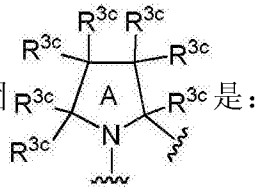
[0529] EE27.实施方案EE1-EE25中任一项的化合物,其中

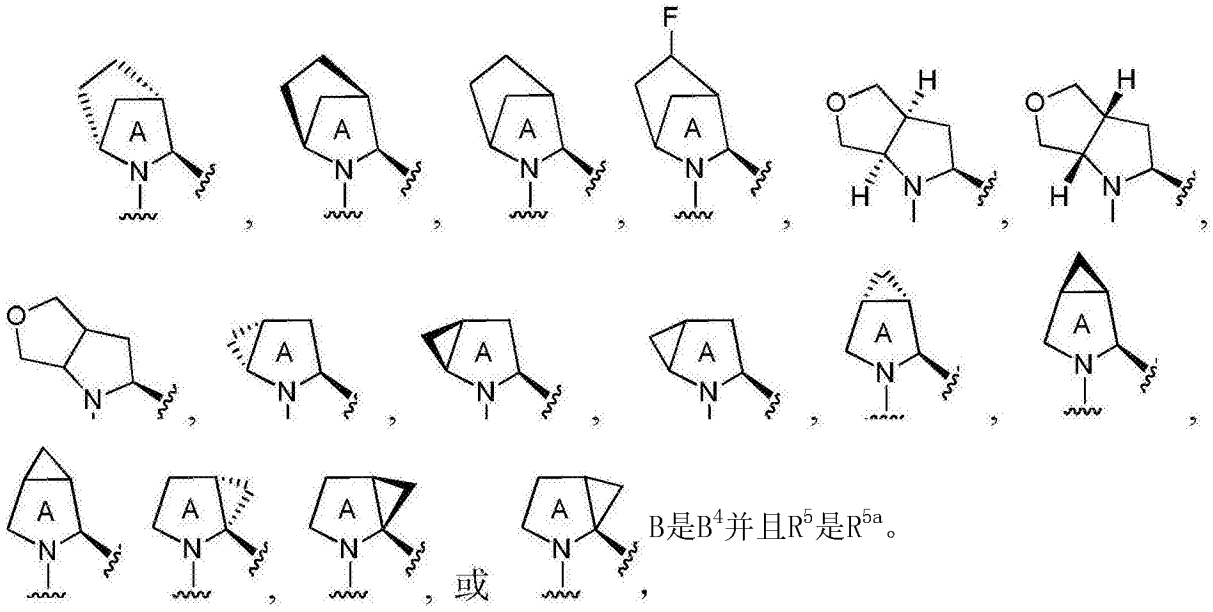
[0530] A基团  是:

[0531] 

B是B^4并且R^5是R^{5a}。

[0532] EE27a.实施方案EE1-EE25中任一项的化合物,其中

[0533] A基团  是:

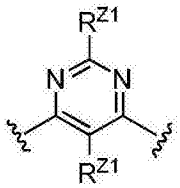
[0534] 

B是B^4并且R^5是R^{5a}。

[0535] EE28.实施方案EE1-EE27中任一项的化合物，其中B^4是吡唑基，三唑基，吡啶基，嘧啶基，或苯基，其中B^4的任意吡唑基，三唑基，吡啶基，嘧啶基，或苯基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

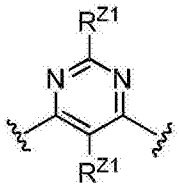
[0536] EE29.实施方案EE1-EE27中任一项的化合物，其中B^4是嘧啶基，其中B^4的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基的基团取代。

[0537] EE30.实施方案EE1-EE27中任一项的化合物，其中B^4是：

[0538] 

[0539] 其中各个R^{Z1}独立地选自氢，卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0540] EE30a.实施方案EE1-EE27中任一项的化合物，其中B^4是：

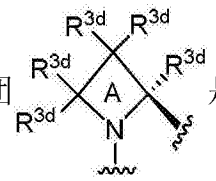
[0541] 

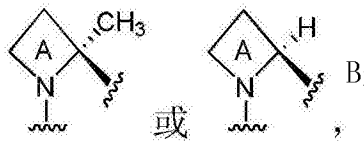
[0542] 其中各个R^{Z1}独立地选自氢，卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基和(C_3-C_7)环烷基。

[0543] EE31.实施方案EE1-EE30中任一项的化合物，其中一个R^{3d}基团是卤素或(C_1-C_6)烷基并且其余R^{3d}基团是H。

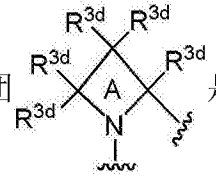
[0544] EE32.实施方案EE1-EE30中任一项的化合物，其中一个R^{3d}基团是甲基并且其余R^{3d}基团是H。

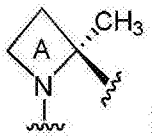
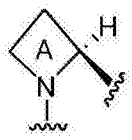
[0545] EE33.实施方案EE1-EE30中任一项的化合物，其中

[0546] A基团  是：

[0547]  B是B^1并且R^5是R^{5a}。

[0548] EE33a.实施方案EE1-EE30中任一项的化合物，其中

[0549] A基团  是：

[0550]  或  ，B是B^1并且R^5是R^{5a}。

[0551] EE34.实施方案EE11，EE12，EE15，EE19，EE22，EE25或EE30中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，卤素，(C_1-C_6)烷基，和(C_3-C_7)环烷基。

[0552] EE35.实施方案EE11，EE12，EE15，EE19，EE22，EE25或EE30中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，氟，氯，甲基，O(CH_3)，-CN，2-(三氟甲基)嘧啶-5-基，-NH(CH_3)，2-甲氧基乙氧基，和环丙基。

[0553] EE35a.实施方案EE11，EE12，EE15，EE19，EE22，EE25或EE30中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}独立地选自H，氟，氯，甲基，三氟甲基，-O(CH_3)，-CN，2-(三氟甲基)嘧啶-5-基，2-(三氟甲基)吡啶-5-基，-NH(CH_3)，2-甲氧基乙氧基，和环丙基。

[0554] EE36.实施方案EE12，EE22或EE30中任一项的化合物，其中各个R^{Z1}是H。

[0555] EE37.实施方案EE1-EE36中任一项的化合物，其中R^4是H。

[0556] EE38.实施方案EE1-EE37中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代。

[0557] EE39.实施方案EE1-EE37中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素和-CN的基团取代。

[0558] EE40.实施方案EE1-EE37中任一项的化合物，其中R^1是苯基或噻吩基，其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟，氯和-CN的基团取代。

[0559] EE41.实施方案EE1-EE37中任一项的化合物，其中R^1是4-氟苯基，3-氟苯基，4-氰基苯基，2-氯噻吩-5-基，3，4，-二氟苯基或3-氟吡啶-5-基。

[0560] EE42.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-；并且R^{5b}是苯基，6-元杂芳基或6-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，6-元杂芳基或6-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$。

[0561] EE42a.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C_6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-，所述-O-(C_1-C_2)烷基-O-与任意R^{5a}基团的两个相邻原子结合；并且R^{5b}是苯基，6-元杂芳基或6-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，6-元杂芳基或6-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)

环烷基，-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)卤代烷基，-OH，-S(C1-C6)烷基，-S(C1-C6)卤代烷基，和NR^6_2。

[0562] EE43.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C6)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，6-元杂芳基，6-元杂环或(C6)环烷基任选地被一个或多个独立地选自(C1-C6)卤代烷基，(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代；并且R^{5b}是苯基，6-元杂芳基或6-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，6-元杂芳基或6-元杂环任选地被一个或多个独立地选自(C1-C6)卤代烷基，(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)卤代烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代。

[0563] EE44.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C1-C6)烷基，(C1-C6)卤代烷基，-CN，(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)烷基-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)卤代烷基，-S(C1-C6)烷基，-S(C1-C6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C1-C2)烷基-O-；并且R^{5b}是苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，6-氮杂螺[2.5]辛-6-基，或8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，6-氮杂螺[2.5]辛-6-基，或8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C1-C6)烷基，(C1-C6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)卤代烷基，-OH，-S(C1-C6)烷基，-S(C1-C6)卤代烷基，和NR^6_2。

[0564] EE44.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C1-C6)烷基，(C1-C6)卤代烷基，-CN，(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)烷基-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)卤代烷基，-S(C1-C6)烷基，-S(C1-C6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C1-C2)烷基-O-，所述-O-(C1-C2)烷基-O-与任意R^{5a}基团的两个相邻原子结合；并且R^{5b}是苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，6-氮杂螺[2.5]辛-6-基，或8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，6-氮杂螺[2.5]辛-6-基，或8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C1-C6)烷基，(C1-C6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)卤代烷基，-OH，-S(C1-C6)烷基，-S(C1-C6)卤代烷基，和NR^6_2。

[0565] EE45.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基任选地被一个或多个独立地选自-F，$-CHF_2$，$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCHF_2$，$-OCF_3$，氧代，$-O-CF_2-O-$，$-OCH_2CH_2OCH_3$，环丙基，或螺环丙基的基团取代；并且R^{5b}是苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，6-氮杂螺[2.5]辛-6-基，或8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基，其中R^{5b}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，6-氮杂螺[2.5]辛-6-基，或8-氮杂

双环[3.2.1]辛-8-基任选地被一个或多个独立地选自-F，$-CHF_2$，$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCH_3$，$-OCHF_2$，$-OCF_3$，-OH，$-NH_2$，$-NHCH_3$，环丙基，或2,2-二氟-螺环丙基的基团取代。

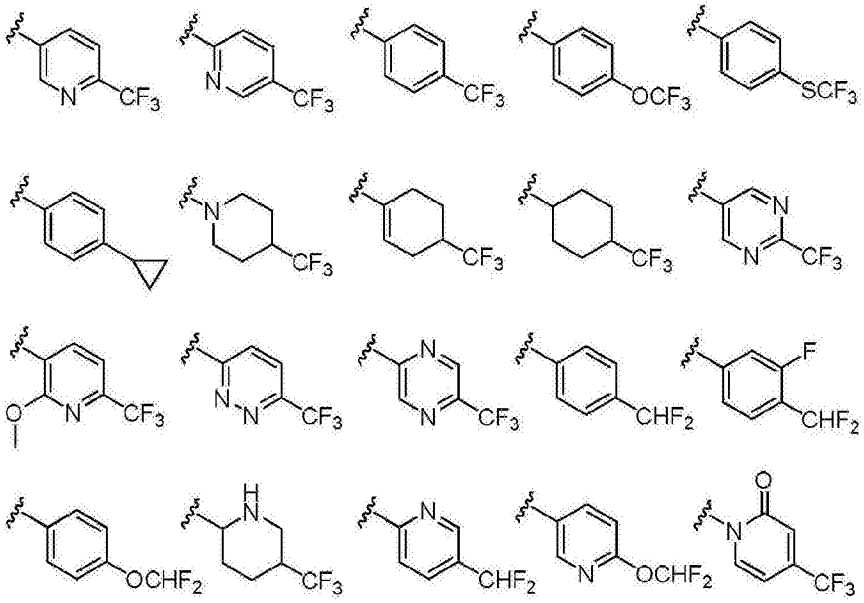
[0566] EE46.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}或R^{5b}是苯基，吡啶基，嘧啶基，哒嗪基，或吡嗪基，其中R^{5a}或R^{5b}的任意苯基，吡啶基嘧啶基，哒嗪基，或吡嗪基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，$-O(C_1-C_6)$烷基，$-O(C_1-C_6)$卤代烷基，$-S(C_1-C_6)$烷基和$-S(C_1-C_6)$卤代烷基的基团取代。

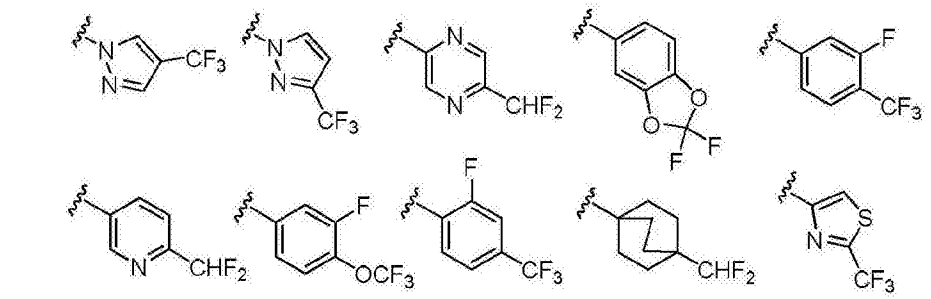
[0567] EE47.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}或R^{5b}是苯基，吡啶基，嘧啶基，哒嗪基，或吡嗪基，其中R^{5a}或R^{5b}的任意苯基，吡啶基，嘧啶基，哒嗪基，或吡嗪基任选地被一个或多个独立地选自(C_1-C_6)卤代烷基，(C_3-C_7)环烷基，$-O(C_1-C_6)$卤代烷基和$-S(C_1-C_6)$卤代烷基的基团取代。

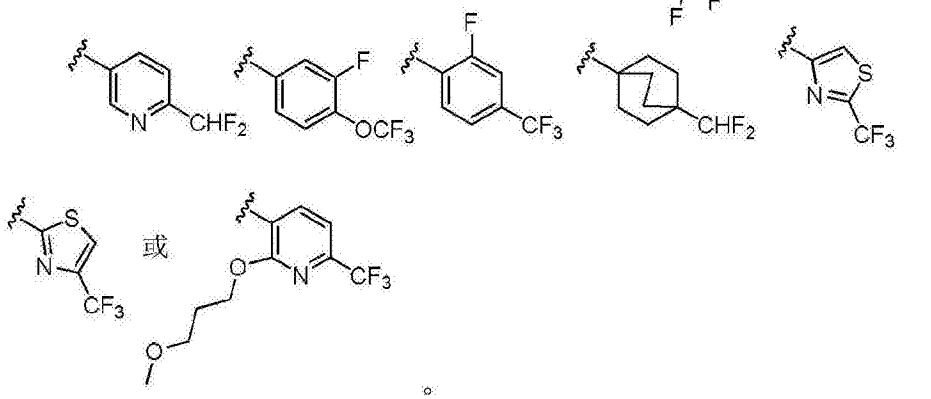
[0568] EE48.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}或R^{5b}是苯基，吡啶基，嘧啶基，哒嗪基，或吡嗪基，其中R^{5a}或R^{5b}的任意苯基，吡啶基嘧啶基，哒嗪基，或吡嗪基任选地被一个或多个独立地选自-F，$-CHF_2$，$-CF_3$，$-SCF_3$，$-OCF_3$或环丙基的基团取代。

[0569] EE49.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物，其中R^{5a}是

[0570]



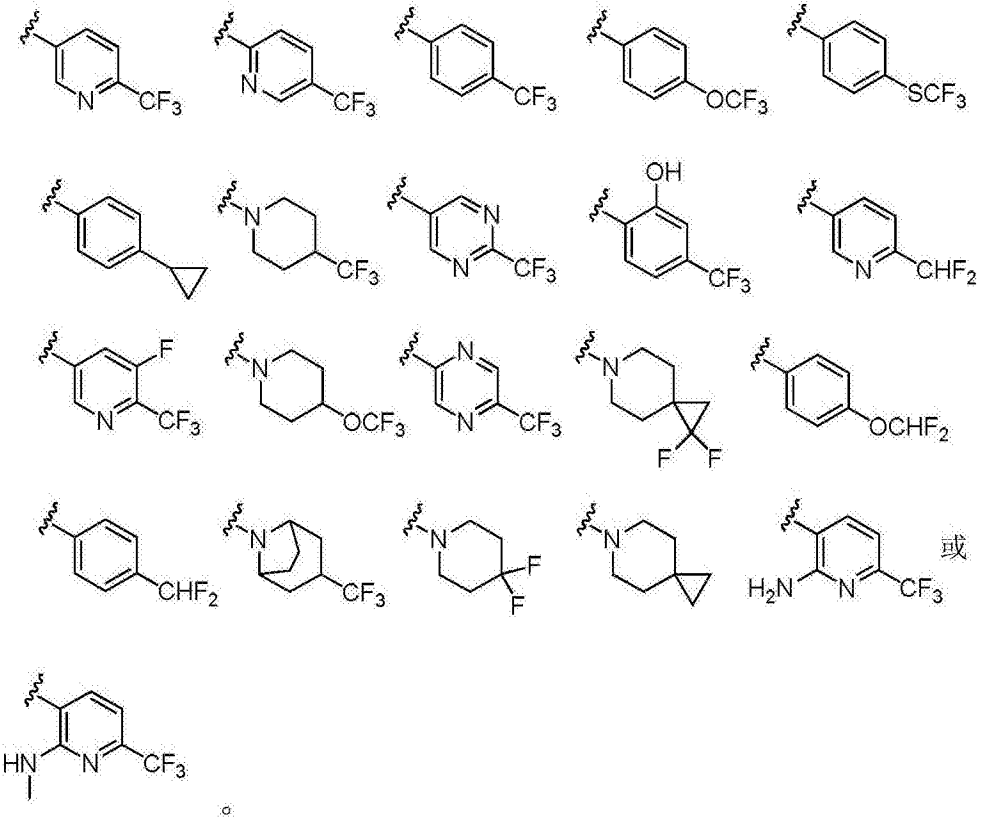




或

。

[0571] EE50.实施方案EE1-EE41中任一项的化合物,其中R^{5b}是



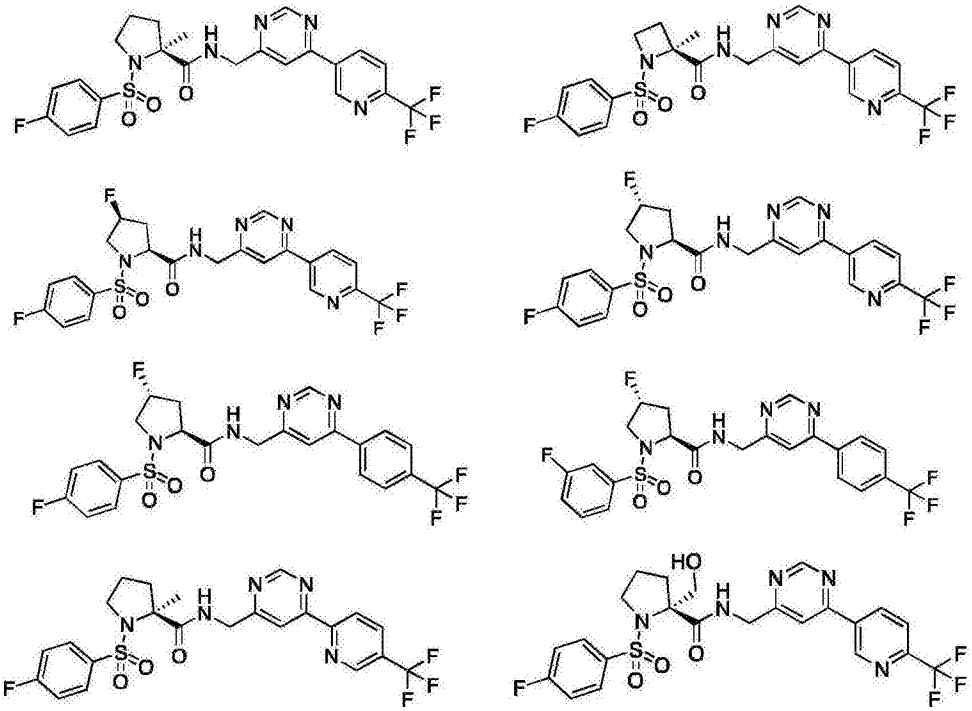
[0572]

或

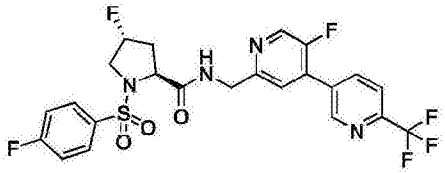
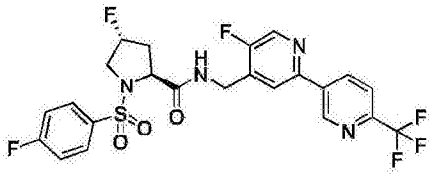
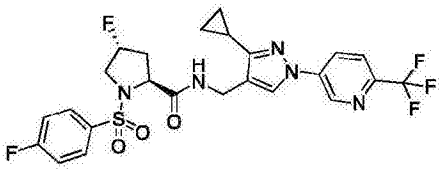
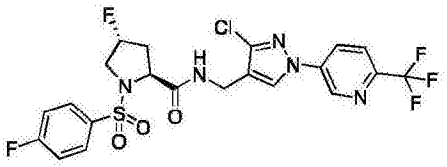
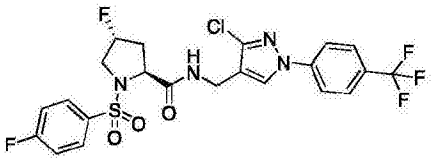
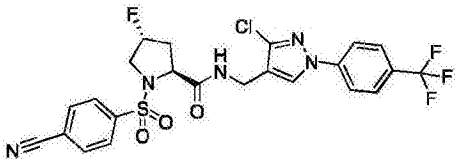
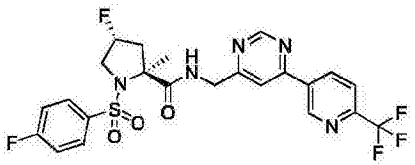
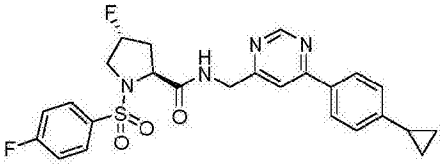
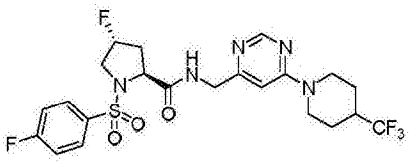
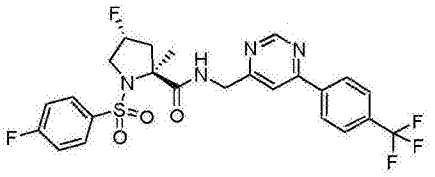
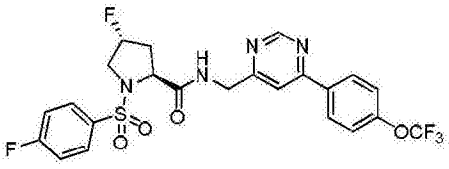
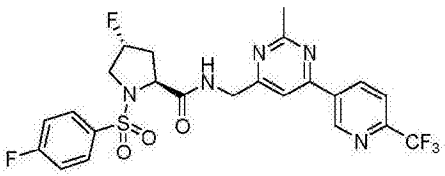
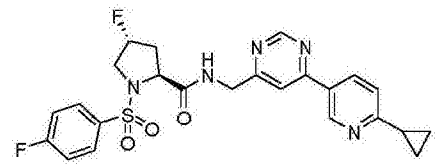
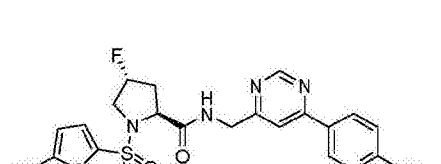
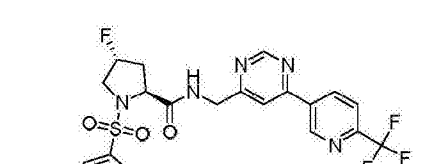
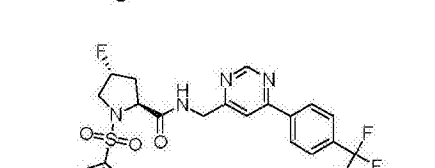
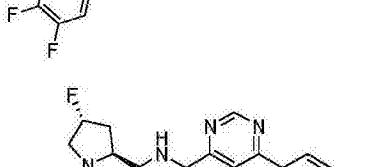
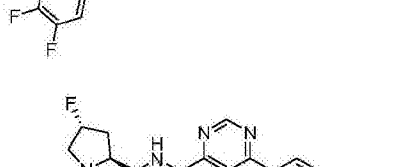
。

[0573] EE51.根据实施方案EE1的化合物,其是:

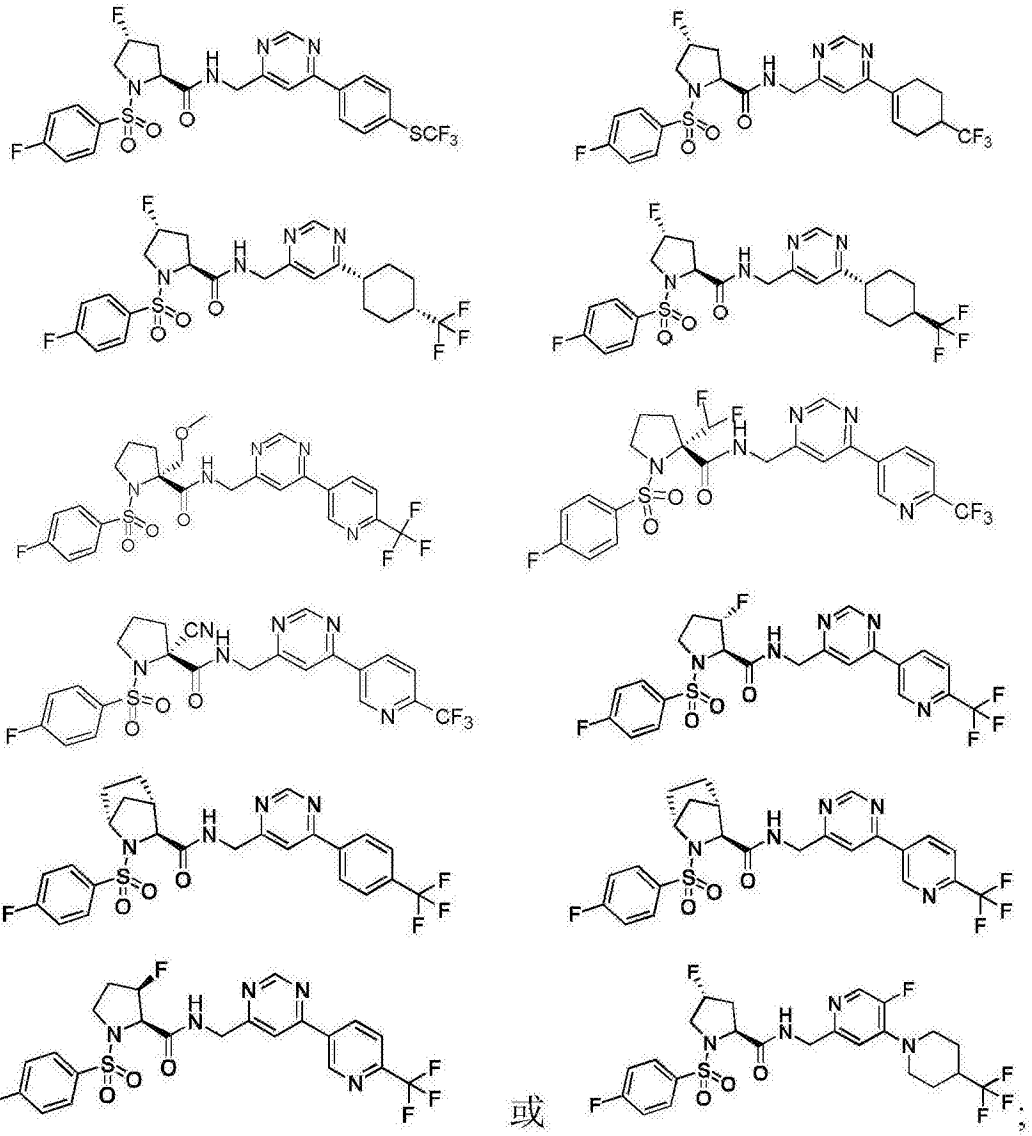
[0574]



[0575]



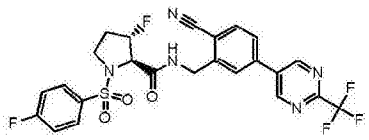
[0576] 

[0577] 或其盐或药用盐。

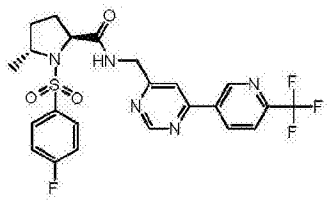
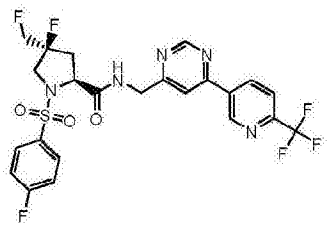
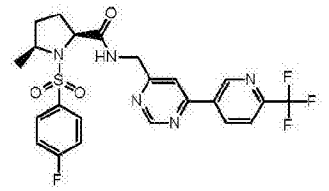
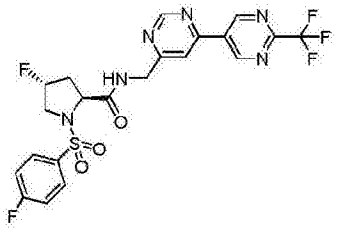
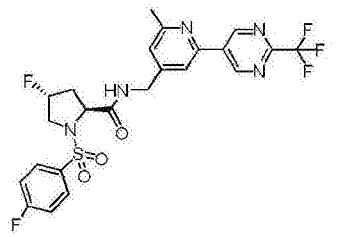
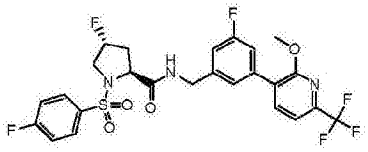
[0578] EE52.根据实施方案EE1的化合物,其选自下表2中的化合物或其盐或药用盐:

[0579] 表2

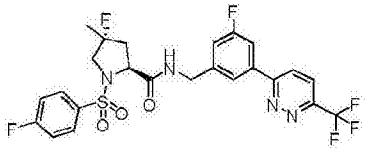
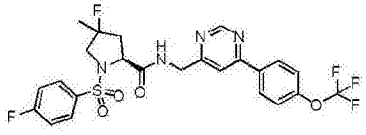
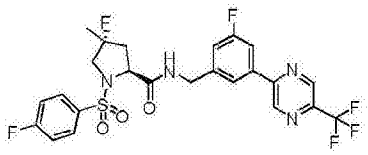
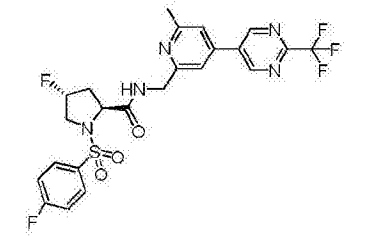
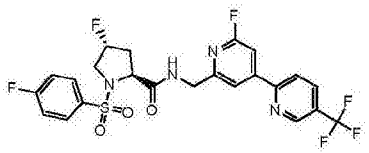
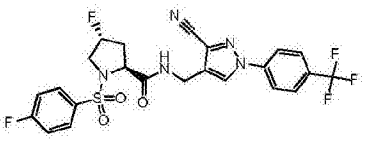
[0580]

实例编号	通过 ChemDraw 的化学名称	结构
38	(2R,3S)-N-[[2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡	

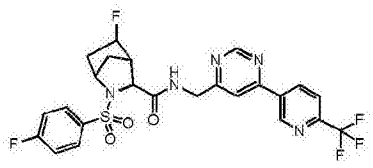
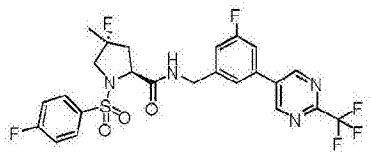
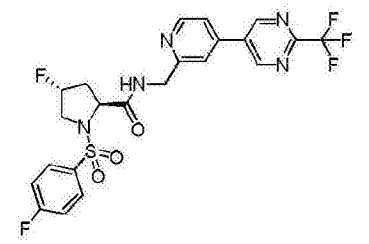
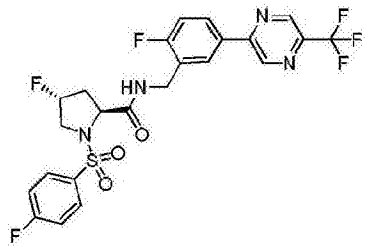
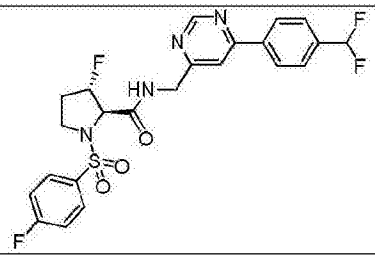
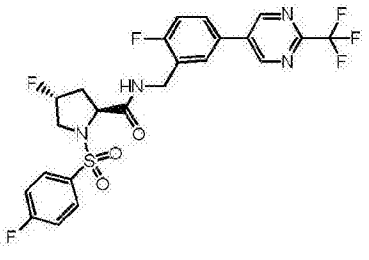
[0581]

	咯烷-2-甲酰胺	
39	(2S,5R)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
40	(2S,4S)-4-氟-4-(氟甲基)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
41	(2S,5S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
42	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
43	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
44	(2S,4R)-4-氟-N-[[3-氟-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

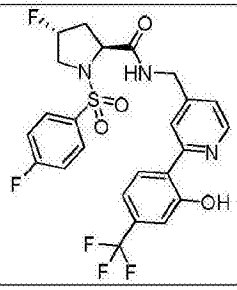
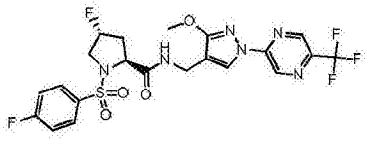
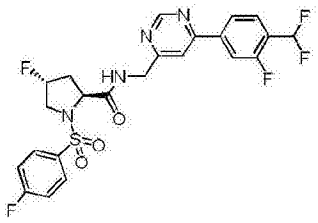
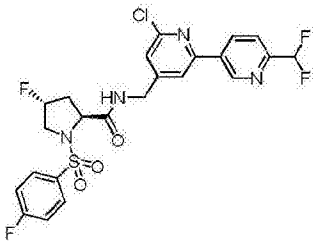
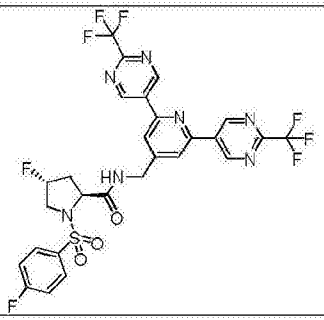
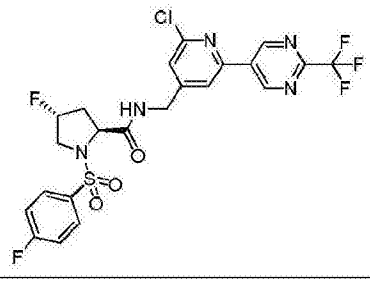
[0582]

45	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]苯基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	
46	(2S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-N-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
47	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	
48	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
49	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-氟-4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
50	(2S,4R)-N-[[3-氰基-1-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

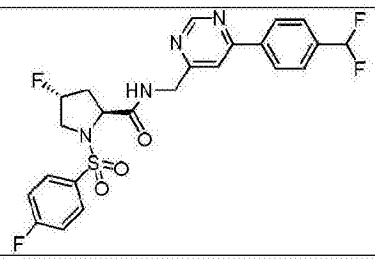
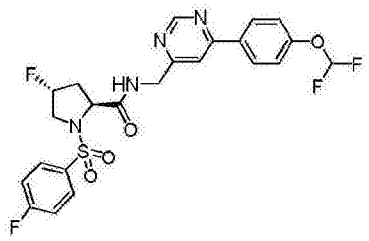
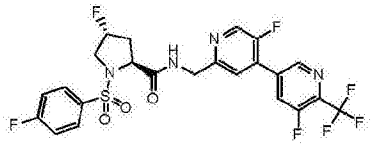
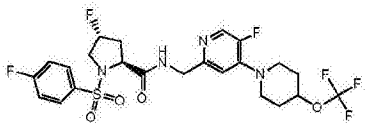
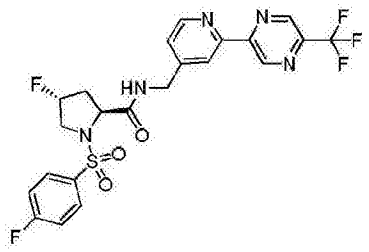
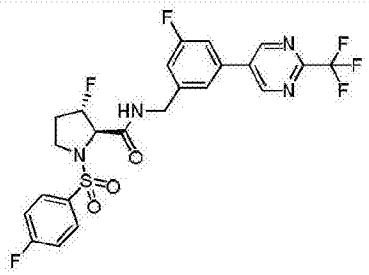
[0583]

51	5-氟-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺	
52	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	
53	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
54	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
55	(2R,3S)-N-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
56	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

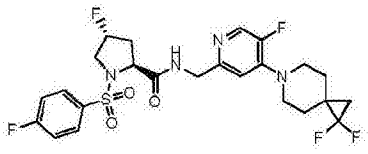
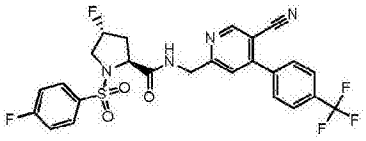
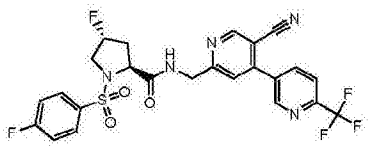
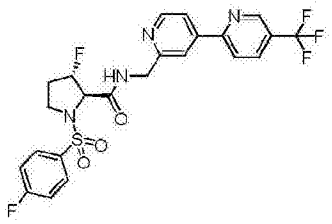
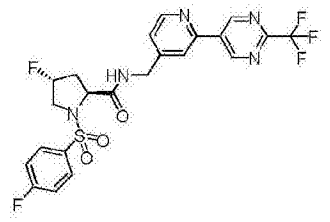
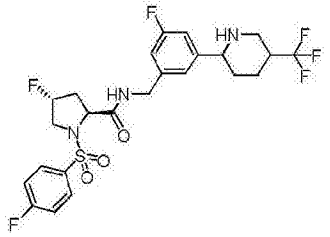
[0584]

57	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
58	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
59	(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲基)-3-氟-苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
60	(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
61	(2S,4R)-N-[[2,6-双[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
62	(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

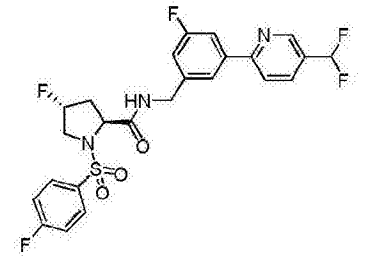
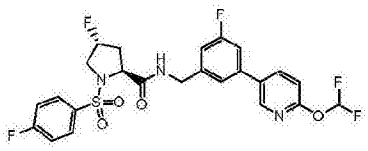
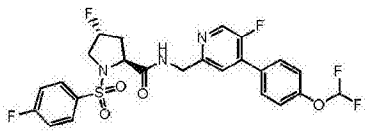
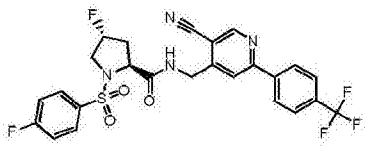
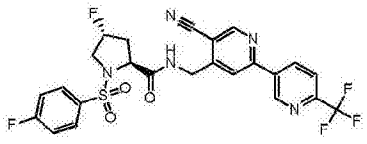
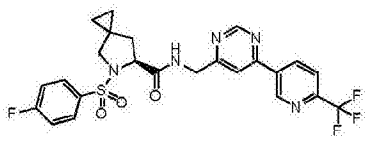
[0585]

63	(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
64	(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
65	(2S,4R)-4-氟-N-[[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
66	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
67	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
68	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

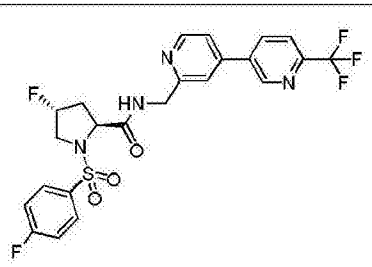
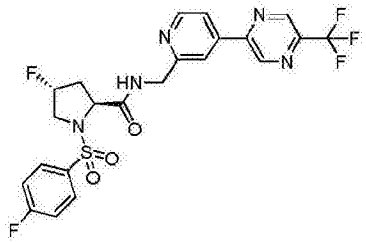
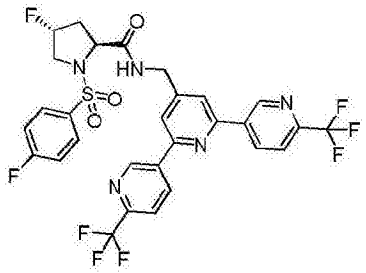
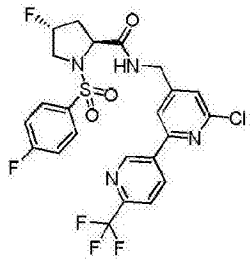
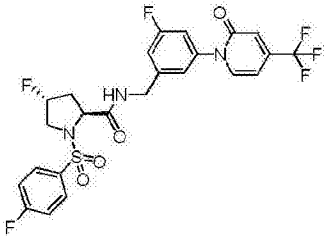
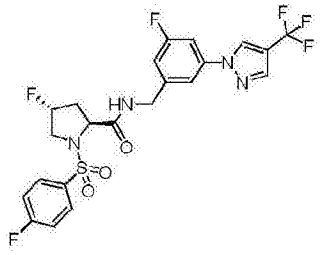
[0586]

69	(2S,4R)-N-[[4-(2,2-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
70	(2S,4R)-N-[[5-氰基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
71	(2S,4R)-N-[[5-氰基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
72	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
73	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
74	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)-2-哌啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

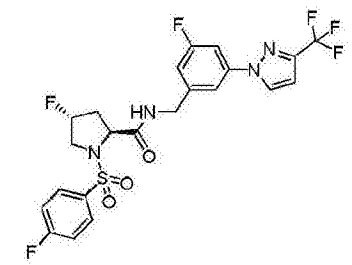
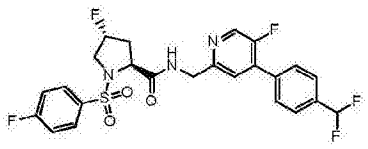
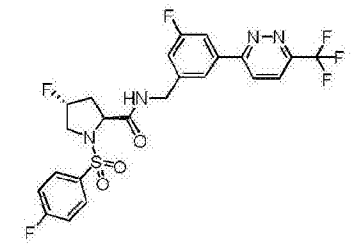
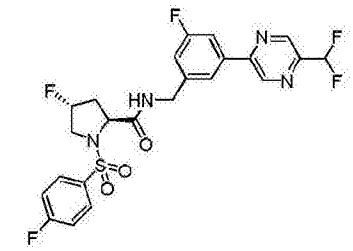
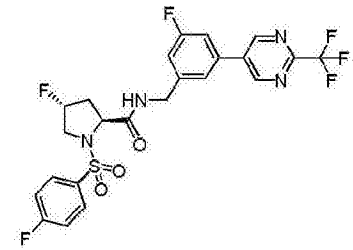
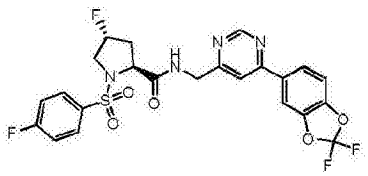
[0587]

75	(2S,4R)-N-[[3-[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
76	(2S,4R)-N-[[3-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
77	(2S,4R)-N-[[4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
78	(2S,4R)-N-[[5-氰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
79	(2S,4R)-N-[[5-氰基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
80	(6S)-5-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺	

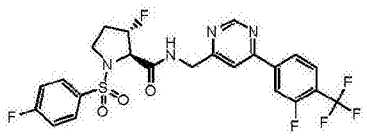
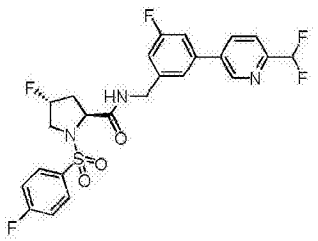
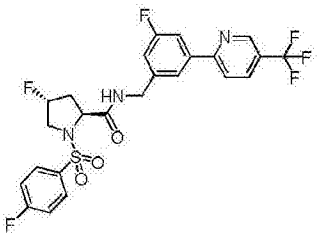
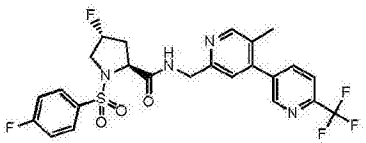
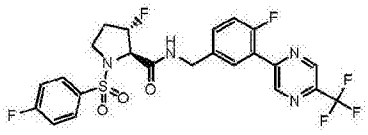
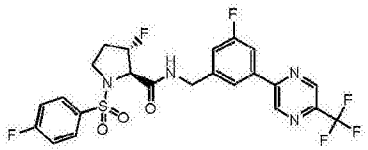
[0588]

81	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
82	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
83	(2S,4R)-N-[[2,6-双[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
84	(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
85	(2S,4R)-4-氟-N-[[3-氟-5-[2-氧代-4-(三氟甲基)-1-吡啶基]苯基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
86	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

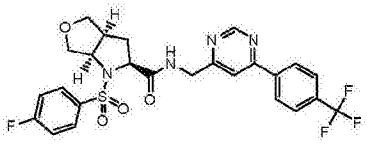
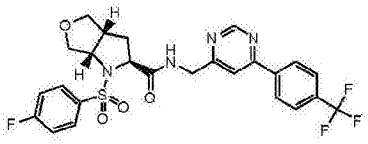
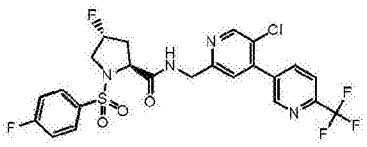
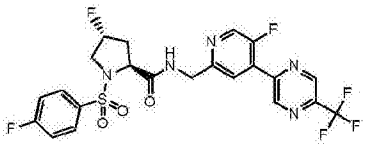
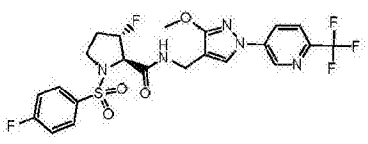
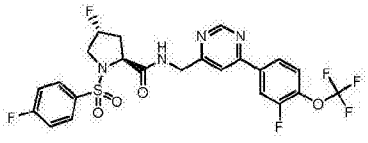
[0589]

87	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
88	(2S,4R)-N-[[4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
89	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
90	(2S,4R)-N-[[3-[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
91	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
92	(2S,4R)-N-[[6-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

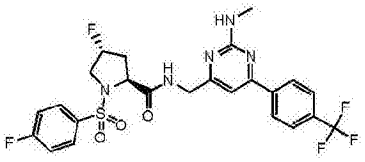
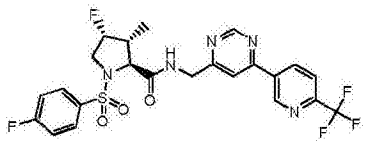
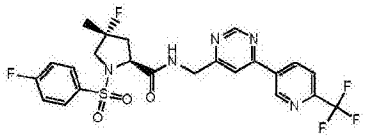
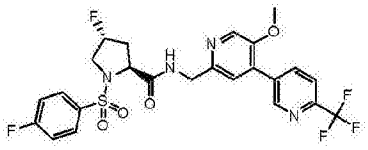
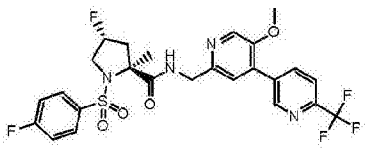
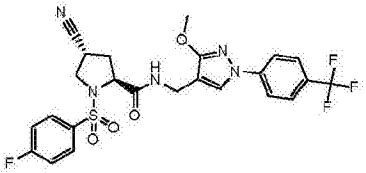
[0590]

93	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
94	(2S,4R)-N-[[3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
95	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
96	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
97	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
98	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

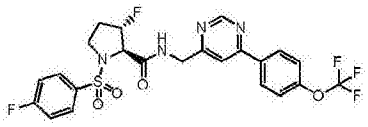
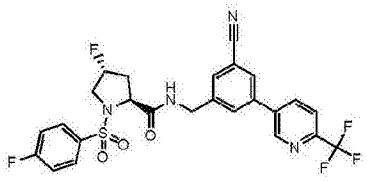
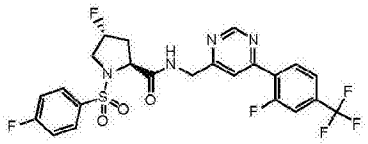
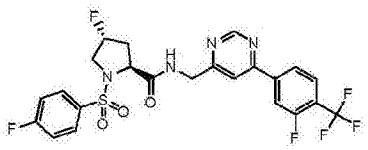
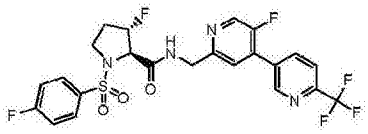
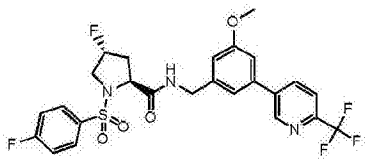
[0591]

99	(2S,3aS,6aR)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺	
100	(2S,3aR,6aS)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺	
101	(2S,4R)-N-[[5-氯-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
102	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
103	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
104	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-	

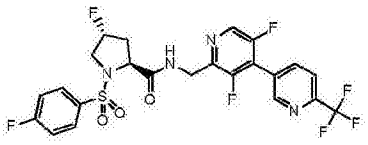
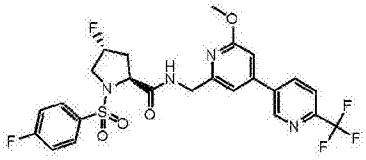
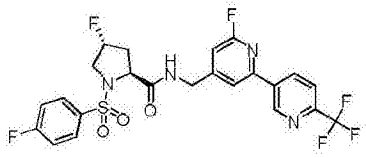
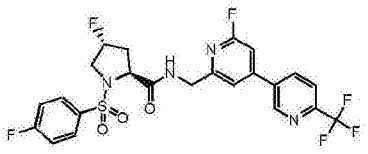
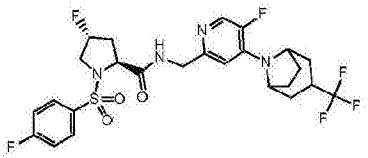
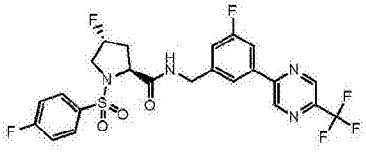
[0592]

	甲酰胺	
105	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-(甲基氨基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
106	(2S,3R,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-3-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
107	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
108	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
109	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	
110	(2S,4R)-4-氰基-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

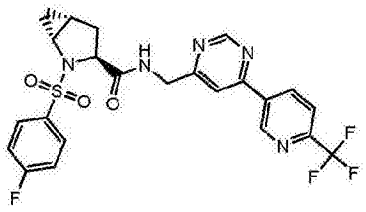
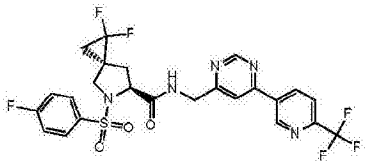
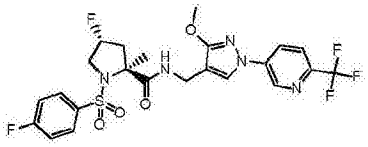
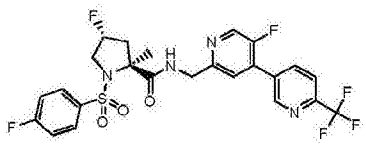
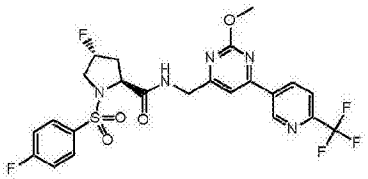
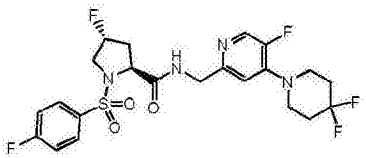
[0593]

111	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
112	(2S,4R)-N-[[3-氰基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
113	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
114	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
115	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
116	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

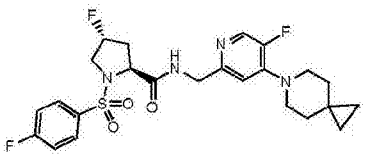
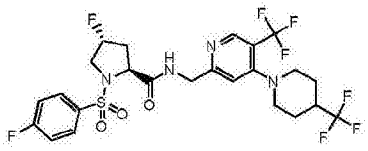
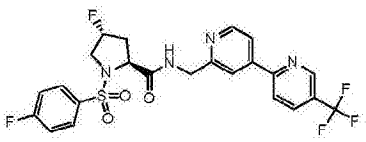
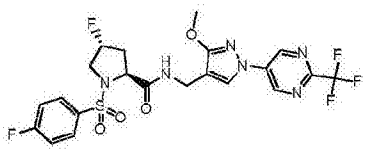
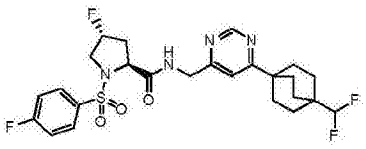
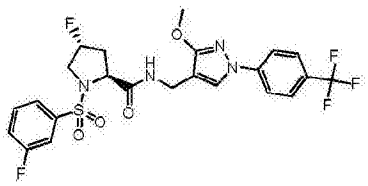
[0594]

117	(2S,4R)-N-[[3,5-二氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
118	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
119	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
120	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
121	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
122	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

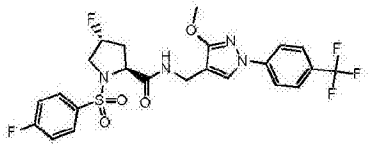
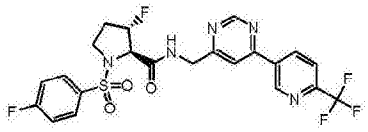
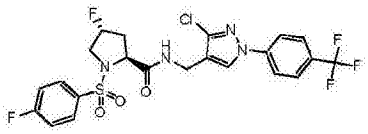
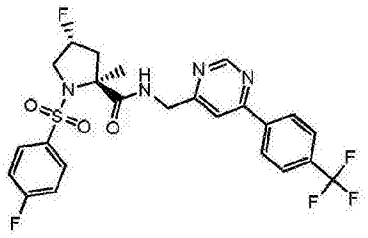
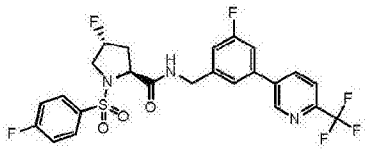
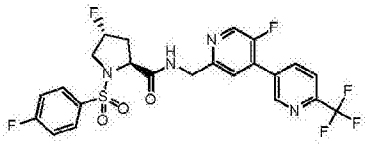
[0595]

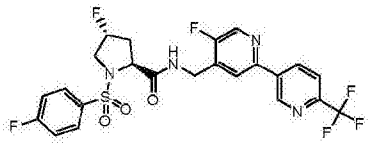
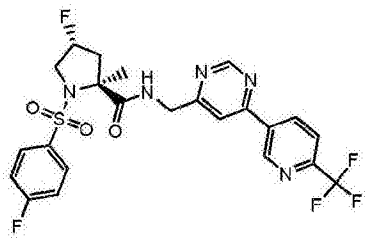
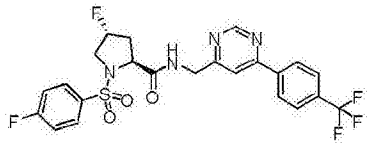
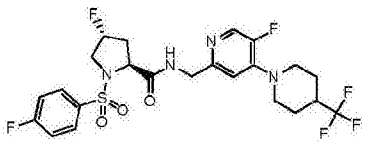
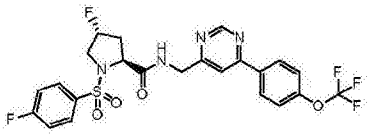
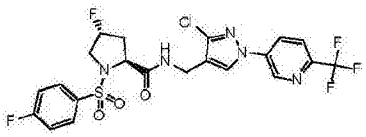
123	(1R,3S,5R)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺	
124	(3R,6S)-2,2-二氟-5-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺	
125	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	
126	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	
127	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲氧基-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
128	(2S,4R)-N-[[4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

[0596]

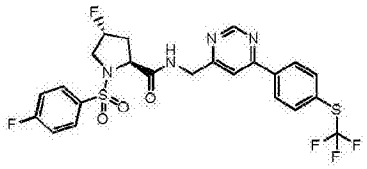
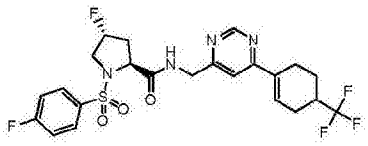
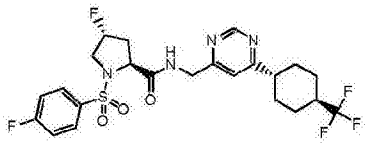
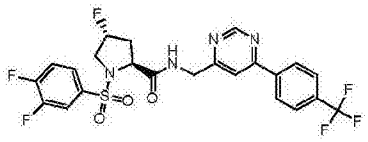
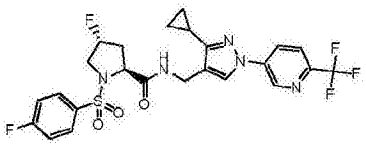
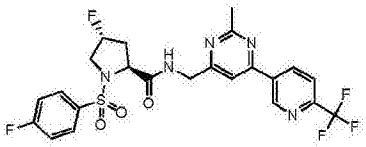
129	(2S,4R)-N-[[4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
130	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
131	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
132	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
133	(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲基)-1-双环[2.2.2]辛基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
134	(2S,4R)-4-氟-1-(3-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

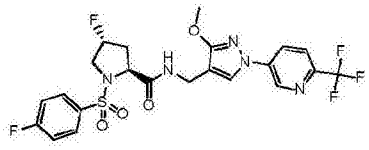
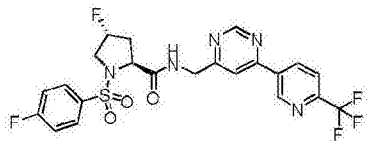
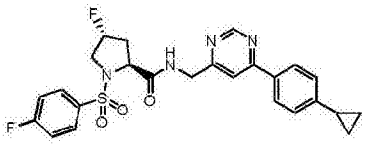
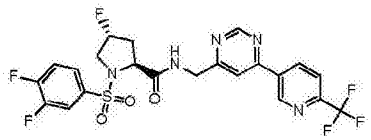
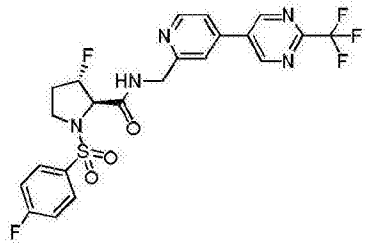
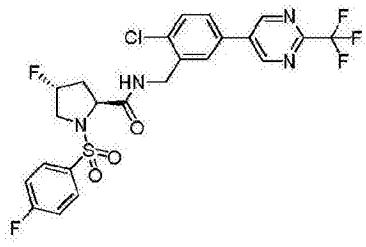
[0597]

135	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
136	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
137	(2S,4R)-N-[[3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
138	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-2-甲基-N-[[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
139	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
140	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

	141	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
	142	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-2-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
	143	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
[0598]	144	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
	145	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
	146	(2S,4R)-N-[[3-氯-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

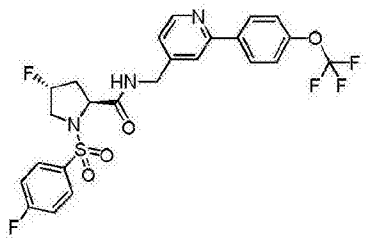
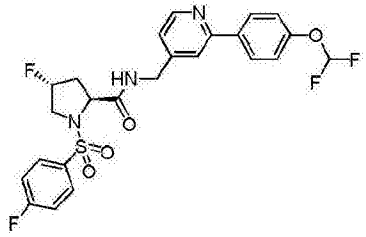
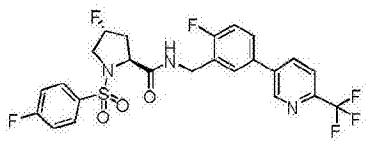
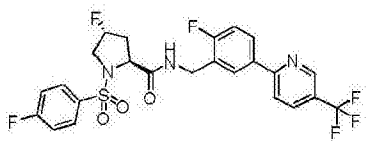
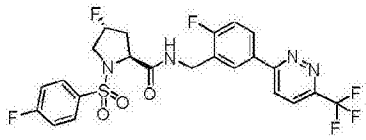
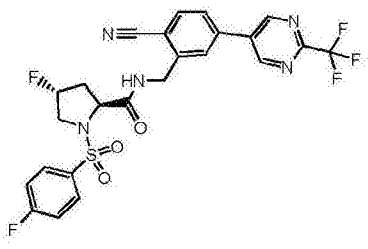
[0599]

147	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲硫基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
148	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
149	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲基)环己基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
150	(2S,4R)-1-(3,4-二氟苯基)磺酰基-4-氟-N-[[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
151	(2S,4R)-N-[[3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
152	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

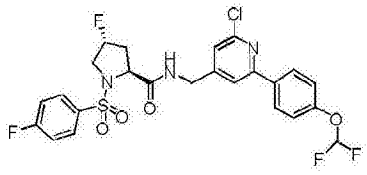
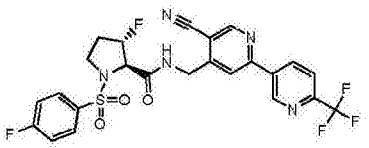
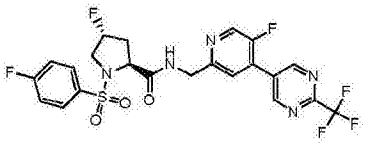
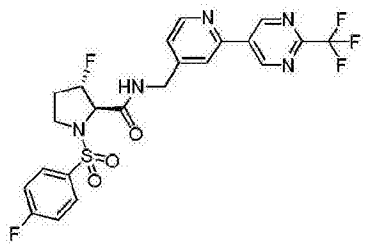
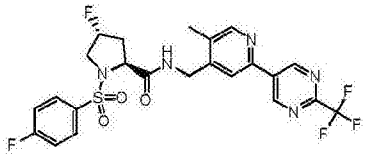
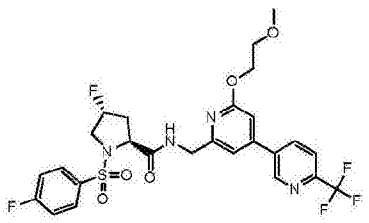
153	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
154	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
155	(2S,4R)-N-[[6-(4-环丙基苯基)嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
156	(2S,4R)-1-(3,4-二氟苯基)磺酰基-4-氟-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
157	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
158	(2S,4R)-N-[[2-氯-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

[0600]

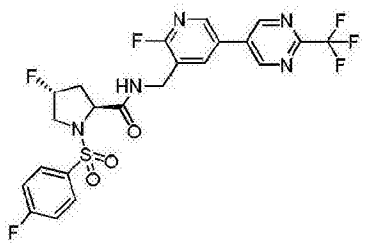
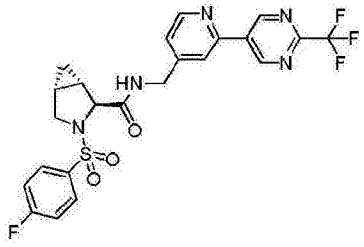
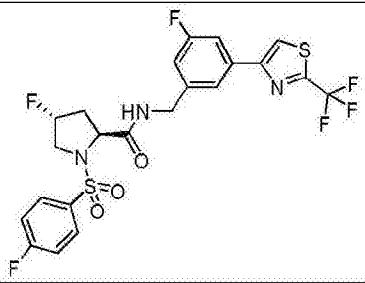
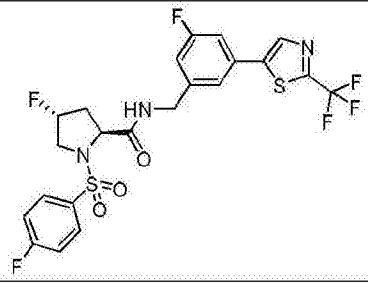
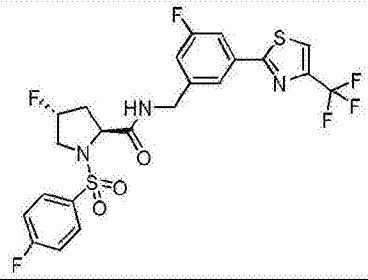
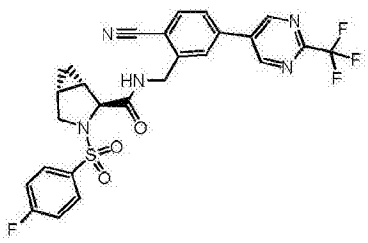
[0601]

159	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
160	(2S,4R)-N-[[2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
161	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
162	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
163	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
164	(2S,4R)-N-[[2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	

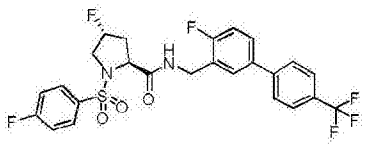
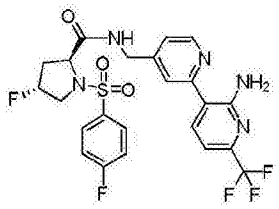
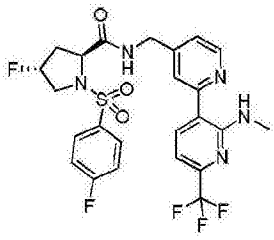
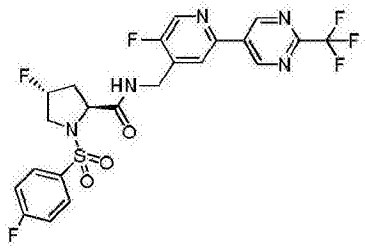
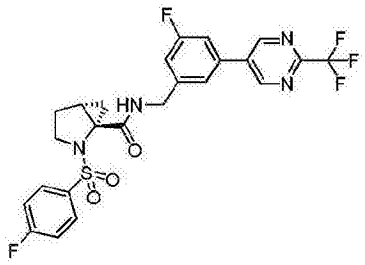
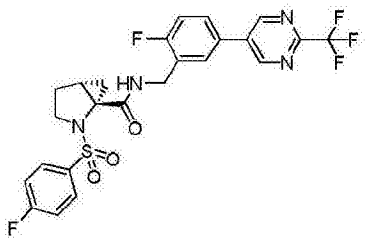
[0602]

165	(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
166	(2R,3S)-N-[[5-氰基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
167	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
168	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
169	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
170	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

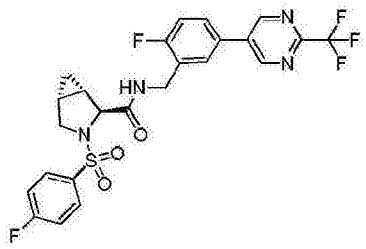
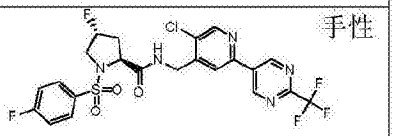
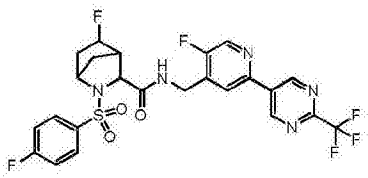
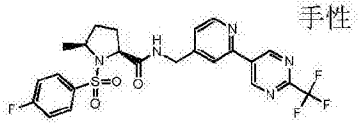
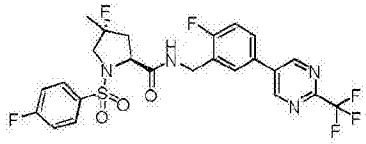
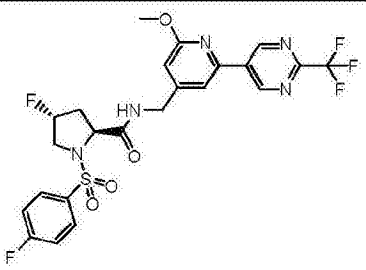
[0603]

171	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
172	(1R,4S,5S)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺	
173	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)噻唑-4-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
174	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
175	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
176	(1S,2S,5R)-N-[[2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-(4-氟苯基)磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺	

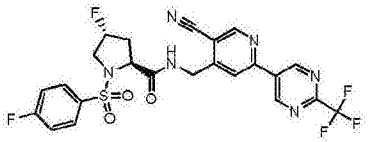
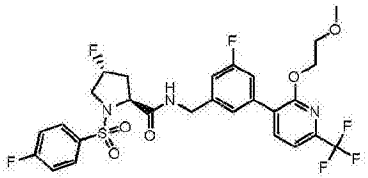
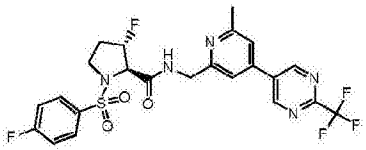
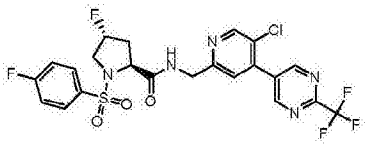
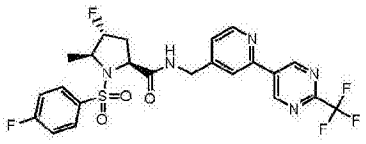
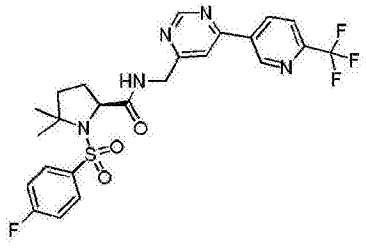
[0604]

177	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
178	(2S,4R)-N-[[2-[2-氨基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
179	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(甲基氨基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
180	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
181	(1R,5S)-4-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氮杂双环[3.1.0]己烷-5-甲酰胺	
182	(1R,5S)-4-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氮杂双环[3.1.0]己烷-5-甲酰胺	

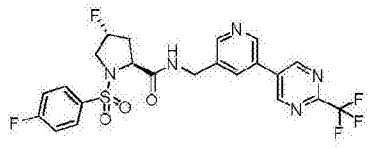
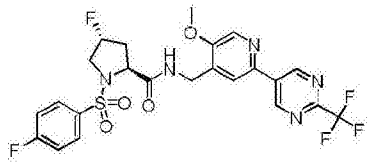
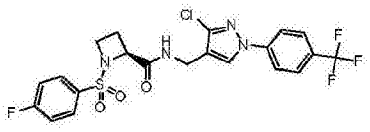
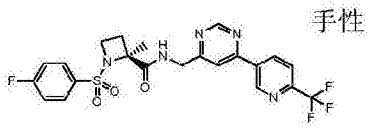
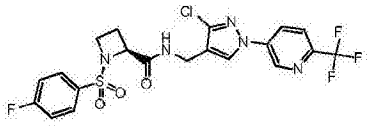
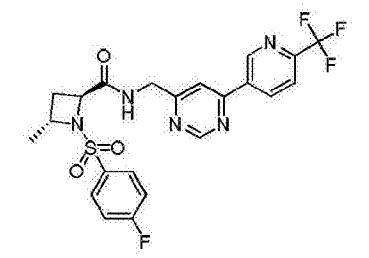
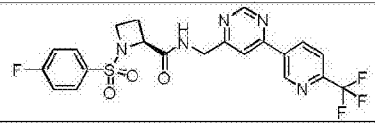
[0605]

183	(1S,2S,5R)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺	
184	(2S,4R)-N-[[5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	 手性
185	5-氟-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺	
186	(2S,5S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	 手性
187	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺	
188	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

[0606]

189	(2S,4R)-N-[[5-氰基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
190	(2S,4R)-4-氟-N-[[3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
191	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
192	(2S,4R)-N-[[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	
193	(2S,4R,5S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-5-甲基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
194	(2S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5,5-二甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	

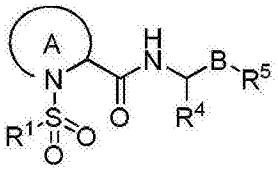
[0607]

195	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
196	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	
197	(2S)-N-[[3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-氮杂环丁烷-2-甲酰胺	
198	(2S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-2-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]氮杂环丁烷-2-甲酰胺	手性 
199	(2S)-N-[[3-氯-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑-4-基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-氮杂环丁烷-2-甲酰胺	
200	(2S,4R)-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]氮杂环丁烷-2-甲酰胺	
201	(2S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-	

[0608]

	吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]氮杂环丁烷-2-甲酰胺	

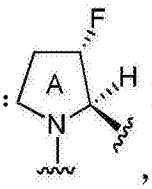
[0609] EE53.式II的化合物:

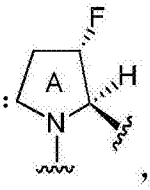
[0610] 

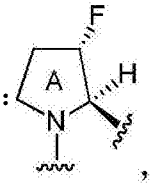
II

[0611] 其中:

[0612] B是B^2,B^3,或B^5;

[0613] (1)A基团是:  ,B是B^2并且R^5是R^{5b};

[0614] (2)A基团是:  ,B是B^3并且R^5是R^{5a};

[0615] (3)A基团是:  ,B是B^5并且R^5是R^{5a};

[0616] B^2是吡啶基,其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基,(C_3-C_7)环烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,和6-元杂芳基的基团取代,其中任意6-元杂芳基是任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代;

[0617] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基,其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基,(C_3-C_7)环烷基,-CN,和$NR^6{}_2$的基团取代,并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时,则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基;

[0618] B^5是苯基,所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN,卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-O(C_1-C_6)烷基,和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;

[0619] R^1是苯基,5-元杂芳基或6-元杂芳基,其中R^1的任意苯基,5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素,-CN,(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;

[0620] R^4是H,(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基;

[0621] R^{5a}是苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基,4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基,其中R^{5a}的任意苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基,4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或

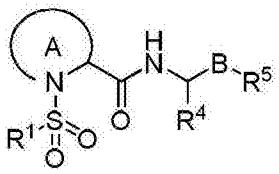
多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-；

[0622] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7，或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0623] R^6是H或(C_1-C_6)烷基；

[0624] 或其药用盐。

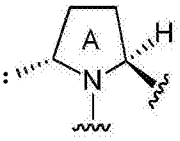
[0625] EE54.式II的化合物：

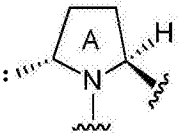
[0626] 

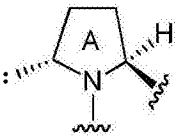
[0627] II

[0628] 其中：

[0629] B是B^2，B^3，或B^5；

[0630] (1)A基团是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；

[0631] (2)A基团是：  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0632] (3)A基团是：  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}；

[0633] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0634] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0635] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0636] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0637] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

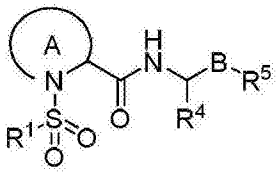
[0638] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-；

[0639] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7，或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0640] R^6是H或(C_1-C_6)烷基；

[0641] 或其药用盐。

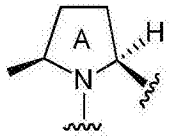
[0642] EE55.式II的化合物：

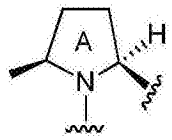
[0643] 

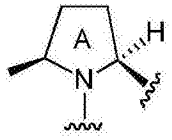
II

[0644] 其中：

[0645] B是B^2，B^3，或B^5；

[0646] (1)A基团是：  B是B^2并且R^5是R^{5b}；

[0647] (2)A基团是：  B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0648] (3)A基团是：  B是B^5并且R^5是R^{5a}；

[0649] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0650] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团任选地取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0651] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0652] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0653] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

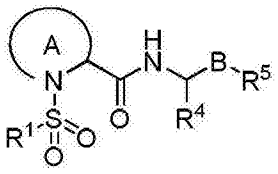
[0654] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-；

[0655] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7，或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0656] R^6是H或(C_1-C_6)烷基；

[0657] 或其药用盐。

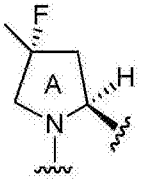
[0658] EE56.式II的化合物：

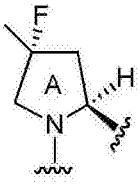
[0659] 

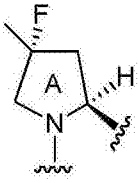
II

[0660] 其中：

[0661] B是B^2，B^3，或B^5；

[0662] (1)A基团是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；

[0663] (2)A基团是：  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0664] (3)A基团是：  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}；

[0665] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0666] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0667] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0668] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0669] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

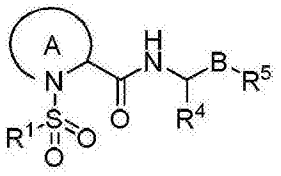
[0670] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-；

[0671] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7，或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0672] R^6是H或(C_1-C_6)烷基；

[0673] 或其药用盐。

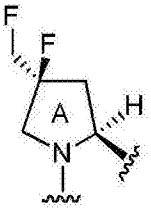
[0674] EE57.式II的化合物：

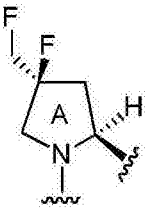
[0675] 

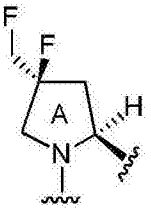
II

[0676] 其中：

[0677] B是B^2，B^3，或B^5；

[0678] (1)A基团是：  B是B^2并且R^5是R^{5b}；

[0679] (2)A基团是：  B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0680] (3)A基团是：  B是B^5并且R^5是R^{5a}；

[0681] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0682] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0683] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0684] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0685] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

[0686] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S

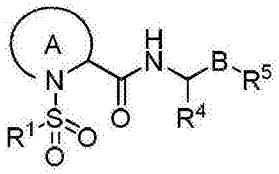
(C1-C6)卤代烷基,氧代,和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C1-C2)烷基-O-;

[0687] R^{5b}是苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环,其中R^{5b}的任意苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基或4,6,7,或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C1-C6)烷基,(C1-C6)卤代烷基,-CN,任选地被一个或多个卤素取代的(C3-C7)环烷基,-O(C1-C6)烷基,-O(C1-C6)卤代烷基,-OH,-S(C1-C6)烷基,-S(C1-C6)卤代烷基,和$NR^6{}_2$的基团取代,并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素,(C1-C6)烷基,(C1-C6)卤代烷基,-CN,(C3-C7)环烷基,-O(C1-C6)烷基,-O(C1-C6)卤代烷基,-S(C1-C6)烷基和-S(C1-C6)卤代烷基的基团取代;并且

[0688] R^6是H或(C1-C6)烷基;

[0689] 或其药用盐。

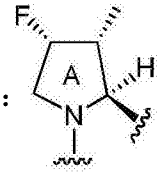
[0690] EE58.式II的化合物:

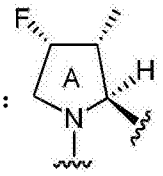
[0691] 

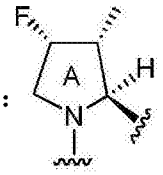
II

[0692] 其中:

[0693] B是B^2,B^3,或B^5;

[0694] (1)A基团是:  B是B^2并且R^5是R^{5b};

[0695] (2)A基团是:  B是B^3并且R^5是R^{5a};

[0696] (3)A基团是:  B是B^5并且R^5是R^{5a};

[0697] B^2是吡啶基,其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C1-C6)烷基,-O(C1-C6)烷基,-O(C1-C6)烷基-O(C1-C6)烷基,(C3-C7)环烷基,(C1-C6)卤代烷基,-CN,和6-元杂芳基的基团取代,其中任意6-元杂芳基是任选地被一个或多个(C1-C6)烷基或(C1-C6)卤代烷基取代;

[0698] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基,其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C1-C6)烷基,-O(C1-C6)烷基,(C3-C7)环烷基,-CN,和$NR^6{}_2$的基团取代,并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时,则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基;

[0699] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0700] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0701] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

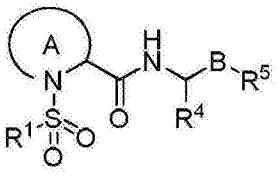
[0702] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-；

[0703] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7，或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0704] R^6是H或(C_1-C_6)烷基；

[0705] 或其药用盐。

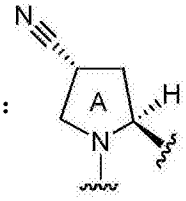
[0706] EE59.式II的化合物：

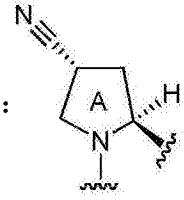
[0707] 

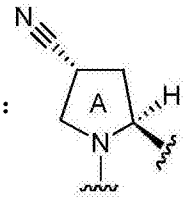
II

[0708] 其中：

[0709] B是B^2，B^3，或B^5；

[0710] (1)A基团是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；

[0711] (2)A基团是：  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0712] (3)A基团是：  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}；

[0713] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基是任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0714] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0715] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0716] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0717] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

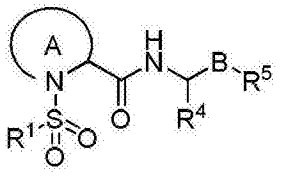
[0718] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-；

[0719] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4，6，7，或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-OH，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，和$NR^6{}_2$，并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；并且

[0720] R^6是H或(C_1-C_6)烷基；

[0721] 或其药用盐。

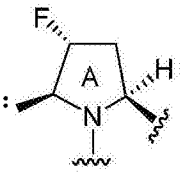
[0722] EE60.式II的化合物：

[0723] 

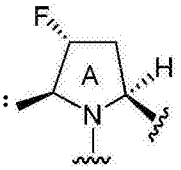
II

[0724] 其中：

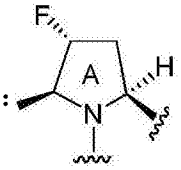
[0725] B是B^2,B^3,或B^5;

[0726] (1)A基团是:  B是B^2并且R^5是R^{5b};

,

[0727] (2)A基团是:  B是B^3并且R^5是R^{5a};

,

[0728] (3)A基团是:  B是B^5并且R^5是R^{5a};

,

[0729] B^2是吡啶基,其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基,(C_3-C_7)环烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,和6-元杂芳基的基团取代,其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代;

[0730] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基,其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基,(C_3-C_7)环烷基,-CN,和$NR^6{}_2$的基团取代,并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时,则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基;

[0731] B^5是苯基,所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN,卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-O(C_1-C_6)烷基,和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;

[0732] R^1是苯基,5-元杂芳基或6-元杂芳基,其中R^1的任意苯基,5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素,-CN,(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;

[0733] R^4是H,(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基;

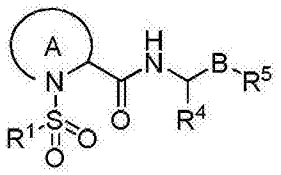
[0734] R^{5a}是苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基,4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基,其中R^{5a}的任意苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基,4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基,-S(C_1-C_6)卤代烷基,氧代,和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-;

[0735] R^{5b}是苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环,其中R^{5b}的任意苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基或4,6,7,或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-OH,-S(C_1-C_6)烷基,-S(C_1-C_6)卤代烷基,和$NR^6{}_2$,并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;并且

[0736] R^6是H或(C_1-C_6)烷基；

[0737] 或其药用盐。

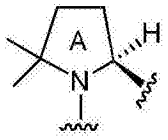
[0738] EE61.式II的化合物：

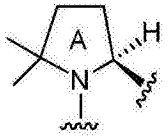
[0739] 

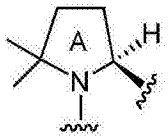
II

[0740] 其中：

[0741] B是B^2，B^3，或B^5；

[0742] (1)A基团是：  ，B是B^2并且R^5是R^{5b}；

[0743] (2)A基团是：  ，B是B^3并且R^5是R^{5a}；

[0744] (3)A基团是：  ，B是B^5并且R^5是R^{5a}；

[0745] B^2是吡啶基，其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，和6-元杂芳基的基团取代，其中任意6-元杂芳基任选地被一个或多个(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代；

[0746] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基，其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基，(C_3-C_7)环烷基，-CN，和$NR^6{}_2$的基团取代，并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时，则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基；

[0747] B^5是苯基，所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN，卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-O(C_1-C_6)烷基，和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0748] R^1是苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基，其中R^1的任意苯基，5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素，-CN，(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代；

[0749] R^4是H，(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；

[0750] R^{5a}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基，其中R^{5a}的任意苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基，4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)卤代烷基，-CN，(C_3-C_7)环烷基，-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基，-O(C_1-C_6)卤代烷基，-S(C_1-C_6)烷基，-S(C_1-C_6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)-O-；

[0751] R^{5b}是苯基，5-元杂芳基，6-元杂芳基或4、5、6或7-元杂环，其中R^{5b}的任意苯基，5-

元杂芳基,6-元杂芳基或4,6,7,或8-元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-OH,-S(C_1-C_6)烷基,-S(C_1-C_6)卤代烷基,和$NR^6{}_2$,并且其中R^{5b}的任意5-元杂环被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基和-S(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;并且

[0752] R^6是H或(C_1-C_6)烷基;

[0753] 或其药用盐。

[0754] EE62.实施方案EE53-EE61中任一项的化合物,其中:

[0755] B^2是吡啶基,其中B^2的任意吡啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基,(C_3-C_7)环烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,和6-元杂芳基的基团取代,其中任意6-元杂芳基是任选地被(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代;

[0756] B^3是嘧啶基,其中B^3的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基,(C_3-C_7)环烷基,-CN,和$NR^6{}_2$的基团取代;

[0757] B^5是苯基,所述苯基任选地被一个或多个独立地选自-CN,卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-O(C_1-C_6)烷基,和-O(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;

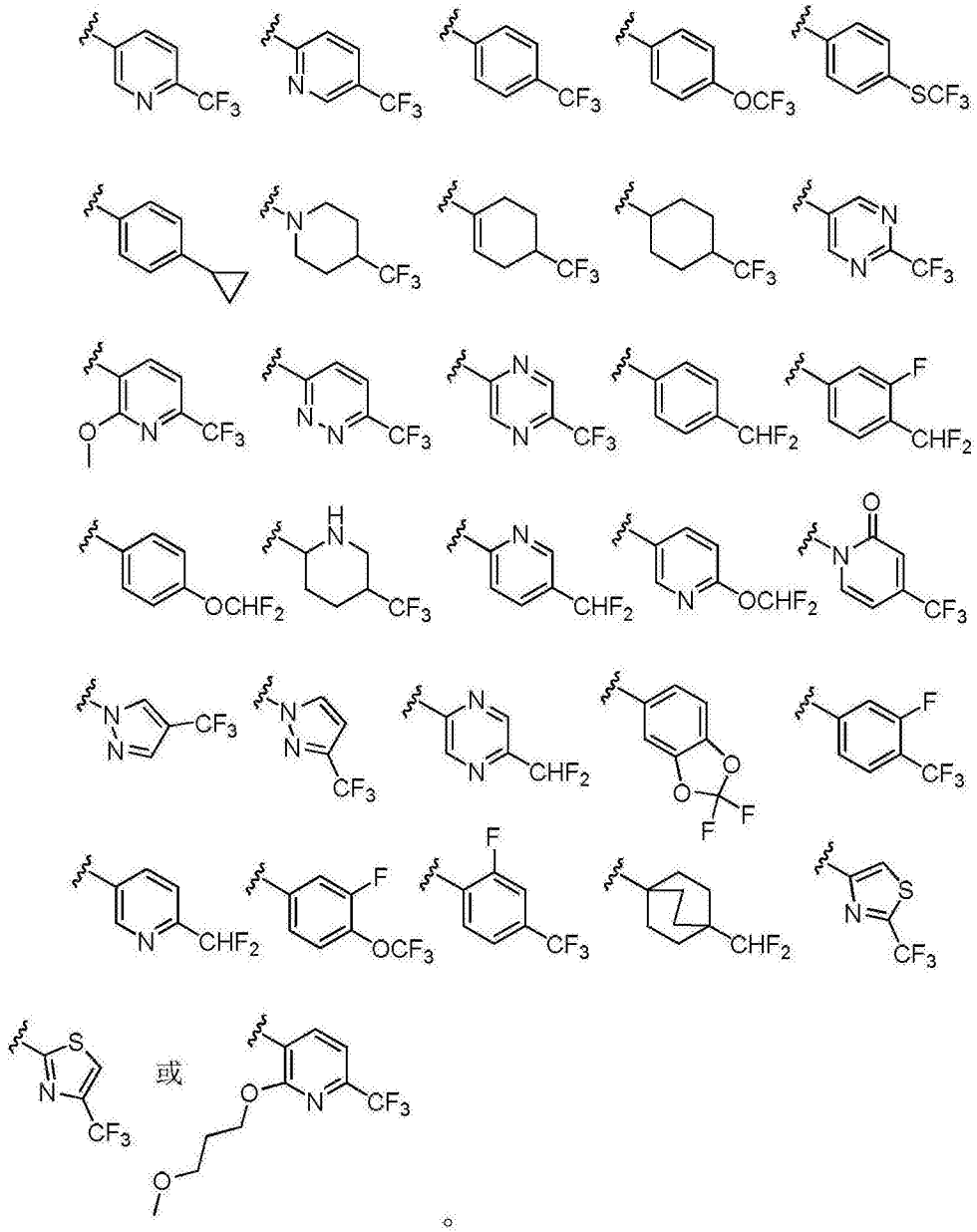
[0758] R^{5a}是苯基,吡啶基,哌啶基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,吡唑基,噻唑基,环己烯基,环己烷基,或双环[2.2.2]辛基,其中R^{5a}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,吡唑基,噻唑基,环己烯基,环己烷基,或双环[2.2.2]辛基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基,-S(C_1-C_6)卤代烷基,氧代,和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)-O-;

[0759] R^{5b}是苯基,吡啶基,哌啶基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,6-氮杂螺[2.5]辛-6-基,或8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基,其中R^{5b}的任意苯基,吡啶基,哌啶基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,6-氮杂螺[2.5]辛-6-基,或8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,任选地被一个或多个卤素取代的(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-OH,-S(C_1-C_6)烷基,-S(C_1-C_6)卤代烷基,和$NR^6{}_2$;

[0760] R^1是苯基或噻吩基,其中R^1的任意苯基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自氟,氯和-CN的基团取代;并且

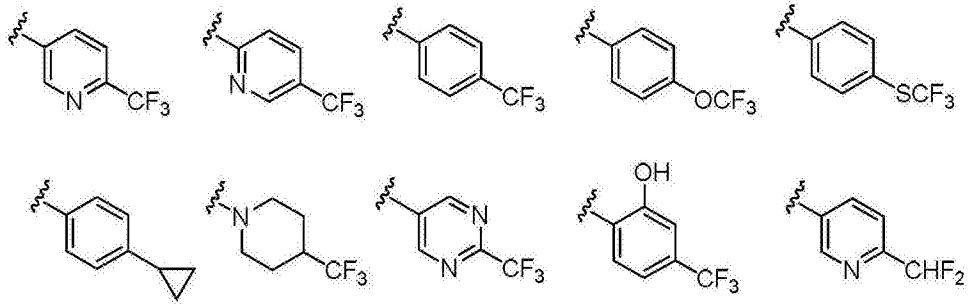
[0761] R^4是H。

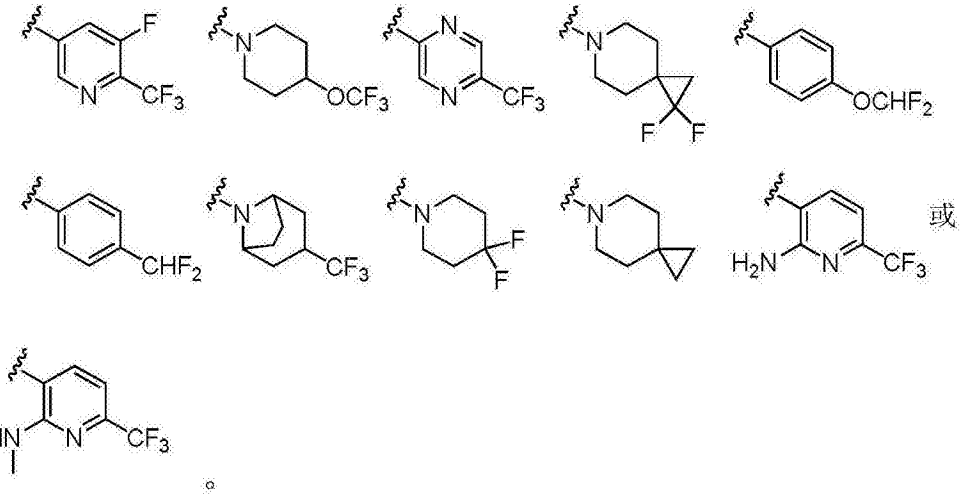
[0762] EE63.实施方案EE53-EE62中任一项的化合物,其中R^{5a}是

[0763] 

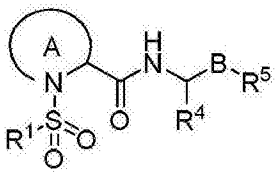
。

[0764] EE64.实施方案EE53-EE62中任一项的化合物,其中R^{5b}是

[0765] 

[0766] 

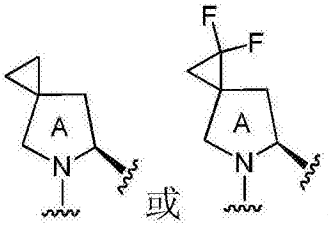
[0767] EE65.式II的化合物:

[0768] 

II

[0769] 其中:

[0770] B是B^3;

[0771] A基团是:  ,B是B^3并且R^5是R^{5a};

[0772] B^3是在环中包含2或3个氮原子的5-元杂芳基或在环中包含2个氮原子的6-元杂芳基,其中B^3的任意5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基,(C_3-C_7)环烷基,-CN,和NR^6_2的基团取代,并且其中当B^3是在嘧啶基的4和6位处与式II的其余部分连接的嘧啶基时,则R^{5a}不是吡咯烷基或取代的吡咯烷基;

[0773] R^1是苯基,5-元杂芳基或6-元杂芳基,其中R^1的任意苯基,5-元杂芳基或6-元杂芳基任选地被一个或多个独立地选自卤素,-CN,(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基的基团取代;

[0774] R^4是H,(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基;并且

[0775] R^{5a}是苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基,4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基,其中R^{5a}的任意苯基,5-元杂芳基,6-元杂芳基,4、5、6或7-元杂环或(C_3-C_8)环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)卤代烷基,-CN,(C_3-C_7)环烷基,-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基,-O(C_1-C_6)卤代烷基,-S(C_1-C_6)烷基,-S(C_1-C_6)卤代烷基,氧代,和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_2)烷基-O-;

[0776] 或其药用盐。

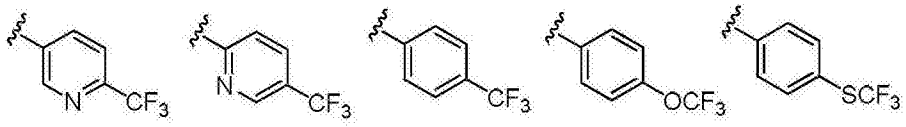
[0777] EE66.实施方案EE65的化合物,其中:

[0778] B^3是嘧啶基,其中B^3的任意嘧啶基任选地被一个或多个独立地选自卤素,(C_1-C_6)

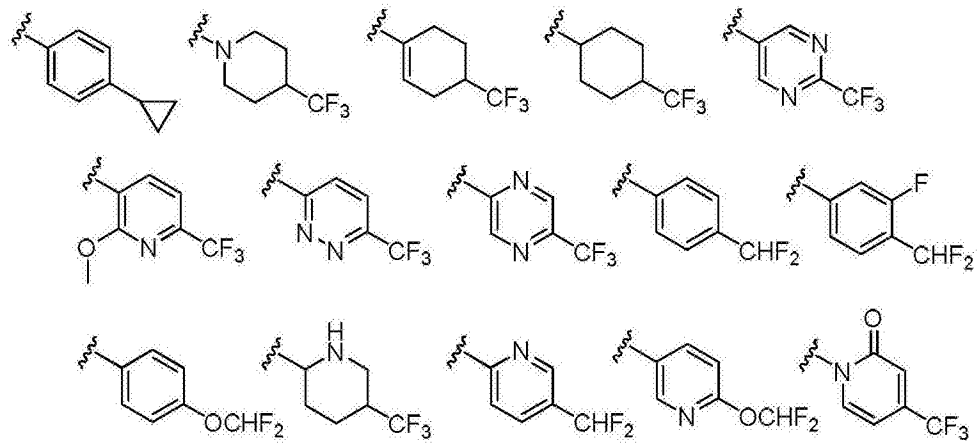
烷基，-O(C1-C6)烷基，(C3-C7)环烷基，-CN，和NR^6_2的基团取代；并且

[0779] R^{5a}是苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基，其中R^{5a}的任意苯基，吡啶基，哌啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，吡唑基，噻唑基，环己烯基，环己烷基，或双环[2.2.2]辛基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素，(C1-C6)烷基，(C1-C6)卤代烷基，-CN，(C3-C7)环烷基，-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)烷基-O(C1-C6)烷基，-O(C1-C6)卤代烷基，-S(C1-C6)烷基，-S(C1-C6)卤代烷基，氧代，和任选地被一个或多个卤素取代的-O-(C1-C2)-O烷基-。

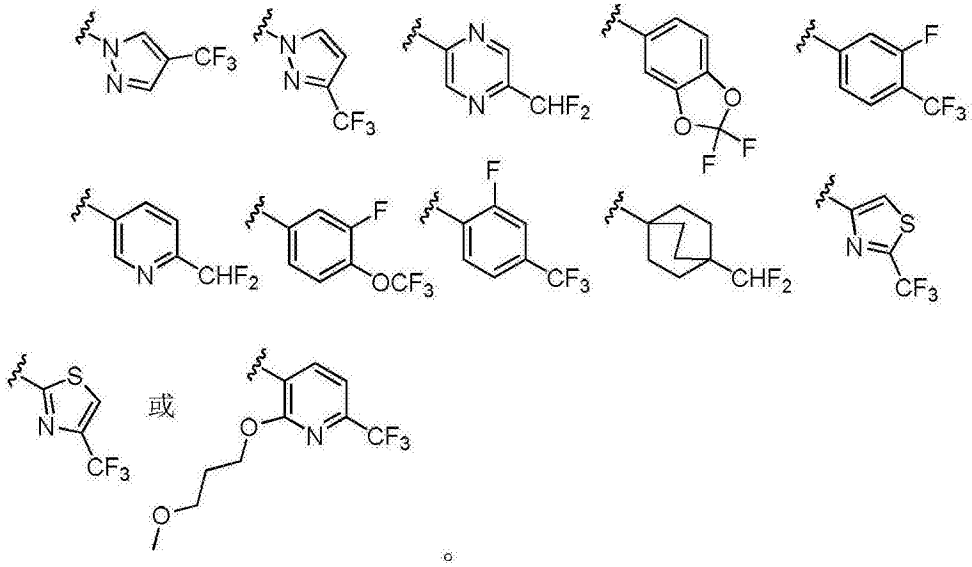
[0780] EE67.实施方案EE66的化合物，其中R^{5a}是



[0781]



[0782]



或

。

[0783] EE68.实施方案EE1-EE30中任一项的化合物，其中一个R^{3e}基团是卤素，-CN或(C1-C6)烷基并且其余R^{3e}基团独立地选自H，(C1-C6)烷基和(C1-C6)卤代烷基。

[0784] EE69.实施方案EE1-EE30中任一项的化合物，其中一个R^{3e}基团是卤素或(C1-C6)烷基并且其余R^{3e}基团独立地选自H和(C1-C6)烷基。

[0785] 在本发明的另一个实施方案中，将式I或II的化合物通过使其中一个或多个原子

被具有不同原子量或质量数的原子替代来同位素标记。这种同位素标记的(即，放射标记的)式I或II的化合物被认为在本发明的范围内。可以掺入式I或II化合物的同位素的实例分别包括氢，碳，氮，氧，磷，硫，氟，氯，和碘的同位素，比如，但不限于，^{2}H，^{3}H，^{11}C，^{13}C，^{14}C，^{13}N，^{15}N，^{15}O，^{17}O，^{18}O，^{31}P，^{32}P，^{35}S，^{18}F，^{36}Cl，^{123}I，和^{125}I。这些同位素标记的化合物将可用于通过表征例如离子通道上的作用位点或模式，或对药理学重要的离子通道特别是TRPA1上作用位点的结合亲和性，确定或测量化合物的功效。某些同位素标记的式I或II的化合物，例如，掺入了放射性同位素的那些，可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚，即^{3}H，和碳-14，即，^{14}C，鉴于其容易结合且现成的检测方法，对于该目的特别有用。例如，式I或II的化合物可以富含百分之1，2，5，10，25，50，75，90，95，或99的给定同位素。

[0786] 用更重的同位素比如氘，即^{2}H替代，可以提供由更好的代谢稳定性造成的某些治疗优势，例如，增加的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0787] 用正电子发射同位素，比如^{11}C，^{18}F，^{15}O和^{13}N替代，可以在正电子发射断层摄影(PET)研究中使用，用于检测底物受体占有率。同位素标记的式I或II的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于下文阐述的实施例中描述的那些的方法，使用适当的同位素标记的试剂替代之前使用的非标记的试剂制备。

[0788] 在另一个实施方案中，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的根据式I或II的的化合物和药用载体。

[0789] 除了盐形式外，本发明提供前药形式的化合物。如本文使用的，术语"前药"是指在生理条件下易于经历化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。此外，前药可以通过化学或生物化学方法在离体环境被转化为本发明的化合物。例如，当置于透皮贴剂储器中时，前药可以以合适的酶或化学试剂缓慢转化为本发明的化合物。

[0790] 本发明的前药包括这样的化合物，其中氨基酸残基，或两个以上(例如，两个，三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价连接于本发明化合物的游离氨基，羟基或羧酸基团。所述氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的通常由三字母符号表示的氨基酸并且还包括磷酸丝氨酸，磷酸苏氨酸，磷酸酪氨酸，4-羟基脯氨酸，羟基赖氨酸，锁链赖氨素(demosine)，异锁链赖氨素(isodemosine)，γ-羧基谷氨酸盐，马尿酸，八氢吲哚-2-甲酸，抑胃酶氨酸，1，2，3，4-四氢异喹啉-3-甲酸，青霉胺，鸟氨酸，3-甲基组氨酸，降缬氨酸(norvaline)，β-丙氨酸，γ-氨基丁酸，瓜氨酸，高半胱氨酸，高丝氨酸，甲基-丙氨酸，对苯甲酰基苯基丙氨酸，苯基甘氨酸，炔丙基甘氨酸，肌氨酸，蛋氨酸砜和叔丁基甘氨酸。

[0791] 还包括其它类型的前药。例如，本发明的化合物的游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯。作为另一个实施例，包含游离羟基的本发明的化合物可以通过将羟基转化为比如，但不限于，磷酸酯，半琥珀酸酯，二甲基氨基乙酸酯，或磷酰基氧基甲氧基羰基的基团而衍生为前药，如在Fleisher，D.等人，(1996)Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews，19:115中概述的。还包括羟基和氨基的氨基甲酸盐前药，同样的还有羟基的碳酸盐前药，磺酸酯和硫酸酯。还包括羟基衍生为(酰氧基)甲醚和(酰氧基)乙醚，其中酰基可以是任选地被包括但不限于醚，胺和羧酸官能团的基团取代的烷基酯，或其中酰基是如上文所述的氨基酸酯。该类型的前药在J.Med.Chem.，(1996)，39:10中描述。更具体的实例包括用比如(C_{1-6})烷酰基氧基甲基，1-((C_{1-6})烷酰基氧基)乙基，1-甲基-1-((C_{1-6})烷酰基氧基)乙基，

(C_{1-6})烷氧基羰氧基甲基,N-(C_{1-6})烷氧基羰基氨基甲基,琥珀酰基,(C_{1-6})烷酰基,α-氨基(C_{1-4})烷酰基,芳酰基和α-氨基酰基,或α-氨基酰基-α-氨基酰基的基团替代醇基团的氢原子,其中各个α-氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸,P(O)(OH)$_2$,-P(O)(O(C_{1-6})烷基)$_2$或糖基(由去除碳水化合物的半缩醛形式的羟基得到的基团)。

[0792] 对于前药衍生物的其它实例,参见,例如,a)Design of Prodrugs,H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985)和Methods in Enzymology,Vol.42,p.309-396,K.Widder,等人编辑(Academic Press,1985);b)A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章"Design and Application of Prodrugs,"H.Bundgaard p.113-191(1991);c)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8:1-38(1992);d)H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77:285(1988);和e)N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984),其各自通过引用具体并入本文。

[0793] 此外,本发明提供本发明的化合物的代谢产物。如本文使用的,"代谢产物"是指经指定化合物或其盐在体内的代谢产生的产物。这种产物可以例如从施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、去酰胺化、酯化、去酯化、酶切割等产生。

[0794] 代谢产物典型地通过制备本发明的化合物放射标记的(例如,^{14}C或^{3}H)同位素,将其以可检测剂量(例如,大于约0.5mg/kg)肠胃外施用于动物比如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或施用于人,允许足够时间用于代谢发生(典型地约30秒到30小时)并从尿、血液或其它生物样本分离其转化产物来鉴定。这些产物容易被分离,因为它们被标记(其它的通过使用能够结合代谢产物中留存的表位的抗体来分离)。以常规模式,例如,通过MS,LC/MS或NMR分析确定代谢产物结构。通常,代谢产物的分析以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方式进行。代谢产物,只要它们未另外在体内发现,在用于治疗性剂量给药本发明的化合物的诊断测定中是有用的。

[0795] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化的形式以及溶剂化的形式,包括水合形式存在。通常,溶剂化形式等价于非溶剂化的形式,并且意在包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多种晶体或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明考虑的用途而言均是等价的并且意在包括在本发明的范围内。

[0796] 药物组合物和施用

[0797] 除了一个或多个上文提供的化合物(包括立体异构体,几何异构体,互变异构体,溶剂化物,代谢产物,同位素,药用盐,或其前药)之外,本发明还提供包含式I或II化合物的组合物和药物或其实施方案和至少一种药用载体。本发明的组合物可以用于选择性抑制患者(例如,人)中TRPA1。

[0798] 如本文使用的术语"组合物",意在包括包含指定量的指定成分的产物,以及直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的任何产物。"药用的"意为载体,稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者是无害的。

[0799] 在一个实施方案中,本发明提供包含式I或II化合物的药物组合物或药物或其实施方案,和其立体异构体,几何异构体,互变异构体,溶剂化物,代谢产物,同位素,药用盐,或其前药)和药用载体,稀释剂或赋形剂。在另一个实施方案中,本发明提供制备包含本发明的化合物的组合物(或药物)。在另一个实施方案中,本发明提供向需要它的患者(例如,人患者)施用式I或II的化合物或其实施方案和包含式I或II化合物或其实施方案的组合

物。

[0800] 以与良好医疗实践一致的方式配制、剂量给药和施用组合物。在这种情况下考虑的因素包括治疗的特定疾病、治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾病的原因、药剂的递送位点、施用方法、施用时间安排、和执业医生已知的其它因素。要施用化合物的有效量将受此种考虑支配，并且是抑制TRPA1活性所需的最小量，如预防或治疗不希望的疾病或病症，比如例如，疼痛所需的。例如，此种量可以低于对正常细胞，或作为整体的哺乳动物有毒的量。

[0801] 在一个实施例中，肠胃外施用的本发明的化合物的治疗有效量每剂量将在约0.01-100mg/kg的范围内，备选地约例如，0.1至20mg/kg患者体重/天，使用的化合物的典型初始范围是0.3至15mg/kg/天。在某些实施方案中，每日剂量以单个每日剂量或以分开的剂量每天二到六次，或以缓释形式给出。在70kg成年男性的情况中，总的每日剂量将通常是约7mg至约1,400mg。可以调节该剂量方案以提供最佳治疗响应。可以以每天1至4次，优选每天一次或两次的方案施用化合物。

[0802] 可以以任何方便的施用形式施用本发明的化合物，例如，片剂、粉末剂、胶囊、溶液、分散液、混悬剂、糖浆、喷雾、栓剂、凝胶、乳状液、凝胶、贴片等。这种组合物可以含有药物制剂中常规的成分，例如，稀释剂，载体，pH调节剂，甜味剂，填充剂和其它活性剂。

[0803] 本发明的化合物可以以任何合适的方式施用，包括口服，外用(包括口腔和舌下)，直肠，阴道，经皮，肠胃外，皮下，腹膜内，肺内，皮内，鞘内以及硬膜外和鼻内，并且，如果需要用于局部治疗，病灶内的施用。肠胃外注入包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内、脑内、眼内、病灶内或皮下施用。

[0804] 包含式I或II的化合物或其实施方案的组合物通常根据标准药物实践配制为药物组合物。典型的制剂通过将本发明的化合物与稀释剂，载体或赋形剂混合来制备。合适的稀释剂，载体和赋形剂是本领域技术人员公知的并且详细描述在，例如，Ansel，Howard C.，等人，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.，等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中。所述制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、混悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮盖剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知的添加剂，以提供药物(即，本发明的化合物或其药物组合物)的雅致外观或在药物产物(即，药物)的制备中提供帮助。合适的载体，稀释剂和赋形剂是本领域技术人员公知的并且包括缓冲剂比如磷酸盐，柠檬酸盐以及其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(比如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六烃季铵；苯扎氯胺，氯苄乙铵；苯酚，丁基或苄基醇；烷基对羟基苯甲酸酯比如甲基或丙基对羟基苯甲酸酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(小于约10个残基)多肽；蛋白，比如血清白蛋白，明胶，或免疫球蛋白；亲水聚合物比如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸比如甘氨酸，谷氨酰胺，天冬氨酸，组氨酸，精氨酸或赖氨酸；单糖，二糖和其它碳水化合物包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂比如EDTA；糖比如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成盐抗衡离子比如钠；金属复合体(例如，Zn-蛋白复合体)；和/或非离

子型表面活性剂比如TWEEN™,PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本发明的活性药物成分(例如,式I或II的化合物或其实施方案)还可以被包埋入例如,通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊),胶状药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗滴乳剂中。这种技术在Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005)第21版,Lippincott Williams&Wilkins,Philidelphia,PA中公开。使用的特定载体,稀释剂或赋形剂将依赖于施用本发明的化合物的方式和目的。通常基于本领域技术人员认为对于施用于哺乳动物安全(GRAS)的溶剂来选择溶剂。通常,安全溶剂是无毒水性溶剂比如水和可溶于水或在水中混溶的其它无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水,乙醇,丙二醇,聚乙二醇(例如,PEG 400,PEG 300)等和其混合物。可接受的稀释剂,载体,赋形剂和稳定剂在使用的剂量和浓度对于接受者是无毒的,并且包括

[0805] 可以制备本发明的化合物(例如,式I或II的化合物或其实施方案)的缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有式I或II的化合物或其实施方案的固体疏水聚合物的半透性基质,所述基质是成形物品形式,例如,膜,或微胶囊。缓释基质的实例包括聚酯,水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯),或聚(乙烯醇)),聚交酯(美国专利号3,773,919),L-谷氨酸和γ-乙基-L-谷氨酸酯的共聚物(Sidman等人,Biopolymers 22:547,1983),不可降解的乙烯-醋酸乙烯酯(Langer等人,J.Biomed.Mater.Res.15:167,1981),可降解的乳酸-乙醇酸共聚物比如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和亮氨酰脯氨酸醋酸酯构成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988A)。缓释组合物还包括脂质体包埋的化合物,其可以通过本身已知的方法制备(Epstein等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82:3688,1985;Hwang等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.77:4030,1980;美国专利号4,485,045和4,544,545;以及EP 102,324A)。通常,脂质体是小(约200-800埃)的单片型,其中脂含量大于约30mol%胆固醇,选择的比例被调节用于最佳治疗。

[0806] 在一个实施例中,式I或II的化合物或其实施方案可以通过在环境温度在适当的pH,并以所需纯度,与生理学可接受的载体,即,在用于盖伦制剂施用形式的剂量和浓度对接受者无毒的载体混合来配制。制剂的pH主要依赖于化合物的特定用途和浓度,但优选约3至约8范围内的任意处。在一个实施例中,式I或II的化合物(或其实施方案)配制在pH 5的乙酸盐缓冲液中。在另一个实施方案中,式I或II的化合物或其实施方案是无菌的。化合物可以,例如,以固体或无定形组合物,以冻干制剂或以水溶液储存。

[0807] 适于口服施用的本发明的化合物的制剂(例如,式I或II的化合物或其实施方案)可以制备为分离的单位比如丸剂,胶囊,扁囊药剂或片剂,各自含有预定量的本发明的化合物。

[0808] 压制的片剂可以通过在合适的机器中将自由流动的形式比如粉末或颗粒的活性成分压制来制备,任选地与粘合剂,润滑剂,惰性稀释剂,防腐剂,表面活性或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂湿润的粉末状活性成分的混合物模制来制备。片剂可以任选地包衣或记号并且任选地配制从而由此提供活性成分的缓慢或控制释放。

[0809] 片剂,药片,锭剂,水或油悬浮液,可分散粉末或颗粒,乳状液,硬或软胶囊,例如,

明胶胶囊，糖浆或酏剂可以制备用于口服用途。意在用于口服用途的本发明的化合物(例如，式I或II的化合物或其实施方案)的制剂可以根据本领域已知的任意方法制备，用于制造药物组合物并且这种组合物可以含有包括甜味剂、芳香剂、着色剂、防腐剂的一种或多种化学剂，从而提供合意的制剂。含有与适于制备片剂的无毒药用赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂，比如碳酸钙或碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂，比如玉米淀粉，或藻酸；粘合剂，比如淀粉，明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，比如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或可以通过包括微囊化的已知技术包衣，以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供经更长时间的缓释作用。例如，可以使用延时物质比如单独甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或与蜡一起。

[0810] 合适的口服施用形式的实例是含有与约90-30mg无水乳糖，约5-40mg交联羧甲基纤维素钠，约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30，和约1-10mg硬脂酸镁复合的约1mg，5mg，10mg，25mg，30mg，50mg，80mg，100mg，150mg，250mg，300mg和500mg的本发明化合物的片剂。首先将粉末化成分一起混合并随后与PVP的溶液混合。产生的组合物可以使用常规设备干燥，制粒，与硬脂酸镁混合并压制为片剂形式。气溶胶制剂的实例可以通过将化合物，例如5-400mg的本发明化合物溶解于合适的缓冲液，例如磷酸盐缓冲液，如果需要，加入等渗剂(tonicifier)，例如盐如氯化钠来制备。可以例如使用0.2微米滤器将溶液过滤，以去除杂质和污染物。

[0811] 为了治疗眼或其它外部组织，例如，口和皮肤，制剂优选以含有例如，0.075至20％w/w量的活性成分的外用软膏或乳霜涂敷。当以软膏配制时，活性成分可以与石蜡族或水混溶性软膏基质一起使用。备选地，活性成分可以以水包油乳霜基质的乳霜配制。如果需要，乳霜基质的水相可以包括多元醇，即，具有两个或多个羟基的醇比如丙二醇，丁1,3-二醇，甘露醇，山梨醇，甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)和其混合物。外用制剂可以根据需要包括增强活性成分经皮肤或其它受影响区域的吸收或穿透的化合物。这种透皮穿透增强剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[0812] 对于外用制剂，需要向靶区域例如，与要治疗的外周神经元相邻的皮肤表面，黏膜等施用有效量的根据本发明的药物组合物。该量的范围将通常从每次涂敷约0.0001mg到约1g的本发明的化合物，其依赖于要治疗的区域，是否是诊断、预防和治疗用途，症状的严重度，和使用的外用载体的性质。优选的外用制剂是软膏，其中每cc的软膏基质使用约0.001至约50mg的活性成分。药物组合物可以配制为经皮组合物或经皮递送装置("贴片")。这种组合物包括，例如，背衬、活性化合物储器，控制膜，衬垫和接触粘合剂。这种经皮贴片可以用于根据需要提供连续脉动的，或按需递送本发明的化合物。

[0813] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器，例如密封的安瓿瓶和小瓶中，并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件，在即将使用前仅需要加入无菌液体载体，例如水，用于注射。临时的注射溶液和悬浮液从之前描述种类的无菌粉末，颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有活性成分的每日剂量或单位每日亚剂量，如上文列举的，或其适当级分的那些。

[0814] 当结合目标位于脑时，本发明的某些实施方案提供式I或II的化合物(或其实施方案)以穿过血脑屏障。某些神经变性疾病与血脑屏障渗透性的增加相关，从而式I或II的化合物(或其实施方案)可以容易被引入脑。当血脑屏障仍然完整时，存在多种本领域已知的用于将分子转运跨过它的方法，包括但不限于，物理方法，基于脂质的方法，和基于受体和

通道的方法。

[0815] 将式I或II的化合物(或其实施方案)转运跨过血脑屏障的物理方法包括,但不限于,完全避开血脑屏障或通过在血脑屏障中产生开口。

[0816] 避开方法包括,但不限于,直接注射于脑中(参见,例如,Papanastassiou等人,Gene Therapy 9:398-406,2002),间质注入/对流增强递送(参见,例如,Bobo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:2076-2080,1994),和在脑中植入递送装置(参见,例如,Gill等人,Nature Med.9:589-595,2003;和Gliadel Wafers™,Guildford Pharmaceutical)。

[0817] 药理学)。在屏障中产生开口的方法包括,但不限于,超声(参见,例如,美国专利公开号2002/0038086),渗透压(例如,通过施用高渗甘露醇(Neuwelt,E.A.,Implication of the Blood-Brain Barried and its Manipulation,第1和2卷,Plenum Press,N.Y.,1989)),和通过例如,缓激肽或渗透剂A-7的透化作用(参见,例如,美国专利号5,112,596,5,268,164,5,506,206,和5,686,416)。

[0818] 基于脂质的转运式I或II的化合物(或其实施方案)跨血脑屏障的方法包括,但不限于,将式I或II的化合物(或其实施方案)囊化入偶联于抗体结合片段的脂质体,所述抗体结合片段结合于血脑屏障的血管内皮上的受体(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0025313),和将式I或II的化合物(或其实施方案)包衣在低密度脂蛋白颗粒(参见,例如,美国专利申请公开号2004/0204354)或载脂蛋白E(参见,例如,美国专利申请公开号2004/0131692)中。

[0819] 基于受体和通道的转运式I或II的化合物(或其实施方案)跨血脑屏障的方法包括,但不限于,使用糖肾上腺皮质激素阻断剂增加血脑屏障的渗透性(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0065259,2003/0162695,和2005/0124533);激活钾通道(参见,例如,美国专利申请公开号2005/0089473),抑制ABC药物转运剂(参见,例如,美国专利申请公开号2003/0073713);用转铁蛋白包衣式I或II的化合物(或其实施方案)并调节一个或多个转铁蛋白受体的活性(参见,例如,美国专利申请公开号2003/0129186),和阳离子化抗体(参见,例如,美国专利号5,004,697)。

[0820] 为了脑内使用,在某些实施方案中,可以通过注入CNS的储液室连续施用化合物,尽管快速浓注可以是可接受的。抑制剂可以施用于脑室内或另外引入CNS或脊液中。施用可以通过使用留置导管和连续施用工具比如泵进行,或其可以通过移植施用,例如,脑内移植缓释载体。更具体地,抑制剂可以经长期植入套管注射或在渗透微泵的帮助下长期注入。皮下泵是可用的,其递送蛋白通过小管进入脑室。高度复杂的泵可以穿过皮肤再装满并且可以不用外科手术即设置其递送率。包括皮下泵装置或通过完全植入的药物递送系统连续脑室内灌注的合适的施用方案和递送系统的实例是用于施用多巴胺,多巴胺激动剂,和胆碱能激动剂至阿尔茨海默病患者和帕金森病动物模型的那些,如Harbaugh,J.Neural Transm.Suppl.24:271,1987;和DeYebenes等人,Mov.Disord.2:143,1987描述的。

[0821] 适应症和治疗方法

[0822] 代表性的本发明的化合物已经显示出调节TRPA1活性。因此,本发明的化合物可用于治疗TRPA1活性介导的疾病和病症。这种疾病或病症包括但不限于:疼痛(急性、慢性、炎性、或神经性疼痛);痒病或各种炎性疾病;内耳疾病;发烧或其它体温调节病症;气管支气

管或膈功能障碍;胃肠或尿道疾病;慢性阻塞性肺病;失禁;和与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的疾病。

[0823] 在特定实施方案中,可以施用本发明的化合物,以治疗疼痛,包括但不限于神经性和炎性疼痛等。疼痛的某些类型可以被认为是疾病或病症,而其它类型可以被认为是各种疾病或病症的症状,并且疼痛可以包括不同病因学。根据本发明可用TRPA1-调节剂治疗的示例性疼痛类型包括与以下疾病相关,由以下疾病引起,或由以下疾病导致的疼痛:骨关节炎,肌腱套疾病(rotator cuff disorders),关节炎(例如,类风湿性关节炎或炎性关节炎;参见,Barton等人Exp.Mol.Pathol.2006,81(2),166-170),纤维肌痛(fibromyalgia),偏头痛(migraine)和头痛(例如丛集性头痛(cluster headache),窦性头痛(sinus headache),或紧张性头痛(tension headache);参见,Goadsby Curr.Pain Headache Reports 2004,8,393),鼻窦炎(sinusitis),口腔黏膜炎(oral mucositis),牙痛,牙外伤(dental trauma),拔牙,牙感染,烧伤(Bolcskei等人,Pain 2005,117(3),368-376),晒伤,皮炎(dermatitis),银屑病(psoriasis),湿疹(eczema),昆虫叮咬,肌骨骼病症,骨折,韧带扭伤(ligamentous sprains),足底筋膜炎(plantar fasciitis),肋软骨炎(costochondritis),腱炎(tendonitis),滑液囊炎(bursitis),网球肘(tennis elbow),投掷肘(pitcher's elbow),髌腱炎(patellar tendonitis),重复性劳损(repetitive strain injury),肌筋膜综合征(myofascial syndrome),肌肉劳损(muscle strain),肌炎(myositis),颞颌关节疾病(temporomandibular joint disorder),截肢(amputation),腰痛(low back pain),脊髓损伤,颈痛,急性颈部扭伤(whiplash),膀胱痉挛(bladder spasms),Gl道疾病,膀胱炎(cystitis),间质性膀胱炎(interstitial cystitis),胆囊炎(cholecystitis),尿道感染,尿道绞痛(urethral colic),肾绞痛(renal colic),咽炎(pharyngitis),唇疱疹(cold sores),口腔炎(stomatitis),外耳炎(external otitis),中耳炎(otitis media)(Chan等人,Lancet,2003,361,385),口腔烧灼综合征(burning mouth syndrome),粘膜炎(mucositis),食管痛(esophageal pain),食管痉挛(esophageal spasms),腹部疾病,胃食管返流疾病(gastroesophageal reflux disease),胰腺炎(pancreatitis),肠炎(enteritis),肠易激症(irritable bowel disorder),炎性肠病,克罗恩病(Crohn's disease),溃疡性结肠炎(ulcerative colitis),结肠肿胀(colon distension),腹缢(abdominal constriction),肠憩室病(diverticulosis),憩室炎(diverticulitis),肠积气(intestinal gas),痔疮(hemorrhoids),肛裂(anal fissures),肛门直肠疾病,前列腺炎(prostatitis),附睾炎(epididymitis),睾丸痛(testicular pain),直肠炎(proctitis),直肠痛,分娩(labor),生产(childbirth),子宫内膜异位(endometriosis),经期痉挛(menstrual cramps),骨盆痛(pelvic pain),外阴痛(vulvodynia),阴道炎(vaginitis),口唇及生殖器感染(orolabial and genital infections)(例如单纯疱疹),胸膜炎(pleurisy),心包炎(pericarditis),非心脏胸部疼痛(non-cardiac chest pain),挫伤(contusions),擦伤(abrasions),皮肤切口(skin incision)(Honore,P.等人,J Pharmacal Exp Ther.,2005,314,410-21),术后痛(postoperative pain),外周神经病(peripheral neuropathy),中枢神经病(central neuropathy),糖尿病神经病变(diabetic neuropathy),急性带状疱疹神经痛(acute herpetic neuralgia),疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia),三叉神经痛

(trigeminal neuralgia),舌咽神经痛(glossopharyngeal neuralgia),非典型面部疼痛,神经根病(gradiculopathy),HIV相关神经病,物理神经损伤,灼痛(causalgia),反射交感性营养不良(reflex sympathetic dystrophy),坐骨神经痛(sciatica),颈椎、胸椎或腰椎神经根病(radiculopathy),臂丛病(brachial plexopathy),腰丛病(lumbar plexopathy),神经变性病症,枕神经痛(occipital neuralgia),肋间神经痛(intercostal neuralgia),眶上神经痛(supraorbital neuralgia),腹股沟神经痛(inguinal neuralgia),感觉异常性股痛(meralgia paresthetica),生殖股神经痛(genitofemoral neuralgia),腕管综合征(carpal tunnel syndrome),莫顿神经瘤(Morton's neuroma),乳房切除术后综合征(post-mastectomy syndrome),开胸术后综合征(post-thoracotomy syndrome),小儿麻痹症后期综合症(post-polio syndrome),古兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome),雷诺综合征(Raynaud's syndrome),冠状动脉痉挛(coronary artery spasm)(Printzmetal's或变异型心绞痛(variant angina)),内脏痛觉过敏(visceral hyperalgesia)(Pomonis,J.D.等人J.Pharmacal.Exp.Ther.2003,306,387;Walker,K.M.等人,J.Pharmacal.Exp.Ther.2003,304(1),56-62),丘脑性疼痛(thalamic pain),癌症(例如由癌症引起的疼痛,包括溶骨肉瘤(osteolytic sarcoma),由放射或化疗的癌症治疗引起的疼痛,或与癌症相关的神经或骨损伤引起的疼痛(参见,Menendez,L.等人,Neurosci.Lett.2005,393(1),70-73;Asai,H.等人,Pain 2005,117,19-29),或骨破坏疼痛(参见,Ghilardi,J.R.等人,J.Neurosci.2005,25,3126-31)),感染,或代谢疾病。此外,所述化合物可以用于治疗疼痛适应症比如内脏痛(visceral pain),眼痛(ocular pain),热痛(thermal pain),牙痛(dental pain),辣椒素引起的疼痛(以及其它由辣椒素引起的有症状的病症比如咳嗽,流泪,和支气管痉挛)。

[0824] 在另一特定实施方案中,可以施用本发明的化合物用于治疗痒病,所述痒病可以由多种来源产生,比如皮肤病或炎性疾病。

[0825] 在另一特定实施方案中,可以施用本发明的化合物以治疗炎性疾病,包括选自由以下各项组成的组的病症:肾脏或肝胆病症,免疫病症,药物反应和未知的/突发病症。可用本发明药剂治疗的炎性疾病包括,例如,炎性肠病(IBO),克罗恩病,和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)(Geppetti,P.等人,Br.J.Pharmacal.2004,141,1313-20;Yiangou,Y.等人,Lancet2001,357,1338-39;Kimball,E.S.等人,Neurogastroenterol.Motif.,2004,16,811),骨关节炎(Szabo,A.等人,J.Pharmacal.Exp.Ther.2005,314,111-119),银屑病,银屑病关节炎,类风湿关节炎,重症肌无力(myasthenia gravis),多发性硬化(multiple sclerosis),硬皮病(scleroderma),肾小球性肾炎(glomerulonephritis),胰腺炎,炎性肝炎,哮喘,慢性阻塞性肺病,变应性鼻炎,葡萄膜炎(uveitis),和炎症的心血管表现,包括动脉粥样硬化(atherosclerosis),心肌炎,心包炎,和脉管炎(vasculitis)。

[0826] 在另一特定实施方案中,可以施用本发明的化合物以治疗内耳疾病。这种病症包括,例如,听觉过敏(hyperacusis),耳鸣(tinnitus),前庭超敏性(vestibular hypersensitivity),和发作性眩晕(episodic vertigo)。

[0827] 例如,可以施用本发明的化合物以治疗气管支气管和膈功能障碍,包括,例如,哮喘和过敏相关的免疫应答(Agopyan,N.等人,Am.J.Physiol.Lung Cell Mol.Physiol.2004,286,L563-72;Agopyan,N.等人,Toxicol.Appl.Pharmacal.2003,192,

21-35)，咳嗽(例如，急性或慢性咳嗽，或来自胃食管返流疾病的刺激引起的咳嗽；参见，Lalloo,U.G.等人，J.Appl.Physiol.1995,79(4)，1082-7)，支气管痉挛(bronchospasm)，慢性阻塞性肺病，慢性支气管炎，肺气肿(emphysema)，和嗝(打嗝，呃逆(singultus))。

[0828] 在另一特定实施方案中，可以施用本发明的化合物以治疗胃肠和尿道疾病比如，膀胱过度活动症(bladder overactivity)，炎性痛觉过敏(inflammatory hyperalgesia)，膀胱的内脏反射亢进(visceral hyperreflexia ofthe urinary bladder)，出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis)(Dinis,P.等人，JNeurosci.,2004,24,11253-11263)，间质性膀胱炎(Sculptoreanu,A.等人，Neurosci Lett.,2005,381,42-46)，炎性前列腺疾病，前列腺炎(prostatitis)(Sanchez,M.等人，Eur J Pharmacal.,2005,515,20-27)，恶心(nausea)，呕吐，肠痉挛(intestinal cramping)，肠胀气(intestinal bloating)，膀胱痉挛(bladder spasms)，尿急(urinary urgency)，排便急迫(defecation urgency)和欲望性尿失禁(urge incontinence)。

[0829] 在另一特定实施方案中，可以施用本发明的化合物以治疗与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。这种病症包括，例如，头部创伤(head trauma)，脊髓损伤(spinal injury)，血栓栓塞或出血性中风(thromboembolic or hemorrhagic stroke)，短暂性脑缺血发作(transient ischaemic attacks)，脑血管痉挛(cerebral vasospasm)，低血糖(hypoglycaemia)，心脏停搏(cardiac arrest)，癫痫持续状态(status epilepticus)，围产期窒息(perinatal asphyxia)，阿尔茨海默病，和亨廷顿病。

[0830] 在其它实施方案中，可以施用本发明的化合物以治疗通过TRPA1活性介导的其它疾病，病症，或病症，比如：焦虑症(anxiety)；学习或记忆病症；眼相关病症(比如青光眼(glaucoma)，视力丧失(vision loss)，眼内压增加(increased intraocular pressure)，和结膜炎(conjunctivitis))；秃发(例如，通过刺激毛发生长)；糖尿病(包括胰岛素抗性糖尿病或由胰岛素敏感性或分泌介导的糖尿病)；肥胖症(例如，通过食欲抑制)；消化不良(dyspepsia)；胆绞痛；肾绞痛；膀胱疼痛综合征(painful bladder syndrome)；食管炎(inflamed esophagus)；上呼吸道疾病；尿失禁；急性膀胱炎；和毒液螫入(比如海物、蛇、或昆虫叮或咬，包括水母，蜘蛛，或黄貂鱼(stingray)毒液螫入)。

[0831] 在一个特定实施方案中，施用本发明的化合物以治疗疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛)，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，或炎性肠病。

[0832] 在另一实施方案中，本发明提供治疗神经性疼痛或炎性疼痛的方法，所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的根据式I或II的化合物(例如，E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一个中所描述的化合物)。

[0833] 在另一实施方案中，本发明提供式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)或其药用盐，其用于调节TRPA1活性。

[0834] 在另一实施方案中，本发明提供式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)，或其药用盐，其用于在医学治疗中使用。

[0835] 在另一实施方案中，本发明提供选自慢性阻塞性肺病(COPD)，哮喘，变应性鼻炎和

支气管痉挛的呼吸病症的方法，所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的根据式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)。

[0836] 在另一实施方案中，本发明提供式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中任一项所述的化合物)或其药用盐，其用于治疗或预防呼吸病症。

[0837] 在另一实施方案中，本发明提供式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)或其药用盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防呼吸病症。

[0838] 在另一实施方案中，本发明提供治疗哺乳动物(例如，人)中呼吸病症的方法，所述方法包括向哺乳动物施用式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)或其药用盐。

[0839] 在另一实施方案中，本发明提供调节TRPA1活性的方法，所述方法包括将TRPA1与式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)或其盐接触。

[0840] 在另一实施方案中，本发明提供式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)或其药用盐，其用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。在该实施方案的方面内，所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛)，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的某些方面内，其中所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛)，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症。

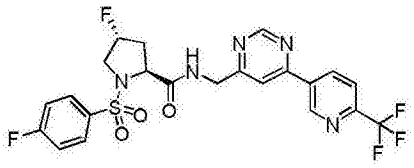
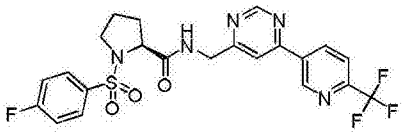
[0841] 在另一实施方案中，本发明提供式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)或其药用盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防TRPA1活性介导的疾病或病症。在该实施方案的方面内，所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛)，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的方面内，所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛)，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症。

[0842] 在另一实施方案中，本发明提供治疗哺乳动物(例如，人)中TRPA1活性介导的疾病或病症的方法，所述方法包括向哺乳动物施用式I或II的化合物(例如，如E1-E50，E1A-E33A，E1B-E24B，E1C-E29C，E1D-E26D，E1E-E33E，表1，表2，或上述EE1-EE67中的任一项中所述的化合物)或其药用盐。在该实施方案的某些方面内，所述疾病或病症是疼痛(包括但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛)，痒病，炎性病症，内耳病症，发烧或另一体温调节病症，气管支气管或膈功能障碍，胃肠或尿道病症，慢性阻塞性肺病，失禁，或与向CNS的血流量减少或CNS缺氧相关的病症。在该实施方案的某些方面内，所述疾病或病症是疼痛(包括

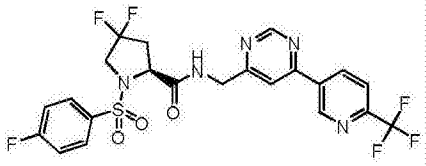
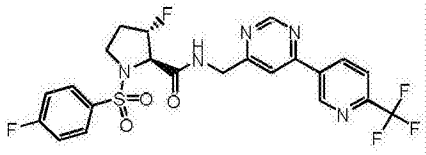
但不限于急性、慢性、神经性和炎性疼痛)，关节炎，痒病，咳嗽，哮喘，炎性肠病，或内耳病症。

[0843] 在一个方面，在体内大鼠药代动力学(PK)研究中，本发明的化合物出人意料地显示相对相关化合物更好的稳定性。单氟化作用，具体在脯氨酸环的4-位，增强化合物的稳定性，从而化合物不如其他相关化合物那样快速从血液清除。例如，在脯氨酸3-位单氟化的化合物，(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺，相对于如下文显示的相关二氟化的、非氟化的和3-氟化的化合物具有最高的稳定性(最慢清除)：

[0844]

结构	名称	大鼠 PK Clp(ml/min/kg)
	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	15
	(2S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	98

[0845]

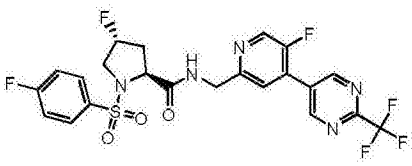
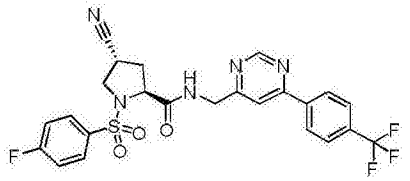
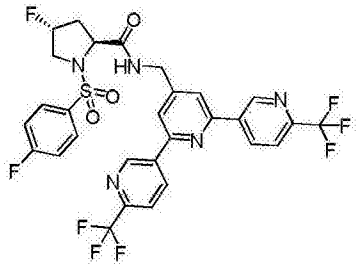
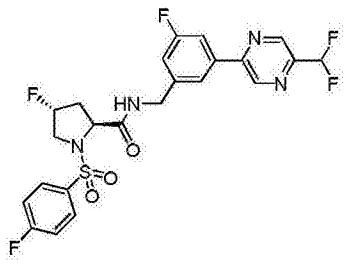
	(2S)-4,4-二氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	30
	(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	101

[0846] 相应在本发明范围内的其他代表性的化合物显示与(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺类似的出人意料的增强的PK稳定性,显示如下:

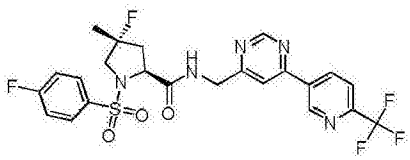
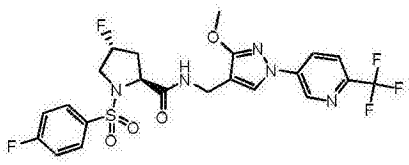
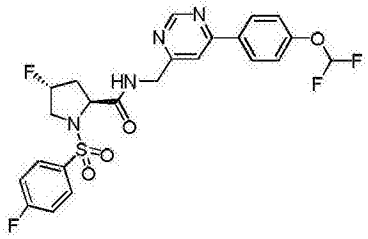
[0847]

结构	名称	大鼠 PK Clp (ml/min/kg)

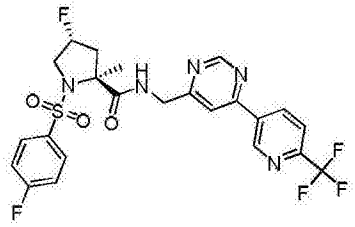
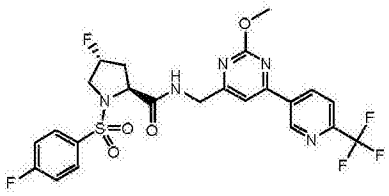
[0848]

	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	5.9
	(2S,4R)-4-氰基-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	7.6
	(2S,4R)-N-[[2,6-双[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	9.1
	(2S,4R)-N-[[3-[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	9.9

[0849]

	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	11.3
	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	13
	(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺	13.2

[0850]

	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-2-甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	15
	(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲氧基-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	16.5

[0851] 组合治疗

[0852] 在离子通道-介导的疾病和病症的治疗中，本发明的化合物可以有用地与一种或多种其它本发明的化合物或一种或多种其它治疗剂组合或作为其任意组合。例如，本发明的化合物可以与其它治疗剂组合同时、顺序或分开施用，所述其它治疗剂包括但不限于：

[0853] • 阿片类镇痛药，例如，吗啡，海洛因，可卡因，氧化吗啡，羟甲左吗喃，烯丙左吗喃(levallorphan)，氧可酮，可待因，二氢可待因，丙氧芬，纳美芬，芬太尼(fentanyl)，氢可酮，氢吗啡酮，meripidine，美沙酮，纳洛芬(nalorphine)，纳洛酮(naloxone)，纳曲酮(naltrexone)，丁丙诺啡(buprenorphine)，布托啡诺(butorphanol)，纳布啡(nalbuphine)和戊唑辛(pentazocine)；

[0854] • 非阿片类镇痛药，例如，acetomeniphen，水杨酸盐(例如，阿司匹林)；

[0855] • 非甾类抗炎药物(NSAIDs)，例如，布洛芬(ibuprofen)，萘普生(naproxen)，非诺洛芬(fenoprofen)，酮洛芬(ketoprofen)，塞来考昔(celecoxib)，双氯芬酸(diclofenac)，二氟尼柳(diflusinal)，依托度酸(etodolac)，芬布芬(fenbufen)，非诺洛芬(fenoprofen)，氟苯沙酸(flufenisal)，氟比洛芬(flurbiprofen)，布洛芬(ibuprofen)，吲哚美辛(indomethacin)，酮洛芬，酮洛酸(ketorolac)，甲氯芬那酸(meclofenamic acid)，甲芬那酸(mefenamic acid)，美洛昔康(meloxicam)，萘丁美酮(nabumetone)，萘普生，尼美舒利(nimesulide)，硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)，奥撒拉嗪(olsalazine)，噁丙嗪

(oxaprozin)，苯基丁氮酮，吡罗昔康，柳氮磺胺吡淀(sulfasalazine)，舒林酸(sulindac)，托美丁(tolmetin)和佐美酸(zomepirac)；

[0856] • 抗痉挛剂，例如，氨甲酰氮杂䓬，奥卡西平(oxcarbazepine)，拉莫三嗪(lamotrigine)，丙戊酸钠(valproate)，托吡酯(topiramate)，加巴喷丁(gabapentin)和普加巴林(pregabalin)；

[0857] • 抗抑郁药比如三环类抗抑郁药，例如，阿密曲替林(amitriptyline)，氯米帕明(clomipramine)，脱甲丙咪嗪(despramine)，丙咪嗪(imipramine)和去甲替林(nortriptyline)；

[0858] • COX-2选择性抑制剂，例如，塞来考昔(celecoxib)，罗非考昔(rofecoxib)，帕瑞考昔(parecoxib)，伐地考昔(valdecoxib)，地拉考昔(deracoxib)，艾托考昔(etoricoxib)，和罗美西布(lumiracoxib)；

[0859] • α-肾上腺素能物质，例如，多沙唑嗪(doxazosin)，坦索罗辛(tamsulosin)，氯压定(clonidine)，胍法新(guanfacine)，dexmetatomidine，莫达非尼(modafinil)，和4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；

[0860] • 巴比妥类镇静药，例如，异戊巴比妥(amobarbital)，阿普巴比妥(aprobarbital)，仲丁巴比妥(butabarbital)，布他比妥(butabital)，甲苯巴比妥(mephobarbital)，美沙比妥(metharbital)，美索比妥(methohexital)，戊巴比妥(pentobarbital)，苯巴比妥(phenobartital)，司可巴比妥(secobarbital)，他布比妥(talbutal)，theamylal和戊硫代巴比妥(thiopental)；

[0861] • 速激肽(tachykinin)(NK)拮抗剂，特别是NK-3，NK-2或NK-1拮抗剂，例如，(R,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基)]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-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(aprepitant)，拉奈匹坦(lanepitant)，达匹坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

[0862] • 煤焦油止痛药，特别是扑热息痛；

[0863] • 血清素(serotonin)再摄取抑制剂，例如，帕罗西汀(paroxetine)，舍曲林(sertraline)，诺氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀(fluoxetine)去甲基代谢产物)，代谢产物去甲基舍曲林，'3氟戊胺胺(fluvoxamine)，帕罗西汀(paroxetine)，西酞普兰(citalopram)，西酞普兰代谢产物去甲基西酞普兰，依他普仑(escitalopram)，d,l-芬氟拉明(fenfluramine)，非莫西汀(femoxetine)，伊福西汀(ifoxetine)，氰基度硫平(cyanodothiepin)，利托西汀(litoxetine)，达泊西汀(dapoxetine)，萘法唑酮(nefazodone)，西克拉明(cericlamine)，曲唑酮(trazodone)和氟西汀(fluoxetine)；

[0864] • 去甲肾上腺素(noradrenaline)再摄取抑制剂，例如，马普替林(maprotiline)，洛非帕明(lofepramine)，米氮平(mirtazapine)，羟丙替林(oxaprotiline)，非唑拉明(fezolamine)，托莫西汀(tomoxetine)，米安舍林(mianserin)，安非他酮(buproprion)，安非他酮代谢产物羟基安非他酮，诺米芬新(nomifensine)和维洛沙秦(viloxazine)(Vivalan®))，特别是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂比如瑞波西汀(reboxetine)，尤其是(S,S)-瑞波西汀，和文拉法辛(venlafaxine)度洛西汀(duloxetine)抗精神病镇静药/

抗焦虑药；

[0865] • 双血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂，比如文拉法辛，文拉法辛代谢产物O-去甲文拉法辛，氯米帕明(clomipramine)，氯米帕明代谢产物去甲氯米帕明，度洛西汀(duloxetine)，米那普仑(milnacipran)和丙米嗪(imipramine)；

[0866] • 乙酰胆碱脂酶抑制剂比如多奈哌齐(donepezil)；

[0867] • 5-HT3拮抗剂比如奥坦西隆(ondansetron)；

[0868] • 代谢型谷氨酸受体(mGluR)拮抗剂；

[0869] • 局部麻醉剂比如美西律(mexiletine)和利多卡因(lidocaine)；

[0870] • 皮质甾类比如地塞米松(dexamethasone)；

[0871] • 抗心律失常药，例如，美西律和苯妥英(phenytoin)；

[0872] • 毒蕈碱拮抗剂，例如，托特罗定(tolterodine)，丙哌维林(propiverine)，曲司氯铵(tropsium t chloride)，达非那新(darifenacin)，索利那新(solifenacin)，替米维林(temiverine)和异丙托铵(ipratropium)；

[0873] • 大麻素类；

[0874] • 辣椒素受体激动剂(例如，超强辣素(resiniferotoxin))或拮抗剂(例如，辣椒平(capsazepine))；

[0875] • 镇静剂，例如，格鲁米特(glutethimide)，甲丙氨酯(meprobamate)，甲喹酮(methaqualone)，和二氯醛安替比林(dichloralphenazone)；

[0876] • 抗焦虑药比如苯并二氮杂䓬类，

[0877] • 抗抑郁药比如米尔塔扎平(mirtazapine)，

[0878] • 外用制剂(例如，利多卡因(lidocaine)，辣椒素(capsacin)和超强辣素)；

[0879] • 肌肉松弛剂比如苯并二氮杂䓬类，巴氯芬(baclofen)，卡立普多(carisoprodol)，氯唑沙宗(chlorzoxazone)，环苯扎林(cyclobenzaprine)，美索巴莫(methocarbamol)和orphrenadine；

[0880] • 抗组胺类或H1拮抗剂；

[0881] • NMDA受体拮抗剂；

[0882] • 5-HT受体激动剂/拮抗剂；

[0883] • PDEV抑制剂；

[0884] • Tramadol®；

[0885] • 胆碱能(烟碱)镇痛剂；

[0886] • α-2-δ配体；

[0887] • 前列腺素E2亚型拮抗剂；

[0888] • 白细胞三烯B4拮抗剂；

[0889] • 5-脂肪氧合酶抑制剂；和

[0890] • 5-HT3拮抗剂。

[0891] 如本文使用的"组合"是指一种或多种本发明的化合物和一种或多种其它本发明的化合物或一种或多种另外的治疗剂的任意混合物或排列。除非本文另有澄清，"组合"可以包括同时或顺序地与一种或多种治疗剂一起递送本发明的化合物。除非本文另有澄清，"组合"可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的剂型。除非本文另有澄清，"组合"可以包

括本发明的化合物与另一种治疗剂的施用途径。除非本文另有澄清，"组合"可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、施用途径和药物组合物包括，但不限于，本文中描述的那些。

[0892] 在另一个实施方案中，提供的是上文描述的发明。

[0893] 式I或II的化合物的一般制备

[0894] 用于制备这些化合物的起始材料和试剂通常可以从商业供应商比如Aldrich Chemical Co.获得，或由本领域技术人员已知的方法，按照在参考文献比如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis;Wiley&Sons:New York,1991,第1-15卷;Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,Elsevier Science Publishers,1989,第1-5卷和增刊;和Organic Reactions,Wiley&Sons:New York,1991,第1-40卷中阐述的步骤制备。

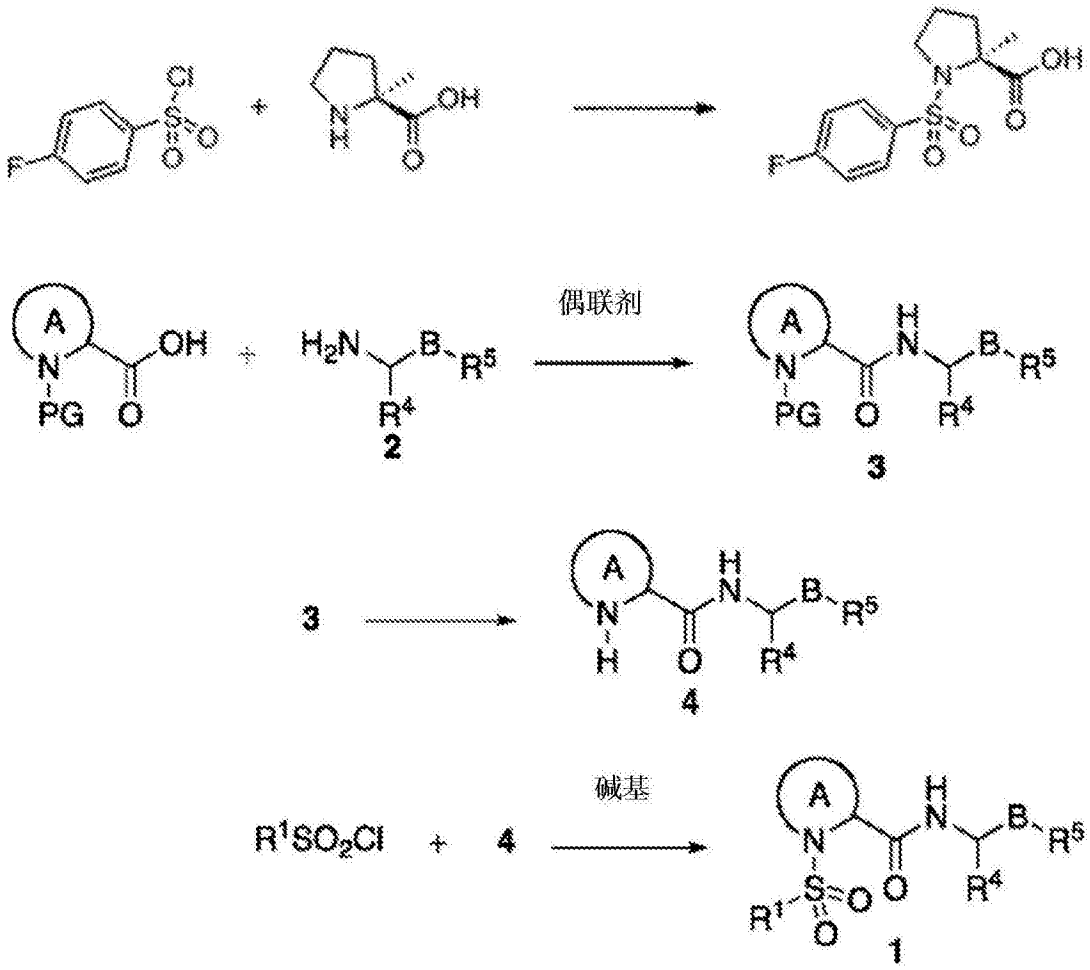
[0895] 以下合成反应方案仅说明一些可以合成本发明的化合物的方法，并且这些合成反应方案的各种改进是可以进行的并且将对参考本申请中含有的公开内容的本领域技术人员是有暗示的。

[0896] 如果需要，可以使用常规技术，包括但不限于，过滤，蒸馏，结晶，色谱等来分离和纯化合成反应方案的起始材料和中间体。这种物质可以使用常规方法表征，所述常规方法包括物理常数和光谱数据。

[0897] 除非有相反指示，本文所述反应优选在惰性气氛下在大气压，在约-78℃至约150℃，更优选约0℃至约125℃，并且最优选和方便地在约室温(或环境温度)，例如，约20℃的反应温度进行。

[0898] 本发明的化合物可以根据本领域已知的方法进行。在一个方面，本发明的化合物可以如本文方案1-4中所述制备。在方案1-4中，变量A,B,R^1,R^4,R^{z1}和R^5具有如对于式I或II所定义的意义。R是非干扰基团并且Hal表示卤素。

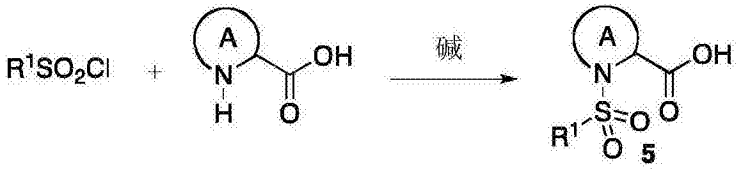
[0899] 方案1



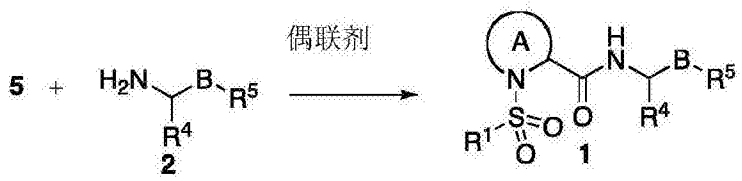
[0900]

[0901] 根据方案1,N-PG-取代的羧酸(其中可以使用如“Protective Groups in Organic Synthesis”[T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,N.Y.1999]中所述的公知的保护基团(PG)保护胺)可以与式2的胺反应得到式3的酰胺。该转化在化学文献中有大量文献证明并且为本领域技术人员熟悉。其在不同反应条件下进行,例如,可以将羧酸和胺在非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中合并,并用任意数量的肽偶联剂如2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)--1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐甲铵(methanaminium)或溴-三-吡咯烷基鏻六氟磷酸盐处理。各种大量的N-PG-取代的羧酸可以从商购来源购买。实例包括(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸,1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸,和(2S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸。方案1中式2的胺偶联伙伴可以购买或从方案3中描述的方法中制备。随后可以通过多种公认的方法制备式4的中间体。例如,可以将式3的中间体用盐酸,三氟乙酸,或其他试剂处理,以提供式4的中间体。随后可以通过多种得到确认的方法将式4的中间体与R^1-取代的磺酰氯偶联以得到式1的化合物。例如,将磺酰氯和胺在非质子溶剂如二氯甲烷中合并,并且用过量的碱如三乙胺或碳酸钾处理。大量磺酰氯可以从商业来源获得,包括苯磺酰氯,4-氟苯磺酰氯,3,4-二氯苯磺酰氯,吡啶-3-磺酰氯,2-氯吡啶-5-磺酰氯,3-氰基苯磺酰氯和2-噻唑磺酰氯。

[0902] 方案2

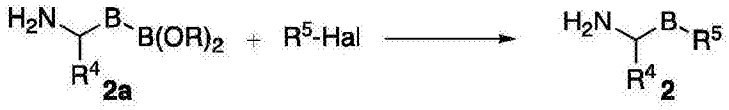


[0903]

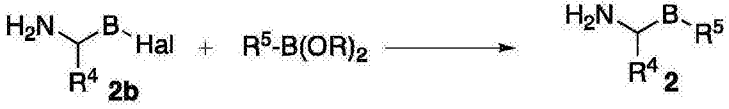


[0904] 备选地，本发明的化合物可以根据方案2中所述方法制备。根据方案2，式5的磺酰胺可以容易根据已经确定的方法，通过将含有R^1的磺酰氯与氨基酸组合来制备。例如，可以将磺酰氯加入至氨基酸和在极性，非质子溶剂如THF中的有机碱如三乙胺的溶液中。备选地，可以将试剂在温和的碱性溶剂如吡啶中合并。多种大量的氨基酸可以从商业来源购买。随后可以将式5的中间体与式2的胺反应。该转化已经在化学文献中被确定并且为本领域技术人员所熟悉。其在多种反应条件下进行，例如，可以将羧酸和胺在非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中合并，并用任意数量的肽偶联剂如2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)--1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐甲铵或溴-三-吡咯烷基鏻六氟磷酸盐处理。

[0905] 方案3



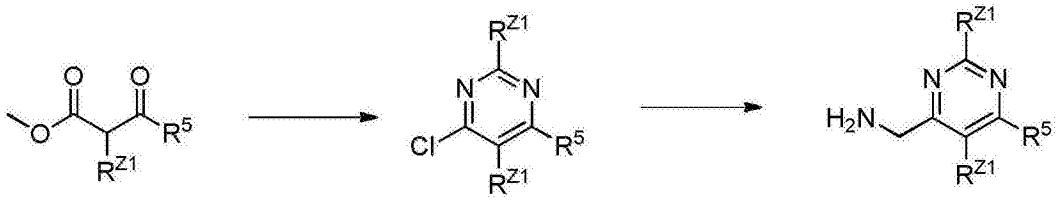
[0906]



[0907] 如在方案3中显示的，通用结构2的中间体可以通过沿用已久的方法合成。例如，中心芳环和R^5之间的键可以通过很多有效的金属催化的偶联方法产生，所述偶联方法比如被称为Suzuki偶联的方法。在该方案中，两个要连接的基团中的任一个可以是硼酸或酯或卤素/假-卤素。另一个偶联伙伴于是将分别是卤素/假-卤素或硼酸/酯。进行该偶联的条件包括在极性溶剂混合物比如二噁烷/水中，在有机或无机碱比如三乙胺或碳酸钾的存在下加热硼酸和芳基卤并使用钯催化剂比如四[三苯基膦]钯或乙酸钯(II)。

[0908] 式2a和2b的很多起始材料可以商购。例如，2-氯-6-(三氟甲氧基)-4-吡啶甲胺，2-溴-4-吡啶甲胺盐酸盐，(3,6-二氯哒嗪-4-基)甲胺，4-氨基甲基-6-氯嘧啶，(3-氨基甲基苯基)硼酸盐酸盐，5-(氨基甲基)-2-氟苯基硼酸，HCl，[5-(氨基甲基)-2-甲基苯基]硼酸，(5-溴吡啶-3-基)甲胺，3-(氨基甲基)-5-溴吡啶-2-醇，(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-甲胺盐酸盐，(4-溴吡啶-2-基)甲胺，(4-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺，2-溴-4-吡啶乙胺，(2-溴-5-氯吡啶-4-基)甲胺。

[0909] 方案4

[0910] 

[0911] 如方案4中所示，其中B是嘧啶基的本发明的化合物可以通过合成嘧啶的已知方法制备。例如，它们可以通过方案4中所述的方法制备，其中芳基酮酯与脒或适当对等物反应，得到4-芳基嘧啶酮，其中R^{Z1}和R^5具有本文中对于式I和II的化合物所述的值。该中间体可以随后在建立的条件下比如在磷酰氯中加热而被氯化。该氯化物可以随后通过很多公知方法转化为腈并随后还原为氨甲基基团。例如，氯嘧啶可以在极性溶剂比如DMSO中与氰化钾一起加热，获得氰基嘧啶。备选地，氯嘧啶可以用氰化锌和催化量的过渡金属催化剂比如四[三苯基膦]钯在极性溶剂比如N-甲基吡咯烷酮或THF中处理。接着通过将该腈溶解在极性溶剂比如乙醇中并用催化量的金属催化剂比如碳载钯处理并在氢气氛或压力，例如，60psi下震荡而将其还原。

实施例

[0912] 尽管在本文描述和叙述了某些示例性实施方案，但是本发明的化合物可以使用适当的起始材料根据本文中一般性描述的方法和/或通过本领域普通技术人员可获得的方法制备。

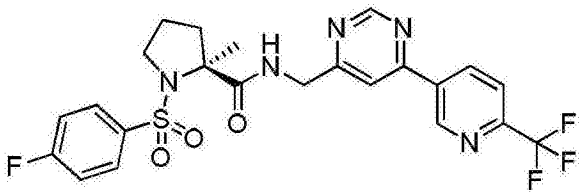
[0913] 中间体和最终化合物通过急骤色谱，和/或通过反相制备型HPLC(高效液相色谱)，和/或通过超临界流体色谱纯化。除非另有陈述，急骤色谱在ISCO CombiFlash®色谱仪(来自Teledyne Isco,Inc.)上使用来自ISCO或SiliCycle的预装的硅胶柱进行。反相制备型HPLC使用(1)Polaris C-18 5μM柱(50x21mm)，或(2)XBridge Prep C-18OBD 5μM柱(19x150mm)进行。超临界流体色谱使用具有柱尺寸如(1)4.6cm x 5cm,3μM,(2)4.6cm x 5cm,5μM,或(3)15cm x 21.2mm,5μM的Chiral Technologies,Chiralpak AD,Chiralpak AS,Chiralpak IA,Chiralpak IB,Chiralpak IC,Chiralcel OD,或Chiralcel OJ的填充柱进行。

[0914] 质谱(MS)使用(1)Sciex 15质谱仪以ES+模式，或(2)Shimadzu LCMS2020质谱仪以ESI+模式进行。质谱数据通常仅表示母离子，除非另有陈述。对于特定中间体或化合物，在指出的情况下，提供MS或HRMS数据。

[0915] 使用(1)Bruker AV III 300NMR光谱仪，(2)Bruker AV III 400NMR光谱仪，或(3)Bruker AV III 500NMR光谱仪，并参考四甲基硅烷进行核磁共振光谱分析(NMR)。对于特定中间体或化合物，在指出的情况下，提供NMR数据。

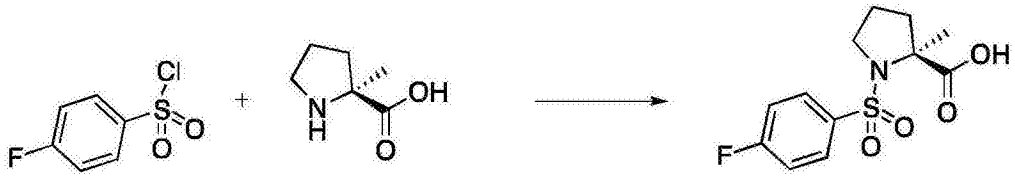
[0916] 涉及气敏性试剂的所有反应在惰性气氛下进行。使用从商业供应商接收到的试剂，除非另有说明。

[0917] 实施例1：(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[0918] 

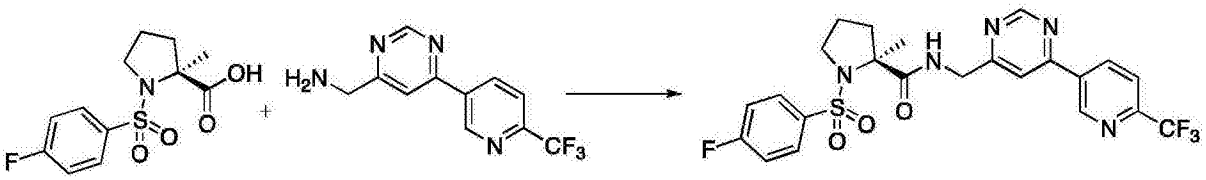
[0919] (S)-1-(4-氟苯基磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0920] 步骤1:(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备。

[0921] 

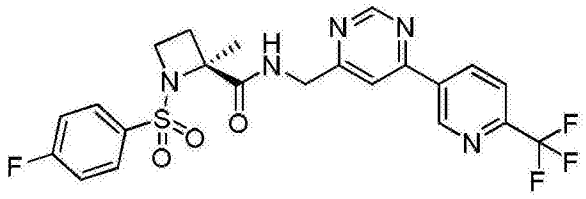
[0922] 将(S)-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(0.1g,0.77mmol),4-氟苯-1-磺酰氯(0.16g,0.81mmol)和10N NaOH(1.5mL,15mmol)在THF(1.5mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物用EtOAc稀释,用3N HCl(pH 2-3)酸化并分离。将水层用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机层用盐水(2x)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩以提供粗制(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酸,为白色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[0923] 步骤2:(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[0924] 

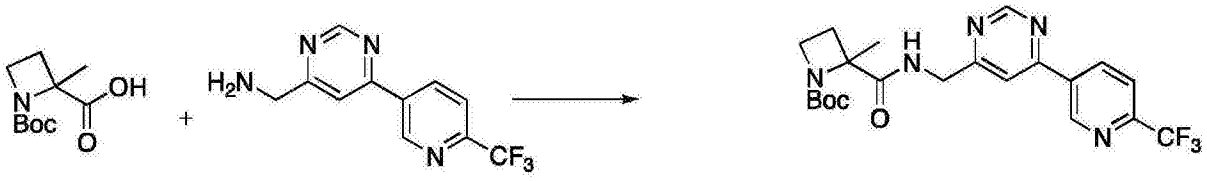
[0925] 将粗制(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(0.043g,0.15mmol),(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺(0.046mg,0.18mmol),EDC(0.057mg,0.3mmol),HOAt(0.042mg,0.3mmol)和Et_3N(0.063mL,0.45mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物在室温搅拌48h。将混合物用水稀释并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩。将得到的残留物通过反相HPLC纯化,提供标题化合物(37mg,9%,两步):^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(d,J=1.9Hz,1H),9.29(d,J=1.2Hz,1H),8.78(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),8.62(t,J=5.8Hz,1H),8.25(d,J=0.9Hz,1H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),8.02-7.93(m,2H),7.48-7.39(m,2H),4.61(dd,J=17.4,6.3Hz,1H),4.41(dd,J=17.4,5.4Hz,1H),3.67-3.58(m,1H),3.38-3.31(m,1H),2.22-2.13(m,1H),2.06-1.95(m,1H),1.94-1.80(m,2H),1.50(s,3H)。

[0926] 实施例2:(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备。

[0927] 

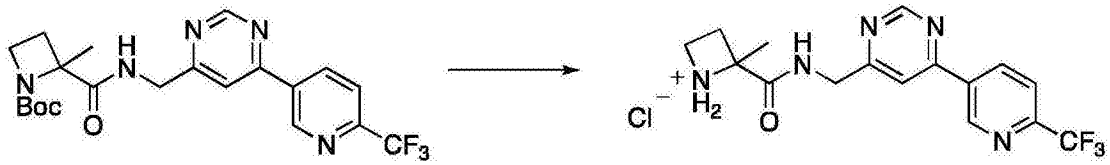
[0928] (S)-1-(4-氟苯基磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺

[0929] 步骤1:2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0930] 

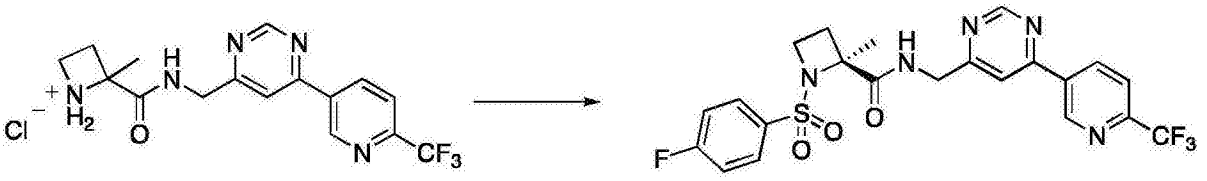
[0931] 将1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸(0.1g,0.51mmol),(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺(0.13mg,0.51mmol),iPr_2NEt(0.17mL,0.98mmol),PyAOP(0.29mg,0.54mmol)和4-DMAP(0.006mg,0.05mmol)在DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌3h。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,通过用EtOAc洗涤的硅胶塞,并浓缩以提供粗制2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[0932] 步骤2:2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷鎓(azetidinium)氯化物的制备。

[0933] 

[0934] 向粗制2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.22g,0.49mmol),在CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中加入二噁烷中的4N HCl(1mL,4mmol)并将混合物在室温搅拌3h。将混合物在减压下浓缩以提供2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷鎓氯化物,为粗制盐,其无进一步纯化即用于下一步骤。

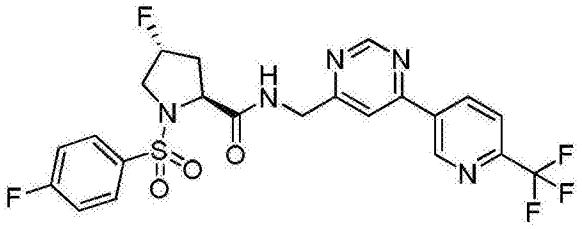
[0935] 步骤3:(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备。

[0936] 

[0937] 将粗制2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂

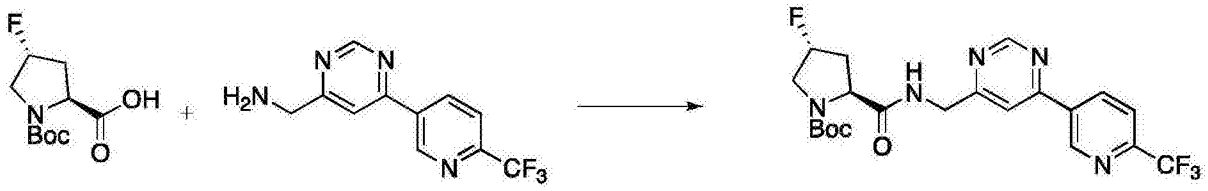
环丁烷镓氯化物(0.085g,0.22mmol),4-氟苯-1-磺酰氯(0.047mg,0.24mmol),和Et_3N(0.15mL,1.1mmol)在CH_2Cl_2(2mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释并用CH_2Cl_2(2x)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩。将得到的残留物通过手性SFC纯化,提供标题化合物(22mg),为较慢洗脱的异构体:^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.48(d,J=1.9Hz,1H),9.32(d,J=1.2Hz,1H),8.79(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),8.74(t,J=5.9Hz,1H),8.18(d,J=0.9Hz,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),8.03-7.95(m,2H),7.54-7.43(m,2H),4.66(dd,J=17.4,6.4Hz,1H),4.49(dd,J=17.4,5.4Hz,1H),3.97-3.86(m,1H),3.82-3.74(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.54(s,3H)。

[0938] 实施例3:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[0939] 

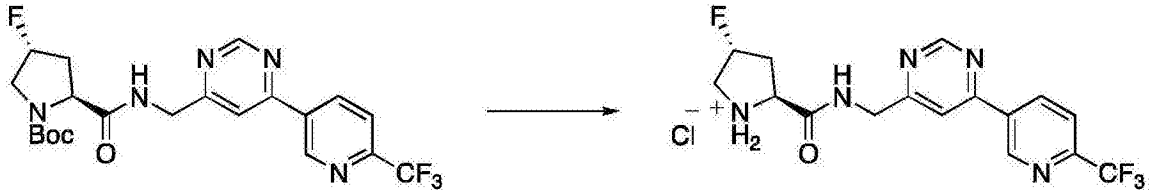
[0940] (2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0941] 步骤1:(2S,4R)-4-氟-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0942] 

[0943] (2S,4R)-4-氟-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯通过实施例2,步骤1中描述的步骤,使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸制备。

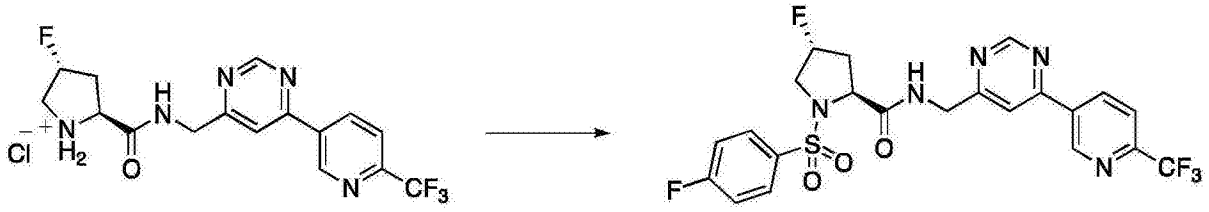
[0944] 步骤2:(2S,4R)-4-氟-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)吡咯烷镓(pyrrolidinium)氯化物的制备。

[0945] 

[0946] (2S,4R)-4-氟-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺通过实施例2,步骤2中所述步骤制备。

[0947] 步骤3:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

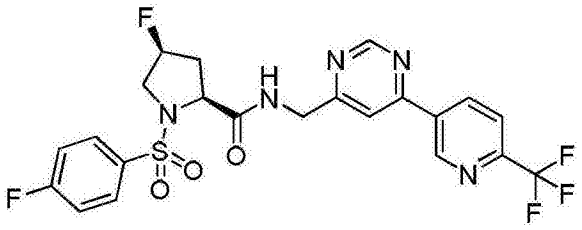
[0948]



[0949] 标题化合物通过实施例2，步骤3中所述的步骤制备(29mg)：^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.48(d，J＝1.9Hz，1H)，9.30(d，J＝1.2Hz，1H)，9.11(t，J＝5.9Hz，1H)，8.79(dd，J＝8.3，1.7Hz，1H)，8.23(s，1H)，8.08(d，J＝8.3Hz，1H)，8.05-7.98(m，2H)，7.47(t，J＝8.8Hz，2H)，5.21(d，J＝52.4Hz，1H)，4.53(d，J＝5.9Hz，2H)，4.25(dd，J＝9.8，7.2Hz，1H)，3.79-3.60(m，2H)，2.46-2.37(m，1H)，2.25-2.04(m，1H)。

[0950] 实施例4：(2S，4S)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[0951]

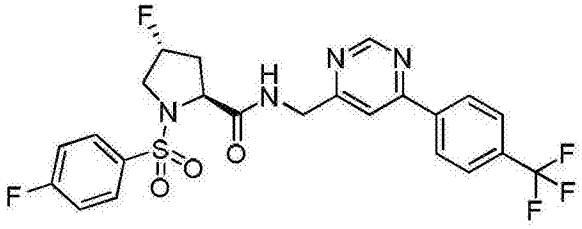


[0952] (2S，4S)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶-4-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0953] 通过实施例2，步骤1所述的步骤，使用(2S，4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸，和实施例2，步骤2和3中所述的步骤，制备标题化合物(37mg)：^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.43(d，J＝1.9Hz，1H)，9.28(d，J＝1.2Hz，1H)，8.89(t，J＝6.1Hz，1H)，8.75(dd，J＝8.1，1.8Hz，1H)，8.14-8.01(m，4H)，7.55-7.43(m，2H)，5.26(dt，J＝53.3，3.7Hz，1H)，4.61-4.44(m，2H)，4.39(d，J＝9.5Hz，1H)，3.81(dd，J＝22.4，12.2Hz，1H)，3.45(ddd，J＝36.0，12.3，3.8Hz，1H)，2.37-2.24(m，1H)，2.07-1.85(m，1H)。

[0954] 实施例5：(2S，4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[0955]

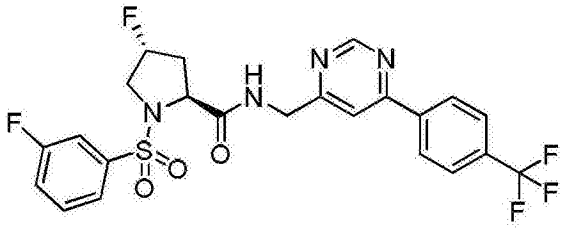


[0956] (2S，4R)-4-氟-1-(4-氟苯基磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0957] 通过实施例2，步骤1中所述的步骤，使用(2S，4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺和实施例2，步骤2和3中所述的步骤制备标题化合物(107mg)：^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.25(s，1H)，9.11(t，J＝5.7Hz，1H)，8.40(d，J＝8.1Hz，2H)，8.15(s，1H)，8.07-7.99(m，2H)，7.88(d，J＝8.1Hz，2H)，7.47(t，J＝

8.6Hz,2H),5.21(d,J=52.4Hz,1H),4.51(d,J=5.8Hz,2H),4.31-4.22(m,1H),3.78-3.59(m,2H),2.48-2.38(m,1H),2.23-2.05(m,1H)。

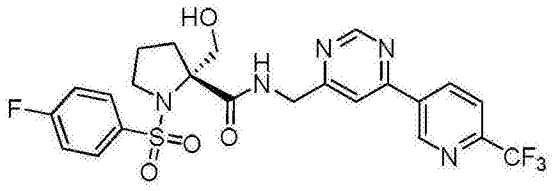
[0958] 实施例6:(2S,4R)-4-氟-1-(3-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[0959] 

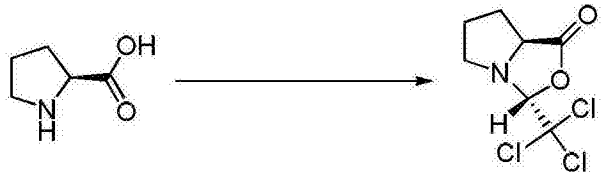
[0960] (2S,4R)-4-氟-1-(3-氟苯基磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0961] 通过实施例2,步骤1中所述的步骤,使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺,实施例2,步骤2和实施例2,步骤3中所述的步骤,使用3-氟苯-1-磺酰氯制备标题化合物(108mg):^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(d,J=1.1Hz,1H),9.13(t,J=5.8Hz,1H),8.40(d,J=8.1Hz,2H),8.15(s,1H),7.88(d,J=8.3Hz,2H),7.85-7.77(m,2H),7.73-7.65(m,1H),7.63-7.56(m,1H),5.22(d,J=52.3Hz,1H),4.59-4.45(m,2H),4.31(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.83-3.58(m,2H),2.48-2.39(m,1H),2.23-2.05(m,1H)。

[0962] 实施例7:(R)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(羟基甲基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

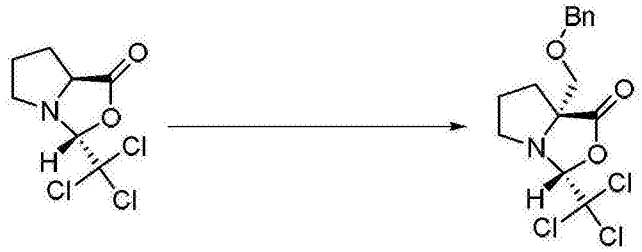
[0963] 

[0964] 步骤1:(3R,7aS)-3-(三氯甲基)-四氢吡咯并[1,2-c]噁唑-1(3H)-酮的制备。

[0965] 

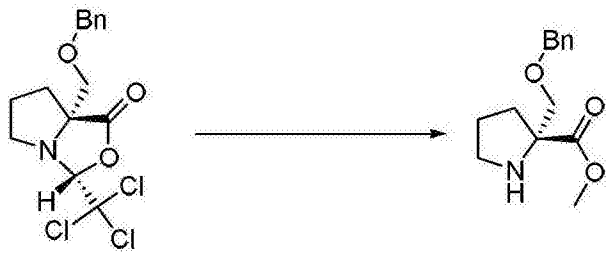
[0966] 将(2S)-吡咯烷-2-甲酸(5.8g,50.38mmol),2,2,2-三氯乙醛(12.4g,84.13mmol)在氯仿(100mL)中的溶液在75℃在油浴中搅拌18h。将得到的混合物用水(2x)和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗产物从乙醇重结晶,获得标题化合物(6.2g,50%),为白色固体。

[0967] 步骤2:(3R,7aR)-7a-(苄氧基甲基)-3-(三氯甲基)-四氢吡咯并[1,2-c]噁唑-1(3H)-酮的制备。

[0968] 

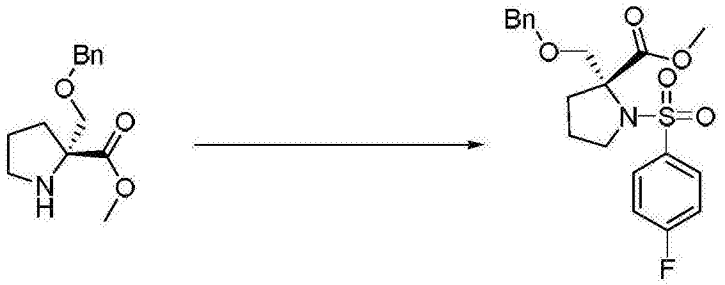
[0969] 将n-BuLi(36mL,90mmol)逐滴加入至二异丙胺(9.1g,89.93mmol,)在THF(60mL)中的溶液,同时在-78℃在氮下搅拌,并且将反应混合物在0℃搅拌另外15min。在30min内在-78℃将得到的溶液逐滴加入至(3R,7aS)-3-(三氯甲基)-六氢吡咯并[1,2-c][1,3]噁唑-1-酮(14.6g,59.71mmol)在THF(100mL)中的溶液中并在-78℃搅拌另外30min。然后逐滴加入[(氯甲氧基)甲基]苯(14.1g,90.03mmol)。将得到的溶液在-40℃搅拌另外2h并且通过加入水(150mL)猝灭,用EtOAc(3x200mL)萃取并分离。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(10g,38%),为浅黄色油状物。

[0970] 步骤3:(R)-2-(苄氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。

[0971] 

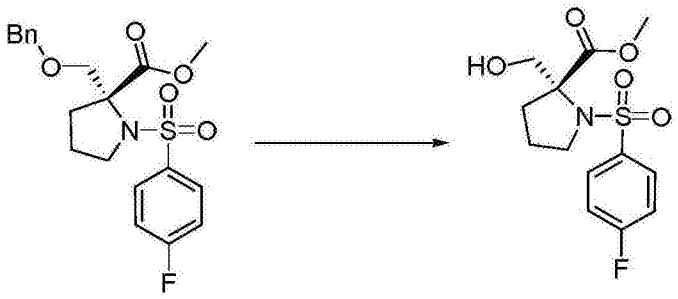
[0972] 将甲醇钠(890mg,16.47mmol)分部分加入至(3R,7aR)-7a-[(苄氧基)甲基]-3-(三氯甲基)-六氢吡咯并[1,2-c][1,3]噁唑-1-酮(10g,27.42mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌30min并且逐滴加入乙酰氯(38mL,532.50mmol)并在0℃搅拌超过1h。让得到的溶液在室温反应另外24h并在减压下浓缩。将残留物用EtOAc(50mL)和饱和碳酸钠水溶液(100mL)稀释,用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,提供标题化合物(5.85g,86%),为浅红色油状物。

[0973] 步骤4:(R)-2-(苄氧基甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。

[0974] 

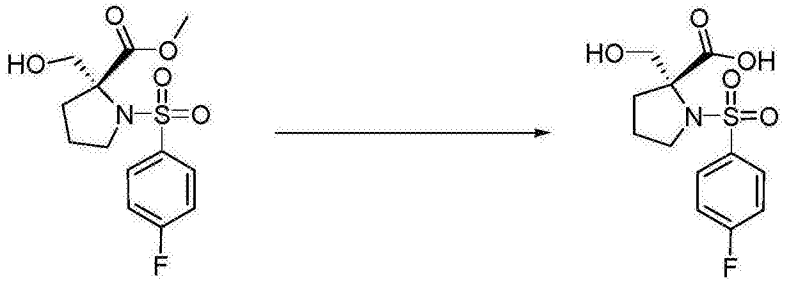
[0975] 将4-氟苯-1-磺酰氯(6.8g,34.94mmol)逐滴加入至(2R)-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-2-甲酸甲酯(5.8g,23.26mmol),DIPEA(9g,69.64mmol),4-二甲基氨基吡啶(280mg,2.29mmol)在CH_2Cl_2(150mL)中的溶液中,并在0℃搅拌。将得到的溶液在室温搅拌18h并用CH_2Cl_2(150mL)稀释,用2N HCl(2x)和盐水洗涤。将混合物干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩,提供标题化合物(8.3g,88%),为黄色油状物。

[0976] 步骤5:(R)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。

[0977] 

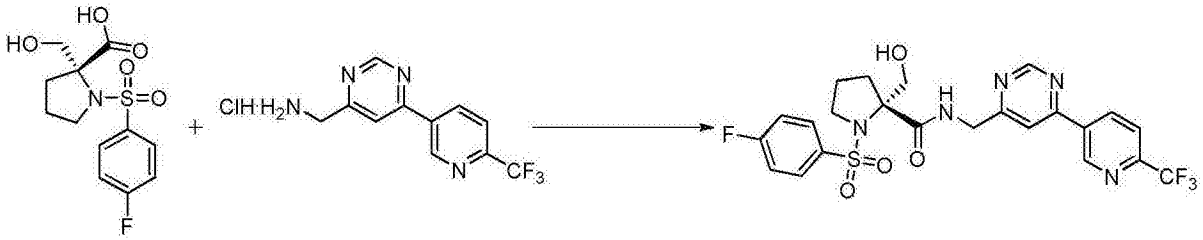
[0978] 在氢气体气氛下将(2R)-2-[(苄氧基)甲基]-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸甲酯(510mg,1.3mmol),10%披钯碳(100mg)在甲醇(30mL)中的混合物在室温搅拌18h。将固体过滤出并将滤液在减压下浓缩,提供标题化合物(400mg),为浅黄色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[0979] 步骤6:(R)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-2-甲酸的制备。

[0980] 

[0981] 将(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-(羟基甲基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(40mg,0.13mmol),LiOH(30mg,1.25mmol)在甲醇(1mL),水(1mL)中的混合物在室温搅拌18h。将溶液用2N HCl酸化(pH～5)并在减压下浓缩。将得到的溶液用EtOAc(3x10mL)萃取,并将有机层合并,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩,提供标题化合物(40mg),为浅黄色浆,其无进一步纯化即用于下一步骤。

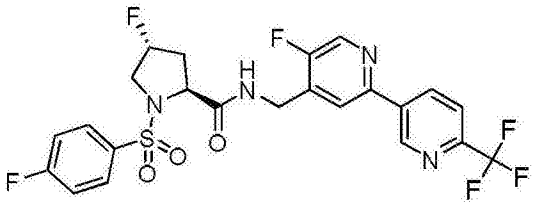
[0982] 步骤7:(2R)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(羟基甲基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[0983] 

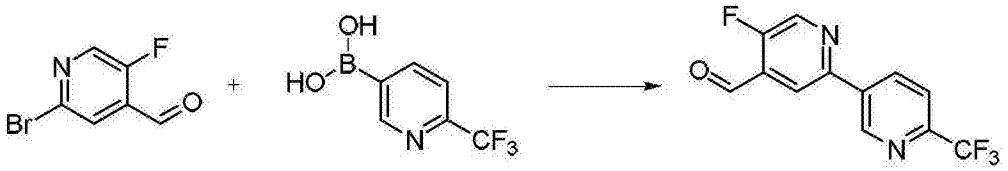
[0984] 将(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-(羟基甲基)吡咯烷-2-甲酸(40mg,0.13mmol),HATU(62.7mg,0.16mmol),DIPEA(57mg,0.44mmol)和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(32mg,0.11mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温搅拌2h。将得到的溶液用水(10mL)稀释,用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水(3x)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将粗产物(70mg)通过Prep-HPLC高pH纯化,提供标题化合物(24.7mg),为白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),9.28(s,1H),8.78(d,J＝8Hz,1H),8.57-8.56(m,1H),8.25(s,1H),8.08(d,J＝8.4Hz,1H),7.96-7.92(m,2H),7.38(t,J＝8.8Hz,2H),5.20-

5.17(m,1H),4.59-4.57(m,1H),4.47-4.46(m,1H),4.06-4.03(m,1H),3.87-3.85(m,1H),3.53-3.52(m,1H),3.24-3.22(m,1H),2.34-2.33(m,1H),2.04-1.90(m,3H)。

[0985] 实施例8:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

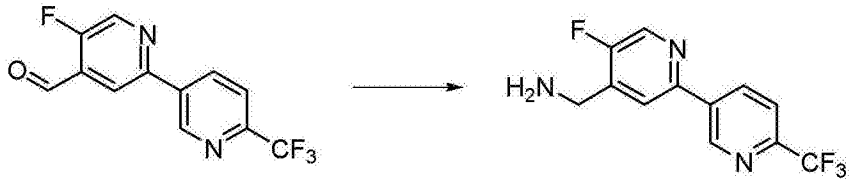
[0986] 

[0987] 步骤1:5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-甲醛的制备。

[0988] 

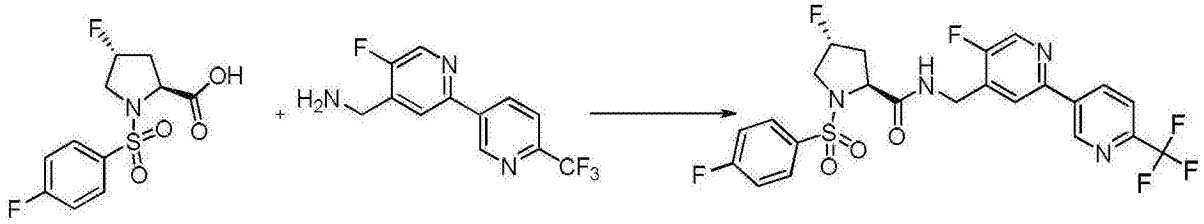
[0989] 将2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛(300mg,1.47mmol),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(420mg,2.20mmol),Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(60mg,0.07mmol),Cs_2CO_3(1.44g,0.09mmol)在水(2mL)和1,4-二噁烷(6mL)中的混合物在90℃在油浴中在氮下搅拌过夜。将得到的混合物用水(20mL)猝灭,用CH_2Cl_2(3x)萃取并分离。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上利用EtOAc/石油醚(12:88)通过急骤色谱纯化,提供标题化合物(110mg),为浅黄色固体。

[0990] 步骤2:(5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲胺的制备。

[0991] 

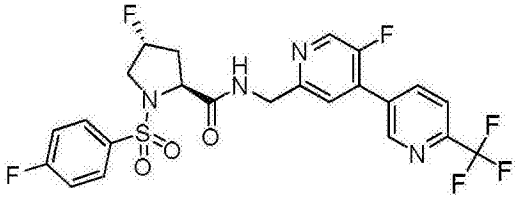
[0992] 将5-氟-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-甲醛(363mg,1.34mmol),$NH_2OH.HCl$(187mg,2.69mmol)在乙醇(15mL)和水(3mL)中的混合物在25℃搅拌30min。然后加入浓HCl(0.08mL,36%),Pd/C(300mg,10%)并将反应混合物在25℃在氢气气氛下搅拌50min。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩。将得到的混合物用H_2O(20mL)稀释,并用5N $NaHCO_3$调节至pH～7-8,用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩,提供粗制标题化合物(300mg),为黄色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[0993] 步骤3:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

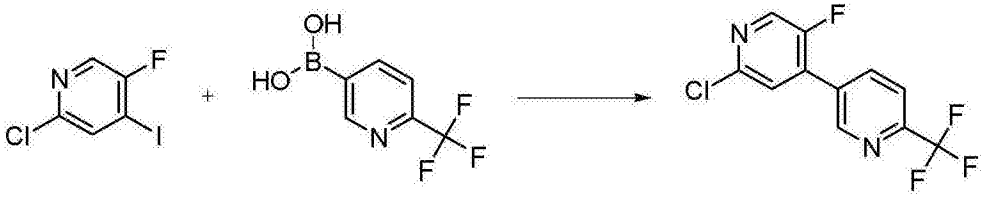
[0994] 

[0995] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(129mg,0.44mmol),HATU(169mg,0.44mmol),DIPEA(143mg,1.11mmol),[5-氟-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲胺(100mg,0.37mmol)在DMF(2mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)猝灭,用二氯甲烷(3x)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,利用EtOAc/石油醚(6:4)洗脱。将粗产物从甲醇重结晶,提供标题化合物(67mg),为灰白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.08(s,1H),8.61(d,J=3Hz,1H),8.43(d,J=6Hz,1H),8.02-7.92(m,4H),7.38-7.32(m,2H),5.16(d,J=54Hz,1H),4.65(s,2H),4.31-4.26(m,1H),3.86-3.68(m,2H)。2.54-2.52(m,1H),2.32-2.06(m,1H)。

[0996] 实施例9:(2S,4R)-4-氟-N-((5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

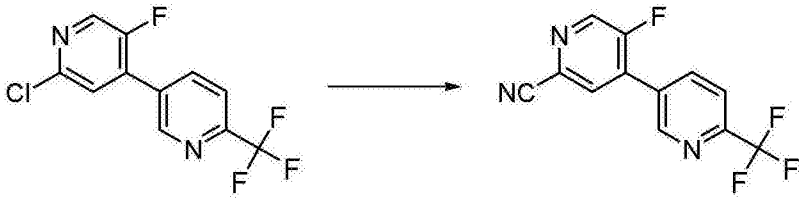
[0997] 

[0998] 步骤1:2'-氯-5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶的制备

[0999] 

[1000] 将2-氯-5-氟-4-碘吡啶(2.57g,9.98mmol),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(2.00g,10.48mmol),Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(407.63mg,0.50mmol),碳酸钠(2.12g,20.00mmol)在水(10mL)和甲苯(25mL)的混合物在90℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用水(100mL)稀释,用二氯甲烷(2x100mL)萃取,并分离。将合并的有机层用盐水洗涤(200mL),干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(2.31g),为无色油状物。

[1001] 步骤2:5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-甲腈的制备。

[1002] 

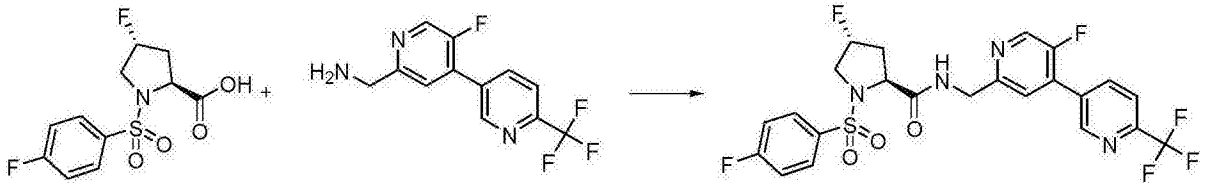
[1003] 将2-氯-5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶(1g,3.62mmol),$Pd_2(dba)_3$.$CHCl_3$(187mg,0.18mmol),$Zn(CN)_2$(254mg,2.16mmol),DPPF(200mg,0.36mmol),和Zn(24mg,0.37mmol)在DMA(10mL)中的混合物在125℃在氮下利用微波辐射照射1h。然后将反应物用水(100mL)猝灭,用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层合并,并用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(860mg),为黄色固体。

[1004] 步骤3:(5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲胺的制备。

[1005] 

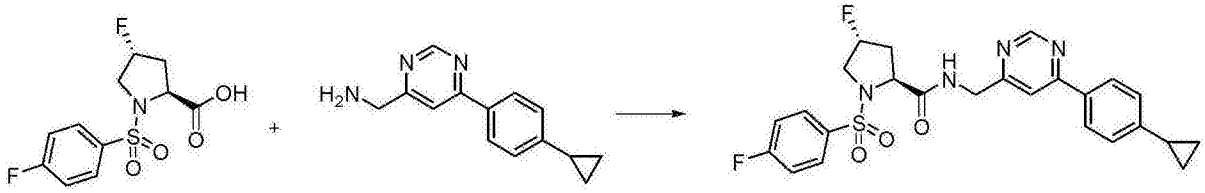
[1006] 将5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(250mg,0.94mmol),阮内镍(Raney Ni)(100mg,1.17mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在室温在氢气氛下搅拌1h。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩,提供粗制标题化合物(250mg),为棕色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1007] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-N-((5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1008] 

[1009] 将[5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(141mg,0.52mmol),HATU(231mg,0.61mmol),DIPEA(157mg,1.21mmol),(3R,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-3-甲酸(110mg,0.38mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)猝灭,用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(32.4mg),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.41(s,1H),8.72(d,J=9.9Hz,2H),8.58(d,J=1.2Hz,1H),8.28(d,J=5.7Hz,1H),8.04-7.99(m,2H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.31(m,2H),5.16(d,J=51.9Hz,1H),4.74-4.56(m,2H),4.33-4.27(m,1H),3.86-3.67(m,2H),2.54-2.52(m,1H),2.30-2.12(m,1H)。

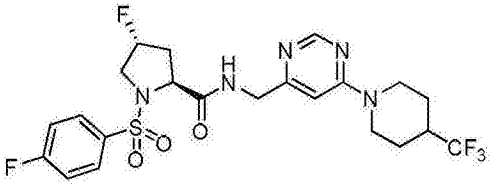
[1010] 实施例10:(2S,4R)-N-((6-(4-环丙基苯基)嘧啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1011] 

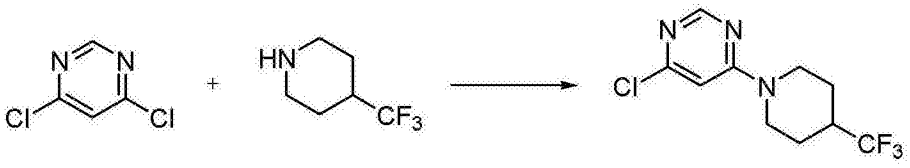
[1012] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(155.2mg,0.53mmol),HATU(253.3mg,0.67mmol),DIPEA(172mg,1.33mmol),[6-(4-环丙基苯基)嘧啶-4-基]甲胺(100mg,0.44mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)猝灭,用CH_2Cl_2(3x)萃取并分离。将合并的有机层用盐水洗涤(20mL),经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(36.4mg),为白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.94(s,1H),8.04(d,J=8Hz,3H),7.94-7.90(m,2H),7.26-7.21(m,2H),7.05(d,J=8.4Hz,2H),5.06(d,J=52Hz,1H),4.48(dd,J=17.6,8.8Hz,2H),4.23-

4.18(m,1H),3.76-3.63(m,2H),2.43-2.39(m,1H),2.17-2.04(m,1H),1.86-1.81(m,1H),0.92-0.90(m,2H),0.65-0.63(m,2H)。

[1013] 实施例11:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

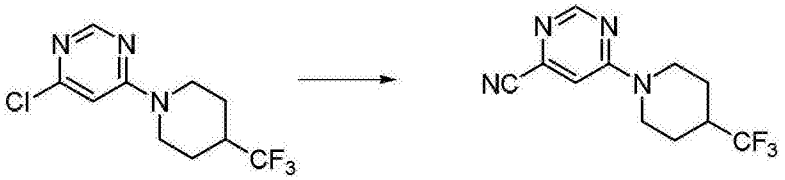
[1014] 

[1015] 步骤1:4-氯-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶的制备。

[1016] 

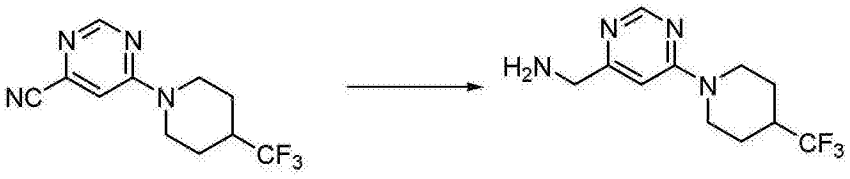
[1017] 将4,6-二氯嘧啶(2g,13.42mmol),DIPEA(0.65mL,3.93mmol),4-(三氟甲基)哌啶(9.74g,63.60mmol)在DMF(20mL)中的混合物在25℃搅拌3h。然后将反应混合物用水(100mL)猝灭,用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水(3x)和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(3:7)洗脱,提供标题化合物(3.4g),为白色固体。

[1018] 步骤2:6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-甲腈的制备。

[1019] 

[1020] 将4-氯-6-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]嘧啶(2.6g,9.79mmol),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(506mg,0.49mmol),$Zn(CN)_2$(686mg,5.84mmol),DPPF(540mg,0.97mmol),和Zn(64mg,0.98mmol)在DMA(26mL)中的混合物在125℃在氮下用微波辐射照射1h。然后将反应混合物用水(100mL)猝灭,用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水(3x)和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上利用EtOAc/石油醚(35:65)通过急骤色谱纯化,提供标题化合物(3.4g),为浅黄色固体。

[1021] 步骤3:(6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)甲胺的制备

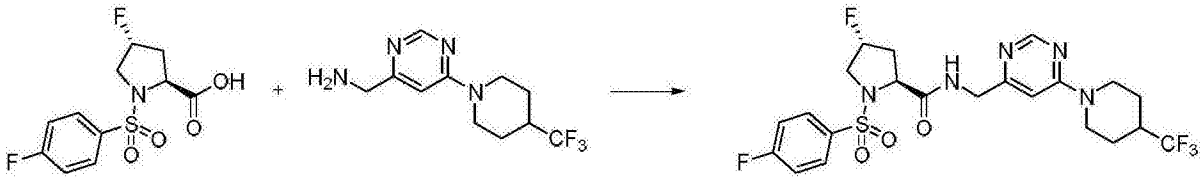
[1022] 

[1023] 将6-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-甲腈(500mg,1.95mmol),10%Pa/C(500mg),浓HCl(0.2mL)在甲醇(10mL)中的混合物在25℃在氢气气氛下搅拌20min。将固体过滤出并且将混合物在减压下浓缩以提供粗制标题化合物(500mg),为紫色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1024] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧

啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

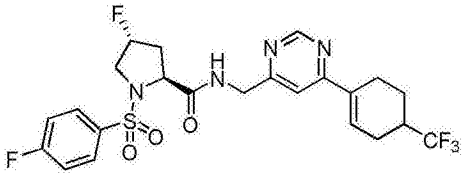
[1025]



[1026] 将[6-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]嘧啶-4-基]甲胺(178.7mg,0.69mmol),(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(200mg,0.69mmol),HOBT(102mg,0.75mmol),EDC.HCl(213mg,1.11mmol)和DIPEA(117.2mg,0.91mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)猝灭,用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(20mL),经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(85:15)洗脱,提供粗产物(101mg),然后通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(45.5mg),为白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42(s,1H),8.04-8.01(m,2H),7.39-7.35(m,2H),7.05(s,1H),5.15(d,J=39Hz,1H),4.74(m,2H),4.44-4.27(m,3H),3.84-3.73(m,2H),3.00-2.94(m,2H),2.56-2.51(m,2H),2.40-2.11(m,1H),1.88-1.82(m,2H),1.50-1.43(m,2H)。

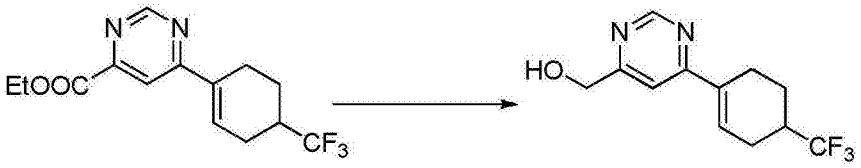
[1027] 实施例12:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)环己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1028]



[1029] 步骤1:[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲醇的制备。

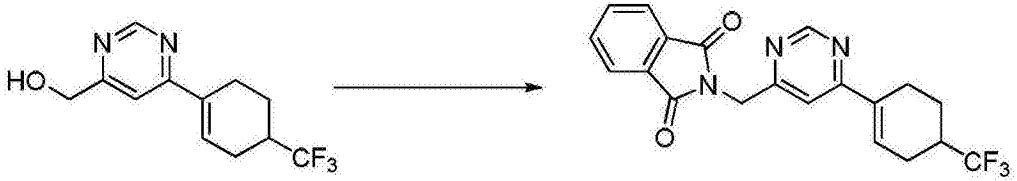
[1030]



[1031] 将$NaBH_4$(76mg,2.01mmol)分部分加入至6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-甲酸乙酯(300mg,1.00mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中并搅拌。将得到的混合物在25℃搅拌2h,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(254mg),为白色固体。

[1032] 步骤2:2-([6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备。

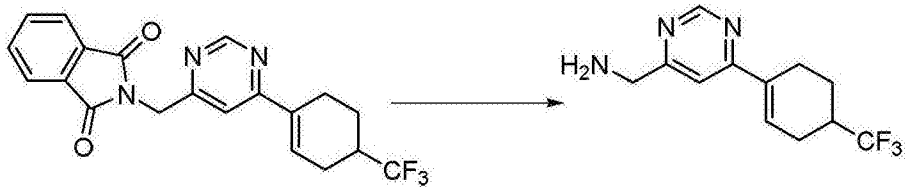
[1033]



[1034] 在0℃将DIAD(235mg,1.16mmol)逐滴加入至[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲醇(150mg,0.58mmol),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(94mg,0.64mmol),

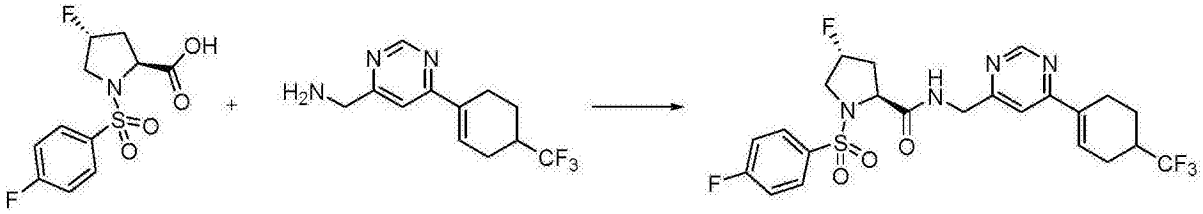
PPh_3(305mg,1.16mmol)在THF(10mL)中的溶液中并搅拌。将得到的混合物在25℃搅拌2h,然后用水(20mL)稀释,用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将有机层合并,并用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(425mg),为白色固体。

[1035] 步骤3:[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲胺的制备。

[1036] 

[1037] 将2-([6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(425mg,1.10mmol),水合肼(80%)(0.5mL)在甲醇(10mL)中的混合物在25℃搅拌3h,并在减压下浓缩。将残留物溶解在EtOAc(3mL)中,并且将固体过滤出。将滤液在减压下浓缩,提供粗制标题化合物(210mg),为白色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1038] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)环己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

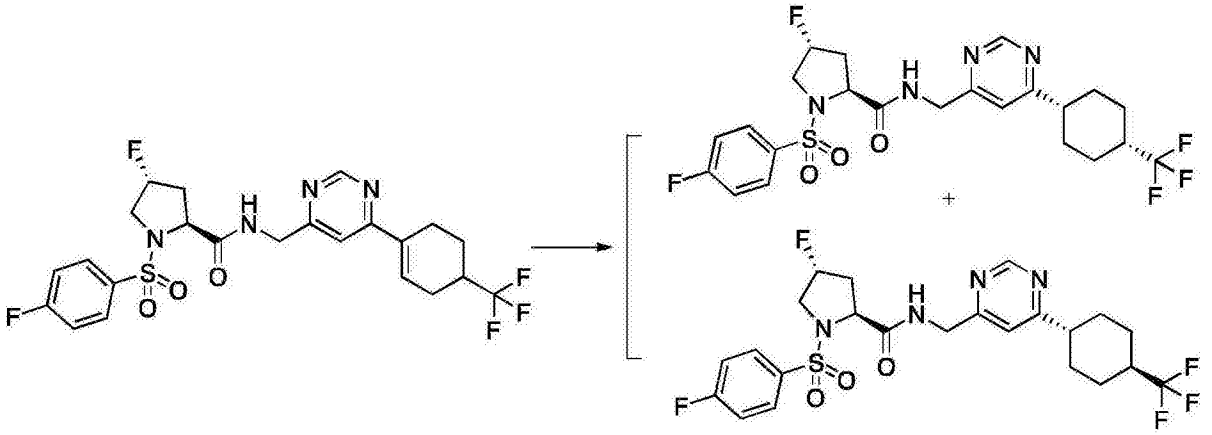
[1039] 

[1040] 将[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲胺(284mg,1.10mmol),HATU(465.8mg,1.23mmol),DIPEA(317mg,2.45mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃搅拌10min。然后加入(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(210mg,0.72mmol)并将得到的混合物在25℃搅拌过夜。然后将反应混合物用水(10mL)猝灭,用二氯甲烷(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗产物(120mg)通过急骤制备型HPLC,利用以下条件纯化(IntelFlash-1):柱,C18硅胶;流动相,CH_3CN:H_2O在30min内从10%至65%;检测器,UV 254nm,提供标题化合物(25.8mg),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.99(s,1H),8.04(q,J=6Hz,2H),7.84(s,1H),7.38(t,J=9Hz,2H),7.15(s,1H),5.16(d,J=51Hz,1H),4.88-4.86(d,J=6Hz,2H),4.31(t,J=9Hz,1H),3.86-3.72(m,2H),2.84(m,1H),2.59-2.47(m,4H),2.32-2.14(m,3H),1.67-1.61(m,1H)。

[1041] 实施例13:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-((1s,4R)-4-(三氟甲基)环己基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺和

[1042] ((2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-((1r,4S)-4(三氟甲基)环己基)-嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1043]



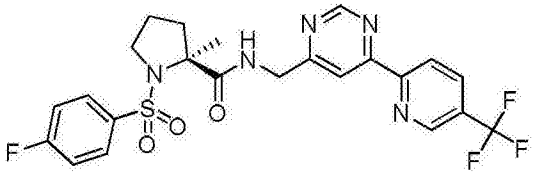
[1044] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(180mg,0.34mmol),10%Pd(OH)$_2$/C(30mg)在甲醇(20mL)中的混合物在25℃在氢气气氛下搅拌15min。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩。将残留物(260mg)通过急骤制备型HPLC利用以下条件纯化:柱,C18硅胶;流动相,CH_3CN:H_2O在30min内从10%至55%;检测器,UV 254nm,提供顺式/反式-异构体(120mg)的混合物。将异构体通过Chiral-Prep-HPLC利用以下条件分离(Prep-HPLC-004):柱,Chiralpak IA,2*25cm,5um;流动相,Hex和IPA(在20min内保持30.0%IPA);检测器,UV 254/220nm。

[1045] 较快洗脱的异构体(33.6mg)任意地归为反式异构体(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[(1r,4S)-4-(三氟甲基)环己基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺:^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.97(s,1H),8.04(q,J=6Hz,2H),7.71(s,1H),7.37(t,J=9Hz,2H),5.16(d,J=54Hz,1H),4.54(s,2H),4.32(t,J=9Hz,1H),3.86-3.72(m,2H),2.72(t,J=3Hz,1H),2.51(m,1H),2.27-2.04(m,6H),1.74-1.53(m,2H),1.50-1.44(m,2H)。

[1046] 较慢洗脱的异构体(18mg),任意地归为顺式异构体(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[(1s,4R)-4-(三氟甲基)环己基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺:^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.02(s,1H),8.01(q,J=6Hz,2H),7.74(s,1H),7.36(t,J=9Hz,2H),5.15(d,J=54Hz,1H),4.56(d,J=3Hz,2H),4.27(t,J=9Hz,1H),3.86-3.72(m,2H),3.03-3.00(m,1H),2.53-2.51(m,1H),2.35-2.06(m,5H),1.88-1.61(m,6H)。

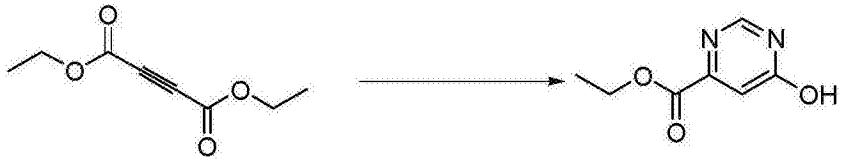
[1047] 实施例14:(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1048]



[1049] 步骤1:6-羟基嘧啶-4-甲酸乙酯的制备。

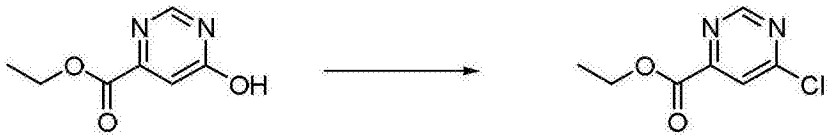
[1050]



[1051] 将三乙胺(19g,187.8mmol)逐滴加入至丁-2-炔二酸1,4-二乙酯(25g,

146.92mmol)，甲脒盐酸盐(methanimidamide hydrochloride)(11.83g，146.93mmol)，CH_3CN(500mL)的混合物中。将反应物在80℃在油浴中搅拌2.5h并随后冷却至5℃。通过过滤收集粗产物并从CH_3CN重结晶，提供标题化合物(18.0g，73％)，为白色固体。

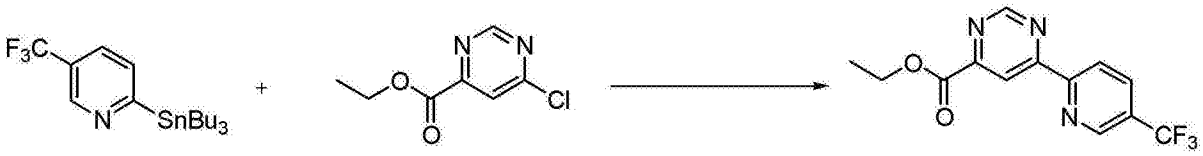
[1052] 步骤2:6-氯嘧啶-4-甲酸乙酯的制备。

[1053] 

[1054] 向6-羟基嘧啶-4-甲酸乙酯(5.0g，29.74mmol)，EtOAc(150mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL)的混合物中逐滴加入$(COCl)_2$(11.3g，89.03mmol)并搅拌。将反应物在75℃搅拌过夜。将反应物冷却并将固体过滤出。将滤液浓缩并通过急骤色谱在硅胶上纯化，用石油醚:EtOAc(10:1-5:1)洗脱，提供标题化合物(2.2g，40％)，为浅黄色固体。

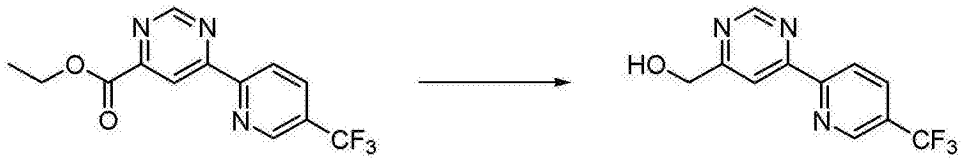
[1055] 步骤3:6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-甲酸乙酯的制备。

[1056]



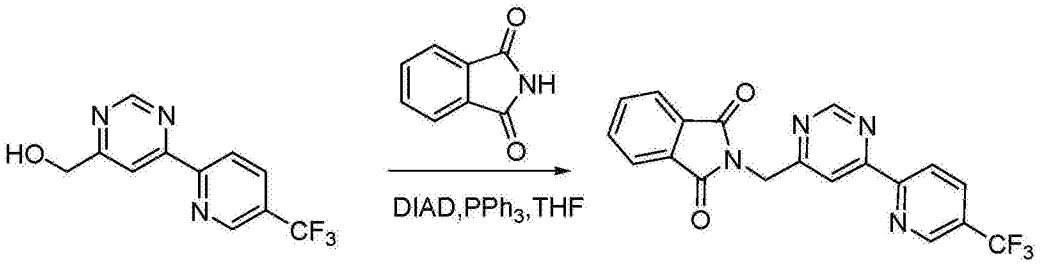
[1057] 将2-(三丁基甲锡烷基)-5-(三氟甲基)吡啶(8.4g，19.26mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(558mg，0.79mmol)，CuI(168mg，0.88mmol)，和6-氯嘧啶-4-甲酸乙酯(900mg，4.82mmol)在DMF(72mL)中的混合物在60℃在氮下用微波辐射照射30min。将反应物用EtOAc(300mL)稀释，用盐水(2x)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物通过急骤色谱在硅胶上纯化，用EtOAc/石油(10/1)洗脱，提供标题化合物(300mg，21％)，为黄色固体。

[1058] 步骤4:[6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基]甲醇的制备。

[1059] 

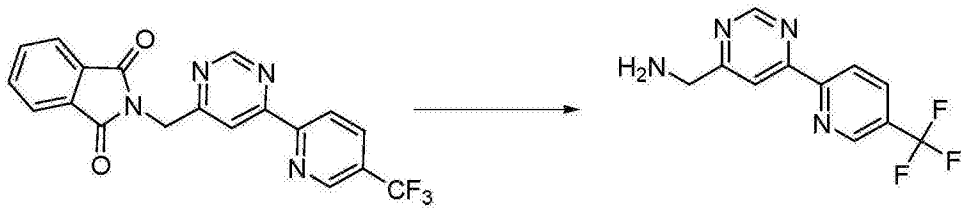
[1060] 在0-5℃将$NaBH_4$(55mg，1.45mmol)分部分加入至6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-甲酸乙酯(290mg，0.98mmol)在THF(30mL)中的混合物中。将反应物在室温搅拌0.5h。然后利用在0-5℃加入水(50mL)将反应猝灭，用EtOAc(3x50mL)萃取，用盐水(3x30mL)洗涤，经无水Na2SO4干燥并浓缩。通过急骤色谱在硅胶上纯化残留物，用石油醚:EtOAc(5:1)洗脱，提供标题化合物(216mg，87％)，为浅黄色固体。

[1061] 步骤5:2-([6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备。

[1062] 

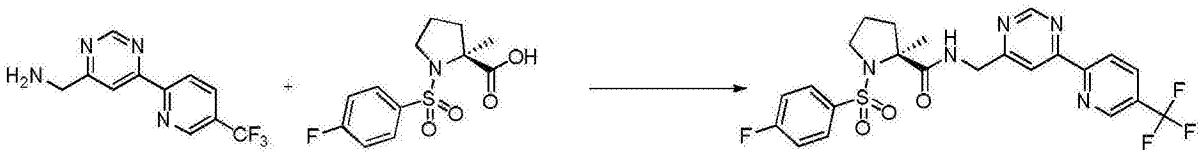
[1063] 在0℃将DIAD(326mg,1.61mmol)逐滴加入至[6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基]甲醇(206mg,0.81mmol),THF(20mL),PPh_3(423mg,1.61mmol)和2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(142mg,0.97mmol)的混合物中并搅拌。将反应物在室温搅拌2h并浓缩。将残留物通过急骤色谱在硅胶上纯化,用石油醚:EtOAc(20:1)洗脱,提供标题化合物(300mg,97%),为白色固体。

[1064] 步骤6:[6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基]甲胺的制备。

[1065] 

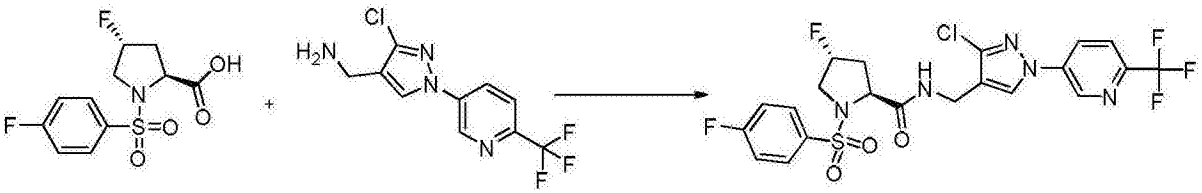
[1066] 将2-([6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(290mg,0.75mmol),甲醇(15mL)和水合肼(472mg,9.43mmol)的混合物在40℃搅拌4h。将混合物浓缩,用水(20mL)稀释,用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,提供标题化合物(360mg),为绿色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1067] 步骤7:(2S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基-N-([6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1068] 

[1069] 将(2S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(190mg,0.66mmol),N,N-二甲基甲酰胺(5mL),DIPEA(213mg,1.65mmol,3.00当量),HATU(314mg,0.83mmol)和[6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基]甲胺(140mg,0.55mmol)的混合物在室温搅拌过夜。将粗制溶液直接通过制备型-HPLC纯化,提供标题化合物(7.6mg,3%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.35(s,1H),9.17(s,1H),8.69(d,J=3Hz,1H),8.60-8.57(m,1H),8.53-8.50(m,1H),8.49(s,1H),8.01-7.96(m,2H),7.50-7.44(m,2H),4.58-4.55(m,2H),3.70-3.50(m,2H),2.31-2.26(m,1H),2.06-1.95(m,3H),1.58(s,3H),1.40-1.20(m,1H)。

[1070] 实施例15:(2S,4R)-N-([3-氯-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

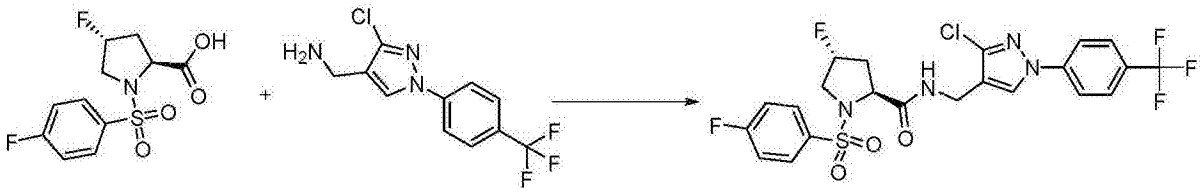
[1071] 

[1072] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-吡咯烷-2-甲酸(48mg,0.16mmol),DIPEA(63mg,0.49mmol),DMF(3mL),HATU(94mg,0.25mmol)和[3-氯-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(46mg,0.17mmol)的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(40mg,44%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.16

(s,1H),8.55(s,1H),8.33-8.37(m,1H),7.94-8.02(m,3H),7.32-7.38(m,2H),5.15(d,J=52.5Hz,1H),4.39(s,2H),4.25-4.19(m,1H),3.85-3.67(m,2H),2.53-2.42(m,1H),2.29-2.10(m,1H)。

[1073] 实施例16:(2S,4R)-N-([3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

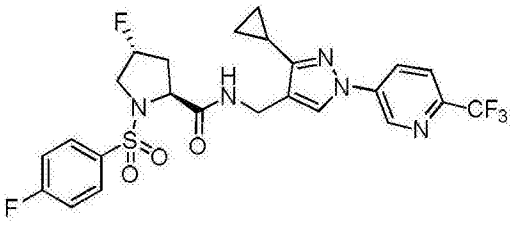
[1074]



[1075] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-吡咯烷-2-甲酸(100mg,0.34mmol),DMF(2mL),DIPEA(132mg,1.02mmol),HATU(194mg,0.51mmol)和[3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(187mg,0.68mmol)的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(38mg,20%),为白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),8.00-7.79(m,6H),7.42-7.31(m,2H),5.14(d,J=52Hz,1H),4.37(s,2H),4.30-4.19(m,1H),3.87-3.69(m,3H),2.52-2.43(m,1H),2.25-2.08(m,1H)。

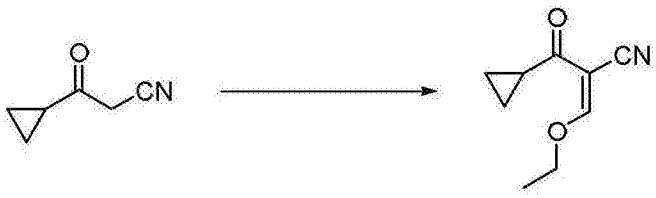
[1076] 实施例17:(2S,4R)-N-([3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1077]



[1078] 步骤1:2-(环丙烷羰基)-3-乙氧基丙-2-烯腈的制备。

[1079]



[1080] 将3-环丙基-3-氧代丙腈(5.5g,50.40mmol),(二乙氧基甲氧基)乙烷(74.7g,504.05mmol),乙酸酐(60mL,634.74mmol)的混合物在150℃搅拌2h。将混合物冷却,在减压下浓缩。将残留物从乙醇重结晶,提供标题化合物(6g,72%),为浅黄色固体。

[1081] 步骤2:3-环丙基-1H-吡唑-4-甲腈的制备。

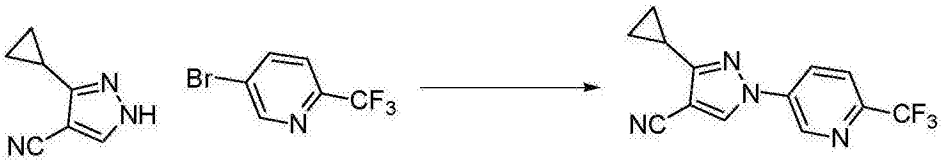
[1082]



[1083] 将2(环丙烷羰基)-3-乙氧基丙-2-烯腈(2g,12.11mmol),水合肼(85%)(6.1g,121.85mmol)和乙醇(20mL)的混合物在室温搅拌10min。将混合物在减压下浓缩。将残留物

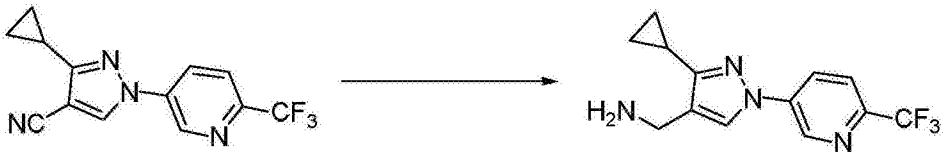
从甲苯重结晶，提供标题化合物(1g，62％)，为黄色固体。

[1084] 步骤3：3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲腈的制备。

[1085] 

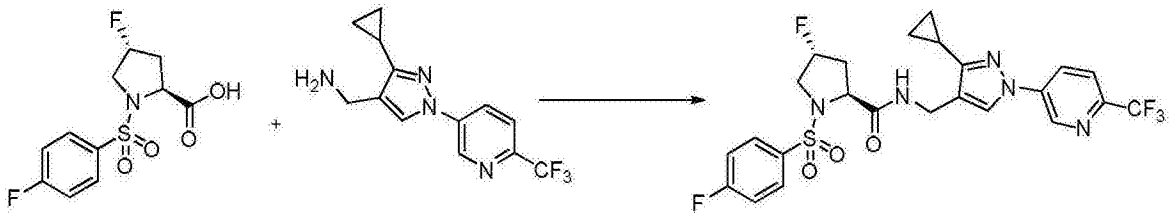
[1086] 将3-环丙基-1H-吡唑-4-甲腈(1g，7.51mmol)，5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(2.88g，12.74mmol)，CuI(143mg，0.75mmol)，L-脯氨酸(173mg，1.50mmol)，碳酸钾(2.28g，16.50mmol)和DMSO(50mL)的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将混合物冷却，用EtOAc(200mL)稀释，用盐水(3x100mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物通过急骤色谱在硅胶上纯化，用石油醚/EtOAc(50/1)洗脱，提供标题化合物(1.1g，53％)，为白色固体。

[1087] 步骤4：[3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺的制备。

[1088] 

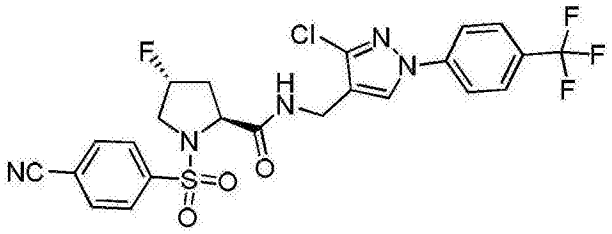
[1089] 将3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲腈(1g，3.59mmol)，甲醇(50mL)和阮内镍(500mg，5.84mmol)的混合物在室温在氢气气氛下搅拌15min。将固体过滤出，并将滤液在减压下浓缩，提供标题化合物(900mg)，为白色固体，其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1090] 步骤5：(2S，4R)-N-([3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

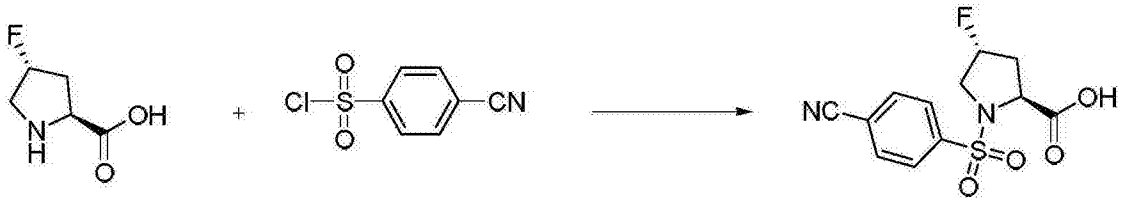
[1091] 

[1092] 将(2S，4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(80mg，0.27mmol)，DMF(5mL)，DIPEA(106.8mg，0.83mmol)，HATU(156.6mg，0.41mmol)和3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基甲胺(77.55mg，0.27mmol)的混合物在室温搅拌1h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(50mg，33％)，为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ9.14(s，1H)，8.66(s，1H)，8.49(s，1H)，8.32(d，J＝7.8Hz，1H)，8.02-7.96(m，3H)，7.74(m，1H)，5.27-5.10(m，1H)，4.33-4.30(m，2H)，4.19-4.14(m，1H)，3.71-3.67(m，1H)，3.62-3.58(m，1H)，2.51(m，1H)，2.42-2.29(m，1H)，2.18-1.94(m，1H)，0.96-0.90(m，4H)。

[1093] 实施例18：(2S，4R)-N-([3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-1-[(4-氰基苯)磺酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

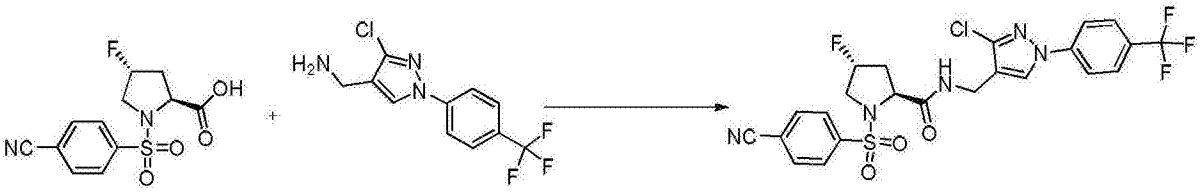
[1094] 

[1095] 步骤1:(2S,4R)-1-[(4-氰基苯)磺酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸的制备

[1096] 

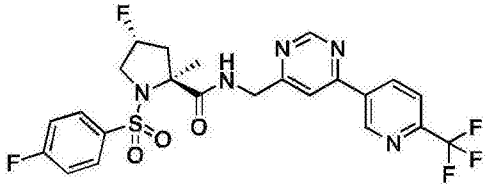
[1097] 将(2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-甲酸(79mg,0.59mmol),四氢呋喃(5mL),水(2mL),碳酸钠(121mg,1.13mmol)和4-氰基苯-1-磺酰氯(100mg,0.50mmol)的混合物在0℃搅拌1h。将混合物用水稀释,用乙醚(30mL)萃取。将水层用3N HCl酸化至pH=2-3,用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na2SO4干燥并浓缩以提供标题化合物(100mg,68%),为白色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1098] 步骤2:(2S,4R)-N-([3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-1-[(4-氰基苯)磺酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的制备

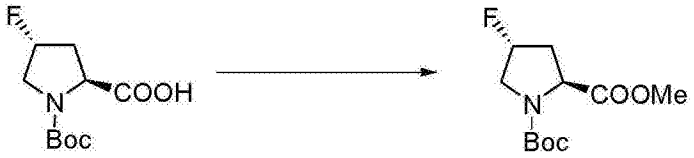
[1099] 

[1100] 将(2S,4R)-1-[(4-氰基苯)磺酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(180mg,0.60mmol),N,N-二甲基甲酰胺(5mL),DIPEA(234mg,1.81mmol),HATU(234mg,0.62mmol)和[3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(234mg,0.85mmol)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(85.1mg,25%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.74(m,1H),8.60(s,1H),8.12-8.04(m,4H),7.99-7.88(m,4H),5.20(d,J=51.9Hz,1H),4.21-4.17(m,3H),3.85-3.55(m,2H),2.77-2.33(m,1H),2.19-1.98(m,1H)。

[1101] 实施例19:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

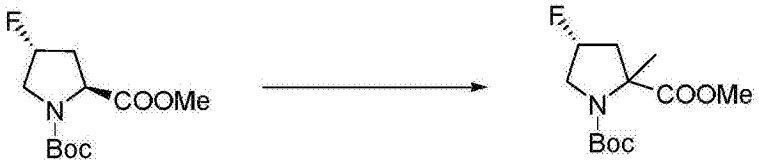
[1102] 

[1103] 步骤1:(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[1104] 

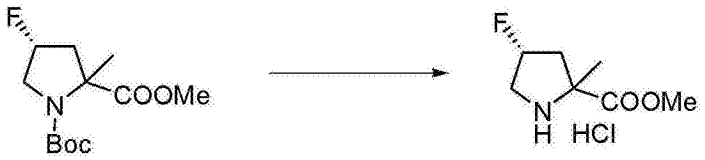
[1105] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(2g,8.57mmol),碳酸钾(5.9g,42.69mmol),THF(80mL)和CH_3I(6.1g,42.98mmol)的混合物在室温搅拌12h。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(800mg,38%),为无色油状物。

[1106] 步骤2:(4R)-4-氟-2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备。

[1107] 

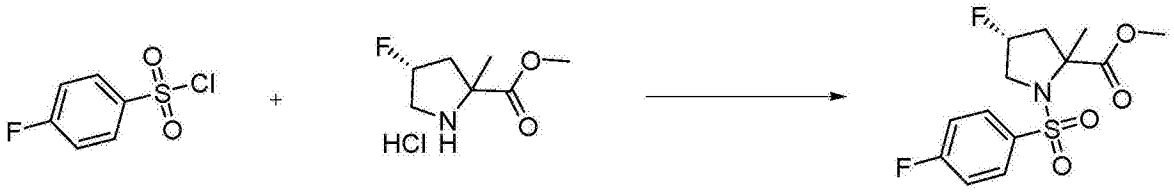
[1108] 在-78℃在氮下将1M LiHMDS溶液(4.85mL,4.85mmol)逐滴加入至(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(400mg,1.62mmol)在THF(20mL)中的混合物中并搅拌。将反应溶液在-78℃搅拌30min。在-78℃向其中逐滴加入CH_3I(690mg,4.86mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h,用水(20mL)猝灭,用EtOAc(3x30mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(360mg,85%),为无色油状物。

[1109] 步骤3:4R-4-氟-2-甲基吡咯烷-2-甲酸盐酸盐的制备。

[1110] 

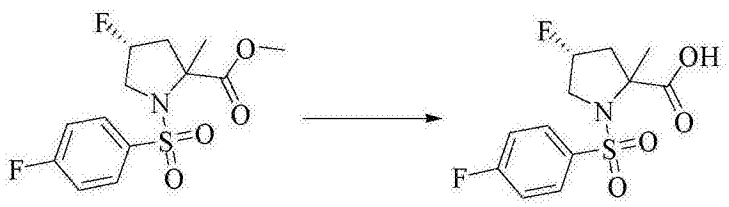
[1111] 将(4R)-4-氟-2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(360mg,1.38mmol)和HCl在二噁烷(10mL,1mol/L)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物浓缩,提供粗产物(315mg),为浅黄色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1112] 步骤4:(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。

[1113] 

[1114] 将4R-4-氟-2-甲基吡咯烷-2-甲酸酯盐酸盐(315mg,1.60mmol),三乙胺(485mg,4.80mmol),二氯甲烷(20mL)和4-氟苯-1-磺酰氯(310mg,1.60mmol)的混合物在室温搅拌12h。将反应物用二氯甲烷(100mL)稀释,用盐水(3x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱,提供标题化合物(380mg),为无色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

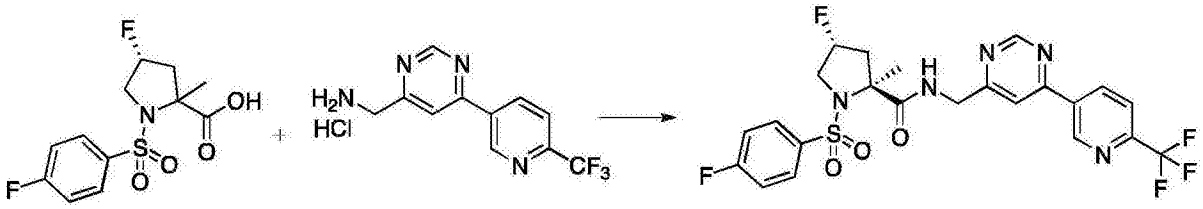
[1115] 步骤5:(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

[1116] 

[1117] 将(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(380mg,1.19mmol),LiOH(58mg,2.42mmol),甲醇(8mL),水(2mL)的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物浓缩,溶解在水(20mL)中,用乙醚(3x20mL)萃取。将水层用3N HCl酸化(pH 2-3),用EtOAc(3x50mL)萃取,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,提供标题化合物(260mg,72%),为黄色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1118] 步骤6:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1119]

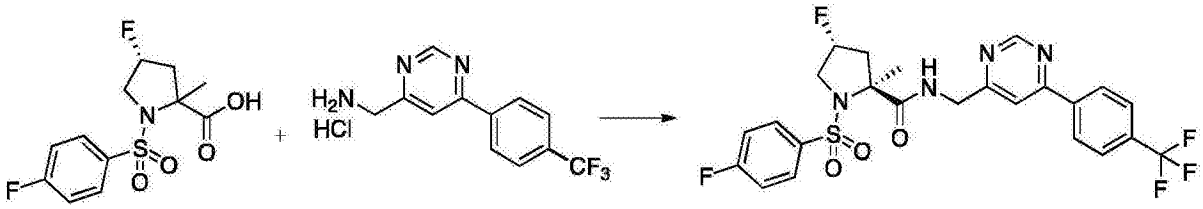


[1120] 将(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(125mg,0.41mmol),DMF(4mL),HATU(228mg,0.60mmol),DIPEA(206mg,1.59mmol)和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(104mg,0.36mmol)的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释(20mL),用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:1至2:1)洗脱。

[1121] 较慢洗脱的异构体(72.7mg)根据效力归为(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺:^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.50(s,1H),9.20(s,1H),8.83(d,J=8.4Hz,1H),8.31(s,1H),8.06-7.98(m,3H),7.37(t,J=17.4Hz,2H),5.26(d,J=51Hz,1H),4.80(d,J=15Hz,1H),4.54(d,J=17.4Hz,1H),4.19-4.07(m,1H),3.76-3.60(m,1H),2.76-2.64(m,1H),2.33-2.14(m,1H),1.61(s,3H)。

[1122] 实施例20:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1123]

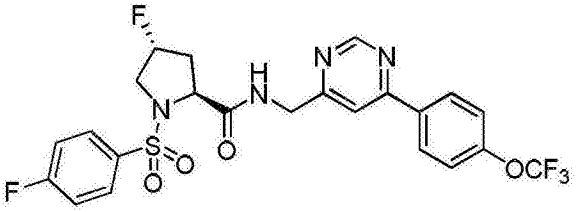


[1124] 将(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(125mg,0.41mmol),DMF(4mL),HATU(234mg,0.62mmol),DIPEA(212mg,1.64mmol)和[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(106mg,0.37mmol)的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释(20mL),用EtOAc(3x50mL)萃取,用盐水(3x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱。

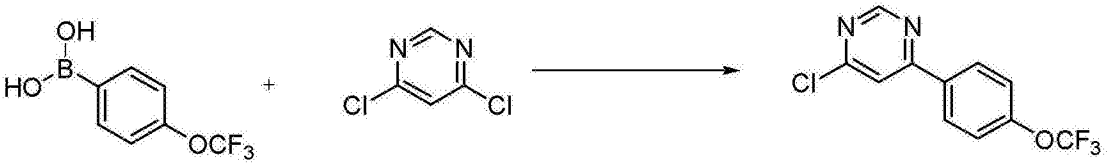
[1125] 较快洗脱的异构体(24.8mg)(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺:^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.19(d,J=1.2Hz,1H),8.45(d,J=7.8Hz,2H),8.34(s,1H),8.05-8.01(m,2H),7.77(d,J=8.4Hz,

2H),7.32(t,J=8.7Hz,2H),5.30(d,J=51.9Hz,1H),4.71-4.51(m,2H),3.94-3.90(m,1H),3.82(d,J=2.4Hz,1H),2.72-2.34(m,2H),1.82(s,3H)。

[1126] 实施例21:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

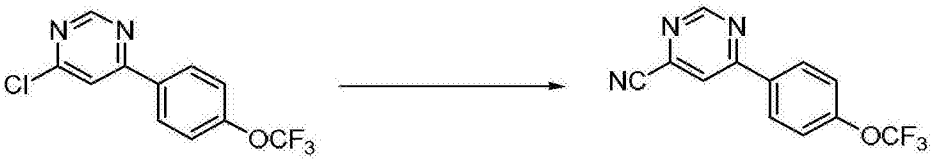
[1127] 

[1128] 步骤1:4-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶的制备。

[1129] 

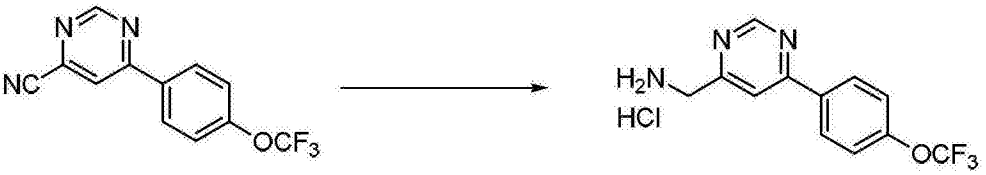
[1130] 将4,6-二氯嘧啶(2.17g,14.57mmol),[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(1g,4.86mmol),Pd(dppf)Cl_2(731mg,1.00mmol),碳酸钾(5g,36.18mmol),二噁烷(40mL)和水(4mL)的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将混合物用EtOAc(150mL)稀释,用盐水(3x)洗涤,干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/50)洗脱,提供标题化合物(1.1g,82%),为白色固体。

[1131] 步骤2:6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈的制备。

[1132] 

[1133] 将4-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶(820mg,2.99mmol),Zn(CN)$_2$(421mg,3.58mmol),Pd(PPh_3)$_4$(347mg,0.30mmol),DMF(6mL)的混合物在100℃在氮下搅拌9h。将反应物冷却,用水(30mL)稀释,用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/50)洗脱,提供标题化合物(320mg,40%),为白色固体。

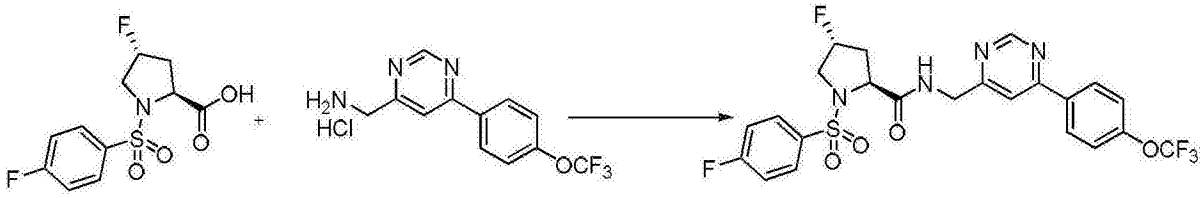
[1134] 步骤3:(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺盐酸盐的制备。

[1135] 

[1136] 将6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈(160mg,0.60mmol),乙醇(10mL),浓缩HCl溶液(0.02mL),10%披钯碳(100mg)的混合物在室温在氢气气氛下搅拌10min。将固体过滤出并且将滤液浓缩,提供粗产物(200mg),为固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1137] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

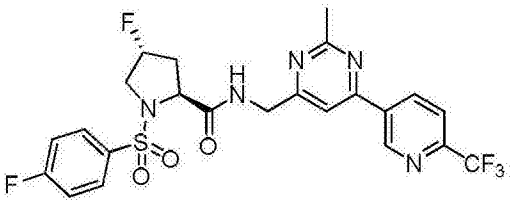
[1138]



[1139] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(150mg,0.51mmol),DMF(4mL),DIPEA(263mg,2.03mmol),HATU(294mg,0.77mmol)和[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺(200mg,0.74mmol)的混合物在室温搅拌12h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(51mg,13%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.15(s,1H),8.41(d,J=8.7Hz,6H),8.25(s,1H),8.08-8.03(m,2H),7.40-7.34(m,4H),5.17(d,J=51.6Hz,1H),4.63(d,J=4.8Hz,2H),4.37-4.31(m,1H),3.88-3.75(m,2H),2.61-2.48(m,1H),2.35-2.11(m,1H)。

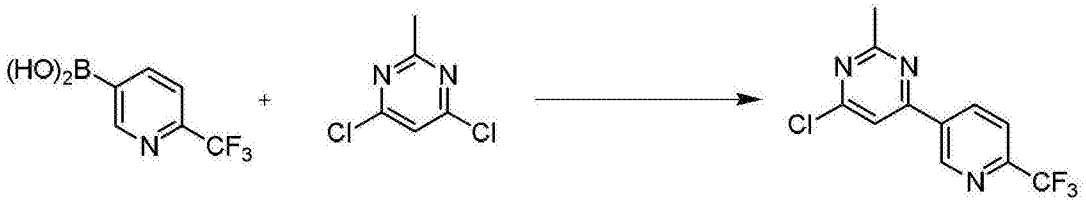
[1140] 实施例22:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((2-甲基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1141]



[1142] 步骤1:4-氯-2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶的制备。

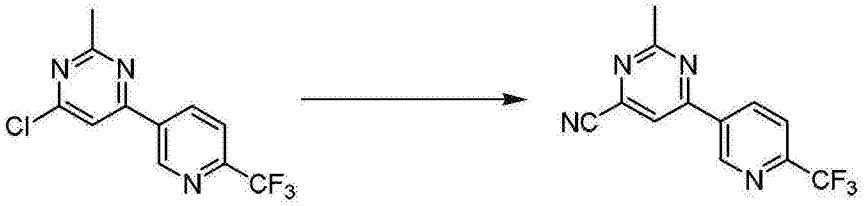
[1143]



[1144] 将4,6-二氯-2-甲基嘧啶(1g,6.13mmol),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(229mg,1.20mmol),碳酸钾(2.07g,14.98mmol),二噁烷(50mL),水(2mL)和Pd(dppf)Cl_2(320mg,0.44mmol)的混合物在100℃在氮下用微波辐射照射3h。将混合物用EtOAc(150mL)稀释,用盐水(3x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(1.1g,66%),为白色固体。

[1145] 步骤2:2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-甲腈的制备。

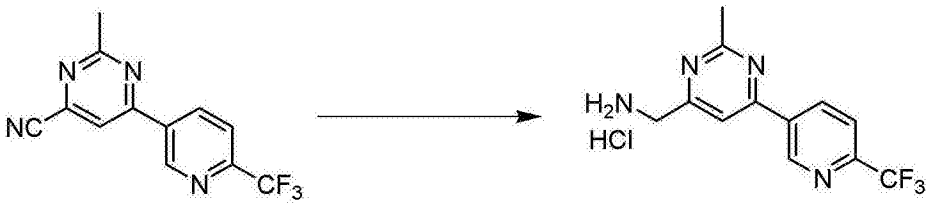
[1146]



[1147] 将4-氯-2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶(300mg,1.10mmol),DMF(5mL),$Zn(CN)_2$(128.7mg,1.10mmol),dppf(60.9mg,0.11mmol)和$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(113.9mg,0.11mmol)的混合物在120℃在氮下用微波辐射照射3h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3x)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/

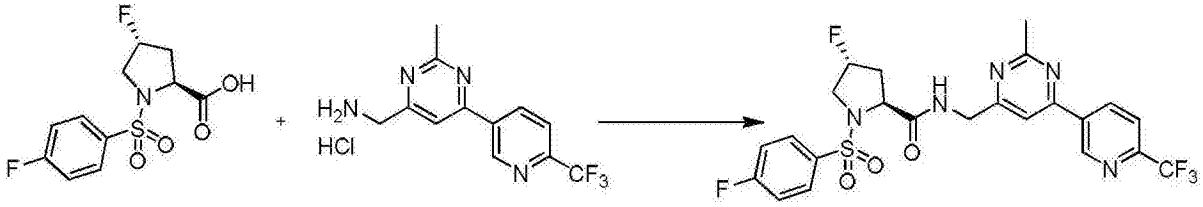
石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(250mg,86%),为白色固体。

[1148] 步骤3:[2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐的制备。

[1149] 

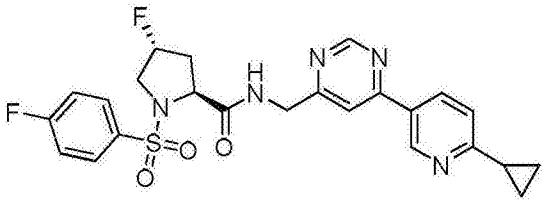
[1150] 将2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-甲腈(250mg,0.94mmol),乙醇(20mL),浓缩HCl(0.2mL)和10%披钯碳(200mg)的混合物在室温在氢气气氛下搅拌5min。将固体过滤出并且将滤液浓缩,提供粗产物(200mg),为黑色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1151] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((2-甲基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

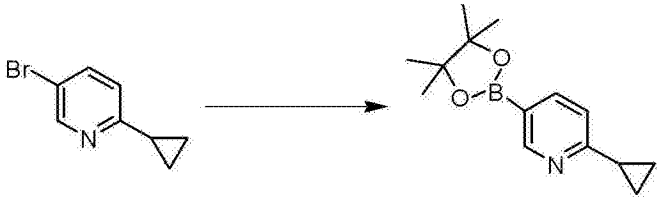
[1152] 

[1153] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(107.7mg,0.37mmol),DMF(5mL),DIPEA(144.4mg,1.12mmol),HATU(212.8mg,0.56mmol)和[2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(112mg,0.37mmol)的混合物在室温搅拌1h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(32.9mg,16%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.46(s,1H),8.69(d,J=7.2Hz,1H),7.94-7.91(m,3H),7.89(d,J=8.1Hz,1H),7.61(s,1H),7.28-7.23(m,1H),5.09(d,J=52.2Hz,1H),4.94-4.89(m,1H),4.50-4.45(m,1H),4.37-4.31(m,1H),3.96-3.62(m,2H),2.83(s,3H),2.64-2.54(m,1H),2.34-1.52(m,1H)。

[1154] 实施例23:(2S,4R)-N-((6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1155] 

[1156] 步骤1:2-环丙基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶的制备。

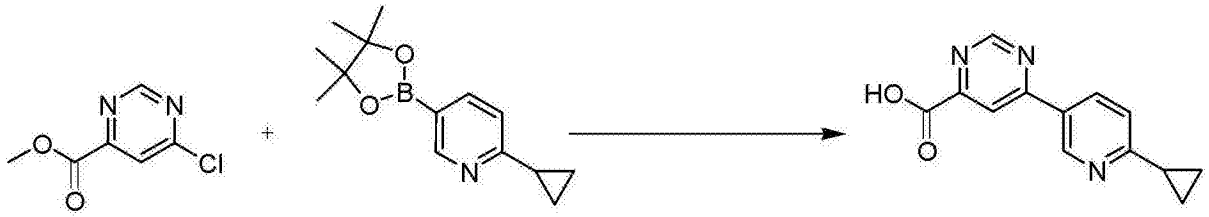
[1157] 

[1158] 将4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂

硼杂环戊烷(2.7g,10.63mmol),Pd(dppf)Cl_2(519mg,0.71mmol),KOAc(1.39g,14.16mmol),1,4-二噁烷(100mL)和5-溴-2-环丙基吡啶(1.4g,7.07mmol)的混合物在90℃在氮下搅拌6h。将混合物浓缩并通过急骤色谱在硅胶上纯化,用石油醚/EtOAc(10/1)洗脱,提供标题化合物(1.5g,87%),为棕色油状物。

[1159] 步骤2:6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-甲酸的制备。

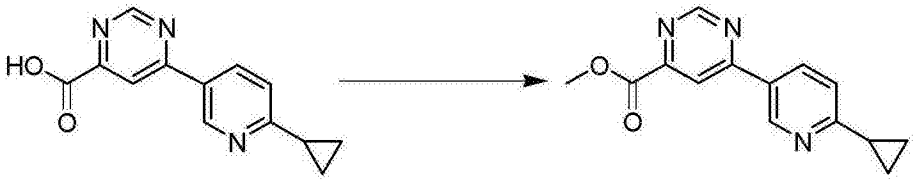
[1160]



[1161] 将2-环丙基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(1.5g,6.12mmol),6-氯嘧啶-4-甲酸乙酯(1.3g,6.97mmol),Pd$(PPh_3)_4$(1.04g,0.90mmol),K_3PO_4(3.18g,14.98mmol),1,4-二噁烷(100mL)和水(10mL)的混合物在65℃在氮下搅拌过夜。将混合物浓缩,用水(50mL)稀释,用3NHCl酸化(pH 2-3),用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,提供标题化合物(2.6g),为棕色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1162] 步骤3:6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-甲酸甲酯的制备。

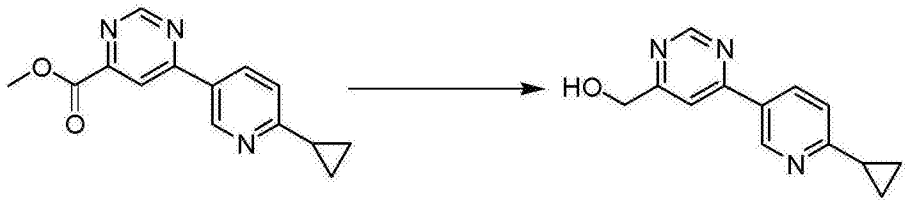
[1163]



[1164] 将6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-甲酸(2.6g,10.78mmol),甲醇(60mL,1.48mol),浓缩H_2SO_4(0.5mL,98%)的混合物在70℃搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,用EtOAc(150mL)溶解,用饱和$NaHCO_3$(3x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,提供标题化合物(310mg),为棕色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1165] 步骤4:[6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲醇的制备。

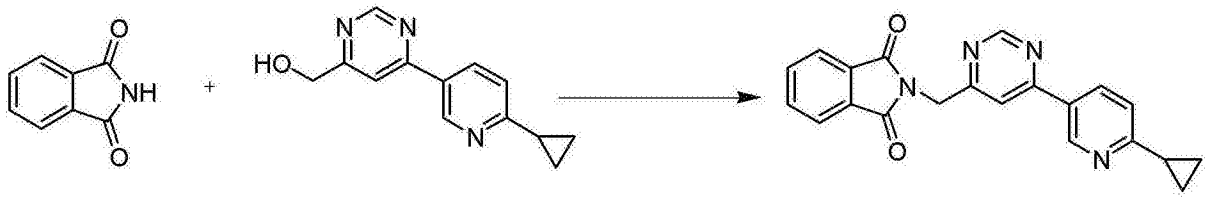
[1166]



[1167] 在室温将$NaBH_4$(136mg,3.69mmol)加入至6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-甲酸酯(310mg,1.21mmol)和甲醇(10mL)的溶液中并搅拌。将反应物搅拌30min并用水(20mL)猝灭,用EtOAc(3x30mL)萃取,用盐水洗涤(3x20mL),经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱,提供标题化合物(230mg,83%),为棕色固体。

[1168] 步骤5:2-[[6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备。

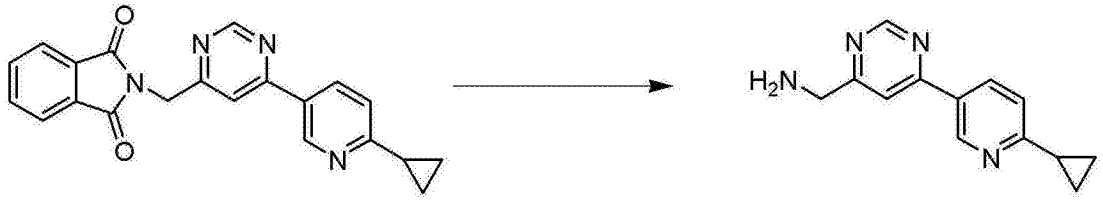
[1169]



[1170] 在0℃将DIAD(266mg,1.32mmol)逐滴加入至[6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲醇(100mg,0.44mmol),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(98mg,0.67mmol),PPh_3(346mg,1.32mmol)和THF(10mL)的混合物中并搅拌。将得到的溶液在室温搅拌5h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/1)洗脱,提供标题化合物(102mg,65%),为黄色固体。

[1171] 步骤6:[6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲胺的制备

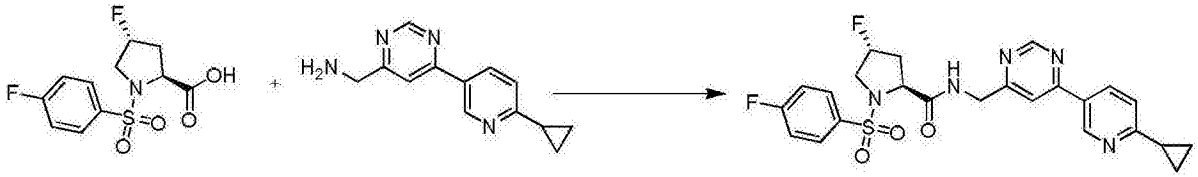
[1172]



[1173] 将2-[[6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(102mg,0.29mmol),甲醇(20mL)和水合肼(140mg,80%)的混合物在40℃搅拌5h。将得到的混合物浓缩,用1N HCl(20mL)稀释,用EtOAc(30mL)洗涤。将水层用3N NaOH碱化(pH～8-9),用EtOAc(3x50mL)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,提供粗产物(35mg,54%),为黄色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

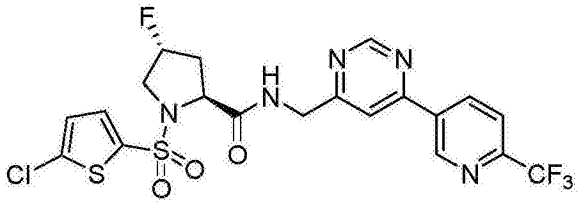
[1174] 步骤7:(2S,4R)-N-((6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1175]



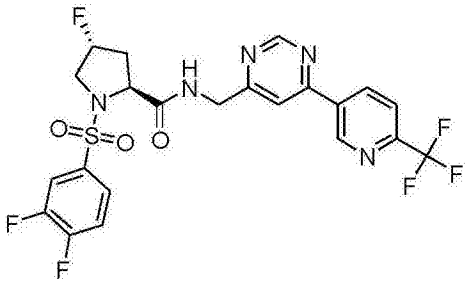
[1176] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(52mg,0.18mmol),DMF(5mL),DIPEA(38.7mg,0.30mmol),HATU(85.5mg,0.22mmol)和[6-(6-环丙基吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲胺(35mg,0.15mmol)的混合物在室温搅拌过夜。将粗制溶液直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(16.5mg,21%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,2H),9.39(d,J=9.0Hz,1H),7.96-7.91(m,3H),7.64(d,J=9.0Hz,1H),7.25(t,J=3.9Hz,3H),5.09(d,J=51.9Hz,1H),4.89-4.81(m,1H),4.59-4.52(m,1H),4.34(t,J=9Hz,1H),3.98-3.63(m,2H),2.66-2.52(m,1H),2.37-2.17(m,2H),1.14-1.05(m,4H)。

[1177] 实施例24:(2S,4R)-1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-氟-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1178] 

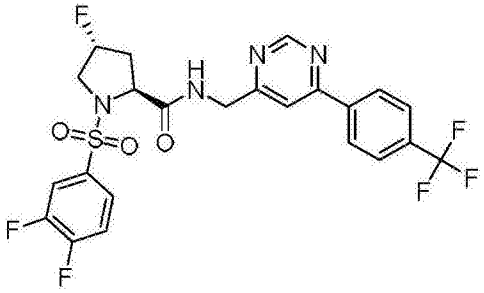
[1179] 通过实施例2，步骤1中所述步骤，使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺，实施例2，步骤2和实施例2，步骤3中所述步骤，使用5-氯噻吩-2-磺酰氯(50.9mg)制备标题化合物，为浅黄色固体。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.46(s,1H),9.30(s,1H),9.12(t,J=5.7Hz,1H),8.80-8.76(m,1H),8.13(t,J=8.1Hz,2H),7.78(s,1H),7.40(s,1H),5.27(d,J=51Hz,1H),4.52(d,J=5.7Hz,2H),4.32-4.26(m,1H),3.86-3.75(m,1H),3.70(s,1H),2.59-2.47(m,1H),2.29-2.06(m,1H)。

[1180] 实施例25：(2S,4R)-1-(3,4-二氟苯磺酰基)-4-氟-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1181] 

[1182] 通过实施例2，步骤1中所述步骤，使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺，实施例2，步骤2和实施例2，步骤3中所述步骤，使用3,4-二氟苯-1-磺酰氯制备标题化合物，为浅黄色固体。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.52(s,1H),9.28(s,1H),8.70(d,J=7.8Hz,1H),8.09(s,1H),7.83-7.68(m,3H),7.61-7.58(m,1H),7.42-7.33(m,1H),5.11(d,J=51.6Hz,1H),4.99-4.92(m,1H),4.62-4.55(m,1H),4.35(t,J=9Hz,1H),3.95-3.64(m,2H),2.65-2.57(m,1H),2.37-2.02(m,1H)。

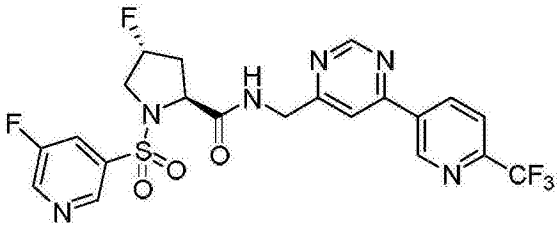
[1183] 实施例26:的制备(2S,4R)-1-(3,4-二氟苯磺酰基)-4-氟-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[1184] 

[1185] 通过实施例2，步骤1中所述步骤，使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺，以及实施例2，步骤2和3中所述步骤，使用3,4-二氟苯-1-磺酰氯制备标题化合物，为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.29(s,1H),8.33(d,J=8.1Hz,2H),8.08(s,1H),7.82-7.61(m,5H),7.41-7.33(m,1H),5.11(d,J=51.9Hz,1H),4.95-4.88(m,1H),4.71-4.65(m,1H),4.33(dd,J=7.4,9.9Hz,1H),3.94-3.69

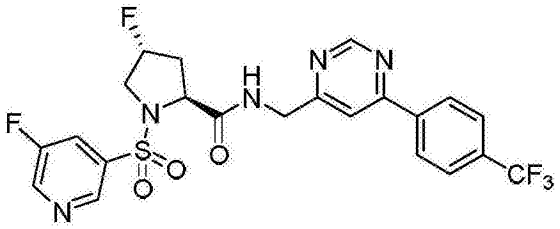
(m,2H),2.67-2.53(m,1H),2.40-2.23(m,1H)。

[1186] 实施例27:(2S,4R)-4-氟-1-(5-氟吡啶-3-基磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1187] 

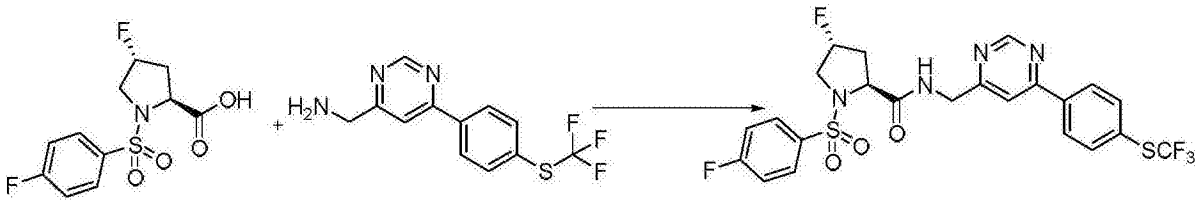
[1188] 通过实施例2,步骤1中所述步骤,使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺,实施例2,步骤2和实施例2,步骤3中所述步骤,使用5-氟吡啶-3-磺酰氯制备标题化合物,为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.49(s,1H),9.31(s,1H),9.20-9.10(m,1H),9.01(s,1H),8.94(d,J=2.7Hz,1H),8.80(m,1H),8.40(m,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),8.10(m,1H),5.24(d,J=51.3Hz,1H),4.40-4.38(m,2H),4.36-4.33(m,2H),3.97-3.59(m,2H),2.44-2.04(m,2H)。

[1189] 实施例28:(2S,4R)-4-氟-1-(5-氟吡啶-3-基磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1190] 

[1191] 通过实施例2,步骤1中所述步骤,使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺,以及实施例2,步骤2和3中所述步骤,使用5-氟吡啶-3-磺酰氯制备标题化合物。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.26(s,1H),8.94(s,1H),8.75(s,1H),8.29(d,J=8.1Hz,2H),7.94-7.89(m,2H),7.77(d,J=8.1Hz,2H),7.61(s,1H),5.13(d,J=51Hz,1H),4.82(m,1H),4.75(m,1H),4.39(m,1H),4.29(m,1H),3.97-3.6(m,2H),2.63-2.2(m,2H)。

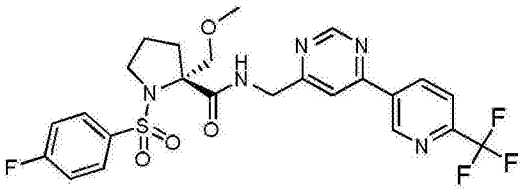
[1192] 实施例29:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基硫代)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1193] 

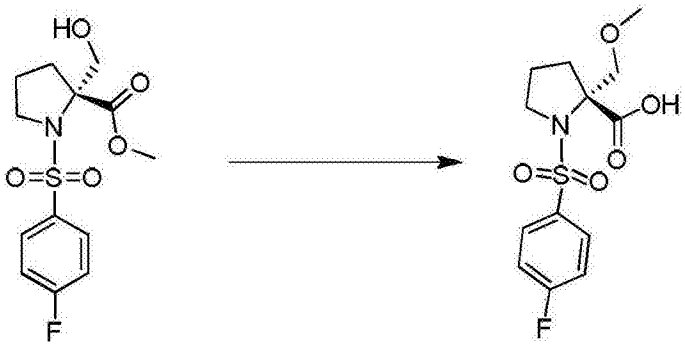
[1194] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(102mg,0.35mmol),DMF(5mL),DIPEA(136mg,1.05mmol),HATU(200mg,0.53mmol)和(6-[4-[(三氟甲基)硫烷基]苯基]嘧啶-4-基)甲胺(100mg,0.35mmol)的混合物在室温搅拌1h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC高纯化,提供标题化合物(75.4mg,39%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.16(s,1H),8.39(d,J=8.4Hz,2H),8.27(s,1H),8.07-8.01(m,2H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),

7.38-7.32(m,2H),5.16(d,J=51.9Hz,1H),4.63(d,J=4.2Hz,2H),4.32(dd,J=10.2,7.2Hz,1H),3.87-3.9(m,2H),2.57-2.15(m,2H)。

[1195] 实施例30:(R)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(甲氧基甲基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

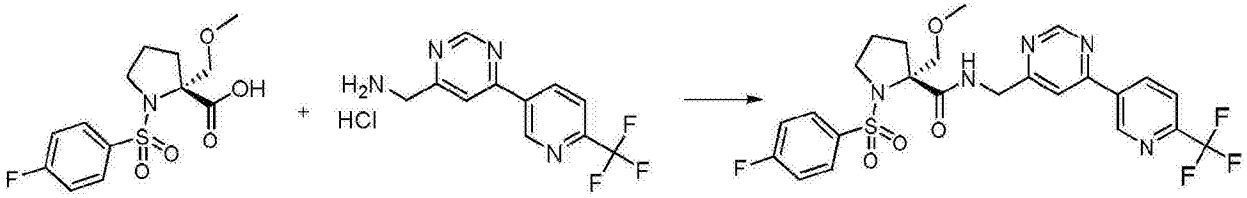
[1196] 

[1197] 步骤1:1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸的制备。

[1198] 

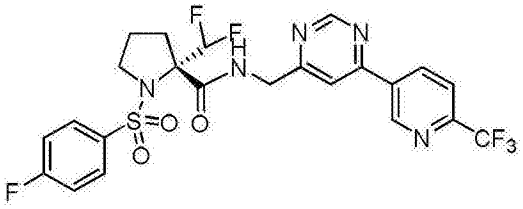
[1199] 将氢化钠(379mg,9.47mmol,60%于矿物油中)加入至1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-(羟基甲基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(100mg,0.32mmol),THF(7mL)的溶液中。将混合物在室温搅拌20min,并且加入CH_3I(222.8mg,1.57mmol)。将得到的溶液在室温搅拌2h。然后将反应物用5%HCl(15m)猝灭,用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,提供标题化合物(75mg),为白色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1200] 步骤2:(R)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-(甲氧基甲基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

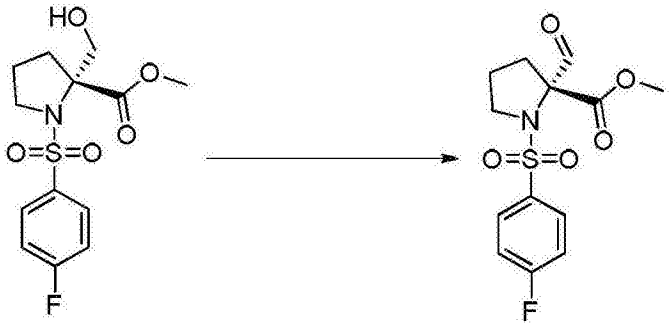
[1201] 

[1202] 将(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-甲酸(70mg,0.22mmol),DMF(2mL),DIPEA(113.9mg,0.88mmol),HATU(125.86mg,0.33mmol)和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(77.1mg,0.27mmol)的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(51.8mg,42%),为浅黄色固体。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.50(s,1H),9.25(s,1H),8.70(d,J=7.8Hz,1H),8.15(s,1H),7.99-7.94(m,2H),7.77-7.71(m,1H),7.21-7.15(m,2H),4.82-4.64(m,2H),4.00(dd,J=67.5,9.6Hz,2H),3.57-3.52(m,1H),3.38-3.29(m,4H),2.48-2.41(m,1H),2.23-2.19(m,1H),2.05-1.98(m,2H)。

[1203] 实施例31:(S)-2-(二氟甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

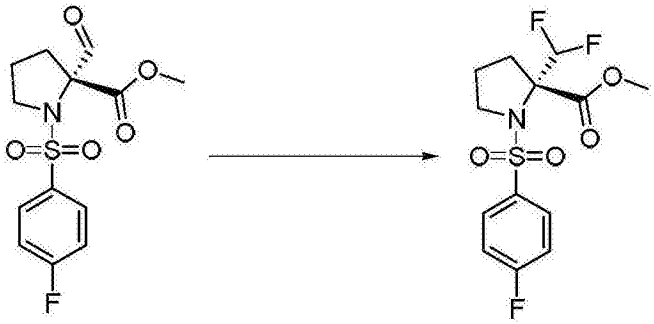
[1204] 

[1205] 步骤1:(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲酰基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。

[1206] 

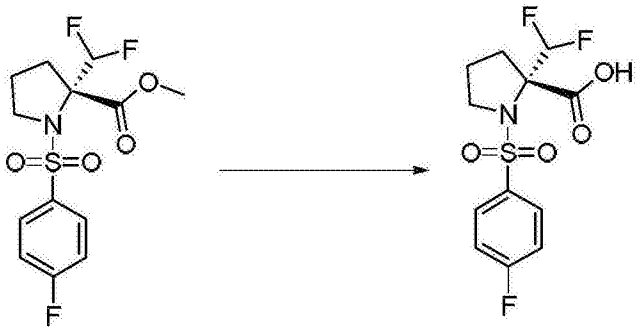
[1207] 将(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-(羟基甲基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(100mg,0.32mmol),二氯甲烷(20mL),硅胶(1g),PCC(136mg,0.63mmol)的混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,通过急骤色谱在硅胶上纯化,用EtOAc/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物(70mg,70%),为无色油状物。

[1208] 步骤2:(2S)-2-(二氟甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。

[1209] 

[1210] 将(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲酰基吡咯烷-2-甲酸甲酯(120mg,0.38mmol),二氯甲烷(20mL),DAST(123mg,2.00当量)的混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩并将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物(90mg,70%),为白色固体。

[1211] 步骤3:(2S)-2-(二氟甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸的制备。

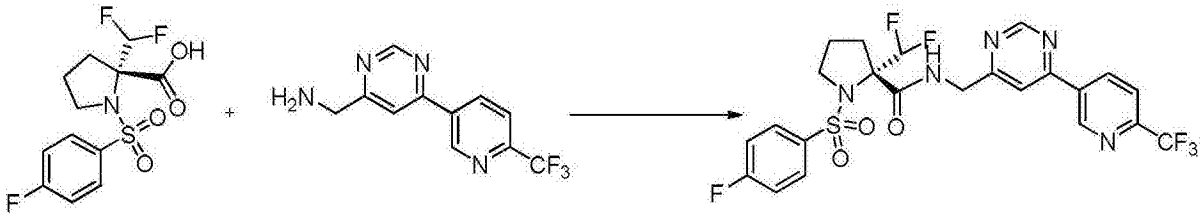
[1212] 

[1213] 将(2S)-2-(二氟甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸甲酯(90mg,0.27mmol),甲醇(10mL)和LiOH(20mg,0.83mmol)的混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,

用水(20mL)稀释,用乙醚(30mL)萃取。将水层用3N HCl酸化至pH～2-3,用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机相经无水Na2SO4干燥并浓缩,提供标题化合物(30mg),为无色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1214] 步骤4:(S)-2-(二氟甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

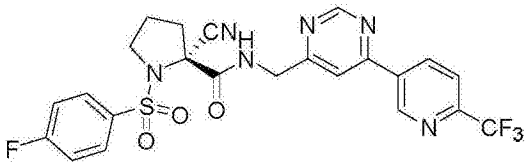
[1215]



[1216] 将(2S)-2-(二氟甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(110mg,0.34mmol),HOBt(55mg,0.41mmol),DIPEA(2mL,12.10mmol),N,N-二甲基甲酰胺(10mL),EDC.HCl(78mg,0.41mmol)和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺(95mg,0.37mmol)的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3x20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(12.3mg),为浅黄色固体。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.47(d,J＝1.8Hz,1H),9.26(d,J＝1.2Hz,1H),8.66(dd,J＝1.5,8.1Hz,1H),8.07(s,1H),7.95-7.90(m,2H),7.79(d,J＝8.1Hz,1H),7.25-7.20(m,2H),6.61(t,J＝56.1Hz,1H),4.93-4.85(m,1H),4.64-4.57(m,1H),3.77-3.71(m,1H),3.29-3.21(m,1H),2.56-2.48(m,1H),2.36-2.27(m,1H),2.10-2.01(m,2H)。

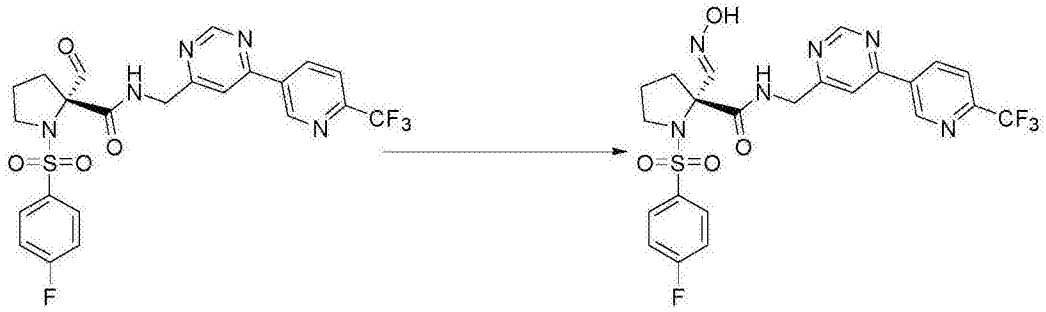
[1217] 实施例32:(R)-2-氰基-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1218]



[1219] 步骤1:(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-[(1E)-(羟基亚胺基)甲基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

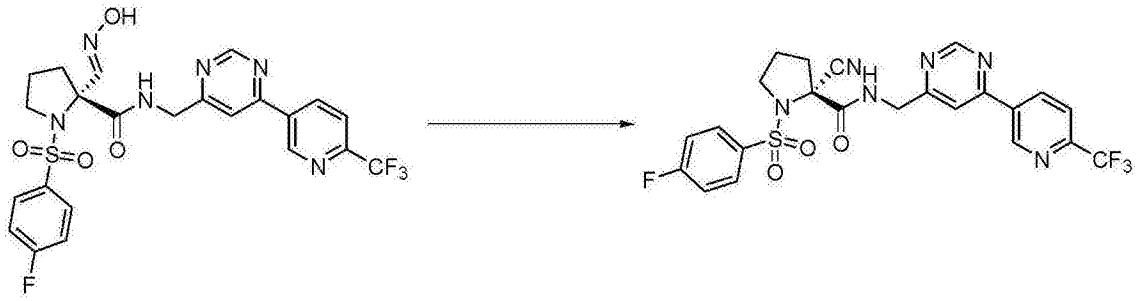
[1220]



[1221] 将(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲酰基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(60mg,0.11mmol),乙醇(10mL),$NH_2OH.HCl$(23mg,0.33mmol)和NaOAc(46mg,5.00当量)的混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤(30mL),经无水Na_2SO_4干燥并浓缩,提供标题化合物(70mg),为棕色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1222] 步骤2:(R)-2-氰基-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

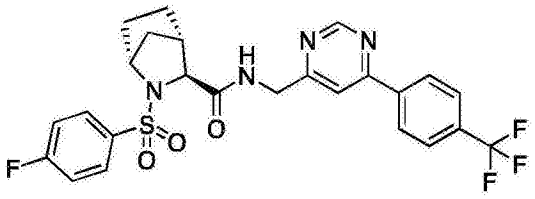
[1223]



[1224] 将Ph_3PO(4mg,0.01mmol),氯仿(15mL),亚硫酰氯(45mg,0.38mmol)的混合物在0℃搅拌5min。在0℃向其中逐滴加入(2R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-[(1E)-(羟基亚胺基)甲基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(70mg,0.13mmol)在氯仿(5mL)中的溶液并搅拌。将得到的溶液在室温搅拌另外30min,用饱和$NaHCO_3$(20mL)猝灭,用EtOAc(3x30mL)萃取并分离。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗产物通过制备型-HPLC纯化,提供标题化合物(19.6mg),为白色固体。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.47(s,1H),9.28(d,J=0.8Hz,1H),8.65(dd,J=6.4,2.0Hz,1H),8.06-8.03(m,3H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.48(t,J=5.4Hz,1H),7.27-7.22(m,3H),4.79(d,J=5.6Hz,2H),3.69-3.66(m,1H),3.39-3.35(m,1H),2.68-2.64(m,2H),2.28-2.08(m,2H)。

[1225] 实施例33:(1R,3S,4S)-2-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺的制备。

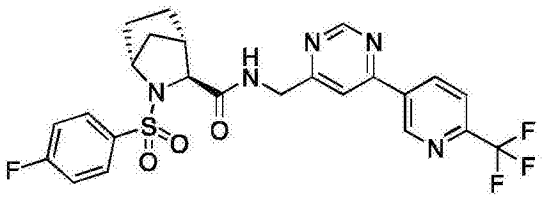
[1226]



[1227] 通过实施例2,步骤1中所述步骤,使用(1R,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸和(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺,以及实施例2,步骤2和3中所述步骤制备标题化合物(71mg):^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.23(d,J=1.3Hz,1H),8.78(t,J=5.9Hz,1H),8.38-8.32(m,2H),8.06-7.99(m,3H),7.84(d,J=8.3Hz,2H),7.46-7.38(m,2H),4.46(d,J=6.1Hz,2H),4.07(s,1H),3.92(s,1H),2.64(d,J=4.1Hz,1H),2.10(d,J=9.7Hz,1H),1.69-1.59(m,1H),1.52-1.39(m,2H),1.34(d,J=9.9Hz,1H),1.19-1.08(m,1H)。

[1228] 实施例34:(1R,3S,4S)-2-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺的制备。

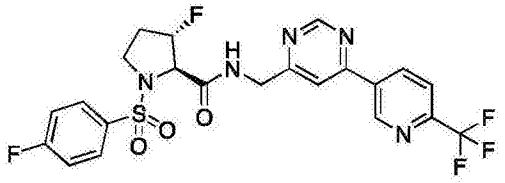
[1229]



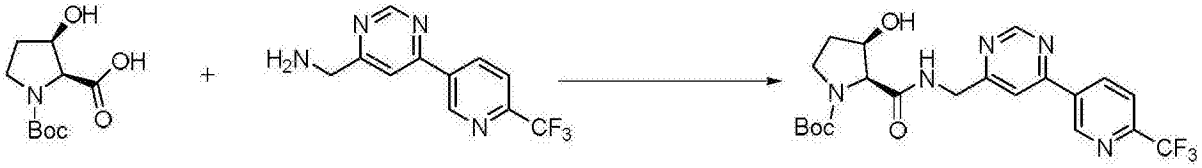
[1230] 标题化合物的制备是通过实施例2,步骤1中所述步骤,使用(1R,3S,4S)-2-(叔丁

氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸,以及实施例2,步骤2和3中所述步骤(72mg):^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(d,J=2.1Hz,1H),9.28(d,J=1.3Hz,1H),8.81(t,J=5.9Hz,1H),8.77-8.72(m,1H),8.14(d,J=1.2Hz,1H),8.07-7.99(m,3H),7.46-7.39(m,2H),4.48(d,J=6.0Hz,2H),4.07(s,1H),3.92(s,1H),2.65(d,J=4.0Hz,1H),2.10(d,J=10.4Hz,1H),1.70-1.57(m,1H),1.47-1.38(m,2H),1.34(d,J=10.1Hz,1H),1.17-1.07(m,1H)。

[1231] 实施例35:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

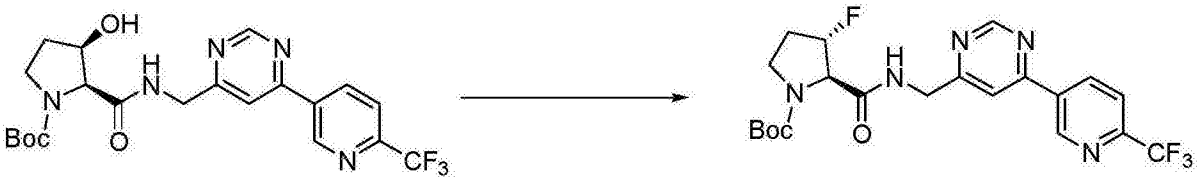
[1232] 

[1233] 步骤1:(2S,3R)-3-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1234] 

[1235] 将(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(200mg,0.86mmol,1.00当量),DMF(10mL),HATU(493.6mg,1.30mmol,1.50当量),DIEA(446.9mg,3.46mmol,4.00当量),和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(302.3mg,1.04mmol,1.20当量)的混合物在室温搅拌3h。通过加入15mL的水将反应猝灭并用乙酸乙酯萃取(3x15mL)。将有机层合并,用水(2x25mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到400mg(99%)的标题化合物,为橙色油状物。

[1236] 步骤2:(2R,3S)-3-氟-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备。

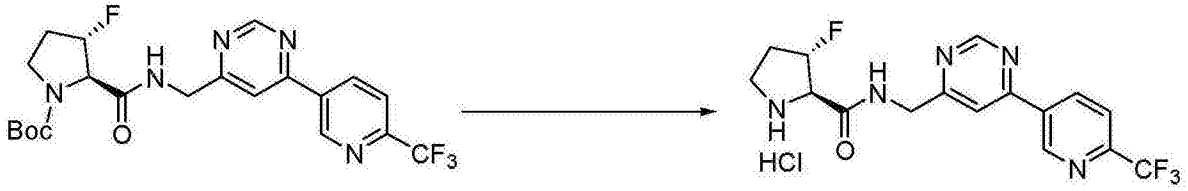
[1237] 

[1238] 在0℃将DAST(204mg,0.89mmol,3.00当量)逐滴加入(2S,3R)-3-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol,1.00当量)在10mL DCM中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌另外30min,用水(15mL)猝灭,并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残留物施加在硅胶柱上,利用二氯甲烷/甲醇(40:1),提供标题化合物(85mg,42%),为橙色固体。

[1239] 步骤3:(2R,3S)-3-氟-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯

烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备。

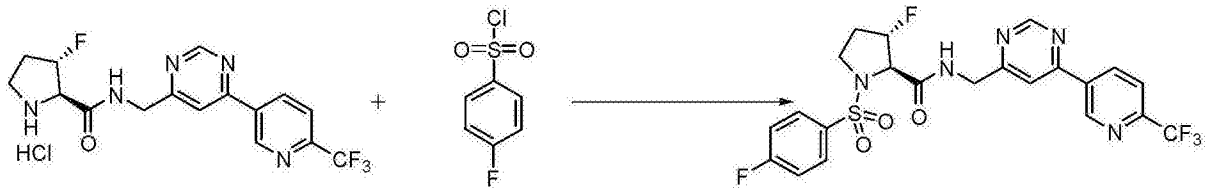
[1240]



[1241] 将(2R,3S)-3-氟-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.18mmol,1.00当量)和二噁烷中HCl(10mL,1mol/L)的混合物在室温搅拌3h。将得到的溶液用5mL的EtOAc稀释。通过过滤收集固体,提供标题化合物(70mg,95%),为橙色固体。

[1242] 步骤4:(2R,3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

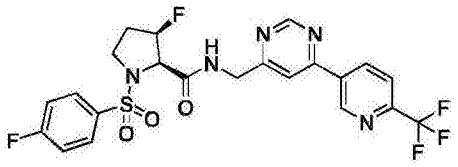
[1243]



[1244] 将(2R,3S)-3-氟-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(70mg,0.17mmol,1.00当量),TEA(51.5mg,0.51mmol,3.00当量),4-氟苯-1-磺酰氯(39.6mg,0.20mmol,1.10当量),和4-二甲基氨基吡啶(2.1mg,0.02mmol,0.10当量)在DCM(3mL)中的混合物在室温搅拌3h。将反应物用水(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物施加于硅胶柱,利用乙酸乙酯/石油醚(1:1),提供标题化合物(40mg,44%),为浅黄色固体。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 9.49(s,1H),9.28(s,1H),8.69(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.94-7.91(m,2H),7.84-7.80(m,2H),7.29(t,J=8.4Hz,2H),5.32(d,J=48Hz,1H),4.96-4.90(m,1H),4.59-4.53(m,1H),4.41(d,J=22.4Hz,1H),3.84(t,J=8.8Hz 1H),3.34-3.27(m,1H),2.26-2.03(m,2H)。

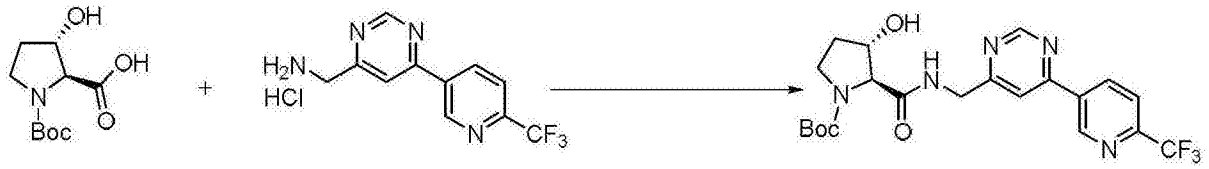
[1245] 实施例36:(2R,3R)-3-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1246]



[1247] 步骤1:(2S,3S)-3-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备。

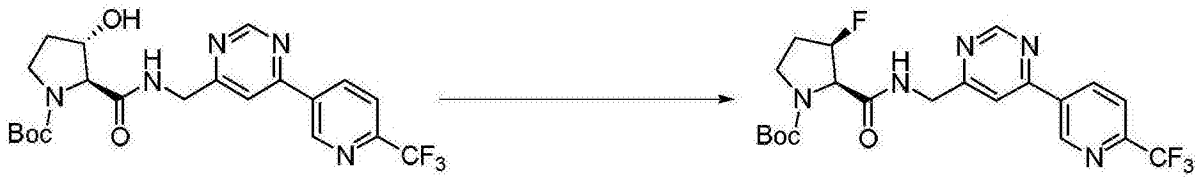
[1248]



[1249] 将(2S,3S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(200mg,0.86mmol,1.00当量),DMF(10mL),HATU(493.6mg,1.30mmol,1.50当量),DIEA(446.9mg,3.46mmol,4.00当量),和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(302.3mg,1.04mmol,1.20当量)的混合物在室温搅拌3h。将混合物用水(15mL)猝灭并用乙酸乙酯萃取(3x15mL)。将有机层合并,用水(2x25mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到400mg(99%)的标题化合物,为橙色油状物。

[1250] 步骤2:(2R,3R)-3-氟-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸酯的制备。

[1251]



[1252] 在-78℃将DAST(413.7mg,1.81mmol,3.00当量)逐滴加入至(2S,3S)-3-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.86mmol,1.00当量)在DCM(15mL)中的溶液中。将得到的溶液缓慢加温至室温,用水(20mL)猝灭,并用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残留物施加于硅胶柱,利用乙酸乙酯/石油醚(1:1),提供标题化合物(210mg,52%),为无色固体。

[1253] 步骤3:(2R,3R)-3-氟-N-([6-[4-(三氟甲基)-1λ4,3-fluorazin-1-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备。

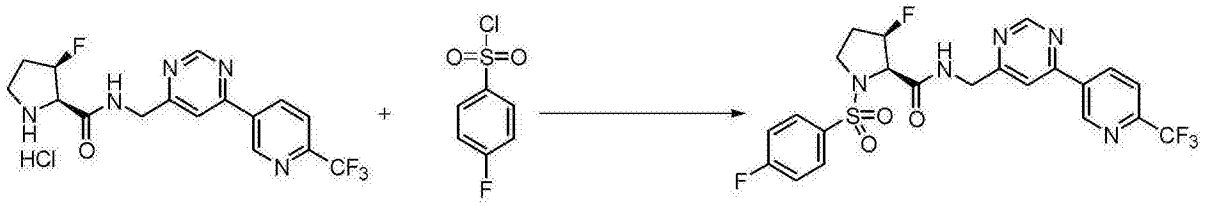
[1254]



[1255] 将(2R,3R)-3-氟-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol,1.00当量)和二噁烷中的HCl(10mL,1mol/L)的混合物在室温搅拌5h。将得到的溶液用10mL EA稀释。通过过滤收集固体,提供标题化合物(105mg,60%),为无色固体。

[1256] 步骤4:(2R,3R)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

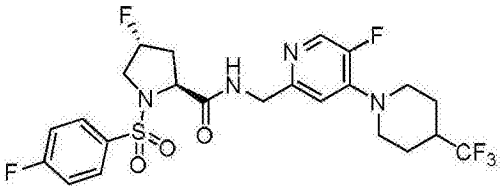
[1257]



[1258] 将(2R,3R)-3-氟-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(100mg,0.25mmol,1.00当量),TEA(101mg,1.00mmol,4.00当量),4-氟苯-1-磺酰氯(58.3mg,0.30mmol,1.20当量),和4-二甲基氨基吡啶(3mg,0.02mmol,0.10当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在室温搅拌3h。将混合物用水(10mL)猝灭并用DCM(3x10mL)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物施加于硅胶柱,利用乙酸乙酯/石油醚(1:1),提供标题化合物(35mg,27%),为浅黄色固体。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 9.34(s,1H),9.26(s,1H),8.70(d,J=7.6Hz,1H),8.10(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.31(t,J=8Hz,2H),5.46(d,J=52Hz,1H),4.95-4.91(m,1H),4.75-4.66(m,1H),4.29-4.22(m,1H),3.83(d,J=8.8Hz,2H),2.32-2.12(m,1H),1.37-1.16(m,1H)。

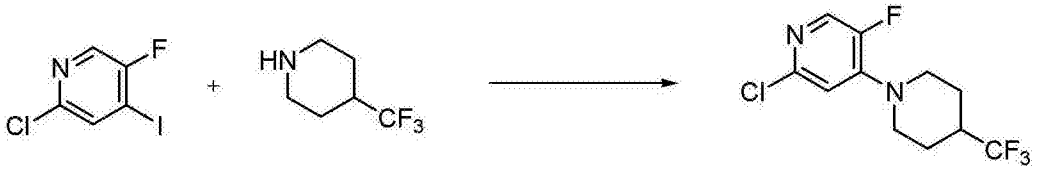
[1259] 实施例37:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1260]



[1261] 步骤1:2-氯-5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶的制备。

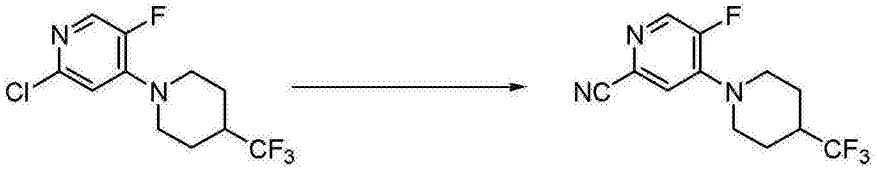
[1262]



[1263] 在125℃在氮下将2-氯-5-氟-4-碘吡啶(1.5g,5.83mmol),4-(三氟甲基)哌啶(890mg,5.81mmol),$Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$(300mg,0.29mmol),BINAP(360mg,0.58mmol),和t-BuONa(1.4g,14.57mmol)在甲苯(15mL)中的混合物用微波辐射照射1h。将反应物用水(50mL)猝灭,用二氯甲烷(3x100mL)萃取,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化,提供标题化合物(960mg,55%),为黄色固体。

[1264] 步骤2:5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲腈(picolinonitrile)的制备。

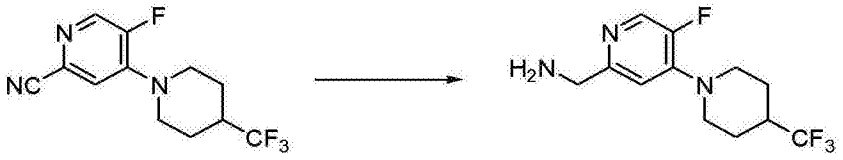
[1265]



[1266] 在125℃在氮下将2-氯-5-氟-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶(400mg,1.42mmol),$Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$(72mg,0.07mmol),$Zn(CN)_2$(100mg,0.85mmol),dppf(80mg,

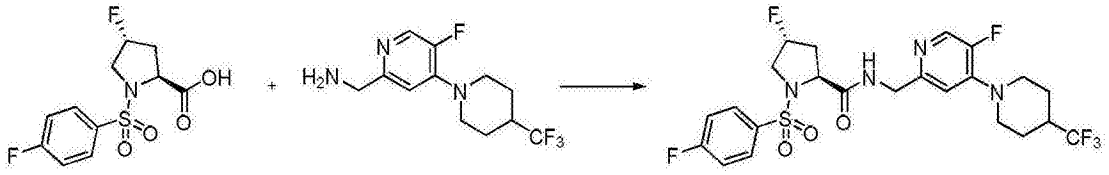
0.14mmol)，和Zn(8mg，0.12mmol)在DMA(10mL)中的混合物用微波辐射照射1h。将反应物用水(100mL)猝灭，用二氯甲烷(3x150mL)萃取，经无水硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化，提供标题化合物(350mg，90％)，为黄色固体。

[1267] 步骤3:(5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲胺的制备。

[1268] 

[1269] 在氢气气氛下将5-氟-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲腈(200mg，0.73mmol)，10％Pd/C(50mg)，和饱和HCl(0.25mL)在甲醇(10mL)中的混合物在室温搅拌1h。将固体过滤出并将滤液在减压下浓缩，提供标题化合物(200mg)，为棕色固体，其无进一步纯化即用于下一步骤。

[1270] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1271] 

[1272] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(315mg，1.08mmol)，HATU(410mg，1.08mmol)，DIEA(0.8mL，4.84mmol)，和[5-氟-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]甲胺(250mg，0.90mmol)在DMF(4mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物通过制备型-HPLC利用以下条件纯化：柱，X Bridge C18；流动相A：水/0.05％NH_4HCO_3；流动相B：在10min内ACN＝30％增加至ACN＝70％；检测器，UV 254nm。这得到标题化合物(28.2mg)，为白色固体。^{1}H-NMR(400MHz，CD_3OD)δ8.09(s，1H)，8.03-7.99(m，2H)，7.39-7.34(m，2H)，7.17(d，J＝7.6Hz，2H)，5.14(d，J＝52.4Hz，1H)，4.47(s，2H)，4.28-4.24(m，1H)，4.03(d，J＝12.8Hz，2H)，3.83-3.70(m，2H)，2.97(t，J＝12.8Hz，2H)，2.51-2.40(m，2H)，2.25-2.12(m，1H)，1.93(d，J＝12.8Hz，2H)，1.71-1.65(m，2H)。

[1273] 表3：举例的化合物的IC_{50}确定

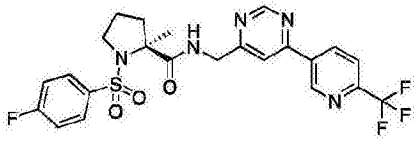
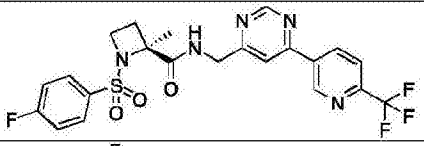
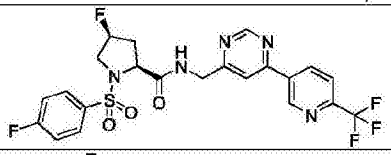
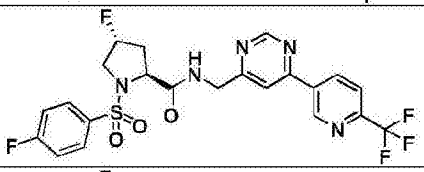
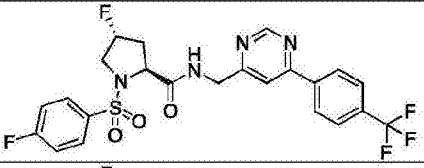
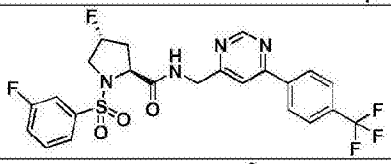
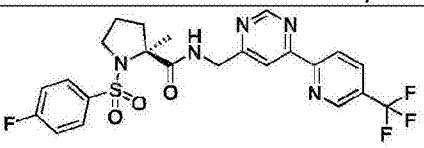
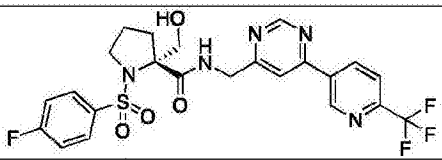
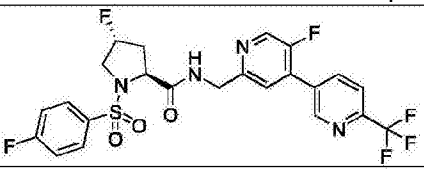
[1274] 使用Hamamatsu FDSS荧光平板读数器确定人TRPA1通道上化合物的IC_{50}s(有效浓度)。将表达人TRPA1的CHO细胞铺板于384-孔板中，在37C孵育过夜，并且在37℃加载BD钙指示剂染料1hr，接着在室温15分钟。测定缓冲液是Hank's平衡盐溶液(HBSS)，其含有20mM HEPES(将pH重调至7.4)以及0.02％BSA。

[1275] 加载染料且平板冷却后，使用FDSS将化合物加至细胞，同时监测荧光以确定测试化合物中的任一个是否具有TRPA1激动剂活性。然后将平板与化合物在室温孵育20分钟，之后加入激动剂。这步孵育后，将100mM肉桂醛加至平板的所有孔中并且测量该肉桂醛诱导的钙内流的阻断。

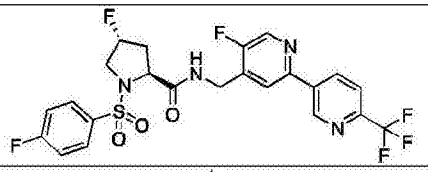
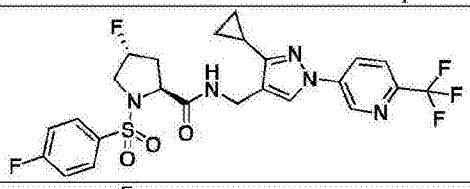
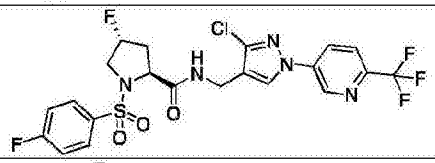
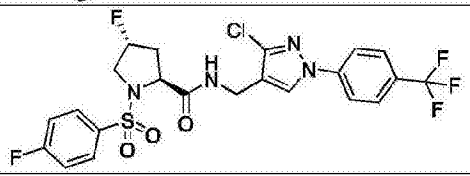
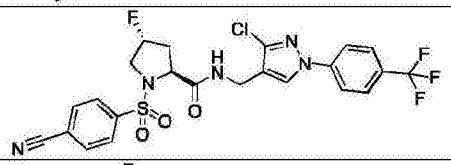
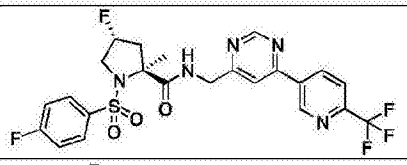
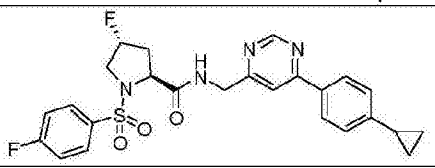
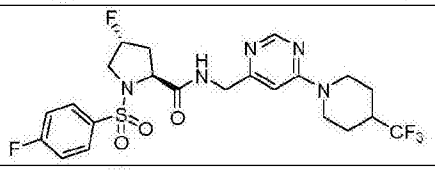
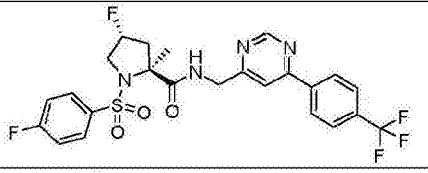
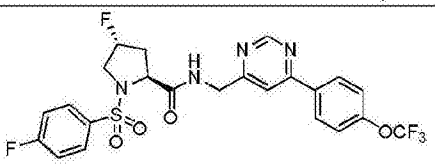
[1276] 将IC_{50}与标准Hill函数匹配，保持Hill系数(n)固定于1.5。固定Hill系数通常将减少IC_{50}测定的变异性。通过眼检查IC_{50}以保证在验证结果之前正确设置最小(MIN)和最大(MAX)点。式I的代表性化合物的数据提供在下表3中。

[1277] 表3:举例的化合物的IC_{50}确定

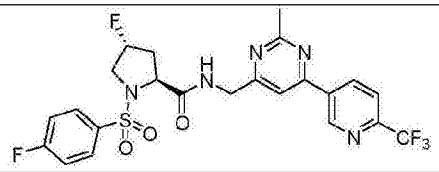
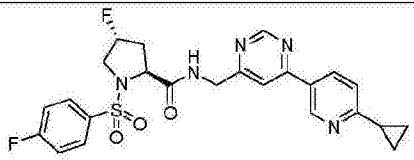
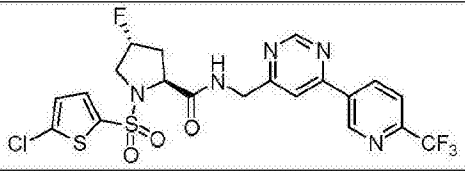
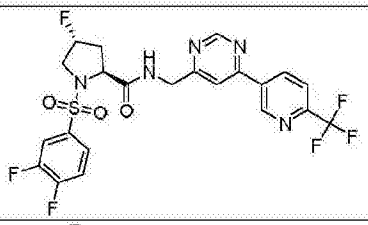
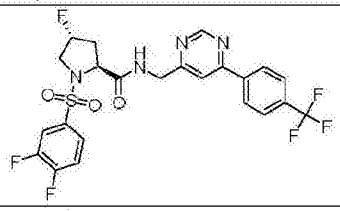
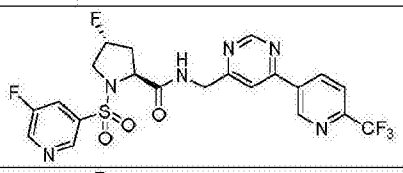
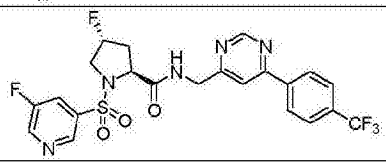
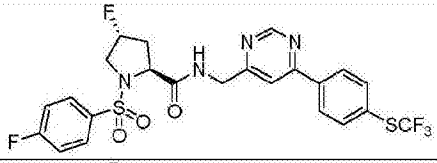
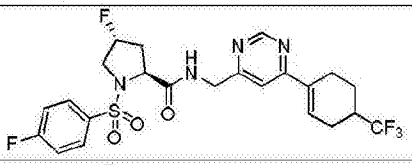
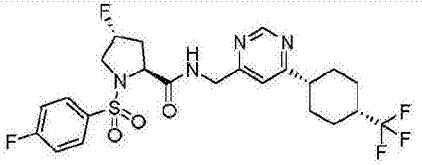
[1278]

实施例编号	结构	hTRPA1 AUC IC_{50} (μM)
1		0.051
2		0.059
4		0.819
3		0.097
5		0.015
6		0.023
14		0.268
7		0.284
9		0.020

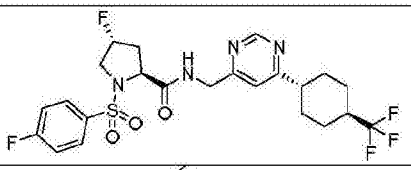
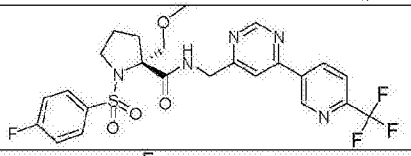
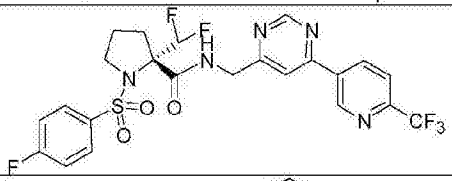
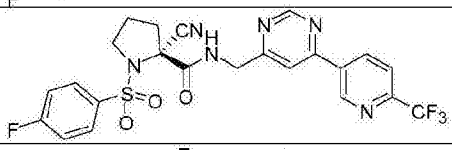
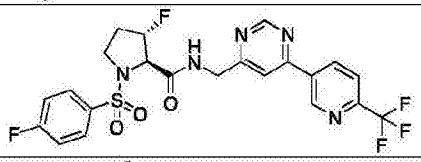
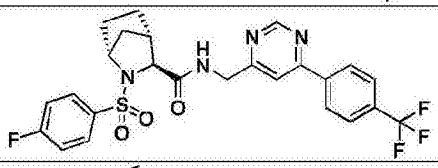
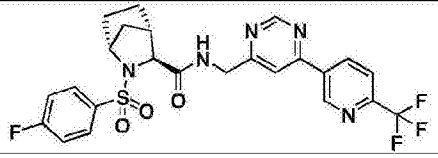
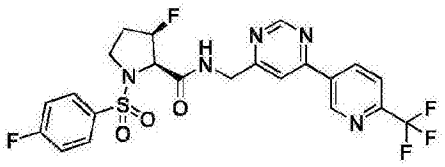
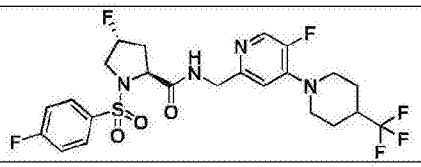
[1279]

8		0.017
17		0.055
15		0.030
16		0.008
18		0.049
19		0.016
10		0.107
11		0.434
20		0.007
21		0.021

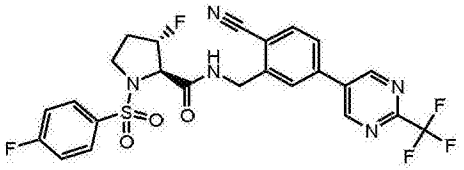
[1280]

22		0.087
23		2.7
24		0.027
25		0.126
26		0.030
27		3.0
28		0.229
29		0.032
12		0.030
13		0.308

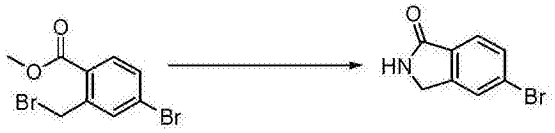
[1281]

13		0.029
30		0.252
31		0.029
32		0.867
35		0.023
33		0.023
34		0.040
36		0.120
37		0.021

[1282] 实施例38：(2R,3S)-N-([2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1283] 

[1284] 步骤1：5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮的制备

[1285] 

[1286] 将4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3g,9.74mmol,1.0当量)和氢氧化铵(30mL,30%)在1,4-二噁烷(250mL)的混合物在20℃搅拌3h。将得到的混合物在真空下浓缩。将粗产物通过从乙酸乙酯重结晶来纯化,提供标题化合物(1.8,87%),为白色固体。

[1287] 步骤2:5-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯的制备

[1288] 

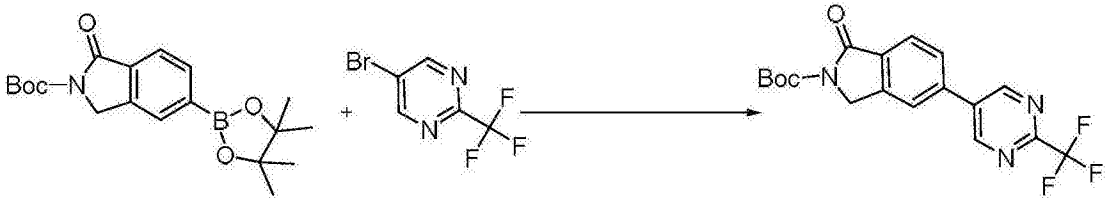
[1289] 将5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(1.38g,6.51mmol,1.0当量),TEA(1.8g,17.79mmol,2.70当量),4-二甲基氨基吡啶(73mg,0.60mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.6g,11.91mmol,1.80当量)在四氢呋喃(50mL)中的混合物在20℃搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(1.7g,84%),为白色固体。

[1290] 步骤3:5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮的制备

[1291] 

[1292] 将5-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(1.7g,5.45mmol,1.00当量),KOAc(1.6g,16.30mmol,3.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.08g,8.19mmol,1.50当量),和Pd(dppf)Cl_2(395mg,0.54mmol,0.10当量)在1,4-二噁烷(40mL)中的混合物在90℃在氮下搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(2g,粗制),为白色固体。

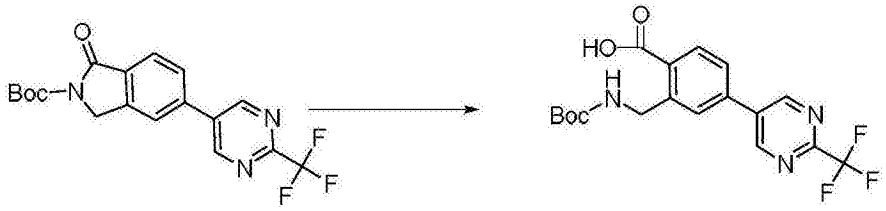
[1293] 步骤4:1-氧代-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯的制备

[1294] 

[1295] 将1-氧代-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(500mg,1.39mmol,1.00当量),碳酸钾(575mg,4.16mmol,3.00当量),5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(313mg,1.38mmol,1.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(106mg,0.14mmol,0.10当量)在二噁烷(13mL)/水(1.3mL)中的混合物在80℃在氮下搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙

酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱，提供标题化合物(400mg，76％)，为灰白色固体。

[1296] 步骤5：2-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酸的制备

[1297] 

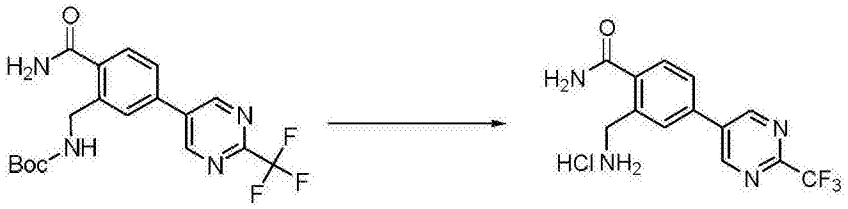
[1298] 将1-氧代-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(250mg，0.66mmol，1.00当量)和LiOH(100mg，4.18mmol，6.30当量)在四氢呋喃(3mL)/水(0.3mL)中的混合物在20℃搅拌12h。将得到的溶液用水稀释并用二乙醚萃取。利用5％HCl将水溶液的pH值调节至3-4。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(180mg，69％)，为棕色固体。

[1299] 步骤6：N-([2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1300] 

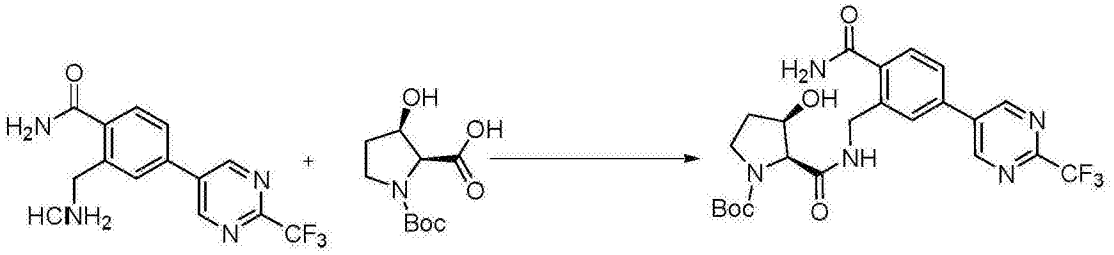
[1301] 将2-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酸(160mg，0.40mmol，1.00当量)，DIEA(600mg，4.64mmol，11.50当量)，HATU(183mg，0.48mmol，1.20当量)，和NH_4Cl(260mg，4.86mmol，12.10当量)在DMF(5mL)中的混合物在20℃搅拌12h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱，提供标题化合物(160mg，100％)，为棕色固体。

[1302] 步骤7：2-(氨基甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酰胺盐酸盐的制备

[1303] 

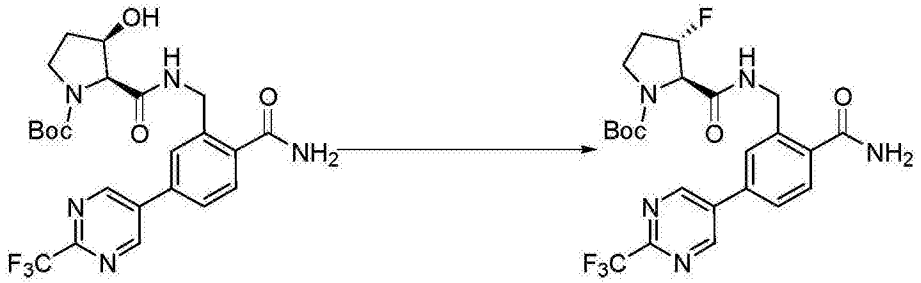
[1304] 将N-([2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨基甲酸叔丁酯(160mg，0.40mmol，1.00当量)和HCl(在20mL的1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩，提供标题化合物(120mg，粗制)，为白色固体。

[1305] 步骤8：(2S,3R)-2-[([2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1306] 

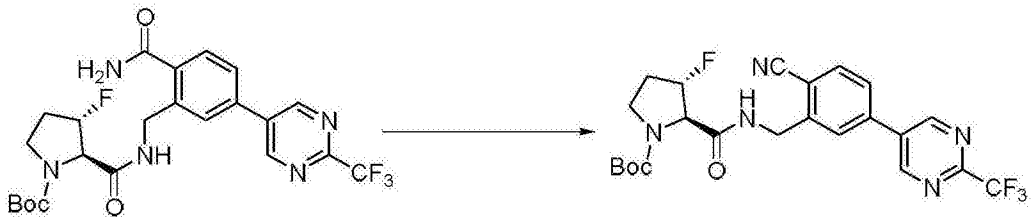
[1307] 将(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(93.67mg,0.41mmol,1.00当量),DIEA(157.06mg,1.22mmol,3.00当量),HATU(231.03mg,0.61mmol,1.50当量),和2-(氨基甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酰胺盐酸盐(120.00mg,0.41mmol,1.00当量)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌2h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱,提供标题化合物(130mg,63%),为白色固体。

[1308] 步骤9:(2R,3S)-2-[([2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1309] 

[1310] 在-78℃在氮下将DAST(174.01mg,1.08mmol,5.00当量)逐滴加入至(2S,3R)-2-[([2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110.00mg,0.22mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的搅拌的混合物中。将反应物在-78℃搅拌30min并在室温搅拌12h。然后将反应物用水猝灭并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(60mg,54%),为白色固体。

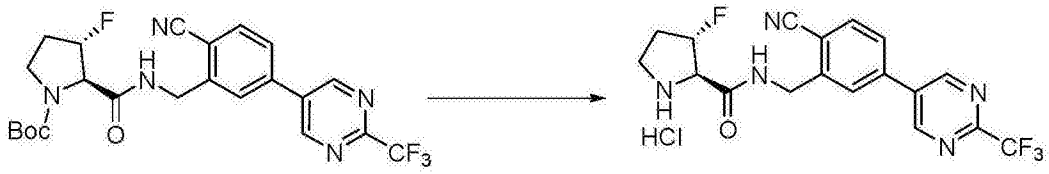
[1311] 步骤10:(2R,3S)-2-[([2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1312] 

[1313] 将TFAA(49.28mg,0.23mmol,2.00当量)加入至(2R,3S)-2-[([2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60.00mg,0.12mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5mL)/三乙胺(11.87mg,0.12mmol,1.00当量)中的混合物中。将反应物在室温搅拌10min,用水猝灭,并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚

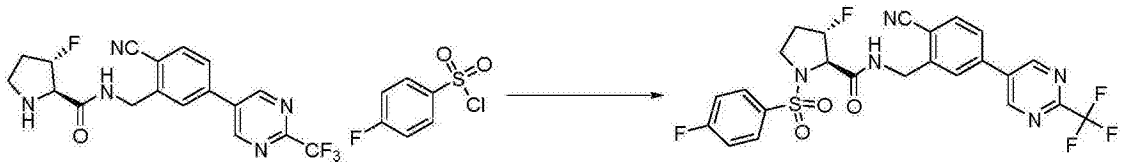
(1:5)洗脱,提供标题化合物(50mg,86%),为白色固体。

[1314] 步骤11:(2R,3S)-N-([2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-3-氟吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1315] 

[1316] 将(2R,3S)-2-[([2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.10mmol,1.00当量)和HCl(5mL的1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌3h。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(40mg,粗制),为白色固体。

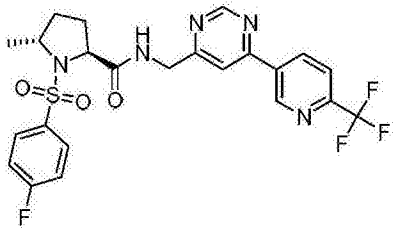
[1317] 步骤12:(2R,3S)-N-([2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1318] 

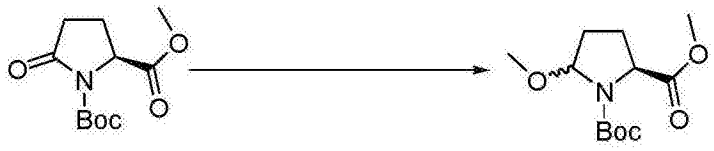
[1319] 将(2R,3S)-N-([2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基)-3-氟吡咯烷-2-甲酰胺(47.00mg,0.119mmol,1.000当量),三乙胺(36.27mg,0.358mmol,3.000当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(46.51mg,0.239mmol,2.000当量)在二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温搅拌12h。然后将反应物用水猝灭并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。粗产物(40mg)通过制备型HPLC再纯化,提供标题化合物(25.1mg,38%),为白色固体。

[1320] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.40(s,1H),8.10(s,1H),8.03-7.91(m,4H),7.41-7.35(m,2H),5.19(d,J=52Hz,1H),4.92-4.87(m,1H),4.64(d,J=24.4Hz,2H),4.36(d,J=24.4Hz,1H),3.80-3.85(m,1H),3.33-3.27(m,1H),2.29-2.14(m,2H)。

[1321] 实施例39:(2S,5R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1322] 

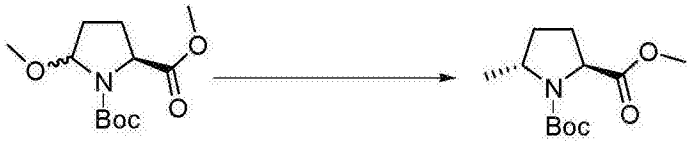
[1323] 步骤1:(2S)-5-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[1324] 

[1325] 在-78℃在氮下将三乙基硼氢化锂(34.5mL,1.20当量)逐滴加入至(2S)-5-氧代吡

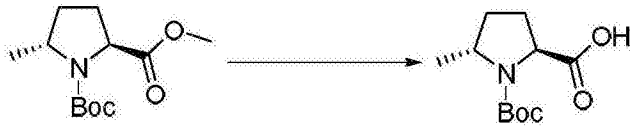
咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(7g,1.00当量)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中。将反应物在-78℃搅拌2h并在0℃用碳酸氢钠水溶液猝灭。加入30%H_2O_2(15mL)并且将反应物搅拌20分钟。将混合物用Et_2O(2x50mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。向得到的甲醇(25mL)中的粗制amino1中加入PTSA(656mg,0.38mmol,0.12当量)。将得到的溶液在室温搅拌12h,用碳酸氢钠水溶液猝灭,用乙醚萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。这得到标题化合物(4.1g),为浅黄色油状物。

[1326] 步骤2:(2S)-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[1327] 

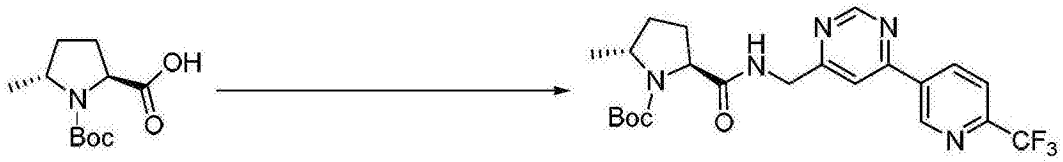
[1328] 在-40℃在氮下将溴化铜(I)-二甲亚砜(1.05g,5.11mmol,4.00当量)和二乙醚(13mL)的混合物逐滴加入MeMgBr(1.645mL,3M于Et_2O中)。在-40℃ 45min后,将混合物冷却至-78℃并且在-78℃将$BF_3.Et_2O$(0.62mL,5.24mmol,4.00当量)逐滴加入。将反应物搅拌30min并且在-78℃加入二乙醚(17mL)中的(2S)-5-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(320mg,1.23mmol,1.00当量)。将得到的溶液在-78℃搅拌30min并且在室温搅拌1h。然后在室温将反应混合物与NH_4Cl水溶液搅拌1h。将得到的溶液用Et_2O萃取,用碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱。这得到标题化合物(180mg,60%),为无色油状物。

[1329] 步骤3:(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

[1330] 

[1331] 将(2S)-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(180mg,0.74mmol,1.00当量)和LiOH(1.6mg,0.07mmol,0.10当量)在甲醇(2mL)/水(0.2mL)中的混合物在室温搅拌过夜并在真空下浓缩。将残留物用10mL的水稀释并且用稀HCl将溶液的pH值调节至3。将得到的溶液用二氯甲烷萃取,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(110mg,65%),为浅黄色油状物。

[1332] 步骤4:(2R,5S)-2-甲基-5-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

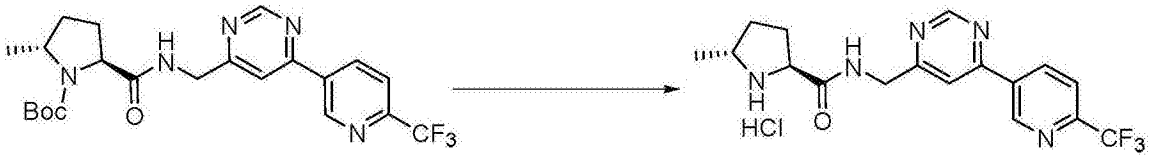
[1333] 

[1334] 将(2S,5R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(120mg,0.52mmol,1.00当量),HATU(298mg,0.78mmol,1.50当量),DIEA(202mg,1.56mmol,3.00当量),和6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基甲胺(182mg,0.72mmol,1.20当量)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应溶液用40mL乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(90mg,

37%),为浅黄色油状物。

[1335] 步骤5:(2S,5R)-5-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

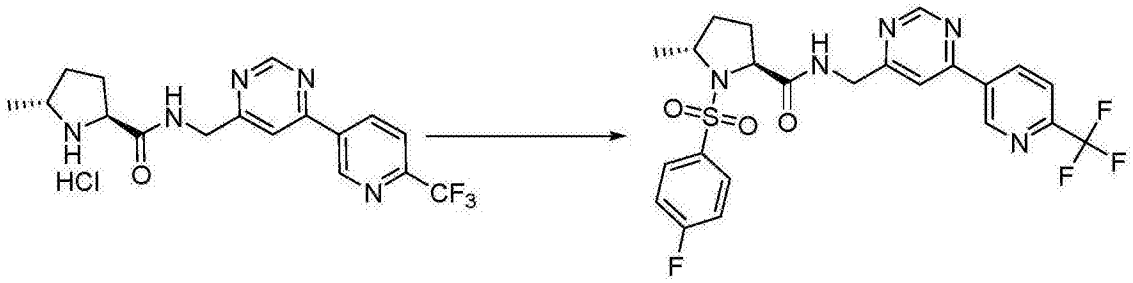
[1336]



[1337] 将(2R,5S)-2-甲基-5-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.19mmol,1.00当量)和饱和HCl在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在室温搅拌过夜,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(85mg),为浅黄色油状物。

[1338] 步骤6:(2S,5R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1339]

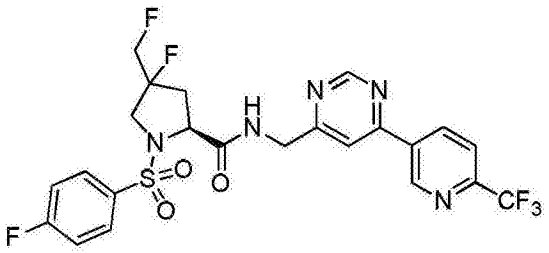


[1340] 将(2S,5R)-5-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(75mg,0.19mmol,1.0当量),TEA(56.6mg,0.56mmol,3.000当量),4-二甲基氨基吡啶(2.28mg,0.019mmol,0.1当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(43.5mg,0.224mmol,1.2当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温搅拌1.5h。将得到的混合物用DCM稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(21mg,21%),为白色固体。

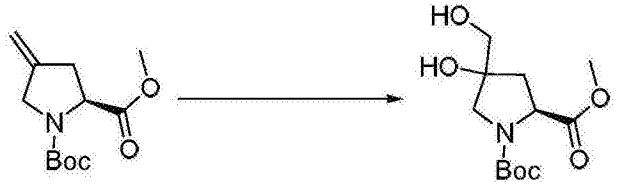
[1341] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.49(s,1H),9.26(s,1H),8.68-8.65(d,J=8.4Hz,1H),8.15(s,1H),7.97-7.93(m,2H),7.77-7.16(m,1H),7.26-7.16(m,3H),4.94-4.82(m,1H),4.65-4.57(m,1H),4.43-4.41(m,1H),4.28-4.24(m,1H),2.29-2.15(m,3H),1.65-1.59(m,1H),1.14-1.12(m,3H)。

[1342] 实施例40:(2S,4S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-(氟甲基)-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1343]

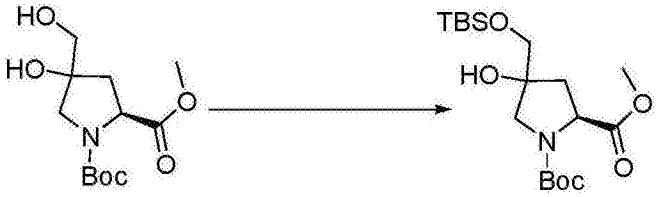


[1344] 步骤1:4-羟基-4-(羟基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[1345] 

[1346] 将4-亚甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(1g,4.14mmol,1.00当量)和4-甲基吗啉-4-鎓-4-醇酸酯(1.175g,10.03mmol,1.60当量)在丙酮(10mL)/水(10mL)中的混合物在室温搅拌7h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(700mg,61%),为橙色油状物。

[1347] 步骤2:4-[[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]甲基]-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

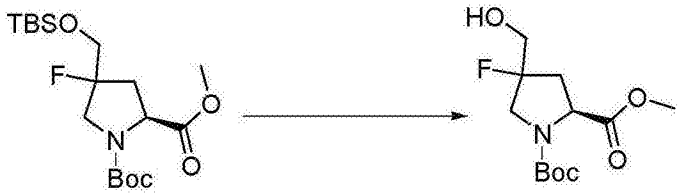
[1348] 

[1349] 将4-羟基-4-(羟基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(1.068g,3.88mmol,1.00当量),TBS-Cl(1.165g,7.73mmol,2.00当量),咪唑(528mg,7.76mmol,2.00当量),和4-二甲基氨基吡啶(47mg,0.38mmol,0.10当量)在N,N-二甲基甲酰胺(27mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(1.37g,91%),为浅黄色油状物。步骤3:(2S)-4-[[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]甲基]-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[1350] 

[1351] 在-78℃在氮下将DAST(1.13g,7.01mmol,2.00当量)逐滴加入至(2S)-4-[[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]甲基]-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(1.37g,3.52mmol,1.00当量)在二氯甲烷(25mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌1.5h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.25g,91%),为浅黄色油状物。

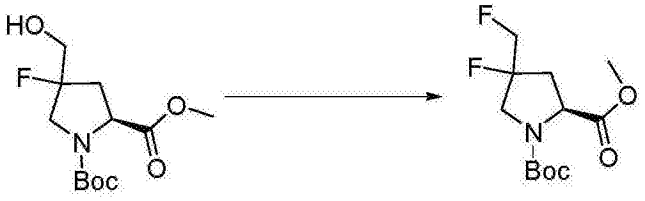
[1352] 步骤4:(2S)-4-氟-4-(羟基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[1353] 

[1354] 将(2S)-4-[[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]甲基]-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(1g,2.55mmol,1.00当量),TBAF(1.335g,5.11mmol,2.00当量)在四氢呋喃

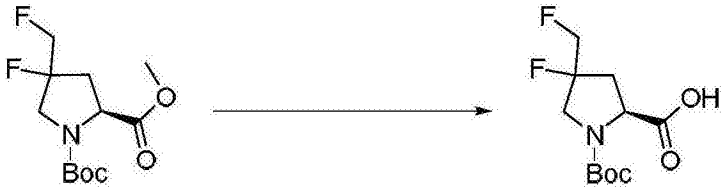
(5mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱，提供标题化合物(520mg，73％)，为无色油状物。

[1355] 步骤5：(2S)-4-氟-4-(氟甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[1356] 

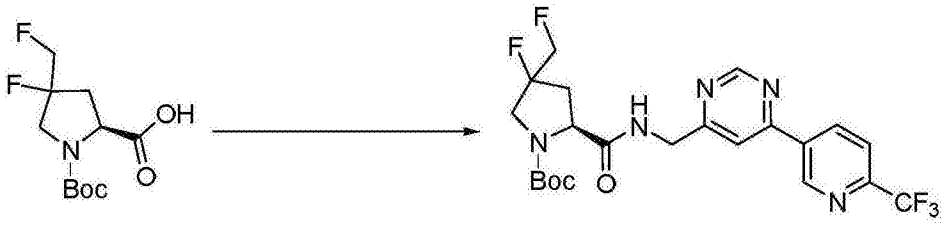
[1357] 在0℃在氮下将BAST(1.637g，7.40mmol，4.00当量)逐滴加入至(2S)-4-氟-4-(羟基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(513mg，1.85mmol，1.00当量)在氯仿(10mL)中的溶液中。将得到的溶液在60℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温，用水猝灭，并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(300mg，58％)，为橙色油状物。

[1358] 步骤6：(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-4-(氟甲基)吡咯烷-2-甲酸的制备

[1359] 

[1360] 将(2S)-4-氟-4-(氟甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(270mg，0.97mmol，1.00当量)和LiOH(116mg，4.84mmol，5.00当量)在四氢呋喃(3mL)/水(2mL)中的混合物在室温搅拌5h。将得到的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将水溶液的pH值用乙酸调至4。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(250mg，97％)，为橙色油状物。

[1361] 步骤7：(2S)-4-氟-4-(氟甲基)-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

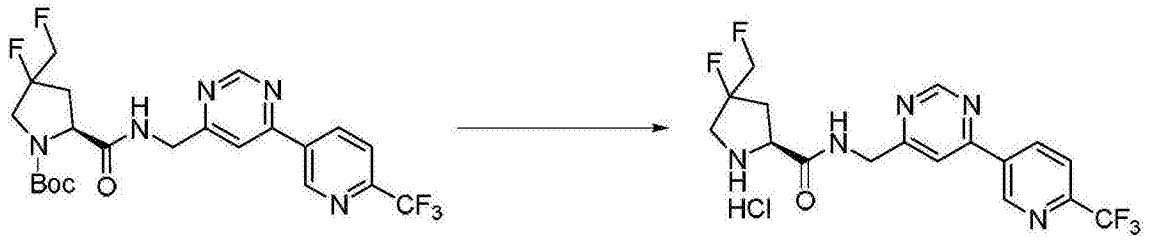
[1362] 

[1363] 将(2S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟-4-(氟甲基)吡咯烷-2-甲酸(110mg，0.41mmol，1.00当量)，HATU(173.4mg，0.46mmol，1.10当量)，DIEA(160.6mg，1.24mmol，3.00当量)，和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(120.3mg，0.41mmol，1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，提供标题化合物(170mg，82％)，为黄色固体。

[1364] 步骤8：(2S)-4-氟-4-(氟甲基)-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲

基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

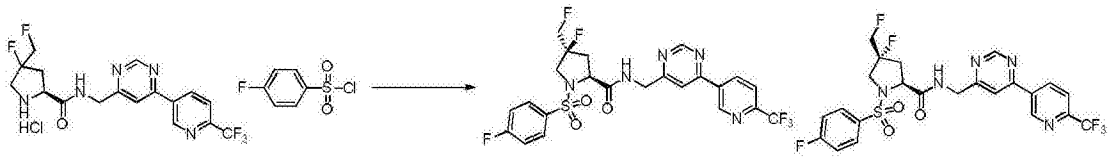
[1365]



[1366] 将(2S)-4-氟-4-(氟甲基)-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,0.34mmol,1.00当量)和在二噁烷(5mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌20h。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(125mg,84%),为粉色固体。

[1367] 步骤9:(2S,4S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-(氟甲基)-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1368]



假设的4-脯氨酸立体化学 假设的4-脯氨酸立体化学

[1369] 将4-氟苯-1-磺酰氯(125mg,0.642mmol,1.00当量),TEA(86.6mg,0.856mmol,3.00当量),和(2S)-4-氟-4-(氟甲基)-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(61.0mg,0.139mmol,1.10当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌3h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(15.2mg,4%),为白色固体。t_R=0.93min(CHIRALPAK AS-3,4.6x100cm,3μm,在2.0min内MeOH(0.1%DEA)=10%至40%,在40%保持1.0min,4ml/min)。

[1370] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.51(s,1H),9.29(s,1H),8.70-8.68(d,J=8Hz,1H),8.09(s,1H),7.95-7.92(m,2H),7.83-7.81(d,J=8Hz,1H),7.61(s,1H),7.52-7.28(m,2H),4.97-4.91(m,1H),4.61-4.35(m,4H),3.93-3.71(m,2H),2.52-2.49(m,1H),2.38-2.27(m,1H)。

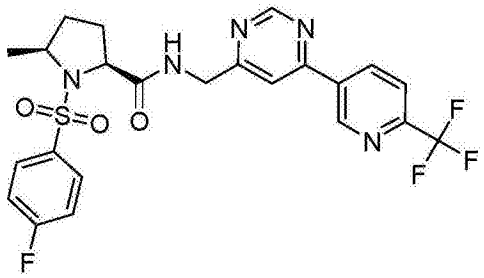
[1371] 并且还分离(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-(氟甲基)-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(31.8mg,9%),为白色固体。t_R=1.18min(CHIRALPAK AS-3,4.6x100cm,3μm,在2.0min内MeOH(0.1%DEA)=10%至40%,在40%保持1.0min,4ml/min)。

[1372] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.50(s,1H),9.27(s,1H),8.68-8.66(d,J=8Hz,1H),8.00(s,1H),7.96-7.92(m,2H),7.82-7.80(d,J=8Hz,1H),7.69(s,1H),7.35-7.31(m,2H),4.92-4.85(m,1H),4.70-4.64(m,1H),4.59-4.31(m,3H),4.02-3.94(m,1H),3.45-3.33(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.03-1.72(m,1H)。

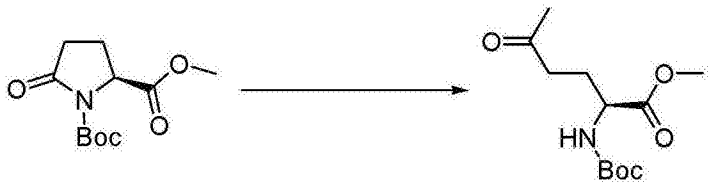
[1373] 对于以上两种化合物,任意地分配4-脯氨酸立体化学。对于以上两种化合物的2-

脯氨酸立体化学如显示的。

[1374] 实施例41：(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

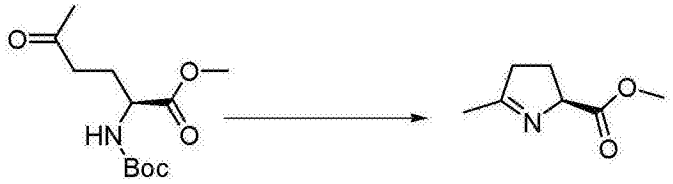
[1375] 

[1376] 步骤1：(2S)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-5-氧代己酸甲酯的制备

[1377] 

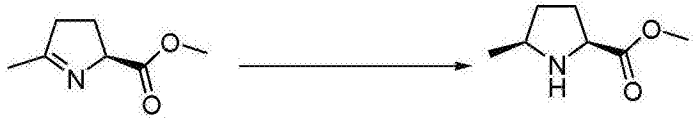
[1378] 在-40℃将MeMgBr(1M)(33mL,1.00当量)的溶液逐滴加入至(2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(8g,32.89mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液。将得到的溶液在-40℃搅拌2h。将得到的溶液在室温搅拌过夜。然后将反应物用饱和NH_4Cl猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取并经无水硫酸钠干燥。将固体过滤出。将滤液在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱，提供标题化合物(5.1g,60%)，为浅黄色油状物。

[1379] 步骤2：(2S)-5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯的制备

[1380] 

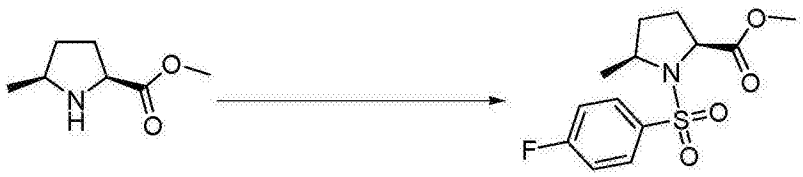
[1381] 将(2S)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-5-氧代己酸甲酯(3.7g,14.27mmol,1.00当量)和三氟乙酸(10mL,134.63mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温搅拌1天。将得到的混合物在真空下浓缩，提供标题化合物(3.5g)，为浅黄色油状物。

[1382] 步骤3：(2S,5S)-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备

[1383] 

[1384] 将(2S)-5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯(350mg,2.48mmol,1.00当量)和碳载钯(300mg)在甲醇(3mL)中的混合物在室温在氢下搅拌8h。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩，提供标题化合物(400mg)，为浅黄色油状物。

[1385] 步骤4：(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备

[1386] 

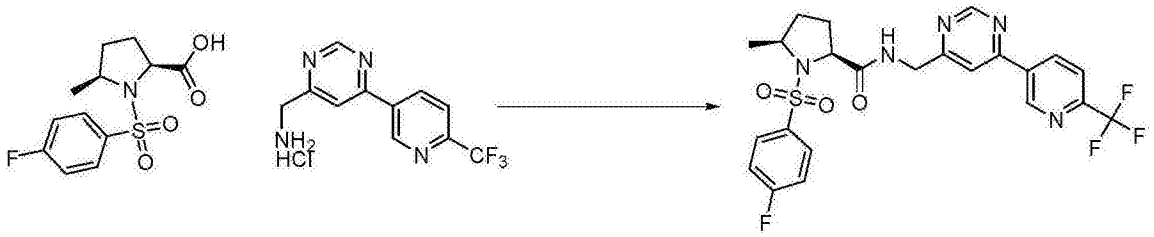
[1387] 将(2S,5S)-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(350mg,2.44mmol,1.00当量),TEA(987mg,9.75mmol,4.00当量),4-二甲基氨基吡啶(28mg,0.23mmol,0.10当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(567mg,2.91mmol,1.20当量)在二氯甲烷(30mL)中的混合物在室温搅拌8h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(190mg,26%),为浅黄色油状物。

[1388] 步骤5:(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

[1389] 

[1390] 将(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(160mg,0.53mmol,1.00当量)和LiOH(25.5mg,1.06mmol,1.00当量)在甲醇(4mL)/水(0.5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将得到的溶液用20mL的水稀释。将溶液的pH值用Na_2CO_3调节至9。将得到的溶液用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(180mg),为白色固体。

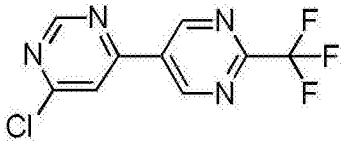
[1391] 步骤6:(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1392] 

[1393] 将(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(150mg,0.522mmol,1.00当量),HATU(285mg,0.750mmol,1.50当量),DIEA(190mg,1.470mmol,3.000当量),和6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基甲胺盐酸盐(182mg,0.626mmol,1.200当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在室温搅拌1h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(99.7mg,36%),为白色固体。

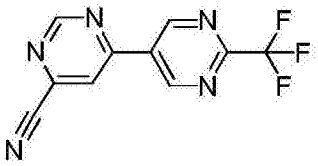
[1394] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.49(s,1H),9.27(s,1H),8.71-8.70(d,J=1.5Hz,1H),8.04(s,1H),7.95-7.90(m,2H),7.82-7.80(m,1H),7.69-7.67(m,1H),7.31-7.26(m,2H),5.01-4.92(m,1H),4.60-4.53(m,1H),4.22-4.17(m,1H),3.73-3.71(m,1H),2.19-2.16(m,1H),1.77-1.68(m,3H),1.60-1.51(m,3H)。

[1395] 实施例42:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1396] 

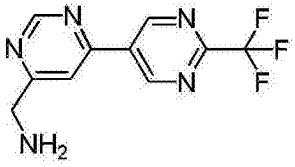
[1397] 6-氯-2'-(三氟甲基)-4,5'-联嘧啶

[1398] 将2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(100mg,0.50mmol),4,6-二氯嘧啶(0.742559mmol),碳酸铯(322.595mg,0.99mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(ii)二氯甲烷加合物(0.10当量,0.050mmol)在乙腈(6.0ml)和水(3.0mL)中的溶液脱气。将反应混合物在95℃加热2h。将反应物经C盐过滤。将粗产物通过急骤色谱(EtOAc/Hex_以20%EtOAc洗脱)纯化,得到74mg,57.3%产率。LCMS(ESI)m/z:260.9[M+H]+

[1399] 

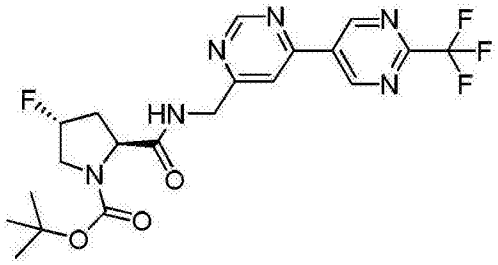
[1400] 2'-(三氟甲基)-[4,5'-联嘧啶]-6-甲腈

[1401] 将4-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶(A,150mg,0.58mmol),氰化锌(82.763mg,0.69071mmol),和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(ii)二氯甲烷络合物(48.0mg,0.058mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5.7559mL,74.4mmol)中的溶液在150℃搅拌45min。将反应物用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并经旋转蒸发(rotovap)浓缩。将粗产物通过急骤色谱(MeOH/DCM)纯化,得到103mg,71.2%产率。LCMS(ESI)m/z:252.0[M+H]+

[1402] 

[1403] (2'-(三氟甲基)-[4,5'-联嘧啶]-6-基)甲胺

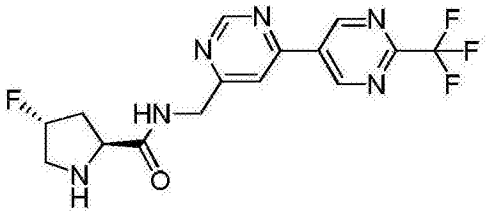
[1404] 将6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-甲腈(A,140mg,0.557mmol)和碳载钯10%(11.864mg,0.0111mmol)在甲醇(11.148mL)和盐酸(0.10mL,2.7870mmol)中的溶液在H2下搅拌10min。将反应物经C盐过滤。将粗产物进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:255.95[M+H]+

[1405] 

[1406] (2S,4R)-4-氟-2-(((2'-(三氟甲基)-[4,5'-联嘧啶]-6-基)甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

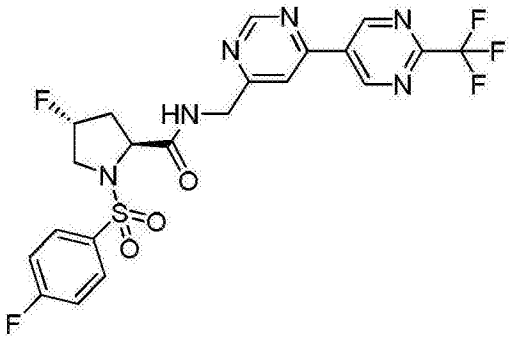
[1407] 向(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(125mg,0.536mmol)和[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲胺(136.77mg,0.536mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.140mL,0.80389mmol)和HATU(249.52mg,0.64311mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层

用硫酸钠干燥，过滤，并经旋转蒸发浓缩。粗产物进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:471.20[M+H]+

[1408] 

[1409] (2S,4R)-4-氟-N-((2'-(三氟甲基)-[4,5'-联嘧啶]-6-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1410] 向(2S,4R)-4-氟-2-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(252mg,0.5357mmol)在1,4-二噁烷(2.7mL)中的溶液中加入1,4-二噁烷(1.34mL,5.357mmol)中的盐酸(4mol/L)。将反应混合物在室温搅拌6h。将反应物浓缩，并进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:371.05[M+H]+

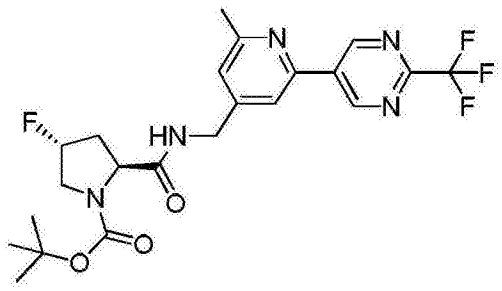
[1411] 

[1412] (2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1413] 向(2S,4R)-4-氟-N-[[6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(198mg,0.5347mmol)在二氯甲烷(10.71mL)中的溶液中加入三乙胺(1.49mL,10.71mmol)，然后加入4-氟苯磺酰氯(156.4mg,0.8036mmol)。将反应物在室温搅拌1h。将反应物浓缩并且进行rHPLC，得到119mg，42.03％产率。

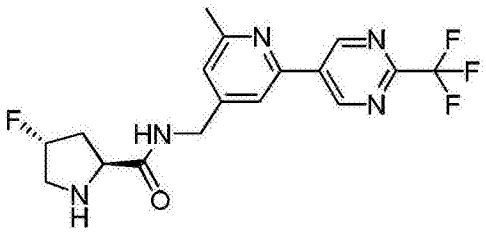
[1414] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.72-9.68(s,2H)，9.36-9.33(d,J＝1.2Hz,1H)，9.21-9.11(t,J＝6.0Hz,1H)，8.30-8.25(d,J＝1.3Hz,1H)，8.08-7.99(m,2H)，7.52-7.43(m,2H)，5.31-5.12(d,J＝52.3Hz,1H)，4.61-4.47(m,2H)，4.30-4.20(dd,J＝10.0,7.1Hz,1H)，3.80-3.58(m,2H)，2.46-2.37(m,1H)，2.25-2.03(dddd,J＝42.7,13.8,10.0,3.3Hz,1H)。，LCMS(ESI)m/z:529.11[M+H]+.

[1415] 实施例43：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1416] 

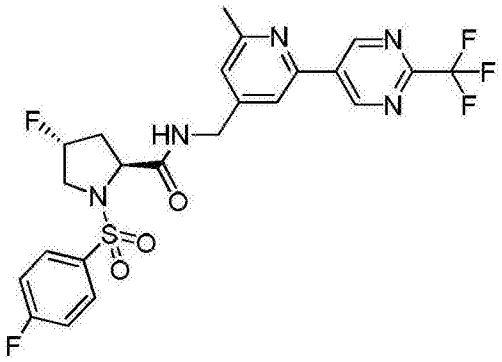
[1417] (2S,4R)-4-氟-2-(((2-甲基-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1418] 向(2S,4R)-2-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.2381mmol)和三甲基硼氧环烷(trimethylboroxine)(45.30mg,0.0504mL,0.3572mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(4.763mL)中的溶液中加入碳酸钾(99.73mg,0.7144mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(17.60mg,0.02381mmol)。将反应混合物脱气然后在120℃微波加热40min。将反应物经C盐过滤浓缩。将粗产物通过急骤色谱(DCM/MeOH)纯化,得到95mg,82.5%产率。LCMS(ESI)m/z:484.15[M+H]+

[1419] 

[1420] (2S,4R)-4-氟-N-((2-甲基-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1421] 向(2S,4R)-4-氟-2-[[2-甲基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(A,95mg,0.1965mmol)在1,4-二噁烷(0.9824mL)中的溶液中加入在1,4-二噁烷(0.4912mL,1.965mmol)中的盐酸(4mol/L)。将反应混合物在室温搅拌6h。将反应物浓缩,并进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:384.1[M+H]+

[1422] 

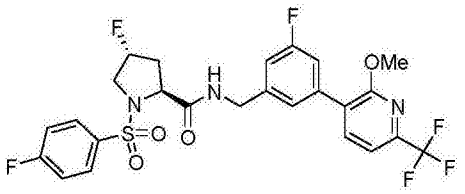
[1423] (2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1424] 向(2S,4R)-4-氟-N-[[2-甲基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(75.31mg,0.1965mmol)在二氯甲烷(3.930mL)中的溶液中加入三乙胺(0.548mL,3.930mmol),然后加入4-氟苯磺酰氯(57.36mg,0.2947mmol)。将反应物在室温搅拌1h。将反应物浓缩并且进行rHPLC,得到65.4mg,61.47%产率。

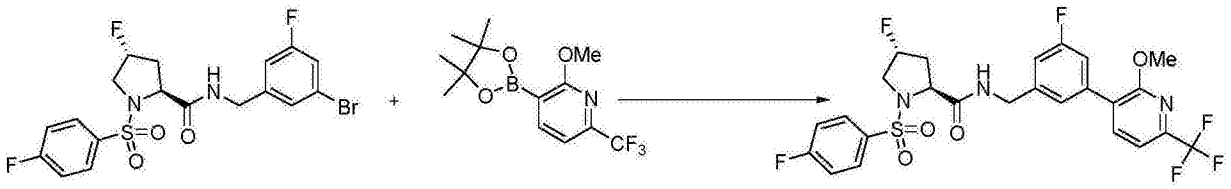
[1425] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.67-9.58(s,2H),9.04-8.93(t,J=6.0Hz,1H),8.06-7.95(m,3H),7.53-7.42(m,2H),7.41-7.36(d,J=1.3Hz,1H),5.30-5.11(d,J=52.4Hz,1H),4.55-4.37(m,2H),4.24-4.17(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.76-3.58(m,2H),2.61-2.56(s,3H),2.22-2.00(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:542.13[M+H]+

[1426] 实施例44:(2S,4R)-4-氟-N-([3-氟-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯

基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1427] 

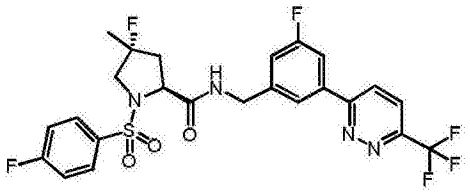
[1428] 步骤1:(2S,4R)-4-氟-N-([3-氟-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1429] 

[1430] 将(2S,4R)-N-[(3-溴-5-氟苯基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(500mg,1.05mmol,1.00当量),碳酸钾(430mg,3.11mmol,3.00当量),[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(230mg,1.04mmol,1.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(78mg,0.11mmol,0.10当量)在1,4-二噁烷(12mL)/水(1.2mL)中的混合物在80℃在氮下搅拌12h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(200mg,33%),为白色固体。

[1431] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.85(m,3H),7.85-7.78(m,1H),7.35-7.26(m,3H),7.24-7.22(m,2H),7.21-7.07(d,1H),5.10-4.97(m,1H),4.67-4.62(m,1H),4.51-4.48(m,1H),4.29-2.25(m,1H),4.03(s,3H),3.95-3.86(m,1H),3.67-3.42(s,1H),2.52-2.50(m,1H),2.49-2.35(m,1H)。

[1432] 实施例45:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]苯基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1433] 

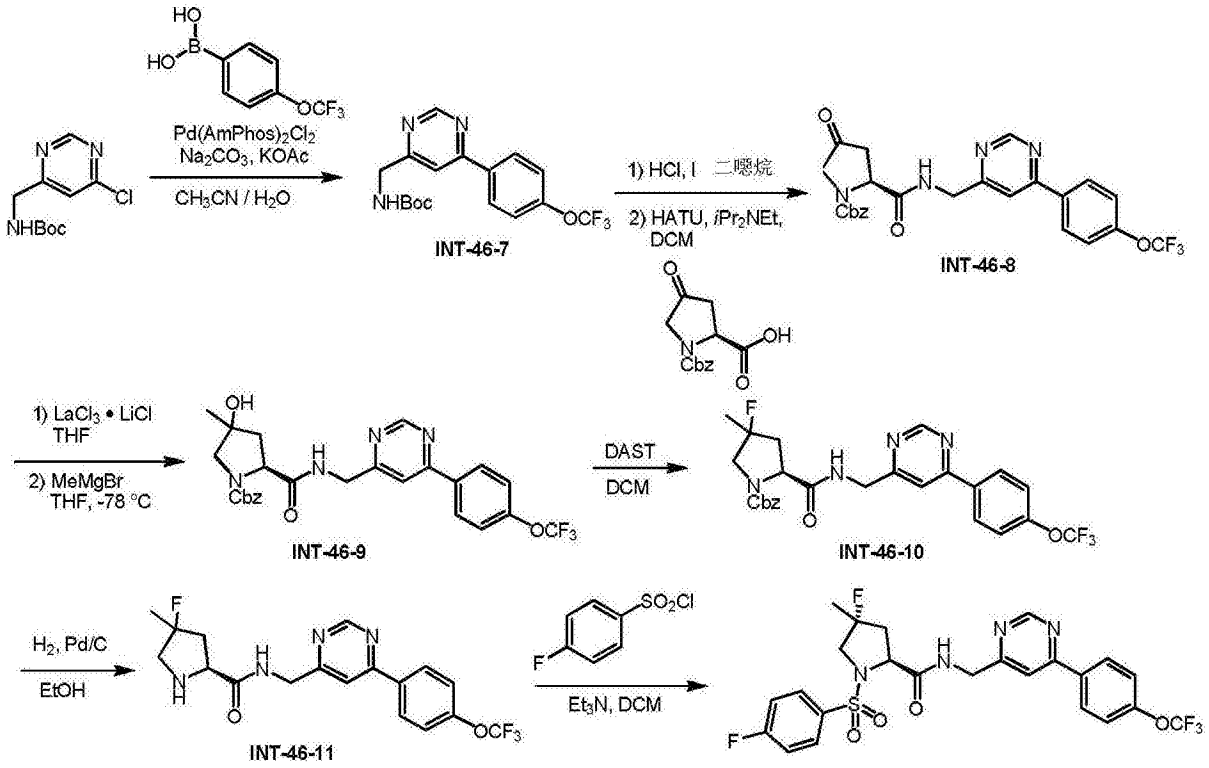
[1434] 向微波瓶中加入(2S)-N-[(3-溴-5-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(实施例52的INT-52-5)(60mg,0.12mmol),3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(29mg,0.16mmol),双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(6.3mg,0.0089mmol),碳酸钠(17mg,0.16mmol)和乙酸钾(15mg,0.16mmol)。加入乙腈(0.8mL)和水(0.16mL)并将氮鼓泡通过反应混合物达3mins,然后在微波中加热至140℃达30mins。将反应混合物用二氯甲烷稀释,经C盐过滤,用二氯甲烷洗脱并且将滤液在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100%EtOAc纯化,提供部分纯化的产物。将残留物进一步通过RP-HPLC纯化,获得标题化合物,为白色固体(17.0mg,27%)。MS-ESI:$[M+H]^+$559.12

[1435] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92(t,J=6.1Hz,1H),8.57(d,J=8.9Hz,1H),8.39(d,J

=9.0Hz,1H),8.07(t,J=1.4Hz,1H),8.04-7.92(m,3H),7.51-7.38(m,3H),4.57-4.42(m,2H),4.25-4.16(m,1H),3.72-3.47(m,2H),2.49-2.32(m,1H),2.14-1.94(m,1H),1.38(d,J=20.8Hz,3H)。

[1436] 实施例46:(2S,4R)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1437]



[1438] 步骤1:((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(INT-46-7)

[1439] 向微波瓶中加入N-[(6-氯嘧啶-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.58mmol),4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(174mg,0.82mmol),双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(33mg,0.047mmol),碳酸钠(87mg,0.82mmol)和乙酸钾(81mg,0.82mmol)。加入乙腈(3.0mL)和水(0.6mL)并将氮鼓泡通过反应混合物达3mins,然后在微波中加热至140℃达30min。将反应混合物用二氯甲烷稀释,经C盐过滤,用二氯甲烷洗脱并且将滤液在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100%EtOAc纯化,提供所需化合物,为黄色泡沫(215mg,100%)。MS-ESI:$[M+H]^+$370.2

[1440] 步骤2:(S)-4-氧代-2-(((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(INT-46-8)

[1441] 向N-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(215mg,0.6038mmol,)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中加入1,4-二噁烷(3mL,12mmol)中的盐酸(4mol/L)并将反应混合物在室温搅拌2h,然后在真空中浓缩。将残留物溶解在二氯甲烷(3mL)中并且加入(2S)-1-苄氧基羰基-4-氧代-吡咯烷-2-甲酸(100mg,0.38mmol)接着加入N,N-二异丙基乙胺(147.3mg,0.199mL,1.140mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤然后经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10%

MeOH纯化，提供所需化合物，为浅棕色固体(142mg，46％)。MS-ESI：$[M+H]^+$515.2

[1442] 步骤3：(2S)-4-羟基-4-甲基-2-(((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(INT-46-9)

[1443] 向(2S)-4-氧代-2-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸苄酯(142mg，0.28mmol)在四氢呋喃(3.0mL)中的溶液中加入氯化镧(III)双(氯化锂)络合物溶液(0.6M于THF中)(0.51mL，0.30mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。然后将反应混合物冷却至-78℃并且逐滴加入甲基镁化溴(3.0mol/L于二乙醚中)(0.14mL，0.41mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌30min。加入另一部分的甲基镁化溴(3.0mol/L于二乙醚中)(0.14mL，0.41mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌另外15min。加入另一部分的甲基镁化溴(3.0mol/L于二乙醚中)(0.14mL，0.41mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌另外10min。将反应混合物加温至室温，通过加入饱和氯化铵水溶液猝灭并用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10％MeOH纯化，提供所需化合物，为浅棕色泡沫(100mg，68％)。MS-ESI：$[M+H]^+$531.2

[1444] 步骤4：(2S)-4-氟-4-甲基-2-(((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(INT-46-10)

[1445] 向冷却至-78℃的(2S)-4-羟基-4-甲基-2-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸苄酯(100mg，0.19mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.050mL，0.38mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌2h。通过小心加入饱和氯化铵水溶液将反应混合物猝灭并用DCM(3x)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10％MeOH纯化，提供所需化合物，为棕色固体(72.5mg，72％)。MS-ESI：$[M+H]^+$399.1

[1446] 步骤5：(2S)-4-氟-4-甲基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(INT-46-11)

[1447] 向(2S)-4-氟-4-甲基-2-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸苄酯(72.5mg，0.14mmol)在乙醇(4mL)中的溶液中加入碳载钯(10质量％)(14.5mg，0.014mmol)。将氢鼓泡通过反应混合物达5mins，然后将反应物在室温在氢气氛下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释，经C盐过滤，用二氯甲烷洗脱并且将滤液在真空中浓缩。向粗制混合物中加入碳载钯(10质量％)(14.5mg，0.014mmol)和乙醇(4mL)并且将氢鼓泡通过反应混合物达5min。然后在氢气氛下将混合物加热至60℃过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释，经C盐过滤，用二氯甲烷洗脱并且将滤液在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10％MeOH纯化，提供所需化合物，为黄色泡沫(37.6mg，69％)。MS-ESI：$[M+H]^+$533.2

[1448] 步骤6：(2S,4R)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

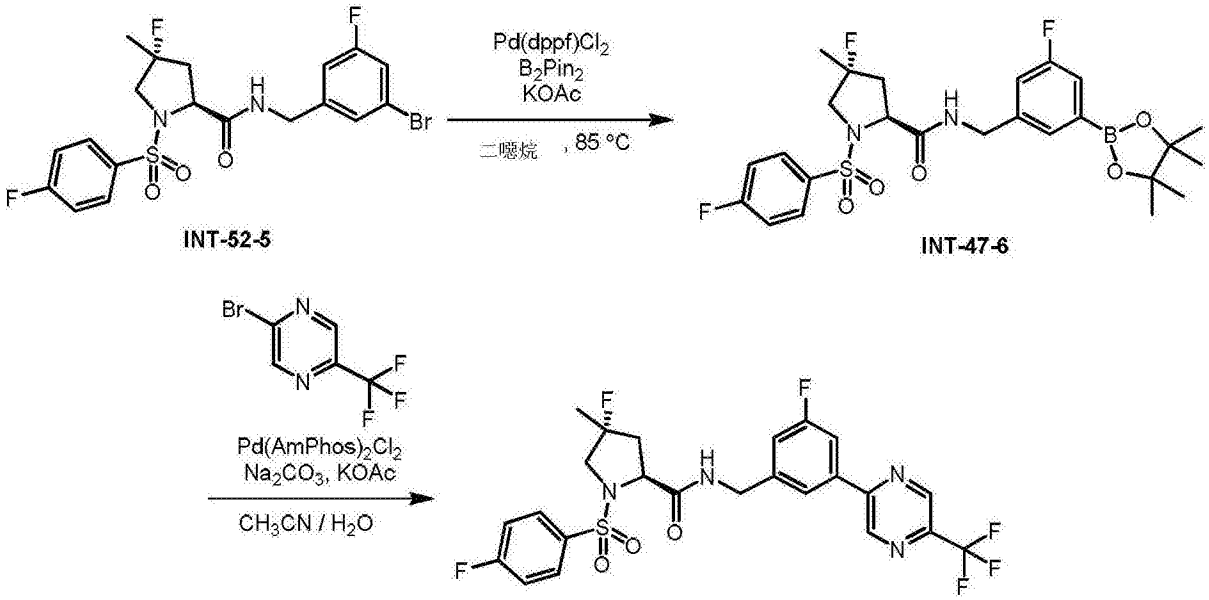
[1449] 在室温向溶解在二氯甲烷(2mL)中的(2S)-4-氟-4-甲基-N-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(37.6mg，0.094mmol)中加入三乙胺(0.026mL，0.19mmol，)和4-氟苯磺酰氯(20.2mg，0.10mmol)达4h。将反应混合物用DCM和水稀释，分离层并将水层用DCM(2x)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。将残留

物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10％MeOH纯化，提供部分纯化的标题化合物。将残留物通过RP-HPLC纯化，获得标题化合物(4.1mg，8％)，为白色固体。MS-ESI：$[M+H]^+$557.13

[1450] ^1H NMR(400MHz，DMSO)δ9.20(d，J＝1.3Hz，1H)，9.07(t，J＝5.9Hz，1H)，8.37-8.28(m，2H)，8.09(d，J＝1.4Hz，1H)，8.06-7.94(m，2H)，7.51-7.43(m，4H)，4.57-4.41(m，2H)，4.32-4.23(m，1H)，3.74-3.48(m，2H)，2.49-2.34(m，1H)，2.18-1.97(m，1H)，1.39(d，J＝20.8Hz，3H)。

[1451] 实施例47：(2S，4R)-4-氟-N-(3-氟-5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1452]



[1453] 步骤1：(2S，4R)-4-氟-N-(3-氟-5-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(INT-47-6)

[1454] 向瓶中加入(2S，4R)-N-[(3-溴-5-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-52-5)(340mg，0.69mmol)，1，1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(ii)二氯甲烷络合物(58mg，0.069mmol)，双(频哪醇合)二硼(264mg，1.04mmol)和乙酸钾(204mg，2.08mmol)。加入1，4-二噁烷(10mL)并将氮鼓泡通过溶液3mins并将反应混合物加热至85℃达16h。将反应混合物用二氯甲烷稀释，经C盐过滤，用二氯甲烷洗脱并且将滤液在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100％EtOAc纯化，提供所需化合物，为棕色油状物(329mg，88％)。MS-ESI：$[M+H]^+$539.3

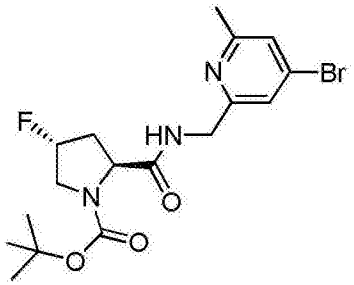
[1455] 步骤2：(2S，4R)-4-氟-N-(3-氟-5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[1456] 向微波瓶中加入(2S，4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(329mg，0.61mmol)，2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(138mg，0.73mmol)，双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(35mg，0.049mmol)，碳酸钠(91mg，0.86mmol)和乙酸钾(85mg，0.86mmol)。加入乙腈(8.0mL)和水(1.6mL)并将氮鼓泡通过反应混合物4mins然后在微波中

加热至140℃达30mins。将反应混合物用二氯甲烷稀释，经C盐过滤，用二氯甲烷洗脱并且将滤液在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100％EtOAc纯化，提供部分纯化的产物。将残留物通过RP-HPLC纯化，获得标题化合物(108mg，32％)，为白色固体。

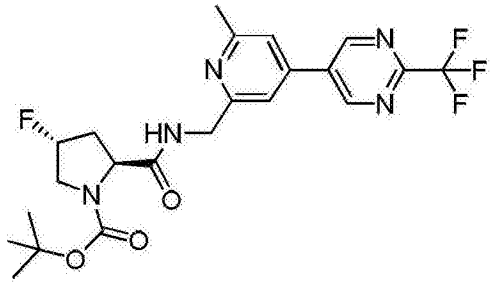
[1457] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.49(d,J＝1.4Hz,1H),9.25(d,J＝1.4Hz,1H),8.92(t,J＝6.0Hz,1H),8.05(t,J＝1.5Hz,1H),8.00-7.92(m,3H),7.53-7.36(m,3H),4.56-4.40(m,2H),4.25-4.16(m,1H),3.71-3.47(m,2H),2.44-2.34(m,1H),2.14-1.93(m,1H),1.38(d,J＝20.8Hz,3H)。

[1458] 实施例48：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1459] 

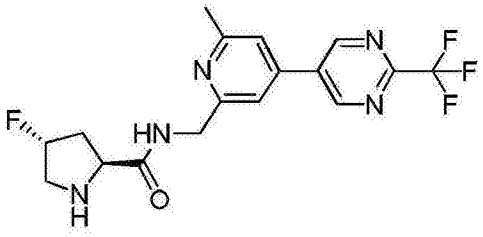
[1460] (2S,4R)-2-(((4-溴-6-甲基吡啶-2-基)甲基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1461] 向(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(100mg,0.43mmol)和(4-溴-6-甲基-2-吡啶基)甲胺盐酸盐(112.02mg,0.47mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.7mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.112mL,0.64mmol)和HATU(199.62mg,0.51mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥，过滤，并经旋转蒸发浓缩。粗产物通过急骤色谱(MeOH/DCM)纯化，得到54mg，30.2％产率。LCMS(ESI)m/z:416.05[M+H]+

[1462] 

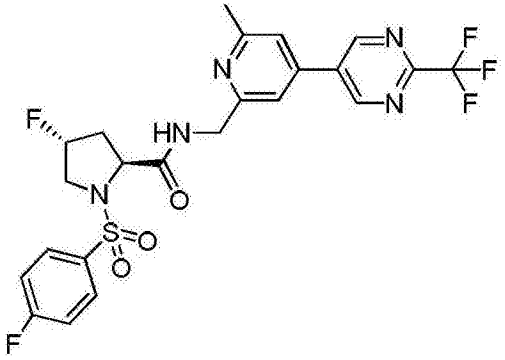
[1463] (2S,4R)-4-氟-2-(((6-甲基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1464] 将2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(1.2当量，0.3574mmol)，(2S,4R)-2-[(4-溴-6-甲基-2-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(124mg，0.2979mmol)，碳酸铯(194.1mg，0.04714mL，0.5957mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(ii)二氯甲烷加合物(0.10当量，0.02979mmol)在乙腈(3.0mL)和水(1.5mL)中的溶液脱气。将反应混合物在95℃加热2h。将反应物经C盐过滤。将粗产物通过急骤色谱(MeOH/DCM)纯化，得到70mg，48.6％产率。LCMS(ESI)m/z:484.15[M+H]+

[1465] 

[1466] (2S,4R)-4-氟-N-((6-甲基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1467] 向(2S,4R)-4-氟-2-[[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.1448mmol)在1,4-二噁烷(0.7239mL)中的溶液中加入1,4-二噁烷(0.3619mL,)中的盐酸(4mol/L)。将反应混合物在室温搅拌6h。将反应物浓缩,并进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:384.1[M+H]+

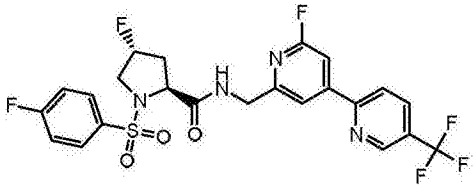
[1468] 

[1469] (2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

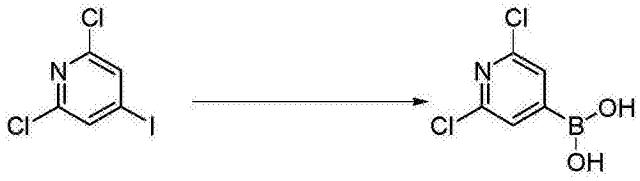
[1470] 向(2S,4R)-4-氟-N-[[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(55.5mg,0.1448mmol)在二氯甲烷(2.9mL)中的溶液中加入三乙胺(0.404mL,2.896mmol)然后加入4-氟苯磺酰氯(42.26mg,0.2172mmol)。将反应物在室温搅拌1h。将反应物浓缩并且进行rHPLC,得到61.4mg,78.32%产率。

[1471] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.51-9.41(s,2H),9.06-8.95(t,J=6.0Hz,1H),8.05-7.95(m,2H),7.77-7.68(dd,J=9.2,1.5Hz,2H),7.49-7.42(m,2H),5.31-5.09(d,J=52.4Hz,1H),4.56-4.40(m,2H),4.30-4.20(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.78-3.57(m,2H),2.62-2.56(s,3H),2.44-2.30(m,1H),2.24-2.00(dddd,J=42.5,14.0,9.9,3.4Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:542.13[M+H]+

[1472] 实施例49:(2S,4R)-4-氟-N-([6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

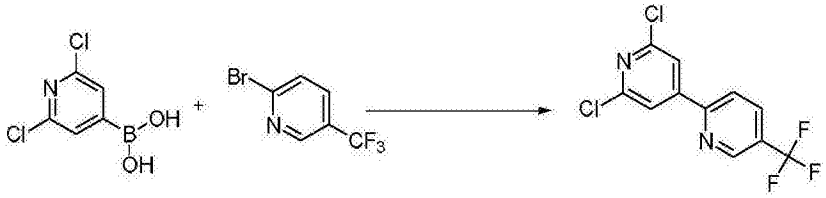
[1473] 

[1474] 步骤1:(2,6-二氯吡啶-4-基)硼酸的制备

[1475] 

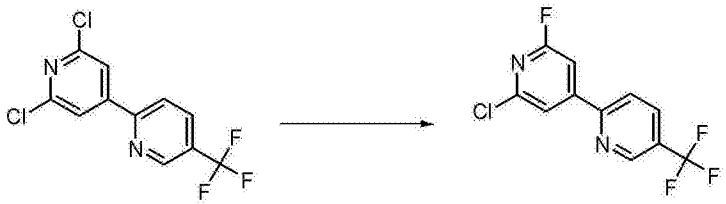
[1476] 在-78℃在氮下将n-BuLi(3mL,2.5M,在已烷中,1.50当量)逐滴加入至2,6-二氯-4-碘吡啶(1.40g,5.112mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中。将得到的溶液在-78℃搅拌30min。在-78℃加入硼酸三甲酯(580mg,5.582mmol,1.10当量)并且将反应物在-78℃搅拌1h。将得到的溶液在室温搅拌另外12h,用1.6g的频哪醇和随后AcOH(0.6mL)猝灭。将固体过滤出并且将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(1g,粗制),为黄色固体。

[1477] 步骤2:2,6-二氯-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶的制备

[1478] 

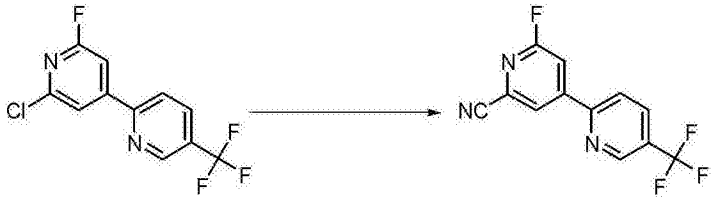
[1479] 将2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(800.00mg,3.54mmol,1.00当量),(2,6-二氯吡啶-4-基)硼酸(1g,5.21mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(290mg,0.36mmol,0.10当量),和碳酸钾(1.96g,14.18mmol,4.00当量)在1,4-二噁烷(40mL)/水(2mL)中的混合物在120℃在氮下搅拌12h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:100)洗脱。这得到标题化合物(680mg,66%),为白色固体。

[1480] 步骤3:2-氯-6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶的制备

[1481] 

[1482] 将2,6-二氯-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶(680.00mg,2.32mmol,1.00当量),和KF(134.80mg,2.32mmol,1.00当量)在DMSO(5mL)中的混合物在140℃搅拌6h。将得到的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:100)洗脱。这得到标题化合物(600mg,93%),为白色固体。

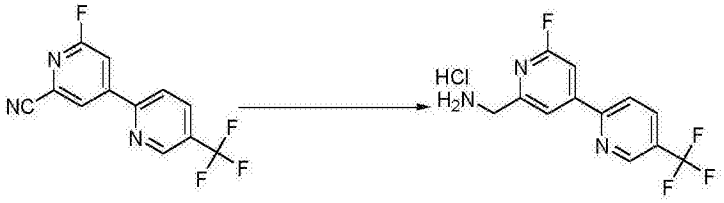
[1483] 步骤4:6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-甲腈的制备

[1484] 

[1485] 将2-氯-6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶(680.00mg,2.46mmol,1.00当量),Zn(CN)$_2$(288.71mg,2.46mmol,1.00当量),Pd_2(dba)$_3$.$CHCl_3$(250mg,0.24mmol,0.10当量),dppf(410mg,0.74mmol,0.30当量),和DMF(5mL)的混合物在100℃在氮下用微波照射

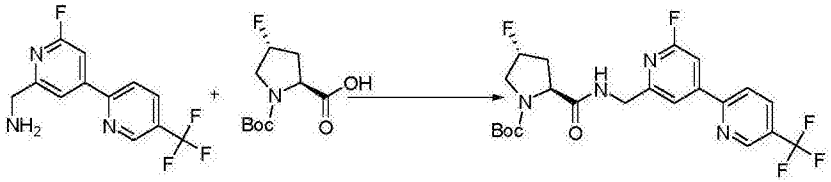
2h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:100)洗脱。这得到标题化合物(610mg,93%)，为白色固体。

[1486] 步骤5:[6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[1487] 

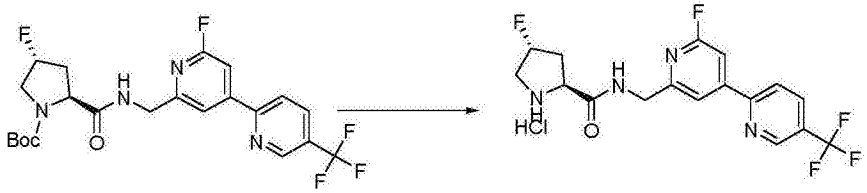
[1488] 在室温在氢下将6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-甲腈(300mg,1.12mmol,1.00当量)，和碳载钯(500mg)在甲醇(50mL)中的混合物搅拌30min。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩，提供标题化合物(300mg,粗制)，为黄色固体。

[1489] 步骤6:(2S,4R)-4-氟-2-[([6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1490] 

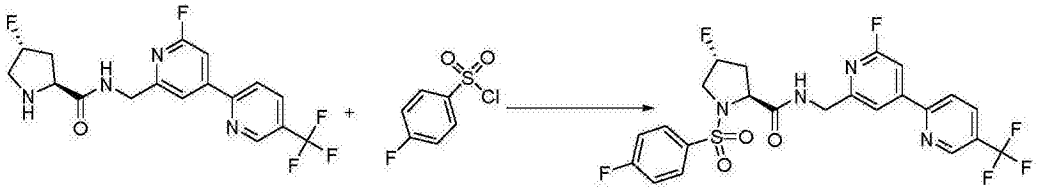
[1491] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(260.00mg,1.11mmol,1.00当量)，DIEA(432.22mg,3.34mmol,3.00当量)，HATU(635.79mg,1.67mmol,1.50当量)，和[6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲胺(302.33mg,1.11mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌2h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(200mg,37%)，为白色固体。

[1492] 步骤7:(2S,4R)-4-氟-N-([6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐

[1493] 

[1494] 将(2S,4R)-4-氟-2-[([6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.41mmol,1.00当量)和1,4-二噁烷(30mL)中的饱和HCl的混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩，提供标题化合物(150mg,94%)，为黄色固体。

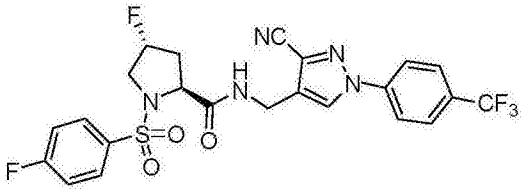
[1495] 步骤8:(2S,4R)-4-氟-N-([6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1496] 

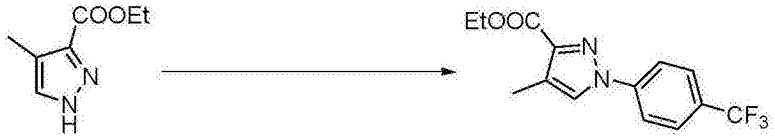
[1497] 将(2S,4R)-4-氟-N-([6-氟-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(150.00mg,0.39mmol,1.00当量),三乙胺(117.87mg,1.16mmol,3.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(151.13mg,0.78mmol,2.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在室温搅拌12h。将反应物用水稀释,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。粗产物(100mg)通过制备型HPLC再纯化,提供标题化合物(54.1mg,26%),为白色固体。

[1498] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.13(s,1H),9.05-9.02(m,1H),8.42-8.34(m,2H),8.07(s,1H),8.01-7.97(m,2H),7.78(s,1H),7.47-7.43(m,2H),5.21(d,J=52.8Hz,2H),4.46(d,J=6Hz,2H),4.26-4.22(m,1H),3.72-3.61(m,2H),2.50-2.01(m,2H)。

[1499] 实施例50:(2S,4R)-N-([3-氰基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

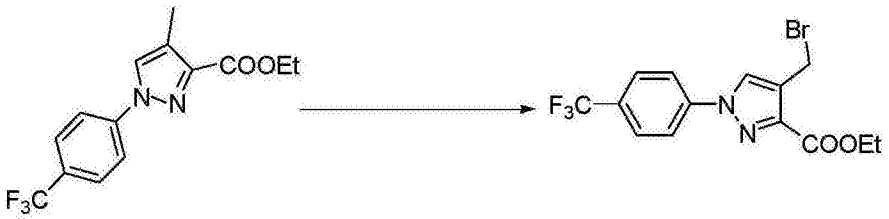
[1500] 

[1501] 步骤1:4-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1502] 

[1503] 将4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(5g,32.43mmol,1.0当量),1-碘-4-(三氟甲基)苯(13.25g,48.71mmol,1.5当量),CuI(600mg,3.15mmol,0.10当量),L-脯氨酸(750mg,6.51mmol,0.20当量),和碳酸钾(8.95g,64.76mmol,2.00当量)在DMSO(150mg)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(5.3g,55%),为浅黄色固体。

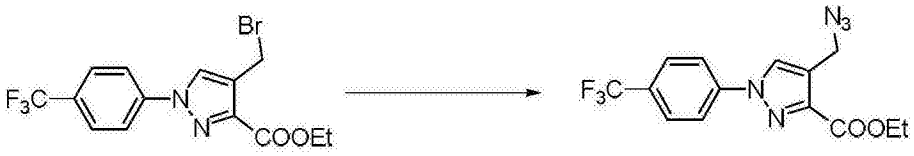
[1504] 步骤2:4-(溴甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1505] 

[1506] 将4-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(5.78g,19.38mmol,1.00当量),苯甲酰基过氧化苯甲酸酯(469mg,1.94mmol,0.10当量),和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(3.45g,19.38mmol,1.00当量)在CCl_4(120mL)中的混合物在80℃在氮下搅拌过夜。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物

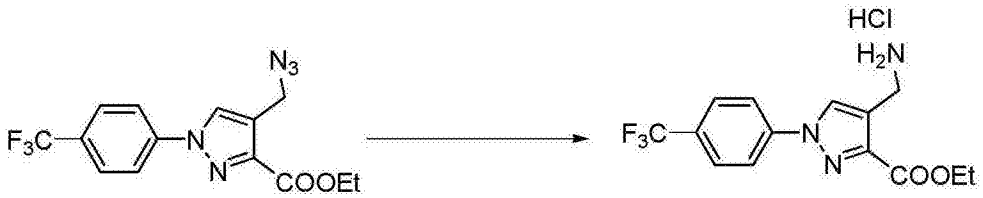
通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱，提供标题化合物(5g，68%)，为黄色固体。

[1507] 步骤3：4-(叠氮基甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-吡唑1H--3-甲酸乙酯

[1508] 

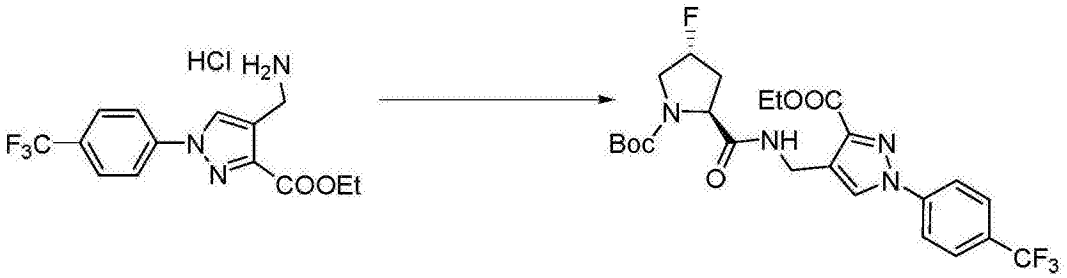
[1509] 将4-(溴甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(5g，13.26mmol，1.00当量)和叠氮化钠(1g，15.38mmol，1.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(80mL)中的混合物在室温搅拌2天。然后将反应混合物用水猝灭，用乙酸乙酯萃取，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(1.3g，29%)，为浅黄色油状物。

[1510] 步骤4：4-(氨基甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯盐酸盐

[1511] 

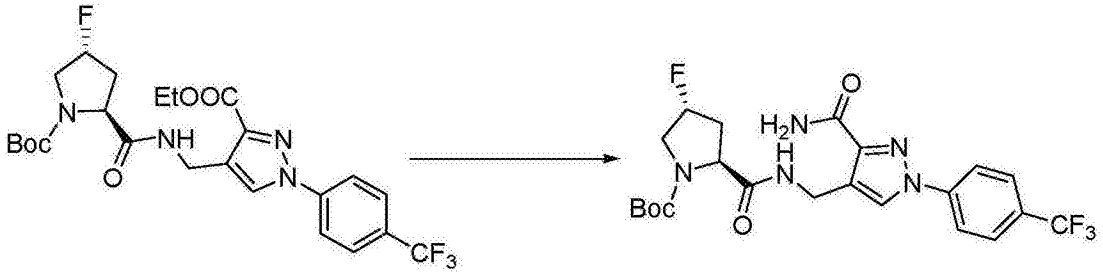
[1512] 向100-mL用H_2气氛吹扫和维持的圆底烧瓶中放置4-(叠氮基甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.15g，3.39mmol，1.00当量)，乙醇(30mL)，碳载钯(500mg)，和氯化氢(2mL)。将得到的溶液在室温搅拌1h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(1g，84%)，为浅黄色固体。

[1513] 步骤5：4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1514] 

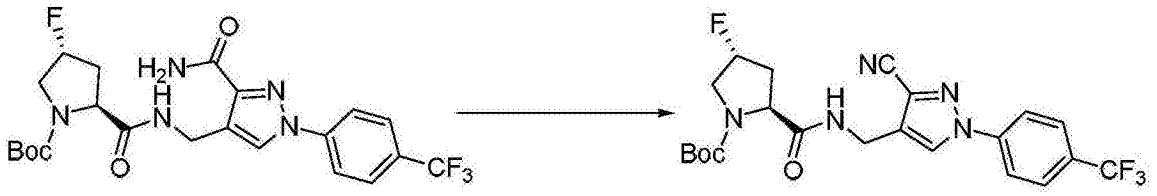
[1515] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(824mg，3.53mmol，1.30当量)，HATU(1.55g，4.08mmol，1.50当量)，DIEA(1.05g，8.12mmol，3.00当量)，和4-(氨基甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯盐酸盐(950mg，2.72mmol，1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱，提供标题化合物(1.35g，94%)，为浅黄色固体。

[1516] 步骤6：(2S,4R)-2-((3-氨甲酰基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1517] 

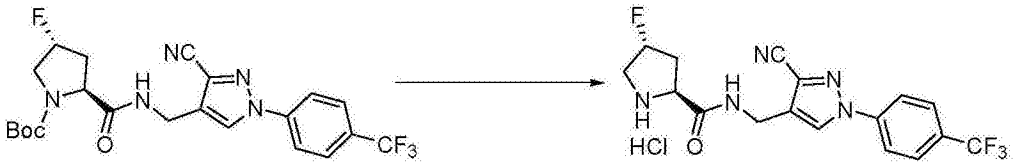
[1518] 将4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.3g,2.46mmol,1.00当量)和NH_3/甲醇(20mL,493.98mmol,1.00当量)的混合物在70℃搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.1g),为浅黄色固体,其用于下一步骤而无任何纯化。

[1519] 步骤7:(2S,4R)-2-[([3-氰基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1520] 

[1521] 将4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸(400mg,0.80mmol,1.00当量),TFAA(452mg,2.15mmol,2.00当量),和TEA(320mg,3.16mmol,4.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(320mg,83%),为浅黄色固体。

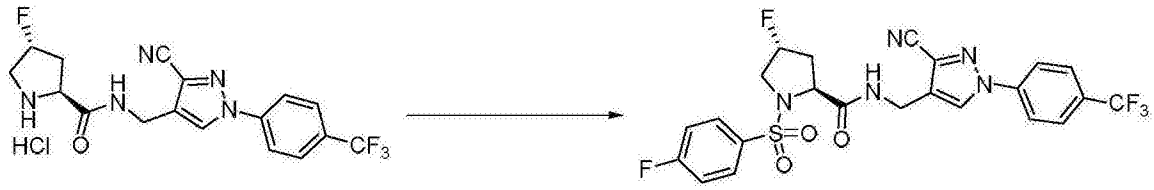
[1522] 步骤8:(2S,4R)-N-([3-氰基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺

[1523] 

[1524] 将(2S,4R)-2-[([3-氰基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(310mg,0.64mmol,1.00当量)和HCl/1,4-二噁烷(20mL)的混合物在室温搅拌5h。通过过滤收集固体,提供标题化合物(270mg),为白色固体,其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

[1525] 步骤9:(2S,4R)-N-([3-氰基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1526]

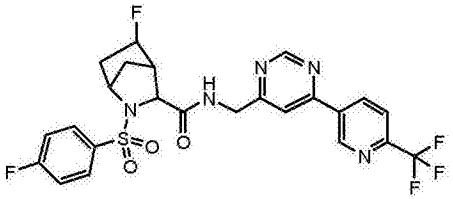


[1527] 将(2S,4R)-N-([3-氰基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(250mg,0.598mmol,1.00当量),TEA(267mg,2.639mmol,4.00当量),4-二甲基氨基吡啶(8mg,0.065mmol,0.10当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(152mg,0.781mmol,1.20当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(124.8mg,39%),为白色固体。

[1528] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.88-8.85(m,1H),8.76(s,1H),8.09-8.06(m,2H),7.97-7.94(m,4H),7.47-7.41(m,2H),5.27-5.09(d,J=52.5Hz,1H),4.38-4.34(m,2H),4.16-4.10(m,1H),3.71-3.57(m,2H),2.49-2.28(m,1H),2.20-2.35(m,1H)。

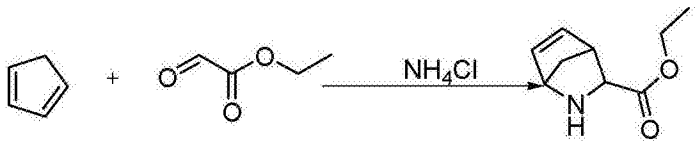
[1529] 实施例51:5-氟-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺。

[1530]



[1531] 步骤1:2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-甲酸乙酯的制备

[1532]



[1533] 将环戊-1,3-二烯(16.5g,249.62mmol,1.00当量),2-氧代乙酸乙酯(75mL,756.70mmol,3.00当量),和NH_4Cl(200g,3.74mol,15.00当量)在水(800mL)中的混合物在室温搅拌16h。使用碳酸氢钠(5M)调节pH至8。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(58g,粗制),为棕色油状物。

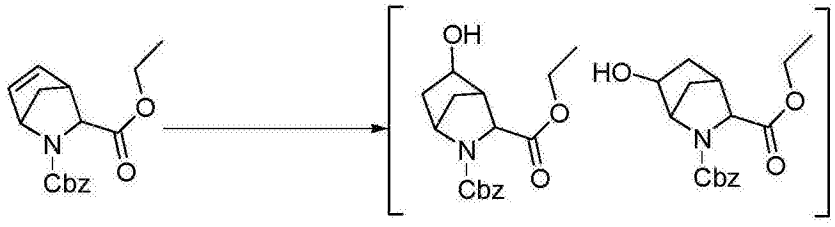
[1534] 步骤2:2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯的制备

[1535]



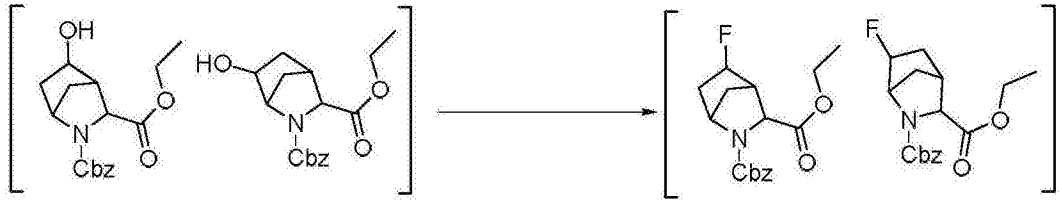
[1536] 将2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-甲酸乙酯(5g,粗制,29.90mmol,1.00当量),Cbz-Cl(5g,29.31mmol,1.00当量),和TEA(6g,59.29mmol,2.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的混合物在室温搅拌16h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物(1.8g,20%),为红色油状物。

[1537] 步骤3:5-羟基-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯的制备

[1538] 

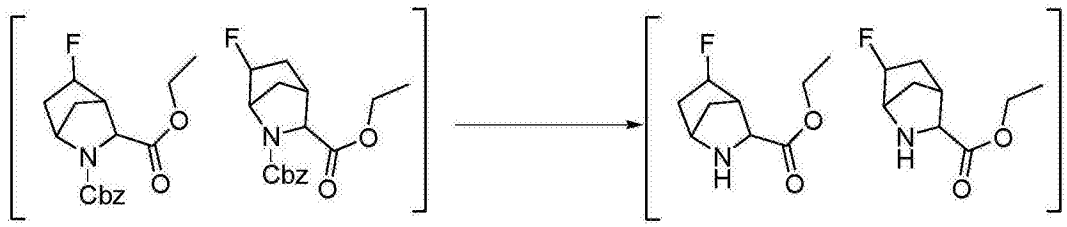
[1539] 在-78℃在氮下将BH_3.THF(47.8mL,1M于THF中,1.1当量)逐滴加入至2-氮杂-双环[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯(12g,42.4mmol,1.00当量)在四氢呋喃(150mL)中的混合物中。在室温1h后在0℃加入氢氧化钠(10%)(69.6mL,148mmol,3.50当量)和H_2O_2(30%)(22.6mL,212mmol,5.00当量)。将得到的溶液在室温搅拌1h,用水猝灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。这得到标题化合物(8.2g,62%),为黄色油状物。

[1540] 步骤4:5-氟-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯的制备

[1541] 

[1542] 在-78℃在氮下将DAST(4.99g,31mmol,2.2当量)逐滴加入至5-羟基-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯和6-羟基-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯(4.5g,14.1mmol,1.00当量)在DCM(100mL)中的混合物中。将得到的溶液在室温搅拌5h,用水猝灭,并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱。这得到标题化合物和6-氟-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯(1.2g,27%)的混合物,为黄色油状物。

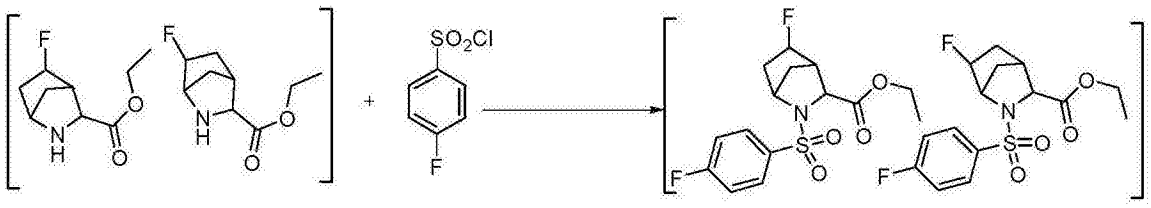
[1543] 步骤5:5-氟-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯的制备

[1544] 

[1545] 将6-氟-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯和5-氟-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸2-苄基3-乙酯(4.7g,15.5mmol,1.00当量),和碳载钯(1.0g)在甲醇(50mL)中的混合物在室温在氢下搅拌16h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物和其6-氟-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯(2.5g,86%),为黄色油状物。

[1546] 步骤6:5-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯的制备

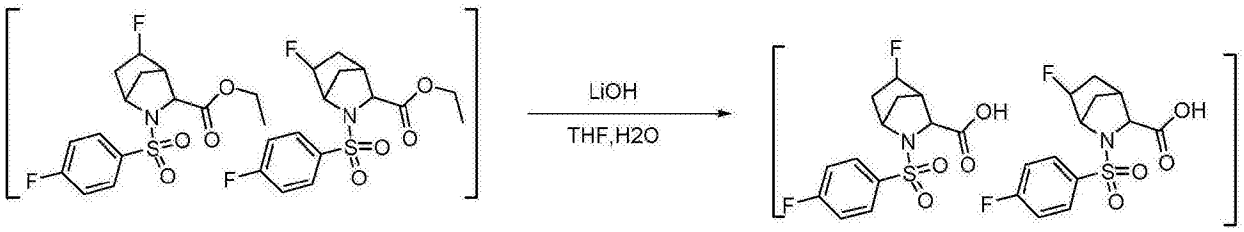
[1547]



[1548] 将两个位置异构体(2.5g,13.3mmol,1.00当量),TEA(2.7g,26.68mmol,2.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(3.1g,15.93mmol,1.20当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物和6-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯(2.5g,54%)的混合物,为黄色固体。

[1549] 步骤7:5-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸的制备

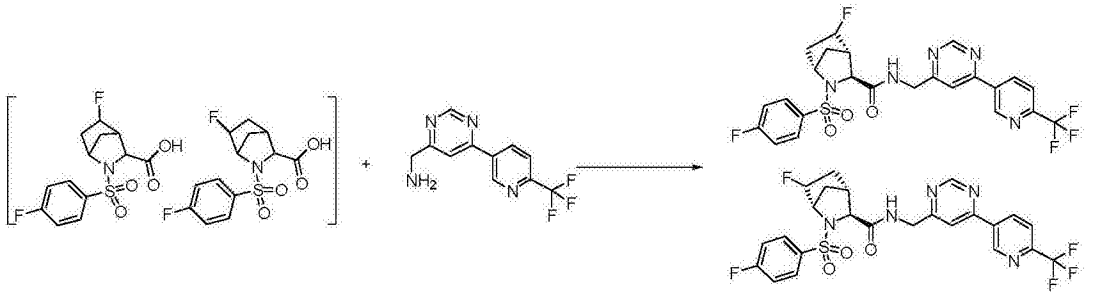
[1550]



[1551] 将5-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯和6-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯(2.5g,7.24mmol,1.00当量)在四氢呋喃(50mL)和水(50mL)中LiOH(522mg,21.80mmol,3.00当量)中的混合物在室温搅拌16h。用柠檬酸将溶液的pH值调节至5。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物和6-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸(2.0g,87%)的混合物,为黄色固体。

[1552] 步骤8:5-氟-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺的制备

[1553]



[1554] 将5-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸和6-氟-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸(2.0g,6.3mmol,1.00当量),(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺1(methanaminel)(1.6g,6.3mmol,1.0当量),HATU(3.6g,9.5mmol,1.50当量),和DIPEA(1.6g,12.6mmol,2.0当量)在DMF(50mL)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗制残留物通过Prep_SFC纯化,提供标题化合物(137.3mg,3.9%)。t_R=0.90min(Lux 3μm纤维素-4,4.6x100mm,3μm,MeOH(0.1%DEA)=30%,4ml/

min)。

[1555] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.29(d,J=0.9Hz,1H),8.91(t,J=6.3Hz,1H),8.73-8.70(m,1H),8.09-7.99(m,4H),7.38(t,J=9.0Hz,2H),4.85-4.95(d,J=59.7Hz,1H),4.47(t,J=5.1Hz,2H),4.08(s,1H),3.93(s,1H),2.98(d,J=3.9Hz,1H),2.15(s,J=9.6Hz,1H),1.79-1.56(m,3H)。

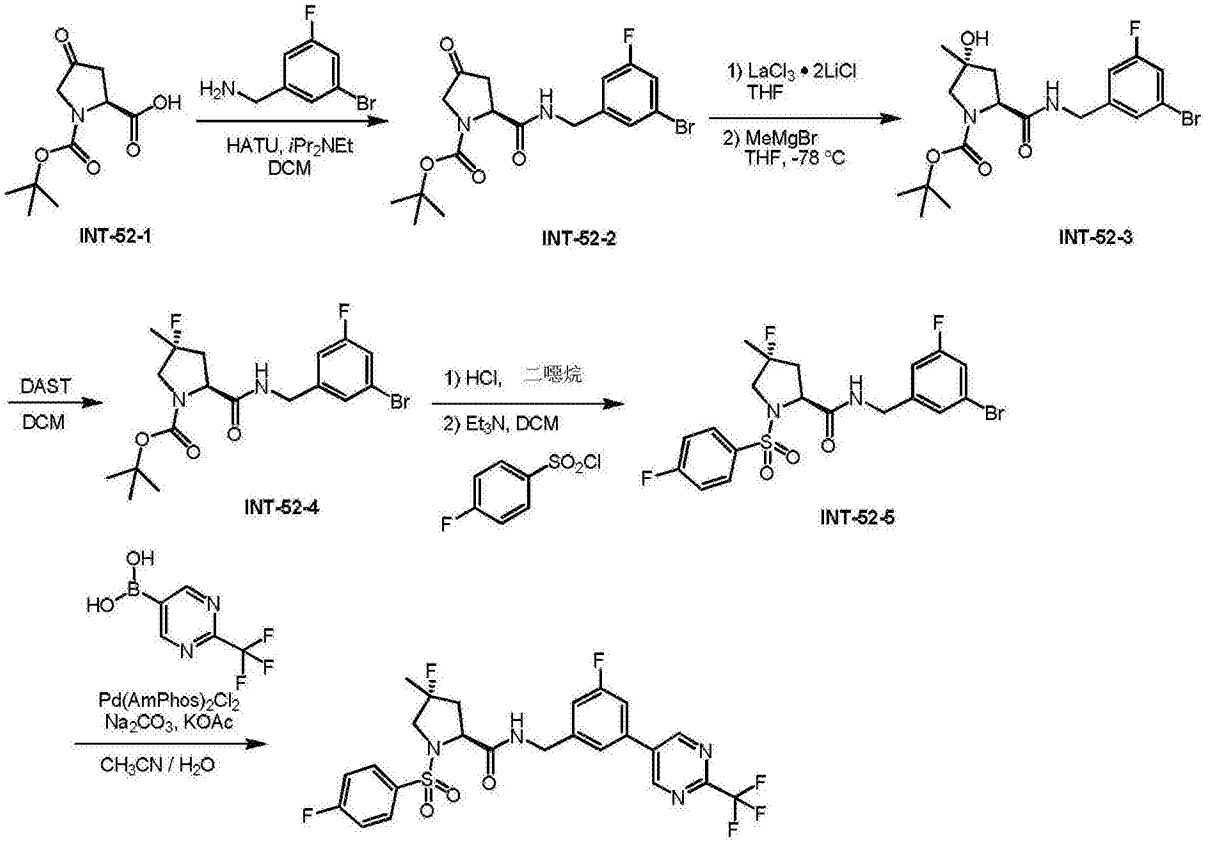
[1556] 还分离了6-氟-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺(732.9mg,20.9%),为白色固体。t_R=1.07min(Lux 3μm纤维素-4,4.6x100mm,3μm,MeOH(0.1%DEA)=30%,4ml/min)。

[1557] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.29(s,1H),8.91(t,J=5.7Hz,1H),8.73(d,J=8.1Hz,1H),8.13-7.99(m,4H),7.38(t,J=9.0Hz,2H),4.85-4.65(d,J=59.7Hz,1H),4.54-4.39(m,2H),4.08(s,1H),3.93(s,1H),2.79(d,J=3.6Hz,1H),2.15(s,J=9.9Hz,1H),1.91-1.39(m,3H)。

[1558] 对于上述两个位置异构体任意分配F位置(5-F或6-F)。2-脯氨酸立体化学如所示的。

[1559] 实施例52:(2S,4R)-4-氟-N-(3-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1560]



[1561] 步骤1:(S)-2-((3-溴-5-氟苄基)氨甲酰基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(INT-52-2)

[1562] 向圆底烧瓶中加入(2S)-1-叔丁氧基羰基-4-氧代-吡咯烷-2-甲酸(2.35g,10.2mmol),(3-溴-5-氟苯基)甲胺(2.00g,9.31mmol)和HATU(3.97g,10.2mmol)。加入二氯

甲烷(47mL),接着加入N,N-二异丙基乙胺(3.25mL,18.6mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭并用DCM(3x)萃取。将合并的有机萃取物用水(1x),盐水(1x)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100%EtOAc纯化,提供所需化合物,为浅棕色固体(3.47g,90%)。MS-ESI:$[M+H]^+$414.9

[1563] 步骤2:(2S,4R)-2-((3-溴-5-氟苄基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(INT-52-3)

[1564] 向(S)-2-((3-溴-5-氟苄基)氨甲酰基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.94g,4.67mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入在THF中的氯化镧(III)双(氯化锂)络合物溶液0.6M(8.6mL,5.14mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。然后将反应混合物冷却至-78℃并且逐滴加入二乙醚(7.0mL,21.0mmol)中的甲基镁化溴(3.0mol/L)并将反应混合物在-78℃搅拌30mins。加入另一部分二乙醚(7.0mL,21.0mmol)中的甲基镁化溴(3.0mol/L)并将混合物在-78℃搅拌另外30min。加入另一部分二乙醚(7.0mL,21.0mmol)中的甲基镁化溴(3.0mol/L)并将混合物在-78℃搅拌另外15min。将反应混合物加温至室温,通过加入饱和氯化铵水溶液猝灭并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100%EtOAc纯化,提供所需化合物,为浅棕色泡沫(1.29g,64%)。MS-ESI:$[M-100]^+$331.0

[1565] 步骤3:(2S,4R)-2-((3-溴-5-氟苄基)氨甲酰基)-4-氟-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(INT-52-3)

[1566] 向冷却至-78℃的(2S,4R)-2-((3-溴-5-氟苄基)氨甲酰基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(337mg,0.781mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.21mL,1.56mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌30min。将反应混合物通过小心加入饱和氯化铵水溶液猝灭并用DCM(3x)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10%MeOH纯化,提供所需化合物,为棕色固体(314.7mg,93%)。MS-ESI:$[M+H]^+$433.1

[1567] 步骤4:(2S,4R)-N-(3-溴-5-氟苄基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(INT-52-5)

[1568] 向(2S,4R)-2-((3-溴-5-氟苄基)氨甲酰基)-4-氟-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(315mg,0.7270mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入1,4-二噁烷(1.5mL,6.0mmol)中的盐酸(4mol/L)。将反应混合物在室温搅拌2h然后在真空中浓缩。将粗制残留物溶解在二氯甲烷(6mL)和三乙胺(0.30mL,2.2mmol)中并且加入4-氟苯磺酰氯(156mg,0.8005mmol,),并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用DCM和水稀释,将各层分离并且将水层用DCM(2x)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10%MeOH纯化,提供标题化合物,为淡黄色泡沫(172.4mg,48%)。MS-ESI:$[M-H]^-$493.1

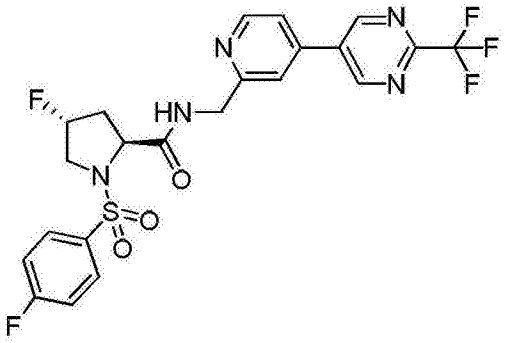
[1569] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-N-(3-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[1570] 向微波瓶中加入(2S)-N-[(3-溴-5-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-4-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(60mg,0.12mmol),2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(33mg,

0.17mmol)，双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(6.9mg,0.0098mmol)，碳酸钠(18mg,0.17mmol)和乙酸钾(17mg,0.17mmol)。加入乙腈(0.8mL)和水(0.16mL)并将氮鼓泡通过反应混合物3mins然后在微波中加热至140℃达30mins。将反应混合物用二氯甲烷稀释，经C盐过滤，用二氯甲烷洗脱并且将滤液在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100％EtOAc纯化，提供部分纯化的产物。将残留物进一步通过RP-HPLC纯化，获得标题化合物，为白色固体(43.3mg,68％)。MS-ESI:[M+H]$^+$559.12

[1571] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.42(s,2H),8.92(t,J＝6.0Hz,1H),8.02-7.92(m,2H),7.78-7.69(m,2H),7.51-7.40(m,2H),7.40-7.32(m,1H),4.56-4.38(m,2H),4.25-4.16(m,1H),3.71-3.46(m,2H),2.48-2.31(m,1H),2.15-1.94(m,1H),1.38(d,J＝20.7Hz,3H)。

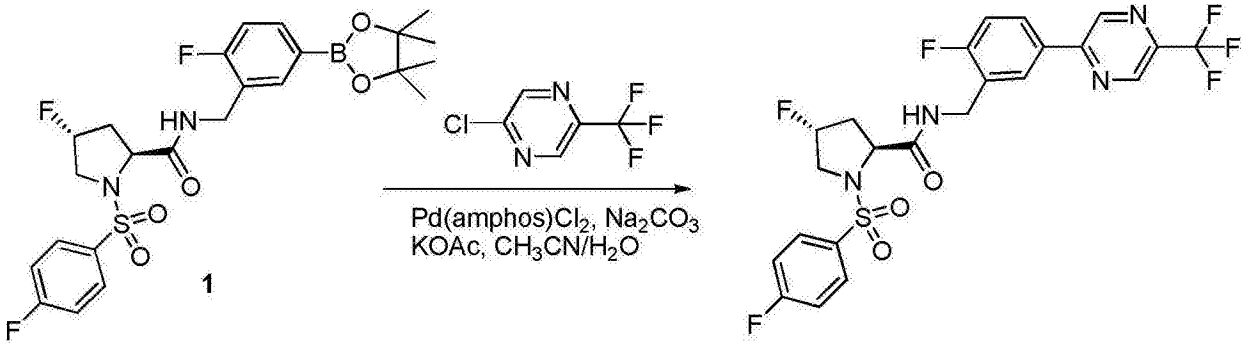
[1572] 实施例53:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1573] 

[1574] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[1575] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.51-9.44(s,2H),9.08-8.98(t,J＝6.0Hz,1H),8.78-8.69(dd,J＝5.2,0.8Hz,1H),8.04-7.96(m,2H),7.94-7.89(dd,J＝1.7,0.9Hz,1H),7.89-7.83(dd,J＝5.2,1.8Hz,1H),7.51-7.40(m,2H),5.30-5.09(d,J＝52.5Hz,1H),4.62-4.46(m,2H),4.29-4.18(dd,J＝9.9,7.1Hz,1H),3.78-3.57(m,2H),2.43-2.35(m,1H),2.23-2.02(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:528.11[M+H]+

[1576] 实施例54:(2S,4R)-4-氟-N-(2-氟-5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

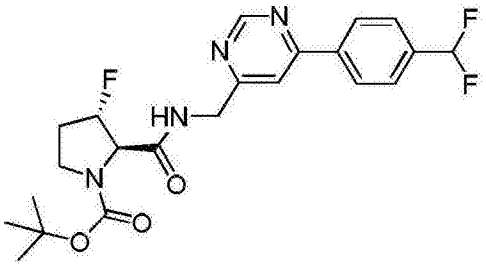
[1577] 

[1578] 向微波瓶中加入(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺1(216mg,0.41mmol)，2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(105mg,0.58mmol)，Pd(amphos)Cl$_2$(23mg,0.03mmol)，碳酸钠(61mg,0.58mmol)和乙酸钾(57mg,0.58mmol)，乙腈(0.8mL)和水(0.16mL)。将反应混合物用

氮气吹扫3分钟并然后在微波中加热至140℃达30分钟。在冷却至室温时，将得到的混合物经薄层的C盐过滤，用水洗涤并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化，提供标题化合物(99mg，44％)，为白色固体。LC/MS(ESI+)：m/z545.5(M+H)。

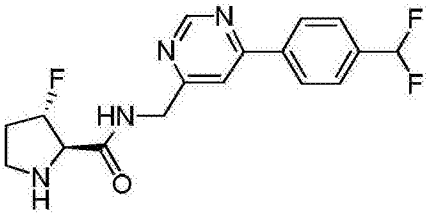
[1579] 1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.42(d，J＝1.5Hz，1H)，9.21(d，J＝1.4Hz，1H)，8.92(t，J＝5.9Hz，1H)，8.36-8.13(m，2H)，8.08-7.88(m，2H)，7.44(td，J＝8.6，1.3Hz，3H)，4.54-4.35(m，2H)，4.22(dd，J＝9.8，7.2Hz，1H)，3.78-3.49(m，2H)，2.50-2.27(m，2H)，2.09(dddd，J＝42.1，13.8，9.8，3.5Hz，1H)。

[1580] 实施例55：(2R，3S)-N-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1581] 

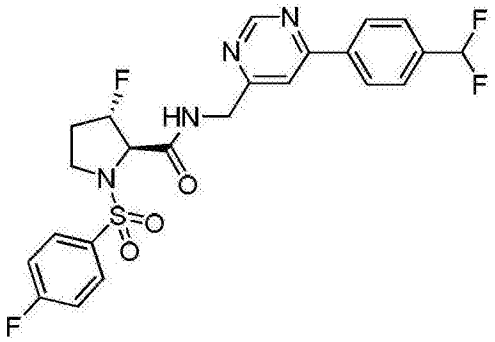
[1582] (2R，3S)-2-(((6-(4-(二氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)氨甲酰基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1583] 在0℃向(2S，3R)-2-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360mg，0.8027mmol)在二氯甲烷(16.0mL)中的溶液中逐滴加入二乙基氨基三氟化硫(388.1mg，0.3187mL，2.408mmol)。将反应加温至室温1h。将反应物用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥，过滤，并经旋转蒸发浓缩。粗产物进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z：451.20[M+H]+

[1584] 

[1585] (2R，3S)-N-((6-(4-(二氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)-3-氟吡咯烷-2-甲酰胺

[1586] 将(2R，3S)-2-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]-3-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(361mg，0.8015mmol)在1，4-二噁烷(2.00mL)和1，4-二噁烷(3.00mL)中的盐酸(4mol/L)的溶液在室温搅拌18h。将反应物浓缩，并进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z：351.05[M+H]+

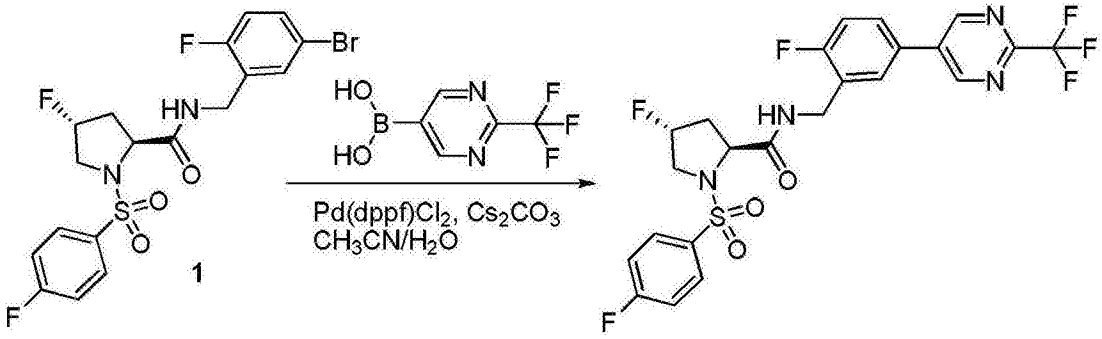
[1587] 

[1588] (2R,3S)-N-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺

[1589] 向(2R,3S)-N-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-3-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(281mg,0.8022mmol)在二氯甲烷(8.027mL)中的溶液中加入三乙胺(2.24mL,16.05mmol)和4-氟苯磺酰氯(187.5mg,0.9632mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将粗产物浓缩并通过急骤色谱(MeOH/DCM)纯化,然后进行rHPLC,得到113mg,27.69%。

[1590] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.25-9.21(d,J=1.3Hz,1H),9.21-9.14(t,J=6.0Hz,1H),8.40-8.31(m,2H),8.09-8.00(m,3H),7.77-7.70(dt,J=8.5,1.1Hz,2H),7.56-7.47(m,2H),7.28-6.96(m,1H),5.32-5.12(m,1H),4.61-4.38(m,3H),3.74-3.63(ddd,J=9.7,6.7,1.9Hz,1H),3.23-3.12(m,1H),2.29-2.08(m,2H)。,LCMS(ESI)m/z:509.13[M+H]+

[1591] 实施例56:(2S,4R)-4-氟-N-(2-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

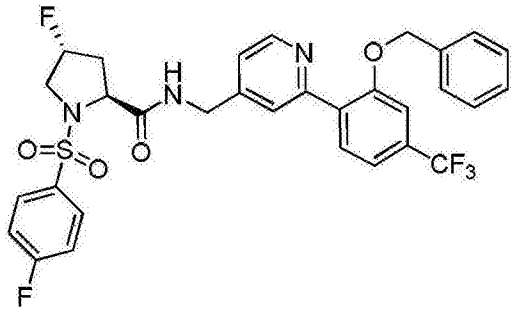
[1592] 

[1593] 按照实施例183,步骤4的相同的步骤:从(2S,4R)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺1(1.1g,2.3mmol),[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]硼酸(487mg,2.5mmol),水中的碳酸铯1M(3.2mL,3.2mmol),乙腈(4mL)中的Pd(dppf)Cl_2(192mg,0.23mmol)制备标题化合物(2S,4R)-4-氟-N-(2-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺(849mg,68%)。LC/MS(ESI+):m/z 545.5(M+H)。

[1594] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),8.90(t,J=5.9Hz,1H),8.06-7.79(m,3H),7.45(td,J=8.8,1.4Hz,2H),5.19(d,J=52.6Hz,1H),4.47(d,J=5.9Hz,2H),4.29-4.10(m,1H),3.75-3.67(m,1H),3.67-3.51(m,1H),2.47-2.29(m,1H),2.09(dddd,J=42.5,13.8,10.0,3.4Hz,1H)。

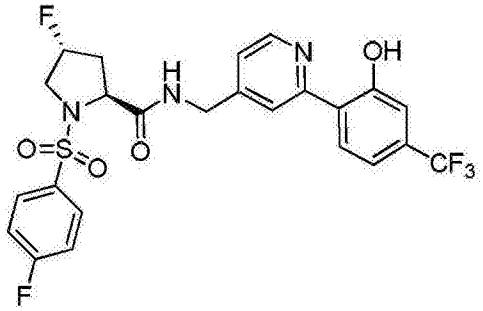
[1595] 实施例57:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1596] 步骤1：(2S,4R)-N-((2-(2-(苄氧基)-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1597] 

[1598] 按照实施例8，步骤1的Suzuki偶联步骤，从(2S,4R)-N-[(2-溴-4-吡啶基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(82mg,0.18mmol)，2-苄氧基-4-(三氟甲基)苯基硼酸(69mg,0.22mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(14mg,0.02mmol)和Cs2CO3水溶液(0.22mL,0.22mmol,1.0mol/L)在乙腈(4mL)中制备标题化合物(72mg,64%)。LCMS(ESI_Formic_MeCN)：[MH^+]＝632。

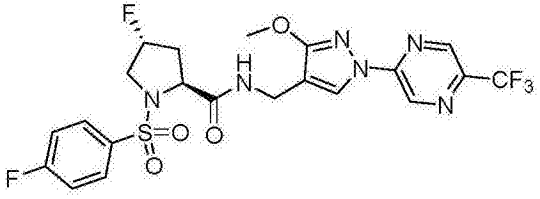
[1599] 步骤2：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1600] 

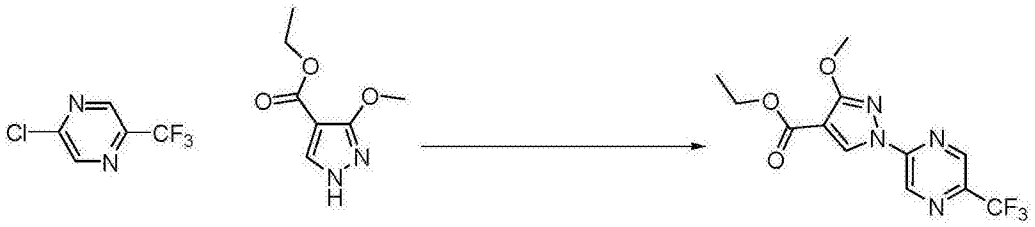
[1601] 将甲醇(4ml)中的(2S,4R)-N-[[2-[2-苄氧基-4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(36mg,0.06mmol)在1atm经碳载钯(10%)(22mg)氢化2小时。将混合物经C盐过滤并将滤液在真空中浓缩。将残留物进行RP HPLC纯化，提供22mg(71%)的标题化合物。

[1602] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ14.70(s,1H),9.02(t,J＝6.0Hz,1H),8.64(dd,J＝5.3,0.7Hz,1H),8.32-8.22(m,2H),8.06-7.97(m,2H),7.53-7.43(m,3H),7.27-7.21(m,1H),7.20-7.14(m,1H),5.21(d,J＝52.2Hz,1H),4.61-4.44(m,2H),4.21(dd,J＝9.9,7.1Hz,1H),3.81-3.57(m,2H),2.49-2.36(m,1H),2.11(dddd,J＝42.5,13.8,10.0,3.4Hz,1H)。

[1603] 实施例58：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

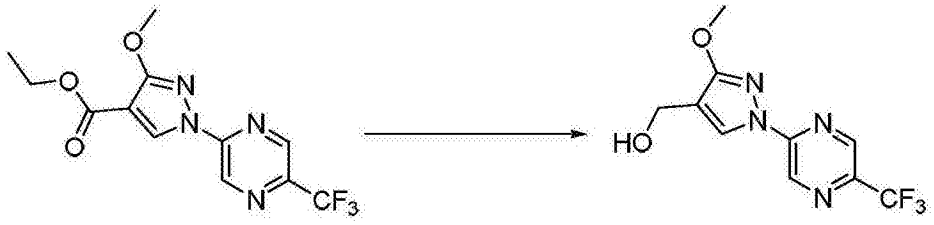
[1604] 

[1605] 步骤1：3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备

[1606] 

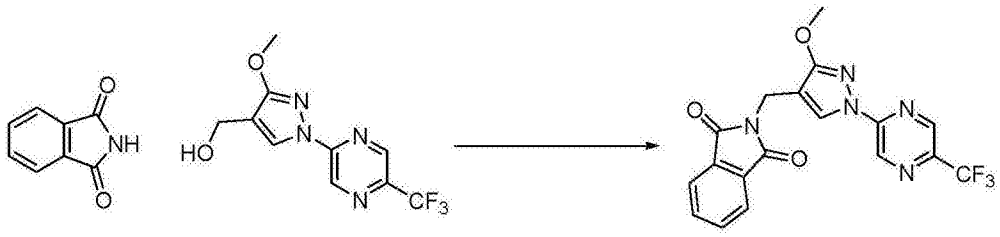
[1607] 将N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.116g,6.56mmol,1.00当量),L-脯氨酸(151mg,1.31mmol,0.20当量),CuI(128mg,0.67mmol,0.10当量),2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(1.19g,6.52mmol,1.00当量),和碳酸钾(2.72g,19.68mmol,3.00当量)的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将固体过滤出。将滤液用500mL的乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物施加在硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(5:100)洗脱,提供标题化合物(1g,48%),为灰白色固体。

[1608] 步骤2:[3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲醇的制备

[1609] 

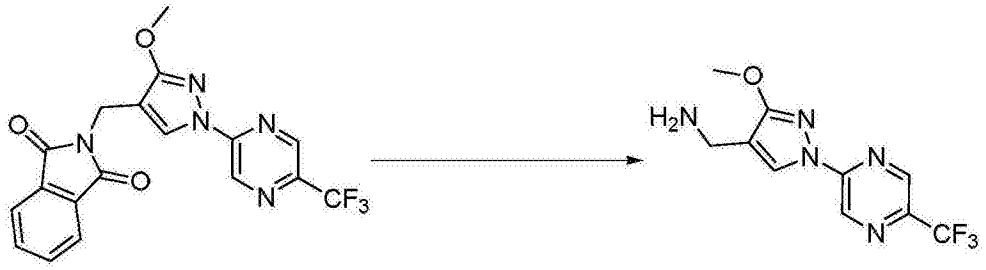
[1610] 在-78℃在氮下将DIBAL-H(6mL,6.33mmol,2.10当量)逐滴加入至3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(950mg,3.00mmol,1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中。在-78℃ 3h后,用甲醇将反应猝灭,用盐水稀释,用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(10:100)洗脱,提供标题化合物(600mg,73%),为白色固体。

[1611] 步骤3:2-([3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[1612] 

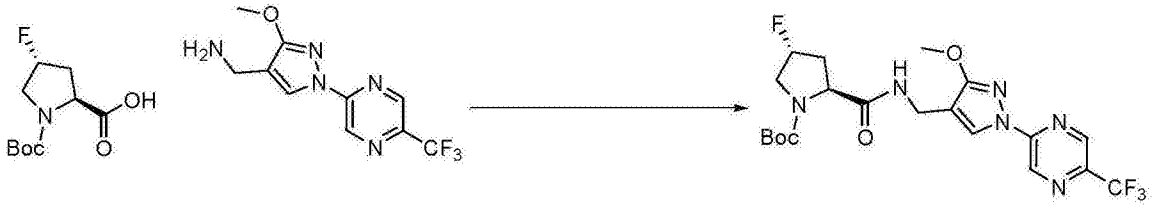
[1613] 在0℃在氮下将DIAD(267mg,1.32mmol,1.20当量)逐滴加入至[3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲醇(300mg,1.09mmol,1.00当量),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(242mg,1.64mmol,1.50当量),和PPh_3(577mg,2.20mmol,2.00当量)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中。在室温5h后,将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(5:100)洗脱,提供标题化合物(500mg),为白色固体。

[1614] 步骤4:[3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺的制备

[1615] 

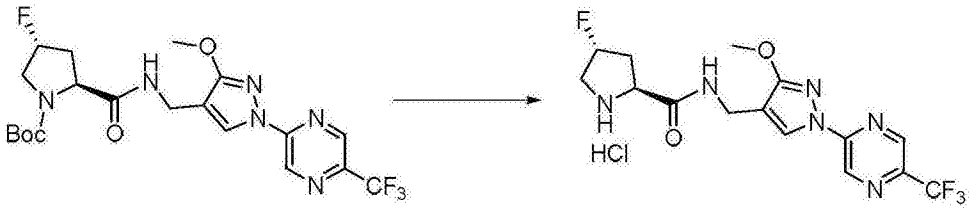
[1616] 将2-([3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(400mg,0.99mmol,1.00当量)和$NH_2NH_2.H_2O$(1mL,20.58mmol,41.50当量)在甲醇(5mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并将残留物溶解在乙酸乙酯中。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩,提供标题化合物(210mg,77%),为浅黄色油状物。

[1617] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-2-[([3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1618] 

[1619] 将[3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(210mg,0.77mmol,1.00当量),(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(197mg,0.84mmol,1.10当量),HATU(437mg,1.15mmol,1.50当量),和DIEA(248mg,1.92mmol,2.50当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(190mg,51%),为浅黄色油状物。

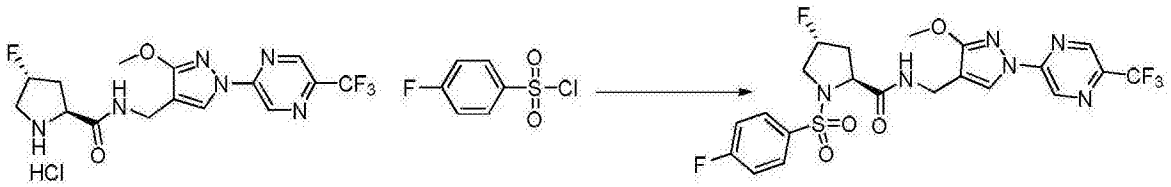
[1620] 步骤6:(2S,4R)-4-氟-N-([3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1621] 

[1622] 将(2S,4R)-4-氟-2-[([3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.205mmol,1.00当量)和在1,4-二噁烷(5mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(79mg,91%),为浅黄色油状物。

[1623] 步骤7:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡唑-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1624]

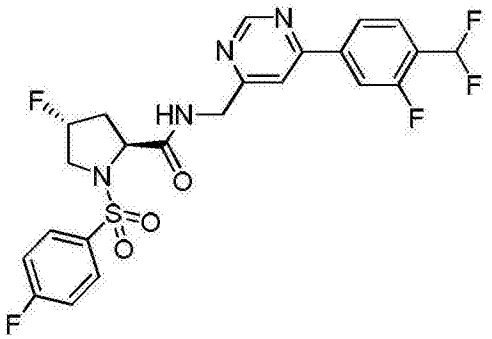


[1625] 将(2S,4R)-4-氟-N-([3-甲氧基-1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(60mg,0.141mmol,1.00当量),4-氟苯-1-磺酰氯(36mg,0.185mmol,1.20当量),4-二甲基氨基吡啶(2mg,0.016mmol,0.20当量),和TEA(60mg,0.593mmol,3.80当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物(30.6mg,38%),为白色固体。

[1626] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.16(s,1H),8.61(s,1H),8.37(s,1H),7.88-7.33(m,2H),7.36-7.18(m,2H),5.11-4.94(d,J=26.1Hz,1H),4.44-4.22(m,3H),4.19(s,3H),3.95-3.38(m,1H),3.69-3.50(m,1H),2.50-2.19(m,2H)。

[1627] 实施例59:(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲基)-3-氟-苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1628]

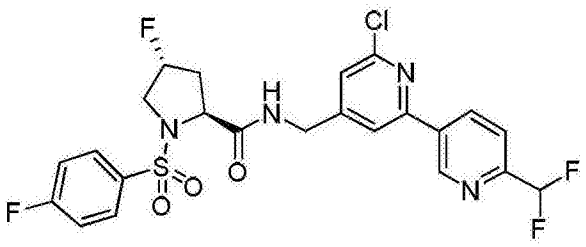


[1629] 标题化合物的制备按照与实施例42相同的一般步骤。

[1630] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.26-9.22(d,J=1.3Hz,1H),9.15-9.07(t,J=6.0Hz,1H),8.21-8.09(m,3H),8.07-8.00(m,2H),7.82-7.74(t,J=7.7Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.40-7.11(m,1H),5.31-5.12(m,1H),4.59-4.42(m,2H),4.29-4.22(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.76-3.58(m,2H),2.46-2.36(m,1H),2.24-2.02(dddd,J=42.6,13.6,10.0,3.3Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:527.12[M+H]+

[1631] 实施例60:(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

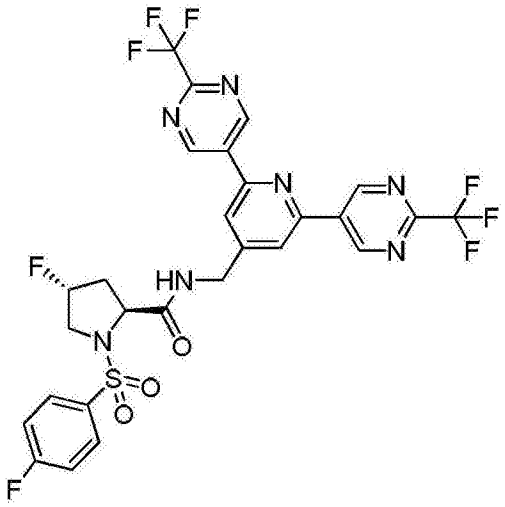
[1632]



[1633] 标题化合物的制备按照与实施例62相同的一般步骤。

[1634] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.36-9.28(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),9.07-8.97(t,J=6.0Hz,1H),8.65-8.57(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),8.14-8.09(d,J=1.2Hz,1H),8.04-7.96(m,2H),7.86-7.80(m,1H),7.61-7.55(d,J=1.0Hz,1H),7.52-7.43(m,2H),7.20-6.87(m,1H),5.31-5.10(d,J=52.4Hz,1H),4.58-4.40(m,2H),4.24-4.13(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.79-3.59(m,2H),2.46-2.36(m,1H),2.22-1.99(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:543.09[M+H]+

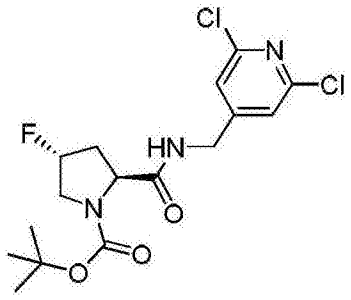
[1635] 实施例61:(2S,4R)-N-[[2,6-双[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1636] 

[1637] 标题化合物的制备按照与实施例62相同的一般步骤。

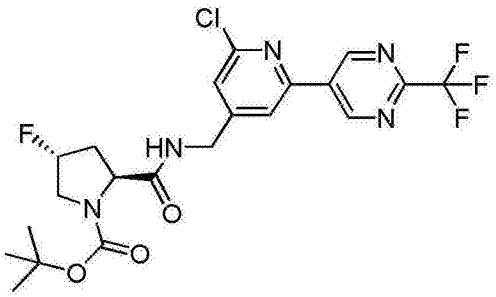
[1638] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.96-9.82(s,4H),9.21-9.09(t,J=6.0Hz,1H),8.42-8.29(s,2H),8.10-7.98(m,2H),7.55-7.41(m,2H),5.31-5.12(d,J=52.2Hz,1H),4.72-4.53(m,2H),4.29-4.18(dd,J=10.1,7.0Hz,1H),3.80-3.60(m,2H),2.47-2.37(m,1H),2.26-2.03(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:674.2[M+H]+

[1639] 实施例62:(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1640] 

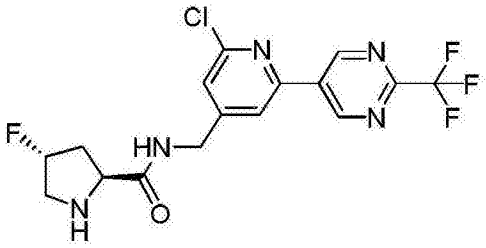
[1641] (2S,4R)-2-(((2,6-二氯吡啶-4-基)甲基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1642] 向(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(500mg,2.1437mmol)和2,6-二氯吡啶-4-甲胺(426mg,2.36mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8.6mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.561mL,3.2156mmol)和HATU(998.09mg,2.5725mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。将粗产物进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:392.10[M+H]+

[1643] 

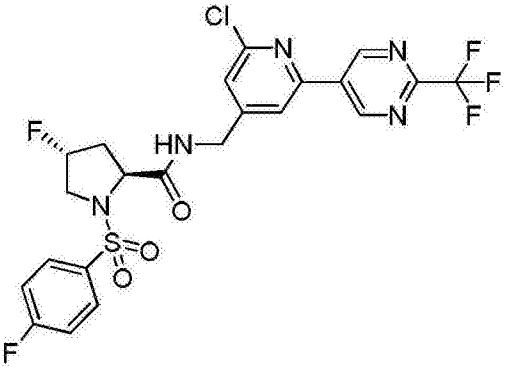
[1644] (2S,4R)-2-(((2-氯-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1645] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(0.5当量,0.2295mmol),(2S,4R)-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.4589mmol),碳酸铯(299.1mg,0.07263mL,0.9179mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(ii)二氯甲烷加合物(0.10当量,0.04589mmol)在乙腈(3.0mL)和水(1.5mL)中的溶液脱气。将反应混合物在95℃加热2h。将反应物经C盐过滤。将粗产物通过急骤色谱(MeOH/DCM)纯化,得到84mg,36.3%产率。LCMS(ESI)m/z:504.20[M+H]+

[1646] 

[1647] (2S,4R)-N-((2-氯-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺

[1648] 向(2S,4R)-2-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(84mg,0.1667mmol)在1,4-二噁烷(860.2mg,0.8335mL,9.763mmol)中的溶液中加入1,4-二噁烷(438mg,0.4167mL,1.667mmol)中的盐酸(4mol/L)。将反应混合物在室温搅拌6h。将反应物浓缩,并进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:404.0[M+H]+

[1649] 

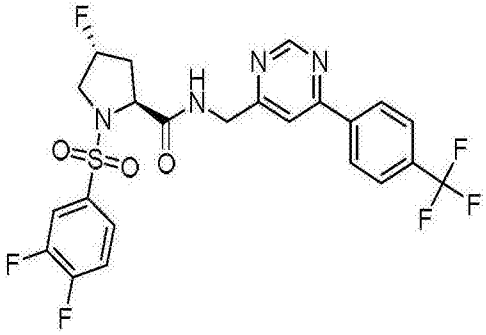
[1650] (2S,4R)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺

[1651] 向(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(B)在二氯甲烷(3.3mL)中的溶液中加入三乙胺(337.4mg,0.465mL,3.334mmol),然后加入4-氟苯磺酰氯(C,48.66mg,0.2500mmol)。将反应物在室温搅拌1h。将

反应物浓缩并且进行rHPLC 32.1mg,34.3%产率。

[1652] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.64-9.57(s,2H),9.11-9.01(t,J=6.0Hz,1H),8.23-8.16(d,J=1.1Hz,1H),8.05-7.97(m,2H),7.70-7.63(q,J=0.9Hz,1H),7.53-7.43(m,2H),5.30-5.10(d,J=52.6Hz,1H),4.59-4.41(m,2H),4.23-4.13(dd,J=10.1,7.1Hz,1H),3.79-3.58(m,2H),2.47-2.36(m,1H),2.21-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:562.2[M+H]+

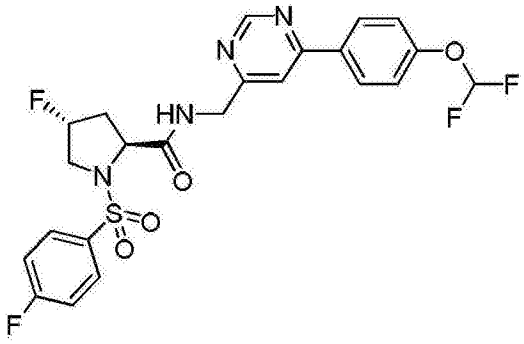
[1653] 实施例63:(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺。

[1654] 

[1655] 标题化合物的制备按照与实施例42相同的一般步骤。

[1656] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.26-9.20(d,J=1.2Hz,1H),9.12-9.04(m,1H),8.37-8.32(dd,J=7.7,1.2Hz,1H),8.17-8.10(m,1H),8.07-8.00(m,2H),7.73-7.67(d,J=8.2Hz,1H),7.54-7.45(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.26-6.94(m,2H),5.31-5.12(d,J=52.3Hz,1H),4.60-4.42(m,2H),4.31-4.21(m,1H),3.79-3.59(m,2H),2.46-2.31(m,1H),2.23-2.01(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:509.2[M+H]+

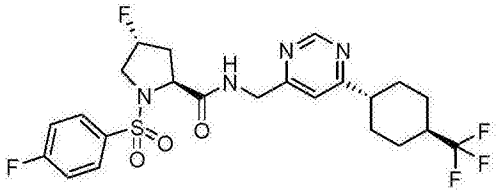
[1657] 实施例64:(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺。

[1658] 

[1659] 标题化合物的制备按照与实施例42相同的一般步骤。

[1660] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.20-9.14(d,J=1.2Hz,1H),9.11-9.04(t,J=6.0Hz,1H),8.33-8.25(m,2H),8.08-8.01(m,3H),7.51-7.44(m,2H),7.32-7.26(m,2H),5.32-5.11(d,J=52.3Hz,1H),4.50-4.45(dd,J=5.8,3.7Hz,2H),4.29-4.21(m,1H),3.76-3.62(m,2H),2.46-2.36(m,1H),2.25-2.01(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:525.2[M+H]+

[1661] 实施例65:(2S,4R)-4-氟-N-[[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺。

[1662] 

[1663] 步骤1:5-溴-3-氟-2-碘吡啶的制备

[1664] 

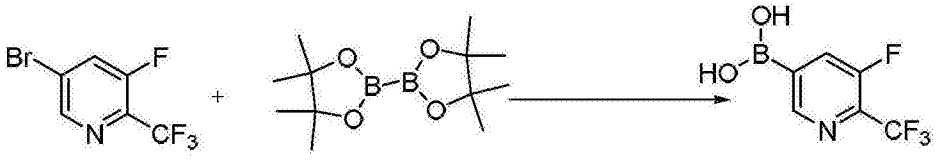
[1665] 将5-溴-2-氯-3-氟吡啶(5.00g,23.76mmol,1.000当量),NaI(10.68g,71.25mmol,3.0当量),和氯三甲基硅烷(2.58g,23.748mmol,1.000当量)在CH_3CN(20mL)中的混合物在80℃搅拌2h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:100)洗脱,提供标题化合物(1.5g,21%),为黄色固体。

[1666] 步骤2:5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶的制备

[1667] 

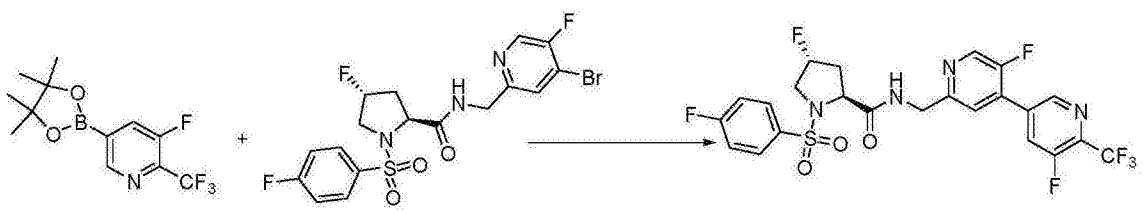
[1668] 将5-溴-3-氟-2-碘吡啶(1.20g,3.98mmol,1.00当量),2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(5.35g,27.85mmol,7.00当量),CuI(5.30g,27.83mmol,7.00当量),和DMF(20mL)的混合物在70℃在氮下搅拌12h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:200)洗脱,提供标题化合物(200mg,21%),为黄色油状物。

[1669] 步骤3:[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸的制备

[1670] 

[1671] 将5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(200.00mg,0.82mmol,1.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(312.24mg,1.23mmol,1.50当量),Pd(dppf)Cl_2(29.99mg,0.04mmol),和KOAc(241.35mg,2.46mmol,3.00当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌3h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(400mg,粗制),为黑色固体。

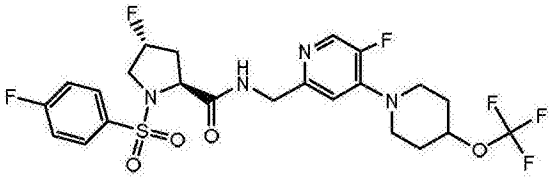
[1672] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-N-[[5-氟-4-[5-氟-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺

[1673] 

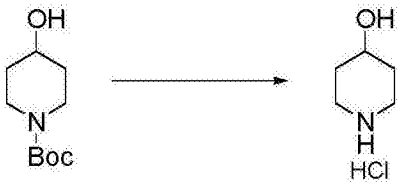
[1674] 将(2S,4R)-N-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(150.00mg,0.314mmol,1.000当量),[5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(400mg,1.915mmol,3.000当量),Pd(dppf)Cl_2(22.95mg,0.031mmol,0.100当量),碳酸钾(130.03mg,0.941mmol,3.000当量),和1,4-二噁烷(20mL)/水(2mL)的混合物在100℃在氮下搅拌3h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(57.3mg,32%),为白色固体。

[1675] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.07-9.03(m,1H),8.89(s,1H),8.74(s,1H),8.40(d,J=11.4Hz,1H),8.00-7.95(m,2H),7.77(d,J=6.3Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),5.19(d,J=52Hz,1H),4.57-4.42(m,2H),4.23-4.18(m,1H),3.71-3.54(m,2H),2.49-1.99(m,2H)。

[1676] 实施例66:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺。

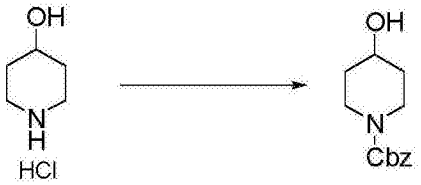
[1677] 

[1678] 步骤1:哌啶-4-醇盐酸盐的制备

[1679] 

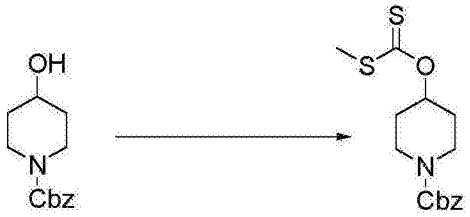
[1680] 将4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,24.84mmol,1.00当量)和HCl(在30mL 1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(3.4g,99%),为灰白色固体。

[1681] 步骤2:4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1682] 

[1683] 将氯甲酸苄酯(4.64g,27.199mmol,1.101当量)逐滴加入至哌啶-4-醇盐酸盐(3.4g,24.71mmol,1.0当量),氢氧化钠(2.17g,54.25mmol,2.2当量),和水(55mL)/1,4-二噁烷(55mL)的混合物中。将得到的溶液在室温搅拌30min。将混合物用水稀释。将混合物的pH值用1N HCl调节至2。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱。这得到标题化合物(4.4g,76%),为无色油状物。

[1684] 步骤3:4-[[(甲硫基)硫代甲基(methanethioyl)]氧基]哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1685] 

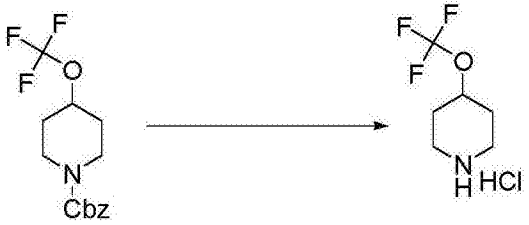
[1686] 在0℃在氮下以多个批次将氢化钠(960mg,60%于矿物油中,2.139当量)加入4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(4.4g,18.70mmol,1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中。在0℃ 0.5h后,逐滴加入二硫化碳(5.8g,76.174mmol,4.07当量)。将得到的混合物在0℃搅拌0.5h并且然后逐滴CH_3I(4.0g,28.181mmol,1.51当量)。在0℃ 1h后,然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱。这得到标题化合物(3g,49%),为无色油状物。

[1687] 步骤4:4-(三氟甲氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[1688] 

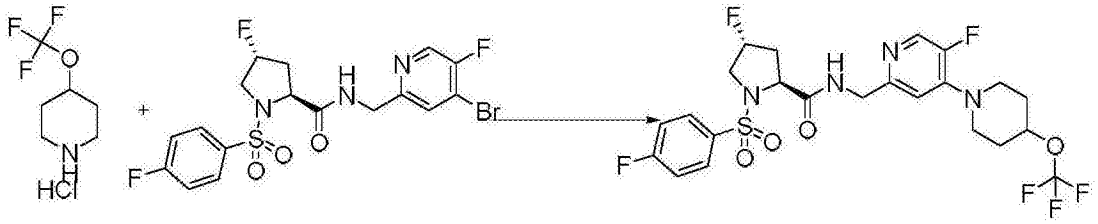
[1689] 在-78℃在氮下将在10mL的二氯甲烷中的HF吡啶(20g,201.80mmol,21.89当量)和4-[[(甲硫基)硫代甲基]氧基]哌啶-1-甲酸苄酯(3g,9.22mmol,1.0当量)顺序加入1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮(7.9g,27.630mmol,2.997当量)在二氯甲烷(100mL)中的混合物中。将得到的溶液在室温搅拌12h。然后将反应物用饱和碳酸氢钠猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(1.5g,54%),为浅黄色油状物。

[1690] 步骤5:4-(三氟甲氧基)哌啶的制备

[1691] 

[1692] 将4-(三氟甲氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.1g,3.63mmol,1.0当量)和碳载钯(1g,9.397mmol,2.591当量)在甲醇(50mL)中的混合物在室温搅拌12h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。将残留物用1,4-二噁烷中的饱和HCl溶液溶解并在真空下浓缩。这得到标题化合物(0.7g,粗制),为浅黄色固体。

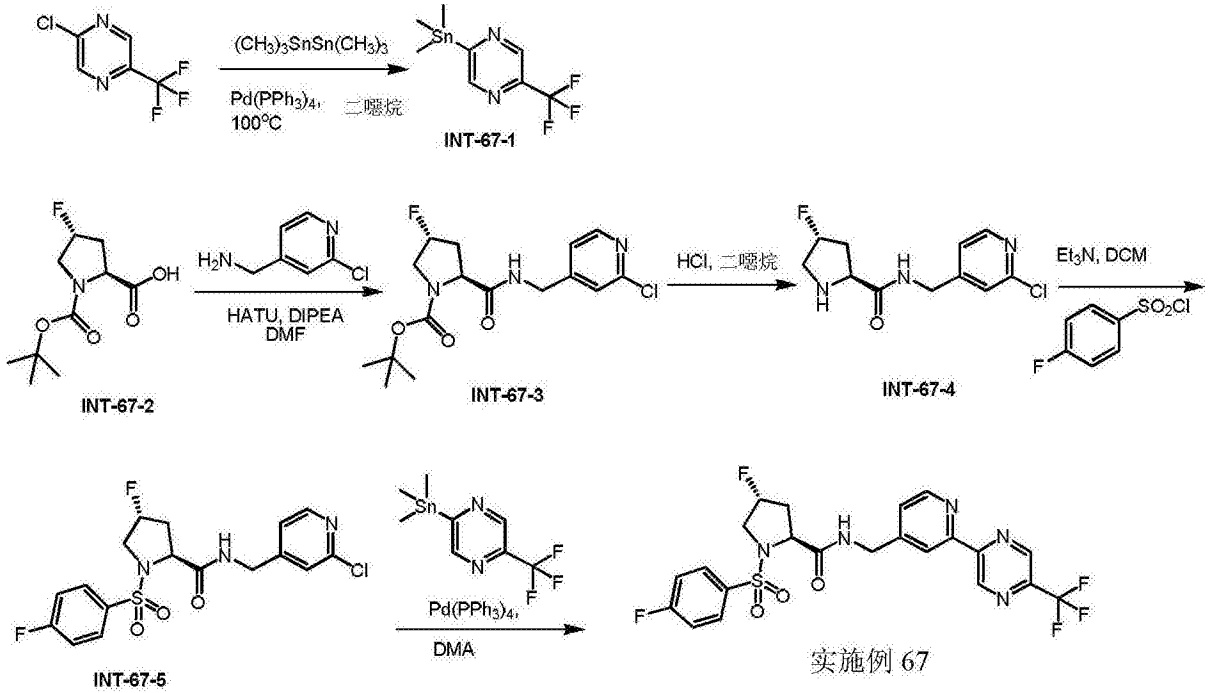
[1693] 步骤6:(2S,4R)-4-氟-N-([5-氟-4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1694] 

[1695] 将4-(三氟甲氧基)哌啶盐酸盐(200mg,0.973mmol,1.0当量),碳酸钾(410mg,2.967mmol,3.05当量),(2S,4R)-N-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(231mg,0.483mmol,0.5当量),$Pd_2(dba)_3$.CHCl3(100mg,0.097mmol,0.099当量),和XantPhos(112mg,0.194mmol,0.2当量)在甲苯(10mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在水中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(46.9mg,9%),为白色固体。

[1696] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.87-8.86(m,1H),8.19-8.18(m,1H),8.00-7.96(m,2H),7.50-7.44(m,2H),7.01-6.98(d,J=15Hz,1H),5.27-5.10(d,J=95Hz,1H),4.69-4.63(m,1H),4.35-4.16(m,3H),3.71-3.53(m,4H),3.21-3.14(m,2H),2.43-2.36(m,1H),2.28-2.10(m,1H),2.01-1.97(m,2H),1.79-1.72(m,2H)。

[1697] 实施例67:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1698] 

[1699] 步骤1:2-(三氟甲基)-5-(三甲基甲锡烷基)吡嗪(INT-67-1)

[1700] 向压力管中加入2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(200mg,1.1mmol),六甲基二锡(0.281mL 1.3mmol),$Pd(PPh_3)_4$(318.5mg,0.27mmol)和二噁烷(10mL)。将反应混合物用氮吹扫并且在100℃加热1小时。将得到的混合物冷却至室温,并经薄层的C盐过滤。将滤饼用DCM洗涤。将滤液在真空中浓缩,得到深色固体。将粗品储存在冰箱中并在无进一步纯化的情况下使用。

(341mg,100%)。MS-ESI:[M+H]+311.9

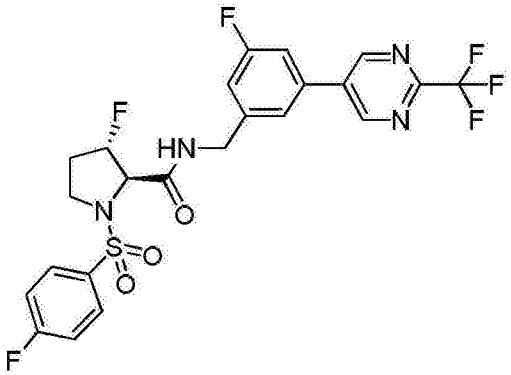
[1701] 步骤2:按照实施例35,步骤1的HATU偶联步骤:从(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(450mg,1.9mmol)和(2-氯-4-吡啶基)甲胺盐酸盐(380mg,2.1mmol),DIPEA(1mL,6.4mmol),HATU(898mg,2.3mmol),DMF(2mL)制备(2S,4R)-2-[(2-氯-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(INT-67-3)(801mg,89%)。MS-ESI:[M+H]+358.9步骤3:按照实施例35,步骤3的boc去除步骤:从(2S,4R)-2-[(2-氯-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.94mmol)和二噁烷(3mL,12.4mmol)中的4N HCl制备(2S,4R)-N-[(2-氯-4-吡啶基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-67-4)(375mg,100%)。MS-ESI:[M+H]+258.9

[1702] 步骤4:按照实施例35,步骤4的磺酰胺形成步骤:从(2S,4R)-N-[(2-氯-4-吡啶基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-67-4)(100mg,0.3mmol),Et3N(0.8mL,6mmol),4-氟苯磺酰氯(70mg,0.36mmol)在DCM(1mL)制备(2S,4R)-N-[(2-氯-4-吡啶基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-67-5)(95mg,63%)。MS-ESI:[M+H]+416.5

[1703] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(67)

[1704] 向压力管中加入三甲基-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]锡烷(67mg,0.2mmol),(2S,4R)-N-[(5-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(50mg,0.11mmol),$Pd(PPh_3)_4$(13mg,0.011mmol)和N,N-二甲基乙酰胺(1mL)。将反应混合物用氮吹扫并且在150℃进行微波30min。将得到的混合物冷却至室温,并经薄层的C盐过滤。将粗品用反相HPLC纯化,并得到标题化合物67(30mg,53%)。MS-ESI:[M+H]+528.5 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(d,J=2.1Hz,1H),9.29(d,J=1.3Hz,1H),8.81(t,J=5.9Hz,1H),8.73(ddd,J=8.4,2.3,0.9Hz,1H),8.17(d,J=1.3Hz,1H),8.11-7.94(m,3H),7.49-7.19(m,2H),4.67-4.48(m,2H),4.39(dd,J=17.4,5.6Hz,1H),2.24-2.10(m,1H),2.02(td,J=11.5,6.5Hz,1H),1.84(ddt,J=12.0,6.1,2.7Hz,1H),1.71(ddd,J=11.8,6.7,2.9Hz,1H),1.45(s,3H),1.24(s,3H)。

[1705] 实施例68:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

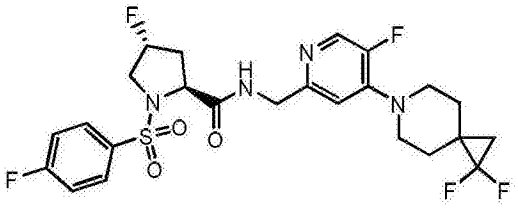
[1706] 

[1707] 标题化合物的制备按照与实施例55相同的一般步骤。

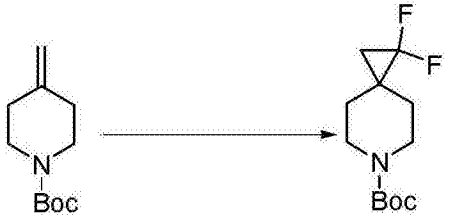
[1708] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.46-9.42(s,2H),9.09-8.99(t,J=6.0Hz,1H),8.04-7.94(m,2H),7.79-7.72(dt,J=9.9,2.1Hz,1H),7.72-7.67(t,J=1.5Hz,1H),7.54-7.45(m,2H),7.38-7.30(dt,J=9.6,1.8Hz,1H),5.29-5.09(m,1H),4.54-4.39(m,2H),4.39-

4.30(d,J＝24.6Hz,1H),3.73-3.61(m,1H),3.21-3.11(m,1H),2.22-2.02(m,2H)。,LCMS(ESI)m/z:545.11[M+H]+

[1709] 实施例69:(2S,4R)-N-[[4-(2,2-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

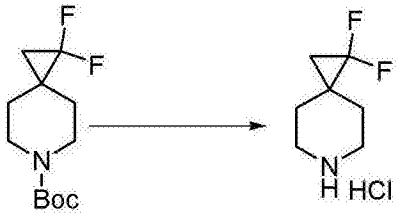
[1710] 

[1711] 步骤1:1,1-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备

[1712] 

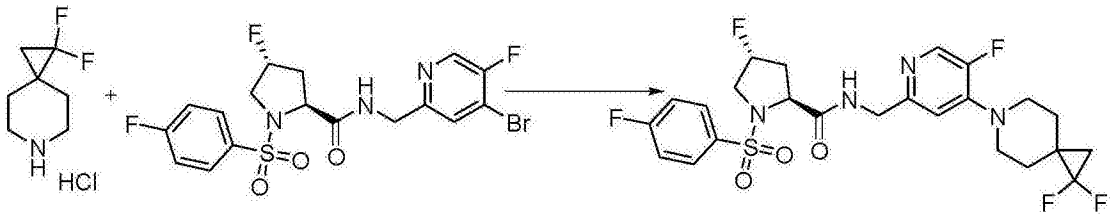
[1713] 将4-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,5.07mmol,1.00当量),NaI(379.91mg,2.53mmol,0.50当量),和三甲基(三氟甲基)硅烷(1.80g,12.66mmol,2.50当量)在THF中(10mL)中的混合物于60℃在氮下搅拌12h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(1.2g,96%),为无色油状物。

[1714] 步骤2:1,1-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐的制备

[1715] 

[1716] 将1,1-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(1.2g,4.85mmol,1.00当量)和HCl(20mL 1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(800mg,90%),为白色固体。

[1717] 步骤3:(2S,4R)-N-[[4-(2,2-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

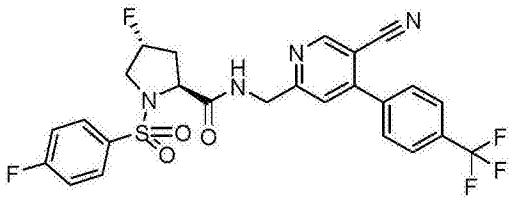
[1718] 

[1719] 将(2S,4R)-N-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(135.00mg,0.28mmol,1.00当量),1,1-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(51.83mg,0.28mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(58.43mg,0.06mmol,0.20当量),XantPhos(65.33mg,0.11mmol,0.40当量),Cs_2CO_3(275.90mg,0.85mmol,3.00当量),和甲苯

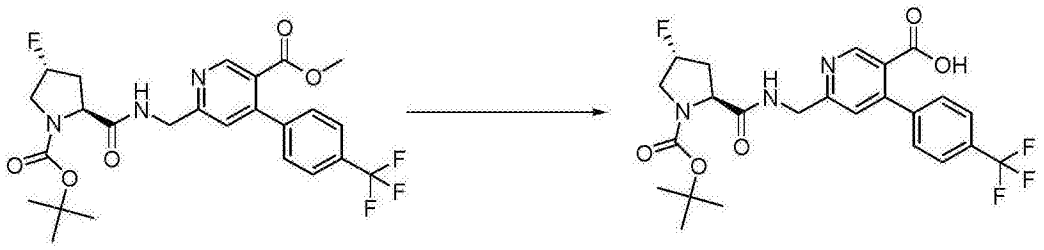
(5mL)的混合物在110℃在氮下搅拌12h。将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱。粗产物通过制备型HPLC再纯化,提供标题化合物(26.5mg,17%),为白色固体。

[1720] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.15-8.13(m,1H),7.89-7.86(m,2H),7.54(s,1H),7.26-7.19(m,2H),5.87(d,J=57.2Hz,1H),5.05(d,J=52Hz,1H),4.66-4.60(m,1H),4.37-4.43(m,1H),4.29-4.25(m,1H),3.88-3.64(m,2H),3.49-3.42(m,2H),3.34-3.28(m,2H),2.60-2.45(m,1H),2.31-2.11(m,1H),1.79-1.74(m,4H),1.16-1.12(m,2H)。

[1721] 实施例70:(2S,4R)-N-((5-氰基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

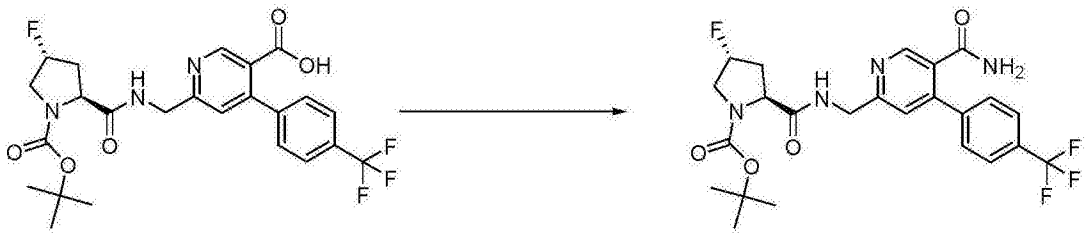
[1722] 

[1723] 步骤1:(2S,4R)-N-((5-氰基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1724] 

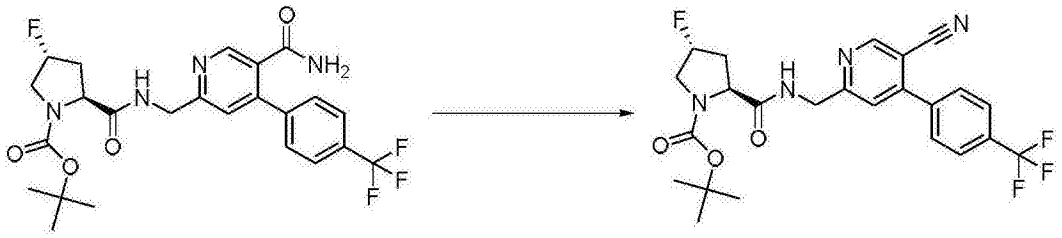
[1725] 将6-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.4g,2.66mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20mL)/水(2mL)和水(2mL)中LiOH(96mg,4.01mmol,1.50当量)中的混合物在室温搅拌14h。将反应物用水稀释并将溶液的pH值用柠檬酸调节至7。将得到的溶液用二氯甲烷萃取并在真空下浓缩。这得到标题化合物(405mg,30%),为黄色固体。

[1726] 步骤2:(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1727] 

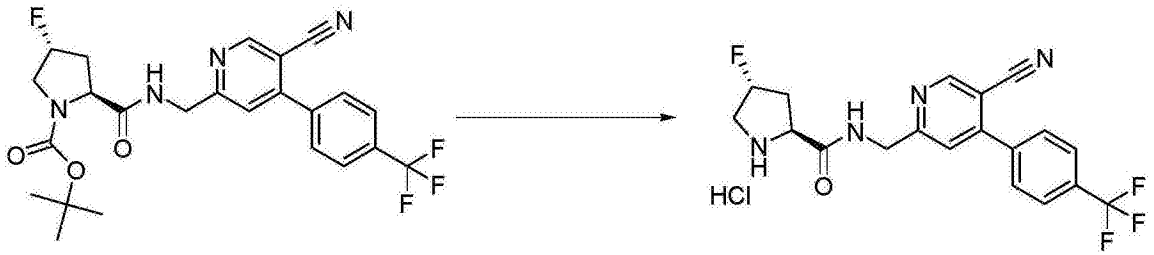
[1728] 将6-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸(405mg,0.79mmol,1.00当量),NH_4Cl(51mg,0.95mmol,1.20当量),HATU(361mg,0.95mmol,1.20当量),DIEA(307mg,2.38mmol,3.00当量)在四氢呋喃(20mL)中的混合物在室温搅拌14h。将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(3:1)洗脱,提供标题化合物(190mg,47%),为灰白色固体。

[1729] 步骤3：(2S,4R)-2-[([5-氰基-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1730] 

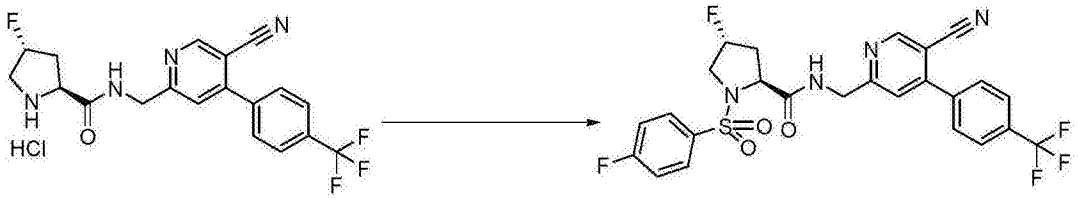
[1731] 将(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(190mg,0.37mmol,1.00当量)，TFAA(157mg,0.75mmol,2.00当量)，和TEA(37mg,0.37mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温搅拌30秒。然后将反应物用水猝灭，用二氯甲烷萃取，用盐水洗涤，并在真空下浓缩。这得到粗产物(200mg)，为黄色固体，其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

[1732] 步骤4：(2S,4R)-N-([5-氰基-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1733] 

[1734] 将(2S,4R)-2-[([5-氰基-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.41mmol,1.00当量)和TFA(1mL,13.46mmol,33.20当量)在二氯甲烷(2mL)中的混合物在室温搅拌2min。将反应混合物在真空下浓缩。残留物用2mL的氯化氢(6M)稀释并在真空下浓缩。将得到的固体用2x20mL的己烷洗涤，得到标题化合物，为粗产物。

[1735] 步骤5：(2S,4R)-N-((5-氰基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

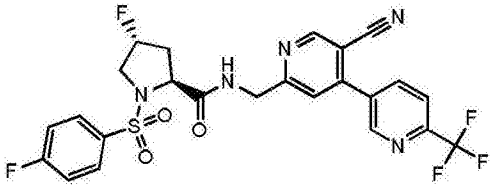
[1736] 

[1737] 将4-氟苯-1-磺酰氯(47.5mg,0.24mmol,1.20当量)，(2S,4R)-N-([5-氰基-4-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(80mg,0.10mmol,1.00当量，50%)，和TEA(62mg,0.61mmol,3.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌1h。将反应物用水猝灭，用二氯甲烷萃取，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，提供标题化合物(15.8mg,28%)，为白色固体。

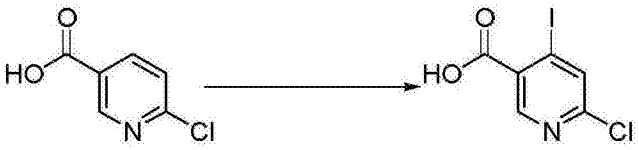
[1738] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.94(s,1H)，7.88-7.85(m,2H)，7.81-7.77(m,4H)，7.66-7.63(m,2H)，7.30-7.20(m,2H)，5.12-4.99(d,J=51.2Hz,1H)，4.95-24.89(dd,J=8.0Hz,J

=6.8Hz,1H),4.67-4.61(dd,J=4.8Hz,J=5.2Hz,1H),4.30-4.25(t,J=8.8Hz,1H),3.93-3.84(m,1H),3.75-3.64(m,1H),2.60-2.50(m,1H),2.32-2.00(m,1H)。

[1739] 实施例71:(2S,4R)-N-[[5-氰基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

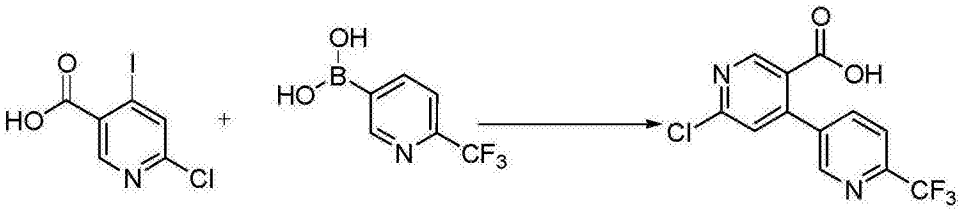
[1740] 

[1741] 步骤1:6-氯-4-碘吡啶-3-甲酸的制备

[1742] 

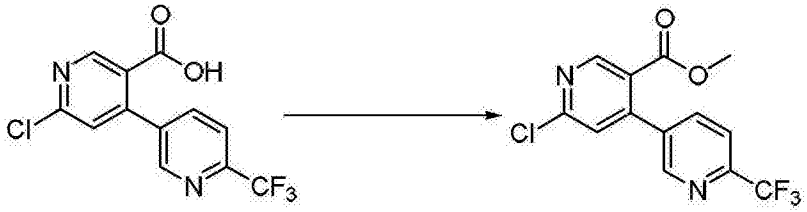
[1743] 在-78℃在氮下将n-BuLi(8.8mL,2.5M于己烷中,2.00当量)逐滴加入至双(丙-2-基)胺(2.02g,19.96mmol,2.00当量)在30mL无水THF中的溶液中。将混合物加温至-30℃并搅拌30min。在-78℃将6-氯吡啶-3-甲酸(1.58g,10.03mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液逐滴加入。1h后,在0℃加入I_2(3.07g,12.10mmol,1.20当量)。30分钟后,将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱,提供标题化合物(1.2g,42%),为黄色固体。

[1744] 步骤2:6-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸的制备

[1745] 

[1746] 将二噁烷(100mL)中的6-氯-4-碘吡啶-3-甲酸(5g,17.64mmol,1.00当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(3.17g,16.60mmol,0.90当量),碳酸钾(6.9g,49.93mmol,2.80当量),Pd(dppf)Cl_2(1g,1.37mmol),和水(20mL)的混合物在80℃在氮下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。这得到标题化合物(8.7g),为黄色固体。

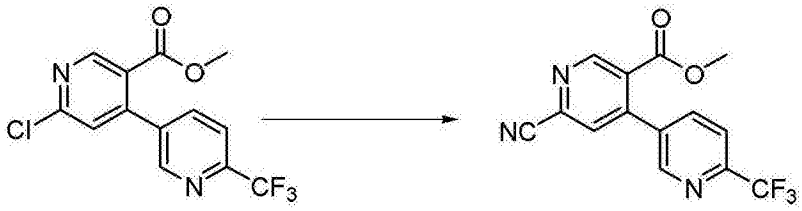
[1747] 步骤3:6-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1748] 

[1749] 将6-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸(8.5g,28.09mmol,1.00当量)和亚硫酰氯(10mL,137.85mmol,4.90当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物在室温搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩并将残留物溶解在甲醇(10mL)中并搅拌30min。将得到的混合物

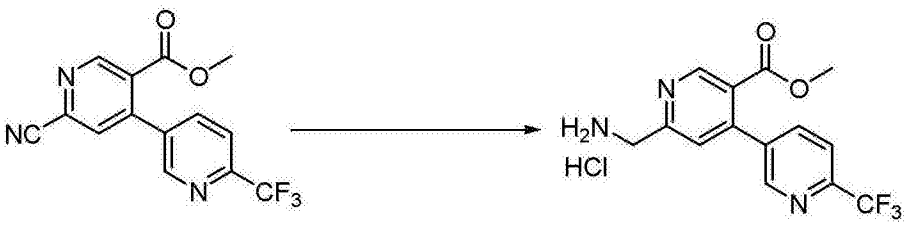
在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱，提供标题化合物(2.6g，29％)，为黄色固体。

[1750] 步骤4：6-氰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

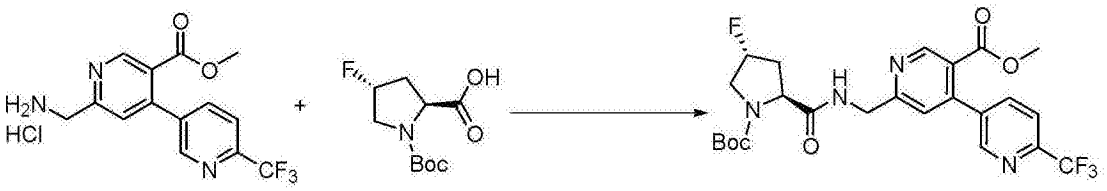
[1751] 

[1752] 将N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的6-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.0g，3.16mmol，1.00当量)，$Zn(CN)_2$(444mg，3.78mmol，1.20当量)，$Pd_2(dba)_3$(200mg，0.22mmol)，和dppf(400mg，0.72mmol，0.20当量)的混合物于100℃在氮下搅拌3h。将反应混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱，提供标题化合物(750mg，77％)，为黄色固体。

[1753] 步骤5：6-(氨基甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

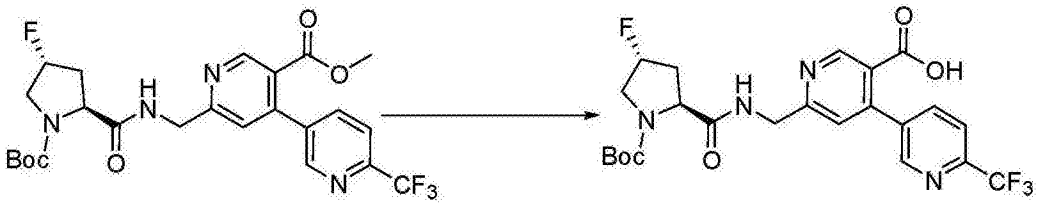
[1754] 

[1755] 将甲醇(50mL)中的6-氰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(750mg，2.44mmol，1.00当量)，浓HCl(1mL)，和碳载钯(750mg，7.05mmol，2.90当量)的混合物在室温在氢下搅拌1h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(700mg，92.3％)，为黄色固体。步骤6：6-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1756] 

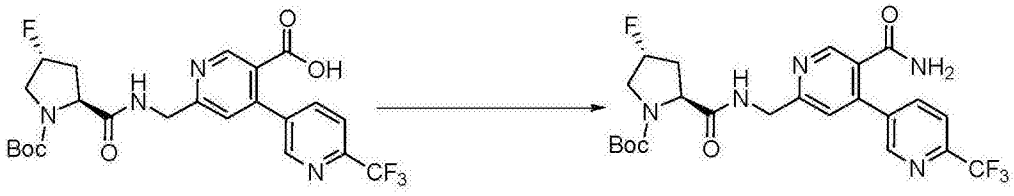
[1757] 将四氢呋喃(50mL)中的6-(氨基甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐(700mg，2.25mmol，1.00当量)，(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(629mg，2.70mmol，1.20当量)，HATU(1.28g，3.37mmol，1.50当量)，和DIPEA(870mg，6.73mmol，3.00当量)的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱，提供标题化合物(650mg，55％)，为黄色固体。

[1758] 步骤7：6-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸的制备

[1759] 

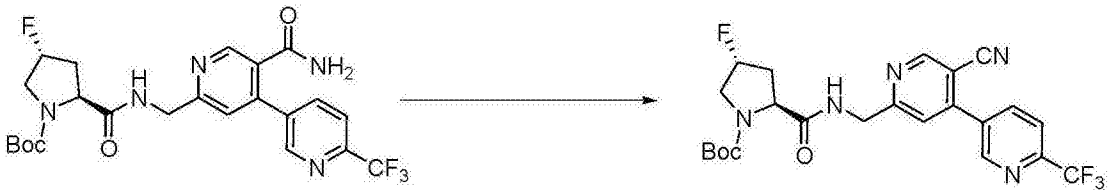
[1760] 将四氢呋喃(20mL)中的6-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(600mg,1.14mmol,1.00当量),LiOH(96mg,4.01mmol,3.50当量),和水(20mL)的混合物在室温搅拌16h。将溶液的pH值用柠檬酸调节至5。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(480mg,82%),为白色固体。

[1761] 步骤8:(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1762] 

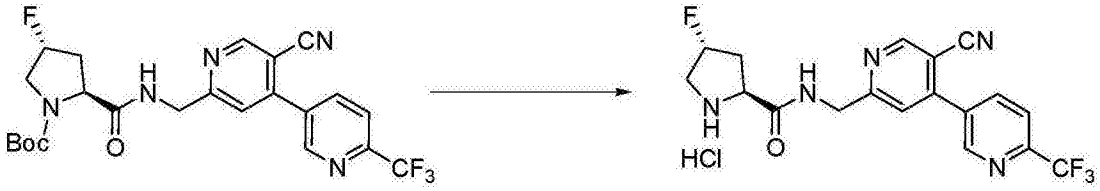
[1763] 将四氢呋喃(50mL)中的6-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸(480mg,0.94mmol,1.00当量),NH_4Cl(496mg,9.27mmol,9.90当量),HATU(714mg,1.88mmol,2.00当量),和DIPEA(606mg,4.69mmol,5.00当量)的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(450mg,94%),为白色固体。

[1764] 步骤9:(2S,4R)-2-[([5-氰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1765] 

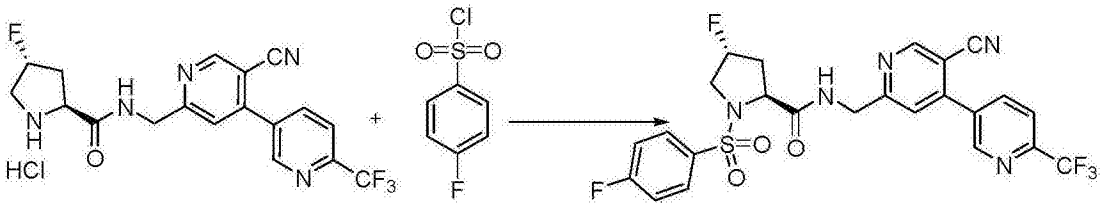
[1766] 将二氯甲烷(5mL)中的(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(450mg,0.88mmol,1.00当量),TFAA(370mg,1.76mmol,2.00当量),和TEA(133mg,1.31mmol,1.50当量)的混合物在室温搅拌30min。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(2/1)洗脱。这得到标题化合物(410mg,94%),为黄色固体。

[1767] 步骤10:(2S,4R)-N-([5-氰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1768] 

[1769] 将(2S,4R)-2-[([5-氰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(410mg,0.83mmol,1.00当量)和HCl(50mL的1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌3h。将得到的混合物在真空下浓缩。这得到标题化合物(300mg,84%),为黄色固体。

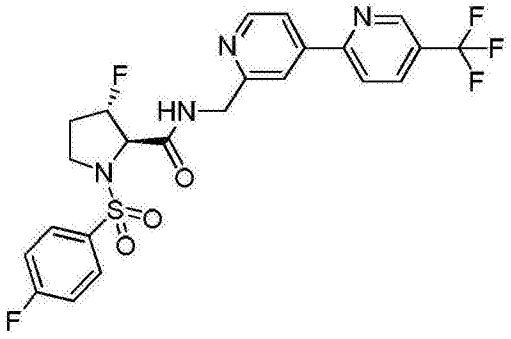
[1770] 步骤11:(2S,4R)-N-[[5-氰基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1771] 

[1772] 将二氯甲烷(20mL)中的(2S,4R)-N-([5-氰基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(300mg,0.70mmol,1.00当量),TEA(282mg,2.79mmol,4.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(204mg,1.05mmol,1.50当量)的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。这得到标题化合物(41.1mg,11%),为白色固体。

[1773] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.17-9.04(m,3H),8.43-8.40(m,1H),8.15(d,J=8.1Hz,1H),7.97-7.83(m,2H),7.83(s,1H),7.44(t,J=9.0Hz,2H),5.28-5.10(d,J=52.2Hz,1H),4.60-4.58(d,J=6.6Hz,2H),4.23-4.17(m,1H),3.71-3.63(m,2H),2.73-2.08(m,2H)。

[1774] 实施例72:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

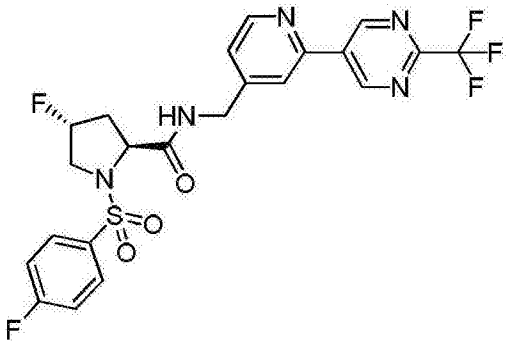
[1775] 

[1776] 标题化合物的制备按照与实施例55相同的一般步骤。

[1777] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.15-9.10(dt,J=2.0,1.0Hz,1H),9.11-9.04(t,J=6.0Hz,1H),8.73-8.69(dd,J=5.0,0.9Hz,1H),8.42-8.36(m,1H),8.36-8.29(m,1H),8.07-8.01(m,2H),8.01-7.95(m,2H),7.52-7.43(m,2H),5.27-5.08(m,1H),4.61-4.49(m,2H),4.49-4.38(d,J=24.1Hz,1H),3.73-3.60(t,J=9.1Hz,1H),3.25-3.14(td,J=9.2,7.0Hz,

1H),2.30-2.06(m,2H)。,LCMS(ESI)m/z:527.12[M+H]+

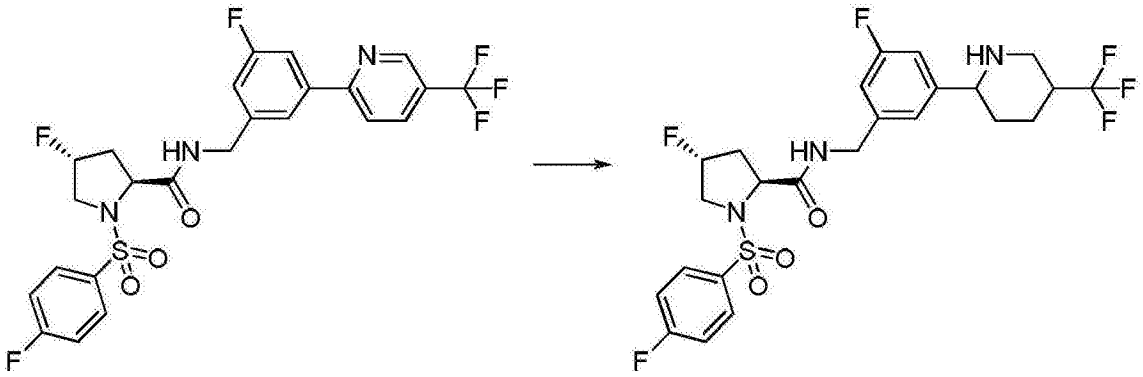
[1778] 实施例73:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1779] 

[1780] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[1781] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.69-9.63(s,2H),9.05-8.97(t,J=6.0Hz,1H),8.78-8.72(dd,J=5.1,0.7Hz,1H),8.20-8.16(dd,J=1.5,0.7Hz,1H),8.05-7.97(m,2H),7.54-7.43(m,3H),5.30-5.11(d,J=52.3Hz,1H),4.59-4.40(m,2H),4.25-4.15(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.79-3.59(m,2H),2.47-2.37(m,1H),2.21-2.00(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:528.11[M+H]+

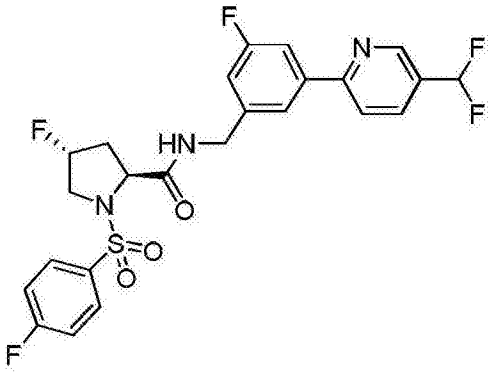
[1782] 实施例74:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)-2-哌啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1783] 

[1784] 反应在H-立方体上以Rh/C 1.0mL/min,80巴,100℃于乙酸中进行。LCMS显示50%的所需产物。将反应物浓缩并且通过急骤色谱(EtOAc然后MeOH/DCM,以8%MeOH洗脱)纯化。将产物进行rHPLC,得到12.3mg,9.358%产率。

[1785] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.84-8.76(t,J=6.0Hz,1H),8.01-7.92(m,2H),7.51-7.40(m,2H),7.20-7.14(d,J=1.8Hz,1H),7.12-6.96(m,2H),5.29-5.08(d,J=52.6Hz,1H),4.44-4.27(m,2H),4.22-4.11(m,1H),3.79-3.55(m,3H),3.05-2.84(m,2H),2.46-2.28(m,2H),2.17-1.94(dt,J=43.0,11.0Hz,1H),1.86-1.63(m,4H)。,LCMS(ESI)m/z:550.16[M+H]+

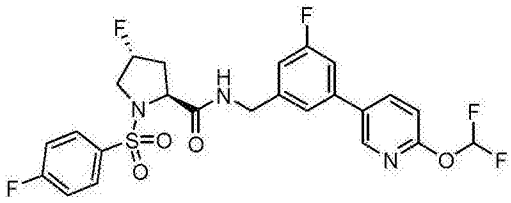
[1786] 实施例75:(2S,4R)-N-[[3-[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1787] 

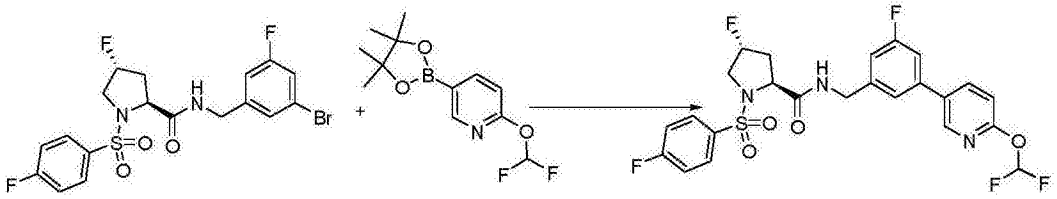
[1788] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[1789] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95-8.84(m,2H),8.22-8.15(m,1H),8.13-8.06(m,1H),8.03-7.94(m,3H),7.88-7.79(ddd,J=10.1,2.5,1.5Hz,1H),7.52-7.41(m,2H),7.35-7.04(m,2H),5.31-5.10(d,J=52.5Hz,1H),4.55-4.38(m,2H),4.25-4.15(dd,J=9.8,7.2Hz,1H),3.78-3.57(m,2H),2.47-2.28(m,1H),2.20-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:526.12[M+H]+

[1790] 实施例76:(2S,4R)-N-([3-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-5-氟苯基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1791] 

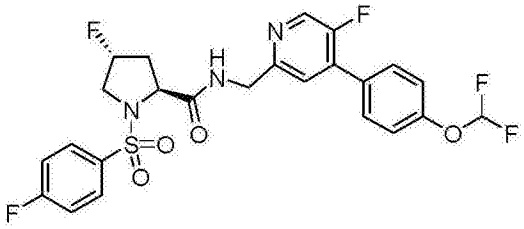
[1792] 步骤1:(2S,4R)-N-([3-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-5-氟苯基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1793] 

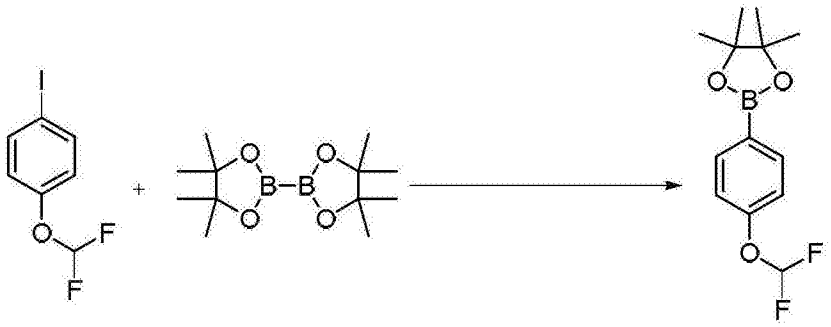
[1794] 将二噁烷(20mL)中的(2S,4R)-N-[(3-溴-5-氟苯基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(150mg,0.31mmol,1.00当量),2-(二氟甲氧基)-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(94mg,0.35mmol,1.10当量),水(4mL)中的碳酸钾(174mg,1.26mmol,4.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(46mg,0.06mmol,0.20当量)的混合物在60℃在氮下搅拌6h。将固体过滤出。将液体用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(47.4mg,28%),为白色固体。

[1795] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.55(s,1H),8.21-8.18(m,1H),8.00-7.97(m,2H),7.56(s,1H),7.41(s,1H),7.36-7.32(m,3H),7.20-7.18(m,1H),7.05-7.03(m,1H),5.21-5.10(d,J=52Hz,1H),4.55(s,2H),4.28-4.23(m,1H),3.85-3.69(m,2H),2.51-2.49(m,1H),2.21-2.06(m,1H)。

[1796] 实施例77:(2S,4R)-N-([4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

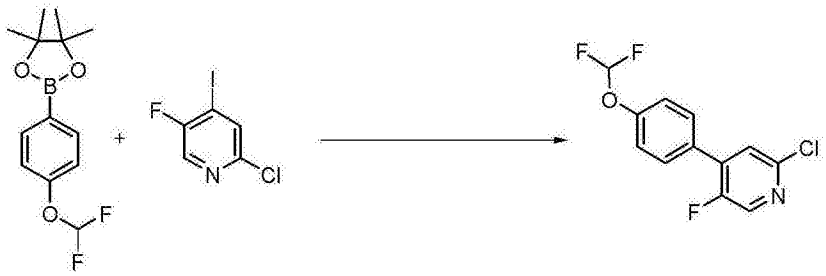
[1797] 

[1798] 步骤1:2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的制备

[1799] 

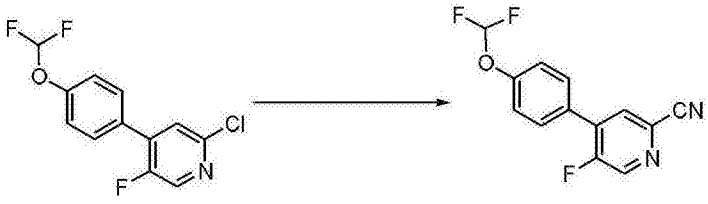
[1800] 将1-(二氟甲氧基)-4-碘苯(1.35g,5.00mmol,1.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.413g,5.56mmol,1.10当量),AcOK(1.47g,14.98mmol,3.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(186mg,0.25mmol,0.05当量)在二噁烷(30mL)/水(3mL)中的混合物在95℃在氮下搅拌2h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:50)洗脱,提供标题化合物(660mg,49%),为无色油状物。

[1801] 步骤2:2-氯-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶的制备

[1802] 

[1803] 将2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(600mg,2.22mmol,1.00当量),2-氯-5-氟-4-碘吡啶(682.7mg,2.65mmol,1.20当量),碳酸钾(910mg,6.58mmol,3.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(82.7mg,0.11mmol,0.05当量)在二噁烷(20mL)/水(2mL)中的混合物在75℃在氮下搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:80)洗脱。这得到标题化合物(410mg,67%),为白色固体。

[1804] 步骤3:4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲腈的制备

[1805] 

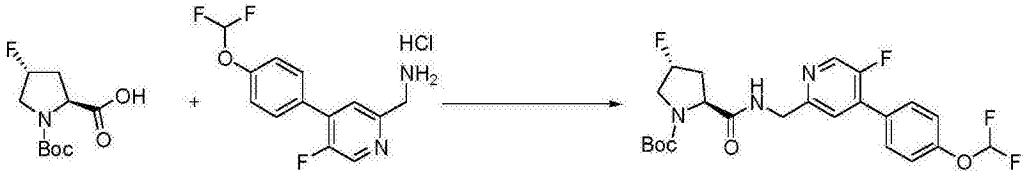
[1806] 在120℃在氮下将2-氯-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶(370mg,1.35mmol,1.00当量),$Zn(CN)_2$(208.7mg,1.78mmol,1.50当量),dppf(65.8mg,0.12mmol,0.10当量),和$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(61.5mg,0.06mmol,0.05当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中的混合物用微波辐射照射2h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:12)洗脱,提供标题化合物(330mg,92%),为灰白色固体。

[1807] 步骤4:[4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[1808] 

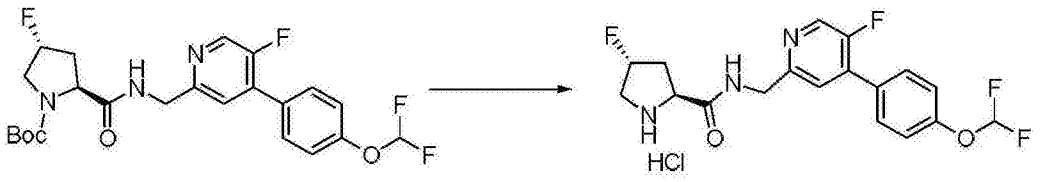
[1809] 将4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲腈(300mg,1.14mmol,1.00当量),浓盐酸(0.05mL),碳载钯(600mg)在甲醇(30mL)中的混合物在室温在氢下搅拌5min。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。这得到标题化合物(310mg),为浅黄色固体。

[1810] 步骤5:(2S,4R)-2-[([4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1811] 

[1812] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(359mg,1.54mmol,1.33当量),HATU(643.7mg,1.69mmol,1.46当量),DIEA(595.9mg,4.61mmol,4.00当量),和[4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(310mg,1.16mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(310mg,55%),为橙色油状物。

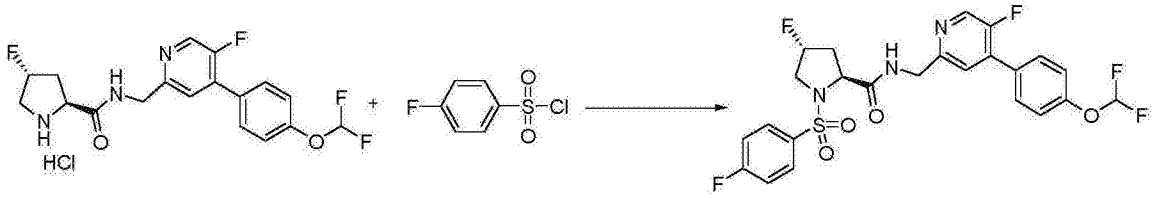
[1813] 步骤6:(2S,4R)-N-([4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1814] 

[1815] 将(2S,4R)-2-[([4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(310mg,0.64mmol,1.00当量),和二噁烷(15mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(255mg,95%),为粉色固体。

[1816] 步骤7:(2S,4R)-N-([4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1817]

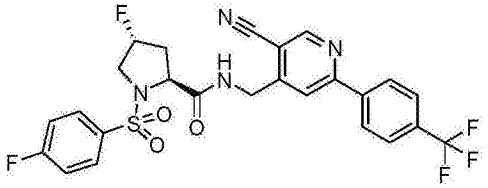


[1818] 将4-氟苯-1-磺酰氯(255mg,1.31mmol,1.00当量),(2S,4R)-N-([4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(130.2mg,0.31mmol,1.10当量),TEA(184.8mg,1.83mmol,3.00当量),和4-二甲基氨基吡啶(7.44mg,0.06mmol,0.10当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱。这得到标题化合物(108.2mg,15%),为灰白色固体。

[1819] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.46(s,1H),8.00-7.96(m,2H),7.82-7.79(m,3H),7.36-7.22(m,3H),7.16-6.67(t,J=73.8Hz,1H),5.22-5.05(d,J=51.6Hz,1H),4.60(s,1H),4.29-4.23(m,1H),3.84-3.66(m,2H),2.51-2.43(m,1H),2.29-2.11(m,1H)。

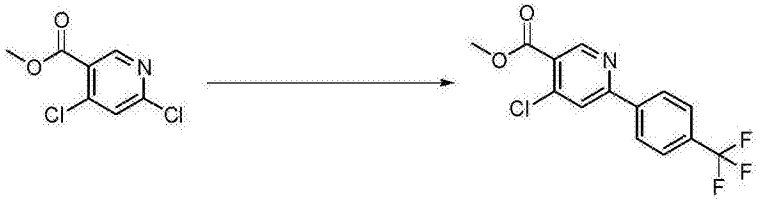
[1820] 实施例78:(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1821]



[1822] 步骤1:4-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

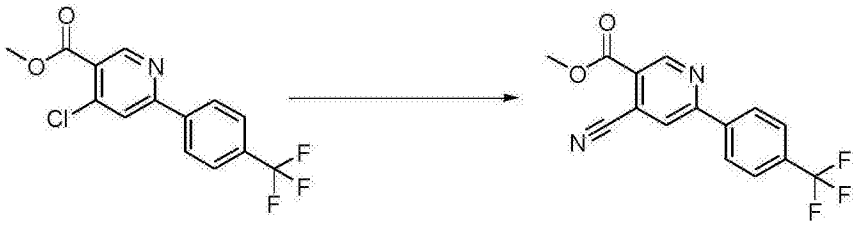
[1823]



[1824] 将4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(10g,48.54mmol,2.00当量),[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(4.6g,24.22mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2(800mg,1.09mmol,0.05当量),和碳酸钾(10g,72.36mmol,3.00当量)在1,4-二噁烷(100mL)/水(10mL)中的混合物于70℃在氮下搅拌3h。然后将反应物用冰水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(5.6g,73%),为白色固体。

[1825] 步骤2:4-氰基-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

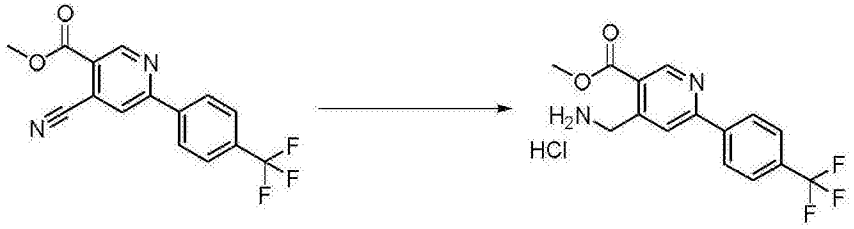
[1826]



[1827] 在30-mL密封管中放置4-氯-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯(2g,

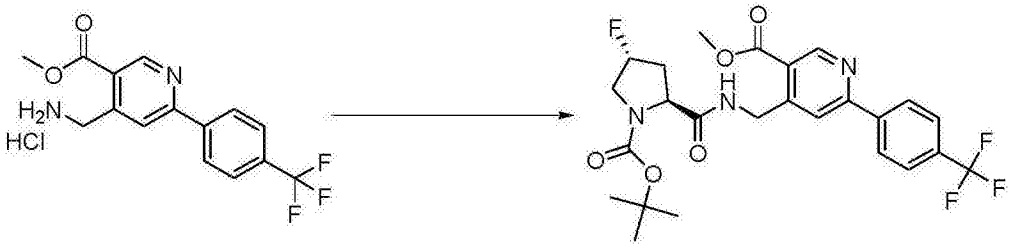
6.34mmol,1.00当量),$Zn(CN)_2$(740mg,6.30mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(320mg,0.31mmol,0.05当量),和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的dppf(350mg,0.63mmol,0.10当量)。将反应混合物在110℃用微波照射90min。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(0.8g,41%),为黄色固体。

[1828] 步骤3:4-(氨基甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

[1829] 

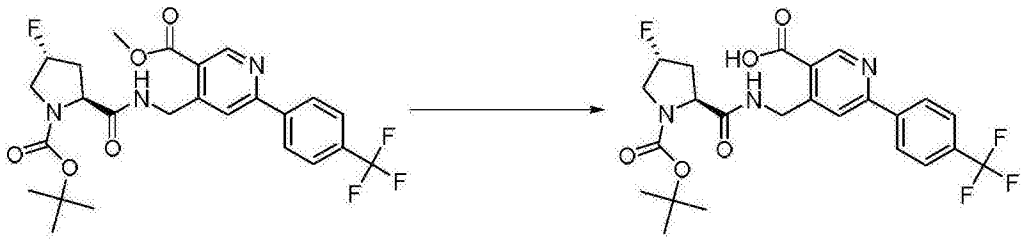
[1830] 向100-mL圆底烧瓶中放置4-氰基-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯(150mg,0.49mmol,1.00当量),碳载钯(10mg),甲醇(10mL),和浓盐酸(0.1mL)。将得到的溶液维持在H_2气氛中并在室温搅拌1h。将固体过滤出并将溶液在真空下浓缩,提供标题化合物(147mg,87%),为黄色固体。

[1831] 步骤4:4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1832] 

[1833] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(67mg,0.29mmol,1.00当量),4-(氨基甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐(100mg,0.29mmol,1.00当量),HATU(131mg,0.34mmol,1.20当量),和DIEA(111mg,0.86mmol,3.00当量)在四氢呋喃(5mL)中的溶液在室温搅拌14h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱,提供标题化合物(100mg,66%),为白色固体。

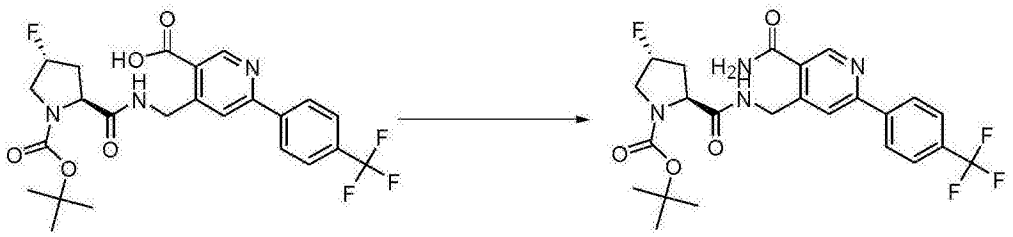
[1834] 步骤5:4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸的制备

[1835] 

[1836] 在0℃将水(2mL)中的LiOH(46mg,1.92mmol,2.00当量)逐滴加入至4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,0.95mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中。在室温搅拌14h

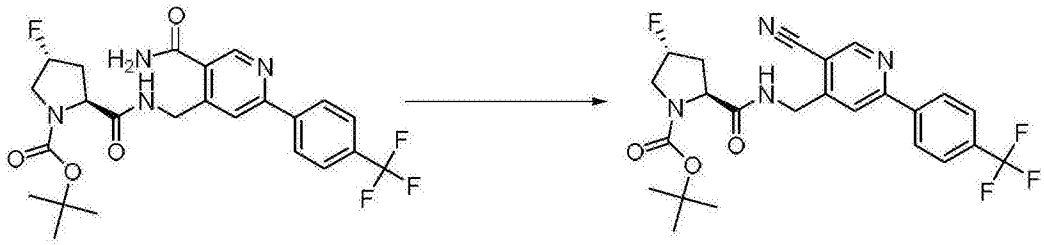
后，然后将反应物用水猝灭并用乙酸乙酯萃取。合并水层并将溶液的pH值用柠檬酸水溶液调节至7。将得到的溶液用2x100mL的乙酸乙酯萃取并将有机层合并，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(396mg，81％)，为黄色固体。

[1837] 步骤6：(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1838] 

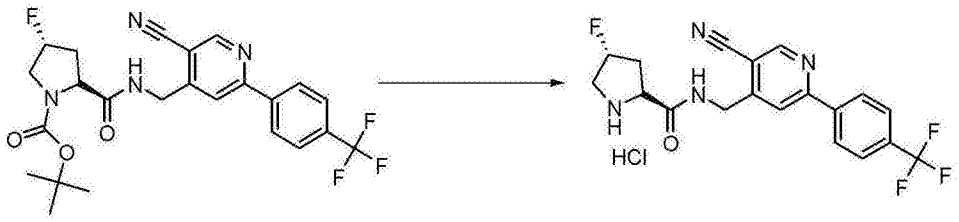
[1839] 将4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-甲酸(336mg，0.66mmol，1.00当量)，NH_4Cl(42mg，0.79mmol，1.20当量)，HATU(299mg，0.79mmol，1.20当量)，和DIEA(254mg，1.97mmol，3.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温搅拌2.5h。然后将反应物用水猝灭，用乙酸乙酯萃取，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱，提供标题化合物(130mg，39％)，为黄色固体。

[1840] 步骤7：(2S,4R)-2-[([5-氰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1841] 

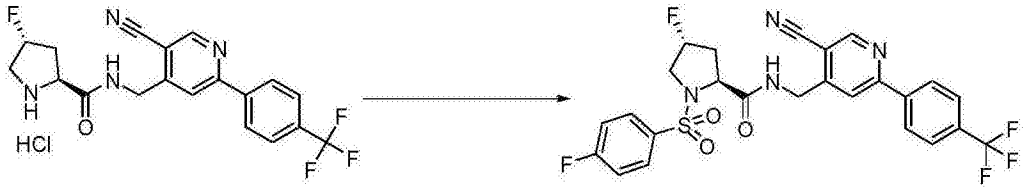
[1842] 将(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(130mg，0.25mmol，1.00当量)，TFAA(107mg，0.51mmol，2.00当量)，和TEA(38mg，0.38mmol，1.50当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液在室温搅拌3h。然后将反应物用水猝灭，用乙酸乙酯萃取，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚洗脱。这得到标题化合物(74mg，59％)，为黄色固体。

[1843] 步骤8：(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1844] 

[1845] 将(2S,4R)-2-[([5-氰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(74mg，0.15mmol，1.00当量)，和TFA(2mL，26.93mmol，179.20当量)在二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物与0.5mL的氯化氢(6M)混合并在真空下浓缩。这得到标题化合物(56mg，87％)，为白色固体。

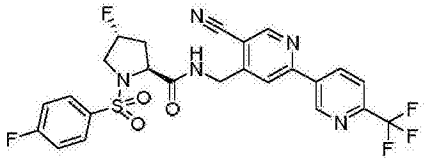
[1846] 步骤9：(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1847] 

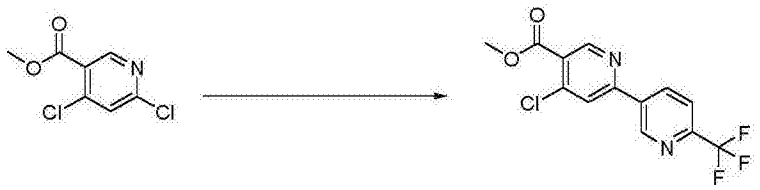
[1848] 将4-氟苯-1-磺酰氯(31mg,0.16mmol,1.20当量)，(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(56mg,0.13mmol,1.00当量)，和TEA(40mg,0.40mmol,3.00当量)在二氯甲烷(2mL)中的混合物在室温搅拌14h。然后将反应物用水猝灭，用DCM萃取，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，提供标题化合物(25.4mg,35%)，为浅黄色固体。

[1849] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,1H)，8.3 1-8.28(d,J＝8.4Hz,2H)，8.15(s,1H)，7.92-7.88(m,2H)，7.73-7.70(d,J＝8.4Hz,2H)，7.50-7.46(m,1H)，7.28-7.26(d,J＝6.6Hz,1H)，7.22(s,1H)，5.15-4.96(m,2H)，4.68-4.57(d,J＝11.2Hz,1H)，4.34-4.28(t,J＝8.7Hz,1H)，3.97-3.61(m,2H)，2.61-2.53(m,1H)，2.35-2.12(m,1H)。

[1850] 实施例79(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

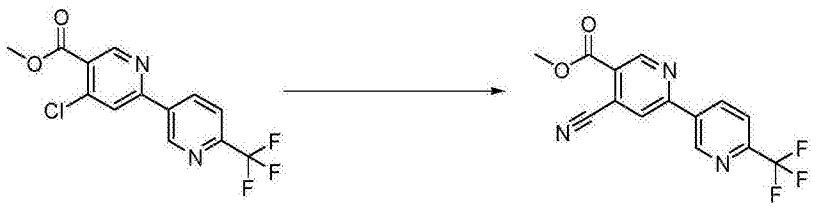
[1851] 

[1852] 步骤1：4-氯-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1853] 

[1854] 将4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯(5.5g,26.70mmol,2.00当量)，[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(2.5g,13.09mmol,1.00当量)，Pd(dppf)Cl_2(480mg,0.66mmol,0.05当量)，和碳酸钾(5.5g,39.80mmol,3.00当量)在1,4-二噁烷(100mL)/水(10mL)中的混合物在70℃搅拌3h。然后将反应物用水猝灭，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。这得到标题化合物(2.0g,48%)，为灰白色固体。

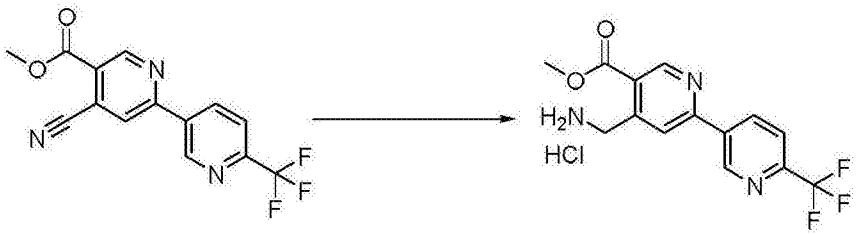
[1855] 步骤2：4-氰基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1856] 

[1857] 向用惰性氮气氛吹扫和维持的30-mL密封管中放置4-氯-6-[6-(三氟甲基)吡啶-

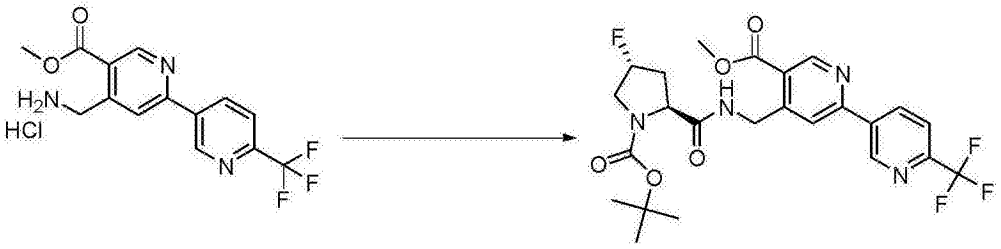
3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(400mg,1.26mmol,1.00当量),Zn(CN)$_2$(148mg,1.26mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(131mg,0.13mmol,0.10当量),和N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的dppf(140mg,0.25mmol,0.20当量)。将反应混合物在105℃用微波照射90min。然后将反应物用水猝灭,用2x50mL的乙酸乙酯萃取,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(342mg,88%),为黄色固体。

[1858] 步骤3:4-(氨基甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

[1859] 

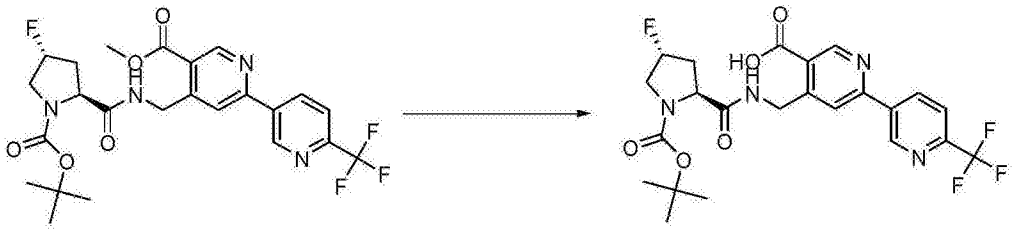
[1860] 将4-氰基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(200mg,0.65mmol,1.00当量),碳载钯(20mg,0.19mmol,0.30当量)在甲醇(10mL)/浓HCl水溶液(0.3mL)中的悬浮液用H_2气氛维持并在室温搅拌1小时。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。将得到的混合物用20mL的己烷洗涤,提供标题化合物(224mg,99%),为棕色固体。

[1861] 步骤4:4-([[(2R,4S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯的制备

[1862] 

[1863] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(150mg,0.64mmol,1.00当量),4-(氨基甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐(224mg,0.64mmol,1.00当量),HATU(294mg,0.77mmol,1.20当量),和DIEA(249mg,1.93mmol,3.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液在室温搅拌14h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(212mg,63%),为黄色固体。

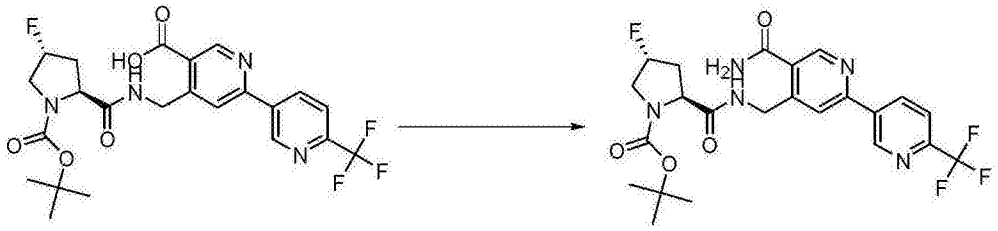
[1864] 步骤5:4-([[(2R,4S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸的制备

[1865] 

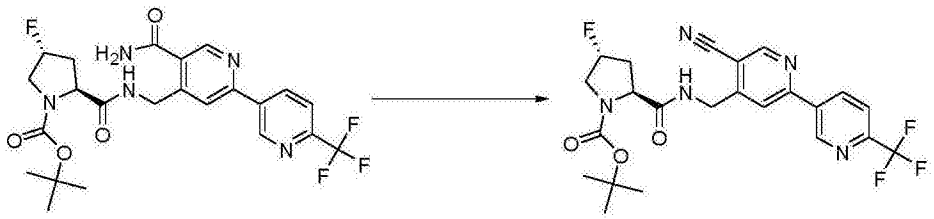
[1866] 在0℃将LiOH(46mg,1.92mmol,2.00当量)在水(2mL)中的溶液逐滴加入至4-([[(2R,4S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)

吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(500mg,0.95mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌4h。将反应物用50mL的水稀释。将溶液的pH值用HCl(6M)调节至7。将得到的溶液用二氯甲烷萃取并将有机层合并,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(191mg),为绿色固体,其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

[1867] 步骤6:(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

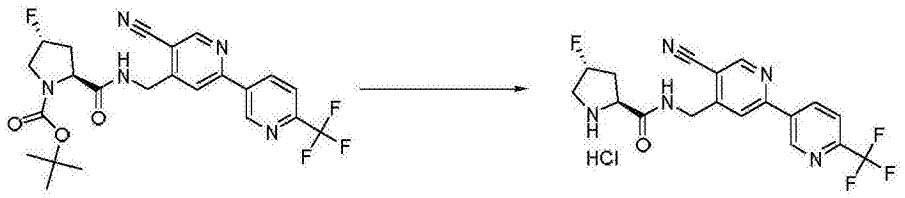
[1868] 

[1869] 将4-([[(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸(191mg,0.37mmol,1.00当量),NH_4Cl(30mg,0.56mmol,1.50当量),HATU(171mg,0.45mmol,1.20当量),和DIEA(145mg,1.12mmol,3.00当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液在室温搅拌14h。然后将反应物用10mL的水猝灭,用乙酸乙酯萃取,经Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。将残留物施加于硅胶柱,利用乙酸乙酯/石油醚(7:1)。这得到100mg(52%)的标题化合物,为黄色固体。步骤7:(2S,4R)-2-[([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1870] 

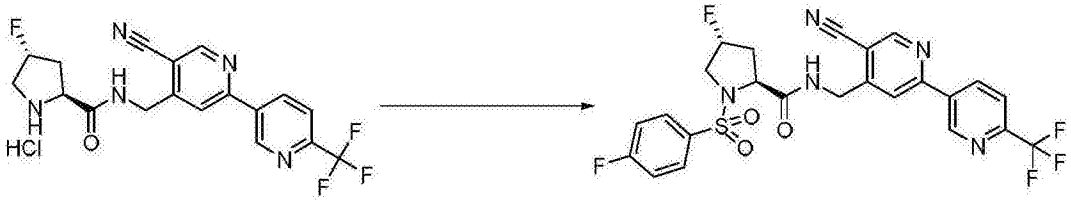
[1871] 将(2S,4R)-2-[([5-氨甲酰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.20mmol,1.00当量),TFAA(82mg,0.39mmol,2.00当量),和TEA(20mg,0.20mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温搅拌14h。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(100mg),为黄色固体。

[1872] 步骤8:(2R,4R)-N-((5-氰基-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1873] 

[1874] 将(2R,4R)-2-((5-氰基-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(74mg,0.15mmol,1.00当量)和TFA(2mL,26.93mmol,179.20当量)在二氯甲烷(4mL)中的混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物用0.5mL的HCl(6M)稀释。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(56mg,87%),为白色固体。

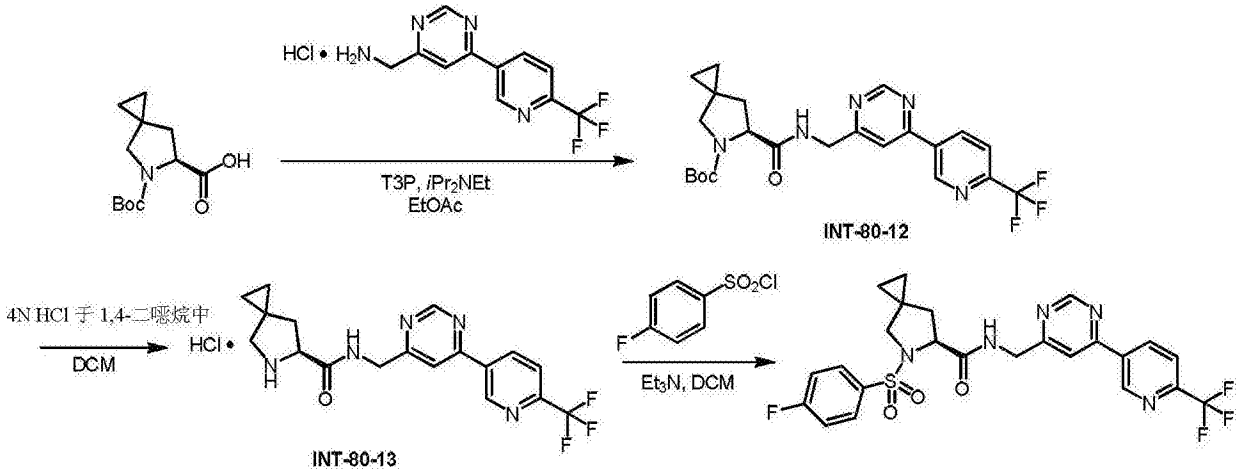
[1875] 步骤9：(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1876] 

[1877] 将4-氟苯-1-磺酰氯(49mg,0.25mmol,1.20当量)，(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(91mg,0.21mmol,1.00当量)，和TEA(64mg,0.63mmol,3.00当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应物用水猝灭，用二氯甲烷萃取，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，提供标题化合物(15.9mg,14%)，为白色固体。

[1878] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.51(s,1H),8.97(s,1H),8.70-8.68(dd,J=1.6Hz,J=1.6Hz,1H),8.25(s,1H),7.94-7.91(m,2H),7.81-7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.51-7.48(m,1H),7.30-7.26(m,2H),5.16-5.03(m,2H),4.64-4.58(dd,J=4.8Hz,J=4.8Hz,1H),4.36-4.32(m,1H),3.96-3.80(m,1H),2.66-2.64(m,1H),2.15-2.35(m,1H)。

[1879] 实施例80：(S)-5-((4-氟苯基)磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺的制备。

[1880] 

[1881] 步骤1：(S)-6-(((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氨甲酰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯(INT-80-12)

[1882] 向(5S)-6-叔丁氧基羰基-6-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸(200mg,0.83mmol)和[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(265mg,0.91mmol)在乙酸乙酯(8.3mL)中的溶液中加入乙酸乙酯(0.74mL,1.24mmol)中的2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50wt%)和N,N-二异丙基乙胺(0.43mL,2.49mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入另一部分乙酸乙酯(1.48mL,2.48mmol)中的2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50wt%)并将反应混合物搅拌另外72h。加入另一部分乙酸乙酯(1.48mL,2.48mmol)中的2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(50wt%)并将反应混合物加热至60℃。将反应混合物通过加入饱和氯

化铵水溶液猝灭并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并且通过急骤柱色谱利用庚烷中0-100%EtOAc纯化,提供所需化合物,为棕色泡沫(295mg,76%)。

[1883] MS-ESI:[M+H]+478.3

[1884] 步骤2:(S)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺(INT-80-13)

[1885] 向(5S)-5-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]-6-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸叔丁酯(295mg,0.62mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入1,4-二噁烷(2.0mL,8.0mmol)中的盐酸(4mol/L)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩并在无进一步纯化的情况下直接使用。

[1886] MS-ESI:[M-HCl]+376.1

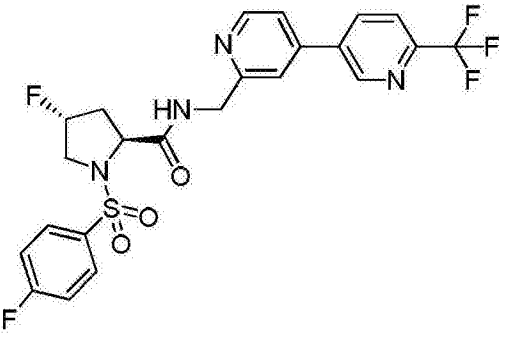
[1887] 步骤3:(S)-5-((4-氟苯基)磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺

[1888] 在室温向溶解在二氯甲烷(3mL)中的粗制(S)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺(122mg,0.29mmol)中加入三乙胺(0.123mL,0.88mmol)和4-氟苯磺酰氯(63mg,0.32mmol)达4h。将反应混合物用DCM和水稀释,将各层分离并且将水层用DCM(2x)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物吸附在二氧化硅上并通过急骤柱色谱利用DCM中的0-10%MeOH纯化,提供部分纯化的标题化合物。将残留物通过RP-HPLC纯化,获得标题化合物(110.6mg,70%),为白色固体。

[1889] MS-ESI:[M+H]+536.14

[1890] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.49(d,J=1.8Hz,1H),9.30(d,J=1.3Hz,1H),8.98(t,J=6.1Hz,1H),8.84-8.77(m,1H),8.22(d,J=1.3Hz,1H),8.14-8.08(m,1H),8.08-8.01(m,2H),7.58-7.46(m,2H),4.67-4.56(m,1H),4.51-4.41(m,1H),4.32-4.23(m,1H),3.45(d,J=10.4Hz,1H),3.19(d,J=10.5Hz,1H),1.93-1.78(m,2H),0.62-0.52(m,1H),0.52-0.41(m,1H),0.27-0.17(m,1H),0.17-0.06(m,1H)。

[1891] 实施例81:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

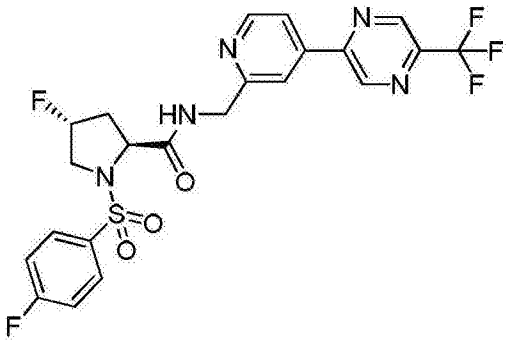
[1892] 

[1893] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[1894] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.24-9.15(m,1H),9.05-8.96(t,J=6.0Hz,1H),8.73-8.66(dd,J=5.1,0.8Hz,1H),8.51-8.44(m,1H),8.07-7.95(m,3H),7.89-7.84(dd,J=1.8,0.8Hz,1H),7.82-7.75(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),7.51-7.39(m,2H),5.29-5.10(m,1H),4.61-

4.45(m,2H),4.29-4.18(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.77-3.57(m,2H),2.47-2.30(m,1H),2.23-2.02(dddd,J=42.4,13.8,9.9,3.4Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:527.12[M+H]+

[1895] 实施例82:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

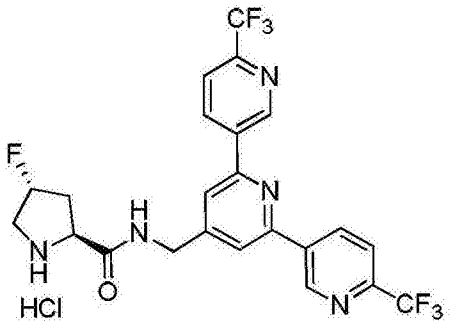
[1896] 

[1897] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[1898] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.53-9.51(d,J=1.4Hz,1H),9.33-9.30(t,J=0.9Hz,1H),9.06-8.98(t,J=6.0Hz,1H),8.79-8.74(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.17-8.13(dd,J=1.6,0.8Hz,1H),8.09-8.05(dd,J=5.1,1.7Hz,1H),8.03-7.96(m,2H),7.49-7.39(m,2H),5.31-5.12(d,J=52.5Hz,1H),4.59-4.51(d,J=5.9Hz,2H),4.29-4.22(dd,J=9.8,7.2Hz,1H),3.75-3.57(m,2H),2.47-2.31(td,J=16.5,16.0,6.8Hz,1H),2.24-2.02(dddd,J=42.1,13.8,9.6,3.4Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:528.11[M+H]+

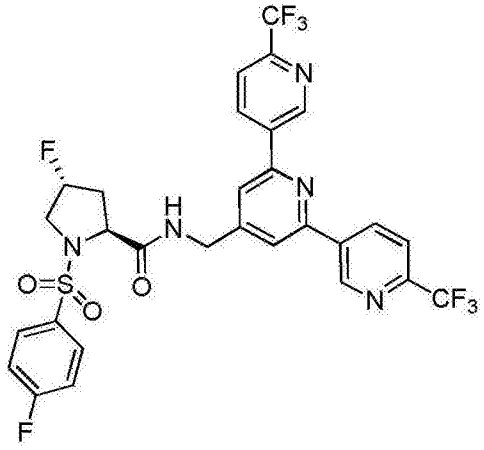
[1899] 实施例83:(2S,4R)-N-[[2,6-双[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1900] 步骤1:(2S,4R)-N-((6,6”-双(三氟甲基)-[3,2’:6’,3”-三吡啶]-4’-基)甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐

[1901] 

[1902] 按照实施例2,步骤2的Boc脱保护步骤,从(2S,4R)-2-[[2,6-双[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(68mg,0.11mmol)和二噁烷(4ml)中的4M HCl在DCM(4ml)中制备标题化合物(60mg,98%)。LCMS(ESI_Formic_MeCN):[MH+]=514。

[1903] 步骤2:(2S,4R)-N-[[2,6-双[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺。

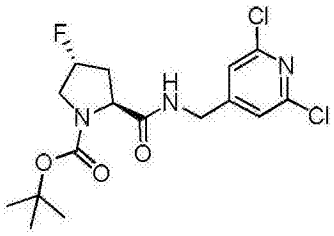
[1904] 

[1905] 按照实施例2，步骤3的磺酰胺偶联步骤，从(2S,4R)-N-[[2,6-双[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(60mg,0.11mmol)，4-氟苯磺酰氯(27mg,0.14mmol)和三乙胺(0.05mL,0.4mmol)在DCM(6mL)中制备标题化合物(48mg,65%)。

[1906] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.58(dt,J=2.2,0.7Hz,2H)，9.11(t,J=6.0Hz,1H)，8.92-8.85(m,2H)，8.23(d,J=0.8Hz,2H)，8.07(dd,J=8.3,0.8Hz,2H)，8.05-8.00(m,2H)，7.51-7.44(m,2H)，5.22(d,J=52.4Hz,1H)，4.70-4.52(m,2H)，4.24(dd,J=10.1,7.1Hz,1H)，3.77-3.60(m,2H)，2.44(dd,J=17.2,7.7Hz,2H)，2.24-2.03(m,1H)。

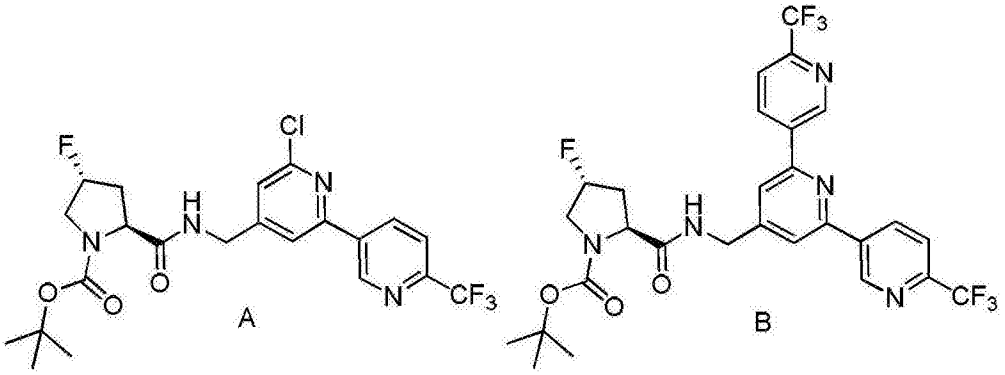
[1907] 实施例84：(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1908] 步骤1：(2S,4R)-2-(((2,6-二氯吡啶-4-基)甲基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1909] 

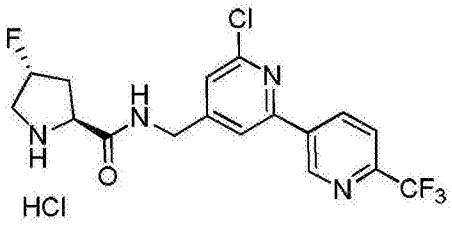
[1910] 按照实施例7，步骤7的酰胺偶联步骤，从(2,6-二氯-4-吡啶基)甲胺(1.00g,5.65mmol)，(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(1320mg,5.66mmol)，HATU(2210mg,5.81mmol)和三乙胺(2.05mL,14.7mmol)在DMF(12mL)中制备标题化合物(1473mg,66%)。LCMS(ESI_Formic_MeCN)：[MH^+]=392。

[1911] 步骤2：(2S,4R)-2-(((6-氯-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(2S,4R)-2-(((6,6"-双(三氟甲基)-[3,2':6',3"-三吡啶]-4'-基)甲基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1912] 

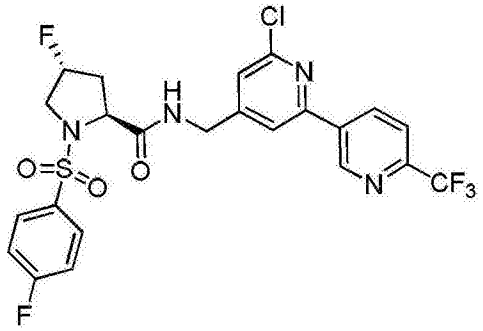
[1913] 按照实施例8，步骤1的Suzuki偶联步骤，从(2S,4R)-2-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(157mg,0.40mmol)，[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(105mg,0.55mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(31mg.,0.040mmol)和1M Cs2CO3水溶液(0.41mL,0.41mmol,1.0mol/L)在乙腈(4ml)中制备标题化合物。化合物A(72mg,36％)：LCMS(ESI_Formic_MeCN)：[MH+]＝503。化合物B(68mg,28％)：LCMS(ESI_Formic_MeCN)：[MH+]＝614。

[1914] 步骤3：(2S,4R)-N-((6-氯-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐

[1915] 

[1916] 按照实施例2，步骤2的Boc脱保护步骤，从(2S,4R)-2-[[2-氯-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(72mg,0.1432mmol)和二噁烷(5mL)中的4M HCl在DCM(5ml)中制备标题化合物(61mg,97％)。LCMS(ESI_Formic_MeCN)：[MH+]＝403。

[1917] 步骤4：(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺

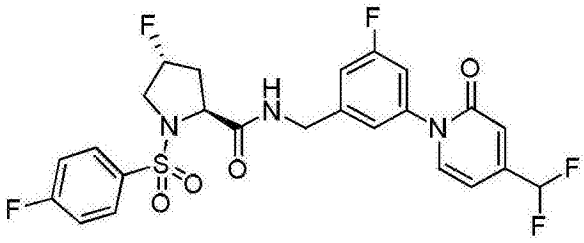
[1918] 

[1919] 按照实施例2，步骤3的磺酰胺偶联步骤，从(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(61mg,0.14mmol)，4-氟苯磺酰氯(33mg,0.17mmol)和三乙胺(0.35mL,2.5mmol)在DCM(5ml)中制备标题化合物(47mg,61％)。

[1920] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.38(d,J＝2.2Hz,1H)，9.03(t,J＝6.0Hz,1H)，8.71-

8.64(m,1H),8.14(d,J=1.2Hz,1H),8.05(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),8.03-7.97(m,2H),7.60(d,J=1.1Hz,1H),7.51-7.43(m,2H),5.20(d,J=52.6Hz,1H),4.60-4.41(m,2H),4.23-4.14(m,1H),3.79-3.57(m,2H),2.49-2.36(m,1H),2.23-1.98(m,1H)。

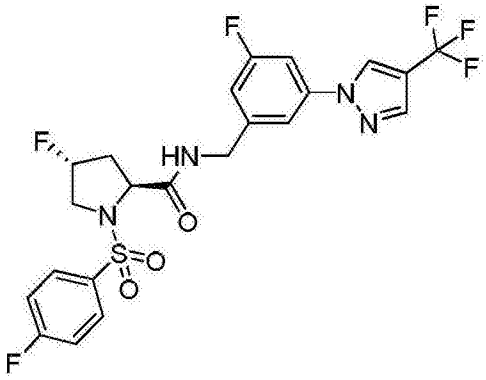
[1921] 实施例85:(2S,4R)-4-氟-N-[[3-氟-5-[2-氧代-4-(三氟甲基)-1-吡啶基]苯基]甲基]-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1922] 

[1923] 标题化合物的制备按照与实施例86相同的一般步骤。

[1924] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.93-8.86(t,J=6.0Hz,1H),7.99-7.92(m,2H),7.92-7.87(dt,J=7.2,0.9Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.37-7.25(m,3H),6.94-6.89(dq,J=2.0,1.0Hz,1H),6.56-6.51(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),5.28-5.09(m,1H),4.50-4.33(m,2H),4.21-4.11(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.73-3.54(m,2H),2.44-2.30(td,J=15.2,14.7,6.1Hz,1H),2.19-1.96(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:560.11[M+H]+

[1925] 实施例86(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

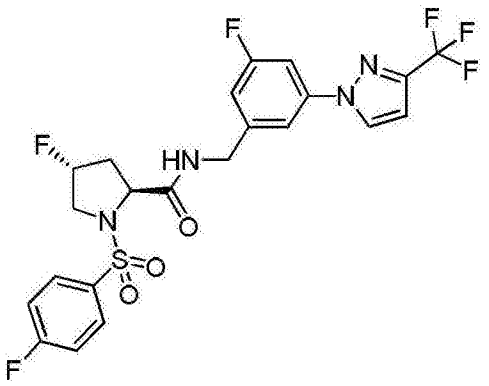
[1926] 

[1927] 将在1,4-二噁烷(1.7mL)中含有(2S,4R)-N-[(3-溴-5-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(80mg,0.1676mmol),4-(三氟甲基)-1h-吡唑(48.0mg,0.3352mmol),碘化亚酮(31.92mg,0.1676mmol),N,N'-二甲基乙二胺(0.036mL,0.34mmol)和碳酸钾(48.65mg,0.3520mmol)的溶液在100℃搅拌18h。将粗品经C盐过滤并通过急骤色谱(EtOAc/庚烷_在80%EtOAc洗脱)纯化,然后进行rHPLC,得到60.9mg,68.23%产率。

[1928] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.19-9.14(t,J=1.0Hz,1H),8.95-8.88(t,J=6.1Hz,1H),8.28-8.22(d,J=0.8Hz,1H),8.02-7.93(m,2H),7.77-7.72(t,J=1.7Hz,1H),7.71-7.65(dt,J=10.0,2.2Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),7.25-7.18(ddd,J=9.5,2.4,1.3Hz,1H),5.30-5.10(m,1H),4.53-4.36(m,2H),4.22-4.13(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.74-3.56(m,2H),2.45-2.31(m,1H),2.20-1.97(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:533.11[M+H]+

[1929] 实施例87:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[3-(三氟甲基)吡

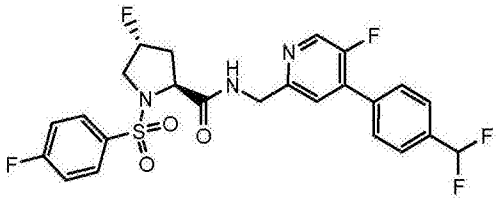
唑-1-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1930] 

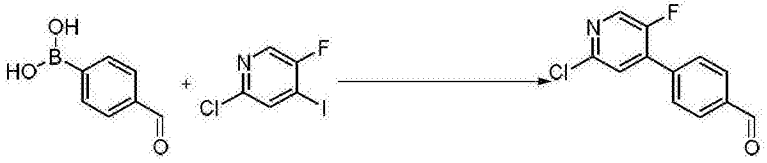
[1931] 标题化合物的制备按照与实施例86相同的一般步骤。

[1932] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.95-8.89(t,J=6.1Hz,1H),8.75-8.71(dq,J=2.7,1.0Hz,1H),8.02-7.94(m,2H),7.74-7.65(m,2H),7.50-7.41(m,2H),7.28-7.19(ddd,J=9.6,2.3,1.4Hz,1H),7.10-7.07(m,1H),5.30-5.08(d,J=52.4Hz,1H),4.53-4.36(m,2H),4.22-4.13(dd,J=9.8,7.2Hz,1H),3.75-3.57(m,2H),2.46-2.29(td,J=16.3,7.2Hz,1H),2.18-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:533.11[M+H]+

[1933] 实施例88:(2S,4R)-N-[[4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

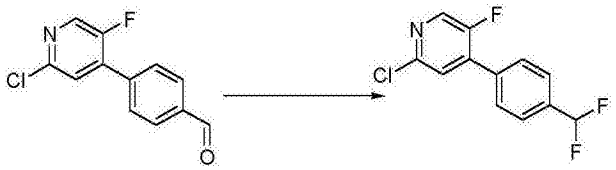
[1934] 

[1935] 步骤1:4-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)苯甲醛的制备

[1936] 

[1937] 将(4-甲酰基苯基)硼酸(500mg,3.33mmol,1.00当量),2-氯-5-氟-4-碘吡啶(575mg,2.23mmol,0.70当量),Pd(dppf)Cl_2(80mg,0.11mmol),碳酸钾(930mg,6.73mmol,2.00当量),和1,4-二噁烷(15mL)/水(1.5mL)的混合物在75℃在氮下搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱。这得到标题化合物(520mg,66%),为灰白色固体。

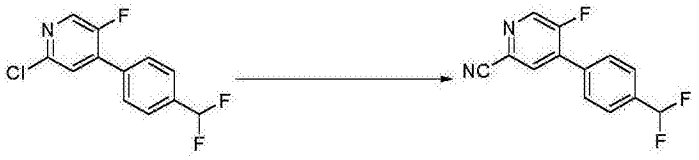
[1938] 步骤2:2-氯-4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶的制备

[1939] 

[1940] 在-78℃在氮下将DAST(3.56g,22.09mmol,10.00当量)逐滴加入至4-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)苯甲醛(520mg,2.21mmol,1.00当量)在二氯甲烷(130mL)中的混合物中。将得到的溶液在室温搅拌12h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,饱和碳酸氢钠溶液洗涤

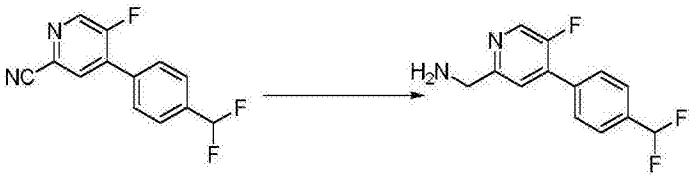
并随后用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱，提供标题化合物(500mg，88％)，为白色固体。

[1941] 步骤3：4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲腈的制备

[1942] 

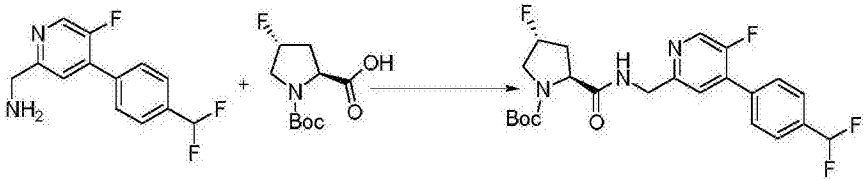
[1943] 将2-氯-4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶(500mg，1.94mmol，1.00当量)，$Zn(CN)_2$(272mg，2.32mmol，1.20当量)，$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(200mg，0.19mmol，0.10当量)，和dppf(214mg，0.39mmol，0.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(16mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌1.5h。将残留物用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱。这得到标题化合物(440mg，91％)，为浅黄色固体。

[1944] 步骤4：[4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲胺的制备

[1945] 

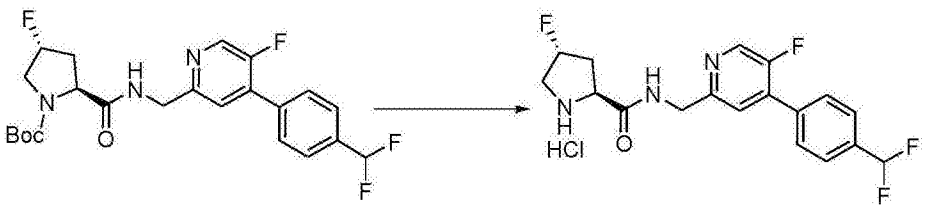
[1946] 将4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-甲腈(440mg，1.77mmol，1.00当量)，甲醇(40mL)，和碳载钯(400mg，3.76mmol，2.10当量)的混合物在室温在氢下搅拌2h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(420mg，94％)，为灰白色固体。

[1947] 步骤5：(2S,4R)-2-[([4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1948] 

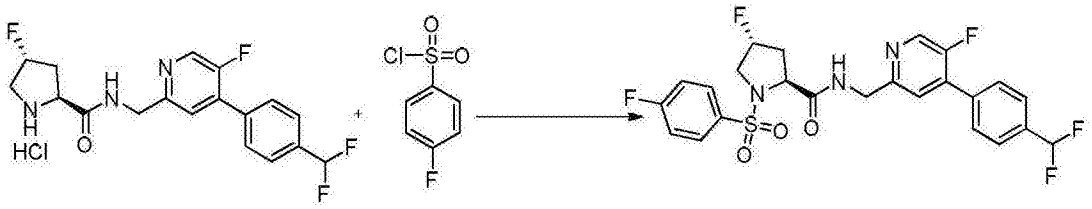
[1949] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(92mg，0.39mmol，1.00当量)，N,N-二甲基甲酰胺(20mL)，DIEA(154mg，1.19mmol，3.00当量)，HATU(226mg，0.59mmol，1.50当量)，和[4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲胺(100mg，0.40mmol，1.00当量)的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱。这得到标题化合物(120mg，65％)，为灰白色固体。

[1950] 步骤6：(2S,4R)-N-([4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1951] 

[1952] 将(2S,4R)-2-[([4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(138mg,0.30mmol,1.00当量)和HCl(5ml的二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌1h。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(120mg,粗制),为灰白色固体。

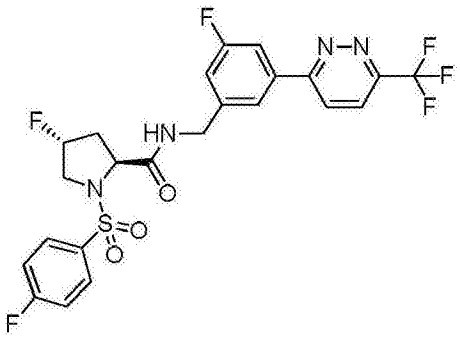
[1953] 步骤7:(2S,4R)-N-[[4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1954] 

[1955] 将(2S,4R)-N-([4-[4-(二氟甲基)苯基]-5-氟吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(120mg,0.33mmol,1.00当量),二氯甲烷(10mL),TEA(99mg,0.98mmol,3.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(64mg,0.33mmol,1.00当量)的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:2)洗脱,提供标题化合物(41.4mg,24%),为灰白色固体。

[1956] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.01-8.99(m,1H),8.64(s,1H),8.00-7.98(m,2H),7.98-7.97(m,2H),7.81-7.70(m,3H),7.69-7.67(m,2H),7.48-7.43(m,3H),5.28-5.10(d,J=27Hz,1H),4.50-4.46(m,2H),4.20-4.17(m,1H),3.72-3.59(m,2H),2.46-2.35(m,1H),2.27-2.02(m,1H)。

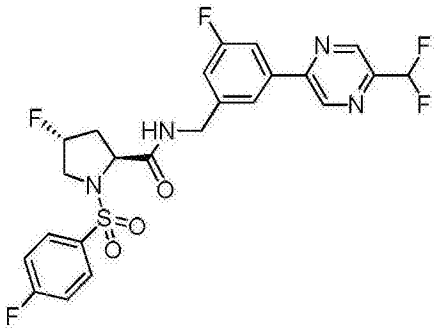
[1957] 实施例89:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1958] 

[1959] 使用与实施例91相同的一般步骤制备标题化合物。

[1960] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.97-8.90(t,J=6.0Hz,1H),8.59-8.55(m,1H),8.41-8.37(d,J=9.0Hz,1H),8.09-8.04(t,J=1.5Hz,1H),8.01-7.94(m,3H),7.50-7.39(m,3H),5.29-5.10(d,J=52.4Hz,1H),4.57-4.42(m,2H),4.22-4.14(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.74-3.58(m,2H),2.44-2.30(m,1H),2.20-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:545.2[M+H]+

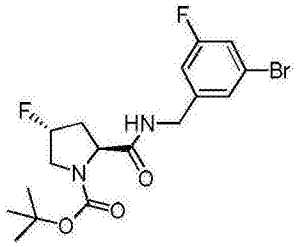
[1961] 实施例90:(2S,4R)-N-[[3-[5-(二氟甲基)吡嗪-2-基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1962] 

[1963] 使用与实施例91相同的一般步骤制备标题化合物。

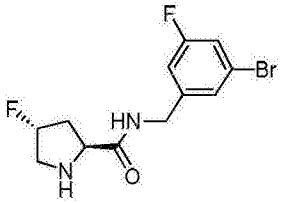
[1964] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.43-9.40(d,J=1.4Hz,1H),9.06-9.02(d,J=1.3Hz,1H),8.96-8.89(t,J=6.1Hz,1H),8.06-8.02(t,J=1.5Hz,1H),8.01-7.95(m,2H),7.95-7.88(dt,J=9.8,2.0Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),7.40-7.33(dd,J=9.7,2.1Hz,1H),7.32-7.03(t,J=54.2Hz,1H),5.30-5.09(d,J=52.4Hz,1H),4.55-4.40(m,2H),4.24-4.14(dd,J=9.8,7.2Hz,1H),3.76-3.71(q,J=2.0,1.5Hz,1H),3.70-3.57(m,1H),2.43-2.29(dt,J=16.5,7.9Hz,1H),2.20-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:527.2[M+H]+

[1965] 实施例91:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[1966] 

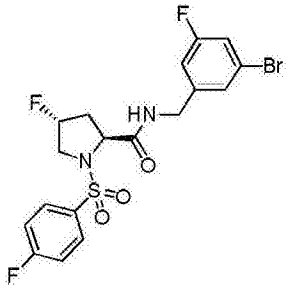
[1967] (2S,4R)-2-((3-溴-5-氟苄基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1968] 向(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(A,2000mg,8.6mmol)和(3-溴-5-氟-苯基)甲胺(1.9g,9.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(34ml)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(2.2mL,13mmol)和HATU(4.0g,10mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并经旋转蒸发浓缩。将粗产物通过急骤色谱(EtOAc/庚烷_以50%EtOAc洗脱)纯化,得到3.24g,90%产率。LCMS(ESI)m/z:419.1[M+H]+

[1969] 

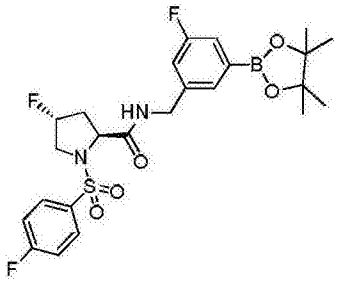
[1970] (2S,4R)-N-(3-溴-5-氟苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺

[1971] 向(2S,4R)-2-[(3-溴-5-氟-苯基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(820mg,1.956mmol)在1,4-二噁烷(6.519mL)中的溶液中加入1,4-二噁烷(4.9mL,19.56mmol)中的盐酸(4mol/L)。将反应混合物在室温搅拌6h。将反应物浓缩,并进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:318.9[M+H]+

[1972] 

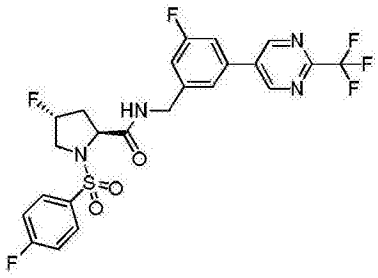
[1973] (2S,4R)-N-(3-溴-5-氟苄基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1974] 向(2S,4R)-N-[(3-溴-5-氟-苯基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(624mg,1.9553mmol)在二氯甲烷(39mL)中的溶液中加入三乙胺(5.45mL,39.11mmol),然后加入4-氟苯磺酰氯(571.0mg,2.933mmol)。将反应物在室温搅拌2h。将反应物用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并经旋转蒸发浓缩。将粗产物通过急骤色谱(EtOAc/庚烷_以65%EtOAc洗脱)纯化,得到933.4mg,89.46%产率。LCMS(ESI)m/z:477.0[M+H]+

[1975] 

[1976] (2S,4R)-4-氟-N-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[1977] 向(2S,4R)-N-[(3-溴-5-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(205mg,0.4295mmol)和双(频哪醇合)二硼(166.9mg,0.6442mmol)在1,4-二噁烷(8.60mL,100.6mmol)中的溶液中加入乙酸钾(126.5mg,0.0805mL,1.288mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(31.74mg,0.04295mmol)。将反应混合物脱气然后在85℃加热18h。将反应物经C盐过滤。将粗品浓缩并进行下一步骤。LCMS(ESI)m/z:525.1[M+H]+

[1978] 

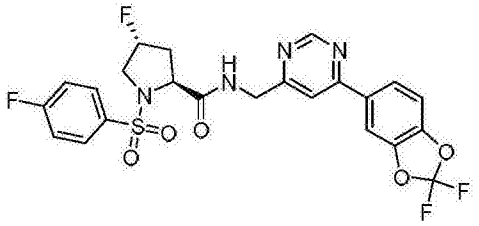
[1979] (2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1980] 将(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(225mg,0.4291mmol),5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(153.9mg,0.6442mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(31.74mg,0.04295mmol)和碳酸铯(279.9mg,0.8590mmol)在水(2.0mL)和乙腈(4.0mL)中的溶液脱气。将反应混合物在95℃加热2h。将反应物经C盐过滤。将粗产物通过急骤色谱(EtOAc/Hep_以

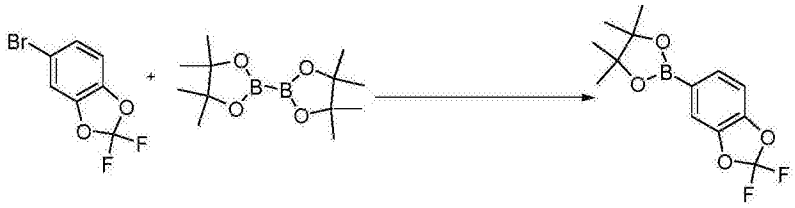
70%EtOAc洗脱)纯化,然后进行rHPLC,得到111.2mg,47.55%产率。

[1981] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.46-9.37(s,2H),8.98-8.89(t,J=6.0Hz,1H),8.03-7.94(m,2H),7.77-7.70(m,2H),7.51-7.42(m,2H),7.40-7.31(m,1H),5.31-5.09(m,1H),4.56-4.37(m,2H),4.23-4.13(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.77-3.55(m,2H),2.47-2.29(m,1H),2.20-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:545.2[M+H]+

[1982] 实施例92:(2S,4R)-N-[[6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

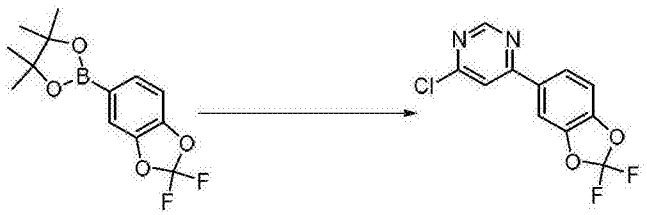
[1983] 

[1984] 步骤1:2-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷的制备

[1985] 

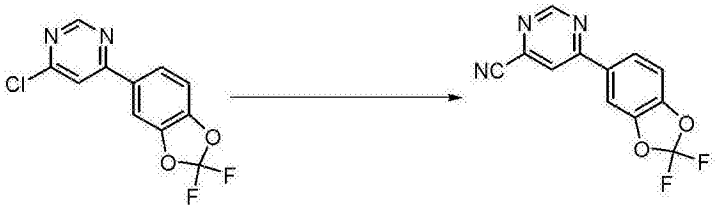
[1986] 将5-溴-2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(1g,4.22mmol,1.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.2g,4.73mmol,1.10当量),Pd(dppf)Cl_2(300mg,0.41mmol,0.10当量),和AcOK(800mg,8.15mmol,2.00当量)在二噁烷(20mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱,提供标题化合物(900mg,75%),为黄色油状物。

[1987] 步骤2:4-氯-6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶的制备

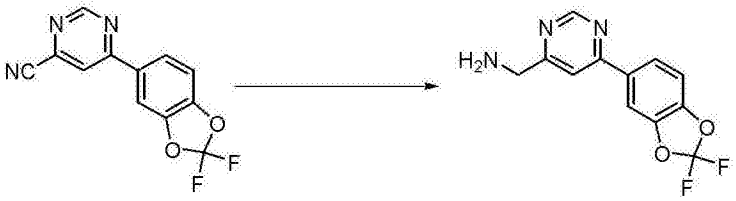
[1988] 

[1989] 将2-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(800mg,2.82mmol,1.00当量),4,6-二氯嘧啶(640mg,4.30mmol,1.50当量),碳酸钾(776mg,5.61mmol,2.00当量),和Pd$(PPh_3)_4$(328mg,0.28mmol,0.10当量)在二噁烷(15mL)/水(3mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:6)洗脱,提供标题化合物(570mg,75%),为白色固体。

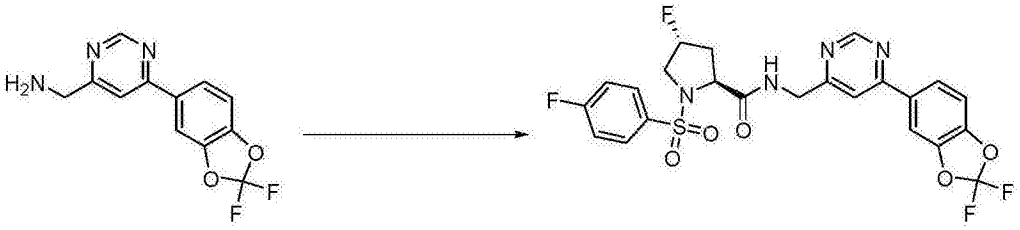
[1990] 步骤3:6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-甲腈的制备

[1991] 

[1992] 将4-氯-6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶(500mg,1.85mmol,1.00当量),Pd(PPh3)4(180mg,0.16mmol,0.10当量),和Zn(CN)2(330mg,2.81mmol,1.50当量)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液在100℃搅拌1h。将反应混合物用100ml的乙酸乙酯稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:6)洗脱。这得到标题化合物(360mg,75%),为白色固体。步骤4:[6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基]甲胺的制备

[1993] 

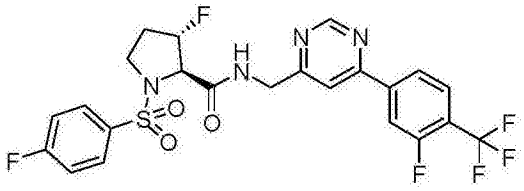
[1994] 将6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-甲腈(340mg,1.30mmol,1.00当量),碳载钯(100mg,0.94mmol,1.00当量),和氯化氢(2滴)在甲醇(80mL)中的混合物在室温在氢下搅拌5min。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用DCM:MeOH(100:5)洗脱,提供标题化合物(220mg,64%),为白色固体。步骤5:(2S,4R)-N-[[6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1995] 

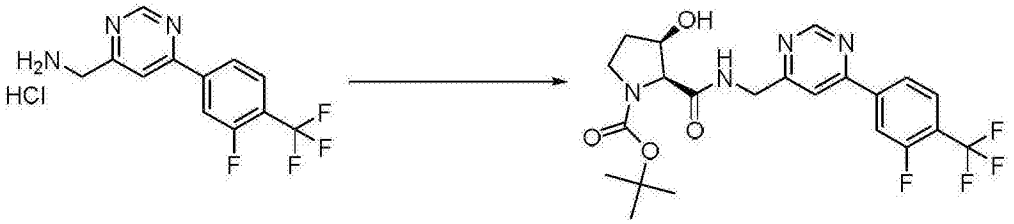
[1996] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(110mg,0.38mmol,1.0当量),HATU(172mg,0.45mmol,1.2当量),和DIEA(200mg,1.55mmol,2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在室温搅拌10min。然后加入[6-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-基]甲胺(100mg,0.38mmol,1.0当量)并将得到的溶液在室温搅拌另外3h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯洗脱,提供标题化合物(43.2mg,21%),为白色固体。

[1997] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ9.20(s,1H),8.06-8.02(m,3H),7.96-7.92(m,2H),7.80(s,1H),7.28-7.23(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),5.15-5.02(d,J=51.2Hz,1H),4.95-4.92(m,1H),4.66-4.62(m,1H),4.29(t,J=8.4Hz,1H),3.88-3.72(m,2H),2.59-2.53(m,1H),2.34-2.17(m,1H)。

[1998] 实施例93:(2R,3S)-3-氟-N-((6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

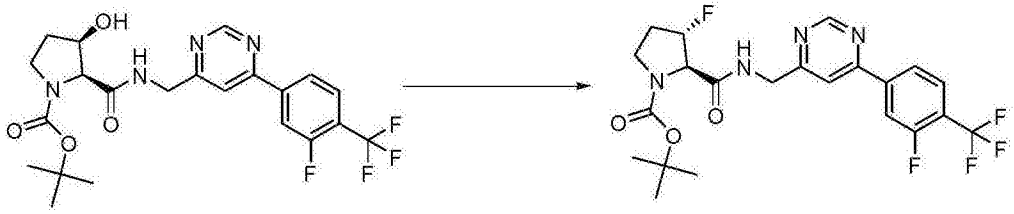
[1999] 

[2000] 步骤1：(2S,3R)-2-((6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2001] 

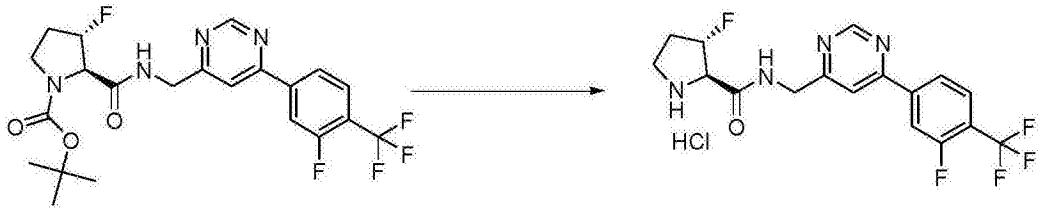
[2002] 将(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(209mg,0.90mmol,1.00当量),[6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(280mg,0.91mmol,1.00当量),HATU(414mg,1.09mmol,1.20当量),和DIEA(351mg,2.72mmol,3.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温搅拌6h。然后将反应物用水猝灭。将得到的溶液用2x50mL的乙酸乙酯萃取并将有机层合并,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱。这得到标题化合物(270mg,62%),为灰白色固体。

[2003] 步骤2：(2R,3S)-3-氟-2-((6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2004] 

[2005] 在0℃在氮下将DAST(36.6mg,0.23mmol,2.20当量)缓慢加入(2S,3R)-2-[([6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.10mmol,1.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将得到的溶液在0℃在水/冰浴中搅拌10min。然后将反应物用冰水猝灭,用2x50mL的二氯甲烷萃取,用2x10mL的饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(3:1)洗脱,提供标题化合物57mg(粗制),为棕色固体

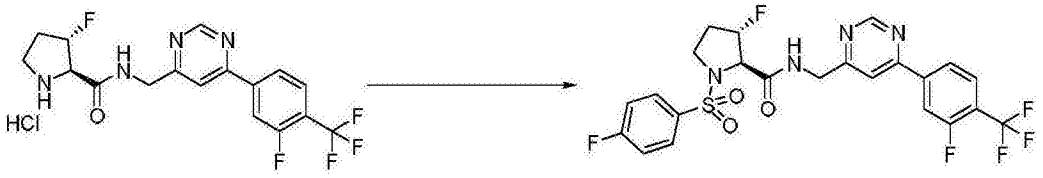
[2006] 步骤3：(2R,3S)-3-氟-N-((6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[2007] 

[2008] 将(2R,3S)-3-氟-2-[([6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(57mg,0.12mmol,1.00当量)和饱和氯化氢在1,4-二噁烷(5mL)中的

溶液在室温搅拌14h。将得到的混合物在真空下浓缩。这得到标题化合物(44mg,89%),为棕色固体。

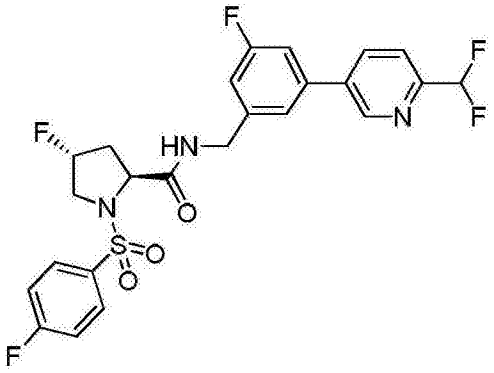
[2009] 步骤4:(2R,3S)-3-氟-N-((6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2010] 

[2011] 将4-氟苯-1-磺酰氯(24mg,0.12mmol,1.20当量),(2R,3S)-3-氟-N-([6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(44mg,0.10mmol,1.00当量),和TEA(31.5mg,0.31mmol,3.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌14h。将反应混合物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(3:1)洗脱,提供标题化合物(21.4mg,38%),为白色固体。

[2012] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.25(s,1H),8.10-8.06(t,J=8.5Hz,2H),7.94-7.91(m,3H),7.78-7.72(m,2H),7.31-7.26(m,2H),5.38-5.25(d,J=50.8Hz,1H),4.93-4.91(m,1H),4.58-4.53(m,1H),4.43-4.37(d,J=22.0Hz,1H),3.83(t,J=8.8Hz,1H),3.35-3.28(m,1H),2.23-2.03(m,2H)。

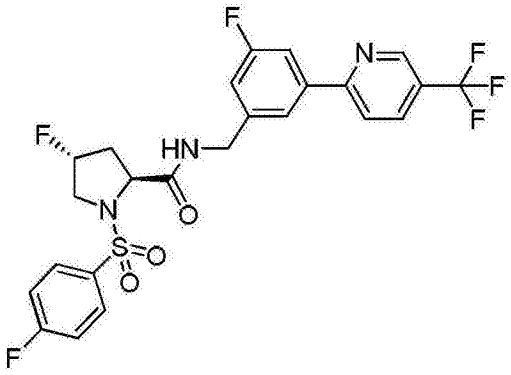
[2013] 实施例94:(2S,4R)-N-[[3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-5-氟-苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2014] 

[2015] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[2016] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.07-9.04(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.93-8.87(t,J=6.0Hz,1H),8.35-8.30(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),8.02-7.94(m,2H),7.80-7.75(m,1H),7.65-7.62(t,J=1.5Hz,1H),7.62-7.56(ddd,J=10.0,2.5,1.6Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.30-7.23(ddd,J=9.8,2.4,1.5Hz,1H),7.17-6.86(t,J=54.9Hz,1H),5.30-5.10(d,J=52.7Hz,1H),4.54-4.37(m,2H),4.23-4.13(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.76-3.56(m,2H),2.46-2.30(m,1H),2.20-1.99(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:526.12[M+H]+

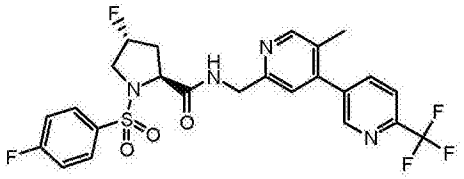
[2017] 实施例95:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2018] 

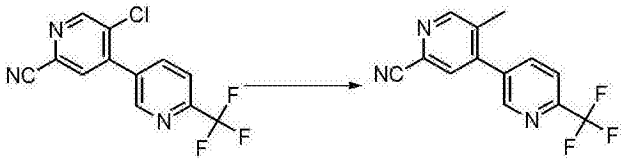
[2019] 标题化合物的制备按照与实施例91相同的一般步骤。

[2020] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.09-9.03(dt,J=1.9,0.9Hz,1H),8.95-8.87(t,J=6.0Hz,1H),8.35-8.29(m,1H),8.28-8.23(m,1H),8.03-7.93(m,3H),7.91-7.83(ddd,J=10.2,2.6,1.6Hz,1H),7.51-7.41(m,2H),7.36-7.28(ddd,J=9.5,2.4,1.3Hz,1H),5.31-5.10(d,J=52.5Hz,1H),4.54-4.39(m,2H),4.23-4.13(dd,J=9.8,7.1Hz,1H),3.79-3.57(m,2H),2.46-2.29(td,J=16.5,15.8,7.1Hz,1H),2.19-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:544.11[M+H]+

[2021] 实施例96:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

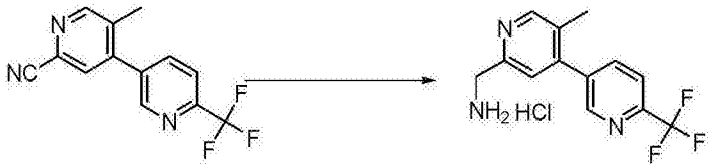
[2022] 

[2023] 步骤1:5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2024] 

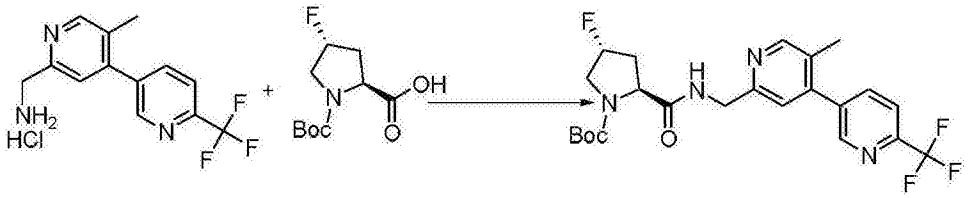
[2025] 将二噁烷(50mL)中的5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(1.08g,3.81mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2(560mg,0.77mmol,0.20当量),和Zn$(CH_3)_2$(4.2mL,5.72mmol,1.30当量)的混合物在65℃在氮下搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(15:100)洗脱。这得到标题化合物(292mg,29%),为黄色油状物。

[2026] 步骤2:[5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[2027] 

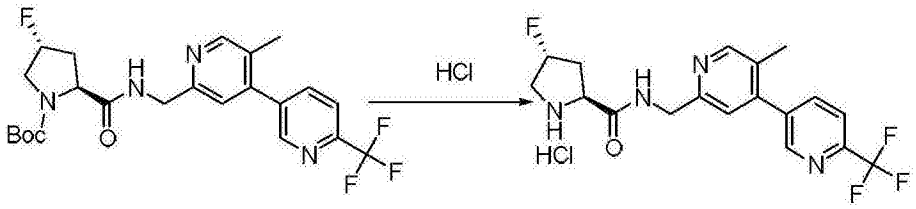
[2028] 将甲醇(40mL)中的5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(280mg,1.06mmol,1.00当量),碳载钯(50mg,0.47mmol,0.40当量),和浓氯化氢(1mL)的混合物在室温在氢下搅拌10min。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(263mg,

81%),为灰白色固体。步骤3:(2S,4R)-4-氟-2-[([5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

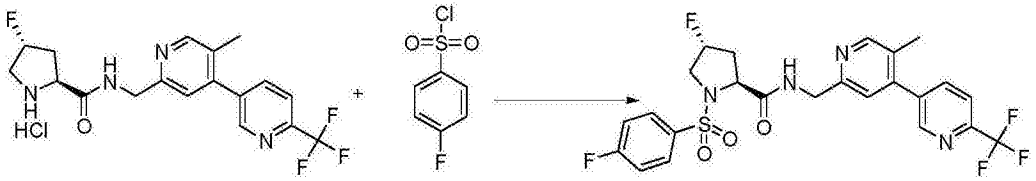
[2029] 

[2030] 将N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的[5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(260mg,0.86mmol,1.00当量),(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(200mg,0.86mmol,1.00当量),DIEA(1.11g,8.59mmol,10.00当量),和HATU(392mg,1.03mmol,1.20当量)的混合物在室温搅拌2h。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(100:5)洗脱,提供标题化合物(380mg,92%),为棕色油状物。

[2031] 步骤4:2S,4R)-4-氟-N-([5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[2032] 

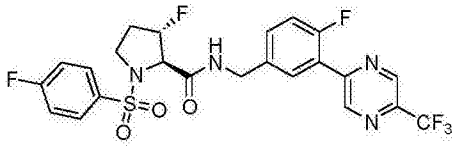
[2033] 将(2S,4R)-4-氟-2-[([5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(380mg,0.79mmol,1.00当量)在HCl(50mL的1,4-二噁烷中的饱和溶液)中的溶液在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(285mg,86%),为浅棕色固体。步骤5:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2034] 

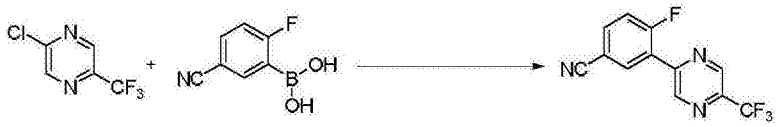
[2035] 将二氯甲烷(20mL)中的(2S,4R)-4-氟-N-([5-甲基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(285mg,0.680mmol,1.000当量),TEA(687mg,6.789mmol,10.000当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(200mg,1.028mmol,1.500当量)的混合物在室温搅拌2h。将得到的溶液用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(100:10)洗脱。这得到标题化合物(71.6mg,19%),为白色固体。

[2036] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.92-8.83(m,2H),8.52(s,1H),8.18-8.16(m,1H),8.01-7.91(m,3H),7.45-7.40(m,3H),5.27-5.01(d,J=52.2Hz,1H),4.47-4.44(m,2H),4.23-4.17(m,1H),3.67-3.57(m,2H),2.44-2.41(m,1H),2.38-2.14(m,3H),2.07-2.00(m,1H)。

[2037] 实施例97:(2R,3S)-3-氟-N-([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2038] 

[2039] 步骤1:4-氟-3-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)苄腈的制备

[2040] 

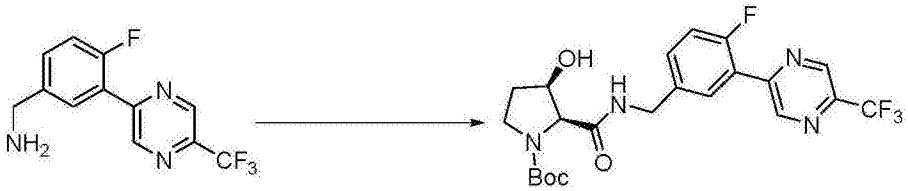
[2041] 将(5-氰基-2-氟苯基)硼酸(91mg,0.55mmol,1.00当量),2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(100mg,0.55mmol,1.00当量),$Pd(PPh_3)_4$(63mg,0.05mmol,0.10当量),和碳酸钾(152mg,1.10mmol,2.00当量)在1,4-二噁烷(2mL)/水(0.4mL)中的混合物在95℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(110mg),为浅黄色固体

[2042] 步骤2:[4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲胺的制备

[2043] 

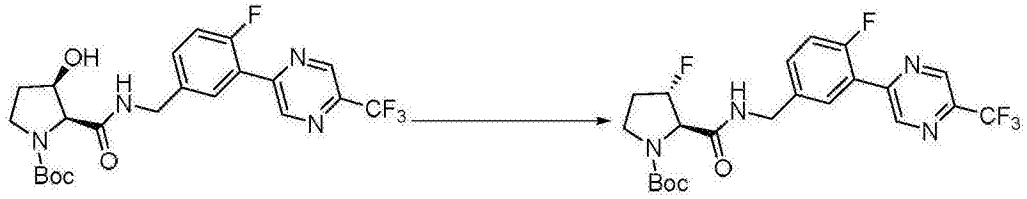
[2044] 将4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苄腈(200mg,0.75mmol,1.0当量),碳载钯(50mg,0.47mmol,1.00当量),和HCl(浓的)(1滴)在甲醇(20mL)中的混合物在室温在氢下搅拌20min。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(95mg,47%),为棕色固体。

[2045] 步骤3:(2S,3R)-2-[([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2046] 

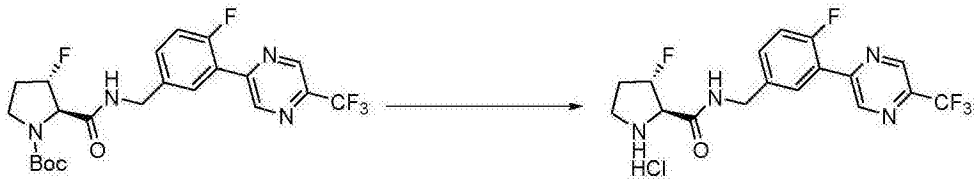
[2047] 将(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(90mg,0.39mmol,1.00当量),DIEA(226mg,1.75mmol,2.00当量),和HATU(160mg,0.42mmol,1.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌10min。然后将[4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲胺(95mg,0.35mmol,1.00当量)加入至反应混合物中。将得到的溶液在室温搅拌过夜。将反应溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(160mg,85%),为浅黄色固体。

[2048] 步骤4:(2R,3S)-3-氟-2-[([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2049] 

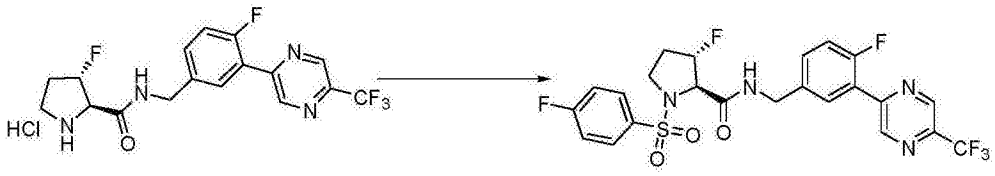
[2050] 在0℃将DAST(220mg,1.36mmol,3.00当量)逐滴加入至(2S,3R)-2-[([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(220mg,0.45mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌5h并用$NaHCO_3$猝灭。将反应溶液用100mL的乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(65mg,29%),为无色油状物。

[2051] 步骤5:(2R,3S)-3-氟-N-([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[2052] 

[2053] 将(2R,3S)-3-氟-2-[([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65mg,0.13mmol,1.00当量)和二噁烷(6mL)中的饱和氯化氢的溶液在室温搅拌过夜并在真空下浓缩。这得到标题化合物(60mg),为棕色固体。

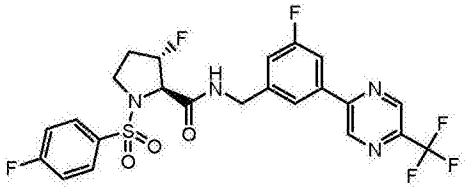
[2054] 步骤6:(2R,3S)-3-氟-N-([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2055] 

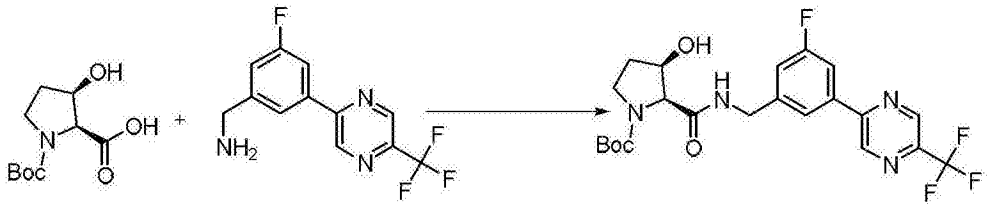
[2056] 将(2R,3S)-3-氟-N-([4-氟-3-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(60mg,0.14mmol,1.00当量),TEA(42mg,0.42mmol,3.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(30mg,0.15mmol,1.10当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌3h。用50mL的DCM稀释,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱。这得到标题化合物(23.7mg,31%),为白色固体。

[2057] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.23(s,1H),9.02(s,1H),8.01(dd,J=7.2Hz,J=2.4Hz,1H),7.87-7.85(m,2H),7.49-7.46(m,2H),7.27-7.22(m,3H),5.44-5.31(dd,J=50.4Hz,J=2.4Hz,1H),4.63-4.49(m,2H),4.34-4.29(d,J=22.0Hz,2H),3.74(t,J=9.2Hz,1H),3.32-3.26(m,1H),2.16-1.90(m,2H)。

[2058] 实施例98:(2R,3S)-3-氟-N-([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2059] 

[2060] 步骤1：(2S,3R)-2-[([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

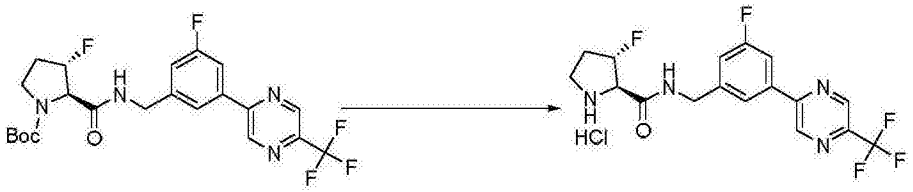
[2061] 

[2062] 将N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(358mg,1.55mmol,1.00当量),[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲胺(420mg,1.55mmol,1.00当量),DIEA(1g,7.74mmol,5.00当量),和HATU(707mg,1.86mmol,1.20当量)的混合物在室温搅拌过夜。然后将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(400mg,53%),为白色固体。

[2063] 步骤2：(2R,3S)-3-氟-2-[([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2064] 

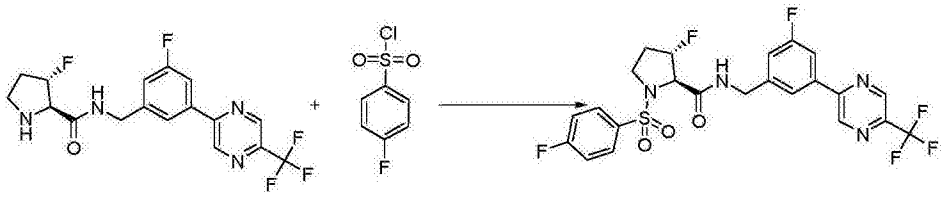
[2065] 在0℃在氮下将DAST(81mg,0.50mmol,1.20当量)逐滴加入至(2S,3R)-2-[([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.41mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中。将得到的溶液在5℃在水/冰浴中搅拌1h。然后将反应物用饱和碳酸氢钠溶液猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(100mg,50%),为无色油状物。步骤3：(2R,3S)-3-氟-N-[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[2066] 

[2067] 将(2R,3S)-3-氟-2-([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.21mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷中的饱和HCl(20mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(75mg,87%),为白色固体。

[2068] 步骤4：(2R,3S)-3-氟-N-([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)-1-

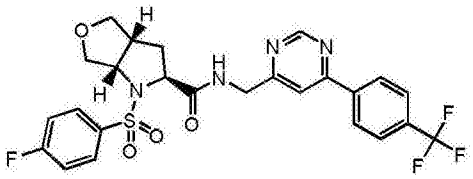
[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2069] 

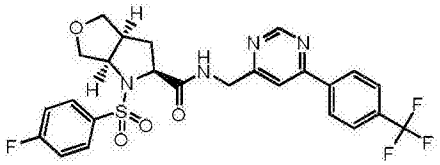
[2070] 将(2R,3S)-3-氟-N-([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(75mg,0.18mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL),TEA(182mg,1.80mmol,10.10当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(53mg,0.27mmol,1.50当量)中的混合物在室温搅拌2h。将得到的溶液用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱,提供标题化合物(32.2mg,33%),为白色固体。

[2071] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),9.26(s,1H),9.08-9.05(m,1H),8.03(s,1H),8.00-7.95(m,3H),7.51-7.47(m,2H),7.39-7.37(m,1H),5.24-5.11(d,J=52.4Hz,1H),4.49-4.46(m,2H),4.39-4.33(m,1H),3.70-3.66(m,1H),3.21-3.14(m,1H),2.16-2.10(m,2H)。

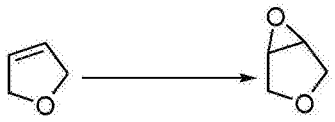
[2072] 实施例99和实施例100:(2S,3aR,6aS)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺

[2073] 

[2074] 和(2S,3aS,6aR)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺的制备。

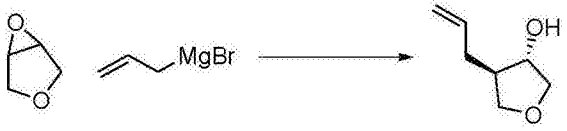
[2075] 

[2076] 步骤1:3,6-二氧杂双环[3.1.0]己烷的制备

[2077] 

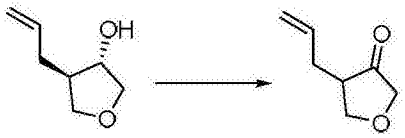
[2078] 在~0℃以多个批次将m-CPBA(88g,509.95mmol,1.20当量)加入至2,5-二氢呋喃(30g,428.02mmol,1.00当量)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中。在室温12h后,将得到的溶液用饱和Na_2SO_3稀释并在室温搅拌0.5h。将得到的混合物用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下在低温浓缩。这得到标题化合物(30g,粗制),为无色油状物

[2079] 步骤2:(3R,4S)-4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-醇的制备

[2080] 

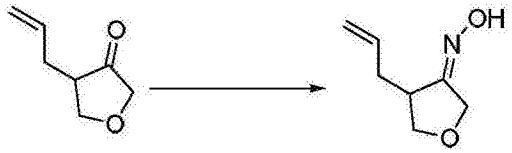
[2081] 在0-5℃在氮下将溴(丙-2-烯-1-基)镁(300mL,2.06mol,2.00当量)逐滴加入至3,6-二氧杂双环[3.1.0]己烷(12.9g,149.84mmol,1.00当量)和CuI(2.85g,14.96mmol,0.10当量)在四氢呋喃(100mL)的混合物中。将得到的溶液在0℃搅拌3h,用NH_4Cl(水性)猝灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:6)洗脱,提供标题化合物(5g,26%),为浅黄色油状物。

[2082] 步骤3:4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-酮的制备

[2083] 

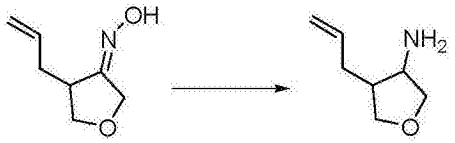
[2084] 将(3S,4R)-4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-醇(3.5g,27.31mmol,1.00当量)和PCC(13g,60.31mmol,2.00当量)在二氯甲烷(160mL)中的混合物在室温搅拌12h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(2.0g,58%),为灰色液体。

[2085] 步骤4:N-[(3Z)-4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-亚基]羟胺的制备

[2086] 

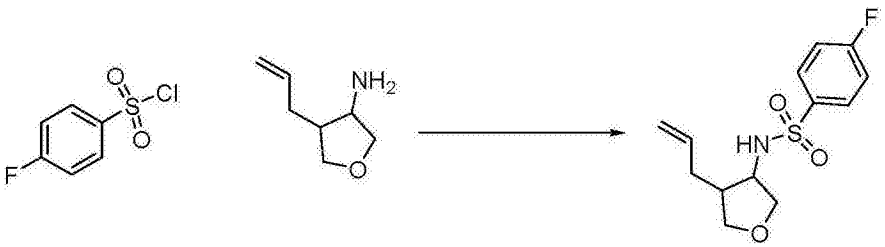
[2087] 将4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-酮(2.25g,17.84mmol,1.00当量),$NH_2OH.HCl$(2.46g,35.40mmol,2.00当量),和吡啶(1.4g,17.48mmol,1.00当量)在乙醇(50mL)中的混合物在室温搅拌1.5h。将得到的混合物在真空下浓缩。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(1.3g,52%),为无色油状物。

[2088] 步骤5:4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-胺的制备

[2089] 

[2090] 在0-5℃在氮下将$LiAlH_4$(1.186g,31.25mmol,3.00当量)分批加入至N-[(3Z)-4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-亚基]羟胺(1.17g,8.29mmol,1.00当量)在四氢呋喃(25mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌1h并在45℃搅拌2h。然后将反应物用Na_2SO_4水溶液猝灭。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.46g,粗制),为无色液体。

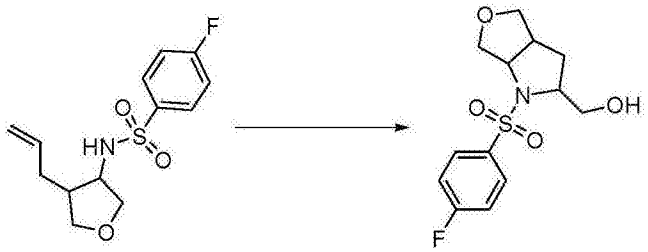
步骤6:4-氟-N-[4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-基]苯-1-磺酰胺的制备

[2091] 

[2092] 将4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-胺(1.35g,10.61mmol,1.00当量),4-氟苯-1-

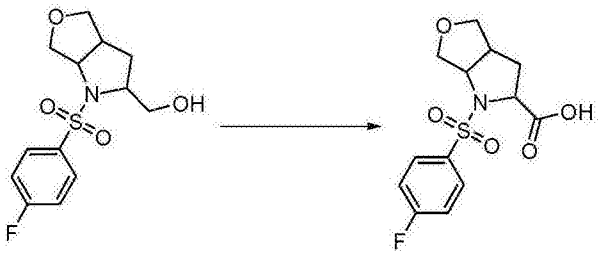
磺酰氯(1.65g,8.48mmol,0.80当量),TEA(2.14g,21.15mmol,2.00当量),和4-二甲基氨基吡啶(50mg,0.41mmol,0.05当量)在四氢呋喃(50mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:9)洗脱,提供标题化合物(1.46g,48%),为橙色油状物。

[2093] 步骤7:[1-[(4-氟苯)磺酰基]-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基]甲醇的制备

[2094] 

[2095] 将4-氟-N-[4-(丙-2-烯-1-基)氧杂环戊烷-3-基]苯-1-磺酰胺(1.57g,5.50mmol,1.00当量),过氧基一硫酸钾(6.77g,11.01mmol,2.00当量),和TsOH(105.8mg,0.61mmol,0.10当量)在水(15mL)/MeCN(30mL)中的混合物在50℃搅拌12h。将反应混合物冷却至室温,用饱和碳酸氢钠猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(700mg,42%),为浅黄色油状物

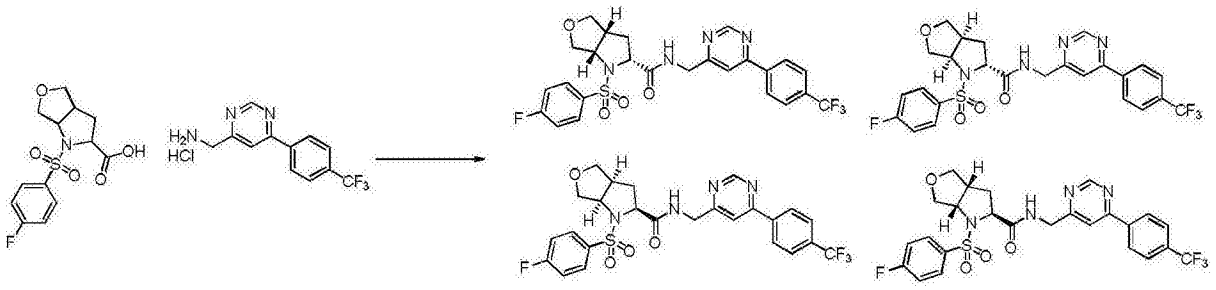
[2096] 步骤8:1-[(4-氟苯)磺酰基]-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酸的制备,为灰白色

[2097] 

[2098] 将[1-[(4-氟苯)磺酰基]-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-基]甲醇(700mg,2.32mmol,1.00当量)在丙酮(40mL)中的溶液与CrO_3(1.163g,11.63mmol,5.00当量)在含有硫酸(1mL)的水(5mL)中的溶液混合。将得到的溶液在室温搅拌2h。然后将反应物用甲醇猝灭。15min后,将混合物倒入200mL盐水中。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(630mg,86%),为灰白色固体。

[2099] 步骤9:(2S,3aR,6aS)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺和(2R,3aS,6aR)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺的制备

[2100]



[2101] 将1-[(4-氟苯)磺酰基]-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酸(600mg,1.90mmol,1.00当量),HATU(794.2mg,2.09mmol,1.10当量),DIEA(735.3mg,5.69mmol,3.00当量),和[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(550mg,1.90mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。将混合物通过Chiral-Prep-HPLC分离,提供(2S,3aR,6aS)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺(47.9mg,5%),为白色固体。t_R=4.84min(修复IA(CHIRALPAK IA),0.46x10cm,5μm,Hex(0.1%TEA):EtOH=50:50,1.0ml/min)。

[2102] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.26(s,1H),8.28-8.26(d,J=6Hz,2H),7.89-7.84(m,3H),7.77-7.74(d,J=9Hz,2H),7.26-7.11(m,3H),4.68-4.60(m,2H),4.55-4.50(m,2H),4.10-4.06(m,1H),3.73-3.70(m,1H),3.61-3.54(m,2H),3.29-3.19(m,1H),2.42-2.29(m,1H),2.12-2.02(m,1H)。

[2103] 还分离了(2R,3aS,6aR)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺(51.5mg,5%),为白色固体。t_R=12.96min(Lux Cellulose-4,0.46x15cm,5μm,Hex(0.1%TEA):EtOH=50:50,1.0ml/min)。

[2104] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.24(s,1H),8.36-8.34(d,J=9Hz,2H),8.05(s,1H),7.96-7.91(m,2H),7.87-7.83(b,1H),7.76-7.73(d,J=9Hz,2H),7.33-7.26(m,2H),4.85-4.64(m,2H),4.42-4.38(d,J=12Hz,1H),4.33-4.27(m,2H),3.74-3.67(m,2H),2.88-2.79(m,1H),2.36-2.31(m,1H),1.94-1.83(m,1H)。

[2105] 分离(2S,3aS,6aR)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺(36mg,3%),为白色固体。t_R=3.27min(修复IA(CHIRALPAK IA),0.46x10cm,5μm,Hex(0.1%TEA):EtOH=50:50,1.0ml/min)。

[2106] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.25(s,1H),8.28-8.26(d,J=6Hz,2H),7.89-7.84(m,3H),7.77-7.74(d,J=9Hz,2H),7.26-7.12(m,3H),4.62-4.61(m,2H),4.56-4.50(m,2H),4.10-4.06(m,1H),3.73-3.70(m,1H),3.58-3.53(m,2H),3.29-3.19(m,1H),2.35-2.28(m,1H),2.12-2.02(m,1H)。

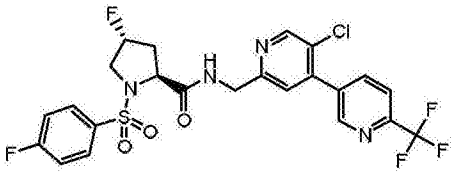
[2107] 分离(2R,3aR,6aS)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯-2-甲酰胺(34.3mg,3%),为白色固体。t_R=6.60min(Lux纤维素-4,0.46x15cm,5μm,Hex(0.1%TEA):EtOH=50:50,1.0ml/min)。

[2108] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.24(s,1H),8.37-8.34(d,J=8.5Hz,2H),8.04(s,1H),7.96-7.91(q,2H),7.86-7.83(m,1H),7.76-7.73(d,J=9Hz,2H),7.33-7.27(m,2H),4.86-

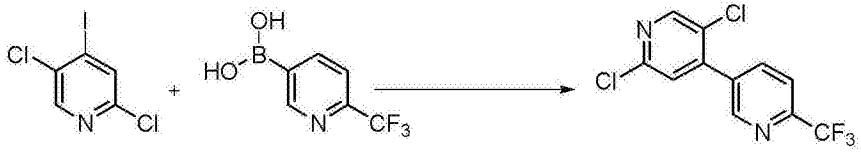
4.64(m,2H),4.42-4.38(d,J=12Hz,1H),4.33-4.27(m,2H),3.74-3.67(m,2H),2.86-2.82(m,1H),2.36-2.31(m,1H),1.94-1.84(m,1H)。

[2109] 对于上述化合物的双环任意地分配立体化学。2-脯氨酸立体化学如所示的。

[2110] 实施例101:(2S,4R)-N-([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

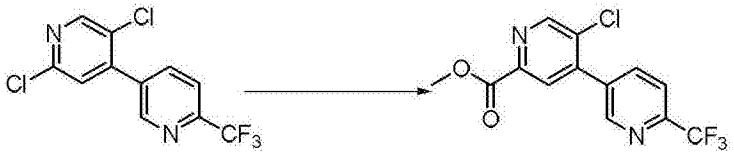
[2111] 

[2112] 步骤1:2,5-二氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶的制备

[2113] 

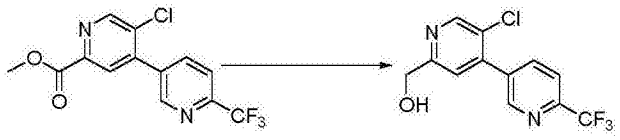
[2114] 将2,5-二氯-4-碘吡啶(10g,36.511mmol,1.00当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(6.7g,35.094mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2(2.67g,3.649mmol,0.10当量),1,4-二噁烷(250mL),碳酸钾(15g,108.534mmol,3.00当量),和水(25mL)的混合物在80℃在氮下搅拌12h。将固体过滤出并将溶液在真空下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱。这得到标题化合物(9.9g,93%),为白色固体。

[2115] 步骤2:5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲酸甲酯的制备

[2116] 

[2117] 将2,5-二氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶(8.8g,30.027mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2(2.2g,3.007mmol,0.10当量),甲醇(120mL),TEA(9.1g,89.930mmol,2.995当量)的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将固体过滤出。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(4.5g,47%),为白色固体。

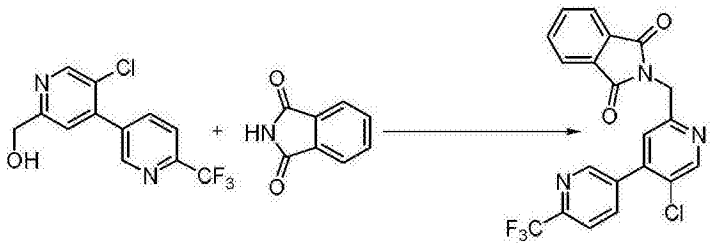
[2118] 步骤3:[5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲醇的制备

[2119] 

[2120] 在-70℃在氮下将DIBAL-H(47.5mL,1M于己烷中,3.00当量)逐滴加入至5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲酸甲酯(5.0g,15.790mmol,1.00当量)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中。将得到的溶液在-70℃搅拌30min。然后在-70℃将反应物用甲醇猝灭并且然后在0℃加入$NaBH_4$(0.9g)。在0℃ 10min后,然后将混合物用1N的HCl在0℃猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化

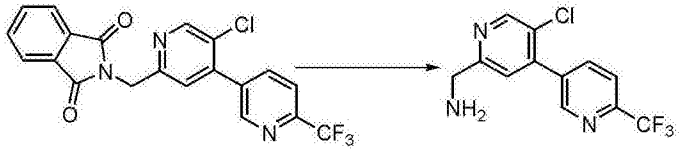
合物(4.2g,92%),为浅黄色固体。

[2121] 步骤4:2-([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

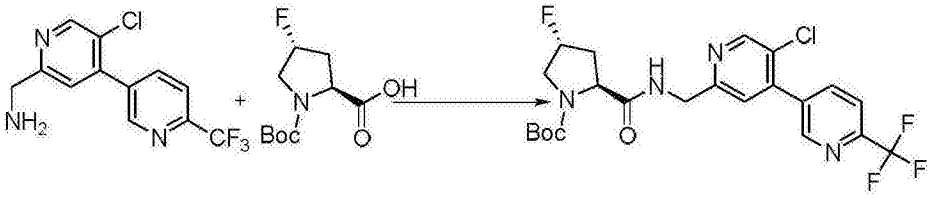
[2122] 

[2123] 在0℃在氮下将DIAD(6.0g,29.672mmol,1.992当量)逐滴加入至[5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲醇(4.3g,14.897mmol,1.000当量),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(4.4g,29.905mmol,2.008当量),和PPh_3(7.8g,29.739mmol,1.996当量)在四氢呋喃(200mL)中的混合物中。在室温12h后,将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(6.0g,96%),为灰白色固体。

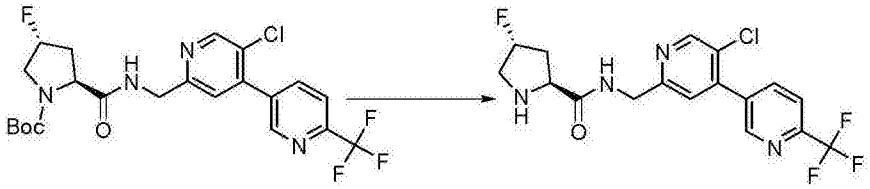
[2124] 步骤5:[5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺的制备

[2125] 

[2126] 将2-([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(6.0g,14.362mmol,1.000当量),甲醇(150mL),和$NH_2NH_2.H_2O$(7.2g,143.826mmol,10.014当量)的混合物在室温搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩并将残留物溶解在乙酸乙酯中。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(7.5g),为浅黄色固体。步骤6:(2S,4R)-2-[([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

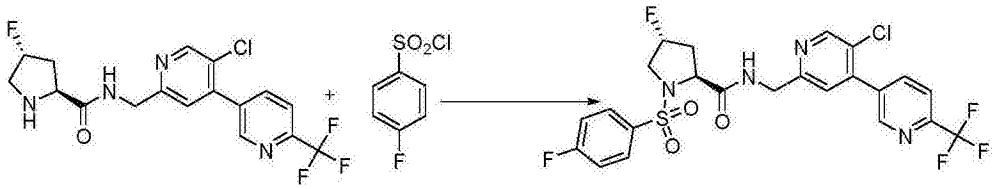
[2127] 

[2128] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(4.1g,17.579mmol,1.00当量),N,N-二甲基甲酰胺(50mL),DIEA(4.5g,34.818mmol,1.98当量),HATU(7.9g,20.777mmol,1.18当量),和[5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(7.5g,26.072mmol,1.48当量)的混合物在室温搅拌1h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(4.5g,51%),为灰白色固体。步骤7:(2S,4R)-N-([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2129] 

[2130] 将(2S,4R)-2-[([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.5g,6.960mmol,1.00当量)在二氯甲烷(100mL)和三氟乙酸(20mL)中的溶液在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在水中。将溶液pH值用饱和碳酸氢钠调节至8。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(2.5g,89%),为灰白色固体。

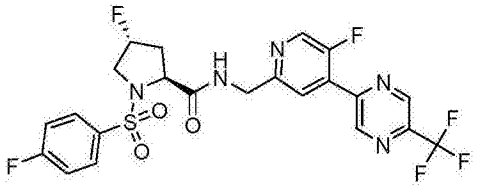
[2131] 步骤8:(2S,4R)-N-([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺

[2132] 

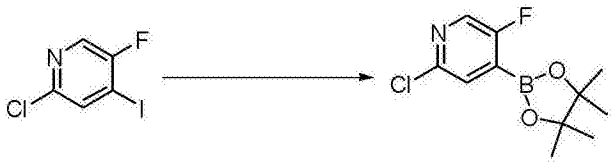
[2133] (2S,4R)-N-([5-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(2.5g,6.207mmol,1.00当量),二氯甲烷(100mL),TEA(1.9g,18.777mmol,3.025当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(1.3g,6.680mmol,1.08当量)的溶液在室温搅拌12h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。将粗产物通过从乙酸乙酯重结晶来纯化,提供标题化合物(2.66g,76%),为白色固体。

[2134] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.89(m,1H),8.69(s,1H),8.08-8.06(m,1H),7.89-7.80(m,3H),7.67-7.64(br,1H),7.47(s,1H),7.28-7.21(m,2H),5.13-5.00(d,J=52Hz,1H),4.86-4.80(m,1H),4.60-4.55(m,1H),4.30-4.26(m,1H),3.94-3.61(m,2H),2.55-2.21(m,2H)。

[2135] 实施例102:(2S,4R)-4-氟-N-([5-氟-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2136] 

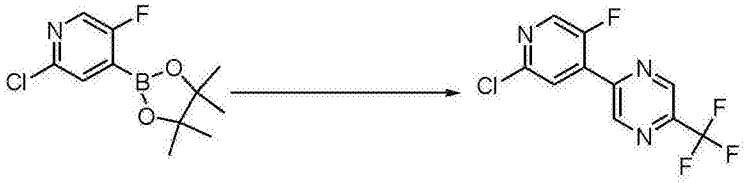
[2137] 步骤1:2-氯-5-氟-4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶的制备

[2138] 

[2139] 将2-氯-5-氟-4-碘吡啶(500mg,1.94mmol,1.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(544mg,2.14mmol,1.10当量),KOAc(572mg,5.83mmol,3.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(142mg,0.19mmol,0.10当量)在1,

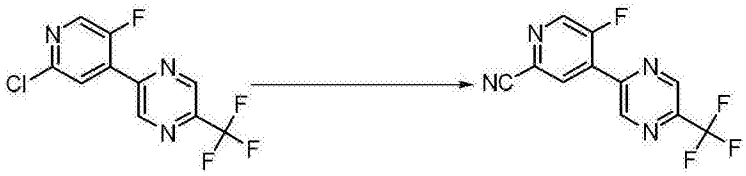
4-二噁烷(4mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌14h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱，提供标题化合物(272mg)，为黄色固体。

[2140] 步骤2:2-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)吡嗪的制备

[2141] 

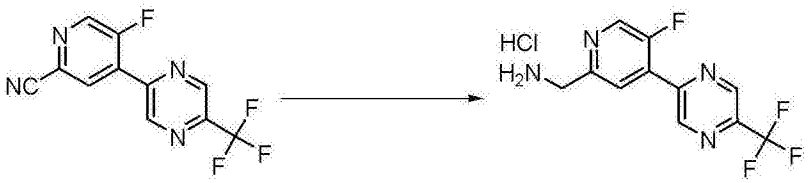
[2142] 将(2-氯-5-氟吡啶-4-基)硼酸(3g,17.11mmol,3.10当量)，2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(1g,5.48mmol,1.00当量)，Pd(dppf)Cl_2(200mg,0.27mmol,0.05当量)，和碳酸钾(2.26g,16.35mmol,3.00当量)在水(2mL)/1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在75℃在氮下搅拌14h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(500mg,33%)，为白色固体。

[2143] 步骤3:5-氟-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2144] 

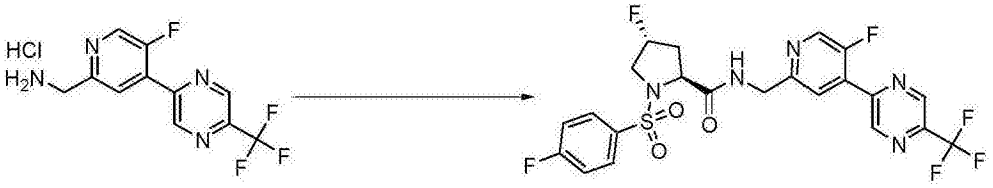
[2145] 将2-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)吡嗪(500mg,1.80mmol,1.00当量)，Zn(CN)$_2$(253mg,2.15mmol,1.20当量)，$Pd_2(dba)_3$.$CHCl_3$(186mg,0.18mmol,0.10当量)，和dppf(200mg,0.36mmol,0.20当量)在10mLN,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氮下在100℃用微波辐射照射1h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱，提供标题化合物(250mg,52%)，为黄色固体。

[2146] 步骤4:[5-氟-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[2147] 

[2148] 将5-氟-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡啶-2-甲腈(200mg,0.75mmol,1.00当量)，碳载钯(50mg)，和氯化氢(0.5mL,浓的)在20mL甲醇中的悬浮液在室温在氢下搅拌1min。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩，提供标题化合物(120mg)，为棕色固体。

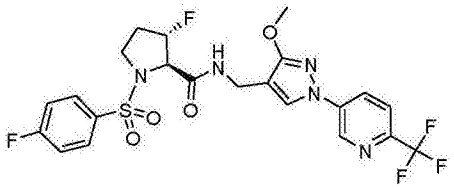
[2149] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-N-([5-氟-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2150] 

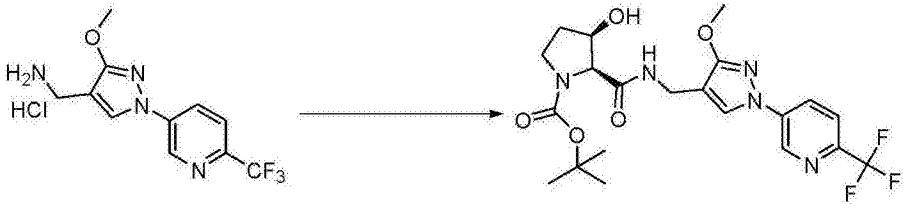
[2151] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(47mg,0.16mmol,1.00当量),[5-氟-4-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(50mg,0.16mmol,1.00当量),HATU(74mg,0.19mmol,1.20当量),和DIEA(63mg,0.49mmol,3.00当量)在3mL的四氢呋喃中的混合物在室温搅拌14h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(19.7mg,22%),为白色固体。

[2152] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.32(s,1H),9.11(s,1H),8.67(s,1H),8.21(s,1H),8.20-7.90(m,3H),7.29-7.20(m,2H),5.13-5.0(d,J=39Hz,1H),4.80-4.76(m,1H),4.28-4.24(t,1H),3.92-3.75(m,2H),2.55-2.45(m,1H),2.39-2.22(m,1H)。

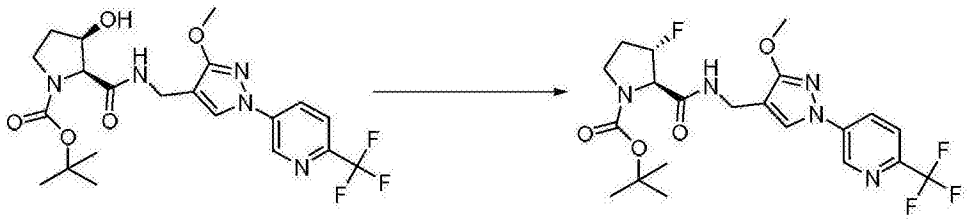
[2153] 实施例103:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((3-甲氧基-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2154] 

[2155] 步骤1:(2S,3S)-3-羟基-2-[([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2156] 

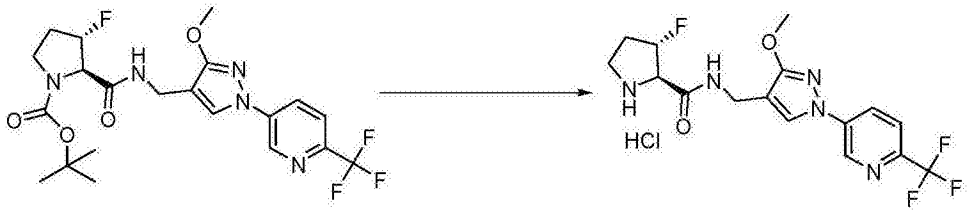
[2157] 将(2S,3S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(108mg,0.47mmol,1.20当量),HATU(222mg,0.58mmol,1.50当量),DIEA(151mg,1.17mmol,3.00当量),和[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺盐酸盐(120mg,0.39mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在室温搅拌3h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱,提供标题化合物(150mg,79%),为浅黄色固体。步骤2:(2R,3S)-3-氟-2-[([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[2158] 

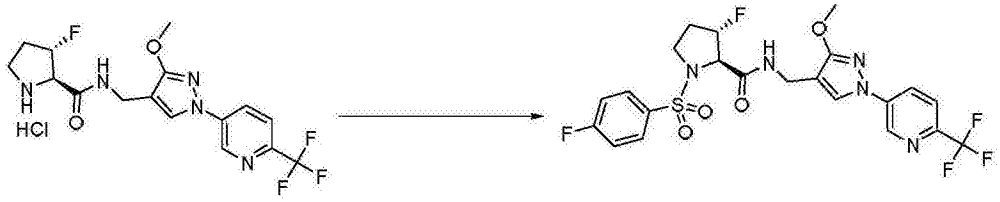
[2159] 在0℃在氮下将DAST(109mg,0.48mmol,3.00当量)逐滴加入至(2S,3R)-3-羟基-2-[([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.23mmol,1.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将得到的溶液在0℃搅拌15min。将反应物用饱和碳酸氢钠猝灭,用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空

下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，提供标题化合物(65mg，59％)，为浅黄色固体。

[2160] 步骤3：(2R,3S)-3-氟-N-([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[2161] 

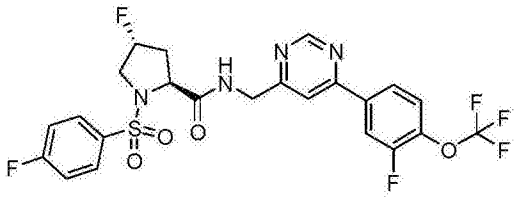
[2162] (2R,3S)-3-氟-2-[([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65mg，0.13mmol，1.00当量)，和1,4-二噁烷(5mL)中的饱和HCl的混合物。将得到的溶液在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩，提供标题化合物(61mg)，为黄色油状物。步骤4：(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((3-甲氧基-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2163] 

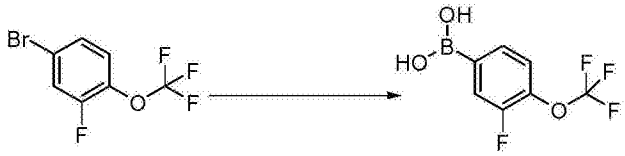
[2164] 将(2R,3S)-3-氟-N-([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(50mg，0.12mmol，1.00当量)，4-氟苯-1-磺酰氯(25mg，0.13mmol，1.10当量)，4-二甲基氨基吡啶(1mg，0.01mmol，0.10当量)，和TEA(30mg，0.30mmol，1.00当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物用二氯甲烷稀释，用水洗涤，用Na_2SO_4干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过HPLC-Prep纯化，提供标题化合物(29.53mg)，为白色固体。

[2165] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H)，8.07-8.05(m,1H)，7.96(s,1H)，7.89-7.86(m,2H)，7.73-7.70(m,1H)，7.52-7.36(m,1H)，7.28-7.23(m,2H)，5.38-5.26(d,J＝50.4Hz，1H)，4.49-4.44(m,1H)，4.32-4.21(m,2H)，4.05(s,3H)，3.77-3.72(m,1H)，3.31-3.24(m,1H)，2.15-1.85(m,2H)。

[2166] 实施例104：(2S,4R)-4-氟-N-([6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

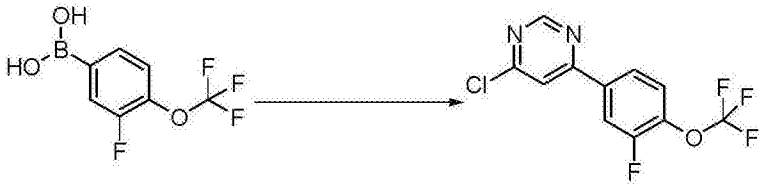
[2167] 

[2168] 步骤1：[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸的制备

[2169] 

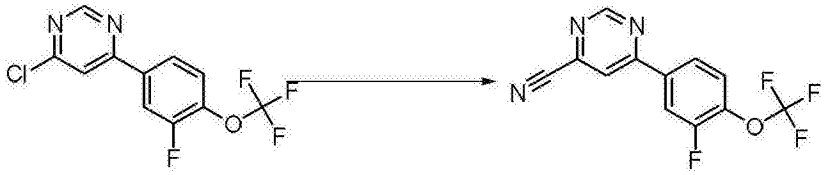
[2170] 在-78℃在氮下将n-BuLi(2.3mL,2.5M于己烷中,1.50当量)逐滴加入至4-溴-2-氟-1-(三氟甲氧基)苯(1g,3.86mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。在-78℃1h后,在-78℃将三(丙-2-基)硼酸酯(1.1g,5.85mmol,1.50当量)逐滴加入。将得到的溶液在室温搅拌14h并用3NNaOH猝灭。将得到的溶液在室温搅拌30min。用3N氯化氢水溶液将溶液的pH值调节至7。将得到的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.6g),为黄色油状物。

[2171] 步骤2:4-氯-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶的制备

[2172] 

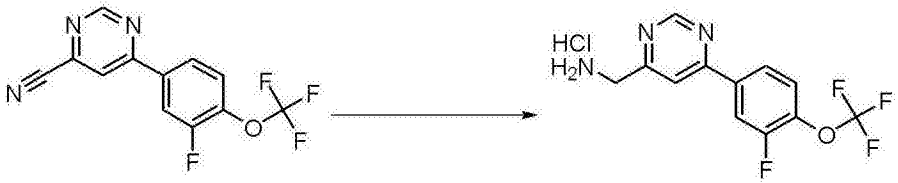
[2173] 将[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(500mg,2.23mmol,1.00当量),4,6-二氯嘧啶(660mg,4.43mmol,2.00当量),Pd(dppf)Cl_2(82mg,0.11mmol,0.05当量),和碳酸钾(616mg,4.46mmol,2.00当量)在水(1mL)/1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在75℃在氮下搅拌14h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(150mg,23%),为白色固体。

[2174] 步骤3:6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈的制备

[2175] 

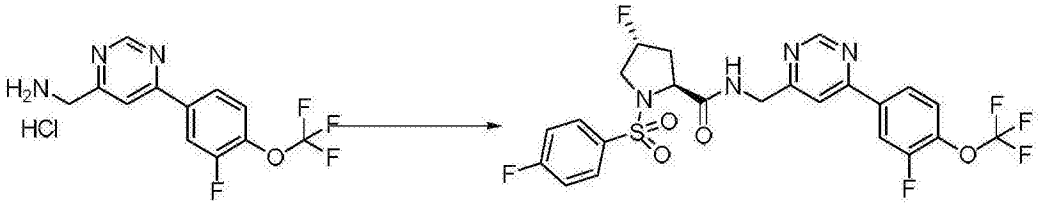
[2176] 在100℃在氮下将4-氯-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶(150mg,0.51mmol,1.00当量),$Zn(CN)_2$(72mg,0.61mmol,1.20当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(53mg,0.05mmol,0.10当量),和dppf(57mg,0.10mmol,0.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物用微波辐射照射1h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(120mg,83%),为黄色固体。

[2177] 步骤4:[6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐的制备

[2178] 

[2179] 将6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈(120mg,0.42mmol,1.00当量),碳载钯(40mg,0.38mmol,0.90当量),和氯化氢(6M,0.1mL)在甲醇(20mL)中的混合物在室温在氢下搅拌20min。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩,提供标题化合物(133mg,97%),为棕色固体。

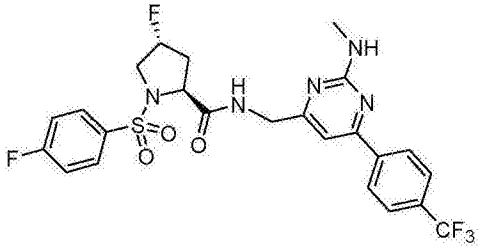
[2180] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-N-([6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2181] 

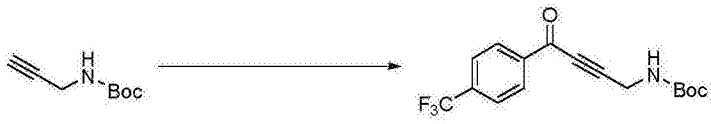
[2182] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(119mg,0.41mmol,1.00当量),[6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(133mg,0.41mmol,1.00当量),EDCI(158mg,0.82mmol,2.00当量),HOBT(61mg,0.45mmol,1.10当量),和DIEA(159mg,1.23mmol,3.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温搅拌14h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(6.6mg,3%),为白色固体。

[2183] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.23(s,1H),8.16-8.12(m,1H),8.06-8.02(m,2H),7.96-7.91(m,2H),7.65(s,1H),7.44-7.38(t,J=8.7Hz,1H),7.28-7.23(m,1H),5.17-4.90(m,2H),4.61-4.54(dd,J=3.9Hz,J=3.6Hz,1H),4.35-4.29(t,J=8.7Hz,1H),3.96-3.66(m,2H),2.61-2.53(m,1H),2.35-2.18(m,1H)。

[2184] 实施例105:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-[[2-(甲基氨基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2185] 

[2186] 步骤1:N-[4-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]丁-2-炔-1-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[2187] 

[2188] 将N-(丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(5g,32.22mmol,1.0当量),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(2.25g,3.21mmol,0.10当量),CuI(1.84g,9.66mmol,0.20当量),4-(三氟甲基)苯甲酰氯(6.5g,31.17mmol,1.00当量),和TEA(3.2g,31.62mmol,1.0当量)在THF中(150mL)的混合物在室温搅拌20min。将固体过滤出,将液体在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱。这得到标题化合物(10g,98%),为棕色固体。

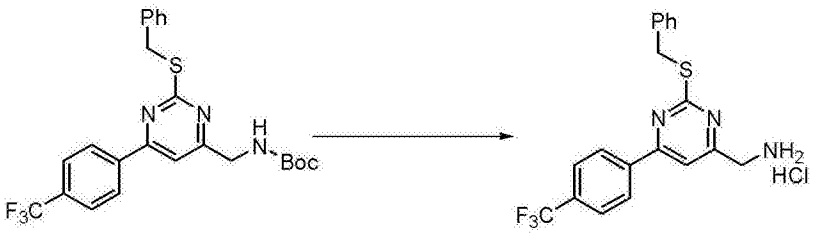
[2189] 步骤2:N-[[2-(苄硫基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[2190] 

[2191] 将N-[4-氧代-4-[4-(三氟甲基)苯基]丁-2-炔-1-基]氨基甲酸叔丁酯(10g,

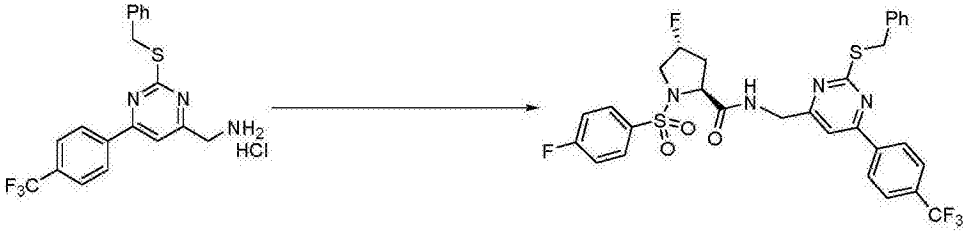
30.55mmol，1.0当量)，苄基异硫脲盐酸盐(6.3g，31.08mmol，1.00当量)，和碳酸钾(6.35g，45.95mmol，1.50当量)在CH_3CN(150mL)中的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱。这得到标题化合物(7g，48％)，为黄色固体。

[2192] 步骤3：[2-(苄硫基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐的制备

[2193] 

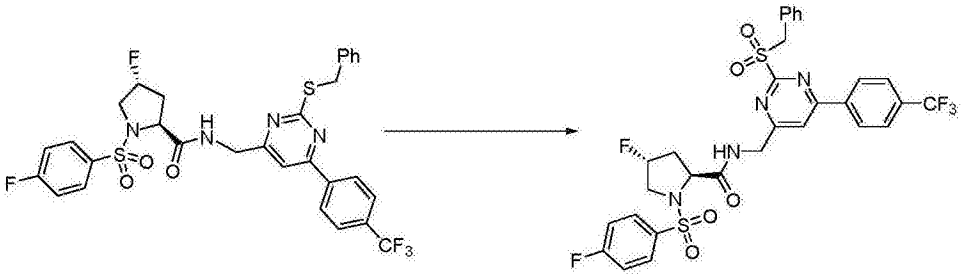
[2194] 将N-[[2-(苄硫基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(3g，6.31mmol，1.00当量)和1,4-二噁烷(50mL)中的饱和HCl的溶液在室温搅拌过夜。通过过滤收集固体。这得到标题化合物(2.5g，96％)，为浅棕色固体。

[2195] 步骤4：(2S,4R)-N-[[2-(苄硫基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2196] 

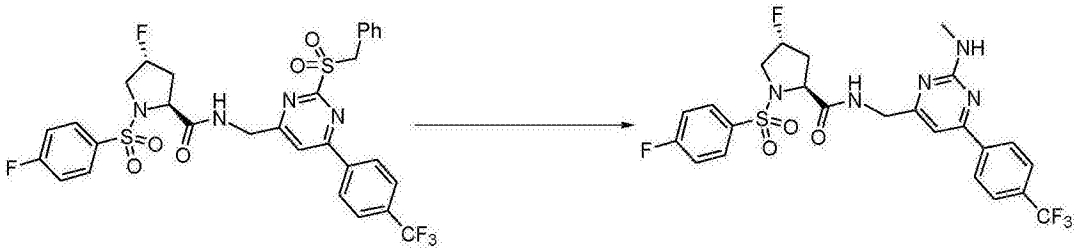
[2197] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(276.5mg，0.95mmol，1.00当量)，HATU(433mg，1.14mmol，1.20当量)，DIEA(367.5mg，2.84mmol，3.0当量)，和[2-(苄硫基)-6-[4(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(400mg，0.97mmol，1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在室温搅拌3h。将得到的混合物用50mL的乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，提供标题化合物(360mg，57％)，为浅黄色油状物。

[2198] 步骤5：(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-[[2-(苯基甲烷)磺酰基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2199] 

[2200] 将(2S,4R)-N-[[2-(苄硫基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(360mg，0.55mmol，1.00当量)和m-CPBA(385mg，2.23mmol，4.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液在室温搅拌6h。将得到的混合物用50mL的DCM稀释，用碳酸氢钠水溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(2:3)洗脱。这得到标题化合物(260mg，69％)，为无色油状物。

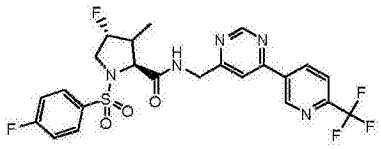
[2201] 步骤6：(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-[[2-(甲基氨基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2202] 

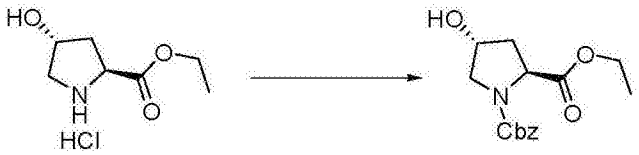
[2203] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-[[2-(苯基甲烷)磺酰基-6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(100mg,0.15mmol,1.00当量)和CH_3NH_2(100mg,3.22mmol,21.00当量)在CH_3CN(15mL)中的混合物在室温搅拌5h。将反应混合物在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(41.7mg,51%)，为白色固体。

[2204] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.25-8.19(m,2H),7.93-7.89(m,3H),7.73-7.71(m,2H),7.25-7.21(m,2H),7.12(s,1H),5.13-5.00(d,J=52.0Hz,1H),4.67-4.61(m,1H),4.45-4.39(m,1H),4.36-4.32(m,1H),3.96-3.87(m,1H),3.78-3.65(m,1H),3.15(s,3H),2.57-2.48(m,1H),2.41-2.28(m,1H)。

[2205] 实施例106：(2S,3R,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-3-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2206] 

[2207] 步骤1：(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯的制备

[2208] 

[2209] 在室温将二氯甲烷(50mL)中的Cbz-Cl(70g,410.33mmol,2.00当量)逐滴加入至(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸乙酯盐酸盐(40g,204.45mmol,1.00当量)和TEA(83g,820.24mmol,4.00当量)在二氯甲烷(400mL)中的混合物中。将得到的溶液在室温搅拌过夜。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱，提供标题化合物(60g)，为浅黄色油状物。

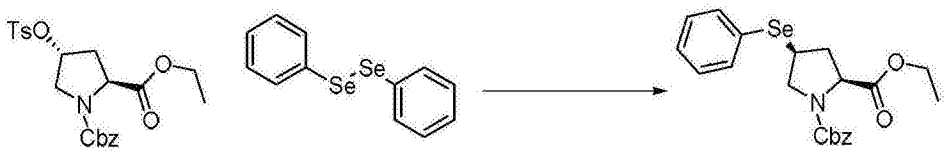
[2210] 步骤2：(2S,4R)-4-[[(4-甲基苯)磺酰基]氧基]吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯的制备

[2211] 

[2212] 在室温将二氯甲烷(200mL)中的4-甲基苯-1-磺酰氯(24.0g,125.89mmol,1.00当量)逐滴加入至(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯(18.6g,63.41mmol,0.50

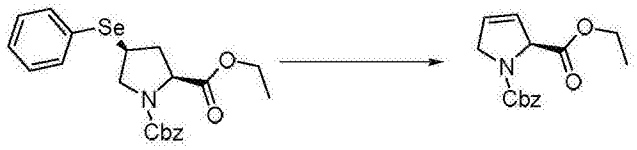
当量)，TEA(16.5g，163.06mmol，1.30当量)，和4-二甲基氨基吡啶(1.0g，8.19mmol)在二氯甲烷(1L)的溶液中。将得到的溶液在30℃搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱，提供标题化合物(25g，44％)，为无色油状物。

[2213] 步骤3：(2S,4S)-4-(苯基硒基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯的制备

[2214] 

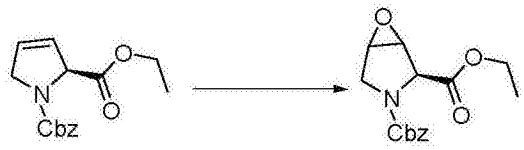
[2215] 将(苯基二硒基)苯(109g，349.21mmol，1.20当量)和$NaBH_4$(13g，343.62mmol，1.20当量)在乙醇(600mL)中的混合物在室温搅拌30min。向其中加入(2S,4R)-4-[[(4-甲基苯)磺酰基]氧基]吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯(78g，174.30mmol，1.00当量)。将得到的溶液回流过夜并在真空下浓缩。将残留物用乙酸乙酯稀释，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1/1)纯化，提供标题化合物(32g，42％)，为无色油状物。

[2216] 步骤4：(2S)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯的制备

[2217] 

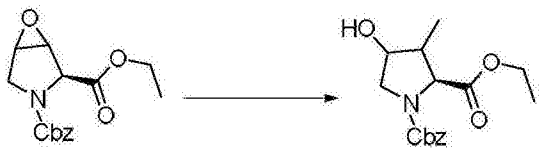
[2218] 在0℃将吡啶(52mg，0.66mmol，1.40当量)和H_2O_2(30％，131mg，3.85mmol，2.50当量)顺序加入至(2S,4S)-4-(苯基硒基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯(200mg，0.46mmol，1.00当量)在DCM(20mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌2h，用DCM稀释，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱。这得到标题化合物(100mg，79％)，为无色油状物。

[2219] 步骤5：(2S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸3-苄基2-乙酯的制备

[2220] 

[2221] 将m-CPBA(36g，208.62mmol，6.00当量)分部分加入至(2S)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯(9.5g，34.51mmol，1.00当量)在氯仿(300mL)中的搅拌的溶液中。将得到的溶液加热至回流过夜。将得到的混合物用饱和碳酸氢钠洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱，提供标题化合物(4g，40％)，为浅黄色油状物。

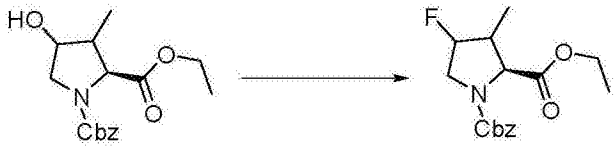
[2222] 步骤6：4-羟基-3-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯的制备

[2223] 

[2224] 在-10℃在氮下将CH_3Li(20mL，5.00当量)逐滴加入至CuI(2.8g，14.70mmol，2.40当量)在乙醚(60mL)中的混合物中。在-10℃ 20min后，在-10℃逐滴加入6-氧杂-3-氮杂双

环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸3-苄基2-乙酯(1.8g,6.18mmol,1.00当量)在乙醚(13mL)中的溶液。在-10℃ 1h后,将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用石油醚/二乙醚(5:1)洗脱,提供标题化合物(700mg,37%),为浅棕色油状物。

[2225] 步骤7:(2S)-4-氟-3-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯的制备

[2226] 

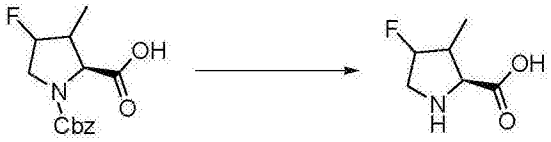
[2227] 在0℃在氮下将DAST(8.4g,36.68mmol,6.00当量)逐滴加入至(2S)-4-羟基-3-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯(2.7g,8.79mmol,1.00当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌过夜,用DCM稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物施加在硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(710mg,26%),为无色油状物。

[2228] 步骤8:(2S)-1-[(苄氧基)羰基]-4-氟-3-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

[2229] 

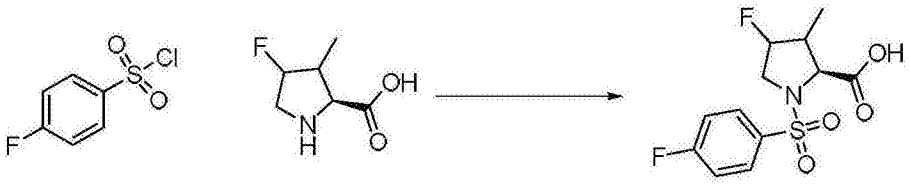
[2230] 将(2S)-4-氟-3-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄基2-乙酯(710mg,2.30mmol,1.00当量)和LiOH(276mg,11.52mmol,5.00当量)在甲醇(30ml)中的混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物用水稀释并将溶液的pH值用稀HCl调节至4。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(480mg,74%),为粗制油状物。

[2231] 步骤9:(2S)-4-氟-3-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

[2232] 

[2233] 将(2S)-1-[(苄氧基)羰基]-4-氟-3-甲基吡咯烷-2-甲酸(480mg,1.71mmol,1.00当量)和碳载钯(50mg)在甲醇(30mL)中的混合物在35℃在氢下搅拌过夜。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩,提供标题化合物(250mg),为浅棕色粗制固体。

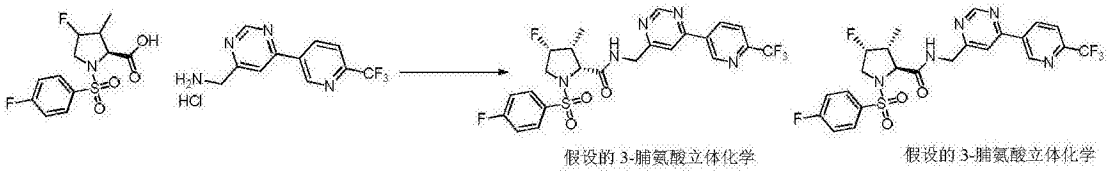
[2234] 步骤10:(2S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-3-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

[2235] 

[2236] 将(2S)-4-氟-3-甲基吡咯烷-2-甲酸(250mg,1.70mmol,1.00当量),TEA(515mg,5.09mmol,3.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(330mg,1.70mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在室温搅拌3h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物用水稀释。用碳酸钠水溶液将溶液pH值调节至10-11。将得到的溶液用乙酸乙酯洗涤。用稀HCl将水层的pH值调节

至～1。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(330mg)，为棕色固体，其用于下一步骤而无任何进一步纯化

[2237] 步骤11：(2R,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-3-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2238] 

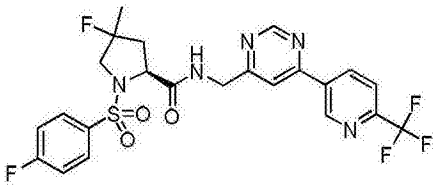
[2239] 将(2S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-3-甲基吡咯烷-2-甲酸(160g,524.08mmol,1.00当量)，HATU(239g,628.57mmol,1.20当量)，DIEA(135g,1.04mol,2.00当量)，和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(153g,526.37mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(4:1)洗脱。将粗产物通过Chiral-Prep-HPLC分离，提供标题化合物(7.3mg)，为白色固体。t_R=5.14min(Lux Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=80:20,1.0ml/min)。

[2240] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.51(s,1H)，9.26(s,1H)，8.70(d,J=1.5Hz,1H)，8.17(s,1H)，7.93-7.89(m,2H)，7.80-7.77(d,J=8.1Hz,1H)，7.49(s,1H)，7.29-7.23(m,2H)，5.04-4.96(m,1H)，4.89-4.71(d,J=52.2Hz,1H)，4.53-4.46(m,1H)，3.89-3.64(m,3H)，2.51-2.34(m,1H)，1.19(d,J=6.6Hz,3H)。

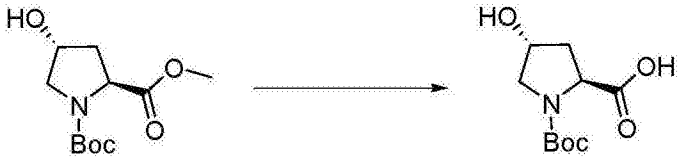
[2241] 并且还分离(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-3-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(82mg)，为白色固体。t_R=4.08min(Lux Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=80:20,1.0ml/min)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.51(s,1H)，9.26(s,1H)，8.70(d,J=1.5Hz,1H)，8.17(s,1H)，7.93-7.89(m,2H)，7.80-7.77(d,J=8.1Hz,1H)，7.49(s,1H)，7.29-7.23(m,2H)，5.04-4.96(dd,J=17.7Hz,J=7.2Hz,1H)，4.89-4.71(d,J=52.2Hz,1H)，4.53-4.46(dd,J=18.0Hz,J=4.2Hz,1H)，3.89-3.64(m,3H)，2.51-2.34(m,1H)，1.19(d,J=6.6Hz,3H)。

[2242] 对于上述两种化合物任意地分配3-脯氨酸立体化学。对于上述两种化合物的2-脯氨酸和4-脯氨酸立体化学如所示的。

[2243] 实施例107：(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

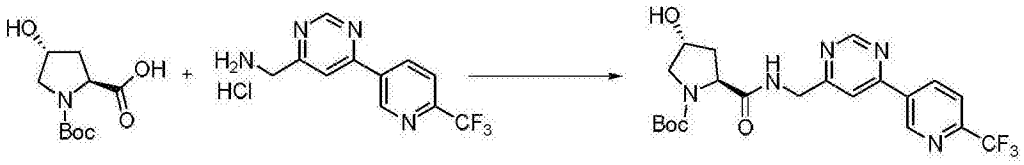
[2244] 

[2245] 步骤1：(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸的制备

[2246] 

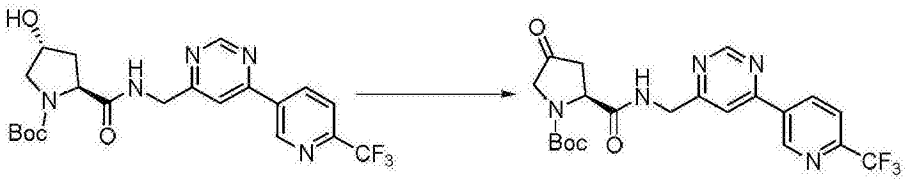
[2247] 将(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(6.45g,26.30mmol,1.00当量)和LiOH(3.16g,131.95mmol,5.00当量)在水(50mL)/甲醇(50mL)中的混合物在室温搅拌1h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在水中。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。用1M氯化氢将水层的pH值调节至4。将得到的混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(3.5g,58%),为无色浆,其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

[2248] 步骤2:(2S,4R)-4-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[2249] 

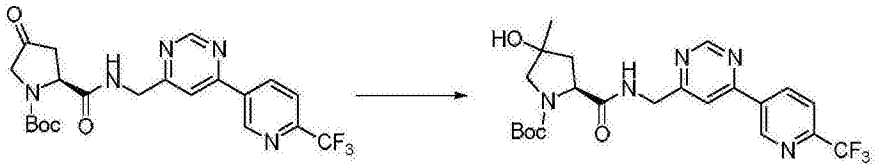
[2250] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(3.5g,15.14mmol,1.00当量),HATU(8.6g,22.62mmol,1.50当量),DIEA(7.84g,60.66mmol,4.00当量),和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(4.4g,15.14mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的混合物在室温搅拌1h。然后将反应物用水猝灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(50:1)洗脱。这得到标题化合物(6.8g,96%),为浅棕色固体。

[2251] 步骤3:(2S)-4-氧代-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2252] 

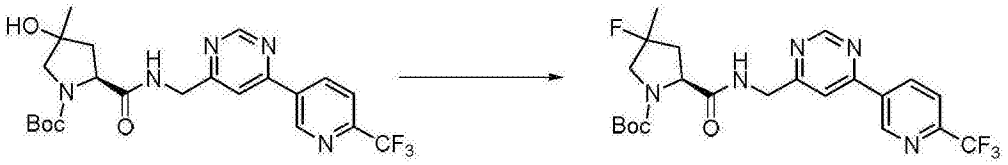
[2253] 将(2S,4R)-4-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.23g,2.63mmol,1.00当量),Dess-Martin(1.34g,3.16mmol,1.20当量)在二氯甲烷(25mL)中的混合物在室温搅拌12h。然后将反应物用水猝灭。得到的溶液用二氯甲烷萃取,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并且然后用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(960mg,78%),为黄色固体。

[2254] 步骤4:(2S)-4-羟基-4-甲基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2255] 

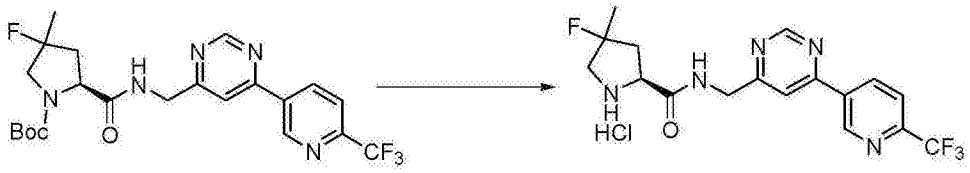
[2256] 在-5℃在氮下将MeMgBr(1.4mL,2.00当量)加入至(2S)-4-氧代-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(960mg,2.06mmol,1.00当量)在四氢呋喃(15mL)中的混合物中。将得到的溶液在0℃搅拌5h,用饱和NH_4Cl溶液猝灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(50:1)洗脱,提供标题化合物(250mg,25%),为黄色固体。

[2257] 步骤5:(2S)-4-氟-4-甲基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2258] 

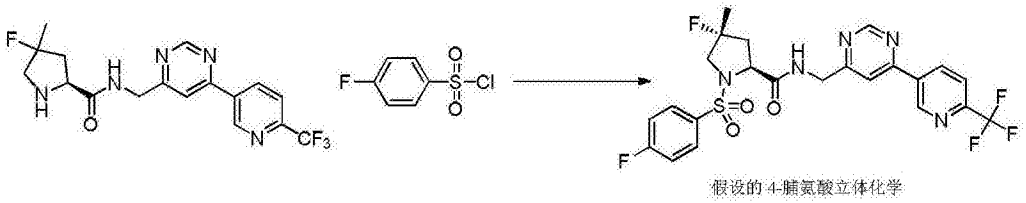
[2259] 在-10℃在氮下将DAST(170.6mg,0.74mmol,3.00当量)逐滴加入至(2S)-4-羟基-4-甲基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,0.35mmol,1.00当量)在二氯甲烷(3mL)中的混合物中。将得到的溶液在-10℃搅拌1h,用水猝灭,并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(160mg,94%),为橙色固体。

[2260] 步骤6:(2S)-4-氟-4-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[2261] 

[2262] 将(2S)-4-氟-4-甲基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.41mmol,1.00当量)和二噁烷(5mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌3h。将得到的溶液在真空下浓缩,提供标题化合物(186mg),为橙色固体。

[2263] 步骤7:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2264] 

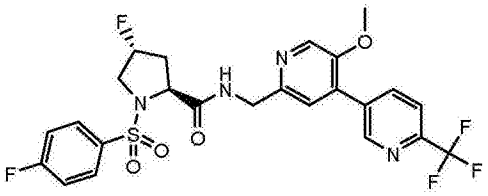
[2265] 将(2S)-4-氟-4-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(186mg,0.49mmol,1.00当量),TEA(196mg,1.94mmol,4.00当量),4-氟苯-1-磺酰氯(113mg,0.58mmol,1.20当量),和4-二甲基氨基吡啶(6mg,0.05mmol,0.10当量)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(51.7mg,

20%),为白色固体。t_R=1.94min(CHIRALPAK IC-3,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=70:30,1.0ml/min)。

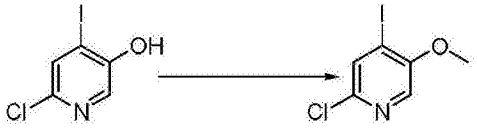
[2266] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.45(s,1H),9.31(s,1H),9.15-9.11(t,J=6.1Hz,1H),8.81-8.78(d,J=9.2Hz,1H),8.24(s,1H),8.07-8.01(m,3H),7.50-7.44(t,2H),4.54-4.52(d,J=6.1Hz,2H),4.28-4.24(m,1H),3.74-2.48(m,2H),2.46-2.39(m,1H),2.19-2.02(m,1H),1.43-1.36(d,J=9.0Hz,3H)。

[2267] 对于上述化合物任意分配4-脯氨酸立体化学。对于上述化合物的2-脯氨酸立体化学如所示的。

[2268] 实施例108:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

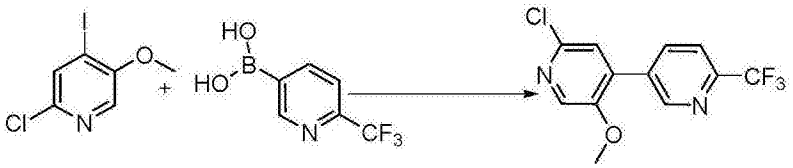
[2269] 

[2270] 步骤1:2-氯-4-碘-5-甲氧基吡啶的制备

[2271] 

[2272] 在0℃在氮下将氢化钠(1.2g,60%于矿物油中,2.30当量)分部分加入至6-氯-4-碘吡啶-3-醇盐酸盐(3.80g,13.02mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌的溶液中。在0℃ 30min后,将CH_3I(2.22g,15.64mmol,1.20当量)加入至溶液中。将得到的溶液在室温搅拌12h,用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱。这得到标题化合物(2.9g,83%),为白色固体。

[2273] 步骤2:2-氯-5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶的制备

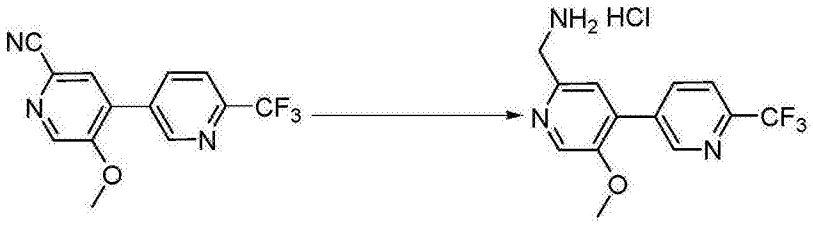
[2274] 

[2275] 将二噁烷(30mL)中的2-氯-4-碘-5-甲氧基吡啶(1g,3.71mmol,1.00当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(710mg,3.72mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2(271mg,0.37mmol,0.10当量),碳酸钾(1.532g,11.08mmol,3.00当量),和水(3mL)的混合物在50℃在氮下搅拌5h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(100:3)洗脱。这得到标题化合物(510mg,48%),为白色固体。

[2276] 步骤3:5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈的制备

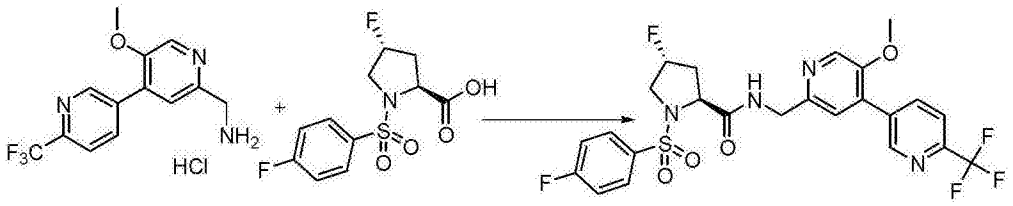
[2277] 

[2278] 在110℃在氮下将N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的2-氯-5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶(400mg,1.39mmol,1.00当量),Zn(CN)$_2$(162mg,1.38mmol,1.00当量),DPPF(77mg,0.14mmol,0.10当量),和$Pd_2(dba)_3$.CHCl3(72mg,0.07mmol,0.05当量)的混合物用微波照射1h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(15:100)洗脱。这得到标题化合物(440mg),为灰白色固体。步骤4:[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[2279] 

[2280] 将5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(150mg,0.54mmol,1.00当量),甲醇(30mL),碳载钯(30mg),氯化氢(0.6mL,浓缩)的混合物在室温在氢下搅拌1h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(325mg),为黄色固体。

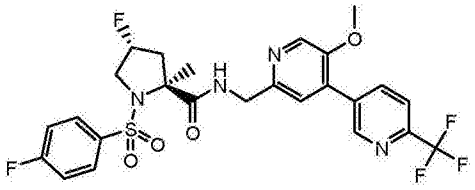
[2281] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2282] 

[2283] 将N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(291mg,1.00mmol,1.00当量),[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(320mg,1.00mmol,1.00当量),DIEA(1.29g,9.98mmol,10.00当量),和HATU(570mg,1.50mmol,1.50当量)的混合物在室温搅拌过夜。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱。这得到标题化合物(55.7mg,10%),为白色固体。

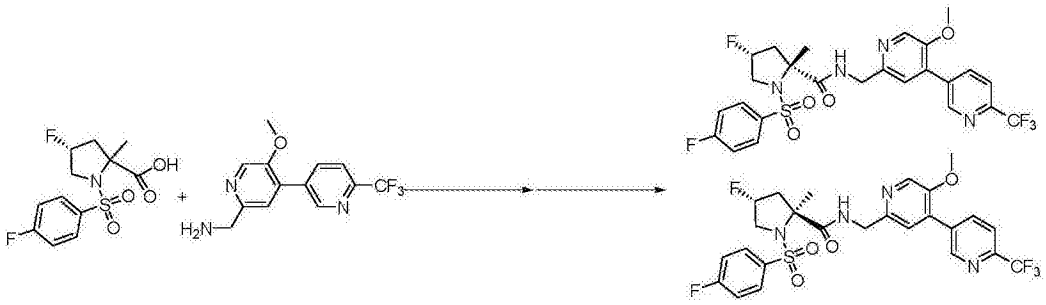
[2284] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95-8.90(m,2H),8.48(s,1H),8.28-8.25(m,1H),7.99-7.93(m,3H),7.52(s,1H),7.46-7.41(m,2H),5.27-5.01(d,J=52.8Hz,1H),4.46-4.42(m,2H),4.23-4.17(m,1H),3.93(s,3H),3.70(s,1H),3.62-3.57(m,1H),2.39-2.00(m,2H)。

[2285] 实施例109:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2286] 

[2287] 步骤1:(2R,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)-3-

吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2288] 

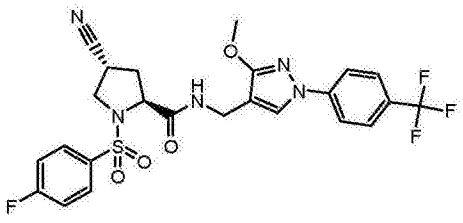
[2289] 将[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(150mg,0.530mmol,1.000当量),DMF(5mL),DIEA(190mg,1.470mmol,2.776当量),HATU(280mg,0.736mmol,1.391当量),和(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(157mg,0.514mmol,0.971当量)的混合物在室温搅拌2h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱。将粗产物(200mg)通过Chiral-Prep-HPLC再纯化,用Hex和乙醇(在20min内保持20.0%乙醇)洗脱,提供标题化合物(89.5mg,30%),为白色固体。t_R=2.68min(CHIRALPAK IC,4.6x100mm,5μm,在4.0min内MeOH(0.1%)=10%至50%,在50%保持2.0min,4ml/min)。

[2290] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.96(s,1H),8.40(s,1H),8.33(d,J=1.5Hz,1H),8.00-7.96(m,2H),7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.65(s,1H),7.37-7.31(m,2H),5.20(d,J=52.8Hz,1H),4.86-4.49(m,2H),4.07-3.95(m,4H),3.73-3.57(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.27-2.08(m,2H),1.58(s,3H)。

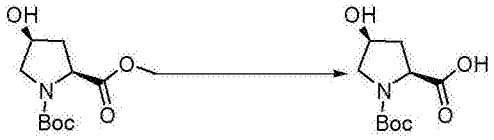
[2291] 还分离(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(37.1mg,12%),为白色固体。t_R=2.46min(CHIRALPAK IC,4.6x100mm,5μm,在4.0min内MeOH(0.1%)=10%至50%,在50%保持2.0min,4ml/min)。

[2292] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.97(s,1H),8.40(s,1H),8.32-8.28(m,1H),7.94-7.90(m,2H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.30-7.24(m,2H),5.20(d,J=52.8Hz,1H),4.64-4.51(m,2H),3.99(s,3H),3.86-3.75(m,1H),2.60-2.27(m,1H),1.75(s,3H)。

[2293] 实施例110:(2S,4R)-4-氰基-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

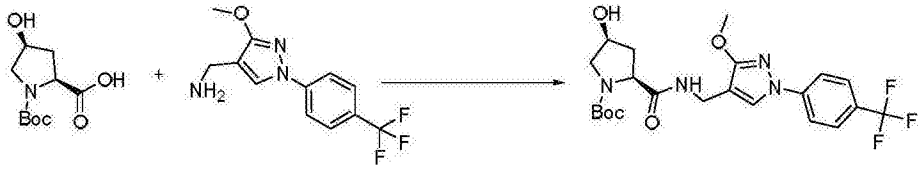
[2294] 

[2295] 步骤1:(2S,4S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸的制备

[2296] 

[2297] 将(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(5g,20.39mmol,1.00当量),甲醇(100mL),水(20mL),和氢氧化钠(2.85g,71.26mmol,3.50当量)的混合物在20℃搅拌12h。将得到的溶液浓缩并溶解在水中。用5%的HCl将溶液的pH值调节至3-4,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(2.4g,51%),为白色固体。

[2298] 步骤2:(2S,4S)-4-羟基-2-[([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2299] 

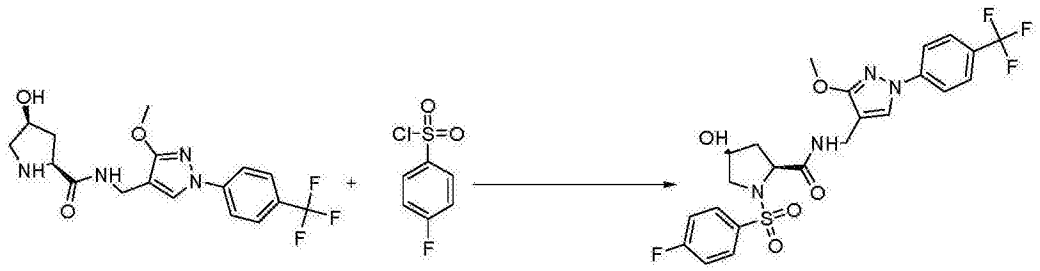
[2300] 将(2S,4S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(500mg,2.16mmol,1.00当量),二氯甲烷(20mL),EDCI(412.5mg,2.15mmol,1.00当量),HOBT(292.5mg,2.16mmol,1.00当量),和3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基甲胺(600mg,2.21mmol,1.00当量)的混合物在20℃搅拌1h。将得到的溶液用水稀释,用二氯甲烷萃取,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱。这得到标题化合物(630mg,60%),为白色固体。

[2301] 步骤3:(2S,4S)-4-羟基-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2302] 

[2303] 将(2S,4S)-4-羟基-2-[([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g,3.30mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)/三氟乙酸(4mL)中的溶液在20℃搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在水中。用碳酸氢钠将溶液的pH值调节至8-9。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.2g,95%),为黄色固体。

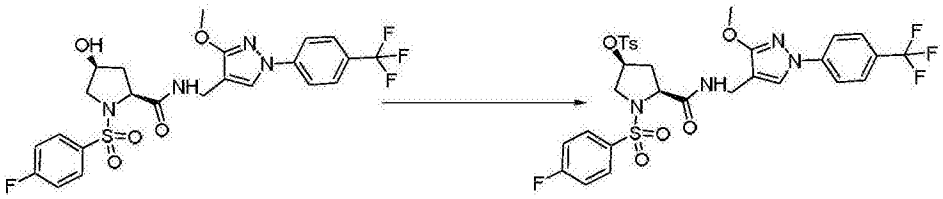
[2304] 步骤4:(2S,4S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-羟基-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2305] 

[2306] 将(2S,4S)-4-羟基-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(1.2g,3.12mmol,1.00当量),二氯甲烷(60mL),TEA(630mg,6.23mmol,2.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(606mg,3.11mmol,1.00当量)的溶液在20℃搅拌12h。将得到的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(1.1g,65%),

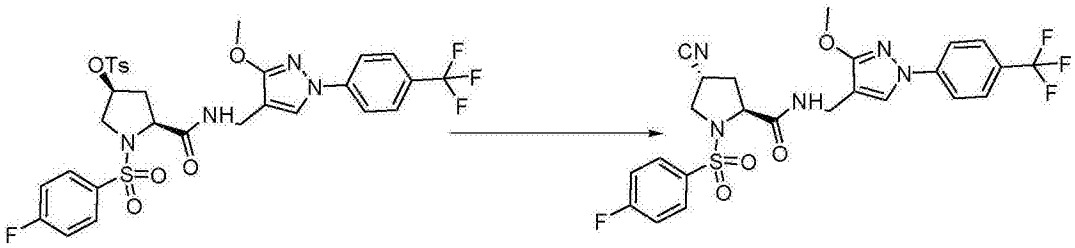
为白色固体。

[2307] 步骤5：(3S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-[([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-3-基4-甲基苯-1-磺酸酯的制备

[2308] 

[2309] 将(2S,4S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-羟基-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(1.1g,2.03mmol,1.00当量),TEA(615mg,6.08mmol,3.00当量),Tesco(578mg,3.03mmol,1.50当量),和4-二甲基氨基吡啶(25mg,0.20mmol,0.10当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在20℃搅拌24h。将得到的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱，提供标题化合物(1g,71%)，为白色固体。

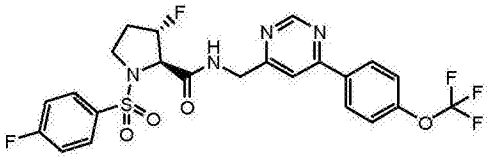
[2310] 步骤6：(2S,4R)-4-氰基-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2311] 

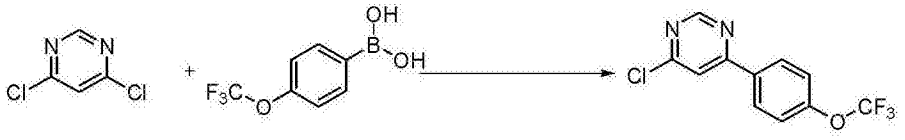
[2312] 将(3S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-[([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-3-基4-甲基苯-1-磺酸酯(1.1g,1.58mmol,1.00当量)，DMSO(6mL)，和NaCN(93mg,1.90mmol,1.20当量)的混合物在50℃搅拌48h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。将粗产物通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(43.1mg,5%)，为白色固体。

[2313] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90-7.85(m,3H),7.71-7.64(m,4H),7.31-7.26(s,2H),4.35-4.23(m,3H),4.05(s,3H),3.87-3.83(m,1H),3.40-3.35(m,1H),3.18-3.14(m,1H),2.69-2.65(m,1H),1.93-1.87(m,1H)。

[2314] 实施例111：(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

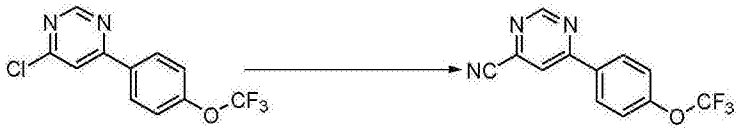
[2315] 

[2316] 步骤1：4-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶的制备

[2317] 

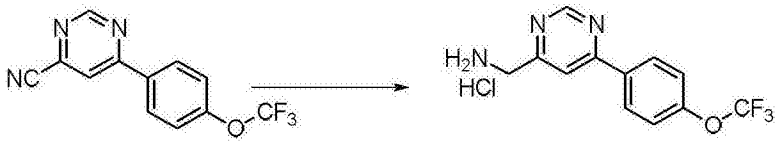
[2318] 将1,4-二噁烷(50mL)中的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(5g,24.28mmol,1.00当量),水(10mL),4,6-二氯嘧啶(3.59g,24.10mmol,1.00当量),碳酸钾(6.67g,48.26mmol,1.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(1.2g,1.64mmol,1.00当量)的混合物在80℃在氮下搅拌3h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗制残留物通过重结晶从乙酸乙酯/石油醚(1/10)纯化,提供标题化合物(3.6g,54%),为白色固体。

[2319] 步骤2:6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈的制备

[2320] 

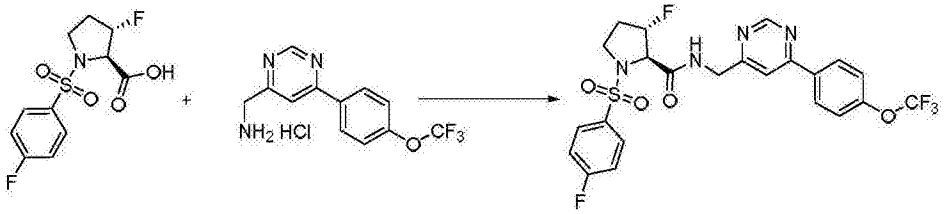
[2321] 将4-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶(500mg,1.82mmol,1.00当量),$Zn(CN)_2$(256mg,2.18mmol,1.20当量),dppf(150mg,0.27mmol,0.30当量),和$Pd_2(dba)_3$(100mg,0.11mmol,0.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在100℃在氮下用微波照射3h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱。这得到标题化合物(200mg,41%),为黄色油状物。

[2322] 步骤3:[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐的制备

[2323] 

[2324] 将6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈(200mg,0.75mmol,1.00当量),碳载钯(100mg,0.94mmol,1.00当量),乙醇(10mL),和浓氯化氢(0.2mL)的混合物在室温在氢下搅拌10min。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(65mg,32%),为黄色固体。

[2325] 步骤4:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

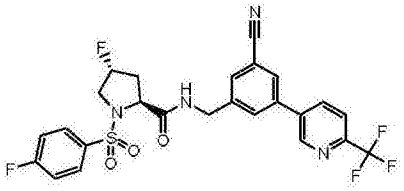
[2326] 

[2327] 将[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(65mg,0.24mmol,1.00当量),(2R,3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(70mg,0.24mmol,1.00当量),DIPEA(93mg,0.72mmol,3.00当量),和HATU(182mg,0.48mmol,2.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过硅胶上色谱纯化,用乙酸乙

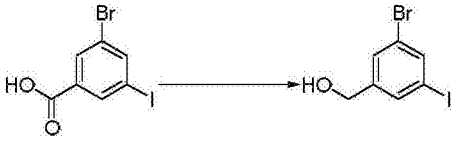
酯/石油醚(1/1)洗脱。这得到标题化合物(23mg,18%),为白色固体。

[2328] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21-9.17(m,2H),8.35(d,J=6.6Hz,1H),8.05-8.01(m,3H),7.54-7.49(m,4H),5.33-5.15(d,J=52.2Hz,1H),4.57-4.40(m,3H),3.71-3.66(t,J=6.6Hz,1H),3.33-3.15(m,1H),2.27-2.01(m,2H)。

[2329] 实施例112:(2S,4R)-N-[[3-氰基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

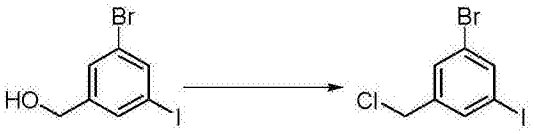
[2330] 

[2331] 步骤1:(3-溴-5-碘苯基)甲醇的制备

[2332] 

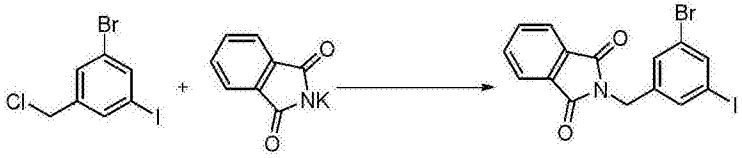
[2333] 在0℃在氮下将BH_3.THF(51mL,1mol/L于THF中)逐滴加入至3-溴-5-碘苯甲酸(10g,30.59mmol,1.00当量)在THF中(50mL)的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌12h。然后在0℃将反应物用水猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(8.5g,89%),为灰白色固体。

[2334] 步骤2:1-溴-3-(氯甲基)-5-碘苯的制备

[2335] 

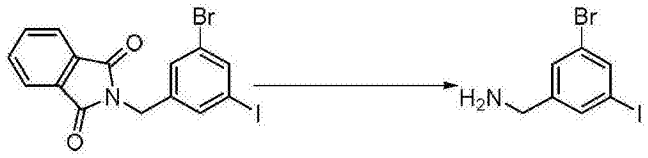
[2336] 将(3-溴-5-碘苯基)甲醇(3.00g,9.59mmol,1.00当量),二氯甲烷(20mL),和硫酰二氯(2.20g,19.21mmol,2.00当量)的混合物在0℃搅拌1h。将得到的溶液用水稀释并用二氯甲烷萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这得到标题化合物(2g,63%),为白色固体。

[2337] 步骤3:2-[(3-溴-5-碘苯基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[2338] 

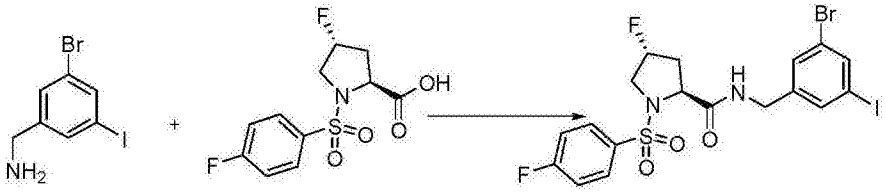
[2339] 将1-溴-3-(氯甲基)-5-碘苯(2.00g,6.04mmol,1.00当量)和2-钾代-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.68g,9.07mmol,1.50当量)在DMF(15mL)中的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物用水稀释。通过过滤收集固体,提供标题化合物(2.5g,94%),为白色固体。

[2340] 步骤4:(3-溴-5-碘苯基)甲胺的制备

[2341] 

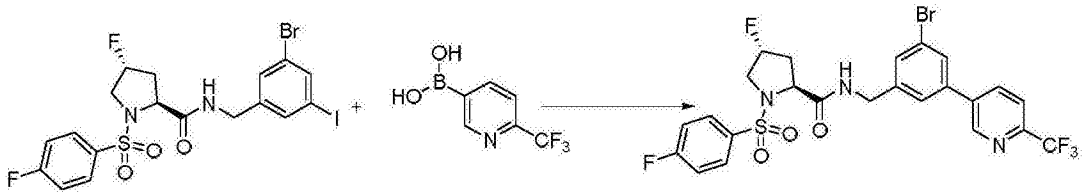
[2342] 将2-[(3-溴-5-碘苯基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(3.00g,6.79mmol,1.00当量),甲醇(50mL),和$NH_2NH_2.H_2O$(3.40g,67.92mmol,10.00当量)的混合物在50℃搅拌12h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱。这得到标题化合物(2g,94%),为黄色油状物。

[2343] 步骤5:(2S,4R)-N-[(3-溴-5-碘苯基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2344] 

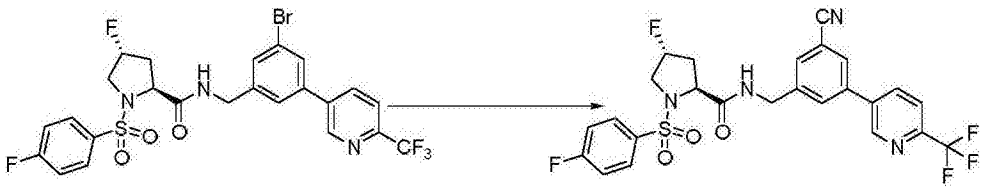
[2345] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(780.00mg,2.68mmol,1.00当量),DMF(10.01mL),HATU(1527.34mg,4.02mmol,1.50当量),DIEA(1038.31mg,8.03mmol,3.00当量),和(3-溴-5-碘苯基)甲胺(1002.44mg,3.21mmol,1.20当量)的混合物在室温搅拌12h。将得到的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(1.2g,77%),为白色固体。

[2346] 步骤6:(2S,4R)-N-([3-溴-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2347] 

[2348] 将[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(130.50mg,0.68mmol,1.00当量),(2S,4R)-N-[(3-溴-5-碘苯基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(400.01mg,0.68mmol,1.00当量),$Pd(dppf)Cl_2$(50.02mg,0.07mmol,0.10当量),碳酸钾(380mg,2.75mmol,4.00当量),和1,4-二噁烷(15mL)/水(3mL)的混合物在50℃在氮下搅拌12h。将得到的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(260mg,63%),为浅黄色固体。

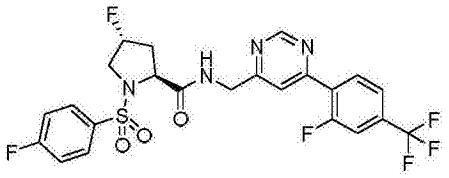
[2349] 步骤7:(2S,4R)-N-[[3-氰基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2350] 

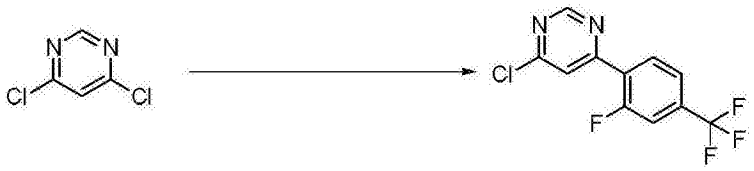
[2351] 将(2S,4R)-N-([3-溴-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)-4-氟-1-[(4氟苯)磺酰基]-吡咯烷-2-甲酰胺(220mg,0.36mmol,1.00当量),DMF(3mL),dppf(55mg,0.10mmol,0.30当量),$Zn(CN)_2$(43mg,0.37mmol,1.00当量),和$Pd_2(dba)_3$(33mg,0.04mmol,0.10当量)的混合物在100℃在氮下用微波辐射照射2h。将得到的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。将粗产物(200mg)通过Prep-HPLC纯化,提供标题化合物(92mg,46%),为白色固体。

[2352] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.14-8.11(m,1H),7.90-7.71(m,7H),7.43(s,1H),7.26-7.21(m,2H),5.05(d,J=52.5Hz,1H),4.87-4.80(m,1H),4.48-4.42(m,1H),4.30-4.24(m,1H),3.96-3.84(m,1H),3.72-3.49(m,1H),2.61-2.41(m,1H),2.35-2.00(m,1H)。

[2353] 实施例113:(2S,4R)-4-氟-N-((6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

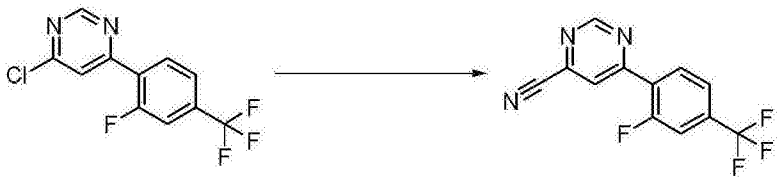
[2354] 

[2355] 步骤1:4-氯-6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶的制备

[2356] 

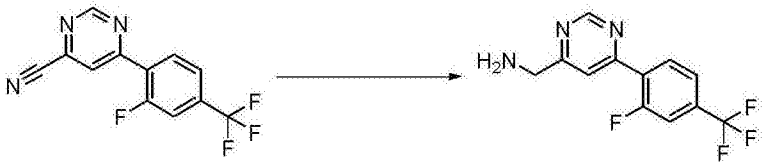
[2357] 将[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(1g,4.81mmol,1.00当量),4,6-二氯嘧啶(2g,13.42mmol,3.00当量),碳酸钾(1.66g,12.01mmol,2.50当量),和Pd(dppf)Cl_2(180mg,0.25mmol,0.05当量)在1,4-二噁烷(15mL)/水(1mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(0.7g,53%),为棕色固体。

[2358] 步骤2:6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-甲腈的制备

[2359] 

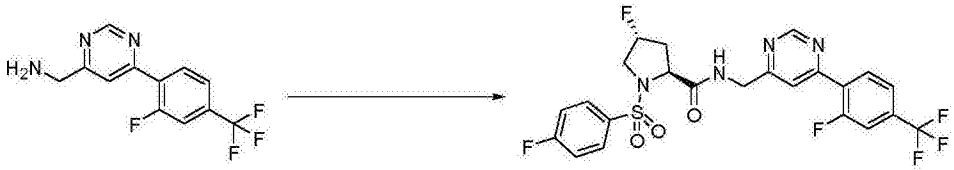
[2360] 将4-氯-6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(2.2g,7.95mmol,1.00当量),$Zn(CN)_2$(564mg,4.80mmol,0.60当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(414mg,0.40mmol,0.05当量),dppf(446mg,0.80mmol,0.10当量),和Zn(50mg,0.76mmol,0.10当量)在DMA(15mL)中的混合物在125℃在氮下用微波辐射照射1h。将得到的混合物冷却至室温,用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(730mg,34%),为棕色固体。

[2361] 步骤3:[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺的制备

[2362] 

[2363] 将乙酸乙酯(5mL)中的6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-甲腈(300mg,1.12mmol,1.00当量),甲醇(5mL,123.49mmol,110.00当量),和Pd(OH)$_2$/C(200mg,1.42mmol,1.30当量)的混合物在室温在氢下搅拌15h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩,提供标题化合物280mg),为棕色油状物。

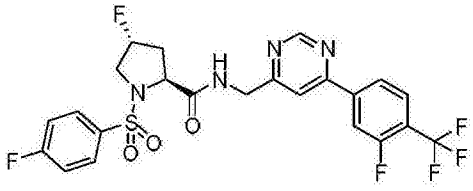
[2364] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-N-((6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2365] 

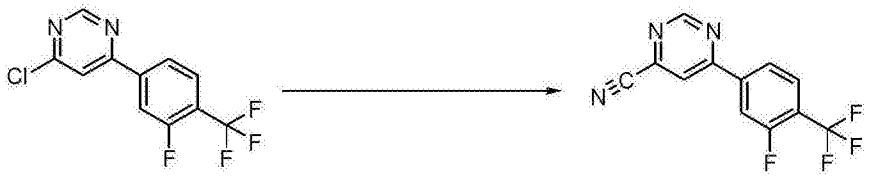
[2366] 将[6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺(280mg,1.03mmol,1.00当量),(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(300mg,1.03mmol,1.00当量),EDCI(297mg,1.55mmol,1.50当量),HOBT(153mg,1.13mmol,1.10当量),和DIEA(267mg,2.07mmol,2.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液在室温搅拌10h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(28.4mg,5%),为白色固体。

[2367] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl$_3$)δ9.41(s,1H),8.35-8.29(t,J=7.7Hz,1H),7.94-7.88(m,3H),7.79(s,1H),7.62-7.59(d,J=7.5Hz,1H),7.49-7.46(d,J=11.4Hz,1H),7.31-7.20(m,2H),5.16-4.99(d,J=52.2Hz,1H),4.77-4.66(s,2H),4.33-4.27(t,J=8.5Hz,1H),3.97-3.49(m,2H),2.60-2.46(m,1H),2.42-2.04(m,1H)。

[2368] 实施例114:(2S,4R)-4-氟-N-([6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2369] 

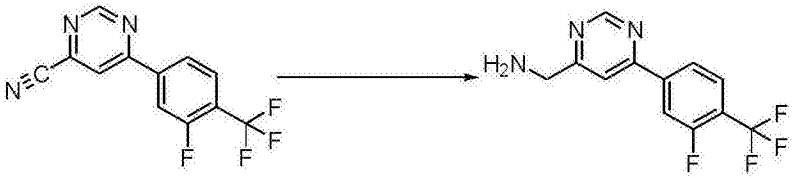
[2370] 步骤1:6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-甲腈的制备

[2371] 

[2372] 将4-氯-6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶(200mg,0.72mmol,1.00当量),dppf(80mg,0.14mmol,0.20当量),Zn(CN)$_2$(124mg,1.06mmol,1.50当量),和Pd$_2$(dba)$_3$.CHCl$_3$(72mg,0.07mmol,0.10当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在100℃在氮下用微波

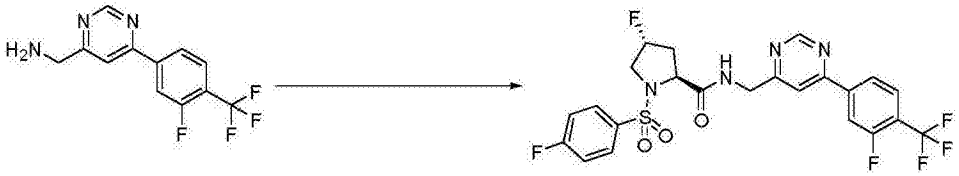
辐射照射2h。然后将反应物用水猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱，提供标题化合物(160mg,80%)，为黄色固体。

[2373] 步骤2：[6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺的制备

[2374] 

[2375] 向100-mL圆底烧瓶中放置6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-甲腈(160mg,0.60mmol,1.00当量)，碳载钯(160mg,1.50mmol,2.50当量)，甲醇(5mL)，和乙酸乙酯(5mL)。将得到的溶液在室温用H_2气氛维持10min。然后将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(120mg,74%)，为黄色固体。

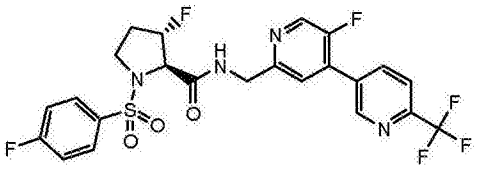
[2376] 步骤3：(2S,4R)-4-氟-N-([6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2377] 

[2378] 将[6-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺(120mg,0.44mmol,1.00当量)，(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(128mg,0.44mmol,1.00当量)，EDCI(170mg,0.89mmol,2.00当量)，HOBT(65.7mg,0.49mmol,1.10当量)，和DIEA(114mg,0.88mmol,2.00当量)在四氢呋喃(4mL)中的溶液在室温搅拌13h。然后将反应物用水/冰猝灭，用乙酸乙酯萃取，并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(34.7mg,14%)，为白色固体。

[2379] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.21(s,1H)，8.19-8.08(m,3H)，7.95-7.86(m,2H)，7.74-7.64(m,2H)，7.28-7.23(m,2H)，5.17-4.91(m,2H)，4.54-4.53(d,J=4.2Hz,1H)，4.36-4.30(t,J=8.5Hz,1H)，3.95-3.65(m,2H)，2.66-2.56(m,1H)，2.34-2.13(m,1H)。

[2380] 实施例115：(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2381] 

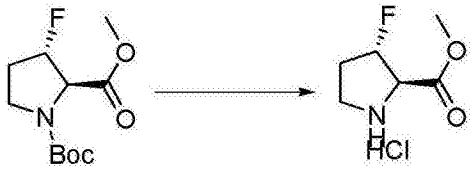
[2382] 步骤1：(3S)-3-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[2383] 

[2384] 在-78℃在氮下将(3R)-3-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(760mg,3.10mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL,314.60mmol,1.00当量)中的混合物逐滴加入DAST

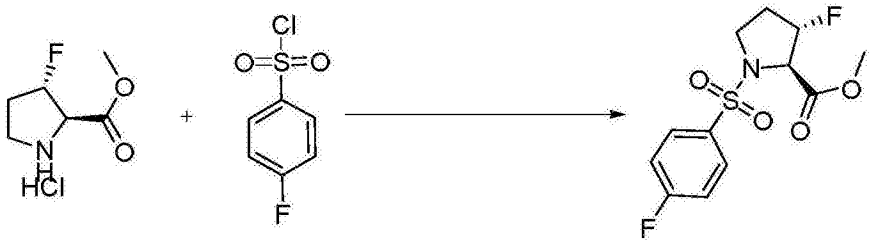
(1.1g,4.80mmol,3.00当量)并搅拌。将得到的溶液在室温搅拌过夜。然后将反应物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(420mg,55%),为棕色油状物。

[2385] 步骤2:(3S)-3-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐的制备

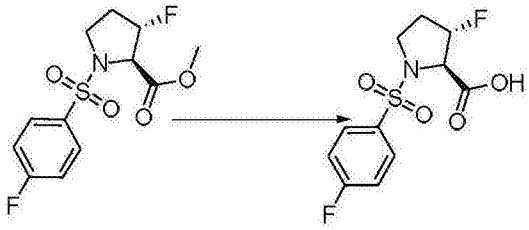
[2386] 

[2387] 将(3S)-3-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(420mg,1.70mmol,1.00当量)和HCl(10mL的1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌3h。将反应物在真空下浓缩,提供标题化合物(320mg,粗制),为棕色油状物。

[2388] 步骤3:(3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备

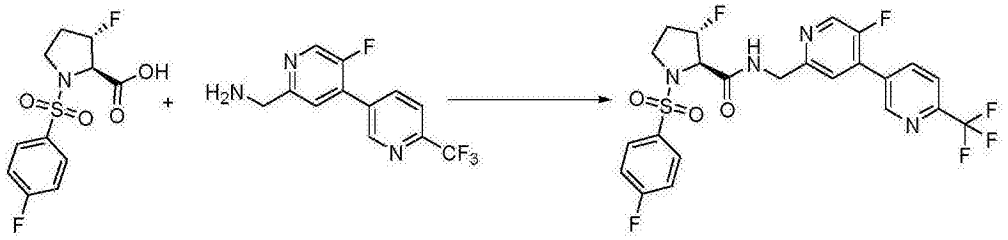
[2389] 

[2390] 将二氯甲烷(20mL)中的(3S)-3-氟吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(320mg,2.17mmol,1.00当量),TEA(661mg,6.53mmol,3.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(844mg,4.34mmol,2.00当量)的混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(520mg,78%),为棕色固体。步骤4:(3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸

[2391] 

[2392] 将(3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸甲酯(200mg,0.66mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(2mL)和硫酸(50%)(10mL,187.61mmol,1.00当量)中的混合物在100℃搅拌1h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(228mg,粗制),为黄色油状物。

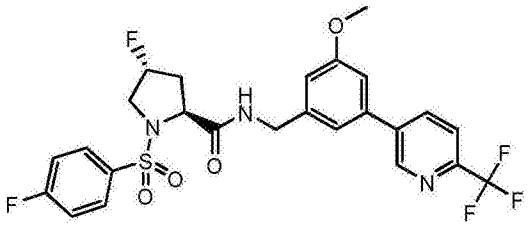
[2393] 步骤5:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2394] 

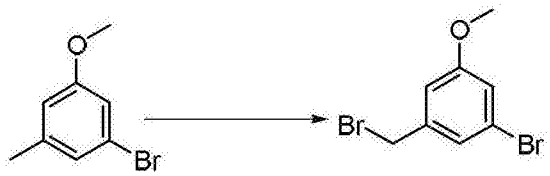
[2395] 将DMF(10mL)中的[5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(100mg,0.37mmol,1.00当量),(3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(92mg,0.32mmol,1.00当量),DIPEA(133mg,1.03mmol,3.00当量),和HATU(258mg,0.68mmol,2.00当量)的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(1/1)洗脱。这得到标题化合物(45.2mg,23%),为白色固体。

[2396] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.11-9.09(m,1H),8.73(d,J=1.8Hz,1H),8.40(d,J=7.8Hz,1H),8.11(d,J=8.1Hz,1H),7.99-7.95(m,2H),7.71(d,J=6Hz,1H),7.51(t,J=8.7Hz,2H),5.27-5.10(d,J=51.6Hz,1H),4.59-4.35(m,3H),3.68-3.62(m,1H),3.21-3.12(m,1H),2.27-2.08(m,2H)。

[2397] 实施例116:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

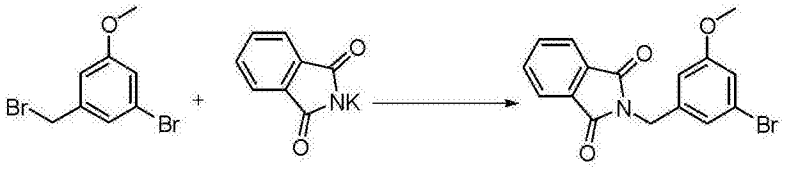
[2398] 

[2399] 步骤1:1-溴-3-(溴甲基)-5-甲氧基苯的制备

[2400] 

[2401] 将NBS(5.31g,29.83mmol,1.20当量),AIBN(2.04g,12.42mmol,0.50当量),CCl_4(100mL),和1-溴-3-甲氧基-5-甲基苯(5.00g,24.87mmol,1.00当量)的混合物在80℃在氮下搅拌12h。然后将反应物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:100)洗脱,提供标题化合物(6g,86%),为浅黄色固体。

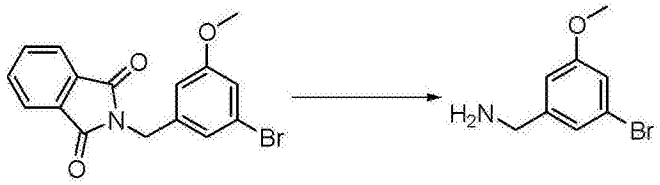
[2402] 步骤2:2-[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[2403] 

[2404] 将2-钾代-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(5.95g,32.12mmol,1.00当量),DMF(30ml),和1-溴-3-(溴甲基)-5-甲氧基苯(6g,21.43mmol,1.00当量)的混合物在50℃搅拌

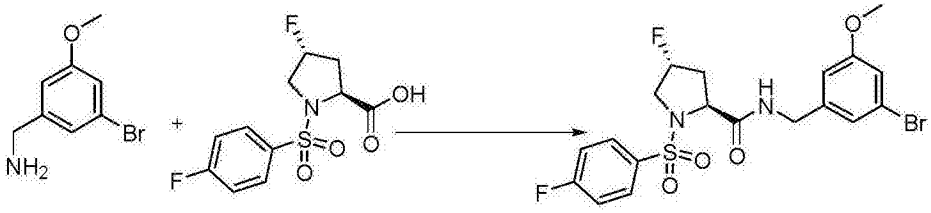
12h。将得到的溶液用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱，提供标题化合物(5g，45%)，为白色固体。

[2405] 步骤3：(3-溴-5-甲氧基苯基)甲胺的制备

[2406] 

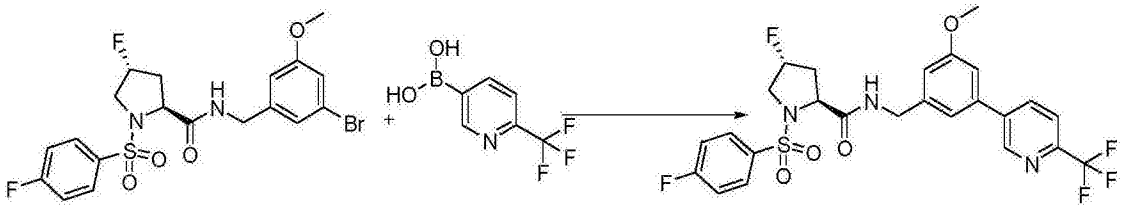
[2407] 将2-[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(4.90g，14.15mmol，1.00当量)，甲醇(50mL)，和$NH_2NH_2.H_2O$(7.09g，141.63mmol，10.00当量)的混合物在50℃搅拌3h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中。将固体过滤出，并且将滤液在真空下浓缩，提供标题化合物(3g，98%)，为黄色油状物。

[2408] 步骤4：(2S,4R)-N-[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2409] 

[2410] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(1.00g，3.43mmol，1.00当量)，N,N-二甲基甲酰胺(20mL)，HATU(1.96g，5.15mmol，1.50当量)，DIEA(1.33g，10.29mmol，3.00当量)，和(3-溴-5-甲氧基苯基)甲胺(890mg，4.12mmol，1.20当量)的混合物在室温搅拌12h。将得到的溶液用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，提供标题化合物(1g，60%)，为黄色固体。

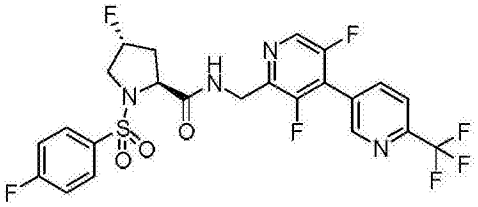
[2411] 步骤5：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-甲氧基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2412] 

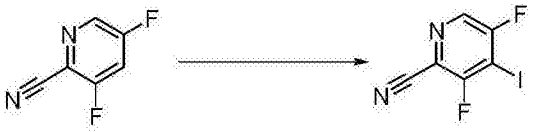
[2413] 将(2S,4R)-N-[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(500mg，1.02mmol，1.00当量)，[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(400mg，2.10mmol，2.10当量)，$Pd(dppf)Cl_2$(80mg，0.11mmol，0.10当量)，碳酸钾(560mg，4.05mmol，4.00当量)，和1,4-二噁烷(20mL)/水(4mL)的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将得到的溶液用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱。将粗产物(230mg)通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(152mg，27%)，为白色固体。

[2414] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.94(s,1H),8.08(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.85(m,2H),7.73(d,J=8.1Hz,1H),7.29-7.18(m,4H),7.02(d,J=9.3Hz,2H),5.04(d,J=51.3Hz,1H),4.76-4.71(m,1H),4.46-4.40(m,1H),4.31-4.28(m,1H),3.94-3.82(m,4H),3.70-3.52(m,1H),2.55-2.47(m,1H),2.34-2.19(m,1H)。

[2415] 实施例117:(2S,4R)-N-([3,5-二氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

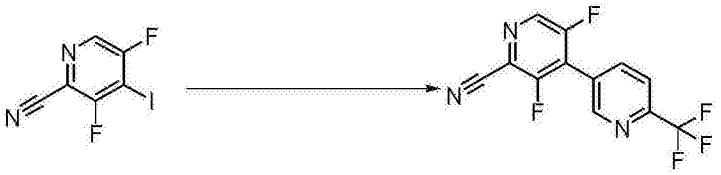
[2416] 

[2417] 步骤1:3,5-二氟-4-碘吡啶-2-甲腈的制备

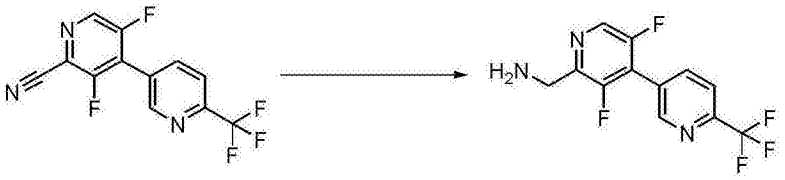
[2418] 

[2419] 在-78℃在氮下将LDA(841.14mg,7.85mmol,1.10当量)逐滴加入至3,5-二氟吡啶-2-甲腈(1.00g,7.14mmol,1.00当量)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中。在-78℃搅拌30min后,将I_2(1.81g,7.13mmol,1.00当量)在四氢呋喃(8mL)中的溶液逐滴加入。将得到的反应物在-78℃搅拌40分钟,用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(920mg,48%),为黄色固体。

[2420] 步骤2:3,5-二氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2421] 

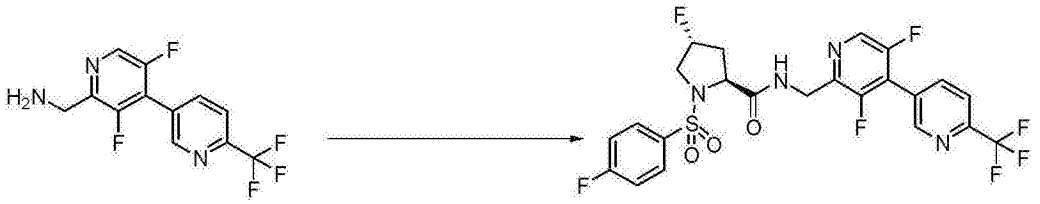
[2422] 将3,5-二氟-4-碘吡啶-2-甲腈(650.00mg,2.44mmol,1.00当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(1399.64mg,7.33mmol,3.00当量),Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(99.78mg,0.12mmol),和碳酸钠(518.01mg,4.89mmol,2.00当量)在水(4.5mL)/甲苯(40mL)中的混合物在70℃在氮下搅拌过夜。然后将反应物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,并用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱,提供标题化合物(220mg,32%),为白色固体步骤3:[3,5-二氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺的制备

[2423] 

[2424] 向25-mL圆底烧瓶中放置3,5-二氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(20mg,0.07mmol,1.00当量),甲醇(15mL),碳载钯(20mg,0.19mmol,2.70当量),和浓氯化氢(0.05mL)。向上述混合物中引入氢气。将得到的溶液在25℃搅拌15min。将固体过滤出并将

液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(20mg),为浅黄色固体。

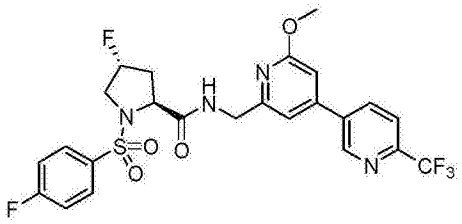
[2425] 步骤4:(2S,4R)-N-([3,5-二氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2426] 

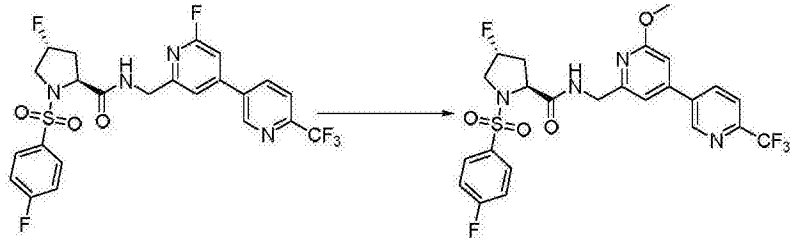
[2427] 将[3,5-二氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(50mg,0.17mmol,1.00当量),(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(50.3mg,0.17mmol,1.00当量),EDCI(66.4mg,0.35mmol,2.00当量),HOBT(25.7mg,0.19mmol,1.10当量),和DIEA(44.6mg,0.35mmol,2.00当量)在四氢呋喃(5mL)中的溶液在室温搅拌10h。然后将反应混合物用水猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(10mg,10%),为灰白色固体。

[2428] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,1H),8.52(s,1H),8.10-8.07(d,J=8.1Hz,1H),7.92-7.81(m,4H),7.23-7.20(d,J=8.4Hz,2H),5.16-4.99(d,J=52.2Hz,1H),4.75(s,2H),4.33-4.27(t,J=8.4Hz,1H),3.99-3.86(m,1H),2.53-2.26(m,2H)。

[2429] 实施例118:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2430] 

[2431] 步骤1:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-甲氧基-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

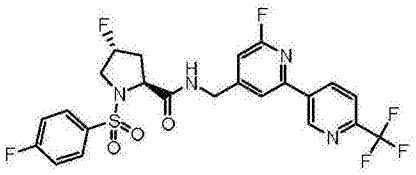
[2432] 

[2433] 将(2S,4R)-4-氟-N-([6-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(55mg,0.10mmol,1.00当量),甲醇(5mL,123.49mmol,1222.50当量),和MeONa(6mg,0.11mmol,1.10当量)的混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,溶解在水中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物(48.6mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(12.5mg,22%),为白色固体。

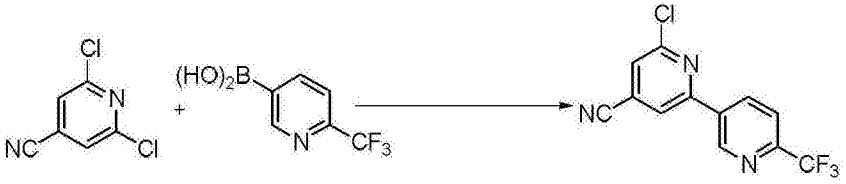
[2434] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.11(s,1H),8.45-8.43(m,1H),8.03-7.99(m,2H),7.90-7.88(m,1H),7.56(s,1H),7.37-7.32(m,2H),7.09(s,1H),5.22-5.09(d,J=52Hz,1H),

4.63-4.53(m,2H),4.35-4.30(m,1H),4.02(s,3H),3.90-3.70(m,2H),2.54-2.16(m,2H)。

[2435] 实施例119:(2S,4R)-4-氟-N-([2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

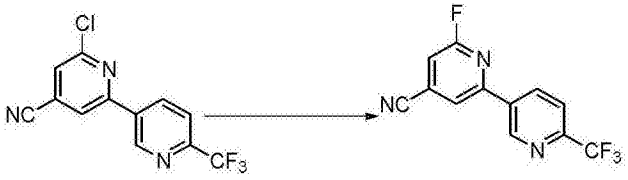
[2436] 

[2437] 步骤1:2-氯-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-甲腈的制备

[2438] 

[2439] 将2,6-二氯吡啶-4-甲腈(5.00g,28.90mmol,1.00当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(1.82g,9.53mmol,0.30当量),Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(1.18g,1.44mmol,0.05当量),碳酸钠(6.13g,57.84mmol,2.00当量),和水(12mL)/1,4-二噁烷(100mL)的混合物在70℃在氮下搅拌1h。将得到的混合物在真空下浓缩。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(2.6g,32%),为白色固体。

[2440] 步骤2:2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-甲腈的制备

[2441] 

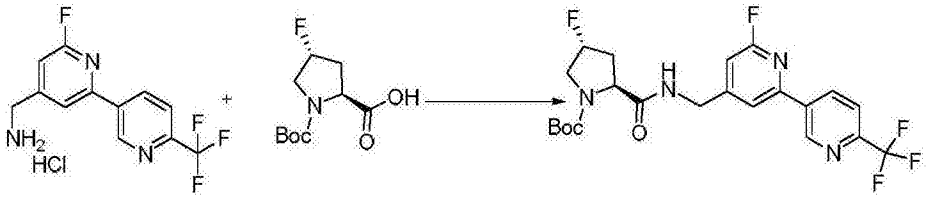
[2442] 将2-氯-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-甲腈(1.5g,5.29mmol,1.00当量),KF(928mg,15.97mmol,4.00当量),和30mL的DMSO的混合物在110℃在氮下搅拌5h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在真空下浓缩,并经无水硫酸钠干燥。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(1.1g,78%),为白色固体。

[2443] 步骤3:[2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐的制备

[2444] 

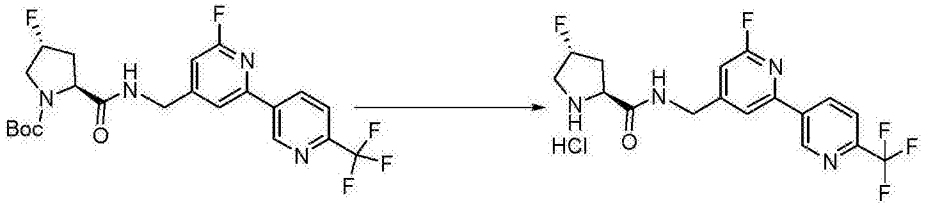
[2445] 将2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-甲腈(3g,11.23mmol,1.00当量),碳载钯(500mg),和氯化氢(2mL)在60mL四氢呋喃中的混合物在氢下在40℃搅拌12h。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(3g,87%),为浅黄色固体。

[2446] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-2-[([2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2447] 

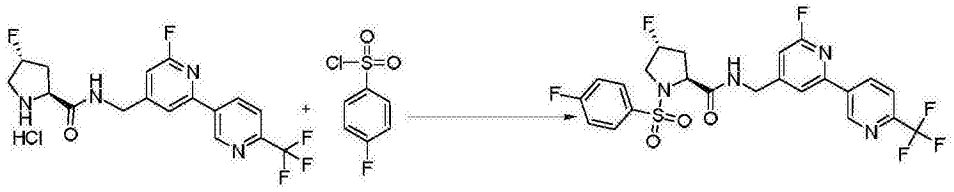
[2448] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(3g,12.86mmol,1.00当量),HOBT(1.74g,12.88mmol,1.10当量),EDCI(4.47g,23.32mmol,2.00当量),DIEA(3.02g,23.37mmol,2.00当量),和[2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲胺盐酸盐(3.6g,11.70mmol,1.00当量)在300mL的四氢呋喃中的混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱。这得到标题化合物(4g,64%),为浅黄色固体。

[2449] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-N-([2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[2450] 

[2451] 将(2S,4R)-4-氟-2-[([2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4g,8.22mmol,1.00当量)在100mL HCl(1,4-二噁烷中的饱和溶液)中的混合物在40℃搅拌2h。通过过滤收集固体并用己烷洗涤,提供标题化合物(4g),为浅黄色固体。

[2452] 步骤6:(2S,4R)-4-氟-N-([2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

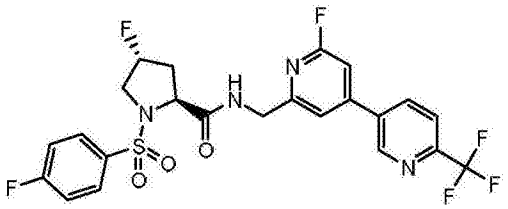
[2453] 

[2454] 将(2S,4R)-4-氟-N-([2-氟-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(4g,9.46mmol,1.00当量),4-二甲基氨基吡啶(115mg,0.94mmol,0.10当量),TEA(3.83g,37.85mmol,4.00当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(2.2g,11.30mmol,1.20当量)在200mL的二氯甲烷中的混合物在40℃搅拌3h。将得到的溶液用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(1.204g,23%),为白色固体。

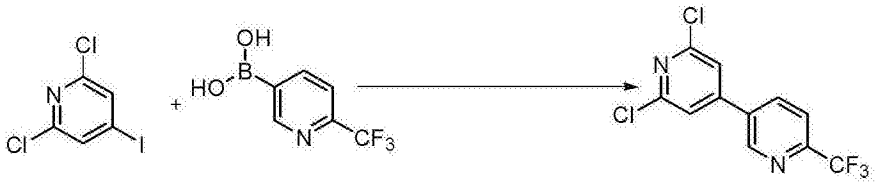
[2455] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.35(s,1H),8.58-8.56(m,1H),7.92-7.88(m,2H),7.83(s,1H),7.78-7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.49(s,1H),7.27-7.23(m,2H),6.97(s,1H),5.13-4.99(d,J=51.6Hz,1H),4.89-4.83(m,1H),4.47-4.42(m,1H),4.32-4.28(m,1H),3.96-3.87(m,1H),3.74-3.59(m,1H),2.60-2.58(m,1H),2.31-2.12(m,1H)。

[2456] 实施例120:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-

吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

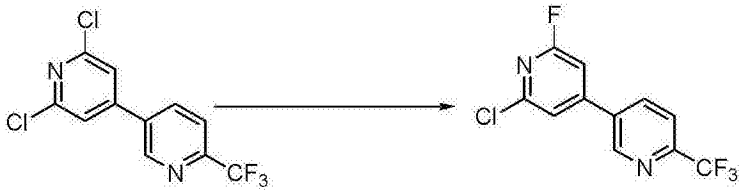
[2457] 

[2458] 步骤1(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2459] 

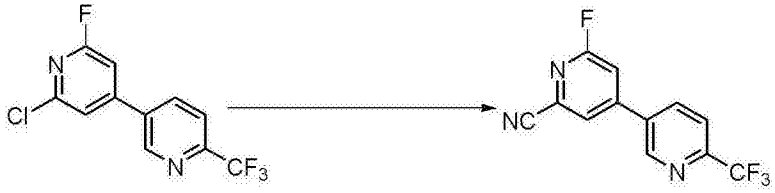
[2460] 将2,6-二氯-4-碘吡啶(7.00g,25.56mmol,1.00当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(4.88g,25.56mmol,1.00当量),1,4-二噁烷(100mL),碳酸钠(5.42g,51.14mmol,2.00当量),和水(2mL)的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/20)洗脱,提供标题化合物(6.5g,87%),为浅黄色固体。

[2461] 步骤2:6-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2462] 

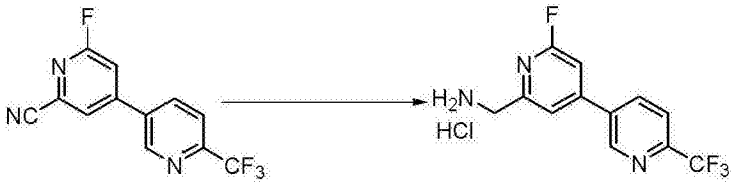
[2463] 将2,6-二氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶(5.00g,17.06mmol,1.00当量),DMSO(15mL,211.18mmol,12.40当量),和KF(990mg,17.04mmol,1.00当量)的混合物在150℃在油浴中搅拌过夜。将反应物冷却至室温,用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/20)洗脱,提供标题化合物(3.8g,81%),为白色固体。

[2464] 步骤3:6-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2465] 

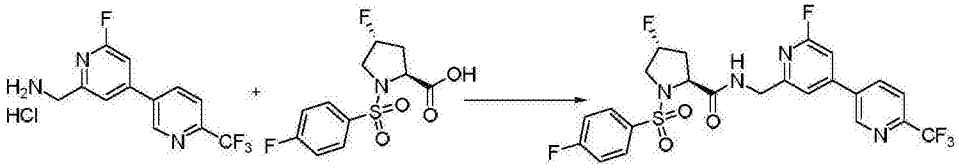
[2466] 将6-氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(1g,3.53mmol,1.00当量),$Zn(CN)_2$(420mg,3.58mmol,1.00当量),Zn(20mg,0.31mmol,0.09当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(190mg,0.18mmol,0.05当量),dppf(100mg,0.18mmol,0.05当量),和DMA(4mL,43.02mmol,12.20当量)的混合物在125℃在氮下用微波辐射照射1h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/20)洗脱,提供标题化合物(410mg),为白色固体。

[2467] 步骤4:[6-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[2468] 

[2469] 将6-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(200mg,0.75mmol,1.00当量),四氢呋喃(30mL),碳载钯(200mg,1.88mmol,2.50当量),和浓氯化氢(0.1mL)的混合物在25℃搅拌8h。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩,提供标题化合物(200mg),为浅黄色固体,其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

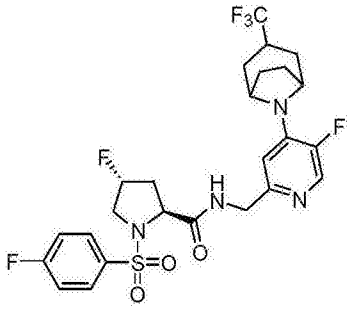
[2470] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2471] 

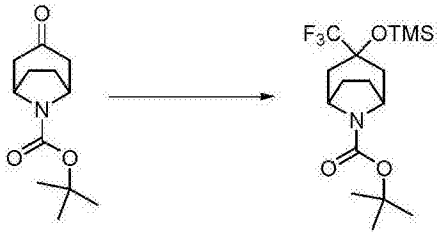
[2472] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(214.79mg,0.74mmol,1.00当量),[6-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(200.00mg,0.74mmol,1.00当量),四氢呋喃(10mL),HOBT(109.61mg,0.81mmol,1.10当量),EDCI(282.73mg,1.47mmol,2.00当量),和DIEA(190.61mg,1.47mmol,2.00当量)的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。粗产物(50.8mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(21.2mg,5%),为白色固体。

[2473] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.18(s,1H),8.52-8.49(m,2H),8.04-8.00(m,2H),8.00-7.91(m,2H),7.43(s,1H),7.38-7.33(m,2H),5.23-5.10(d,J=52Hz,1H),4.65-4.54(m,2H),4.33-4.29(m,1H),3.86-3.71(m,2H),2.54-2.53(m,1H),2.30-2.16(m,1H)。

[2474] 实施例121:(2S,4R)-4-氟-N-([5-氟-4-[3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

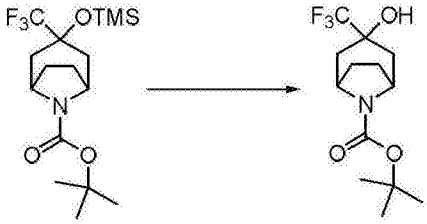
[2475] 

[2476] 步骤1:3-(三氟甲基)-3-[(三甲基甲基硅烷)氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[2477] 

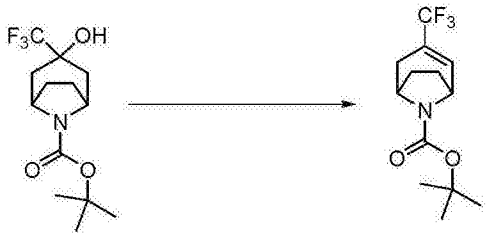
[2478] 将3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(20g,88.78mmol,1.00当量),三甲基(三氟甲基)硅烷(38g,267.24mmol,3.00当量),和TBAF(4mL,61.02mmol,1.00当量)在四氢呋喃(180ml)中的溶液在60℃搅拌1天并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(19g,58%),为黄色油状物。

[2479] 步骤2:3-羟基-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[2480] 

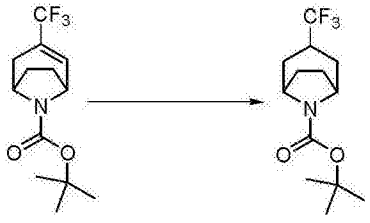
[2481] 将3-(三氟甲基)-3-[(三甲基甲基硅烷)氧基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(7.0g,19.05mmol,1.0当量)和甲烷过氧酸钾(potassium methaneperoxoate)(4g,28.73mmol,1.50当量)在甲醇(100mL)中的混合物在室温搅拌30min并在真空下浓缩。将得到的溶液用50mL的乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(6g),为浅黄色固体。

[2482] 步骤3:3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯的制备

[2483] 

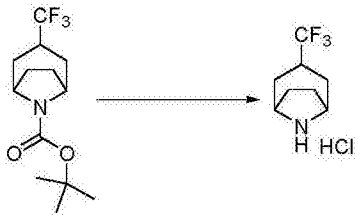
[2484] 在0℃将亚硫酰氯(7g,58.84mmol,6.00当量)和吡啶(4.7g,59.42mmol,6.0当量)逐滴加入至3-羟基-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(3g,10.16mmol,1.00当量),4-二甲基氨基吡啶(122mg,0.10当量)在1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中。将得到的溶液加热至60℃达12h,用碳酸氢钠溶液(200ml)猝灭,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(900mg,50%),为浅黄色固体。

[2485] 步骤4:3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[2486] 

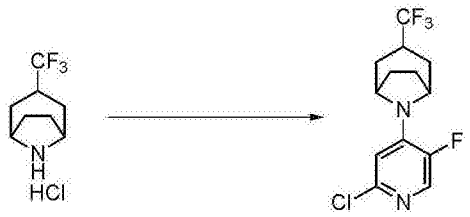
[2487] 向用H_2气氛吹扫和维持的100-mL圆底烧瓶中放置甲醇(15mL)中的3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯(900mg,3.25mmol,1.00当量),和碳载钯(30mg)。将得到的溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物(800mg,88%),为浅黄色油状物。

[2488] 步骤5:3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐的制备

[2489] 

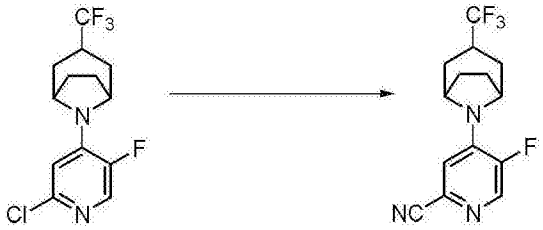
[2490] 在室温将3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(800mg,2.86mmol,1.00当量)和1,4-二噁烷(20mL)中的饱和HCl的溶液搅拌2h并在真空下浓缩。这得到标题化合物(400mg,65%),为白色固体。

[2491] 步骤6:8-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷的制备

[2492] 

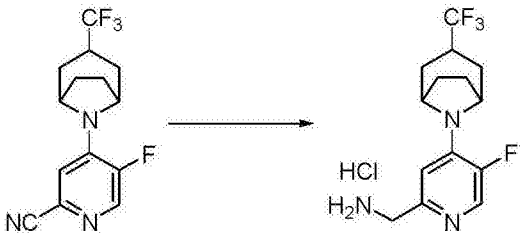
[2493] 向用惰性氮气氛吹扫和维持的20-mL密封管中放置3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(400mg,1.85mmol,1.00当量),2-氯-5-氟-4-碘吡啶(860mg,3.34mmol,1.80当量),$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(385mg,0.37mmol,0.20当量),Xantphos(400mg,0.69mmol,0.40当量),Cs_2CO_3(1.8g,5.52mmol,3.00当量),和甲基苯(6mL)。将得到的溶液在110℃搅拌过夜并在真空下浓缩。将残留物施加于硅胶柱,利用乙酸乙酯/石油醚(1:1)。这得到580mg的标题化合物,为浅棕色固体。

[2494] 步骤7:5-氟-4-[3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2495] 

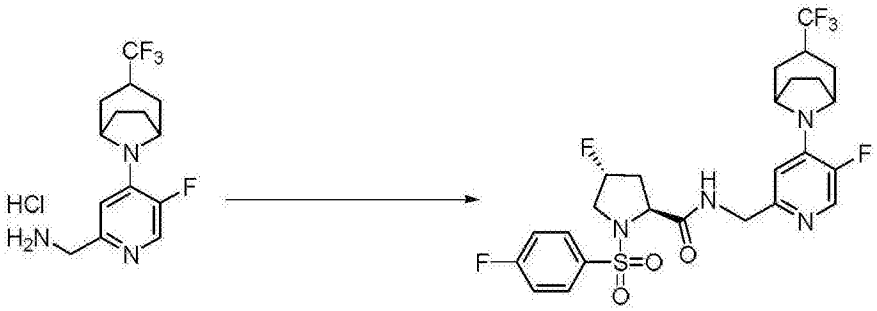
[2496] 向用惰性氮气氛吹扫和维持的20-mL密封管中放置8-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(760mg,2.46mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(248mg,0.24mmol,0.10当量),dppf(265mg,0.48mmol,0.20当量),锌二腈(282mg,2.40mmol,1.00当量),Zn(15.5mg,0.24mmol,0.10当量),和DMA(8mL)。将得到的溶液在110℃搅拌过夜,用20mL的水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(120mg,16%),为白色固体。

[2497] 步骤8:[5-氟-4-[3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[2498] 

[2499] 向用惰性H_2气氛吹扫和维持的50-mL圆底烧瓶中放置5-氟-4-[3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-2-甲腈(120mg,0.40mmol,1.00当量),甲醇(20mL),碳载钯(100mg),和氯化氢(0.5mL)。将得到的溶液在室温搅拌20min。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到标题化合物120mg(88%),为浅棕色固体。

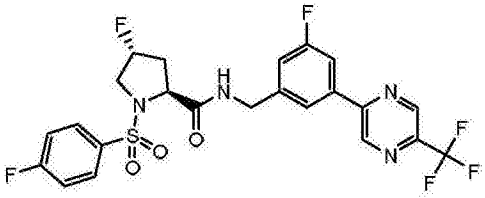
[2500] 步骤9:(2S,4R)-4-氟-N-([5-氟-4-[3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2501] 

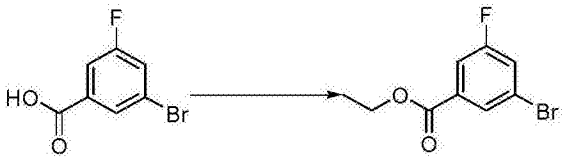
[2502] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(170mg,0.58mmol,1.50当量),HATU(227mg,0.60mmol,1.50当量),DIEA(154mg,1.19mmol,3.00当量),和[5-氟-4-[3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(120mg,0.35mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。将得到的混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物56.8mg(28%),为白色固体。

[2503] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.86-8.84(m,1H),8.15-8.13(d,J=6.0Hz,1H),8.01-7.96(m,2H),7.49-7.43(t,J=9.0Hz,2H),6.92-6.89(d,J=8.1Hz,2H),5.27-5.10(d,J=51.3Hz,1H),4.53(s,2H),4.39-4.16(m,3H),3.71(s,1H),3.61-3.59(m,1H),2.95(s,1H),2.42-2.35(m,1H),2.14-2.07(s,1H),2.00-1.96(m,2H),1.90-1.85(m,2H),1.83-1.60(m,4H)。

[2504] 实施例122:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

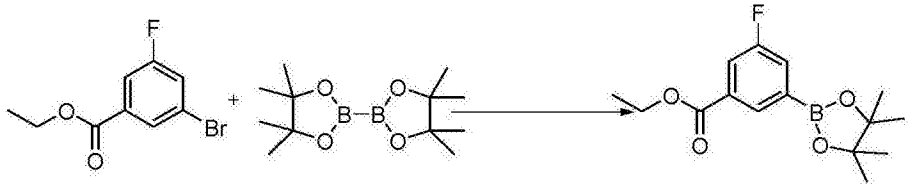
[2505] 

[2506] 步骤1:3-溴-5-氟苯甲酸乙酯的制备

[2507] 

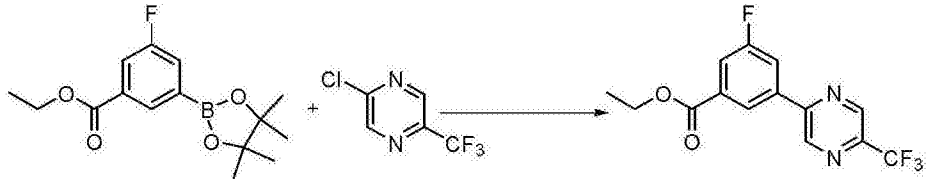
[2508] 将3-溴-5-氟苯甲酸(2g,9.13mmol,1.00当量),乙醇(40mL),和硫酸(3mL)的混合物在85℃在油浴中搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.9g,84%),为浅棕色固体。

[2509] 步骤2:3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸乙酯的制备

[2510] 

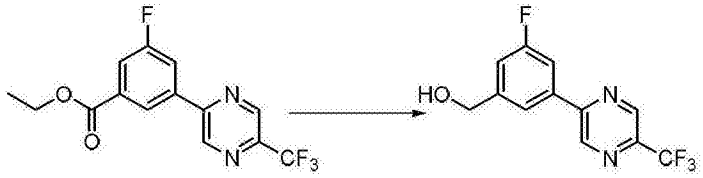
[2511] 将二噁烷(30mL)中的3-溴-5-氟苯甲酸乙酯(800mg,3.24mmol,1.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.24g,4.88mmol,1.50当量),AcOK(959mg,9.77mmol,3.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(477mg,0.65mmol,0.20当量)的混合物在90℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(700mg,粗制),为黑色粗制固体。

[2512] 步骤3:3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯甲酸乙酯的制备

[2513] 

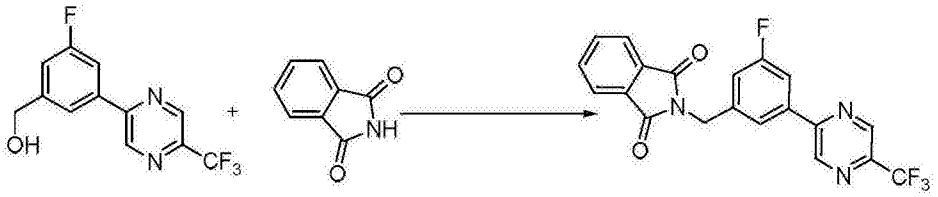
[2514] 将二噁烷(15mL)中的3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸乙酯(700mg,2.38mmol,1.00当量),2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(437mg,2.39mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl2(352mg,0.48mmol,0.20当量),和Cs_2CO_3(2.35g,7.21mmol,3.00当量)的混合物在90℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:100)洗脱,提供标题化合物(300mg,40%),为灰白色固体。

[2515] 步骤4:[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲醇的制备

[2516] 

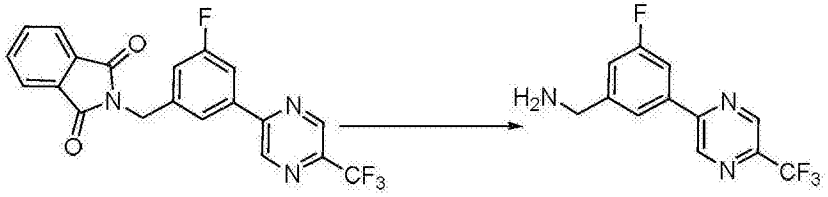
[2517] 在0℃在氮下以多批次将$LiAlH_4$(73mg,1.92mmol,2.00当量)加入至3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯甲酸乙酯(300mg,0.95mmol,1.00当量)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中。在0℃ 10min后,将反应物用水猝灭。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(7:100)洗脱,提供标题化合物(160mg,62%),为灰白色固体。

[2518] 步骤5:2-([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[2519] 

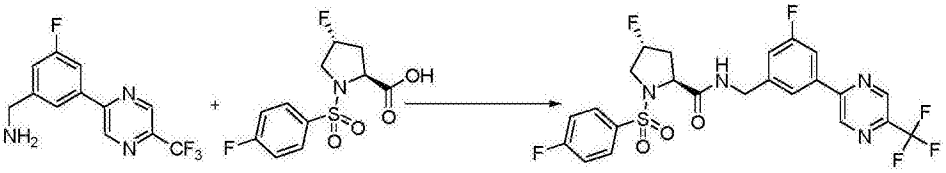
[2520] 在0℃在氮下将DIAD(134mg,0.66mmol,1.20当量)逐滴加入至[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲醇(150mg,0.55mmol,1.00当量),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(98mg,0.67mmol,1.20当量),和PPh_3(288mg,1.10mmol,2.00当量)在10mL THF中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(7:100)洗脱,提供标题化合物(230mg),为白色固体。

[2521] 步骤6:[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲胺的制备

[2522] 

[2523] 将2-([3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(230mg,0.57mmol,1.00当量)在乙醇(7mL)和$NH_2NH_2H_2O$(7mL,144.03mmol,251.30当量)中的溶液在60℃搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(100:10)洗脱,提供标题化合物(100mg,64%),为灰白色固体。

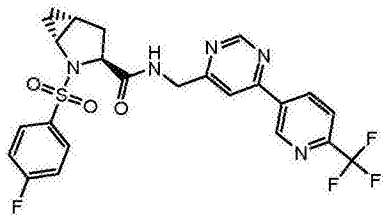
[2524] 步骤7:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2525] 

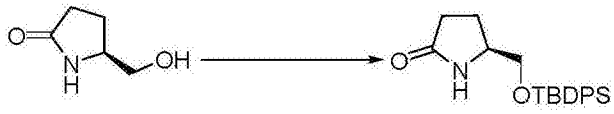
[2526] 将[3-氟-5-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]苯基]甲胺(104mg,0.38mmol,1.00当量),(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(168mg,0.58mmol,1.50当量),N,N-二甲基甲酰胺(5mL),DIEA(150mg,1.16mmol,3.00当量),和HATU(220mg,0.58mmol,1.50当量)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(20:100)洗脱,提供标题化合物(15.7mg,8%),为白色固体。

[2527] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.39-9.38(m,1H),9.07(s,1H),8.07(s,1H),8.00-7.88(m,3H),7.37-7.30(m,3H),5.50-5.22(d,J=83.1Hz,1H),4.58(s,2H),4.29-4.23(m,1H),3.85-3.70(m,2H),2.60-2.40(m,1H),2.39-2.04(m,1H)。

[2528] 实施例123:(1R,3S,5R)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺的制备。

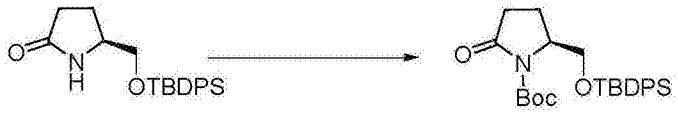
[2529] 

[2530] 步骤1：(5S)-5-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]吡咯烷-2-酮的制备

[2531] 

[2532] 将(5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(20g,173.72mmol,1.00当量),1H-咪唑(26g,381.92mmol,2.20当量),4-二甲基氨基吡啶(2.12g,17.35mmol,0.10当量),和TBDPS-Cl(50g,181.91mmol,1.00当量)在二氯甲烷(800mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(62.7g,粗制),为无色晶体。

[2533] 步骤2：(2S)-2-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[2534] 

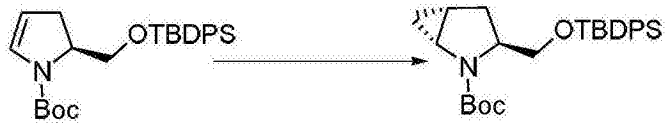
[2535] 将(5S)-5-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]吡咯烷-2-酮(62.7g,177.35mmol,1.00当量),4-二甲基氨基吡啶(24g,196.45mmol,1.10当量),和二碳酸二叔丁酯(38.6g,176.86mmol,1.00当量)在乙腈(800mL)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用石油醚/乙酸乙酯(50:1)洗脱,提供标题化合物(45g,56%),为白色固体。

[2536] 步骤3：(2S)-2-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的制备

[2537] 

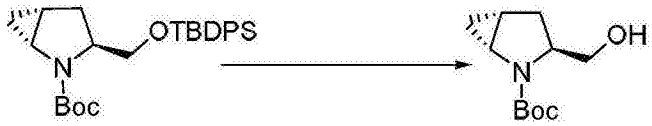
[2538] 在-50℃在氮下将三乙基硼氢化锂(23mL,217.10mmol,9.80当量)逐滴加入至(2S)-2-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.05g,22.15mmol,1.00当量)在甲苯(36mL)中的溶液中。30min后,在-50℃顺序加入DIEA(16.5mL,99.84mmol,4.50当量),4-二甲基氨基吡啶(34mg,0.28mmol),和Tf_2O(3.6mL,21.31mmol,1.00当量)。将得到的溶液在20℃搅拌过夜。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(3:100)洗脱,提供标题化合物(4.321g,45%),为黄色油状物。

[2539] 步骤4：(3S)-3-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[2540] 

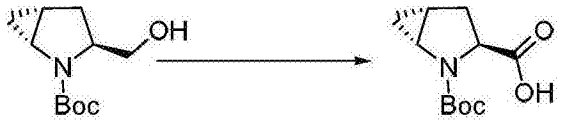
[2541] 在0℃将二乙基锌(8.3mL,67.19mmol,1.10当量)逐滴加入至(2S)-2-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(3.3g,7.54mmol,1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中。在0℃向其中逐滴加入二碘甲烷(3.04g,11.35mmol,1.50当量)并搅拌。在0℃30min后,将得到的溶液在20℃搅拌4h。用饱和碳酸钠溶液将溶液的pH值调节至8。得到的溶液用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:50)洗脱,提供标题化合物(2g,59%),为无色油状物。

[2542] 步骤5:(3S)-3-(羟基甲基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[2543] 

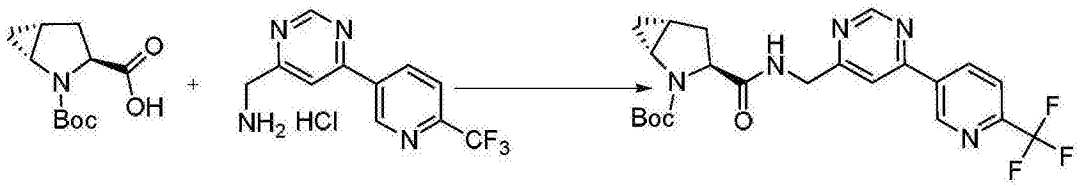
[2544] 将(3S)-3-[[(叔丁基二苯基甲基硅烷)氧基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(1.6g,3.54mmol,1.00当量)在四氢呋喃(20mL)和TBAF(3.5mL,13.39mmol,1.00当量)中的混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(900mg),为无色油状物。

[2545] 步骤6:(3S)-2-[(叔丁氧基)羰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸的制备

[2546] 

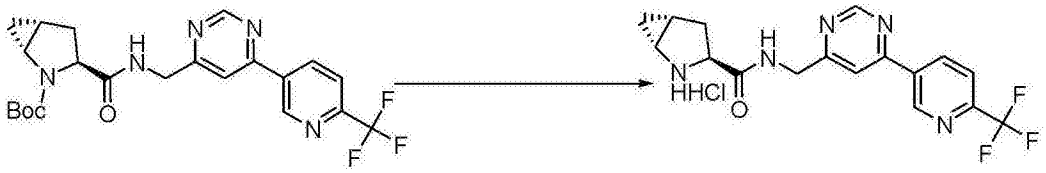
[2547] 将CH_3CN(10mL)/CCl_4(10mL)中的(3S)-3-(羟基甲基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(900mg,4.22mmol,1.00当量),水(10mL)中的$NaIO_4$(2.72g,12.72mmol,3.00当量),和$RuCl_3.H_2O$(44mg,0.20mmol)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(620mg,65%),为棕色固体。

[2548] 步骤7:(3S)-3-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[2549] 

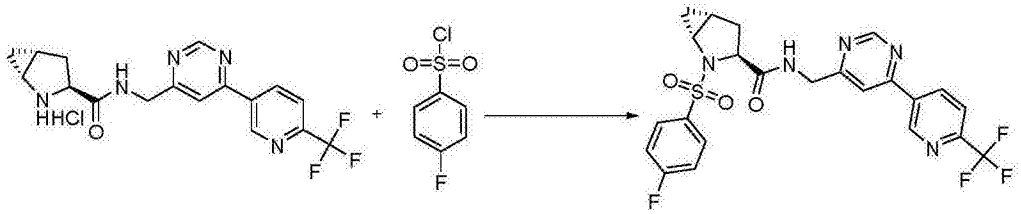
[2550] 将N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的(3S)-2-[(叔丁氧基)羰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(620mg,2.73mmol,1.00当量),[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(955mg,3.29mmol,1.20当量),DIEA(3.52g,27.24mmol,10.00当量),和HATU(1.246g,3.28mmol,1.20当量)的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(30:100)洗脱,提供标题化合物(700mg,55%),为黄色固体。

[2551] 步骤8：(3S)-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺盐酸盐的制备

[2552] 

[2553] 将(3S)-3-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(700mg,1.51mmol,1.00当量)和HCl(50mL的1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在室温搅拌20min。将得到的混合物在真空下浓缩，提供标题化合物(790mg，粗制)，为黄色固体。

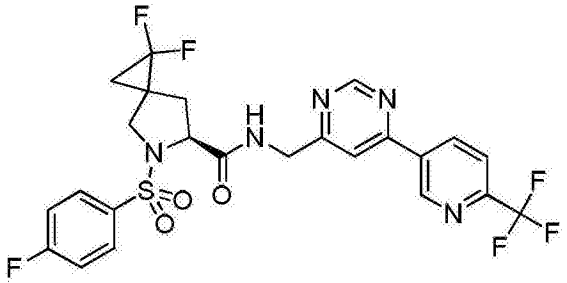
[2554] 步骤9：(1R,3S,5R)-2-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺的制备

[2555] 

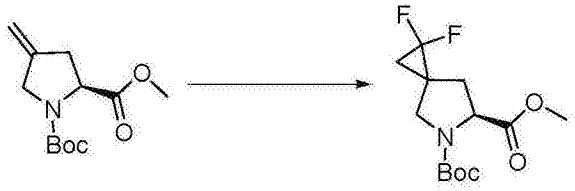
[2556] 将二氯甲烷(40mL)中的(3S)-2-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(700mg,1.34mmol,1.00当量)，三乙胺(884mg,8.74mmol,5.00当量)，4-二甲基氨基吡啶(43mg,0.35mmol,0.30当量)，和4-氟苯-1-磺酰氯(683mg,3.51mmol,2.60当量)的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(35:100)洗脱，提供标题化合物(328.3mg,47%)，为白色固体。

[2557] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.47(s,1H)，9.30-9.29(m,1H)，8.94-8.90(m,1H)，8.80-8.77(m,1H)，8.26-8.25(m,1H)，8.10-8.01(m,1H)，8.01-7.97(m,2H)，7.57-7.51(m,2H)，4.52-4.48(m,2H)，3.60-3.54(m,1H)，3.39-3.32(m,1H)，2.30-2.15(m,2H)，1.67-1.66(m,1H)，0.38-0.35(m,1H)，-0.41--0.39(m,1H)。

[2558] 实施例124：(3R,6S)-1,1-二氟-5-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺的制备。

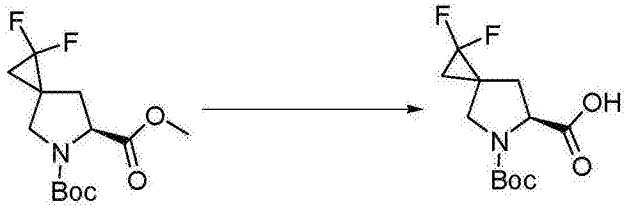
[2559] 

[2560] 步骤1：(6S)-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸5-叔丁基6-甲酯的制备

[2561] 

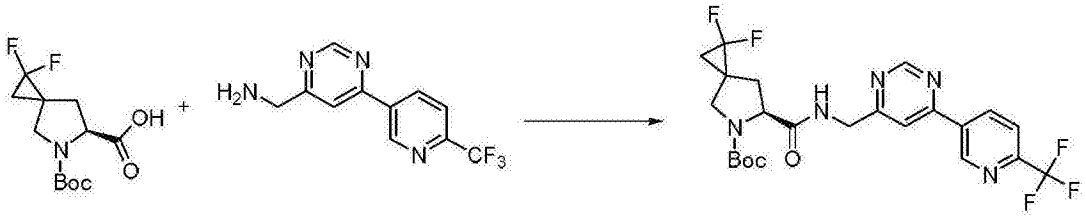
[2562] 将NaI(87.14mg,0.50当量),(2S)-4-亚甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(280mg,1.16mmol,1.00当量),和TMS-CF_3(412.5mg,2.50当量)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。然后将反应物用饱和NH_4Cl溶液猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,饱和$Na_2S_2O_3$洗涤,然后用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(400mg,粗制),为橙色油状物。

[2563] 步骤2:(6S)-5-[(叔丁氧基)羰基]-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸的制备

[2564] 

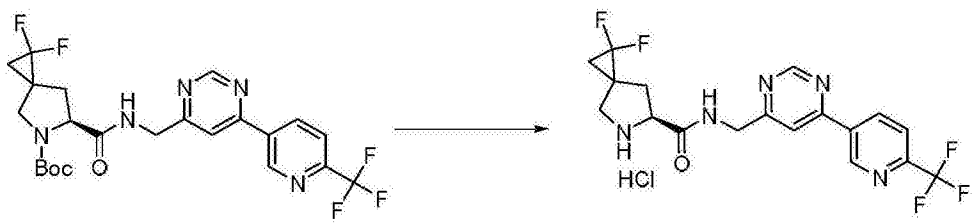
[2565] 将(6S)-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸5-叔丁基6-甲酯(400mg,1.37mmol,1.00当量)和LiOH(164.95mg,6.89mmol,5.00当量)在水(5mL)/甲醇(2mL)中的混合物在0-5℃搅拌2h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将水层的pH值用氯化氢(10%)调节至5。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(240mg,63%),为橙色油状物。

[2566] 步骤3:(6S)-1,1-二氟-6-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯的制备

[2567] 

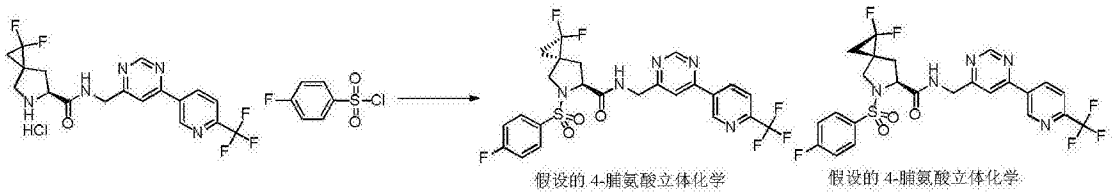
[2568] 将(6S)-5-[(叔丁氧基)羰基]-1,1-二氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸(247mg,0.89mmol,1.00当量),HATU(508mg,1.34mmol,1.50当量),DIEA(460.2mg),和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(271.7mg,0.93mmol,1.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在室温搅拌1h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(230mg),为浅黄色固体。

[2569] 步骤4:(6S)-1,1-二氟-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺的制备

[2570] 

[2571] 将(6S)-1,1-二氟-6-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸叔丁酯(230mg,0.45mmol,1.00当量)和二噁烷(3mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌12h。将得到的溶液在真空下浓缩,提供标题化合物(200mg,粗制),为橙色固体。

[2572] 步骤5:(3R,6S)-1,1-二氟-5-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺的制备

[2573] 

[2574] 将(6S)-1,1-二氟-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺盐酸盐(200mg,0.44mmol,1.00当量),三乙胺(179.78mg,1.78mmol,4.00当量),4-氟苯-1-磺酰氯(103.7mg,0.53mmol,1.20当量),和4-二甲基氨基吡啶(5.43mg,0.04mmol,0.10当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在室温搅拌12h。然后将反应物用水猝灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(42.7mg,17%),为白色固体。t_R=1.14min(修复IC(CHIRALPAK IC),0.46x10cm,5μm,MeOH(0.1%DEA)=2%,4ml/min)。

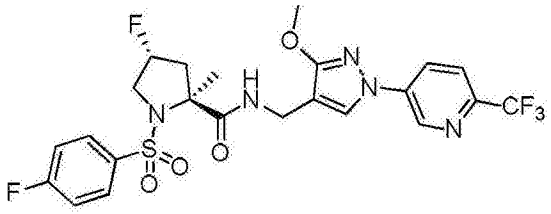
[2575] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.48(s,1H),9.29(s,1H),8.70-8.67(m,1H),8.03(s,1H),7.96-7.91(m,2H),7.91-7.84(m,1H),7.75-7.71(m,1H),7.34-7.26(m,2H),4.99-4.91(m,1H),4.64-4.56(m,1H),4.39-4.34(m,1H),3.61(s,2H),2.25-2.01(m,2H),1.40-1.34(m,2H)。

[2576] 并且还分离了(3S,6S)-1,1-二氟-5-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酰胺(27.3mg,11%),为白色固体。t_R=1.45min(修复IC(CHIRALPAK IC),0.46x10cm,5μm,MeOH(0.1%DEA)=2%,4ml/min)。

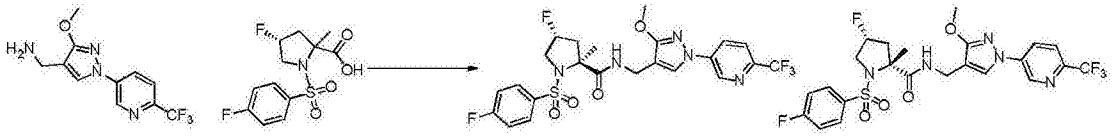
[2577] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.47(s,1H),9.30(s,1H),8.99(m,1H),8.79-8.77(d,J=6Hz,1H),8.15-8.03(m,4H),7.53-7.47(m,2H),4.53-4.45(m,3H),3.61-3.32(m,2H),2.03(s,2H),1.48-1.44(m,2H)。

[2578] 对于脯氨酸的位置4任意分配立体化学。对于脯氨酸的位置2的立体化学如所示的。

[2579] 实施例125:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2580] 

[2581] 步骤1:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2582] 

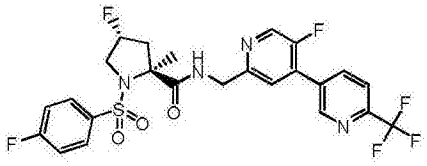
[2583] 将(2R,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(360mg,1.18mmol,1.00当量),HATU(673mg,1.77mmol,1.50当量),DIEA(456mg,3.53mmol,3.00当量),和[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(250mg,0.92mmol,0.80当量)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在室温搅拌3h。然后将反应物用水猝灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱。将粗产物通过Chiral-Prep-HPLC纯化,提供标题化合物(39.8mg,6%),为白色固体。t_R=2.42min(Lux 3μm,Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=70:30,1.0ml/min)。

[2584] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H),8.06-8.04(m,2H),7.93-7.89(m,2H),7.70-7.68(d,J=6.0Hz,1H),7.24-7.17(m,2H),7.05(s,1H),5.23-5.05(m,1H),4.45-4.25(m,2H),4.04(s,3H),3.91-3.63(m,2H),2.77-2.58(m.1H),2.33-2.27(m,1H),1.70(s,3H)。

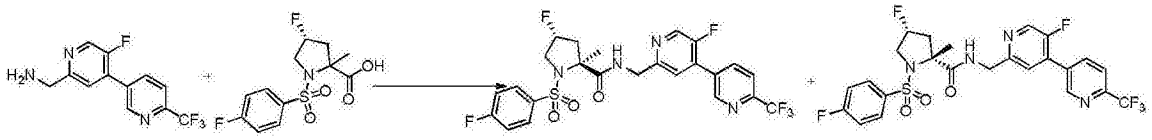
[2585] 还分离(2R,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(110mg,17%),为白色固体。t_R=3.56min(Lux 3μm,Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=70:30,1.0ml/min)。

[2586] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.96(s,1H),8.07-8.02(m,2H),7.91-7.86(m,2H),7.70-7.67(d,J=6Hz,1H),7.26-7.20(m,3H),5.22-5.03(m,1H),4.48-4.24(m,2H),4.07-3.96(m,4H),3.52-3.36(m,1H),2.95-2.83(m,1H),2.05-1.86(m,1H),1.64(s,3H)。

[2587] 实施例126:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2588] 

[2589] 步骤1:(2R,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2590] 

[2591] 将[5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(100.00mg,0.37mmol,1.00当量),(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(112.57mg,0.37mmol,1.00当量),HOBT(54.80mg,0.41mmol,1.10当量),EDCI(141.37mg,0.74mmol,2.00当量),和DIEA(95.31mg,0.74mmol,2.00当量)在THF(5mL)中的混合物在25℃搅拌12h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物(100.9mg)通过制备型HPLC纯化,提供(2S,4R)-4-氟-N-([5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(41.9mg,20%),为白

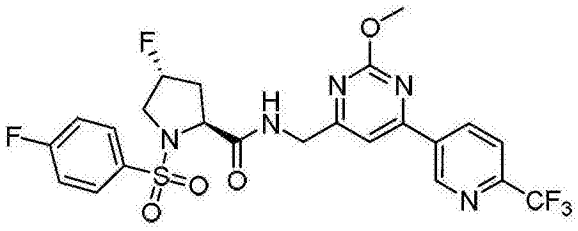
色固体。t_R=1.68min(CHIRALPAK AD-H,0.46x15cm,5μm,MeOH(0.1%DEA)=30%,4ml/min)。

[2592] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.06(s,1H),8.60-8.59(d,J=4Hz,1H),8.42-8.40(m,1H),8.03-7.96(m,3H),7.88-7.87(d,J=4Hz,1H),7.39-7.35(m,2H),5.36-5.18(d,J=72Hz,1H),4.79-4.75(d,J=16Hz,1H),4.58-4.54(d,J=16Hz,1H),4.18-4.05(m,1H),3.83-3.62(m,1H),2.78-2.62(m,1H),2.13-2.28(m,1H),1.60(s,3H)。

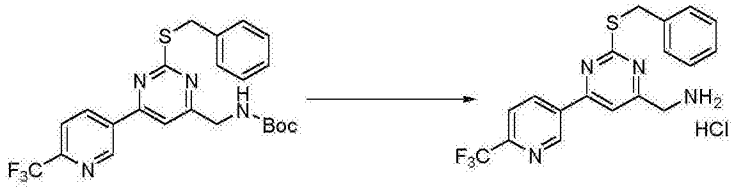
[2593] 还从反应中分离(2R,4R)-4-氟-N-([5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(20.9mg,10%),为白色固体。t_R=2.12min(CHIRALPAK AD-H,0.46x15cm,5μm,MeOH(0.1%DEA)=30%,4ml/min)。

[2594] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.09(s,1H),8.60-8.59(d,J=4Hz,1H),8.41-8.39(d,J=8Hz,1H),7.98-7.90(m,4H),7.32-7.27(m,2H),5.35-5.34(d,J=4Hz,1H),4.89-4.58(m,2H),3.92-3.76(m,2H),2.70-2.32(m,2H),1.78(s,1H)。

[2595] 实施例127:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([2-甲氧基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

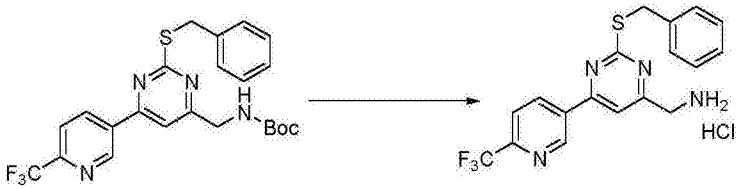
[2596] 

[2597] 步骤1:[2-(苄硫基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐的制备

[2598] 

[2599] 将N-[[2-(苄硫基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(1.2g,2.52mmol,1.00当量)和50mL 1,4-二噁烷中的饱和HCl的混合物在室温搅拌3h。通过过滤收集固体,提供标题化合物(850mg,82%),为灰色固体。

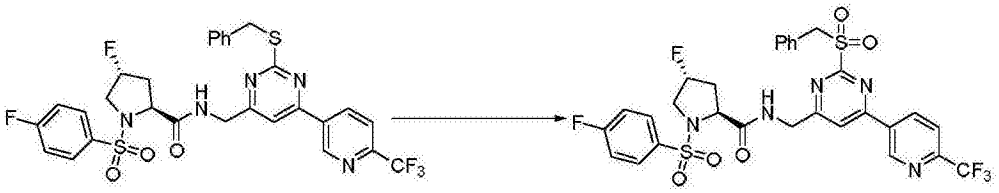
[2600] 步骤2:(1S,4R)-N-[[2-(苄硫基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-2-[(4-氟苯)磺酰基]环戊烷-1-甲酰胺盐酸盐的制备

[2601] 

[2602] 将(1S,4R)-4-氟-2-[(4-氟苯)磺酰基]环戊烷-1-甲酸(300mg,1.03mmol,1.00当量),HATU(470mg,1.24mmol,1.00当量),和DIEA(266mg,2.06mmol,2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液在室温搅拌10min。加入[2-(苄硫基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(424mg,1.03mmol,1.00当量)并且将得到的溶液在室温搅拌过夜。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留

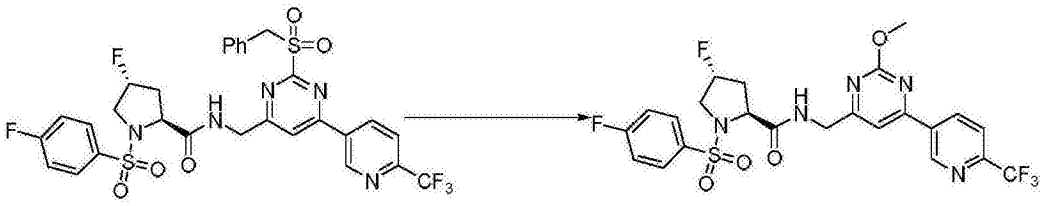
物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(320mg，48％)，为浅棕色油状物。

[2603] 步骤3：(1S,4R)-4-氟-2-[(4-氟苯)磺酰基]-N-[[2-(苯基甲烷)磺酰基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基]环戊烷-1-甲酰胺的制备

[2604] 

[2605] 在室温分部分将m-CPBA(340mg，1.97mmol，4.00当量)加入至(1S,4R)-N-[[2-(苄硫基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-2-[(4-氟苯)磺酰基]环戊烷-1-甲酰胺(320mg，0.49mmol，1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。在室温4h后，将得到的溶液用二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠洗涤，经硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱，提供标题化合物(250mg，74％)，为黄色固体。

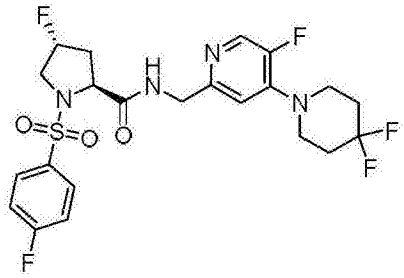
[2606] 步骤4：(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([2-甲氧基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2607] 

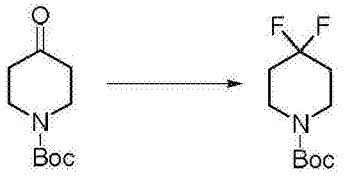
[2608] 在0℃以多个批次将甲基化钠(Sodium methylate)(60mg，2.00当量)加入至(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-[[2-(苯基甲烷)磺酰基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(250mg，0.37mmol，1.00当量)在甲醇(20mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌30min并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(2:1)洗脱，提供标题化合物(91.7mg，45％)，为粉色固体。

[2609] ^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ9.46(s，1H)，9.10(t，J＝5.8Hz，1H)，8.78(d，J＝8.4Hz，1H)，8.09-8.00(m，3H)，7.88(s，1H)，7.47(t，J＝8.8Hz，2H)，5.29-5.12(d，J＝52.0Hz，1H)，4.46(d，J＝6.0Hz，2H)，4.27-4.22(dd，J＝9.9Hz，J＝7.2Hz，1H)，4.04(s，3H)，3.75(s，1H)，3.71-3.58(m，1H)，2.51-2.37(m，1H)，2.24-2.01(m，1H)。

[2610] 实施例128：(2S,4R)-N-[[4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

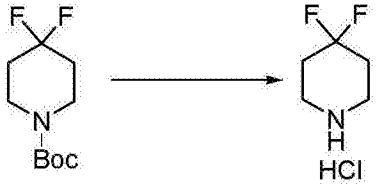
[2611] 

[2612] 步骤1：4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[2613] 

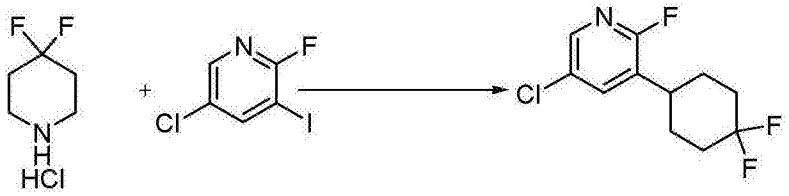
[2614] 在0℃在氮下将BAST(222.4g,1.01mol,20.00当量)逐滴加入至4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,50.19mmol,1.00当量)在二氯甲烷(200mL)的溶液中。将得到的溶液在25℃搅拌过夜。然后将反应物用饱和碳酸氢钠猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱。这得到标题化合物(9.7g,87%),为浅黄色固体。

[2615] 步骤2:4,4-二氟哌啶盐酸盐的制备

[2616] 

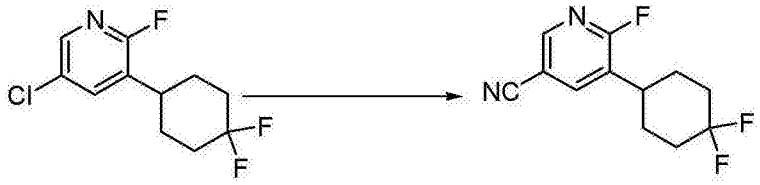
[2617] 将4,4-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,22.60mmol,1.00当量)和氯化氢(150mL的1,4-二噁烷中的饱和溶液)的混合物在25℃搅拌6h。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(4.2g,粗制),为黄色固体。

[2618] 步骤3:2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶的制备

[2619] 

[2620] 将2-氯-5-氟-4-碘吡啶(813mg,3.16mmol,1.00当量),4,4-二氟哌啶盐酸盐(500mg,3.17mmol,1.00当量),XantPhos(183mg,0.32mmol,0.10当量),Cs_2CO_3(3.1g,9.51mmol,3.00当量),和$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(164mg,0.16mmol,0.05当量)在甲苯(20mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。得到的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物(200mg,25%),为黄色固体。

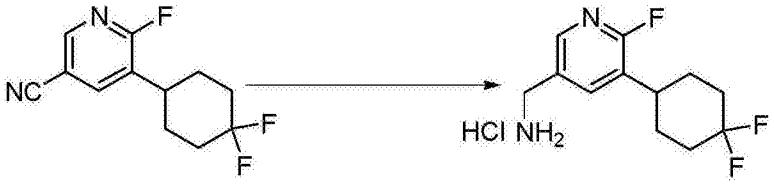
[2621] 步骤4:4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-2-甲腈的制备

[2622] 

[2623] 将2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶(150mg,0.60mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(10.3mg,0.01mmol,0.05当量),$Zn(CN)_2$(23.3mg,0.20mmol,1.00当量),dppf(11mg,0.02mmol,0.10当量),Zn(1.3mg,0.02mmol,0.10当量),和DMA(2mL)的混合物在125℃在氮下用微波辐射照射1.5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗

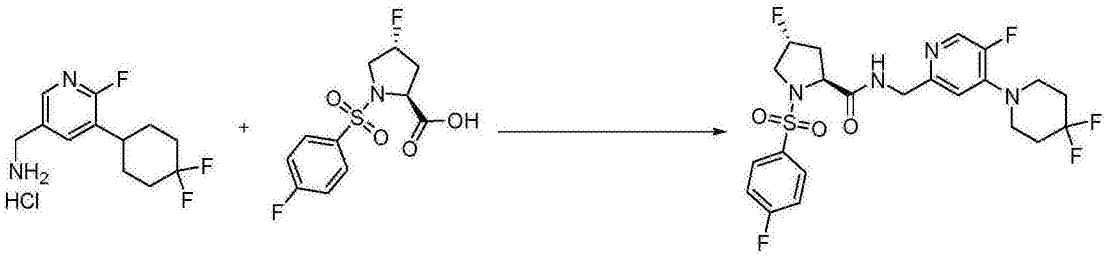
脱，提供标题化合物(180mg)，为黄色固体。

[2624] 步骤5：[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基]甲胺盐酸盐

[2625] 

[2626] 将4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-2-甲腈(180mg，0.75mmol，1.00当量)，甲醇(20mL)，碳载钯(180mg，1.69mmol，1.00当量)，和浓氯化氢(0.2mL)的混合物在25℃在氢下搅拌20min。将固体过滤出。将得到的溶液在真空下浓缩，提供标题化合物(180mg，98％)，为白色固体。

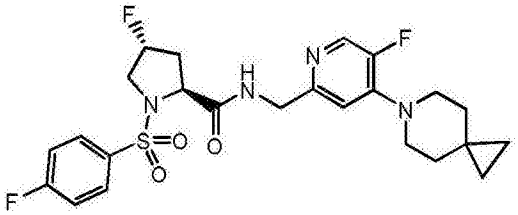
[2627] 步骤6：(2S,4R)-N-[[4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2628] 

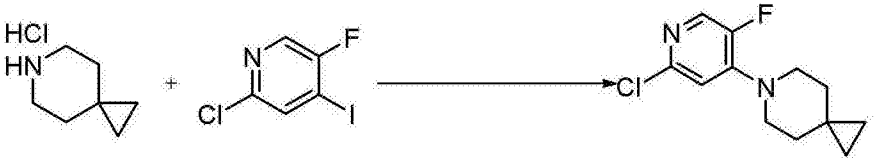
[2629] 将[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(180mg，0.73mmol，1.00当量)，(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(213.8mg，0.73mmol，1.00当量)，EDCI(282.1mg，1.47mmol，2.00当量)，HOBt(109.1mg，0.81mmol，1.10当量)，和DIEA(189.6mg，1.47mmol，12.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将粗产物(150mg)通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(39.2mg，10％)，为白色固体。

[2630] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.09-8.01(m，1H)，8.00-7.97(m，2H)，7.38-7.32(m，2H)，7.19-7.17(m，1H)，5.21-5.14(d，J＝52.0Hz，1H)，4.52-4.39(m，2H)，4.27-4.21(m，1H)，3.83-3.74(m，2H)，3.70-3.54(m，4H)，2.62-2.42(m，1H)，2.27-2.00(m，5H)。

[2631] 实施例129：(2S,4R)-N-[[4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2632] 

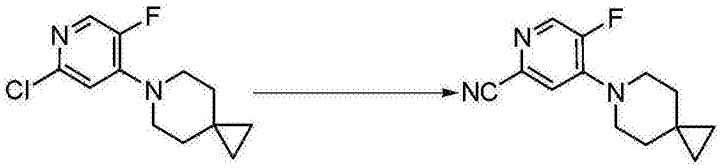
[2633] 步骤1：6-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷的制备

[2634] 

[2635] 将6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(1.00g，6.77mmol，1.00当量)，2-氯-5-氟-4-碘吡啶

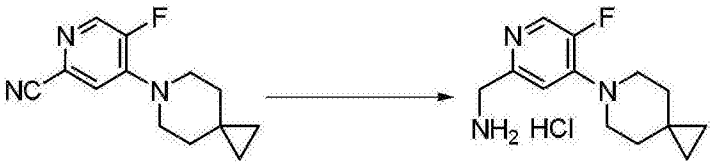
(1.74g,6.76mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(350mg,0.34mmol,0.05当量),BINAP(420mg,0.67mmol,0.10当量),和t-BuONa(1.95g,20.29mmol,3.00当量)在甲苯(20mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(480mg,29%),为浅黄色固体。

[2636] 步骤2:4-(4-环丙基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-2-甲腈的制备

[2637] 

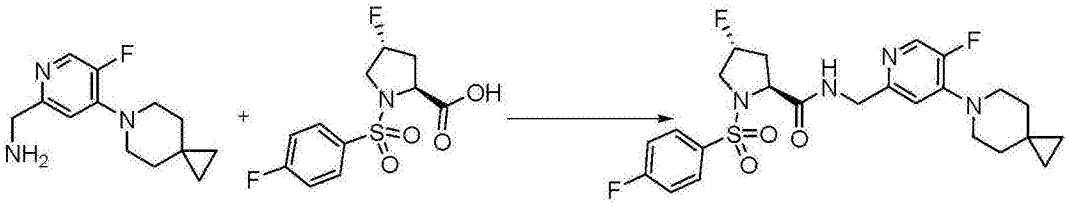
[2638] 在100℃在氮下将2-氯-4-(4-环丙基哌啶-1-基)-5-氟吡啶(480.00mg,1.88mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(103mg,0.10mmol,0.05当量),$Zn(CN)_2$(140mg,1.19mmol,0.60当量),dppf(104.46mg,0.19mmol,0.10当量),Zn(12.33mg,0.19mmol,0.10当量),和DMA(5mL,53.78mmol,28.50当量)的混合物用微波辐射照射1h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(170mg,37%),为浅黄色固体。

[2639] 步骤3:(4-[6-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-5-氟吡啶-2-基)甲胺盐酸盐的制备

[2640] 

[2641] 将4-[6-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-5-氟吡啶-2-甲腈(140mg,0.61mmol,1.00当量),甲醇(5mL,123.49mmol,204.00当量),碳载钯(140mg,1.32mmol,2.20当量),和浓氯化氢(0.1mL)的混合物在25℃在氢下搅拌15min。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(140mg,98%),为浅黄色固体。

[2642] 步骤4:(2S,4R)-N-[[4-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-5-氟-2-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

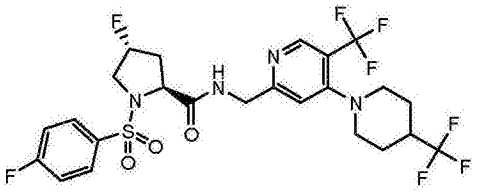
[2643] 

[2644] 将(4-[6-氮杂螺[2.5]辛-6-基]-5-氟吡啶-2-基)甲胺(140.00mg,0.59mmol,1.00当量),(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(225.29mg,0.77mmol,1.30当量),EDCI(228.12mg,1.19mmol,2.00当量),HOBT(88.44mg,0.65mmol,1.10当量),和DIEA(153.80mg,1.19mmol,2.00当量)在THF(5mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。粗产物(43.9mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(28.4mg,9%),为白色固体。

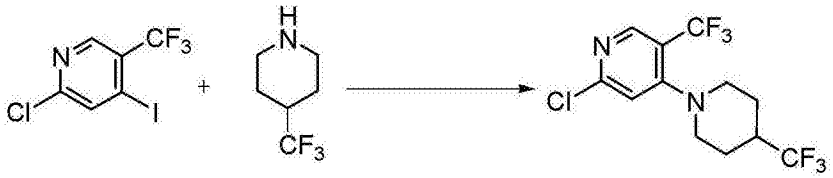
[2645] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.04-7.98(m,3H),7.38-7.33(m,2H),7.16-7.14(d,J=8Hz,1H),5.20-5.07(d,J=52Hz,1H),4.46(s,2H),4.28-4.24(m,1H),3.83-3.68(m,2H),

3.49-3.46(m,4H),2.54-2.46(m,1H),2.26-2.12(m,1H),1.51-1.49(m,4H),0.37(s,4H)。

[2646] 实施例130:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

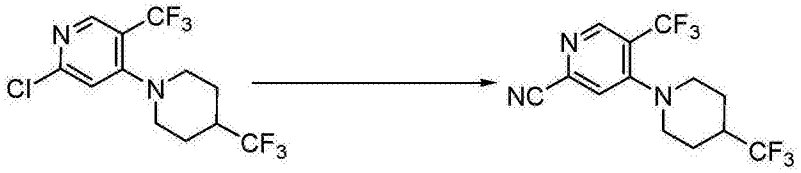
[2647] 

[2648] 步骤1:2-氯-5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶的制备

[2649] 

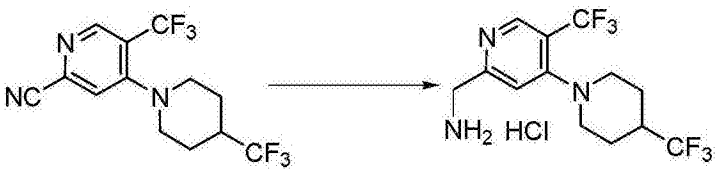
[2650] 将2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(1.00g,3.25mmol,1.00当量),4-(三氟甲基)哌啶(500mg,3.26mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(130mg,0.16mmol,0.05当量),和Cs_2CO_3(2.12g,6.51mmol,2.00当量)在甲苯(10.00mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(700mg,65%),为黄色固体。

[2651] 步骤2:5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2652] 

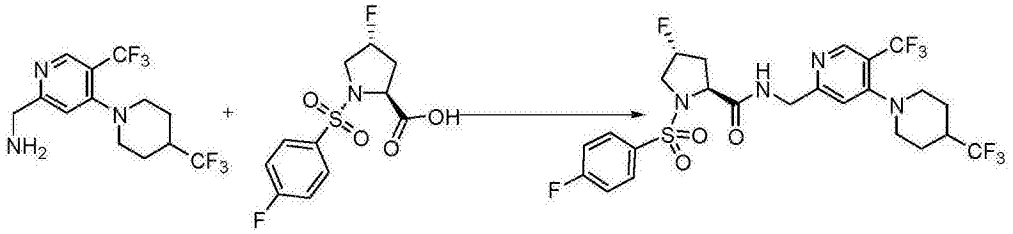
[2653] 将2-氯-5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶(700.00mg,2.10mmol,1.00当量),$Pd_2(dba)_3$.$CHCl_3$(108.90mg,0.11mmol,0.05当量),$Zn(CN)_2$(148.27mg,1.26mmol,0.60当量),dppf(116.65mg,0.21mmol,0.10当量),Zn(13.76mg,0.21mmol,0.10当量),和DMA(5.01mL)的混合物在125℃在氮下用微波辐射照射1h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(450mg,66%),为白色固体。

[2654] 步骤3:[5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[2655] 

[2656] 将5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲腈(120mg,0.37mmol,1.00当量),碳载钯(120mg,1.13mmol,3.00当量),和浓氯化氢(0.1mL)在甲醇(10mL)中的混合物在25℃在氢下搅拌10min。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(130mg,粗制),为白色固体。

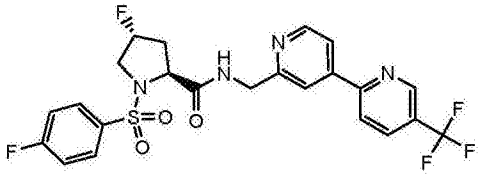
[2657] 步骤4：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2658] 

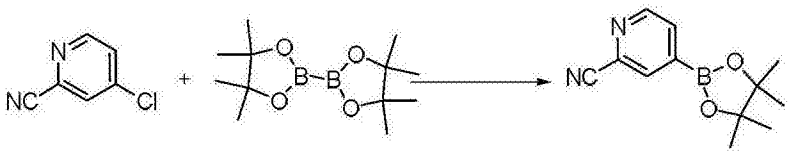
[2659] 将[5-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]甲胺(100.00mg,0.31mmol,1.00当量)，(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(115.70mg,0.40mmol,1.30当量)，EDCI(117.15mg,0.61mmol,2.00当量)，HOBT(45.42mg,0.34mmol,1.10当量)，和DIEA(78.98mg,0.61mmol,2.00当量)在四氢呋喃(5mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。粗产物(58mg)通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(43.4mg,24％)，为白色固体。

[2660] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42(s,1H)，8.05-8.00(m,2H)，7.40-7.35(m,3H)，5.24-5.18(d,J＝18Hz,2H)，4.57-4.56(m,2H)，4.31-4.26(m,1H)，3.86(s,1H)，3.68-3.63(m,3H)，3.02(m,2H)，2.68-2.12(m,3H)，1.97-1.93(d,J＝12Hz,2H)，1.73-1.72(m,2H)。

[2661] 实施例131：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

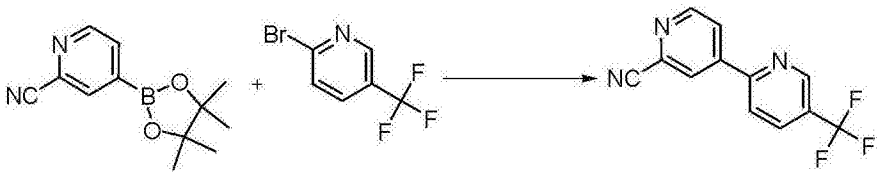
[2662] 

[2663] 步骤1：4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈的制备

[2664] 

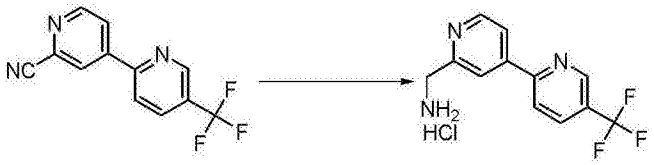
[2665] 将4-氯吡啶-2-甲腈(5g,36.09mmol,1.00当量)，4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(13.8g,54.34mmol,1.50当量)，KOAc(11g,112.08mmol,3.10当量)，和$Pd(dppf)Cl_2$(1.33g,1.82mmol)在二噁烷(40mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌6h。将反应混合物用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(16g,粗制)，为黑色油状物。

[2666] 步骤2：4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-甲腈的制备

[2667] 

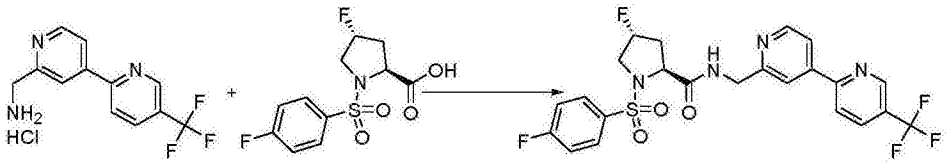
[2668] 将4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈(1.6g,6.95mmol,3.10当量)，2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(500mg,2.21mmol,1.00当量)，$Pd(dppf)Cl_2$(170mg,

0.23mmol,0.10当量),和碳酸钾(921mg,6.66mmol,3.00当量)在二噁烷(40mL)/水(2mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱,提供标题化合物(380mg,69%),为白色固体。步骤3:[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[2669] 

[2670] 将4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-甲腈(200mg,0.80mmol,1.00当量),碳载钯(100mg,0.94mmol,1.20当量),和浓氯化氢(0.1mL)在乙醇(10mL)中的混合物在室温在氢下搅拌30min。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩,提供标题化合物(240mg,粗制),为白色固体。

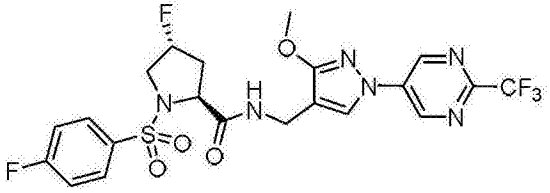
[2671] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2672] 

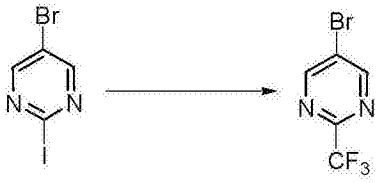
[2673] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(150.00mg,0.51mmol,1.00当量),DIEA(266.23mg,2.06mmol,4.00当量),HATU(293.72mg,0.77mmol,1.50当量),和[4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐(223.77mg,0.77mmol,1.50当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱,提供标题化合物(78.2mg,29%),为白色固体。

[2674] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),9.02-9.01(m,1H),8.71(d,J=4.8Hz,1H),8.83-8.22(m,2H),8.09-7.98(m,4H),7.47-7.43(m,2H),5.21(d,J=52.8Hz,2H),4.53-4.24(m,3H),3.76-3.58(m,2H),2.50-2.33(m,1H),2.22-2.04(m,1H)。

[2675] 实施例132:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

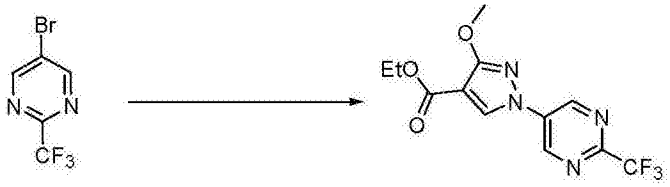
[2676] 

[2677] 步骤1:5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶的制备

[2678] 

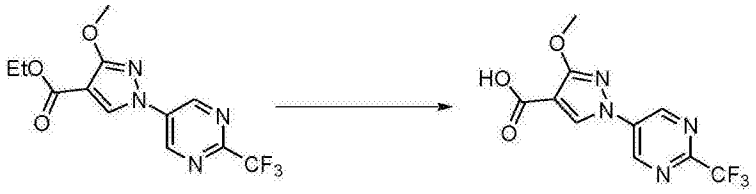
[2679] 将5-溴-2-碘嘧啶(10g,35.10mmol,1.00当量),三甲基(三氟甲基)硅烷(20g,140.65mmol,4.00当量),KF(4.1g,70.57mmol,2.00当量),和CuI(13g,68.26mmol,2.00当量)在NMP(80mL)中的混合物在70℃在氮下搅拌过夜。将反应物用200mL的氨水猝灭,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用石油醚洗脱,提供标题化合物1.1g(14%)的5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶,为浅黄色固体。

[2680] 步骤2:3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备

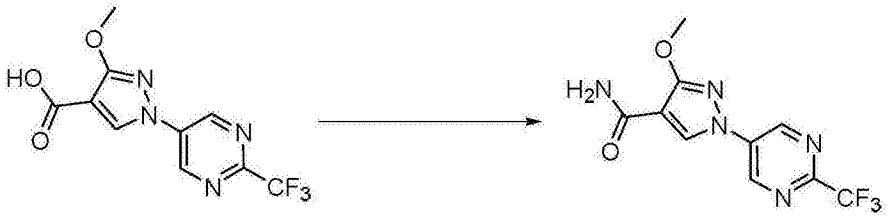
[2681] 

[2682] 将CuI(88mg,0.46mmol,0.10当量),L-脯氨酸(108mg,0.94mmol,0.20当量),碳酸钾(1.3g,9.41mmol,2.00当量),3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(800mg,4.70mmol,1.00当量),和5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(1.28g,5.64mmol,1.20当量)在DMSO(5mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用40mL的水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(580mg,39%),为白色固体。

[2683] 步骤3:3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲酸的制备

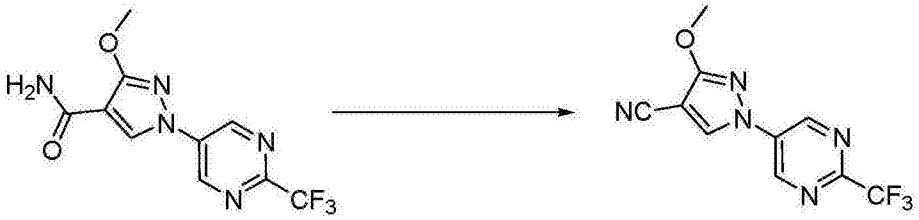
[2684] 

[2685] 将3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲酸酯(150mg,0.47mmol,1.0当量)和LiOH(22mg,0.92mmol,2.0当量)在THF中(5mL)/水(2mL)中的混合物在50℃搅拌2h并用30mL水稀释。用稀HCl将溶液的pH值调节至2。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(120mg,88%),为白色固体。步骤4:3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺的制备

[2686] 

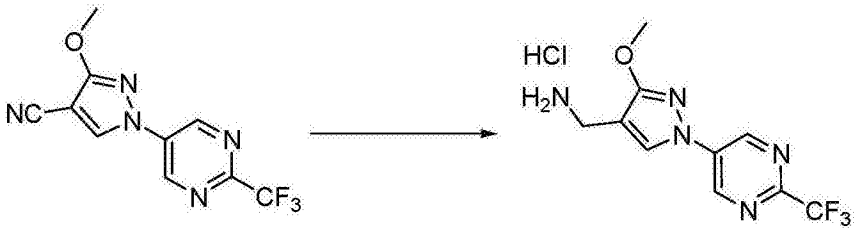
[2687] 将3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲酸(400mg,1.39mmol,1.0当量),HATU(792mg,2.08mmol,1.5当量),DIEA(540mg,4.18mmol,3.0当量),和NH_4Cl(110mg,2.06mmol,1.5当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中的混合物在室温搅拌1h。将反应物用30mL的水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。这得到标题化合物(300mg,75%),为白色固体。

[2688] 步骤5:3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲腈的制备

[2689] 

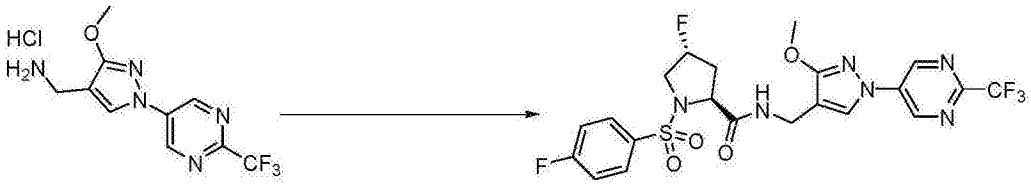
[2690] 将3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(300mg,1.05mmol,1.00当量),吡啶(347mg,4.39mmol,4.00当量),和Tf_2O(620mg,2.20mmol,2.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的混合物在室温搅拌2h。将反应物用30mL的水稀释,用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物170mg(60%),为棕色固体。

[2691] 步骤6:(3-甲氧基-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐的制备

[2692] 

[2693] 向用惰性H_2气氛吹扫和维持的100-mL圆底烧瓶中放置3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-甲腈(170mg,0.63mmol,1.00当量),甲醇(30mL),氯化氢(0.5mL,13.71mmol,1.00当量),和碳载钯(40mg,0.38mmol,1.00当量)。在室温30min后,将固体过滤出。将液体在真空下浓缩,提供标题化合物(120mg,70%),为浅黄色固体。

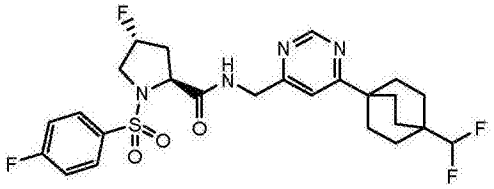
[2694] 步骤7:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2695] 

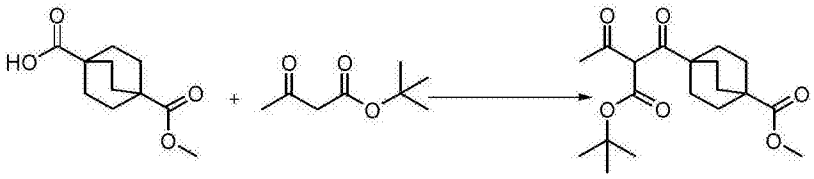
[2696] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(253mg,0.87mmol,1.50当量),HATU(330mg,0.87mmol,1.50当量),和DIEA(224mg,1.73mmol,3.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在室温搅拌15min并且然后加入(3-甲氧基-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(160mg,0.59mmol,1.0当量)。将得到的溶液在室温搅拌过夜,用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,并在真空下浓缩。将粗产物用Pre-HPLC纯化,提供标题化合物20mg(6%),为白色固体。

[2697] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.32(s,1H),8.65-8.62(m,1H),8.48(s,1H),7.97-7.79(m,2H),7.47-7.42(m,2H),5.24-5.11(d,J=52.4Hz,1H),4.18-4.05(m,3H),3.99(s,3H),3.69-3.58(m,2H),2.40-2.22(m,1H),2.18-1.95(m,1H)。

[2698] 实施例133:(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲基)-1-双环[2.2.2]辛基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

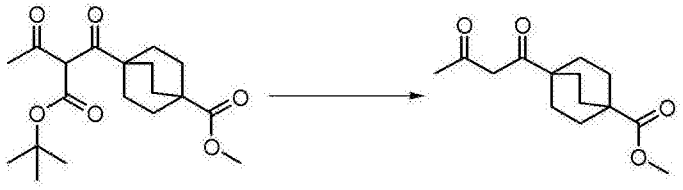
[2699] 

[2700] 步骤1:4-[2-乙酰基-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙酰基]双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯的制备

[2701] 

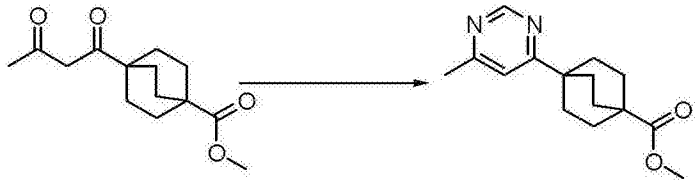
[2702] 在0℃在氮下将PrMgBr(71mL,575.75mmol,1M于THF中,1.50当量)逐滴加入至3-氧代丁酸叔丁酯(11.2g,70.80mmol,1.50当量)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中。在0℃ 2h后,在0℃将氯化物(通过在亚硫酰氯(50mL)中回流4-(甲氧基羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(10g,47.12mmol,1.00当量)3h制备)在50mL的THF中。将得到的溶液在室温搅拌12h。然后将反应物用饱和NH_4Cl溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(10g,粗制),为黄色油状物。

[2703] 步骤2:4-(3-氧代丁酰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯的制备

[2704] 

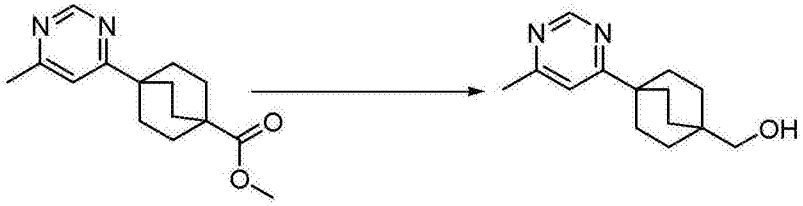
[2705] 将4-[2-乙酰基-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙酰基]双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(10g,28.38mmol,1.00当量)和2,2,2-三氟乙醛(20mL)在DCM(100mL)中的溶液在室温搅拌12h。用碳酸氢钠将溶液的pH值调节至8至9。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(4.8g,67%),为浅黄色固体。

[2706] 步骤3:4-(6-甲基嘧啶-4-基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯的制备

[2707] 

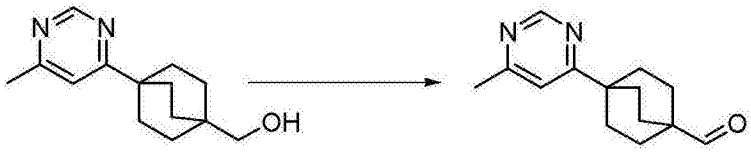
[2708] 以5个批次将4-(3-氧代丁酰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(4.8g,19.02mmol,1.00当量)在甲酰胺(50mL)中的溶液在180℃用微波辐射照射3h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/20)洗脱,提供标题化合物(1.5g,30%),为浅黄色固体。

[2709] 步骤4:[4-(6-甲基嘧啶-4-基)双环[2.2.2]辛-1-基]甲醇的制备

[2710] 

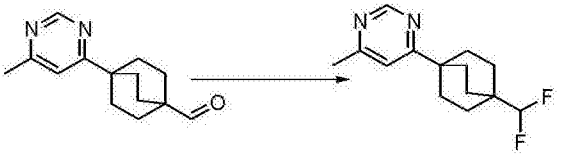
[2711] 在-78℃在氮下将DIBAL-H(17mL,119.53mmol,1M于己烷中,3.00当量)逐滴加入至4-(6-甲基嘧啶-4-基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(1.5g,5.76mmol,1.00当量)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中。将得到的溶液在-78℃搅拌3h。然后将反应物用氢氧化钠(1N)猝灭。将固体过滤出。将滤液经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.1g,82%),为白色固体。

[2712] 步骤5:4-(6-甲基嘧啶-4-基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲醛的制备

[2713] 

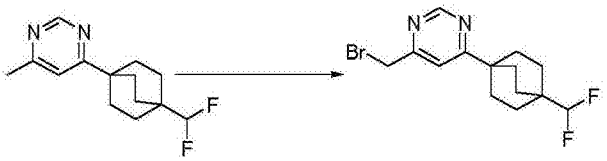
[2714] 将[4-(6-甲基嘧啶-4-基)双环[2.2.2]辛-1-基]甲醇(1.1g,4.73mmol,1.00当量)和DMP(2.0g,4.72mmol,1.00当量)在二氯甲烷(150mL)中的混合物在室温搅拌1h。将固体过滤出。将得到的溶液用CH_2Cl_2稀释,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(875mg,80%),为浅黄色固体。

[2715] 步骤6:4-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]-6-甲基嘧啶的制备

[2716] 

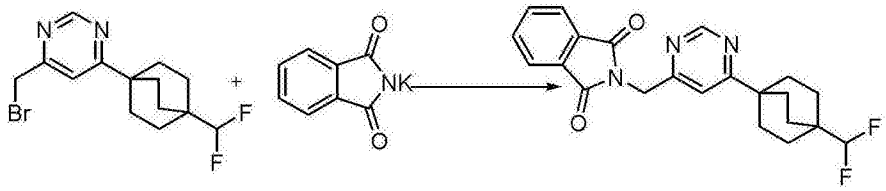
[2717] 在-78℃在氮下将DAST(8.67g,37.86mmol,10.00当量)逐滴加入至4-(6-甲基嘧啶-4-基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲醛(875mg,3.80mmol,1.00当量)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌12h。然后将反应物用饱和碳酸氢钠并用乙酸乙酯萃取猝灭。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/4)洗脱,提供标题化合物(750mg,78%),为浅黄色固体。

[2718] 步骤7:4-(溴甲基)-6-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]嘧啶的制备

[2719] 

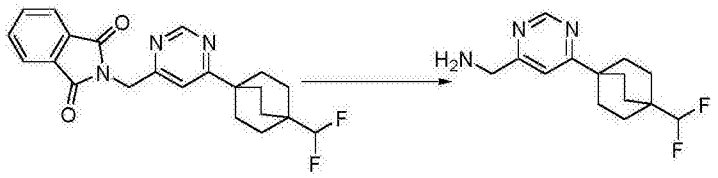
[2720] 在室温在氮下分部分将BPO(152mg,0.59mmol,0.20当量)加入4-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]-6-甲基嘧啶(750mg,2.97mmol,1.00当量)和NBS(530mg,2.98mmol,1.00当量)在CCl_4(50mL)中的混合物中。将得到的溶液加热至80℃。在80℃ 6h后,将反应混合物冷却至室温。然后将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(750mg,粗制),为黄色油状物。

[2721] 步骤8:2-([6-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[2722] 

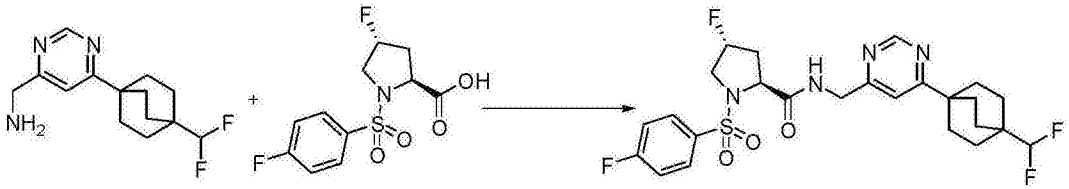
[2723] 将4-(溴甲基)-6-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]嘧啶(550mg,1.66mmol,1.00当量)和2-钾代-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(307mg,1.66mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱,提供标题化合物(180mg),为灰白色固体。

[2724] 步骤9:[6-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]嘧啶-4-基]甲胺的制备

[2725] 

[2726] 将2-([6-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(180mg,0.45mmol,1.00当量)和水合肼(227mg,4.53mmol,10.00当量)在甲醇(10mL)中的混合物在室温搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。这得到标题化合物(100mg,83%),为黄色固体,其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

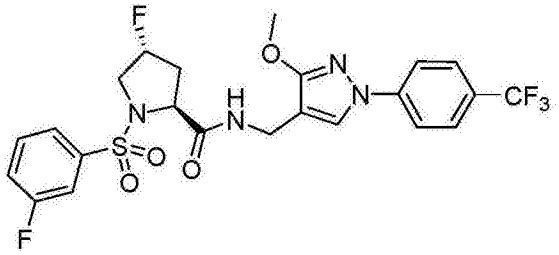
[2727] 步骤10:(2S,4R)-N-[[6-[4-(二氟甲基)-1-双环[2.2.2]辛基]嘧啶-4-基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2728] 

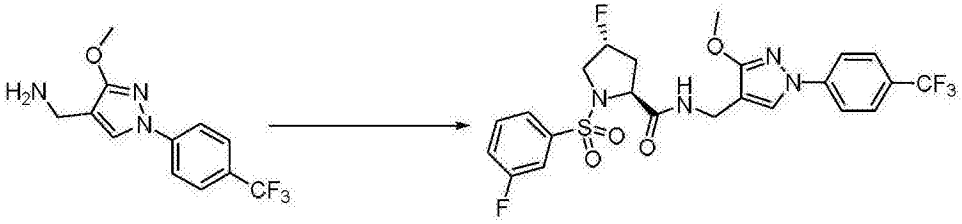
[2729] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(218mg,0.75mmol,2.00当量),DIEA(145mg,1.12mmol,3.00当量),HATU(285mg,0.75mmol,2.00当量),和[6-[4-(二氟甲基)双环[2.2.2]辛-1-基]嘧啶-4-基]甲胺(100mg,0.37mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(38.7mg,19%),为白色固体。

[2730] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.95(s,1H),8.04-8.00(m,2H),7.72(s,1H),7.39-7.34(m,2H),5.67-5.29(t,J=56.9Hz,1H),5.23-5.05(d,J=52.2Hz,1H),4.59-4.46(m,2H),4.28-4.25(m,1H),3.84-3.70(m,2H),2.52-2.11(m,2H),2.04-1.94(m,6H),1.68-1.63(m,6H)。

[2731] 实施例134:(2S,4R)-4-氟-1-[(3-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2732] 

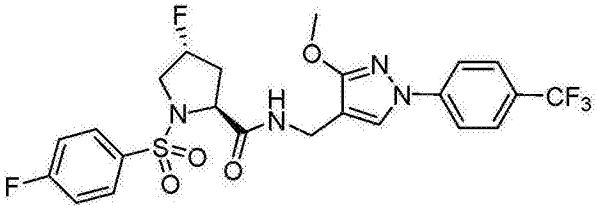
[2733] 步骤1：(2S,4R)-4-氟-1-[(3-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2734] 

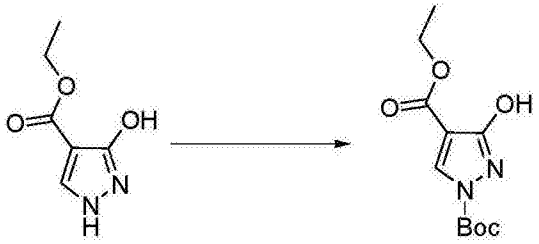
[2735] 将(1S,4R)-4-氟-2-[(3-氟苯)磺酰基]环戊烷-1-甲酸(384mg,1.32mmol,1.50当量),HATU(501mg,1.32mmol,1.50当量),DIEA(227mg,1.76mmol,2.00当量),和[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(240mg,0.88mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(60.4mg,13%),为浅黄色固体。

[2736] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62-8.61(m,1H),8.36(s,1H),7.88-7.54(m,8H),5.25-5.12(d,J=52.4Hz,1H),4.21-4.05(m,3H),3.96(s,3H),3.76-3.54(m,2H),2.37-2.29(m,1H),2.15-1.95(m,1H)。

[2737] 实施例135：(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

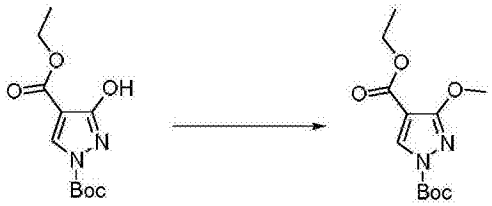
[2738] 

[2739] 步骤1:3-羟基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯的制备

[2740] 

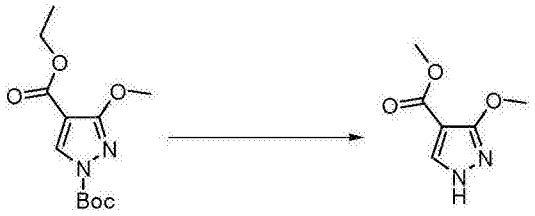
[2741] 将3-羟基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(15g,96.07mmol,1.00当量),4-二甲基氨基吡啶(587mg,4.80mmol,0.05当量),三乙胺(29g,286.59mmol,3.00当量),和Boc_2O(42g,192.4mmol,2.0当量)在四氢呋喃(180mL)中的混合物在室温搅拌过夜并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(20g,81%),为白色固体。

[2742] 步骤2:3-甲氧基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯的制备

[2743] 

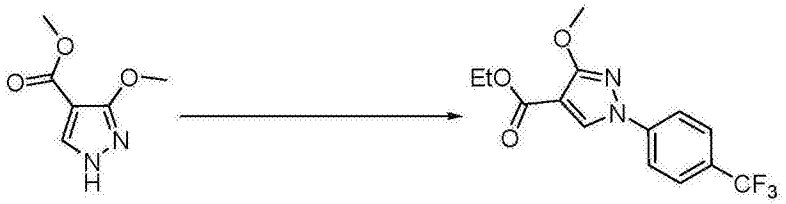
[2744] 向250-mL圆底烧瓶中放置3-羟基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯(1.8g,7.02mmol,1.00当量),CH_3CN(60mL,1.14mol,100.00当量),和碳酸钾(3.86g,27.93mmol,4.00当量)。在0℃将碘甲烷(3.0g,21.14mmol,3.0当量)逐滴加入。在室温3h后,将固体过滤出。将液体在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(600mg,32%),为无色油状物。

[2745] 步骤3:3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备

[2746] 

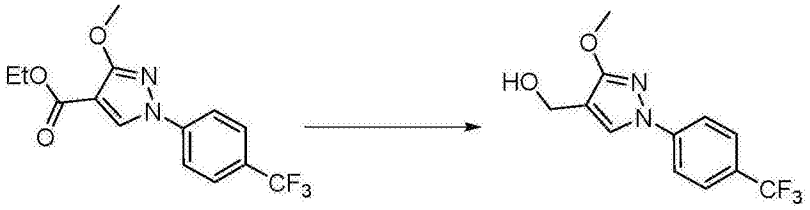
[2747] 将3-甲氧基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯(16g,59.20mmol,1.00当量)和1,4-二噁烷(200mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌5h并在真空下浓缩。用碳酸氢钠将得到的溶液用20mL的水稀释并且将溶液pH值调节至8。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(7g,69%),为棕色油状物。

[2748] 步骤4:3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备

[2749] 

[2750] 将CuI(95mg,0.50mmol,0.10当量),L-脯氨酸(115mg,1.00mmol,0.20当量),碳酸钾(1.38g,9.99mmol,2.00当量),3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(850mg,5.00mmol,1.00当量),和1-溴-4-(三氟甲基)苯(2.04g,7.50mmol,1.50当量)在DMSO(10mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.06g,68%),为白色固体。

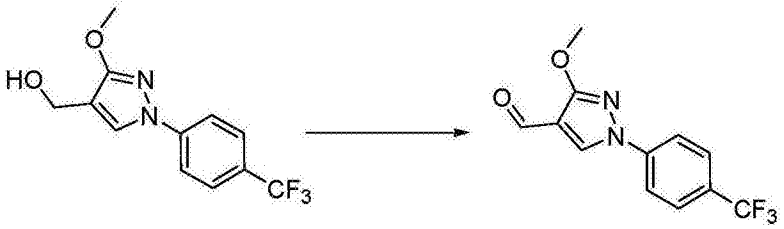
[2751] 步骤5:[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲醇的制备

[2752] 

[2753] 在0℃在氮下将$LiAlH_4$(385mg,10.14mmol,3.0当量)分批次加入到3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.06g,3.37mmol,1.00当量)在四氢呋喃

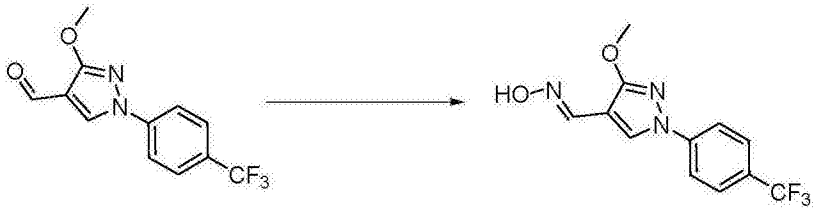
(20mL)中的溶液中。将得到的溶液在0℃搅拌1.5h,用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(800mg,87%),为浅黄色固体。

[2754] 步骤6:3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛的制备

[2755] 

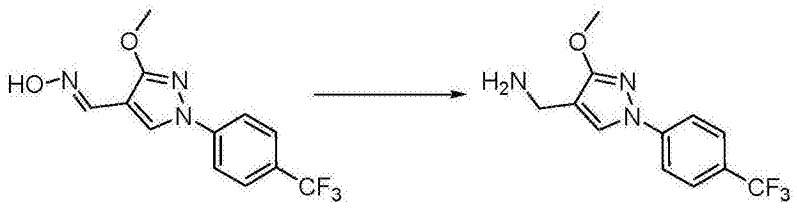
[2756] 将[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲醇(580mg,2.13mmol,1.00当量)和PCC(916mg,4.25mmol,2.0当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温搅拌3h并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(500mg,87%),为浅黄色固体。

[2757] 步骤7:(E)-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]亚甲基)羟胺的制备

[2758] 

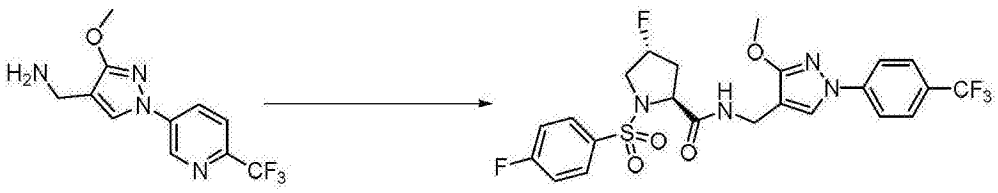
[2759] 将3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛(500mg,1.85mmol,1.00当量),羟胺盐酸盐(383mg,5.51mmol,3.00当量),和乙酸钠(759mg,9.25mmol,5.00当量)在乙醇(20mL)中的混合物在室温搅拌40min并在真空下浓缩。将残留物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(520mg,99%),为黄色固体。

[2760] 步骤8:[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲胺的制备

[2761] 

[2762] 向用H_2气氛吹扫和维持的250-mL圆底烧瓶中放置阮内镍(50mg,0.58mmol,1.00当量),甲醇(10mL),和(E)-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]亚甲基)羟胺(520mg,1.82mmol,1.00当量)。在室温30min后,将固体过滤出。将液体在真空下浓缩,提供标题化合物(480mg),为浅绿色固体。

[2763] 步骤9:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2764] 

[2765] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(384mg,1.32mmol,1.50当

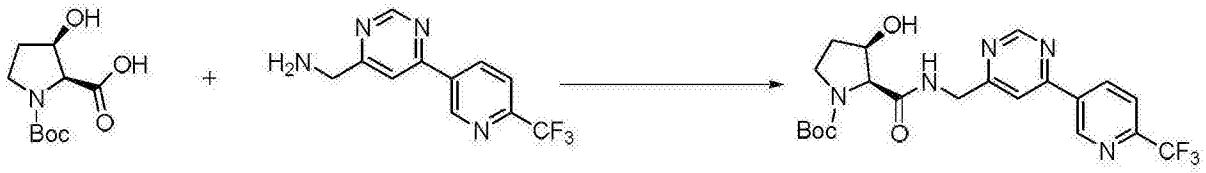
量)，HATU(501mg，1.32mmol，1.50当量)，DIEA(227mg，1.76mmol，2.00当量)，和[3-甲氧基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(240mg，0.88mmol，1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应物用20mL的水稀释，用乙酸乙酯萃取，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:6)洗脱。将粗产物通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(53.8mg，11％)，为白色固体。

[2766] ^{1}H NMR(300MHz，$CDCl_3$)δ8.61-8.58(m，1H)，8.35(s，1H)，7.98-7.94(m，2H)，7.87-7.80(m，4H)，7.47-7.42(m，2H)，5.24-5.11(d，J＝52.8Hz，1H)，4.16-4.05(m，3H)，3.96(s，3H)，3.68-3.55(m，2H)，2.38-2.28(m，1H)，2.15-1.90(m，1H)。

[2767] 实施例136：(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2768] 步骤1：(2S,3R)-3-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备。

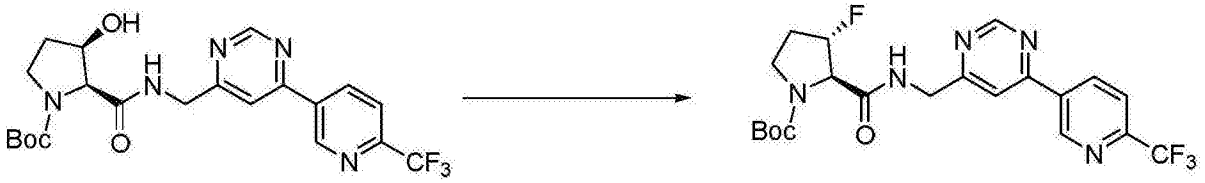
[2769]



[2770] 将(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(200mg，0.86mmol，1.00当量)，DMF(10mL)，HATU(493.6mg，1.30mmol，1.50当量)，DIEA(446.9mg，3.46mmol，4.00当量)，[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(302.3mg，1.04mmol，1.20当量)的混合物在室温搅拌3h。然后将反应通过加入水猝灭，用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩，提供标题化合物400mg(99％)，为橙色油状物。

[2771] 步骤2：(2R,3S)-3-氟-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备。

[2772]



[2773] 在0℃将DAST(204mg，0.89mmol，3.00当量)逐滴加入至(2S,3R)-3-羟基-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg，0.43mmol，1.00当量)在10mL DCM中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌另外30min，通过加入水猝灭，用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残留物施加于硅胶柱，利用二氯甲烷/甲醇(40:1)，提供标题化合物85mg(42％)，为橙色固体。

[2774] 步骤3：(2R,3S)-3-氟-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

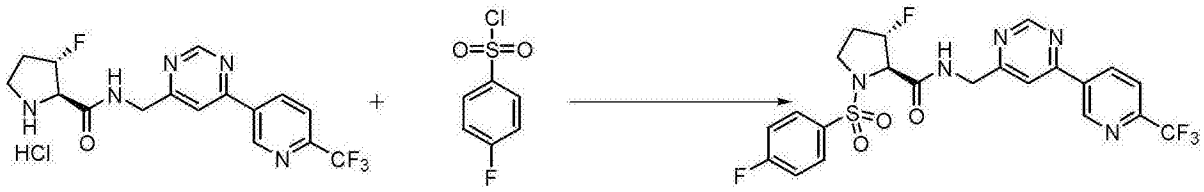
[2775]



[2776] 将(2R,3S)-3-氟-2-[([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.18mmol,1.00当量),二噁烷(10mL,1mol/L)中的HCl的混合物在室温搅拌3h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释。通过过滤收集固体,提供标题化合物70mg(95%),为橙色固体。

[2777] 步骤4:(2R,3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

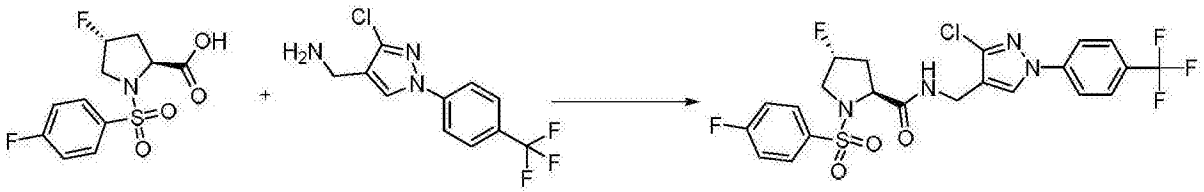
[2778]



[2779] 将(2R,3S)-3-氟-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(70mg,0.17mmol,1.00当量),TEA(51.5mg,0.51mmol,3.00当量),4-氟苯-1-磺酰氯(39.6mg,0.20mmol,1.10当量),4-二甲基氨基吡啶(2.1mg,0.02mmol,0.10当量)在DCM(3mL)中的混合物在室温搅拌3h。将反应通过加入水猝灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残留物施加于硅胶柱,利用乙酸乙酯/石油醚(1:1),提供标题化合物40mg(44%),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.49(s,1H),9.28(s,1H),8.70-8.68(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.94-7.91(m,2H),7.84-7.80(m,2H),7.31-7.27(t,J=8.4Hz,2H),5.38-5.26(d,J=48Hz,1H),4.96-4.90(m,1H),4.59-4.53(m,1H),4.43-4.38(d,J=22.4Hz,1H),3.86-3.81(t,J=8.8Hz1H),3.34-3.27(m,1H),2.26-2.03(m,2H)。

[2780] 实施例137:(2S,4R)-N-([3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2781]

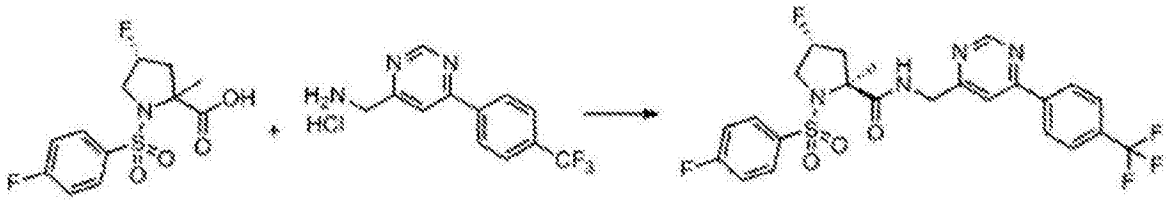


[2782] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-吡咯烷-2-甲酸(100mg,0.34mmol),DMF(2mL),DIPEA(132mg,1.02mmol),HATU(194mg,0.51mmol)和[3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(187mg,0.68mmol)的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(38mg,20%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)8.45(s,1H),8.00-7.79(m,6H),7.42-7.31(m,2H),5.14(d,J=52Hz,1H),4.37(s,2H),4.30-4.19(m,1H),3.87-3.69(m,3H),2.52-2.43(m,1H),2.25-2.08(m,1H)。

[2783] 实施例138:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(4-(三氟甲基)苯

基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2784]

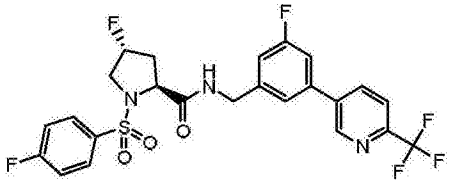


[2785] 将(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(125mg,0.41mmol),DMF(4mL),HATU(234mg,0.62mmol),DIPEA(212mg,1.64mmol)和[6-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(106mg,0.37mmol)的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱。

[2786] 通过效力SAR指定的较快洗脱异构体(24.8mg),为(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺:^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.19(d,J=1.2Hz,1H),8.45(d,J=7.8Hz,2H),8.34(s,1H),8.05-8.01(m,2H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.32(t,J=8.7Hz,2H),5.30(d,J=51.9Hz,1H),4.71-4.51(m,2H),3.94-3.90(m,1H),3.82(d,J=2.4Hz,1H),2.72-2.34(m,2H),1.82(s,3H

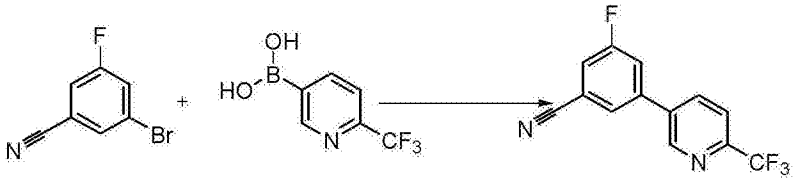
[2787] 实施例139:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺。

[2788]



[2789] 步骤1:3-氟-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苄腈的制备

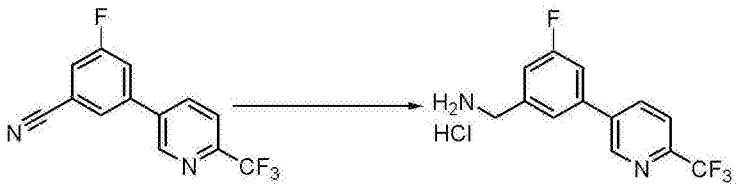
[2790]



[2791] 将3-溴-5-氟苄腈(10g,50.00mmol,1.00当量),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(9.6g,50.28mmol,1.00当量),碳酸钾(27.6g,199.70mmol,4.00当量),和$Pd(dppf)Cl_2$(3.67g,5.02mmol,0.10当量)在二噁烷(400mL)/水(80mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(10:100)洗脱,提供标题化合物(11.4g,86%),为浅黄色固体。

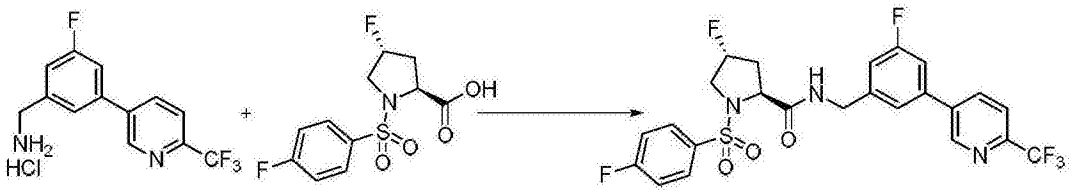
[2792] 步骤2:[3-氟-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲胺盐酸盐的制备

[2793]



[2794] 将3-氟-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苄腈(3g,11.27mmol,1.00当量),碳载钯(1g,9.40mmol,0.80当量),和浓HCl(10mL)在甲醇(200mL)/四氢呋喃(100mL)中的混合物在室温在氢下搅拌1.5h。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。这得到标题化合物(4g,粗制),为黄色固体。

[2795] 步骤3:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

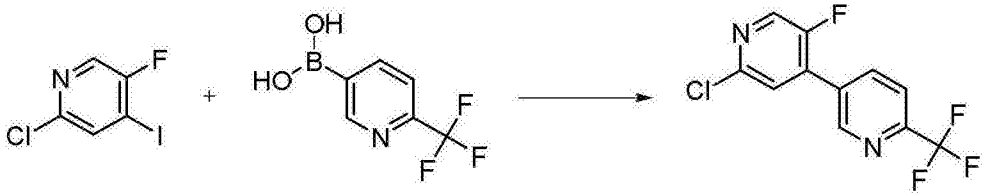
[2796] 

[2797] 将[3-氟-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲胺盐酸盐(8g,26.09mmol,1.00当量),(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(7.6g,26.09mmol,1.00当量),DIEA(34g,263.07mmol,10.10当量),和HATU(14.8g,38.92mmol,1.50当量)在N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(30:100)洗脱,提供标题化合物(2.7672g,20%),为白色固体。

[2798] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.95-8.91(m,1H),8.43-8.40(m,1H),8.01-7.95(m,3H),7.66-7.62(m,2H),7.50-7.43(m,2H),7.32-7.29(m,1H),5.28-5.11(m,1H),4.55-4.54(m,2H),4.22-4.16(m,1H),3.73-3.60(m,2H),2.42-2.37(m,1H),2.16-2.02(m,1H)。

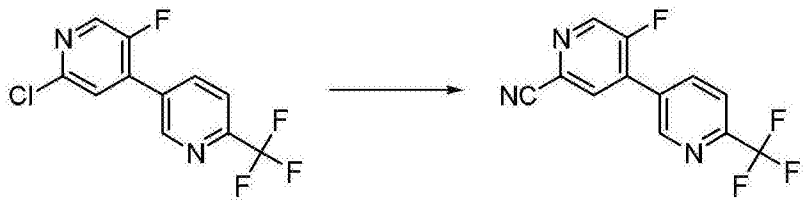
[2799] 实施例140:(2S,4R)-4-氟-N-((5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2800] 步骤1:2'-氯-5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶的制备

[2801] 

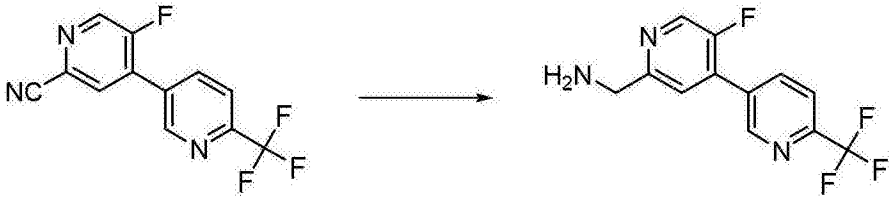
[2802] 将2-氯-5-氟-4-碘吡啶(2.57g,9.98mmol),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(2.00g,10.48mmol),Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(407.63mg,0.50mmol),碳酸钠(2.12g,20.00mmol)在水(10mL)和甲苯(25mL)中的混合物在90℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用水稀释,用二氯甲烷萃取,并分离。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(2.31g),为无色油状物。

[2803] 步骤2:5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-甲腈的制备

[2804] 

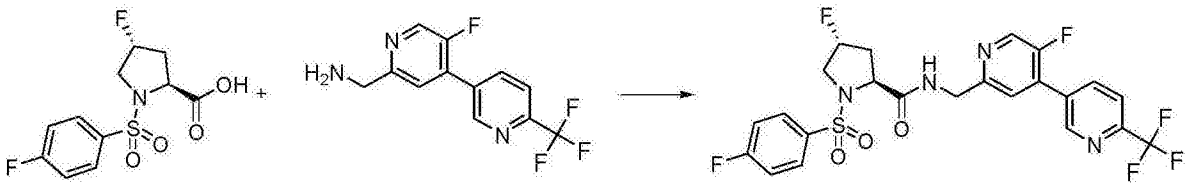
[2805] 将2-氯-5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶(1g,3.62mmol),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(187mg,0.18mmol),$Zn(CN)_2$(254mg,2.16mmol),DPPF(200mg,0.36mmol),和Zn(24mg,0.37mmol)在DMA(10mL)中的混合物在125℃在氮下用微波辐射照射1h。然后将反应物用水猝灭,用EtOAc萃取。将有机层合并并用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(860mg),为黄色固体。

[2806] 步骤3:(5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲胺的制备

[2807] 

[2808] 将5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(250mg,0.94mmol),阮内镍(100mg,1.17mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在室温在氢气氛下搅拌1h。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩,提供粗制标题化合物(250mg),为棕色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

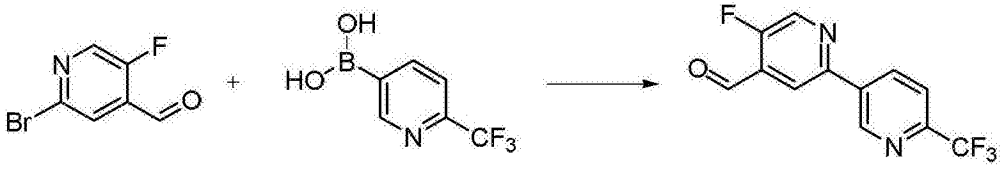
[2809] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-N-((5'-氟-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2810] 

[2811] 将[5-氟-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(141mg,0.52mmol),HATU(231mg,0.61mmol),DIPEA(157mg,1.21mmol),(3R,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-3-甲酸(110mg,0.38mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水猝灭,用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(32.4mg),为白色固体。1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.41(s,1H),8.72(d,J=9.9Hz,2H),8.58(d,J=1.2Hz,1H),8.28(d,J=5.7Hz,1H),8.04-7.99(m,2H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.31(m,2H),5.16(d,J=51.9Hz,1H),4.74-4.56(m,2H),4.33-4.27(m,1H),3.86-3.67(m,2H),2.54-2.52(m,1H),2.30-2.12(m,1H)。

[2812] 实施例141:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

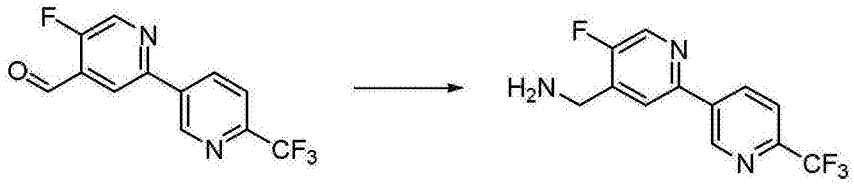
[2813] 步骤1:5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-甲醛的制备

[2814] 

[2815] 将2-溴-5-氟吡啶-4-甲醛(300mg,1.47mmol),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(420mg,2.20mmol),$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(60mg,0.07mmol),Cs_2CO_3(1.44g,0.09mmol)在水

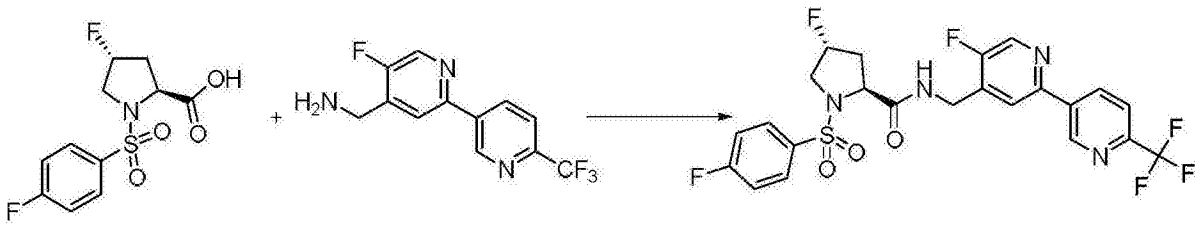
(2mL)和1,4-二噁烷(6mL)中的混合物在90℃在油浴中在氮下搅拌过夜。将得到的混合物用水猝灭,用CH_2Cl_2萃取并分离。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱利用EtOAc/石油醚(12:88)纯化,提供标题化合物(110mg),为浅黄色固体。

[2816] 步骤2:(5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲胺的制备

[2817] 

[2818] 将5-氟-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-甲醛(363mg,1.34mmol),$NH_2OH.HCl$(187mg,2.69mmol)在乙醇(15mL)和水(3mL)中的混合物在25℃搅拌30min。然后加入浓HCl(0.08mL,36%),Pd/C(300mg,10%)并将反应混合物在25℃在氢气气氛下搅拌50min。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩。将得到的混合物用H_2O稀释,并用5N $NaHCO_3$调节至pH~7-8,用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩,提供粗制标题化合物(300mg),为黄色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

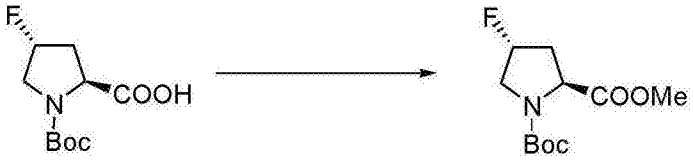
[2819] 步骤3:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-6'-(三氟甲基)-2,3'-联吡啶-4-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2820] 

[2821] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(129mg,0.44mmol),HATU(169mg,0.44mmol),DIPEA(143mg,1.11mmol),[5-氟-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲胺(100mg,0.37mmol)在DMF(2mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水猝灭,用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(6:4)洗脱。将粗产物从甲醇中重结晶,提供标题化合物(67mg),为灰白色固体。1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.08(s,1H),8.61(d,J=3Hz,1H),8.43(d,J=6Hz,1H),8.02-7.92(m,4H),7.38-7.32(m,2H),5.16(d,J=54Hz,1H),4.65(s,2H),4.31-4.26(m,1H),3.86-3.68(m,2H)。2.54-2.52(m,1H),2.32-2.06(m,1H)。

[2822] 实施例142:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2823] 步骤1:(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[2824] 

[2825] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(2g,8.57mmol),碳酸钾

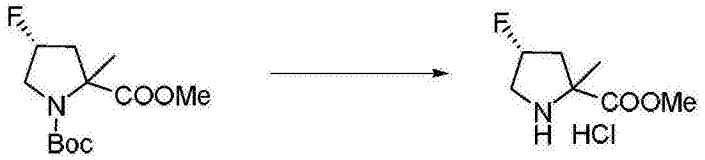
(5.9g,42.69mmol),THF(80mL)和CH_3I(6.1g,42.98mmol)的混合物在室温搅拌12h。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(800mg,38%),为无色油状物。

[2826] 步骤2:(4R)-4-氟-2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[2827] 

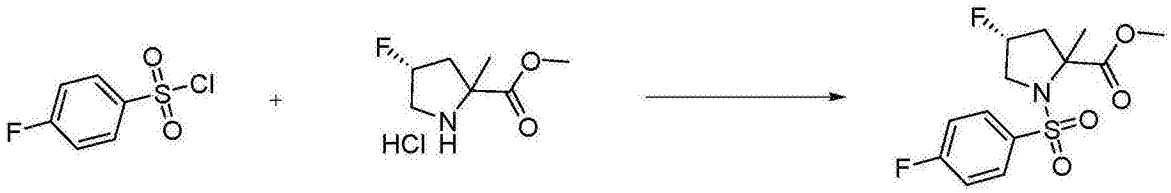
[2828] 在-78℃在氮下将1M的LiHMDS溶液(4.85mL,4.85mmol)逐滴加入至(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(400mg,1.62mmol)在THF(20mL)中的混合物中并搅拌。将反应溶液在-78℃搅拌30min。在-78℃向其中逐滴加入CH_3I(690mg,4.86mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h,用水猝灭,用EtOAc萃取,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(360mg,85%),为无色油状物。

[2829] 步骤3:4R-4-氟-2-甲基吡咯烷-2-甲酸盐酸盐的制备

[2830] 

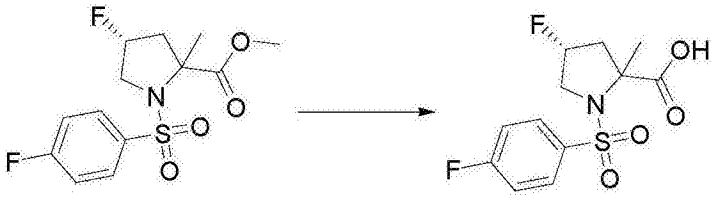
[2831] 将(4R)-4-氟-2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(360mg,1.38mmol)和二噁烷(10mL,1mol/L)中的HCl的混合物在室温搅拌2h。将混合物浓缩,提供粗产物(315mg),为浅黄色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[2832] 步骤4:(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备

[2833] 

[2834] 将4R-4-氟-2-甲基吡咯烷-2-甲酸酯盐酸盐(315mg,1.60mmol),三乙胺(485mg,4.80mmol),二氯甲烷(20mL)和4-氟苯-1-磺酰氯(310mg,1.60mmol)的混合物在室温搅拌12h。将反应物用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱,提供标题化合物(380mg),为无色油状物,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[2835] 步骤5:(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

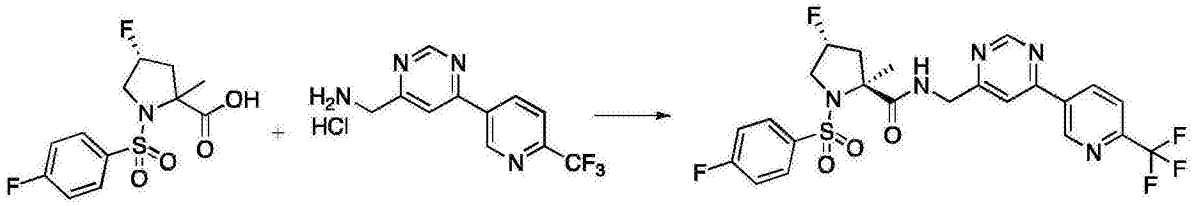
[2836] 

[2837] 将(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(380mg,

1.19mmol)，LiOH(58mg，2.42mmol)，甲醇(8mL)，水(2mL)的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物浓缩，溶解在水中，用乙醚萃取。将水层用3N HCl酸化(pH 2-3)，用EtOAc萃取，经无水Na_2SO_4干燥并浓缩，提供标题化合物(260mg，72％)，为黄色油状物，其无进一步纯化即用于下一步骤。

[2838] 步骤6：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2839]

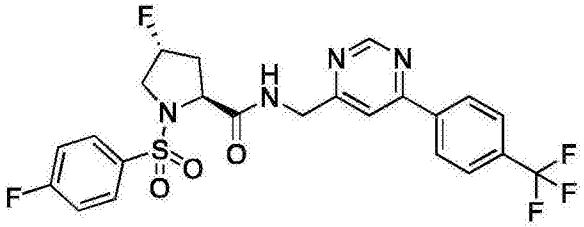


[2840] 将(4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-2-甲基吡咯烷-2-甲酸(125mg，0.41mmol)，DMF(4mL)，HATU(228mg，0.60mmol)，DIPEA(206mg，1.59mmol)和[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(104mg，0.36mmol)的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释，用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化，用EtOAc/石油醚(1:1至2:1)洗脱。

[2841] 通过效力SAR分配的较慢洗脱的异构体(72.7mg)，为(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺：1H NMR(300MHz，CD_3OD)δ9.50(s，1H)，9.20(s，1H)，8.83(d，J＝8.4Hz，1H)，8.31(s，1H)，8.06-7.98(m，3H)，7.37(t，J＝17.4Hz，2H)，5.26(d，J＝51Hz，1H)，4.80(d，J＝15Hz，1H)，4.54(d，J＝17.4Hz，1H)，4.19-4.07(m，1H)，3.76-3.60(m，1H)，2.76-2.64(m，1H)，2.33-2.14(m，1H)，1.61(s，3H)。

[2842] 实施例143：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

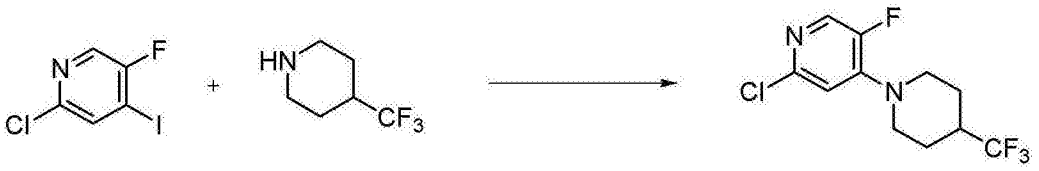
[2843]



[2844] 通过实施例198，步骤1中所述步骤，使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺(按照实施例145，步骤1，2，3，和标准的HCl盐去质子化获得)和实施例198，步骤2和3中所述的步骤制备标题化合物(107mg)：1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.25(s，1H)，9.11(t，J＝5.7Hz，1H)，8.40(d，J＝8.1Hz，2H)，8.15(s，1H)，8.07-7.99(m，2H)，7.88(d，J＝8.1Hz，2H)，7.47(t，J＝8.6Hz，2H)，5.21(d，J＝52.4Hz，1H)，4.51(d，J＝5.8Hz，2H)，4.31-4.22(m，1H)，3.78-3.59(m，2H)，2.48-2.38(m，1H)，2.23-2.05(m，1H)。

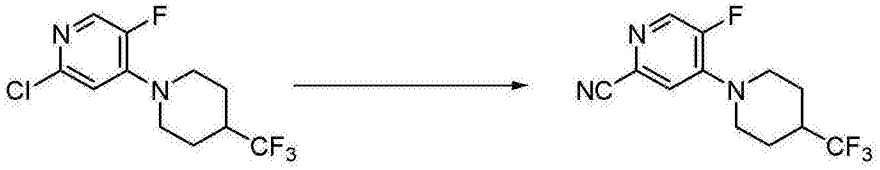
[2845] 实施例144：(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2846] 步骤1:2-氯-5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶的制备

[2847] 

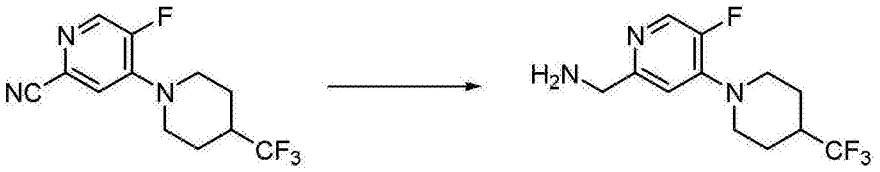
[2848] 在125℃在氮下将2-氯-5-氟-4-碘吡啶(1.5g,5.83mmol),4-(三氟甲基)哌啶(890mg,5.81mmol),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(300mg,0.29mmol),BINAP(360mg,0.58mmol),t-BuONa(1.4g,14.57mmol)在甲苯(15mL)中的混合物用微波辐射照射1h并用水猝灭(50mL),用二氯甲烷萃取,并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化,提供标题化合物(960mg),为黄色固体。

[2849] 步骤2:5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲腈的制备

[2850] 

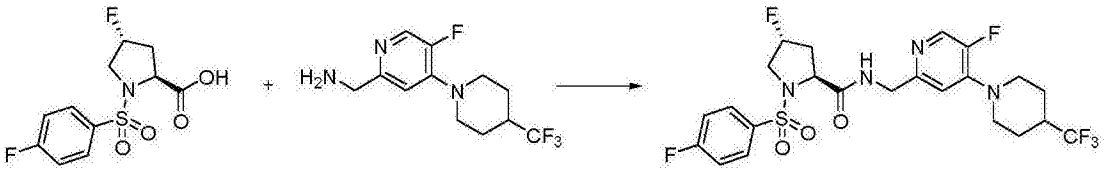
[2851] 在125℃在氮下将2-氯-5-氟-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶(400mg,1.42mmol),$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(72mg,0.07mmol),$Zn(CN)_2$(100mg,0.85mmol),Dppf(80mg,0.14mmol),Zn(8mg,0.12mmol)在DMA(10mL)中的混合物用微波辐射照射1h并用水猝灭(100mL),用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化,提供标题化合物(350mg),为黄色固体。

[2852] 步骤3:(5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲胺的制备

[2853] 

[2854] 将5-氟-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲腈(200mg,0.73mmol),10%Pd/C(50mg),浓HCl(0.25mL)在甲醇(10mL)中的混合物在室温在氢气气氛下搅拌1h。将固体过滤出并将滤液在减压下浓缩,提供粗制标题化合物,为棕色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[2855] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

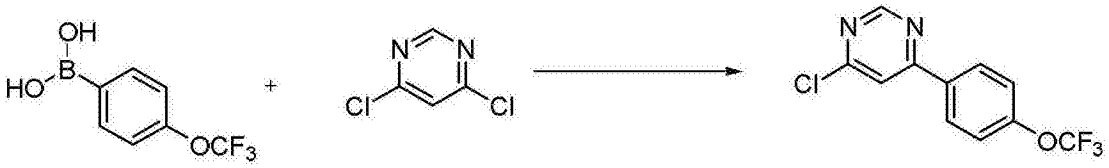
[2856] 

[2857] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(315mg,1.08mmol),HATU(410mg,1.08mmol),DIEA(0.8mL,4.84mmol),[5-氟-4-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]甲胺(250mg,0.90mmol)在DMF(4mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物通过制备型HPLC纯化,利用以下条件(1#Waters 2767-1):柱,X Bridge C18;流动相,流动相A:水/0.05%NH_4HCO_3,流动相B:ACN=在10min内30%增加到ACN=70%;检测器,UV 254nm,提

供标题化合物(28.2mg),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.09(s,1H),8.03-7.99(m,2H),7.39-7.34(m,2H),7.18-7.16(d,J=7.6Hz,2H),5.21-5.07(d,J=52.4Hz,1H),4.47(s,2H),4.28-4.24(m,1H),4.04-4.01(d,J=12.8Hz,2H),3.83-3.70(m,2H),3.00-2.94(t,J=12.8Hz,2H),2.51-2.40(m,2H),2.25-2.12(m,1H),1.94-1.91(d,J=12.8Hz,2H),1.71-1.65(m,2H)。

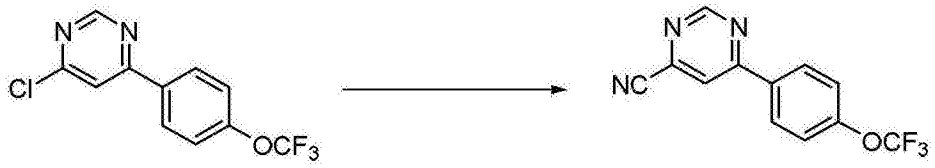
[2858] 实施例145:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2859] 步骤1:4-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶的制备

[2860] 

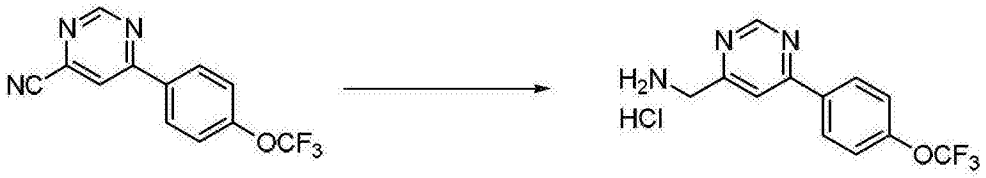
[2861] 将4,6-二氯嘧啶(2.17g,14.57mmol),[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(1g,4.86mmol),Pd(dppf)Cl_2(731mg,1.00mmol),碳酸钾(5g,36.18mmol),二噁烷(40mL)和水(4mL)的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/50)洗脱,提供标题化合物(1.1g,82%),为白色固体。

[2862] 步骤2:6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈的制备

[2863] 

[2864] 将4-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶(820mg,2.99mmol),Zn(CN)$_2$(421mg,3.58mmol),Pd(PPh3)4(347mg,0.30mmol),DMF(6mL)的混合物在100℃在氮下搅拌9h。将反应物冷却,用水(30mL)稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/50)洗脱,提供标题化合物(320mg,40%),为白色固体。

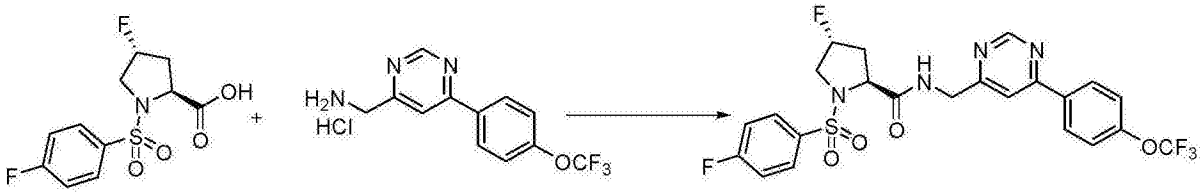
[2865] 步骤3:(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺盐酸盐的制备

[2866] 

[2867] 将6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-甲腈(160mg,0.60mmol),乙醇(10mL),浓HCl溶液(0.02mL),10%碳载钯(100mg)的混合物在室温在氢气气氛下搅拌10min。将固体过滤出并且将滤液浓缩,提供粗产物(200mg),为固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[2868] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

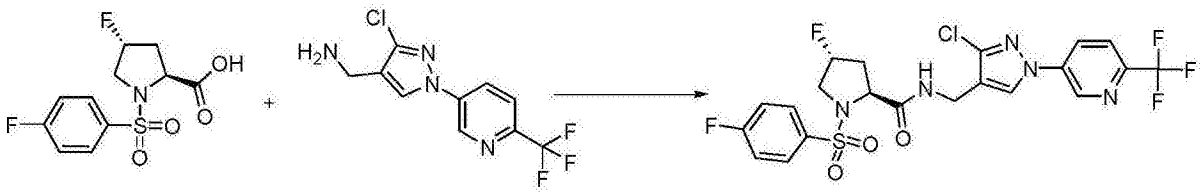
[2869]



[2870] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(150mg,0.51mmol),DMF(4mL),DIPEA(263mg,2.03mmol),HATU(294mg,0.77mmol)和[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-基]甲胺(200mg,0.74mmol)的混合物在室温搅拌12h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(51mg,13%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.15(s,1H),8.41(d,J=8.7Hz,6H),8.25(s,1H),8.08-8.03(m,2H),7.40-7.34(m,4H),5.17(d,J=51.6Hz,1H),4.63(d,J=4.8Hz,2H),4.37-4.31(m,1H),3.88-3.75(m,2H),2.61-2.48(m,1H),2.35-2.11(m,1H)。

[2871] 实施例146:(2S,4R)-N-([3-氯-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

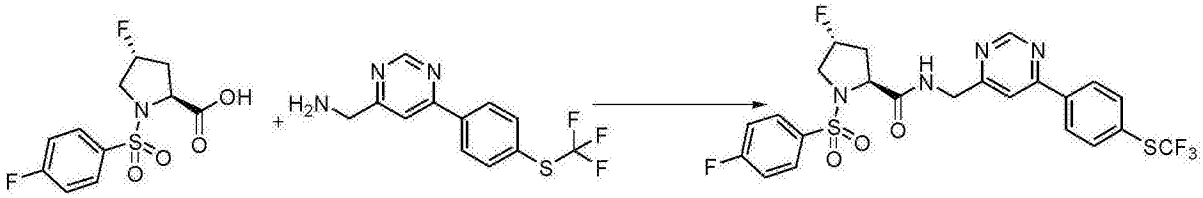
[2872]



[2873] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-吡咯烷-2-甲酸(48mg,0.16mmol),DIPEA(63mg,0.49mmol),DMF(3mL),HATU(94mg,0.25mmol)和[3-氯-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(46mg,0.17mmol)的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(40mg,44%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.16(s,1H),8.55(s,1H),8.33-8.37(m,1H),7.94-8.02(m,3H),7.32-7.38(m,2H),5.15(d,J=52.5Hz,1H),4.39(s,2H),4.25-4.19(m,1H),3.85-3.67(m,2H),2.53-2.42(m,1H),2.29-2.10(m,1H)。

[2874] 实施例147:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基硫代)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2875]

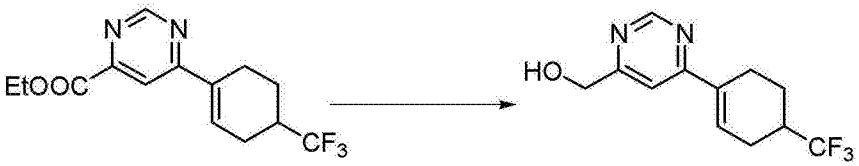


[2876] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(102mg,0.35mmol),DMF(5mL),DIPEA(136mg,1.05mmol),HATU(200mg,0.53mmol)和(6-[4-[(三氟甲基)硫烷基]苯基]嘧啶-4-基)甲胺(100mg,0.35mmol)的混合物在室温搅拌1h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC高纯化,提供标题化合物(75.4mg,39%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.16(s,1H),8.39(d,J=8.4Hz,2H),8.27(s,1H),8.07-8.01(m,2H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),

7.38-7.32(m,2H),5.16(d,J=51.9Hz,1H),4.63(d,J=4.2Hz,2H),4.32(dd,J=10.2,7.2Hz,1H),3.87-3.9(m,2H),2.57-2.15(m,2H)。

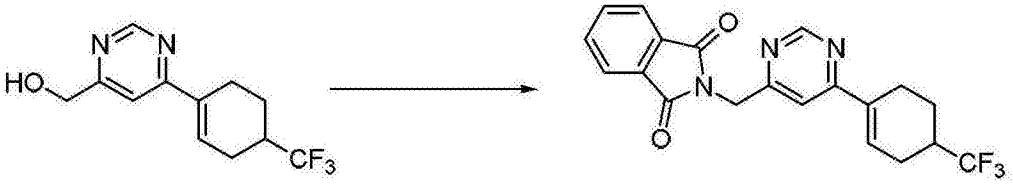
[2877] 实施例148:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)环己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2878] 步骤1:[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲醇的制备

[2879] 

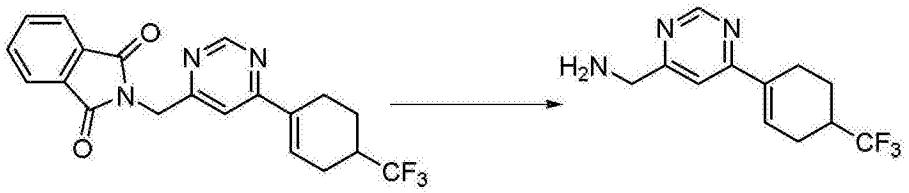
[2880] 将$NaBH_4$(76mg,2.01mmol)分部分加入至6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-甲酸乙酯(300mg,1.00mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中并搅拌。将得到的混合物在25℃搅拌2h,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(254mg),为白色固体。

[2881] 步骤2:2-([6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[2882] 

[2883] 在0℃将DIAD(235mg,1.16mmol)逐滴加入至[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲醇(150mg,0.58mmol),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(94mg,0.64mmol),PPh_3(305mg,1.16mmol)在THF(10mL)中的溶液并搅拌。将得到的混合物在25℃搅拌2h,然后用水稀释,用二氯甲烷萃取。将有机层合并并用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(425mg),为白色固体。

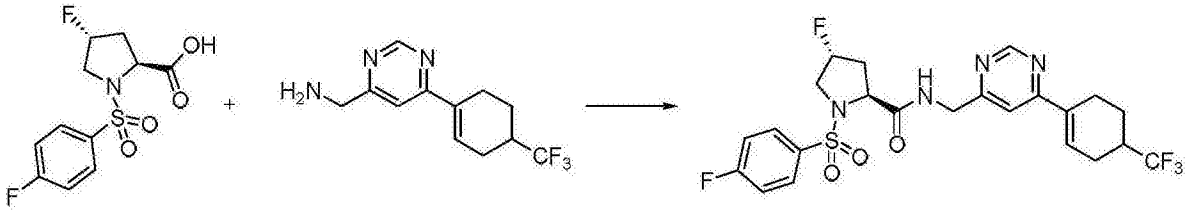
[2884] 步骤3:[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲胺的制备

[2885] 

[2886] 将2-([6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(425mg,1.10mmol),水合肼(80%)(0.5mL)在甲醇(10mL)中的混合物在25℃搅拌3h,并在减压下浓缩。将残留物溶解在EtOAc中,并且将固体过滤出。将滤液在减压下浓缩,提供粗制标题化合物(210mg),为白色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

[2887] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(4-(三氟甲基)环己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

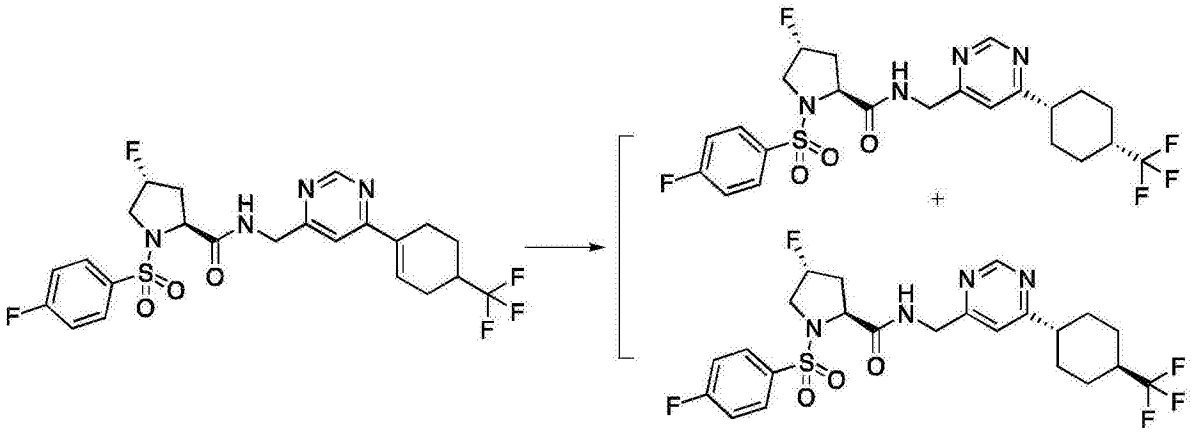
[2888]



[2889] 将[6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲胺(284mg,1.10mmol),HATU(465.8mg,1.23mmol),DIPEA(317mg,2.45mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃搅拌10min。然后加入(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(210mg,0.72mmol)并将得到的混合物在25℃搅拌过夜。然后将反应混合物用水猝灭,用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(2x10mL),经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将粗产物(120mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(25.8mg),为白色固体。^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.99(s,1H),8.04(q,J=6Hz,2H),7.84(s,1H),7.38(t,J=9Hz,2H),7.15(s,1H),5.16(d,J=51Hz,1H),4.88-4.86(d,J=6Hz,2H),4.31(t,J=9Hz,1H),3.86-3.72(m,2H),2.84(m,1H),2.59-2.47(m,4H),2.32-2.14(m,3H),1.67-1.61(m,1H)。

[2890] 实施例149:((2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-((1r,4S)-4-(三氟甲基)环己基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2891]

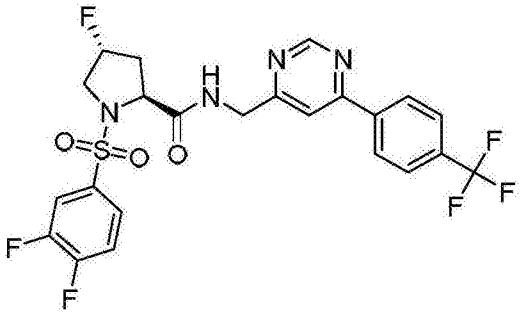


[2892] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(180mg,0.34mmol),10%Pd(OH)$_2$/C(30mg)在甲醇(20mL)中的混合物在25℃在氢气气氛下搅拌15min。将固体过滤出并且将滤液在减压下浓缩。将残留物(260mg)通过制备型HPLC纯化,提供的混合物顺式/反式-异构体(120mg)。通过Chiral-Prep-HPLC将异构体分离,用Hex和IPA(在20min内保持30.0%IPA)洗脱。较快洗脱异构体(33.6mg)任意地归为反式异构体(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[(1r,4S)-4-(三氟甲基)环己基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺:^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.97(s,1H),8.04(q,J=6Hz,2H),7.71(s,1H),7.37(t,J=9Hz,2H),5.16(d,J=54Hz,1H),4.54(s,2H),4.32(t,J=9Hz,1H),3.86-3.72(m,2H),2.72(t,J=3Hz,1H),2.51(m,1H),2.27-2.04(m,6H),1.74-1.53(m,2H),1.50-1.44(m,2H)。

[2893] 较慢洗脱的异构体(18mg),任意地归为顺式异构体(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-[(1s,4R)-4-(三氟甲基)环己基]嘧啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺:^1H NMR

(300MHz,CD_3OD)δ9.02(s,1H),8.01(q,J=6Hz,2H),7.74(s,1H),7.36(t,J=9Hz,2H),5.15(d,J=54Hz,1H),4.56(d,J=3Hz,2H),4.27(t,J=9Hz,1H),3.86-3.72(m,2H),3.03-3.00(m,1H),2.53-2.51(m,1H),2.35-2.06(m,5H),1.88-1.61(m,6H)。

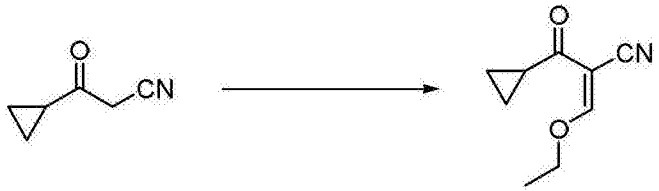
[2894] 实施例150:(2S,4R)-1-(3,4-二氟苯磺酰基)-4-氟-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2895] 

[2896] 通过实施例198,步骤1中所述的步骤,使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺,以及实施例198,步骤2和3中所述步骤,使用3,4-二氟苯-1-磺酰氯制备标题化合物,为白色固体。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.29(s,1H),8.33(d,J=8.1Hz,2H),8.08(s,1H),7.82-7.61(m,5H),7.41-7.33(m,1H),5.11(d,J=51.9Hz,1H),4.95-4.88(m,1H),4.71-4.65(m,1H),4.33(dd,J=7.4Hz,J=9.9Hz,1H),3.94-3.69(m,2H),2.67-2.53(m,1H),2.40-2.23(m,1H)。

[2897] 实施例151:(2S,4R)-N-([3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2898] 步骤1:2-(环丙烷羰基)-3-乙氧基丙-2-烯腈的制备

[2899] 

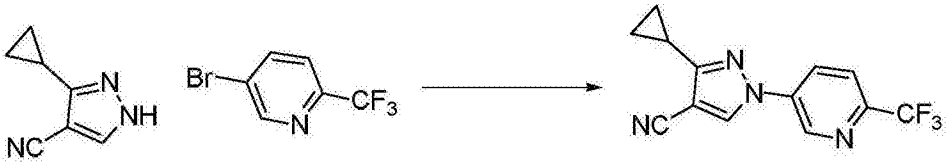
[2900] 将3-环丙基-3-氧代丙腈(5.5g,50.40mmol),(二乙氧基甲氧基)乙烷(74.7g,504.05mmol),乙酸酐(60mL,634.74mmol)的混合物在150℃搅拌2h。将混合物冷却,在减压下浓缩。将残留物从乙醇重结晶,提供标题化合物(6g,72%),为浅黄色固体。

[2901] 步骤2:3-环丙基-1H-吡唑-4-甲腈的制备

[2902] 

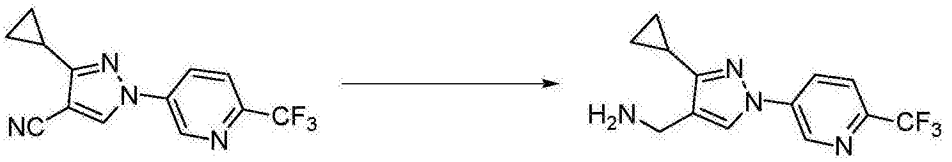
[2903] 将2(环丙烷羰基)-3-乙氧基丙-2-烯腈(2g,12.11mmol),水合肼(85%)(6.1g,121.85mmol)和乙醇(20mL)的混合物在室温搅拌10min。将混合物在减压下浓缩。将残留物从甲苯重结晶,提供标题化合物(1g,62%),为黄色固体。

[2904] 步骤3:3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲腈的制备

[2905] 

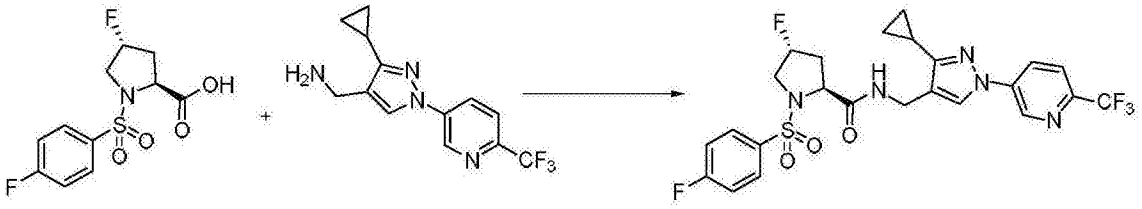
[2906] 将3-环丙基-1H-吡唑-4-甲腈(1g,7.51mmol),5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(2.88g,12.74mmol),CuI(143mg,0.75mmol),L-脯氨酸(173mg,1.50mmol),碳酸钾(2.28g,16.50mmol)和DMSO(50mL)的混合物在100℃在氮下搅拌12h。将混合物冷却,用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。残留物通过急骤色谱在硅胶上纯化,用石油醚/EtOAc(50/1)洗脱,提供标题化合物(1.1g,53%),为白色固体。

[2907] 步骤4:[3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺的制备

[2908] 

[2909] 将3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲腈(1g,3.59mmol),甲醇(50mL)和阮内镍(500mg,5.84mmol)的混合物在室温在氢气气氛下搅拌15min。将固体过滤出,并且将滤液在减压下浓缩,提供标题化合物(900mg),为白色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

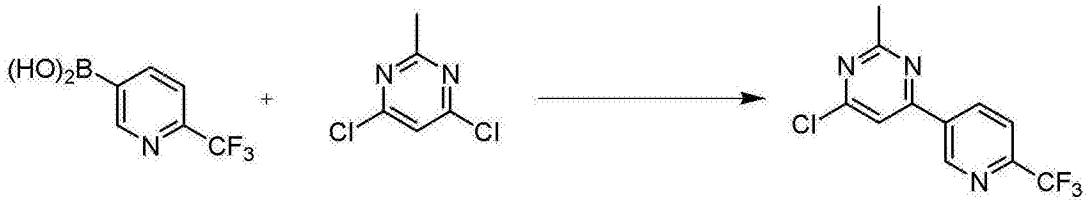
[2910] 步骤5:(2S,4R)-N-([3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2911] 

[2912] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(80mg,0.27mmol),DMF(5mL),DIPEA(106.8mg,0.83mmol),HATU(156.6mg,0.41mmol)和3-环丙基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基甲胺(77.55mg,0.27mmol)的混合物在室温搅拌1h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(50mg,33%),为白色固体。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.66(s,1H),8.49(s,1H),8.32(d,J=7.8Hz,1H),8.02-7.96(m,3H),7.74(m,1H),5.27-5.10(m,1H),4.33-4.30(m,2H),4.19-4.14(m,1H),3.71-3.67(m,1H),3.62-3.58(m,1H),2.51(m,1H),2.42-2.29(m,1H),2.18-1.94(m,1H),0.96-0.90(m,4H)。

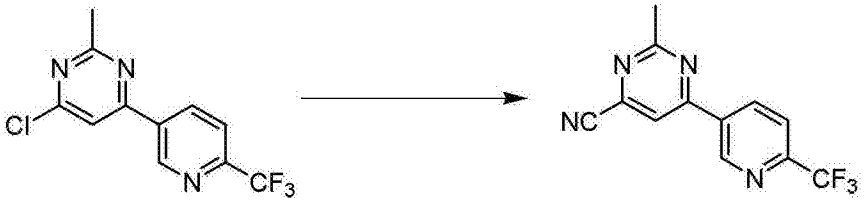
[2913] 实施例152:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((2-甲基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2914] 步骤1:4-氯-2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶的制备

[2915] 

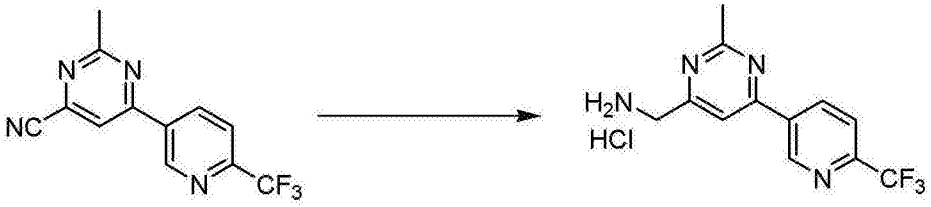
[2916] 将4,6-二氯-2-甲基嘧啶(1g,6.13mmol),[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(229mg,1.20mmol),碳酸钾(2.07g,14.98mmol),二噁烷(50mL),水(2mL)和Pd(dppf)Cl_2(320mg,0.44mmol)的混合物在100℃在氮下用微波辐射照射3h。将混合物用EtOAc(150mL)稀释,用盐水(3x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(1.1g,66%),为白色固体。

[2917] 步骤2:2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-甲腈的制备

[2918] 

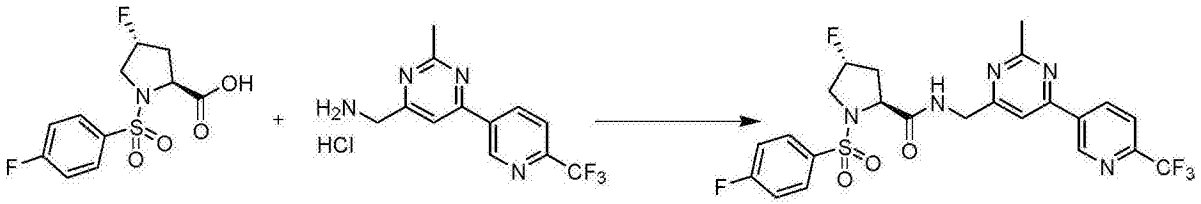
[2919] 在120℃在氮下将4-氯-2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶(300mg,1.10mmol),DMF(5mL),Zn(CN)$_2$(128.7mg,1.10mmol),dppf(60.9mg,0.11mmol)和Pd2(dba)3CHCl3(113.9mg,0.11mmol)的混合物用微波辐射照射3h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3x)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用EtOAc/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(250mg,86%),为白色固体。

[2920] 步骤3:[2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐的制备

[2921] 

[2922] 将2-甲基-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-甲腈(250mg,0.94mmol),乙醇(20mL),浓缩HCl(0.2mL)和10%披钯碳(200mg)的混合物在室温在氢气气氛下搅拌5min。将固体过滤出并且将滤液浓缩,提供粗产物(200mg),为黑色固体,其无进一步纯化即用于下一步骤。

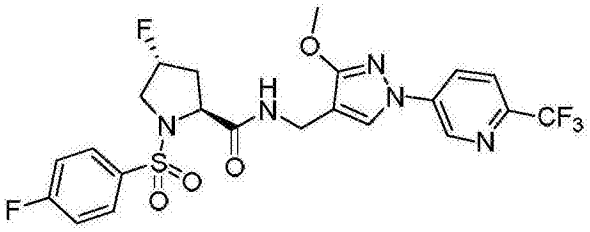
[2923] 步骤4:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((2-甲基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2924] 

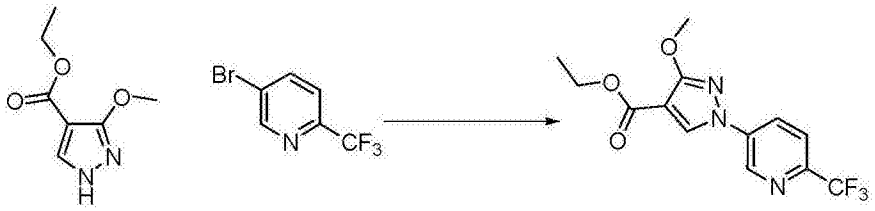
[2925] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(107.7mg,0.37mmol),DMF(5mL),DIPEA(144.4mg,1.12mmol),HATU(212.8mg,0.56mmol)和[2-甲基-6-[6-(三氟甲基)

吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(112mg,0.37mmol)的混合物在室温搅拌1h。将粗制溶液直接通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(32.9mg,16%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.46(s,1H),8.69(d,J=7.2Hz,1H),7.94-7.91(m,3H),7.89(d,J=8.1Hz,1H),7.61(s,1H),7.28-7.23(m,1H),5.09(d,J=52.2Hz,1H),4.94-4.89(m,1H),4.50-4.45(m,1H),4.37-4.31(m,1H),3.96-3.62(m,2H),2.83(s,3H),2.64-2.54(m,1H),2.34-1.52(m,1H)。

[2926] 实施例153:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

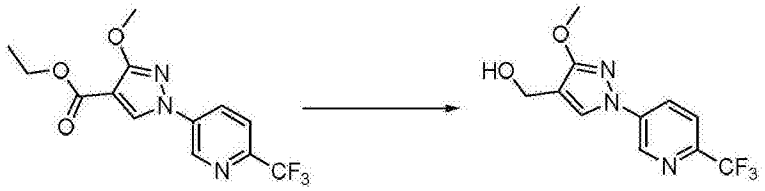
[2927] 

[2928] 步骤1:3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备

[2929] 

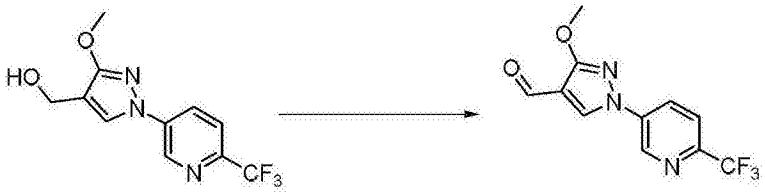
[2930] 将CuI(122.93mg,0.65mmol,0.10当量),L-脯氨酸(148.8mg,1.29mmol,0.20当量),碳酸钾(1.786g,12.92mmol,2.00当量),3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.1g,6.46mmol,1.00当量),和5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(2.185g,9.67mmol,1.50当量)在DMSO(60mL)中的混合物在100℃在氮下搅拌过夜。将反应溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱利用乙酸乙酯/石油醚(1:6)纯化,提供标题化合物(790mg,39%),为白色固体。

[2931] 步骤2:[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲醇的制备

[2932] 

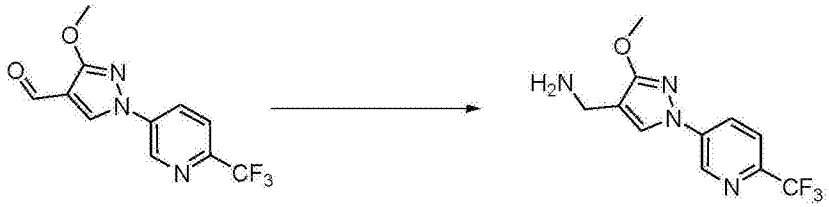
[2933] 在0℃将$LiAlH_4$(190.61mg,5.02mmol,1.50当量)以多个批次加入至3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(790mg,2.51mmol,1.00当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将得到的溶液在0℃搅拌30min。然后将反应物用水猝灭并将固体过滤出。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取并将有机层合并。将有机物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:12)洗脱,提供标题化合物(462mg,67%),为黄色固体。

[2934] 步骤3:3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲醛的制备

[2935] 

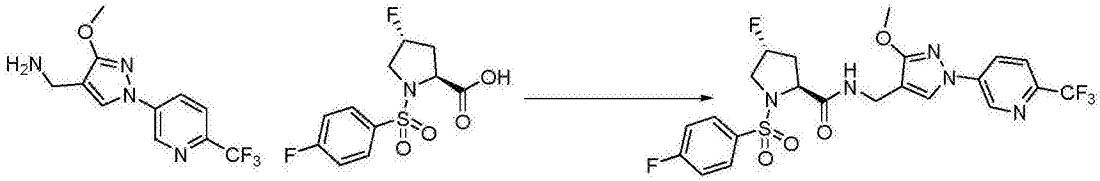
[2936] 将[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲醇(460mg,1.68mmol,1.00当量)和PCC(714.43mg,3.31mmol,2.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在室温搅拌1h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:12)洗脱,提供标题化合物(283mg,62%),为浅黄色固体。

[2937] 步骤4:[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺的制备

[2938] 

[2939] 将3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-甲醛(450mg,1.66mmol,1.00当量),乙醇(20mL),水(1mL),和羟胺盐酸盐(229.15mg,3.30mmol,2.00当量)的混合物在室温搅拌2h。然后将烧瓶用H_2(g)吹扫和维持。将浓氯化氢(0.1mL)和Pd/C(300mg,10%)加入以上混合物中。将得到的溶液在室温搅拌15min。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。将得到的溶液用水稀释。用碳酸氢钠将溶液的pH值调节至8。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(280mg,62%),为灰色固体。

[2940] 步骤5:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2941] 

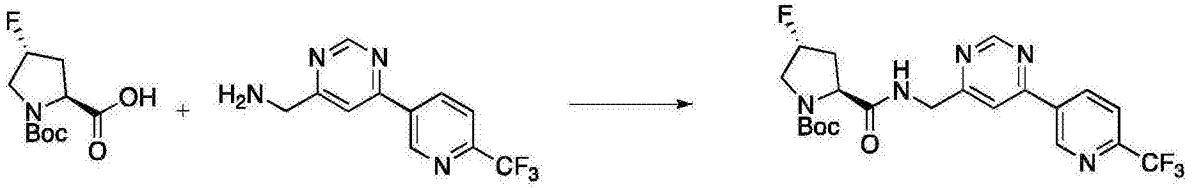
[2942] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(64.13mg,0.22mmol,1.20当量),HATU(104.89mg,0.28mmol,1.50当量),DIEA(71.21mg,0.55mmol,3.00当量),和[3-甲氧基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(50mg,0.18mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温搅拌45min。然后将反应物用水猝灭。通过过滤收集固体。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(41.5mg,41%),为白色固体。

[2943] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57-8.51(m,2H),8.02-7.88(m,6H),7.47-7.41(t,2H),4.42-4.36(m,1H),4.15-4.05(m,5H),3.57-3.51(t,1H),3.42-3.35(m,1H)。

[2944] 实施例154:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2945] 步骤1:(2S,4R)-4-氟-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

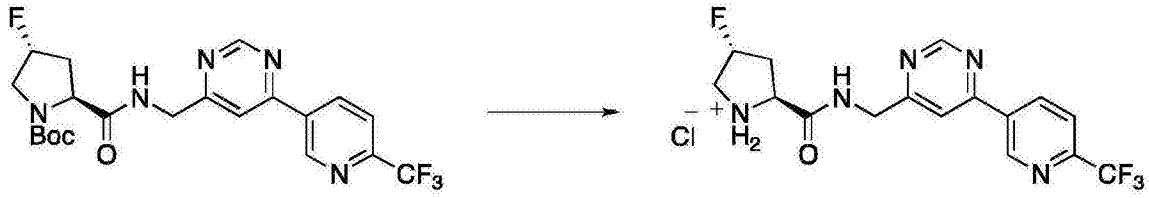
[2946]



[2947] 通过实施例198,步骤1中所述步骤,使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸制备(2S,4R)-4-氟-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[2948] 步骤2:(2S,4R)-4-氟-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)吡咯烷鎓氯化物

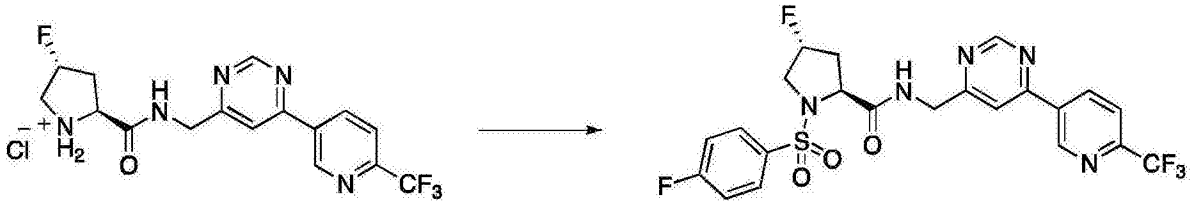
[2949]



[2950] 通过实施例198,步骤2中所述步骤制备(2S,4R)-4-氟-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[2951] 步骤3:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺

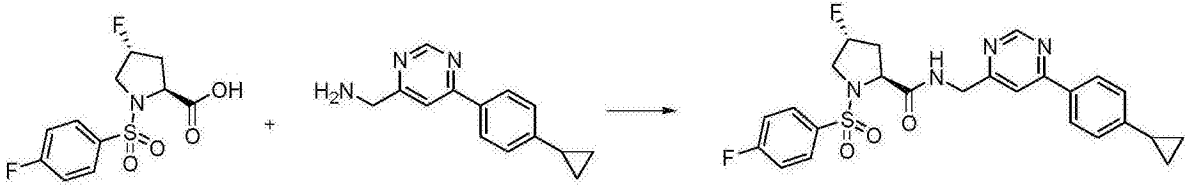
[2952]



[2953] 通过实施例198,步骤3中所述步骤制备标题化合物(29mg):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.48(d,J=1.9Hz,1H),9.30(d,J=1.2Hz,1H),9.11(t,J=5.9Hz,1H),8.79(dd,J=8.3Hz,J=1.7Hz,1H),8.23(s,1H),8.08(d,J=8.3Hz,1H),8.05-7.98(m,2H),7.47(t,J=8.8Hz,2H),5.21(d,J=52.4Hz,1H),4.53(d,J=5.9Hz,2H),4.25(dd,J=9.8,7.2Hz,1H),3.79-3.60(m,2H),2.46-2.37(m,1H),2.25-2.04(m,1H)。

[2954] 实施例155:(2S,4R)-N-((6-(4-环丙基苯基)嘧啶-4-基)甲基)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

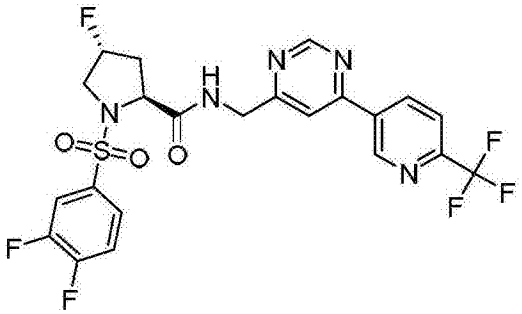
[2955]



[2956] 将(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酸(155.2mg,0.53mmol),HATU(253.3mg,0.67mmol),DIPEA(172mg,1.33mmol),[6-(4-环丙基苯基)嘧啶-4-基]甲胺

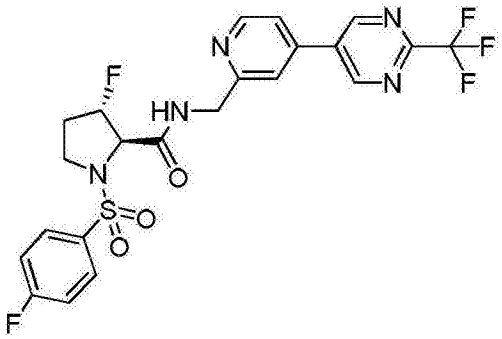
(100mg,0.44mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)猝灭,用CH_2Cl_2(3x)萃取并分离。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(36.4mg),为白色固体。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.94(s,1H),8.04(d,J=8Hz,3H),7.94-7.90(m,2H),7.26-7.21(m,2H),7.05(d,J=8.4Hz,2H),5.06(d,J=52Hz,1H),4.48(dd,J=17.6Hz,J=8.8Hz,2H),4.23-4.18(m,1H),3.76-3.63(m,2H),2.43-2.39(m,1H),2.17-2.04(m,1H),1.86-1.81(m,1H),0.92-0.90(m,2H),0.65-0.63(m,2H)。

[2957] 实施例156:(2S,4R)-1-(3,4-二氟苯磺酰基)-4-氟-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2958] 

[2959] 通过实施例198,步骤1中所述步骤,使用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸和(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺,实施例198,步骤2和实施例198,步骤3中所述步骤,使用3,4-二氟苯-1-磺酰氯制备标题化合物,为浅黄色固体。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.52(s,1H),9.28(s,1H),8.70(d,J=7.8Hz,1H),8.09(s,1H),7.83-7.68(m,3H),7.61-7.58(m,1H),7.42-7.33(m,1H),5.11(d,J=51.6Hz,1H),4.99-4.92(m,1H),4.62-4.55(m,1H),4.35(t,J=9Hz,1H),3.95-3.64(m,2H),2.65-2.57(m,1H),2.37-2.02(m,1H)。

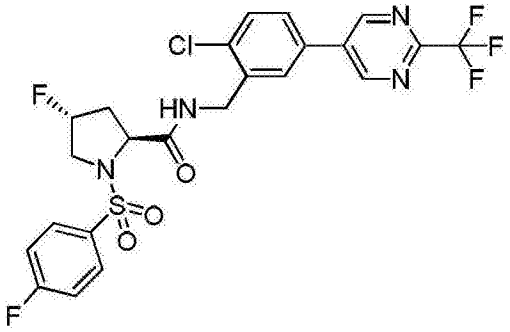
[2960] 实施例157:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-2-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2961] 

[2962] 标题化合物的制备按照与实施例55相同的一般步骤。

[2963] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.52-9.47(s,2H),9.15-9.06(t,J=6.0Hz,1H),8.77-8.71(dd,J=4.8,1.2Hz,1H),8.05-7.96(m,2H),7.90-7.83(m,2H),7.54-7.45(m,2H),5.30-5.12(m,1H),4.64-4.46(m,2H),4.46-4.37(m,1H),3.71-3.62(ddd,J=9.8,5.6,2.1Hz,1H),3.21-3.12(m,1H),2.29-2.05(m,2H)。,LCMS(ESI)m/z:528.2[M+H]+

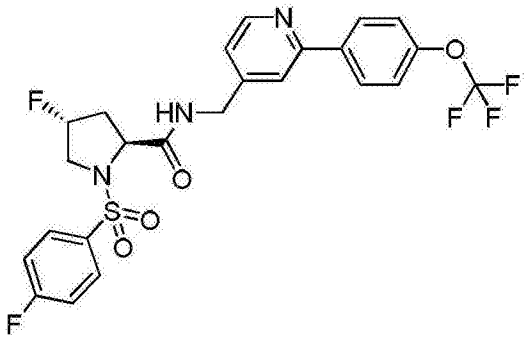
[2964] 实施例158:(2S,4R)-N-[[2-氯-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2965] 

[2966] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[2967] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.39-9.36(s,2H),9.00-8.92(t,J=5.9Hz,1H),8.02-7.94(m,3H),7.90-7.85(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.72-7.68(d,J=8.3Hz,1H),7.49-7.40(m,2H),5.29-5.09(d,J=52.2Hz,1H),4.51-4.46(d,J=5.9Hz,2H),4.27-4.19(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.73-3.56(m,2H),2.46-2.35(m,1H),2.21-2.00(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:561.2[M+H]+

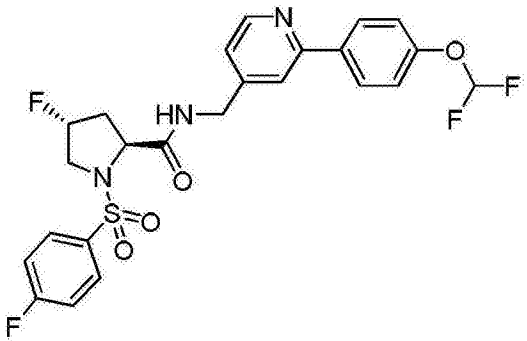
[2968] 实施例159:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2969] 

[2970] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[2971] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.98-8.91(t,J=6.0Hz,1H),8.64-8.59(dd,J=5.0,0.8Hz,1H),8.25-8.19(m,2H),8.03-7.96(m,2H),7.96-7.93(dd,J=1.6,0.9Hz,1H),7.52-7.41(m,5H),7.36-7.31(dd,J=5.0,1.5Hz,1H),5.31-5.11(d,J=52.3Hz,1H),4.55-4.37(m,2H),4.25-4.16(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.76-3.57(m,2H),2.47-2.35(m,1H),2.21-2.00(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:542.2[M+H]+

[2972] 实施例160:(2S,4R)-N-[[2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

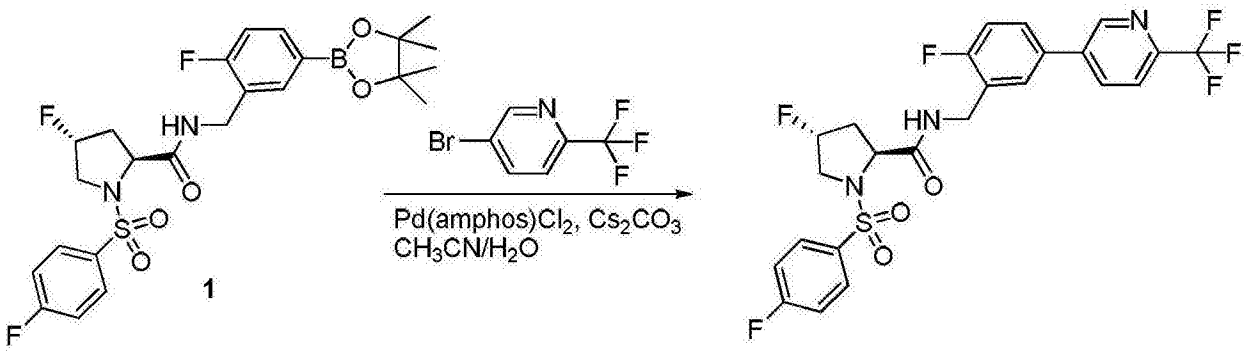
[2973] 

[2974] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[2975] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.99-8.88(t,J=6.0Hz,1H),8.62-8.56(dd,J=5.0,0.7Hz,1H),8.20-8.12(m,2H),8.04-7.96(m,2H),7.94-7.89(dd,J=1.6,0.8Hz,1H),7.53-7.45(m,2H),7.45-7.13(m,1H),7.31-7.22(m,3H),5.31-5.10(m,1H),4.53-4.36(m,2H),4.26-4.16(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.78-3.58(m,2H),2.47-2.35(m,1H),2.20-1.98(dddd,J=42.5,13.7,9.9,3.4Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:524.2[M+H]+

[2976] 实施例161:(2S,4R)-4-氟-N-(2-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2977]

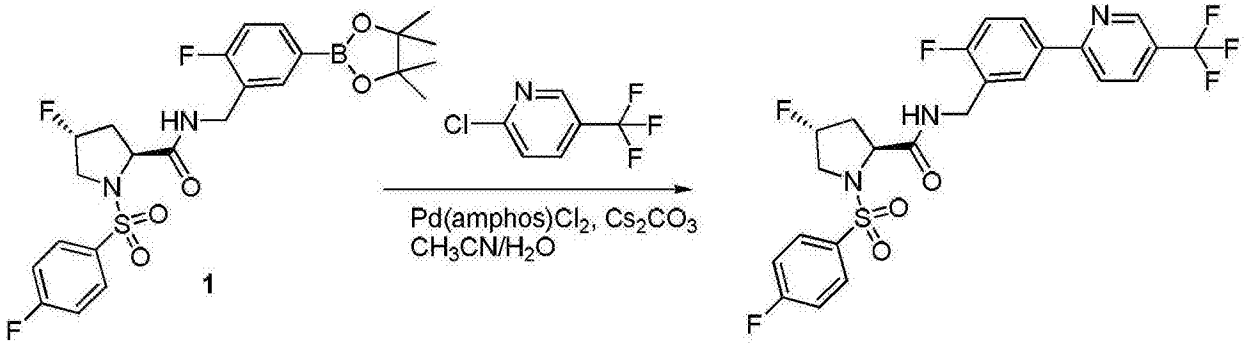


[2978] 按照与实施例163,步骤2相同的步骤:从(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺1(62mg,0.12mmol),2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(37mg,0.17mmol),水(0.16mL,0.16mmol)中的碳酸铯1M,Pd(amphos)Cl_2(7mg,0.009mmol)在乙腈(1mL)中制备标题化合物(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(39mg,60%)。LC/MS(ESI+):m/z 544.2(M+H)。

[2979] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,J=2.2Hz,1H),8.89(t,J=5.9Hz,1H),8.44-8.20(m,1H),8.07-7.93(m,2H),7.93-7.72(m,2H),7.56-7.29(m,3H),5.12(t,J=2.7Hz,1H),4.46(d,J=5.8Hz,2H),4.21(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.79-3.50(m,2H),2.47-2.29(m,1H),2.08(dddd,J=42.5,13.8,9.9,3.4Hz,1H)。

[2980] 实施例162:(2S,4R)-4-氟-N-(2-氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2981]

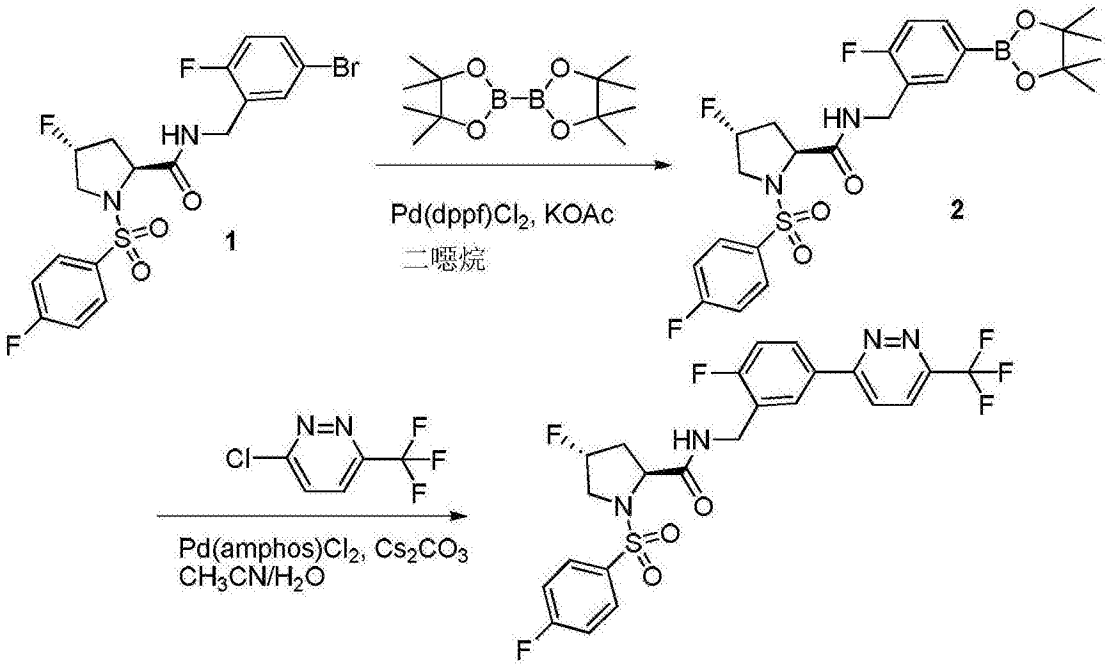


[2982] 按照与实施例163,步骤2相同的步骤:从(2S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺1(108mg,0.21mmol),2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(52mg,0.29mmol),水中碳酸铯1M(0.6mL,

0.6mmol)，Pd(amphos)Cl_2(11mg，0.016mmol)在乙腈(1mL)中制备标题化合物(2S，4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(15mg，14％)。LC/MS(ESI+)：m/z 544.2(M+H)。

[2983] 1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.02(dq，J＝2.5，1.0Hz，1H)，8.87(t，J＝5.8Hz，1H)，8.28-8.11(m，3H)，8.01-7.92(m，2H)，7.48-7.41(m，2H)，7.38(dd，J＝9.8，8.6Hz，1H)，5.37-5.04(m，1H)，4.55-4.37(m，2H)，4.30-4.13(m，1H)，3.81-3.49(m，2H)，2.46-2.28(m，1H)，2.08(dddd，J＝42.1，13.8，9.8，3.7Hz，1H)。

[2984] 实施例163：(2S，4R)-4-氟-N-(2-氟-5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2985] 

[2986] 步骤1：(2S，4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺2

[2987] 向微波瓶中加入(2S，4R)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺1(按照与实施例177，步骤1-3相同的步骤制备)(1.2g，2.5mmol)，Pd(dppf)Cl_2(210mg，0.25mmol)，双(频哪醇合)二硼(960mg，3.8mmol)，乙酸钾(740mg，7.5mmol)和二噁烷(5mL)。将反应混合物用氮气吹扫3分钟并且然后在微波中加热至85℃达16小时。在冷却至室温时，将得到的混合物用DCM稀释，经薄层的C盐过滤，并在减压下浓缩，提供粗产物2(1.3，100％)。

[2988] LC/MS(ESI+)：m/z 525.5(M+H)。

[2989] 步骤2：(2S，4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[2990] 向微波瓶中加入(2S)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺2(108mg，0.2059mmol)，3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(52.63mg，0.2883mmol)，水中的碳酸铯1M(0.6mL，0.6mmol)，乙腈(0.8mL)和Pd(amphos)Cl_2(11.67mg，0.016mmol)并将反应混合物用氮气吹扫3分钟，并且然后在微波中加热至140℃达30分钟。在冷却至室温时，将得到的混合物经薄层的C盐过滤，用

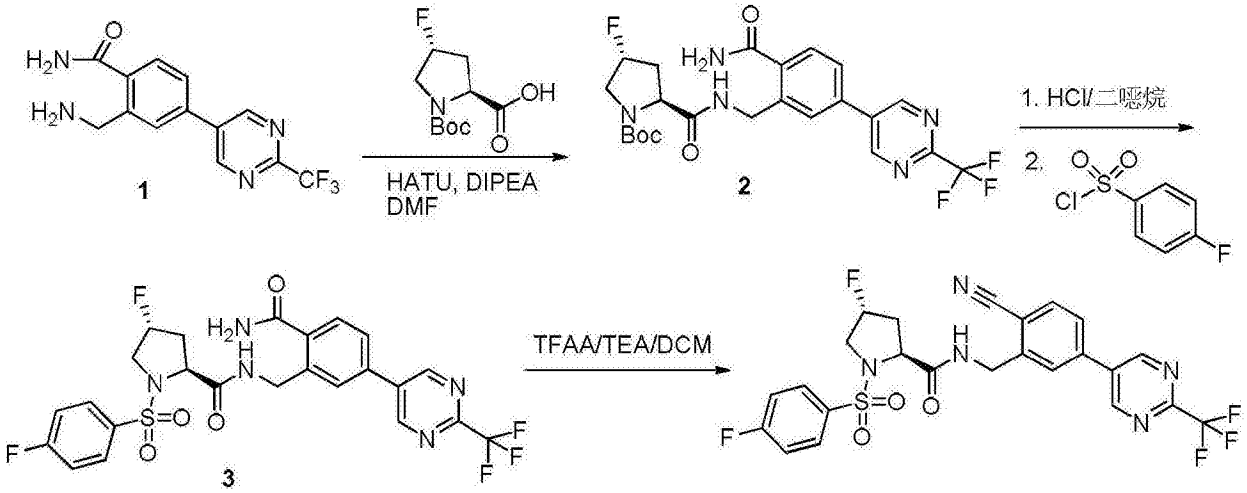
水洗涤并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化，提供标题化合物(39mg，25%)，为白色固体。

[2991] LC/MS(ESI+)：m/z 545.2(M+H)。

[2992] 1H NMR(400MHz，DMSO-d6)δ8.89(t，J＝5.9Hz，1H)，8.49(d，J＝9.2Hz，1H)，8.33(d，J＝9.0Hz，1H)，8.26(ddd，J＝10.6，5.8，2.5Hz，2H)，8.04-7.89(m，2H)，7.56-7.32(m，3H)，5.35-5.02(m，1H)，4.62-4.36(m，2H)，4.21(dd，J＝9.8，7.2Hz，1H)，3.82-3.64(m，1H)，3.58(dd，J＝13.4，2.7Hz，1H)，2.39(dt，J＝17.5，8.8Hz，1H)，2.08(dddd，J＝42.0，13.8，9.7，3.5Hz，1H)。

[2993] 实施例164：(2S，4R)-N-(2-氰基-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[2994]



[2995] 按照与实施例176，步骤1至5相同的步骤制备2-(氨基甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酰胺1。

[2996] 按照与实施例176，步骤6相同的HATU偶联步骤：从(2S，4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(259.9mg，1.11mmol)和2-(氨基甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酰胺1(300mg，1.01mmol)，DIPEA(0.530mL，3.04mmol)，HATU(471.6mg，1.2mmol)在DMF(4mL)中制备(2S，4R)-2-(2-氨甲酰基-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯2(387mg，75%)。LC/MS(ESI+)：m/z 512.5(M+H)。

[2997] 按照与实施例176，步骤7相同的步骤：从(2S，4R)-2-(2-氨甲酰基-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯2(387mg，0.76mmol)，二噁烷中的4N HCl(1.9mL，7.6mmol)，接着与Et_3N(1.7mL，12.15mmol)，4-氟苯磺酰氯(142mg，0.73mmol)在DCM(1mL)中反应，制备(2S，4R)-N-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺3(180mg，52%)。

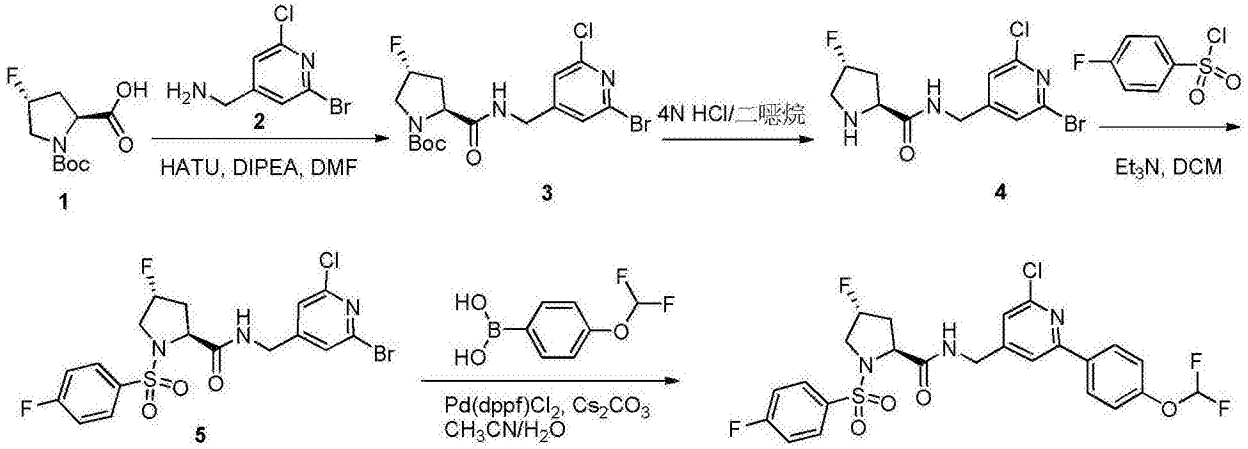
[2998] LC/MS(ESI+)：m/z 570.5(M+H)。

[2999] 按照与实施例176，步骤8相同的步骤：从(2S，4R)-N-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺3(180mg，0.3mmol)，三氟乙酸酐(0.08mL，0.6mmol)，Et_3N(0.04mL，0.32mmol)在DCM(5mL)中制备标题化合物(129mg，78%)。LC/MS(ESI+)：m/z 552.5(M+H)。

[3000] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,2H),9.09(t,J=5.8Hz,1H),8.11-8.05(m,2H),8.03(dd,J=8.0,1.9Hz,1H),8.01-7.94(m,2H),7.57-7.31(m,2H),5.34-5.07(m,1H),4.69-4.52(m,2H),4.20(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.79-3.70(m,1H),3.70-3.53(m,1H),2.41(td,J=16.3,15.8,6.7Hz,1H),2.24-2.00(m,1H)。

[3001] 实施例165:(2S,4R)-N-((2-氯-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3002]



[3003] 按照实施例183,步骤1的HATU偶联步骤:从(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸1(2.3g,9.9mmol)和(2-溴-6-氯-4-吡啶基)甲胺2(2.4g,11mmol),DIPEA(5.2mL,30mmol),HATU(4.6g,12mmol)在DMF(39mL)中制备(2S,4R)-2-[(2-溴-6-氯-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯3(4g,93%)。LC/MS(ESI+):m/z 437.7(M+H)。

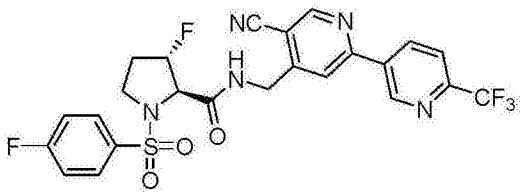
[3004] 按照与实施例183,步骤2相同的步骤:从(2S,4R)-2-[(2-溴-6-氯-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯3(3g,6.9mmol)和二噁烷(8.6mL,34mmol)中的4N HCl制备(2S,4R)-N-[(2-溴-6-氯-4-吡啶基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺4(2.3g,100%)。LC/MS(ESI+):m/z 337.7(M+H)。

[3005] 按照与实施例183,步骤3相同的步骤:从(2S,4R)-2-[(2-溴-6-氯-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯4(2.5g,7.4mmol),Et_3N(21mL,0.148mol),4-氟苯磺酰氯(1.7g,8.9mmol)在DCM(10mL)中制备(2S,4R)-N-[(2-溴-6-氯-4-吡啶基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺5(2.2g,60%)。LC/MS(ESI+):m/z 495.7(M+H)。

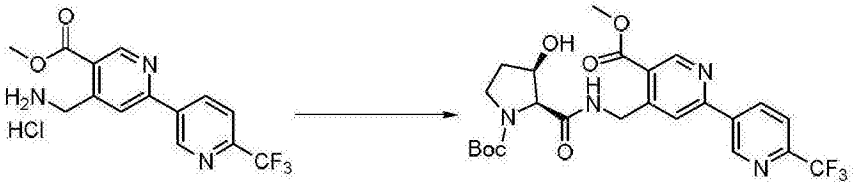
[3006] 按照与实施例183,步骤4相同的步骤:从(2S,4R)-N-[(2-溴-6-氯-4-吡啶基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺5(54mg,0.11mmol),[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]硼酸(30mg,0.16mmol),水中碳酸铯1M(0.16mL,0.16mmol),Pd(dppf)Cl_2(11mg,0.016mmol)在乙腈(1mL)中制备标题化合物(2S,4R)-N-[[2-氯-6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(18mg,28%)。LC/MS(ESI+):m/z 558.2(M+H)。

[3007] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(d,J=2.2Hz,1H),8.89(t,J=5.9Hz,1H),8.44-8.20(m,1H),8.07-7.93(m,2H),7.93-7.72(m,2H),7.56-7.29(m,3H),5.12(t,J=2.7Hz,1H),4.46(d,J=5.8Hz,2H),4.21(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.79-3.50(m,2H),2.47-2.29(m,1H),2.08(dddd,J=42.5,13.8,9.9,3.4Hz,1H)。

[3008] 实施例166：(2R,3S)-N-([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

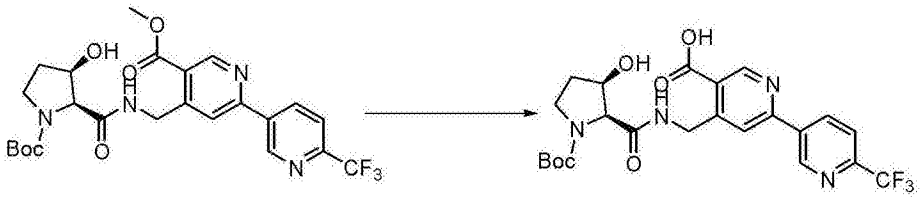
[3009] 

[3010] 步骤1：4-([[(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸酯的制备

[3011] 

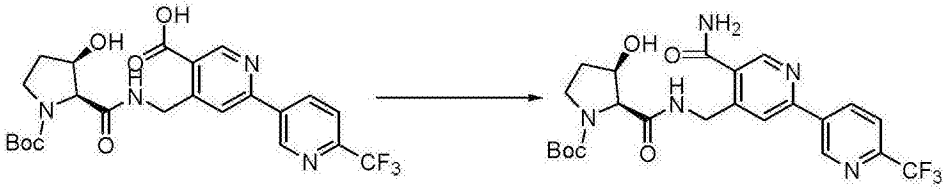
[3012] 将(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(318mg,1.38mmol,1.00当量)，DIEA(356mg,2.75mmol,2.00当量)，HATU(525mg,1.38mmol,1.00当量)，和4-(氨基甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(430mg,1.38mmol,1.00当量)在DMF(10mL)中的溶液在20℃搅拌1h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用DCM/MeOH(10:1)洗脱，提供标题化合物(450mg,62%)，为白色固体。

[3013] 步骤2：4-([[(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸的制备

[3014] 

[3015] 将4-([[(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸甲酯(280mg,0.53mmol,1.00当量)和LiOH(64mg,2.67mmol,5.00当量)在THF(2mL)/水(2mL)中的溶液在室温搅拌4h。将得到的溶液用水稀释。用AcOH将溶液的pH值调节至4，用乙酸乙酯萃取，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到180mg(66%)的标题化合物，为黄色固体。

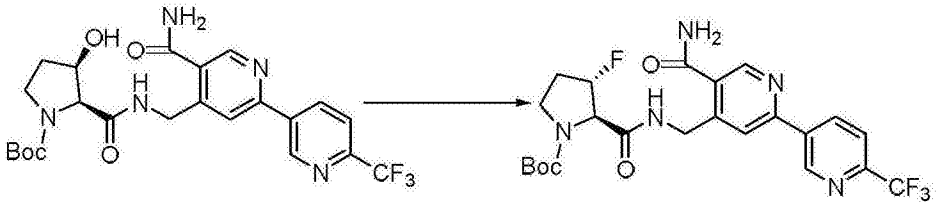
[3016] 步骤3：(2S,3R)-2-[([5-氨甲酰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3017] 

[3018] 将4-([[(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸(180mg,0.35mmol,1.00当量)，HATU(147mg,0.39mmol,1.10当量)，DIEA(182mg,1.41mmol,4.00当量)，和NH_4Cl(20.58mg,0.38mmol,

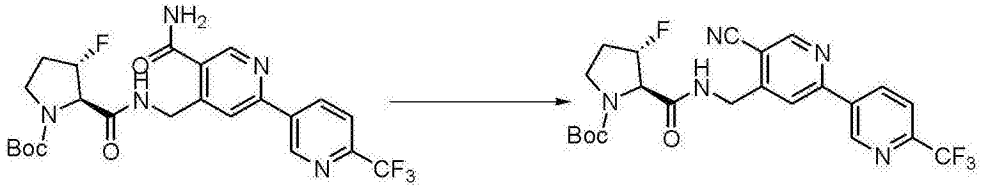
1.10当量)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌3h。将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到155mg(86%)标题化合物,为棕色油状物。

[3019] 步骤4:(2R,3S)-2-[([5-氨甲酰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3020] 

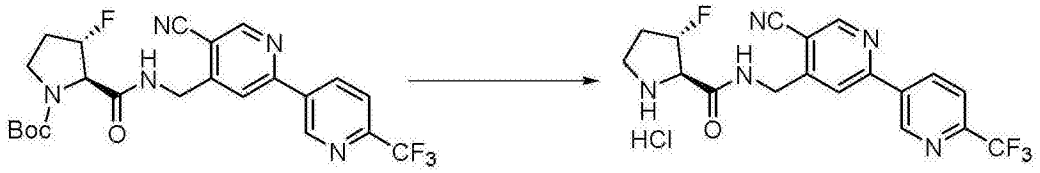
[3021] 在0℃将DAST(237.2mg,1.47mmol,5.00当量)逐滴加入至(2S,3R)-2-[([5-氨甲酰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.29mmol,1.00当量)在氯仿(2mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌2h并且然后用水猝灭,用二氯甲烷萃取,用碳酸氢钠/水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(3/2)洗脱,提供标题化合物(50mg,33%),为黄色固体。

[3022] 步骤5:(2R,3S)-2-[([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3023] 

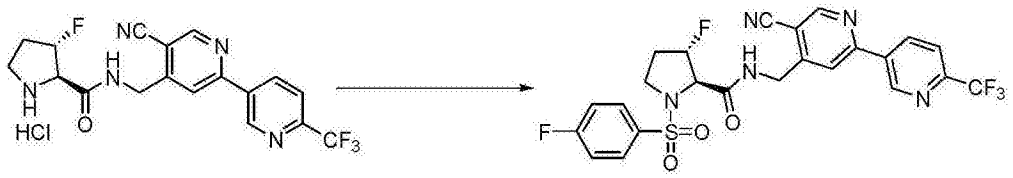
[3024] 将(2R,3S)-2-[([5-氨甲酰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.08mmol,1.00当量),TFAA(32.8mg,0.16mmol,2.00当量),和TEA(12mg,0.12mmol,1.50当量)在二氯甲烷(3mL)中的溶液在室温搅拌15min。然后将反应物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到50mg(粗制)的标题化合物,为橙色油状物。

[3025] 步骤6:(2R,3S)-N-([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-3-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[3026] 

[3027] 将(2R,3S)-2-[([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.10mmol,1.00当量)和1,4-二噁烷(3mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌0.5h。通过过滤收集固体。这得到40mg(92%)的标题化合物,为深红色固体。

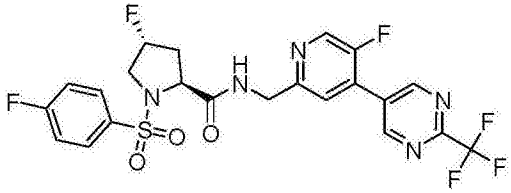
[3028] 步骤7:(2R,3S)-N-([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3029] 

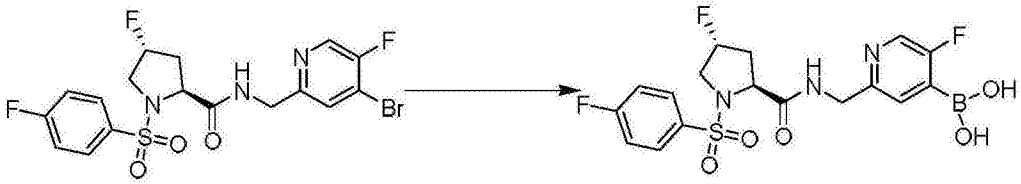
[3030] 将4-氟苯-1-磺酰氯(19.9mg,102.20mmol,1.10当量)加入至(2R,3S)-N-([5-氰基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-4-基]甲基)-3-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(40mg,93.06mmol,1.00当量),和TEA(28mg,276.70mmol,3.00当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将其在室温搅拌2h。然后将反应物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(3:2)洗脱,提供标题化合物12.6mg(粗制),为粉色固体。

[3031] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.48(s,1H),8.95(s,1H),8.68-8.65(d,J=8.1Hz,J=1.2Hz,1H),8.11(s,1H),7.93-7.89(m,2H),7.82-7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.70(t,J=6.0Hz,1H),7.32-7.26(m,2H),5.39-5.22(dd,J=49.8Hz,J=1.8Hz,1H),5.11-5.02(dd,J=17.4Hz,J=7.8Hz,1H),4.61(dd,J=17.7Hz,J=4.8Hz,1H),4.41-4.33(d,J=23.1Hz,1H),3.83(t,J=8.4Hz,1H),3.34-3.25(m,1H),2.23-1.98(m,2H)。

[3032] 实施例167:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3033] 

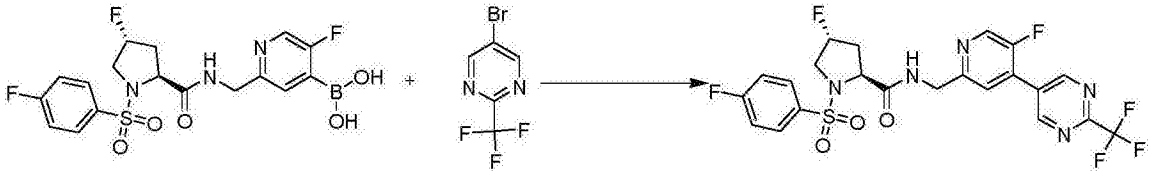
[3034] 步骤1:[5-氟-2-([[(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-4-基]硼酸的制备

[3035] 

[3036] 将(2S,4R)-N-[(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(300mg,0.63mmol,1.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(238mg,0.94mmol,1.50当量),KOAc(184mg,1.87mmol,3.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(46mg,0.06mmol,0.10当量)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在75℃在氮下搅拌12h。将固体过滤出。将滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(500mg,粗制),为棕色油状物。

[3037] 步骤2:(2S,4R)-4-氟-N-((5-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3038]

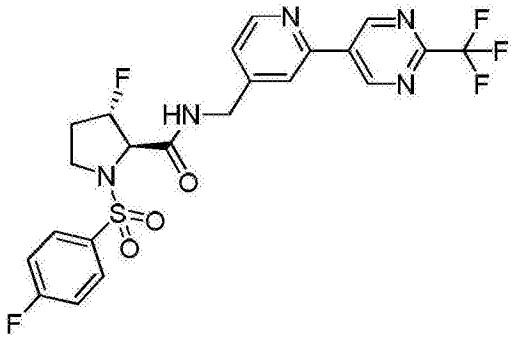


[3039] 将[5-氟-2-([[(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-基]甲酰胺基]甲基)吡啶-4-基]硼酸(278mg,0.627mmol,1.00当量),5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(284mg,1.251mmol,2.00当量),碳酸钾(260mg,1.881mmol,3.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(46mg,0.063mmol,0.100当量)在1,4-二噁烷(20mL)/水(2mL)中的混合物在70℃在氮下搅拌4h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(35.5mg,10%),为白色固体。

[3040] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.23(s,2H),8.61(s,1H),7.90-7.86(m,2H),7.72-7.70(d,J=6Hz,1H),7.58-7.54(t,J=5.86Hz,1H),7.26-7.24(d,J=7.2Hz,2H),5.15-4.92(m,2H),4.56-4.48(m,1H),4.32-4.26(t,J=8.7Hz,1H),3.94-3.59(m,2H),2.60-2.54(m,1H),2.32-2.01(m,1H)。

[3041] 实施例168:(2R,3S)-3-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3042]

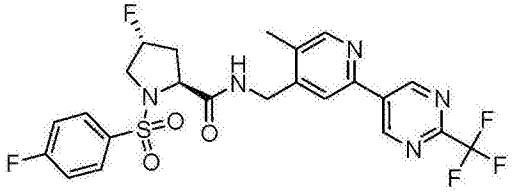


[3043] 标题化合物的制备按照与实施例55相同的一般步骤。

[3044] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.69-9.65(s,2H),9.16-9.09(t,J=6.0Hz,1H),8.77-8.73(m,1H),8.17-8.12(s,1H),8.06-7.98(m,2H),7.55-7.45(m,3H),5.30-5.13(m,1H),4.59-4.42(m,2H),4.42-4.33(d,J=24.3Hz,1H),3.75-3.64(ddd,J=9.4,7.5,2.3Hz,1H),3.24-3.12(ddd,J=10.8,9.1,7.3Hz,1H),2.25-2.05(m,2H)。,LCMS(ESI)m/z:527.2[M+H]+

[3045] 实施例169:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3046]

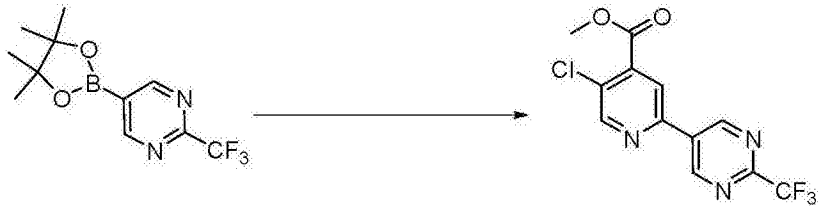


[3047] 步骤1:5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶的制备

[3048] 

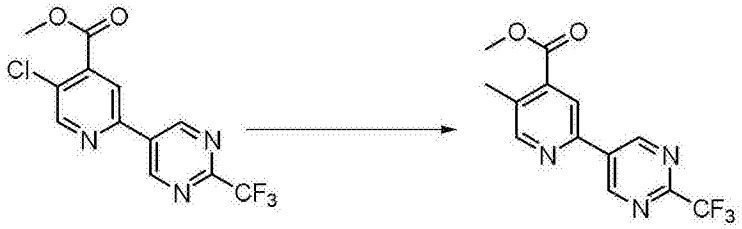
[3049] 将5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(10.0g,44.056mmol,1.0当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(11.19g,44.066mmol,1.0当量),和$Pd(OAc)_2$(100mg,0.445mmol)在DMF(100mL)中的混合物在70℃在氮下搅拌12h。然后将反应混合物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(10g,83%),为黑色油状物。

[3050] 步骤2:5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[3051] 

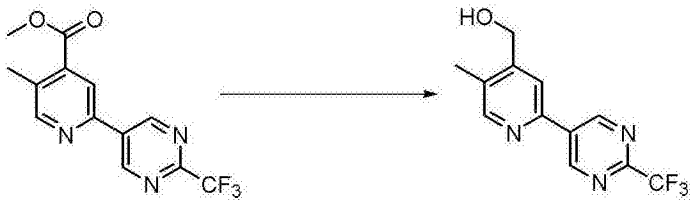
[3052] 将5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(3g,10.95mmol,1.00当量),2,5-二氯吡啶-4-甲酸甲酯(6g,29.12mmol,1.00当量),$Pd(dppf)Cl_2$(1.55g,2.12mmol,0.20当量),和碳酸钾(8.78g,63.53mmol,5.80当量)在二噁烷(100mL)/水(5mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(1.4g,40%),为白色固体。

[3053] 步骤3:5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[3054] 

[3055] 将5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-甲酸甲酯(600.00mg,1.89mmol,1.00当量),$Pd(dppf)Cl_2$(230.35mg,0.315mmol,0.200当量),和$Zn(CH_3)_2$(4.8ml,3.000当量,1.2mol/L于甲苯中)在二噁烷(20mL)中的混合物在65℃在氮下搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(400mg,71%),为白色固体。

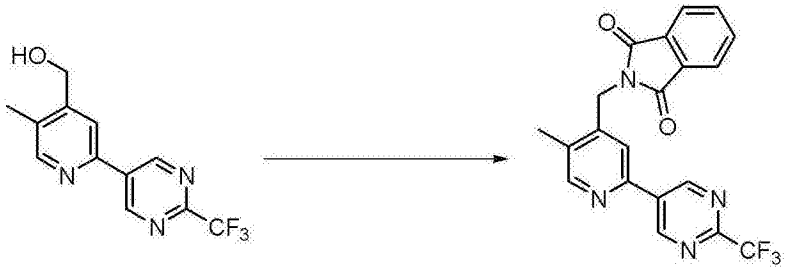
[3056] 步骤4:[5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇的制备

[3057] 

[3058] 在-78℃在氮下将DIBAl-H(4mL,1mol/L于己烷中,3.000当量)逐滴加入至5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-甲酸甲酯(380.00mg,1.278mmol,1.000当量)在THF

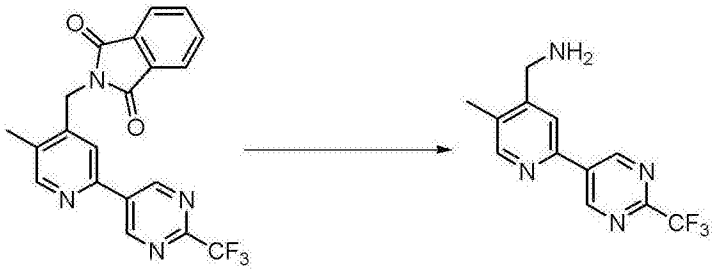
(20mL)中的溶液中。将得到的溶液在-78℃搅拌30min。将得到的溶液在室温搅拌12h并用甲醇猝灭。用氢氧化钠(1mol/L)将溶液的pH值调节至9。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这得到标题化合物(250mg，73%)，为白色固体。

[3059] 步骤5：2-([5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3060] 

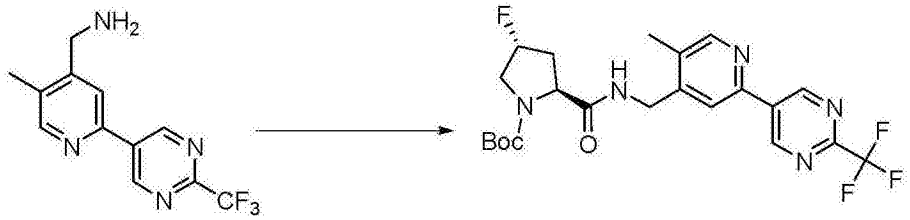
[3061] 在0℃在氮下将DIAD(300.43mg，1.486mmol，2.0当量)逐滴加入至[5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲醇(200.0mg，0.743mmol，1.0当量)，PPh_3(389.69mg，1.486mmol，2.0当量)，和2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(131.16mg，0.891mmol，1.2当量)在THF(20mL)中的溶液中。将得到的溶液在0℃搅拌10min并且在室温搅拌12h。将混合物在真空下浓缩。将固体用乙酸乙酯洗涤，提供标题化合物(400mg)，为白色固体。

[3062] 步骤6：[5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺的制备

[3063] 

[3064] 将2-([5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(400.00mg，1.004mmol，1.000当量)和$NH_2NH_2.H_2O$(502.69mg，10.042mmol，10.000当量)在甲醇(40mL)中的混合物在60℃搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩。得到的溶液用乙酸乙酯稀释并将固体过滤出。将液体在真空下浓缩，提供标题化合物(200mg，74%)，为白色固体。

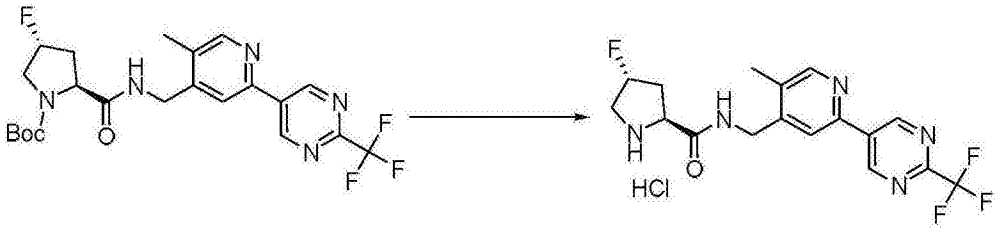
[3065] 步骤7：(2S,4R)-4-氟-2-[([5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3066] 

[3067] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(130.43mg，0.559mmol，1.000当量)，HATU(318.95mg，0.839mmol，1.500当量)，DIEA(216.83mg，1.678mmol，3.000当量)，和[5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(150.0mg，0.559mmol，1.0当

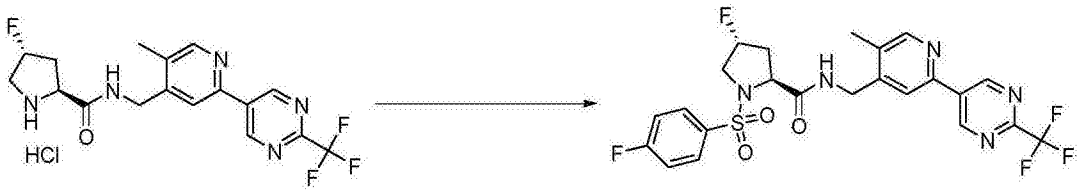
量)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(200mg,74%),为白色固体。

[3068] 步骤8:(2S,4R)-4-氟-N-((5-甲基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[3069] 

[3070] 将(2S,4R)-4-氟-2-[([5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.414mmol,1.000当量)和二噁烷(20mL)中的饱和HCl的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物在真空下浓缩。这得到标题化合物(150mg,95%),为白色固体。

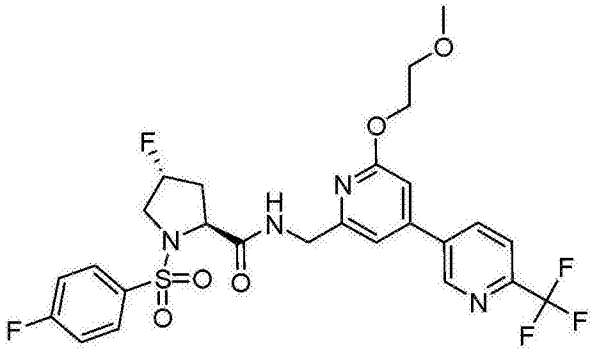
[3071] 步骤9:(2S,4R)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([5-甲基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3072] 

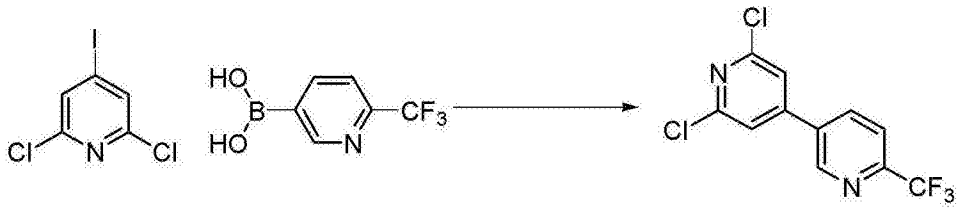
[3073] 将(2S,4R)-4-氟-N-((5-甲基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(200.00mg,0.522mmol,1.0当量),三乙胺(158.38mg,1.565mmol,3.0当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(203.07mg,1.04mmol,2.0当量)在DCM(10mL)中的溶液在室温搅拌12h。然后将反应物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。将粗产物(200mg)通过急骤制备型HPLC再纯化,提供标题化合物(105.5mg,37%),为白色固体。

[3074] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.65(s,2H),8.51(s,1H),8.04(s,1H),7.92-7.88(m,2H),7.46-7.43(m,1H),7.28-7.23(m,2H),5.05(d,J=51.2Hz,1H),4.89-4.83(m,2H),4.36-4.32(m,2H),3.95-3.86(m,1H),3.74-3.60(m,1H),2.63-2.61(m,1H),2.39(s,3H),2.28-2.00(m,1H)。

[3075] 实施例170:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6'-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

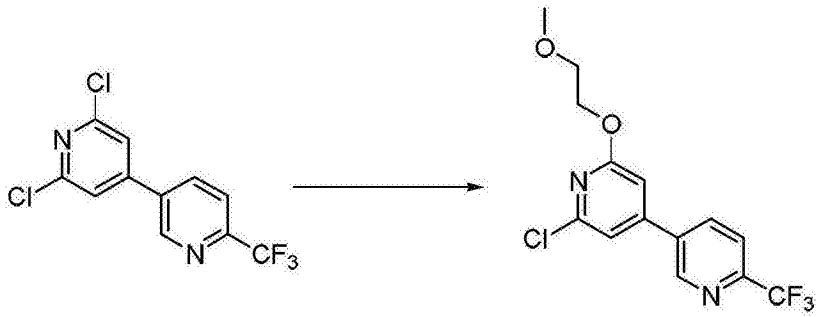
[3076] 

[3077] 步骤1:2,6-二氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶的制备

[3078] 

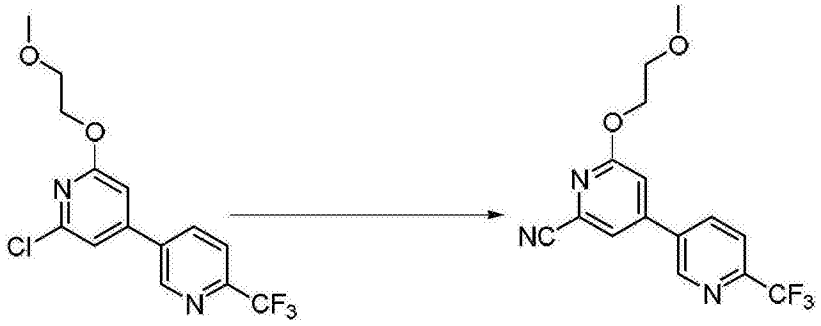
[3079] 将Pd(dppf)Cl_2(534mg,0.73mmol,0.10当量),碳酸钾(2g,14.47mmol,2.00当量),2,6-二氯-4-碘吡啶(2g,7.30mmol,1.00当量),和[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(1.39g,7.28mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(80mL)/水(8mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将固体过滤出。将滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/50)洗脱,提供标题化合物(1.9g,89%),为固体。

[3080] 步骤2:2-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶的制备

[3081] 

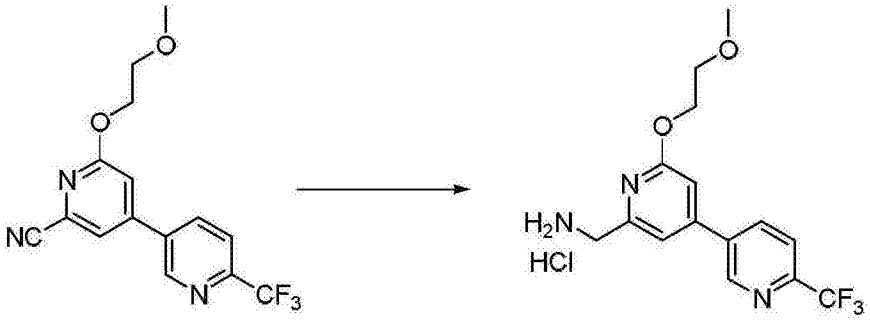
[3082] 将2,6-二氯-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶(900mg,3.07mmol,1.00当量)和1-甲氧基-2-(钠氧基)乙烷(1.7mL,2.7mmol/mL于2-甲氧基乙-1-醇中,1.50当量)在2-甲氧基乙-1-醇(18mL)中的溶液在60℃搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(948mg,93%),为白色固体,其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

[3083] 步骤3:6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈的制备

[3084] 

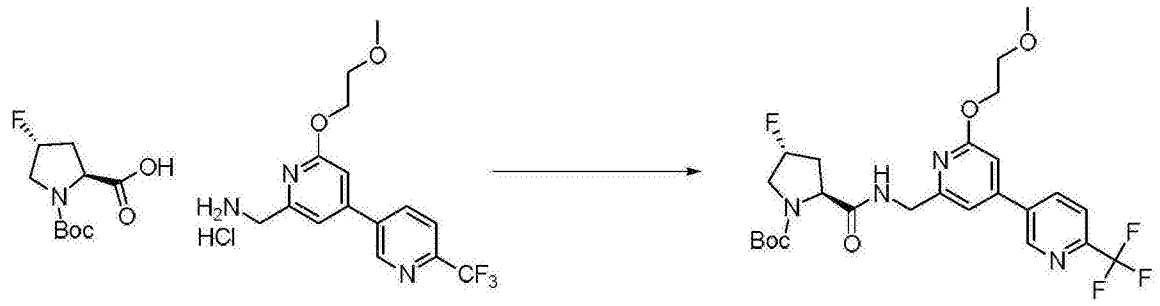
[3085] 将2-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶(400mg,1.202mmol,1.00当量),dppf(133mg,0.241mmol,0.20当量),$Zn(CN)_2$(282mg,2.401mmol,2.0当量),和$Pd_2(dba)_3CHCl_3$(62mg,0.060mmol,0.050当量)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物在100℃在氮下用微波辐射照射1h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物(350mg,90%),为固体。

[3086] 步骤4:[6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺盐酸盐的制备

[3087] 

[3088] 将6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(1g,3.093mmol,1.00当量),浓氯化氢(4mL),和碳载钯(2g)在甲醇(200mL)中的混合物在室温在氢下搅拌7min。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩,提供标题化合物(1.43g,粗制),为黄色固体。

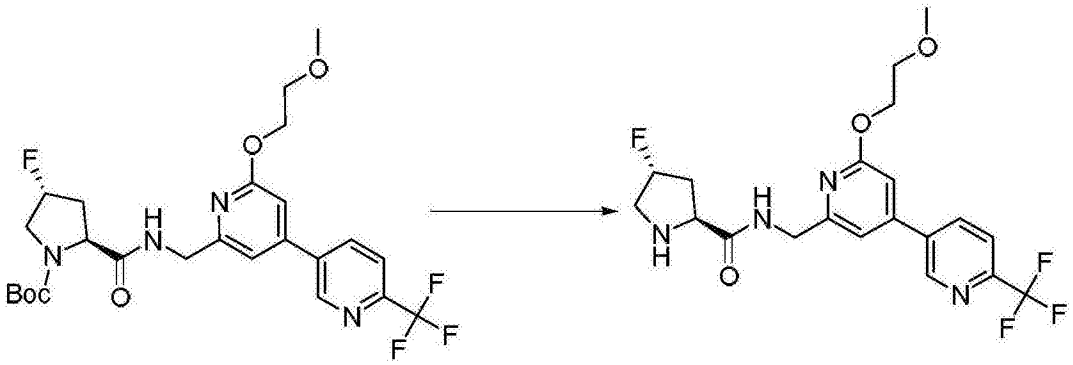
[3089] 步骤5:(2R,4S)-4-氟-2-([[6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基]氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3090] 

[3091] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(235mg,1.008mmol,1.00当量),DIEA(355mg,2.747mmol,2.73当量),HATU(418mg,1.099mmol,1.09当量),和6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲胺(300mg,0.917mmol,0.91当量)在

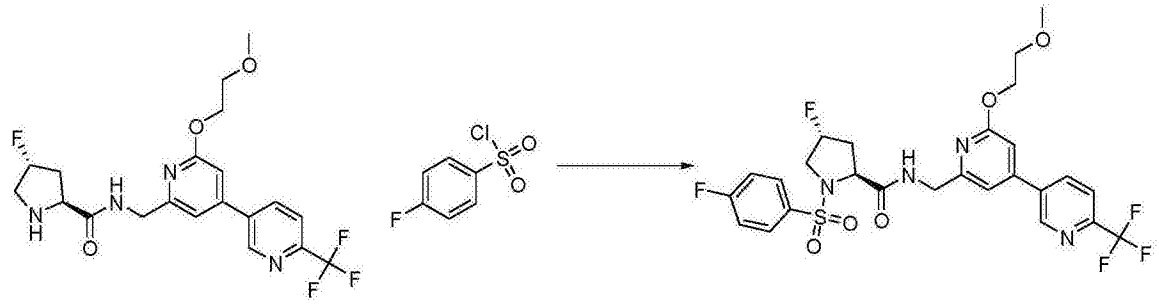
N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物在室温搅拌10min。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱,提供标题化合物(450mg,82%),为白色固体。

[3092] 步骤6:4-氟-N-[[6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基]-1H-吡咯-2-甲酰胺的制备

[3093] 

[3094] 将4-氟-2-([[6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基]氨甲酰基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(450mg,0.836mmol,1.000当量)和三氟乙酸(4mL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在25℃搅拌1h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在水中。用饱和碳酸氢钠溶液将混合物的pH值调节至8。将得到的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这得到标题化合物(270mg,75%),为浅黄色油状物。

[3095] 步骤7:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6'-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-2'-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

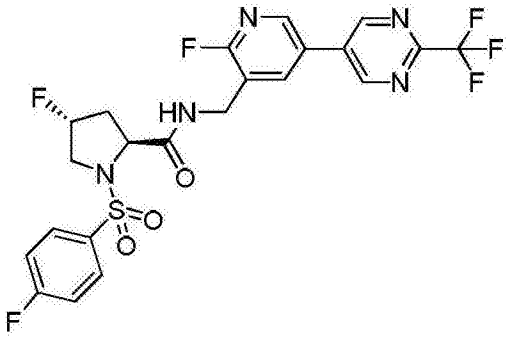
[3096] 

[3097] 将4-氟-N-[[6-(2-甲氧基乙氧基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]吡啶-2-基]甲基]-1H-吡咯-2-甲酰胺(270mg,0.616mmol,1.000当量),三乙胺(178mg),和4-氟苯-1-磺酰氯(138mg,0.709mmol,0.703当量)在二氯甲烷(30mL)中的混合物在25℃搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。将粗产物(300mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(99mg),为白色固体。

[3098] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.13-8.10(m,1H),7.93-7.87(m,3H),7.79-7.77(m,1H),7.27-7.19(m,3H),6.98(s,1H),5.11-4.98(d,J=52Hz,1H),4.98-4.63(m,3H),4.53-4.48(m,1H),4.35-4.30(m,1H),3.96-3.87(m,1H),3.82-3.80(m,2H),3.71-3.58(m,1H),3.47(s,3H),2.67-2.20(m,2H)。

[3099] 实施例171:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧

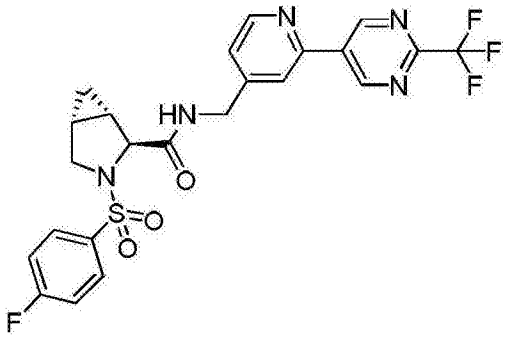
啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3100] 

[3101] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[3102] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.45-9.37(d,J=2.3Hz,2H),9.06-8.95(dq,J=6.2,2.8Hz,1H),8.76-8.67(t,J=2.5Hz,1H),8.47-8.38(dt,J=9.1,2.6Hz,1H),8.03-7.93(ddd,J=8.2,5.1,2.4Hz,2H),7.51-7.41(td,J=8.9,2.5Hz,2H),5.30-5.07(m,1H),4.52-4.38(m,2H),4.24-4.13(ddd,J=9.7,7.2,2.4Hz,1H),3.76-3.55(m,2H),2.46-2.30(td,J=16.8,16.3,7.2Hz,1H),2.20-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:546.2[M+H]+

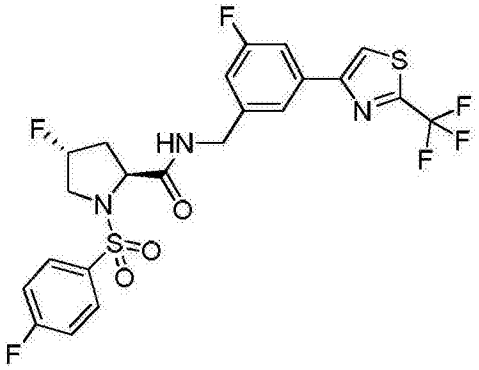
[3103] 实施例172:(1R,4S,5S)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺的制备。

[3104] 

[3105] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[3106] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.68-9.63(s,2H),8.92-8.85(t,J=6.0Hz,1H),8.77-8.71(d,J=5.0Hz,1H),8.17-8.10(s,1H),7.97-7.89(m,2H),7.51-7.42(m,3H),4.58-4.38(qd,J=16.7,6.0Hz,2H),4.24-4.21(s,1H),3.82-3.71(dd,J=10.4,3.4Hz,1H),3.54-3.45(d,J=10.5Hz,1H),1.68-1.51(dtd,J=7.5,5.9,5.2,3.7Hz,2H),0.59-0.48(td,J=7.8,5.3Hz,1H),-0.77--0.89(q,J=4.4Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:522.2[M+H]+

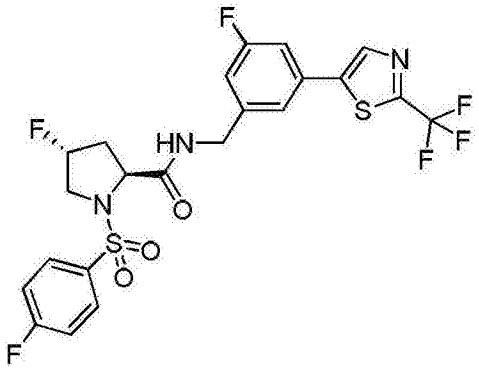
[3107] 实施例173:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)噻唑-4-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3108] 

[3109] 标题化合物的制备按照与实施例91相同的一般步骤。

[3110] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96-8.90(t,J=6.1Hz,1H),8.65-8.59(q,J=0.9Hz,1H),8.02-7.94(m,2H),7.83-7.78(t,J=1.5Hz,1H),7.72-7.66(ddd,J=9.4,2.5,1.6Hz,1H),7.50-7.42(m,2H),7.40-7.34(ddd,J=9.7,2.4,1.4Hz,1H),5.29-5.09(m,1H),4.54-4.38(m,2H),4.23-4.13(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.75-3.57(m,2H),2.47-2.31(m,1H),2.20-1.97(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:550.2[M+H]+

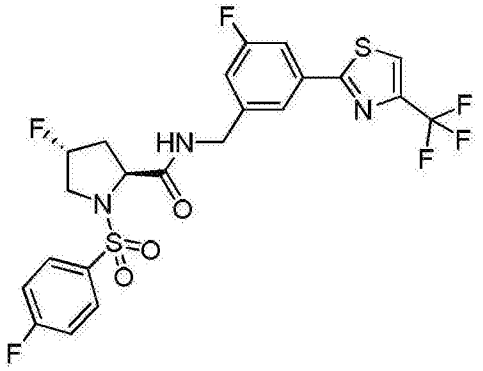
[3111] 实施例174:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)噻唑-5-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3112] 

[3113] 标题化合物的制备按照与实施例91相同的一般步骤。

[3114] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.96-8.89(t,J=6.0Hz,1H),8.61-8.58(q,J=1.1Hz,1H),8.03-7.95(m,2H),7.69-7.62(m,1H),7.62-7.58(t,J=1.5Hz,1H),7.51-7.43(m,2H),7.32-7.25(ddd,J=9.7,2.4,1.4Hz,1H),5.29-5.10(dd,J=50.1,3.0Hz,1H),4.54-4.34(m,2H),4.23-4.14(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.76-3.57(m,2H),2.47-2.34(m,1H),2.19-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:550.2[M+H]+

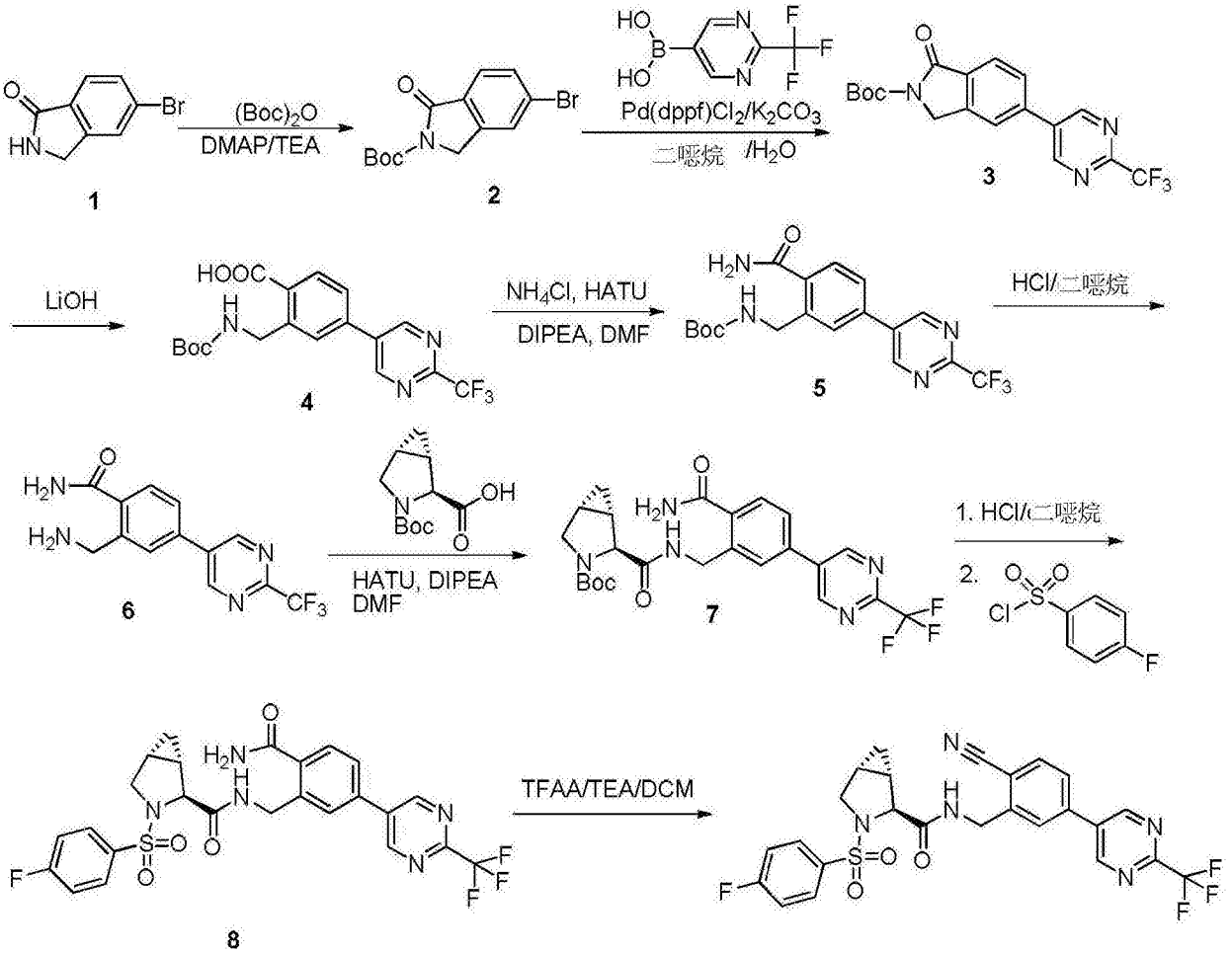
[3115] 实施例175:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3116] 

[3117] 标题化合物的制备按照与实施例91相同的一般步骤。

[3118] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.92-8.86(t,J=6.0Hz,1H),8.65-8.62(s,1H),8.01-7.94(m,2H),7.82-7.79(t,J=1.5Hz,1H),7.74-7.68(ddd,J=9.9,2.5,1.5Hz,1H),7.49-7.41(m,2H),7.26-7.20(ddd,J=9.7,2.4,1.4Hz,1H),5.28-5.10(d,J=52.6Hz,1H),4.50-4.37(m,2H),4.22-4.15(dd,J=9.8,7.1Hz,1H),3.74-3.56(m,2H),2.46-2.33(m,1H),2.20-1.98(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:550.2[M+H]+

[3119] 实施例176:(1S,2S,5R)-N-(2-氰基-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-3-((4-氟苯基)磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺的制备。

[3120] 

[3121] 步骤1:将5-溴异吲哚满-1-酮1(5g,23.6mmol),THF(50mL),4-二甲基氨基吡啶

(288mg,2.36mmol)和二碳酸二叔丁酯(8g,35.4mmol)的5-溴-1-氧代-异吲哚满-2-甲酸叔丁酯2A的混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物在减压下浓缩,用乙酸乙酯稀释,用10%柠檬酸洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷(1:1)洗脱,提供化合物2(7.1g,96%),为白色固体。LC/MS(ESI+):m/z 313.2(M+H)。

[3122] 步骤2:1-氧代-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]异吲哚满-2-甲酸叔丁酯3

[3123] 向微波瓶中加入二噁烷(5mL)中的5-溴-1-氧代-异吲哚满-2-甲酸叔丁酯2(800mg,2.6mmol),[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]硼酸(584mg,3.1mmol),碳酸钾(1.1g,7.7mmol),水(0.5mL,30mmol)和Pd(dppf)Cl_2(214mg,0.26mmol)。将反应混合物用氮气吹扫3分钟并然后在微波中加热至120℃达30分钟。在冷却至室温时,将得到的混合物经薄层的C盐过滤,用水洗涤并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷(1:1)洗脱,提供标题化合物3(700mg,72%),为白色固体。LC/MS(ESI+):m/z 380.3(M+H)。

[3124] 步骤3:2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酸4

[3125] 将1-氧代-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]异吲哚满-2-甲酸叔丁酯3(200mg,0.53mmol),氢氧化锂1M在水(1mL)和THF(1mL)中在室温搅拌12h。将得到的溶液在减压下浓缩,用10%柠檬酸水溶液酸化至pH=5并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,提供粗产物4,其在不进一步纯化即使用。LC/MS(ESI+):m/z 398.4(M+H)。

[3126] 步骤4:N-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-1]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯5

[3127] 将THF(10mL)中的2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酸4(300mg,0.75mmol)用HATU(351mg,0.91mmol),DIPEA(1.5mL,8.3mmol)处理,接着用NH_4Cl(485mg,9.1mmol)处理。将得到的溶液用饱和碳酸氢钠洗涤并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷(1:1)洗脱,提供化合物5(250mg,84%),为白色固体。LC/MS(ESI+):m/z 397.4(M+H)。

[3128] 步骤5:2-(氨基甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酰胺6

[3129] 将N-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯5(400mg,1mmol)用二噁烷(1.8mL,7.4mmol)中的4N HCl处理,并在室温搅拌30分钟。将反应物浓缩至干燥并且将粗产物6用于下一步骤而不进一步纯化。LC/MS(ESI+):m/z 297.4(M+H)。

[3130] 步骤6:(1R,4S,5S)-4-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-1]苯基]甲基氨甲酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯7

[3131] 向(1R,4S,5S)-3-叔丁氧基羰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酸(278mg,1.23mmol)和2-(氨基甲基)-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯甲酰胺6(330mg,1.11mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIPEA(0.58mL,3.3mmol)和HATU(518.6mg,1.34mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将得到的混合物用乙酸乙酯稀释,用水,盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱柱纯化,用乙酸乙酯/庚烷(1:1)洗脱,提供化合物7(499mg,88%),为白色固体。LC/MS(ESI+):m/z 506.5(M+H)。

[3132] 步骤7：(1R,4S,5S)-N-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺8

[3133] 将(1R,4S,5S)-4-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基氨甲酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯7(387mg,0.7656mmol)用二噁烷(1.9mL,7.6mmol)中的4N HCl处理，并在室温搅拌30分钟。将反应浓缩至干燥并且将粗产物(310mg,0.76mmol)用DCM(1mL)中的Et_3N(2mL,1.415.369mmol)处理，接着用4-氟苯磺酰氯(179mg,0.92mmol)处理。将反应物在室温搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化，用乙酸乙酯/庚烷(1:1)洗脱，提供化合物8(180mg,40%)，为黄色固体。LC/MS(ESI+)：m/z 564.5(M+H)。

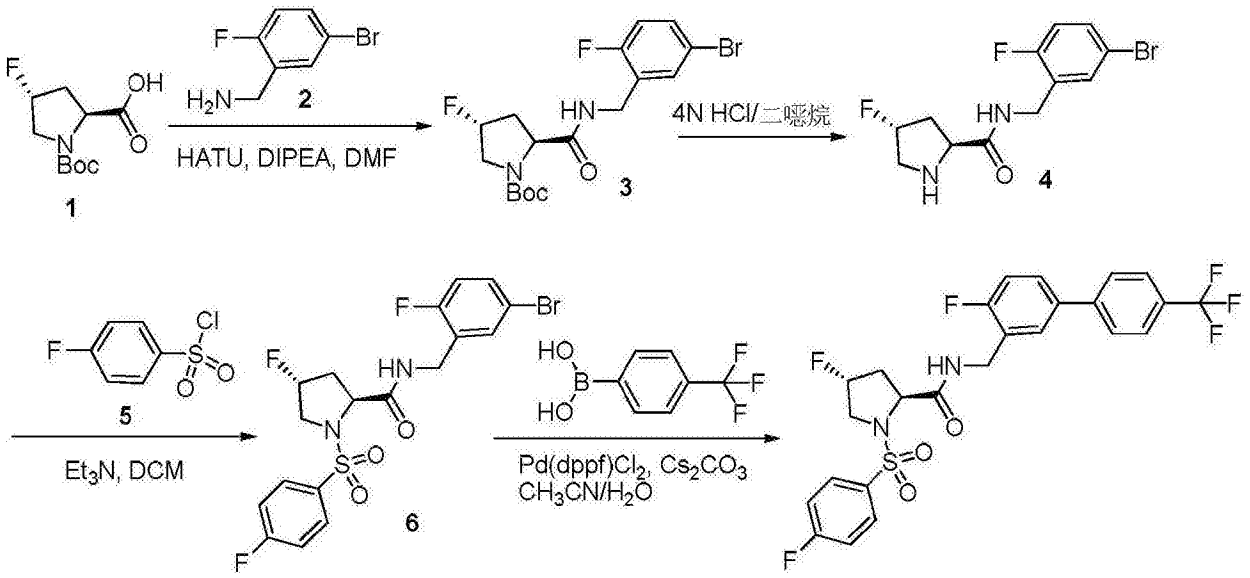
[3134] 步骤8：(1R,4S,5S)-N-[[2-氰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-(4-氟苯基)磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺

[3135] 将(1R,4S,5S)-N-[[2-氨甲酰基-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-(4-氟苯基)磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺8(180mg,0.32mmol)用三氟乙酸酐(0.09mL,0.64mmol)和三乙胺(0.04mL,0.32mmol)在DCM(5mL)中处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。将得到的溶液浓缩并利用反相HPLC纯化，提供标题化合物(54mg,31%)。LC/MS(ESI+)：m/z 546.2(M+H)。

[3136] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,2H),8.95(t,J=5.8Hz,1H),8.09(d,J=8.1Hz,1H),8.06-7.95(m,2H),7.95-7.79(m,2H),7.59-7.38(m,2H),4.65(dd,J=16.0,6.1Hz,1H),4.52(dd,J=16.0,5.5Hz,1H),4.22(s,1H),3.74(dd,J=10.4,3.7Hz,1H),3.47(d,J=10.4Hz,1H),1.59(tdd,J=9.6,7.0,3.8Hz,2H),0.54(td,J=7.8,5.3Hz,1H),-0.84(q,J=4.4Hz,1H)。

[3137] 实施例177：(2S,4R)-4-氟-N-((4-氟-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3138]



[3139] 按照实施例35，步骤1的HATU偶联步骤：从(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸1(500mg,2.14mmol)和(5-溴-2-氟苯基)甲胺2(567mg,2.55mmol)，DIPEA(1.12mL,6.4mmol)，HATU(998mg,2.57mmol)，DMF(8mL)制备(2S,4R)-2-[(5-溴-2-氟-苯基)

甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯3(801mg,89%)。LC/MS(ESI+):m/z 420.3(M+H)。

[3140] 按照与实施例35,步骤3相同的步骤:从(2S,4R)-2-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯3(801mg,1.9mmol)和二噁烷(3.8mL,15.2mmol)中的4N HCl制备(2S,4R)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺4(609mg,100%)。LC/MS(ESI+):m/z 320.3(M+H)。

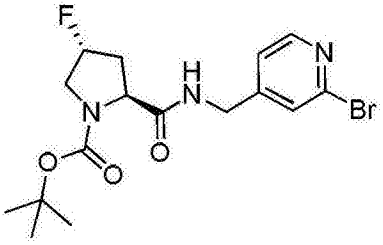
[3141] 按照与实施例35,步骤4相同的步骤:从(2S,4R)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺4(680mg,2.1mmol),Et_3N(6mL,42.6mmol),4-氟苯磺酰氯(710mg,1.5mmol)在DCM(1mL)中制备(2S,4R)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺6(710mg,70%)。LC/MS(ESI+):m/z 478.3(M+H)。

[3142] 按照与实施例183,步骤4相同的步骤:从(2S,4R)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺6(110mg,0.23mmol),[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(48mg,0.25mmol),水(0.32mL,0.32mmol)中碳酸铯1M,Pd(dppf)Cl_2(19mg,0.023mmol)在乙腈(1mL)中制备标题化合物(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(48mg,39%)。LC/MS(ESI+):m/z 543.2(M+H)。

[3143] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(t,J=5.8Hz,1H),8.07-7.93(m,2H),7.89(d,J=7.9Hz,2H),7.82(dd,J=7.2,2.5Hz,1H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.72-7.64(m,1H),7.53-7.40(m,2H),7.34(dd,J=9.9,8.5Hz,1H),5.38-4.97(m,1H),4.45(d,J=5.8Hz,2H),4.22(dd,J=9.8,7.1Hz,1H),3.79-3.65(m,1H),3.65(s,1H),2.43-2.29(m,1H)。

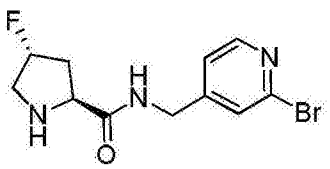
[3144] 实施例178:(2S,4R)-N-[[2-[2-氨基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3145] 步骤1:(2S,4R)-2-(((2-溴吡啶-4-基)甲基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3146] 

[3147] 按照实施例35,步骤1的酰胺偶联步骤,从(2-溴-4-吡啶基)甲胺(2020mg,10.800mmol),(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(2771mg,11.88mmol),HATU(4610mg,11.88mmol)和三乙胺(3.31mL,23.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中制备标题化合物(4812mg,98%)。LC/MS(ESI+):m/z 402(M+H)。

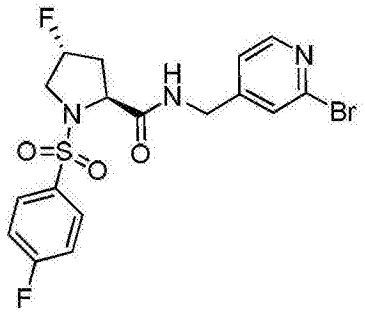
[3148] 步骤2:(2S,4R)-N-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺

[3149] 

[3150] 将三氟乙酸(8ml)逐滴加入至(2S,4R)-2-[(2-溴-4-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1010mg,2.51mmol)在DCM(12ml)混合物中的溶液中。将混合物搅

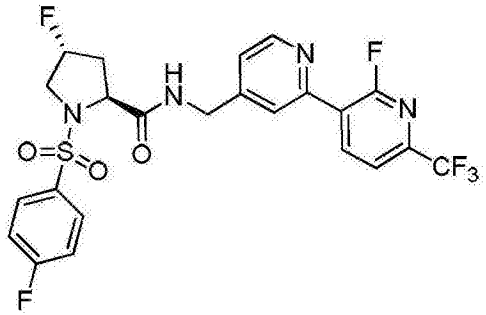
拌2小时，在真空中浓缩，将残留物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并浓缩，提供422mg(56％)。在不进一步纯化的情况下使用残留物。LC/MS(ESI+)：m/z 302(M+H)。

[3151] 步骤3：(2S,4R)-N-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-4-氟-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[3152] 

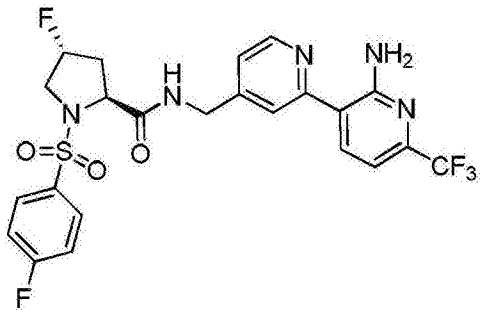
[3153] 按照实施例35，步骤4的磺酰胺偶联步骤，从(2S,4R)-N-[(2-溴-4-吡啶基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(422mg，1.40mmol)，4-氟苯磺酰氯(300mg，1.54mmol)和三乙胺(0.30mL，2.2mmol)在9ml的DMF/DCM混合物(2:1)中制备标题化合物(369mg，57％)。LC/MS(ESI+)：m/z 460(M+H)。

[3154] 步骤4：((2S,4R)-4-氟-N-((2'-氟-6'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4-基)甲基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[3155] 

[3156] 按照实施例42，步骤1的Suzuki偶联步骤，从(2S,4R)-N-[(2-溴-4-吡啶基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(369mg，0.80mmol)，[2-氟-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(402mg，1.92mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(112mg，0.15mmol)和Cs2CO3水溶液(1.6mL，1.60mmol，1.0mol/L)在乙腈(10mL)中制备标题化合物(174mg，40％)。LCMS(ESI_Formic_MeCN)：$[MH^+]$＝545。

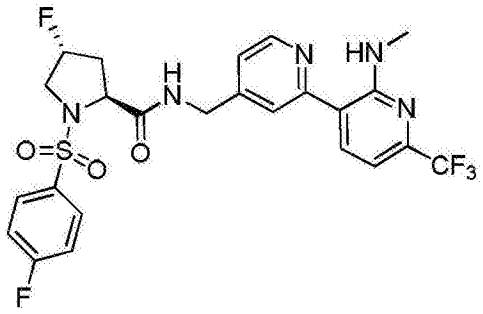
[3157] 步骤5：(2S,4R)-N-[[2-[2-氨基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺

[3158] 

[3159] 将(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-氟-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-

4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(80mg,0.13mmol)在DMSO(2ml)中的混合物用氨(气)饱和并且然后在密封瓶中在80℃加热24小时。将混合物在真空中脱气并进行RP HPLC纯化,提供51mg(71%)的标题产物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.96(t,J=6.0Hz,1H),8.63(dd,J=5.1,0.7Hz,1H),8.29-8.21(m,1H),8.04-7.88(m,5H),7.52-7.43(m,2H),7.37(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),7.00(d,J=7.8Hz,1H),5.32-5.09(m,1H),4.57-4.38(m,2H),4.20(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.80-3.57(m,2H),2.48-2.35(m,1H),2.10(dddd,J=42.5,13.9,10.0,3.4Hz,1H)。

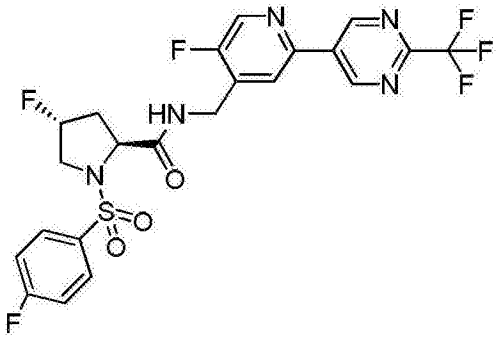
[3160] 实施例179:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-(甲基氨基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3161] 

[3162] 将(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-[2-氟-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(80mg,0.15mmol)和四氢呋喃(1.0mL,2.0mmol,2mol/L)中的甲胺在二甲亚砜(2mL)中的混合物在密封瓶中在80℃加热3小时。将混合物在真空中脱气并进行RP HPLC纯化,提供46mg(56%)的标题化合物。

[3163] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.34(q,J=4.8Hz,1H),8.96(t,J=6.0Hz,1H),8.63(dd,J=5.2,0.7Hz,1H),8.28-8.21(m,1H),8.05-7.95(m,3H),7.52-7.43(m,2H),7.39(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),6.97(d,J=7.8Hz,1H),5.32-5.10(m,1H),4.56-4.39(m,2H),4.20(dd,J=9.9,7.1Hz,1H),3.80-3.56(m,2H),2.98(d,J=4.7Hz,3H),2.42(dddd,J=20.0,14.7,6.6,2.0Hz,1H),2.22-1.97(m,1H)。

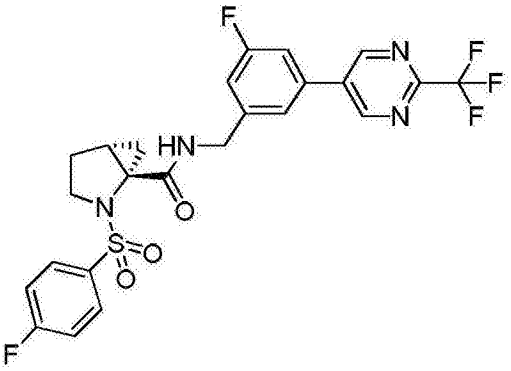
[3164] 实施例180:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3165] 

[3166] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[3167] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.63-9.57(s,2H),9.11-9.04(t,J=5.9Hz,1H),8.81-8.74(d,J=1.3Hz,1H),8.28-8.21(d,J=5.7Hz,1H),8.06-7.99(m,2H),7.52-7.44(m,2H),5.30-5.11(m,1H),4.60-4.50(d,J=5.8Hz,2H),4.27-4.19(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),3.76-3.57(m,2H),2.47-2.36(m,1H),2.21-2.00(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:546.2[M+H]+

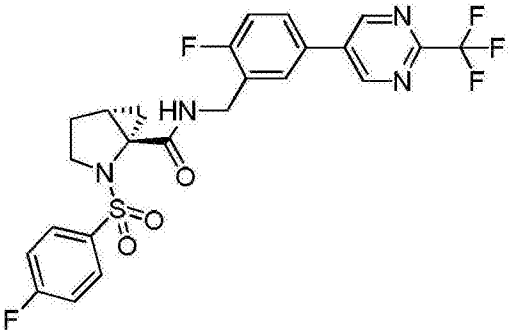
[3168] 实施例181：(1R,5S)-4-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[3-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氮杂双环[3.1.0]己烷-5-甲酰胺的制备。

[3169] 

[3170] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[3171] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.47-9.39(s,2H),8.75-8.68(dd,J=6.8,5.3Hz,1H),7.95-7.87(m,2H),7.82-7.77(t,J=1.5Hz,1H),7.76-7.69(ddd,J=9.8,2.3,1.4Hz,1H),7.56-7.48(m,2H),7.44-7.36(ddd,J=9.7,2.3,1.3Hz,1H),4.70-4.59(dd,J=16.0,6.8Hz,1H),4.40-4.27(dd,J=16.2,5.4Hz,1H),3.74-3.62(ddd,J=10.5,9.0,3.1Hz,1H),2.99-2.87(dt,J=10.4,8.3Hz,1H),2.24-2.10(dtd,J=12.6,8.9,5.7Hz,1H),1.87-1.72(m,2H),1.50-1.43(dd,J=9.0,5.9Hz,1H),0.31-0.22(t,J=5.9Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:539.2[M+H]+

[3172] 实施例182：(1R,5S)-4-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-4-氮杂双环[3.1.0]己烷-5-甲酰胺的制备。

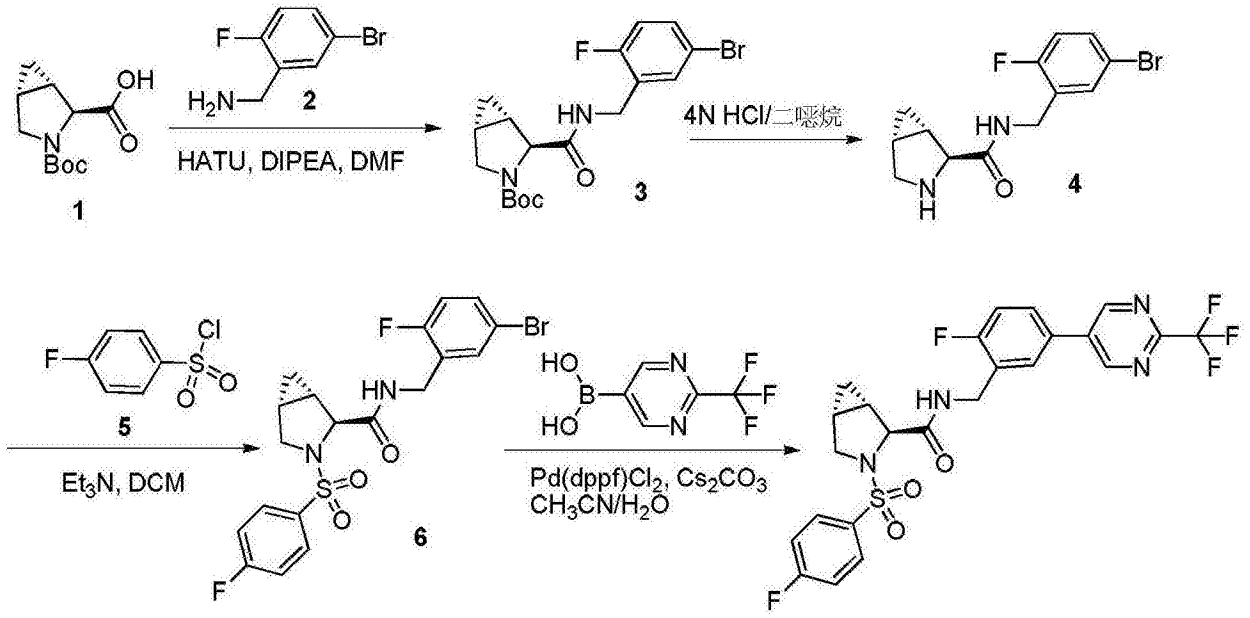
[3173] 

[3174] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[3175] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.40-9.35(s,2H),8.71-8.66(dd,J=6.8,5.2Hz,1H),8.10-8.04(dd,J=7.2,2.4Hz,1H),7.95-7.85(m,3H),7.56-7.47(m,2H),7.47-7.40(dd,J=9.9,8.6Hz,1H),4.75-4.64(dd,J=16.1,6.8Hz,1H),4.36-4.26(dd,J=16.1,5.3Hz,1H),3.74-3.62(ddd,J=10.6,9.2,3.1Hz,1H),3.00-2.88(dt,J=10.5,8.5Hz,1H),2.24-2.11(dtd,J=13.0,9.1,5.9Hz,1H),1.88-1.74(m,2H),1.52-1.42(dd,J=9.0,5.9Hz,1H),0.33-0.23(t,J=6.0Hz,1H)。,LCMS(ESI)m/z:539.2[M+H]+

[3176] 实施例183：(1S,2S,5R)-N-(2-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-3-((4-氟苯基)磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺的制备。

[3177]



[3178] 步骤1:(1R,4S,5S)-4-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基氨甲酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯3

[3179] 向(1R,4S,5S)-3-叔丁氧基羰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酸1(31mg,0.13mmol),(5-溴-2-氟-苯基)甲胺盐酸盐2(36mg,0.15mmol)和DIPEA(0.07mL,0.4mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入HATU(63.5mg,0.16mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将得到的混合物用乙酸乙酯稀释,用水,盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱柱纯化,用乙酸乙酯/庚烷(1:1)洗脱,提供化合物3(30mg,53%),为澄清油状物。LC/MS(ESI+):m/z 414(M+H)。步骤2:(1R,4S,5S)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺4

[3180] 将(1R,4S,5S)-4-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基氨甲酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯3(30mg,0.072mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液用二噁烷(0.46mL,1.9mmol)中的4N HCl处理。将反应物在室温搅拌30分钟。将得到的混合物在减压下浓缩,提供粗产物4,将其在不进一步纯化的情况下使用。LC/MS(ESI+):m/z 314(M+H)。

[3181] 步骤3:(1R,4S,5S)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-3-(4-氟苯基)磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺6

[3182] 将DCM(1mL)中的(1R,4S,5S)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺4(23mg,0.07mmol)用Et_3N(0.2mL,1.5mmol)接着用4-氟苯磺酰氯5(17mg,0.09mmol)处理。在室温将反应物搅拌过夜。将得到的混合物在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷(1:1)洗脱,提供化合物6(26mg,75%),为澄清油状物。LC/MS(ESI+):m/z 472(M+H)。

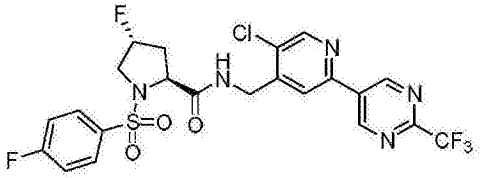
[3183] 步骤4:(1R,4S,5S)-3-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-氟-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺

[3184] 向微波瓶中加入(1R,4S,5S)-N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-3-(4-氟苯基)磺酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-4-甲酰胺6(35mg,0.07mmol),[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]硼酸(15.7mg,0.08mmol),水(0.10mL,0.10mmol)中的碳酸铯1M,Pd(dppf)Cl_2(0.1当量,

0.01mmol)和乙腈(0.8mL)。将反应混合物用氮气吹扫3分钟并且然后在微波中加热至140℃达30分钟。在冷却至室温时,将得到的混合物经薄层的C盐过滤,用水洗涤并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过急骤色谱纯化,用乙酸乙酯/庚烷(3:1)洗脱,提供标题化合物(24mg,60%),为白色固体。LC/MS(ESI+):m/z 539.2(M+H)。

[3185] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,2H),8.77(t,J=5.9Hz,1H),8.02-7.75(m,4H),7.57-7.28(m,3H),4.60-4.31(m,2H),4.22(s,1H),3.72(td,J=9.9,3.6Hz,1H),3.47(d,J=10.4Hz,1H),1.69-1.40(m,2H),0.60-0.45(m,1H),-0.82(dt,J=5.1,4.0Hz,1H)。

[3186] 实施例184:(2S,4R)-N-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

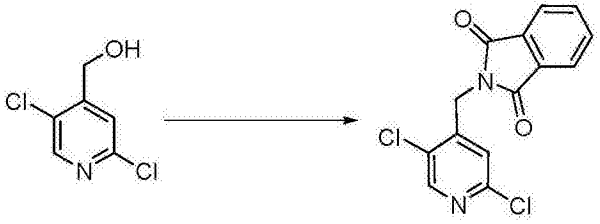
[3187] 

[3188] 步骤1:(2,5-二氯吡啶-4-基)甲醇的制备

[3189] 

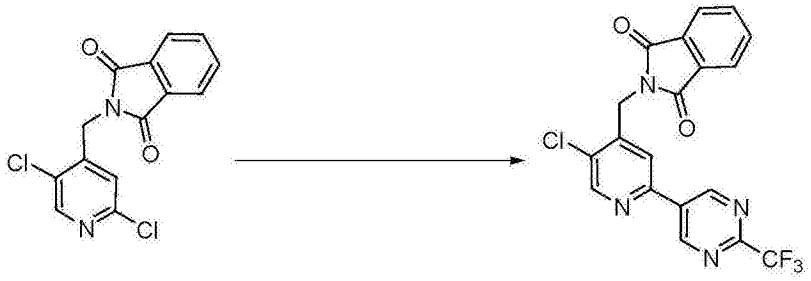
[3190] 将2,5-二氯吡啶-4-甲酸(2.00g,10.417mmol,1.0当量)和BH_3-THF(30mL,3.0当量,1mol/L于THF中)在四氢呋喃(100mL)中的溶液在0℃搅拌30min并在室温搅拌2h。然后将反应物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(1.5g,81%),为白色固体。

[3191] 步骤2:2-[(2,5-二氯吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3192] 

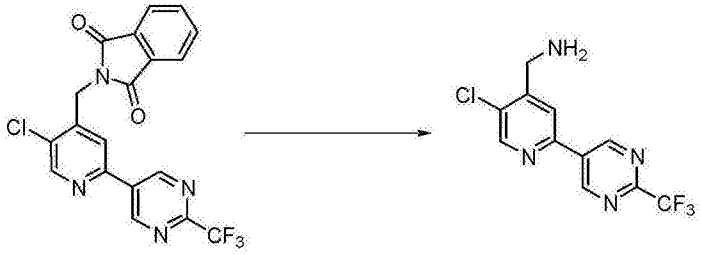
[3193] 在0℃在氮下将DIAD(3.18g,15.726mmol,2.0当量)逐滴加入至(2,5-二氯吡啶-4-基)甲醇(1.40g,7.864mmol,1.0当量),PPh_3(4125.47mg,15.729mmol,2.0当量),和2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1735.66mg,11.797mmol,1.5当量)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中。将得到的溶液在0℃搅拌2h并且用水猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(1.4g,58%),为黄色固体。

[3194] 步骤3:2-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3195] 

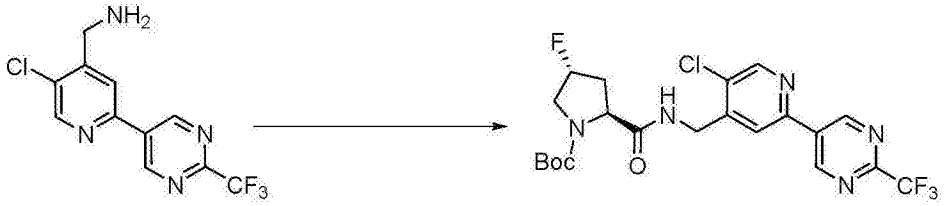
[3196] 将2-[(2,5-二氯吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.40g,4.558mmol,1.0当量),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(1.25g,4.561mmol,1.0当量),$Pd(dppf)Cl_2$(330mg,0.451mmol,0.1当量),和碳酸钾(1.89g,13.675mmol,3.000当量)在二噁烷(100mL)/水(5mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/石油醚(20:1)洗脱,提供标题化合物(700mg,37%),为白色固体。

[3197] 步骤4:[5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺的制备

[3198] 

[3199] 将2-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(300.00mg,0.716mmol,1.0当量)和$NH_2NH_2.H_2O$(358.64mg,7.164mmol,10.0当量)在甲醇(20mL)中的混合物在50℃搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩。将溶液用乙酸乙酯稀释并将固体过滤出。将溶液在真空下浓缩,提供标题化合物(200mg,97%),为灰色固体。

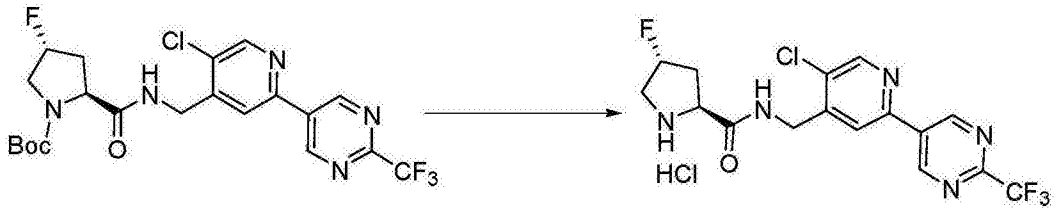
[3200] 步骤5:(2S,4R)-2-[([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3201] 

[3202] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(161.60mg,0.693mmol,1.0当量),DIEA(268.64mg,2.079mmol,3.0当量),和HATU(316.14mg,0.831mmol,1.2当量)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌30min。然后将[5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(200.00mg,0.693mmol,1.0当量)加至溶液中。将得到的溶液在室温搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,提供标题化合物(250mg,72%),为白色固体。

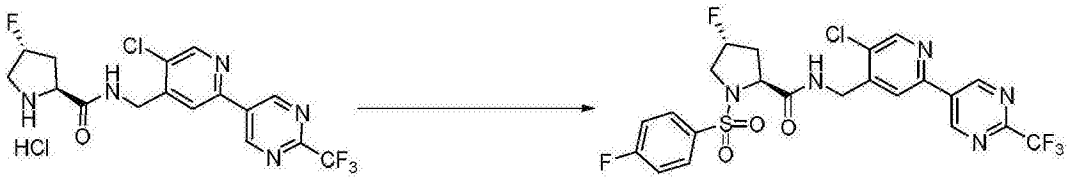
[3203] 步骤6:(2S,4R)-N-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟

吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[3204] 

[3205] 将(2S,4R)-2-[([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.496mmol,1.000当量)和二噁烷(20mL)中的饱和HCl的混合物在室温搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩。这得到标题化合物(200mg,100%),为白色固体。

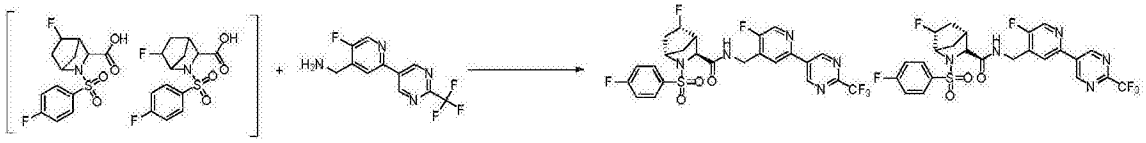
[3206] 步骤7:(2S,4R)-N-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3207] 

[3208] 将(2S,4R)-N-((5-氯-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(300.00mg,0.743mmol,1.0当量),三乙胺(225.56mg,2.229mmol,3.0当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(289.20mg,1.486mmol,2.0当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温搅拌12h。然后将反应混合物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱,提供标题化合物(33.5mg,8%),为白色固体。

[3209] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.65(s,2H),8.69(s,1H),8.18(s,1H),7.91-7.88(m,2H),7.41(s,1H),7.29-7.23(m,2H),5.15-4.96(m,2H),4.45-4.31(m,2H),3.95-3.60(m,2H),2.70-2.57(m,1H),2.15-2.07(m,1H)。

[3210] 实施例185:5-氟-N-((5-氟-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)-2-(4-氟苯磺酰基)-2-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺的制备。

[3211] 

[3212] 将5-氟-2-[(4-氟苯)磺酰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸和6-氟-2-[(4-氟苯)磺酰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸(150mg,0.473mmol,1.74当量),[5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(74mg,0.272mmol,1.00当量),DIEA(121mg,0.936mmol,3.44当量),和HATU(270mg,0.710mmol,2.61当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液在室温搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:15)洗脱。这得到标题化合物(6.7mg,4%),为白色固体。t_R=2.09min(Lux Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=50:50,1.0ml/min)。

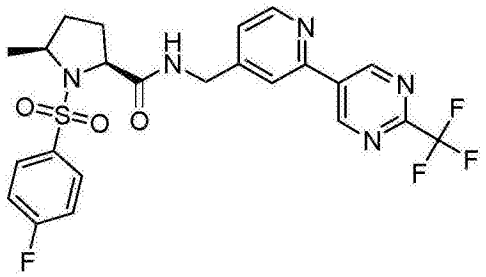
[3213] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.58(s,2H),8.59(s,1H),8.28(d,J=5.7Hz,1H),8.04-8.00(m,2H),7.34-7.29(m,2H),5.18-5.00(m,1H),4.77-4.51(m,2H),4.44(s,1H),4.23(s,1H),3.01(d,J=3.9Hz,1H),2.25(d,J=10.8Hz,1H),1.90-1.77(m,1H),1.57(d,J=11.4Hz,1H),1.46-1.28(m,1H)。

[3214] 还分离6-氟-N-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2-[(4-氟苯)磺酰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺(7.1mg,5%),为白色固体。t_R=2.76min(Lux Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=50:50,1.0ml/min)。

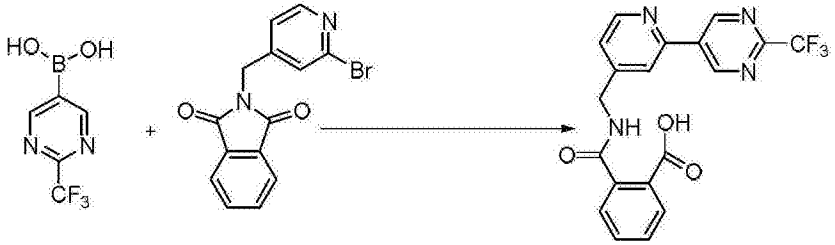
[3215] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.58(s,2H),8.60(s,1H),8.28(d,J=5.7Hz,1H),8.04-8.00(m,2H),7.34-7.26(m,2H),5.19-4.99(m,1H),4.77-4.51(m,2H),4.44(s,1H),4.23(s,1H),3.02(d,J=4.2Hz,1H),2.25(d,J=10.2Hz,1H),2.00-1.77(m,1H),1.57(d,J=11.4Hz,1H),1.41-1.21(m,1H)。

[3216] 对于上述两种位置异构体任意分配F位置(5-F或6-F)。2-脯氨酸立体化学如所示的。

[3217] 实施例186:(2S,5S)-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基-N-((2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

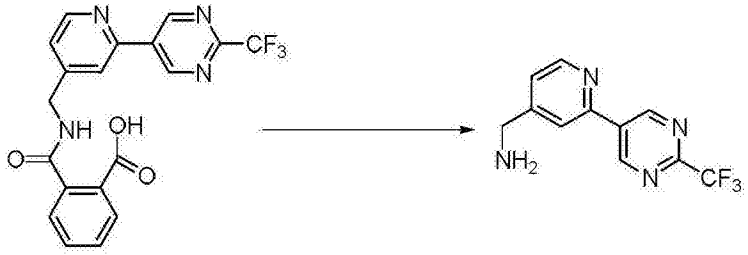
[3218] 

[3219] 步骤1:2-([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3220] 

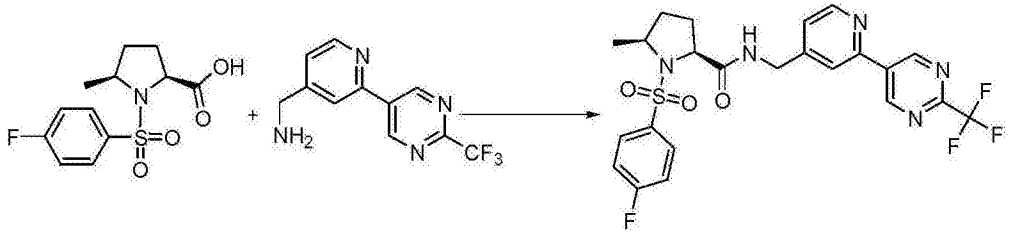
[3221] 将Pd(dppf)Cl_2(1.15g,1.572mmol,0.10当量),碳酸钾(4.35g,31.475mmol,2.00当量),2-[(2-溴吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(5g,15.77mmol,1.00当量),和双(丙-2-基)[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸酯(4.35g,15.757mmol,1.00当量)在二噁烷(80mL)/水(8mL)中的混合物在70℃在氮下搅拌12小时。将固体过滤出并将滤液稀释在水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将水溶液的pH值用1N HCl调节至3-4。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(10g,粗制),为黄色固体。

[3222] 步骤2:[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺的制备

[3223] 

[3224] 将2-([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(10g,26.021mmol,1.00当量)和$NH_2NH_2.H_2O$(13g,259.686mmol,9.98当量)在乙醇(150mL)中的溶液在80℃搅拌12小时。将得到的混合物在真空下浓缩。将反应物稀释在水中。用1N HCl将水溶液的pH值调节至3-4。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。用碳酸氢钠将溶液的pH值调节至8。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1g,粗制),为黄色固体。

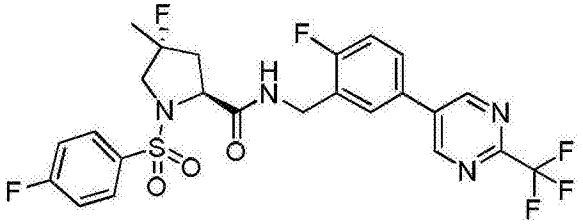
[3225] 步骤3:(2S,5S)-1-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基-N-((2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3226] 

[3227] 将(2S,5S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(140mg,0.487mmol,0.67当量),DIEA(189mg,1.462mmol,2.0当量),HATU(222mg,0.584mmol,0.8当量),和[2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(186mg,0.732mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在25℃搅拌30min。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。将粗产物(568mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(136mg),为白色固体。

[3228] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.59(s,2H),8.74-8.72(s,1H),7.95-7.89(m,3H),7.54(s,1H),7.36-7.26(m,3H),4.94-4.86(m,1H),4.48-4.41(m,1H),4.19-4.15(m,1H),3.73-3.67(m,1H),2.22-2.15(s,1H),1.81-1.71(m,2H),1.70-1.46(m,4H)。

[3229] 实施例187:(2S,4R)-4-氟-N-(2-氟-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苄基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3230] 

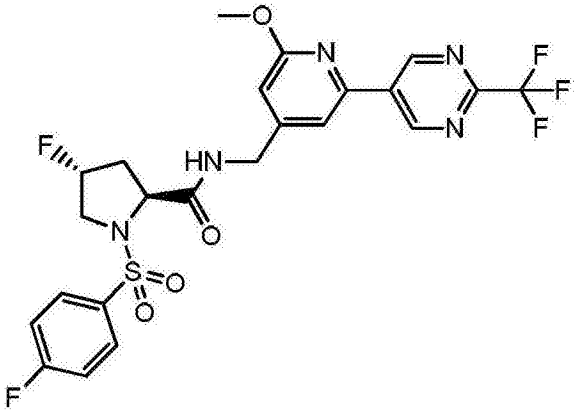
[3231] 标题化合物的制备按照与实施例52相同的一般步骤。

[3232] MS-ESI:$[M+H]^+$559.2

[3233] ^1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.36(s,2H),8.89(t,J=5.9Hz,1H),8.00-7.93(m,3H),

7.92-7.87(m,1H),7.52-7.39(m,3H),4.47(d,J=5.8Hz,2H),4.27-4.18(m,1H),3.70-3.45(m,2H),2.45-2.30(m,1H),2.14-1.93(m,1H),1.37(d,J=20.7Hz,3H)。

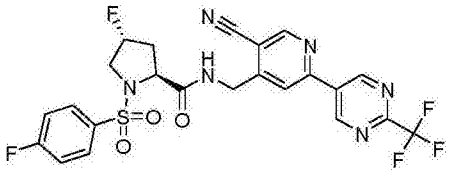
[3234] 实施例188:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[2-甲氧基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3235] 

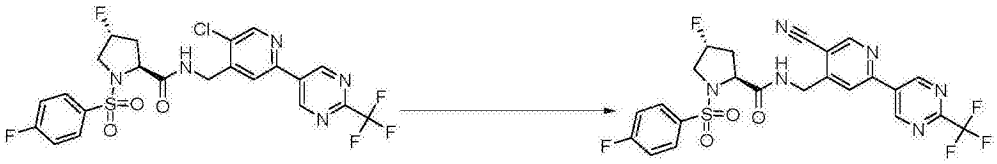
[3236] 标题化合物的制备按照与实施例48相同的一般步骤。

[3237] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ9.69-9.63(s,2H),9.00-8.93(t,J=6.0Hz,1H),8.03-7.96(m,2H),7.82-7.79(d,J=1.1Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),6.97-6.92(q,J=1.0Hz,1H),5.29-5.10(d,J=52.3Hz,1H),4.53-4.36(m,2H),4.23-4.16(dd,J=10.0,7.1Hz,1H),4.03-3.98(s,3H),3.75-3.58(m,2H),2.46-2.36(m,1H),2.21-1.99(m,1H)。,LCMS(ESI)m/z:558.2[M+H]+

[3238] 实施例189:(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3239] 

[3240] 步骤1:(2S,4R)-N-([5-氰基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

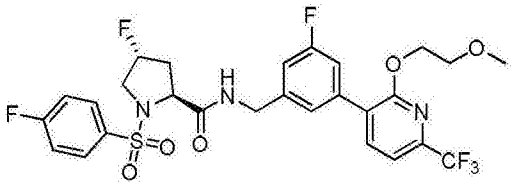
[3241] 

[3242] 将(2S,4R)-N-([5-氯-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(150mg,0.267mmol,1.0当量),Zn(CN)$_2$(32mg,0.272mmol,1.02\当量),$Pd_2(dba)_3$.$CHCl_3$(28mg,0.027mmol,0.10当量),和dppf(45mg,0.081mmol,0.31当量)在DMF(15mL)中的混合物在150℃在氮下用微波照射1h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。将粗产物(100mg)通过急骤制备型HPLC再纯化,提供标题化合物(44.5mg,30%),为粉色固体。

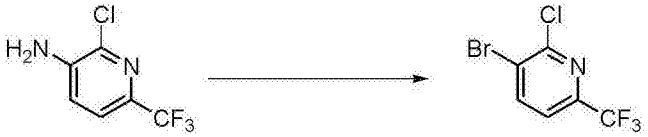
[3243] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.65(s,2H),8.96(s,1H),8.32(s,1H),7.92-7.88(m,2H),7.52-7.49(m,1H),7.29-7.24(m,2H),5.17-5.01(m,2H),4.58-4.52(m,1H),4.34-4.30(m,

1H),3.91-3.65(m,2H),2.66-2.60(m,1H),2.25-2.12(m,1H)。

[3244] 实施例190:(2S,4R)-4-氟-N-([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

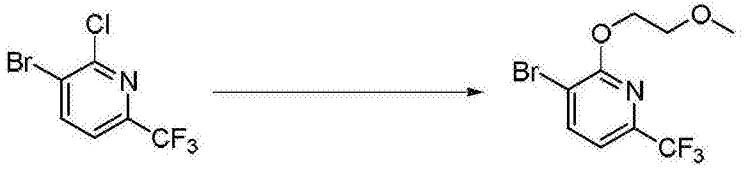
[3245] 

[3246] 步骤1:3-溴-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶的制备。

[3247] 

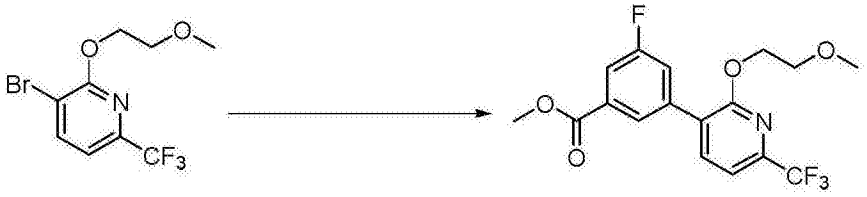
[3248] 将2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3g,15.263mmol,1.000当量)加入至$CuBr_2$(6.8g,30.445mmol,2.000当量)和t-BuONO(3.1g,30.062mmol,2.000当量)在CH_3CN(100mL)中的混合物中。将得到的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物用水稀释,用二乙醚萃取,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(3g,75%),为棕色液体。

[3249] 步骤2:3-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶的制备

[3250] 

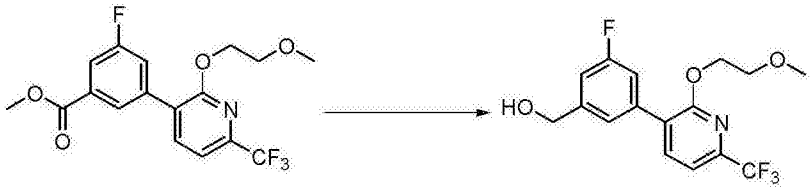
[3251] 将3-溴-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(3g,11.519mmol,1.00当量)和1-甲氧基-2-(钠氧基)乙烷(1.2g,12.235mmol,1.10当量)在2-甲氧基乙-1-醇(30mL)中的混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用水猝灭,用二乙醚萃取,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(4g),为红色液体,其用于下一步骤而无任何进一步纯化。

[3252] 步骤3:3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯的制备

[3253] 

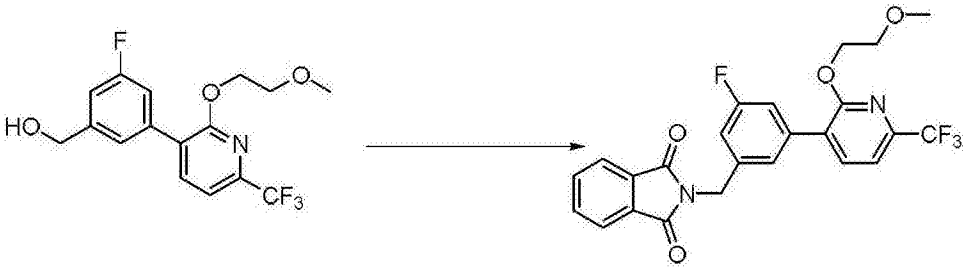
[3254] 将3-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶(1.6g,5.33mmol,1.0当量),3-氟-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(1.5g,5.36mmol,1.0当量),碳酸钾(1.5g,10.85mmol,2.0当量),和$Pd(dppf)Cl_2$(390mg,0.533mmol,0.10当量)在二噁烷(50mL)中的混合物在90℃在氮下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,提供标题化合物(1.9g,95%),为棕色油状物。

[3255] 步骤4:[3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲醇的制备

[3256] 

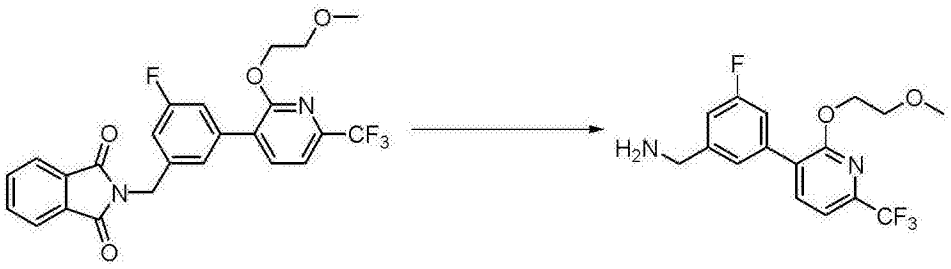
[3257] 在0℃在氮下将$LiAlH_4$(360mg,9.485mmol,2.000当量)以多个批次加入至3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(1.8g,4.822mmol,1.000当量)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中。将得到的溶液在0℃搅拌2h并用水猝灭。将固体过滤出并将液体在真空下浓缩。这得到1.5g的标题化合物,为浅黄色固体。

[3258] 步骤5:2-([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备。

[3259] 

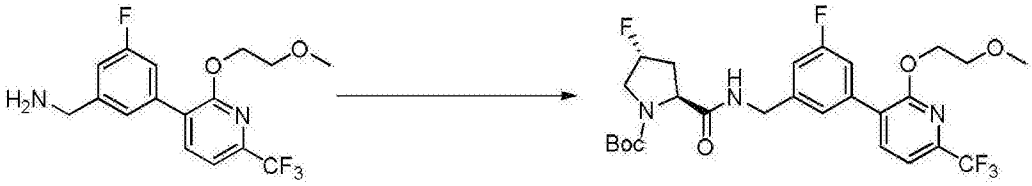
[3260] 在0℃在氮下将DIAD(1.6g,7.913mmol,2.000当量)逐滴加入至[3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲醇(1.4g,4.055mmol,1.000当量),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.2g,8.156mmol,2.000当量),和PPh_3(2.1g,8.007mmol,2.000当量)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌2h并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(1.3g,68%),为白色固体。

[3261] 步骤6:[3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲胺的制备

[3262] 

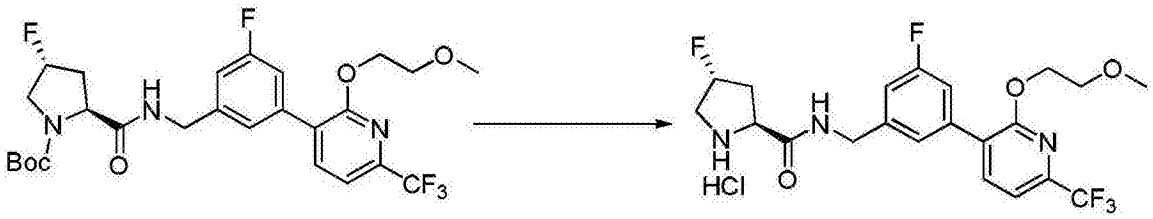
[3263] 将2-([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.2g,2.53mmol,1.0当量)和$NH_2NH_2.H_2O$(2mL,41.150mmol,10.0当量)在甲醇(10mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,用水稀释,用二氯甲烷萃取,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(750mg,86%),为浅黄色油状物。

[3264] 步骤7:(4R)-4-氟-2-[([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

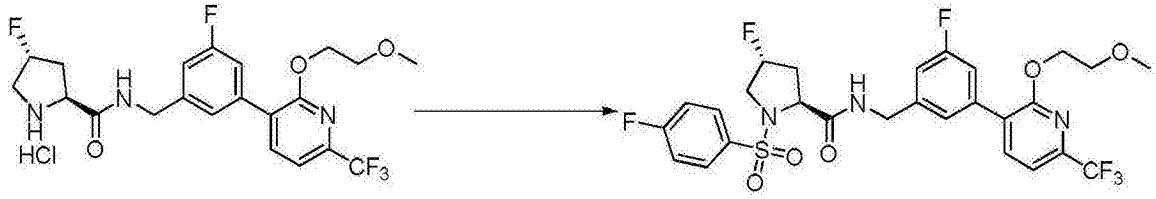
[3265] 

[3266] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(68mg,0.292mmol,1.000当量),HATU(132mg,0.347mmol,1.200当量),[3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲胺(100mg,0.290mmol,1.000当量),和DIEA(75mg,0.580mmol,2.000当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(180mg),为浅黄色油状物。

[3267] 步骤8:(2S,4R)-4-氟-N-([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[3268] 

[3269] 将(4R)-4-氟-2-[([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.322mmol,1.000当量)和氯化氢在二噁烷(10mL)中的混合物在室温搅拌过夜。通过加入己烷将产物沉淀。通过过滤收集固体,提供标题化合物(160mg),为棕色固体。步骤9:(2S,4R)-4-氟-N-([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

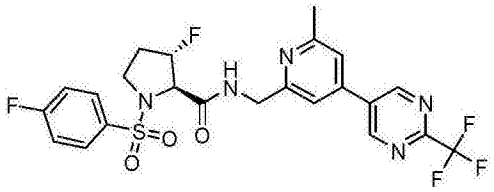
[3270] 

[3271] 将(2S,4R)-4-氟-N-([3-氟-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(160mg,0.32mmol,1.000当量),DIEA(125mg,0.967mmol,3.0当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(69mg,0.355mmol,1.1当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(50.3mg,25%),为白色固体。

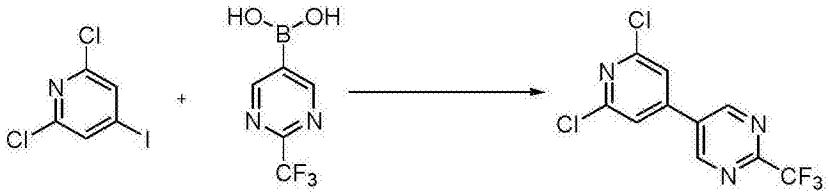
[3272] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79-7.84(m,3H),7.40-7.22(m,6H),7.11(d,J=12.0Hz,1H),5.12-4.99(d,J=52.0Hz,1H),4.68-4.60(m,3H),4.53-4.48(dd,J=15.2Hz,J=5.2Hz,1H),4.29(t,J=8.4Hz,1H),3.96-3.87(m,1H),3.78(t,J=4.8Hz,1H),3.70-3.56(m,1H),3.43(s,3H),2.60-2.47(m,1H),2.40-2.20(m,1H)。

[3273] 实施例191:(2R,3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)

嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

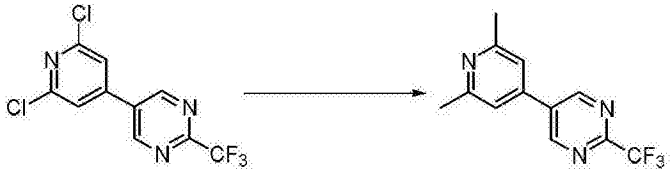
[3274] 

[3275] 步骤1:5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶的制备

[3276] 

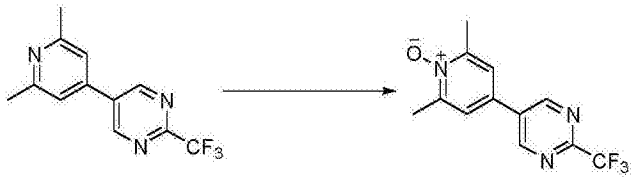
[3277] 将2,6-二氯-4-碘吡啶(8.61g,31.43mmol,1.00当量),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(7.85g,28.64mmol,1.00当量),碳酸钾(11.9g,86.10mmol,1.00当量),和Pd(dppf)Cl_2(1.05g,1.43mmol,1.00当量)在二噁烷(150mL)/水(10mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱,提供标题化合物(6g,65%),为灰白色固体。

[3278] 步骤2:5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶的制备

[3279] 

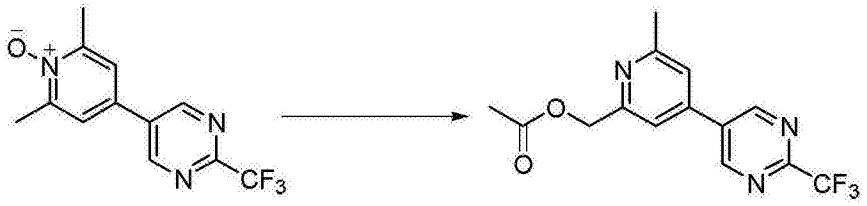
[3280] 将5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(1.7g,5.78mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2(423mg,0.57mmol,0.10当量),和二甲基锌(21.7mL,1.2M于甲苯中,4.50当量)在二噁烷(100mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(770mg,53%),为浅黄色固体。

[3281] 步骤3:2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-1-鎓-1-酸酯的制备

[3282] 

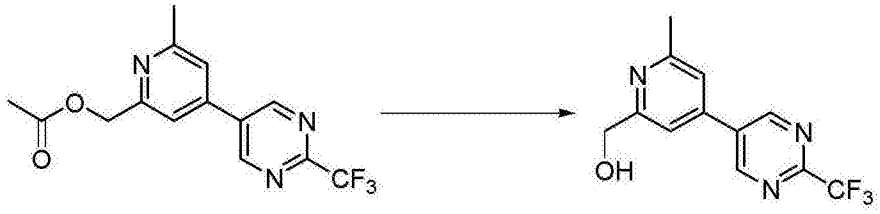
[3283] 在0℃将m-CPBA(578mg,3.34mmol,1.10当量)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液逐滴搅拌加入至5-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(770mg,3.04mmol,1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌12h。然后将反应物用饱和碳酸氢钠猝灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(50/1)洗脱,提供标题化合物(750mg,92%),为浅黄色固体。

[3284] 步骤4:乙酸[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲酯的制备

[3285] 

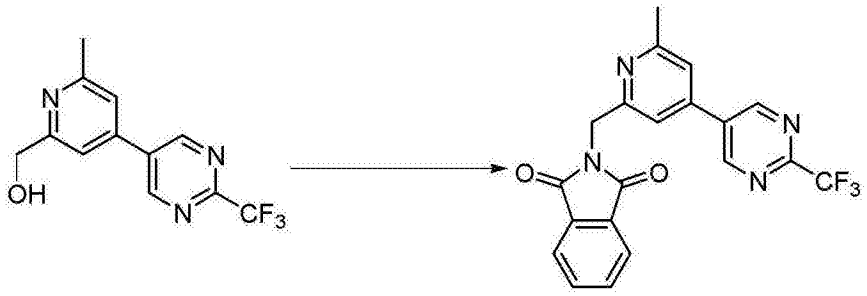
[3286] 将2,6-二甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-1-鎓-1-醇酸酯(750mg,2.78mmol,1.00当量)在乙酸酐(15mL)中的溶液加热至回流1小时。将反应混合物冷却并倒入冰水中。用饱和碳酸氢钠将溶液的pH值调节至8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱,提供标题化合物(650mg,75%),为灰白色固体。

[3287] 步骤5:[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲醇的制备

[3288] 

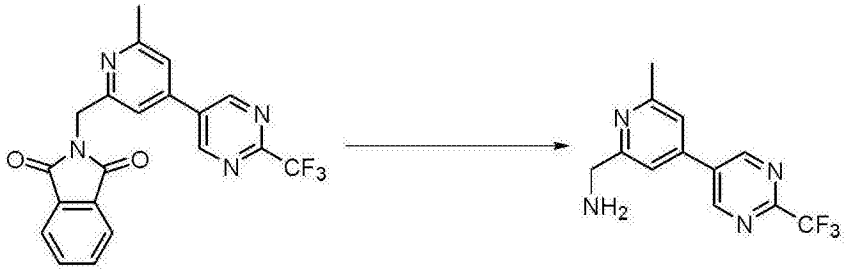
[3289] 将乙酸[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲酯(650mg,2.08mmol,1.00当量)和氯化氢(15mL,493.67mmol,1.00当量)在乙醇(15mL)中的溶液加热至回流2h。将反应溶液用水稀释。用饱和碳酸氢钠将溶液的pH值调节至8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱,提供标题化合物(340mg,60%),为浅黄色固体。

[3290] 步骤6:2-([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3291] 

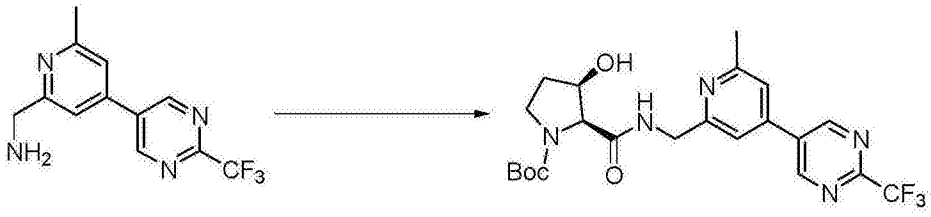
[3292] 在0℃将DIAD(511mg,2.52mmol,2.00当量)逐滴加入至[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲醇(340mg,1.26mmol,1.00当量),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(372mg,2.52mmol,2.00当量),和PPh_3(662mg,2.52mmol,1.99当量)在THF(50mL)中的溶液中。得到的溶液在室温搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸酯/石油醚(1/1)洗脱,提供标题化合物(300mg,60%),为白色固体。

[3293] 步骤7:6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-胺的制备

[3294] 

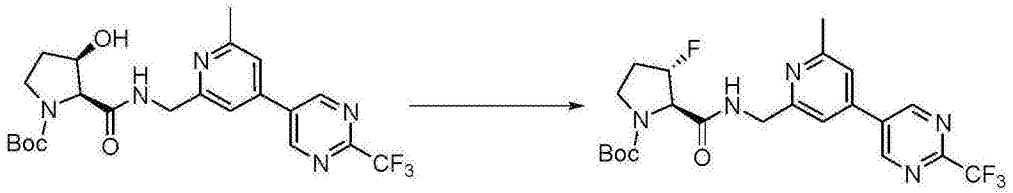
[3295] 将2-[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(600mg,1.56mmol,1.00当量)和$NH_2NH_2.H_2O$(754mg,15.06mmol,9.64当量)在甲醇(15mL)中的溶液在25℃搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物用乙酸乙酯溶解并将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩。这得到686mg(粗制)的标题化合物,为油状物。

[3296] 步骤8:(2S,3R)-3-羟基-2-[([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3297] 

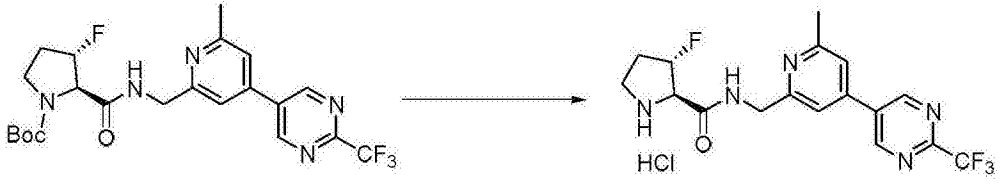
[3298] 将(2S,3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(97mg,0.41mmol,1.19当量),DIEA(136mg,1.05mmol,3.00当量),HATU(213mg,0.56mmol,1.59当量),和[6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺(94mg,0.35mmol,1.00当量)在DMF(5mL)中的溶液在25℃搅拌30min。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到168mg(粗制)的标题化合物,为固体。

[3299] 步骤9:(2R,3S)-3-氟-2-[([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3300] 

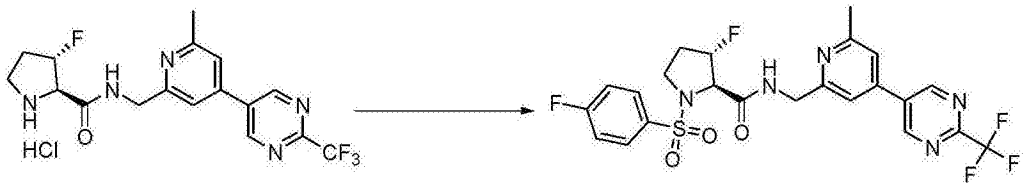
[3301] 在0℃将DAST(112mg,0.69mmol,1.99当量)逐滴加入至(2S,3R)-3-羟基-2-[([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(168mg,0.34mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中,并将反应物在室温搅拌2h。然后将反应物用碳酸氢钠/水猝灭,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到65mg(39%)的标题化合物,为白色固体。

[3302] 步骤10:(2R,3S)-3-氟-N-((6-甲基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[3303] 

[3304] 将(2R,3S)-3-氟-2-[([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65mg,0.13mmol,1.00当量)和1,4-二噁烷(5mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌2h。将得到的混合物在真空下浓缩,提供标题化合物(120mg),为粗制固体。

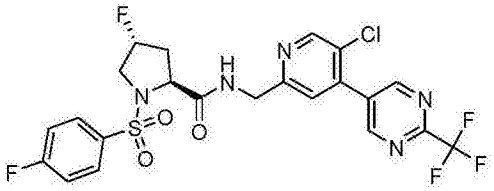
[3305] 步骤11:(2R,3S)-3-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-N-([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3306] 

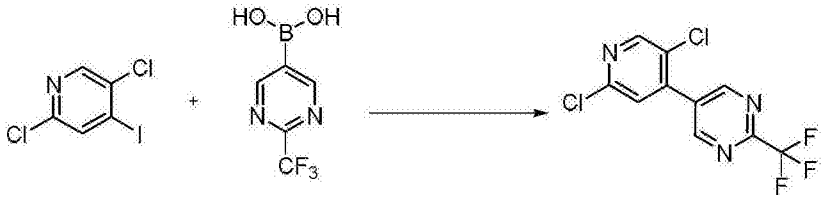
[3307] 将4-氟苯-1-磺酰氯(84mg,0.43mmol,1.51当量)加入至(2R,3S)-3-氟-N-([6-甲基-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(120mg,0.28mmol,1.00当量)和TEA(87mg,0.86mmol,3.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌12h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这得到标题化合物(24.4mg,16%),为白色固体。

[3308] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.18(s,2H),7.98-7.88(m,3H),7.60-7.50(m,1H),7.34-7.23(m,2H),6.91(m,1H),5.39-5.22(d,J=51.0Hz,1H),4.94-4.86(m,1H),4.60-4.55(m,1H),4.41-4.33(m,1H),3.84-3.70(m,1H),3.33-3.24(m,1H),2.72-2.62(s,3H),2.20-1.95(m,2H)。

[3309] 实施例192:(2S,4R)-N-([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

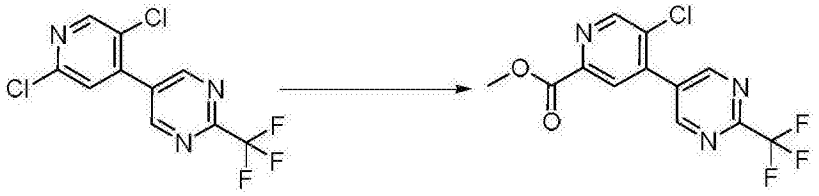
[3310] 

[3311] 步骤1:5-(2,5-二氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶的制备

[3312] 

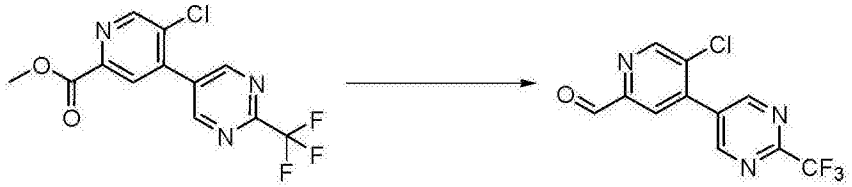
[3313] 将2,5-二氯-4-碘吡啶(3.86g,14.09mmol,1.00当量),5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(4.26g,15.54mmol,1.10当量),碳酸钾(5.83g,42.19mmol,2.99当量),和Pd(dppf)Cl_2(516mg,0.70mmol,0.05当量)在二噁烷(50mL)/水(5mL)中的混合物在60℃在氮下搅拌12h。将固体过滤出。将滤液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸酯/石油醚(1/100)洗脱,提供标题化合物(2.2g,53%),为黄色固体。

[3314] 步骤2:5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-甲酸甲酯的制备

[3315] 

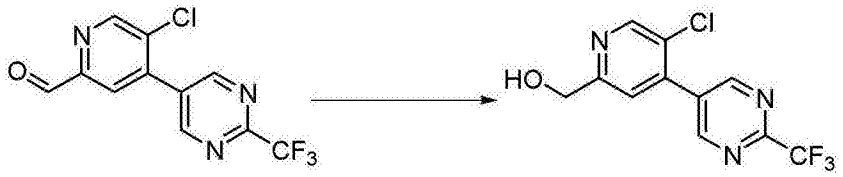
[3316] 将5-(2,5-二氯吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(2.19g,7.47mmol,1.00当量),Pd(dppf)Cl_2(549mg,0.75mmol,0.10当量),和TEA(2.27g,22.47mmol,3.00当量)在甲醇(50mL)中的混合物在60℃在一氧化碳下搅拌12h。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸酯/石油醚(1/100)洗脱,提供标题化合物(1.2g,52%),为粉色固体。

[3317] 步骤3:5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-甲醛的制备

[3318] 

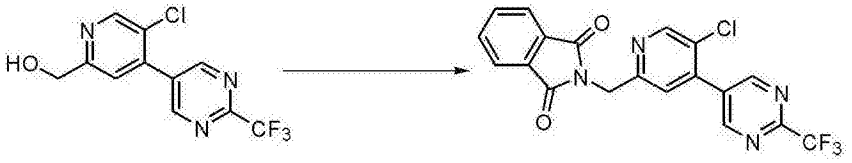
[3319] 在-78℃在氮下将DIBAL-H(4.5mL,31.64mmol,3.00当量)逐滴加入至5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-甲酸甲酯(482mg,1.51mol,1.00当量)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中,并且在-78℃搅拌20min。然后将反应物用甲醇猝灭。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸酯/石油醚(1/20)洗脱,提供标题化合物344mg(粗制),为浅黄色固体。

[3320] 步骤4:[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲醇的制备

[3321] 

[3322] 在-20℃将$NaBH_4$(18mg,0.47mmol,0.39当量)分批次加入至5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-甲醛(344mg,1.19mmol,1.00当量)在甲醇(200mL)中的溶液中并搅拌30min。将反应混合物用饱和NH_4Cl猝灭,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸酯/石油醚(1/1)洗脱,提供标题化合物(330mg,95%),为棕色固体。

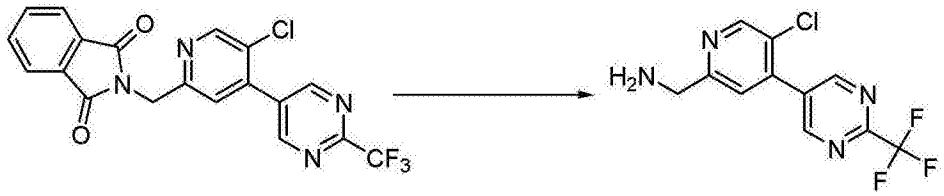
[3323] 步骤5:2-([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3324] 

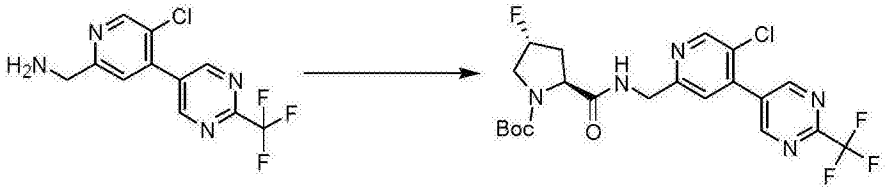
[3325] 在0℃将DIAD(490mg,2.42mmol,2.00当量)加入至[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲醇(350mg,1.20mmol,1.00当量),2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(356mg,2.42mmol,2.00当量),和PPh_3(634mg,2.41mmol,2.00当量)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌12小时。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗

涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸酯/石油醚(1/5)洗脱，提供标题化合物800mg(粗制)，为黄色油状物。

[3326] 步骤6：[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺的制备

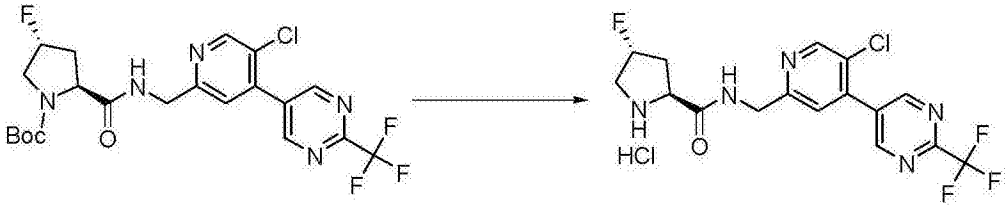
[3327] 

[3328] 将2-([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(800mg,1.91mmol,1.00当量)，$NH_2NH_2.H_2O$(957mg,19.17mmol,10.00当量)在甲醇(60mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物用乙酸乙酯溶解。将固体过滤出。将滤液在真空下浓缩。这得到700mg(粗制)的标题化合物，为黄色油状物。步骤7：(2S,4R)-2-[([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3329] 

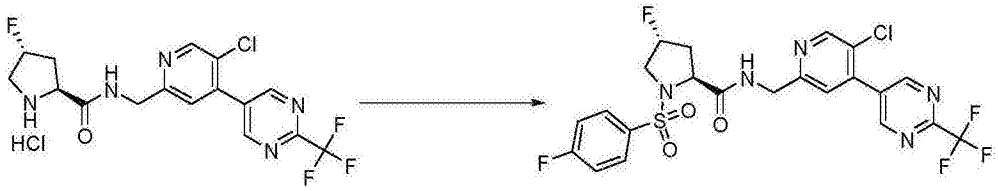
[3330] 将(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(690mg,2.95mmol,1.23当量)，HATU(1.091g,2.86mmol,1.20当量)，DIEA(618mg,4.78mmol,2.00当量)，和[5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲胺(690mg,2.39mmol,1.00当量)在DMF(15mL)中的溶液在室温搅拌2h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸酯/石油醚(1/5)洗脱，提供标题化合物(800mg,66%)，为黄色固体。

[3331] 步骤8：(2S,4R)-N-([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[3332] 

[3333] 将(2S,4R)-2-[([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)氨甲酰基]-4-氟吡咯烷-1-甲酸酯(210mg,0.41mmol,1.00当量)和1,4-二噁烷(50mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌12小时。将得到的混合物在真空下浓缩。这得到168mg(92%)的标题化合物，为浅黄色油状物。

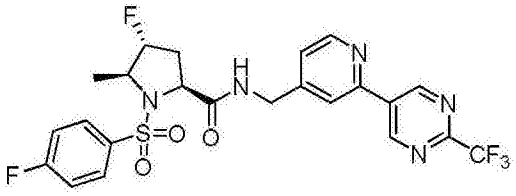
[3334] 步骤9：(2S,4R)-N-([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3335] 

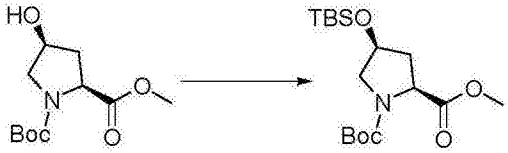
[3336] 将4-氟苯-1-磺酰氯(180mg,0.92mmol,2.42当量)加入至(2S,4R)-N-([5-氯-4-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-2-基]甲基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(168mg,0.38mmol,1.00当量),和TEA(200mg,1.97mmol,5.17当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液,并在室温搅拌4h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。粗产物(200mg)通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(32.3mg,15%),为白色固体。

[3337] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(s,2H),8.73(s,1H),7.87-7.84(m,2H),7.58(s,1H),7.55(s,1H),7.23(s,1H),7.21(s,1H),5.12-4.99(d,J=52.0Hz,1H),4.94-4.88(m,1H),4.57-4.52(m,1H),4.29-4.25(t,J=8.4Hz,1H),3.91-3.61(m,2H),2.61-2.51(m,1H),2.31-2.15(m,1H)。

[3338] 实施例193:(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

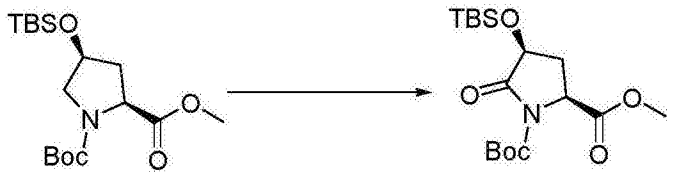
[3339] 

[3340] 步骤1:(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[3341] 

[3342] 将(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-甲酯(10g,40.77mmol,1.00当量),咪唑(2.78g,40.83mmol,1.10当量),和叔丁基(氯)二甲基硅烷(6.7g,44.45mmol,1.10当量)在DMF(100mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸酯/石油醚(1/8)洗脱,提供标题化合物(16g),为无色油状物。

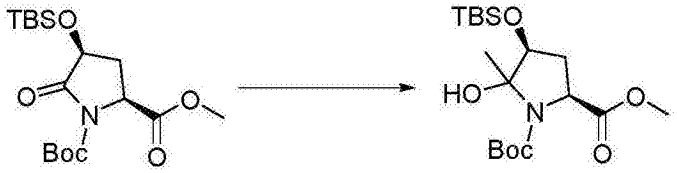
[3343] 步骤2:(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[3344] 

[3345] 将$NaIO_4$(7.43g,34.73mmol,2.50当量)和氧化钌(IV)(370mg,2.78mmol,0.20当量)在水(107mL)中的混合物在室温搅拌5min。向其中加入(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲基

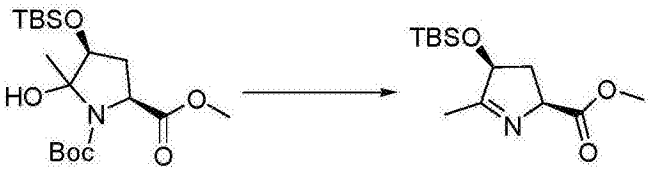
硅烷)氧基]吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(5g,13.90mmol,1.00当量)在乙酸乙酯(60mL)中的溶液并将反应物在室温搅拌3h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用$NaHSO_3$/水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸酯/石油醚(1/8)洗脱,提供标题化合物(3.3g,64%),为无色油状物。

[3346] 步骤3:(2S,4S)-4-(叔丁基二甲基甲基硅烷氧基)-5-羟基-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[3347] 

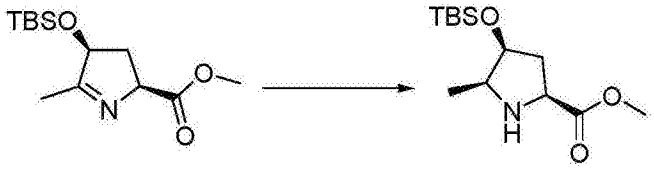
[3348] 在-40℃将溴(甲基)镁(3.48mL,87.55mmol,1.20当量)逐滴加入至(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(3.25g,8.70mmol,1.00当量)在THF(50mL)中的溶液中并在-40℃搅拌2h。然后将反应物用饱和NH_4Cl猝灭,用乙酸乙酯萃取,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/8)洗脱,提供标题化合物(1.1g,32%),为浅黄色油状物。

[3349] 步骤4:4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯的制备

[3350] 

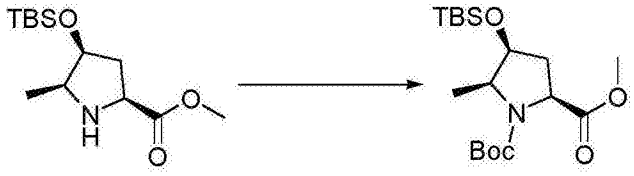
[3351] 将(2S,4S)-4-(叔丁基二甲基甲基硅烷氧基)-5-羟基-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(6g,15.40mmol,1.00当量)和TFA(5mL,67.31mmol,1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液在室温搅拌5h。将得到的混合物在真空下浓缩。这得到6g的标题化合物,为棕色油状物。

[3352] 步骤5:(2S,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备

[3353] 

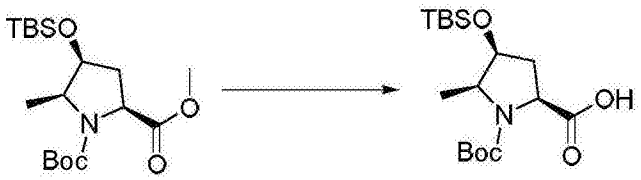
[3354] 将(2S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-2-甲酸甲酯(6g,22.10mmol,1.00当量)和披钯碳(500mg)在甲醇(100mL)中的混合物在室温在H_2下搅拌2h。将固体过滤出。将得到的混合物在真空下浓缩。这得到5.6g(93%),为黄色油状物。

[3355] 步骤6:(2S,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯的制备

[3356] 

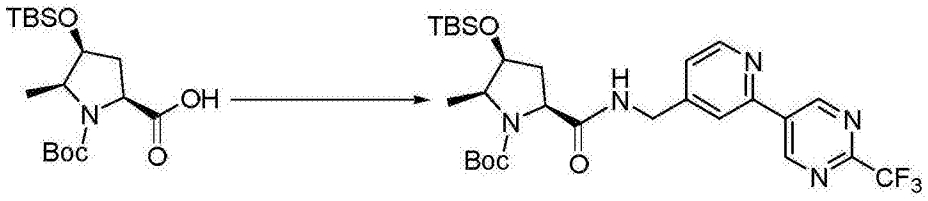
[3357] 将(2S,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸甲酯(5.5g,20.11mmol,1.00当量),TEA(8.13g,80.34mmol,4.00当量),4-二甲基氨基吡啶(245mg,2.00mmol,0.10当量),二碳酸二叔丁酯(13.16g,60.29mmol,3.00当量)在THF(250mL)中的溶液在50℃搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱,提供标题化合物(3g,40%),为浅黄色油状物。

[3358] 步骤7:(2S,4S,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸的制备

[3359] 

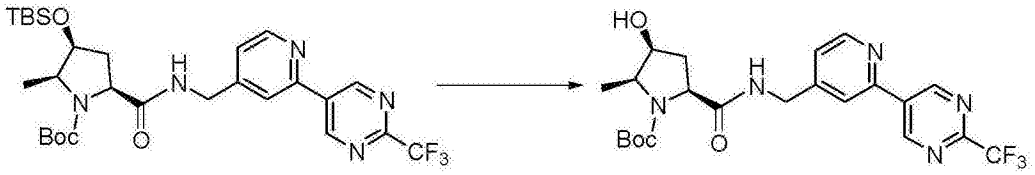
[3360] 将(2S,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基2-甲酯(20mg,0.05mmol,1.00当量)和LiOH(3mg,0.12mmol,2.00当量)在甲醇(2mL)/水(0.2mL)中的溶液在40℃搅拌5h。将得到的溶液用水稀释。将溶液的pH值用乙酸调节至4。将得到的溶液用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到20mg(粗制)的标题化合物,为黄色油状物。

[3361] 步骤8:(2S,3S,5S)-3-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-2-甲基-5-[([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3362] 

[3363] 将(2S,4S,5S)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-5-甲基吡咯烷-2-甲酸(400mg,1.11mmol,1.00当量),HATU(880mg,2.31mmol,1.50当量),DIEA(600mg,4.64mmol,3.00当量),和2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基甲胺(464mg,1.82mmol,1.20当量)在DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌1h。将得到的溶液用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/3)洗脱,提供标题化合物(360mg,54%),为浅黄色油状物。

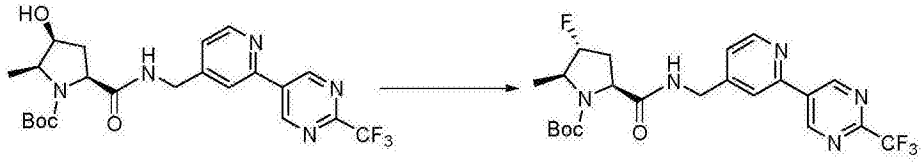
[3364] 步骤9:(2S,3S,5S)-3-羟基-2-甲基-5-[([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3365] 

[3366] 将(2S,3S,5S)-3-[(叔丁基二甲基甲基硅烷)氧基]-2-甲基-5-[([2-[2-(三氟甲

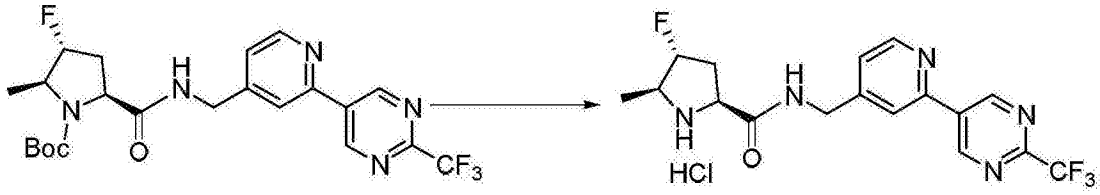
基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360mg,0.60mmol,1.00当量)和TBAF(1.34mL,5.12mmol,1.00当量)在THF(10mL)中的溶液在室温搅拌1h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(2/1)洗脱,提供标题化合物(300mg,粗制),为白色固体。

[3367] 步骤10:(2S,3R,5S)-3-氟-2-甲基-5-[([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3368] 

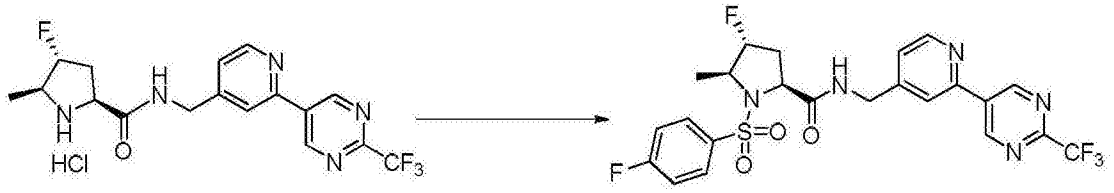
[3369] 在0℃将DAST(424mg,2.63mmol,3.00当量)逐滴加入至(2S,3S,5S)-3-羟基-2-甲基-5-[([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.62mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中并在室温搅拌过夜。然后将反应物用水猝灭,用二氯甲烷萃取,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(2/1)洗脱,提供标题化合物(110mg,37%),为浅黄色固体。

[3370] 步骤11:(2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基-N-([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[3371] 

[3372] 将(2S,3R,5S)-3-氟-2-甲基-5-[([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.22mmol,1.00当量)和1,4-二噁烷(20mL)中的饱和氯化氢的混合物在室温搅拌过夜。将得到的混合物在真空下浓缩。这得到105mg(粗制)的标题化合物,为浅黄色固体。

[3373] 步骤12:(2S,4R,5S)-4-氟-1-[(4-氟苯)磺酰基]-5-甲基-N-([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3374] 

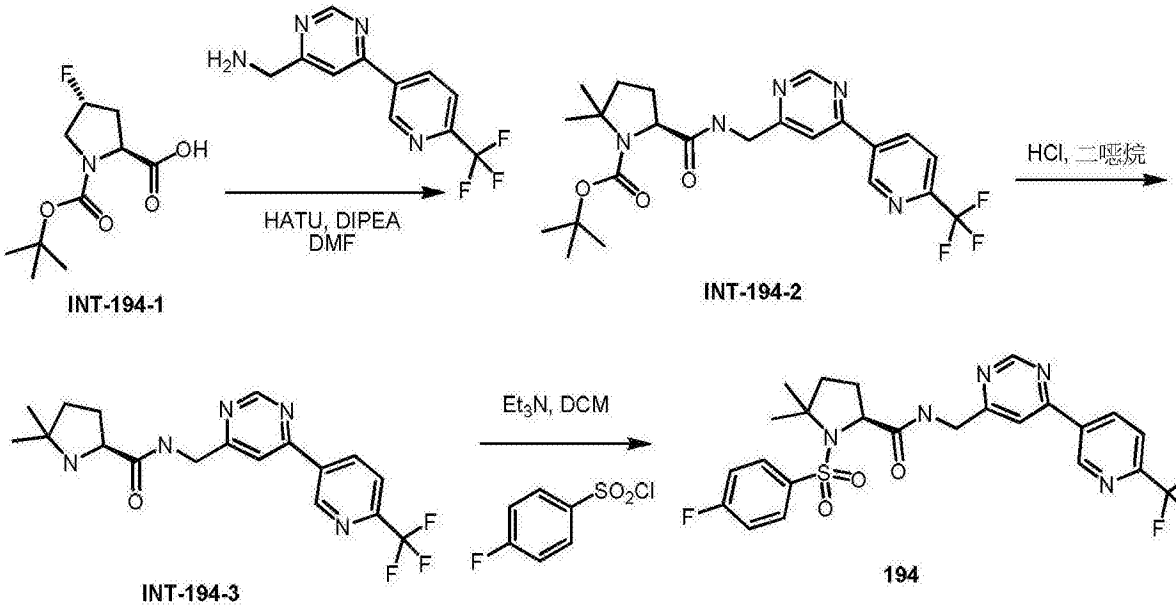
[3375] 将4-氟苯-1-磺酰氯(73mg,0.37mmol,1.20当量)加入至(2S,4R,5S)-4-氟-5-甲基-N-([2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(105mg,0.25mmol,1.00当量)和碳酸氢钠(41.5mg,0.49mmol,2.00当量)在THF(8mL)/水(8mL)中的溶液。将其在室温搅拌1h。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(16.9mg,12%),为白色固体。

[3376] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.65(s,2H),8.80(s,1H),8.13(s,1H),7.93-7.90(m,2H),7.54-7.51(m,2H),7.28-7.25(m,1H),5.03-4.99(m,1H),4.82-4.68(d,J=51.6Hz,1H),

4.50-4.32(m,1H),4.30-4.27(m,1H),4.15-4.08(m,1H),2.65-2.55(m,1H),2.39-2.23(m,1H),1.48-1.38(m,3H)。

[3377] 实施例194:(2S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5,5-二甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3378]



INT-194-1 INT-194-2 INT-194-3 194

[3379] 步骤1:按照实施例35,步骤1的HATU偶联步骤:从(2S)-1-叔丁氧基羰基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(200mg,0.8mmol)和[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲胺(230mg,0.9mmol),DIPEA(0.4mL,2.5mmol),HATU(383mg,0.99mmol)在DMF(2mL)中制备(5S)-2,2-二甲基-5-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(INT-194-2)(320mg,81%)。MS-ESI:[M+H]+480.5

[3380] 步骤2:按照实施例35,步骤3的boc去除步骤:从(5S)-2,2-二甲基-5-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(387mg,0.8mmol)和二噁烷(2mL,8mmol)中的4N HCl制备(2S)-5,5-二甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(INT-194-3)(250mg,81%)。MS-ESI:$[M+H]^+$ 380.5

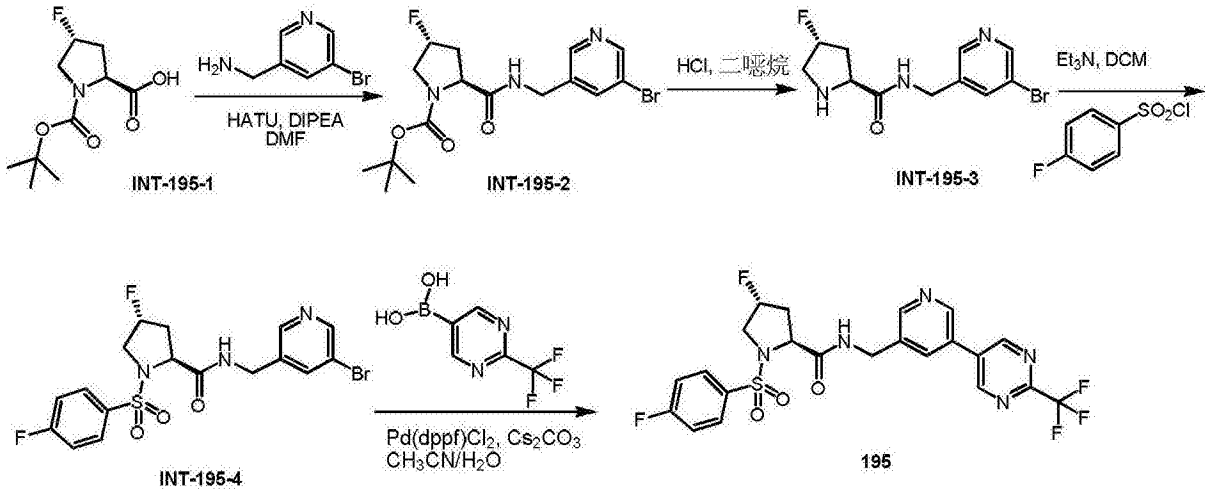
[3381] 步骤3:按照实施例35,步骤4的磺酰胺形成步骤:从(2S)-5,5-二甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(INT194-3)(306mg,0.8mmol),Et_3N(2.25mL,16mmol),4-氟苯磺酰氯(188mg,0.97mmol)在DCM(1mL)中制备标题化合物194(2S)-1-(4-氟苯基)磺酰基-5,5-二甲基-N-[[6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(162mg,37%)。MS-ESI:$[M+H]^+$538.5

[3382] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(d,J=2.1Hz,1H),9.29(d,J=1.3Hz,1H),8.81(t,J=5.9Hz,1H),8.73(ddd,J=8.4,2.3,0.9Hz,1H),8.17(d,J=1.3Hz,1H),8.11-7.94(m,3H),7.49-7.19(m,2H),4.67-4.48(m,2H),4.39(dd,J=17.4,5.6Hz,1H),2.24-2.10(m,1H),2.02(td,J=11.5,6.5Hz,1H),1.84(ddt,J=12.0,6.1,2.7Hz,1H),1.71(ddd,J=11.8,6.7,2.9Hz,1H),1.45(s,3H),1.24(s,3H)。

[3383] 实施例195:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-[2-三氟甲基)嘧啶-5-

基]-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

[3384]



[3385] 步骤1:按照实施例35,步骤1的HATU偶联步骤:从(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-4-氟-吡咯烷-2-甲酸(500mg,2.1mmol)和(5-溴-3-吡啶基)甲胺(441mg,2.4mmol),DIPEA(1.1mL,6.4mmol),HATU(998mg,2.6mmol)在DMF(2mL)中制备(2S,4R)-2-[(5-溴-3-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(INT-195-2)(280mg,32%)。MS-ESI:$[M+H]^+$403.3

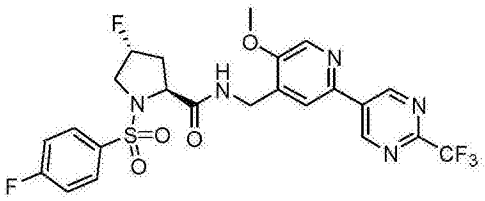
[3386] 步骤2:按照实施例35,步骤3的boc去除步骤:从(2S,4R)-2-[(5-溴-3-吡啶基)甲基氨甲酰基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(INT-195-2)(280mg,0.7mmol)和二噁烷(1.7mL,7mmol)中的4N HCl制备(2S,4R)-N-[(5-溴-3-吡啶基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-195-3)(210mg,100%)。MS-ESI:$[M+H]^+$303.3

[3387] 步骤3:按照实施例35,步骤4的磺酰胺形成步骤:从(2S,4R)-N-[(5-溴-3-吡啶基)甲基]-4-氟-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-195-3)(210mg,0.7mmol),Et_3N(1.9mL,14mmol),4-氟苯磺酰氯(162mg,0.8mmol)在DCM(1mL)中制备(2S,4R)-N-[(5-溴-3-吡啶基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-195-4)(200mg,63%)。MS-ESI:$[M+H]^+$461.3

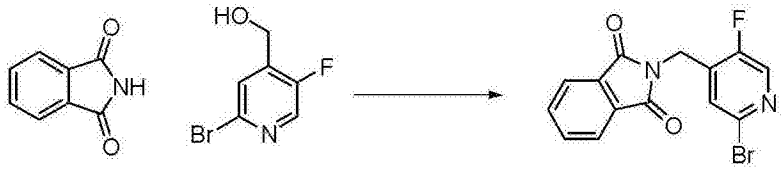
[3388] 步骤4:按照与实施例42,步骤1相同的Suzuki偶联步骤:从(2S,4R)-N-[(5-溴-3-吡啶基)甲基]-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-吡咯烷-2-甲酰胺(INT-195-4)(100mg,0.22mmol),[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]硼酸(46mg,0.24mmol),水(0.3mL,0.3mmol)中的碳酸铯1M,Pd(dppf)Cl_2(18mg,0.02mmol)在乙腈(1mL)中制备标题化合物195(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯基)磺酰基-N-[[5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-3-吡啶基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(62mg,54%)。MS-ESI:$[M+H]^+$528.5

[3389] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.53-9.37(m,2H),9.07-8.97(m,1H),8.70(d,J=2.0Hz,1H),8.23(t,J=2.2Hz,1H),8.05-7.87(m,2H),7.56-7.33(m,2H),5.19(d,J=52.8Hz,1H),4.63-4.33(m,2H),4.25-4.09(m,1H),3.78-3.67(m,1H),3.64(dd,J=14.9,2.4Hz,1H),2.49-2.28(m,1H),2.07(s,1H)。

[3390] 实施例196:(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((5-甲氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备。

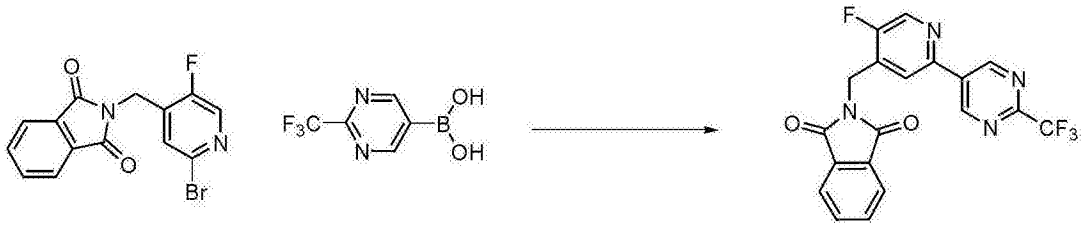
[3391] 

[3392] 步骤1:2-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3393] 

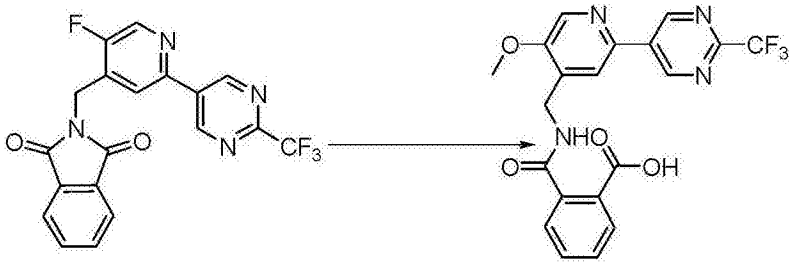
[3394] 在0℃在氮下将DIAD(1.57g,7.76mmol,2.00当量)逐滴加入至2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(690mg,4.69mmol,1.20当量),(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲醇(800.00mg,3.88mmol,1.00当量),和PPh_3(2.04g,7.78mmol,2.00当量)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱,利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化,提供标题化合物(500mg,38%),为白色固体。

[3395] 步骤2:2-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的制备

[3396] 

[3397] 将Pd(dppf)Cl_2(196mg,0.268mmol,0.10当量),碳酸钾(741mg,5.362mmol,2.0当量),2-[(2-溴-5-氟吡啶-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(900mg,2.686mmol,1.0当量),和双(丙-2-基)[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸酯(3.3g,11.954mmol,4.45当量)在1,4-二噁烷(25mL)/水(2.5mL)中的混合物在70℃在氮下搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱,提供标题化合物(1g,91%),为黄色固体。

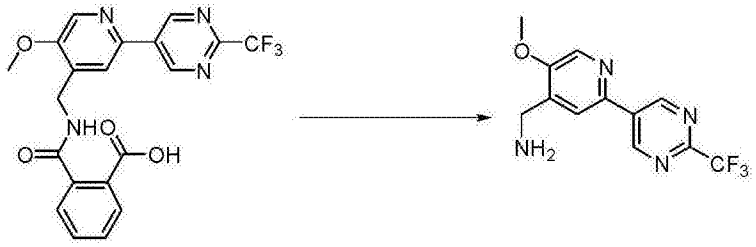
[3398] 步骤3:2-[([5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]苯甲酸的制备

[3399] 

[3400] 将2-([5-氟-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(250mg,0.621mmol,1.00当量)和MeONa(340mg,6.294mmol,10.128当量)在甲醇(50mL)中的溶液在85℃搅拌5h。将得到的混合物在真空下浓缩并用水稀释。用1N氯化氢

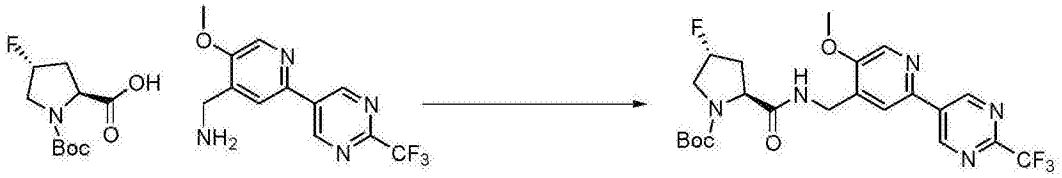
将溶液的pH值调节至3-5。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(250mg，93％)，为白色固体。

[3401] 步骤4：[5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺的制备

[3402] 

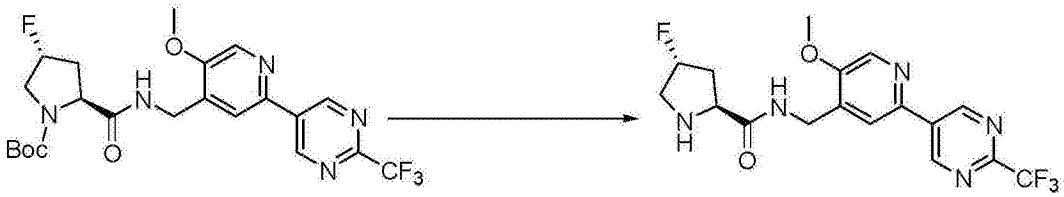
[3403] 将2-[([5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]苯甲酸(250mg，0.578mmol，1.00当量)和$NH_2NH_2.H_2O$(300mg，5.993mmol，10.36当量)在乙醇(30mL)中的溶液在80℃搅拌12h。将得到的混合物在真空下浓缩并用水稀释。用1N氯化氢将溶液的pH值调节至3-5。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将水溶液的pH值用碳酸氢钠调节至8。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。这得到标题化合物(120mg，73％)，为固体。

[3404] 步骤5：(2S，4R)-4-氟-2-[([5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3405] 

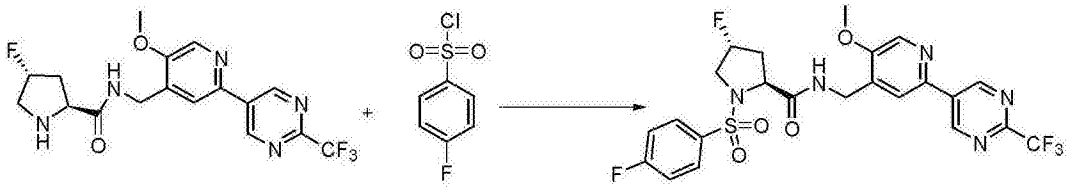
[3406] 将(2S，4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-甲酸(108mg，0.463mmol，1.097当量)，DIEA(164mg，1.269mmol，3.0当量)，HATU(193mg，0.508mmol，1.202当量)，和[5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲胺(120mg，0.422mmol，1.000当量)在N，N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液在25℃搅拌30min。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1/5)洗脱。这得到标题化合物(180mg，85％)，为浅黄色油状物。

[3407] 步骤6：(2S，4R)-4-氟-N-([5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3408] 

[3409] 将(2S，4R)-4-氟-2-[([5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)氨甲酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg，0.24mmol，1.00当量)和三氟乙酸(4mL)在二氯甲烷(20mL)中的溶液在25℃搅拌30min。将得到的混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在水中。用碳酸氢钠水溶液将溶液的pH值调节至7-9。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(140mg，粗制)，为浅黄色固体。

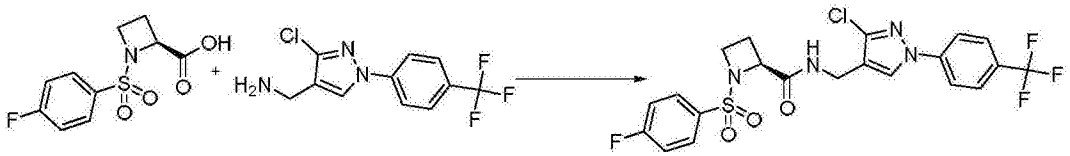
[3410] 步骤7：(2S,4R)-4-氟-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((5-甲氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[3411] 

[3412] 将(2S,4R)-4-氟-N-([5-甲氧基-2-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]吡啶-4-基]甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(225mg,0.563mmol,1.00当量),TEA(171mg,1.690mmol,3.0当量),和4-氟苯-1-磺酰氯(132mg,0.678mmol,1.20当量)在二氯甲烷(25mL)中的溶液在25℃搅拌12h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(20.7mg),为白色固体。

[3413] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.55(s,1H),8.41(s,1H),8.07(s,1H),7.88-7.91(m,2H),7.44-7.52(s,1H),7.23-7.26(m,2H),4.99-5.12(d,J=51.2Hz,1H),4.83-4.90(m,1H),4.29-4.39(m,2H),4.07(s,3H),3.84-3.93(m,1H),3.61-3.73(m,1H),2.55-2.61(m,1H),2.13-2.26(m,1H)。

[3414] 实施例197：(2S)-N-([3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备。

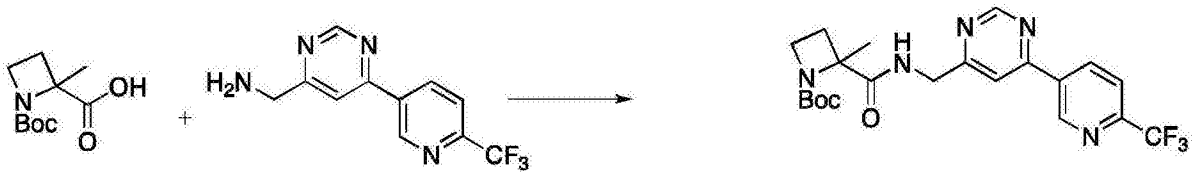
[3415] 

[3416] 将(2S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]氮杂环丁烷-2-甲酸(62mg,0.24mmol,1.20当量),HATU(114mg,0.30mmol,1.50当量),DIEA(77g,595.78mmol,3.00当量),和[3-氯-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(55mg,0.20mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在室温搅拌1h。将得到的溶液用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物(63.3mg,61%),为白色固体。

[3417] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.55-8.52(t,J=5.4Hz,1H),8.00-7.88(m,6H),7.55-7.51(t,J=8.8Hz,2H),4.31-4.21(m,2H),3.73-3.71(m,1H),3.58-3.55(m,1H),2.21-2.14(m,2H)。

[3418] 实施例198：(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备。

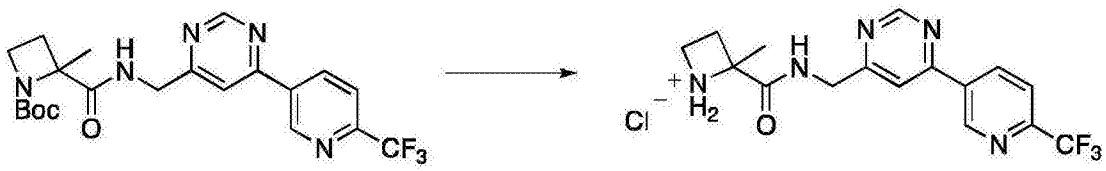
[3419] 步骤1:2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[3420] 

[3421] 将1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸(0.1g,0.51mmol),(6-(6-(三氟

甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺(0.13mg,0.51mmol),iPr2NEt(0.17mL,0.98mmol),PyAOP(0.29mg,0.54mmol)和4-DMAP(0.006mg,0.05mmol)在DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌3h。将混合物用饱和NaHCO3水溶液和盐水洗涤,并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机层干燥(Na2SO4)过滤,通过硅胶塞,用EtOAc洗涤,并浓缩以提供粗制2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,其无进一步纯化即用于下一步骤。

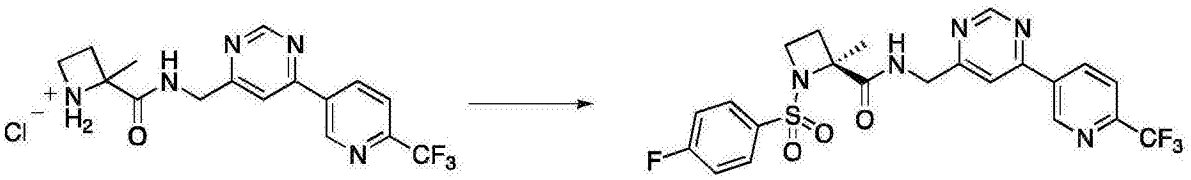
[3422] 步骤2:2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷鎓氯化物的制备

[3423] 

[3424] 向粗制2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.22g,0.49mmol)在CH2Cl2(2mL)中的溶液中加入二噁烷中的4N HCl(1mL,4mmol)并将混合物在室温搅拌3h。将混合物在减压下浓缩,提供2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷鎓氯化物,为粗制盐,其无进一步纯化即用于下一步骤。

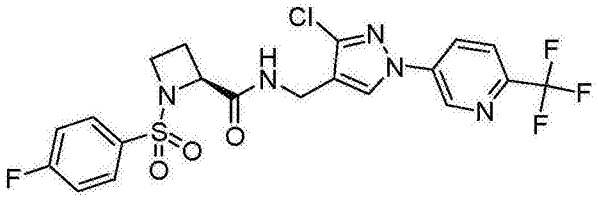
[3425] 步骤3:(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备

[3426]

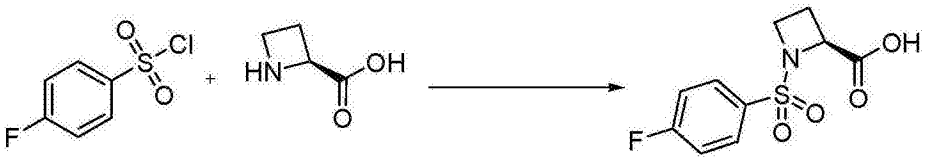


[3427] 将粗制2-甲基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基氨甲酰基)氮杂环丁烷鎓氯化物(0.085g,0.22mmol),4-氟苯-1-磺酰氯(0.047mg,0.24mmol),和Et3N(0.15mL,1.1mmol)在CH2Cl2(2mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释并用CH2Cl2(2x)萃取。将合并的有机层干燥(Na2SO4),过滤,并浓缩。将得到的残留物通过手性SFC纯化,提供标题化合物(22mg),为较慢洗脱的异构体:1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.48(d,J=1.9Hz,1H),9.32(d,J=1.2Hz,1H),8.79(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),8.74(t,J=5.9Hz,1H),8.18(d,J=0.9Hz,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),8.03-7.95(m,2H),7.54-7.43(m,2H),4.66(dd,J=17.4Hz,J=6.4Hz,1H),4.49(dd,J=17.4,J=5.4Hz,1H),3.97-3.86(m,1H),3.82-3.74(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.54(s,3H)。

[3428] 实施例199:(2S)-N-([3-氯-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备。

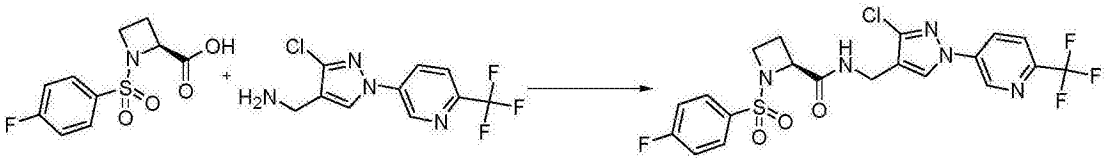
[3429] 

[3430] 步骤1：(2S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[3431] 

[3432] 在0℃将4-氟苯-1-磺酰氯(2.14g，11.00mmol，1.00当量)加入至(2S)-氮杂环丁烷-2-甲酸(1g，9.89mmol，1.10当量)在饱和氢氧化钠水溶液(6mL)/四氢呋喃(6mL)中的溶液中。将得到的混合物在室温搅拌18h。将混合物用乙醚萃取。将水溶液的pH值用2M氯化氢调节至3。将得到的混合物用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。这得到标题化合物(1.7g，60％)，为白色固体。

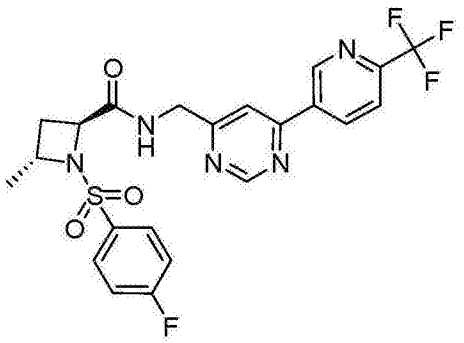
[3433] 步骤2：(2S)-N-([3-氯-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲基)-1-[(4-氟苯)磺酰基]氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备

[3434] 

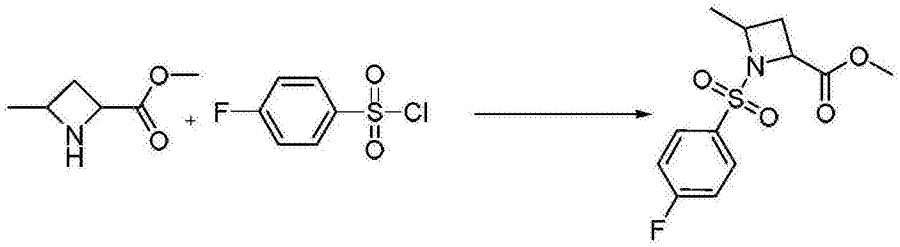
[3435] 将(2S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]氮杂环丁烷-2-甲酸(62mg，0.24mmol，1.20当量)，HATU(114mg，0.30mmol，1.50当量)，DIEA(77mg，0.60mmol，3.00当量)，和[3-氯-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]甲胺(55mg，0.20mmol，1.00当量)在N，N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在室温搅拌1h。将得到的溶液用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并在真空下浓缩。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC纯化，提供标题化合物(40.2mg，39％)，为白色固体。

[3436] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.21(s，1H)，8.67(s，1H)，8.56-8.53(m，1H)，8.44-8.41(m，1H)，8.09-8.07(d，J＝8.4Hz，1H)，7.98-7.93(m，2H)，7.55-7.49(m，2H)，4.31-4.22(m，3H)，3.73-3.70(m，1H)，3.61-3.52(m，1H)，2.27-2.11(m，2H)。

[3437] 实施例200：(2S，4R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备。

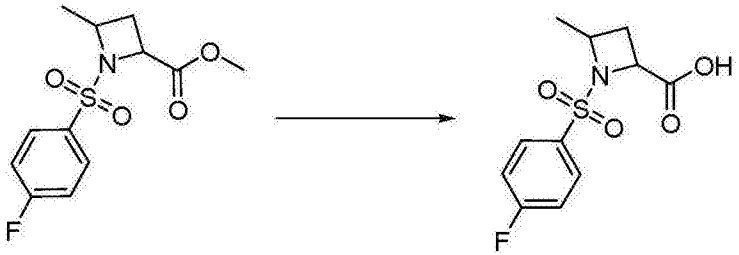
[3438] 

[3439] 步骤1：1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯的制备

[3440] 

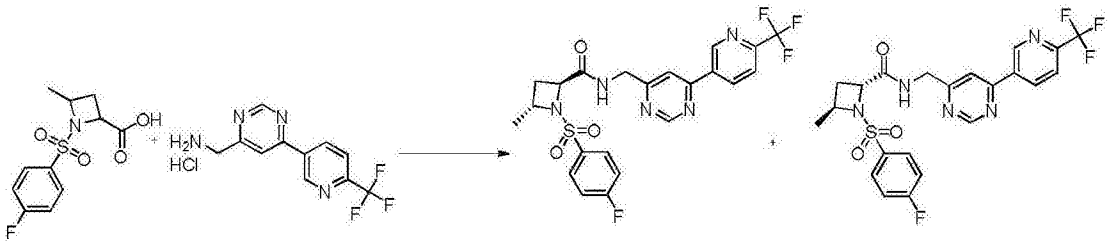
[3441] 在室温将4-氟苯-1-磺酰氯(312mg,1.60mmol,1.20当量)加入至4-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(400mg,3.10mmol,1.00当量),4-二甲基氨基吡啶(240mg,1.96mmol,0.70当量),和TEA(0.8mL,5.76mmol,4.00当量)在二氯甲烷(12mL)中的溶液中。将反应物在室温搅拌12h。将混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱,提供标题化合物(220mg,25%),为橙色油状物。

[3442] 步骤2:1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[3443] 

[3444] 将1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(180mg,0.63mmol,1.00当量)和LiOH(15mg,0.63mmol,1.00当量)在甲醇(15mL)/H_2O(1.5mL)中的混合物在室温搅拌12h。将混合物在真空下浓缩。将残留物溶解在水中。将溶液的pH值用1M氯化氢调节至3。将得到的混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。这得到标题化合物(0.12g,70%),为白色固体。

[3445] 步骤3:(2S,4R)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备

[3446] 

[3447] 将1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基氮杂环丁烷-2-甲酸(123mg,0.45mmol,1.00当量),[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺盐酸盐(198mg,0.68mmol,1.50当量),DIEA(290mg,2.24mmol,5.00当量),和HATU(259mg,0.68mmol,1.50当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残留物通过硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/石油醚(30:100)洗脱。将粗产物通过Chiral-Prep-HPLC纯化,提供标题化合物(96.9mg,42%),为白色固体。t_R=5.32min(Lux Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=80:20,1.0ml/min)。

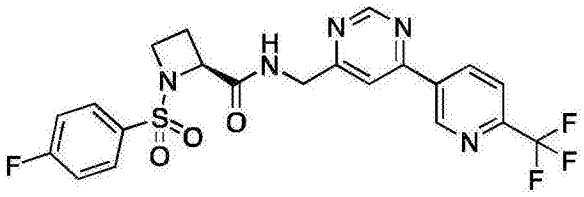
[3448] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.47(m,1H),9.31-9.30(m,1H),9.08-9.04(m,1H),8.79-8.76(m,1H),8.18(s,1H),8.10-8.07(m,1H),7.91-7.86(m,2H),7.43-7.38(m,2H),

4.77-4.72(m,1H),4.51-4.45(m,3H),2.37-2.31(m,1H),2.11-2.06(m,1H),1.28-1.26(m,3H)。

[3449] 并且还分离(2R,4S)-1-[(4-氟苯)磺酰基]-4-甲基-N-([6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(94.4mg,41%),为白色固体。t_R=6.48min(Lux Cellulose-4,0.46x5cm,3μm,Hex:EtOH=80:20,1.0ml/min)。

[3450] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.47(m,1H),9.31-9.30(m,1H),9.08-9.04(m,1H),8.79-8.76(m,1H),8.18(s,1H),8.10-8.07(m,1H),7.91-7.87(m,2H),7.44-7.38(m,2H),4.77-4.72(m,1H),4.57-4.43(m,3H),2.39-2.31(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.28-1.26(m,3H)。

[3451] 实施例201:(S)-1-(4-氟苯磺酰基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备。

[3452] 

[3453] 标题化合物的制备按照与实施例198相同的一般步骤。

[3454] LCMS:m/z=496(保留时间:4.78)

[3455] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.49(d,J=1.9Hz,1H),9.30(d,J=1.2Hz,1H),8.96(t,J=5.5Hz,1H),8.80(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),8.16(d,J=0.9Hz,1H),8.09(d,J=8.3Hz,1H),8.05-7.98(m,2H),7.56(t,J=8.8Hz,2H),4.56(ddd,J=40.0,17.3,6.0Hz,2H),4.42-4.35(m,1H),3.81-3.73(m,1H),3.59(dd,J=16.9,8.5Hz,1H),2.34-2.15(m,2H),LCMS(ESI)m/z:496[M+H]+

[3456] 表4:举例的化合物的MS数据

[3457]

实施例	LC/MS (ESI+)：m/z (M+H)
38	552.1
39	524.1
40	560.1
41	524.1
42	529.11
43	542.13
44	574.1
45	559.12
46	557.13
47	559.12
48	542.13
49	545.1
50	540.1
51	554.1
52	559.12
53	528.11
54	545.11
55	509.13
56	545.11

[3458]

57	542.12
58	547.1
59	527.12
60	543.09
61	674.2
62	562.2
63	509.2
64	525.2
65	563.1
66	567.1
67	528.11
68	545.11
69	545.1
70	551.1
71	552.1
72	527.12
73	528.11
74	550.16
75	526.12
76	542.1
77	542.1
78	551.1
79	552.1
80	536.14
81	527.12
82	528.11
83	672.13
84	561.07
85	560.11

[3459]

86	533.11
87	533.11
88	526.1
89	545.2
90	527.2
91	545.2
92	539.1
93	545.1
94	526.12
95	544.11
96	541.1
97	545.1
98	545.1
99	551.1
100	551.1
101	561.1
102	546.1
103	546.1
104	561.1
105	556.1
106	542.1
107	542.1
108	557.1
109	571.1
110	552.1
111	543.1
112	551.1
113	545.1
114	545.1

[3460]

115	545.1
116	556.1
117	563.1
118	557.1
119	545.1
120	545.1
121	577.1
122	545.1
123	522.1
124	572.1
125	560.1
126	559.1
127	558.1
128	519.1
129	509.1
130	601.1
131	527.1
132	547.1
133	541.2
134	545.1
135	545.1
136	528.1
137	549.1
138	541.1
139	544.1
140	545.1
141	545.1
142	542.1
143	527.2

[3461]

144	551.1
145	543.1
146	550.1
147	559.1
148	531.1
149	533.2
150	545.1
151	556.1
152	542.1
153	546.1
154	528.2
155	499.2
156	546.1
157	528.2
158	561.2
159	542.2
160	524.2
161	544.2
162	543.2
163	545.2
164	552.2
165	558.2
166	552.1
167	546.1
168	527.2
169	542.1
170	601.1
171	546.2
172	522.2

[3462]

173	550.2
174	550.2
175	550.2
176	546.2
177	543.2
178	542.2
179	556.2
180	546.2
181	539.2
182	539.2
183	539.2
184	562.1
185	572.1
186	524.1
187	559.2
188	558.2
189	553.1
190	618.1
191	542.1
192	562.1
193	542.1
194	538.5
195	528.5
196	558.1
197	517.1
198	510.2
199	518.1
200	510.
201	496

[3463] 举例的化合物的IC50确定。

[3464] 使用FLIPR Tetra仪器确定人和大鼠TRPA1通道上化合物的IC50s(有效浓度)。将

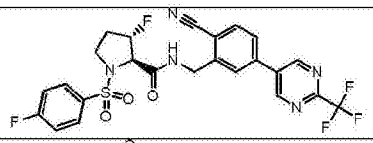
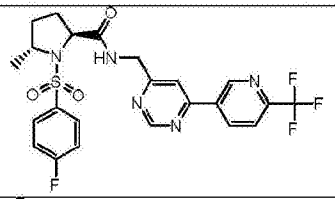
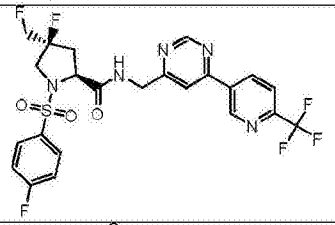
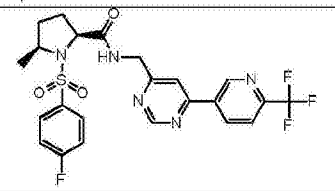
表达TRPA1的CHO细胞铺板于384-孔板中，在37C孵育过夜，并且在37℃加载BD钙指示剂染料1hr，接着在室温15分钟。测定缓冲液是Hank's平衡盐溶液(HBSS)，含有20mM HEPES(将pH重调至7.4)以及0.02%BSA。

[3465] 加载染料且平板冷却后，使用FLIPR Tetra将化合物加至细胞。然后将平板与化合物在室温孵育20分钟，之后加入激动剂。这步孵育后，将～EC80浓度的肉桂醛(对于人TRPA1为75uM并且对于大鼠TRPA1尾45uM)加入以激活通道并且测量肉桂醛诱导的钙内流的阻断。

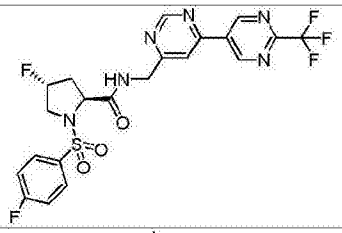
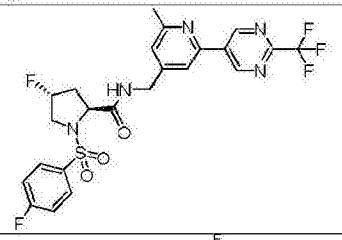
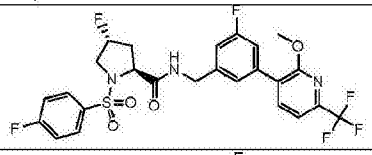
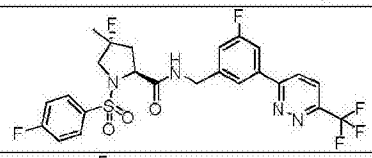
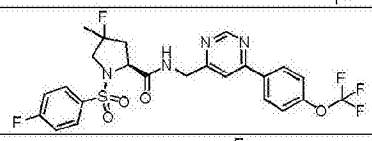
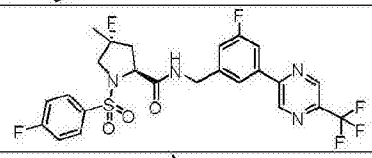
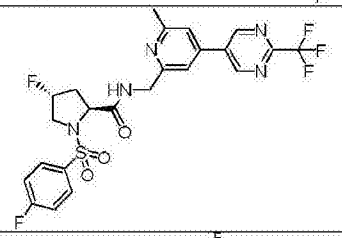
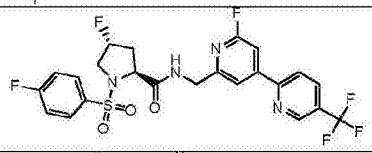
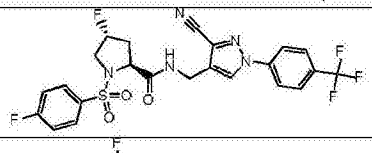
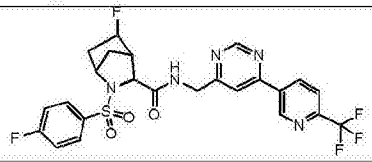
[3466] 将IC50与标准Hill函数拟合，保持Hill系数(n)固定于1.5。固定Hill系数通常将减少IC50测定的变异性。单个检查IC_{50}以保证在确认结果之前正确设置最小(MIN)和最大(MAX)点。式I和II的代表性化合物的数据提供在下表5中。

[3467] 表5:举例的化合物的IC50测定。

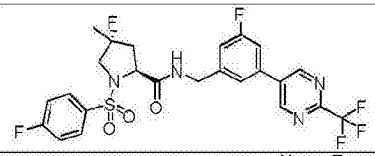
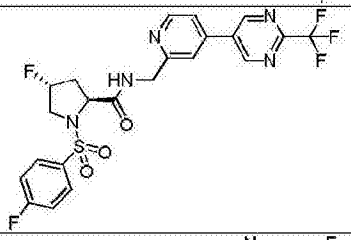
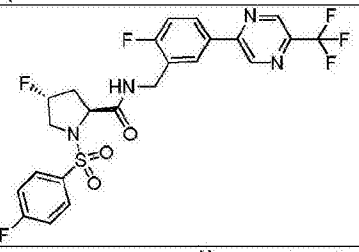
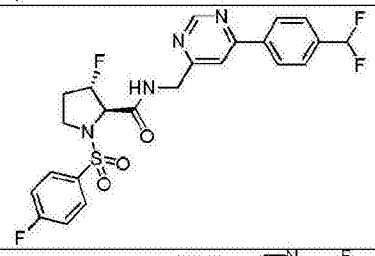
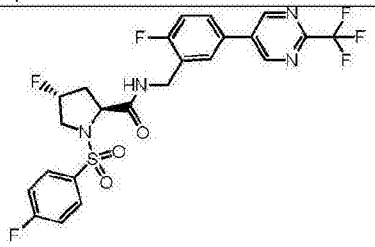
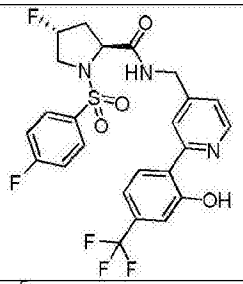
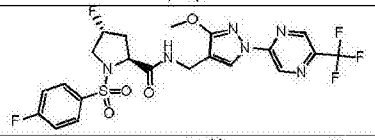
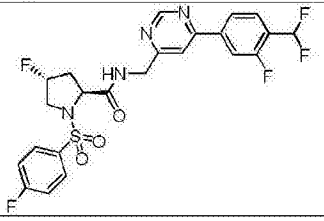
[3468]

实施例编号	结构	hTRPA1 AUC IC_{50} (μM)
38		0.014
39		0.045
40		0.291
41		0.005

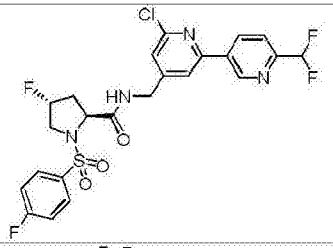
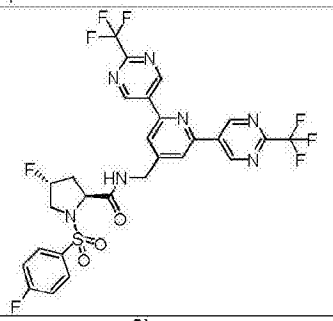
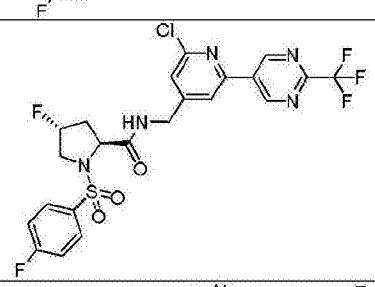
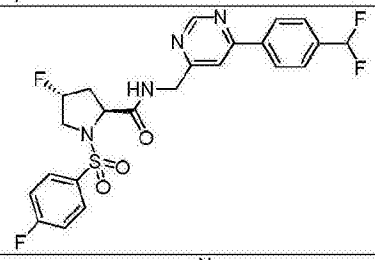
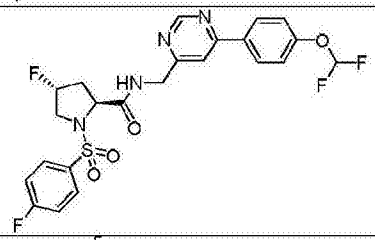
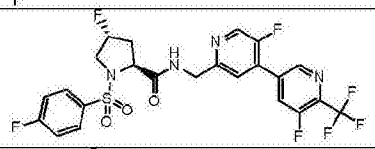
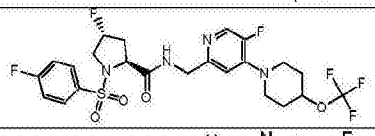
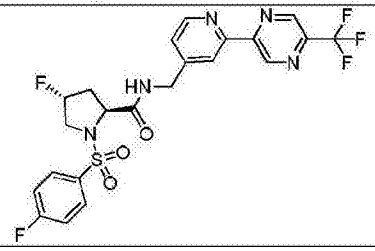
[3469]

42		0.251
43		0.047
44		0.048
45		0.024
46		0.020
47		0.011
48		0.152
49		0.009
50		0.060
51		0.052

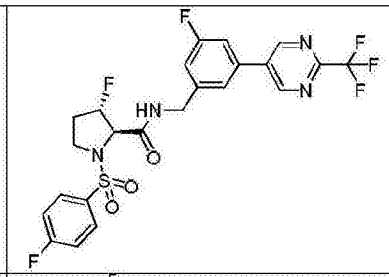
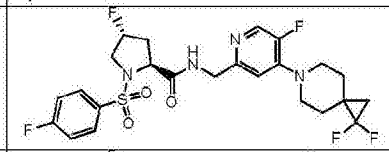
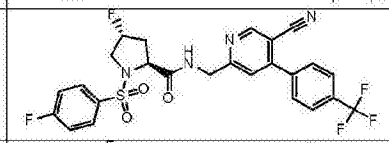
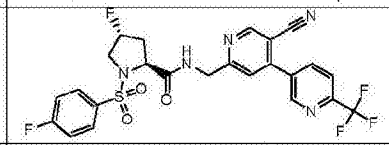
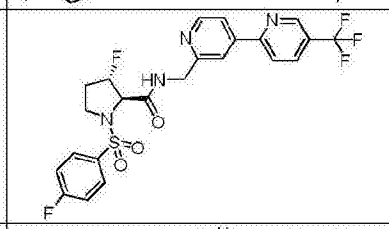
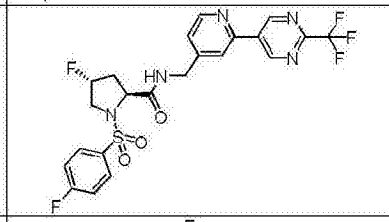
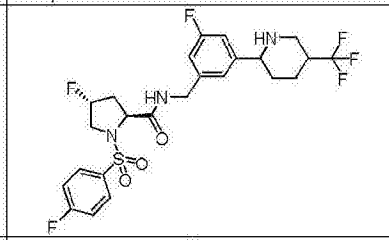
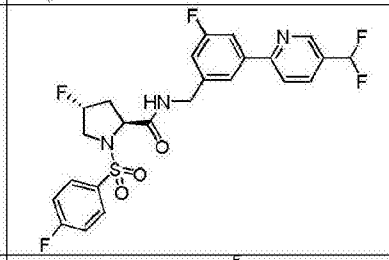
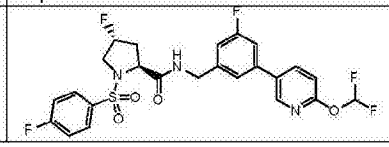
[3470]

52		0.016
53		0.411
54		0.013
55		0.033
56		0.011
57		0.005
58		0.014
59		0.029

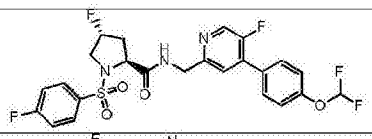
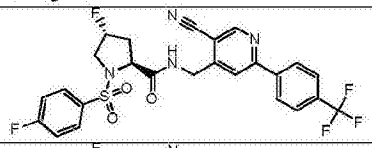
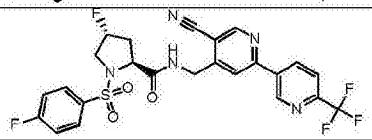
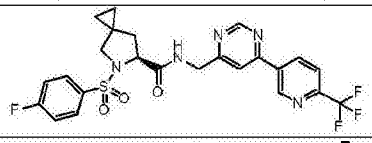
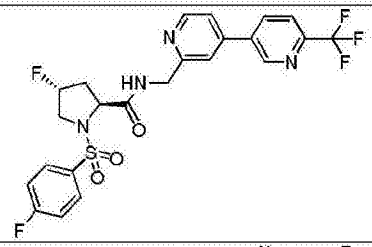
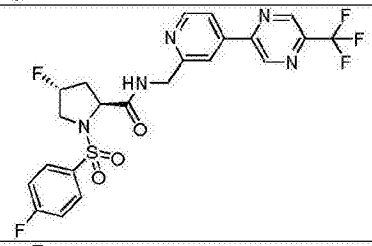
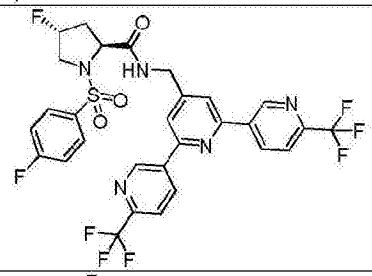
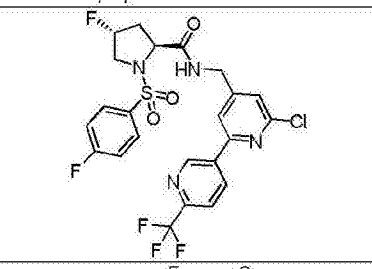
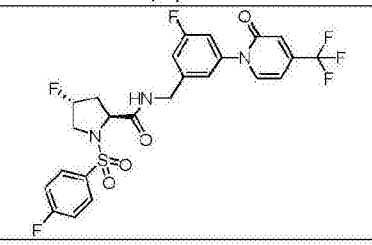
[3471]

60		0.055
61		0.071
62		0.014
63		0.318
64		0.041
65		0.040
66		0.022
67		0.290

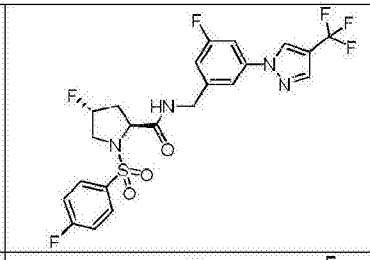
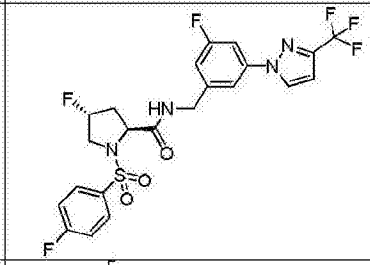
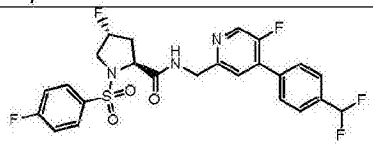
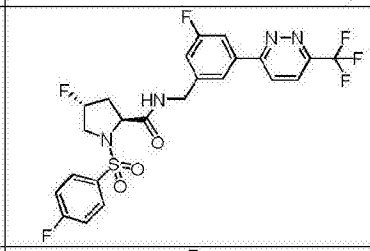
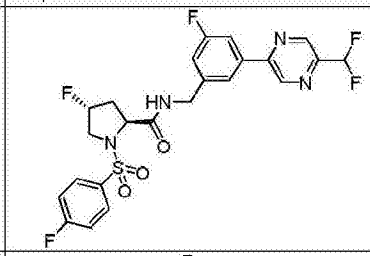
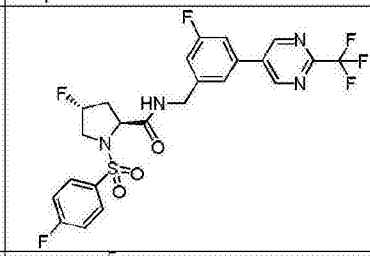
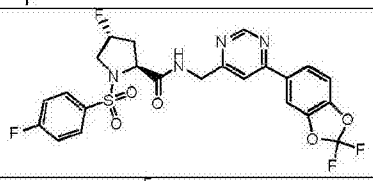
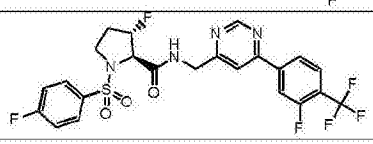
[3472]

68		0.007
69		0.014
70		0.023
71		0.176
72		0.007
73		0.129
74		0.192
75		0.031
76		0.039

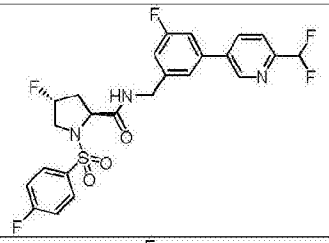
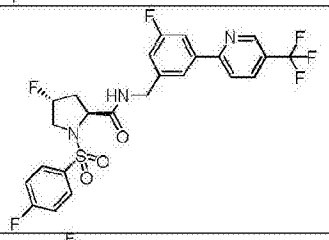
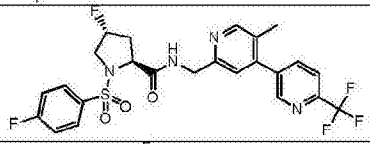
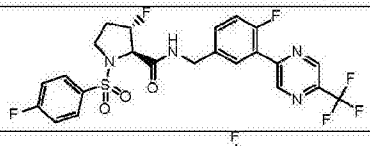
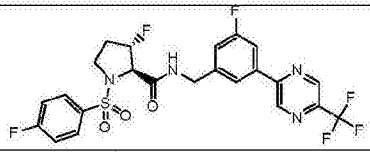
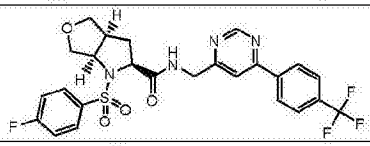
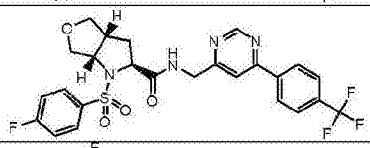
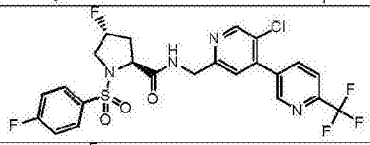
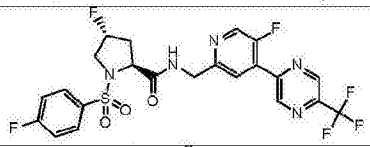
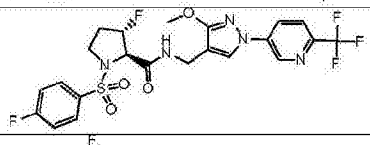
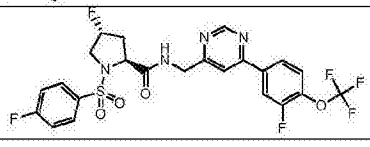
[3473]

77		0.053
78		0.007
79		0.009
80		0.044
81		0.187
82		0.189
83		0.0546
84		0.014
85		0.771

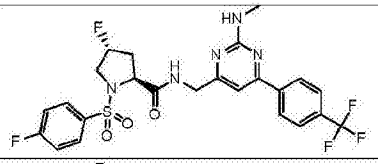
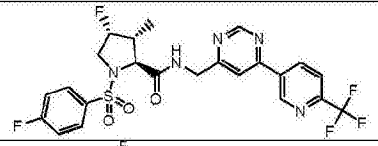
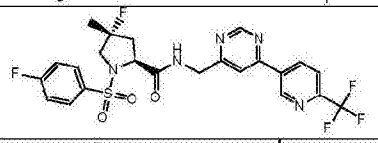
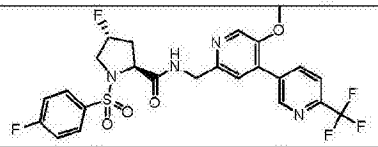
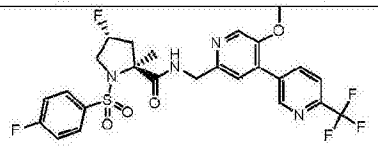
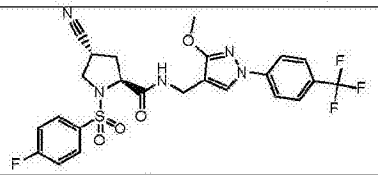
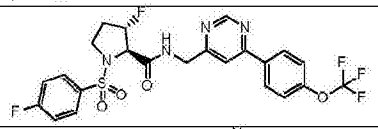
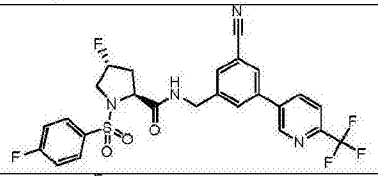
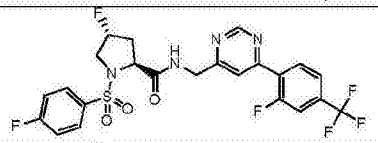
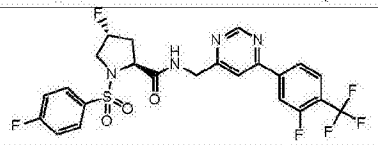
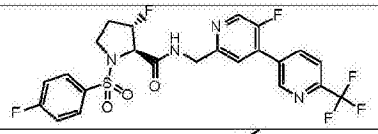
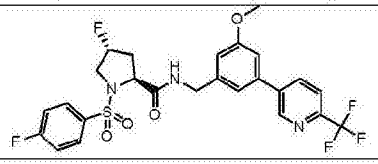
[3474]

86		0.119
87		0.103
88		0.041
89		0.020
90		0.062
91		0.014
92		0.087
93		0.014

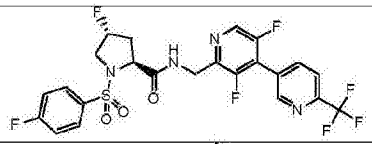
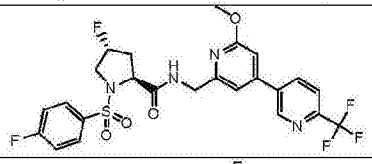
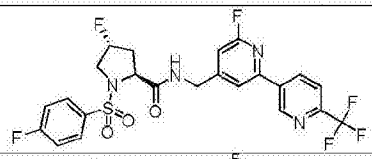
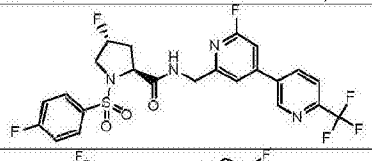
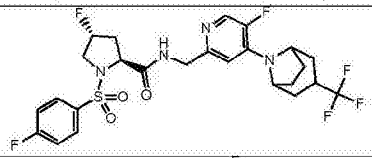
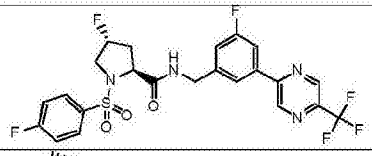
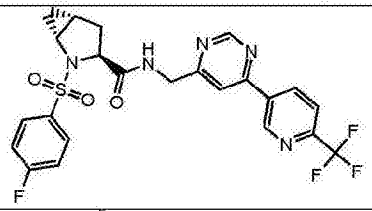
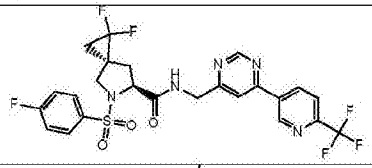
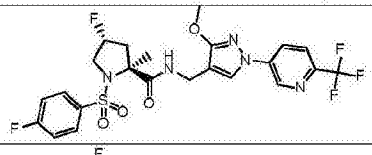
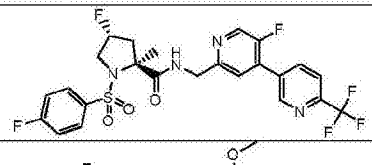
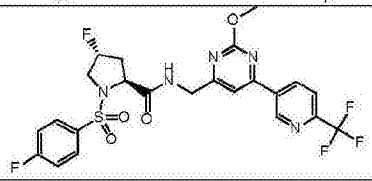
[3475]

94		0.029
95		0.012
96		0.162
97		0.024
98		0.004
99		0.428
100		0.449
101		0.033
102		0.066
103		0.026
104		0.072

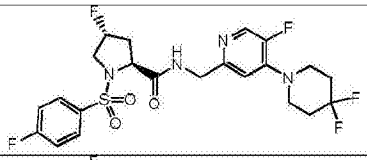
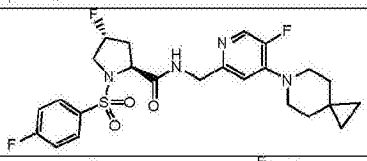
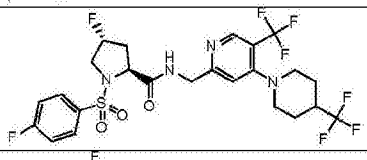
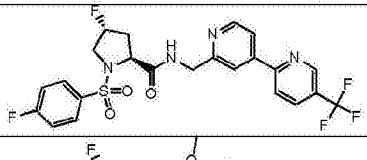
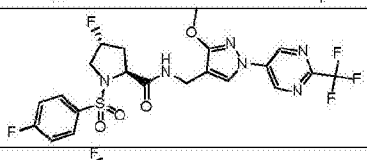
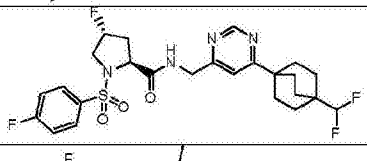
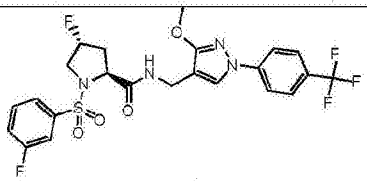
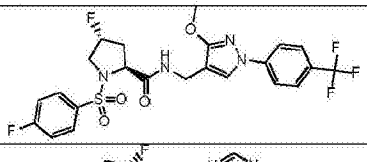
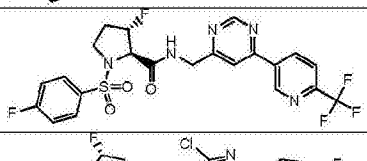
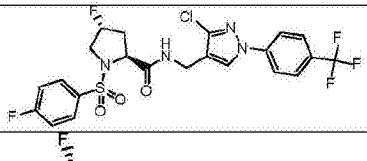
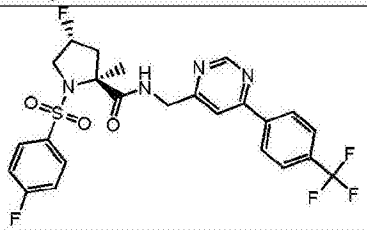
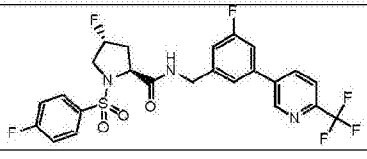
[3476]

105		0.128
106		0.28
107		0.090
108		0.256
109		0.164
110		0.165
111		0.007
112		0.048
113		0.161
114		0.026
115		0.013
116		0.047

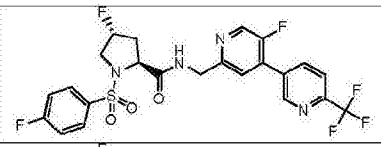
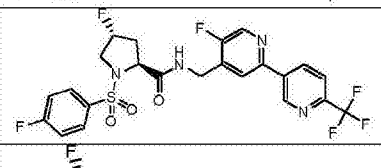
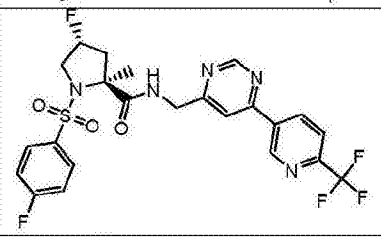
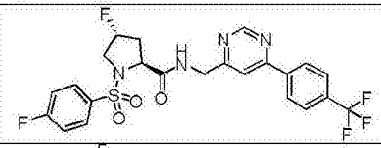
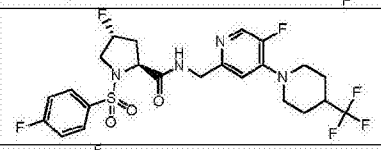
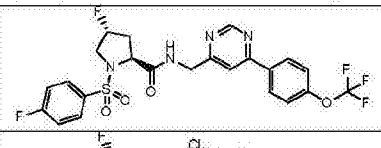
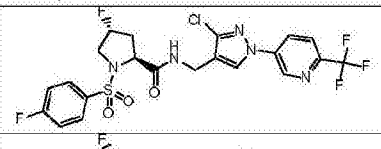
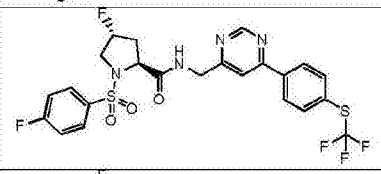
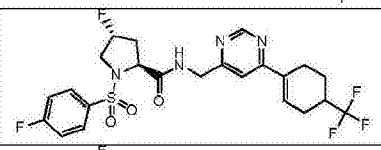
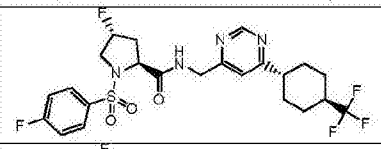
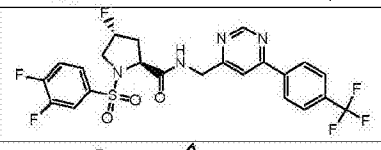
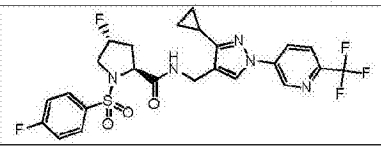
[3477]

117		0.224
118		0.037
119		0.052
120		0.049
121		0.741
122		0.014
123		0.156
124		0.113
125		0.009
126		0.025
127		0.097

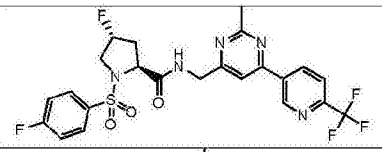
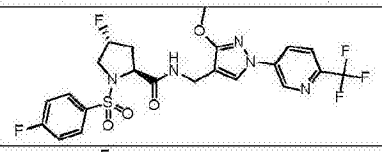
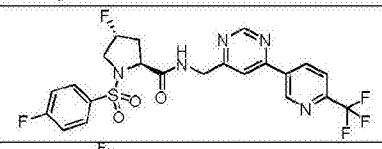
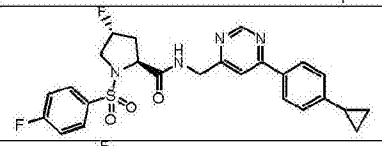
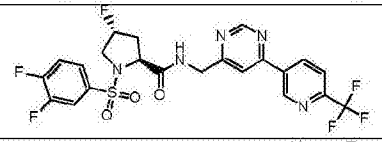
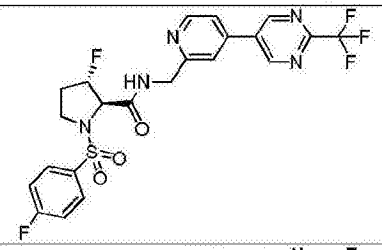
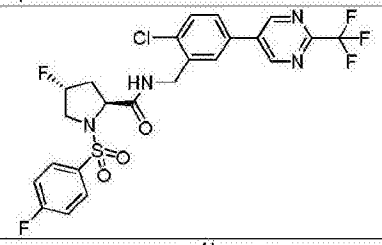
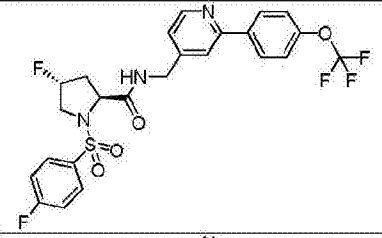
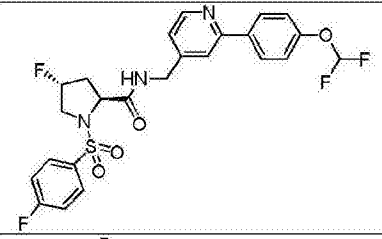
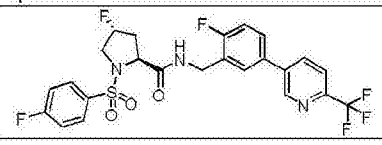
[3478]

128		0.404
129		0.099
130		0.052
131		0.102
132		0.126
133		0.059
134		0.023
135		0.011
136		0.021
137		0.078
138		0.025
139		0.016

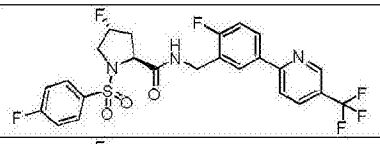
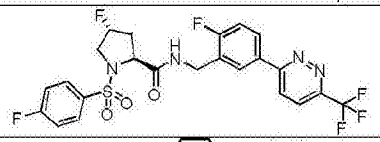
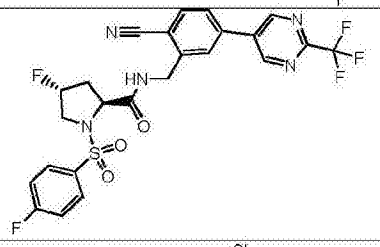
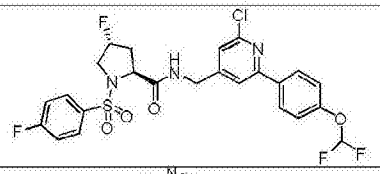
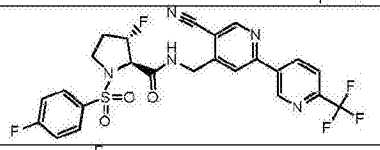
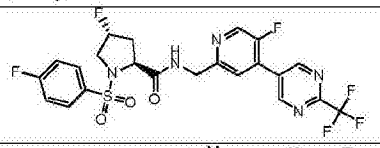
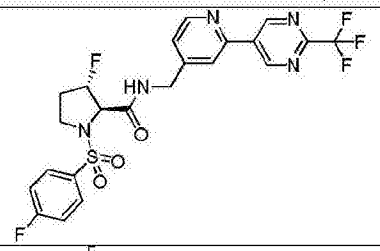
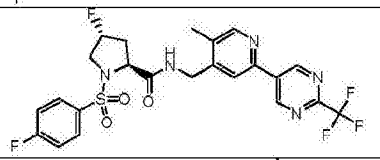
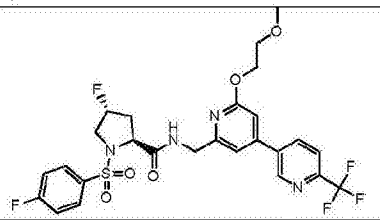
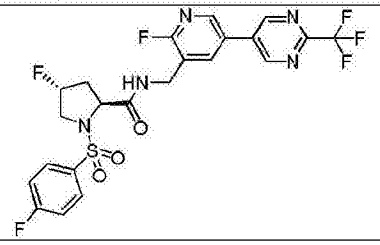
[3479]

140		0.020
141		0.068
142		0.092
143		0.015
144		0.056
145		0.021
146		0.078
147		0.049
148		0.046
149		0.034
150		0.046
151		0.161

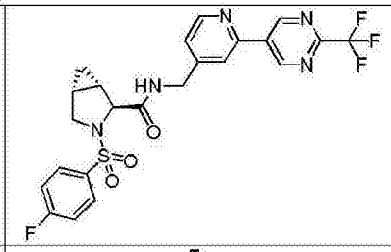
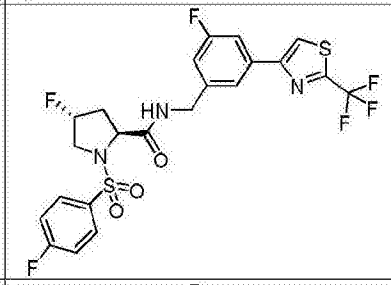
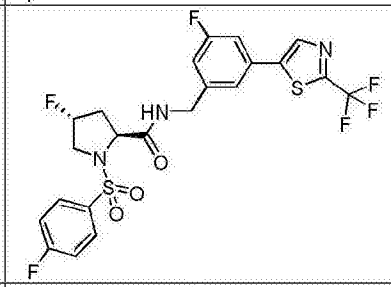
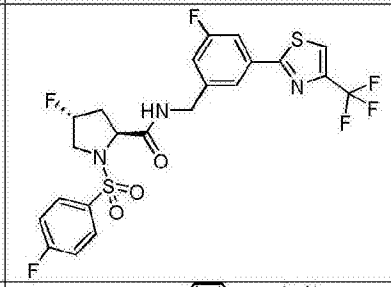
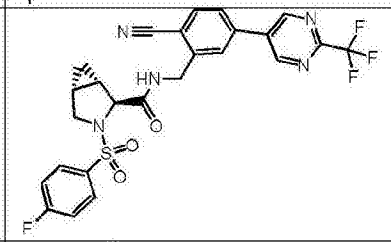
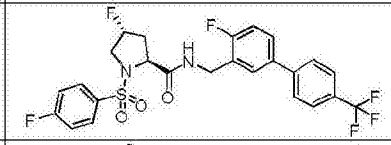
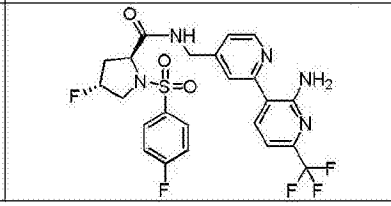
[3480]

152		0.163
153		0.068
154		0.097
155		0.134
156		0.109
157		0.103
158		0.004
159		0.018
160		0.086
161		0.009

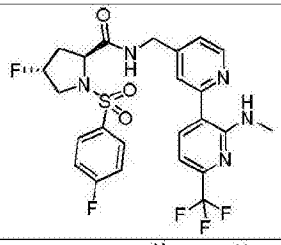
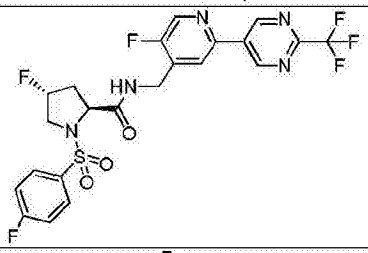
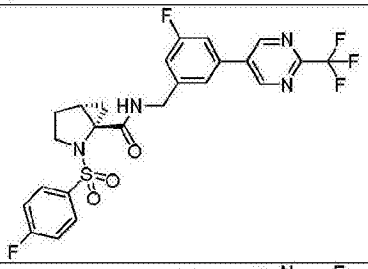
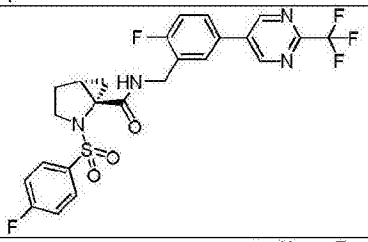
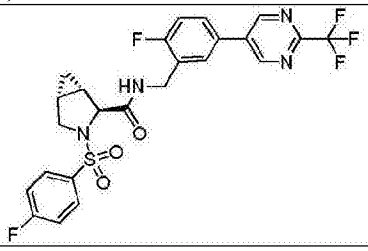
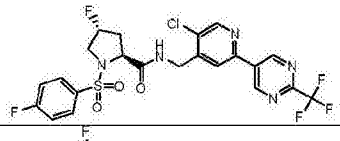
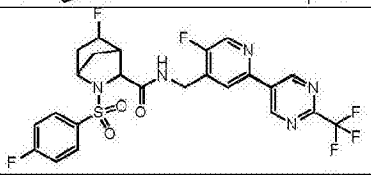
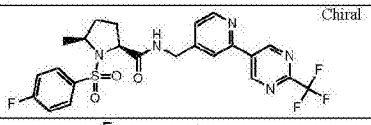
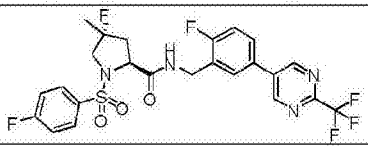
[3481]

162		0.011
163		0.043
164		0.032
165		0.066
166		0.013
167		0.038
168		0.075
169		0.116
170		0.089
171		0.211

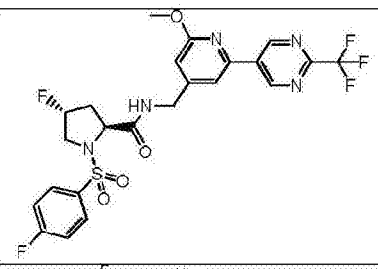
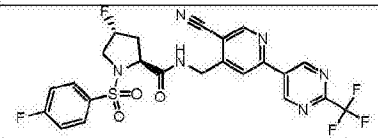
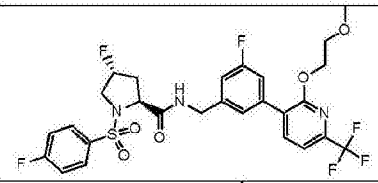
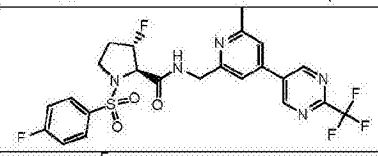
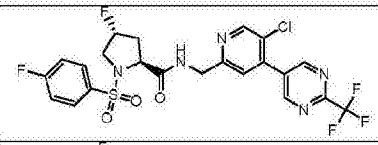
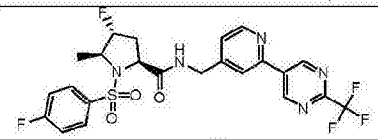
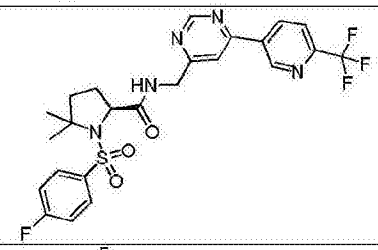
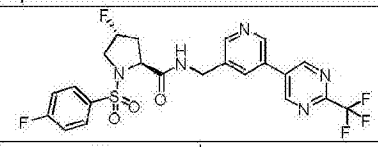
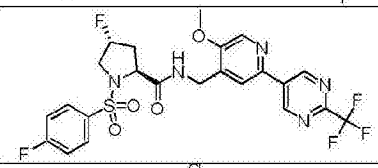
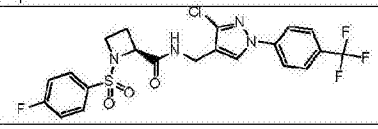
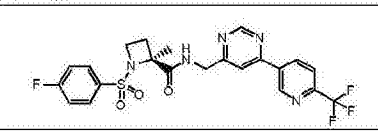
[3482]

172		0.038
173		0.111
174		0.012
175		0.086
176		0.008
177		0.005
178		0.175

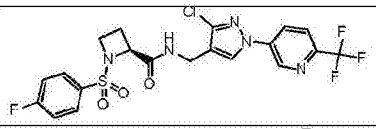
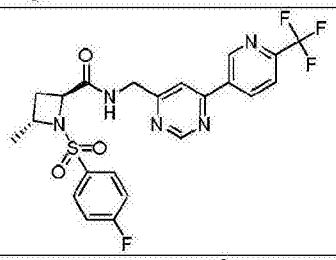
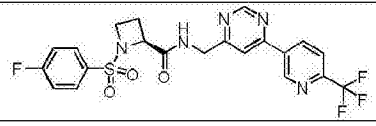
[3483]

179		0.062
180		0.026
181		0.010
182		0.021
183		0.003
184		0.010
185		0.155
186		0.004
187		0.006

[3484]

188		0.008
189		0.055
190		0.052
191		0.027
192		0.042
193		0.015
194		0.381
195		0.795
196		0.134
197		0.015
198		0.059

[3485]

199		0.138
200		0.333
201		0.268

[3486] 要理解，本发明不限于上述的本发明的特定实施方案，因为可以进行所述特定实施方案的变化形式并且仍然落在所附权利要求的范围内。本文引用和依赖的所有文献明确通过参考并入。