(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546580 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380048177.6
(22)申请日 2023.04.21
(30)优先权数据
63/333,881 2022.04.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/019478 2023.04.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/205468 EN 2023.10.26
(71)申请人 沃泰克斯药物股份有限公司
地址 美国
(72)发明人 M·T·米勒 D·J·赫雷 T·D·纽伯特 V·阿鲁姆盖姆 S·S·哈蒂达鲁哈 J·麦卡特内 周竞兰 J·周 R·M·德莫雷特 S·G·格希尔麦 R·A·瓦里乌林 A·F·金兹勒 D·R·斯洛舍维尔 K·阿尔特格特斯 E·M·拜克 J·J·B·牧伊 M·A·赖特 R·M·A·科内格特尔 E·I·查迪克 J·L·潘德 R·雅克 J·多德 I·辛普森
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王贵杰
(51)Int.Cl.
C07D 213/80(2006.01)
A61P 9/06(2006.01)
A61P 25/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
C07D 213/71(2006.01)
C07D 213/85(2006.01)
C07D 213/69(2006.01)
C07D 213/68(2006.01)
C07D 213/74(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
C07D 491/048(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/498(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)

权利要求书12页 说明书270页

(54)发明名称

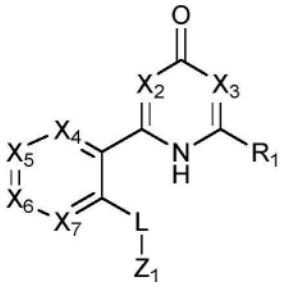
用于治疗疼痛的杂芳基化合物

(57)摘要

提供了可用作钠通道抑制剂的化合物和其药学上可接受的盐。还提供了包含所述化合物或所述药学上可接受的盐的药物组合物以及使用所述化合物、所述药学上可接受的盐和所述药物组合物治疗各种病症,包括疼痛的方法。

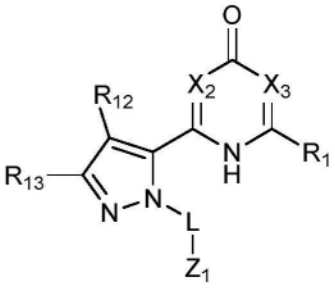
CN 119546580 A

1.一种式(I)或(II)化合物



I

或



II

；

或其药学上可接受的盐,其中：

L为O、单键、-O-C(R)$_2$-、-C(R)$_2$-或-C(R)$_2$-O-；

X_2为N或CR_2；

X_3为N或CR_3；

X_4为N或CR_4；

X_5为N或CR_5；

X_6为N或CR_6；

X_7为N或CR_7；

每个R独立地为H或C_1-C_6烷基；

R_1、R_2和R_3定义如下：

(i)R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9或CH(OH)$(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$;并且

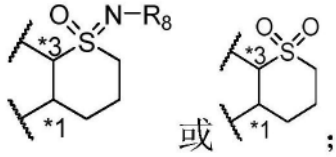
R_2和R_3各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、C(O)NR_8R_9、CH(OR_8)-C(O)NR_8R_9、C(O)OR_8、CHR_8-C(O)OR_9、CH(OR_8)-C(O)OR_9、CH(OH)$(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被C(O)$OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、S(O)$R_8$、C(O)C(O)$NR_8R_9$、

CHR_8-C(O)NR_8R_9、C(O)R_{10}、S(=O)(=NR^8)R^9、S(O)$_2NR_8R_9$、3-7

元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代;或者

(ii)R_2为H;并且

R_1和R_3与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：



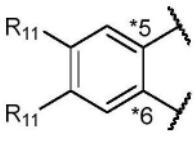
或

；

R_4、R_5、R_6和R_7定义如下：

(i)R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基；

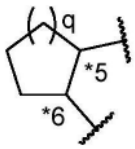
(ii)R_4和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基;并且R_5和R_6与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



或

;

(iii)R_4和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基;并且R_5和R_6与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



;

每个R_8和R_9独立地为H或C_1-C_6烷基;

每个R_{10}独立地为C_1-C_4烷基;

每个R_{11}独立地为H、卤代、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基;

R_{12}和R_{13}各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基;

Z_1为3-10元环烷基、3-10元环烯基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-10元环烷基、3-10元环烯基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代;

m、n和p各自独立地为0或1;并且

q为1、2或3;

其中当X_3为CR_3,并且R_3为$C(O)OR_8$时,则:

L为O,或者

L为键,并且X_5为N,或者

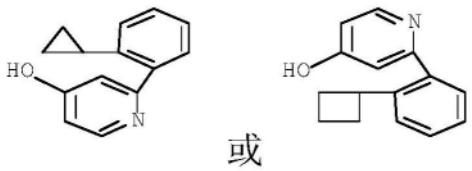
L为键,并且X_7为N;

其中当X_2或X_3为N时,则:

L为O,并且Z_1为苯基,其中所述苯基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代,或者

L为单键,并且Z_1为4-10元杂环基,其中所述4-10元杂环基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代;并且

其中所述式(I)化合物不是:



或 。

2.根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9或$CH(OH)(CH_2)_m$

$(CHOH)_n(CH_2)_pH$;并且

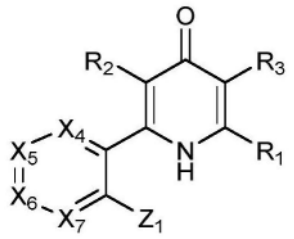
R_2和R_3各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、$C(O)NR_8R_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)OR_8$、CHR_8-$C(O)OR_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、$S(O)R_8$、$C(O)C(O)NR_8R_9$、$CHR_8$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)R_{10}$、$S(=O)(=NR^8)R^9$、$S(O)_2NR_8R_9$、3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和$C(O)NR_8R_9$的取代基取代。

3.根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9或$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$;并且

R_2和R_3各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、$C(O)NR_8R_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)OR_8$、CHR_8-$C(O)OR_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、$S(O)R_8$、$C(O)C(O)NR_8R_9$、$CHR_8$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)R_{10}$、$S(=O)(=NR^8)R^9$或$S(O)_2NR_8R_9$。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物,其中所述化合物具有式(I-A)



I-A ;

或其药学上可接受的盐,其中:

R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH或NR_8R_9;

R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基;并且

Z_1为5-10元环烷基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述5-10元环烷基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自CH_2OH、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_4、X_5、X_6或X_7中的至少一个为N。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_5为N。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1为C_1-C_6烷基。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2和R_3各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷

氧基、C(O)OR_8、S(=O)(=NH)CH_3、S(O)R_8、C(O)R_{10}或S(O)$_2NR_8R_9$。

9.根据权利要求2至8中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6卤代烷基或被1-4个卤代取代的C_3-C_6环烷基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中Z_1为任选地被1-4个选自CH_2OH、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的5-10元环烷基。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_1为C_1-C_6烷基;

R_2和R_3各自独立地为C_1-C_6烷基或C(O)OR_8;

X_5为N;

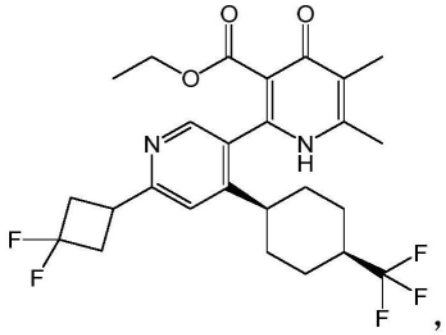
R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H或被1-2个卤代取代的C_3-C_6环烷基;并且

Z_1为被C_1-C_6卤代烷基取代的5-10元环烷基。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_8为C_1-C_6烷基。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_4为CR_4,并且X_7为CR_7。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的式(I)化合物,其中所述化合物为



,

或其药学上可接受的盐。

15.根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

L为O;

X_2为CR_2;

X_3为CR_3;并且

R_1为C_1-C_6烷基。

16.根据权利要求1、2、3和15中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

L为O;并且

Z_1为苯基,其中所述苯基可为未经取代的或可被1-4个选自CH_2OH、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

17.根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

L为-O-C(R)$_2$-或-C(R)$_2$-O-;

X_2为CR_2;

X_3为CR_3;并且

Z_1为3元环烷基或4-10元环烷基,其中所述3元环烷基被1-2个选自卤代、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代,并且所述4-10元环烷基可为未经取代的或可被1-4个选自CH_2OH、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

18.根据权利要求1、2、3和15至17中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

X_2为CR_2;

X_3为CR_3;并且

R_2和R_3各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、$C(O)OR_8$、$S(=O)(=NH)CH_3$、$S(O)R_8$、$C(O)R_{10}$或$S(O)_2NR_8R_9$。

19.根据权利要求1、2、3和15至18中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2和R_3各自独立地为H、卤代、$C(O)OR_8$、$S(=O)(=NH)CH_3$、$S(O)R_8$或$S(O)_2NR_8R_9$。

20.根据权利要求1、2、3、15和17至19中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中Z_1为被1-3个选自CH_2OH、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的苯基。

21.根据权利要求1、2、3和15至20中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

X_2为CR_2;

X_3为CR_3;

X_4为CR_4;

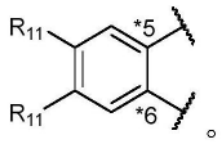
X_5为CR_5;

X_6为CR_6;并且

X_7为CR_7。

22.根据权利要求21所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

23.根据权利要求21所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_5和R_6与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



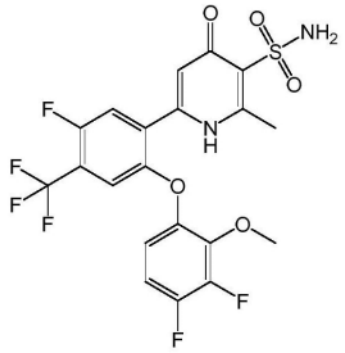
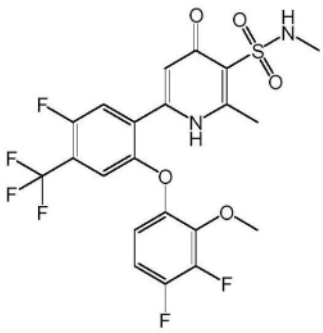
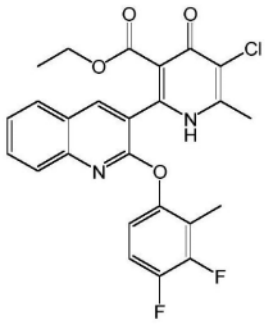
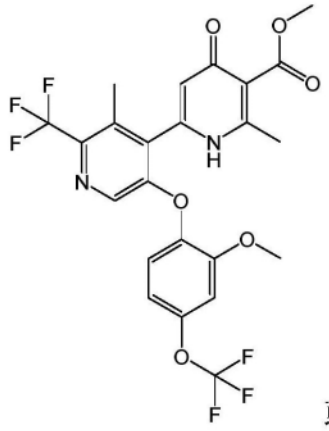
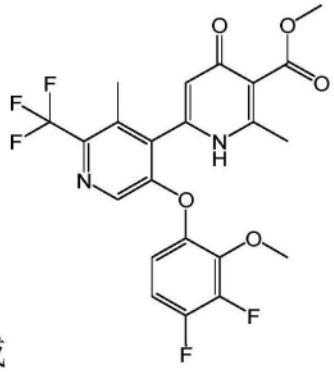
。

24.根据权利要求23所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R_{11}独立地为H或卤代。

25.根据权利要求1、2、3和15至20中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_7为N。

26.根据权利要求1、2、3和15至20中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_6为N。

27.根据权利要求1、2、3、15、16和18至20中任一项所述的式(I)化合物,其中所述化合物为


、

、

、

或

，

或其药学上可接受的盐。

28.根据权利要求1至3中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

L为单键;

X_2为CR_2;

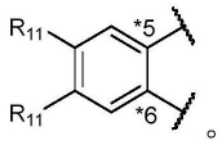
X_3为CR_3;并且

Z_1为4-10元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述4-10元杂环基或5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

29.根据权利要求28所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

Z_1为7元杂环基,其中所述7元杂环基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

30.根据权利要求29所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_5为CR_5;X_6为CR_6;并且R_5和R_6与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:


。

31.根据权利要求30所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R_{11}独立地为H或卤代。

32.根据权利要求29至31中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_2为CR_2;X_3为CR_3;并且

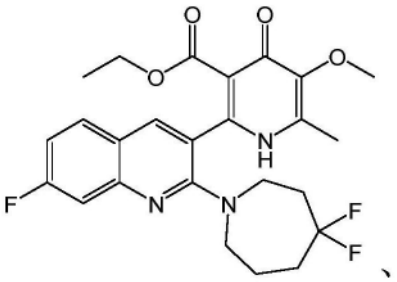
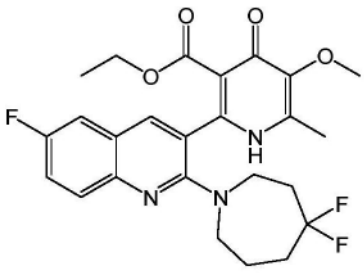
R_2和R_3各自独立地为H、C_1-C_6烷氧基或C(O)OR_8。

33.根据权利要求32所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2和R_3各自独立地为C_1-C_6烷氧基或C(O)OR_8。

34.根据权利要求28至33中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1为C_1-C_6烷基。

35.根据权利要求1、2、3和27至34中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中Z_1为任选地被卤代取代的氮杂环庚烷基。

36.根据权利要求1、2、3和28至35中任一项所述的式(I)化合物,其中所述化合物为


、


或其药学上可接受的盐。

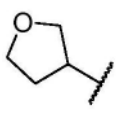
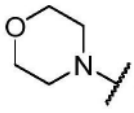
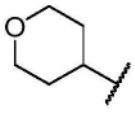
37.根据权利要求1至7、9、10、12、13、15至17、20至26、28至31、34和35中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_2为3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代;并且

R_3为H、卤代、CN、OH、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、C(O)NR_8R_9、CH(OR_8)-C(O)NR_8R_9、C(O)OR_8、CHR_8-C(O)OR_9、CH(OR_8)-C(O)OR_9、CH(OH)$(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被C(O)$OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、S(O)$R_8$、C(O)C(O)$NR_8R_9$、$CHR_8$-C(O)$NR_8R_9$、C(O)$R_{10}$、S(=O)(=$NR^8$)$R^9$或$S(O)_2NR_8R_9$。

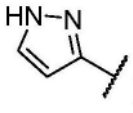
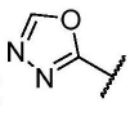
38.根据权利要求37所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2为4-7元杂环基,其中所述杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。

39.根据权利要求38所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2为

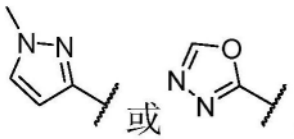

、

或

。

40.根据权利要求37所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2为5-6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。

41.根据权利要求40所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中所述杂芳基为


或

,其中所述杂芳基任选地被1-4个C_1-C_6烷基取代基取代。

42.根据权利要求40所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2为


或

。

43.根据权利要求37至42中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3为H或C_1-C_6烷基。

44.根据权利要求1至7、9、10、12、13、15至17、20至26、28至31、34和35中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_2为H、卤代、CN、OH、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、C(O)NR_8R_9、CH(OR_8)-C(O)NR_8R_9、C(O)OR_8、CHR_8-C(O)OR_9、CH(OR_8)-C(O)OR_9、CH(OH)$(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被C(O)$OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、S(O)$R_8$、C(O)C(O)$NR_8R_9$、$CHR_8$-C(O)$NR_8R_9$、C(O)$R_{10}$、S(=O)(=$NR^8$)$R^9$或S(O)$_2NR_8R_9$;并且

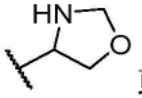
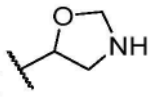
R_3为3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。

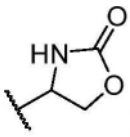
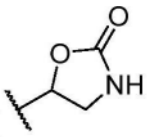
45.根据权利要求44所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2为H或C(O)OR_8,其中R_8为C_1-C_6烷基。

46.根据权利要求44或权利要求45所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3为3-7元环烷基,其中所述环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。

47.根据权利要求46所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3为 。

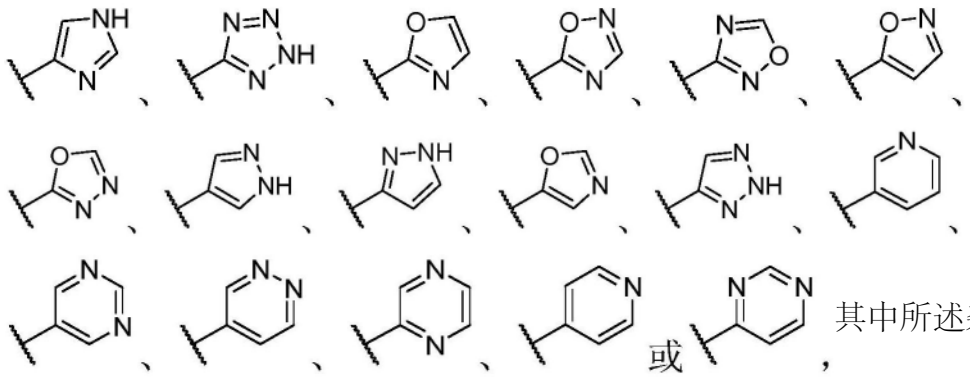
48.根据权利要求44或权利要求45所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3为4-7元杂环基,其中所述杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。

49.根据权利要求48所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中所述杂环基为 
或

,其中所述杂环基被一个氧代取代基取代。

50.根据权利要求48所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3为 
或

。

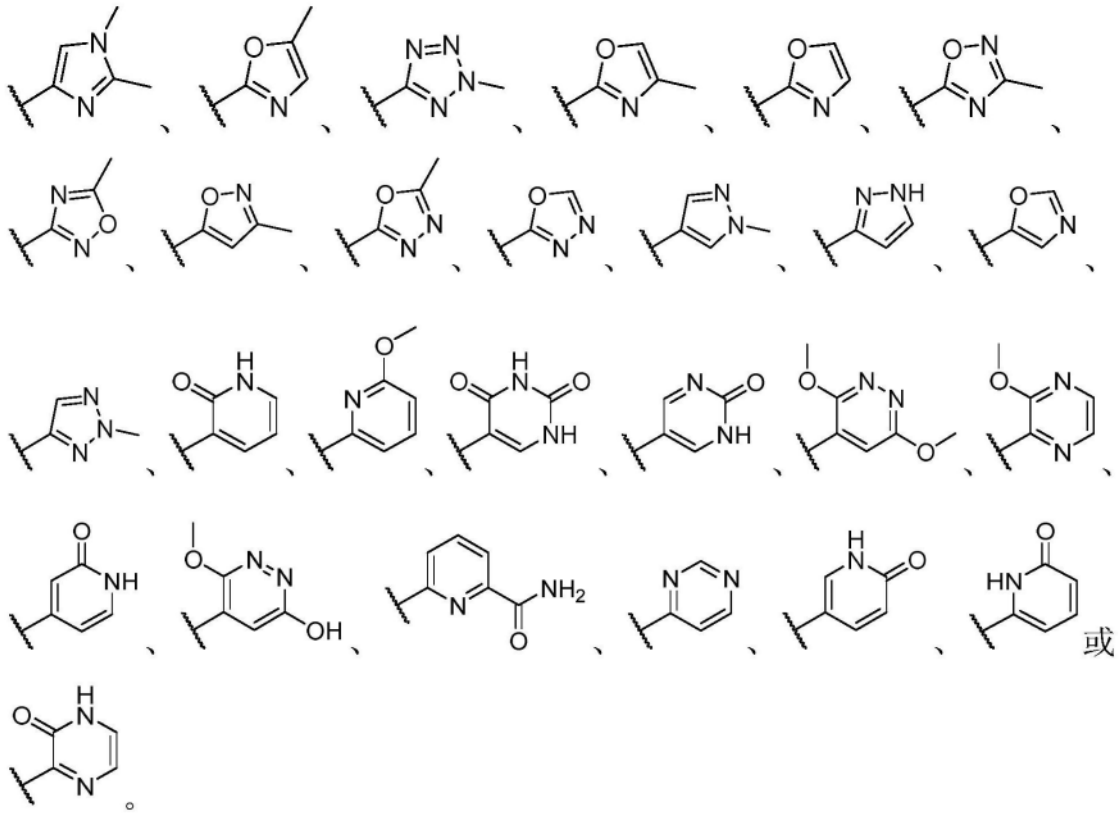
51.根据权利要求44或权利要求45所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3为5-6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。

52.根据权利要求51所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中所述杂芳基为



其中所述杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和$C(O)NR_8R_9$的取代基取代。

53.根据权利要求51所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3为



54.根据权利要求1所述的式(II)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

L为单键;

X_2为CH;

X_3为CR_3;

R_1为C_1-C_6烷基;

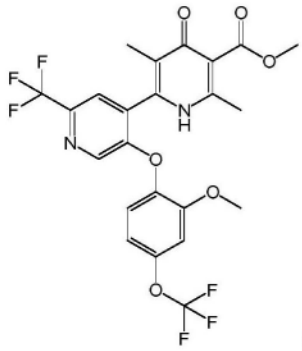
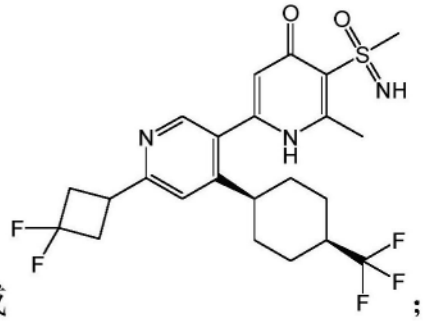
R_3为5-6元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1-4个C_1-C_6烷基取代基取代;

R_4和R_5各自独立地为C_1-C_6烷基;并且

Z_1为3-10元环烷基,其中所述3-10元环烷基可为未经取代的或可被1-4个C_1-C_6烷基取代基取代。

55.一种选自表A的化合物或其药学上可接受的盐。

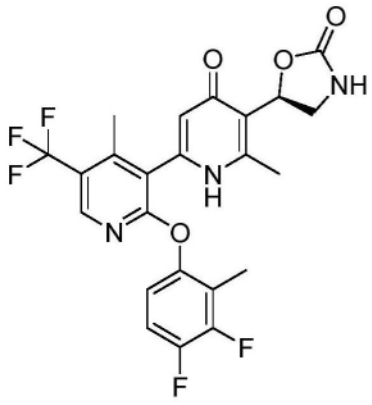
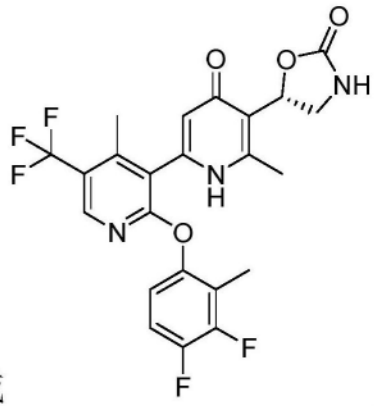
56.根据权利要求55所述的化合物,其中所述化合物为


；或

；

或其药学上可接受的盐。

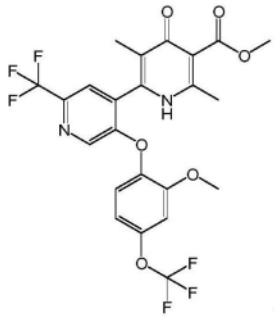
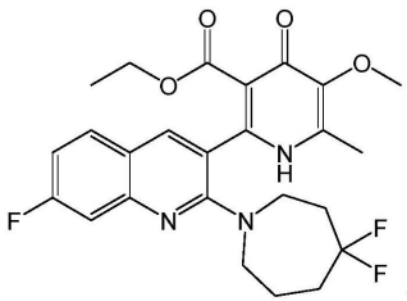
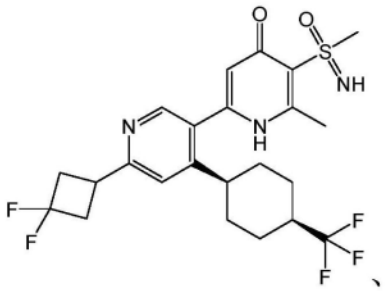
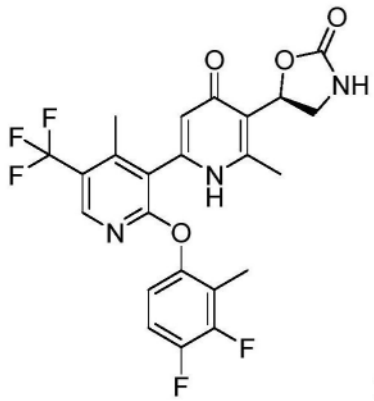
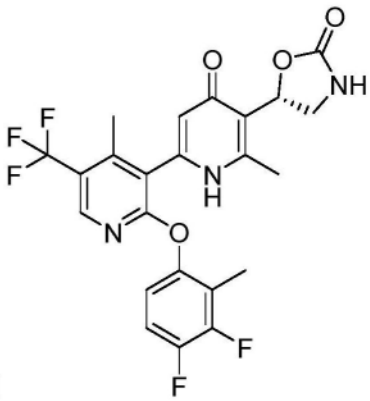
57.一种选自表B的化合物或其药学上可接受的盐。

58.根据权利要求57所述的化合物,其中所述化合物为


；或

；

或其药学上可接受的盐。

59.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自


、

、

、

和

，

或其药学上可接受的盐。

60.根据权利要求1至59中任一项所述的化合物,其呈非盐形式。

61.一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求60所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

62.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求60所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

63.一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据权利要求60所述的化合物或根据权利要求61或62所述的药物组合物。

64.根据权利要求63所述的方法,其中所述电压门控钠通道为$Na_V1.8$。

65.一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律不齐或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据权利要求60所述的化合物或根据权利要求61或62所述的药物组合物。

66.根据权利要求65所述的方法,其中所述方法包括治疗所述受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度。

67.根据权利要求66所述的方法,其中所述神经性疼痛包括疱疹后神经痛。

68.根据权利要求66所述的方法,其中所述神经病理性疼痛包括小纤维神经病。

69.根据权利要求66所述的方法,其中所述神经病理性疼痛包括特发性小纤维神经病。

70.根据权利要求66所述的方法,其中所述神经性疼痛包括糖尿病性神经病。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述糖尿病性神经病包括糖尿病性周围神经病。

72.根据权利要求65所述的方法,其中所述方法包括治疗所述受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度。

73.根据权利要求72所述的方法,其中所述肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

74.根据权利要求65所述的方法,其中所述方法包括治疗所述受试者的急性疼痛或减轻其严重程度。

75.根据权利要求74所述的方法,其中所述急性疼痛包括急性术后疼痛。

76.根据权利要求65所述的方法,其中所述方法包括治疗所述受试者的术后疼痛或减轻其严重程度。

77.根据权利要求76所述的方法,其中所述术后疼痛包括拇囊炎切除术疼痛。

78.根据权利要求76所述的方法,其中所述术后疼痛包括腹壁成形术疼痛。

79.根据权利要求76所述的方法,其中所述术后疼痛包括疝修补术疼痛。

80.根据权利要求65所述的方法,其中所述方法包括治疗所述受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度。

81.根据权利要求63至80中任一项所述的方法,其中用一种或多种另外的治疗剂治疗所述受试者,所述一种或多种另外的治疗剂与用所述化合物、药学上可接受的盐或药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。

82.根据权利要求1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据权利要求

60所述的化合物或根据权利要求61或62所述的药物组合物作为药剂的用途。

用于治疗疼痛的杂芳基化合物

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月22日提交的美国临时申请第63/333,881号的权益,所述美国临时申请通过引用整体并入。

背景技术

[0003] 疼痛是一种保护机制,其允许健康动物避免组织损伤并防止对受伤组织的进一步损伤。尽管如此,在许多情况下,疼痛持续存在超出其作用范围,或者患者会从疼痛的抑制中受益。神经病理性疼痛是由感觉神经损伤引起的慢性疼痛的一种形式(Dieleman,J.P.等人,普通群体中神经病性疼痛的发病率和治疗(Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population).《疼痛(Pain)》,2008.137(3):第681-8页)。神经病理性疼痛可以分为两类:由神经的全身性代谢损伤引起的疼痛和由离散神经损伤引起的疼痛。代谢性神经病包括疱疹后神经病、糖尿病性神经病和药物诱导的神经病。离散性神经损伤适应症包括截肢后疼痛、术后神经损伤疼痛和神经卡压损伤如神经性背痛。

[0004] 电压门控钠通道(Na_V)参与疼痛信号传导。Na_V是电信号传导的生物介质,因为它们介导许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升。这些通道在正常生理学中的作用的证据、钠通道基因突变引起的病理状态、动物模型中的临床前工作以及已知钠通道调节剂的临床药理学都指向Na_V在痛觉中的中心作用(Rush,A.M.和T.R.Cummins,痛苦的研究:一种选择性靶向NaV1.8钠通道的小分子抑制剂的鉴定(Painful Research:Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Na_V1.8 Sodium Channels).《分子干预(Mol.Interv.)》,2007.7(4):第192-5页;England,S.,电压门控钠通道:对亚型选择性镇痛药的探索(Voltage-gated sodium channels:the search for subtype-selective analgesics).《研究药物的专家意见(Expert Opin.Investig.Drugs)》17(12),第1849-64页(2008);Krafte,D.S.和Bannon,A.W.,钠通道与伤害感受:最新概念和治疗机会(Sodium channels and nociception:recent concepts and therapeutic opportunities).《当代药理学观点(Curr.Opin.Pharmacol.)》8(1),第50-56页(2008))。Na_V介导许多可激发细胞类型(例如,神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上行冲程,并且因此涉及这些细胞中的信号传导的启动(Hille,Bertil,可激发膜的离子通道(Ion Channels of Excitable Membranes)》,第三版(马萨诸塞州桑德兰的Sinauer联营公司(Sinauer Associates,Inc.,Sunderland,MA),2001))。由于Na_V在神经元信号的起始和传播中所起的作用,减少Na_V电流的拮抗剂可以预防或减少神经信号传导,并且Na_V通道已被认为是在观察到过度兴奋性的条件下减轻疼痛的可能靶标(Chahine,M.,Chatelier,A.,Babich,O.和Krupp,J.J.,神经系统病症中的电压门控钠通道(Voltage-gated sodium channels in neurological disorders).《中枢神经系统疾病-药物靶标(CNS Neurol.Disord.Drug Targets)》7(2),第144-58页(2008))。若干种临床上有用的镇痛药已被鉴定为Na_V通道的抑制剂。通过抑制Na_V

通道阻断疼痛的局部麻醉药物(如利多卡因(lidocaine))和已证明有效减轻疼痛的其它化合物(如卡马西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)和三环抗抑郁剂)也已被建议通过钠通道抑制来起作用(Soderpalm,B.,抗惊厥药:其作用机制的各方面(Anticonvulsants:aspects of their mechanisms of action).《欧洲疼痛杂志(Eur.J.Pain)》6增刊A,第3-9页(2002);Wang,G.K.,Mitchell,J.和Wang,S.Y.,抗抑郁药舍曲林和帕罗西汀阻断持续晚Na+电流(Block of persistent late Na^+currents by antidepressant sertraline and paroxetine).《膜生物学杂志(J.Membr.Biol.)》222(2),第79-90页(2008))。

[0005] Na_V形成电压门控离子通道超家族的亚家族,并且包含9个同种型,命名为Na_V1.1-Na_V1.9。这九种亚型的组织定位不同。Na_V1.4是骨骼肌的主要钠通道,而Na_V1.5是心肌细胞的主要钠通道。Na_V 1.7、1.8和1.9主要定位在周围神经系统,而Na_V 1.1、1.2、1.3和1.6是在中枢和周围神经系统中发现的神经元通道。九种同种型的功能行为在其电压依赖性和动力学行为的细节方面类似但不同(Catterall,W.A.,Goldin,A.L.和Waxman,S.G.,国际药理学联合会(International Union of Pharmacology).XLVII.电压门控钠通道的命名和结构-功能关系(Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels).《药理学评论(Pharmacol.Rev.)》57(4),第397页(2005))。

[0006] 在其发现之后,Na_V1.8通道被鉴定为可能的镇痛靶标(Akopian,A.N.,L.Sivilotti和J.N.Wood,由感受神经元表达的河豚毒素抗性电压门控钠通道(A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons).《自然(Nature)》,1996.379(6562):第257-62页)。此后,Na_V1.8已被证明是钠电流的载体,其维持小背根神经节(DRG)神经元中的动作电位放电(Blair,N.T.和B.P.Bean,河豚毒素(TTX)敏感性Na+电流、抗TTX Na+电流和Ca2+电流在伤害性感觉神经元的动作电位中的作用(Roles of tetrodotoxin(TTX)-sensitive Na^+current,TTX-resistant Na^+current,and Ca^{2+}current in the action potentials of nociceptive sensory neurons).《神经科学杂志(J.Neurosci.)》,2002.22(23):第10277-90页)。Na_V1.8涉及受损神经元,如驱动神经病理性疼痛的那些神经元中的自发性放电(Roza,C.等人,河豚毒素抗性Na+通道NaV1.8对于小鼠的受损感觉轴突的自发活动的表达至关重要(The tetrodotoxin-resistant Na^+channel Na_V1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice).《生理学杂志(J.Physiol.)》,2003.550(Pt 3):第921-6页;Jarvis,M.F.等人,一种强效且选择性的NaV1.8钠通道阻断剂A-803467减轻大鼠的神经性和炎性疼痛(A-803467,a potent and selective Na_V1.8 sodium channel blocker,attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat).《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.U S A)》,2007.104(20):第8520-5页;Joshi,S.K.等人,TTX抗性钠通道NaV1.8涉及炎性和神经病理性疼痛状态,但不涉及术后疼痛状态(Involvement of the TTX-resistant sodium channel Na_V1.8 in inflammatory and neuropathic,but not post-operative,pain states).《疼痛》,2006.123(1-2):第75-82页;Lai,J.等人,河豚毒素抗性钠通道NaV1.8表达减少对神经病理性疼痛的抑制作用(Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,Na_V1.8).《疼痛》,

2002.95(1-2):第143-52页;Dong,X.W.等人,小干扰RNA介导的NaV1.8河豚毒素抗性钠通道的选择性敲低逆转神经病理性大鼠的机械性触诱发痛(Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $Na_V1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats).《神经科学(Neuroscience)》,2007.146(2):第812-21页;Huang,H.L.等人,神经瘤的蛋白质组学分析揭示了过度兴奋的神经中的蛋白质组成和局部蛋白质合成的变化(Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves).《分子痛(Mol.Pain)》,2008.4:第33页;Black,J.A.等人,多种钠通道同种型和促分裂原活化蛋白激酶存在于疼痛的人类神经瘤中(Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas).《神经病学年鉴(Ann.Neurol.)》,2008.64(6):第644-53页;Coward,K.等人,在人疼痛状态下SNS/PN3和NaN/SNS2钠通道的免疫定位(Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states).《疼痛》,2000.85(1-2):第41-50页;Yiangou,Y.等人,成年人和新生儿损伤感觉神经中的SNS/PN3和SNS2/NaN钠通道样免疫反应性(SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves).《FEBS快报(FEBS Lett.)》,2000.467(2-3):第249-52页;Ruangsri,S.等人,大鼠的轴突电压门控钠通道1.8(NaV1.8)mRNA累积与坐骨神经损伤诱导的疼痛性神经病的关系(Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8($Na_V1.8$)mRNAaccumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats).《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》286(46):第39836-47页)。表达$Na_V1.8$的小DRG神经元包括参与疼痛信号传导的伤害感受器。$Na_V1.8$在背根神经节的小神经元中介导大幅度动作电位(Blair,N.T.和B.P.Bean,河豚毒素(TTX)敏感性Na^+电流、抗TTX Na^+电流和Ca^{2+}电流在伤害性感觉神经元的动作电位中的作用.《神经科学杂志》,2002.22(23):第10277-90页)。$Na_V1.8$对于伤害感受器中的快速重复动作电位以及对于受损神经元的自发活动是必要的。(Choi,J.S.和S.G.Waxman,NaV1.7和NaV1.8钠通道之间的生理相互作用:计算机模拟研究(Physiological interactions between $Na_V1.7$ and $Na_V1.8$ sodium channels:a computer simulation study).《神经生理学杂志(J.Neurophysiol.)》106(6):第3173-84页;Renganathan,M.,T.R.Cummins和S.G.Waxman,NaV1.8钠通道对DRG神经元中的动作电位产电的贡献(Contribution of $Na_V1.8$sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons).《神经生理学杂志》.,2001.86(2):第629-40页;Roza,C.等人,河豚毒素抗性Na^+通道$Na_V1.8$对于小鼠的受损感觉轴突的自发活动的表达至关重要.《生理学杂志》.,2003.550(Pt 3):第921-6页)。在去极化的或受损的DRG神经元中,$Na_V1.8$似乎是过度兴奋性的驱动因素(Rush,A.M.等人,单个钠通道突变在不同类型的神经元中产生过度兴奋性或低兴奋性(A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons).《美国国家科学院院刊》,2006.103(21):第8245-50页)。在一些动物疼痛模型中,$Na_V1.8$mRNA表达水平已示出在DRG中增加(Sun,W.等人,多模式伤害感受性C纤维的主轴突的降低的传导失败有助于大鼠中的疼痛糖尿病性神经病(Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful

diabetic neuropathy in rats).《大脑(Brain)》,135(Pt 2):第359-75页;Strickland,I.T.等人,在慢性炎性关节痛的模型中神经支配大鼠膝关节的不同背根神经节群体中的NaV1.7、NaV1.8和NaV1.9的表达的改变(Changes in the expression of $Na_V1.7$,$Na_V1.8$ and $Na_V1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain).《欧洲疼痛杂志(Eur.J.Pain)》,2008.12(5):第564-72页;Qiu,F.等人,在骨癌疼痛的大鼠模型中的背根神经节内的河豚毒素抗性钠通道NaV1.8和NaV1.9的表达增加(Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_V1.8$ and $Na_V1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain).《神经科学快报(Neurosci.Lett.)》,512(2):第61-6页)。

[0007] 本发明人已经发现,由于例如较差的治疗窗口(例如,由于缺乏Na_V同种型选择性、低效力和/或其它原因),一些电压门控钠通道抑制剂作为治疗剂具有局限性。因此,仍然需要开发选择性电压门控钠通道抑制剂,如选择性$Na_V1.8$抑制剂。

发明内容

[0008] 一方面,本发明涉及一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

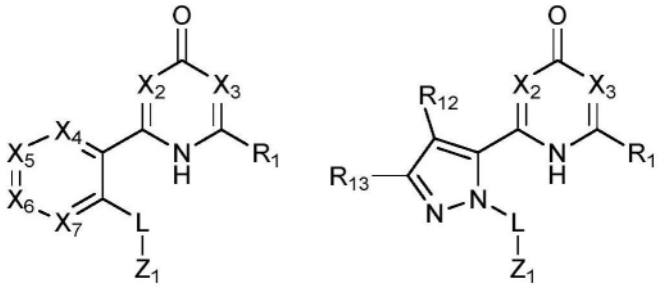
[0009] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含所述化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

[0010] 仍另一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用所述化合物、药学上可接受的盐或药物组合物来抑制所述受试者的电压门控钠通道的方法。

[0011] 又另一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用所述化合物、药学上可接受的盐或药物组合物来治疗所述受试者的各种疾病、病症或病状或减轻其严重程度的方法,所述疾病、病症或病状包括但不限于慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽和心律不齐。

具体实施方式

[0012] 一方面,本发明涉及一种式(I)或(II)化合物

[0013] 

I 或 II ;

[0014] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0015] L为O、单键、-O-$C(R)_2$-、-$C(R)_2$-或-$C(R)_2$-O-;

[0016] X_2为N或CR_2；

[0017] X_3为N或CR_3；

[0018] X_4为N或CR_4；

[0019] X_5为N或CR_5；

[0020] X_6为N或CR_6；

[0021] X_7为N或CR_7；

[0022] 每个R独立地为H或C_1-C_6烷基；

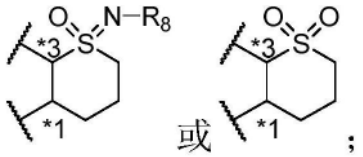
[0023] R_1、R_2和R_3定义如下：

[0024] (i)R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9或$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$；并且

[0025] R_2和R_3各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、$C(O)NR_8R_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)OR_8$、CHR_8-$C(O)OR_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、$S(O)R_8$、$C(O)C(O)NR_8R_9$、$CHR_8$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)R_{10}$、$S(=O)(=NR^8)R^9$、$S(O)_2NR_8R_9$、3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和$C(O)NR_8R_9$的取代基取代；或者

[0026] (ii)R_2为H；并且

[0027] R_1和R_3与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：

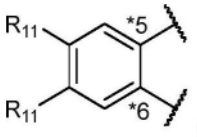
[0028] 

；

[0029] R_4、R_5、R_6和R_7定义如下：

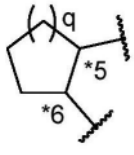
[0030] (i)R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基；

[0031] (ii)R_4和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基；并且R_5和R_6与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：

[0032] 

或
；

[0033] (iii)R_4和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基；并且R_5和R_6与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：

[0034] 

；

[0035] 每个R_8和R_9独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0036] 每个R_{10}独立地为C_1-C_4烷基;

[0037] 每个R_{11}独立地为H、卤代、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基;

[0038] R_{12}和R_{13}各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基;

[0039] Z_1为3-10元环烷基、3-10元环烯基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-10元环烷基、3-10元环烯基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代;

[0040] m、n和p各自独立地为0或1;并且

[0041] q为1、2或3;

[0042] 其中当X_3为CR_3,并且R_3为C(O)OR_8时,则:

[0043] L为O,或者

[0044] L为键,并且X_5为N,或者

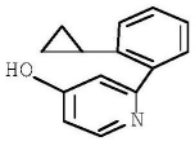
[0045] L为键,并且X_7为N;

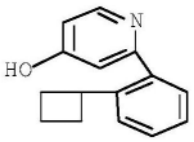
[0046] 其中当X_2或X_3为N时,则:

[0047] L为O,并且Z_1为苯基,其中所述苯基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代,或者

[0048] L为单键,并且Z_1为4-10元杂环基,其中所述4-10元杂环基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代;并且

[0049] 其中所述式(I)化合物不是:

[0050] 

或


。

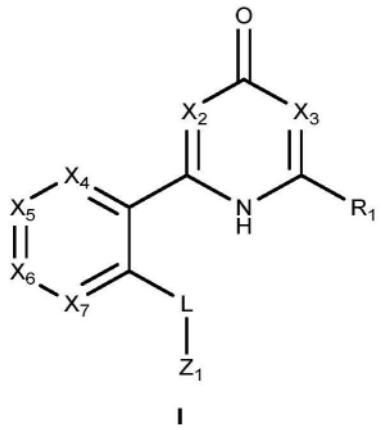
[0051] 出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,《化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)》,第75版进行标识的。此外,有机化学的一般原理描述于“《有机化学(Organic Chemistry)》”,Thomas Sorrell,大学科学书籍出版社(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999以及“《玛奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》”,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,约翰·威立父子出版公司(John Wiley&Sons),纽约:2001,所述文献的全部内容特此通过引用并入。

[0052] 如本文所使用的,术语“本发明的化合物”是指如本文所述的式(I)和(II)的化合物及其所有实施例(例如,式(I-A)等),以及表A和表B中鉴定的化合物。

[0053] 如本文所描述的,本发明的化合物包含多个可变基团(例如,R_1、X_2等)。如本领域普通技术人员将认识到的,本发明设想的基团的组合是导致形成稳定的或化学上可行化合物的那些组合。在此上下文中,术语“稳定的”是指这样的化合物:在经受允许其被生产、被检测并且优选地被回收、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一个或多个目的条件时,基本上不会发生变化。在一些实施例中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是指在不存在

水分或其它化学反应条件的情况下,在40℃或更低的温度下保存至少一周不会发生实质性变化的化合物。

[0054] 本文所描绘的化学结构旨在被理解为本领域普通技术人员将理解的化学结构。例如,关于式(I)和(I-A),X_4和X_5通过单键连接,X_5和X_6通过双键连接,并且X_6和X_7通过单键连接,即使这些基团之间的键可能被化学结构中的原子标记遮挡。使用不同的ChemDraw样式,式(I)可以如下绘制以示出所讨论的键:

[0055] 

I

[0056] 此外,化学结构中被描绘为"CF_3"或"F_3C"的取代基是指三氟甲基取代基,无论在化学结构中出现哪种描绘。

[0057] 如本文所使用的,术语"卤代"意指F、Cl、Br或I。

[0058] 如本文所使用的,术语"烷基"是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链自由基基团,其不含不饱和并且具有指定数量的碳原子,所述碳原子通过单键与分子的其余部分连接。例如,"C_1-C_6烷基"是具有一个至六个碳原子的烷基。

[0059] 如本文所使用的,术语"烯基"是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链自由基基团,其含有一个或多个碳-碳双键并且具有指定数量的碳原子,所述碳原子通过单键与分子的其余部分连接。例如,"C_2-C_6烯基"是具有两个至六个碳原子的烯基。

[0060] 如本文所使用的,术语"炔基"是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链自由基基团,其含有一个或多个碳-碳三键并且具有指定数量的碳原子,所述碳原子通过单键与分子的其余部分连接。例如,"C_2-C_6炔基"是具有两个至六个碳原子的炔基。

[0061] 如本文所使用的,术语"环烷基"是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的、非芳香族、单环或双环(稠合、桥连或螺环)饱和烃自由基,其具有指定数量的碳原子并且其通过单键与分子的其余部分连接。例如,"C_3-C_8环烷基"是具有三个至八个碳原子的环烷基。

[0062] 如本文所使用的,术语"环烯基"是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的、非芳香族、单环或双环(稠合、桥连或螺环)烃自由基,其含有一个或多个碳-碳双键,并且具有指定数量的碳原子,其通过单键与分子的其余部分连接。例如,"C_3-C_8环烯基"是具有三个至八个碳原子的环烯基。

[0063] 如本文所使用的,术语"卤代烷基"是指具有指定数量的碳原子的烷基,其中烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。例如,"C_1-C_6卤代烷基"是具有一个至六个碳原子的烷基,其中烷基氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。

[0064] 如本文所使用的,术语"烷氧基"是指-OR_a的自由基,其中R_a是具有指定数量的碳原子的烷基。例如,"C_1-C_6烷氧基"是式-OR_a的基团,其中R_a是具有一至六个碳原子的烷基基

团。

[0065] 如本文所使用的,术语“卤代烷氧基”是指具有指定数量的碳原子的烷氧基,其中烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。

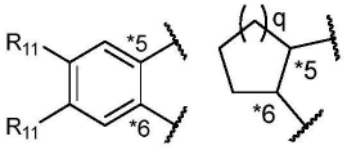
[0066] 如本文所使用的,术语“亚烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的二价直链或支链烃链自由基基团,其不含不饱和并且具有指定数量的碳原子,所述碳原子通过两个单键与分子的其余部分连接。例如,“C_1-C_6亚烷基”是具有一个至六个碳原子的亚烷基。

[0067] 如本文所使用的,术语“杂环基”是指稳定的、非芳香族的、单环、双环或三环(稠合的、桥连的或螺环的)基团,其中一个或多个环原子是杂原子(例如,独立地选自N、O、P和S的杂原子),其具有特定数量的环原子,通过单键与分子的其余部分连接。杂环可以是饱和的,或者可以含有一个或多个双键或三键。在一些实施例中,“杂环基”具有指示数量的环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧、硫、氮和磷的杂原子,并且环系统中的每个环含有3个至7个环成员。例如,6元杂环基包括总共6个环成员,其中至少一个是杂原子(例如,独立地选自N、O、P和S的杂原子)。

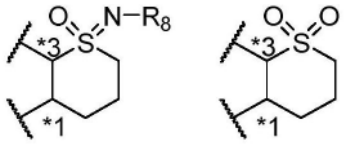
[0068] 如本文所使用的,术语“杂芳基”是指具有特定数量的环原子的稳定的单环、双环或三环基团,其中系统中至少一个环是芳香族的,系统中的至少一个芳香族环含有一个或多个杂原子(例如,一个或多个独立地选自N、O、P和S的杂原子)。在一些实施例中,系统中的每个环含有3至7个环成员。例如,6元杂芳基包括总共6个环成员,其中至少一个是选自N、S、O和P的杂原子。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳香族”可互换地使用。

[0069] 如本文所使用的,术语“任选取代的”是指未被取代或被随后鉴定的取代基取代的基团。例如,“任选地被1-2个卤代取代”的基团是未经取代的、被1个卤代基团取代的或被2个卤代基团取代的。

[0070] 如本文所使用的,如以下结构所示,如“*5”和“*6”等标记指定对应的R基团(在这种情况下,分别是R_5和R_6基团)所连接的原子。

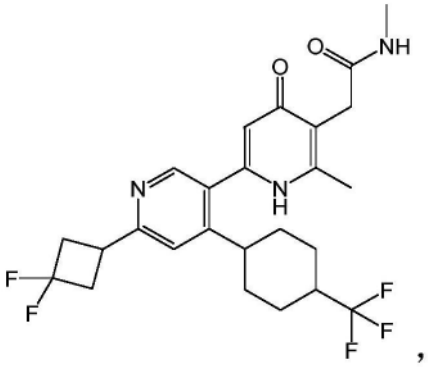
[0071] 

[0072] 类似地,如以下结构所示,如“*3”和“*1”等标记指定对应的R基团(在这种情况下,分别是R_3和R_1基团)所连接的原子。

[0073] 

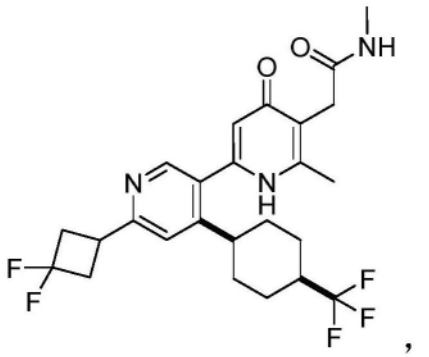
[0074] 除非另有说明,否则无论是通过化学名称还是化学结构鉴定的本发明的化合物都包括通过本文所提供的化学名称和化学结构鉴定的化合物的所有立体异构体(例如,对映异构体和非对映异构体)、双键异构体(例如,(Z)和(E))、构象异构体和互变异构体。另外,单立体异构体、双键异构体、构象异构体和互变异构体以及立体异构体、双键异构体、构象异构体和互变异构体的混合物在本发明的范围内。

[0075] 如本文所使用的,在任何化学结构或式中,与化合物的立体中心连接的非粗体直键,如在以下中

[0076] 

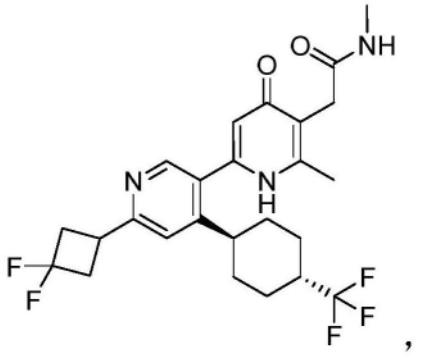
[0077] 表示立体中心的配置未指定。化合物可以在立体中心处具有任何构型或构型的混合物。

[0078] 如本文所使用的,在任何化学结构或式中,与化合物的立体中心连接的粗体的或散列的直键,如在以下中

[0079] 

[0080] 表示立体中心相对于连接粗体的或散列的直键的其它立体中心的相对立体化学。

[0081] 如本文所使用的,在任何化学结构或式中,与化合物的立体中心连接的粗体的或散列的楔形键,如在以下中

[0082] 

[0083] 表示立体中心的绝对立体化学以及立体中心相对于连接粗体的或散列的楔形键的其它立体中心的相对立体化学。

[0084] 如本文所使用的,前缀“rac-”在与手性化合物结合使用时是指化合物的外消旋混合物。在携带“rac-”前缀的化合物中,化学名称中的(R)-和(S)-指示符反映化合物的相对立体化学。

[0085] 如本文所使用的,前缀“rel-”在与手性化合物结合使用时是指具有未知绝对构型的单一对映体。在带有“rel-”前缀的化合物中,化学名称中的(R)-和(S)-指示符反映了该化合物的相对立体化学,但不一定反映该化合物的绝对立体化学。在给定立体中心的相对

立体化学未知的情况下,不提供立体化学指示符。在一些情况下,一些立体中心的绝对构型是已知的,而仅其它立体中心的相对构型是已知的。在这些情况下,与已知绝对构型的立体中心相关联的立体化学指示符用星号(*)标记,例如(R*)-和(S*)-,而与未知绝对构型的立体中心相关联的立体化学标识符没有这样标记。与未知绝对构型的立体中心相关联的未标记的立体化学指示符反映这些立体中心相对于未知绝对构型的其它立体中心的相对立体化学,但不一定反映相对于已知绝对构型的立体中心的相对立体化学。

[0086] 如本文所使用的,在提及本发明的化合物时,术语“化合物”是指具有相同化学结构的分子的集合,除了分子的组成原子之间可能存在同位素变化之外。术语“化合物”包括这样的分子的集合,而不考虑含有分子的集合的给定样品的纯度。因此,术语“化合物”包括呈纯形式、与一种或多种其它物质的混合物(例如,溶液、悬浮液、胶体或药物组合物或剂型)、或呈水合物、溶剂化物或共晶体形式的分子的集合。

[0087] 在说明书和权利要求中,除非另有说明,否则在本发明的任何化合物中,没有被具体指定为特定同位素的任何原子都意在代表规定元素的任何稳定同位素。在实例中,在本发明的任何化合物中原子未具体指定为特定同位素的情况下,未尽任何努力在特定同位素中富集此原子,并且因此本领域的普通技术人员将理解,此类原子可能以指定元素的大约天然丰度同位素组成存在。

[0088] 如本文所使用的,当提及同位素时,术语“稳定”意指目前还不知道这种同位素会发生自发的放射性衰变。稳定同位素包括但不限于在以下中未确定衰变模式的同位素:V.S.Shirley和C.M.Lederer,同位素项目,核科学部,劳伦斯伯克利实验室,《核素表(Table of Nuclides)》(1980年1月)。

[0089] 如本说明书和权利要求中所使用的,“H”是指氢并且包括氢的任何稳定同位素,即^{1}H和D。在将原子指定为“H”的实例中,未尽任何努力在氢的特定同位素中富集此原子,并且因此本领域的普通技术人员将理解,此类氢原子可能以大约氢的天然丰度同位素组成存在。

[0090] 如本文所使用的,“^{1}H”是指氕。在将本发明化合物或其药学上可接受的盐中的原子指定为氕的情况下,氕至少以氕的天然丰度浓度存在于规定位置。

[0091] 如本文所使用的,“D”、“d”和“^{2}H”是指氘。

[0092] 在一些实施例中,本发明的化合物和其药学上可接受的盐包括大约指定元素的天然丰度同位素组成的每个组成原子。

[0093] 在一些实施例中,本发明的化合物和其药学上可接受的盐包括原子质量或质量数不同于指定元素的最丰富的同位素的原子质量或质量数的一个或多个原子(“同位素标记的”化合物和盐)。可商购获得的并且适于本发明的稳定同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮、氧和磷的同位素,例如,分别为^{2}H、^{13}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O和^{31}P。

[0094] 同位素标记的化合物和盐可以以多种有益的方式使用,包括作为药物。在一些实施例中,同位素标记的化合物和盐是氘(^{2}H)标记。氘(^{2}H)标记的化合物和盐在治疗上可用并且相较于非^{2}H标记的化合物具有潜在的治疗优点。一般来说,相较于非同位素标记的化合物和盐,氘(^{2}H)标记的化合物和盐可以由于以下所述的动力学同位素效应而具有较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或较低的剂量,其在大多数情况下将表示本发明的优选实施例。同位素标记的化合物和盐通常可以通过进行合成方案、

实例和相关描述中公开的程序来制备,用容易获得的同位素标记的反应物替代非同位素标记的反应物。

[0095] 氘(^2H)标记的化合物和盐可以通过一级动力学同位素效应来操纵化合物的氧化代谢速率。一级动力学同位素效应是由同位素核的交换引起的化学反应的速率的变化,这继而又由参与反应的共价键的基态能量的变化引起。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低,并且因此导致限速键断裂的减少。如果沿着多产物反应的坐标在鞍点区域中或附近发生键断裂,则产物分布比率可以显著改变。例如,如果氘键结至在不可交换位置处的碳原子,则k_H/k_D=2-7的速率差异是典型的。关于进一步的讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung,药物发现和开发中的氘(Deuterium In Drug Discovery and Development),《药物化学年度报告(Ann.Rep.Med.Chem.)》2011,46,403-417,其通过引用全文并入本文。

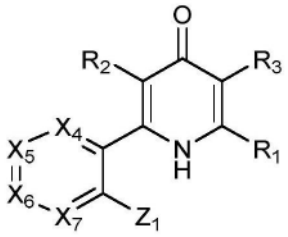
[0096] 在本发明的同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐的给定位置处并入的同位素(例如,氘)的浓度可以由同位素富集因子限定。如本文所使用的,术语"同位素富集因子"意指同位素标记的化合物(或盐)中给定位置处的同位素的丰度与所述同位素的自然丰度之间的比率。

[0097] 在本发明的化合物或其药学上可接受的盐中的原子被指定为氘的情况下,此类化合物(或盐)对于此类原子具有至少3000的同位素富集因子(约45%氘并入量)。在一些实施例中,同位素富集因子为至少3500(约52.5%氘并入量)、至少4000(约60%氘并入量)、至少4500(约67.5%氘并入量)、至少5000(约75%氘并入量)、至少5500(约82.5%氘并入量)、至少6000(约90%氘并入量)、至少6333.3(约95%氘并入量)、至少6466.7(约97%氘并入量)、至少6600(约99%氘并入量)或至少6633.3(约99.5%氘并入量)。

[0098] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9或$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$;并且$R_2$和$R_3$各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_6$卤代烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$卤代烷氧基、($C_1$-$C_6$亚烷基)-OH、$NR_8R_9$、($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)、$C(O)NR_8R_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)OR_8$、$CHR_8$-$C(O)OR_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、$S(O)R_8$、$C(O)C(O)NR_8R_9$、$CHR_8$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)R_{10}$、S(=O)(=$NR^8$)$R^9$、$S(O)_2NR_8R_9$、3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和$C(O)NR_8R_9$的取代基取代。

[0099] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9或$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$;并且$R_2$和$R_3$各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_6$卤代烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$卤代烷氧基、($C_1$-$C_6$亚烷基)-OH、$NR_8R_9$、($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)、$C(O)NR_8R_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)OR_8$、$CHR_8$-$C(O)OR_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、$S(O)R_8$、$C(O)C(O)NR_8R_9$、$CHR_8$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)R_{10}$、S(=O)(=$NR^8$)$R^9$或$S(O)_2NR_8R_9$。

[0100] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-A)化合物

[0101] 

I-A

[0102] 或其药学上可接受的盐,其中R_2、R_3、X_4、X_5、X_6和X_7如上所述关于式(I)所述定义;

[0103] R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH或NR_8R_9;

[0104] R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基;并且

[0105] Z_1为5-10元环烷基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述5-10元环烷基、苯基、4-10元杂环基或5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

[0106] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)和(I-A)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中X_4、X_5、X_6或X_7为N。在一些实施例中,X_4为N。在一些实施例中,X_5为N。在一些实施例中,X_6为N。在一些实施例中,X_7为N。

[0107] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)和(I-A)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1为H、卤代、CN、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH或NR_8R_9。在一些实施例中,R_1为H。在一些实施例中,R_1为卤代。在一些实施例中,R_1为CN。在一些实施例中,R_1为OH。在一些实施例中,R_1为C_1-C_6烷基。在一些实施例中,R_1为C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中,R_1为(C_1-C_6亚烷基)-OH。在一些实施例中,R_1为NR_8R_9。

[0108] 在一些实施例中,本发明涉及式(I)和(I-A)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中X_2为CR_2,并且X_3为CR_3。在一些实施例中,X_2为N。在一些实施例中,X_3为N。

[0109] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)和(I-A)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、$C(O)NR_8R_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)OR_8$、CHR_8-$C(O)OR_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、$S(O)R_8$、$C(O)C(O)NR_8R_9$、$CHR_8$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)R_{10}$、$S(=O)(=NR^8)R^9$或$S(O)_2NR_8R_9$。在一些实施例中,$R_2$为H。在一些实施例中,$R_2$为卤代。在一些实施例中,$R_2$为CN。在一些实施例中,$R_2$为OH。在一些实施例中,$R_2$为$C_1$-$C_6$烷基。在一些实施例中,$R_2$为$C_2$-$C_6$炔基。在一些实施例中,$R_2$为$C_1$-$C_6$卤代烷基。在一些实施例中,$R_2$为$C_1$-$C_6$烷氧基。在一些实施例中,$R_2$为$C_1$-$C_6$卤代烷氧基。在一些实施例中,$R_2$为($C_1$-$C_6$亚烷基)-OH。在一些实施例中,$R_2$为$NR_8R_9$。在一些实施例中,$R_2$为($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)。在一些实施例中,$R_2$为$C(O)NR_8R_9$。在一些实施例中,$R_2$为$C(O)OR_8$。在一些实施例中,$R_2$为$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$。在一些实施例中,$R_2$为$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$。在一些实施例中,$R_2$为O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$。在一些实施例中,$R_2$为$C_1$-$C_6$烯基。在一些实施例中,$R_2$为被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基。在一些实施例中,$R_2$为$S(=O)(=NH)CH_3$。在一些实施例中,$R_2$为$S(O)R_8$。在一些实施例中,$R_2$为$C(O)C(O)NR_8R_9$。在一些实施例中,$R_2$为$CHR_8$-C(O)

NR_8R_9。在一些实施例中，R_2为C(O)R_{10}。在一些实施例中，R_2为S(O)$_2NR_8R_9$。在一些实施例中，R_2为被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基。

[0110] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)和(I-A)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3为H、卤代、CN、OH、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、C(O)NR_8R_9、CHR_8-C(O)NR_8R_9、CH(OR_8)-C(O)NR_8R_9、C(O)OR_8、CHR_8-C(O)OR_9、CH(OR_8)-C(O)OR_9、CH(OH)(CH_2)$_m$(CHOH)$_n$(CH_2)$_p$H、O-(C_1-C_6亚烷基)-O-CH_3、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烯基、S(O)R_8、C(O)C(O)NR_8R_9、CHR_8-C(O)NR_8R_9、C(O)R_{10}、S(=O)(=NR^8)R^9，或S(O)$_2NR_8R_9$。在一些实施例中，R_3为H。在一些实施例中，R_3为卤代。在一些实施例中，R_3为CN。在一些实施例中，R_3为OH。在一些实施例中，R_3为C_1-C_6烷基。在一些实施例中，R_3为C_2-C_6炔基。在一些实施例中，R_3为C_1-C_6卤代烷基。在一些实施例中，R_3为C_1-C_6烷氧基。在一些实施例中，R_3为C_1-C_6卤代烷氧基。在一些实施例中，R_3为(C_1-C_6亚烷基)-OH。在一些实施例中，R_3为NR_8R_9。在一些实施例中，R_3为(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)。在一些实施例中，R_3为C(O)NR_8R_9。在一些实施例中，R_3为C(O)OR_8。在一些实施例中，R_3为CH(OR_8)-C(O)OR_9。在一些实施例中，R_3为CH(OH)(CH_2)$_m$(CHOH)$_n$(CH_2)$_p$H。在一些实施例中，R_3为O-(C_1-C_6亚烷基)-O-CH_3。在一些实施例中，R_3为C_1-C_6烯基。在一些实施例中，R_3为被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烯基。在一些实施例中，R_3为S(=O)(=NH)CH_3。在一些实施例中，R_3为S(O)R_8。在一些实施例中，R_3为C(O)C(O)NR_8R_9。在一些实施例中，R_3为CHR_8-C(O)NR_8R_9。在一些实施例中，R_3为C(O)R_{10}。在一些实施例中，R_3为S(O)$_2NR_8R_9$。在一些实施例中，R_3为被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基。

[0111] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)和(I-A)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、任选地被卤代取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施例中，R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H、卤代、C_1-C_6卤代烷基或被1-4个卤代取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施例中，R_6为被卤代取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施例中，R_6为被1-2个卤代取代的环丁基。在一些实施例中，X_4为CR_4；X_5为N；X_6为CR_6；X_7为CR_7；R_4为H；R_6为被卤代取代的C_3-C_6环烷基；并且R_7为H。

[0112] 在一些实施例中，本发明涉及式(I)和(I-A)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐，其中Z_1为3-10元环烷基、3-10元环烯基、苯基、5-10元杂环基或5-6元杂芳基，其中所述3-10元环烷基、3-10元环烯基、苯基、5-10元杂环基或5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代；

[0113] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)和(I-A)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐，其中Z_1为任选地被1-4个选自卤代、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的5-10元环烷基。在一些实施例中，Z_1为被1-4个选自卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的5-10元环烷基。在一些实施例中，Z_1为被1-4个选自卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的5-7元环烷基。在一些实施例中，Z_1为任选地被1-4个选自卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的6元环烷基。在一些实施例中，Z_1为被1-4个选自卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的6元环烷基。在一些实施例中，Z_1为任选地被C_1-C_6卤代烷基取代的5-10

元环烷基。在一些实施例中，Z_1为被C_1-C_6卤代烷基取代的5-10元环烷基。在一些实施例中，Z_1为被C_1-C_6卤代烷基取代的6元环烷基。

[0114] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)和(I-A)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1为C_1-C_6烷基；R_2和R_3各自独立地为C_1-C_6烷基或C(O)OR_8；X_5为N；R_4、R_5、R_6和R_7各自独立地为H或被1-2个卤代取代的C_3-C_6环烷基；并且Z_1为被C_1-C_6卤代烷基取代的5-10元环烷基。

[0115] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)和(I-A)中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R_8为C_1-C_6烷基。在一些实施例中，R_8为C_1-C_6烷基，并且R_9为H。在一些实施例中，每个R_8和R_9为H。在一些实施例中，每个R_8和R_9为C_1-C_6烷基。

[0116] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0117] L为O、-O-C(R)$_2$-或-C(R)$_2$-O-。

[0118] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0119] L为O；

[0120] X_2为CR_2；

[0121] X_3为CR_3；

[0122] R_1为C_1-C_6烷基。

[0123] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0124] L为O；并且

[0125] Z_1为苯基，其中所述苯基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

[0126] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0127] L为-O-C(R)$_2$-或-C(R)$_2$-O-；

[0128] X_2为CR_2；

[0129] X_3为CR_3；并且

[0130] Z_1为3元环烷基或4-10元环烷基，其中所述3元环烷基被1-2个选自卤代、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代，并且所述4-10元环烷基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

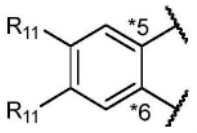
[0131] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X_2为CR_2；X_3为CR_3；并且R_2和R_3各自独立地为H、卤代、CN、OH、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C(O)OR_8、S(=O)(=NH)CH_3、S(O)R_8、C(O)R_{10}或S(O)$_2NR_8R_9$。在一些实施例中，R_2和R_3各自独立地为H、卤代、C(O)OR_8、S(=O)(=NH)CH_3、S(O)R_8或S(O)$_2NR_8R_9$。

[0132] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中Z_1为被1-3个选自卤代、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的苯基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中Z_1为被1-3个选自卤代、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代的苯基。

[0133] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中X_2为CR_2；X_3为CR_3；X_4为CR_4；X_5为CR_5；X_6为CR_6；并且X_7为CR_7。在一些实施例中，R_4、R_5、R_6和R_7各自独

立地为H、卤代、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

[0134] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_5为CR_5;X_6为CR_6;并且R_5和R_6与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:

[0135] 

。

[0136] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R_{11}独立地为H或卤代。

[0137] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0138] L为单键;

[0139] X_2为CR_2;

[0140] X_3为CR_3;

[0141] Z_1为4-10元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述4-10元杂环基或5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

[0142] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0143] L为单键;

[0144] X_2为CR_2;

[0145] X_3为CR_3;

[0146] Z_1为5-10元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述5-10元杂环基或所述5-6元杂芳基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。

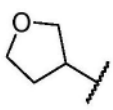
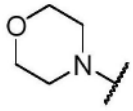
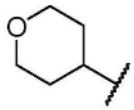
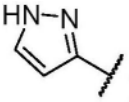
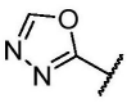
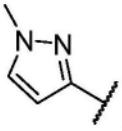
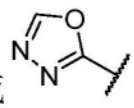
[0147] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0148] L为单键;

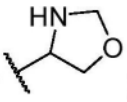
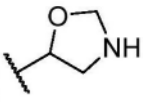
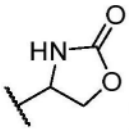
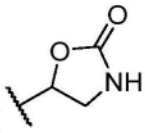
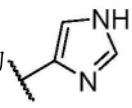
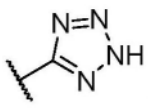
[0149] Z_1为7元杂环基,其中所述7元杂环基可为未经取代的或可被1-4个选自卤代、OH、CH_2OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基的取代基取代。在一些实施例中,Z_1为任选地被卤代取代的氮杂环庚烷基。在一些实施例中,Z_1为被卤代取代的氮杂环庚烷基。

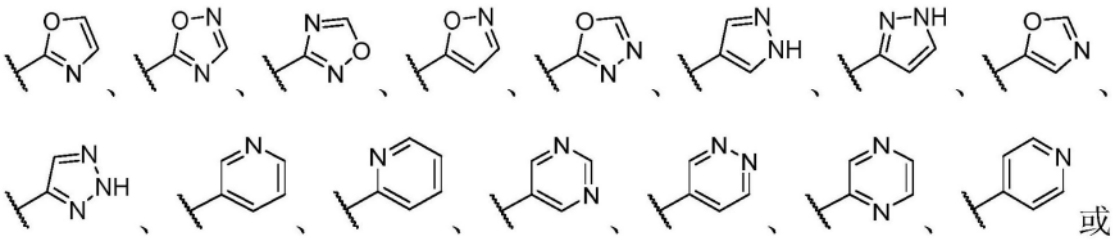
[0150] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X_2为CR_2;X_3为CR_3;并且R_2和R_3各自独立地为H、C_1-C_6烷氧基或$C(O)OR_8$。在一些实施例中,R_2和R_3各自独立地为C_1-C_6烷氧基或$C(O)OR_8$。

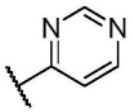
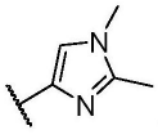
[0151] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中R_2为3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和$C(O)NR_8R_9$的取代基取代;并且R_3为H、卤代、CN、OH、任选地被$C(O)OR_8$取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、$C(O)NR_8R_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)OR_8$、CHR_8-$C(O)OR_9$、$CH(OR_8)$-$C(O)OR_9$、$CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$、O-($C_1$-$C_6$亚烷基)-O-$CH_3$、任选地被$C(O)OR_8$取代的$C_1$-$C_6$烯基、$S(O)R_8$、$C(O)C(O)NR_8R_9$、$CHR_8$-$C(O)NR_8R_9$、$C(O)R_{10}$、$S(=O)(=NR^8)R^9$或S(O)

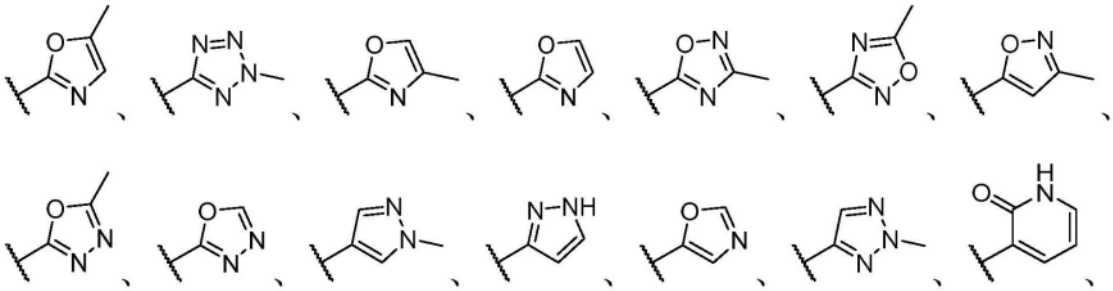
$_2NR_8R_9$。在其它实施例中，R_2为4-7元杂环基，其中所述杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。在其它实施例中，R_2为  、  或  。在其它实施例中，R_2为5-6元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。在其它实施例中，R_2为5-6元杂芳基，其中所述杂芳基为  或  ，其中所述杂芳基任选地被1-4个C_1-C_6烷基取代基取代。在其它实施例中，R_2为  或  。

[0152] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3为H或C_1-C_6烷基。

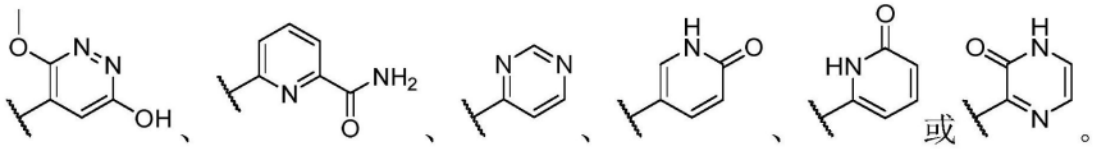
[0153] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中R_2为H、卤代、CN、OH、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、(C_1-C_6亚烷基)-OH、NR_8R_9、(C_1-C_6亚烷基)-O-(C_1-C_6烷基)、C(O)NR_8R_9、CH(OR_8)-C(O)NR_8R_9、C(O)OR_8、CHR_8-C(O)OR_9、CH(OR_8)-C(O)OR_9、CH(OH)$(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_p$H、O-(C_1-C_6亚烷基)-O-CH_3、任选地被C(O)OR_8取代的C_1-C_6烯基、S(O)R_8、C(O)C(O)NR_8R_9、CHR_8-C(O)NR_8R_9、C(O)R_{10}、S(=O)(=NR^8)R^9或S(O)$_2NR_8R_9$；并且R_3为3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中所述3-7元环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基中的所述环烷基、杂环基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。在其它实施例中，R_2为H或C(O)OR_8，其中R_8为C_1-C_6烷基。在其它实施例中，R_3为3-7元环烷基，其中所述环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。在其它实施例中，R_3为 。在其它实施例中，R_3为4-7元杂环基，其中所述杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。在其它实施例中，R_3为4-7元杂环基，其中所述杂环基为  或  ，其中所述杂环基被一个氧代取代基取代。在其它实施例中，R_3为  或  。在其它实施例中，R_3为5-6元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。在其它实施例中，R_3为5-6元杂芳基，其中所述杂芳基为  、  、



[0154]  ，其中所述杂芳基任选地被1-4个独立地选自氧代、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C(O)NR_8R_9的取代基取代。在其它实施例中，R_3为  、



[0155]



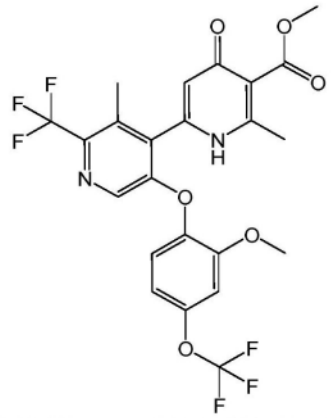
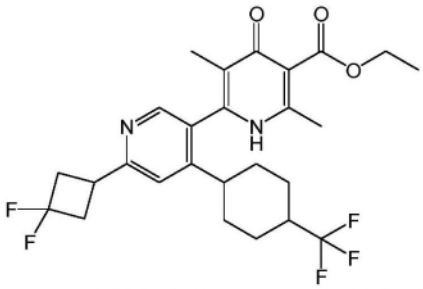
[0156] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐，其中L为单键；X_2为CH；X_3为CR_3；R_1为C_1-C_6烷基；R_3为5-6元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被1-4个C_1-C_6烷基取代基取代；R_4和R_5各自独立地为C_1-C_6烷基；并且Z_1为3-10元环烷基，其中所述3-10元环烷基可为未取代的或可被1-4个C_1-C_6烷基取代基取代。

[0157] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I)、(II)和(I-A)中的任一者的化合物或其任何实施例，即，呈非盐形式的化合物。

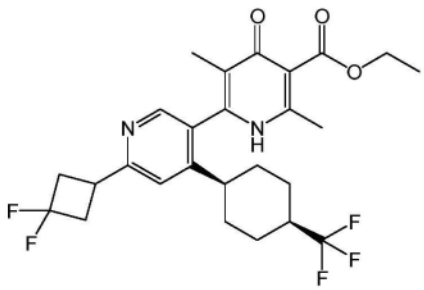
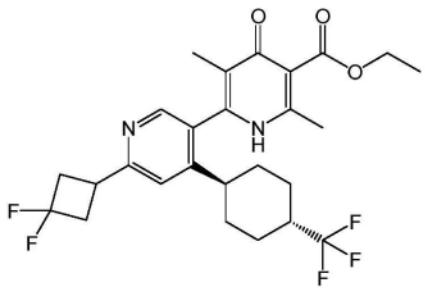
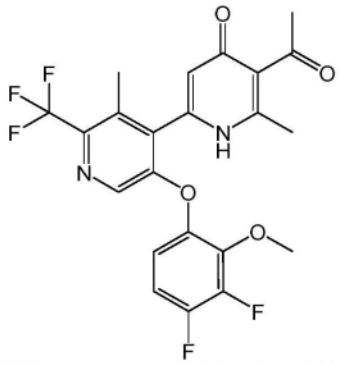
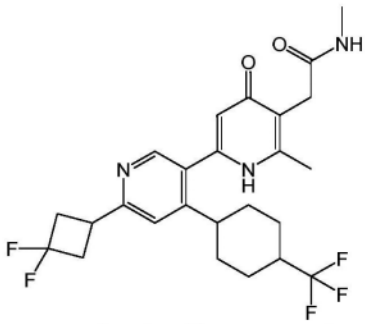
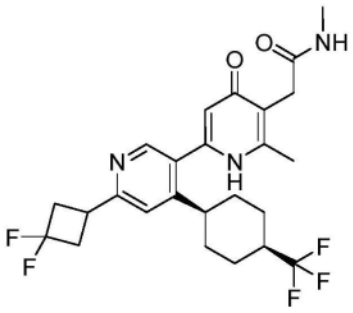
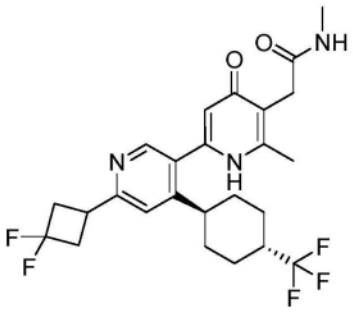
[0158] 在一些实施例中，本发明涉及一种选自表A的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及一种选自表A的化合物，即，呈非盐形式的化合物。

[0159] 表A：化合物结构和名称。

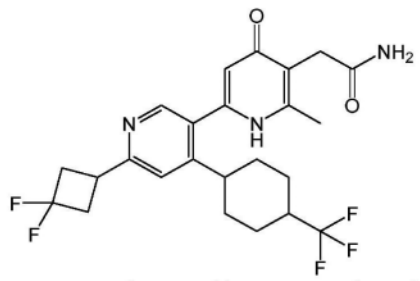
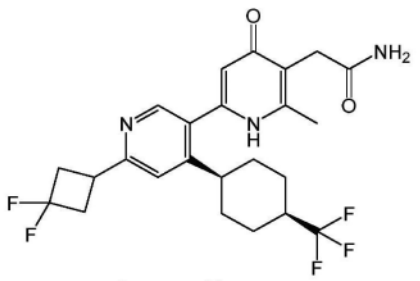
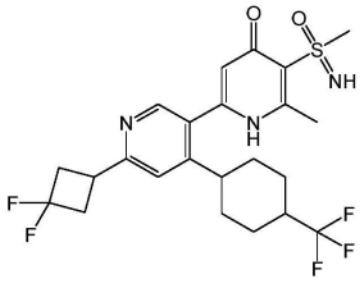
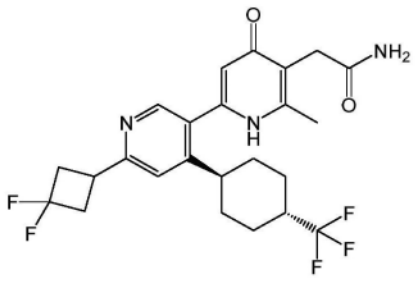
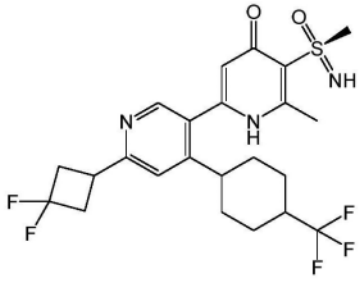
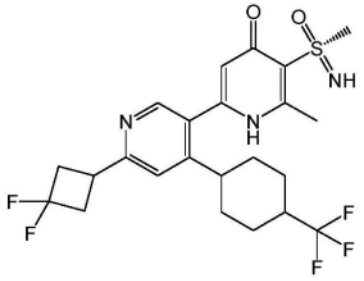
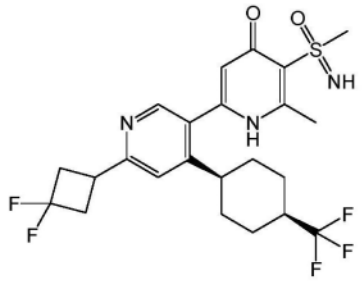
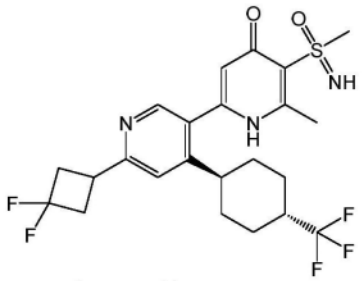
[0160]

 6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

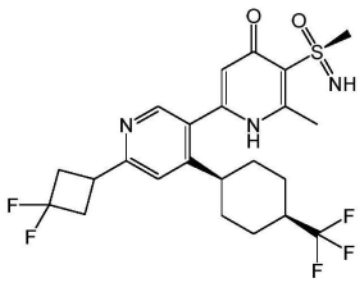
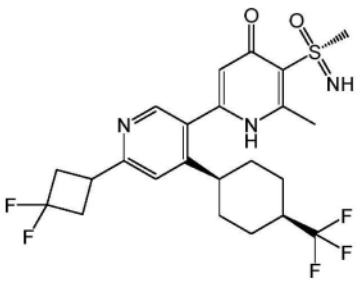
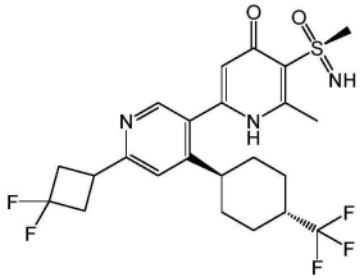
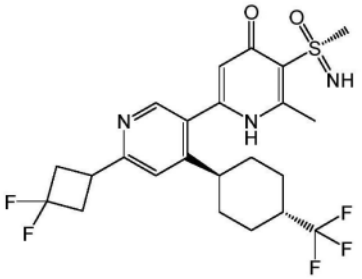
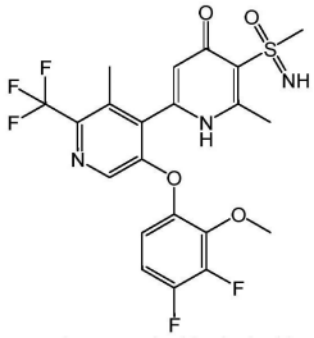
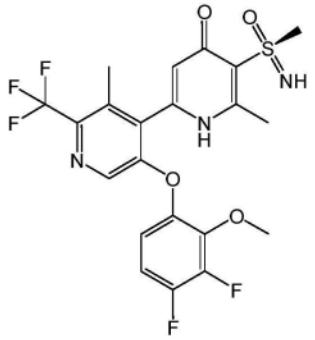
[0161]

 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[(1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[(1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 3-乙酰基-6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-甲基-乙酰胺
 2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-甲基-乙酰胺	 2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-甲基-乙酰胺

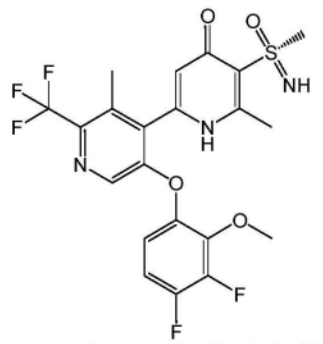
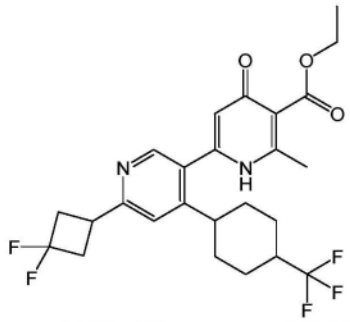
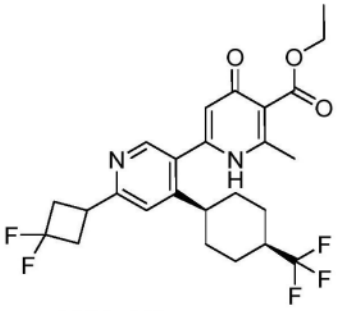
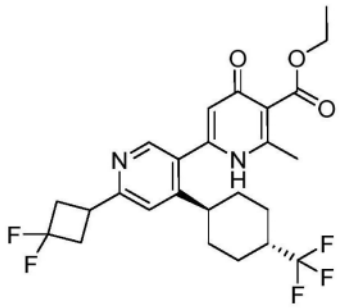
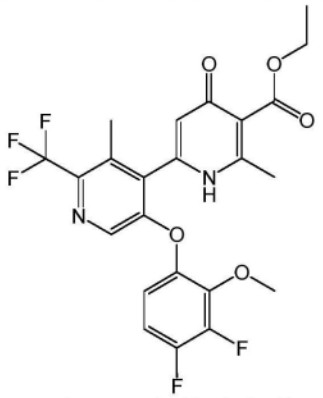
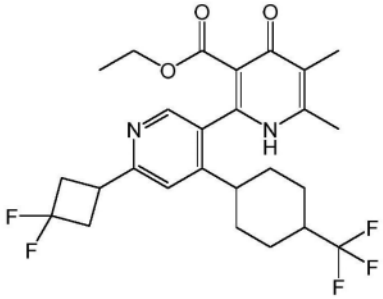
[0162]

 2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酰胺	 2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酰胺
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酰胺
 (*S*)-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 (*R*)-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-(1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-(1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮

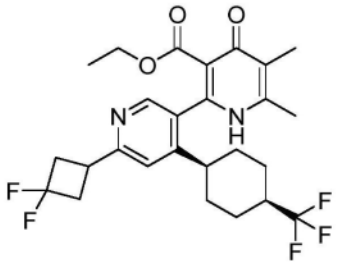
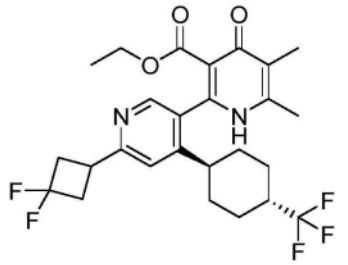
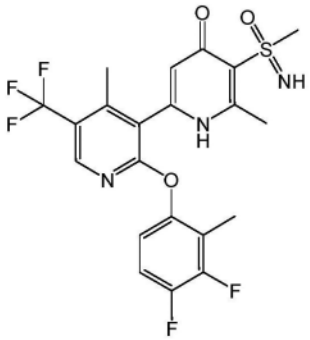
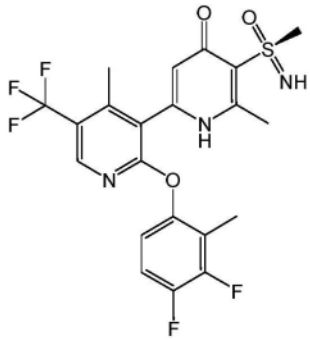
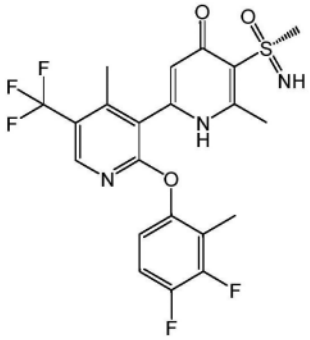
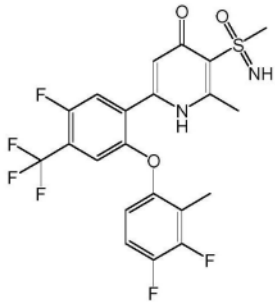
[0163]

 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-(1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-((*S*)-甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-(1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-((*R*)-甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-(1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-((*S*)-甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-(1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-((*R*)-甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 (*S*)-6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮

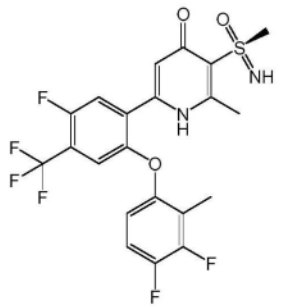
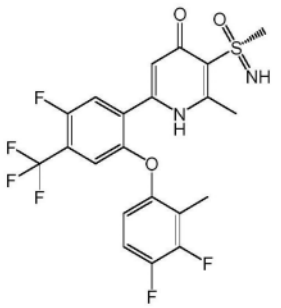
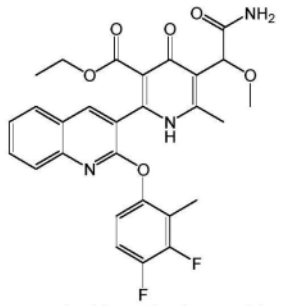
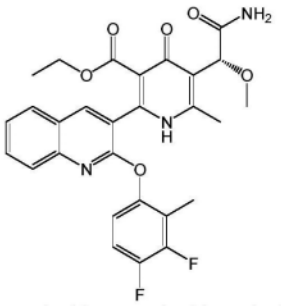
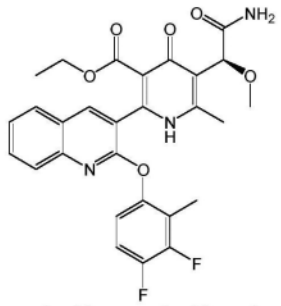
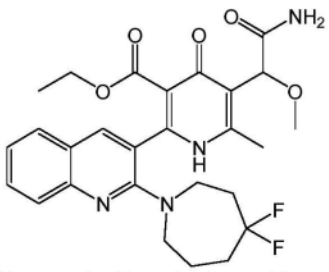
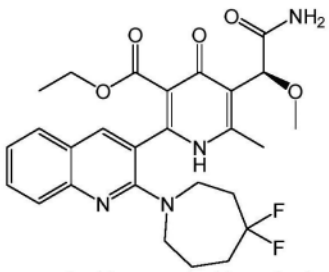
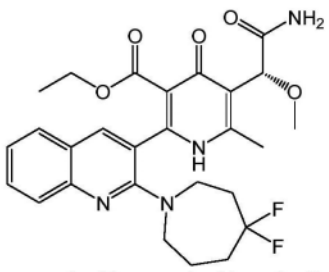
[0164]

 (*R*)-6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

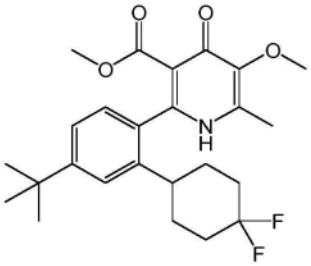
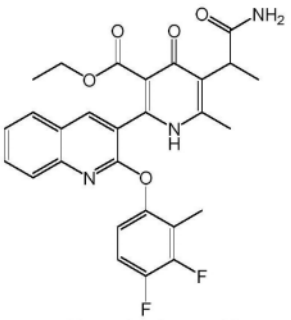
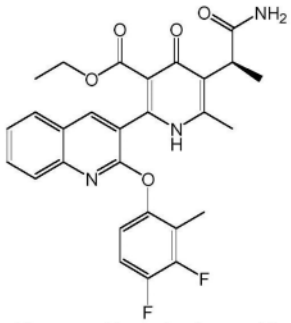
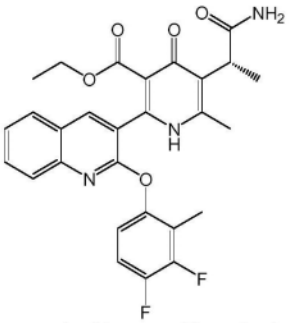
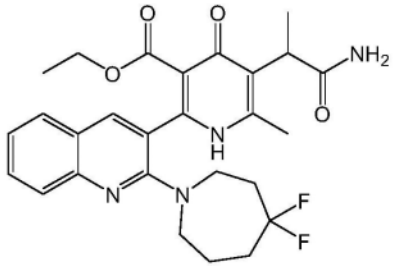
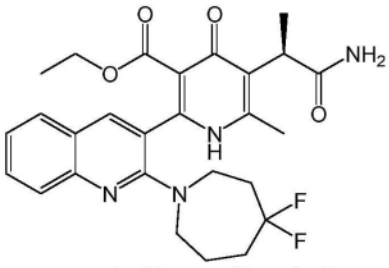
[0165]

 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环已基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环已基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 (*S*)-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 (*R*)-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮

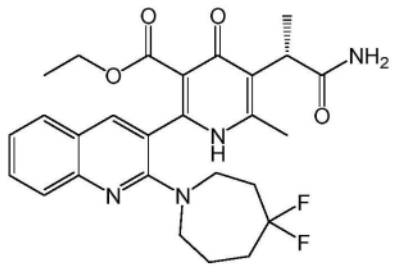
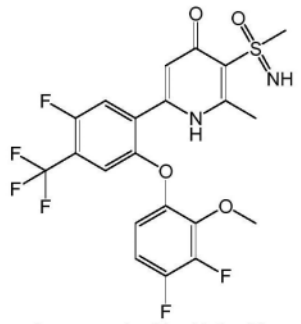
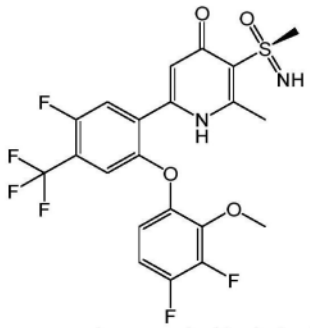
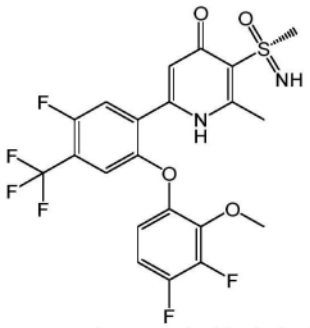
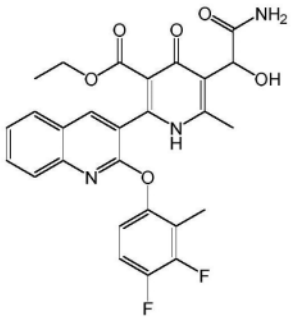
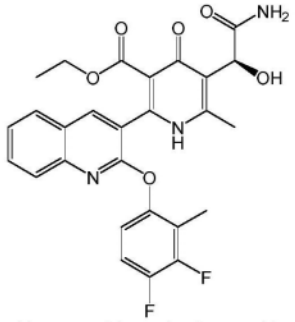
[0166]

 (*S*)-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 (*R*)-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 (*S*)-5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 (*S*)-5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

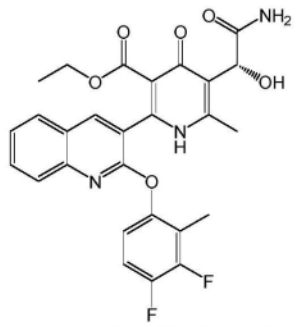
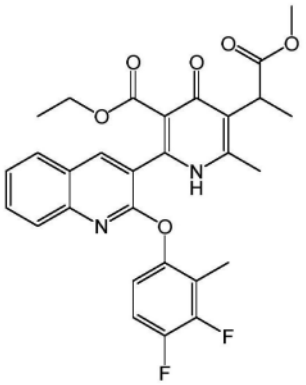
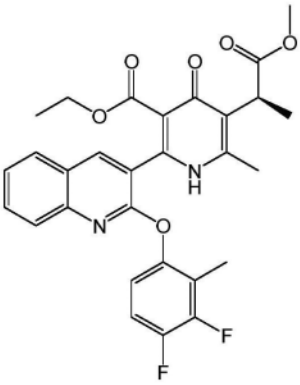
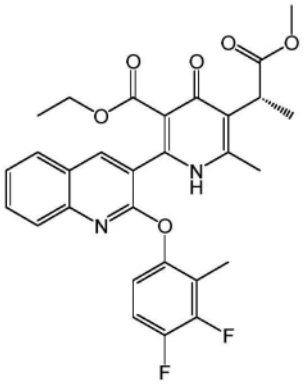
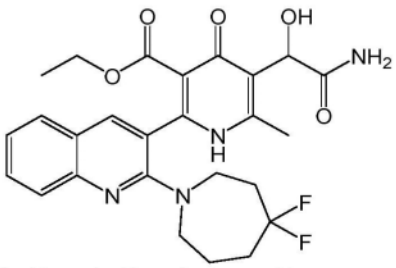
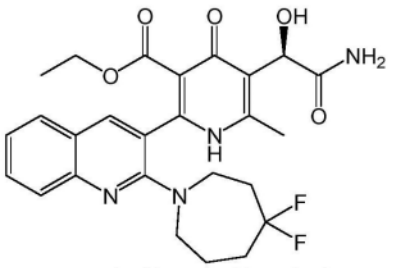
[0167]

 2-[4-叔丁基-2-(4,4-二氟环己基)苯基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 (*S*)-5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

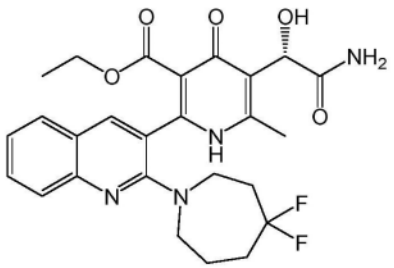
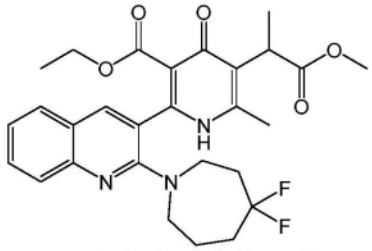
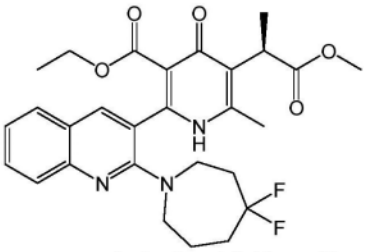
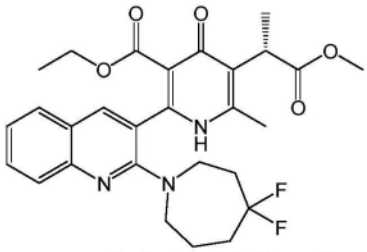
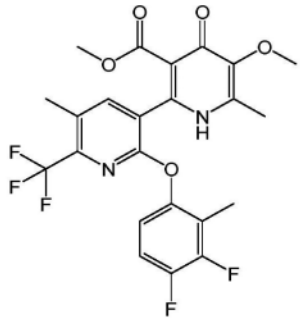
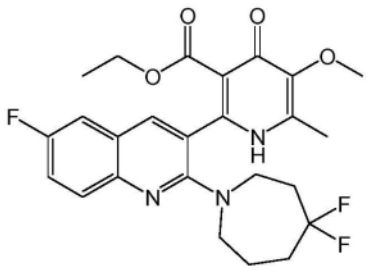
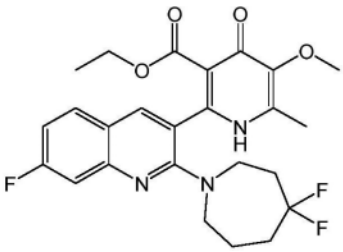
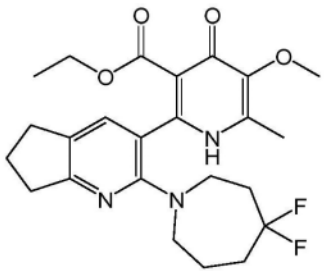
[0168]

 (*S*)-5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 (*S*)-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 (*R*)-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*S*)-5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

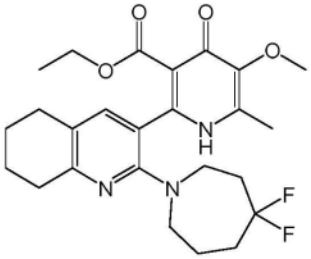
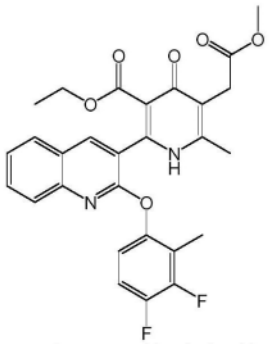
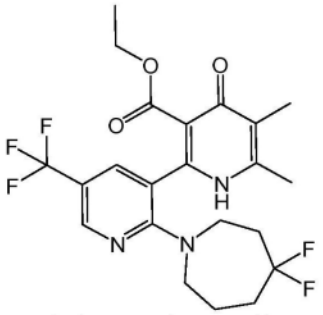
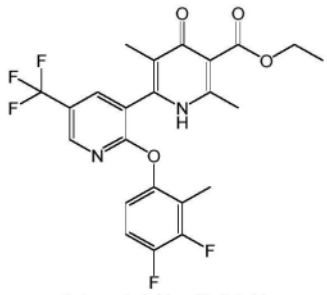
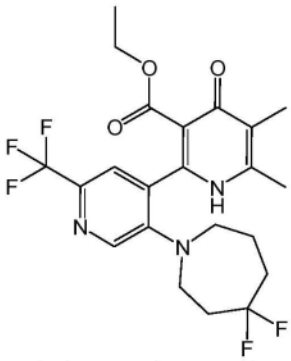
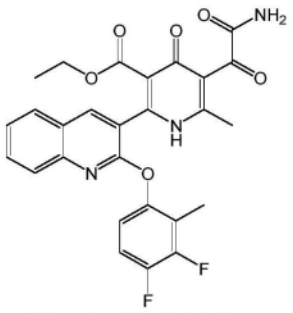
[0169]

 (*R*)-5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 (*S*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

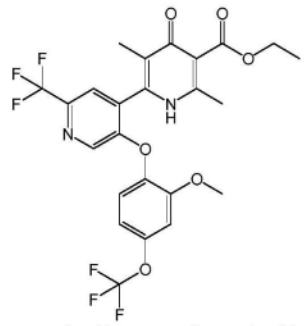
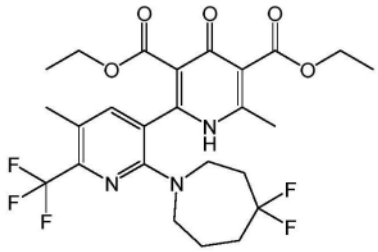
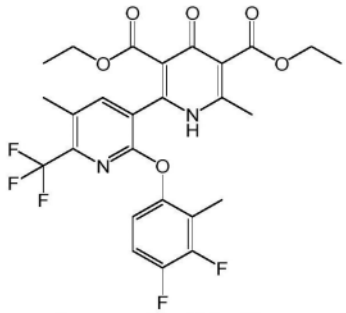
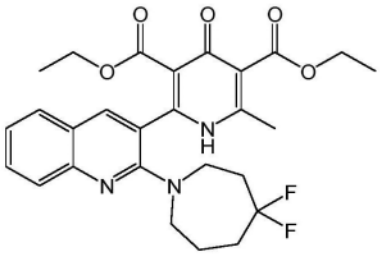
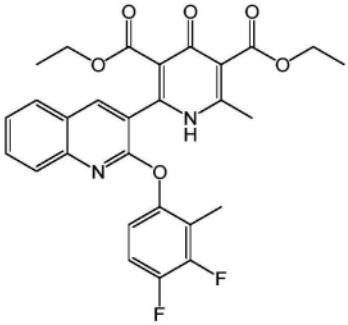
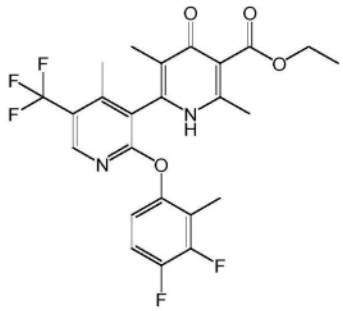
[0170]

 (*S*)-5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 (*R*)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*S*)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[b]吡啶-3-基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

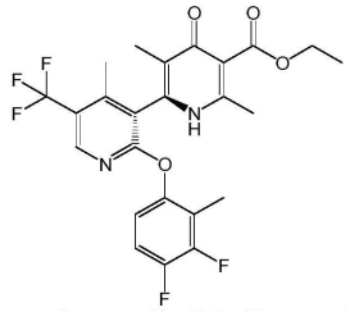
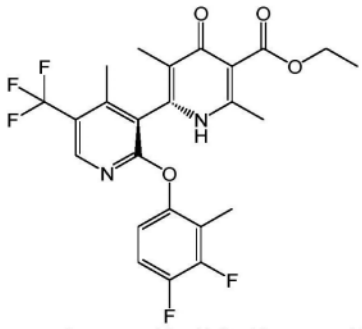
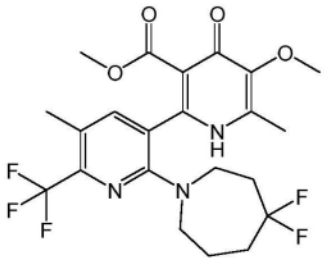
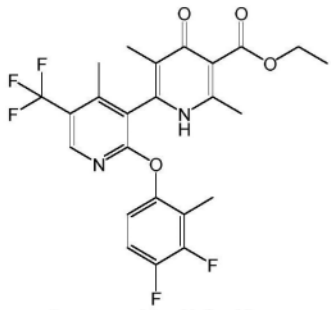
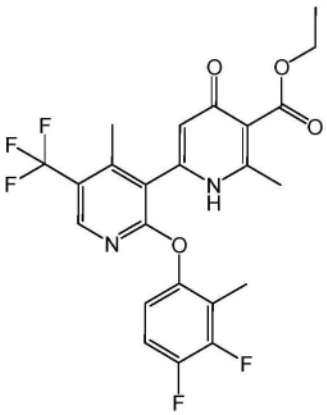
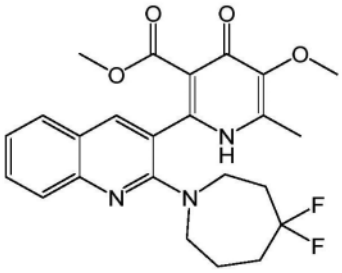
[0171]

 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[5-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-5-草酰胺基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

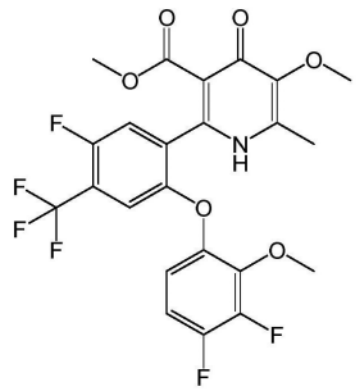
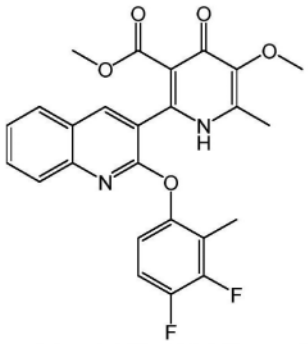
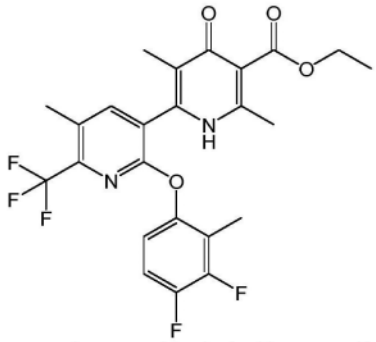
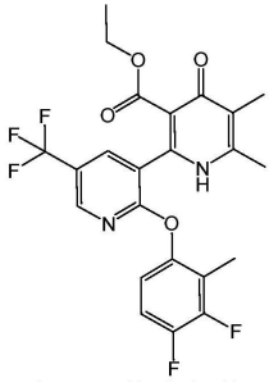
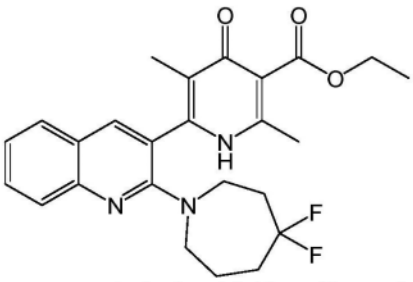
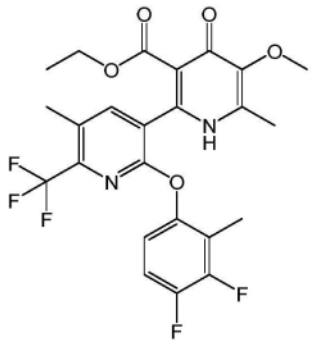
[0172]

 6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

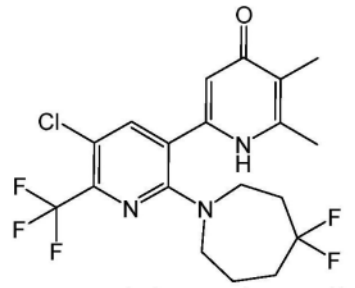
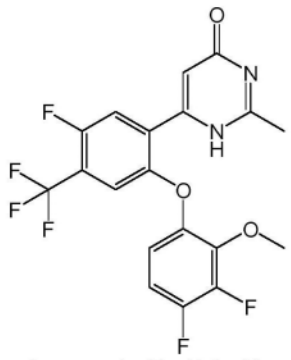
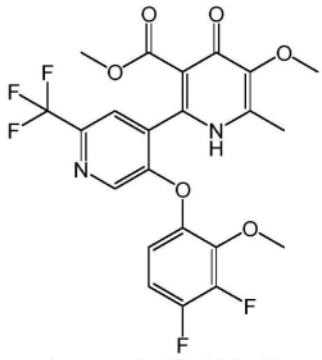
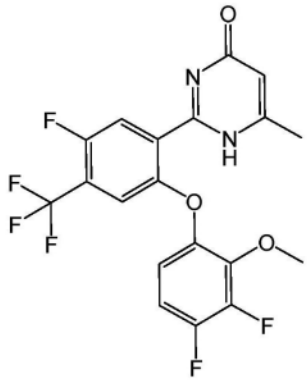
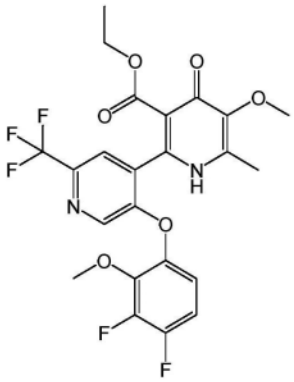
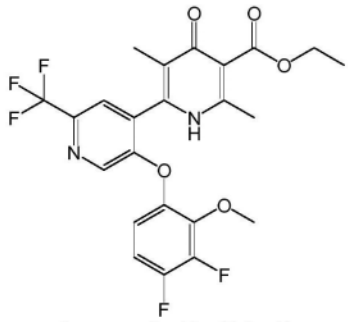
[0173]

 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯

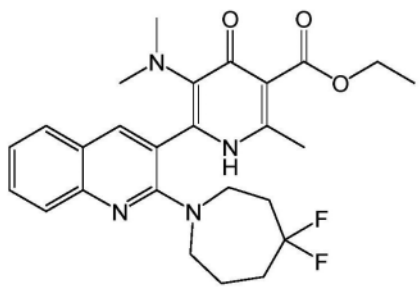
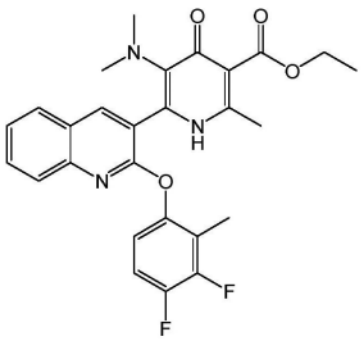
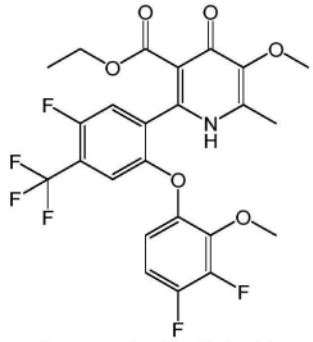
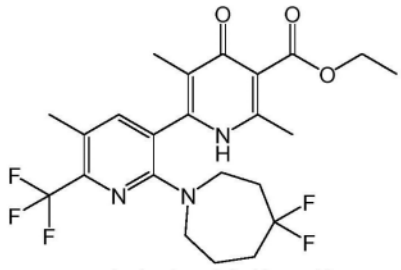
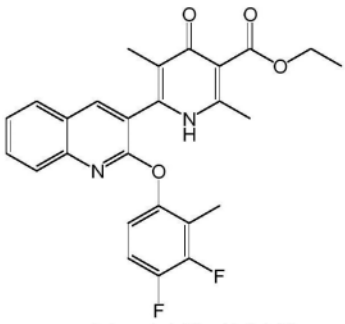
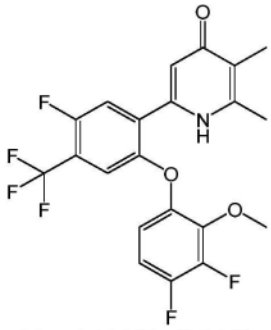
[0174]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

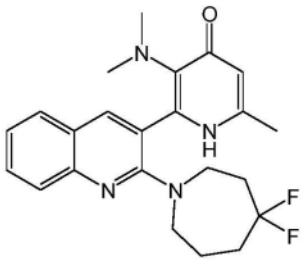
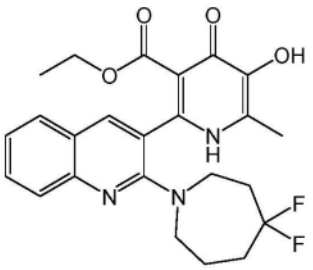
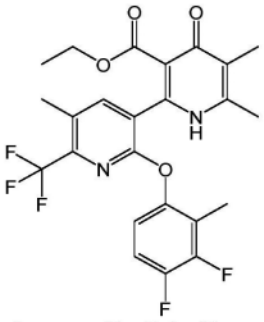
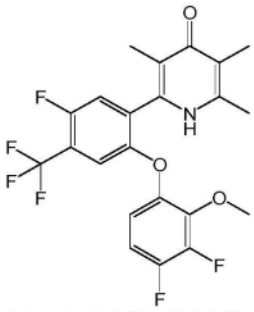
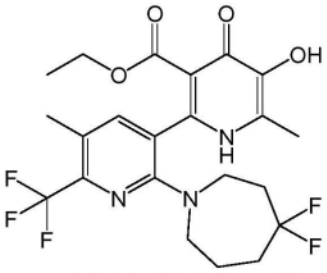
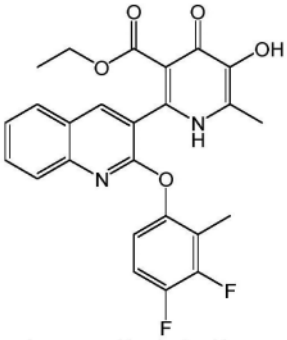
[0175]

 6-[5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1*H*-嘧啶-4-酮
 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-嘧啶-4-酮
 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

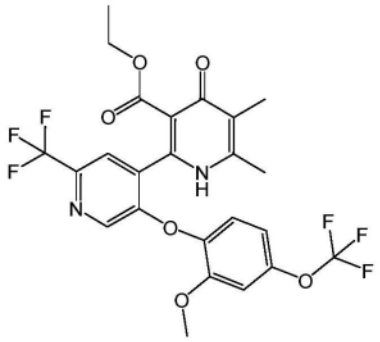
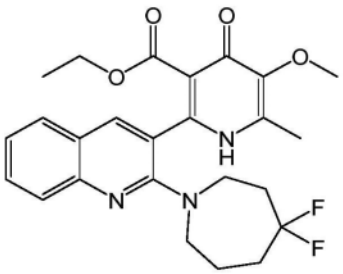
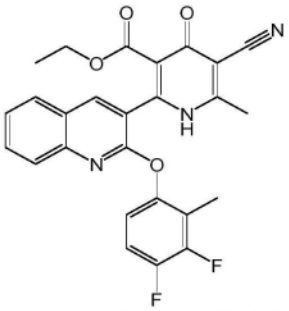
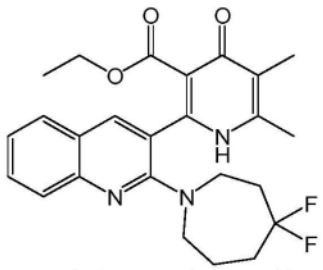
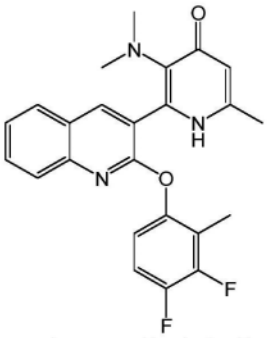
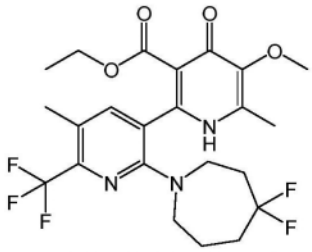
[0176]

 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮

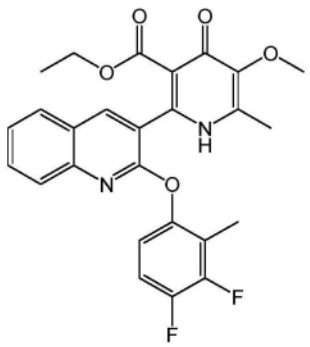
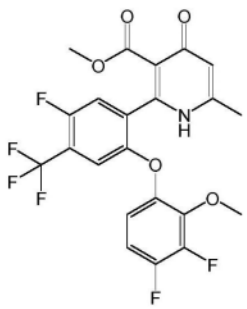
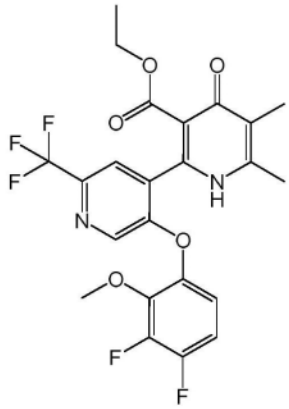
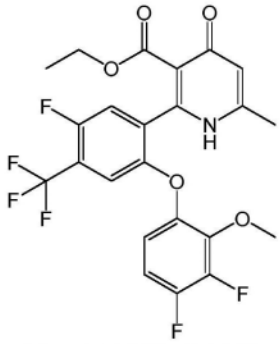
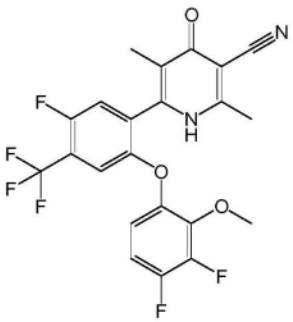
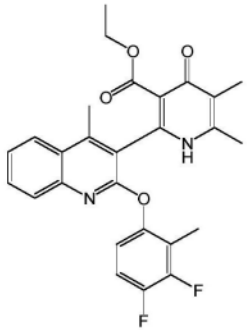
[0177]

 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-3-(二甲氨基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-羟基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,5,6-三甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羟基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-羟基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

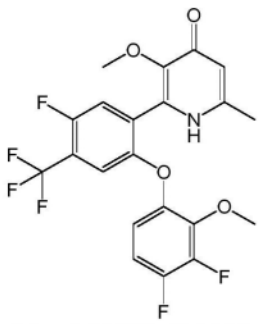
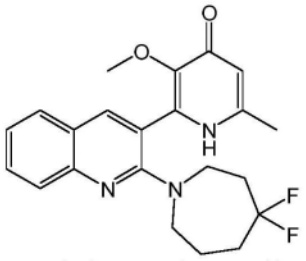
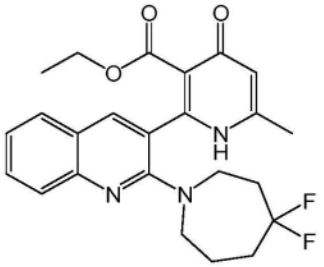
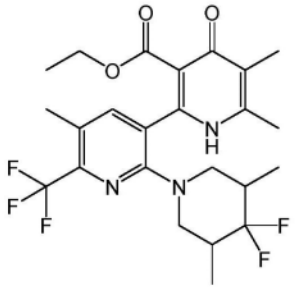
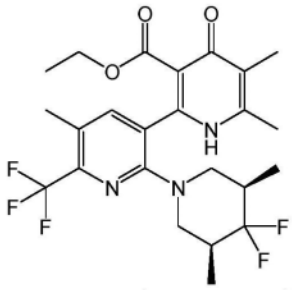
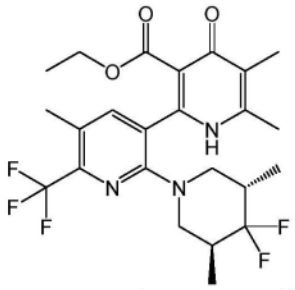
[0178]

 2-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-氰基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(二甲氨基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

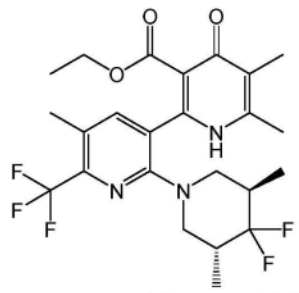
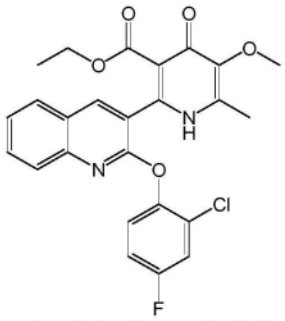
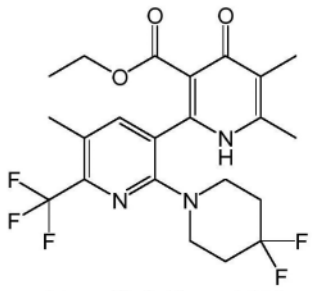
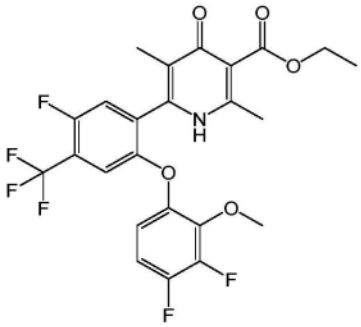
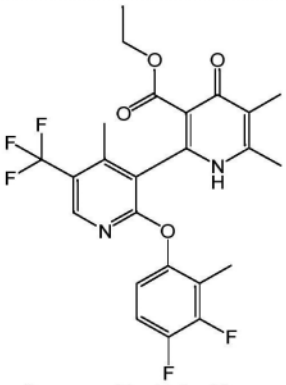
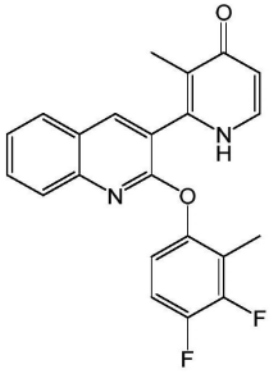
[0179]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲腈	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

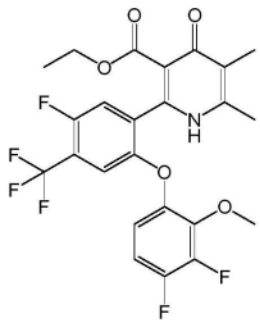
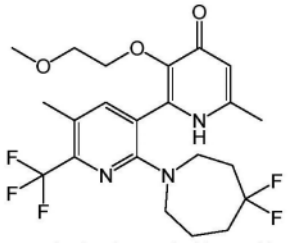
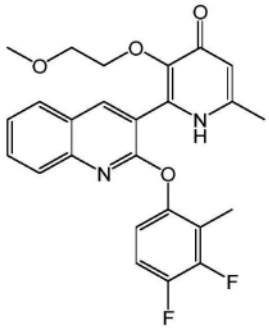
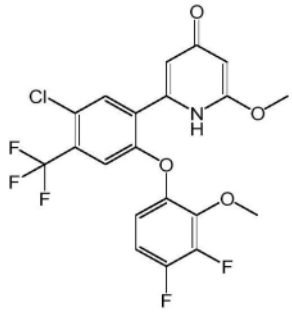
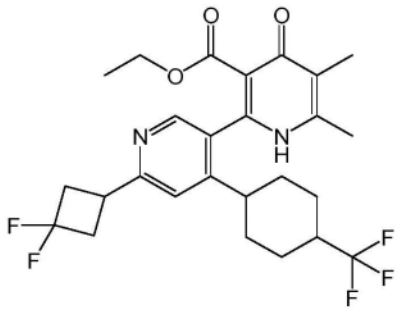
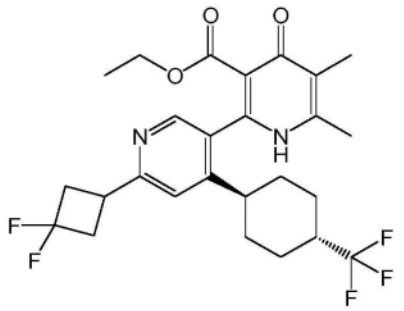
[0180]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[4,4-二氟-3,5-二甲基-1-哌啶基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[(3*R*,5*S*)-4,4-二氟-3,5-二甲基-1-哌啶基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[(3*S*,5*S*)-4,4-二氟-3,5-二甲基-1-哌啶基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

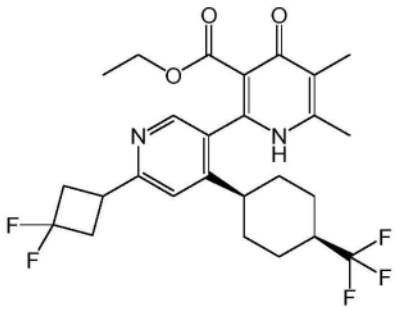
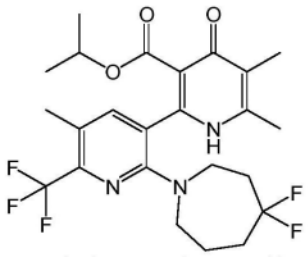
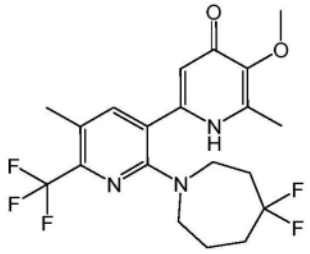
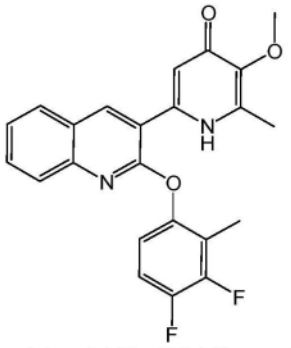
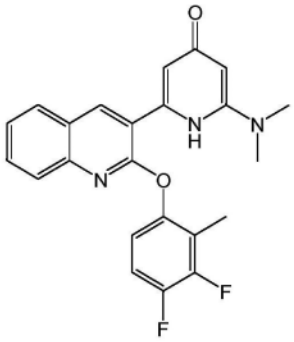
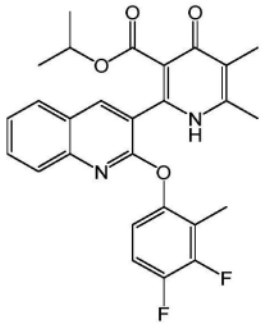
[0181]

 2-[2-[(3*R*,5*R*)-4,4-二氟-3,5-二甲基-1-哌啶基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

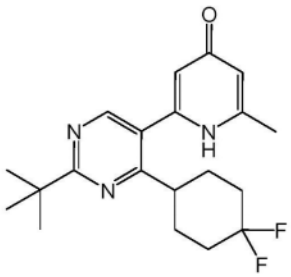
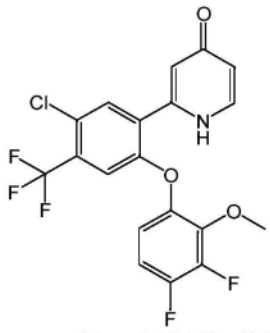
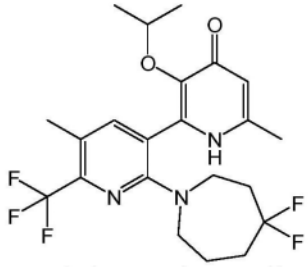
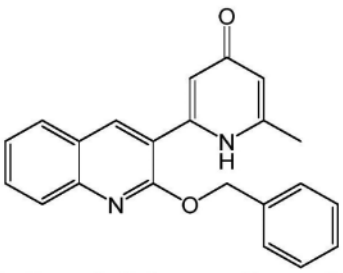
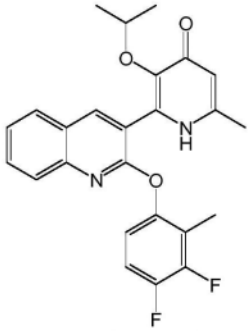
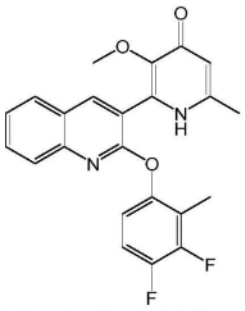
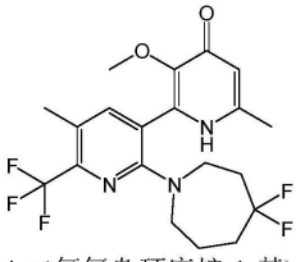
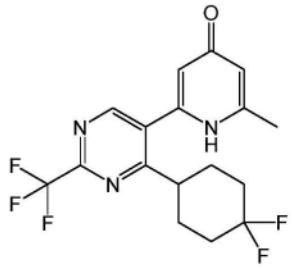
[0182]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

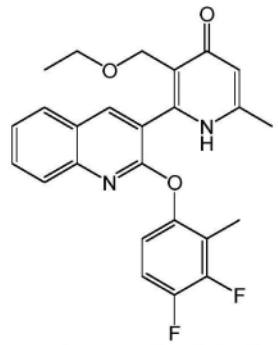
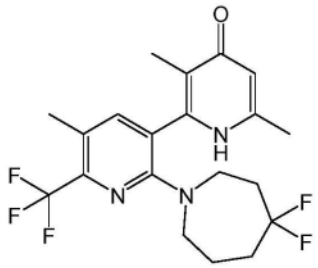
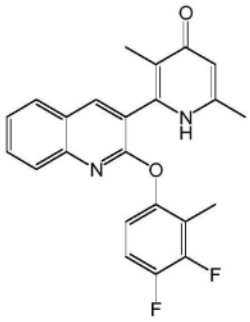
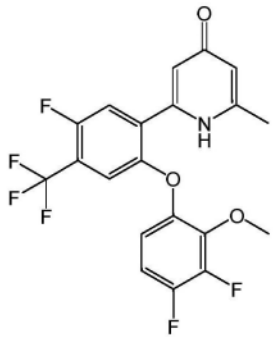
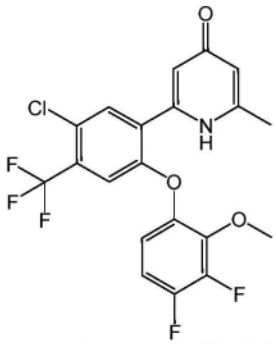
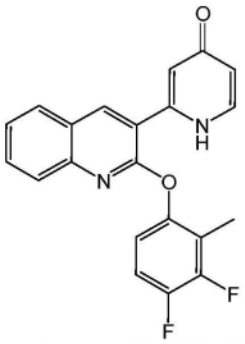
[0183]

 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)4-(三氟甲基)环已基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸异丙酯
 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-(二甲氨基)-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸异丙酯

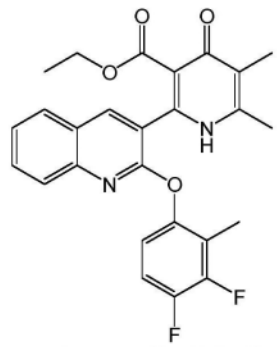
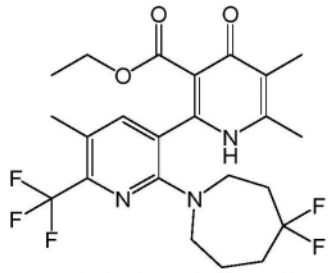
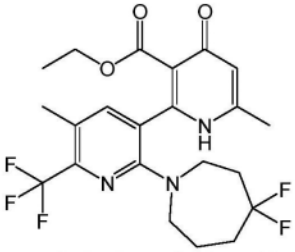
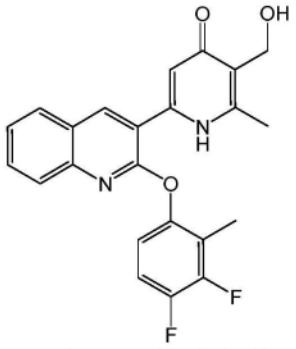
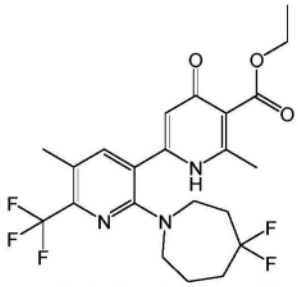
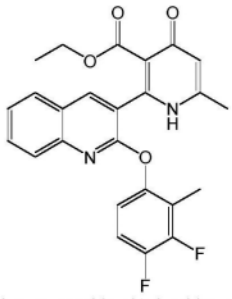
[0184]

 2-[2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)嘧啶-5-基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-异丙氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-(2-苄氧基-3-喹啉基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-异丙氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[4-(4,4-二氟环己基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

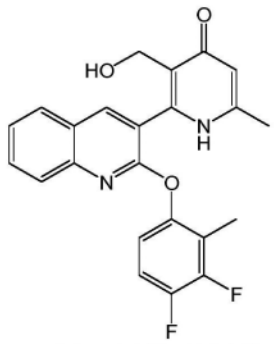
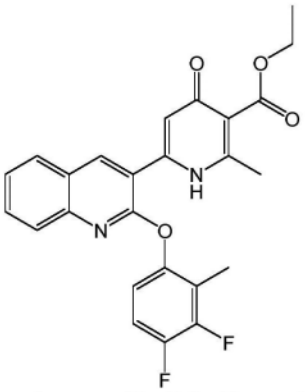
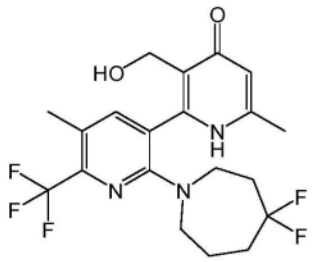
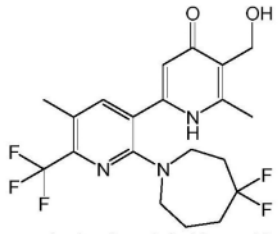
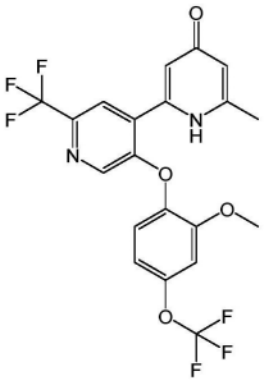
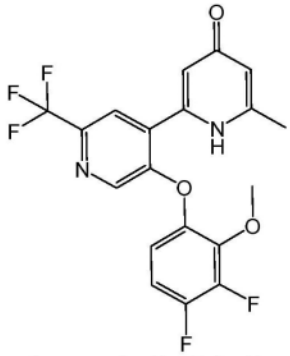
[0185]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(乙氧基甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-4-酮

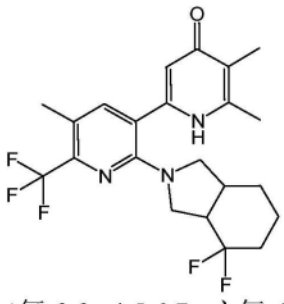
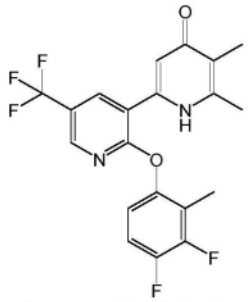
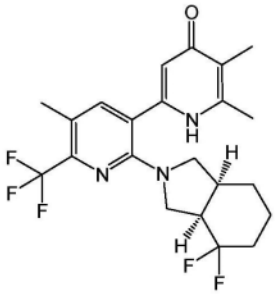
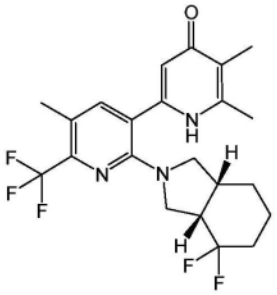
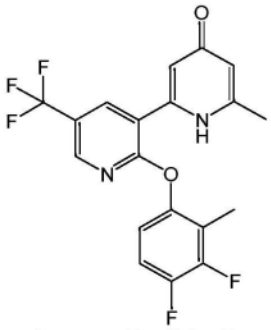
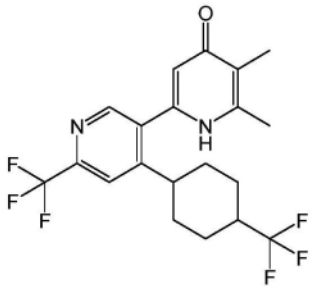
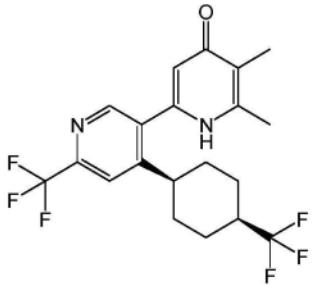
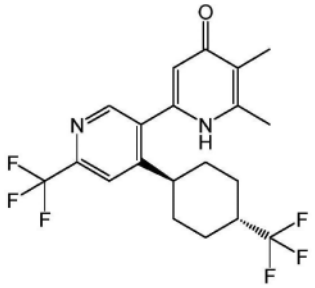
[0186]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(羟甲基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

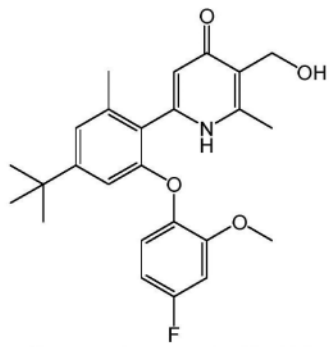
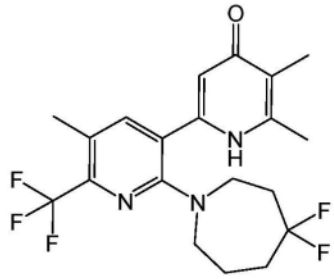
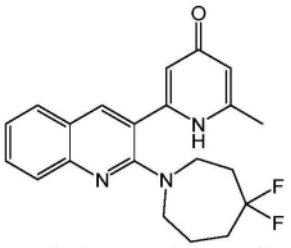
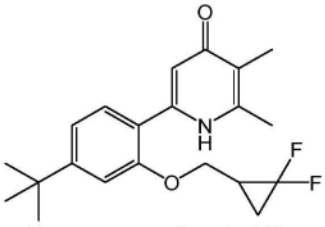
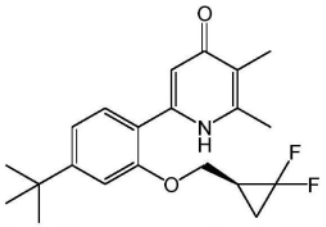
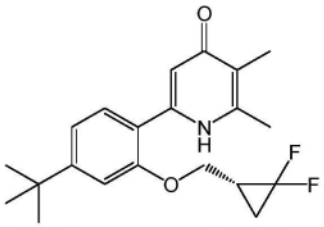
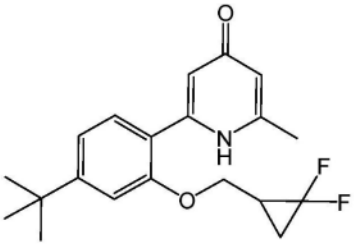
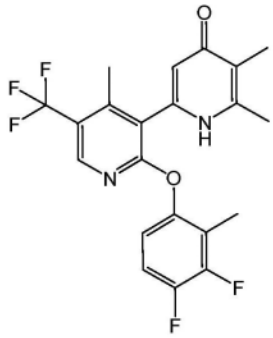
[0187]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(羟甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(羟甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(羟甲基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

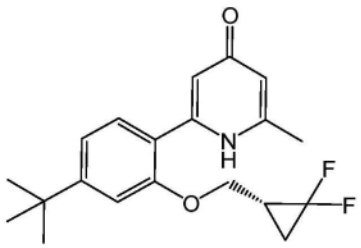
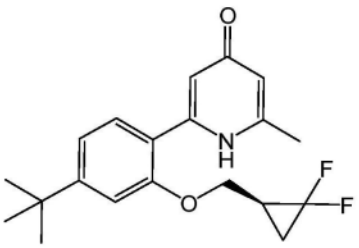
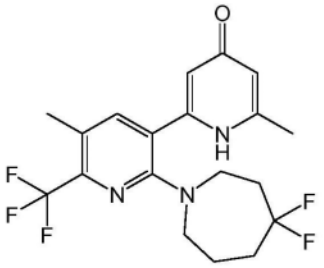
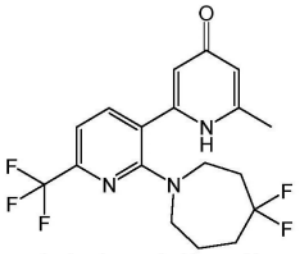
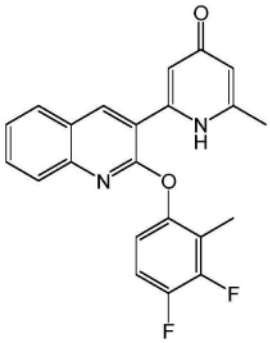
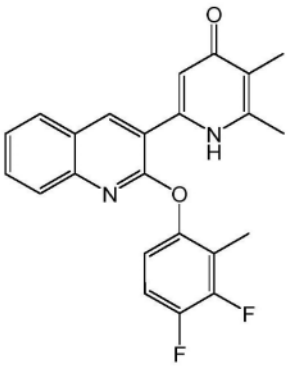
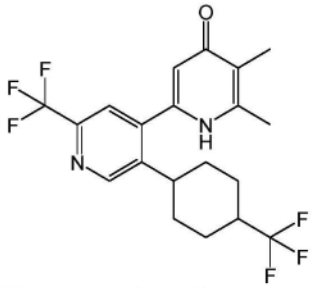
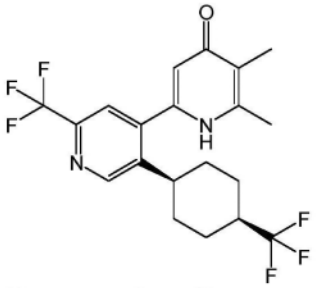
[0188]

 6-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1*H*-异吲哚-2-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[(3a*R*,7a*S*)-2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1*H*-异吲哚-2-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[(3a*S*,7a*R*)-2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1*H*-异吲哚-2-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2,3-二甲基-6-[6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮
 2,3-二甲基-6-[6-(三氟甲基)-4-((1*s*,4*s*)4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮	 2,3-二甲基-6-[6-(三氟甲基)-4-((1*r*,4*r*)4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮

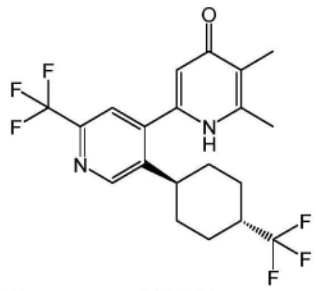
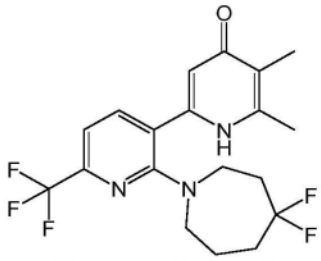
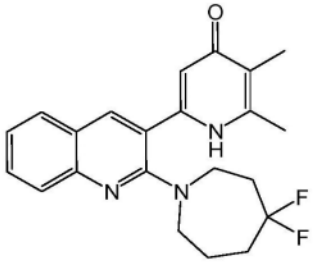
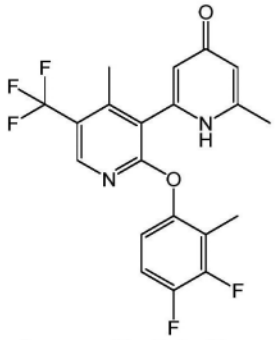
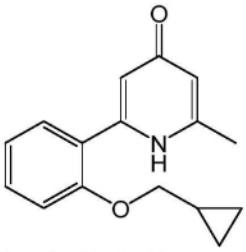
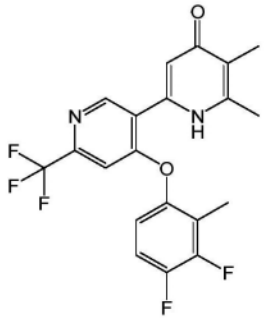
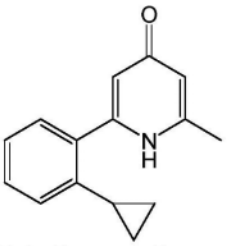
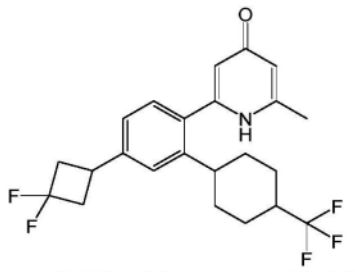
[0189]

 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(羟甲基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 (*S*)-6-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 (*R*)-6-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基 5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮

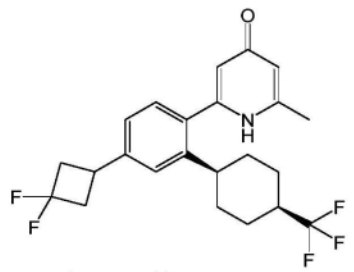
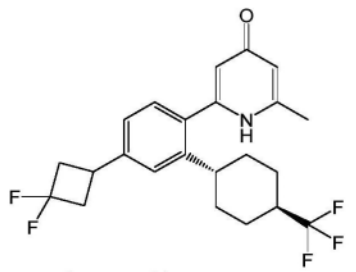
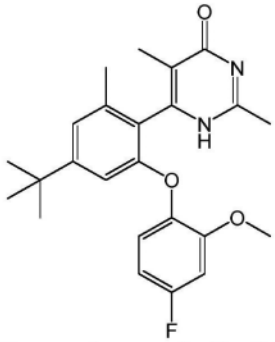
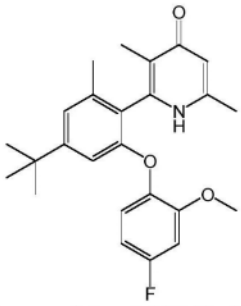
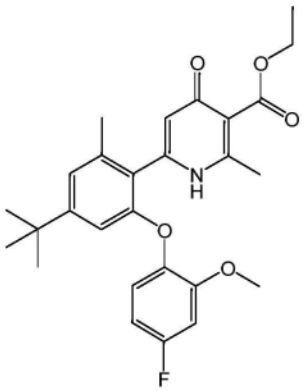
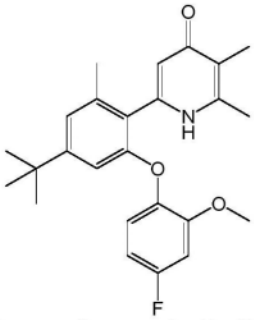
[0190]

 (*R*)-2-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 (*S*)-2-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2,3-二甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮	 2,3-二甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-4-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮

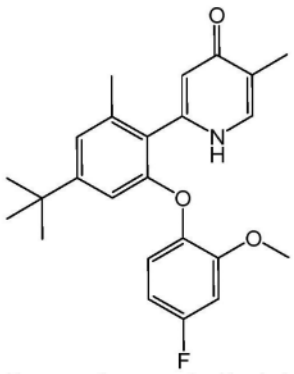
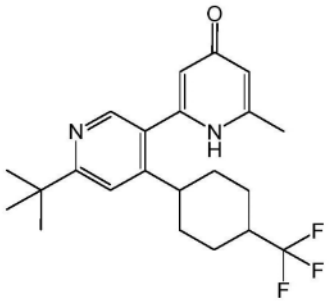
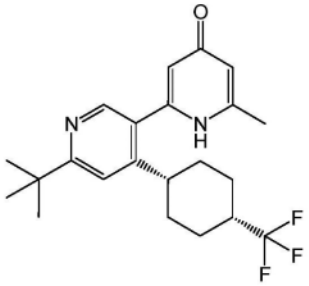
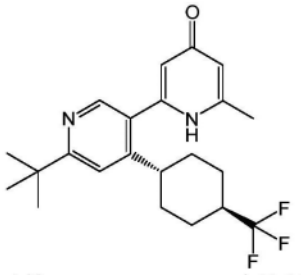
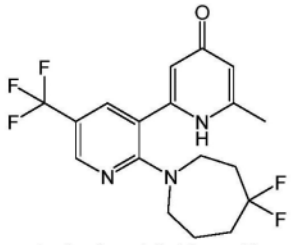
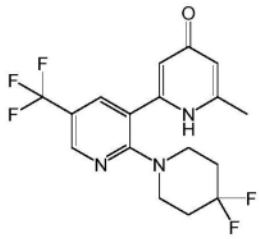
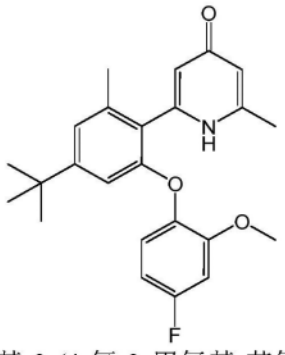
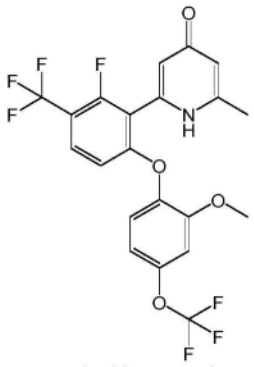
[0191]

 2,3-二甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-4-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基 5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(环丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-(2-环丙基苯基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

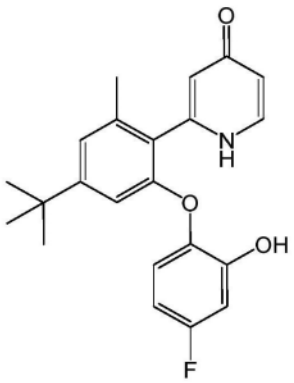
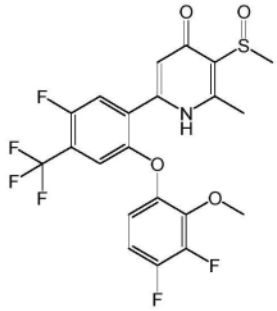
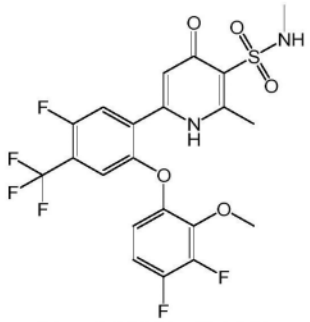
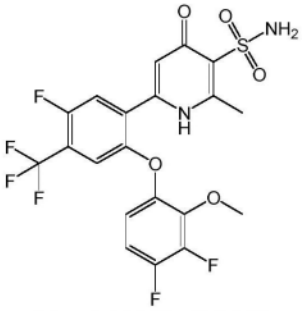
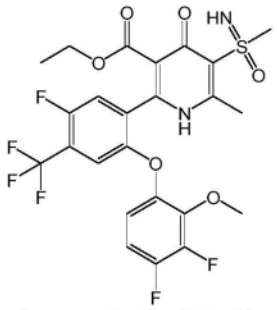
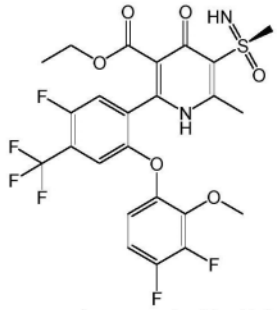
[0192]

 2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环已基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环已基]苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,5-二甲基-1*H*-嘧啶-4-酮	 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮

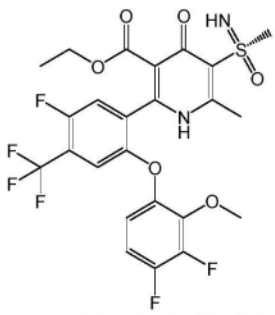
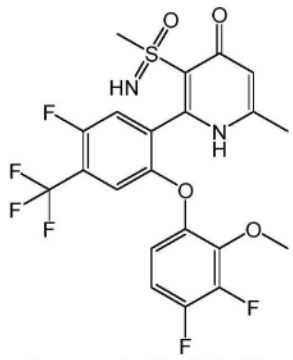
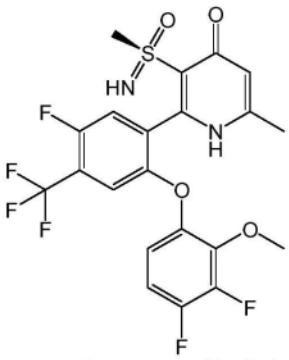
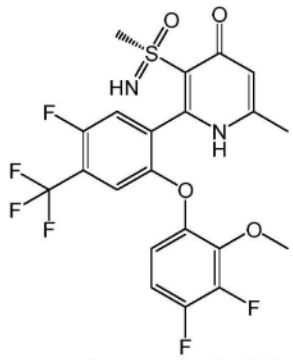
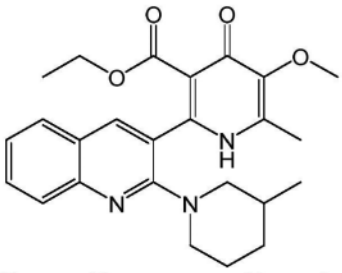
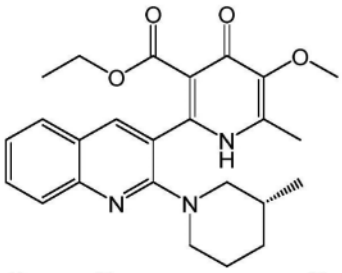
[0193]

 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[6-叔丁基-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[6-叔丁基-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[6-叔丁基-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-二氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

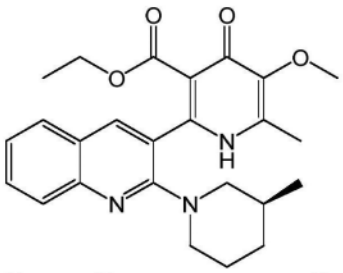
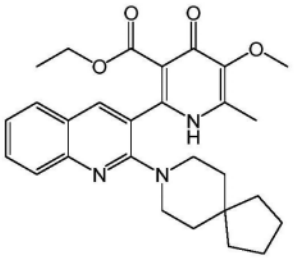
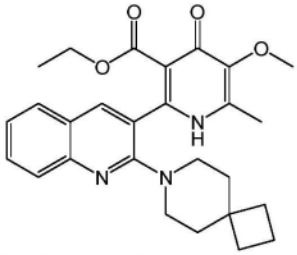
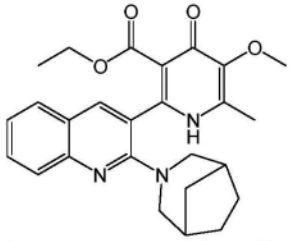
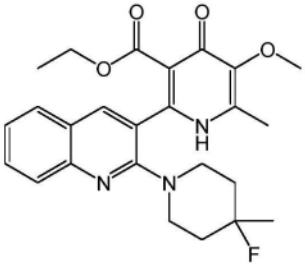
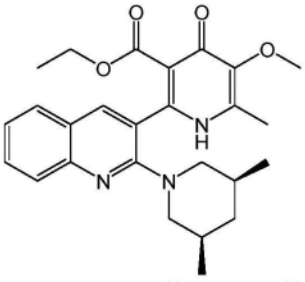
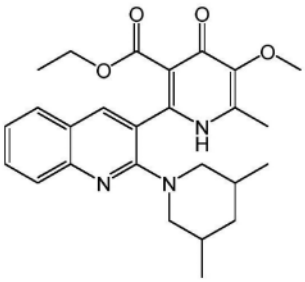
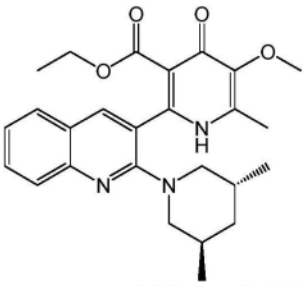
[0194]

 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-羟基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基亚磺酰基-1*H*-吡啶-4-酮
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-磺酰胺	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-磺酰胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

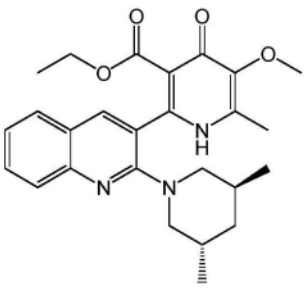
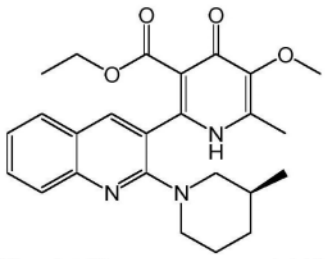
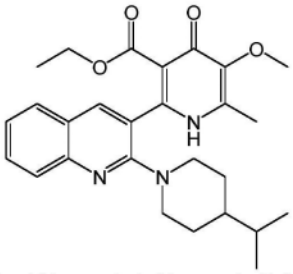
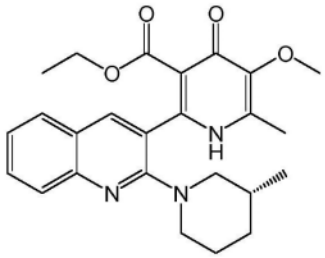
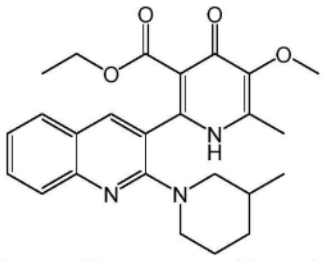
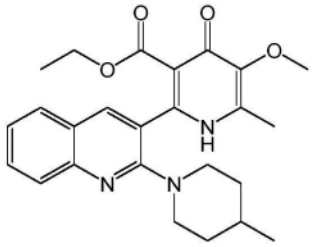
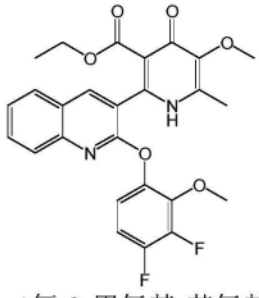
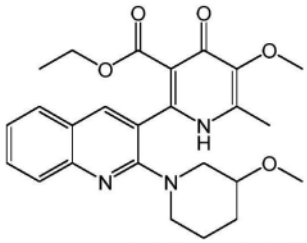
[0195]

 (*S*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 (*R*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	 (*S*)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮
 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3*S*)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

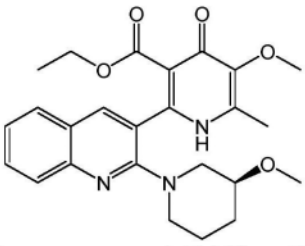
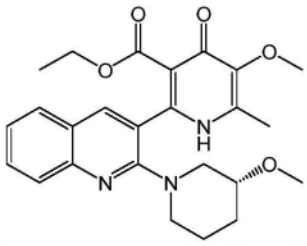
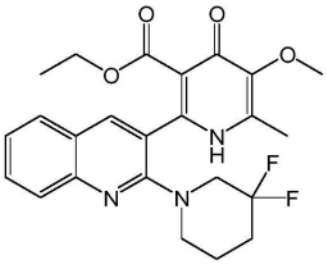
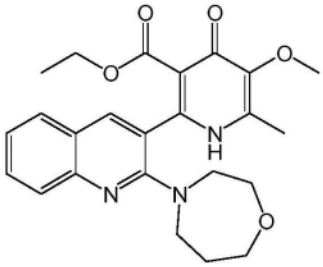
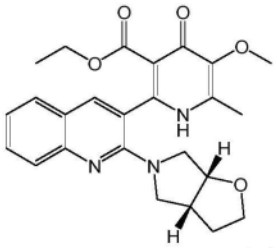
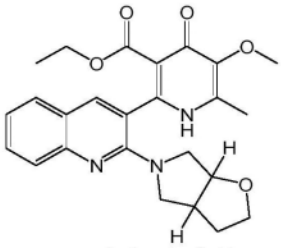
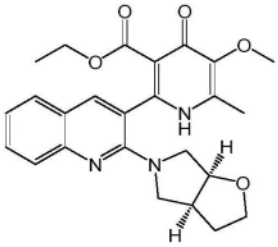
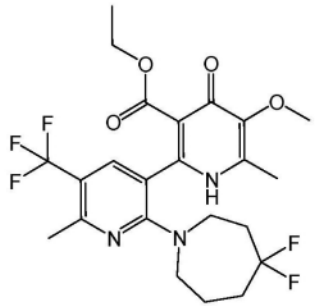
[0196]

 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3*R*)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4-氟-4-甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[(3*S*,5*R*)-3,5-二甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[3,5-二甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[(3*R*,5*R*)-3,5-二甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

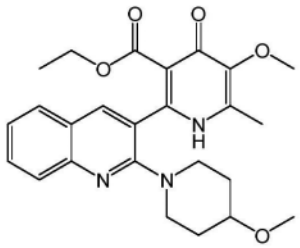
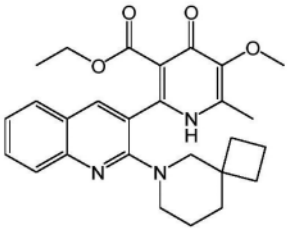
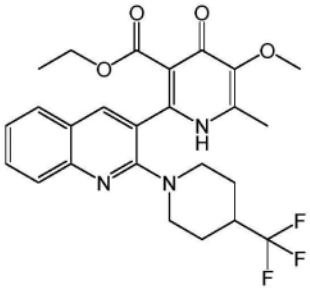
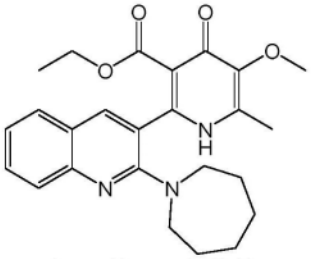
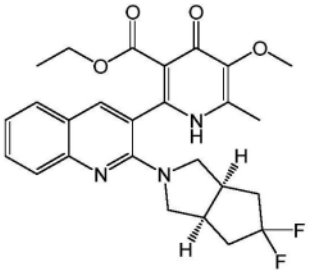
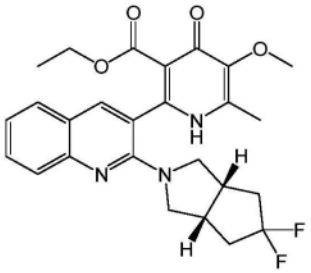
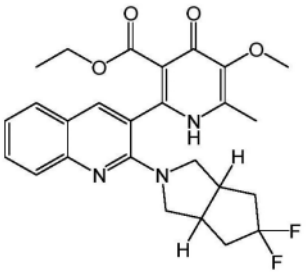
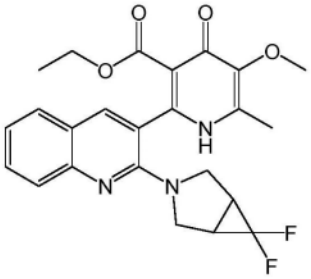
[0197]

 2-[2-[(3*S*,5*S*)-3,5-二甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3*R*)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4-异丙基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3*S*)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[3-甲氧基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

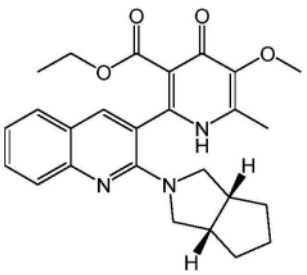
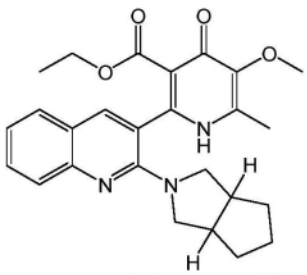
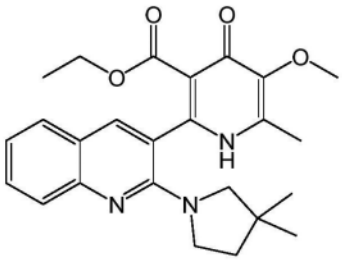
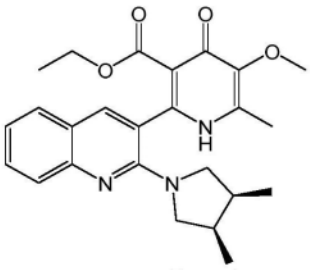
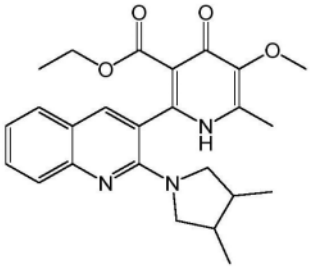
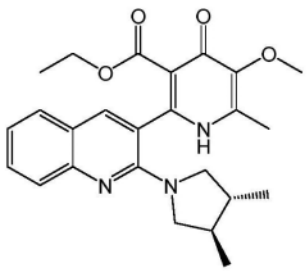
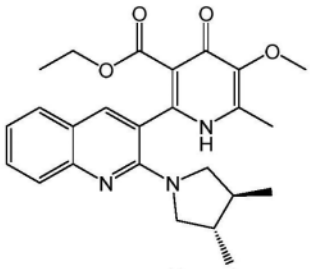
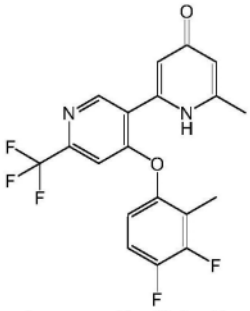
[0198]

 5-甲氧基-2-[2-[(3*R*)-3-甲氧基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[(3*S*)-3-甲氧基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,3-二氟-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[(3a*S*,6a*S*)-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[(3a*R*,6a*R*)-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

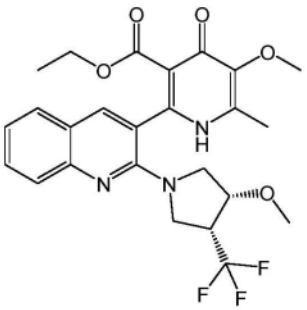
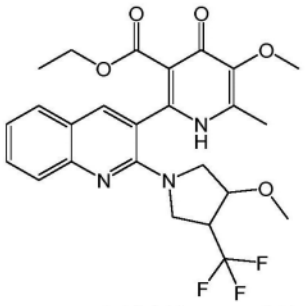
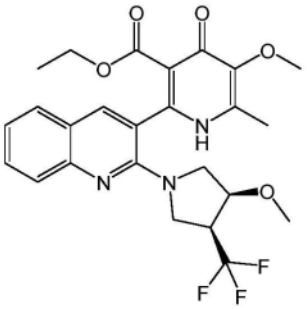
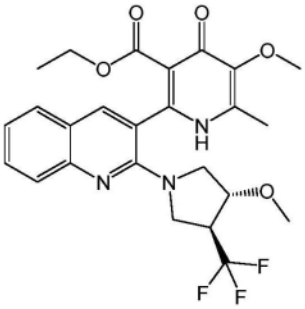
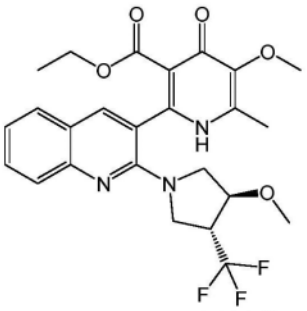
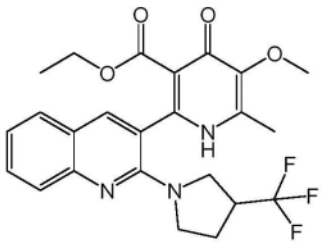
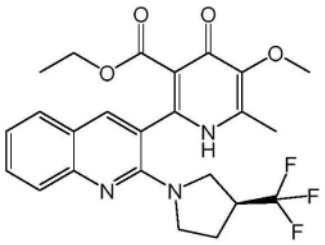
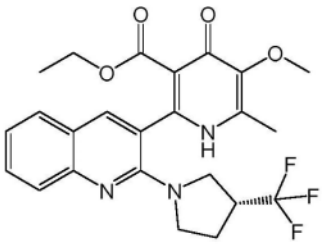
[0199]

 5-甲氧基-2-[2-(4-甲氧基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(氮杂环庚-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[(3a*S*,6a*R*)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

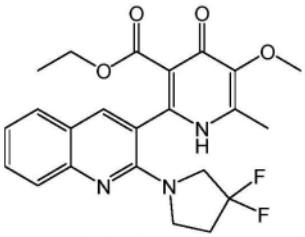
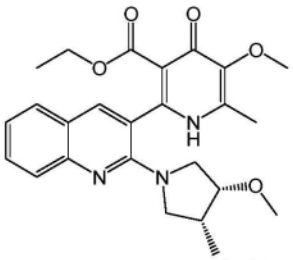
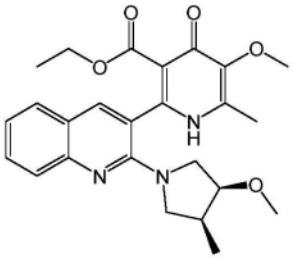
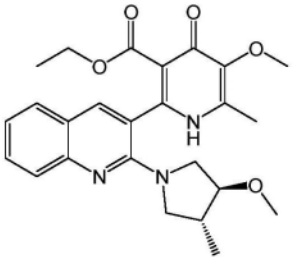
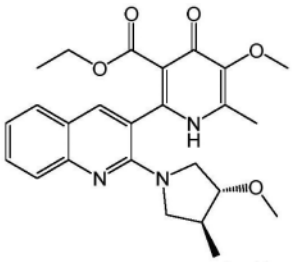
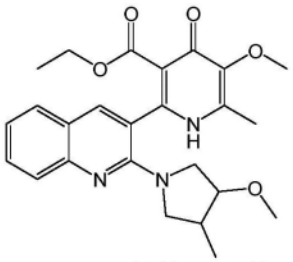
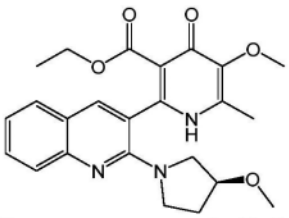
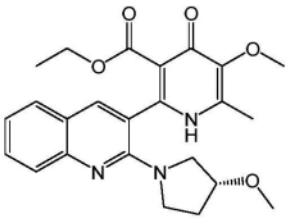
[0200]

 2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[(3*S*,4*R*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[3,4-二甲基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

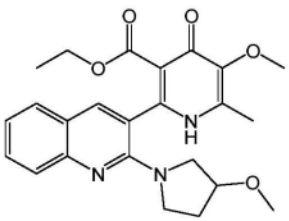
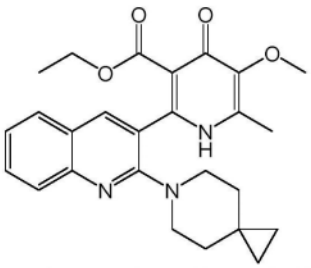
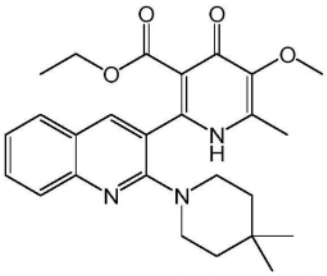
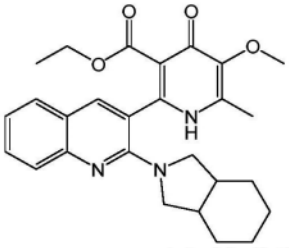
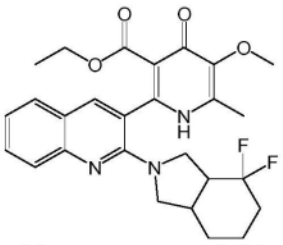
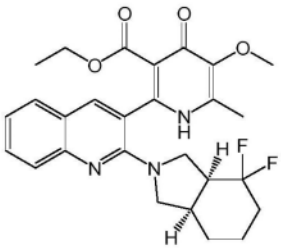
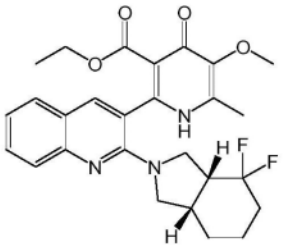
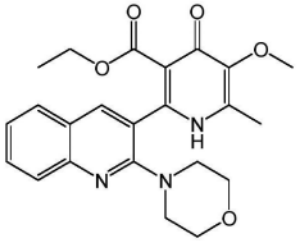
[0201]

 5-甲氧基-2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-甲氧基-2-[2-[(3*R*,4*R*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[(3*S*,4*R*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-甲氧基-2-[2-[(3*R*,4*S*)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 (*S*)-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 (*R*)-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

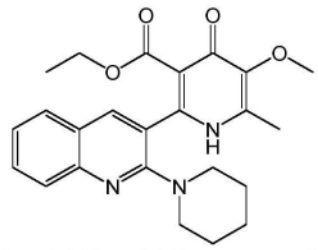
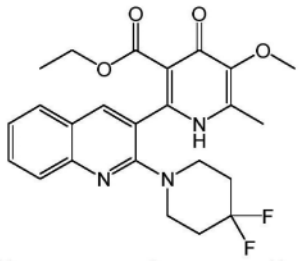
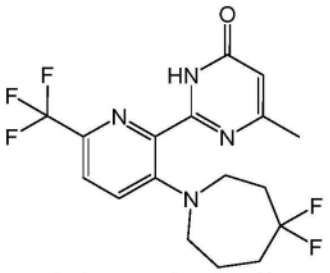
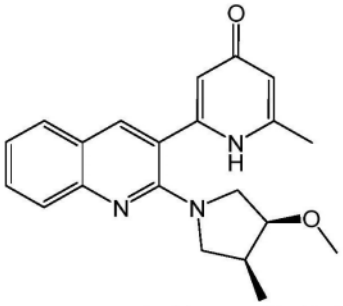
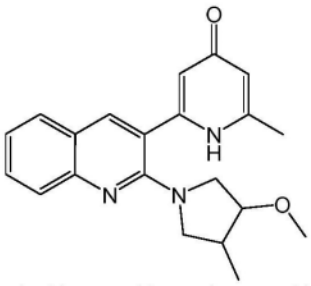
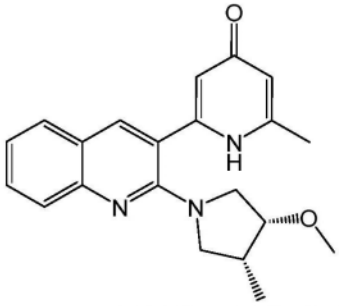
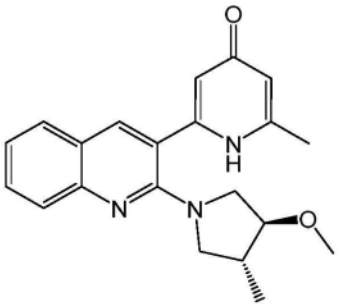
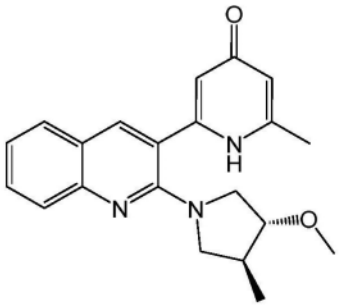
[0202]

 2-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-甲氧基-2-[2-[(3*R*,4*R*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[(3*S*,4*R*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-甲氧基-2-[2-[(3*R*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-甲氧基-2-[2-[(3*R*)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-2-[2-[(3*S*)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

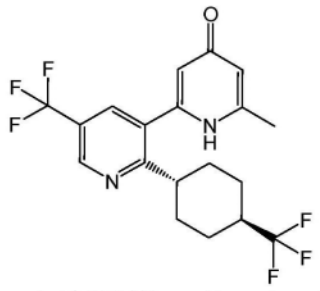
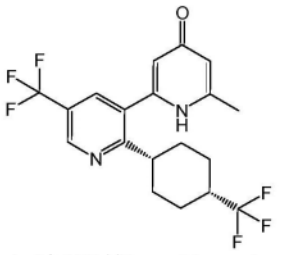
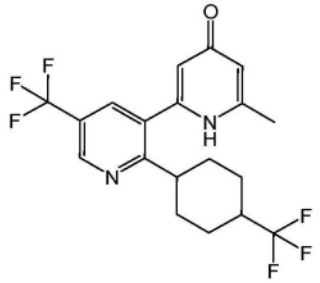
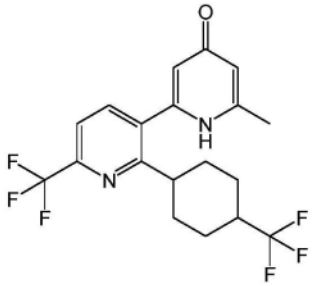
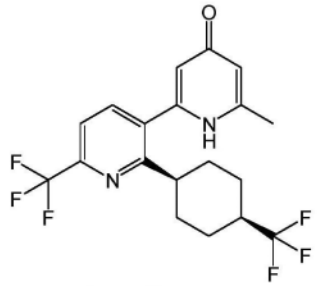
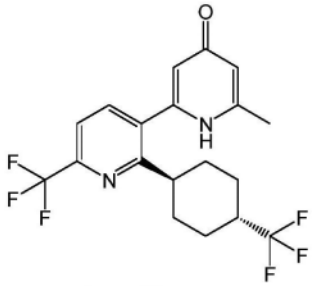
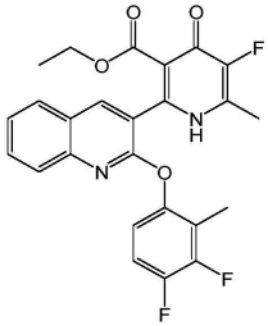
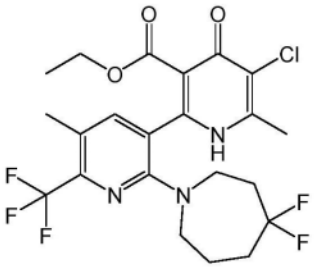
[0203]

 5-甲氧基-2-[2-[3-甲氧基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢异吲哚-2-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1H-异吲哚-2-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-((3a*S*,7a*R*)-7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1H-异吲哚-2-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-((3a*R*,7a*S*)-7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1H-异吲哚-2-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-6-甲基-2-(2-吗啉代-3-喹啉基)-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

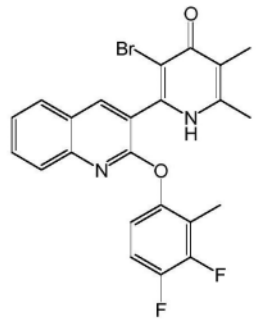
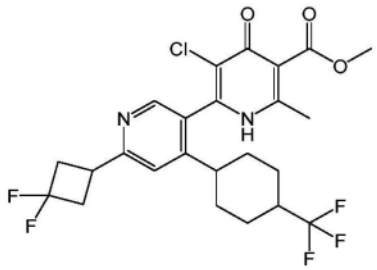
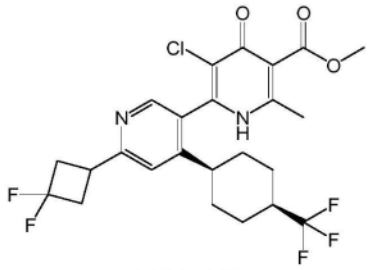
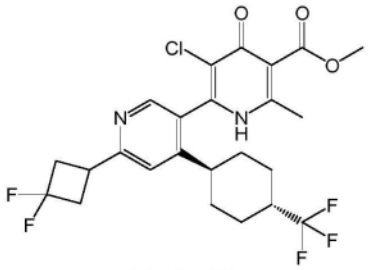
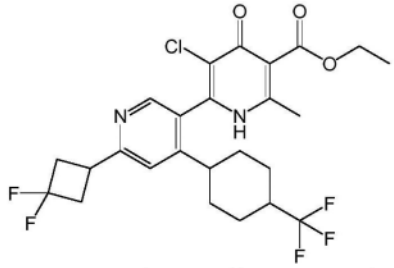
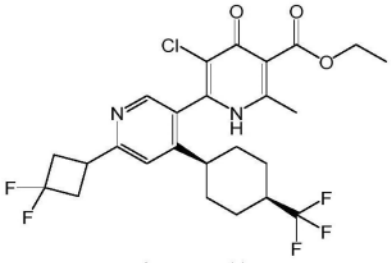
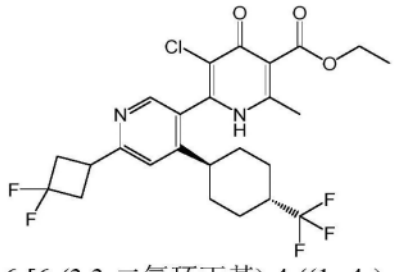
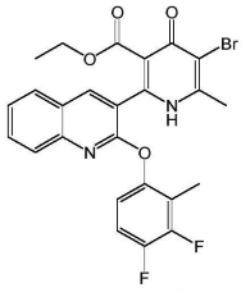
[0204]

 5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-(1-哌啶基)-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-甲氧基-[2-[4,4-二氟-1-哌啶基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-1*H*-嘧啶-6-酮	 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-[3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-[(3*S*,4*R*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-[(3*R*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

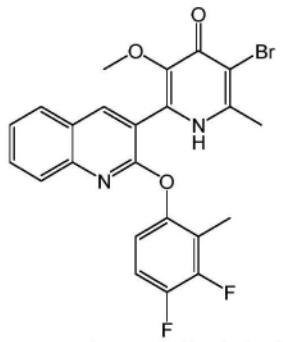
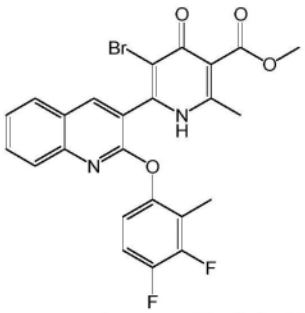
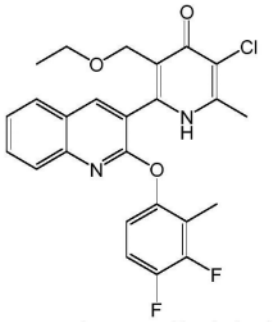
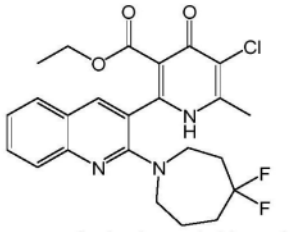
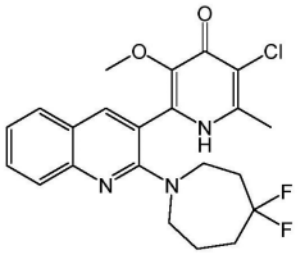
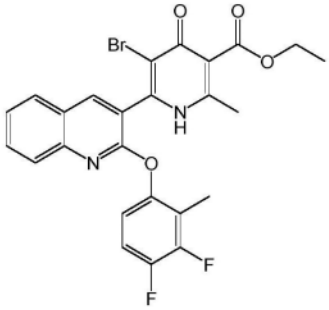
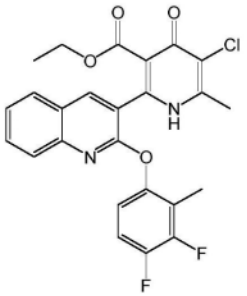
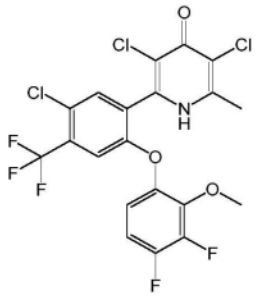
[0205]

 6-甲基-5'-(三氟甲基)-2'-((1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基)-[2,3'-联吡啶]-4(1H)-酮	 6-甲基-5'-(三氟甲基)-2'-((1s,4s)-4-(三氟甲基)环己基)-[2,3'-联吡啶]-4(1H)-酮
 6-甲基-5'-(三氟甲基)-2'-(4-(三氟甲基)环己基)-[2,3'-联吡啶]-4(1H)-酮	 2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮
 2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-2-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-2-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-氟-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

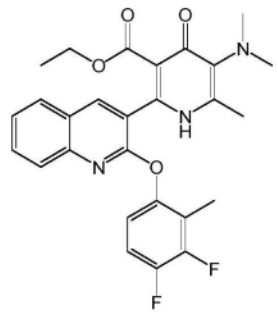
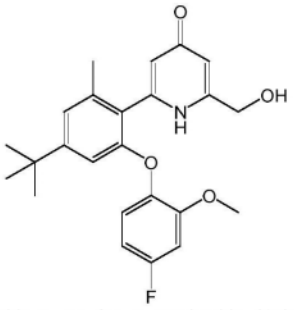
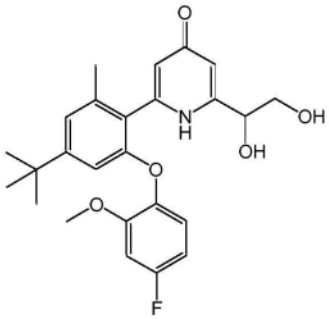
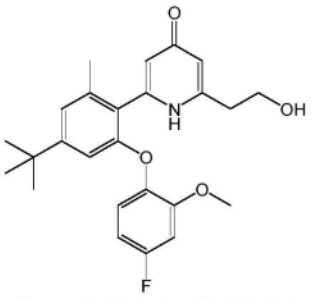
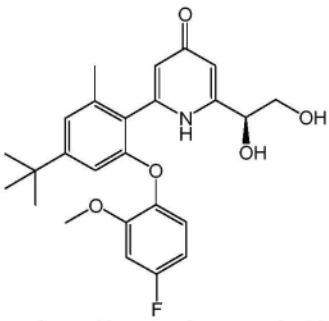
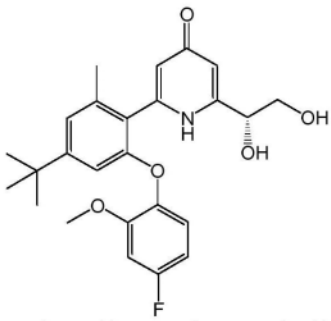
[0206]

 3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯

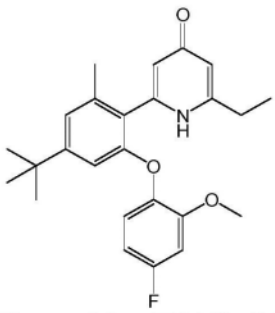
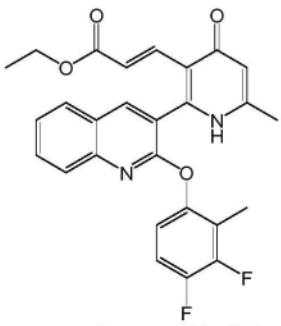
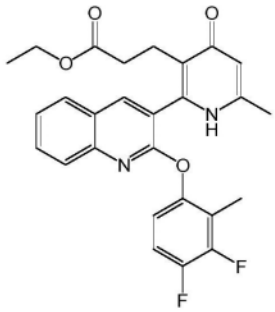
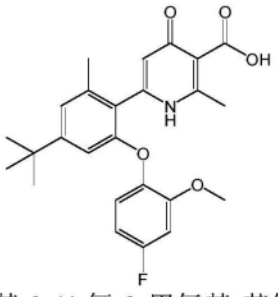
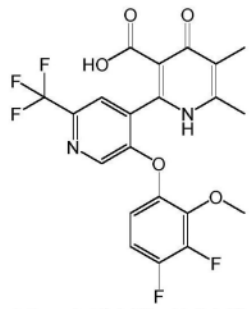
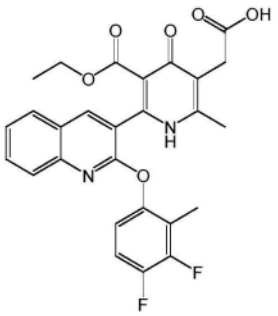
[0207]

 5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 5-溴-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(乙氧基甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 5-溴-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 3,5-二氯-2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

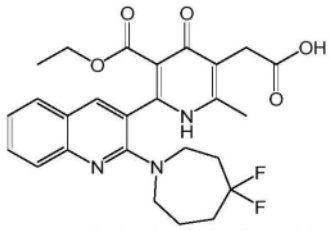
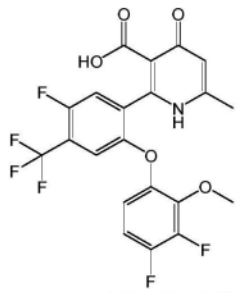
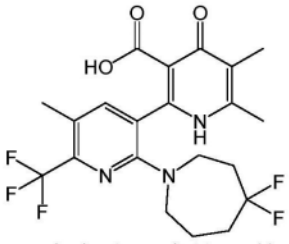
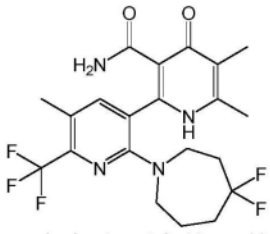
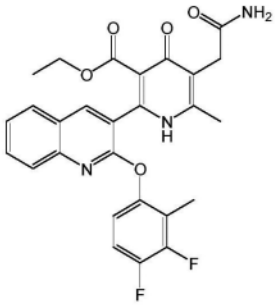
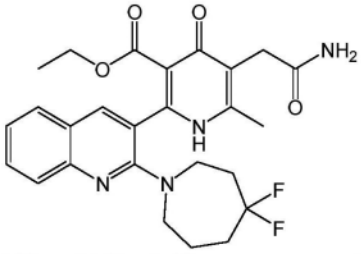
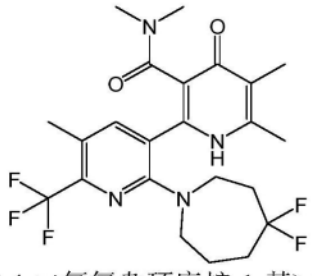
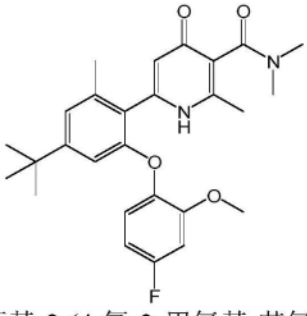
[0208]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(羟甲基)-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(1,2-二羟基乙基)-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(2-羟乙基)-1*H*-吡啶-4-酮
 (*S*)-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(1,2-二羟基乙基)-1*H*-吡啶-4-酮	 (*R*)-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(1,2-二羟基乙基)-1*H*-吡啶-4-酮

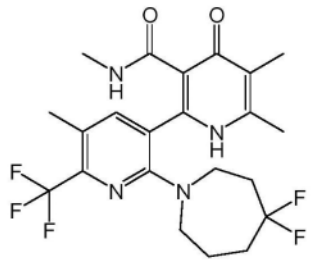
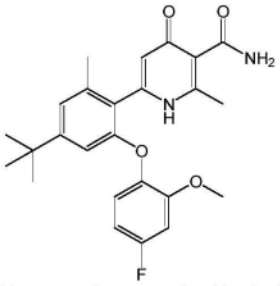
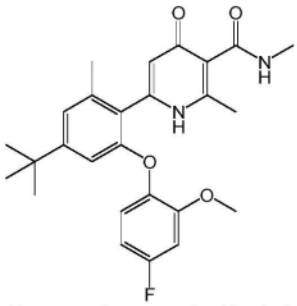
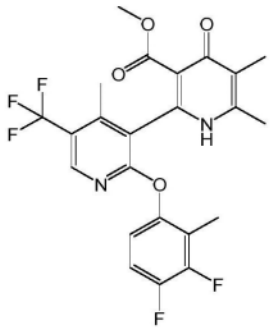
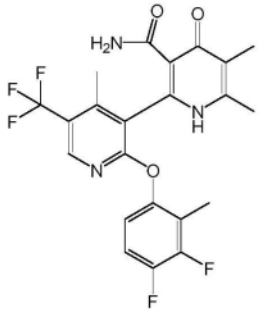
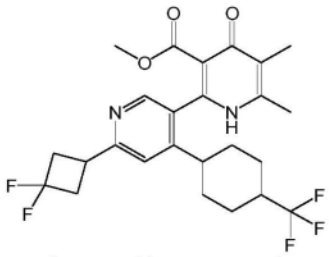
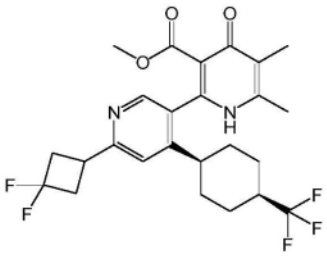
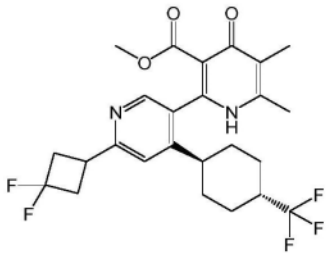
[0209]

 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙基-1*H*-吡啶-4-酮	 (*E*)-3-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]丙-2-烯酸乙酯
 3-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]丙酸乙酯	 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸
 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸	 2-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-乙氧羰基-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酸

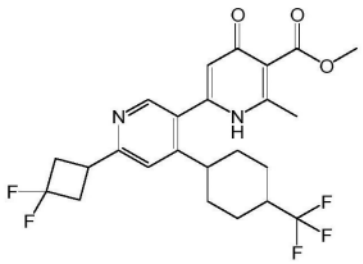
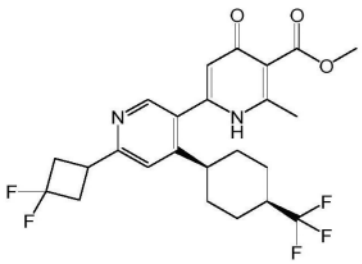
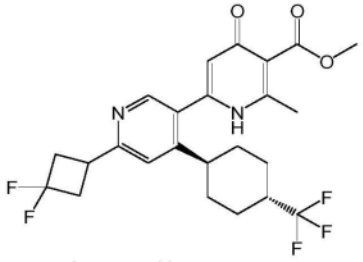
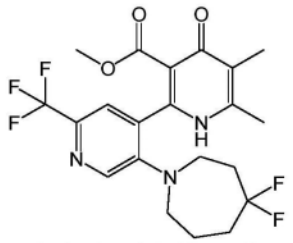
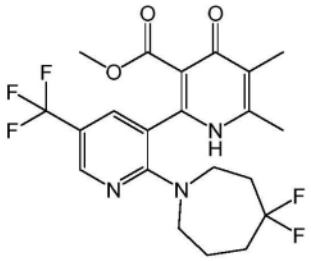
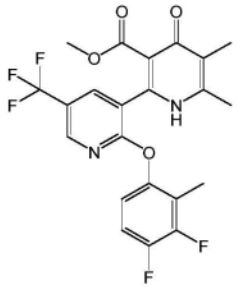
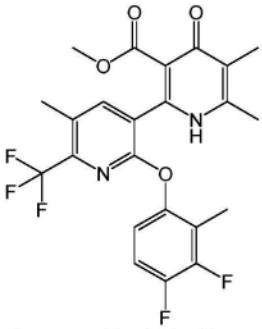
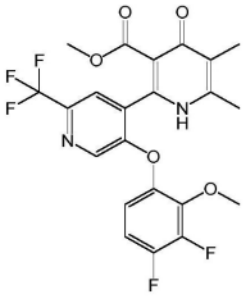
[0210]

 2-[6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-乙氧羰基-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酸	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸	 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
 5-(2-氨基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 5-(2-氨基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*,*N*,5,6-四甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-*N*,*N*,2-三甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

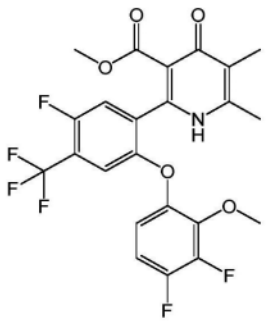
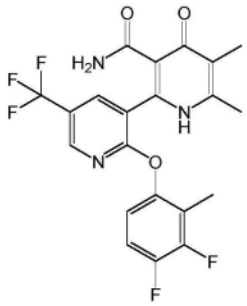
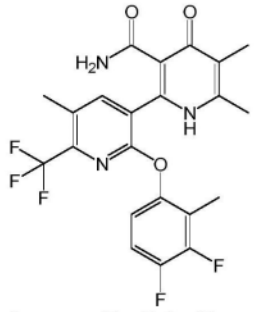
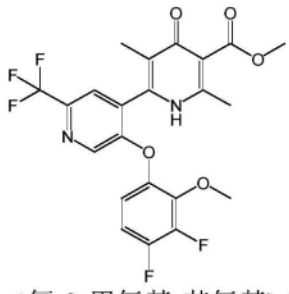
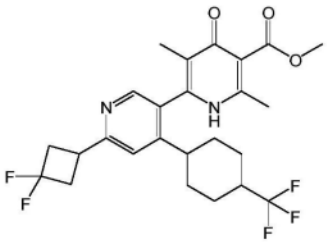
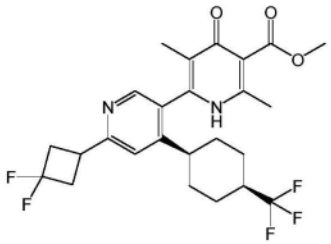
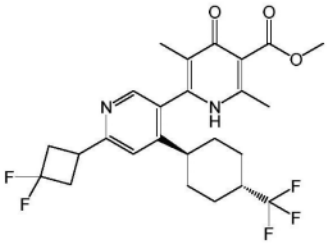
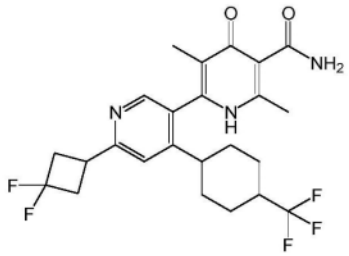
[0211]

 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*,5,6-三甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-N,2-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯

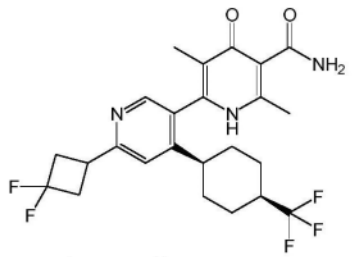
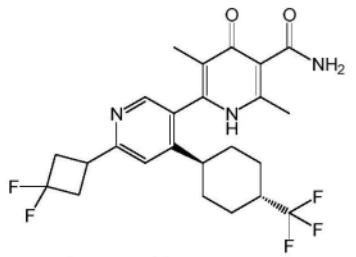
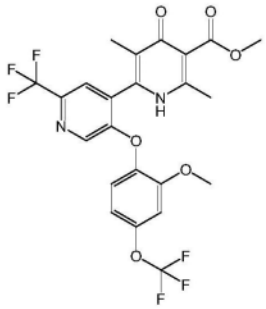
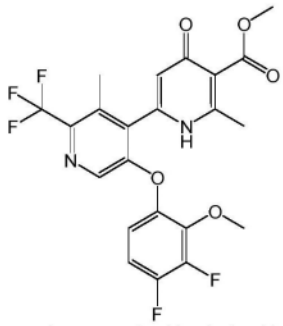
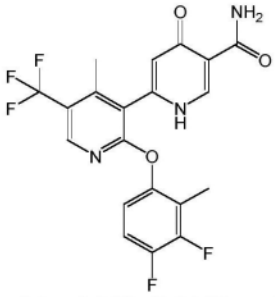
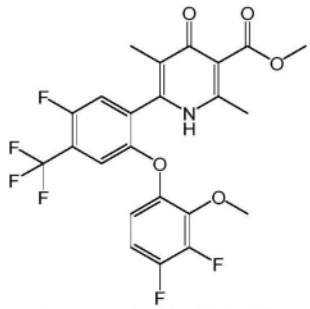
[0212]

 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[5-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯

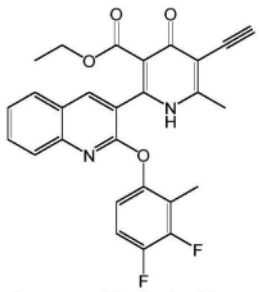
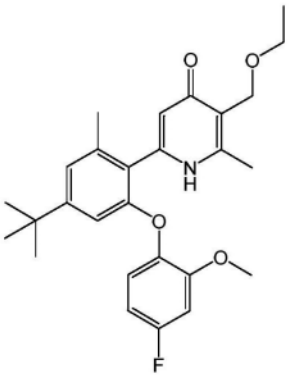
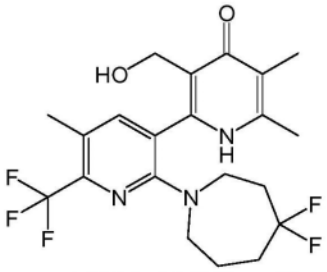
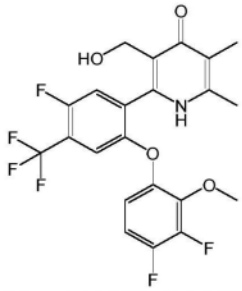
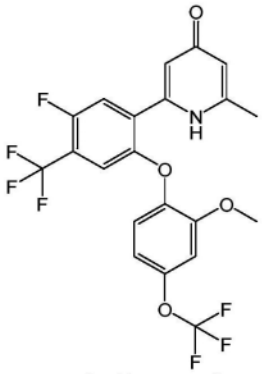
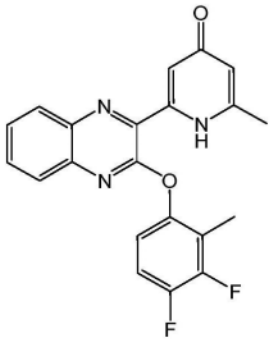
[0213]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	 6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺

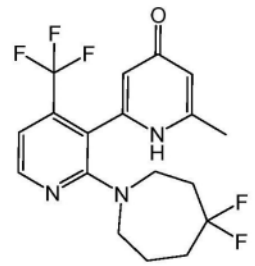
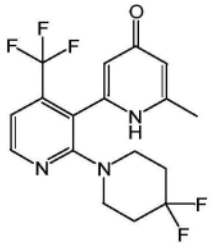
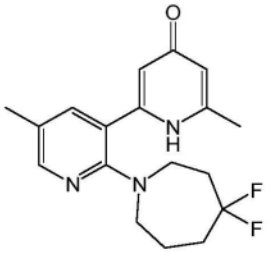
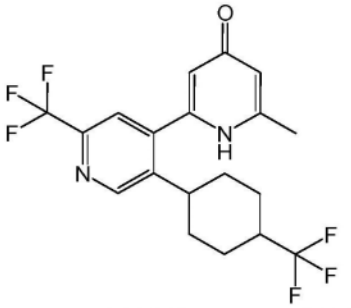
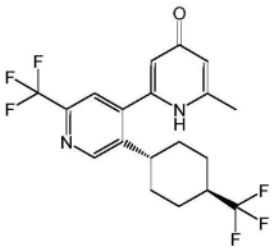
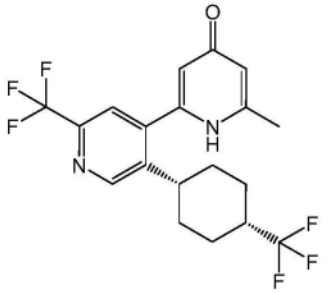
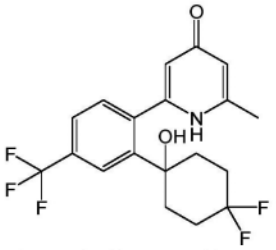
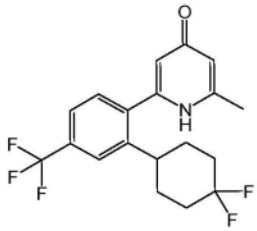
[0214]

 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环已基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1*r*,4*r*)-4-(三氟甲基)环已基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺
 6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	 6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯

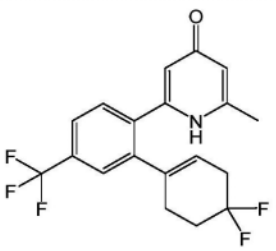
[0215]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-乙炔基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(乙氧基甲基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(羟甲基)-5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(羟甲基)-5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[5-二氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉-2-基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

[0216]

 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮
 2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-((1*r*4*r*)-4-(三氟甲基)环己基)-4-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-((1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基)-4-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮
 2-[2-(4,4-二氟-1-羟基-环己基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	 2-[2-(4,4-二氟环己基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮

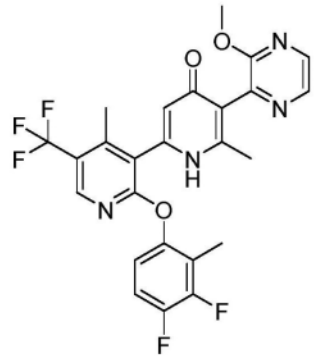
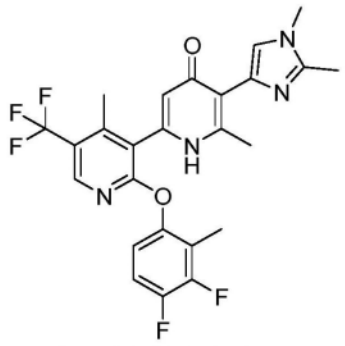
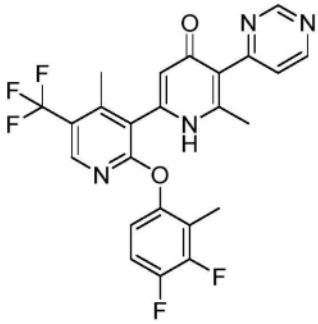
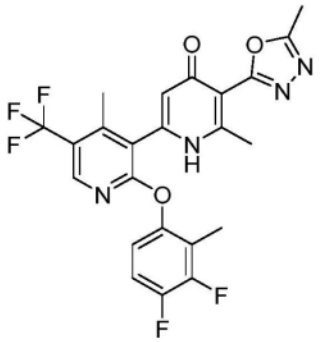
[0217]

 2-[2-(4,4-二氟环己烯-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	

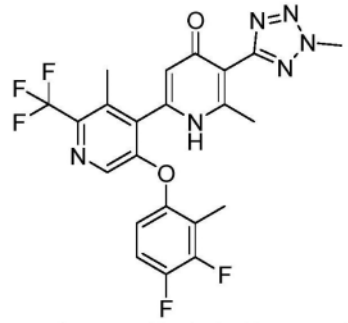
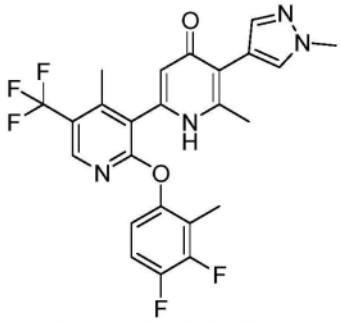
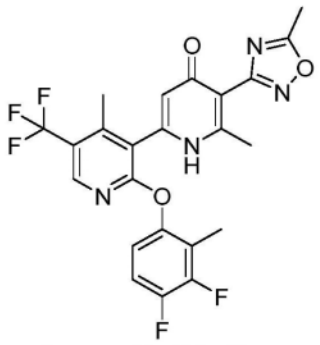
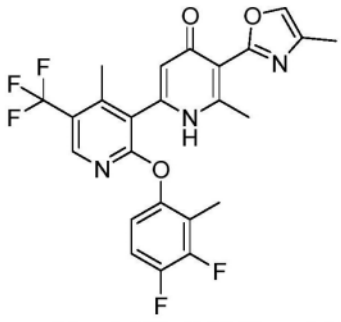
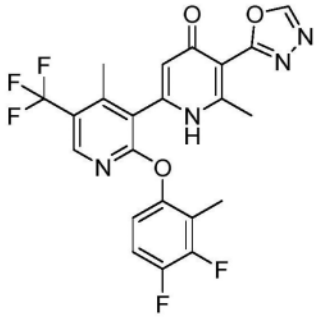
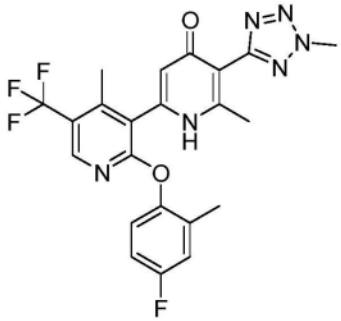
[0218] 在一些实施例中,本发明涉及一种选自表B的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及一种选自表B的化合物,即,呈非盐形式的化合物。

[0219] 表B:化合物结构和名称。

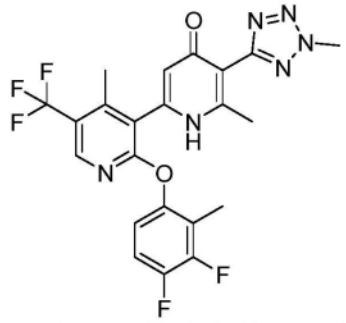
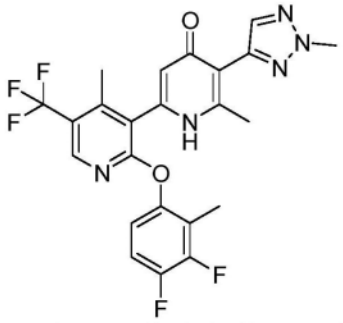
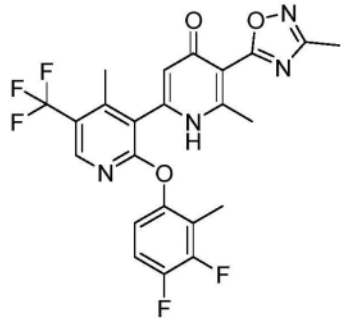
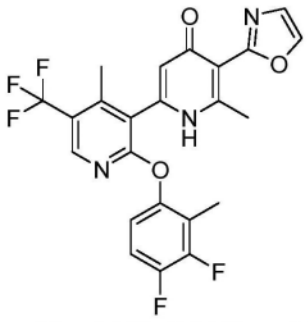
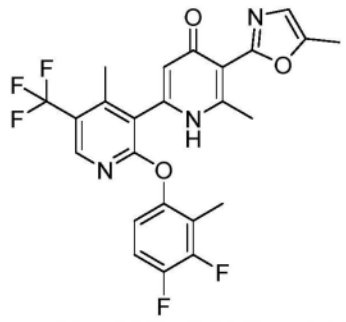
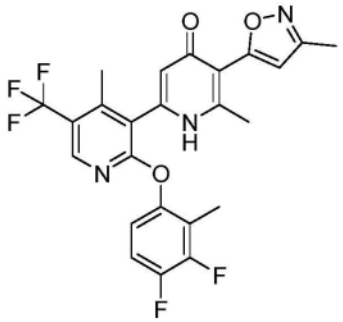
[0220]

 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-嘧啶-4-基-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮

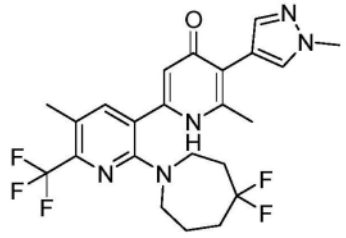
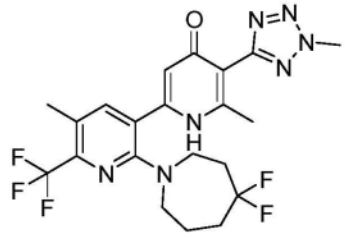
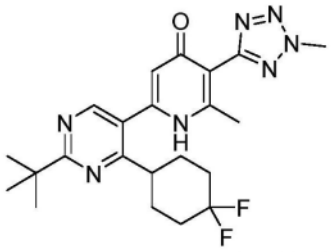
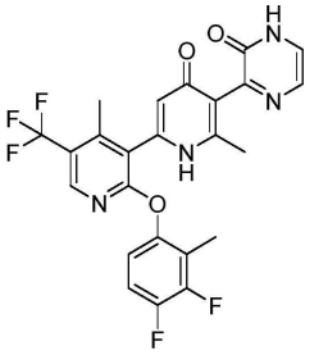
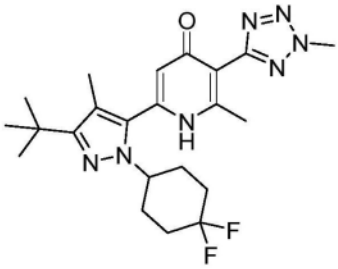
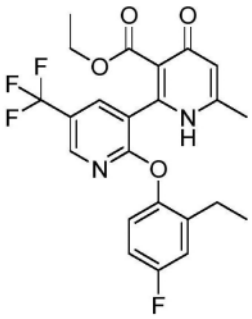
[0221]

 6-[5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(4-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮

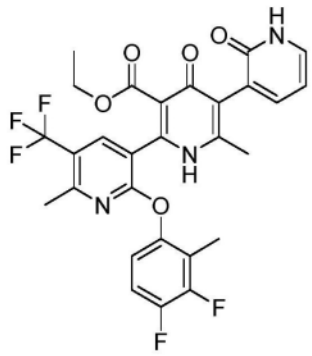
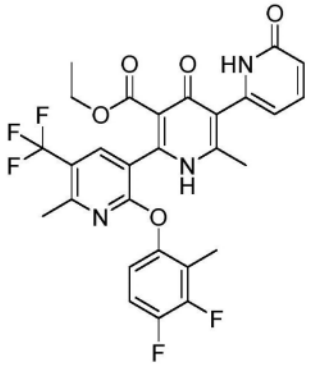
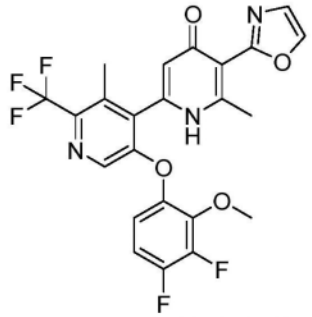
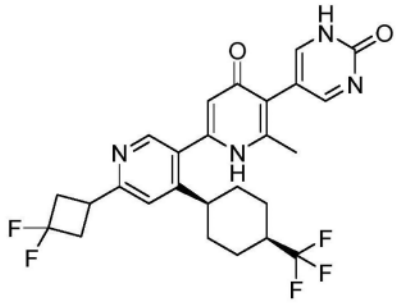
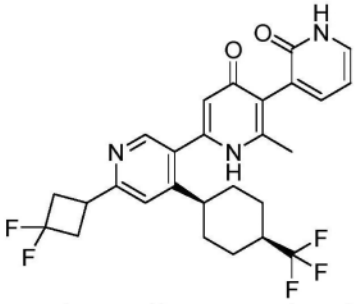
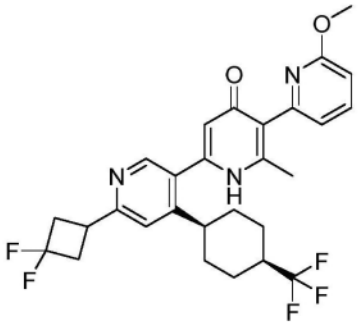
[0222]

 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-2-基-1H-吡啶-4-酮
 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(5-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮

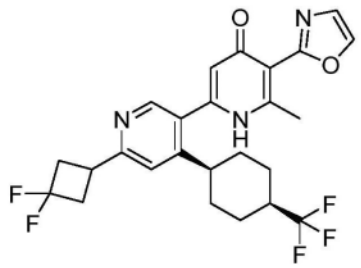
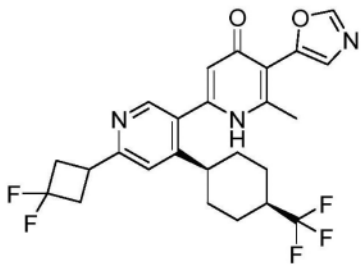
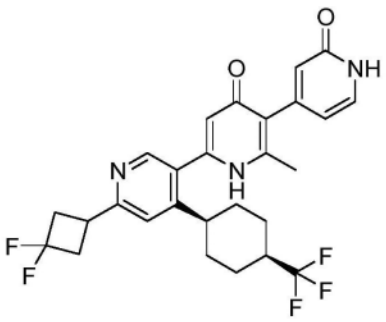
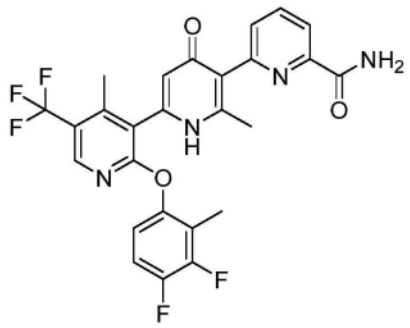
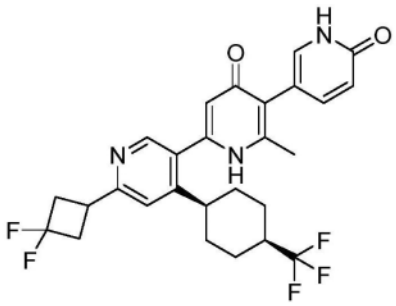
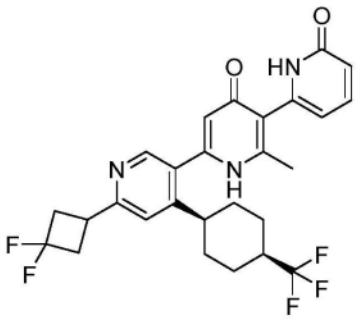
[0223]

 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-[2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)嘧啶-5-基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮	 3-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-吡嗪-2-酮
 6-[5-叔丁基-2-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮	 2-[2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

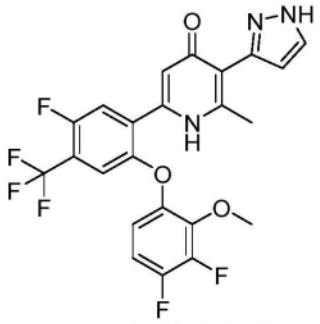
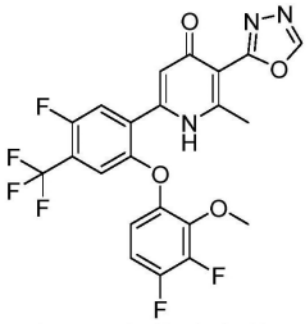
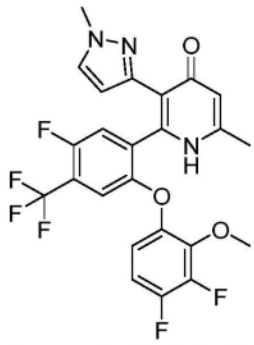
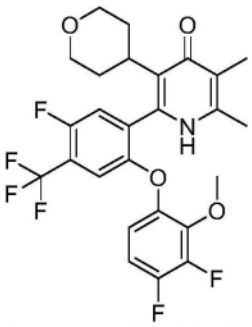
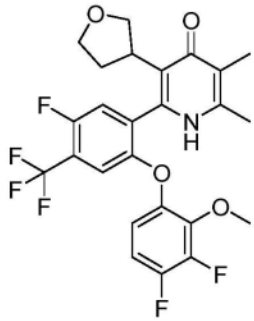
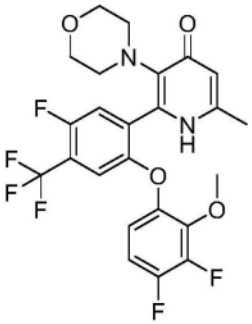
[0224]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-5-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-5-(6-氧代-1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯
 6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-2-基-1H-吡啶-4-酮	 5-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-嘧啶-2-酮
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-3-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮

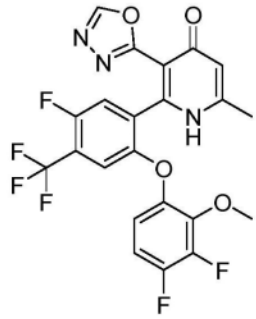
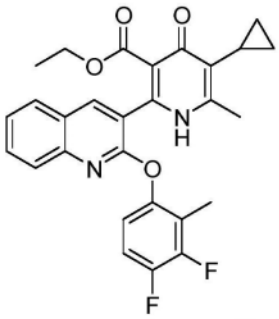
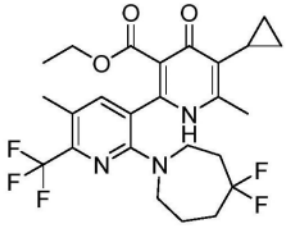
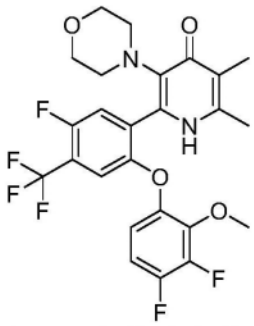
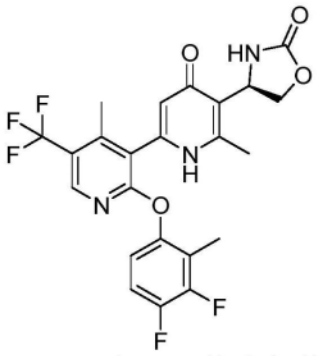
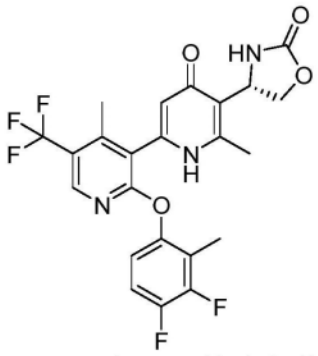
[0225]

 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-2-基-1H-吡啶-4-酮	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-5-1H-吡啶-4-酮
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺
 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(6-氧代-1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-酮

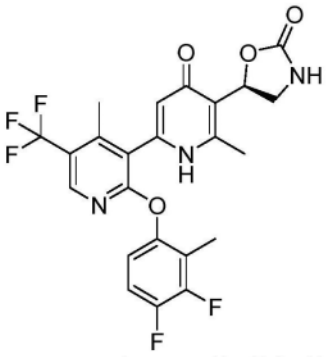
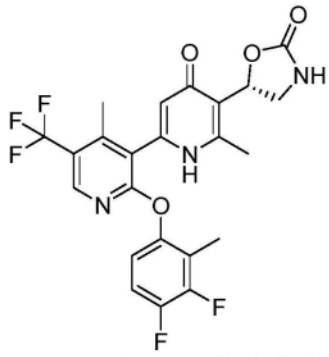
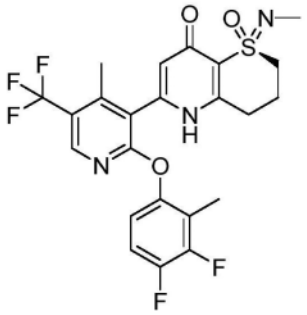
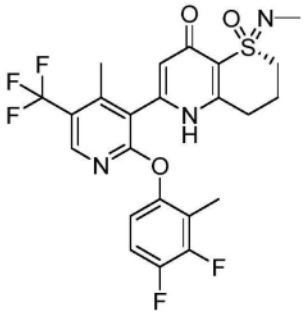
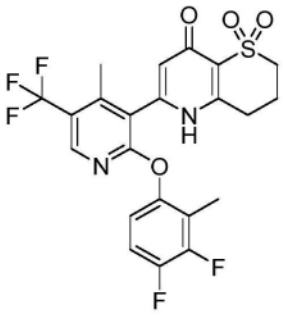
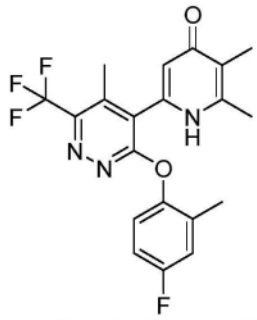
[0226]

 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6 二甲基-3-四氢吡喃-4-基-1H-吡啶-4-酮
 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6 二甲基-3-四氢呋喃-3-基-1H-吡啶-4-酮	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-吗啉代-1H-吡啶-4-酮

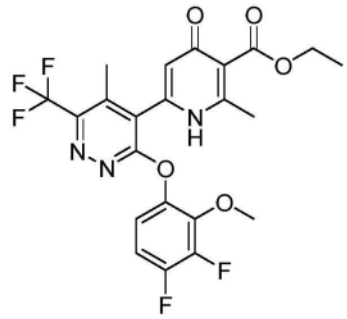
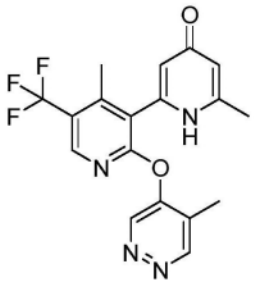
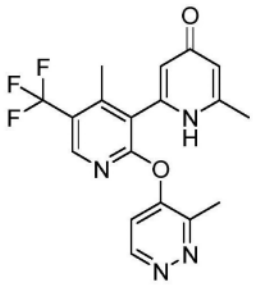
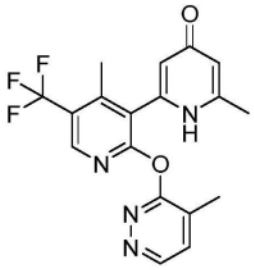
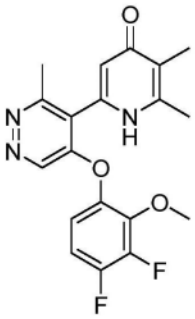
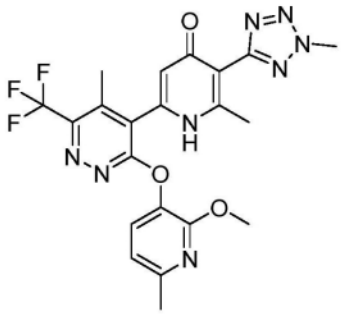
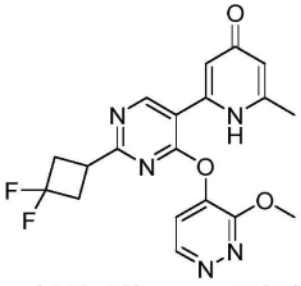
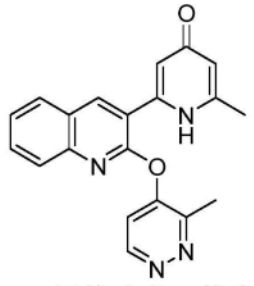
[0227]

 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮	 5-环丙基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯
 5-环丙基-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6-二甲基-3-吗啉代-1H-吡啶-4-酮
 *(R)*-4-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮	 *(S)*-4-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮

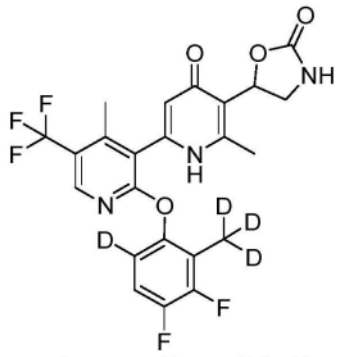
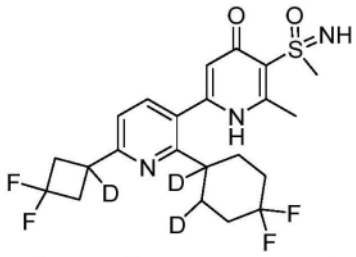
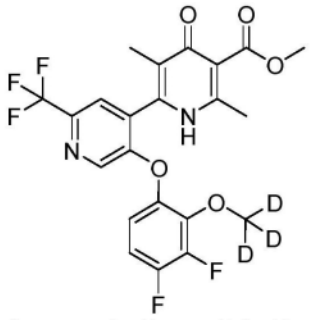
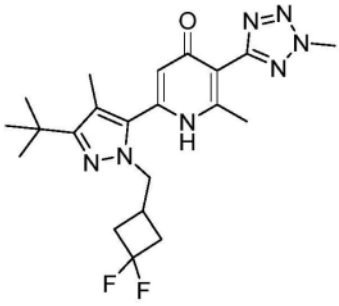
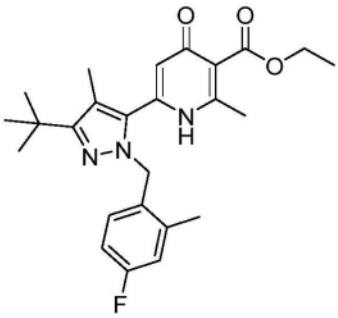
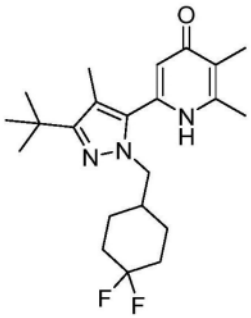
[0228]

 *(R)*-5-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮	 *(S)*-5-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮
 *(S)*-6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-1λ4-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮 1-氧化物	 *(R)*-6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-1λ4-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮 1-氧化物
 6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(5H)-酮 1,1-二氧化物	 6-(3-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-2,3-二甲基吡啶-4(1H)-酮

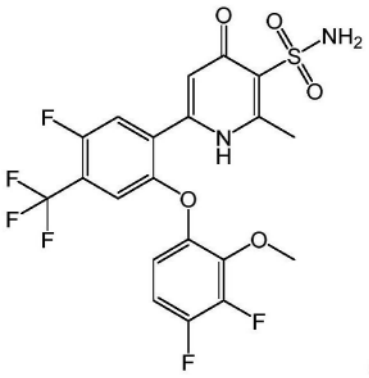
[0229]

 6-(3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸乙酯	 4',6-二甲基-2'-((5-甲基哒嗪-4-基)氧基)-5'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4(1H)-酮
 4',6-二甲基-2'-((3-甲基哒嗪-4-基)氧基)-5'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4(1H)-酮	 4',6-二甲基-2'-((4-甲基哒嗪-3-基)氧基)-5'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4(1H)-酮
 6-(5-(3,4-二氟-2-甲氧基苯氧基)-3-甲基哒嗪-4-基)-2,3-二甲基吡啶-4(1H)-酮	 6-(3-((2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-2-甲基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮
 2-(2-(3,3-二氟环丁基)-4-((3-甲氧基哒嗪-4-基)氧基)嘧啶-5-基)-6-甲基吡啶-4(1H)-酮	 2-甲基-6-(2-((3-甲基哒嗪-4-基)氧基)喹啉-3-基)吡啶-4(1H)-酮

[0230]

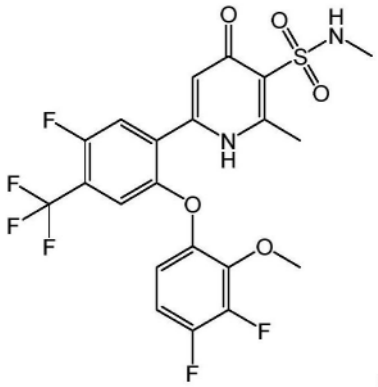
 5-(2'-(3,4-二氟-2-(甲基-d3)苯氧基-6-d)-4',6-二甲基-4-氧代-5'-(三氟甲基)-1,4-二氢-[2,3'-联吡啶]-5-基)噁唑烷-2-酮	 6'-(3,3-二氟环丁基-1-d)-2'-(4,4-二氟环己基-1,2-d2)-6-甲基-5-(S-甲基亚磺酰亚胺基)-[2,3'-联吡啶]-4(1H)-酮
 5'-(3,4-二氟-2-(甲氧基-d3)苯氧基)-3,6-二甲基-4-氧代-2'-(三氟甲基)-1,4-二氢-[2,4'-联吡啶]-5-甲酸甲酯	 6-(3-(叔丁基)-1-((3,3-二氟环丁基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮
 6-(3-(叔丁基)-1-(4-氟-2-甲基苄基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸乙酯	 6-(3-(叔丁基)-1-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3-二甲基吡啶-4(1H)-酮

[0231] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0232]  ,

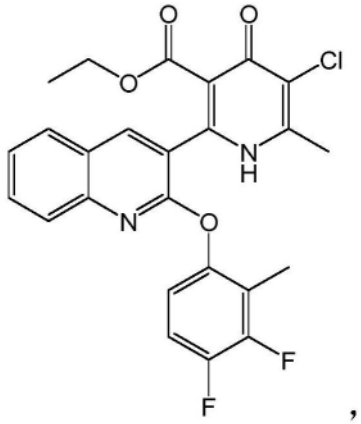
[0233] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0234] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0235]  ,

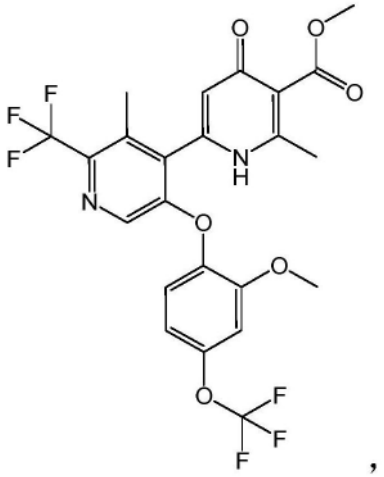
[0236] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0237] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0238]  ,

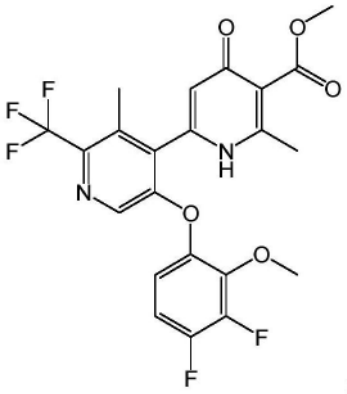
[0239] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0240] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0241]  ,

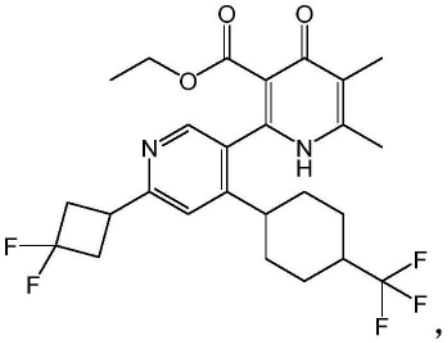
[0242] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0243] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0244]  ,

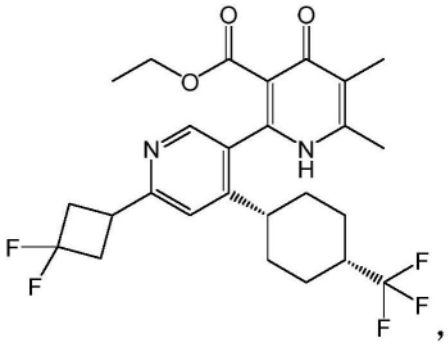
[0245] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0246] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0247]  ,

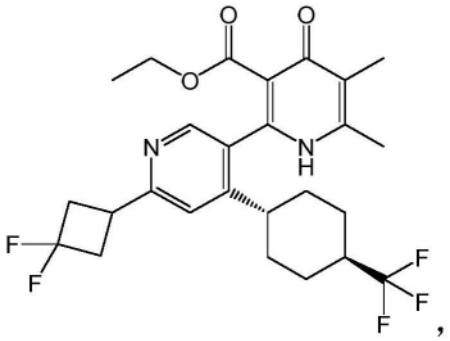
[0248] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0249] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0250]  ,

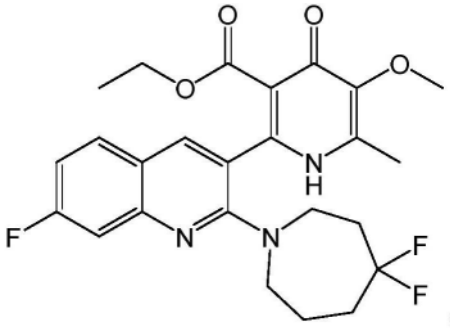
[0251] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0252] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0253] 

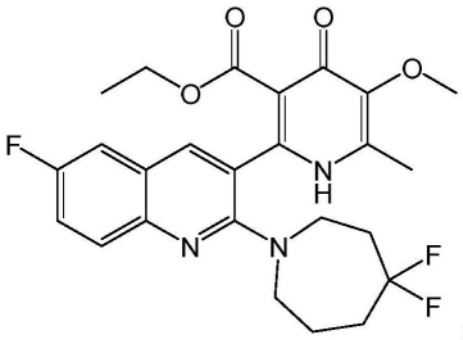
[0254] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0255] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0256] 

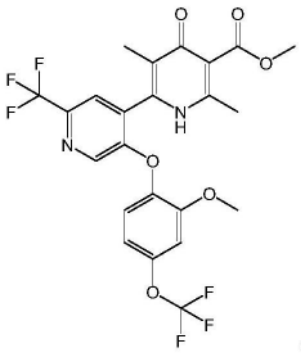
[0257] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0258] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0259] 

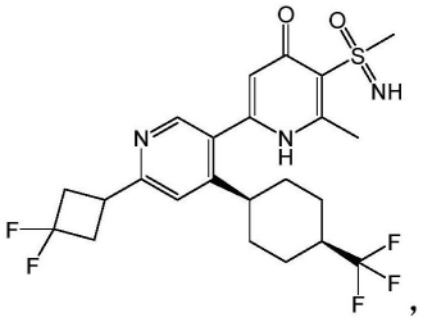
[0260] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0261] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0262] 

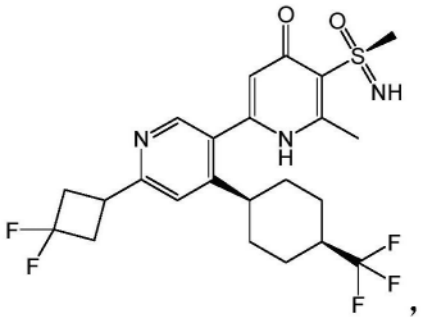
[0263] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0264] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0265] 

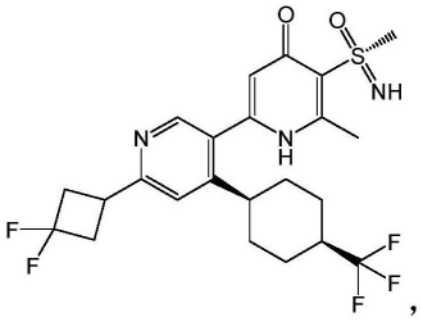
[0266] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0267] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0268] 

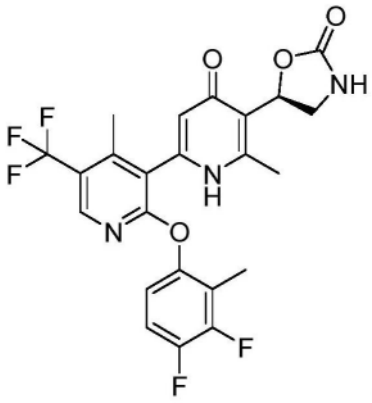
[0269] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0270] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0271] 

[0272] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

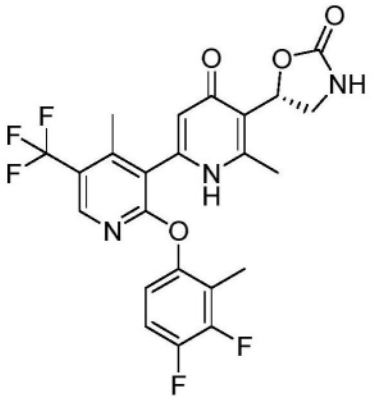
[0273] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0274] 

,

[0275] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

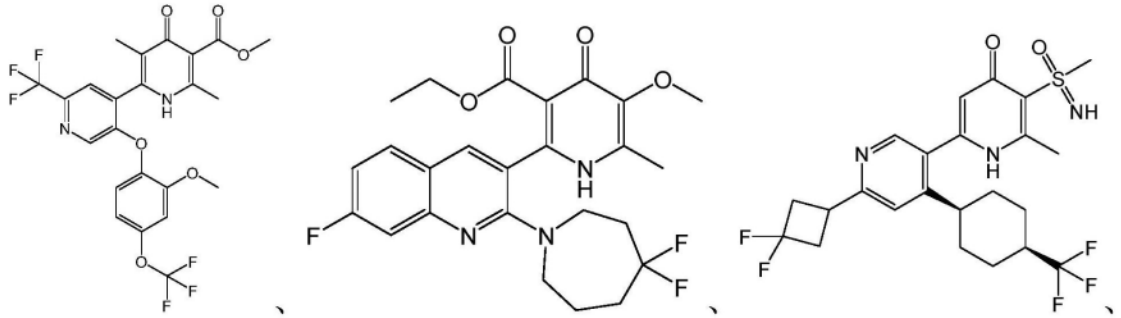
[0276] 在一些实施例中,本发明涉及一种下式化合物

[0277] 

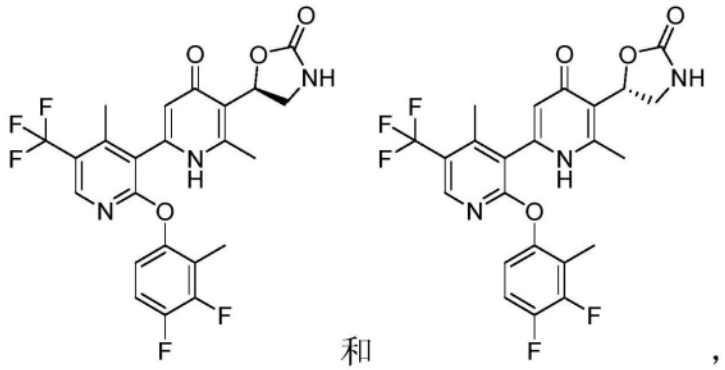
,

[0278] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0279] 在一些实施例中,本发明涉及一种选自以下的化合物



[0280]



和 ，

[0281] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用。

[0282] 盐、组合物、用途、调配物、施用和其它药剂

[0283] 药学上可接受的盐和组合物

[0284] 如本文所讨论的，本发明提供了作为电压门控钠通道抑制剂的化合物和其药学上可接受的盐，并且因此本发明的化合物和其药学上可接受的盐可用于治疗疾病、病症和病状，所述疾病、病症和病状包括但不限于慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛（例如，拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛）、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律不齐。因此，本发明的另一方面提供了药物组合物，其中这些组合物包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐并且任选地包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在某些实施例中，这些组合物任选地进一步包含一种或多种另外的治疗剂。在一些实施例中，另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0285] 如本文所使用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐：其在合理的医学判断范围内，适合用于接触人类和低等动物的组织，没有不适当的毒性、刺激、变应性应答等，且与合理的收益/风险比相称。本发明化合物的“药学上可接受的盐”包括任何无毒盐，其在施用于接受者时能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残余物。盐可以呈纯形式、在含有一种或多种其它物质的混合物（例如，溶液、悬浮液或胶体）中或呈水合物、溶剂化物或共晶体的形式。如本文所使用的，术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是电压门控钠通道抑制剂。

[0286] 药学上可接受的盐是本领域所熟知的。例如，S.M.Berge等人在通过引用并入本文的《药物科学杂志（J.Pharmaceutical Sciences）》，1977，66，1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括源自合适的无机和有机酸和碱的盐。

药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸)或有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所使用的其它方法(如离子交换)形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。另外的药学上可接受的盐包括在适当时使用抗衡离子(如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0287] 如本文所描述,本发明的药学上可接受的组合物另外地包括药学上可接受的载体、佐剂或媒介物,如本文所使用的,所述载体、佐剂或媒介物包含任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,如适用于期望的特定剂型。《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第十六版,E.W.Martin(宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.),1980)公开了用于调配药学上可接受的组合物的各种载体和其制备的已知技术。除非任何常规的载体介质与本发明的化合物不相容,如通过产生任何不期望的生物学作用或以其它有害的方式与药学上可接受的组合物的任何其它组分进行相互作用,否则设想其将在本发明的范围内使用。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂如可可脂和栓剂蜡;油如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类如丙二醇或聚乙二醇;酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原质水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇和磷酸盐缓冲溶液以及其它无毒相容润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁以及着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂,根据配制者的判断,它们也可以存在于组合物中。

[0288] 另一方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0289] 另一方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

[0290] 化合物和药学上可接受的盐和组合物的用途

[0291] 另一方面,本发明的特征在于一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法,所述方法包括向所述受试者施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。另一方面,所述电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0292] 又另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽和心律不齐或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0293] 又另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0294] 又另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的肠道疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛(Crohn's disease pain)、肠易激综合征、子宫内膜异位症、红细胞卵巢疾病、输卵管炎、宫颈炎或间质性膀胱炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0295] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病、糖尿病性神经病或特发性小纤维神经病。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病(例如,糖尿病性周围神经病)。如本文所使用的,短语"特发性小纤维神经病"应理解为包括任何小纤维神经病。

[0296] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤(Morton's neuroma)、神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤、复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化学疗法诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、HIV诱导的神经病、脊髓损伤后疼痛、椎管狭窄疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主神经性头痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0297] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0298] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0299] 又另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的

方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛、强直性脊椎炎或外阴痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0300] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0301] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的特发性骼疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包括纤维肌痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0302] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的特发性骼疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包括反射性交感神经营养不良疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0303] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的方法,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0304] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0305] 又另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、痔切除术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0306] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0307] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的肩关节成形术疼痛或肩关节镜检查疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0308] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0309] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0310] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,内脏疼痛包括腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0311] 又另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(Pitt Hopkins Syndrome,PTHS)。

[0312] 又另一方面,本发明的特征在于其中用一种或多种另外的治疗剂治疗受试者的方法,所述一种或多种另外的治疗剂与用有效量的所述化合物、药学上可接受的盐或药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0313] 另一方面,本发明的特征在于抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法,所述方法包括使所述生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。另一方面,所述电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0314] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、可塑性疼痛(nociplastic pain)、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛和所有其它形式的头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性病症、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌性疼痛,包含慢性癌性疼痛和爆发性癌性疼痛、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样损伤相关病症、脆性骨折、脊椎骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、雷诺氏病(Raynaud's Disease)、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、关节突关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病(Paget's disease)疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome)、法布里病(Fabry's disease)、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化学疗法诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病(Charcot neuropathic osteoarthropathy)、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部神经痛、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病(Parkinson's disease)疼痛、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0315] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的股骨癌性疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、椎管狭窄、神经病理性下背痛、肌筋膜痛综合征、纤维肌痛、颞下颌关节疼痛、慢性内脏疼痛、腹痛、胰腺疼痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经病理性疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、HIV相关神经病、三叉神经痛、夏科-马里-图思神经病、遗传性感觉神经病、周围神经损伤、疼痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病变、化学疗法诱导的神经病理性疼痛、放射疗法诱导的神经病理性疼痛、持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开术后、心脏外科手术后)、乳房切除术后疼痛、中枢疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑性疼痛、幻肢疼痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后)、顽固性疼痛、急性疼痛、急性术后疼痛、急性肌肉骨骼疼痛、关节疼

痛、机械性下背痛、颈痛、肌腱炎、损伤疼痛、运动疼痛、急性内脏疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠道阻塞、疝、胸痛、心脏疼痛、盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛、剖宫产疼痛、急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位、急性带状疱疹疼痛、镰刀细胞贫血、急性胰腺炎、爆发性疼痛、口腔面部疼痛、鼻窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、白塞氏病(Behcet's disease)疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、格林-巴利综合征(Guillain-Barre)疼痛、腿部和移动脚趾疼痛、哈格隆德综合征(Haglund syndrome)、红斑性肢痛、法布里病疼痛、膀胱和泌尿生殖系统疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱过度活动、膀胱疼痛综合症、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、复杂性局部疼痛综合症(CRPS)I型、复杂性局部疼痛综合症(CRPS)II型、广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0316] 另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病、桡神经病、尺神经病、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病、感觉异常性股痛、隐神经病、坐骨神经病、腓骨神经病、胫骨神经病、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0317] 供使用的化合物、药学上可接受的盐和组合物

[0318] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用作药物。

[0319] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于抑制受试者的电压门控钠通道的方法。另一方面,所述电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0320] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽和心律不齐或减轻其严重程度的方法。

[0321] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重程度的方法。

[0322] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肠道疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛、肠易激综合征、子宫内膜异位症、红细胞卵巢疾病、输卵管炎、宫颈炎或间质性膀胱炎疼痛。

[0323] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病、糖尿病性神经病或特发性小纤维神经病。在一些

方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病(例如,糖尿病性周围神经病)。如本文所使用的,短语“特发性小纤维神经病”应理解为包括任何小纤维神经病。

[0324] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤(Morton’s neuroma)、神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤、复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化学疗法诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、HIV诱导的神经病变、脊髓损伤后疼痛、椎管狭窄疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主神经性头痛。

[0325] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0326] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛。

[0327] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛、强直性脊柱炎和外阴痛。

[0328] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛。

[0329] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包括纤维肌痛。

[0330] 又另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包括反射性交感神经营养不良疼痛。

[0331] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的方法。

[0332] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0333] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、痔切除术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的方法。

[0334] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0335] 又另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肩关节置换术疼痛或肩关节镜检疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0336] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0337] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0338] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,内脏疼痛包括腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0339] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的方法。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(PTHS)。

[0340] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于其中用一种或多种另外的治疗剂治疗受试者的方法,所述一种或多种另外的治疗剂与用有效量的所述化合物、药学上可接受的盐或药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0341] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法,所述方法包括使所述生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。另一方面,所述电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0342] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗受试者的急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、可塑性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛,以及所有其它形式的头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性疾病、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌性疼痛,包括慢性癌性疼痛和爆发性癌性疼痛、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样损伤相关病症、脆性骨折、脊柱骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、雷诺氏病、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、关节突关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征、法布里病、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化学疗法诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病(Charcot neuropathic osteoarthropathy)、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部、肾绞痛、胆道

疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病的疼痛、阿尔茨海默氏病的疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其严重程度的方法。

[0343] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的股骨癌性疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、椎管狭窄、神经病理性下背痛、肌筋膜痛综合征、纤维肌痛、颞下颌关节疼痛、慢性内脏疼痛、腹痛、胰腺疼痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经病理性疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、HIV相关神经病、三叉神经痛、夏科-马里-图思神经病、遗传性感觉神经病、周围神经损伤、疼痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病变、化学疗法诱导的神经病理性疼痛、放射疗法诱导的神经病理性疼痛、持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开术后、心脏外科手术后)、乳房切除术后疼痛、中枢疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑性疼痛、幻肢疼痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后)、顽固性疼痛、急性疼痛、急性术后疼痛、急性肌肉骨骼疼痛、关节疼痛、机械性下背痛、颈痛、肌腱炎、损伤疼痛、运动疼痛、急性内脏疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠道阻塞、疝、胸痛、心脏疼痛、盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛、剖宫产疼痛、急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位、急性带状疱疹疼痛、镰刀细胞贫血、急性胰腺炎、爆发性疼痛、口腔面部疼痛、鼻窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、白塞病疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、格林-巴利综合征疼痛、腿部和移动脚趾疼痛、哈格隆德综合征、红斑性肢痛、法布里病疼痛、膀胱和泌尿生殖系统疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱过度活动、膀胱疼痛综合症、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、复杂性局部疼痛综合症(CRPS)I型、复杂性局部疼痛综合症(CRPS)II型、广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0344] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病、桡神经病、尺神经病、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病、感觉异常性股痛、隐神经病、坐骨神经病、腓骨神经病、胫骨神经病、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0345] 药剂的制备

[0346] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物用于制备药剂的用途。

[0347] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于抑制电压门控钠通道的药剂的用途。另一方面,所述电压门控钠通道是$Na_V1.8$。

[0348] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽和心律不齐或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0349] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0350] 又另一方面,本发明提供了本文所述的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物用于制备用于治疗受试者的肠道疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛、肠易激综合征、子宫内膜异位症、红细胞卵巢疾病、输卵管炎、宫颈炎或间质性膀胱炎疼痛。

[0351] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于制备用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的药物。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病、糖尿病性神经病或特发性小纤维神经病。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病(例如,糖尿病性周围神经病)。

[0352] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿氏神经瘤、神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤、复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化学疗法诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、HIV诱导的神经病、脊髓损伤后疼痛、椎管狭窄疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主性神经病。

[0353] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0354] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛。

[0355] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛、强直性脊椎炎或外阴痛。

[0356] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛。

[0357] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途,其中特发性疼痛包括纤维肌痛。

[0358] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途,其中特发性疼痛包括反射性交感神经营养不良疼痛。

[0359] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合

物用于制备用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0360] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0361] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、痔切除术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的药物的用途。

[0362] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0363] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0364] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肩关节置换术疼痛或肩关节镜检疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0365] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0366] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途。在一些方面,内脏疼痛包括腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0367] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于制备用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的药物。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(PTHS)。

[0368] 又另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备与一种或多种另外的治疗剂组合使用的药剂的用途,所述一种或多种另外的治疗剂与用所述化合物或药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0369] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、可塑性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛和所有其它形式的头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性疾病、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌性疼痛,包括慢性癌性疼痛和爆发性癌性疼痛、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样损伤相关疾病、脆性骨折、脊柱骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、

雷诺氏病、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、关节突关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征、法布里病、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化学疗法诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病的疼痛、阿尔茨海默氏病的疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0370] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗股骨癌性疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、椎管狭窄、神经病理性下背痛、肌筋膜痛综合征、纤维肌痛、颞下颌关节疼痛、慢性内脏痛、腹痛、胰腺疼痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经病理性疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、HIV相关神经病、三叉神经痛、夏科-马里-图思神经病、遗传性感觉神经病、周围神经损伤、疼痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病变、化学疗法诱导的神经病理性疼痛、放射疗法诱导的神经病理性疼痛、持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开术后、心脏外科手术后)、乳房切除术后疼痛、中枢疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑性疼痛、幻肢痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后)、难治性疼痛、急性疼痛、急性术后疼痛、急性肌肉骨骼疼痛、关节疼痛、机械性下背痛、颈痛、肌腱炎、损伤疼痛、运动疼痛、急性内脏疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠道阻塞、疝、胸痛、心脏疼痛、盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛、剖宫产疼痛、急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位、急性带状疱疹疼痛、镰刀细胞贫血、急性胰腺炎、爆发性疼痛、口腔面部疼痛、鼻窦炎疼痛、牙痛、多发性硬化(MS)疼痛、抑郁症疼痛、麻风病疼痛、贝赫切特氏病疼痛、痛性肥胖症、静脉炎疼痛、吉兰-巴雷综合征疼痛、腿部和移动脚趾疼痛、哈格隆德综合征、红斑性肢痛、法布里病疼痛、膀胱和泌尿生殖系统疾病、尿失禁、病理性咳嗽、膀胱过度活动、膀胱疼痛综合症、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、复杂性局部疼痛综合症(CRPS)I型、复杂性局部疼痛综合症(CRPS)II型、广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0371] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病、桡神经病、尺神经病、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病、感觉异常性股痛、隐神经病、坐骨神经病、腓骨神经病、胫骨神经病、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其严重程度的药剂的用途。

[0372] 化合物、药学上可接受的盐和组合物的施用

[0373] 在本发明的某些实施例中,本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的“有效量”是有效治疗上述病状中的一种或多种病状或减轻其严重程度的量。

[0374] 根据本发明的方法,可以使用有效治疗本文所述的疼痛或非疼痛疾病中的一种或多种或减轻其严重程度的任何量和任何施用途径施用所述化合物、盐和组合物。需要的精

确量将因受试者而异,具体取决于受试者的物种、年龄和一般状况、病状的严重程度、特定药剂、施用方式等。本发明的化合物、盐和组合物优选地以剂量单位形式调配以便于施用和剂量均一性。如本文所使用的,表达“剂量单位形式”是指适合于待治疗受试者的物理上离散的药剂单位。然而,应理解的是,本发明的化合物、盐和组合物的总日用量将在合理的医学判断的范围内由主治医师决定。任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,所述因素包括:所治疗的病症和病症的严重程度;所采用的特定化合物或盐的活性;所采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所采用的特定化合物或盐的施用时间、施用途径和排泄率;治疗的持续时间;与所采用的特定化合物或盐组合或同时使用的药物以及医学领域熟知的类似因素。如本文所使用的,术语“受试者”或“患者”意指动物,优选地哺乳动物并且最优选地人。

[0375] 本发明的药学上可接受的组合物可以根据所治疗的病状的严重程度通过口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、以口腔喷雾或鼻用喷雾的形式等向人和其它动物施用。在某些实施例中,本发明的化合物、盐和组合物可以以约0.001mg/kg至约1000mg/kg的剂量水平口服或肠胃外施用,每天一次或多次,以有效地获得期望的治疗效果。

[0376] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物或盐以外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、落花生、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯以及其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0377] 可注射制剂(例如,无菌可注射水性或油性悬浮液)可以根据已知技术、使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如像1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油常规用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,使用如油酸等脂肪酸来制备可注射物。

[0378] 可注射调配物可以例如通过滤过细菌截留过滤器,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可以在仅在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射培养基中。

[0379] 为了延长本发明的化合物的效果,通常期望减缓来自皮下或肌内注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或非晶形材料的液体悬浮液来实现。由此,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,所述溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶型。可替代地,通过将化合物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备可注射储库型(depot)形式。根据化合物与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可以对化合物释放速率进行控制。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射调配物还通过将化合物截留在与人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0380] 用于直肠或阴道施用的组合物优选地是栓剂,其可以通过将本发明的化合物或盐与合适的非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)相混合来制备,所述赋形剂或载体在室温下为固体但在体温下为液体并且因此可在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0381] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物或盐与以下混合:至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅酸;b)粘结剂,例如,羧甲纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;e)溶液阻滞剂,如石蜡;f)吸收促进剂,如季铵化合物;g)湿润剂,例如,鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h)吸附剂,如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0382] 类似类型的固体组合物还可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和外壳,如肠溶包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。类似类型的固体组合物还可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0383] 活性化合物或盐还可以与如上所述的一种或多种赋形剂一起呈微包囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳(如肠溶包衣、释放控制包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣)来制备。在此类固体剂型中,活性化合物或盐可以与如蔗糖、乳糖或淀粉等至少一种惰性稀释剂混合。在正常的情况下,除了惰性稀释剂以外,此类剂型还可以包含另外的物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0384] 用于本发明的化合物或盐的局部或经皮施用的剂型包括软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何所需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。眼科调配物、滴耳剂和滴眼剂也被考虑处于本发明的范围内。另外地,本发明考虑了经皮贴剂的用途,所述经皮贴剂具有使化合物以受控方式递送到身体的附加优点。此类剂型通过将化合物溶解或分散在适当介质中来制备。还可以使用吸收增强剂来增加化合物穿过皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0385] 如上文通常描述的,本发明的化合物可用作电压门控钠通道抑制剂。在一个实施例中,所述化合物是$Na_V1.8$的抑制剂并且因此在不希望被任何特定理论束缚的情况下,所述化合物、盐和组合物尤其可用于治疗其中$Na_V1.8$的激活或极度活跃与疾病、病症或病状有关的所述疾病、病症或病状或减轻其严重程度。当$Na_V1.8$的激活或极度活跃与特定疾病、

病状或病症有关时,所述疾病、病状或病症也可被称为“$Na_V1.8$介导的疾病、病状或病症”。因此,另一方面,本发明提供了治疗其中$Na_V1.8$的激活或极度活跃与疾病状态有关的疾病、病状或病症或减轻其严重程度的方法。

[0386] 在本发明中用作$Na_V1.8$的抑制剂的化合物的活性可以根据国际公开第WO 2014/120808A9号和美国公开第2014/0213616A1号中概括描述的方法、本文所述的方法以及本领域的普通技术人员已知的和可获得的其它方法来测定,所述国际公开和美国公开两者均通过引用整体并入本文。

[0387] 另外的治疗剂

[0388] 还应当理解,本发明的化合物、盐和药学上可接受的组合物可以用于组合疗法中,即,所述化合物、盐和药学上可接受的组合物可以与一种或多种其它期望的治疗剂或医疗程序同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在组合方案中采用的疗法(治疗剂或程序)的特定组合将考虑期望的治疗剂和/或程序的相容性以及要实现的期望的治疗效果。还应当理解,所采用的疗法可以实现对相同病症的期望效果(例如,本发明的化合物可以与用于治疗相同病症的另一种药剂同时施用),或者它们可以实现不同的效果(例如,控制任何不良反应)。如本文所使用的,通常为了治疗或预防特定疾病或病状而施用的另外治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病状”。例如,示例性的另外的治疗剂包括但不限于:非阿片类止痛剂(吲哚,如依托度酸(Etodolac)、茚甲新(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin);萘基烷酮(naphthylalkanone),如萘丁美酮(Nabumetone);昔康类(oxicam),如吡罗昔康(Piroxicam);对氨基苯酚衍生物,如对乙酰氨基酚(Acetaminophen);丙酸,如非诺洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生钠(Naproxen sodium)、奥沙普嗪(Oxaprozin);水杨酸盐,如阿司匹林(Aspirin)、三水杨酸胆碱镁(Choline magnesium trisalicylate)、二氟尼柳(Diflunisal);芬那酯(fenamate),如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid);和吡唑,如保泰松(Phenylbutazone));或阿片类(麻醉剂)激动剂(如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氢吗啡酮(Hydromorphone)、左啡诺(Levorphanol)、哌替啶(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、吗啡(Morphine)、羟考酮(Oxycodone)、羟吗啡酮(Oxymorphone)、丙氧芬(Propoxyphene)、丁丙诺啡(Buprenorphine)、布托啡诺(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、纳布啡(Nalbuphine)和潘他唑新(pentazocine))。另外地,非药物止痛剂方法可以与本发明的一种或多种化合物的施用结合使用。例如,也可以利用麻醉(脊柱内输注、神经阻断)、神经外科(CNS通路的神经溶解)、神经刺激(经皮电神经刺激、背柱刺激)、生理学(物理疗法、矫形装置、透热法)或心理学(认知方法-催眠、生物反馈或行为方法)方法。另外的适当治疗剂或方法一般描述于《默克手册(The Merck Manual)》,第十九版,编辑Robert S.Porter和Justin L.Kaplan,默沙东公司(Merck Sharp&Dohme Corp.),一家默克有限公司(Merck&Co.,Inc.)的子公司,2011以及美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)网站www.fda.gov中,所述文献和网站的全部内容特此以引用方式并入。

[0389] 在另一个实施例中,另外的适当治疗剂选自以下:

[0390] (1)阿片类镇痛剂,例如吗啡、海洛因(heroin)、氢吗啡酮、氧吗啡酮、左萘酚、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因(cocaine)、可待因、二氢可待因

(dihydrocodeine)、羟考酮、氢可酮(hydrocodone)、丙氧芬、纳美芬(nalmefene)、纳洛啡(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡、潘他唑新或地非法林(difelikefalin);

[0391] (2)非甾体抗炎药(NSAID),例如,阿司匹林、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬(ibuprofen)(包括但不限于静脉内布洛芬(例如,Caldolor®))、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac)(包括但不限于酮咯酸氨丁三醇(ketorolac tromethamine)(例如,Toradol®))、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康(meloxicam)、IV美洛昔康(例如,Anjeso®)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奥沙拉嗪(olsalazine)、奥沙普嗪、保泰松、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美丁或佐美酸(zomepirac);

[0392] (3)巴比妥酸盐镇静剂,例如阿莫巴比妥(异戊巴比妥)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫戊巴比妥(thiamylal)或硫喷妥(thiopental);

[0393] (4)具有镇静作用的苯并二氮杂卓(benzodiazepine),例如利眠宁(chlordiazepoxide)、氯氮卓(clorazepate)、地西泮(diazepam)、氟安定(flurazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、羟基安定(temazepam)或三唑仑(triazolam);

[0394] (5)具有镇静作用的组胺(H_1)拮抗剂,例如苯海拉明(diphenhydramine)、比拉明(pyrilamine)、异丙嗪(promethazine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)或氯环嗪(chlorcyclizine);

[0395] (6)镇静剂,如格鲁米特(glutethimide)、甲丙氨脂(meprobamate)、甲奎酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone);

[0396] (7)骨骼肌松弛剂,例如巴氯芬(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或邻甲苯海明(orphenadrine);

[0397] (8)NMDA受体拮抗剂,例如右美沙芬(dextromethorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)或其代谢物右啡烷(dextrorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮(ketamine)、美金刚(memantine)、吡咯喹啉醌(pyrroloquinoline quinine)、顺式-4-(膦酰基甲基)-2-哌啶甲酸、布地品(budipine)、EN-3231(MorphiDex®)、吗啡与右美沙芬的组合调配物、托吡酯(topiramate)、奈美(neramexane)或培净福太(perzinfotel),包括NR2B拮抗剂,例如艾芬地尔(ifenprodil)、曲克索地尔(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮;

[0398] (9)α-肾上腺素能,例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、氯压定(clonidine)、胍法新(guanfacine)、右美托咪定(dexmedetomidine)、莫达非尼(modafinil)或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉;

[0399] (10)三环抗抑郁剂,例如地昔帕明(desipramine)、丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline);

[0400] (11)抗惊厥剂,例如卡马西平(Tegretol®)、拉莫三嗪、托吡酯(topiramate)、拉科酰胺(lacosamide)(Vimpat®)或丙戊酸(valproate);

[0401] (12)速激肽(NK)拮抗剂,具体地是NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂,例如(αR,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);

[0402] (13)毒蕈碱拮抗剂,例如奥昔布宁(oxybutynin)、托特罗定(tolterodine)、丙哌维林(propiverine)、曲司氯铵(tropsium chloride)、达非那新(darifenacin)、索利那新(solifenacin)、替米维林(temiverine)和异丙托铵(ipratropium);

[0403] (14)COX-2选择性抑制剂,例如塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依托昔布(etoricoxib)或罗美昔布(lumiracoxib);

[0404] (15)煤焦油镇痛剂,尤其是对乙酰氨基酚(paracetamol);

[0405] (16)精神抑制剂,如氟哌利多(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、奋乃静(perphenazine)、硫利达嗪(thioridazine)、美索达嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、齐拉西酮(ziprasidone)、奎硫平(quetiapine)、舍吲哚(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索纳哌唑(sonepiprazole)、布南色林(blonanserin)、伊潘立酮(iloperidone)、哌罗匹隆(perospirone)、雷氯必利(raclopride)、佐替平(zotepine)、联苯芦诺(bifeprunox)、阿瑟哌嗪(asenapine)、卢拉西酮(lurasidone)、氨磺必利(amisulpride)、巴潘立酮(balaperidone)、派林多(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奥沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麦克林坦(meclinertant)、Miraxion®或沙立佐坦(sarizotan);

[0406] (17)香草素受体激动剂(例如树脂铁毒素(resinferatoxin)或珠卡赛辛(civamide))或拮抗剂(例如辣椒平(capsazepine)、GRC-15300);

[0407] (18)β-肾上腺素能剂,如普萘洛尔(propranolol);

[0408] (19)局部麻醉剂,如美西律(mexiletine);

[0409] (20)皮质类固醇,如地塞米松(dexamethasone);

[0410] (21)5-HT受体激动剂或拮抗剂,具体地是5-$HT_{1B/1D}$激动剂,如依立曲坦(eletriptan)、舒马曲坦(sumatriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、佐米曲坦(zolmitriptan)或利扎曲坦(rizatriptan);

[0411] (22)5-HT_{2A}受体拮抗剂,如R(+)-α-(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907);

[0412] (23)胆碱能(烟碱)止痛剂,如异丙克兰(ispronicline)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或尼古丁;

[0413] (24)Tramadol®、曲马多ER(Tramadol ER)(Ultram ER®)、IV曲马多(IV

Tramadol)、他喷他多ER(Tapentadol ER)(Nucynta®);

[0414] (25)PDE5抑制剂,如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮(IC-351或他达那非(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(瓦得那非(vardenafil))、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0415] (26)α-2-δ配体,如加巴喷丁(gabapentin)(Neurontin®)、加巴喷丁GR(Gralise®)、加巴喷丁酯中间体(gabapentin enacarbil)(Horizant®)、普瑞巴林(pregabalin)(Lyrica®)、3-甲基加巴喷丁、(1[α],3[α],5[α])(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-辛酸;

[0416] (27)大麻素,如KHK-6188;

[0417] (28)代谢型谷氨酸盐亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0418] (29)血清素再摄取抑制剂,如舍曲林(sertraline)、(舍曲林代谢产物去甲基舍曲林(demethylsertraline))、氟西汀(fluoxetine)、诺氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代谢产物)、氟伏沙明(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(desmethylcitalopram))、依他普仑(escitalopram)、d,l-芬氟拉明(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊福西汀(ifoxetine)、氰基硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(cericlamine)和曲唑酮(trazodone);

[0419] (30)去甲肾上腺素(去甲肾上腺素)再摄取抑制剂,如马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米塞林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、安非他酮代谢产物羟基安非他酮、诺米芬辛(nomifensine)和维洛沙嗪(viloxazine)(Vivalan®),尤其是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如瑞波西汀(reboxetine),具体地是(S,S)-瑞波西汀;

[0420] (31)双血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛(O-desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明(desmethylclomipramine)、度洛西汀(duloxetine)(Cymbalta®)、米那普仑(milnacipran)和丙咪嗪(imipramine);

[0421] (32)诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-同半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-S-氯-S-吡啶甲腈、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯苄腈、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或二硫化胍乙基酯;

[0422] (33)乙酰胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(donepezil);

[0423] (34)前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,如N-[({2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}氨基)-羰基]-4-甲苯磺酰胺或4-[(15)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;

[0424] (35)白三烯B4拮抗剂,如1-(3-联苯-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-缬酸(ONO-4057)或DPC-11870;

[0425] (36)5-脂氧合酶抑制剂,如齐留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504);

[0426] (37)钠通道阻断剂,如利多卡因、利多卡因加丁卡因乳膏(lidocaine plus tetracaine cream)(ZRS-201)或醋酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate);

[0427] (38)$Na_V1.7$阻断剂,如XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893 BIIB-074(维克斯崔尔吉(Vixotrigine))、BIIB-095、ASP-1807、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-1706、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112以及如WO2011/140425(US2011/306607)、WO2012/106499(US2012196869)、WO2012/112743(US2012245136)、WO2012/125613(US2012264749)、WO2012/116440(US2014187533)、WO2011026240(US2012220605)、US8883840、US8466188、WO2013/109521(US2015005304)、CN111217776、WO2020/117626、WO2021/252822、WO2021/252818、WO2021/252820、WO2014/201173、WO2012/125973、WO2013/086229、WO2013/134518、WO2014/201206或WO2016/141035中公开的那些,每个申请的全部内容特此通过引用并入;

[0428] (38a)$Na_V1.7$阻断剂,如(2-苄基螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧

基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊基氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊基氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基环丙烷羰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-氧代-4-哌啶基)氨磺酰基]苯甲酰胺或(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮;

[0429] (39)$Na_V1.8$阻断剂,如PF-04531083、PF-06372865和如以下申请中公开的那些:WO2008/135826(US2009048306)、WO2006/011050(US2008312235)、WO2013/061205(US2014296313)、US20130303535、WO 2013131018、US8466188、WO 2013114250(US2013274243)、WO2014/120808(US2014213616)、WO2014/120815(US2014228371)、WO2014/120820(US2014221435)、WO2015/010065(US20160152561)、WO2015/089361(US20150166589)、WO2019/014352(US20190016671)、WO2018/213426、WO2020/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO2020/014246、WO2020/092187、WO2020/092667(US2020140411)、WO2020/144375、WO2020/261114、WO2020/140959、WO2020/151728、WO2021/032074、WO2021/047622(CN112479996)、WO2021/257490、WO/2021/257420、WO2021/257418、WO2022/263498、WO2022/235558、WO2022/235859、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、CN112441969和CN114591293,每个申请的全部内容通过引用特此并入;

[0430] (39a)$Na_V1.8$阻断剂,如4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-

(全氟乙基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-((5-氟-2-羟基苄基)氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲苯基氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲基磷酸二氢酯、2-(4-氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、(4-(2-(4-氟-2-(甲基-d_3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基磷酸二氢酯、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺)吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹啉-3-甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹啉-3-甲酰胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、N-(3-磺酰苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺、N-(3-磺酰苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺)吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺)苯甲酸、N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲

酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4-(叔丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氰基-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、N-(3-磺酰苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、4-[[3-氯-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(二氟甲基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2,3,4-三氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、N-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基)-3-氟-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺、4-[[6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟

甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基-3-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-5-(1,1,2,2,2-全氟乙基)苯甲酰胺、4-[[4-(二氟甲氧基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[4-环丙基-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-[[2-氟-6-[2-(三氘甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-(4-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺或4-[[2-氟-6-[3-氟-2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

[0431] (40)组合的$Na_V1.7$和$Na_V1.8$阻断剂,如DSP-2230、Lohocla201或BL-1021;

[0432] (41)5-HT3拮抗剂,例如昂丹司琼(ondansetron);

[0433] (42)TPRV 1受体激动剂,如辣椒素(capsaicin)(NeurogesX®、Qutenza®);和其药学上可接受的盐和溶剂化物;

[0434] (43)烟碱受体拮抗剂,如伐尼克兰(varenicline);

[0435] (44)N型钙通道拮抗剂,如Z-160;

[0436] (45)神经生长因子拮抗剂,如他尼珠单抗(tanezumab);

[0437] (46)内肽酶刺激剂,如施日波酶(senrebotase);

[0438] (47)血管紧张素II拮抗剂,如EMA-401;

[0439] (48)对乙酰氨基酚(acetaminophen)(包括但不限于静脉内对乙酰氨基酚(例如,Ofirmev®));

[0440] (49)布比卡因(bupivacaine)(包括但不限于布比卡因脂质体可注射悬浮液(例如,Exparel®)布比卡因ER(Posimir)、布比卡因胶原(Xaracoll)和透皮布比卡因(Eladur®));以及

[0441] (50)布比卡因和美洛昔康组合(例如,HTX-011)。

[0442] 在一个实施例中,另外的适当治疗剂选自V-116517、普瑞巴林、控释普瑞巴林、依佐加滨(Ezogabine)(Potiga®)。氯胺酮/阿米替林局部用乳膏(Amiket®)、AVP-923、吡仑帕奈(Perampanel)(E-2007)、拉非酰胺(Ralfinamide)、经皮布比卡因(Eladur®)、CNV1014802、JNJ-10234094(卡立氨酯(Carisbamate))、BMS-954561或ARC-4558。

[0443] 在另一个实施例中,另外的合适治疗剂选自N-(6-氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺;N-(6-氨基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺;或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氧杂环丁烷-3-胺。

[0444] 在另一个实施例中,所述另外的治疗剂选自:GlyT2/5HT2抑制剂,如欧泊若塞瑞

(Operanserin)(VVZ149);TRPV调节剂,如CA008、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523或MDR652;EGR1抑制剂,如布若沃格莱德(Brivoglide)(AYX1);NGF抑制剂,如他尼珠单抗、法司努单抗(Fasinumab)、ASP6294、MEDI7352;Mu阿片激动剂,如克布瑞潘德勒(Cebranopadol)、NKTR181(氧代克德醇(oxycodegol));CB-1激动剂,如NEO1940(AZN1940);咪唑啉12激动剂,如CR4056或p75NTR-Fc调节剂,如LEVI-04。

[0445] 在另一个实施例中,所述另外的治疗剂是奥赛利定(oliceridine)或罗哌卡因(ropivacaine)(TLC590)。

[0446] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是$Na_V1.7$阻断剂,如ST-2427、ST-2578以及WO2010/129864、WO2015/157559、WO2017/059385、WO2018/183781、WO2018/183782、WO2020/072835和/或WO2022/036297中公开的阻断剂,每个申请的全部内容特此通过引用并入。

[0447] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、Opiranserin(Unafra™)、brivoligide、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI 7352或XT-150。

[0448] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是奥莱维克(Olinvyk)、再瑞莱福(Zynrelef)、赛格兰特斯(Seglenits)、纽姆特姆(Neumentum)、奈维克尔(Nevakar)、HTX-034、CPL-01、ACP-044、HRS-4800、塔里格(Tarlige)、BAY2395840、LY3526318、益利阿哌科冉特(Eliapixant)、TRV045、RTA901、NRD1355-E1、MT-8554、LY3556050、AP-325、河豚毒素、奥替那普若日尔若(Otenaproxesul)、CFTX-1554、呋喃柏德(Otenaproxesul)、iN1011-N17、JMKX000623/ODM-111、ETX-801、OLP-1002、ANP-230/DSP-2230、iN1011-N17、DSP-3905或ACD440。

[0449] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂(也被称为钠通道阻断剂),如上文鉴定的$Na_V1.7$和$Na_V1.8$阻断剂。

[0450] 存在于本发明的组合物中的另外的治疗剂的量可以不超过通常在包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量可以在包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约10%至100%的范围内。

[0451] 本发明的化合物和盐或其药学上可接受的组合物还可以掺入到用于涂覆可植入医疗装置如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管的组合物中。因此,另一方面,本发明包括用于涂覆可植入装置的组合物,所述可植入装置包含如上文一般描述的本发明的化合物或盐以及本文的类和亚类以及适于涂覆所述可植入装置的载体。在仍另一方面,本发明包括涂覆有组合物的可植入装置,所述组合物包含如上文一般描述的本发明的化合物或盐以及本文的类和亚类以及适于涂覆所述可植入装置的载体。合适的涂层和涂覆的可植入装置的一般制备描述于美国专利6,099,562;5,886,026;和5,304,121中。涂层通常为生物相容性聚合材料,如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯醋酸乙烯酯以及其混合物。涂层可以任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的合适面层涂覆,以赋予组合物控释特性。

[0452] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或受试者中的$Na_V1.8$活性,所述方法包括向所述受试者施用本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物或者使所述生物样

品与其接触。如本文所使用的,术语“生物样品”包括但不限于:细胞培养物或其萃取物;从哺乳动物中获得的活检材料或其萃取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其萃取物。

[0453] 抑制生物样品中的$Na_V1.8$活性可用于本领域的技术人员已知的各种目的。此类目的的实例包括但不限于研究生物和病理现象中的钠通道;以及对新的钠通道抑制剂的比较评估。

[0454] 本发明的化合物的合成

[0455] 本发明的化合物可以通过实例中描述的方法、其它类似方法和本领域技术人员已知的其它方法由已知材料制备。如本领域技术人员将理解的,下文描述的方法中的中间化合物的官能团可能需要由合适的保护基团保护。可以根据本领域技术人员众所周知的标准技术添加或去除保护基团。保护基团的使用详细描述于以下文献中:T.G.M.Wuts等人,《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》(第4版2006)。

[0456] 本发明的化合物的放射性标记的类似物

[0457] 另一方面,本发明涉及本发明的化合物的放射性标记的类似物。如本文所使用的,术语“本发明的化合物的放射性标记的类似物”是指与如本文所述的本发明的化合物相同的化合物,包括其所有实施例,不同的是一个或多个原子已被本发明的化合物中存在的原子的放射性同位素替代。

[0458] 如本文所使用的,术语“放射性同位素”是指已知经历自发放射性衰变的元素的同位素。放射性同位素的实例包括^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl等,以及在以下中鉴定出其衰变模式的同位素:V.S.Shirley和C.M.Lederer,同位素项目,核科学部,劳伦斯伯克利实验室,《核素表》(1980年1月)。

[0459] 放射性标记的类似物可以以多种有益方式使用,包括用于各种类型的测定,如底物组织分布测定。例如,氚(^{3}H)和/或碳-14(^{14})标记的化合物因制备相对简单和可侦测性优良而可以用于各种类型的测定,如底物组织分布测定。

[0460] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及放射性标记的类似物的药学上可接受的盐。

[0461] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含放射性标记的类似物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0462] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及抑制电压门控钠通道的方法以及治疗受试者的各种疾病和病症(包括疼痛)或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0463] 另一方面,本发明涉及用于根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例使用的放射性标记的类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0464] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及放射性标记的类似物或其药学上可接受的盐和其药物组合物用于制备药剂的用途。

[0465] 另一方面,根据本文结合本发明化合物描述的任何实施方案,放射性标记的类似

物、其药学上可接受的盐及其药物组合物可用于组合疗法中。

[0466] 实例

[0467] 缩写

[0468] 除非另有说明或上下文另有规定,否则以下缩写应理解为具有以下含义:

[0469] 缩写 含义

[0470] NMR 核磁共振

[0471] ESI-MS 电喷雾质谱法

[0472] LC/MS 液相色谱法-质谱法

[0473] UPLC 超高效液相色谱法

[0474] HPLC/MS/MS 高效液相色谱法-串联质谱法

[0475] IS 内标物

[0476] HPLC 高效液相色谱法

[0477] SFC 超临界流体色谱法

[0478] ESI 电喷射离子化

[0479] g 克

[0480] mg 毫克

[0481] kg 千克

[0482] L 升

[0483] mL 毫升

[0484] μL 微升

[0485] nL 纳升

[0486] mol 摩尔

[0487] mmol 毫摩尔

[0488] hr,h 小时

[0489] min 分钟

[0490] ms 毫秒

[0491] 缩写 含义

[0492] mm 毫米

[0493] μm 微米

[0494] nm 纳米

[0495] MHz 兆赫

[0496] Hz 赫兹

[0497] N 正常(浓度)

[0498] M 摩尔(浓度)

[0499] mM 毫摩尔(浓度)

[0500] μM 微摩尔(浓度)

[0501] ppm 百万分率

[0502] %w/v 重量-体积浓度

[0503] %w/w 重量-重量浓度

[0504] t-BuOH 叔丁醇

[0505] CDI 1,1'-羰基二咪唑

[0506] DAST 三氟化二乙氨基硫

[0507] DCM 二氯甲烷

[0508] DCE 二氯乙烷

[0509] DIEA,DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0510] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0511] DMAP N,N-二甲氨基吡啶

[0512] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0513] DMSO 二甲基亚砜

[0514] DRG 背根神经节

[0515] EDC.HCl 乙基碳二亚胺盐酸盐

[0516] EtOH 乙醇

[0517] EtOAc 乙酸乙酯

[0518] HATU 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-六氟磷酸氧化物

[0519] HOBt 羟基苯并三唑

[0520] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺

[0521] T3P 丙基膦酸酐,即,2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦烷2,4,6-

[0522] 三氧化物

[0523] KOAc 乙酸钾

[0524] 缩写 含义

[0525] m-CPBA 间氯过氧苯甲酸

[0526] MeOH 甲醇

[0527] MTBE 甲基叔丁基醚

[0528] NaOH 氢氧化钠

[0529] NBS N-溴代琥珀酰亚胺

[0530] NMP N-甲基吡咯烷酮

[0531] NMO N-甲基吗啉N-氧化物

[0532] $PdCl^2$(dtbpf) 1,1'-双(二叔丁基膦基)二氯化二茂铁钯

[0533] PPTS 对甲苯磺酸吡啶鎓

[0534] TBAB 四正丁基溴化铵

[0535] TBAF 四正丁基氟化铵

[0536] TBSCl 叔丁基二甲基甲硅烷基氯

[0537] TBSOTf 三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯

[0538] THF 四氢呋喃

[0539] TEA 三乙胺

[0540] TFA 三氟乙酸

[0541] RB 圆底(烧瓶)

[0542] RT 室温

[0543] ca. 大约(circa)(大约(approximately))

[0544] E-VIPR 电刺激电压离子探针读取器

[0545] HEK 人胚肾

[0546] KIR2.1 内向整流器钾离子通道2.1

[0547] DMEM 杜氏改性伊格尔介质(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)

[0548] FBS 胎牛血清

[0549] NEAA 非必需氨基酸

[0550] HEPES 2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸

[0551] $DiSBAC_6(3)$ 双-(1,3-二己基-硫代巴比妥酸)三次甲基氧杂菁

[0552] CC2-DMPE 氯香豆素-2-二十四烷酰基磷脂酰乙醇胺

[0553] VABSC-1 电压测定背景抑制化合物

[0554] HS 人血清

[0555] BSA 牛血清白蛋白

[0556] 一般方法.在适当的氘化溶剂,如二甲亚砜-d_6(DMSO-d6)中以溶液形式获得^{1}H NMR光谱。

[0557] 通过LC/MS分析测定化合物纯度、保留时间和电喷雾质谱法(ESI-MS)数据。

[0558] LC/MS方法

[0559] 除非另有说明,否则使用以下色谱条件中的一种进行LC/MS确定:

[0560] 1)沃特斯公司(Waters)BEH C8(1.7μm,2.1x 50mm)2至98%乙腈/水(10mM甲酸铵,pH 9),45℃,流速为5.0分钟内0.6毫升/分钟;

[0561] 2)Kinetex EVO C18(2.6μm,2.1x 50mm)2至98%乙腈/水(10mM甲酸铵,pH 9),45℃,流速为4.0分钟内0.7毫升/分钟;

[0562] 3)Kinetex EVO C18(2.6μm,2.1x 50mm)2至98%乙腈/水(10mM甲酸铵,pH 9),45℃,流速为1.5分钟内1.0毫升/分钟;

[0563] 4)沃特斯公司Acquity UPLC BEH C18(1.7μm,30x 2.1mm)1至99%乙腈(0.035% TFA)/水(0.05% TFA),60℃,流速=3分钟内1.5毫升/分钟;

[0564] 5)Kinetex Polar C18(2.6μm,3.0x 50mm)5至95%乙腈/水(0.1%甲酸),流速为6分钟内1.2毫升/分钟;

[0565] 6)骄阳公司(SunFire)C18(3.5μm,75x 4.6mm)初始5至95%乙腈/水(0.1%甲酸)持续1分钟,然后线性梯度至95%乙腈持续5分钟。45℃,流速为6分钟内1.5毫升/分钟;

[0566] 7)XBridge C18(5μm,4.6x 75mm)初始梯度5至95%乙腈(NH_4HCO_3)运行6分钟,并且以95%乙腈1分钟平衡梯度0至3分钟,并保持3分钟,流速1.5毫升/分钟;

[0567] 8)沃特斯公司CSH C18(1.7μm,2.1x 50mm)2至98%乙腈/水(0.1%TFA,pH 2),45℃,流速为5.0分钟内0.6毫升/分钟;

[0568] 9)沃特斯公司CSH C18(1.7μm,2.1x 50mm)2至95%乙腈/水(0.1%甲酸),40℃,流速为4.6分钟内0.8毫升/分钟;

[0569] 10)沃特斯公司BEH C18(2.5μm,2.1x 50mm)2至95%乙腈/水(0.1%NH_3),40℃,流速为4.6分钟内0.8毫升/分钟;

[0570] 11)沃特斯公司BEH C18(3.5μm,75x 4.6mm)初始梯度5至95%乙腈/水(0.1%甲酸),然后线性梯度至95%乙腈持续4分钟,在95%乙腈下保持2分钟,45℃,流速为6分钟内1.5毫升/分钟;

[0571] 12)沃特斯公司BEH C18(2.5μm,2.1x 50mm)2至50%乙腈/水(0.1%NH_3),40℃,流速为4.6分钟内0.8毫升/分钟;

[0572] 13)沃特斯公司CSH C18(1.7μm,2.1x 50mm)2至98%乙腈/水(0.1%TFA),45℃,流速为1.5分钟内1.0毫升/分钟;

[0573] 14)沃特斯公司CSH C18(1.7μm,2.1x 50mm)2至95%乙腈/水(0.1%甲酸),40℃,流速为1.4分钟内0.8毫升/分钟;

[0574] 15)YMC Triart C18(3μm,33x 2.1mm)2至98%乙腈/水(5mM NH_4OAc),流速为3分钟内1.0毫升/分钟;

[0575] 16)沃特斯公司BEH C18(2.5μm,2.1x 50mm)2至95%乙腈/水(0.1%NH_3),40℃,流速为1.4分钟内0.8毫升/分钟;

[0576] 17)沃特斯公司Acquity UPLC BEH C18(1.7μm,30x 2.1mm)1至99%乙腈(0.035% TFA)/水(0.05% TFA),60℃,流速=5分钟内1.5毫升/分钟;

[0577] 18)沃特斯公司BEH C18(2.5μm,2.1x 50mm)20至70%乙腈/水(0.1%NH_3),40℃,流速为4.60分钟内0.8毫升/分钟;

[0578] 19)Kinetex Polar C18(2.6μm,3.0x 50mm)5至95%乙腈/水(0.1%甲酸),流速为3分钟内1.2毫升/分钟;

[0579] 20)沃特斯公司Acquity UPLC BEH C18柱(1.7μm,30×2.1mm)1至99%乙腈(0.035% TFA)/水(0.05% TFA),60℃,流速=1分钟内1.5毫升/分钟;

[0580] 21)YMC Triart C18(3μm,33x 2.1mm)2至98%乙腈/水(0.05%甲酸),流速为3分钟内1.0毫升/分钟;

[0581] 22)沃特斯公司Acquity UPLC BEH C18(1.7μm,30x 2.1mm)1至99%乙腈(0.05%甲酸铵)/水(0.05%甲酸铵),60℃,流速=5分钟内1.5毫升/分钟;

[0582] 23)沃特斯公司CSH C18(1.7μm,2.1x 50mm)2至98%乙腈/水(0.1%TFA),45℃,流速为4.0分钟内0.6毫升/分钟;

[0583] 24)Acquity BEH C8(1.7μm,50x 2.1mm)2至98%90:10乙腈:水(0.05%甲酸),流速为3分钟内0.8毫升/分钟;

[0584] 25)XBridge C18(5μm,50x 4.6mm)10至90%乙腈/水(10mM NH_4OAc),流速为6分钟内1.2毫升/分钟;

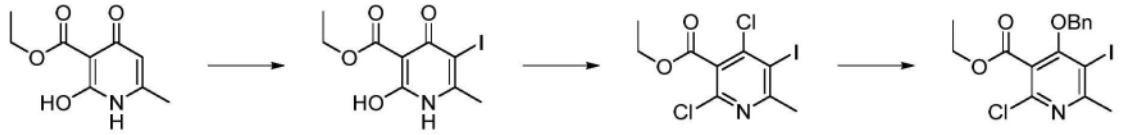
[0585] 26)YMC Triart C18(3μm,33x 2.1mm)5至95%乙腈/水(0.05%甲酸),流速为12分钟内1.0毫升/分钟;

[0586] 27)沃特斯公司BEH C8(1.7μm,2.1x 50mm)50至95%乙腈/水(0.1%NH_3),40℃,流速为1.4分钟内0.8毫升/分钟。

[0587] 实例1

[0588] 制备1

[0589] 4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0590] 

[0591] 步骤1:2-羟基-5-碘-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

[0592] 将2-羟基-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.0g,5.1mmol)和碳酸钾(700mg,5.07mmol)于水(10mL)中的悬浮液加热到100℃。在10分钟内分批添加碘(1.29g,5.08mmol)。30分钟后,将反应液冷却到室温,并且添加$KHSO_4$水溶液。通过抽吸过滤收集所得固体并用1:1Et_2O/乙腈洗涤,以得到呈白色固体的2-羟基-5-碘-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.43g,83%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.44(q,J=7.0Hz,2H),2.57(s,3H),1.42(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值322.97,实验值323.84$(M+1)^+$。

[0593] 步骤2:2,4-二氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

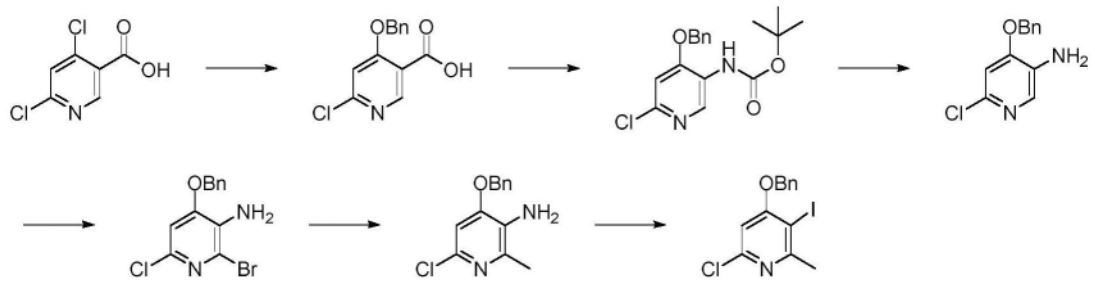
[0594] 将2-羟基-5-碘-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1.434g,4.217mmol)于$POCl_3$(16.5g,10mL,107mmol)中的悬浮液在120℃下加热2小时,浓缩并且用甲苯共沸两次。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈白色固体的2,4-二氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(1.15g,73%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.46(q,J=7.2Hz,2H),2.83(s,3H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值358.90,实验值359.79$(M+1)^+$。

[0595] 步骤3:4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0596] 在0℃下,向苯甲醇(2.4mL,23mmol)于THF(80mL)和DMF(4mL)中的溶液中添加氢化钠(972mg,60%分散于矿物油中,24.3mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在0℃下添加于THF(30mL)中的2,4-二氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(8.3g,23 06mmol),并且将反应混合物温热至室温并搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用水(3×200mL)和盐水(200mL洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(4.205g,42%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.50-7.47(m,2H),7.46-7.38(m,3H),5.10(s,2H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),2.71(s,3H),1.26(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值430.98,实验值432.0$(M+1)^+$。

[0597] 制备2

[0598] 4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶

[0599] 

[0600] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-吡啶-3-甲酸

[0601] 在0℃下在氩气下,将氢化钠(50.0g,60%分散于矿物油中,1.25mol)分批添加到苯甲醇(140g,135mL,1.30mol)于THF(500mL)中的搅拌溶液中。在室温下90分钟后,将反应

冷却到10℃,并且在30分钟内添加4,6-二氯吡啶-3-甲酸(100g,469mmol)于THF(500mL)中的溶液,同时保持反应温度低于30℃。添加后,将反应液在室温下搅拌4小时,并且然后将其通过在0℃下逐滴添加水(1L)来淬灭。将混合物用2N HCl水溶液调整到pH 4,并且用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机萃取物浓缩,并且与甲苯(500mL)合并。将混合物过滤,并且将收集的固体依次用甲苯(500mL)洗涤,然后用庚烷(500mL)洗涤,并且然后风干,以得到呈米色固体的4-苄氧基-6-氯-吡啶-3-甲酸(120g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.97(d,J=8.2Hz,1H),7.51-7.37(m,5H),7.04(s,1H),5.32(d,J=17.4Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值263.04,实验值263.9$(M+1)^+$。

[0602] 步骤2:N-(4-苄氧基-6-氯-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯

[0603] 将DPPA(691g,540mL,2.51mol)添加到4-苄氧基-6-氯-吡啶-3-甲酸(568g,2.05mol)、TEA(598g,823mL,5.91mol)和叔丁醇(726g,937mL,9.80mol)于甲苯(8.5L)中的搅拌悬浮液中。将反应液在100℃下加热4小时,然后浓缩。将残余物在乙酸乙酯(7.5L)与饱和碳酸氢钠溶液(5L)之间分配。通过过滤去除一些不溶性材料,并且将有机相分离并浓缩,以得到呈棕褐色固体的N-(4-苄氧基-6-氯-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(710g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H),7.47-7.35(m,5H),6.84(s,1H),6.74(s,1H),5.14(s,2H),1.51(s,9H)。ESI-MS m/z计算值334.11,实验值335.02$(M+1)^+$。

[0604] 步骤3:4-苄氧基-6-氯-吡啶-3-胺

[0605] 向N-(4-苄氧基-6-氯-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(10.9g,29.3mmol)于二氯甲烷(25mL)中的悬浮液中添加三氟乙酸(37g,25mL,325mmol)。将所得溶液搅拌2.5小时,然后分批添加到饱和碳酸钠水溶液(200mL)中。将混合物过滤,并且将固体用二氯甲烷(50mL)洗涤。将有机相分离,经硫酸钠干燥,并且浓缩成浅棕色固体。将其在TBME(250mL)中煮沸,然后使其冷却到室温。将混合物过滤,并且将滤液浓缩成浅棕色固体。将其与庚烷(50mL)一起搅拌,过滤,用庚烷(50mL)洗涤,并且在空气中干燥,得到呈浅棕色固体的4-苄氧基-6-氯-吡啶-3-胺(6g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(t,J=7.6Hz,1H),7.46(d,J=6.9Hz,2H),7.39-7.29(m,3H),6.95(s,1H),5.30-5.15(m,2H),5.05(d,J=27.9Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值234.06,实验值233.0$(M-1)^-$。

[0606] 步骤4:4-苄氧基-2-溴-6-氯-吡啶-3-胺

[0607] 在15-20℃下,向4-苄氧基-6-氯-吡啶-3-胺(103.8g,437.9mmol)于DCM(2L)中的冷却溶液中分批添加NBS(84.3g,474mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后将溶液用水(2×1L)洗涤,并经硫酸钠干燥。将反应重复两次,并且将所有有机物合并,并且浓缩成红色固体。将其在1:4乙酸乙酯-庚烷(1.5L)中搅拌1小时,并且将固体过滤,用1:4乙酸乙酯-庚烷(500mL)洗涤,然后用庚烷(500mL)洗涤,并在空气中干燥,得到呈橙色固体的4-苄氧基-2-溴-6-氯-吡啶-3-胺(411.6g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.45-7.36(m,5H),6.76(s,1H),5.14(d,J=16.9Hz,2H),4.12(t,J=7.1Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值311.97,实验值312.8$(M+1)^+$。

[0608] 步骤5:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺

[0609] 将4-苄氧基-2-溴-6-氯-吡啶-3-胺(10.0g,31.8mmol)、三甲基硼氧烷(4.8g,38mmol)、碳酸钾(8.80g,63.7mmol)于1,4-二噁烷(100mL)和水(10mL)中的混合物用氩气脱气,然后用$Pd(PPh_3)_4$(1.8g,1.6mmol)处理。将反应混合物在回流下加热7小时,然后冷却到

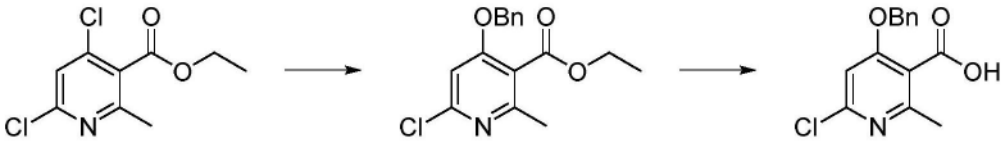
室温,并且在乙酸乙酯(300mL)与水(100mL)之间分配。将有机相经硫酸钠干燥,并且浓缩成深色油。通过硅胶色谱法(0-25%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈浅棕色固体的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(5g,63%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40(t,J=3.7Hz,5H),6.72(d,J=6.4Hz,1H),5.12(d,J=23.4Hz,2H),3.71(s,2H),2.37(s,3H)。ESI-MS m/z计算值248.07,实验值248.97$(M+1)^+$。

[0610] 步骤6:4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶

[0611] 在0-2℃下,向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(25.0g,94.8mmol)于16%盐酸水溶液(250mL)中的冷却溶液中逐滴添加亚硝酸钠(9.80g,142mmol)于水(40mL)中的溶液。在0-2℃下搅拌1分钟后,在0℃下将溶液添加到碘化钠(71.1g,474mmol)、水(250mL)和二氯甲烷(250mL)的混合物中。在0-2℃下搅拌10分钟后,使混合物在30分钟内温热至室温。将有机相分离,经硫酸钠干燥并且浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/庚烷)纯化,随后用庚烷研磨,得到4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(13.0g,35%)。ESI-MS m/z计算值358.96,实验值359.95$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.34(m,5H),6.61(s,1H),5.23-5.19(m,2H),2.77-2.73(m,3H)。

[0612] 制备3

[0613] 4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸

[0614] 

[0615] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

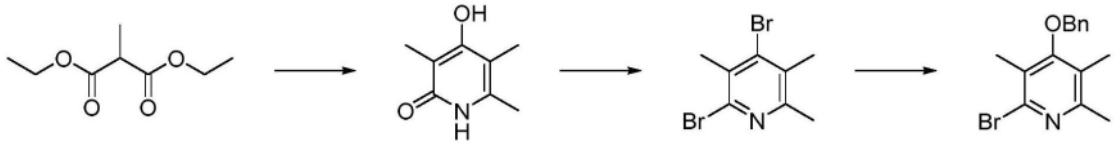
[0616] 将4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(20.0g,85.4mmol)和苯甲醇(10.0g,92.5mmol)于DMF(200mL)中的混合物用叔丁醇钾(12.0g,107mmol)处理,并且在室温下搅拌16小时。将混合物用水(500mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×400mL)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(5-8%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(12g,26%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.28(m,5H),6.77(s,1H),5.13(s,2H),4.36(q,J=7.1Hz,2H),2.48(s,3H),1.30(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值305.08,实验值306.14$(M+1)^+$。

[0617] 步骤2:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸

[0618] 在室温下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(1.0g,3.2mmol)于THF(10mL)和甲醇(10mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(700mg,16.7mmol)于水(10mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌19小时,随后在50℃下加热2小时。在室温下添加另一部分的氢氧化锂一水合物(700mg,16.7mmol),并且将混合物在50℃下搅拌4天。将混合物浓缩,溶解于水(20mL)中,并且用1M HCl水溶液酸化,直到pH 3-4。将沉淀物过滤并且用水(50mL)冲洗。将固体在高真空下干燥,以得到呈白色固体的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(1g,104%)。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ13.49(br s,1H),7.44-7.32(m,5H),7.23(s,1H),5.29(s,2H),2.37(s,3H)。ESI-MS m/z计算值277.05,实验值278.2$(M+1)^+$。

[0619] 中间体A-1

[0620] 4-苄氧基-2-溴-3,5,6-三甲基-吡啶

[0621] 

[0622] 步骤1:4-羟基-3,5,6-三甲基-1H-吡啶-2-酮

[0623] 将2-甲基丙烷二酸二乙酯(21.90g,125.7mmol)溶解于甲苯(5mL)中,并且添加乙醇钠(40.7mL 21%w/v,126mmol)的乙醇溶液。将反应液在室温下搅拌1小时。添加3-氨基-2-甲基-丁-2-烯酸乙酯(18.0g,126mmol),并且将反应液加热至回流,持续18小时。使冷凝器在回流下向空气开放另外6小时。

[0624] 然后使反应液冷却到室温,用水(100mL)稀释并搅拌1小时。将混合物在水与甲苯之间分配。将水层用甲苯(2×50mL)洗涤,并且将水层pH调整到pH 5。将所得沉淀物过滤并且在真空下干燥,以得到呈灰白色固体的4-羟基-3,5,6-三甲基-1H-吡啶-2-酮(3g,16%)。

[0625] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H),9.11(s,1H),2.08(s,3H),1.85(s,3H),1.82(s,3H)。

[0626] 步骤2:2,4-二溴-3,5,6-三甲基-吡啶

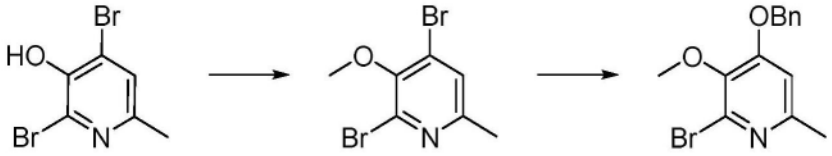
[0627] 将4-羟基-3,5,6-三甲基-1H-吡啶-2-酮(3g,19.59mmol)和$POBr_3$(12.0g,41.9mmol)于甲苯(2mL)中合并,并且加热到110℃,持续18小时。使反应液冷却到室温,然后倒入冰水中。将所得固体过滤,以得到2,4-二溴-3,5,6-三甲基-吡啶(2g,37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.50(dd,J=3.7,1.9Hz,3H),2.47(s,3H),2.33(s,3H)。ESI-MS m/z计算值278.97,实验值279.9$(M+1)^+$。

[0628] 步骤3:4-苄氧基-2-溴-3,5,6-三甲基-吡啶

[0629] 4-苄氧基-2-溴-3,5,6-三甲基-吡啶由2,4-二溴-3,5,6-三甲基-吡啶和苯甲醇使用类似于制备1步骤3中发现的程序制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.50-7.34(m,5H),4.86(s,2H),2.37(s,3H),2.21(s,3H),2.12(s,3H)。ESI-MS m/z计算值305.04,实验值306.0$(M+1)^+$。

[0630] 中间体A-2

[0631] 4-(苄氧基)-2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶

[0632] 

[0633] 步骤1:2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶

[0634] 在浸入水浴中的2L圆底烧瓶中,经由注射器(无放热)将碘甲烷(37.61g,16.50mL,265mmol)缓慢添加到2,4-二溴-6-甲基吡啶-3-醇(50g,178.0mmol)和碳酸钾(36.90g,267mmol)于丙酮(1.24L)中的搅拌悬浮液中。将悬浮液在室温下搅拌了整个周末。将反应混合物过滤,并且将滤饼用丙酮洗涤。收集棕色滤液并在40℃下在真空中浓缩。将残余物在MTBE(400mL)与水(400mL)之间分配,并且在室温下搅拌。将固体过滤并用水(200mL)冲洗,得到2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶(49.72g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.67(s,1H),3.82(s,3H),2.41(s,3H)。ESI-MS m/z计算值278.89,实验值279.8$(M+1)^+$。

[0635] 步骤2:4-(苄氧基)-2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶

[0636] 在-10℃下将NaH(523mg,60％分散于矿物油中,13.076mmol)添加到苄醇(1.35g,12.48mmol)于DMF(24mL)中的搅拌溶液中,并将混合物搅拌1小时。添加2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶(3.5g,12.44mmol)于DMF(5mL)中的溶液。将混合物在-10℃下搅拌1小时,然后在30分钟内温热至室温。将混合物在室温下搅拌另外1小时。将混合物在水(75mL)与乙酸乙酯(100mL)之间分配,并且将各层分离。将有机相用水(3×75mL)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(120g二氧化硅,0至40％乙酸乙酯/庚烷)进行纯化,得到呈白色固体的4-(苄氧基)-2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶(2.25g,58％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.33(m,5H),6.69(s,1H),5.14(s,2H),3.85(s,3H),2.43(s,3H)。ESI-MS m/z计算值307.02,实验值308.0$(M+1)^+$。

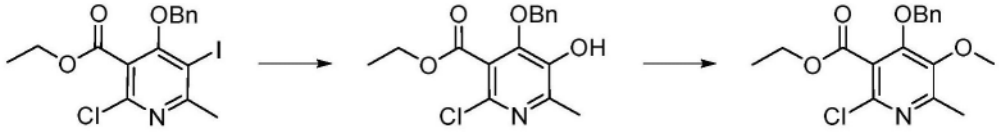
[0637] 使用类似于在中间体A-2中发现的程序,在步骤1中使用2-碘丙烷和2-溴乙基甲基醚制备以下中间体。

[0638]

中间体	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
中间体 A-3	4-苄氧基-2-溴-3-异丙氧基-6-甲基-吡啶	335.05, 336.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.34 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57-4.48 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)
中间体 A-4	4-苄氧基-2-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-吡啶	351.05, 352.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.16 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

[0639] 中间体A-5

[0640] 4-(苄氧基)-2-氯-5-甲氧基-6-甲基烟酸乙酯

[0641] 

[0642] 步骤1:4-(苄氧基)-2-氯-5-羟基-6-甲基烟酸乙酯

[0643] 在-11至-5℃下,在40分钟内将iPrMgCl溶液(544mL,2.0M溶液于Et_2O中,1.1mol)添加到4-(苄氧基)-2-氯-5-碘-6-甲基烟酸乙酯(制备1,414g,906mmol)于Et_2O(5L)中的搅拌溶液中。将反应混合物在-10℃下搅拌10分钟。在-10℃下,在10分钟内添加硼酸三甲酯(188g,1.81mol)。将反应液温热至室温并搅拌1小时。通过添加氯化铵(2M,1.5L)和盐水(1.5L)的混合物将混合物淬灭。将有机相分离,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,得到呈浅黄色固体的(4-(苄氧基)-6-氯-5-(乙氧基羰基)-2-甲基吡啶-3-基)硼酸(395g,94％)。

[0644] 将粗硼酸悬浮在乙腈(4L)中,并且在0℃下添加Oxone(418g,680mmol)于水(2L)中的溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。添加另外的Oxone(60g,98mmol),并且将反应液在室温下搅拌另外20小时。将混合物过滤,并且将固体用乙腈(2×250mL)冲洗。将固体在盐水(1L)与乙酸乙酯(2L)之间分配。将有机相分离,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。添加庚烷(3L),并且将混合物浓缩至约1.5kg重量,然后冷却到室温并过滤。将固体溶解于MTBE(4L)中,并且用1M NaOH(2×1L)洗涤。通过添加3N HCl将合并的水性提取物酸化至pH

2,并且用乙酸乙酯(2×1L)萃取。将有机萃取物合并,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩至约750g。添加庚烷(1.5L),并且将混合物浓缩至约1.5kg,诱导产物结晶。添加庚烷(1.5L),并且将混合物浓缩至约1.5kg。将固体过滤,用庚烷(200mL)冲洗,并且在真空中干燥,以得到4-(苄氧基)-2-氯-5-羟基-6-甲基烟酸乙酯(209g,69%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(s,1H),7.42-7.31(m,5H),5.16(s,2H),4.23(q,J=7.1Hz,2H),2.38(s,3H),1.18(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值321.08,实验值322.1(M+1)$^+$。

[0645] 步骤2:4-(苄氧基)-2-氯-5-甲氧基-6-甲基烟酸乙酯

[0646] 在室温下,将碳酸铯(125g,384mmol)和碘甲烷(43g,18.9mL,303mmol)相继添加到4-(苄氧基)-2-氯-5-羟基-6-甲基烟酸乙酯(83g,255mmol)于乙腈(415mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌1小时,并且然后过滤。将滤饼用乙腈(2×100mL)冲洗,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM(100mL)中,通过硅胶塞(75g)过滤,并且用DCM(1.5L)冲洗。将滤液在真空中浓缩,以得到4-(苄氧基)-2-氯-5-甲氧基-6-甲基烟酸乙酯(81.4g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48-7.28(m,5H),5.24(s,2H),4.26(q,J=7.3Hz,2H),3.82(s,3H),2.42(s,3H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值335.09,实验值336.1(M+1)$^+$。

[0647] 中间体A-6

[0648] 4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸甲酯

[0649]

[0650] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸

[0651] 将4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(490mg,1.39mmol)于甲醇(5mL)和THF(3mL)中的溶液用NaOH水溶液(3mL 1M,3mmol)处理,并且在65℃下搅拌12小时。将混合物用1N HCl溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得固体在1:2二氯甲烷/己烷中研磨,并过滤,以得到4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.88(br s,1H),7.63-7.18(m,5H),5.22(s,2H),3.81(s,3H),2.40(s,3H)。ESI-MS m/z计算值307.06,实验值308.2(M+1)$^+$。

[0652] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-碳酰氯

[0653] 将小瓶用来自步骤1的4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸充装。添加DCM(10mL),并且将所得浆料冷却到0℃。添加$(COCl)_2$于DCM(1.5mL 2M,3mmol)中的溶液,随后添加DMF(10μL,0.13mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,然后浓缩,以得到4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-碳酰氯。ESI-MS m/z计算值325.03,实验值326.2(M+1)$^+$。

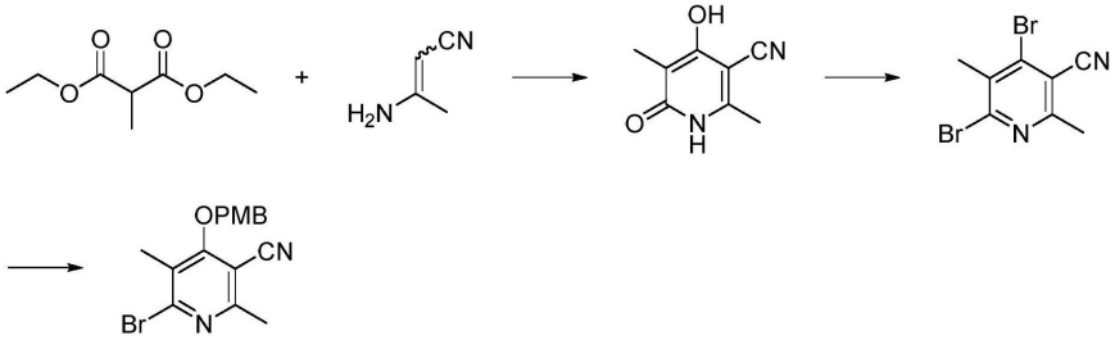
[0654] 步骤3:4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸甲酯

[0655] 将来自步骤2的4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-碳酰氯在0℃下于DCM(5mL)中的溶液用DIPEA(315μL,1.81mmol)、DMAP(17mg,0.14mmol)和甲醇(1mL,25mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后用二氯甲烷稀释,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-70%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸甲酯(346.1mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.32(m,5H),5.23(s,2H),

3.82(s,3H),3.79(s,3H),2.42(s,3H)。ESI-MS m/z计算值321.08,实验值322.256(M+1)$^+$。

[0656] 中间体A-7

[0657] 6-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2,5-二甲基烟腈

[0658] 

[0659] 步骤1:4-羟基-2,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲腈

[0660] 将2-甲基丙二酸二乙酯(10.3g,59.1mmol)和3-氨基巴豆腈(1.8g,22mmol)在密封管中合并,并在200℃下加热165分钟。将反应混合物冷却到室温,并且用MTBE处理。将所得沉淀物过滤并干燥,得到4-羟基-2,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲腈(1.3g,36%)。ESI-MS m/z计算值164.06,实验值165.2(M+1)$^+$。

[0661] 步骤2:4,6-二溴-2,5-二甲基烟腈

[0662] 将$POBr_3$(5.0g,17mmol)添加到4-羟基-2,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲腈(1.3g,7.9mmol)于乙腈(15mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在氮气下在回流下搅拌4小时45分钟。将混合物在真空中浓缩,并且在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将混合物过滤,以得到第一批产物(250mg)。将有机层分离,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到第二批产物。将这两批合并以得到4,6-二溴-2,5-二甲基烟腈(1.54g,67%)。ESI-MS m/z计算值287.89,实验值288.8(M+1)$^+$。

[0663] 步骤3:6-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2,5-二甲基烟腈

[0664] 使用类似于制备1步骤3中发现的程序,使用2-MeTHF作为溶剂,由4,6-二溴-2,5-二甲基烟腈和(4-甲氧基苯基)甲醇制备6-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-2,5-二甲基烟腈。ESI-MS m/z计算值346.03,实验值224.9(M-PMB)$^+$。

[0665] 中间体A-8

[0666] 4-(苄氧基)-2-氯吡啶

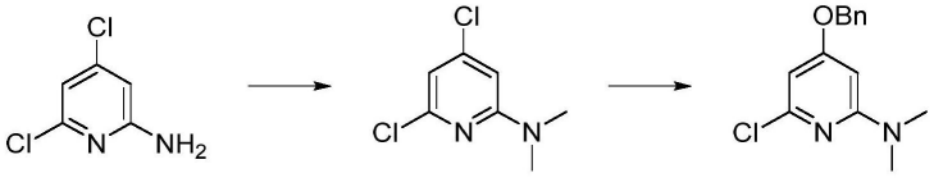
[0667]

[0668] 将碳酸铯(1.89g,5.80mmol)和苄基溴(700μL,5.89mmol)相继添加到2-氯吡啶-4-醇(500mg,3.86mmol)于乙腈(8mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,并且倒在饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)之上。将水层分离并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸镁干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(24g二氧化硅,0-100%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化,得到呈结晶白色固体的4-(苄氧基)-2-氯吡啶(601mg,71%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.20(d,J=5.8Hz,1H),7.44-7.35(m,5H),6.92(d,J=2.2Hz,1H),6.82(dd,J=5.8,2.2Hz,1H),5.11(s,2H)。

ESI-MS m/z计算值219.05,实验值220.3(M+1)$^+$;218.1(M-1)$^-$。

[0669] 中间体A-9

[0670] 4-苄氧基-6-氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺

[0671] 

[0672] 步骤1:4,6-二氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺

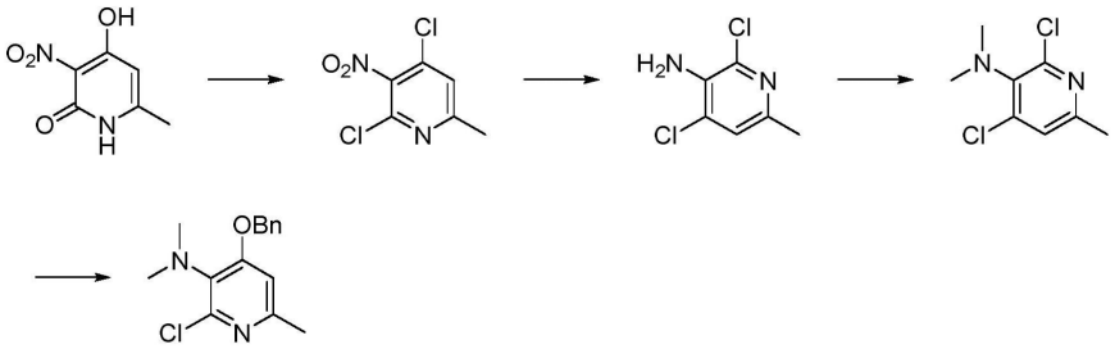
[0673] 将4,6-二氯吡啶-2-胺(300mg,1.84mmol)于THF(5mL)中的溶液用氢化钠(300mg,60%分散于矿物油中,7.50mmol)在0℃下处理。然后添加碘甲烷(732mg,5.16mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,蒸发并通过硅胶柱色谱法(0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4,6-二氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(220mg,63%)。ESI-MS m/z计算值190.01,实验值191.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.55(d,J=1.3Hz,1H),6.34(d,J=1.3Hz,1H),3.07(s,6H)。

[0674] 步骤2:4-苄氧基-6-氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺

[0675] 使用类似于制备1步骤3中发现的程序,由4,6-二氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺和苯甲醇制备4-苄氧基-6-氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺。ESI-MS m/z计算值262.09,实验值263.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.32(m,5H),6.26(d,J=1.7Hz,1H),5.89(d,J=1.8Hz,1H),5.05(s,2H),3.03(s,6H)。

[0676] 中间体A-10

[0677] 4-苄氧基-2-氯-N,N,6-三甲基-吡啶-3-胺

[0678] 

[0679] 步骤1:2,4-二氯-6-甲基-3-硝基-吡啶

[0680] 将4-羟基-6-甲基-3-硝基-1H-吡啶-2-酮(5.0g,28.8mmol)、二乙基苯胺(4.1g,4.5mL,27mmol)和$POCl_3$(39.5g,24.5mL,252mmol)的溶液在室温下搅拌10分钟,并且然后在120℃下搅拌12小时。将混合物冷却,用冰冷的水稀释并搅拌1.5小时。将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到2,4-二氯-6-甲基-3-硝基-吡啶(4.5g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.29(s,1H),2.61(s,3H)。ESI-MS m/z计算值205.97,实验值206.80(M+1)$^+$。

[0681] 步骤2:2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-胺

[0682] 在0℃下,向2,4-二氯-6-甲基-3-硝基-吡啶(3.0g,13.9mmol)和铁(20g,350mmol)于甲醇(60mL)和水(15mL)中的混合物中添加氯化铵(743mg,13.6mmol),并且搅拌10分钟。

将所得反应混合物加热到80℃并搅拌5小时。将反应混合物过滤。将滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-胺(2.2g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.02(s,1H),4.29(s,2H),2.41(s,3H)。ESI-MS m/z计算值175.99,实验值177.0(M+1)$^+$。

[0683] 步骤3:2,4-二氯-N,N,6-三甲基-吡啶-3-胺

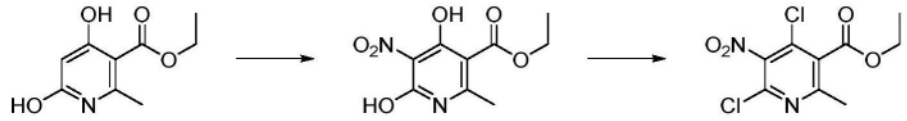
[0684] 在0℃下,向2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-胺(1.02g,5.76mmol)于THF(28mL)中的溶液中添加叔丁醇钾的THF溶液(17.3mL 1.0M,17.3mmol),将混合物搅拌30分钟。逐滴添加甲基碘(4.1g,1.8mL,29mmol),并且使反应液温热至室温并搅拌1小时。将反应液用半饱和盐水(50mL)淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(5-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了2,4-二氯-N,N,6-三甲基-吡啶-3-胺(668mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.09(s,1H),2.84(s,6H),2.45(s,3H)。ESI-MS m/z计算值204.02,实验值205.07(M+1)$^+$。

[0685] 步骤4:4-苄氧基-2-氯-N,N,6-三甲基-吡啶-3-胺

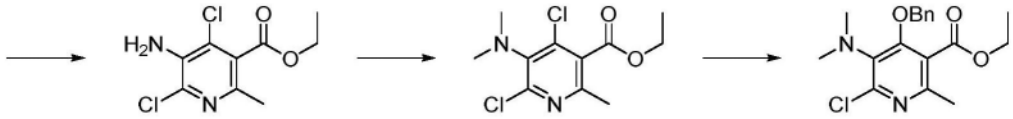
[0686] 使用类似于制备1步骤3中发现的程序,由2,4-二氯-N,N,6-三甲基-吡啶-3-胺和苯甲醇制备4-苄氧基-2-氯-N,N,6-三甲基-吡啶-3-胺。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.34(m,5H),6.66(s,1H),5.12(s,2H),2.79(s,6H),2.42(s,3H)。ESI-MS m/z计算值276.10,实验值276.95(M+1)$^+$。

[0687] 中间体A-11

[0688] 4-苄氧基-6-氯-5-(二甲氨基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯



[0689]



[0690] 步骤1:4,6-二羟基-2-甲基-5-硝基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0691] 在0℃下,在15分钟内向4,6-二羟基-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(10.0g,48.9mmol)于硫酸(75mL)中的溶液中逐滴添加硝酸(4.2g,3.0mL,67mmol)。然后将反应混合物在0℃下搅拌2小时。然后将其倒在碎冰(200g)上,并且在室温下剧烈搅拌过夜。将沉淀物过滤,用冷水(2×150mL)冲洗,用庚烷(3×150mL)洗涤,风干,以得到呈棕褐色固体的4,6-二羟基-2-甲基-5-硝基-吡啶-3-甲酸乙酯(11.51g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.44(br s,2H),4.31(q,J=7.0Hz,2H),2.43(s,3H),1.30(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值242.05,实验值243.2(M+1)$^+$。

[0692] 步骤2:4,6-二氯-2-甲基-5-硝基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0693] 使用类似于制备1步骤2中发现的程序,由4,6-二羟基-2-甲基-5-硝基-吡啶-3-甲酸乙酯制备4,6-二氯-2-甲基-5-硝基-吡啶-3-甲酸乙酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.49(q,J=7.1Hz,2H),2.63(s,3H),1.43(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值277.99,实验值279.0(M+1)$^+$。

[0694] 步骤3:5-氨基-4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0695] 使用类似于中间体A-10步骤2中发现的程序,由4,6-二氯-2-甲基-5-硝基-吡啶-3-甲酸乙酯制备5-氨基-4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.89(s,2H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),2.26(s,3H),1.31(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值248.01,实验值249.2(M+1)$^+$。

[0696] 步骤4:4,6-二氯-5-(二甲氨基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

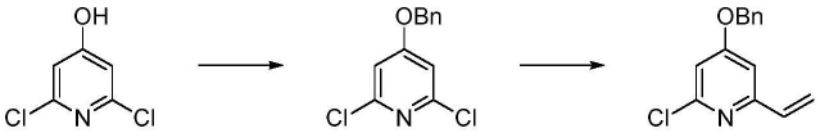
[0697] 在0℃下,向5-氨基-4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(200mg,0.794mmol)和氰基硼氢化钠(300mg,4.77mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加甲醛于水中的溶液(0.30mL 37%w/w,4.0mmol),随后在5分钟内逐滴添加硫酸(0.25mL,4.7mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2.75小时。向混合物中添加第二份甲醛水溶液(0.30mL 37%w/w,4.0mmol)和氰基硼氢化钠(150mg,2.39mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。第三次添加甲醛水溶液(328mg,0.30mL 37%w/w,4.0mmol)和氰基硼氢化钠(150mg,2.39mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物在水(50mL)与乙酸乙酯(30mL)之间分配,并且将水层用另外的乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(24g二氧化硅,0-5%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈浅黄色油的4,6-二氯-5-(二甲氨基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(178mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.45(q,J=7.2Hz,2H),2.87(s,6H),2.47(s,3H),1.42(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值276.04,实验值277.2(M+1)$^+$。

[0698] 步骤5:4-苄氧基-6-氯-5-(二甲氨基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0699] 使用类似于制备1步骤3中发现的程序,由4,6-二氯-5-(二甲氨基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯和苯甲醇制备4-苄氧基-6-氯-5-(二甲氨基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.33(m,5H),5.14(s,2H),4.29(q,J=7.1Hz,2H),2.85(s,6H),2.45(s,3H),1.27(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值348.12,实验值349.1(M+1)$^+$。

[0700] 中间体A-12

[0701] 4-苄氧基-2-氯-6-乙烯基-吡啶

[0702] 

[0703] 步骤1:4-苄氧基-2,6-二氯-吡啶

[0704] 将2,6-二氯吡啶-4-醇(4.65g,28.36mmol)溶解于乙腈(55mL)中,然后用碳酸铯(13.9g,42.7mmol)和苄基溴(8.4mL,71mmol)处理。将所得混合物在40℃下搅拌1小时,然后通过Celite®过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-35%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈白色固体的4-苄氧基-2,6-二氯-吡啶(6.91g,85%)。ESI-MS m/z计算值253.01,实验值254.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.33(m,5H),6.86(s,2H),5.11(s,2H)。

[0705] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-6-乙烯基-吡啶

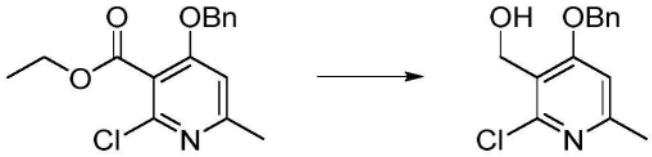
[0706] 向4-苄氧基-2,6-二氯吡啶(4.6g,18mmol)于1,4-二噁烷(100mL)和水(20mL)中的溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾(2.5g,19mmol)和碳酸钠(5.7g,54mmol)。将溶液用氮气鼓泡,然后添加$Pd(PPh_3)_4$(3.0g,2.6mmol),并且将混合物用氮气鼓泡,持续15分钟。将混合物在回流下搅拌18小时,然后冷却并在乙酸乙酯(200mL)与水(300mL)之间分配。将水相用另外的乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压

下浓缩。通过硅胶色谱法(0-10％乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈澄清油的4-苄氧基-2-氯-6-乙烯基吡啶(2.55g,57％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49-7.35(m,5H),6.93-6.79(m,2H),6.69(dd,J＝17.4,10.8Hz,1H),6.25(dd,J＝17.4,0.7Hz,1H),5.53(d,J＝10.5Hz,1H),5.13(s,2H)。ESI-MS m/z计算值245.06,实验值246.0$(M+1)^+$。

[0707] 在4-苄氧基-2-氯-6-乙烯基吡啶与中间体-B的铃木偶联后,可以使用标准氢化条件还原烯烃,得到对应的乙基类似物。

[0708] 中间体A-13

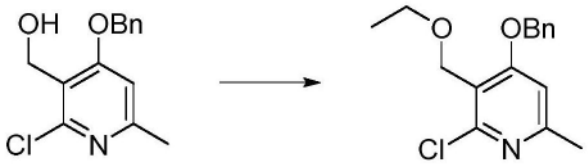
[0709] (4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)甲醇

[0710] 

[0711] 将4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(中间体A-40,150mg,0.491mmol)溶解于THF(1.5mL)中。将所得溶液冷却到0℃,然后添加LAH(490μL 1.0M于THF中,0.49mmol)的THF溶液,并且将所得溶液在0℃下搅拌4小时,并使其升温至室温。将所得溶液用乙酸乙酯(20mL)稀释,用饱和酒石酸钾钠(罗谢尔盐)溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法(C18,10-99％乙腈/5mM HCl)纯化,以得到呈白色固体的(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)甲醇(126.3mg,98％)。ESI-MS m/z计算值263.07,实验值164.12$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(d,J＝7.0Hz,2H),7.44-7.39(m,2H),7.38-7.33(m,1H),7.09(s,1H),5.24(s,2H),4.54(s,2H),2.39(s,3H)。

[0712] 中间体A-14

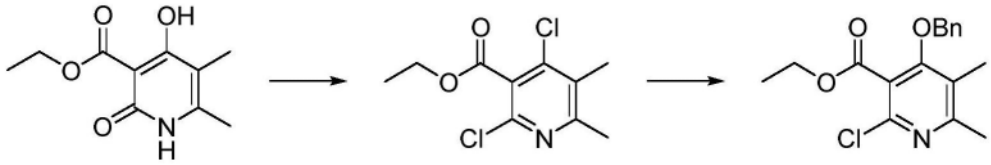
[0713] 4-苄氧基-2-氯-3-(乙氧基甲基)-6-甲基-吡啶

[0714] 

[0715] 将(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)甲醇(188mg,0.713mmol)于THF(3mL)在0℃下的搅拌溶液用氢化钠(53.6mg,60％分散于矿物油中,1.34mmol)处理,然后在室温下搅拌20分钟。然后将反应混合物冷却到0℃,并且逐滴添加碘乙烷(172μL,2.15mmol)。使混合物升温至室温,并在室温下搅拌20小时。将混合物冷却到0℃,用冰水小心淬灭,然后在乙酸乙酯与水之间分配。将各层分离,并且将水层用另外的乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-30％乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-3-(乙氧基甲基)-6-甲基-吡啶(140.9mg,68％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.50-7.31(m,5H),7.12(s,1H),5.26(s,2H),4.50(s,2H),3.45(q,J＝7.0Hz,2H),2.40(s,3H),1.08(t,J＝7.0Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值291.10,实验值292.2$(M+1)^+$。

[0716] 中间体A-15

[0717] 4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0718] 

[0719] 步骤1:2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

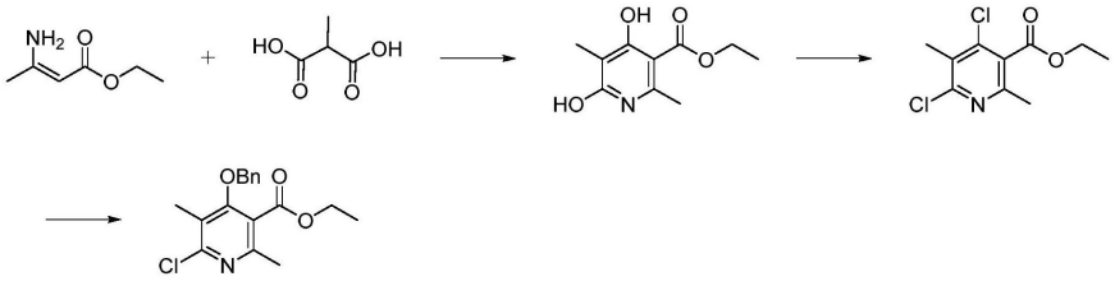
[0720] 将4-羟基-5,6-二甲基-2-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(500mg,2.37mmol)溶解于$POCl_3$(1.5mL,16mmol)中,并将溶液在105℃下加热14小时。在冷却到室温之后,将混合物倒入冰上并搅拌30分钟。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且用饱和碳酸氢钠溶液(3×5mL)小心洗涤,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯/已烷)进行纯化得到了呈白色固体的2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(494mg,83%)。ESI-MS m/z计算值247.02,实验值248.1$(M+1)^+$。

[0721] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0722] 使用类似于制备1步骤3中发现的程序,由2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯和苯甲醇制备4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值319.1,实验值320.0$(M+1)^+$。

[0723] 中间体A-16

[0724] 4-苄氧基-6-氯-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0725] 

[0726] 步骤1:4,6-二羟基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0727] 将(Z)-3-氨基丁-2-烯酸乙酯(32.7g,32.0mL,253mmol)和2-甲基丙烷二酸(30.0g,254mmol)于乙酸酐(260g,240mL,2.54mol)中的混合物在100℃下加热3小时,然后使混合物冷却。将所得固体通过过滤收集,用乙酸乙酯(100mL)洗涤并干燥,得到4,6-二羟基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(20.15g,37%)。^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ11.71(s,1H),11.45(s,1H),4.28(q,J=7.2Hz,2H),2.43(s,3H),1.76(s,3H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值211.09,实验值212.02$(M+1)^+$。

[0728] 步骤2:4,6-二氯-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

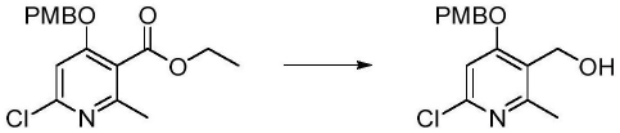
[0729] 将4,6-二羟基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(20.15g,95.15mmol)和四甲基氯化铵(11.5g,105mmol)于$POCl_3$(146g,89mL,955mmol)中的混合物在回流下加热4小时,然后冷却过夜。将混合物小心地逐滴添加到冷水(200mL)中。添加另外的水(200mL),并且将水相用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的萃取物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到4,6-二氯-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(24.13克,100%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.43(q,J=7.0Hz,2H),2.48(s,3H),2.44(s,3H),1.40(q,J=7.2Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值247.02,实验值247.91$(M+1)^+$。

[0730] 步骤3:4-苄氧基-6-氯-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0731] 使用类似于制备1步骤3中发现的程序,由4,6-二氯-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯和苯甲醇制备4-苄氧基-6-氯-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.42-7.40(m,5H),5.01(s,2H),4.37(q,J=7.2Hz,2H),2.52(s,3H),2.29(s,3H),1.34(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值319.10,实验值320.01$(M+1)^+$。

[0732] 中间体A-17

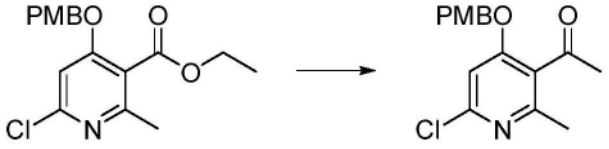
[0733] [6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]甲醇

[0734] 

[0735] 在0℃下,向6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(中间体A-39,375mg,1.12mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中分批添加LAH(0.8mL 2.0M于THF中,1.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌4小时。将混合物冷却到0℃,并且用饱和硫酸钠溶液淬灭,通过Celite®过滤并用DCM(2×10mL)萃取。将有机相经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到[6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]甲醇(350mg,107%)。ESI-MS m/z计算值293.08,实验值294.0$(M+1)^+$。

[0736] 中间体A-18

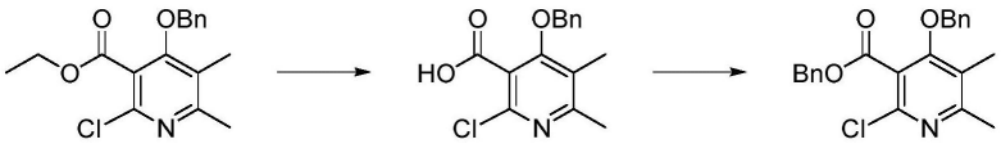
[0737] 1-[6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]乙酮

[0738] 

[0739] 在-5℃下,向6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(100mg,0.294mmol)于THF(2mL)中的溶液中缓慢添加甲基溴化镁溶液(0.25mL 3.0M于二乙基醚,0.75mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3小时。添加另外量的甲基溴化镁溶液(0.2mL 3.0M于二乙基醚中,0.6mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物用氯化铵水溶液淬灭,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相色谱法(C18,10-70%乙腈/水,各自含0.1%甲酸)进行纯化得到了1-[6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]乙酮(20mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(dd,J=6.6,2.1Hz,2H),6.92(dd,J=6.6,2.1Hz,2H),6.81(s,1H),5.05(s,2H),3.82(s,3H),2.44(s,3H),2.41(s,3H)。

[0740] 中间体A-19

[0741] 4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸苄酯

[0742] 

[0743] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸

[0744] 将4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(中间体A-15,400mg,1.23mmol)于甲醇(6mL)和THF(4mL)中的溶液用NaOH水溶液(7mL1M,7mmol)处理,并且在65℃下搅拌过夜。将混合物用1N HCl水溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗

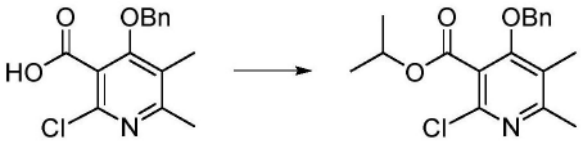
涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将固体在二氯甲烷/己烷(2:1)中研磨,然后过滤,以得到4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸(318mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.96(br s,1H),7.49-7.34(m,5H),5.00(s,2H),2.43(s,3H),2.16(s,3H)。ESI-MS m/z计算值291.07,实验值292.2(M+1)$^+$。

[0745] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸苄酯

[0746] 将4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸(62mg,0.20mmol)于DCM(2mL)中的溶液用苄醇(50μL,0.48mmol)、DIPEA(40μL,0.23mmol)和DMAP(21mg,0.17mmol)处理。添加PyBOP(105mg,0.202mmol),并且将所得混合物搅拌3小时。将混合物用1N HCl溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-40%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了呈澄清稠油的4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸苄酯(64.1mg,77%),其在静置后结晶。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.50-7.28(m,10H),5.36(s,2H),4.91(s,2H),2.44(s,3H),2.15(s,3H)。ESI-MS m/z计算值381.11,实验值382.36(M+1)$^+$。

[0747] 中间体A-20

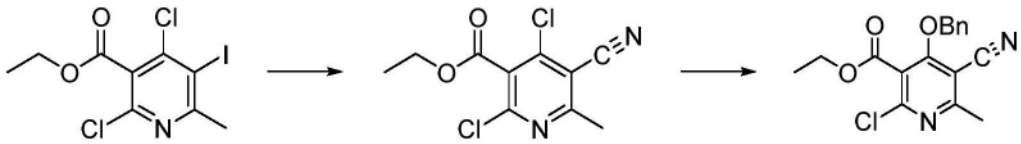
[0748] 4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸异丙酯

[0749] 

[0750] 使用类似于中间体A-19中发现的程序,由4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸和2-丙醇制备4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸异丙酯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.33(m,5H),5.16(庚烷,J=6.2Hz,1H),4.99(s,2H),2.44(s,3H),2.16(s,3H),1.26(d,J=6.3Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值333.11,实验值334.645(M+1)$^+$。

[0751] 中间体A-21

[0752] 4-苄氧基-2-氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0753] 

[0754] 步骤1:2,4-二氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0755] 将2,4-二氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(制备1,100mg,0.280mmol)和CuCN(28mg,0.31mmol)于NMP(1mL)中的混合物在氮气气氛下脱气,然后在密封小瓶中在100℃下加热16小时。将混合物过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液用盐水(3x)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了2,4-二氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(49mg,68%)。ESI-MS m/z计算值258.0,实验值259.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.46(q,J=7.1Hz,2H),2.71(s,3H),1.34(t,J=7.1Hz,3H).^{13}C NMR(101MHz,DMSO-d_6)δ165.17,162.35,149.23,144.89,127.34,114.01,110.57,63.79,24.26,14.24。

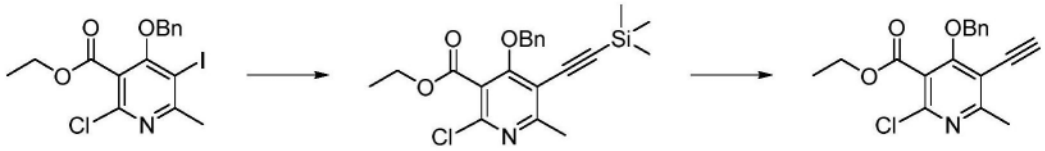
[0756] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0757] 使用类似于制备1步骤3中发现的程序,由2,4-二氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸

乙酯和苯甲醇制备4-苄氧基-2-氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值330.08,实验值331.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.51-7.37(m,5H),5.47(s,2H),4.33(d,J=7.2Hz,2H),3.29(s,3H),1.22(t,J=7.1Hz,3H)。

[0758] 中间体A-22

[0759] 4-苄氧基-2-氯-5-乙炔基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0760] 

[0761] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡啶-3-甲酸乙酯

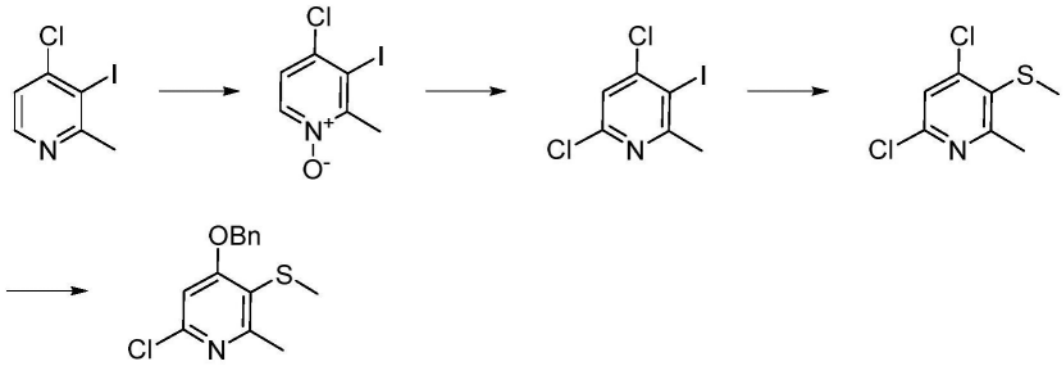
[0762] 将4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(制备1,100mg,0.232mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷(150μL,1.06mmol)、Na_2PdCl_4(15.2mg,0.0517mmol)、CuI(10mg,0.053mmol)和P(^{t}Bu)$_3$(19.2mg,0.095mmol)于二异丙胺(300μL)中的混合物脱气,持续1分钟,然后在氮气下在密封管中在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(20mL)稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在15分钟内0-40%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值401.12,实验值402.5(M+1)$^+$。

[0763] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5-乙炔基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0764] 将来自步骤1的4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡啶-3-甲酸乙酯溶解于甲醇(2mL)中,随后添加碳酸钾(33.5mg,0.242mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(在15分钟内0-30%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-5-乙炔基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(60mg,79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45-7.33(m,5H),5.38(s,2H),5.10(s,1H),4.27(q,J=7.1Hz,2H),2.59(s,3H),1.20(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值329.08,实验值330.3(M+1)$^+$。

[0765] 中间体A-23

[0766] 4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶

[0767] 

[0768] 步骤1:4-氯-3-碘-2-甲基吡啶1-氧化物

[0769] 在0℃下,将mCPBA溶液(23.4g,70-75%w/w于水中,101.7mmol)分批添加到4-氯-3-碘-2-甲基吡啶(17.2g,67.9mmol)于DCM(250mL)中的溶液中。将反应混合物温热至室温,

并搅拌过夜。将混合物用DCM(250mL)稀释并用水(250mL)洗涤。将水层分离并用DCM(200mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物在甲醇(2×30mL)中研磨,过滤并干燥,以得到呈白色固体的4-氯-3-碘-2-甲基吡啶1-氧化物(15g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(d,J=7.3Hz,1H),7.23(d,J=6.9Hz,1H),2.90(s,3H)。ESI-MS m/z计算值268.91,实验值269.78$(M+1)^+$。

[0770] 步骤2:4,6-二氯-3-碘-2-甲基吡啶

[0771] 将4-氯-3-碘-2-甲基吡啶1-氧化物(1.75g,6.45mmol)于$POCl_3$(16.5g,10.0mL,107mmol)中的溶液在85℃下加热5小时。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物在乙酸乙酯(50mL)与水(20mL)之间分配。将水层分离并用另外的乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到4,6-二氯-3-碘-2-甲基吡啶(2.5g,70%)。ESI-MS m/z计算值286.88,实验值287.73$(M+1)^+$。

[0772] 步骤3:4,6-二氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶

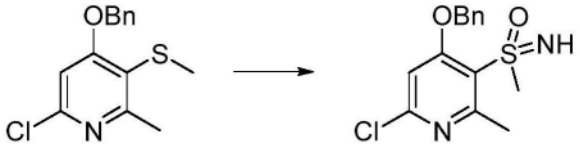
[0773] 将4,6-二氯-3-碘-2-甲基吡啶(212mg,0.710mmol)、甲硫醇钠(50mg,0.70mmol)、Pd_2dba_3(16mg,0.02mmol)、Xantphos(20mg,0.04mmol)和DIPEA(185mg,250μL,1.42mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL)的混合物中的混合物在微波辐射下在100℃下搅拌1小时。将混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将水相分离并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了4,6-二氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶(186mg,94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.30(s,1H),2.78(s,3H),2.34(s,3H)。ESI-MS m/z计算值206.97,实验值207.94$(M+1)^+$。

[0774] 步骤4:4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶

[0775] 使用类似于制备1的步骤3中发现的程序并且NMP作为溶剂,由4,6-二氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶和苯甲醇制备4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.35(m,5H),6.76(s,1H),5.18(s,2H),2.69(s,3H),2.30(s,3H)。ESI-MS m/z计算值279.05,实验值280.4$(M+1)^+$。

[0776] 中间体A-24

[0777] (4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷

[0778] 

[0779] 将4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶(2.0g,7.2mmol)溶解于DCM(20mL)和甲醇(20mL)中,并且将溶液冷却到0℃。添加氨基甲酸铵(837mg,10.7mmol)和(二乙酰氧基碘)苯(4.61g,14.3mmol),并且使混合物温热至室温并搅拌2小时。添加另外的(二乙酰氧基碘)苯(1.15g,3.57mmol)和氨基甲酸铵(223mg,2.86mmol),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物在真空中浓缩,并通过硅胶柱色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈白色固体的(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(1.314g,59%)。ESI-MS m/z计算值310.05,实验值311.2$(M+1)^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.56-7.54(m,2H),7.45-7.40(m,2H),7.39-7.35(m,2H),5.39(d,J=2.0Hz,2H),4.59(s,1H),3.17(d,J=1.2Hz,3H),2.74(s,3H)。

[0780] 将对映异构体在40℃下使用Nexera UC Prep(岛津公司(Shimadzu))通过使用

ChiralPak IC(250x 20mm),5um,(大赛璐株式会社(Daicel Corp.))柱的手性SFC分离。使用等度方法实现分离,其中流动相为20%甲醇(20mM NH_3)、80% CO_2,流速为100毫升/分钟。检测波长为215nm。峰1的保留时间为4.380分钟,并且峰2的保留时间为5.468分钟。

[0781] 峰1:(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(561mg,51%),ESI-MS m/z计算值310.05,实验值311.1(M+1)$^+$;保留时间:2.19分钟,98.1%ee。

[0782] 峰2:(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(523mg,47%),ESI-MS m/z计算值310.05,实验值311.1(M+1)$^+$;保留时间:2.19分钟,91.1%ee。

[0783] 中间体A-25

[0784] 4,5-二苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0785]

[0786] 步骤1:(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)硼酸

[0787] 步骤1:(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)硼酸

[0788] 将4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(制备1,236mg,0.547mmol)溶解于Et_2O(5mL)中。将所得混合物冷却到-78℃。然后在5分钟内逐滴添加n-BuLi(250μL 2.5M,0.63mmol),并且所得混合物在-78℃下搅拌15分钟。逐滴添加$(MeO)_3B$(250μL,2.20mmol),并且使所得混合物在-78℃下搅拌2小时。2小时后,将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,并且用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到以下两者的混合物:(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)硼酸,ESI-MS m/z计算值349.09,实验值350.2(M+1)$^+$;以及4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯,ESI-MS m/z计算值305.08,实验值306.2(M+1)$^+$。

[0789] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5-羟基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

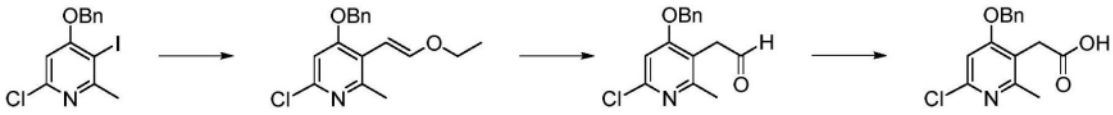
[0790] 将来自步骤1的(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)硼酸溶解于Et_2O(2mL)和THF(2mL)中,冷却到0℃,并且然后逐滴添加H_2O_2(200μL 35%w/w,2.34mmol),随后添加NaOH水溶液(150μL 1M,0.15mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,然后冷却到0℃,并且用饱和硫代硫酸钠水溶液(2mL)淬灭。将混合物升温至室温,用乙酸乙酯稀释,并且用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在15分钟内0-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了以下两者的3:2混合物:4-苄氧基-2-氯-5-羟基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯,ESI-MS m/z计算值321.08,实验值322.256(M+1)$^+$;以及4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯,ESI-MS m/z计算值305.08,实验值306.2(M+1)$^+$。

[0791] 步骤3:4,5-二苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

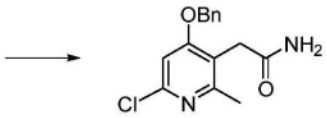
[0792] 将从步骤2所得的混合物溶解于DMF(2mL)中,并且冷却到0℃。添加苄基溴(30μL,0.25mmol)和碳酸铯(89mg,0.27mmol),并且将混合物搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在15分钟内0-30%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4,5-二苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(74.6mg,33%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.50-7.29(m,10H),5.24(s,2H),5.02(s,2H),4.27(q,J=7.1Hz,2H),2.35(s,3H),1.20(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值411.12,实验值412.4(M+1)$^+$。

[0793] 中间体A-26

[0794] 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酰胺



[0795]



[0796] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-吡啶

[0797] 将4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(314mg,0.87mmol)(制备2,步骤2)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(173mg,0.87mmol)、$PdCl_2$(dtbpf)(66mg,0.1mmol)、磷酸钾(550mg,2.6mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)中的混合物脱气,持续5分钟,并且在氮气下在110℃下在密封小瓶中加热20小时。将混合物冷却并用乙酸乙酯稀释。将有机层用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-6-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-吡啶(188mg,71%)。ESI-MS m/z计算值303.10,实验值304.3$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.32(m,5H),7.13(d,J=12.7Hz,1H),6.76(s,1H),5.73(d,J=12.7Hz,1H),5.11(s,2H),3.81(q,J=7.0Hz,2H),2.51(s,3H),1.26(t,J=7.0Hz,3H).^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.54-7.32(m,5H),7.16(d,J=12.7Hz,1H),7.02(s,1H),5.70(d,J=12.7Hz,1H),5.20(s,2H),3.80(q,J=7.0Hz,2H),2.44(s,3H),1.21(t,J=7.1Hz,3H)。

[0798] 步骤2:2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醛

[0799] 向来自步骤1的4-苄氧基-6-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-吡啶于丙酮(2mL)中的溶液中添加HCl水溶液(2mL 1M,2mmol),并且将混合物在65℃下搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩,以得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醛。

[0800] 步骤3:2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸

[0801] 将来自步骤2的2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醛于DMF(2mL)中的溶液用OXONE(545mg,0.89mmol)处理,并且在室温下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-70%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(125mg,49%)。ESI-MS m/z计算值291.07,实验值292.3$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.45(br s,1H),7.46-7.30(m,5H),7.09(s,1H),5.24(s,2H),3.60(s,2H),2.36(s,3H)。

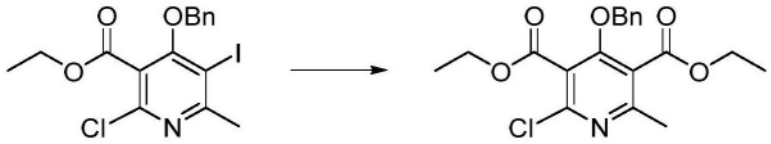
[0802] 步骤4:2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酰胺

[0803] 将2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(55mg,0.19mmol)于DMF(550μL)中的溶液用HATU(80mg,0.21mmol)、DIPEA(50μL,0.29mmol)和甲醇中的NH_3(150μL 7M,1.0mmol)处理,并且搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-100%乙酸乙

酯/己烷)进行纯化得到了2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酰胺(47mg,81%)。ESI-MS m/z计算值290.08,实验值291.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.50-7.28(m,6H),7.05(s,1H),6.94(br s,1H),5.23(s,2H),3.47(s,2H),2.34(s,3H)。

[0804] 中间体A-27

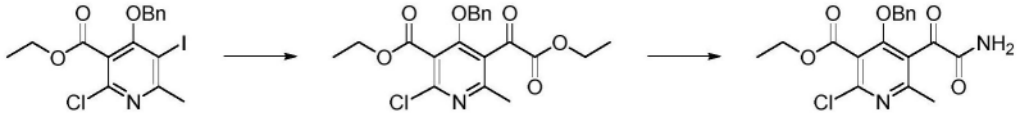
[0805] 4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯

[0806] 

[0807] 将4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(制备1,265mg,0.6139mmol)溶解于Et_2O(6mL)中。将所得混合物冷却到-78℃并置于氮气气氛下。在5分钟内逐滴添加n-BuLi(300μL 2.5M,0.75mmol),并且将所得混合物在-78℃下搅拌15分钟。逐滴添加氯甲酸乙酯(200μL,2.09mmol),并且将混合物在-78℃下搅拌60分钟。60分钟后,将反应液置于0℃浴中,并且用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-40%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯(145mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.31(m,5H),5.10(s,2H),4.34(q,J=7.1Hz,2H)与4.34(q,J=7.1Hz,2H),2.46(s,3H),1.24(t,J=7.1Hz,6H)重叠(两个重叠三峰)。ESI-MS m/z计算值377.10,实验值378.4(M+1)$^+$。

[0808] 中间体A-28

[0809] 4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-草酰胺基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0810] 

[0811] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-5-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0812] 将4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(制备1,408mg,0.945mmol)溶解于Et_2O(7mL)中。将所得混合物冷却到-78℃。在5分钟内逐滴添加n-BuLi(500μL 2.5M,1.3mmol),并且将所得混合物在-78℃下搅拌25分钟。逐滴添加2-氯-2-氧代-乙酸乙酯(340μL,3.04mmol),并且将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟。30分钟后,将反应液置于0℃浴中,并且用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且然后用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-40%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-5-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(200mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.53-7.23(m,5H),5.08(s,2H),4.41(q,J=7.1Hz,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),2.46(s,3H),1.30(t,J=7.1Hz,3H),1.05(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值405.10,实验值406.4(M+1)$^+$。

[0813] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-草酰胺基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0814] 将4-苄氧基-2-氯-5-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(200mg,0.468mmol)在0℃下于乙醇(1mL)中的溶液用氨的甲醇溶液(550μL 2.0M,1.1mmol)逐滴处理,然后在室温下搅拌3小时。将溶剂在真空中去除,以得到4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-草酰胺基-吡啶-3-甲酸乙酯(166mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(s,1H),8.08

(s,1H),7.47-7.27(m,5H),5.00(s,2H),4.36(q,J＝7.1Hz,2H),2.37(s,3H),1.27(t,J＝7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值376.08,实验值377.4(M+1)$^+$。

[0815] 中间体A-29

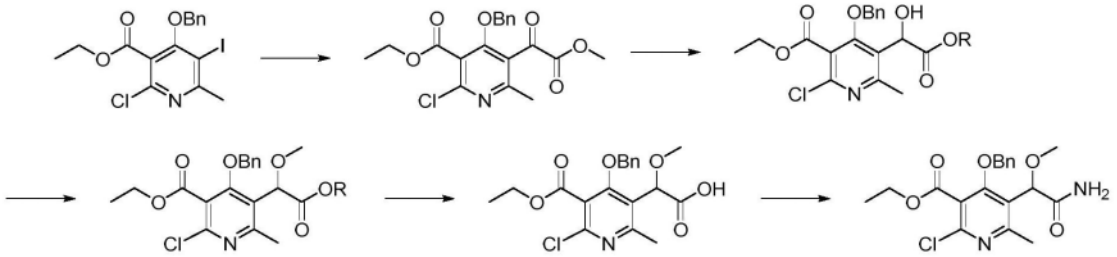
[0816] 5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0817]

[0818] 将4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-草酰胺基-吡啶-3-甲酸乙酯(135mg,0.340mmol)在0℃下于乙醇(1mL)和THF(1mL)中的溶液用硼氢化钠(14mg,0.37mmol)处理,并且在室温下搅拌10分钟。将混合物用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯稀释,并且然后用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩,以得到5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(128mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.63(br s,1H),7.60(br s,1H),7.48-7.36(m,5H),6.49(d,J＝5.2Hz,1H),5.40(d,J＝4.9Hz,1H),5.14(d,J＝10.7Hz,1H),5.02(d,J＝10.6Hz,1H),4.41-4.27(m,2H),2.50(s,3H)与DMSO,1.25(t,J＝7.1Hz,3H)重叠。ESI-MS m/z计算值378.10,实验值379.3(M+1)$^+$。

[0819] 中间体A-30

[0820] 5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0821] 

[0822] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙酰基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0823] 将4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(制备1,539mg,1.25mmol)溶解于Et_2O(8mL)中。将所得混合物冷却到-78℃。在5分钟内逐滴添加n-BuLi(650μL 2.5M,1.63mmol),并且将所得混合物在-78℃下搅拌25分钟。然后逐滴添加2-氯-2-氧代-乙酸甲酯(350μL,3.80mmol),并且将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟。30分钟后,将反应液置于0℃浴中,并且用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯稀释,并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-40%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙酰基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(300mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.36(m,3H),7.36-7.29(m,2H),5.09(s,2H),4.42(q,J＝7.1Hz,2H),3.50(s,3H),2.46(s,3H),1.31(t,J＝7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值391.08,实验值392.3(M+1)$^+$。

[0824] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯和4-苄氧基-2-氯-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0825] 将4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙酰基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(300mg,0.766mmol)溶解于乙醇(1.5mL)和THF(1.5mL)中。将所得混合物冷却到0℃。然后添加硼氢化钠(20mg,0.53mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌10分钟。将混合物用饱和氯

化铵水溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯稀释,并且然后用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩,以得到以下两者的混合物:主要乙酯酯交换产物4-苄氧基-2-氯-5-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯,ESI-MS m/z计算值407.11,实验值408.55(M+1)$^+$;以及次要甲酯产物4-苄氧基-2-氯-5-(1-羟基-2-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯,ESI-MS m/z计算值393.10,实验值394.46(M+1)$^+$。

[0826] 步骤3:将来自步骤2的混合物于DMF(3mL)中的溶液冷却到0℃,并且用氢化钠(33mg,60%分散于矿物油中,1.4mmol)在0℃下处理5分钟。然后添加碘甲烷(150μL,2.41mmol),并且将反应液逐渐温热至室温并搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到以下两者的混合物:主要产物4-苄氧基-2-氯-5-(2-乙氧基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯,ESI-MS m/z计算值421.13,实验值422.58(M+1)$^+$;以及次要产物4-苄氧基-2-氯-5-(1,2-二甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯,ESI-MS m/z计算值407.11,实验值408.38(M+1)$^+$。

[0827] 步骤4:2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲氧基-乙酸

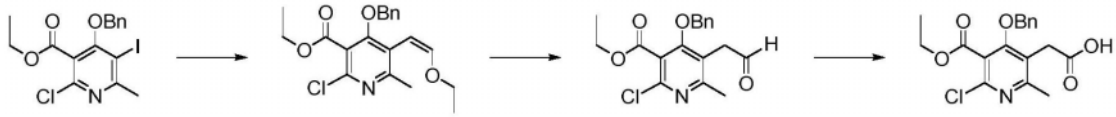
[0828] 将来自步骤3的混合物溶解于乙醇(5mL)中,并且用NaOH水溶液(1.5mL 1M,1.5mmol)处理,并在氮气下在25℃下搅拌40分钟。将混合物用1M HCl水溶液酸化至pH<5,并且用乙酸乙酯稀释。将有机相用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲氧基-乙酸(250mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.13(br s,1H),7.46-7.34(m,5H),5.18(d,J=10.7Hz,1H)与5.18(s,1H)重叠,4.95(d,J=10.7Hz,1H),4.32(q,J=7.1Hz,2H),3.35(s,3H)与HOH重叠,2.51(s,3H)与DMSO,1.24(t,J=7.1Hz,3H)重叠。ESI-MS m/z计算值393.10,实验值394.18(M+1)$^+$。

[0829] 步骤5:5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0830] 将2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲氧基-乙酸(250mg,0.590mmol)于DMF(1mL)中的溶液用HATU(225mg,0.592mmol)、DIPEA(110μL,0.632mmol)和甲醇中的NH_3(200μL 7M,1.4mmol)处理,然后搅拌20分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在25分钟内0-100%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(187mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.63(br s,1H),7.61(br s,1H),7.47-7.34(m,5H),5.15(d,J=10.8Hz,1H),5.11(s,1H),4.99(d,J=10.8Hz,1H),4.38-4.26(m,2H),3.21(s,3H),2.47(s,3H),1.25(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值392.11,实验值393.4(M+1)$^+$。

[0831] 中间体A-31

[0832] 2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)乙酸

[0833] 

[0834] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-5-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0835] 将4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(制备1,573mg,1.327mmol)、三丁基-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]锡烷(593mg,1.642mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(182mg,0.260mmol)于甲苯(5mL)中的混合物脱气,持续5分钟,并置于氮气气氛下。将管密封并在110℃下搅拌20小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在15分钟内0-50%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-5-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(235mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45-7.32(m,5H),6.58(d,J=6.8Hz,1H),5.32(d,J=6.8Hz,1H),5.04(s,2H),4.27(q,J=7.1Hz,2H),3.94(q,J=7.0Hz,2H),2.41(s,3H),1.21(t,J=7.1Hz,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值375.12,实验值376.1(M+1)$^+$。

[0836] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-(2-氧代乙基)吡啶-3-甲酸乙酯

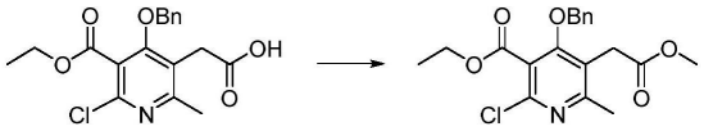
[0837] 向来自步骤1的4-苄氧基-2-氯-5-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯于丙酮(4mL)中的溶液中添加HCl水溶液(2.5mL 1M,2.500mmol),并且将混合物在50℃下搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩,以得到4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-(2-氧代乙基)吡啶-3-甲酸乙酯,其直接用于步骤3。

[0838] 步骤3:2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)乙酸

[0839] 将来自步骤2的粗产物4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-(2-氧代乙基)吡啶-3-甲酸乙酯于DMF(3mL)中的溶液用OXONE(813mg,1.32mmol)处理,并且在室温下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-50%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(285mg,59%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(br s,1H),7.48-7.35(m,5H),5.00(s,2H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),2.44(s,3H),1.27(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值363.09,实验值364.4(M+1)$^+$。

[0840] 中间体A-32

[0841] 4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0842] 

[0843] 将2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(285mg,0.783mmol)在0℃下于DCM(8mL)中的溶液用草酰氯(600μL 2M于DCM中,1.2mmol)处理,随后用DMF(6μL,0.08mmol)处理。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,然后用DIPEA(150μL,0.861mmol)缓慢处理,随后用甲醇(1mL,25mmol)处理。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯稀释。将有机相用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-50%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(220mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.34(m,5H),5.00(s,2H),4.36(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,2H),3.58(s,3H),2.43(s,3H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值377.82,实验值379.3(M+1)$^+$。

[0844] 中间体A-33

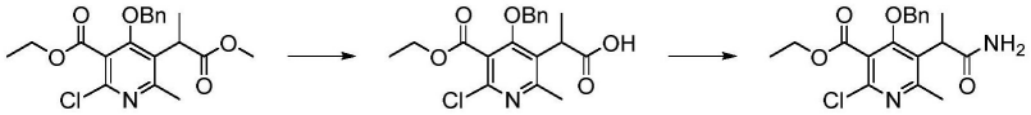
[0845] 4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0846]

[0847] 将4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(220mg,0.577mmol)在0℃下于DMF(3mL)中的溶液用氢化钠(43mg,60%分散于矿物油中,1.1mmol)在0℃下处理5分钟。添加MeI(150μL,2.41mmol),并且将反应液逐渐温热至室温并搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值391.12,实验值392.53(M+1)$^+$。

[0848] 中间体A-34

[0849] 5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0850] 

[0851] 步骤1:2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)丙酸

[0852] 将4-苄氧基-2-氯-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(210mg,0.536mmol)于乙醇(6mL)中的溶液用NaOH水溶液(1mL1M,1.0mmol)处理,并且在45℃下在氮气气氛下搅拌6小时。将混合物用1M HCl水溶液酸化至pH<5,并且用乙酸乙酯稀释。将有机层用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)丙酸。ESI-MS m/z计算值377.10,实验值378.4(M+1)$^+$。

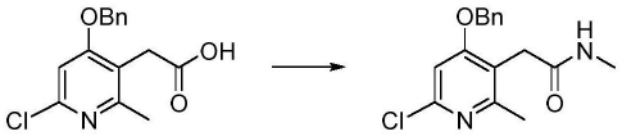
[0853] 步骤2:5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[0854] 将来自步骤1的2-(4-苄氧基-6-氯-5-乙氧羰基-2-甲基-3-吡啶基)丙酸于DMF(1mL)中的溶液用HATU(200mg,0.526mmol)、DIPEA(100μL,0.574mmol)和甲醇中的NH_3(150μL 7M,1.1mmol)处理,并且搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在25分钟内0-100%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(214mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.33(m,5H),7.11(br s,1H),7.05(br s,1H),5.08-4.97(m,2H),4.38-4.26(m,2H),3.92(q,J=7.2Hz,1H),2.43(s,3H),1.28(d,J=7.2Hz,3H)与1.25(t,J=7.1Hz,3H)重叠。ESI-MS m/z计算值376.12,实验值377.23(M+1)$^+$。

[0855] 中间体A-35

[0856] 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基-乙酰胺

[0857] 步骤1:2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基-乙酰胺

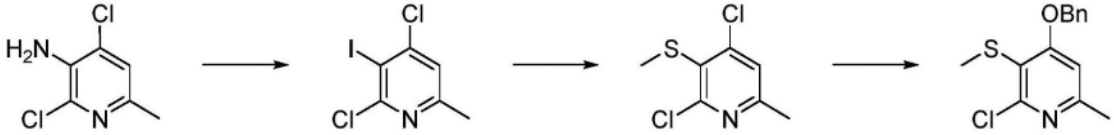
[0858] 

[0859] 将2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(中间体A-26,步骤3,73mg,

0.25mmol)的溶液溶解于DMF(750μL)中,然后添加HATU(110mg,0.29mmol)、DIPEA(65μL,0.37mmol)和乙醇中的$MeNH_2$(120μL 33%w/v,1.28mmol),并将所得混合物搅拌30分钟。将所得混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基-乙酰胺(70.1mg,92%)。ESI-MS m/z计算值304.1,实验值305.3$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.79(q,J=4.8Hz,1H),7.45-7.29(m,5H),7.06(s,1H),5.22(s,2H),3.46(s,2H),2.56(d,J=4.6Hz,3H),2.34(s,3H)。

[0860] 中间体A-36

[0861] 4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶

[0862] 

[0863] 步骤1:2,4-二氯-3-碘-6-甲基-吡啶

[0864] 将2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-胺(250mg,1.41mmol)和p-TsOH水合物(806mg,4.24mmol)悬浮在乙腈(5.6mL)中,并冷却到0℃。在单独的烧瓶中,将亚硝酸钠(195mg,2.83mmol)和碘化钾(586mg,3.53mmol)溶解于水(0.84mL)中。在0℃下,将$NaNO_2$水溶液/KI混合物逐滴添加到胺/p-TsOH混合物中。使所得混合物升温至室温并搅拌2小时。将混合物倾倒在水(20mL)之上,并且用TBME(20mL)稀释。将有机层分离,并且将水层用TBME(2×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(24g二氧化硅,0-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈浅黄色油的2,4-二氯-3-碘-6-甲基-吡啶(223mg,55%)。ESI-MS m/z计算值286.88,实验值288.2$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.16(d,J=0.6Hz,1H),1.56(s,3H)。

[0865] 步骤2:2,4-二氯-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶

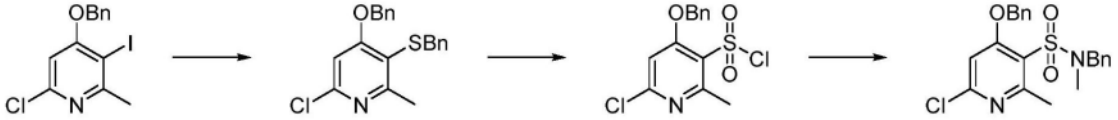
[0866] 将2,4-二氯-3-碘-6-甲基-吡啶(200mg,0.695mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.018mmol)和Xantphos(20mg,0.035mmol)添加到用N_2吹扫的小瓶中。添加1,4-二噁烷(2.5mL)、DIPEA(250μL,1.44mmol)和硫代甲醇钠(230μL 21%w/v于水中,0.6891mmol),并且将所得混合物在100℃下搅拌45分钟。将混合物倒在水(20mL)之上,并且用TBME(20mL)稀释。将有机层分离,并且将水层用TBME(20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(24g二氧化硅,0-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈黄色油的2,4-二氯-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(77mg,53%)。ESI-MS m/z计算值206.97,实验值208.2$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.21(d,J=0.5Hz,1H),2.50(d,J=0.5Hz,3H),2.44(s,3H)。

[0867] 步骤3:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶

[0868] 使用类似于制备1的步骤3中发现的程序并且NMP作为溶剂,由2,4-二氯-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶和苯甲醇制备4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶。ESI-MS m/z计算值279.05,实验值280.4$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.35(m,5H),6.67(s,1H),5.20(s,2H),2.47(d,J=0.5Hz,3H),2.38(s,3H)。

[0869] 中间体A-37

[0870] N-苄基-4-苄氧基-6-氯-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺

[0871] 

[0872] 步骤1:4-苄氧基-3-苄基硫烷基-6-氯-2-甲基-吡啶

[0873] 向4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(制备2,1.5g,4.2mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加苯基甲硫醇(640mg,0.6mL,5.1mmol),随后添加DIPEA(1.1g,1.5mL,8.6mmol)。将溶液用氩气吹扫,用Xantphos(240mg,0.415mmol)和$Pd_2(dba)_3$(190mg,0.208mmol)处理,然后在80℃下加热2小时。将混合物通过Celite®垫过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(10-12%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-3-苄基硫烷基-6-氯-2-甲基-吡啶(810mg,55%)。ESI-MS m/z计算值355.08,实验值356.08$(M+1)^+$。

[0874] 步骤2:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-磺酰氯

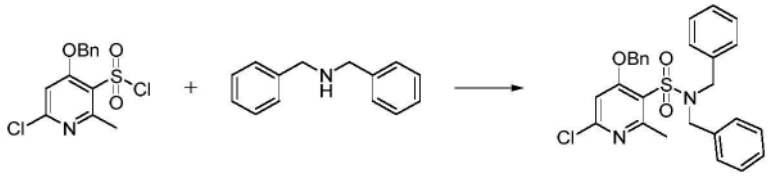
[0875] 在0℃下,向4-苄氧基-3-苄基硫烷基-6-氯-2-甲基-吡啶(800mg,2.25mmol)于乙腈(25mL)、AcOH(1mL)和水(0.5mL)中的溶液中分批添加1,3-二氯-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(900mg,4.57mmol)。将混合物在0-5℃下搅拌2小时,然后在真空下浓缩。将残余物用DCM(30mL)稀释,并且将溶液冷却到0℃。缓慢添加5%饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)(维持温度<10℃),并且在0-5℃下搅拌15分钟。将有机层分离,用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在真空中浓缩,以得到呈白色固体的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-磺酰氯(520mg,70%)。

[0876] 步骤3:N-苄基-4-苄氧基-6-氯-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺

[0877] 向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-磺酰氯(250mg,0.753mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加吡啶(0.3mL,3.7mmol),随后添加N-甲基苄胺(110mg,0.908mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时,然后用水(20mL)淬灭并用DCM(2×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(5-8%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了N-苄基-4-苄氧基-6-氯-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺(142mg,43%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.35(m,5H),7.31-7.19(m,2H),7.11-7.04(m,2H),6.91(s,1H),5.17(s,2H),4.04(s,2H),2.88(s,3H),2.54(s,3H)。(1H丢失,可能是溶剂信号不足)。ESI-MS m/z计算值416.09,实验值417.33$(M+1)^+$。

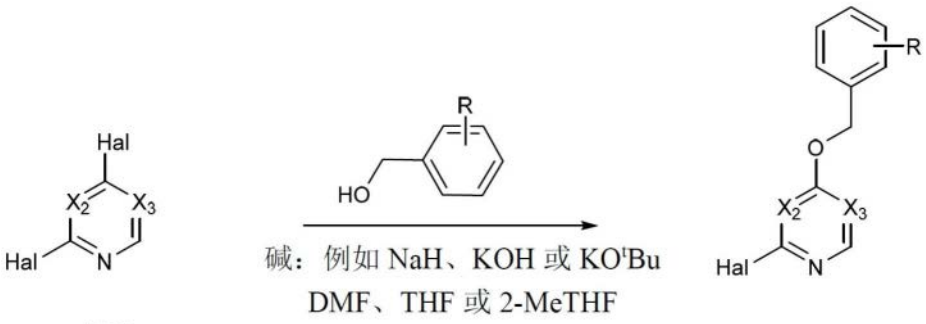
[0878] 中间体A-38

[0879] N,N-二苄基-4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-磺酰胺

[0880] 

[0881] 使用类似于用于制备中间体A-37程序的程序,由4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-磺酰氯和二苄胺制备N,N-二苄基-4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-磺酰胺。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.42(s,5H),7.36(s,1H),7.23(h,J=3.6Hz,6H),6.89(dd,J=7.2,2.4Hz,4H),5.22(s,2H),4.03(s,4H),2.71(s,3H)。ESI-MS m/z计算值492.13,实验值493.33$(M+1)^+$。

[0882] 用于制备中间体A的一般方案

[0883] 

Hal = 卤素

[0884] 使用对应的二氯-吡啶或-嘧啶以及类似于制备1步骤3中发现的程序制备表1中的中间体。二氯-吡啶或-嘧啶从商业来源获得。可以使用苯甲醇或经取代的苯甲醇，如2-甲氧基苯甲醇。DMF、THF、2-MeTHF或这些溶剂的混合物可以用作反应溶剂。

[0885] 表1

[0886]

中间体	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
中间体 A-39	6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯	335.09, 336.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

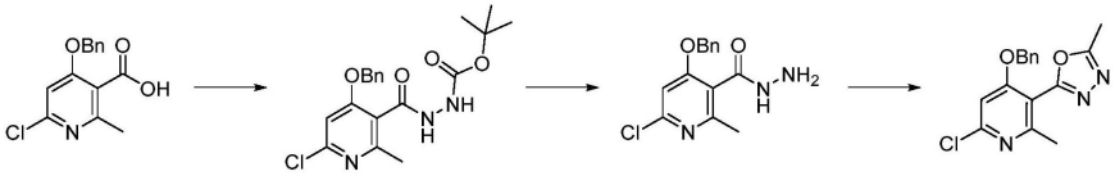
[0887]

中间体 A-40	4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯	305.08, 306.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
中间体 A-41	4-苄氧基-6-氯-2,3-二甲基-吡啶	247.08, 248.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.33 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。
中间体 A-42	4-苄氧基-6-氯-3-甲氧基-2-甲基-吡啶	263.07 264.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.34 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。
中间体 A-43	4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶	233.06 234.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.34 (m, 5H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。
中间体 A-44	6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯	335.09 336.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
中间体 A-45	4-苄氧基-2-氯-6-甲氧基-吡啶	249.05 250.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 5H), 6.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。
中间体 A-46	2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-3,6-二甲基-吡啶	277.08 278.4	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.29 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。
中间体 A-47	4-苄氧基-2-氯-6-甲基-嘧啶	234.06, 235.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39 - 7.25 (m, 5H), 6.46 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。
中间体 A-48	4-苄氧基-6-氯-2-甲基-嘧啶	234.06, 235.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.31 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。
中间体 A-49	4-苄氧基-6-氯-2,5-二甲基-嘧啶	248.07, 249.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。
中间体 A-50	2-溴-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-3-甲基-吡啶	307.02, 308.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0888]

中间体 A-51	2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-甲基-吡啶	263.07, 264.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

[0889] 中间体A-52

[0890] 

[0891] 步骤1:N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0892] 在0℃下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(1.0g,2.9mmol)和DMF(95mg,100μL,1.3mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加草酰氯(1.5g,1.0mL,11.5mmol)。使混合物温热至室温并且搅拌18小时。将反应液浓缩,然后重新溶解在二氯甲烷(10mL)中,并在0℃下逐滴添加到胡宁氏碱(Hunig's base)(1.1g,1.5mL,8.6mmol)和氨基甲酸叔丁酯(420mg,3.18mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将反应液温热至室温并搅拌5小时。添加另外的胡宁氏碱(1.1g,1.5mL,8.6mmol)和氨基甲酸叔丁酯(420mg,3.18mmol),并将反应混合物搅拌18小时。将反应液用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层用1M HCl(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(808mg,70%)。ESI-MS m/z计算值391.13,实验值392.15$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.66(br s,1H),7.43-7.34(m,5H),6.80(s,1H),6.61(br s,1H),5.15(s,2H),2.61(s,3H),1.50(s,9H)。

[0893] 步骤2:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼

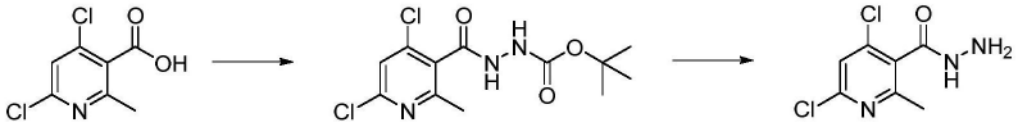
[0894] 将N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(808mg,1.98mmol)于HCl/二噁烷(10mL的4M,40mmol)中的溶液在室温下搅拌4天。将混合物用二乙基醚稀释,并且将所得固体过滤并干燥,以得到呈淡黄色固体的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(二盐酸盐)(722mg,95%)。ESI-MS m/z计算值291.07,实验值292.04$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.72(s,1H),7.44-7.33(m,5H),7.27(s,1H),5.29(s,2H),2.37(s,3H)。

[0895] 步骤3:2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

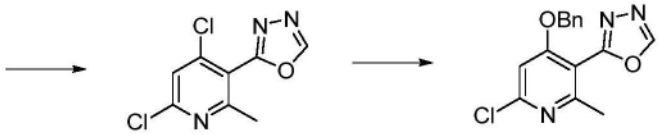
[0896] 使4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(100mg,0.27mmol)于原乙酸三乙酯(89mg,1.0mL,5.5mmol)中的溶液在120℃下经受微波辐射1小时。将反应混合物冷却并在乙酸乙酯(10mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)之间分配。将有机层分离,并且用盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过反相柱色谱法(C18,5-95%乙腈/含有0.1%甲酸的水)进行纯化得到了2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(45mg,44%)。ESI-MS m/z计算值315.07,实验值316.04$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.30(m,5H),6.86(s,1H),5.15(s,2H),2.58(s,3H),2.52(s,3H)。

[0897] 中间体A-53

[0898] 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑



[0899]



[0900] 步骤1:N-[(4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0901] 将4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(7.0g,34mmol)和$SOCl_2$(24.5g,15.0mL,206mmol)的混合物回流2小时。将混合物在真空下浓缩,然后溶解于甲苯中,并且在减压下蒸发,以得到9g对应的酰氯。在0℃下,将上述酰氯(9g)于DCM(40mL)中的溶液缓慢添加到肼基甲酸叔丁酯(4.5g,34mmol)和TEA(10.9g,15.0mL,108mmol)于DCM(80mL)中的混合物中。搅拌2小时后,将反应混合物用水(60mL)稀释,并且用EtOAc(2×300mL)萃取,并且将有机层用碳酸氢钠溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤浓缩。通过硅胶柱色谱法(16-20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了N-[(4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(7g,64%)。ESI-MS m/z计算值319.05,实验值320.1$(M+1)^+$。

[0902] 步骤2:4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼

[0903] 将N-[(4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(7.0g,22mmol)和盐酸溶液于二噁烷(120mL 4.0M,480mmol)中的混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂蒸发以获得4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(5g,98%)。ESI-MS m/z计算值218.99,实验值220.07$(M+1)^+$。

[0904] 步骤3:2-(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑

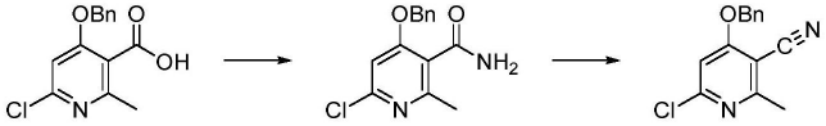
[0905] 将4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(5.0g,27mmol)和原甲酸三乙酯(22g,25mL,150mmol)的混合物在140℃下加热16小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩。通过硅胶柱色谱法(10-15%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了2-(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(3g,56%)。ESI-MS m/z计算值228.98,实验值230.14$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.60(s,1H),7.99(s,1H),2.43(s,3H)。

[0906] 步骤4:2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑

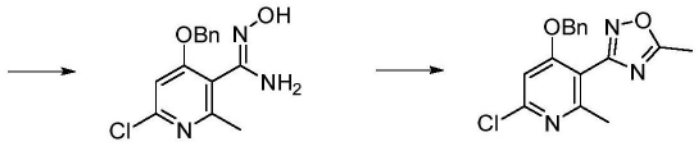
[0907] 在0℃下,向2-(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(3.0g,13mmol)和苯甲醇(1.5g,1.4mL,13.5mmol)于DMF(40mL)中的混合物中分批添加叔丁醇钾(2.0g,18mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并搅拌3小时。将混合物用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×80mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(20-25%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(1.7g,43%)。ESI-MS m/z计算值301.06,实验值302.27$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.48(s,1H),7.44-7.28(m,6H),5.34(s,2H),2.37(s,3H)。

[0908] 中间体A-54

[0909] 3-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑



[0910]



[0911] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酰胺

[0912] 在0℃下,向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(1.0g,2.9mmol)和胡宁氏碱(1.1g,1.5mL,8.6mmol)于DMF(5mL)和二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加氯化铵(460mg,0.301mL,8.60mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后添加HATU(1.3g,3.4mmol)。使反应液温热至室温并搅拌20小时。添加另外的氯化铵(230mg,0.150mL,4.30mmol)、胡宁氏碱(560mg,0.75mL,4.3mmol)和HATU(650mg,1.71mmol),并且将反应液搅拌4天。将混合物用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机相经硫酸镁干燥,并浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈白色固体的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酰胺(743mg,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.35(m,5H),6.83(s,1H),5.88(d,J=18.8Hz,2H),5.16(s,2H),2.59(s,3H)。ESI-MS m/z计算值276.07,实验值277.05(M+1)$^+$。

[0913] 步骤2:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲腈

[0914] 在0℃下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酰胺(640mg,2.20mmol)、三乙胺(1.0mL,7.2mmol)和DMF(20μL,0.26mmol)于DCM(6mL)中的搅拌混合物中逐滴添加草酰氯(0.39mL,4.5mmol)。将混合物温热至室温并搅拌20小时。将混合物在DCM(50mL)与水(50mL)之间分配。将有机相分离,用1M HCl水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以得到4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲腈(1.1g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.37(m,5H),6.84(s,1H),5.25(s,2H),2.70(s,3H)。ESI-MS m/z计算值258.06,实验值259.08(M+1)$^+$。

[0915] 步骤3:4-苄氧基-6-氯-N'-羟基-2-甲基-吡啶-3-甲脒

[0916] 将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲腈(440mg,1.70mmol)、碳酸钠(450mg,4.25mmol)和盐酸羟胺(590mg,8.49mmol)于甲醇(10mL)和水(1mL)中的混合物在65℃下搅拌3天。将混合物冷却,并且在乙酸乙酯(100mL)与水(100mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以得到4-苄氧基-6-氯-N'-羟基-2-甲基-吡啶-3-甲脒(371mg,58%)。ESI-MS m/z计算值291.08,实验值292.05(M+1)$^+$。

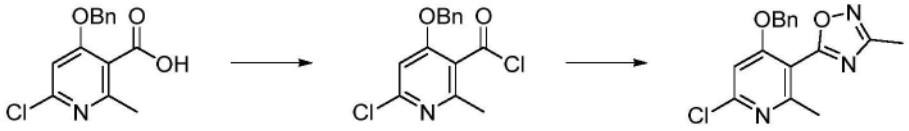
[0917] 步骤4:3-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑

[0918] 在0℃下,向4-苄氧基-6-氯-N'-羟基-2-甲基-吡啶-3-甲脒(371mg,0.983mmol)和三乙胺(0.35mL,2.5mmol)于丙酮(5mL)中的溶液中添加乙酰氯(99mg,90μL,1.3mmol)。使反应液温热至室温并搅拌20小时。将混合物冷却到0℃,并且添加另外的三乙胺(0.35mL,2.5mmol)和乙酰氯(99mg,90μL,1.3mmol)。使混合物温热至室温并且搅拌20小时。将混合物在乙酸乙酯(20mL)与水(20mL)之间分配。将有机相分离,用盐水(20mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。将残余物溶解于DMSO(3mL)中,并且添加氢氧化钾(70mg,1.25mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物通过反相色谱法(C18,5-95%乙腈/水,0.1%v/v氨)直接纯

化,以得到呈白色固体的3-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(55mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.30(m,5H),6.83(s,1H),5.15(s,2H),2.69(s,3H),2.43(s,3H)。ESI-MS m/z计算值315.08,实验值316.04(M+1)$^+$。

[0919] 中间体A-55

[0920] 5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑

[0921] 

[0922] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基氯

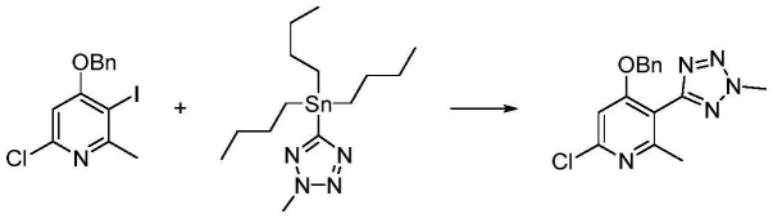
[0923] 在0℃下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(200mg,0.67mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加草酰氯(102mg,0.07mL,0.8mmol)和DMF(11mg,12μL,0.15mmol),并将混合物温热至室温4小时。将反应混合物在减压下浓缩,并与DCM(3×10mL)共蒸发,以得到4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基氯(200mg,100%)。

[0924] 步骤2:5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑

[0925] 将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基氯(2.22g,6.37mmol)、碳酸钾(2.65g,19.17mmol)和乙酰胺肟(710mg,9.58mmol)于DMF(20mL)中的混合物在室温下搅拌3天。添加另外的乙酰胺肟(350mg,4.72mmol)和碳酸钾(1.3g,9.4mmol),并且将反应液在100℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(100mL)与水(100mL)之间分配。将各层分离,并将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过反相柱色谱法(C18,5-95%乙腈/水,均含有0.1%甲酸)进行纯化得到了5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(383mg,18%)。ESI-MS m/z计算值315.07,实验值316.06(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.32(m,5H),6.87(s,1H),5.19(s,2H),2.52(s,3H),2.51(s,3H)。

[0926] 中间体A-56

[0927] 4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)吡啶

[0928] 

[0929] 向微波小瓶中充装4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(206mg,0.572mmol)、三丁基-(2-甲基四唑-5-基)锡烷(273mg,0.732mmol)、CuI(15mg,0.078mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(82.6mg,0.118mmol)。将混合物溶解于甲苯(3mL)中,脱气5分钟,并置于氮气气氛下。将管密封并在110℃下搅拌20小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-70%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)吡啶(172.5mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ7.40-7.25(m,6H),5.29(s,2H),4.46(s,3H),2.23(s,3H)。ESI-MS m/z计算值315.09,实验值316.2(M+1)$^+$。

[0930] 使用类似于针对中间体A-56(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)吡

啶)所描述的程序,由4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶和适当的锡烷制备表2中的中间体。

[0931] 表2

[0932]

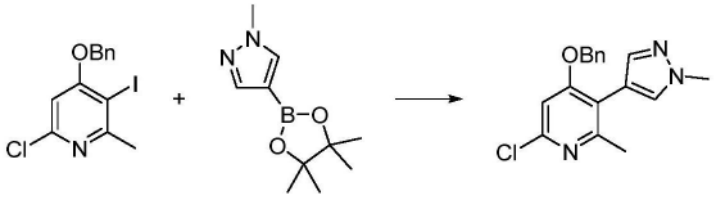
中间体	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
中间体 A-57	2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲氧基-吡嗪	341.09; 342.38	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
中间体 A-58	4-苄氧基-6-氯-3-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-2-甲基-吡啶	327.11; 328.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 - 7.25 (m, 5H), 7.03 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
中间体 A-59	4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)嘧啶	311.08; 312.0	
中间体 A-60	2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-4-甲基-噁唑	314.08; 315.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (d, J = 1.2 Hz, 3H)

[0933]

中间体 A-61	4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-(2-甲基三唑-4-基)吡啶	314.09; 315.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
中间体 A-62	2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑	300.07; 301.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)
中间体 A-63	2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-噁唑	314.08; 315.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.38 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)
中间体 A-64	4-苄氧基-6-氯-3-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-甲基-吡啶	340.10; 341.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[0934] 中间体A-65

[0935] 4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶

[0936] 

[0937] 将4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(107mg,0.298mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(76mg,0.37mmol)、$PdCl_2$(dtbpf)(32.5mg,

0.0499mmol)和磷酸钾(275mg,1.29mmol)于二噁烷(2mL)和水(500μL)中的混合物在微波小瓶中氮气脱气5分钟,然后在45℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-75%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶(67mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.73(s,1H),7.56(s,1H),7.40-7.25(m,5H),7.08(s,1H),5.18(s,2H),3.91(s,3H),2.43(s,3H)。ESI-MS m/z计算值313.10,实验值314.26(M+1)$^+$。

[0938] 使用类似于针对中间体A-65(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶)所描述的程序,由4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶或4-苄氧基-2-氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯和适当的硼酸或硼酸酯制备表3中的中间体。

[0939] 表3

[0940]

中间体	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
中间体 A-66 11433	5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)吡唑-1-甲酸叔丁酯	299.08; 300.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 - 7.57 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 7.10 (br s, 1H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)
中间体 A-67	5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑	300.07; 301.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)
中间体 A-68	4-苄氧基-3-(2-苄氧基-3-吡啶基)-6-氯-2-甲基-吡啶	416.1; 417.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 8H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H)
中间体 A-69	2-苄氧基-5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)嘧啶	417.12; 418.4	^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.22 (m, 8H), 7.18 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)
中间体 A-70	4-苄氧基-3-(2-苄氧基-4-吡啶基)-6-氯-2-甲基-吡啶	416.13; 417.5	^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 8H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.3, 0.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)
中间体 A-71	6-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)吡啶-2-甲腈	335.08; 336.2	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)
中间体 A-72	4-苄氧基-3-(6-苄氧基-3-吡啶基)-6-氯-2-甲基-吡啶	416.13; 417.4	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)

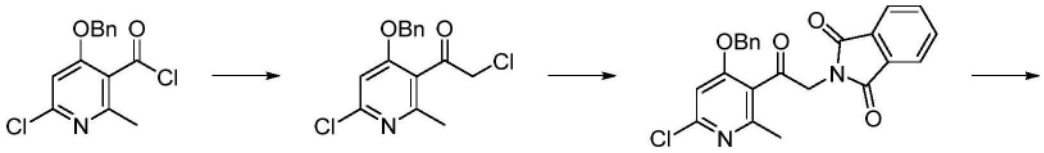
[0941]

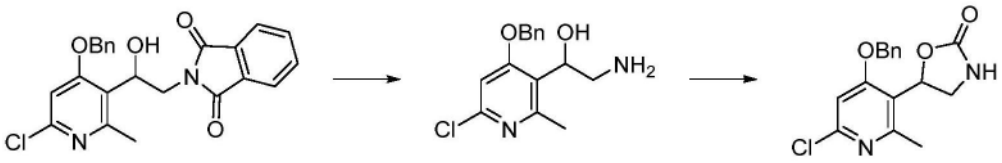
中间体 A-73	5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-异噁唑	314.08; 315.4	^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 - 7.30 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)
中间体 A-74	4-苄氧基-5-(2-苄氧基-3-吡啶基)-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯	488.15; 489.6	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 8H), 7.15 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 5.43 - 5.30 (m, 2H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
中间体 A-75	4-苄氧基-5-(6-苄氧基-2-吡啶基)-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯	488.15; 489.77	
中间体 A-76	4-苄氧基-2-氯-5-环丙基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯	345.11; 347.41	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.33 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.88 (td, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.72 - 0.58 (m, 2H)

[0942] 中间体A-77

[0943] 5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮

[0944]





[0945] 步骤1:1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-乙酮

[0946] 将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰氯(10.9g,35.0mmol)在0℃下于THF(200mL)中的溶液用重氮甲基(三甲基)硅烷(35mL 2.0M于己烷中,70mmol)逐滴处理。使混合物温热至室温并搅拌过夜。添加另外的(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷)(17.5mL 2.0M,35mmol),并且将混合物在室温下搅拌72小时。将混合物冷却到0℃,并且逐滴添加盐酸的1,4-二噁烷溶液(17.5mL 4.0M,70mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌1小时。将混合物添加到饱和碳酸氢钠水溶液(600mL)中,并用乙酸乙酯(1L)萃取。将有机相用盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-20% EtOAc/庚烷)进行纯化得到了1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-乙酮(6.78g,60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.34(m,5H),6.84(s,1H),5.14(s,2H),4.37(s,2H),2.45(s,3H)。ESI-MS m/z计算值309.03,实验值309.97$(M+1)^+$。

[0947] 步骤2:2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氧代-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮

[0948] 将1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-乙酮(9.18g,28.1mmol)和邻苯二

甲酰亚胺钾盐(5.75g,31.0mmol)于DMF(200mL)中的混合物在室温下搅拌48小时。将混合物在乙酸乙酯(800mL)与水(800mL)之间分配,并且将各层分离。将有机相用水(2×600mL)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物在二乙基醚(2×100mL)中研磨。将所得固体通过过滤分离并在50℃下在减压下干燥,以得到2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氧代-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(9.77g,81%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92-7.83(m,2H),7.80-7.69(m,2H),7.47-7.36(m,5H),6.85(s,1H),5.23(s,2H),4.84(s,2H),2.50(s,3H)。ESI-MS m/z计算值420.09,实验值421.12$(M+1)^+$。

[0949] 步骤3:2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-羟基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮

[0950] 向2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氧代-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(50mg,0.11mmol)于乙酸(1.5mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(14mg,0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用另外的氰基硼氢化钠(14mg,0.22mmol)处理,并搅拌16小时。添加另外批次的氰基硼氢化钠(50mg,0.80mmol),并将混合物搅拌24小时。添加另外的氰基硼氢化钠(100mg,1.59mmol),并将混合物在48小时内搅拌。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过反相色谱法(C18,20-80%乙腈/水,各自含有0.1%甲酸)进行纯化得到了2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-羟基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(30mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83-7.80(m,2H),7.74-7.69(m,2H),7.54-7.40(m,5H),6.86(s,1H),5.35-5.14(m,3H),4.28-4.15(m,1H),3.91(dd,J=13.7,5.3Hz,1H),3.35(d,J=11.4Hz,1H),2.54(s,3H)。ESI-MS m/z计算值422.10,实验值423.13$(M+1)^+$。

[0951] 步骤4:2-氨基-1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醇

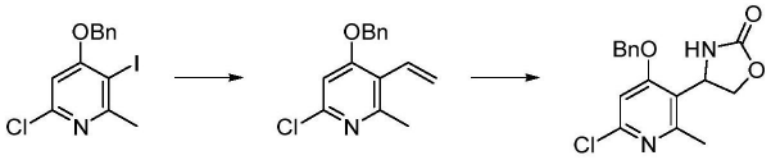
[0952] 向2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-羟基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(2.47g,5.45mmol)于乙醇(100mL)中的溶液中添加水合肼(2.73g,2.65mL,54.5mmol)。将混合物在室温下搅拌48小时。通过过滤去除沉淀物,并且将残余物在减压下浓缩。通过反相色谱法(C18,20-70%乙腈/水,各自含0.1%氨)进行纯化得到了2-氨基-1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醇(1.65g,87%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.51-7.31(m,5H),7.01(s,1H),5.22-5.17(m,2H),5.16-5.11(m,1H),3.13-3.00(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.56(s,3H)。ESI-MS m/z计算值292.10,实验值293.05$(M+1)^+$。

[0953] 步骤5:5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮

[0954] 向2-氨基-1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醇(1.55g,4.43mmol)于DCM(25mL)中的溶液中添加CDI(755mg,4.66mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在DCM(250mL)与水(100mL)之间分配,并且将各相分离。将有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-3%甲醇/DCM)进行纯化得到了5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮(762mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),7.44-7.42(m,2H),7.38-7.28(m,3H),7.18(s,1H),5.89(t,J=9.2Hz,1H),5.31-5.21(m,2H),3.72(t,J=8.9Hz,1H),3.48-3.43(m,1H),2.41(s,3H)。ESI-MS m/z计算值318.08,实验值319.03$(M+1)^+$。

[0955] 中间体A-78

[0956] 4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮

[0957] 

[0958] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-乙烯基-吡啶

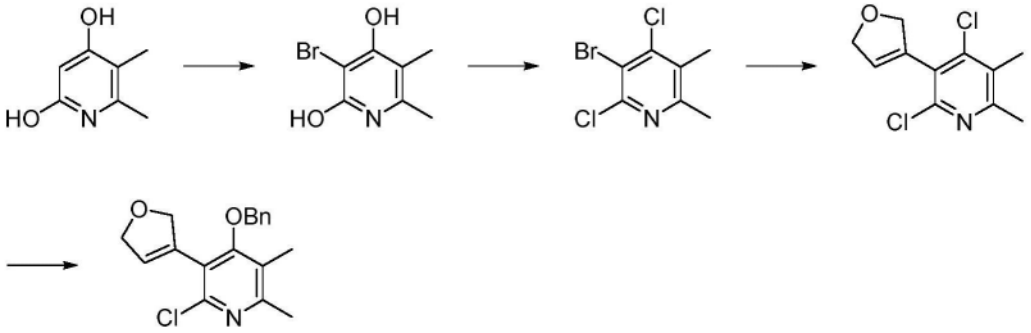
[0959] 在氩气下在70℃下将4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(7.13g,19.4mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯(3.6g,4.0mL,24mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.43g,1.95mmol)和碳酸钠水溶液(30mL的2.0M,60mmol)于二噁烷(60mL)中的溶液搅拌20小时。将混合物冷却,并且在乙酸乙酯(200mL)与水(200mL)之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯(100mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并浓缩。通过硅胶色谱法(0-5%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-乙烯基吡啶(4.79g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.35(m,5H),6.78(s,1H),6.72-6.62(m,1H),5.75(dd,J=17.9,1.8Hz,1H),5.58(dd,J=11.4,1.8Hz,1H),5.13(s,2H),2.55(s,3H)。ESI-MS m/z计算值259.08,实验值260.03(M+1)$^+$。

[0960] 步骤2:4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮

[0961] 向二苯基二硒化物(120mg,0.385mmol)、过硫酸铵(105mg,0.460mmol)和三氟甲磺酸(34μL,0.38mmol)于二噁烷(1mL)中的溶液中添加4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-乙烯基-吡啶(100mg,0.381mmol)和氨基甲酸乙酯(102mg,1.15mmol)于二噁烷(1mL)中的溶液。将混合物在100℃下搅拌18小时。将另外的二苯基二硒化物(120mg,0.385mmol)、过硫酸铵(105mg,0.460mmol)和三氟甲磺酸(34μL,0.38mmol)合并在二噁烷(1mL)中并添加到反应混合物中,将其在100℃下搅拌另外18小时。添加过硫酸铵(105mg,0.4601mmol),并将反应液搅拌3小时。将混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(20mL)与水(20mL)之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过反相色谱法(5-80%乙腈/水,0.1%v/v甲酸)进行纯化得到了4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮(20mg,14%)。未观察到^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.36(m,5H),6.84(s,1H),5.37(dd,J=10.1,6.0Hz,1H),5.18(s,2H),4.69(dd,J=9.8,8.5Hz,1H),4.37(dd,J=8.7,6.0Hz,1H),2.56(s,3H)。未观察到NH。ESI-MS m/z计算值318.08,实验值319.07(M+1)$^+$。

[0962] 中间体A-79

[0963] 4-苄氧基-2-氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基-吡啶

[0964] 

[0965] 步骤1:3-溴-5,6-二甲基-吡啶-2,4-二醇

[0966] 在0℃下,向5,6-二甲基吡啶-2,4-二醇(15.0g,108mmol)于二氯甲烷(1L)中的溶液中添加溴(18.6g,6.0mL,116mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液,并且将混合物在室温下

搅拌1小时。将所得黄色沉淀物过滤,并且用二氯甲烷洗涤。将固体与碳酸氢钠(15g,179mmol)在THF(1L)中合并,并且在70℃下加热15分钟。将混合物过滤并浓缩,以得到3-溴-5,6-二甲基-吡啶-2,4-二醇(16.26g,69%)。ESI-MS m/z计算值216.97,实验值218.0(M+1)$^+$。

[0967] 步骤2:3-溴-2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶

[0968] 将3-溴-5,6-二甲基-吡啶-2,4-二醇(15.0g,68.8mmol)、$POCl_3$(49g,30mL,322mmol)和DMF(1.9g,2.0mL,26mmol)的混合物在100℃下加热5小时。将混合物用冰水(200mL)淬灭,随后用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-3%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了3-溴-2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶(12.24g,57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.37(s,3H),另外的3H被溶剂峰遮蔽。ESI-MS m/z计算值252.91,实验值254.0(M+1)$^+$。

[0969] 步骤3:2,4-二氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基-吡啶

[0970] 向3-溴-2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶(2.0g,6.4mmol)于THF(35mL)和水(5mL)中的溶液中添加磷酸钾(2.8g,13mmol),随后添加2-(2,5-二氢-3-呋喃基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.6g,8.2mmol),并且将混合物用氩气吹扫。添加$PdCl_2$(dtbpf)(210mg,0.322mmol),并将混合物在60℃下加热3小时。将混合物过滤,并且将过滤器用乙酸乙酯洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(5-7%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了2,4-二氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基-吡啶(860mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.12(t,J=2.0Hz,1H),4.81-4.72(m,2H),4.68(td,J=5.2,2.2Hz,2H),2.31(s,3H),另外的3H被溶剂峰遮蔽。ESI-MS m/z计算值243.02,实验值244.08(M+1)$^+$。

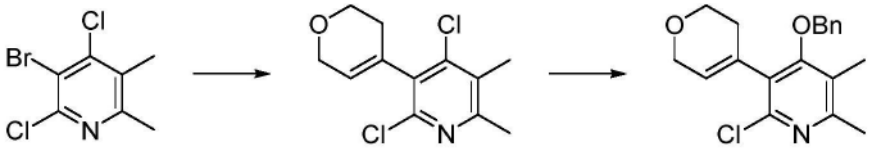
[0971] 步骤4:4-苄氧基-2-氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基-吡啶

[0972] 在0℃下,向苯甲醇(0.4mL,3.8mmol)于DMSO(8mL)中的溶液中分批添加叔丁醇钾(500mg,4.46mmol),并且将混合物在0℃下搅拌30分钟。添加2,4-二氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基-吡啶(850mg,3.48mmol)于DMSO(5mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌24小时。将混合物用冰冷的水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(5-7%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基-吡啶(776mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.33(m,5H),6.17-6.12(m,1H),4.85(s,2H),4.70(s,4H),2.41(s,3H),2.14(s,3H)。ESI-MS m/z计算值315.10,实验值316.15(M+1)$^+$。

[0973] 在4-苄氧基-2-氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基-吡啶与中间体-B的铃木偶联后,可以使用标准氢化条件还原烯烃,得到对应的四氢呋喃类似物。

[0974] 中间体A-80

[0975] 4-苄氧基-2-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二甲基-吡啶

[0976] 

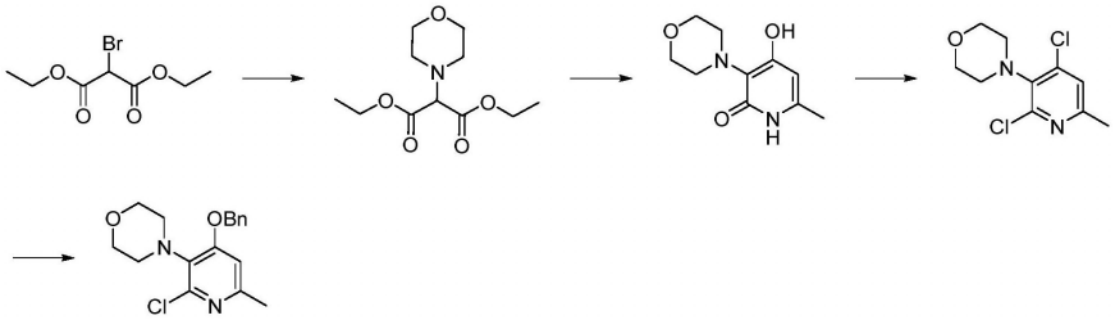
[0977] 以与4-苄氧基-2-氯-3-(2,5-二氢呋喃-3-基)-5,6-二甲基吡啶类似的方式,使用3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯,制备4-苄氧基-2-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-

5,6-二甲基-吡啶。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.44(s,1H),7.43-7.34(m,4H),5.79(s,1H),4.89(s,2H),4.20-4.13(m,2H),3.75(t,J=5.3Hz,2H),2.40(s,3H),2.24(s,2H),2.14(s,3H)。ESI-MS m/z计算值329.12,实验值330.23(M+1)$^+$。

[0978] 在4-苄氧基-2-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5,6-二甲基-吡啶与中间体-B的铃木偶联后,可以使用标准氢化条件还原烯烃,得到对应的四氢吡喃类似物。

[0979] 中间体A-81

[0980] 4-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)吗啉

[0981] 

[0982] 步骤1:2-吗啉代丙酸二乙酯

[0983] 向2-溴丙二酸二乙酯(25.0g,105mmol)于乙腈(1L)中的溶液中添加碳酸钾(40.0g,289mmol),随后添加吗啉(25g,25mL,287mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物过滤、浓缩并通过硅胶色谱法(10-15%乙酸乙酯/己烷)纯化,以得到2-吗啉代丙酸二乙酯(22.53g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.26(s,1H),4.16(q,J=7.1Hz,4H),3.60-3.54(m,4H),2.71-2.64(m,4H),1.20(t,J=7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值245.13,实验值246.23(M+1)$^+$。

[0984] 步骤2:4-羟基-6-甲基-3-吗啉代-1H-吡啶-2-酮

[0985] 将(E)-3-氨基丁-2-烯酸乙酯(5.0g,39mmol)和2-吗啉代丙酸二乙酯(10.0g,40.8mmol)的混合物在220℃下加热45分钟。然后将残余物溶解于NaOH水溶液(200mL 2M,400mmol)中,并且在130℃下加热24小时。将混合物冷却并用1N HCl水溶液酸化。将沉淀的固体通过过滤收集,并且在真空中干燥,以得到粗产物4-羟基-6-甲基-3-吗啉代-1H-吡啶-2-酮(3.12g,38%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),5.67(s,1H),3.66(t,J=4.7Hz,4H),2.96-2.86(m,4H),2.06(s,3H)。ESI-MS m/z计算值210.10,实验值211.39(M+1)$^+$。

[0986] 步骤3:4-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)吗啉

[0987] 将4-羟基-6-甲基-3-吗啉代-1H-吡啶-2-酮(3.0g,14mmol)和二氯磷酸苯酯(28.2g,20.0mL,134mmol)的溶液在180℃下加热1小时。将混合物用冰水(50mL)淬灭,随后用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(5-8%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)吗啉(1.56g,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.46(s,1H),3.70(t,J=4.5Hz,4H),3.09(s,4H),2.39(s,3H)。ESI-MS m/z计算值246.03,实验值247.31(M+1)$^+$。

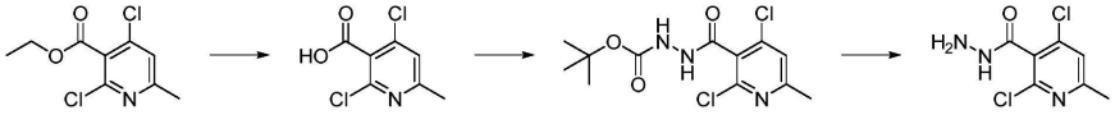
[0988] 步骤4:4-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)吗啉

[0989] 在0℃下,向苯甲醇(800mg,7.40mmol)于DMSO(15mL)中的溶液中分批添加叔丁醇钾(902mg,8.04mmol),并且在0℃下搅拌30分钟。添加4-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)吗啉

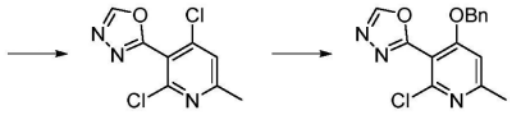
(1.5g,6.1mmol)于DMSO(10mL)中的溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌24小时。将混合物用冰冷的水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(2×200mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(20-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)吗啉(1.03g,53%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(d,J=7.0Hz,2H),7.44(t,J=7.4Hz,2H),7.40-7.33(m,1H),7.11(s,1H),5.22(s,2H),3.62(s,4H),2.96(s,4H),2.35(s,3H)。ESI-MS m/z计算值318.11,实验值319.28(M+1)$^+$。

[0990] 中间体A-82

[0991] 2-(4-(苄氧基)-2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑



[0992]



[0993] 步骤1:2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸

[0994] 向2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(1.0g,4.3mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加LiOH(6.5mL 2M,13mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在75℃下加热20小时。添加另外的LiOH(5mL 2M,10mmol),并且将混合物在80℃下加热3小时。将混合物冷却并浓缩,然后用2M HCl酸化。将混合物用乙酸乙酯(×3)萃取,然后干燥,并使用Whatman 1PS疏水相分离器滤纸过滤。将滤液浓缩,以得到2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸(823mg,94%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.44(d,J=0.7Hz,1H),2.53(d,J=0.6Hz,3H)。

[0995] 步骤2:N-[(2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0996] 将2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸(7.0g,34mmol)和$SOCl_2$(24.5g,15mL,206mmol)的混合物回流2小时。将混合物浓缩,并且将残余物溶解于苯中,并在减压下蒸发,以得到对应的酰氯(9g)。在0℃下,将酰氯(9g)于二氯甲烷(40mL)中的溶液缓慢添加到肼基甲酸叔丁酯(4.5g,34mmol)和TEA(10.9g,15.0mL,108mmol)于二氯甲烷(80mL)中的混合物中。将混合物搅拌2小时,然后用水(60mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(25-30%乙酸乙酯/已烷)进行纯化得到了N-[(2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(6.3g,54%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.32(s,1H),9.17(s,1H),7.59(s,1H),2.48(s,3H),1.43(s,9H)。ESI-MS m/z计算值319.05,实验值320.2(M+1)$^+$。

[0997] 步骤3:2,4-二氯-6-甲基-吡啶-3-碳酰肼

[0998] 将盐酸(于二噁烷中)(34mL 4M,136.00mmol)添加到N-[(4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(2.0g,5.8mmol)中,并且将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到呈白色固体的4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(1.27g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.53(s,1H),2.55(s,3H)。ESI-MS m/z计算值219.00,实验值219.9(M+1)$^+$。

[0999] 步骤4:2-(2,4-二氯-6-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑

[1000] 将4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(1.27g,5.44mmol)于原甲酸三乙酯(5.3g,

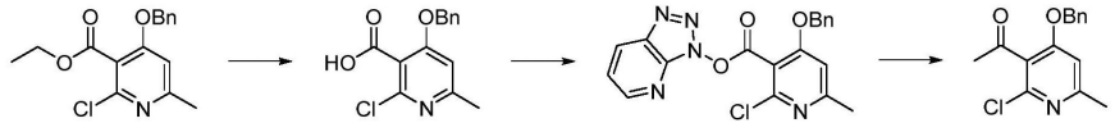
6.0mL,36mmol)中的溶液加热到140℃,持续17小时。冷却到室温后,将混合物倒入水(10mL)中,并且用乙酸乙酯(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(5-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了2-(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(0.75g,59%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.64(s,1H),7.33(s,1H),2.63(s,3H)。ESI-MS m/z计算值228.98,实验值229.85(M+1)$^+$。

[1001] 步骤5:2-(4-(苄氧基)-2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑

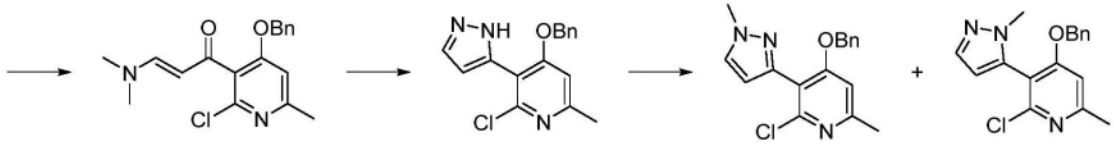
[1002] 在氩气下,将苯甲醇(350mg,0.34mL,3.3mmol)于2-MeTHF(15mL)中的溶液冷却到0℃,并且一次性添加矿物油中的NaH(155mg,60%w/w,3.9mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后冷却到-25℃。添加2-(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(0.75g,3.2mmol)于2-MeTHF(3mL)中的溶液,并且将反应液在室温下搅拌3小时。将混合物在水与乙酸乙酯之间分配,并且将各层分离。将水层用乙酸乙酯(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-40%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化,首先得到了呈透明油的2-(2-苄氧基-4-氯-6-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(276mg,25%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(s,1H),7.24-7.16(m,5H),6.84(s,1H),5.32(s,2H),2.39(s,3H).ESI-MS m/z计算值301.06,实验值302.05(M+1)$^+$,随后是期望的呈白色结晶固体的2-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)-1,3,4-噁二唑(644mg,66%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58(s,1H),7.39-7.26(m,5H),6.79(s,1H),5.17(s,2H),2.56(s,3H)。ESI-MS m/z计算值301.06,实验值302.04(M+1)$^+$。

[1003] 中间体A-83

[1004] 4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(1-甲基吡唑-3-基)吡啶



[1005]



[1006] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸

[1007] 向4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(300mg,0.981mmol)于THF(3mL)和MeOH(1mL)中的搅拌溶液中添加NaOH水溶液(4.9mL 1.0M,4.9mmol),并且将混合物在65℃下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释,并用1N HCl、水和盐水洗涤。然后将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC(C18,1-99%乙腈/水/5mM HCl)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸(203mg,75%)。ESI-MS m/z计算值277.05,实验值278.1(M+1)$^+$。

[1008] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯

[1009] 向4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸(500mg,1.35mmol)于乙腈(4mL)中的搅拌溶液中添加HATU(720mg,1.89mmol),随后添加DIPEA(455mg,3.52mmol)。将混合物在氩气气氛下在室温下搅拌16小时,然后在乙酸乙酯与水之间分配。将水层分离,并用另外的乙酸乙酯(×2)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。然后将残余物与乙酸乙酯

(25mL)一起搅拌30分钟,并且将所得固体通过过滤收集,以得到4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯(623mg,88%)。ESI-MS m/z计算值395.08,实验值394.1(M-1)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=3.9Hz,1H),8.77(d,J=7.8Hz,1H),7.70(dd,J=8.4Hz,4.3Hz,1H),7.60-7.54(m,3H),7.46-7.36(m,3H),5.50(s,2H),2.57(s,3H)。

[1010] 步骤3:1-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)乙酮

[1011] 在-40℃下,在5分钟时段内,向4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯(330mg,0.628mmol)于THF(6mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeLi(在THF的溶液中)(1.2mL 1.6M,1.9mmol)。将混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。添加水(5mL),并且将水相用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了1-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)乙酮(136mg,47%)。ESI-MS m/z计算值275.07,实验值276.03(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.24(m,5H),6.62(s,1H),5.05(s,2H),2.43(s,3H),2.40(s,3H)。

[1012] 步骤4:(E)-1-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)-3-(二甲氨基)丙-2-烯-1-酮

[1013] 向1-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)乙酮(1.3g,4.5mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中添加DMF-DMA(1.11g,1.24mL,9.33mmol),并且将混合物在80℃下加热3小时。将混合物用水(300mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到(E)-1-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(1.7g,92%)。ESI-MS m/z计算值330.11,实验值331.11(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.43(d,J=4.8Hz,1H),7.39-7.33(m,4H),7.11(s,1H),5.28-5.21(m,3H),5.12(d,J=12.9Hz,1H),3.03(s,3H),2.80(s,3H),2.41(s,3H)。

[1014] 步骤5:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(1H-吡唑-5-基)吡啶

[1015] 在室温下,向(E)-1-(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基)-3-(二甲氨基)丙-2-烯-1-酮(90mg,0.23mmol)于乙醇(3mL)中的搅拌溶液中添加肼的THF溶液(0.6mL 1M,0.6mmol)。将混合物在90℃下回流16小时。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(80%乙酸乙酯/己烷)纯化,以得到4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(1H-吡唑-5-基)吡啶(40mg,55%)。ESI-MS m/z计算值299.08,实验值300.1(M+1)+。

[1016] 步骤6:4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(1-甲基吡唑-3-基)吡啶和

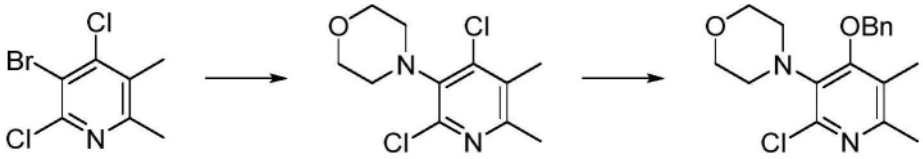
[1017] 4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(2-甲基吡唑-3-基)吡啶

[1018] 在室温下,向4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(1H-吡唑-5-基)吡啶(30mg,0.10mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(45mg,0.33mmol),随后添加MeI(46mg,0.02mL,0.32mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用水(500mL)稀释,并且用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(20-30%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(2-甲基吡唑-3-基)吡啶(1.01g,30%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48(d,J=1.9Hz,1H),7.36-7.25(m,6H),6.29(d,J=1.9Hz,1H),5.30-5.17(m,2H),3.55(s,3H),2.48(s,3H)。ESI-MS m/z计算值313.10,实验值314.17(M+1)$^+$;以及4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-(1-甲基吡唑-3-基)吡啶(440mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.73(d,J=2.2Hz,1H),7.38-7.30(m,5H),7.14(s,1H),6.28(d,J=

2.2Hz,1H),5.20(s,2H),3.87(s,3H),2.43(s,3H)。ESI-MS m/z计算值313.10,实验值314.17(M+1)$^+$。

[1019] 中间体A-84

[1020] 4-(4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-3-吡啶基)吗啉

[1021] 

[1022] 步骤1:4-(2,4-二氯-5,6-二甲基-3-吡啶基)吗啉

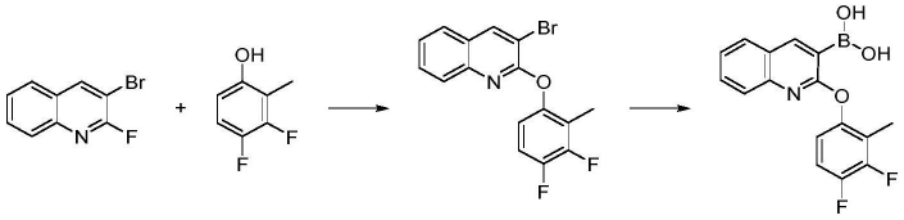
[1023] 向3-溴-2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶(4.0g,13mmol)于2-MeTHF(50mL)中的溶液中添加叔丁醇钠(1.8g,19mmol),随后添加吗啉(1.3g,1.3mL,15mmol),并且将混合物用氩气吹扫。添加Xantphos(750mg,1.30mmol)和$Pd_2(dba)_3$(590mg,0.644mmol),并且将混合物在100℃下加热48小时。将混合物过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液浓缩。通过硅胶色谱法(5-7%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-(2,4-二氯-5,6-二甲基-3-吡啶基)吗啉(1.62g,30%)。ESI-MS m/z计算值260.05,实验值261.2(M+1)$^+$。

[1024] 步骤2:4-(4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-3-吡啶基)吗啉

[1025] 在0℃下,向苯甲醇(520mg,0.50mL,4.8mmol)于DMF(10mL)中的溶液中分批添加氢化钠(分散于矿物油中)(200mg,60%w/w,5.0mmol),并且将混合物在0℃下搅拌30分钟。向反应混合物中添加4-(2,4-二氯-5,6-二甲基-3-吡啶基)吗啉(1.6g,3.8mmol)于DMF(5mL)中的溶液,并在100℃下加热24小时。将混合物用冰冷的水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用水(2×50mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(5-7%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-(4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-3-吡啶基)吗啉(915mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.53-7.35(m,5H),5.00(s,2H),3.66(t,J=4.5Hz,4H),3.10(t,J=4.6Hz,4H),2.34(s,3H),2.07(s,3H)。ESI-MS m/z计算值332.13,实验值333.24(M+1)$^+$。

[1026] 中间体B-1

[1027] [2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]硼酸

[1028] 

[1029] 步骤1:3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹啉

[1030] 向3-溴-2-氟-喹啉(500mg,2.21mmol)和3,4-二氟-2-甲基-苯酚(478mg,3.32mmol)于DMSO(12mL)中的混合物中添加碳酸铯(1.8g,5.5mmol)。将所得混合物在55℃下搅拌4小时。将反应液冷却到室温,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹啉(596mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),7.95(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),7.69(ddd,J=8.4,6.9,1.5Hz,1H),7.60(dd,J=8.1,

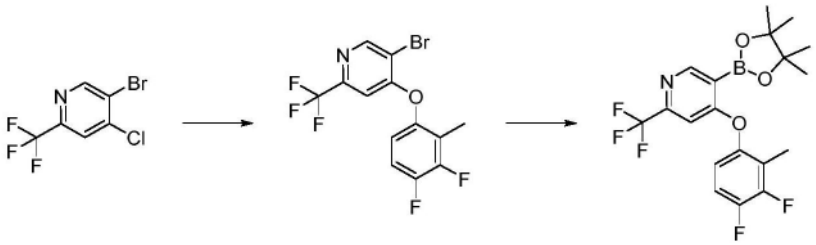
1.0Hz,1H),7.54(ddd,J=8.1,6.8,1.3Hz,1H),7.40(m,1H),7.17(ddd,J=9.1,4.4,2.1Hz,1H),2.07(d,J=2.2Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值348.99,实验值350.0(M+1)$^+$。

[1031] 步骤2:[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]硼酸

[1032] 在-78℃下,将3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹啉(600mg,1.71mmol)于THF(4mL)中的溶液用n-BuLi(750μL 2.5M于己烷中,1.9mmol)逐滴处理。将反应混合物搅拌30分钟,然后用硼酸三异丙酯(550μL,2.40mmol)逐滴处理。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后从冷却浴中取出,并且用饱和氯化铵水溶液淬灭。将混合物用二乙基醚稀释,并且将各层分离。将水层用另外的二乙基醚(3x)萃取,并且将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]硼酸(505mg,94%)。ESI-MS m/z计算值315.09,实验值316.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(d,J=4.8Hz,1H),8.36(s,2H),7.94(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.66-7.57(m,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.46(ddd,J=8.1,6.8,1.4Hz,1H),7.41-7.28(m,1H),7.13(m,1H),2.06(dd,J=5.4,2.3Hz,3H)。

[1033] 中间体B-2

[1034] 4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-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)吡啶

[1036] 

[1037] 步骤1:5-溴-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶

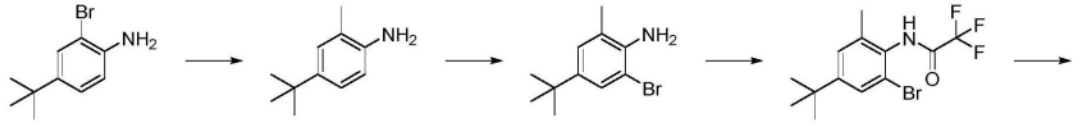
[1038] 将3,4-二氟-2-甲基-苯酚(588mg,4.08mmol)、5-溴-4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(1.00g,3.84mmol)、碳酸铯(2.68g,8.23mmol)在DMF(5.0mL)中合并,并在100℃(微波辐射)下搅拌2小时。通过硅胶色谱法进行纯化得到了呈浅橙色固体的5-溴-4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶(1.260g,82%)。ESI-MS m/z计算值366.96,实验值367.93(M+1)$^+$。

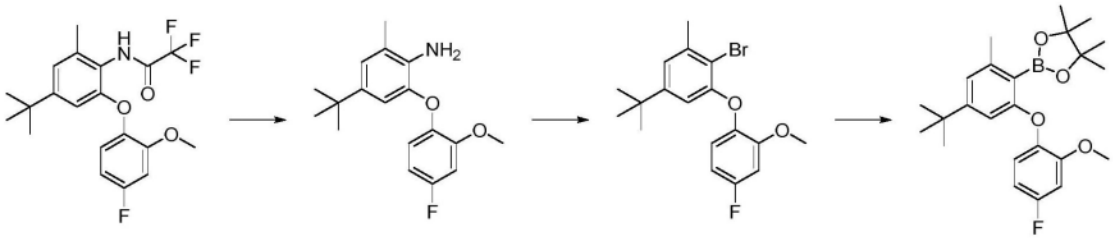
[1039] 步骤2:4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

[1040] 使用类似于中间体B-1步骤2中发现的程序,由5-溴-4-氯-2-(三氟甲基)吡啶和3,4-二氟-2-甲基-苯酚制备4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-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)吡啶。ESI-MS m/z计算值415.14,实验值334.157(M-82)$^+$。

[1041] 中间体B-3

[1042] 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷



[1043] 

[1044] 步骤1:4-叔丁基-2-甲基-苯胺

[1045] 向2-溴-4-叔丁基苯胺(25.0g,110mmol)于二噁烷(750mL)和水(85mL)中的溶液中添加甲基硼酸(32.8g,548mmol)、三环己基膦(6.3g,22.5mmol)和磷酸钾(70g,330mmol)。将混合物用氮气鼓泡,持续5分钟,然后添加乙酸钯(2.5g,11mmol)。将混合物在110℃下加热18小时。将粗产物在Celite®上过滤,并且用二氯甲烷(300mL)洗涤。将滤液用盐水(2×200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(330g二氧化硅,0-30%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈深色油的4-叔丁基-2-甲基-苯胺(16.9g,94%)。ESI-MS m/z计算值163.14,实验值164.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12-7.05(m,2H),6.66(d,J=7.8Hz,1H),3.52(br s,2H),2.21(s,3H),1.31(s,9H)。

[1046] 步骤2:2-溴-4-叔丁基-6-甲基-苯胺

[1047] 将N-溴代琥珀酰亚胺(20.5g,115mmol)缓慢添加到4-叔丁基-2-甲基-苯胺(19.57g,119.9mmol)于二氯甲烷(1.2L)中的冷(-30℃)溶液中。将反应混合物在-30℃下搅拌3小时,然后将反应液用水(700mL)淬灭。一旦温热至室温,将有机层分离,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到呈深色油的粗产物2-溴-4-叔丁基-6-甲基-苯胺(29.14g,96%)。粗产物无需任何进一步纯化即可用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值241.05,实验值242.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,J=2.2Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),4.05-3.89(m,2H),2.24(s,3H),1.29(s,9H)。

[1048] 步骤3:N-(2-溴-4-叔丁基-6-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺

[1049] 在0℃下,将三氟乙酸酐(20mL,144mmol)逐滴添加到2-溴-4-叔丁基-6-甲基-苯胺(29.14g,114.6mmol)和三乙胺(24mL,172mmol)于二氯甲烷(300mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后添加水(200mL)并且将混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的N-(2-溴-4-叔丁基-6-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺(40.05g,100%)。将粗材料在不经任何进一步纯化的情况下用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值337.03,实验值338.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.64-7.56(m,1H),7.51(d,J=1.5Hz,1H),7.26(s,1H),2.32(s,3H),1.33(s,9H)。

[1050] 步骤4:N-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,2,2-三氟-乙酰胺

[1051] 将N-(2-溴-4-叔丁基-6-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酰胺(87.8g,235mmol)、4-氟-2-甲氧基-苯酚(39.9g,32mL,281mmol)、碳酸铯(230g,706mmol)和N,N-二甲基甘氨酸

(24.2g,235mmol)于1,4-二噁烷(920mL)中的混合物用氩气脱气10分钟,然后添加碘化铜(I)(13.4g,70.4mmol)。将反应液在氩气下温热至60℃,持续20小时,然后使其冷却。将反应液通过Celite®过滤并浓缩。将Celite®用温水(1.2l)和乙酸乙酯(600mL)洗涤,将其与浓缩物合并,并将各相分离。将水相用乙酸乙酯(3×400mL)萃取。将合并的有机物用水(3×400mL)洗涤,然后用盐水(400mL)洗涤,经硫酸钠和硅胶干燥,过滤并浓缩。将粗产物在庚烷(200mL)中煮沸,使其缓慢冷却到室温,然后冷却到0℃。将固体通过过滤收集,以得到N-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,2,2-三氟-乙酰胺(70.3g,75%)。ESI-MS m/z计算值399.15,实验值400.16(M+1)$^+$。^{1}H NMR(301MHz,$CDCl_3$)δ7.91(br s,1H),7.00(d,J=1.4Hz,1H),6.94(dd,J=8.9,5.4Hz,1H),6.73-6.69(m,2H),6.61(m,1H),3.80(s,3H),2.27(s,3H),1.21(s,9H)。

[1052] 步骤5:4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯胺

[1053] 向N-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,2,2-三氟-乙酰胺(70g,175mmol)于乙醇(875mL)中的溶液中添加NaOH(350mL 2M,700mmol),并且将混合物在回流下搅拌3小时。使反应液冷却,然后将乙醇在减压下去除。将残余物用水(300mL)稀释,然后用CPME(3×250mL)萃取。将合并的有机物用1N NaOH(200mL)洗涤,然后用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯胺(54.9g,100%)。ESI-MS m/z计算值303.16,实验值304.14(M+1)$^+$。^{1}H NMR(301MHz,$CDCl_3$)δ6.87(d,J=1.7Hz,1H),6.79-6.71(m,2H),6.67(d,J=2.1Hz,1H),6.59-6.52(m,1H),3.87(s,3H),2.22(s,3H),1.20(s,9H)。

[1054] 步骤6:2-溴-5-叔丁基-1-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯

[1055] 在室温下,在40分钟内向溴化铜(II)(48.6g,218mmol)、溴化锂(45.4g,523mmol)和亚硝酸叔丁酯(19.7g,16mL,172mmol)于乙腈(700mL)中的浆料中添加4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯胺(54.9g,174mmol)于乙腈(420mL)中的溶液。将反应物温热至60℃,持续4小时,然后使其冷却。将反应液用1N HCl(800mL)淬灭,并用CPME(3×300mL)萃取。将合并的有机物用水(2×300mL)和盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过硅胶色谱法(0-2%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了2-溴-5-叔丁基-1-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯(41.3g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.99(d,J=2.3Hz,1H),6.79-6.72(m,2H),6.63(d,J=2.3Hz,1H),6.61-6.56(m,1H),3.84(s,3H),2.45(s,3H),1.20(s,9H)。

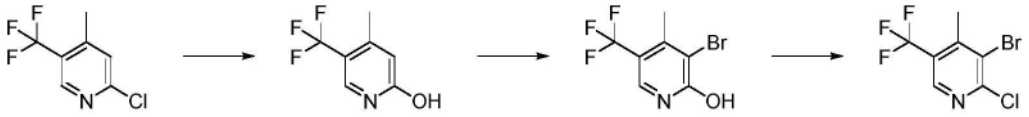
[1056] 步骤7:2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

[1057] 在-78℃下,将n-BuLi(1.2mL 2.5M,3.0mmol)缓慢添加到2-溴-5-叔丁基-1-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-苯(1.0g,2.7mmol)于THF(20mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌15分钟,然后缓慢添加预先冷却的2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(684mg,0.75mL,3.68mmol)于THF(5mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌1.5小时,然后温热至0℃。将反应混合物用水(20mL)淬灭,倒入1:1饱和氯化钠/水溶液(50mL)中,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈透明油的2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(890mg,

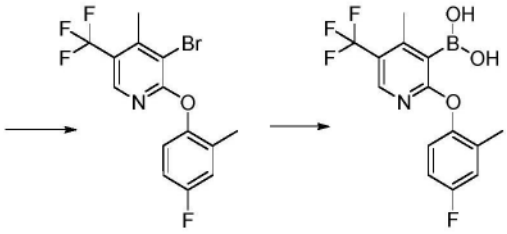
79%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.96(d,J=1.0Hz,1H),6.76-6.62(m,3H),6.59-6.47(m,1H),3.89(s,3H),2.45(s,3H),1.24(s,9H),1.24(s,12H)。

[1058] 中间体B-4

[1059] [2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸



[1060]



[1061] 步骤1:4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[1062] 将2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(5.0g,25.6mmol)、盐酸水溶液(20mL 37%w/v,203mmol)、1,4-二噁烷(40mL)和水(20mL)的混合物在95℃下搅拌48小时,然后在80℃下搅拌另外24小时。将混合物用2M氢氧化钠水溶液(100mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(4×200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到呈白色固体的4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(4.82g,98%)。ESI-MS m/z计算值177.04,实验值178.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.21(br s,1H),7.70(s,1H),6.44(s,1H),2.35(s,3H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-61.29(s,3F)。

[1063] 步骤2:3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[1064] 向4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(4.8g,25mmol)于乙酸(65mL)中的溶液中添加溴(8.7g,2.8mL,54mmol)。将反应混合物在室温下搅拌65小时,然后倒入碳酸钠(90g)、水(400mL)和硫代硫酸钠五水合物(17g)的搅拌混合物中。将水层用乙酸乙酯(3×250mL)萃取。将有机层合并,并且用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到米色固体(6.05g)。将粗产物在1:1MTBE/庚烷(30mL)中研磨并过滤。将固体用1:1MTBE/庚烷(15mL)洗涤,并干燥,得到呈白色固体的3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(5.38g,84%)。ESI-MS m/z计算值254.95,实验值256.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.23(br s,1H),7.83(s,1H),2.53(s,3H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-60.81(s,3F)。

[1065] 步骤3:3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

[1066] 使用类似于制备1步骤2中发现的程序,由3-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇制备3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值272.92,实验值273.6(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(s,1H),2.68-2.59(m,3H)。

[1067] 步骤4:3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

[1068] 使用类似于中间体B-1步骤1中发现的程序,由3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶和4-氟-2-甲基-苯酚制备3-溴-2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值362.99,实验值364.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(s,1H),

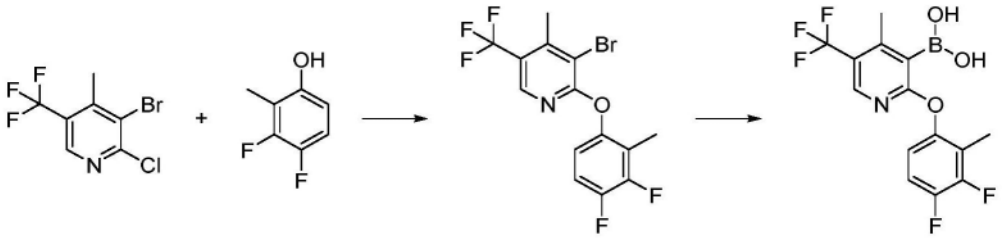
7.11-7.03(m,2H),6.98(td,J＝8.5,3.4Hz,1H),2.63(d,J＝1.4Hz,3H),2.10(s,3H)。

[1069] 步骤5:[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1070] 使用类似于在中间体B-3步骤7中发现的程序,使用二乙基醚作为溶剂制备[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值329.09,实验值330.1(M+1)$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(s,1H),7.07-7.01(m,2H),6.95(td,J＝8.4,3.1Hz,1H),2.46(d,J＝1.5Hz,3H),2.11(s,3H)。

[1071] 中间体B-5

[1072] [2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1073] 

[1074] 步骤1:3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶

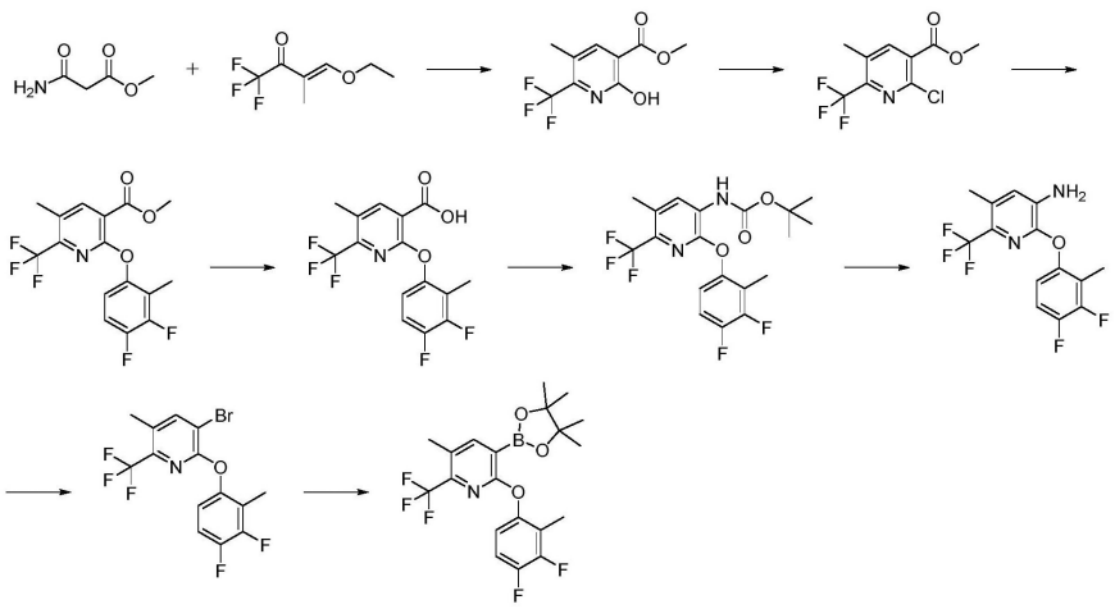
[1075] 使用类似于中间体B-1步骤1中发现的程序,由3-溴-2-氯-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶和3,4-二氟-2-甲基-苯酚制备3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值380.98,实验值382.1(M+1)$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.25(s,1H),7.09(q,J＝9.2Hz,1H),6.92-6.83(m,1H),2.65(s,3H),2.12(d,J＝2.0Hz,3H).^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-60.62(s,3F),-137.90(d,J＝21.8Hz,1F),-140.55(d,J＝21.8Hz,1F)。

[1076] 步骤2:[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1077] 使用类似于在中间体B-1步骤2中发现的程序,使用硼酸三甲酯和二乙基醚溶剂,由3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶制备[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值347.08,实验值348.2(M+1)$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),7.15-7.02(m,1H),6.90-6.79(m,1H),5.50(s,2H),2.71(s,3H),2.11(d,J＝2.0Hz,3H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-60.66(s,3F),-137.80(d,J＝21.8Hz,1F),-140.46(d,J＝21.8Hz,1F)。

[1078] 中间体B-6

[1079] 2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶

[1080] 

[1081] 步骤1:2-羟基-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

[1082] 向3-氨基-3-氧代-丙酸甲酯(9.6g,82mmol)和4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-甲基-丁-3-烯-2-酮(15g,82mmol)于甲醇(120mL)中的溶液中添加甲醇钠的甲醇溶液(23mL 25%w/v,106mmol)。将反应混合物在回流下加热1小时,然后冷却到室温。将沉淀物通过过滤去除,并且用甲醇(2×250mL)洗涤。将所得固体悬浮于乙酸乙酯(500mL)和2M盐酸(500mL)中。过滤出固体,并将滤液分离。将水相用乙酸乙酯(500mL)再萃取。将合并的有机萃取物用盐水(500mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,得到呈灰白色固体的2-羟基-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(11.4g,56%)。ESI-MS m/z计算值235.04,实验值233.97$(M-1)^-$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,1H),4.03(s,3H),2.45(m,3H)。

[1083] 步骤2:2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

[1084] 将2-羟基-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(10g,40.5mmol)和纯二氯磷酸苯酯(56.5g,40mL,268mmol)的溶液加热到155℃,持续6小时。将反应混合物冷却到室温,然后添加剧烈搅拌的乙酸乙酯(1000mL)、水(250mL)和碳酸钠(60g)的混合物中,以保持温度低于45℃。然后将混合物剧烈搅拌2小时。将各层分离。将水层用乙酸乙酯(200mL)萃取。将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈白色固体的2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(6.15g,56%)。ESI-MS m/z计算值253.01,实验值253.96$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.11(s,1H),3.99(s,3H),2.53(q,J=1.7Hz,3H)。

[1085] 步骤3:2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

[1086] 使用类似于中间体B-1步骤1中发现的程序,由2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯和3,4-二氟-2-甲基苯酚制备2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸。ESI-MS m/z计算值361.07,实验值362.06$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.19(s,1H),6.99(q,J=9.2Hz,1H),6.84(m,1H),3.97(s,3H),2.45(q,J=1.8Hz,3H),2.11(d,J=2.3Hz,3H)。

[1087] 步骤4:2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸

[1088] 向2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(30g,

78.5mmol)于甲醇(60mL)、THF(120mL)和水(60mL)中的混合物中添加氢氧化锂一水合物(6.5g,155mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,并且然后将挥发物在减压下去除。将残余物用2M HCl酸化(约pH 6)。将所得固体通过过滤收集并干燥以提供2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(27g,97%)。ESI-MS m/z计算值347.06,实验值346.0(M-1)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(s,1H),7.07-6.99(m,1H),6.86(m,1H),2.48-2.44(m,3H),2.15-2.08(m,3H)。

[1089] 步骤5:N-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯

[1090] 向2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(27g,76mmol)于甲苯(240mL)中的溶液中添加三乙胺(16mL,115mmol)和DPPA(25.5g,20mL,93mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,并且添加t-BuOH(45mL)。然后将混合物在110℃下加热2小时,冷却到室温,并且在乙酸乙酯(400mL)与水(200mL)之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机物用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。使用硅胶色谱法(庚烷,随后10%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了N-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(24g,74%)。ESI-MS m/z计算值418.13,实验值417.05(M-1)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(s,1H),7.18(s,1H),7.00(q,J=9.0Hz,1H),6.81(m,1H),2.40(q,J=2.0Hz,3H),2.09(d,J=2.3Hz,3H),1.56(t,J=5.0Hz,9H)。

[1091] 步骤6:2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[1092] 将N-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(24g,56mmol)于1,4-二噁烷(150mL 4M,600mmol)中的HCl溶液在室温下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,以得到2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(21.5g,97%)。ESI-MS m/z计算值318.08,实验值318.93(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.98(q,J=9.2Hz,1H),6.88(s,1H),6.84(m,1H),2.33(q,J=2.0Hz,3H),2.11(d,J=2.3Hz,3H)。

[1093] 步骤7:3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶

[1094] 在0℃下在氩气下,将亚硝酸叔丁酯(208mg,0.24mL,2.02mmol)逐滴添加到2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(300mg,0.823mmol)和溴化铜(II)(420mg,1.88mmol)于无水乙腈(6mL)中的搅拌混合物中。在0℃下搅拌30分钟后,使混合物温热至室温并搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(270mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92(s,1H),7.07-6.98(m,1H),6.91(m,1H),2.44(q,J=1.9Hz,3H),2.15(d,J=2.4Hz,3H)。

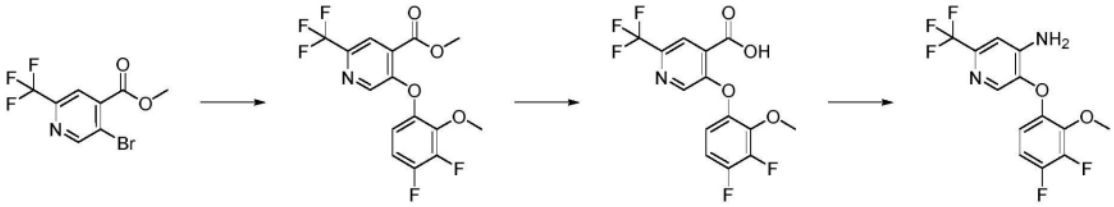
[1095] 步骤8:2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶

[1096] 使用类似于中间体B-1步骤2中发现的程序,使用2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷,由3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶制备2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环

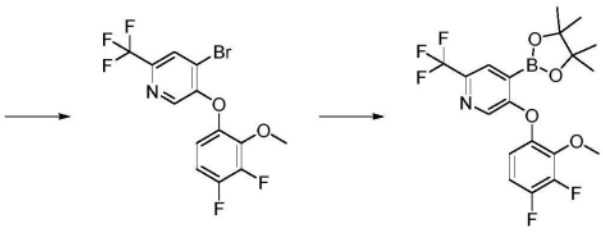
戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值429.15,实验值346.0(M-频哪醇)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01(s,1H),6.94(t,J=8.9Hz,1H),6.87(m,1H),2.40(q,J=2.0Hz,3H),2.16(d,J=2.3Hz,3H),1.34(s,12H)。

[1097] 中间体B-7

[1098] 5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(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)吡啶



[1100]



[1101] 步骤1:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1102] 使用类似于中间体B-3步骤4中发现的程序,但不使用N,N-二甲基甘氨酸,由5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯和3,4-二氟-2-甲氧基-苯酚制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯。ESI-MS m/z计算值363.05,实验值364.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.24(s,1H),8.12(s,1H),6.95(td,J=9.3,7.9Hz,1H),6.88(ddd,J=9.3,4.9,2.2Hz,1H),3.99(s,3H),3.95(d,J=1.8Hz,3H)。

[1103] 步骤2:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

[1104] 使用类似于中间体B-6步骤4中发现的程序,由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸。ESI-MS m/z计算值349.04,实验值350.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ14.07(s,1H),8.43(s,1H),8.17(s,1H),7.25(td,J=9.7,8.4Hz,1H),7.12-7.08(m,1H),3.88(d,J=1.2Hz,3H)。

[1105] 步骤3:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺

[1106] 使用类似于中间体B-6步骤5和步骤6中发现的程序,由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺。ESI-MS m/z计算值320.06,实验值321.1(M+1)$^+$;319.0(M-1)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(s,1H),7.06(s,1H),6.90(td,J=9.3,8.0Hz,1H),6.80(ddd,J=9.3,4.9,2.3Hz,1H),4.72(s,2H),3.97(d,J=1.8Hz,3H)。

[1107] 步骤4:4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶

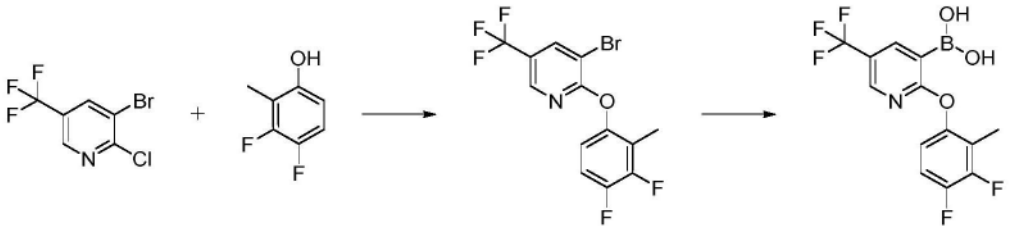
[1108] 使用类似于中间体B-3步骤6中发现的程序,由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺制备4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值382.96,实验值384.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.02(s,1H),7.97(s,1H),7.02-6.84(m,2H),3.97(d,J=1.9Hz,3H)。

[1109] 步骤5:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(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)吡啶

[1110] 使用类似于中间体-22步骤4中发现的程序,使用$PdCl_2(PhP_3)_2$催化剂制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(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)吡啶。ESI-MS m/z计算值431.13,实验值350.1(M-频哪醇)$^+$。

[1111] 中间体B-8

[1112] [2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1113] 

[1114] 步骤1:3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

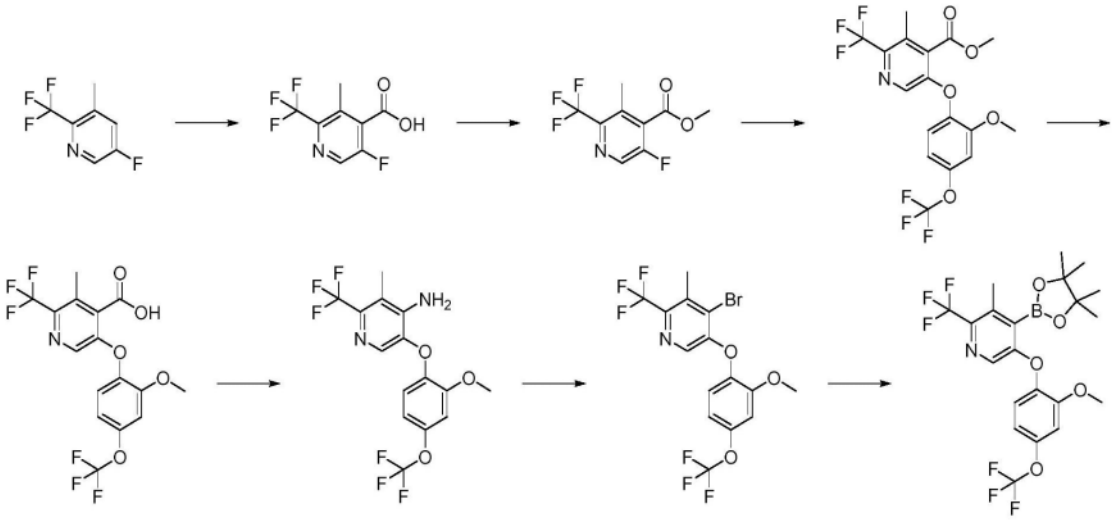
[1115] 使用类似于中间体B-1步骤1中发现的程序,由3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶和3,4-二氟-2-甲基-苯酚制备3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)5-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值366.96,实验值368.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74-8.67(m,1H),8.57-8.44(m,1H),7.39(q,J=9.4Hz,1H),7.19-7.05(m,1H),2.04(d,J=2.1Hz,3H)。

[1116] 步骤2:[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1117] 使用类似于在中间体B-1步骤2中发现的程序,由3-溴-2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶制备[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值333.06,实验值334.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,2H),8.51-8.45(m,1H),8.28-8.23(m,1H),7.33(q,J=9.4Hz,1H),7.09-7.01(m,1H),2.10-2.01(m,3H)。

[1118] 中间体B-9

[1119] 5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-4-(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)吡啶

[1120] 

[1121] 步骤1:5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

[1122] 在-30℃下,将n-BuLi溶液(62mL 2.5M于己烷中,155mmol)逐滴添加到二异丙胺

(16.2g,22.5mL,161mmol)于THF(190mL)中的溶液中,并且将反应混合物在30分钟内缓慢温热至0℃。将反应混合物冷却到-78℃,并且在25分钟内逐滴添加5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶(23.87g,122.6mmol)于THF(50mL)中的溶液。1小时后,一次性添加固体二氧化碳(55g,1.3mol)(放热=-74至-60℃)。10分钟后,将反应混合物缓慢升温至室温。1.5小时后,添加庚烷(75mL)、TBME(100mL)、1.5M氢氧化钠水溶液(200mL)和水(100mL),并且两相混合物通过Celite®过滤。将有机层分离并用水(150mL)萃取。将水层合并,用TBME(150mL)洗涤,用3.0M盐酸水溶液(200mL)酸化,并且用另外的TBME(2×200mL)萃取。将合并的有机萃取物用15%氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至重量大约为42.6g。将此混合物在30分钟内缓慢冷却到0℃,然后用庚烷(50mL)处理,并且将混合物在0℃下搅拌15分钟。将固体通过过滤收集,用庚烷(50mL)冲洗,并在真空下干燥,以得到5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(15.59g)。将母液在真空下浓缩至干燥,然后重新悬浮在TBME(9mL)中,并在55℃下加热10分钟。在25分钟内添加庚烷(20mL),并且将混合物缓慢冷却到室温过夜。将固体通过过滤收集,用庚烷(25mL)冲洗,并在真空下干燥,以得到另外的5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(3.97g)。将这两批合并,以得到5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(19.56g,70%)。ESI-MS m/z计算值223.03,实验值222.1(M-1)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.74(br.s.,1H),8.73(s,1H),2.47-2.43(m,3H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d6)δ-62.99(s,1F),-125.50(s,1F)。

[1123] 步骤2:5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1124] 在0℃下,向5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(8.20g,36.8mmol)于甲醇(75mL)中的搅拌混合物中逐滴添加亚硫酰氯(4.9g,3mL,41mmol)。将反应混合物加热到70℃,并搅拌24小时。将反应混合物冷却到室温,并且在水与二氯甲烷之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2x)和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且然后在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈澄清无色油的5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(1.085g,8%)。ESI-MS m/z计算值237.04,实验值238.03(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.45(s,1H),4.00(s,3H),2.50-2.48(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-64.4(s,3F),-124.2(s,1F)。

[1125] 步骤3:5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1126] 使用类似于中间体B-1步骤1中发现的程序并且使用甲苯作为溶剂,由5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯和2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯酚制备5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯。ESI-MS m/z计算值425.07,实验值426.04(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(s,1H),7.13(d,1H),6.87-6.83(m,2H),3.97(s,3H),3.79(s,3H),2.44-2.44(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-57.9--58.0(m,3F),-64.0--64.0(m,3F)。

[1127] 步骤4:5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

[1128] 使用类似于中间体B-6步骤4中发现的程序,由5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯制备5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸。ESI-MS m/z计算值411.05,实验值411.98(M+1)$^+$。

[1129] 步骤5:5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺

[1130] 使用类似于中间体B-6步骤5和6中发现的程序,由5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸制备5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺。ESI-MS m/z计算值382.08,实验值383.02(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69(s,1H),7.22(dd,J=8.7,7.3Hz,1H),7.02-6.99(m,1H),6.86-6.78(m,3H),3.83(s,3H),2.28(d,J=1.4Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-57.9--58.0(m,3F),-63.3(d,J=18.8Hz,3F)。

[1131] 步骤6:4-溴-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶

[1132] 使用类似于中间体B-3步骤6中发现的程序,由5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺制备4-溴-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值444.98,实验值445.89(M+1)$^+$。

[1133] 步骤7:5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-4-(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)吡啶

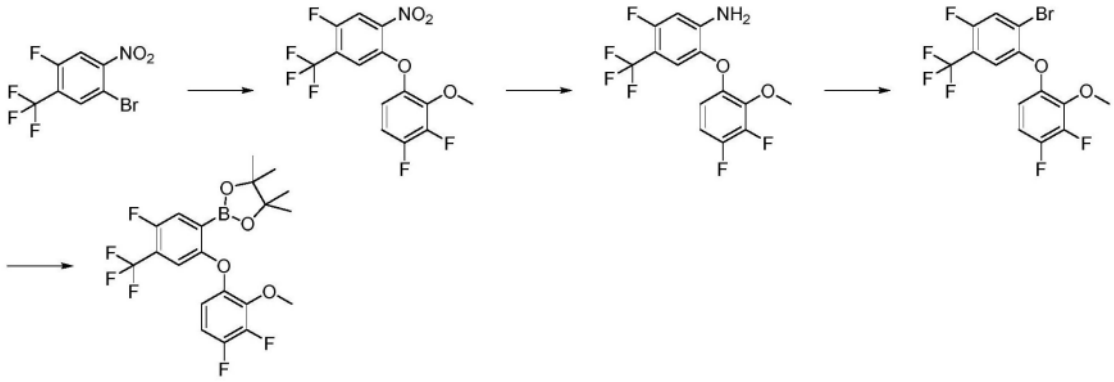
[1134] 在0℃下在氩气下,向4-溴-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶(200mg,0.448mmol)于2-MeTHF(2mL)中的搅拌混合物中逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂(0.68mL 1.3M于THF中,0.88mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌30分钟,然后逐滴添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(163mg,0.19mL,0.82mmol)并在50℃下搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用DCM萃取。将有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈浅黄色固体的5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-4-(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)吡啶(220mg,95%)。ESI-MS m/z计算值493.15,实验值494.06(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(s,1H),7.02(d,J=8.2Hz,1H),6.84-6.79(m,2H),3.80(s,3H),2.52(d,J=1.8Hz,3H),1.34(s,12H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-58.0(s,3F),-64.0(d,J=1.6Hz,3F)。

[1135] 中间体B-10

[1136] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基

[1137] 1-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

[1138] 步骤1:1,2-二氟-4-[4-氟-2-硝基-5-(三氟甲基)苯氧基]-3-甲氧基-苯

[1139] 

[1140] 将1-溴-4-氟-2-硝基-5-(三氟甲基)苯(4.526g,15.72mmol)、3,4-二氟-2-甲氧基-苯酚(2.589g,16.17mmol)和碳酸铯(10.3g,31.6mmol)于甲苯(45mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟,并且添加CuI(905mg,4.75mmol),并且将反应混合物用氮气吹扫5分钟。将反应混合物加热到110℃,持续20小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并且用水(150mL)洗涤。将水层用另外的乙酸乙酯(2×100mL)萃取,并将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并

在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了1,2-二氟-4-[4-氟-2-硝基-5-(三氟甲基)苯氧基]-3-甲氧基-苯(2.899g,39%)。

[1141] 步骤2:2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯胺

[1142] 将1,2-二氟-4-[4-氟-2-硝基-5-(三氟甲基)苯氧基]-3-甲氧基-苯(13.70g,37.31mmol)于甲醇(130mL)中的溶液与5% Pd/C(1.6g)在氢气气氛下搅拌16小时。将混合物过滤并浓缩,以得到2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯胺(12.10g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.94-6.81(m,2H),6.70(ddd,J=9.3,4.9,2.4Hz,1H),6.59(dt,J=11.4,0.8Hz,1H),3.97(d,J=1.6Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值337.05,实验值336.1$(M-1)^-$。

[1143] 步骤3:1-溴-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯

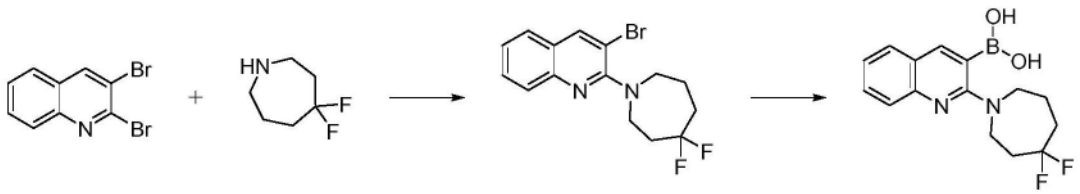
[1144] 向含有于乙腈(25mL)中的2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯胺(1.29g,3.83mmol)、溴化铜(I)(678mg,4.726mmol)和溴化锂(1.034g,11.91mmol)的小瓶中添加亚硝酸叔丁酯(680μL,5.72mmol)。将反应混合物加热到105℃并搅拌20分钟。将混合物用水(30mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-5%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了1-溴-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯(1.102g,72%)。^{1}H NMR(500MHz,$DMSO\text{-}d_6$)δ8.14(dd,J=9.9,0.8Hz,1H),7.31(d,J=6.4Hz,1H),7.20(ddd,J=10.1,9.4,8.5Hz,1H),6.90(ddd,J=9.4,5.0,2.4Hz,1H),3.90(d,J=1.1Hz,3H)。

[1145] 步骤4:2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基1-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

[1146] 使用类似于在中间体B-22步骤4中发现的程序并且使用$Pd(PPh_3)_2Cl_2$作为催化剂,由1-溴-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯制备2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基1-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.61(d,J=10.0Hz,1H),7.08(d,J=5.5Hz,1H),6.81(td,J=9.4,8.2Hz,1H),6.47(ddd,J=9.3,4.8,2.4Hz,1H),4.02(d,J=1.1Hz,3H),1.26(s,12H)。ESI-MS m/z计算值448.13,实验值365.0(M-频哪醇)$^-$。

[1147] 中间体B-11

[1148] [2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]硼酸

[1149] 

[1150] 步骤1:3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)喹啉

[1151] 将2,3-二溴喹啉(8.16g,28.4mmol)和4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(5.0g,29mmol)于NMP(65mL)中的溶液用碳酸钾(7.9g,57.16mmol)处理,并且在80-85℃下加热2小时。添加另外的4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(0.5g,2.9mmol),并且将混合物在80-85℃下搅拌另外19小时。添加另外的4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(0.5g,2.9mmol),并且将混合物在80-85℃下搅拌另外6小时。将混合物用MTBE(250mL)/水(500mL)萃取,并且将有机相用水(500mL)和盐水(200mL)洗涤。将水相用另外的MTBE(100mL)萃取,并且将合并的有机相干燥、过滤并蒸

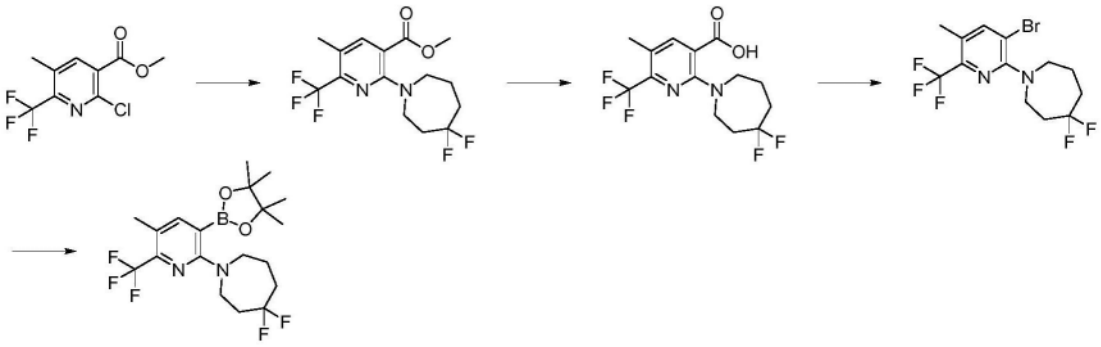
发,以得到3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)喹啉(9.48g,94%)。ESI-MS m/z计算值340.04,实验值341.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.26(s,1H),7.84-7.70(m,1H),7.66-7.52(m,2H),7.34(td,J=7.2,1.2Hz,1H),3.86-3.61(m,4H),2.58-2.38(m,2H),2.35-2.13(m,2H),2.08-1.92(m,2H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-88.51。

[1152] 步骤2:[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]硼酸

[1153] 在-78℃和氩气下,将n-BuLi(16mL 1.6M于己烷中,25.6mmol)缓慢添加到3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)喹啉(7.42g,20.95mmol)于二乙基醚(95mL)中的搅拌溶液中。将混合物在-78℃下搅拌1小时,然后用硼酸三甲酯(3.3g,3.5mL,31mmol)于二乙基醚(35mL)中的溶液逐滴处理。将反应液温热至室温并搅拌18小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液(200mL)稀释,并且用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将固体用10%乙酸乙酯/庚烷(10体积)研磨,过滤并干燥,以得到呈白色固体的[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]硼酸(2.6g,32%)。ESI-MS m/z计算值306.14,实验值307.15(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.00(s,1H)7.64(t,J=7.1Hz,2H),7.54-7.50(m,1H),7.24-7.19(m,1H),3.85-3.82(m,2H),3.67(t,J=5.5Hz,2H),2.45-2.35(m,2H),2.08-2.00(m,4H).^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-92.0--92.1(m,2F)。

[1154] 中间体B-12

[1155] 4,4-二氟-1-[5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环庚烷

[1156] 

[1157] 步骤1:2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

[1158] 使用类似于中间体B-11步骤1中发现的程序,使用碳酸铯作为碱并且DMF作为溶剂,由2-氯-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(中间体B-6,步骤2)和4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐制备2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯。ESI-MS m/z计算值352.12,实验值353.15(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(s,1H),3.89(s,3H),3.74-3.67(m,2H),3.31-3.24(m,2H),2.44-2.28(m,5H),2.02-1.89(m,4H)。

[1159] 步骤2:2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸

[1160] 使用类似于中间体B-6步骤4中发现的程序,由2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯制备2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸。ESI-MS m/z计算值338.11,实验值338.99(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(s,1H),3.57-3.50(m,2H),3.32(t,J=6.0Hz,2H),2.43-2.30(m,5H),2.13-2.04(m,2H),1.97-1.90(m,2H)。

[1161] 步骤3:1-[3-溴-5-甲基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷

[1162] 向小瓶中装载2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸(1.5g,4.4mmol)、磷酸钾(941mg,4.43mmol)和四丁基三溴化铵(3.2g,6.6mmol)。将小瓶加盖并用氮气吹扫。通过注射器添加乙腈(22mL),并且将反应液在90℃下搅拌1.5小时。将反应液冷却并在减压下浓缩。通过反相色谱法(C18,1-99%乙腈/5mM HCl)进行纯化提供了呈黄色油的1-[3-溴-5-甲基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷(1.3g,79%)。ESI-MS m/z计算值372.03,实验值372.9(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70(s,1H),3.73-3.62(m,2H),3.64-3.56(m,2H),2.50-2.36(m,2H),2.34(s,3H),2.26-2.06(m,2H),2.06-1.86(m,2H)。

[1163] 步骤4:4,4-二氟-1-[5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环庚烷

[1164] 使用类似于中间体B-11步骤2和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷中发现的程序,由1-[3-溴-5-甲基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-氮杂环庚烷制备4,4-二氟-1-[5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环庚烷。ESI-MS m/z计算值420.21,实验值339.12(M-频哪醇)$^+$;通过LC/MS观察到的对应硼酸的质量。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.66(s,1H),3.73-3.70(m,2H),3.52(t,J=5.5Hz,2H),2.37-2.26(m,5H),2.01-1.91(m,4H),1.34(s,12H)。

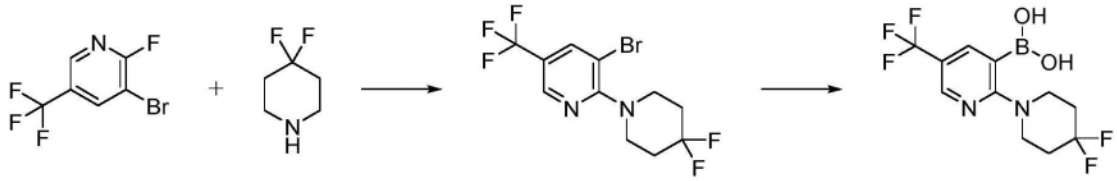
[1165] 在步骤1中,分别使用(3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基-哌啶、4,4-二氟哌啶和7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氢异吲哚,以类似于中间体B-12中发现的方式制备以下中间体。

[1166]

中间体	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
中间体 B-13	2-[(3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基-1-哌啶基]-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶	434.21, 353.15 (M-82)+	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.33 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)
中间体 B-14	2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶	406.19，实验值 325.04 (M-82)+	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 3.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.33 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.15-2.03 (m, 4H), 1.35 (s, 12H)
中间体 B-15	[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1*H*-异吲哚-2-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸	364.14, 365.0	

[1167] 中间体B-16

[1168] [2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1169] 

[1170] 步骤1:3-溴-2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)吡啶

[1171] 在0℃下,向3-溴-2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(1.224g,5.017mmol)于THF(6mL)中的溶液中逐滴添加4,4-二氟哌啶(1.22g,10.1mmol)于THF(2mL)中的溶液。将混合物从冰浴中取出,并且使其在1小时内达到室温,然后在50℃下加热24小时。将混合物在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层分离,并且用50%饱和氯化铵水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(40g二氧化硅,10-100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了3-溴-2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.68g,97%)。ESI-MS m/z计算值343.99,实验值345.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(dd,J=2.2,1.1Hz,1H),8.40-8.35(m,1H),3.58-3.51(m,4H),2.19-2.06(m,4H)。

[1172] 步骤2:[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1173] 使用类似于在中间体B-11步骤2中发现的程序,使用硼酸三异丙酯和二乙基醚作为溶剂,由3-溴-2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)吡啶制备[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值310.09,实验值311.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(dd,J=2.6,1.2Hz,1H),7.79(d,J=2.6Hz,1H),3.66-3.55(m,4H),2.16-1.98(m,4H)。

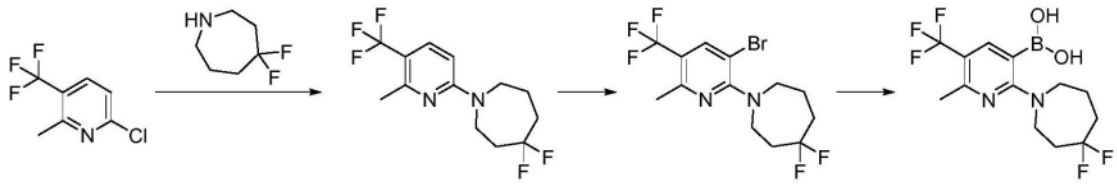
[1174] 使用类似于中间体B-16中发现的方法,由3-溴-2-氟-6-(三氟甲基)吡啶和4,4-二氟-氮杂环庚烷制备以下中间体。

[1175]

中间体	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
中间体 B-17	[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸	324.11, 325.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 3H), 2.39 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.83 (m, 5H)。

[1176] 中间体B-18

[1177] [2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1178] 

[1179] 步骤1:4,4-二氟-1-[6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环庚烷

[1180] 使用类似于在中间体B-11步骤1中发现的程序,使用DMSO作为溶剂,由6-氯-2-甲基-3-(三氟甲基)吡啶制备4,4-二氟-1-[6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环庚烷。ESI-MS m/z计算值294.12,实验值295.5(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.60(d,J=8.9Hz,1H),6.30(d,J=8.9Hz,1H),3.81-3.76(m,2H),3.65(t,J=6.1Hz,2H),2.54-2.49(m,3H),

2.30-2.16(m,2H),2.11-1.94(m,4H)。

[1181] 步骤2:1-[3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷

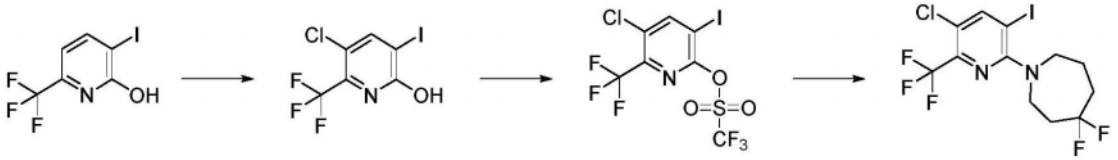
[1182] 将4,4-二氟-1-[6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环庚烷(1.29g,4.38mmol)和NBS(786mg,4.42mmol)在DCM(25mL)中合并,并且在室温下搅拌16小时。将反应液蒸发,并且将所得材料通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化,以得到呈澄清油的1-[3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷(1.34g,82%)。ESI-MS m/z计算值372.03,实验值373.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(s,1H),3.77(t,J=6.3Hz,2H),3.74-3.69(m,2H),2.50-2.46(m,3H),2.46-2.33(m,2H),2.19-2.06(m,2H),2.01-1.93(m,2H)。

[1183] 步骤3:[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

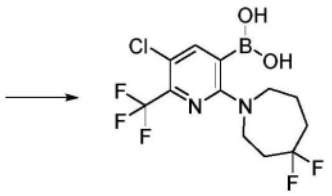
[1184] 使用类似于中间体B-11步骤2中发现的程序,由1-[3-溴-6-甲基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-氮杂环庚烷制备[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值338.12,实验值339.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.62(s,1H),3.80-3.75(m,2H),3.54-3.48(m,2H),2.48(s,3H),2.36-2.21(m,2H),2.00-1.92(m,4H)。

[1185] 中间体B-19

[1186] [5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸



[1187]



[1188] 步骤1:5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[1189] 向3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(15.0g,51.0mmol)于DMF(75mL)中的溶液中添加1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(18.0g,91.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后在乙酸乙酯(500mL)与水(200mL)之间分配。将剧烈搅拌的两相混合物冷却到0-10℃,并且缓慢添加硫代硫酸钠10%水溶液(200mL)。添加25%氢氧化钠水溶液,直到达到中性pH(约20mL)。将各层分离,并且将水层用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(4×100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过添加3N HCl水溶液(约20mL)将水层的pH调整到3,并且用乙酸乙酯(4×100mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸盐干燥,过滤并浓缩。将合并的提取材料通过硅胶色谱法(0-10%甲醇/DCM)纯化,以得到5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(7.37g,45%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.30(br.s,1H),8.20(s,1H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-65.64(s,3F)。ESI-MS m/z计算值322.88,实验值324.0(M+1)$^+$。

[1190] 步骤2:[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]三氟甲烷磺酸酯

[1191] 在0℃下,向5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(7.37g,22.8mmol)于DCM(150mL)

中的溶液中添加DIPEA(8.9g,12mL,69mmol)和三氟甲烷磺酸酐(13.4g,8.0mL,48mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM(350mL)稀释,冷却到0℃,并且在剧烈搅拌下用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)处理。将各层分离,并且将水层用DCM(100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于戊烷(100mL)中,过滤以去除不溶性固体并浓缩。通过硅胶色谱法(220g二氧化硅,0-15%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]三氟甲烷磺酸酯(8.89g,86%)。ESI-MS m/z计算值454.83,实验值456.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.45(s,1H).^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-66.56(s,3F),-71.85(s,3F)。

[1192] 步骤3:1-[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷

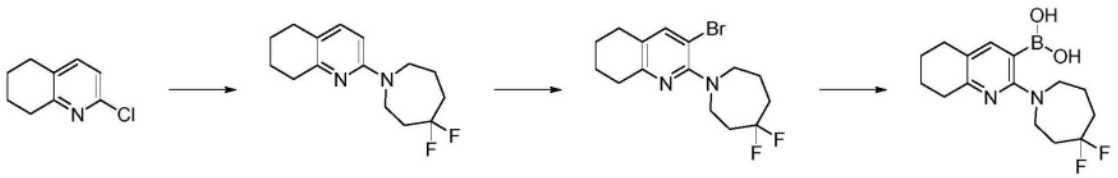
[1193] 使用类似于在中间体B-11步骤1中发现的程序,使用DIPEA作为碱并且DMF作为溶剂,由[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]三氟甲烷磺酸酯制备1-[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷。ESI-MS m/z计算值439.96,实验值441.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,1H),3.71-3.57(m,4H),2.47-2.33(m,2H),2.24-2.09(m,2H),2.02-1.92(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-66.38(s,3F),-89.34(quin,J=15.0Hz,2F)。

[1194] 步骤4:[5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1195] 使用类似于中间体B-11步骤2中发现的程序,使用硼酸三异丙酯和THF作为溶剂,由1-[5-氯-3-碘-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-氮杂环庚烷制备[5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值358.07,实验值359.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.14(s,1H),5.35(s,2H),3.80-3.72(m,2H),3.66(t,J=6.2Hz,2H),2.31-2.17(m,2H),2.12-1.94(m,4H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-65.93(s,3F),-91.23(quin,J=14.3Hz,2F)。

[1196] 中间体B-20

[1197] [2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]硼酸

[1198] 

[1199] 步骤1:2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉

[1200] 将2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉(505mg,3.01mmol)、4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(535mg,3.12mmol)、碳酸钾(1.321g,9.558mmol)、二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基)苯基]膦(88.6mg,0.190mmol)和二乙酰氧基钯(35mg,0.16mmol)在DMSO(2.5mL)中合并。将反应混合物用氮气冲洗,并且在110℃下加热24小时。将反应液冷却,用DCM(2mL)稀释,并且用硅胶色谱法(0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化,以得到2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉(532mg,66%)。ESI-MS m/z计算值266.16,实验值267.4(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.15(d,J=8.5Hz,1H),6.28(d,J=8.5Hz,1H),3.74-3.68(m,2H),3.60(t,J=6.2Hz,2H),2.72(t,J=6.4Hz,2H),2.65-2.57(m,2H),2.28-2.14(m,2H),2.09-1.90(m,4H),1.87-1.79(m,2H),1.79-1.72(m,2H)。

[1201] 步骤2:3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉

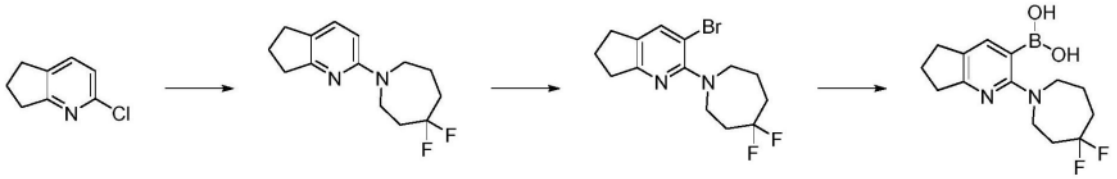
[1202] 使用类似于中间体B-18步骤2中发现的程序,由2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉制备3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉。ESI-MS m/z计算值344.07,实验值345.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46(s,1H),3.56-3.47(m,4H),2.71(t,J=6.4Hz,2H),2.64(t,J=6.3Hz,2H),2.44-2.29(m,2H),2.27-2.13(m,2H),1.97-1.88(m,2H),1.88-1.79(m,2H),1.79-1.71(m,2H)。

[1203] 步骤3:[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]硼酸

[1204] 使用类似于中间体B-11步骤2中发现的程序,由3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉制备[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]硼酸。ESI-MS m/z计算值310.17,实验值311.2(M+1)$^+$。

[1205] 中间体B-21

[1206] [2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基]硼酸

[1207] 

[1208] 步骤1:2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶

[1209] 使用类似于中间体B-20步骤1中发现的程序,由2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶制备2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶。ESI-MS m/z计算值252.14,实验值253.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.30(d,J=8.5Hz,1H),6.24(d,J=8.4Hz,1H),3.75-3.69(m,2H),3.62(t,J=6.2Hz,2H),2.85(t,J=7.6Hz,2H),2.79(t,J=7.3Hz,2H),2.29-2.17(m,2H),2.11-1.92(m,6H)。

[1210] 步骤2:3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶

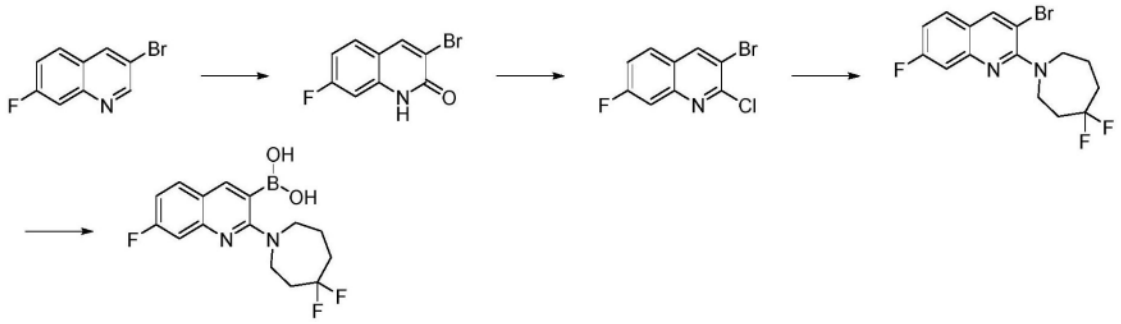
[1211] 使用类似于中间体B-18步骤2中发现的程序,由2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶制备3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶。ESI-MS m/z计算值330.05,实验值331.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.60(s,1H),3.54-3.44(m,4H),2.89-2.79(m,4H),2.45-2.30(m,2H),2.30-2.17(m,2H),2.11(p,J=7.6Hz,2H),1.98-1.88(m,2H)。

[1212] 步骤3:[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基]硼酸

[1213] 使用类似于中间体B-11步骤2中发现的程序,由-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶制备[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基]硼酸。ESI-MS m/z计算值296.15,实验值297.1(M+1)$^+$。

[1214] 中间体B-22

[1215] [2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-3-喹啉基]硼酸

[1216] 

[1217] 步骤1:3-溴-7-氟-1H-喹啉-2-酮

[1218] 将甲基三氧铼(70mg,0.20mmol)添加到过氧化氢(23mL 30%w/v于水中,202.85mmol)于THF(18mL)中的溶液中,并且将混合物搅拌15分钟。添加3-溴-7-氟-喹啉(4.5g,20mmol),并且将混合物在室温下搅拌20小时。将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,冷却到5℃,并且用10%硫代硫酸钠水溶液(150mL)淬灭。将有机层分离,并且将水层用乙酸乙酯(2×150mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)和盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物吸附在硅胶上并通过硅胶色谱法(120g二氧化硅,0-80%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈棕褐色固体的3-溴-7-氟-1H-喹啉-2-酮(4.19g,87%)。ESI-MS m/z计算值240.95,实验值242.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),8.35(dd,J=9.5,2.2Hz,1H),7.91(s,1H),7.83(dd,J=9.0,5.4Hz,1H),7.46(d,J=1.2Hz,1H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-104.95--105.05(m,1F)。

[1219] 步骤2:3-溴-2-氯-7-氟-喹啉

[1220] 使用类似于制备1步骤2中发现的程序,由3-溴-7-氟-1H-喹啉-2-酮制备3-溴-2-氯-7-氟-喹啉。ESI-MS m/z计算值258.92,实验值260.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),7.80-7.75(m,1H),7.66(dd,J=9.7,2.3Hz,1H),7.39(td,J=8.6,2.4Hz,1H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-106.35--106.44(m,1F)。

[1221] 步骤3:3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-喹啉

[1222] 将3-溴-2-氯-7-氟-喹啉(4.14g,15.5mmol)、4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(4.0g,23mmol)、碳酸铯(12.7g,39.0mmol)、碘化铜(300mg,1.58mmol)和N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺(186mg,0.24mL,1.6mmol)于NMP(50mL)中的溶液在105℃下搅拌过夜。冷却到室温后,将反应混合物用水(50mL)稀释,并且使用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机层合并,用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,随后通过反相色谱法(C18,5-95%乙腈/0.1%甲酸)纯化,以得到呈淡黄色油的3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-喹啉(2.3g,37%)。ESI-MS m/z计算值358.03,实验值359.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.23(s,1H),7.57(dd,J=8.8,6.1Hz,1H),7.38(dd,J=10.5,2.4Hz,1H),7.11(td,J=8.6,2.6Hz,1H),3.80-3.68(m,4H),2.55-2.42(m,2H),2.29-2.17(m,2H),2.05-1.98(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-88.99(quin,J=15.0Hz,2F),-109.50--109.60(m,1F)。

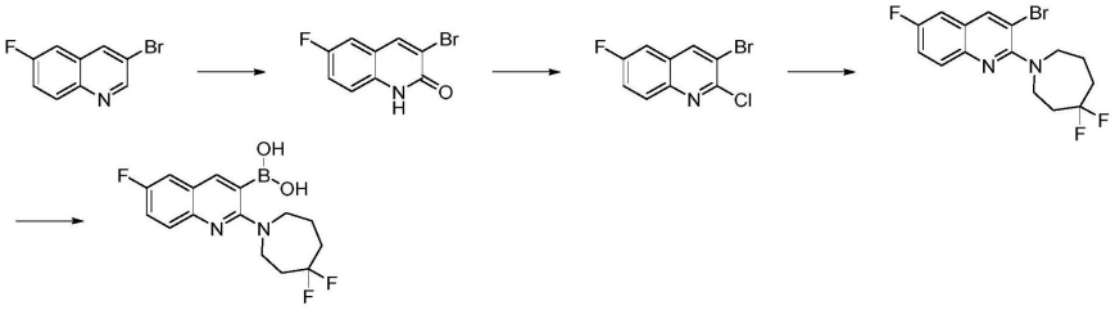
[1223] 步骤4:[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-3-喹啉基]硼酸

[1224] 将3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-喹啉(200mg,0.501mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(385mg,1.52mmol)和乙酸钾(150mg,1.53mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的悬浮液用氮气吹

扫5分钟,然后添加Pd(dppf)Cl_2.DCM(42mg,0.051mmol),并且将混合物用氮气吹扫5分钟。将管密封,并且将混合物在80℃下搅拌20小时。将混合物冷却到室温,通过Celite®过滤,并且将过滤器用乙酸乙酯(20mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩以得到[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-3-喹啉基]硼酸(162mg,100%)。ESI-MS m/z计算值324.11,实验值325.2(M+1)$^+$。

[1225] 中间体B-23

[1226] [2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-3-喹啉基]硼酸

[1227] 

[1228] 步骤1:3-溴-6-氟-1H-喹啉-2-酮

[1229] 使用类似于中间体B-22步骤1中发现的程序,由3-溴-6-氟-喹啉制备3-溴-6-氟-1H-喹啉-2-酮。ESI-MS m/z计算值240.95,实验值242.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.53(dd,J=9.4,5.3Hz,1H),8.26(s,1H),7.89(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.80-7.70(m,1H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-109.88(s,1F)。

[1230] 步骤2:3-溴-2-氯-6-氟-喹啉

[1231] 使用类似于制备1步骤2中发现的程序,由3-溴-6-氟-1H-喹啉-2-酮制备3-溴-2-氯-6-氟-喹啉。ESI-MS m/z计算值258.92,实验值259.9(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.07(dd,J=9.2,5.3Hz,1H),7.89-7.74(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-110.94(s,1F)。

[1232] 步骤3:3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-喹啉

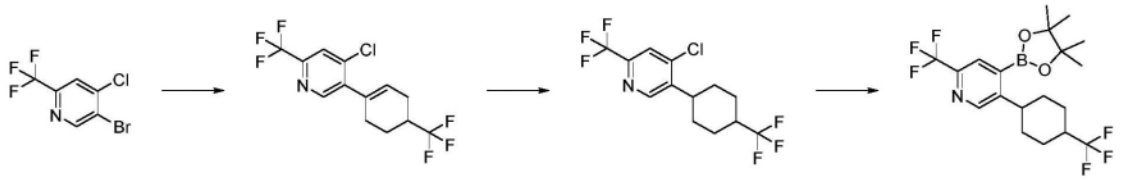
[1233] 使用类似于中间体B-22步骤3中发现的程序,由3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-喹啉和4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐制备3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-喹啉。ESI-MS m/z计算值358.03,实验值359.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),7.75(dd,J=9.3,5.4Hz,1H),7.66-7.49(m,2H),3.71-3.60(m,4H),2.49-2.38(m,2H),2.31-2.13(m,2H),1.98-1.87(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-86.16(s,2F),-116.86(s,1F)。

[1234] 步骤4:[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-3-喹啉基]硼酸

[1235] 使用类似于中间体B-22步骤4中发现的程序,使用4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和1,4-二噁烷作为有机溶剂,由3-溴-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-喹啉制备[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-3-喹啉基]硼酸。ESI-MS m/z计算值324.11,实验值325.1(M+1)$^+$。

[1236] 中间体B-24

[1237] 4-(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)-5-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶

[1238] 

[1239] 步骤1:4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶

[1240] 向小瓶中充装5-溴-4-氯-2-(三氟甲基)吡啶(617mg,2.37mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(654mg,2.37mmol)、Pd(dppf)Cl_2(223mg,0.304mmol)和碳酸钾(1.11g,8.03mmol)。添加1,4-二噁烷(14mL)和水(2mL),并且将混合物脱气5分钟。将小瓶密封,并且将混合物在氮气气氛下在110℃下加热4小时。将混合物冷却到室温,用二氯甲烷(20mL)稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-50%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶(616mg,79%)。ESI-MS m/z计算值329.04,实验值330.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,1H),8.14(s,1H),5.93-5.88(m,1H),2.75-2.59(m,1H),2.58-2.43(m,2H),2.43-2.30(m,1H),2.30-2.18(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.70-1.55(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-66.35,-72.13。

[1241] 步骤2:4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶

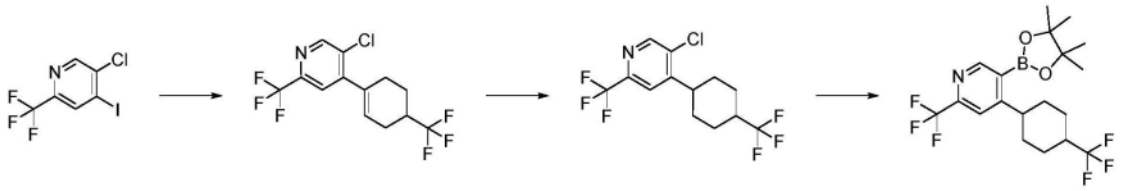
[1242] 将4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶(300mg,0.910mmol)和5%氧化铝载铑(350mg,0.170mmol)于异丙醇(12mL)中的混合物在氢气气氛下搅拌3小时。将混合物过滤,并且将溶剂在减压下去除。通过硅胶色谱法(在15分钟内0-50%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了作为顺式异构体和反式异构体的混合物的4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(178.1mg,59%)。ESI-MS m/z计算值331.06,实验值332.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,0.25H),8.73(s,0.75H),8.10(s,1H),3.15-2.99(m,1H),2.68-2.54(m,0.75H),2.46-2.35(m,0.25H),2.05-1.90(m,2.5H),1.89-1.64(m,5H),1.47(qd,J=12.8,3.4Hz,0.5H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-66.03(主要),-66.34(次要)与-66.35(主要),-72.31(次要)重叠。

[1243] 步骤3:4-(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)-5-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶

[1244] 使用类似于在中间体B-22步骤4中发现的程序,并且1,4-二噁烷作为有机溶剂,由4-氯-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶制备4-(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)-5-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶。分离出的产物是顺式异构体和反式异构体的混合物。ESI-MS m/z计算值423.18,实验值424.153(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,0.25H),8.70(s,0.75H),7.86(s,0.75H)与7.85(s,0.25H)重叠,3.31-3.11(m,1H),2.65-2.54(m,1H),2.07-1.87(m,2H),1.75(m,5H),1.45-1.36(m,1H),1.17(s,12H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-65.92(主要),-66.28(主要次要),-72.34(主要)。

[1245] 中间体B-25

[1246] 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)-4-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(3:1顺式/反式混合物)

[1247] 

[1248] 步骤1:5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶

[1249] 使用类似于中间体B-24步骤1中发现的交叉偶联程序,由4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和5-氯-4-碘-2-(三氟甲基)吡啶制备5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶。ESI-MS m/z计算值329.04,实验值330.1(M+1)$^+$。

[1250] 步骤2:5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(顺式/反式混合物)

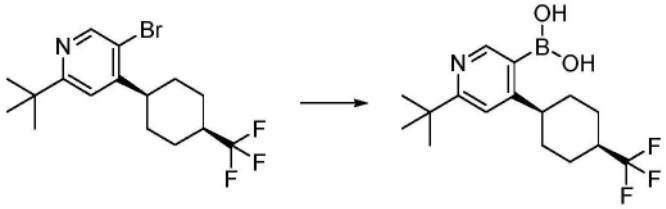
[1251] 使用类似于中间体B-24步骤2中发现的烯烃还原程序,由5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶制备5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(3:1顺式/反式混合物)。ESI-MS m/z计算值331.06,实验值332.0(M+1)$^+$。

[1252] 步骤3:5-(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)-4-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(3:1顺式/反式混合物)

[1253] 使用类似于中间体B-22步骤4中发现的程序,由来自步骤2的5-氯-2-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷制备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)-4-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(3:1顺式/反式混合物)。ESI-MS m/z计算值423.18,实验值424.1(M+1)$^+$。

[1254] 中间体B-26

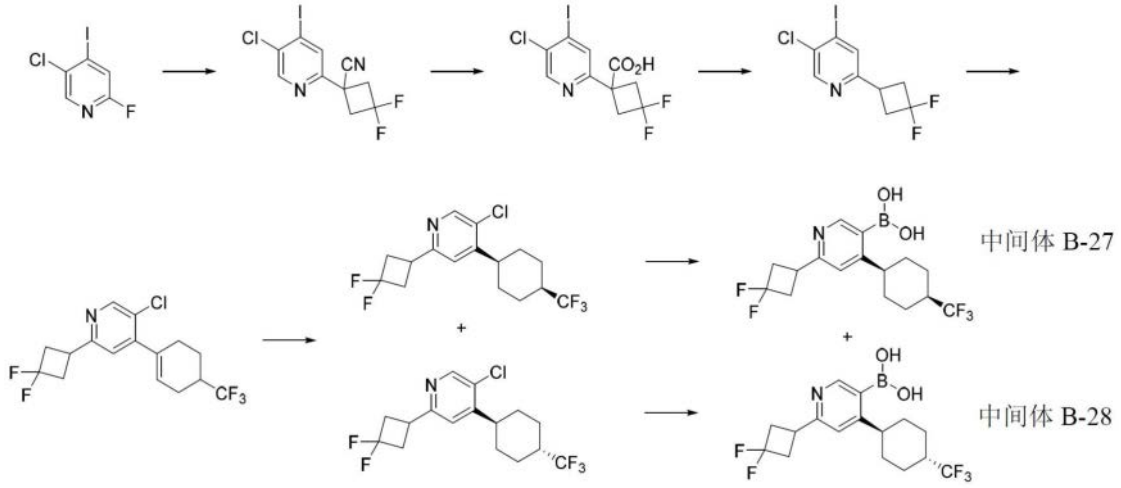
[1255] [6-叔丁基-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]硼酸

[1256] 

[1257] 向小瓶中充装5-溴-2-叔丁基-4-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(顺式/反式异构体的3:1混合物)(140mg,0.384mmol)、双(频哪醇)二硼(151mg,0.595mmol)、乙酸钾(121mg,1.23mmol)和CataCXium A Pd G3(20mg,0.026mmol)。将小瓶密封并用氮气冲洗。然后在氮气气氛下添加N,N-二甲基乙酰胺(1mL),并且将反应液在80℃下搅拌4小时。将反应液冷却到室温,过滤并通过反相HPLC(C18,1-99%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到作为顺式/反式异构体的混合物的[6-叔丁基-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值329.18,实验值330.1(M+1)$^+$。

[1258] 中间体B-27

[1259] 2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(顺式异构体)

[1260] 

[1261] 步骤1:1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲腈的合成

[1262] 在0℃下,向3,3-二氟环丁腈(5.0g,42.7mmol)于甲苯(200mL)中的溶液中添加LiHMDS(50mL 1M于甲苯中,50mmol),并且将混合物搅拌10分钟。添加5-氯-2-氟-4-碘-吡啶(11.37g,42.10mmol)于甲苯(50mL)中的溶液。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应液用饱和氯化铵溶液(200mL)淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(400mL)萃取。将有机萃取物用盐水(150mL)洗涤,然后经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。在二氧化硅上纯化(0-2.9%乙酸乙酯/庚烷),得到呈白色固体的1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)-3,3-二氟-环丁腈(19%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.55(s,1H),8.14(s,1H),3.54-3.42(m,2H),3.36-3.26(m,2H)。

[1263] 步骤2:1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-环丁烷甲酸

[1264] 向溶于乙酸(90mL)中的1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-环丁腈(8.07g,22.3mmol)中添加水(45mL)和硫酸(45mL 95%w/v,844mmol)。将所得混合物在85℃下加热6小时。冷却后,将反应混合物用水(800mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×800mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到棕色胶质1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-环丁烷甲酸(8.26g,97%)。ESI-MS m/z计算值372.92,实验值327.86$(M-CO_2H)^-$。

[1265] 步骤3:5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-碘吡啶

[1266] 将1-(5-氯-4-碘-2-吡啶基)-3,3-二氟-环丁烷甲酸(8.26g,21.3mmol)于甲苯(100mL)中的溶液在100℃下加热过夜。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈奶油色固体的5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-碘吡啶(7g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.50(s,1H),7.68(s,1H),3.41-3.31(m,1H),2.94-2.84(m,4H)。

[1267] 步骤4:5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基)吡啶

[1268] 使用类似于中间体B-24步骤1中发现的程序,由5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-碘-吡啶制备5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基]吡啶。ESI-MS m/z计算值351.08,实验值352.09$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52(s,1H),6.96(s,1H),5.78(s,1H),3.44-3.40(m,1H),2.96-2.84(m,4H),2.49-2.29(m,5H),2.14(d,J=12.8Hz,1H),1.71(qd,J=12.1,5.4Hz,1H)。

[1269] 步骤5:5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-((1S,4S)-4-(三氟甲基)环己基)吡啶(顺式异构体)和5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-((1R,4R)-4-(三氟甲基)环己基)吡啶(反式异构

体)

[1270] 使用类似于中间体B-24步骤2中发现的程序,由5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶制备5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(顺式和反式异构体)。使用硅胶色谱法(在41分钟内0-3.5%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化,得到含有产物的级分,将其合并,并浓缩,得到呈白色固体的5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(顺式异构体,1.12g,19%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.49(s,1H),7.02(s,1H),3.44-3.35(m,1H),3.47-3.30(m,1H),2.95-2.86(m,4H),2.48-2.32(m,1H),2.20-2.03(m,2H),1.80-1.65(m,6H)。ESI-MS m/z计算值353.10,实验值354.16(M+1)$^+$;保留时间:3.23分钟;以及呈白色固体的5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(反式异构体,0.69g,11%)。ESI-MS m/z计算值353.10,实验值354.14(M+1)$^+$;保留时间:3.2分钟。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.50-8.48(m,1H),6.99(s,1H),3.43-3.34(m,1H),3.03-2.83(m,5H),2.18-2.00(m,5H),1.58-1.37(m,4H)。使用以下条件确定顺式和反式产物异构体的保留时间:沃特世公司UPLC,BEH C18柱,2.1x 50mm,2.5μm颗粒,2-95%乙腈/水(0.1% NH_3改性剂),4.6分钟运行,0.8毫升/分钟,40℃。

[1271] 步骤6:2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(顺式异构体)

[1272] 使用类似于在中间体B-22步骤4中发现的程序,使用SPhos Pd G3作为催化剂,由5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(顺式异构体)制备2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(顺式异构体)。产物作为硼酸和频哪醇酯的约1:1混合物分离出来,并且无需进一步纯化即可使用。ESI-MS m/z计算值445.22,实验值446.3(M+1)$^+$;保留时间:3.40分钟(频哪醇酯)以及ESI-MS m/z计算值363.14,实验值364.2(M+1)$^+$;保留时间:2.03分钟(硼酸)。使用以下条件确定保留时间:沃特世公司UPLC,BEH C18柱(2.1x 50mm,2.5μm),2-95%乙腈/水(0.1% NH_3改性剂),4.6分钟运行,0.8毫升/分钟,40℃。

[1273] 中间体B-28

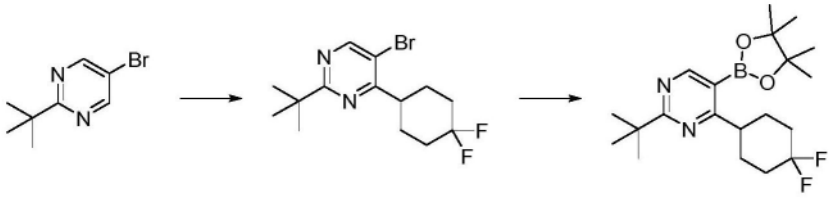
[1274] 2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(反式异构体)

[1275] 使用类似于在中间体B-22步骤4中发现的程序,使用SPhos Pd G3作为催化剂,由5-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(从中间体B-27步骤6中分离出的反式异构体)制备2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-(4-(三氟甲基)环己基)吡啶(反式异构体)。NMR分析显示分离的产物为硼酸和频哪醇酯的约2:3混合物,并且无需进一步纯化即可使用。ESI-MS m/z计算值445.22,实验值364.14(M-频哪醇)$^+$,通过LC/MS仅观察到硼酸。

[1276] 中间体B-29

[1277] 2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-

[1278] 基)嘧啶

[1279] 

[1280] 步骤1:5-溴-2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)嘧啶

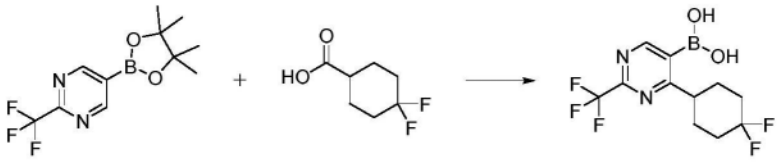
[1281] 将5-溴-2-叔丁基-嘧啶(2.48g,11.0mmol)、4,4-二氟环己烷甲酸(2.762g,16.49mmol)、$AgNO_3$(3.752g,22.08mmol)和过硫酸铵(6.39g,27.4mmol)在烧瓶中合并,然后溶解在乙腈(50mL)和水(50mL)的混合物中,并且在60℃下加热3.5小时。添加另外的4,4-二氟环己烷甲酸(279mg,1.67mmol)、$AgNO_3$(386mg,2.27mmol)和过硫酸铵(657mg,2.82mmol),并继续搅拌1小时。将反应液冷却至室温,并且将乙腈在减压下去除。将混合物在盐水与乙酸乙酯之间分配,并且将各层分离。将有机相用领外的乙酸乙酯(3x)萃取,然后将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(40g,0-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到呈澄清无色油的5-溴-2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)嘧啶(3.44g,85%)。ESI-MS m/z计算值332.07,实验值333.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.84(s,1H),3.28-3.19(m,1H),2.18-2.02(m,2H),1.98-1.79(m,6H),1.33(s,9H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-89.69,-90.31,-99.04,-99.66。

[1282] 步骤2:2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶

[1283] 使用类似于中间体B-1步骤2中发现的程序,由5-溴-2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)嘧啶和2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷制备2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶。ESI-MS m/z计算值380.25,实验值381.27(M+1)$^+$。

[1284] 中间体B-30

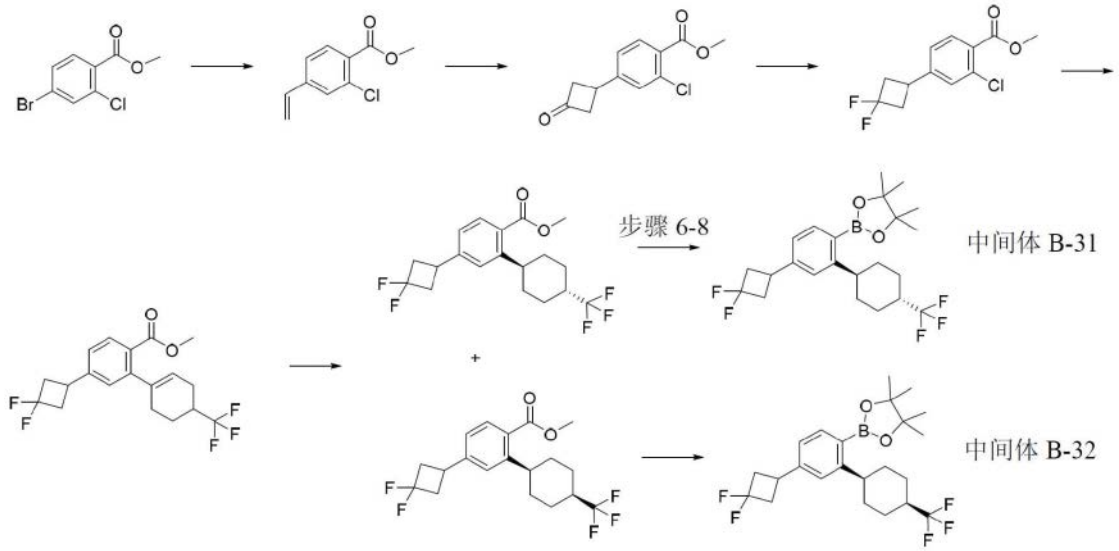
[1285] [4-(4,4-二氟环己基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸

[1286] 

[1287] 使用类似于中间体B-29步骤1中发现的程序,由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)嘧啶和4,4-二氟环己烷甲酸制备[4-(4,4-二氟环己基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]硼酸。ESI-MS m/z计算值310.09,实验值311.1(M+1)$^+$。

[1288] 中间体B-31

[1289] 2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(反式异构体)

[1290] 

[1291] 步骤1:2-氯-4-乙烯基-苯甲酸甲酯

[1292] 将4-溴-2-氯苯甲酸甲酯(2.0g,8.0mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(1.3g,9.7mmol)、碳酸铯(5.25g,16.1mmol)于1,4-二噁烷(40mL)和水(6mL)中的混合物通过氮气鼓泡15分钟进行脱气,然后添加Pd(dppf)Cl_2.DCM(197mg,0.241mmol)。将混合物在100℃下加热,并且在此温度下搅拌19小时。一旦冷却至室温,将反应混合物经Celite®过滤,并且用乙酸乙酯(50mL)冲洗。将滤液用水(100mL)稀释,并且将各层分离。将水层用乙酸乙酯(2×50mL)萃取并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物在真空下吸附在硅胶上,并通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈无色油的2-氯-4-乙烯基-苯甲酸甲酯(1.14g,71%)。ESI-MS m/z计算值196.03,实验值197.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.48(d,J=1.2Hz,1H),7.33(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),6.68(dd,J=17.6,10.9Hz,1H),5.87(d,J=17.6Hz,1H),5.43(d,J=10.9Hz,1H),3.94(s,3H)。

[1293] 步骤2:2-氯-4-(3-氧代环丁基)苯甲酸甲酯

[1294] 在-15℃下氮气下,向N,N-二甲基乙酰胺(1.3g,1.4mL,15mmol)于1,2-二氯乙烷(4mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(4.2g,2.5mL,15mmol)于1,2-二氯乙烷(9mL)中的溶液。然后将混合物在-15℃下搅拌10分钟。然后向单独小瓶中充装2-氯-4-乙烯基-苯甲酸甲酯(940mg,4.78mmol)和1,2-二氯乙烷(9mL),随后在-15℃下在搅拌下逐滴添加2,4,6-三甲基吡啶(920mg,1.0mL,7.6mmol)于1,2-二氯乙烷(3mL)中的溶液。将所得混合物逐滴添加到第一溶液中,并且然后将合并的混合物在80℃下加热65小时。冷却到室温后,将混合物通过添加水(50mL)小心淬灭,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到1.82g棕色油。将粗产物在真空下吸附在硅胶上,并通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈黄色油的2-氯-4-(3-氧代环丁基)苯甲酸甲酯(271mg,22%)(93%纯度)。ESI-MS m/z计算值238.04,实验值239.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.40(d,J=0.9Hz,1H),7.25(br d,J=1.1Hz,1H),3.94(s,3H),3.74-3.66(m,1H),3.61-3.49(m,2H),3.32-3.22(m,2H)。

[1295] 步骤3:2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯甲酸甲酯

[1296] 向2-氯-4-(3-氧代环丁基)苯甲酸甲酯(270mg,1.13mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加Deoxo-Fluor®(2mL 50%w/v于THF中,4.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌40小时,然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)和二氯甲烷(20mL)的搅拌混合物中。将水层用另外的二氯甲烷(2×30mL)萃取。将有机萃取物合并,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将粗产物在真空下吸附在硅胶上,并通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到呈无色油的2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯甲酸甲酯(235mg,78%)。ESI-MS m/z计算值260.04,实验值261.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.84(d,J=8.1Hz,1H),7.33(d,J=0.9Hz,1H),7.19(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),3.94(s,3H),3.41(quin,J=8.3Hz,1H),3.12-2.97(m,2H),2.77-2.61(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-81.94--82.83(m,1F),-98.38--99.29(m,1F)。

[1297] 步骤4:4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]苯甲酸甲酯

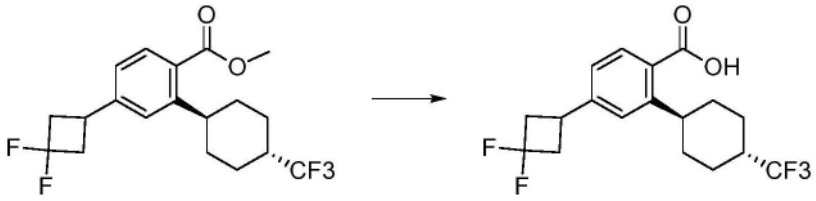
[1298] 使用类似于在中间体B-24步骤1中发现的程序,使用磷酸钾作为碱和XPhos Pd G2催化剂,由2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯甲酸甲酯和4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷制备4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]苯甲酸甲酯。ESI-MS m/z计算值374.13,实验值375.1(M+1)$^+$。

[1299] 步骤5:4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸甲酯(反式异构体)和4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸甲酯(顺式异构体)

[1300] 将4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]苯甲酸甲酯(1.05g,2.53mmol)于乙酸乙酯(42mL)中的溶液与10% Pd/C(湿的,540mg,0.254mmol)在氢气气氛下在室温下搅拌19小时。将反应混合物在Celite®上过滤,并且将垫用乙酸乙酯(100mL)冲洗。将滤液蒸发,以得到非对映异构体比率为78/22的产物。通过硅胶色谱法(0-8%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸甲酯(次要反式异构体)(225mg,20%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83-7.78(m,1H),7.19(s,1H),7.14(d,J=8.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.50-3.35(m,2H),3.03(tdd,J=14.0,9.0,5.1Hz,2H),2.76-2.60(m,2H),2.18-2.11(m,1H),2.11-1.99(m,4H),1.62-1.43(m,4H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-73.73(d,J=8.2Hz,3F),-81.72--82.65(m,1F),-98.51--99.35(m,1F)。ESI-MS m/z计算值376.15,实验值377.2(M+1)$^+$;保留时间:2.43分钟,以及4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸甲酯(主要顺式异构体)(744mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(d,J=8.1Hz,1H),7.20(s,1H),7.14(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.56-3.46(m,1H),3.45-3.36(m,1H),3.04(tdd,J=14.0,9.0,5.1Hz,2H),2.76-2.60(m,2H),2.48-2.33(m,1H),2.20-2.09(m,2H),1.84-1.70(m,6H)。

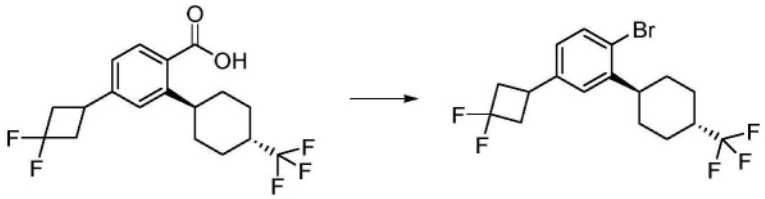
[1301] ^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-66.68(br d,J=12.3Hz,3F),-81.94--82.62(m,1F),-98.59--99.32(m,1F)。ESI-MS m/z计算值376.15,实验值377.2(M+1)$^+$;保留时间:2.41分钟。使用Kinetex Polar C18(50×3.0mm,2.6μm颗粒),5-95%乙腈/0.1%甲酸水溶液,在3分钟内确定反相保留时间。流速=1.2毫升/分钟。

[1302] 步骤6:4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸(反式异构体)

[1303] 

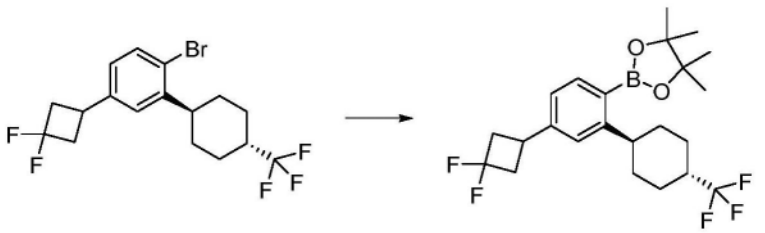
[1304] 使用类似于中间体B-6步骤4中发现的程序,由4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸甲酯(反式异构体)制备4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸(反式异构体)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.93(br s,1H),7.99(d,J=8.1Hz,1H),7.23(s,1H),7.19(d,J=8.2Hz,1H),3.65-3.55(m,1H),3.49-3.38(m,1H),3.05(tdd,J=14.0,9.0,5.1Hz,2H),2.79-2.63(m,2H),2.22-2.00(m,5H),1.63-1.44(m,4H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-73.72(d,J=8.2Hz,3F),-81.89--82.59(m,1F),-98.49--99.28(m,1F)。

[1305] 步骤7:1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯(反式异构体)

[1306] 

[1307] 使用类似于中间体B-12步骤3中发现的程序,由4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸(反式异构体)制备1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯(反式异构体)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.51(d,J=8.2Hz,1H),7.05(d,J=2.3Hz,1H),7.01-6.89(m,1H),3.42-3.23(m,1H),3.10-2.91(m,3H),2.76-2.49(m,2H),2.17-2.04(m,4H),1.61-1.36(m,5H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-73.74,-82.16(d,J=194.1Hz),-99.12(d,J=194.2Hz)。

[1308] 步骤8:2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(反式异构体)

[1309] 

[1310] 使用类似于在中间体B-22步骤4中发现的程序,使用Pd(dppf)Cl_2催化剂和1,4-二噁烷作为溶剂,由1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯(反式异构体)制备2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(反式异构体)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.75(d,J=8.2Hz,1H),7.11-7.04(m,2H),3.43-3.26(m,2H),3.06-2.91(m,2H),2.76-2.57(m,2H),2.16-2.03(m,3H),1.97(s,1H),1.53-1.39(m,5H),1.34(s,12H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-73.70,-81.97(d,J=193.5Hz),-99.39(d,J=192.8Hz)。

[1311] 中间体B-32

[1312] 2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(顺式异构体)

[1313] 步骤1:4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸(顺式异构体)

[1314] 使用类似于中间体B-6步骤4中发现的程序,由4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸甲酯(顺式异构体,来自中间体B-31,步骤5)制备4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸(顺式异构体)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.53-10.26(m,1H),7.97(d,J=8.1Hz,1H),7.25(s,1H),7.19(d,J=8.2Hz,1H),3.72-3.60(m,1H),3.49-3.39(m,1H),3.06(tdd,J=14.0,9.0,5.3Hz,2H),2.79-2.62(m,2H),2.48-2.34(m,1H),2.22-2.09(m,2H),1.87-1.72(m,6H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-66.67(br d,J=12.3Hz,3F),-81.97--82.67(m,1F),-98.45--99.21(m,1F)。ESI-MS m/z计算值362.13,实验值363.0(M+1)$^+$;保留时间:3.42分钟。

[1315] 步骤2:1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯(顺式异构体)

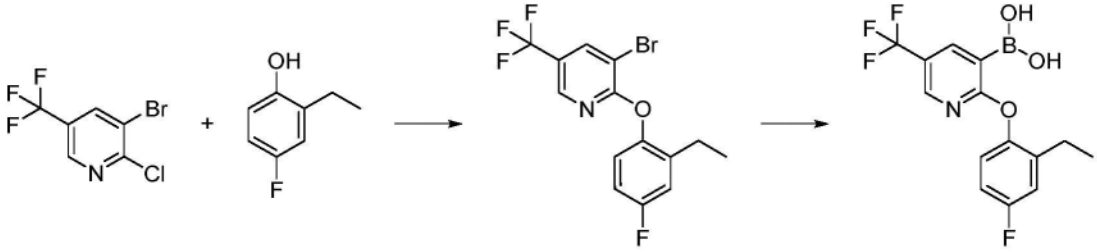
[1316] 使用类似于中间体B-12步骤3中发现的程序,由4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯甲酸(顺式异构体)制备1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯(顺式异构体)。

[1317] 步骤3:2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(顺式异构体)

[1318] 使用类似于在中间体B-22步骤4中发现的程序,由1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯(顺式异构体)制备2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(顺式异构体)。

[1319] 中间体B-33

[1320] [2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1321] 

[1322] 步骤1:3-溴-2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶

[1323] 将3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(750mg,2.88mmol)和2-乙基-4-氟-苯酚(502mg,3.58mmol)于DMSO(6.0mL)中的混合物用碳酸铯(2.35g,7.21mmol)处理,并在100℃下搅拌20分钟。使混合物冷却到室温,并且在二乙基醚与水之间分配。将有机层分离,并且用1N NaOH(2x)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(80g二氧化硅,0-30%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了3-溴-2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.040g,99%)。ESI-MS m/z计算值362.99,实验值364.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(dd,J=2.2,1.1Hz,1H),8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.08-7.00(m,2H),6.96(ddd,J=8.8,7.8,3.1Hz,1H),2.50(q,J=7.5Hz,2H),1.18(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-61.57,-115.62--117.22(m)。

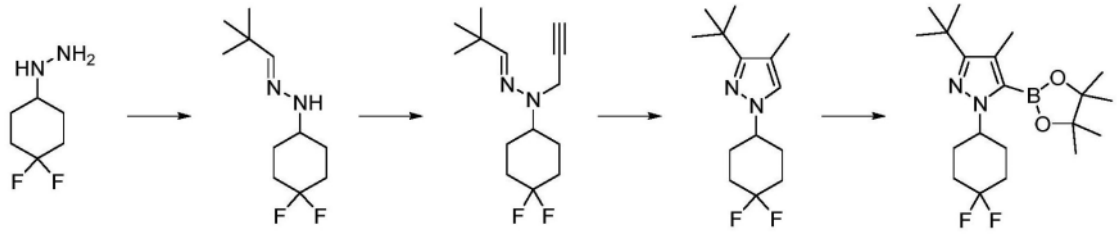
[1324] 步骤2:[2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1325] 在氮气气氛下在-78℃下,向3-溴-2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(210mg,0.577mmol)于二乙基醚(3.5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi的己烷溶液(250μ

L 2.5M,0.63mmol)。将混合物在此温度下搅拌20分钟,然后逐滴添加硼酸三甲酯(100μL,0.881mmol)。使混合物温热至室温并且搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到[2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(185mg,97%)。ESI-MS m/z计算值329.09,实验值330.2(M+1)$^+$。

[1326] 中间体B-34

[1327] 3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑

[1328] 

[1329] 步骤1:N-[(E)-2,2-二甲基亚丙基氨基]-4,4-二氟-环己胺

[1330] 向(4,4-二氟环己基)肼(2HCl)(29.15g,113.7mmol)于甲醇(500mL)中的溶液中添加2,2-二甲基丙醛(9.80g,12.4mL,114mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下去除,并且将残余物用庚烷研磨,以得到N-[(E)-2,2-二甲基亚丙基氨基]-4,4-二氟-环己胺盐酸盐(29.1g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.85(br s,2H),8.40(s,1H),3.49-3.38(m,1H),2.33-2.23(m,4H),2.06-1.94(m,2H),1.91-1.72(m,2H),1.16(s,9H)。

[1331] 步骤2:N-[(E)-2,2-二甲基亚丙基氨基]-4,4-二氟-N-丙-2-炔基-环己胺

[1332] 向N-[(E)-2,2-二甲基亚丙基氨基]-4,4-二氟-环己胺盐酸盐(10.0g,37.3mmol)于DMF(160mL)中的溶液中添加碳酸铯(21.2g,65.1mmol),随后添加炔丙基溴于甲苯中的溶液(7.7mL 80%w/v,52mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物过滤,用二乙基醚(200mL)洗涤,并且将滤液用水(200mL)稀释。收集有机层,并且将水相用另外的二乙基醚(100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(2-10% EtOAc/庚烷)进行纯化得到了N-[(E)-2,2-二甲基亚丙基氨基]-4,4-二氟-N-丙-2-炔基-环己胺(6.1g,60%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.85(s,1H),3.80(d,J=2.3Hz,2H),3.16(q,J=4.4Hz,1H),2.19(t,J=2.5Hz,1H),2.17-2.09(m,2H),1.95-1.72(m,6H),1.07-1.05(m,9H)。ESI-MS m/z计算值256.18,实验值257.15(M+1)$^+$。

[1333] 步骤3:3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑

[1334] 向N-[(E)-2,2-二甲基亚丙基氨基]-4,4-二氟-N-丙-2-炔基-环己胺(1.53g,5.51mmol)于乙腈(30mL)中的溶液中分批添加叔丁醇钾(670mg,5.97mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应液用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(2-10%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑(1.38g,92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.08(s,1H),4.19-4.09(m,1H),2.26-2.14(m,4H),2.12(d,J=0.9Hz,3H),2.04-1.80(m,4H),1.32(s,9H)。ESI-MS m/z计算值256.18,实验值257.15(M+1)$^+$。

[1335] 步骤4:5-溴-3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑

[1336] 向3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑(584mg,2.16mmol)的乙腈溶液

(20mL)中添加NBS(501mg,2.82mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后在真空中浓缩(浴温维持在35℃)。通过硅胶色谱法(2-10%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了5-溴-3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑(690mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.36-4.27(m,1H),2.38-2.17(m,4H),2.09(s,3H),2.00-1.82(m,4H),1.29(s,9H)。ESI-MS m/z计算值334.09,实验值335.1(M+1)$^+$。

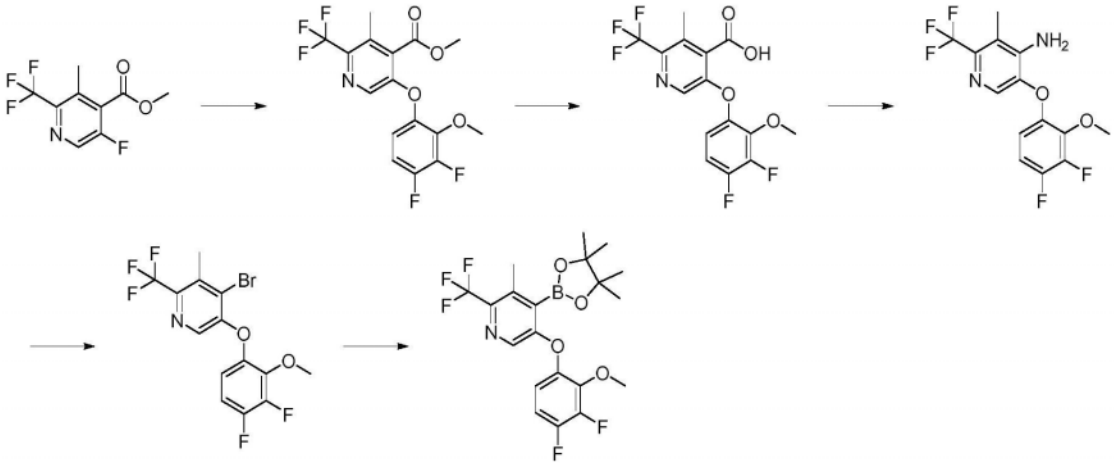
[1337] 步骤5:3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑

[1338] 在-78℃下在氩气下,向5-溴-3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑(7.37g,20.9mmol)于THF(110mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi的己烷溶液(21mL 1.6M,34mmol)。当添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(7.78g,41.8mmol)于THF(15mL)中的溶液时,将混合物在此温度下搅拌30分钟。将混合物在-78℃下搅拌1小时,然后在4小时内温热至室温。添加饱和氯化铵水溶液(100mL),并且将混合物用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将合并的萃取物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(2-10% EtOAc/庚烷)进行纯化得到了3-叔丁基-1-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(4.38g,54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.80-4.71(m,1H),2.35(s,3H),2.35-2.19(m,4H),2.05-1.82(m,4H),1.35(m,21H)。ESI-MS m/z计算值382.26,实验值383.29(M+1)$^+$。

[1339] 中间体B-35

[1340] 5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-4-(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)吡啶

[1341]



[1342] 步骤1:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

[1343] 使用类似于中间体B-1步骤1中发现的程序并且使用甲苯作为溶剂,由5-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯和3,4-二氟-2-甲氧基-苯酚制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯。ESI-MS m/z计算值377.07,实验值378.04(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(s,1H),6.95-6.85(m,2H),3.98(s,3H),3.91(d,J=1.8Hz,3H),2.46(d,J=1.4Hz,3H)。

[1344] 步骤2:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸

[1345] 使用类似于中间体B-6步骤4中发现的程序,由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-

(三氟甲基)吡啶-4-甲酸。ESI-MS m/z计算值363.05,实验值364.01(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(s,1H),7.29-7.22(m,1H),7.12-7.08(m,1H),3.86(d,J=0.9Hz,3H),2.43(d,J=1.8Hz,3H)。未观察到COOH峰。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-62.6(s,3F),-138.9(dq,J=21.3,5.0Hz,1F),-152.0(dd,J=21.5,8.2Hz,1F)。

[1346] 步骤3:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺

[1347] 使用类似于中间体B-6步骤5和6中发现的程序,由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺。ESI-MS m/z计算值334.07,实验值334.97(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.75(s,1H),6.86(td,J=9.4,8.1Hz,1H),6.76(qd,J=4.8,2.2Hz,1H),4.63(s,2H),3.94(d,J=1.8Hz,3H),2.28(d,J=0.7Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-63.4(d,J=19.1Hz,3F),-138.8(dq,J=20.0,4.7Hz,1F),-151.1(dd,J=19.9,7.6Hz,1F)。

[1348] 步骤4:4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶

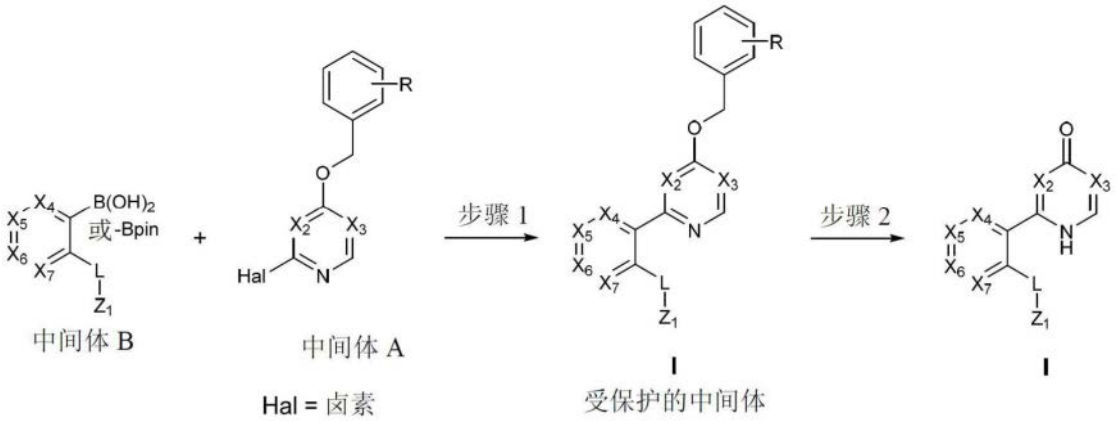
[1349] 使用类似于中间体B-3步骤6中发现的程序,由5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺制备4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值396.97,实验值398.0(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(s,1H),6.96-6.82(m,2H),3.94(d,J=1.8Hz,3H),2.63(d,J=1.3Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-63.9(s,3F),-137.4(qd,J=9.8,4.9Hz,1F),-150.7(dd,J=20.1,7.8Hz,1F)。

[1350] 步骤5:5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-4-(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)吡啶

[1351] 使用类似于中间体B-9步骤7中发现的程序,由4-溴-5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)吡啶制备5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-4-(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)吡啶。ESI-MS m/z计算值445.15,实验值446.18(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83(s,1H),6.87(td,J=9.3,7.9Hz,1H),6.79(qd,J=4.7,2.2Hz,1H),3.92(d,J=1.8Hz,3H),2.53(t,J=1.6Hz,3H),1.37(s,12H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-64.0(d,J=1.3Hz,3F),-138.7(dq,J=20.1,4.7Hz,1F),-151.3(dd,J=20.0,7.8Hz,1F)。

[1352] 实例2

[1353] 中间体-A与中间体-B之间金属介导的交叉偶联方法

[1354] 

[1355] 步骤1:将中间体A(1当量)、中间体B(1-2当量、定制或市售硼酸或硼酯)、钯源(1-

5mol％,例如$PdCl_2$(dppf)或$PdCl_2$(dtbpf)、碱(2-3当量,例如磷酸钾)于有机溶剂(例如,二噁烷、DMSO、甲苯)和水中的混合物用氮气鼓泡脱气,并在惰性气氛下在室温至120℃的范围内的温度下搅拌。将反应混合物过滤并通过硅胶柱色谱法或反相HPLC纯化,以获得受保护的中间体I。在一些情况下,吡啶酮保护基团将在交叉偶联条件下被裂解,直接产生产物I。

[1356] 步骤2:将受保护的中间体I和Pd/C的混合物在氢气气氛下在适当的溶剂(例如甲醇、乙醇或乙酸乙酯)中搅拌。将反应混合物过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱法或反相柱色谱法纯化,以提供期望产物I。

[1357] 可替代地,将受保护的中间体I于适当溶剂(DCM、1,4-二噁烷或甲苯)中的溶液用酸(例如,HCl或TFA)处理,并在室温或60-70℃下搅拌。将混合物中和并通过硅胶柱色谱法或反相柱色谱法纯化,以提供期望产物I。

[1358] 使用上文所描述的铃木交叉偶联条件,使用对应的中间体A和中间体B硼酸/酯合成表4中的以下化合物。

[1359] 表4

[1360]

化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
1	6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	532.11; 533.12	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。
2	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[(1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	512.51; 513.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.46 (m, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
3	3-乙酰基-6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	468.37; 469.15	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.53-2.50 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)。
4	2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-甲基-乙酰胺	497.5; 498.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.59 (qd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 4H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.62 (m, 6H)。
5	2-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酰胺	483.47; 484.6	^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H)与 3.56 (s, 2H)重叠, 3.01 - 2.85 (m, 4H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 1H)与 3.56 (s, 3H)重叠, 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.85 - 1.62 (m, 6H)。
6	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体，非对映异构体 2 在磺酰亚胺处）	503.53; 504.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 - 3.51 (m, 1H), 3.07 - 2.76 (m, 4H), 2.75 - 2.59 (m, 3H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 7H)。
7	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己	503.53; 504.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.43 (s,

[1361]

	基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体，非对映异构体 1 在磺酰亚胺处）		1H), 6.55 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.05 - 2.77 (m, 4H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.51 (m, 6H)。
8	6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	503.44; 504.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H)。
9	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体，差向异构体在磺酰亚胺处的混合物）	503.53; 504.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.03 - 2.79 (m, 4H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 6H)。
10	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[(1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	498.49; 499.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.03 - 2.78 (m, 4H), 2.80 - 2.60 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.52 (m, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
11	2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[(1*s*,4*s*)-4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	512.51; 513.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.28 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.09 - 2.72 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 6H), 1.09 -1.00 (m, 1H), 0.81 - 0.70 (m, 3H)。
12	6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	498.4; 499.04	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88-3.86 (m, 3H), 2.41 (d, *J* = 17.9 Hz, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。
13	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	487.44; 488.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
14	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(甲基亚	487.44; 488.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.44

[1362]

	磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮		(d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
15	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	490.42; 491.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.09 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 9.3, 3.9, 2.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
16	5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	537.51; 538.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (app q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
17	5-(2-氨基-1-甲氧基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	528.55; 529.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (app s, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)与 2.35 - 2.15 (m, 2H)重叠, 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
18	2-[4-叔丁基-2-(4,4-二氟环己基)苯基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	447.51; 448.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.58 (m, 6H), 1.30 (s, 9H)。
19	5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	521.51; 522.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.46 (app q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H)与 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H)重叠, 2.36 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
20	5-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙	512.55; 513.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d,

[1363]

	基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯		*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 8.0, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 3H) –两个重叠信号, 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 2H), 2.25 (s, 3H) 与 2.25 (m, 2H)重叠, 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
21	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	506.42; 507.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。
22	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1*H*-吡啶-4-酮	506.42; 507.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。
23	5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	523.48; 524.77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H)与 7.36 (br s, 1H)重叠, 7.28 (br s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.29 (app d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.31 (app d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
24	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	536.52; 537.75	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 5.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 3.99 (app q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
25	5-(2-氨基-1-羟基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	514.52; 515.74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (br s, 1H), 6.38 (br m, 1H), 5.34 (app br s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (app s,

[1364]

			2H), 3.60 - 3.41 (br m, 2H), 2.37 (s, 3H)与 2.41 - 2.29 (m, 2H)重叠, 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
26	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-1-甲基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	527.56; 528.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.35 (ddd, J = 8.1, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H)与 3.54 (s, 3H)重叠与 3.56 - 3.41 (m, 2H)重叠, 2.26 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
27	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	489.49; 490.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
28	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-7-氟-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	489.49; 490.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.48 (br. s., 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
29	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[b]吡啶-3-基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	461.5; 462.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.39 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
30	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	475.53; 476.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.00 (app t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.74 (app t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H),

[1365]

			1.91 - 1.80 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
31	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	522.5; 523.61	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.53 (ddd, J = 8.2, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (app q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
32	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	473.44; 474.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.27 - 3.06 (m, 2H), 2.51 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.18 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
33	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	482.4; 483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.02 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
34	2-[5-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	473.44; 474.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.81 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (p, J = 5.9 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
35	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-5-草酰胺基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	521.47; 522.785	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.40 (app q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
36	6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	546.42; 547.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[1366]

37	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯	545.5; 546.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 2H)与 CD_2HOD 重叠, 2.43 (s, 3H), 2.36 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
38	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯	554.46; 555.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.13 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.93 (app ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
39	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯	513.53; 514.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)与 2.37 - 2.26 (m, 2H)重叠, 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
40	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3,5-二甲酸二乙酯	522.5; 523.996	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.94 (app d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J* = 8.2, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (app ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
41	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	498.4; 499.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.13 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.90 (app ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.51 - 2.45 (m, 6H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
42	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代	496.43; 497.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 3H), 2.03 (d, *J*

[1367]

	-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯		= 2.2 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
43	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	496.43; 497.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.13 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
44	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	489.44; 490.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H)与 CD_2HOD 重叠, 2.38 - 2.32 (m, 3H)与 2.38 - 2.32 (s, 3H)重叠, 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H)。
45	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	496.43; 497.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1Hz, 3H)。
46	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	482.4; 483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.35 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
47	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	457.47; 458.55	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H)。
48	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	517.37; 518.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。
49	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	466.43; 467.372	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.96 (app d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (app ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (s,

[1368]

			3H), 2.52 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
50	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	496.43; 497.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.13 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.57 - 2.46 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
51	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	482.4; 483.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 - 8.48 (m, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
52	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	455.5; 456.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
53	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	512.43; 513.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.12 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.91 (app ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.47 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
54	6-[5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	435.82; 436.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (br. s., 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 - 6.49 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 2.41 - 2.20 (m, 5H), 2.18 - 1.98 (m, 5H), 1.94 - 1.84 (m, 2H)。
55	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1*H*-嘧啶-4-酮	430.3; 431.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)。
56	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	500.37; 500.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.24 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。
57	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯	430.3;	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

[1369]

	氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-嘧啶-4-酮	431.0	12.72 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H)。
58	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	514.4; 515.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
59	6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	498.4; 499.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.23 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
60	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	484.54; 485.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27 - 3.05 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
61	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	493.5; 494.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.39 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
62	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	531.4; 532.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
63	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	487.46; 488.3	
64	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2,5-二甲基	464.46; 465.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.78 -

[1370]

	-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯		7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
65	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	443.34; 444.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 3H)。
66	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-3-(二甲氨基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	412.48; 413.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.68 (td, *J* = 7.6, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H), 2.52 - 2.34 (m, 2H), 2.18 (td, *J* = 14.4, 13.8, 6.6 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。
67	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-羟基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	457.47; 458.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
68	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	496.43; 497.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.11 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
69	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,5,6-三甲基-1*H*-吡啶-4-酮	457.37; 458.0	^{1}H NMR (500 MHz, 乙腈-d3) δ 7.42 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 10.0, 9.4, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (ddd, *J* = 9.3, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。
70	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-羟基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	489.44; 490.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (s, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H)与 CHD_2OD 重叠, 2.38 (s, 3H), 2.36 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

	71	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-羟基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	466.43; 467.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 5.4, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
	72	2-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	546.42; 547.05	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
	73	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	471.5; 472.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
[1371]	74	5-氰基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	475.44; 476.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
	75	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	455.5; 456.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (br s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
	76	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(二甲氨基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	421.44; 422.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H。
	77	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲	503.46; 504.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (s, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85

[1372]

	基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯		(s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 2H)与 CD2HOD 重叠, 2.36 (s, 3H)与 2.35 - 2.33 (m, 3H) 重叠, 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
78	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	480.46; 481.404	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.94 (app d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 6.0, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
79	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	487.35; 488.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。
80	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	498.4; 499.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 6.67 (ddd, *J* = 9.3, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.16 (dq, *J* = 16.1, 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.55 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
81	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	501.38; 502.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
82	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲腈	468.35; 469.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。
83	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	478.49; 479.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.16 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
84	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯	459.34;	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58

[1373]

	氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	460.4	(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。
85	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	399.43; 400.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 2H)。
86	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	441.47; 442.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.76 (app t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (app t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
87	2-[2-[(3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基-1-哌啶基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	501.49; 502.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (s, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。
88	2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	473.44; 474.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 4H, 被溶剂峰遮蔽), 2.47 (s, 3H), 2.42 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
89	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	515.4; 516.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
90	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	496.43; 497.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.36 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 3.97 (qd, *J* = 7.1, 3.0 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 2.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 0.82 (t,

[1374]

			J = 7.1 Hz, 3H)。
91	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	378.37; 379.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 9.2, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。
92	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	515.4; 516.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
93	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	475.45; 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H)。
94	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	452.45; 453.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.84 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.10 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。
95	2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲氧基-1*H*-吡啶-4-酮	461.77; 462.0	^{1}H NMR (500 MHz, 乙腈-d3) δ 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 10.0, 9.3, 8.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, J = 1.4 Hz, 3H)。
96	2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	512.51; 513.6	
97	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸异丙酯	501.49; 502.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (s, 1H), 4.99 (庚烷, J = 6.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 2H)与 CD_2HOD 重叠, 2.42 (s, 3H), 2.35 (q, J = 2.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.18

[1375]

			(m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。
98	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	431.4; 432.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 6H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 1.96 (dd, *J* = 15.9, 10.1 Hz, 2H), 1.71 (dt, *J* = 11.9, 6.6 Hz, 2H)。
99	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	408.4; 409.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 19.3, 9.8 Hz, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 9.0, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
100	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-(二甲氨基)-1*H*-吡啶-4-酮	407.41; 408.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.27 (s,1H), 3.15 (s, 6H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
101	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸异丙酯	478.49; 479.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (app ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (庚烷, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。
102	2-[2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)嘧啶-5-基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	361.43; 362.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.28 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H)。
103	2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡啶-4-酮	431.74; 432.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (ddd, *J* = 9.5, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)。
104	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-异丙氧基	459.45; 460.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.60 - 4.37 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.16 (t, *J* =

[1376]

	-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮		6.2 Hz, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 6H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。
105	2-(2-苄氧基-3-喹啉基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	342.39; 343.5	
106	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-异丙氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	436.45; 437.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。
107	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	408.4; 409.25	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
108	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	431.4; 432.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 6H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H)。
109	2-[4-(4,4-二氟环己基)-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	373.32; 374.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.00 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 4H), 1.95 - 1.72 (m, 4H)。
110	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(乙氧基甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	436.45; 437.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
111	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	415.4; 416.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.69 - 3.41 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 2H)。
112	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧	392.4; 393.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.80 -

[1377]

	基)-3-喹啉基]-3,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮		7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
113	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	429.31; 430.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H)。
114	2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	445.77; 446.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.02 (ddd, *J* = 9.3, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H)。
115	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-4-酮	364.34; 365.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
116	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	464.46; 465.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.00 (app d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (app ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
117	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	487.46; 488.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.27 (m, 2H) 与 CD_2HOD 重叠, 2.44 (s, 3H), 2.36 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
118	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	473.44; 474.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.25 (br s, 2H)与 CD_2HOD 重叠, 2.51 (s, 3H), 2.38 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

[1378]

119	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(羟甲基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	408.4; 409.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.98 (app d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (app ddd, *J* = 8.2, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (app ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
120	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	473.44; 474.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H)与 CD_2HOD 重叠, 2.45 (s, 3H), 2.39 (app q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
121	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	450.43; 451.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (app ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.02 (app ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
122	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(羟甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	408.4; 409.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.96 (app d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.15 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.02 (app ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.43 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
123	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	450.43; 451.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (app ddd, *J* = 8.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (app ddd, *J* = 9.0, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
124	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(羟甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	431.4; 432.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.14 (br s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (app q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H)。
125	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷	431.4;	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78

[1379]

	-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(羟甲基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	432.5	(s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.42 (app q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H)。
126	2-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	460.33; 461.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。
127	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	412.31; 413.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。
128	6-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1*H*-异吲哚-2-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	441.44; 442.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.38 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.32 (m, 8.4 Hz, 2H)。
129	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	410.34; 411.1	
130	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	396.31; 397.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
131	2,3-二甲基-6-[6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮	418.38; 419.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.99 - 2.73 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 4H), 2.10 (s, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 6H)。
132	6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(羟甲基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	425.49; 426.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (br s, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。

[1380]

133	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	415.4; 416.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 5H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)。
134	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	369.41; 370.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.3, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.33 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H)。
135	6-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	361.43; 362.4	
136	2-[4-叔丁基-2-[(2,2-二氟环丙基)甲氧基]苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	347.4; 348.4	
137	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基 5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	424.36; 425.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
138	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	401.37; 402.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H)。
139	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	387.35; 388.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.54 (m, 2H)。
140	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	378.37; 379.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 9.3, 4.4, 1.9

[1381]

			Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.06 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。
141	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	392.4; 393.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 9.2, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。
142	2,3-二甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]-1*H*-吡啶-4-酮 （顺式/反式混合物）	418.38; 419.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 0.25H), 8.87 (s, 0.75H), 7.93 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 3H), 1.43 - 1.26 (m, 1H)。
143	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	401.37; 402.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H, 被溶剂峰遮蔽), 2.39 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H)。
144	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	383.43; 384.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H)。
146	2-[2-(环丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	255.31; 256.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.94 (d, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 0.56 - 0.46 (m, 2H), 0.36 - 0.26 (m, 2H)。
147	6-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	410.34; 411.3	
148	2-(2-环丙基苯基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	225.29; 226.07	
149	2-[4-(3,3-二氟环丁	425.43;	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

[1382]

	基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	426.3	14.18 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.54 (qt, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 1.91 (dd, *J* = 10.5, 5.7 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* = 10.9 Hz, 6H)。
150	6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,5-二甲基-1*H*-嘧啶-4-酮	410.48; 411.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (br s, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.19 (s, 9H)。
151	2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	409.49; 410.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H)。
152	6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	467.53; 468.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 6.78 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.05 - 6.01 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H)。
153	6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	409.49; 410.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (br. s., 1H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 6.79 - 6.64 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 3.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。
154	2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	395.47; 396.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.78 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。
155	2-[6-叔丁基-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	392.46; 393.3	
156	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	387.35; 388.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.49 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.72

[1383]

			(m, 2H)。
157	2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	373.32; 374.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 4H)。
158	2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	395.47; 396.0	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.22 (s, 9H)。
159	2-[2-二氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	477.33; 478.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.53 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。
160	2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-羟基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-1*H*-吡啶-4-酮	367.41; 368.0	
161	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	518.44; 519.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H。
162	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	504.45; 505.37	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
163	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-嘧啶-4-基-1*H*-吡啶-4-酮	488.41; 489.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.24 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。
164	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-酮	492.4; 493.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.15 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 6H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
165	6-[5-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧	492.4;	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07

[1384]

	基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	493.6	(s, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.1, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.45 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
166	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-4-酮	490.43; 491.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
167	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1*H*-吡啶-4-酮	492.4; 493.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
168	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(4-甲基噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-酮	491.41; 492.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.14 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 9.2, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 2.61 - 2.31 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
169	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-酮	478.37; 479.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 6H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
170	6-[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	474.41; 475.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.51 - 2.46 (m, 3H), 2.10 (s, 3H)。
171	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	492.4; 493.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.15 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
172	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基三唑-4-基)-1*H*-吡啶-4-酮	491.41; 492.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。

[1385]

173	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	492.4; 493.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.14 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 6H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
174	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-2-基-1*H*-吡啶-4-酮	477.38; 478.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
175	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(5-甲基噁唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-酮	491.41; 492.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 2.61 - 2.32 (m, 9H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
176	6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	491.41; 492.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。
177	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)-1*H*-吡啶-4-酮	481.46; 482.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H)。
178	6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	483.44; 484.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H)。
179	6-[2-叔丁基-4-(4,4-二氟环己基)嘧啶-5-基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	443.49; 444.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.46 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。
180	3-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]-1*H*-吡嗪-2-酮	504.41; 505.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.15 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.3, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。

[1386]

181	6-[5-叔丁基-2-(4,4-二氟环己基)-4-甲基-吡唑-3-基]-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1*H*-吡啶-4-酮	445.51; 446.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.44 (s, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.02 - 1.84 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。
182	2-[2-(2-乙基-4-氟-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	464.41; 465.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (td, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 5H), 1.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
183	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-5-(2-氧代-1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	575.48; 576.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
184	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-5-(6-氧代-1*H*-吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	575.48; 576.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 9.2, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
185	6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-2-基-1*H*-吡啶-4-酮	493.38; 494.11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.15 (br, s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。
186	5-[6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]-1*H*-嘧啶-2-酮（顺式异构体）	520.49; 521.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91 - 8.24 (br s, 2H)与 8.64 (s, 1H)重叠, 7.53 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 0H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 5H)。
187	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-氧代-1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体）	519.51; 520.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.61 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 4H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.12 - 2.05

[1387]

			(m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 6H)。
188	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-3-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-甲基-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体）	533.53; 534.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 4H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 6H)。
189	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-2-基-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体）	493.47; 494.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.72 (qd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.11 - 2.92 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.34 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.90 - 1.63 (m, 6H)。
190	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-噁唑-5-基-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体）	493.47; 494.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H)。
191	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(2-氧代-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体）	519.51; 520.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.11 - 2.89 (m, 4H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 6H)。
192	6-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺	530.45; 531.5	
193	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(6-氧代-1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体）	519.51; 520.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 3.74 (pd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.12 - 2.90 (m, 4H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 6H)。
194	6-[6-(3,3-二氟环丁	519.51;	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78

[1388]

	基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-(6-氧代-1*H*-吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-4-酮（顺式异构体）	520.5	(s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.17 - 2.93 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.67 (m, 6H)。
195	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡啶-4-酮	495.7; 496.1	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 9.2, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H)。
196	6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-酮	497.35; 498.07	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H)。
197	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(1-甲基吡唑-3-基)-1*H*-吡啶-4-酮	509.4; 508.1 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.42 (s, 3H)。
198	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6 二甲基-3-四氢吡喃-4-基-1*H*-吡啶-4-酮	527.46; 528.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.2, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 5H), 3.13 (dtd, *J* = 14.4, 12.2, 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.58 (tt, *J* = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 2.45 (td, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H)。
199	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6 二甲基-3-四氢呋喃-3-基-1*H*-吡啶-4-酮	513.43; 512.2 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 17.1, 5.8 Hz, 1H), 7.03 (tdd, *J* = 9.7, 8.3, 3.2 Hz, 1H), 6.85 (ddt, *J* = 9.4, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.89 (td, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, 3H), 3.78 (ddd, *J* = 16.2, 8.6, 7.6 Hz, 1H), 2.97 (h, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.50 (qd, *J* = 11.8, 10.0, 6.6 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (dt, *J* = 17.4, 8.6 Hz, 1H)。
200	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯	514.42; 515.06	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.8

[1389]

	基]-6-甲基-3-吗啉代-1*H*-吡啶-4-酮		Hz, 1H), 7.02 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.3, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.50 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.09 (br. s, 4H), 2.30 (s, 3H)。
201	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1*H*-吡啶-4-酮	497.35; 498.0	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H)。
202	5-环丙基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	490.5; 491.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.16 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.54 (br s, 1H), 0.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.84 - 0.65 (m, 5H)。
203	5-环丙基-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	513.5; 514.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (s, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H, 被水峰遮蔽), 2.48 (s, 3H), 2.35 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.04 - 0.93 (m, 5H), 0.73 - 0.64 (m, 2H)。
204	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6-二甲基-3-吗啉代-1*H*-吡啶-4-酮	528.44;	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.02 (td, *J* = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 9.3, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.51 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.35 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H)。
205	4-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮	495.4; 496.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.13 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (br s, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。
206	4-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮	495.4; 496.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.13 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.0, 5.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H),

[1390]

			2.50 (s, 3H), 2.41 (q, J = 1.4 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。
207	5-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮	495.4; 496.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.13 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.04 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。
208	5-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮	495.4; 496.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.13 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.1, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.04 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。

[1391] 亚砜亚胺对映异构体的分离

[1392] 对于化合物7和化合物6,外消旋OBn前体[4-苄氧基-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-3-吡啶基]-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(顺式环己基异构体)通过手性SFC(ChiralPak IC柱,250×21.2mm,5μm粒度,等度为30分钟内86% CO_2/14%3:1乙腈/甲醇,流速=70毫升/分钟,柱温=40℃)纯化,以提供分离的受OBn保护的亚砜亚胺对映异构体:

[1393] 将峰1(保留时间为18.7分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物7。

[1394] 将峰2(保留时间为30.0分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物6。

[1395] 对于化合物22和化合物21,外消旋OBn前体[4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-吡啶基]-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷通过手性SFC(Lux i-Cellulose-5柱,250×30mm,5μm粒度,等度为13分钟内88% CO_2/12%甲醇(20nM NH_3),流速=100毫升/分钟,柱温=40℃)纯化,以提供分离的受OBn保护的亚砜亚胺对映异构体:

[1396] 将峰1(保留时间为9.7分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物22。

[1397] 将峰2(保留时间为11.1分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物21。

[1398] 对于化合物205和206,外消旋OBn前体4-[4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮通过手性SFC(ChiralPak AS柱,250×21.2mm,5μm粒度,等度为16分钟内77% CO_2/23%甲醇(20nM NH_3),流速=70毫升/分钟,柱温=40℃)纯化,以提供分离的受OBn保护的对映异构体。

[1399] 将峰1(保留时间为2.7分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物205。

[1400] 将峰2(保留时间为11.6分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物206。

[1401] 对于化合物207和208,外消旋OBn前体5-[4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮通过手性SFC(ChiralPak AS柱,250×21.2mm,5μm粒度,等度为8分钟内80% CO_2/20%甲醇(20nM NH_3),流速=70毫升/分钟,柱温=40℃)纯化,以提供分离的受OBn保护的对映异构体。

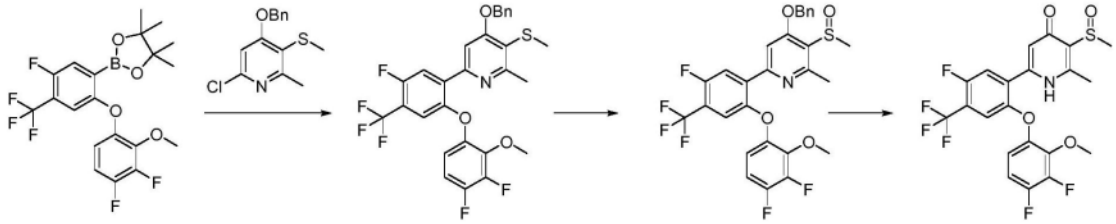
[1402] 将峰1(保留时间为3.7分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物207。

[1403] 将峰2(保留时间为5.7分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物208。

[1404] 实例3

[1405] 化合物209

[1406] 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基亚磺酰基-1H-吡啶-4-酮

[1407] 

[1408] 步骤1:4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶

[1409] 将2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基1-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(961mg,1.07mmol)、4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(150mg,0.536mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(88mg,0.11mmol)和碳酸钾(223mg,1.61mmol)悬浮于1,4-二噁烷(3.0mL)和水(750μL)中,并且氮气鼓泡通过混合物,持续5分钟。将混合物在90℃下加热1小时,然后冷却到室温,倒在水(20mL)之上,并且用TBME(20mL)稀释。将有机层分离,并且将水层用TBME(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(80g二氧化硅,0-30%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈黄色油的4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(200mg,66%)。ESI-MS m/z计算值565.12,实验值566.7$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90(d,J=11.1Hz,1H),7.50(s,1H),7.38-7.34(m,2H),7.31-7.25(m,3H),7.00(d,J=5.8Hz,1H),6.86-6.79(m,1H),6.61-6.55(m,1H),5.21(s,2H),3.83(d,J=1.8Hz,3H),2.77(s,3H),2.38(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-61.39,-120.58,-139.43,-151.11ppm。

[1410] 步骤2:4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基亚磺酰基-吡啶

[1411] 将4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(47.5mg,0.0840mmol)的二氯甲烷溶液(5mL)冷却到-40℃,然后用mCPBA(31.8mg 60%w/w,0.111mmol)处理。将混合物搅拌20分钟,然后用碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基亚磺酰基-吡啶(46.2mg,95%)。ESI-MS m/z计算值581.11,实验值582.3$(M+1)^+$。

[1412] 步骤3:6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基亚磺酰基-1H-吡啶-4-酮,化合物209

[1413] 将4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基亚磺酰基-吡啶(46.2mg,0.0795mmol)于甲醇(3mL)中的溶液与10% Pd/C(17mg,0.016mmol)一起在氢气气氛下搅拌1小时。通过反相HPLC(C18,乙腈/0.1%氢氧化铵

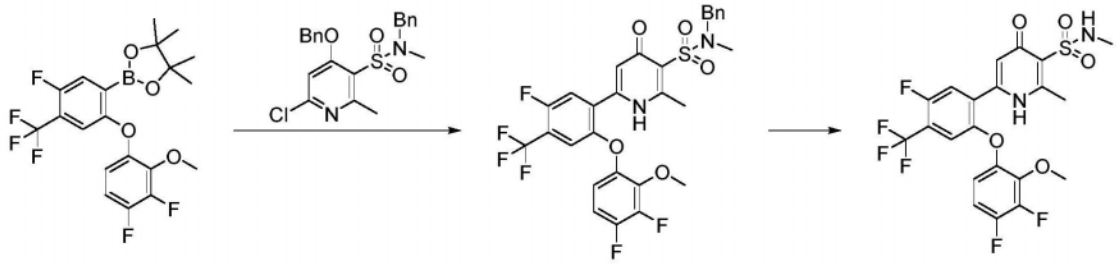
梯度)进行纯化得到了6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基亚磺酰基-1H-吡啶-4-酮(13mg,33%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.92(s,1H),7.93(d,J=10.8Hz,1H),7.26(d,J=5.8Hz,1H),7.20(td,J=9.8,8.5Hz,1H),6.99(ddd,J=9.4,5.0,2.2Hz,1H),6.50(s,1H),3.82(d,J=1.2Hz,3H),2.92(s,3H),2.61(s,3H)。ESI-MS m/z计算值491.06,实验值492.2(M+1)$^{+}$。

[1414] 化合物210

[1415] 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基-4-氧代

[1416] -1,4-二氢吡啶-3-磺酰胺

[1417] 步骤1:N-苄基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-羟基-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺

[1418] 

[1419] 将2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基1-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(150mg,0.231mmol)、N-苄基-4-苄氧基-6-氯-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺(50mg,0.12mmol)和碳酸钾(42mg,0.30mmol)于1,4-二噁烷(1.5mL)和水(0.3mL)中的混合物通过在氩气中鼓泡5分钟来脱气。添加XPhos Pd G3(10mg,0.012mmol),并且将反应混合物在100℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,并且在水与乙酸乙酯之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈白色固体的N-苄基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-羟基-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺(30mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.68(d,J=10.1Hz,1H),7.35-7.29(m,4H),7.26-7.21(m,2H),7.00(q,J=9.2Hz,1H),6.85(qd,J=4.7,2.3Hz,1H),6.55(s,1H),4.41(s,2H),3.85(d,J=1.8Hz,3H),2.73(s,3H),2.72(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-63.1(d,J=12.9Hz,3F),-122.1(s,1F),-141.2--141.2(m,1F),-153.5(dd,J=19.2,7.6Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值612.12,实验值613.05(M+1)$^{+}$。

[1420] 步骤2:6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-羟基-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺,化合物210

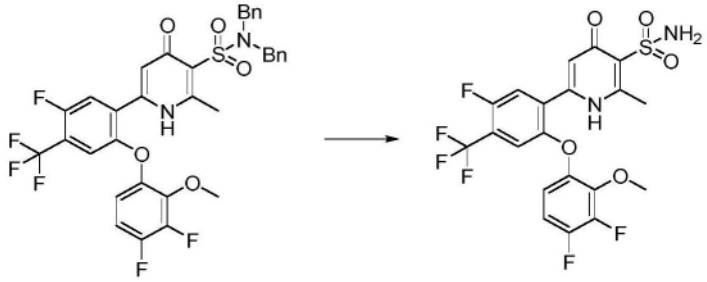
[1421] 将N-苄基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-羟基-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺(20mg,0.032mmol)于硫酸(0.2mL,3.8mmol)中的溶液在室温下搅拌1小时,并且然后添加水。将混合物用乙酸乙酯(2x)萃取,并且将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(C18,30-80%乙腈/水,各自含0.1%甲酸)进行纯化得到了呈白色固体的6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-羟基-N,2-二甲基-吡啶-3-磺酰胺(10mg,60%)。ESI-MS m/z计算值522.07,实验值522.98(M+1)$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.68(d,J=10.1Hz,1H),7.21(d,J=

5.5Hz,1H),7.02-6.95(m,1H),6.84(qd,J＝4.7,2.3Hz,1H),6.61(s,1H),3.84(d,J＝1.8Hz,3H),2.71(s,3H),2.50(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-63.2(d,J＝13.3Hz,3F),-122.1(d,J＝4.2Hz,1F),-141.3(s,1F),-153.6(dd,J＝19.1,7.4Hz,1F)。

[1422] 化合物211

[1423] 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-4-氧代-1H-

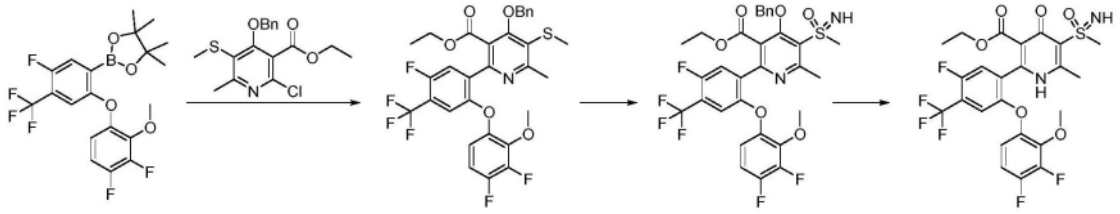
[1424] 吡啶-3-磺酰胺

[1425] 

[1426] 使用类似于在化合物210中发现的程序制备6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-磺酰胺。使用N,N-二苄基-4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-磺酰胺(中间体A-38)进行步骤1。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.68(d,J＝10.1Hz,1H),7.13(d,J＝5.5Hz,1H),7.05-6.98(m,1H),6.88(qd,J＝4.7,2.4Hz,1H),6.67(s,1H),3.82(d,J＝1.8Hz,3H),2.73(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-63.2(d,J＝13.3Hz,3F),-122.4(s,1F),-140.9(d,J＝12.3Hz,1F),-153.4(dd,J＝19.1,7.4Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值508.05,实验值509.07$(M+1)^+$。

[1427] 化合物212

[1428] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

[1429] 

[1430] 步骤1:4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-甲基硫烷基-吡啶-3-甲酸乙酯

[1431] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,由2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基1-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-甲基硫烷基-吡啶-3-甲酸乙酯制备4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-甲基硫烷基-吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值637.14,实验值638.4$(M+1)^+$。

[1432] 步骤2:4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-吡啶-3-甲酸乙酯

[1433] 使用类似于在中间体A-24中发现的交叉偶联程序,由4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-甲基硫烷基-吡啶-3-甲酸乙酯制

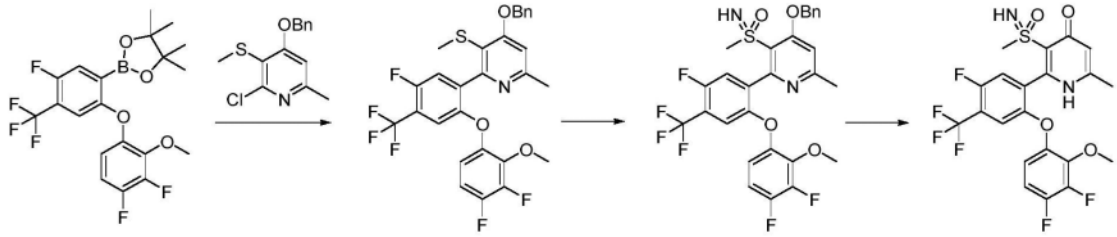
备4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值668.14,实验值669.0(M+1)$^+$。

[1434] 步骤3:2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯,化合物212。

[1435] 使用类似于在化合物209步骤3中发现的脱苄基程序制备2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-5-(甲基亚磺酰亚胺基)-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.66(d,J=10.2Hz,1H),7.29-7.12(m,2H),6.88(ddd,J=9.3,5.1,2.2Hz,1H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.82(d,J=1.1Hz,3H),3.38(s,8H),2.61(s,3H),0.93(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值578.10,实验值579.3(M+1)$^+$。

[1436] 化合物213

[1437] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1H-吡啶-4-酮

[1438] 

[1439] 步骤1:4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶

[1440] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,由2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基1-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶制备4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶。ESI-MS m/z计算值565.12,实验值566.7(M+1)$^+$。

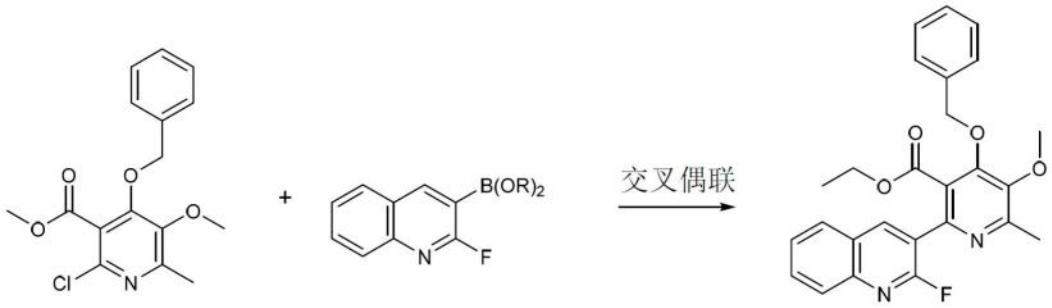
[1441] 步骤2:2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1H-吡啶-4-酮,化合物213。

[1442] 使用类似于在中间体A-24中发现的交叉偶联程序,由4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶制备[4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-吡啶基]-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷。ESI-MS m/z计算值596.54,实验值597.7(M+1)$^+$。

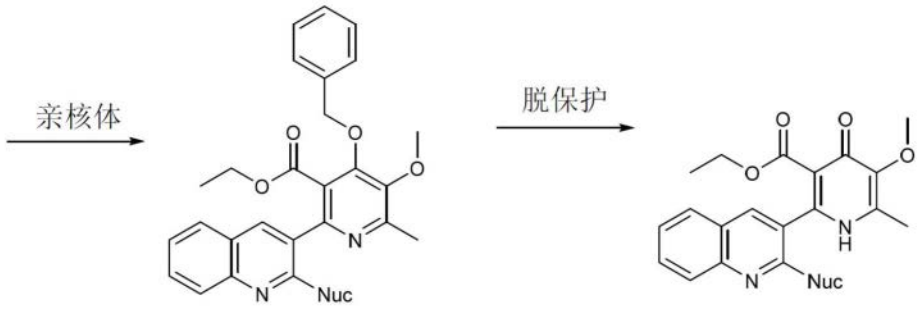
[1443] 使用类似于在化合物209步骤3中发现的程序,使用乙酸乙酯作为溶剂,将受苄基保护的中间体脱保护,以得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3-(甲基亚磺酰亚胺基)-1H-吡啶-4-酮(化合物213)。ESI-MS m/z计算值506.07,实验值507.6(M+1)$^+$;505.5(M-1)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.61-7.57(m,1H),7.08-6.89(m,3H),6.45-6.44(m,1H),3.90-3.87(m,3H),3.30-3.26(m,3H),2.35-2.33(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-60.07,-123.44,-140.32,-152.55。

[1444] 实例4

[1445] 一般方案A

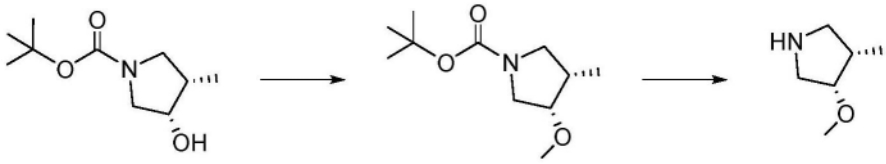


[1446]



[1447] 胺亲核体的制备

[1448] 胺1:(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷

[1449] 

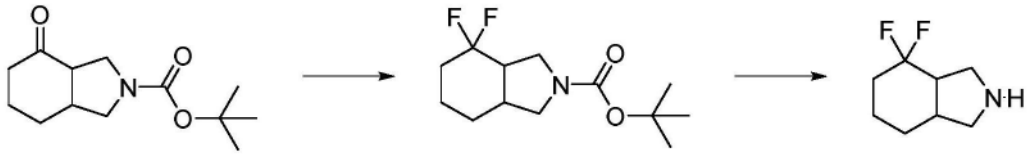
[1450] 步骤1:(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1451] 向在冰浴上冷却的(3S,4S)-3-羟基-4-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0g,15mmol)于THF(6mL)中的溶液中添加氢化钠(720mg,60%分散于矿物油中,30.0mmol),并且将混合物搅拌20分钟,随后添加碘甲烷(1.8mL,29mmol)。使温度升高至室温,并且将混合物搅拌另外30分钟。将反应混合物在乙酸乙酯(10mL)与水(10mL)之间分配。将水层进一步用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。使用硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/石油醚)进行纯化得到了(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.3g,72%)。ESI-MS m/z计算值215.15,实验值216.4(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.67(td,J=4.5,2.2Hz,1H),3.49(td,J=10.3,9.8,4.8Hz,2H),3.34(s,4H),3.02(t,J=9.9Hz,1H),2.39-2.11(m,1H),1.40(s,9H),1.05(d,J=6.9Hz,3H)。

[1452] 步骤2:(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷

[1453] 向(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0g,13.9mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加氯化氢(10.4mL 4M,42mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将溶液在真空中浓缩,以得到(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷盐酸盐水合物(2.1g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.78(ddd,J=4.9,3.9,1.2Hz,1H),3.59-3.38(m,2H),3.36(s,4H),3.01(tt,J=11.2,7.1Hz,1H),2.36(dtd,J=11.5,7.1,4.3Hz,1H),1.11(d,J=6.8Hz,3H)。

[1454] 胺2:7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氢异吲哚

[1455] 

[1456] 步骤1:7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

[1457] 将7-氧代-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.25mmol)于DCE(4.0mL)中的溶液缓慢添加到Deoxo-Fluor®(411mg,1.86mmol)于DCE(4.0mL)中的溶液中,并且将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却到0℃,并且缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液。在搅拌20分钟后,将反应液用DCM(3x)萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(24g二氧化硅,0-100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯。ESI-MS m/z计算值261.15,实验值261.962 $(M+1)^+$。

[1458] 步骤2:7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氢异吲哚

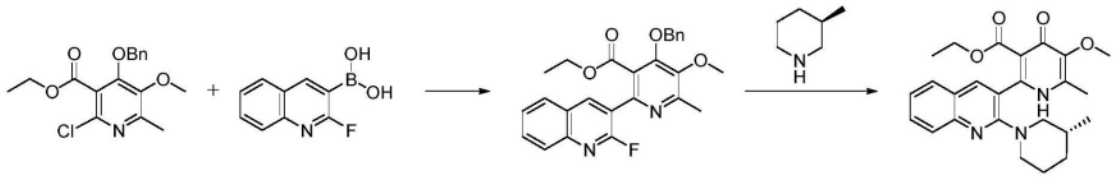
[1459] 将7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1H-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(1.25g,3.83mmol)在室温下溶解在HCl于二噁烷(10mL,4M,40mmol)中的溶液中,并搅拌64小时。将反应液浓缩以得到呈黄色固体的7,7-二氟-1,2,3,3a,4,5,6,7a-八氢异吲哚盐酸盐(1.08g,100%)。^{1}H NMR(301MHz,$CDCl_3$)δ9.92(br s,2H),3.50-3.05(m,4H),2.83-2.64(m,2H),1.96-1.85(m,2H),1.81-1.63(m,4H).^{19}F NMR(283MHz,$CDCl_3$)δ-90.8--91.9(m,1F),-96.4--97.3(m,1F)。

[1460] 化合物214

[1461] 5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1H-吡啶-3-

[1462] 甲酸乙酯

[1463] 步骤1:4-苄氧基-2-(2-氟-3-喹啉基)-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[1464] 

[1465] 用氮气鼓泡将4-苄氧基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(300mg,0.893mmol)、(2-氟-3-喹啉基)硼酸(255mg,1.34mmol)、磷酸钾(475mg,2.24mmol)、SPhos Pd G3(141mg,0.181mmol)于1,4-二噁烷(4.5mL)和水(1.5mL)中的混合物脱气,持续1分钟。将混合物在密封小瓶中在氮气下在70℃下加热18小时。将反应混合物用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释,并且将各层分离。将水层用另外的乙酸乙酯(2x)萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用硅胶色谱法(0-25%己烷/乙酸乙酯)进行纯化得到了4-苄氧基-2-(2-氟-3-喹啉基)-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(111.0mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49-8.42(m,1H),8.02(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),7.94-7.88(m,1H),7.86-7.79(m,1H),7.64(ddd,J=8.2,6.9,1.3Hz,1H),7.47-7.41(m,2H),7.39-7.29(m,3H),5.30(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.95(s,3H),2.58(s,3H),0.87(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值446.16,实验值447.0 $(M+1)^+$。

[1466] 步骤2:5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-

1H-吡啶-3-甲酸乙酯,化合物214。

[1467] 将4-苄氧基-2-(2-氟-3-喹啉基)-5-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(20mg,0.043mmol)、(3R)-3-甲基哌啶(4.2mg,0.043mmol)、碳酸铯(23mg,0.071mmol)和NMP(0.5mL)在80℃下搅拌1小时。将混合物过滤并通过反相色谱法(C18,在15分钟内10-70%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到受苄基保护的中间体。在氢气气氛下,将受苄基保护的中间体在含有10% Pd/C(5mg)的甲醇(2mL)中搅拌2小时,然后过滤并通过反相色谱法(C18,在15分钟内10-60%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3R)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(214,12.8mg,68%)。ESI-MS m/z计算值435.22,实验值436.0(M+1)$^+$。

[1468] 使用类似于针对化合物214步骤2所描述的条件,使用可商购获得的胺、上文所描述的胺或酚作为亲核体,合成以下化合物。

[1469]

化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$
215	2-[2-(8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	475.58; 476.4
216	2-[2-(7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	461.55; 462.3
217	2-[2-(3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	447.53; 448.3
218	2-[2-(4-氟-4-甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	453.51; 454.3
219	2-[2-[(3*S*,5*R*)-3,5-二甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	449.54; 450.3
220	2-[2-(4-异丙基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	463.57; 464.4
221	5-甲氧基-6-甲基-2-[2-[(3*S*)-3-甲基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	435.52; 436.3
222	5-甲氧基-6-甲基-2-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	435.52; 436.3
223	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	496.46; 497.3

[1470]

224	5-甲氧基-2-[2-[(3*R*)-3-甲氧基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	451.51; 452.2
225	2-[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	482.89; 483.2
226	2-[2-(3,3-二氟-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	457.47; 458.3
227	5-甲氧基-6-甲基-2-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚-4-基)-3-喹啉基]-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	437.49; 438.3
228	2-[2-[(3a*S*,6a*S*)-2,3,3a,4,6,6a-六氢呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	449.5; 450.3
229	5-甲氧基-2-[2-(4-甲氧基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	451.51; 452.3
230	2-[2-(6-氮杂螺[3.5]壬-6-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	461.55; 462.3
231	5-甲氧基-2-[2-[(3*S*)-3-甲氧基-1-哌啶基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	451.51; 452.3
232	5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	489.49; 490.3
233	2-[2-(氮杂环庚-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	435.52; 436.3
234	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	503.46; 504.7
235	2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-5,5-二氟-1,3,3a,4,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	483.51; 484.3
236	2-[2-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	455.45; 456.3
237	2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯-2-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	447.53; 448.3
238	2-[2-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	435.52; 436
239	2-[2-[(3*S*,4*R*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	435.52; 436.3
240	5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	475.46; 476.3
241	5-甲氧基-2-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	505.49; 506.3

[1471]

242	2-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	443.44; 444.3
243	5-甲氧基-2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	451.51; 452.3
244	5-甲氧基-2-[2-[(3*S*)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	437.49; 438.3
245	2-[2-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	447.53; 448.3
246	2-[2-(4,4-二甲基-1-哌啶基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	449.54; 450.3
247	2-[2-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢异吲哚-2-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	461.55; 462.4
248	2-[2-(7,7-二氟-3,3a,4,5,6,7a-六氢-1*H*-异吲哚-2-基)-3-喹啉基]-5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	497.53; 498.3
249	5-甲氧基-6-甲基-2-(2-吗啉代-3-喹啉基)-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	423.46; 424.3
250	5-甲氧基-6-甲基-4-氧代-2-[2-(1-哌啶基)-3-喹啉基]-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	421.49; 422.3
251	5-甲氧基-[2-[4,4-二氟-1-哌啶基]-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	457.47; 458.2

[1472] 实例5

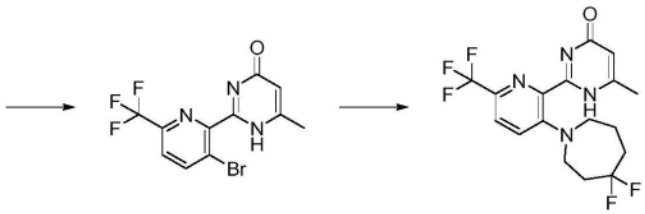
[1473] 化合物252

[1474] 2-[3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-1H-嘧啶-6-

[1475] 酮

[1476] 步骤1:3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[1477]



[1478] 将3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(100mg,0.352mmol)和氨于甲醇(5mL 7M,35mmol)中的混合物在密封管中在60℃下搅拌18小时。将反应液在减压下浓缩,以得到呈白色固体的3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(91mg,96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.47(d,J=8.7Hz,1H),8.13(br s,1H),7.96-7.88(m,2H)。ESI-MS m/z计算值267.95,实验值269.0(M+1)$^{+}$。

[1479] 步骤2:3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈

[1480] 向3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(91mg,0.34mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加吡啶(0.13mL,1.6mmol),然后将混合物冷却到0℃。添加三氟乙酸酐(195mg,0.928mmol),并且将反应液在0℃下搅拌1小时。将混合物用水淬灭,并且用二氯甲烷稀释。将水相用另外的二氯甲烷(2×10mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用5%柠檬酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(84mg,94%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.72(d,J=8.9Hz,1H),8.21(d,J=8.7Hz,1H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6):-66.57(s,3F)。

[1481] 步骤3:3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲脒

[1482] 向3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(84mg,0.32mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中添加甲醇钠(19mg,0.35mmol),并且将混合物在室温下搅拌18小时。添加氯化铵(19mg,0.36mmol),并且将反应液在80℃下搅拌5小时。将反应液在减压下浓缩,以得到呈白色固体的3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲脒(95mg,65%)。ESI-MS m/z计算值266.96,实验值268.0$(M+1)^+$。

[1483] 步骤4:2-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-1H-嘧啶-6-酮

[1484] 向3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲脒(50mg,0.099mmol)和3-氧代丁酸乙酯(36mg,35μL,0.28mmol)于乙醇(1mL)和水(0.1mL)中的溶液中添加NaOH(8mg,0.2mmol),并且将反应液在室温下搅拌18小时。将混合物用水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)稀释。将混合物用5%柠檬酸水溶液(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈白色固体的2-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-1H-嘧啶-6-酮(10mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.9(br s,1H),8.61(d,J=9.1Hz,1H),8.05(d,J=9.6Hz,1H),6.37(br s,1H),2.28(s,3H)。ESI-MS m/z计算值332.97,实验值334.0$(M+1)^+$。

[1485] 步骤5:2-[3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-1H-嘧啶-6-酮,化合物252。

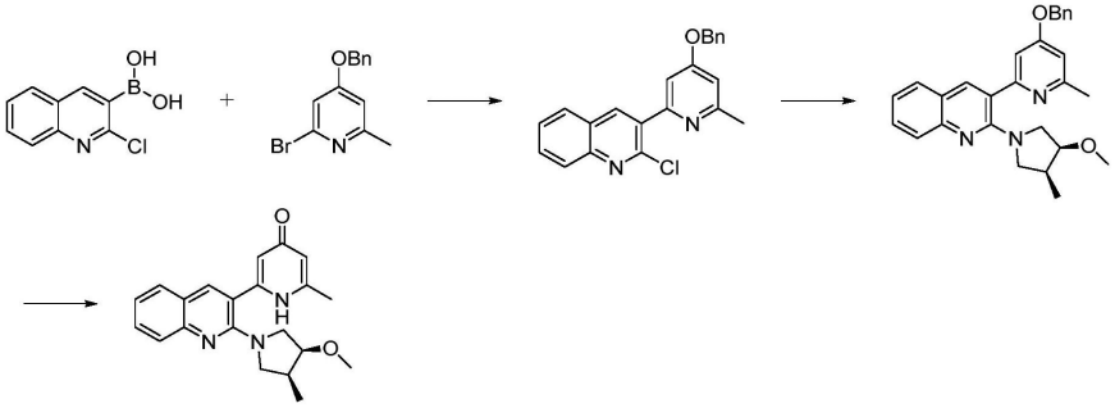
[1486] 将2-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-1H-嘧啶-6-酮(30mg,0.085mmol)、4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(20mg,0.12mmol)、碳酸铯(64mg,0.20mmol)于甲苯(3mL)中的溶液用氮气鼓泡5分钟,然后添加rac-BINAP(9mg,0.015mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(10mg,0.011mmol)。将混合物用氮气鼓泡另外5分钟,然后在100℃下搅拌18小时。通过硅胶柱色谱法(0-50%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈浅黄色固体的2-[3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-1H-嘧啶-6-酮(252,7.83mg,23%)。ESI-MS m/z计算值388.13,实验值389.2$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.43(br.s.,1H),7.56(d,J=8.8Hz,1H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),6.21(s,1H),3.49-3.40(m,2H),3.35-3.27(m,2H),2.33-2.17(m,5H),2.14-2.00(m,2H),1.95-1.83(m,2H)。

[1487] 化合物253

[1488] 2-[2-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1H-吡啶

[1489] -4-酮

[1490] 步骤1:3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-喹啉

[1491] 

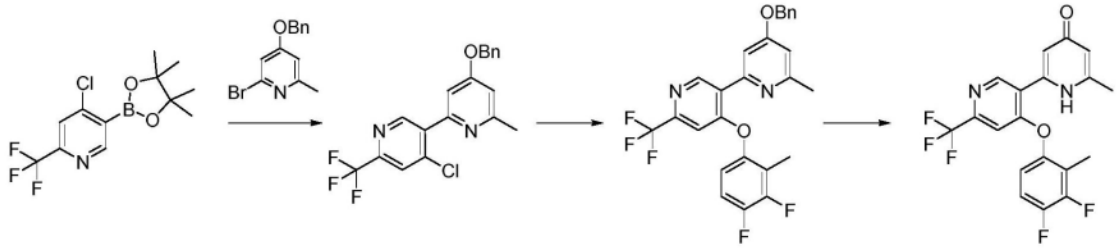
[1492] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序和$Pd(PPh_3)_4$作为催化剂,由(2-氯-3-喹啉基)硼酸和4-苄氧基-2-溴-6-甲基-吡啶制备3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-喹啉。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(d,J=0.8Hz,1H),8.13(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),8.02(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),7.87(ddd,J=8.5,6.9,1.5Hz,1H),7.71(ddd,J=8.2,6.9,1.2Hz,1H),7.52-7.46(m,2H),7.46-7.37(m,2H),7.41-7.32(m,1H),7.25(d,J=2.3Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),5.26(s,2H),2.51(s,3H)。ESI-MS m/z计算值360.10,实验值361.2(M+1)$^+$。

[1493] 步骤2:2-[2-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物253。

[1494] 将3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-喹啉(15mg,0.042mmol)、碳酸铯(30mg,0.092mmol)、(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷盐酸盐(10mg,0.066mmol)和XPhos Pd G3(4mg,0.005mmol)于甲苯(400μL)中的混合物用氮气鼓泡5分钟。将混合物密封并在90℃下搅拌4小时。过滤并通过反相HPLC(C18,1-99%乙腈/5mM HCl)进行纯化,得到了受苄基保护的中间体3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]喹啉(15.7mg,86%)。ESI-MS m/z计算值439.23,实验值440.3(M+1)$^+$。将中间体溶解在乙酸乙酯(2mL)/乙醇(0.2mL)/TEA(5μL)中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C(10mg,0.009mmol)一起搅拌30分钟。过滤并通过反相HPLC(C18,1-99%乙腈/5mM HCl)进行纯化,得到了2-[2-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-甲基-吡咯烷-1-基]-3-喹啉基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(253,9.5mg,64%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,1H),8.06(s,1H),7.91(d,J=7.9Hz,1H),7.81(t,J=7.8Hz,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.34(s,1H),7.24(d,J=2.3Hz,1H),3.84-3.23(m,4H,被水峰遮蔽),3.41(s,1H),3.23(s,3H),2.65(s,3H),2.37(s,1H),1.00(d,J=6.7Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值349.18,实验值350.3(M+1)$^+$。

[1495] 化合物254

[1496] 2-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1497] 

[1498] 步骤1:4-苄氧基-2-[4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-吡啶

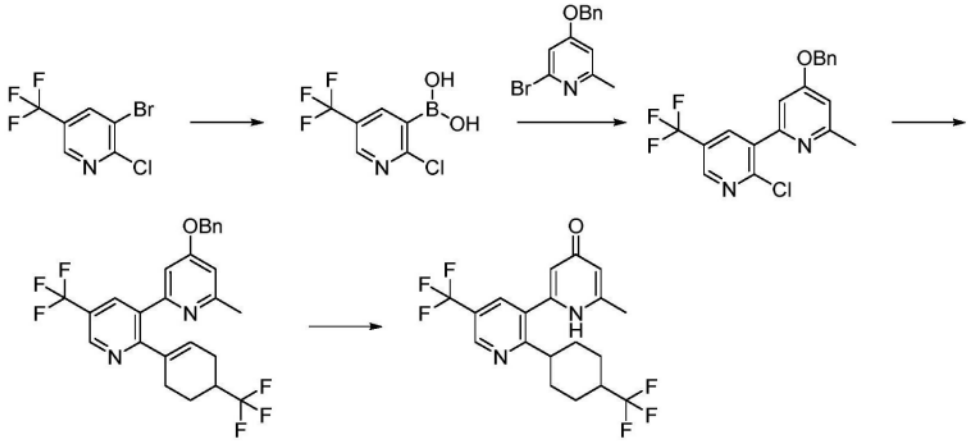
[1499] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,使用$Pd(PPh_3)_4$作为催化剂并且DME作为溶剂,由4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶和4-苄氧基-2-溴-6-甲基-吡啶制备4-苄氧基-2-[4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-吡啶。ESI-MS m/z计算值378.08,实验值379.305$(M+1)^+$。

[1500] 步骤2:2-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物254。

[1501] 将4-苄氧基-2-[4-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-吡啶(19mg,0.043mmol)、3,4-二氟-2-甲基-苯酚(15mg,0.10mmol)、2-(2-甲基丙酰基)环己酮(3.6mg,0.021mmol)、碳酸钾(21mg,0.15mmol)和碘化铜(I)(3.3mg,0.017mmol)于DMSO(80μL)中的混合物用氮气脱气并加热到100℃,持续1小时。将混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-吡啶(14.5mg,70%)。ESI-MS m/z计算值486.14,实验值487.2$(M+1)^+$。将受苄基保护的中间体溶解在乙醇中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C一起搅拌30分钟。过滤和HPLC纯化(C18,在20分钟内1-100%乙腈/水)得到了呈白色固体的2-[4-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(254,4.3mg,25%)。ESI-MS m/z计算值396.09,实验值397.4$(M+1)^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.99(s,1H),7.49-7.42(m,1H),7.41(s,1H),7.23(dd,J=9.5,3.9Hz,1H),7.19(s,1H),7.09(s,1H),2.62(s,3H),2.11(s,3H)。

[1502] 化合物255(反式异构体)和化合物256(顺式异构体)

[1503] 2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮(反式)和2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮(顺式)

[1508] 

[1509] 步骤1:[2-氯-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1510] 在-78℃下,将n-BuLi(3.4mL 2.5M于己烷中,8.5mmol)溶解于二乙基醚(12mL)中的溶液逐滴添加到3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(2.02g,7.7mmol)于二乙基醚(20mL)中的溶液中。将混合物搅拌1小时,然后在-78℃下在10分钟内缓慢添加硼酸三异丙酯(2.4mL,10.5mmol)于二乙基醚(10mL)中的溶液。将反应混合物从干冰浴中取出,使其达到室温,并搅拌16小时。将混合物冷却到0℃,用饱和氯化铵稀释,并且将各层分离。将有机层用1M NaOH水溶液(75mL)萃取。将水层用二乙基醚洗涤,并且然后用HCl水溶液(115mL)酸化,并用二乙基醚(3x)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到[2-氯-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(1.45g,83%)。ESI-MS m/z计算值225.00,实验值225.9(M+1)$^+$。

[1511] 步骤2:3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶

[1512] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序和Pd(PPh$_3$)$_4$作为催化剂,由4-苄氧基-2-溴-6-甲基-吡啶和[2-氯-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸制备3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶。ESI-MS m/z计算值378.08,实验值379.1(M+1)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d$_6$)δ8.92(s,1H),8.37(s,1H),7.52-7.46(m,2H),7.46-7.40(m,2H),7.39-7.32(m,1H),7.29(s,1H),7.07(s,1H),5.26(s,2H),2.50(s,3H)。

[1513] 步骤3:2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮

[1514] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,由3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶和4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷制备3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-5-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶。ESI-MS m/z计算值492.16,实验值493.3(M+1)$^+$。将受苄基保护的中间体溶解在甲醇中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C一起剧烈搅拌16小时。将混合物过滤、浓缩并通过HPLC(10-70%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮的顺式和反式异构体。

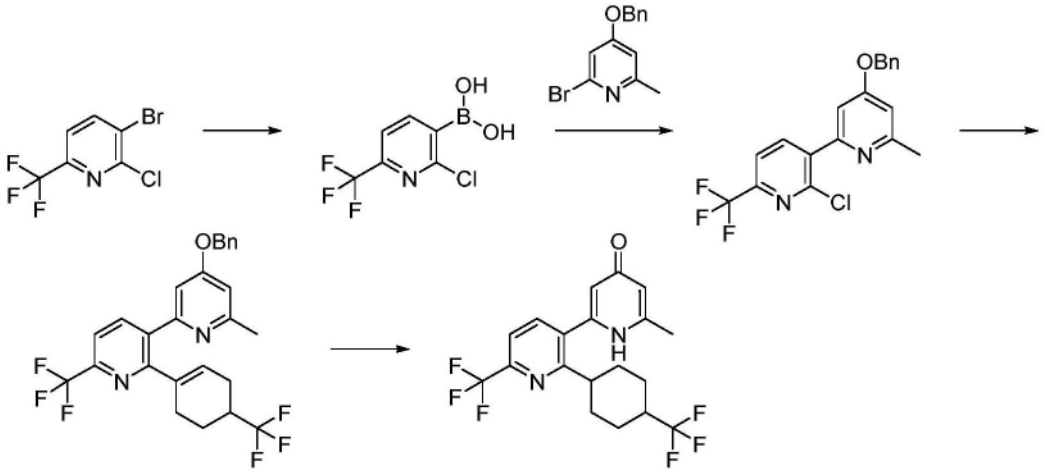
[1515] 化合物255,峰1(次要):2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮(反式异构体)(10mg,28%)。ESI-MS m/z计算值404.13,实验值405.3(M+1)$^+$;保留时间:1.77分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ9.14(d,J=2.0Hz,1H),8.35(s,1H),7.17(s,1H),7.13(s,1H),2.78(t,J=11.6Hz,1H),2.59(s,3H),2.42-2.25(m,1H),1.96-1.84(m,4H),1.83-1.70(m,2H),1.35-1.21(m,3H)。

[1516] 化合物256,峰2(主要):2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮(顺式异构体)(18mg,50%)。ESI-MS m/z计算值404.13,实验值405.3(M+1)$^+$;保留时间:1.83分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ14.20(br s,1H),9.17(d,J=2.3Hz,1H),8.35(d,J=2.3Hz,1H),7.23(s,1H),7.17(s,1H),2.99(d,J=9.4Hz,1H),2.60(s,3H),2.48-2.37(m,1H),2.01-1.80(m,4H),1.74-1.51(m,4H)。

[1517] 通过使用Acquity UPLC BEH C18柱(50x 2.1mm,1.7μm)和在4.5分钟内从1-99%流动相B运行的双梯度的反相UPLC确定保留时间。流动相A=水(0.05% TFA)。流动相B=乙腈(0.035% TFA)。流速=1.2毫升/分钟,柱温=60℃。

[1518] 化合物257

[1519] 2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮

[1520] 

[1521] 步骤1:[2-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸

[1522] 使用类似于在化合物255步骤1中发现的程序,由3-溴-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶制备[2-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸。ESI-MS m/z计算值225.00,实验值226.0(M+1)$^+$。

[1523] 步骤2:3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶

[1524] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,由4-苄氧基-2-溴-6-甲基-吡啶和[2-氯-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸制备3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),8.06(d,J=7.8Hz,1H),7.51-7.44(m,2H),7.46-7.38(m,2H),7.42-7.32(m,1H),7.27(d,J=2.3Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.25(s,2H),2.51(d,J=1.9Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值378.08,实验值379.2(M+1)$^+$。

[1525] 步骤3:2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮,化合物257。

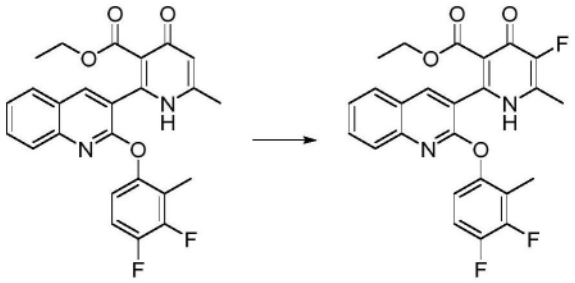
[1526] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,由3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶和4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷制备3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-6-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己烯-1-基]吡啶。ESI-MS m/z计算值492.16,实验值493.4(M+1)$^+$。

[1527] 将受苄基保护的中间体溶解在甲醇中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C一起搅拌1小时。过滤和HPLC纯化(C18,1-99%乙腈/5mM HCl)得到了2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-2-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮(257,8.7mg,30%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.17(t,J=8.0Hz,1H),7.97(dd,J=8.0,5.0Hz,1H),7.35-7.06(m,2H),3.09(p,J=5.0Hz,1H),2.62(d,J=3.2Hz,3H),2.38(d,J=10.8Hz,1H),2.06-1.80(m,4H),1.74 -1.59(m,3H),1.41-1.12(m,1H)。ESI-MS m/z计算值404.13,实验值405.3(M+1)$^+$。

[1528] 实例6

[1529] 化合物258

[1530] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-氟-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

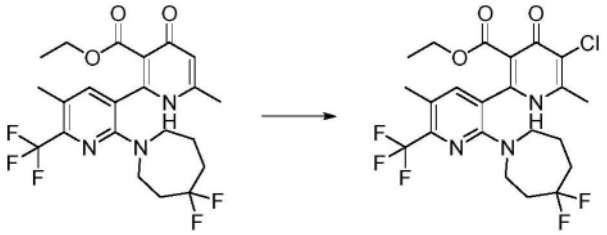
[1531] 

[1532] 在氮气气氛下,向小瓶充装2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(化合物121,38.6mg,0.0778mmol)、Selectfluor(84mg,0.24mmol)和乙腈(250μL)。在单独的10mL小瓶中,添加[Pd(乙腈)4]$(BF_4)_2$(18.8mg,0.0423mmol)、2,6-双(2-吡啶基)吡啶(10mg,0.043mmol)、1,10-菲咯啉(8.8mg,0.049mmol)和乙腈(500μL)。将含催化剂的溶液分成两半,并且将前半部分添加到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯和Selectfluor的混合物中。将所得混合物在25℃下搅拌2小时,并且在50℃下搅拌78小时。使混合物冷却到室温,并用乙酸乙酯稀释。将有机溶液用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相HPLC(C18,在20分钟内10-99%乙腈/5mM HCl)纯化,随后进行SFC纯化(ChiralPak AS柱,55℃,等度甲醇+20mM NH_3,1.8毫升/分钟),得到了2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-氟-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(258,1mg,3%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.13(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.57(m,2H),7.45(t,J=7.3Hz,1H),7.16-7.05(m,1H),7.05-6.95(m,1H),4.14-3.84(m,2H),2.37(s,3H),2.07(s,3H),0.81-0.67(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-142.17(d,J=20.6Hz),-145.19(d,J=20.5Hz),-154.23(br s)。ESI-MS m/z计算值468.13,实验值469.628$(M+1)^+$。

[1533] 化合物259

[1534] 5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基

[1535] -4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

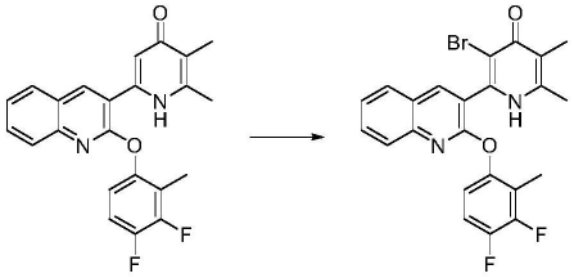
[1536] 

[1537] 将2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(化合物118,28.3mg,0.0573mmol)溶解于DCM(1mL)和甲醇(100μL)中,然后添加1-氯吡咯烷-2,5-二酮(46mg,0.35mmol),并且将反应液搅拌过夜。添加另外的1-氯吡咯烷-2,5-二酮(83mg,0.6216mmol)并将混合物搅拌3小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(C18,在20分钟内10-99%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(盐酸盐)(259,2.3mg,7%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.56(s,1H),4.09(q,J=7.1Hz,2H),3.60-3.53(m,2H),3.36-3.29(m,2H)与CD_2HOD重叠,2.51(s,3H),2.36(q,J=2.2Hz,

3H),2.34-2.20(m,2H),2.06-1.89(m,2H),1.89-1.79(m,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-67.07,-92.19(br s).ESI-MS m/z计算值507.14,实验值508.4(M+1)$^+$。

[1538] 化合物260

[1539] 3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮

[1540] 

[1541] 将6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(化合物141,63mg,0.16mmol)于DCM(1mL)和乙酸(0.5mL)中的悬浮液冷却到0℃,并且用NBS(29mg,0.16mmol)一次性处理。将混合物从冰浴中取出,并且使其在1小时内达到室温,然后在35℃下加热1小时。将所得溶液浓缩并通过反相HPLC(C18,10-99%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到3-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(260,25mg,33%)。ESI-MS m/z计算值470.04,实验值471.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 8.44(s,1H),7.97(d,J=8.2Hz,1H),7.78-7.68(m,2H),7.55(ddd,J=8.1,5.8,2.3Hz,1H),7.15(q,J=9.2Hz,1H),7.00(ddd,J=9.1,4.3,2.0Hz,1H),2.43(s,3H),2.16(s,3H),2.10(d,J=2.2Hz,3H)。

[1542] 使用如化合物259中发现的类似氯化条件或如化合物260中发现的溴化条件制备以下化合物。

[1543]

化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
261	5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	518.14; 519.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 - 3.48 (m, 1H), 3.09 - 2.63 (m, 4H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.37 (m, 6H)。未观察到 NH。
262	5-氯-6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	532.16; 533.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 6H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
263	5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-	528.05;	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42

[1544]

	苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	529.1	(s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
264	5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	486.04; 487.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。
265	5-溴-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	514.03; 515.11	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
266	5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-3-(乙氧基甲基)-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	470.12; 471.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
267	5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	475.15; 476.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.61 (app t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.73 (br s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
268	5-氯-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-3-甲氧基-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	433.14; 434.24	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H)。
269	5-溴-6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	528.05; 529.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz,

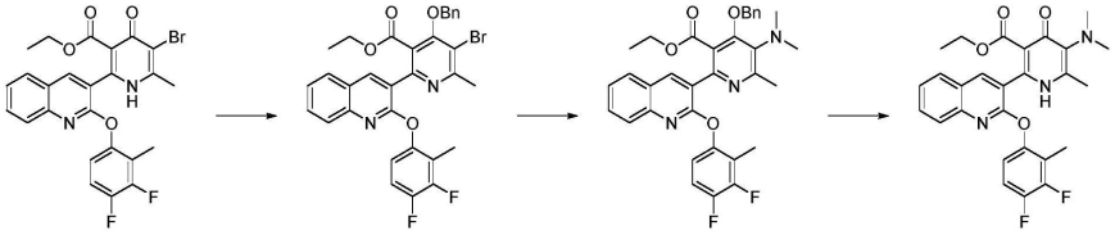
[1545]

			1H), 7.38 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
270	5-氯-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	484.88; 485.69	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.94 (app d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J* = 8.1, 6.2, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (app q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
271	3,5-二氯-2-[5-氯-2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1*H*-吡啶-4-酮	512.97; 513.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H)。

[1546] 化合物272

[1547] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

[1548] 步骤1:4-苄氧基-5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[1549] 

[1550] 向5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(化合物263,83mg,0.16mmol)和碳酸铯(81mg,0.25mmol)于乙腈(1.5mL)中的悬浮液中添加苄基溴(56μL,0.47mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用另外的乙腈(1.5mL)和DMF(0.5mL)稀释,并搅拌2小时。将混合物浓缩,并且在乙酸乙酯与水之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(82.1mg,84%)。ESI-MS m/z计算值618.10,实验值619.22(M+1)$^+$。

[1551] 步骤2:4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[1552] 将4-苄氧基-5-溴-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(82mg,0.13mmol)和tBuXPhos环钯配合物Gen3(25.7mg,0.0324mmol)添加到烘干的4mL螺旋盖小瓶中,并将容器用氮气吹扫。添加THF(1mL)和磷腈碱P_2-Et(Aldrich 79417,111μL,0.334mmol),并且将所得混合物用氮气鼓泡2分钟。在氮气气氛下添加二甲胺(332μL 2.0M于THF中,0.66mmol)。将混合物封并在50℃下搅拌6小时。将混合物用乙酸乙酯

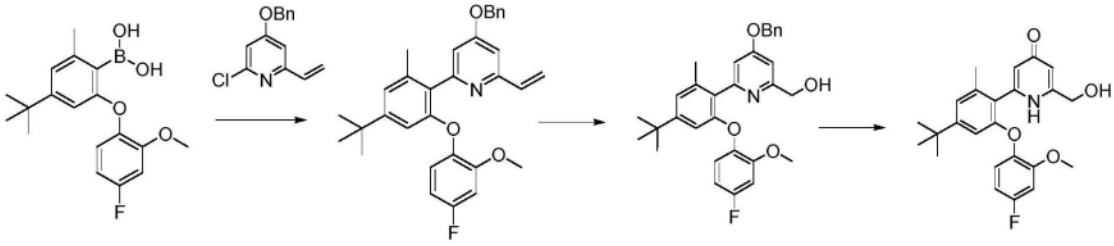
稀释,并且用饱和氯化铵水溶液洗涤。将水层用另外的乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(7.7mg,10%)。ESI-MS m/z计算值583.23,实验值584.4 $(M+1)^+$。

[1553] 步骤3:2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯,化合物272

[1554] 使用类似于在化合物209步骤3中发现的脱苄基程序,由4-苄氧基-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯制备2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-(二甲氨基)-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值493.18,实验值494.3 $(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(s,1H),8.02(d,J=8.1Hz,1H),7.78-7.68(m,1H),7.68-7.59(m,1H),7.59-7.49(m,1H),7.44-7.30(m,1H),7.14-7.02(m,1H),3.97-3.79(m,2H),3.17(s,3H),2.80(s,6H),2.39(s,3H),0.71(t,J=7.1Hz,3H)。

[1555] 化合物273

[1556] 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(羟甲基)-1H-吡啶-4-酮

[1558] 

[1559] 步骤1:4-苄氧基-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙烯基-吡啶

[1560] 将4-苄氧基-2-氯-6-乙烯基-吡啶(272mg,1.11mmol)和[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]硼酸(250mg,0.753mmol)于1,4-二噁烷(8mL)和碳酸钾水溶液(2mL 2M,4mmol)中的溶液用氮气鼓泡5分钟。添加$Pd(PPh_3)_4$(87mg,0.075mmol),并且将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物冷却,用乙酸乙酯稀释,并且将各层分离。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(40g二氧化硅,二氯甲烷)进行纯化得到了4-苄氧基-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙烯基-吡啶(145mg,39%)。ESI-MS m/z计算值497.24,实验值498.4 $(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.42(m,2H),7.41-7.31(m,3H),7.08(d,J=2.3Hz,1H),7.04-7.01(m,2H),7.00-6.98(m,1H),6.95(dd,J=8.8,5.9Hz,1H),6.79-6.69(m,2H),6.50(d,J=1.9Hz,1H),6.19(dd,J=17.4,1.8Hz,1H),5.42(dd,J=10.7,1.8Hz,1H),5.18(s,2H),3.70(s,3H),2.10(s,3H),1.19(s,9H)。

[1561] 步骤2:4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]吡啶-2-甲醛和[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-吡啶基]甲醇

[1562] 向4-苄氧基-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙烯

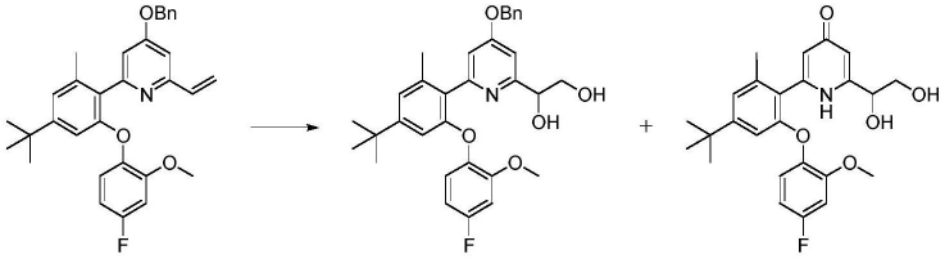
基-吡啶(30mg,0.060mmol)和2,6-二甲基吡啶(15μL,0.13mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加OsO_4(123μL 2.5%w/v于^tBuOH中,0.0121mmol),并且将混合物搅拌5分钟。添加$NaIO_4$(52mg,0.24mmol)于水(0.5mL)中的溶液,并且将混合物搅拌20分钟,然后在45℃下加热1小时。将反应液用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]吡啶-2-甲醛。将残余物溶解于甲醇(3mL)中,并且然后用固体$NaBH_4$(6.0mg,0.16mmol)处理。将反应液搅拌10分钟,然后在二氯甲烷与水之间分配。将有机相分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-吡啶基]甲醇(28mg,93%)。ESI-MS m/z计算值501.23,实验值502.5$(M+1)^+$。

[1563] 步骤3:2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(羟甲基)-1H-吡啶-4-酮,化合物273

[1564] 将[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-吡啶基]甲醇(28mg,0.056mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C(湿)(15mg,0.0071mmol)一起剧烈搅拌2小时。将混合物过滤,并且在真空中浓缩。通过HPLC(C18,在20分钟内10-99%乙腈/5mM HCl)进行纯化得到了2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(羟甲基)-1H-吡啶-4-酮(273,12mg,52%)。ESI-MS m/z计算值411.19,实验值412.3$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.31(s,1H),7.23(d,J=2.4Hz,1H),7.18-7.04(m,4H),6.80(td,J=8.5,3.0Hz,1H),6.54(d,J=1.7Hz,1H),6.03(s,1H),4.67(s,2H),3.72(s,3H),2.17(s,3H),1.19(s,9H)。

[1565] 化合物274

[1566] 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(1,2-二羟基乙基)-1H-吡啶-4-酮

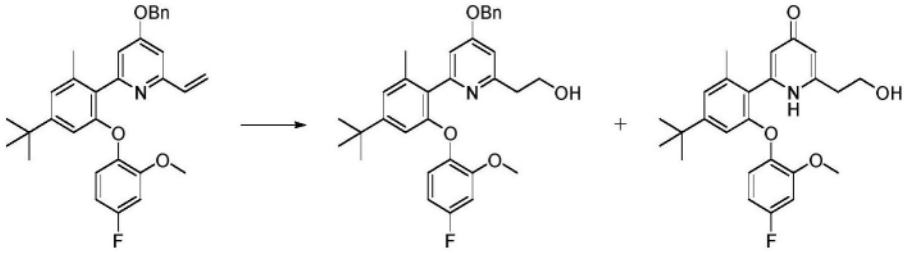
[1568] 

[1569] 将4-苄氧基-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙烯基-吡啶(化合物273,步骤1,37mg,0.074mmol)溶解于在丙酮(1mL)和水(0.2mL)中,并用4-甲基-4-氧化-吗啉-4-鎓(24μL 4.8M,0.12mmol)和OsO_4(76μL 2.5%w/v于^tBuOH中,0.0075mmol)处理。将混合物在室温下搅拌20分钟,然后在10%亚硫酸氢钠水溶液与乙酸乙酯之间分配。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到1-[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-吡啶基]乙烷-1,2-二醇。ESI-MS m/z计算值531.24,实验值532.4$(M+1)^+$。将残余物溶解在甲醇(2mL)中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C(湿的,16mg,0.0075mmol)一起搅拌2小时。将混合物过滤,并通过HPLC(C18,在20分钟内10-99%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(1,2-二羟基乙基)-1H-吡啶-4-酮(274,23mg,70%)。ESI-MS m/z计算值441.20,实验值442.3$(M+1)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.29(s,1H),7.25(d,2H),7.17-

7.12(m,2H),7.09(dd,J=10.7,2.9Hz,1H),6.80(td,J=8.5,2.9Hz,1H),6.50(d,J=1.7Hz,1H),6.17(s,1H),5.09(s,1H),4.85-4.77(m,1H),3.73(s,3H),3.66(dd,J=11.0,5.4Hz,1H),3.58(dd,J=11.0,5.6Hz,1H),2.16(s,3H),1.19(s,9H)。

[1570] 化合物275

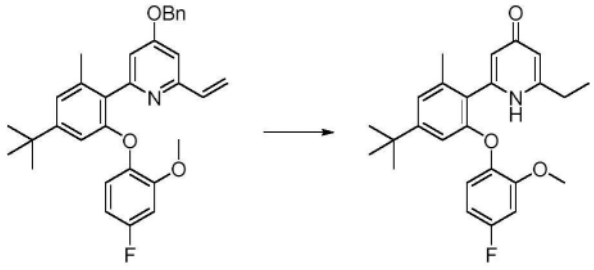
[1571] 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮

[1573] 

[1574] 4-苄氧基-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙烯基-吡啶(30 mg,0.060 mmol)溶解于THF(200μL)中,并在氮气下冷却到0℃。将9-BBN溶液(480μL 0.5 M于THF中,0.24 mmol)逐滴添加到搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌2.5小时,然后冷却到0℃并用NaOH水溶液(150μL 4 M,0.60 mmol)逐滴处理,随后逐滴添加H_2O_2(200μL 30%w/v,1.8 mmol)。移除冷却浴,并且将反应液搅拌20分钟。将混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到2-[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-吡啶基]乙醇。ESI-MS m/z计算值515.25,实验值516.5$(M+1)^+$。将残余物溶解在甲醇(3 mL)中,并且在氢气气氛下与10%Pd/C(湿)(13 mg,0.0061 mmol)一起剧烈搅拌10分钟。将混合物过滤并在真空中浓缩。通过反相HPLC(C18,10-99%乙腈/5 mM HCl)进行纯化得到了2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮。ESI-MS m/z计算值425.20,实验值426.4$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ14.34(br s,1H),7.23(d,J=2.4 Hz,1H),7.19(d,J=2.4 Hz,1H),7.17(dd,J=1.7,0.8 Hz,1H),7.13(dd,J=8.9,5.9 Hz,1H),7.08(dd,J=10.7,2.9 Hz,1H),6.80(td,J=8.5,2.9 Hz,1H),6.53(d,J=1.7 Hz,1H),3.77-3.72(m,5H),3.01(t,J=6.0 Hz,2H),2.18(s,3H),1.19(s,9H)。

[1575] 化合物276

[1576] 2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙基-1H-吡啶-4-酮

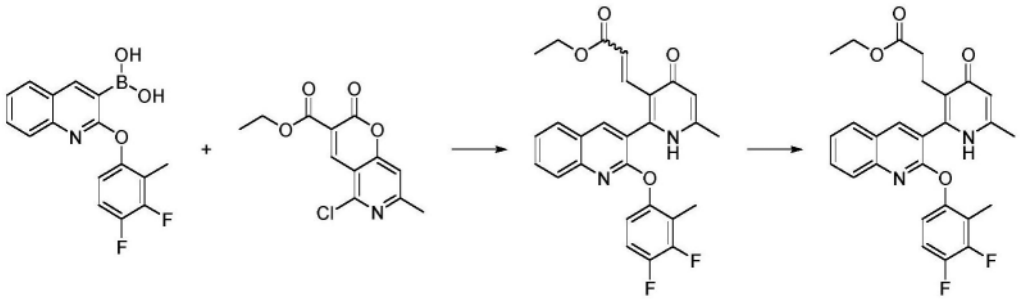
[1577] 

[1578] 使用类似于在化合物209步骤3中发现的脱苄基程序,由4-苄氧基-2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙烯基-吡啶(化合物273,步骤1)制备2-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-6-乙基-1H-吡啶-4-酮。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.12(s,1H),6.96(dd,J=8.8,5.6Hz,1H),6.90(dd,J=10.5,2.9Hz,1H),

6.69(dd,J＝8.2,2.8Hz,1H),6.66-6.61(m,1H),6.38-6.29(m,2H),3.77(s,3H),2.64(q,J＝7.6Hz,2H),2.25(s,3H),1.28(t,J＝7.6Hz,3H),1.24(s,9H)。^{19}F NMR(377MHz,CD_3OD)δ-117.10--117.28(m,1F)。ESI-MS m/z计算值409.21,实验值410.2$(M+1)^+$。

[1579] 化合物277和化合物278

[1580] 3-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸乙酯和3-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酸乙酯

[1584] 

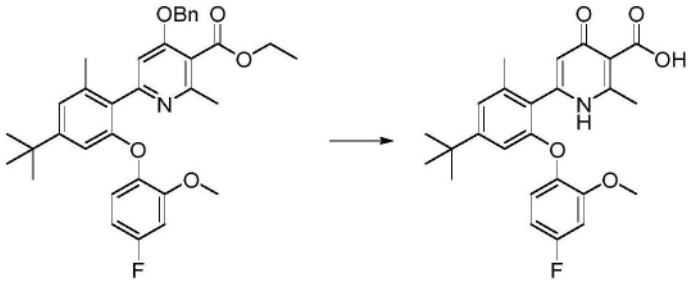
[1585] 步骤1:将5-氯-7-甲基-2-氧代-吡喃并[3,2-c]吡啶-3-甲酸乙酯(100mg,0.374mmol)、[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]硼酸(146mg,0.464mmol)、碳酸钾(157mg,1.14mmol)、Pd(dppf)Cl_2(33.7mg,0.0413mmol)于DMSO(1.75mL)和水(200μL)中的溶液用氮气鼓泡2分钟,并在微波辐射下在120℃下加热30分钟。将混合物在乙酸乙酯与水之间分配,并且将各层分离。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了3-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸乙酯(化合物277,13.8mg,7%)。ESI-MS m/z计算值476.16,实验值477.3$(M+1)^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(s,1H),7.99(d,J＝8.0Hz,1H),7.80-7.69(m,2H),7.60-7.54(m,1H),7.41(d,J＝15.6Hz,1H),7.31(d,J＝15.6Hz,1H),7.14(q,J＝9.4Hz,1H),6.96-6.90(m,1H),6.42(s,1H),4.10(q,J＝7.1Hz,2H),2.39(s,3H),2.03(d,J＝2.2Hz,3H),1.18(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1586] 步骤2:使用类似于在化合物209步骤3中发现的脱苄基程序,由3-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙-2-烯酸乙酯制备3-[2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酸乙酯(化合物278)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.52(s,1H),7.99(d,J＝8.0Hz,1H),7.82-7.69(m,2H),7.63-7.52(m,1H),7.18(q,J＝9.3Hz,1H),7.08-6.98(m,1H),6.75(s,1H),3.96(q,J＝7.1Hz,2H),2.99-2.67(m,2H),2.62-2.53(m,2H),2.52(s,3H),2.08(d,J＝2.2Hz,3H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值478.17,实验值480.1$(M+1)^+$。

[1587] 实例7

[1588] 化合物279

[1589] 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸

[1591] 

[1592] 向4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(70mg,0.10mmol)于甲醇(0.6mL)、水(0.6mL)和四氢呋喃(0.6mL)中的溶液中添加氢氧化锂(30mg,0.72mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。添加另外的氢氧化锂(28mg,0.67mmol)、甲醇(0.6mL)、水(0.6mL)和四氢呋喃(0.6mL),并且将混合物在50℃下搅拌48小时。将混合物用乙酸乙酯(75mL)稀释,用5%柠檬酸水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。进行反相纯化(C18,5-95%乙腈/水,各自含有0.1%甲酸),得到了呈白色固体的4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸(46mg,89%)。ESI-MS m/z计算值529.23,实验值530.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.37-12.45(m,1H),7.41-7.25(m,5H),7.13(s,1H),7.04-6.98(m,2H),6.94(dd,J=8.7,6.1Hz,1H),6.74(dt,J=8.5,2.7Hz,1H),6.49(s,1H),5.18(s,2H),3.71(s,3H),2.40(s,3H),2.07(s,3H),1.18(s,9H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-115.82(s,1F)。

[1593] 使用类似于在化合物209步骤3中发现的脱苄基程序,由受苄基保护的中间体制备6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸。ESI-MS m/z计算值439.18,实验值440.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.80(br s,1H),7.14(s,1H),7.12-7.03(m,2H),6.78(td,J=8.4,2.9Hz,1H),6.67(s,1H),6.53(s,1H),3.72(s,3H),2.76(s,3H),2.20(s,3H),1.19(s,9H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-114.62(s,1F)。

[1594] 使用类似于化合物279中发现的化学方法,由对应的酯合成以下化合物。

[1595]

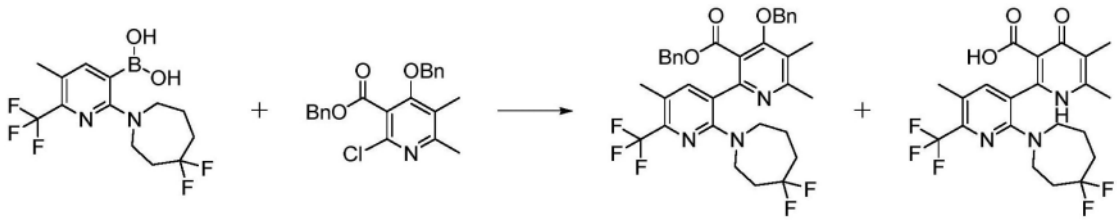
化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
280	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸	470.09, 471.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。
281	2-[6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-乙氧羰基-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酸	508.14, 509.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
282	2-[6-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-5-乙氧羰基-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]乙酸	499.19, 500.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d4) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 4H), 3.73 (br s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
283	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶	473.07, 474.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 17.23 (s, 1H), 13.07 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.7 Hz,

[1596]

	-3-甲酸		1H), 7.18 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[1597] 化合物284

[1598] 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸

[1600] 

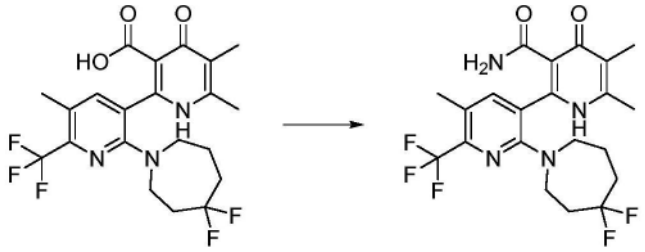
[1601] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,由[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸和4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸苄酯制备4-苄氧基-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸苄酯。ESI-MS m/z计算值639.25,实验值640.8(M+1)$^+$。使用类似于在化合物209步骤3中发现的脱苄基程序对受双苄基保护的中间体进行脱保护,得到2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-

氧代-1H-吡啶-3-甲酸(化合物284)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.51(s,1H),3.55(br s,2H),3.21(br s,2H)与CD_2HOD重叠,2.51(s,3H),2.36(q,J＝2.2Hz,3H),2.26-2.16(m,2H)与2.22(s,3H)重叠,2.05-1.90(m,2H),1.82-1.71(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-66.95(s),-91.95(m)。ESI-MS m/z计算值459.16,实验值460.5$(M+1)^+$。

[1602] 实例8

[1603] 化合物285

[1604] 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1606] 

[1607] 向含有溶于DMF(150μL)的2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸(化合物284,3.5mg,0.0076mmol)的小瓶充装HATU(4mg,0.01mmol)、DIPEA(10μL,0.057mmol)和氨溶液(20μL 0.5M于1,4-二噁烷,0.01mmol)。将混合物搅拌30分钟,用2mL DMSO稀释,并通过反相HPLC(在20分钟内10-99%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(285,1.7mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.50(s,1H),3.61-3.52(m,2H),3.24(br m,2H),2.48(s,3H),2.35(q,J＝2.2Hz,3H),2.29-2.19(m,2H)与2.18(s,3H)重叠,2.07-1.92(m,2H),1.84-1.73(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-66.96,-92.12(宽)。ESI-MS m/z计算值458.17,实验值459.5$(M+1)^+$。

[1608] 使用类似于化合物285中的步骤,分别从化合物282、化合物281、化合物284、化合物279和化合物284开始,合成以下化合物。

[1609]

化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
286	5-(2-氨基-2-氧代-乙基)-2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	507.16, 508.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (app q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H)与 HOH 重叠, 3.34 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
287	5-(2-氨基-2-氧代-乙基)-2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯	498.21, 499.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 8.0, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.55 - 3.17 (m, 4H)与 HOH 重叠, 2.27 (s, 3H)与 2.27 (m, 2H)重叠, 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
288	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-	486.21, 487.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (s, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (s,

[1610]

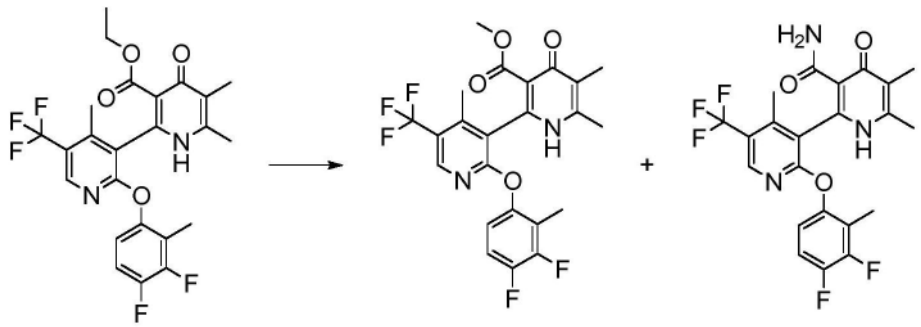
	吡啶基]-*N*,*N*,5,6-四甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺		3H)与 2.92 (s, 3H)重叠, 2.46 (s, 3H), 2.35 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H)与 2.33 - 2.16 (m, 2H)重叠与 2.14 (s, 3H)重叠, 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 2H)。
289	6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-*N*,*N*,2-三甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	466.5; 467.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。
290	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-*N*,5,6-三甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	472.45; 473.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (s, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.23 - 3.07 (br m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H)与 2.29 - 2.20 (m, 2H)重叠, 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H)。
291	6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	438.49; 439.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 9.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.78 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。
292	6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-*N*,2-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	452.52; 453.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 10.20 - 10.12 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。

[1611] 化合物293和化合物294

[1612] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[1614] 和

[1615] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1617] 

[1618] 向2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(化合物90,115mg,0.232mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中

添加氨的甲醇溶液(7mL 7M,49mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌16小时。使反应液冷却到室温,然后在减压下浓缩。将残余物通过SFC(ChiralPak IC柱,等度88% CO_2/12%甲醇,其中20mM NH_3作为改性剂)纯化,得到2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(化合物293,62mg,92%),ESI-MS m/z计算值482.13,实验值483.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),7.12(q,J=9.3Hz,1H),6.90-6.75(m,1H),3.62(s,3H),2.42(s,3H),2.36(s,3H),2.11(s,3H),2.04(d,J=2.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-62.15,-141.41(d,J=20.3Hz),-143.70(d,J=20.4Hz)ppm;以及2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺(化合物294,5.0mg,8%),ESI-MS m/z计算值467.13,实验值468.2(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),7.09(q,J=9.3Hz,1H),6.83(m,1H),2.42(s,3H),2.34-2.24(m,3H),2.11(s,3H),2.03(d,J=2.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-61.98,-141.61(d,J=20.7Hz),-144.04(d,J=20.4Hz)。

[1619] 使用类似于合成化合物293和化合物294的方法,由对应的乙酯合成以下化合物。

[1620]

化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
295	2-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	498.49; 499.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.15 - 2.84 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.58 (m, 6H)。

	296	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	484.46; 485.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 6H)。
	297	2-[5-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	459.41; 460	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.42 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)。
	298	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	459.41; 460.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 - 8.49 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H)。氮杂环庚烷环的 2H 被溶剂峰遮蔽。
	299	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	468.37; 469.4	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.38 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.90 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H)。
[1621]	300	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	482.4; 483.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.12 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.77 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.48 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
	301	2-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	484.37; 485.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.04 - 6.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。
	302	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	501.38; 502.45	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。
	255	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	453.36; 454.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)。
	304	2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-5,6-二甲基-4-氧代-1*H*-	467.39; 468.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.06 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 2.46 (q, *J* = 2.1 Hz,

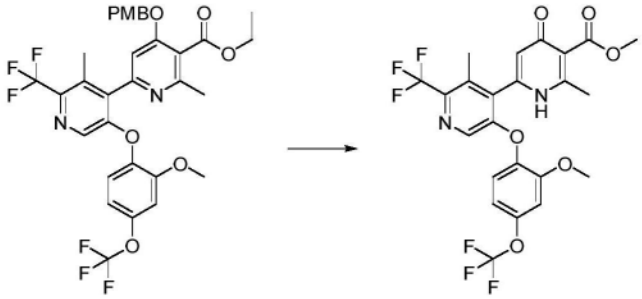
[1622]

	吡啶-3-甲酰胺		3H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (d, J = 2.3 Hz, 3H)。
305	6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	484.10; 485.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 3.81 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。
306	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	498.49; 499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.29 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.05 - 2.72 (m, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.45 (m, 9H)。
307	6-[6-(3,3-二氟环丁基)-4-[4-(三氟甲基)环己基]-3-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酰胺	483.47; 484.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 1H), 3.08 - 2.71 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.42 (m, 9H)。
308	6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2,5-二甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	532.39; 533.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

[1623] 化合物1

[1624] 6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[1625]



[1626] 将于甲醇中的甲醇钠(0.86mL 25%w/v,3.98mmol)添加到4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(65mg,0.089mmol)于2-MeTHF(1mL)中的溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物在水与乙酸乙酯之间分配,并且将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解在DCM(0.5mL)中,并且逐滴添加TFA(251.60mg,0.17mL,2.2066mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,并用DCM萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(C18,30-80%乙腈/水,各自含0.1%甲酸)进行纯化得到了呈白色固体的6-[5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(22mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)

δ7.99(s,1H),7.24(d,J＝8.8Hz,1H),7.10-7.09(m,1H),6.95(d,J＝8.7Hz,1H),6.54(s,1H),3.92(s,3H),3.82(s,3H),2.44(s,3H),2.40(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-58.1(s,3F),-64.0(s,3F)。ESI-MS m/z计算值532.11,实验值533.12$(M+1)^+$。

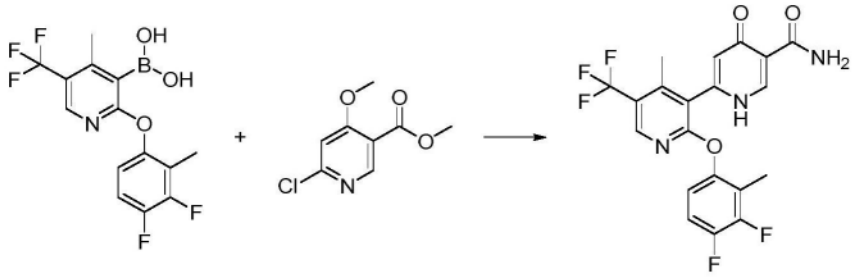
[1627] 使用类似于化合物1中发现的程序,由6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯制备以下化合物。

[1628]

化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
309	6-[5-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-3-甲基-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯	484.11, 485.03	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.01 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.79 (ddd, J = 9.2, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.6 Hz, 3H)。

[1629] 化合物310

[1630] 6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

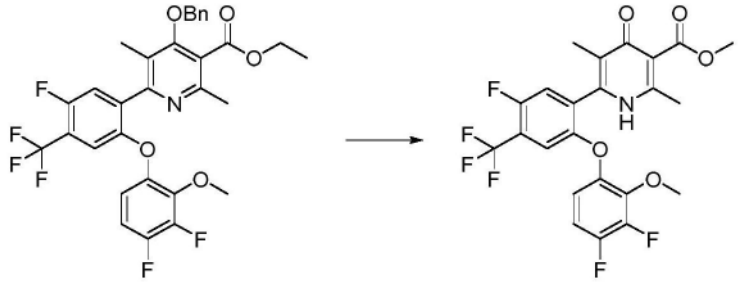
[1631] 

[1632] 将6-氯-4-甲氧基-吡啶-3-甲酸甲酯(34mg,0.17mmol)、[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(50mg,0.14mmol)、$PdCl_2$(dtbpf)(4.7mg,0.0072mmol)和磷酸钾(440μL 1M于水中,0.44mmol)的1,4-二噁烷(4.5mL)溶液用氮气鼓泡3分钟,并且然后在室温下搅拌2小时。通过反相HPLC(C18,在15分钟内1-100％乙腈/5mM HCl)纯化,得到酯交叉偶联产物,将其用氨(1000μL 7M于甲醇中,7mmol)处理,并且在60℃下搅拌16小时,并且然后在真空中浓缩。通过反相HPLC(C18,在15分钟内1-00％乙腈/5mM HCl)纯化并浓缩,得到6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-甲氧基-吡啶-3-甲酰胺和6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺的混合物。进行另外的HPLC纯化,得到6-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺(310,0.8mg,1％)。ESI-MS m/z计算值439.10,实验值440.2$(M+1)^+$。

[1633] 实例9

[1634] 化合物311

[1635] 6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[1637] 

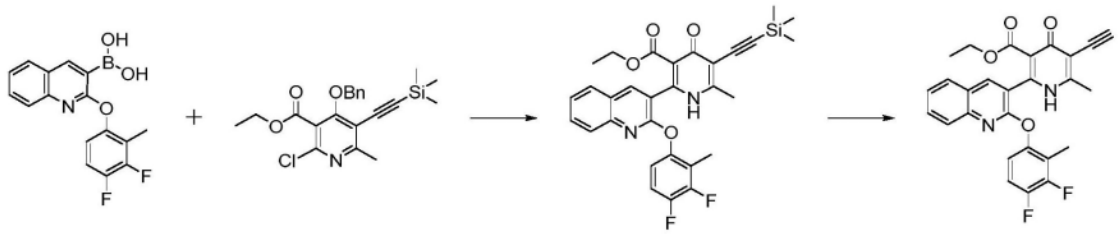
[1638] 向4-苄氧基-6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(47mg,0.078mmol)于甲醇(2mL)中的溶液中添加硫酸(20μL,0.38mmol),并且将反应混合物在60℃下加热4天。

[1639] 将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)与水(30mL)之间分配,并且将水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了6-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(311,8mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.59(s,1H),7.85-7.78(m,1H),7.28(d,J=5.9Hz,1H),7.22-7.10(m,1H),6.92-6.85(m,1H),3.78(d,J=1.3Hz,3H),3.72(s,3H),2.18(s,3H),1.70(s,3H)。ESI-MS m/z计算值501.10,实验值502.4(M+1)$^{+}$;500.4(M-1)$^{-}$。

[1640] 实例10

[1641] 化合物312

[1642] 2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-乙炔基-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

[1644] 

[1645] 步骤1:2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

[1646] 将[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]硼酸(23.4mg,0.0689mmol)、4-苄氧基-2-氯-6-甲基-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)吡啶-3-甲酸乙酯(21.3mg,0.0530mmol)、SPhos Pd G3(9.5mg,0.012mmol)和磷酸钾(51mg,0.24mmol)于1,4-二噁烷(1mL)和水(250μL)中的混合物脱气,持续5分钟。将小瓶密封并在氮气下在75℃下搅拌1小时。将混合物冷却,用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(在20分钟内0-70%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯。ESI-MS m/z计算值546.18,实验值547.3(M+1)$^{+}$。

[1647] 步骤2:2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-乙炔基-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯,化合物312

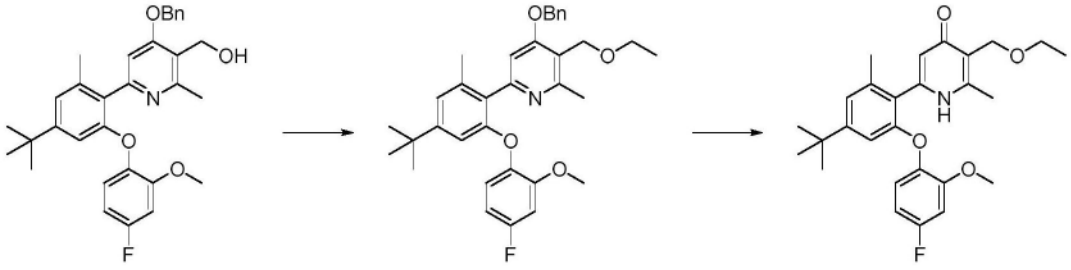
[1648] 将来自步骤1的2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-6-甲基-4-氧代-5-

(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯溶解于甲醇(2mL)中,随后添加碳酸钾(30mg,0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相HPLC(在20分钟内10-99%乙腈/5mM HCl)进行纯化得到了2-[2-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)-3-喹啉基]-5-乙炔基-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(1mg,4%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),7.94(d,J=8.1Hz,1H),7.77-7.67(m,2H),7.54(ddd,J=8.0,6.2,1.8Hz,1H),7.17(app q,J=9.2Hz,1H),7.08-6.98(m,1H),4.02(q,J=7.2Hz,2H)与3.97(s,1H)重叠,2.58(s,3H),2.10(d,J=2.2Hz,3H),0.80(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-141.56(d,J=20.6Hz),-144.12(d,J=20.3Hz)。ESI-MS m/z计算值474.14,实验值475.5(M+1)$^{+}$。

[1649] 实例11

[1650] 化合物313

[1651] 6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(乙氧基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1653] 

[1654] 步骤1:[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-3-吡啶基]甲醇

[1655] 在0℃下,向4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(149mg,0.1916mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加氢化铝锂(1mL 1M于THF中,1mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后小心添加几滴乙酸乙酯使其淬灭。将混合物用乙酸乙酯(70mL)稀释,并且用1:1 5%柠檬酸水溶液/1M HCl(20mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。通过硅胶色谱法(0-10%甲醇/DCM)进行纯化,随后进行反相纯化(C18,5-95%乙腈/水,各自含有0.1%甲酸),得到了[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-3-吡啶基]甲醇(95mg,91%)。ESI-MS m/z计算值515.25,实验值516.3(M+1)$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.30(m,5H),7.02(s,1H),6.97(s,1H),6.79(dd,J=8.6,5.7Hz,1H),6.70(s,1H),6.59(dd,J=10.3,2.8Hz,1H),6.52(dt,J=8.4,2.8Hz,1H),5.08(s,2H),4.79(s,2H),3.72(s,3H),2.59(s,3H),2.19(s,3H),1.23(s,9H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-117.28(s,1F)。

[1656] 步骤2:4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(乙氧基甲基)-2-甲基-吡啶

[1657] 在0℃下,向[4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-2-甲基-3-吡啶基]甲醇(150mg,0.280mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加氢化钠(74mg,60%分散于矿物油中,1.9mmol)。5分钟后,添加碘乙烷(290mg,0.15mL,1.9mmol),并

且将混合物在室温下搅拌19小时。将混合物用2-MeTHF(100mL)稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。通过硅胶色谱法(0-25%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了呈无色油的4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(乙氧基甲基)-2-甲基-吡啶(145mg,89%)。ESI-MS m/z计算值543.28,实验值544.4(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.28(m,5H),7.02(s,1H),6.92(s,1H),6.76(dd,J=8.8,5.8Hz,1H),6.72(d,J=1.3Hz,1H),6.57(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),6.50(dt,J=8.4,2.9Hz,1H),5.05(s,2H),4.60(s,2H),3.71(s,3H),3.55(q,J=7.0Hz,2H),2.56(s,3H),2.19(s,3H),1.29-1.19(m,12H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-117.66(s,1F)。

[1658] 步骤3:6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(乙氧基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物313

[1659] 使用类似于在化合物209步骤3中发现的程序以及乙酸乙酯作为溶剂,由4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(乙氧基甲基)-2-甲基-吡啶制备6-[4-叔丁基-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-苯基]-3-(乙氧基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮。ESI-MS m/z计算值453.23,实验值454.3(M+1)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.82(br s,1H),7.16(s,1H),7.12-7.02(m,3H),6.79(td,J=8.4,2.9Hz,1H),6.55(s,1H),4.48(s,2H),3.72(s,3H),3.51(q,J=7.1Hz,2H),2.58(s,3H),2.18(s,3H),1.19(s,9H),1.14(t,J=7.0Hz,3H).^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-114.43(s,1F)。

[1660] 以下化合物由适当的中间体-B与4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(中间体A-15)之间的铃木交叉偶联,随后使用类似于化合物313合成中发现的方法进行酯还原和脱苄基来制备。

[1661]

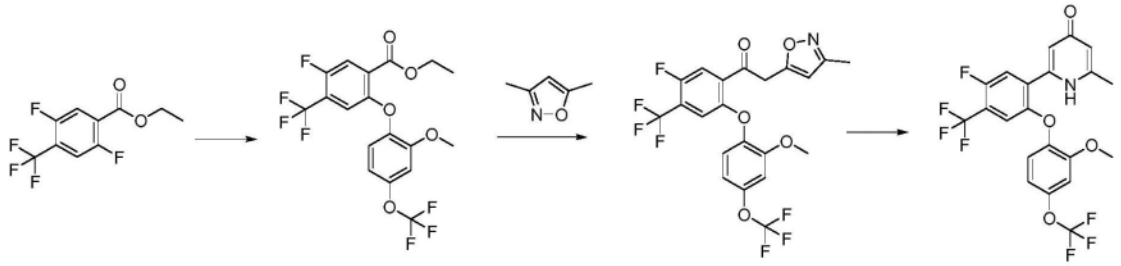
化合物编号	化合物名称	MW 和实验值 $[M+H]^+$	NMR（以 ppm 为单位的位移）
314	2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3-(羟甲基)-5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	445.18; 446.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.23 - 2.88 (br m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)与 2.29 - 2.18 (m, 2H)重叠, 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)。

[1662]

315	2-[2-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯氧基)-5-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-(羟甲基)-5,6-二甲基-1*H*-吡啶-4-酮	473.11; 474.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

[1663] 化合物316

[1664] 2-[5-二氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1666] 

[1667] 步骤1:5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯

[1668] 将2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(2.425g,9.541mmol)、2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯酚(2.191g,10.53mmol)和碳酸铯(3.736g,11.47mmol)于乙腈(25mL)中的溶液用氮气吹扫,并且将混合物在80℃下加热20小时。将反应混合物过滤,并且将滤饼用乙腈洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将粗残余物在乙酸乙酯(100mL)与水(20mL)之间分配,并且将各层分离。将水层用另外的乙酸乙酯(2×75mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(1.702g,40%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71(d,J=9.9Hz,1H),7.06(d,J=5.7Hz,1H),6.87(d,J=8.8Hz,2H),6.82-6.77(m,1H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值442.07,实验值441.4$(M-1)^-$。

[1669] 步骤2:1-[5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酮

[1670] 在-78℃下,向3,5-二甲基异噁唑(520μL,5.30mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加LDA(2.8mL 2M,5.600mmol),并且将反应混合物在此温度下搅拌1小时。在-78℃下添加5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(782mg,1.77mmol)于THF(4mL)中的溶液。将混合物在此温度下搅拌1小时,然后温热至室温并搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(40mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化得到了1-[5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酮(240mg,28%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.66(dd,J=10.0,0.8Hz,1H),7.14(dd,J=8.2,0.9Hz,1H),6.97-6.84(m,3H),6.16(s,1H),4.59(d,J=0.7Hz,2H),3.79(s,3H),2.29(s,3H)。ESI-MS m/z计算值493.08,实验值494.4$(M+1)^+$;492.4$(M-1)^-$。

[1671] 步骤3:2-[5-二氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物316

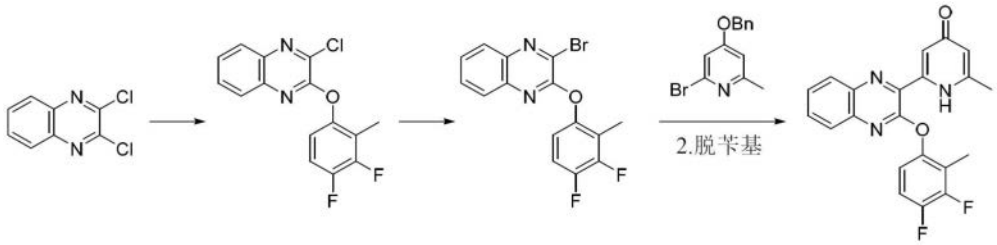
[1672] 将1-[5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酮(240mg,0.487mmol)、六羰基钼(158mg,0.599mmol)和水(270μL,14.99mmol)于乙腈(4mL)中的溶液加热到80℃,持续3小时。将反应混合物在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-70%乙酸乙酯/庚烷)进行纯化,随后进行反相纯化(C18,乙腈/水梯度,具有氨改性剂),得到了2-[5-二氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(316,56mg,24%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.67(s,1H),7.92(d,J=11.5Hz,1H),7.31(s,1H),7.24-7.15(m,2H),7.04-6.94(m,2H),6.65(s,1H),3.79

(s,3H),2.40(s,3H)。ESI-MS m/z计算值477.08,实验值478.4(M+1)$^+$;476.4(M-1)$^-$。

[1673] 化合物317

[1674] 2-[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1675] 步骤1:2-氯-3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉

[1676] 

[1677] 将2,3-二氯喹喔啉(500mg,2.51mmol)、3,4-二氟-2-甲基-苯酚(366mg,2.54mmol)和碳酸铯(870mg,2.67mmol)在DMF(5mL)中合并,并且在80℃加热90分钟。将混合物冷却并在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并且过滤。通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了2-氯-3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉(760mg,99%)。ESI-MS m/z计算值306.03,实验值307.1(M+1)$^+$。

[1678] 步骤2:2-溴-3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉

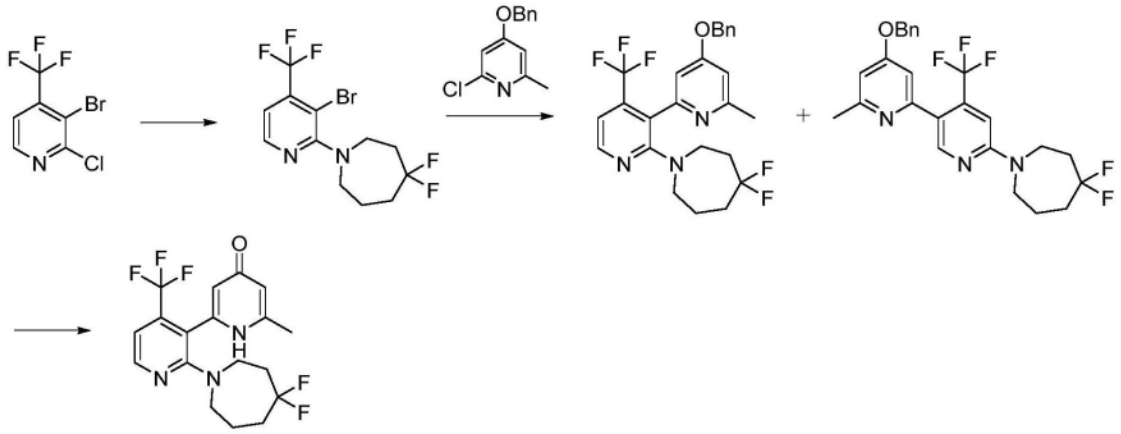
[1679] 将溴(三甲基)硅烷(100mg,86μL,0.65mmol)和2-氯-3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉(100mg,0.326mmol)于丙腈(8mL)中的混合物在150℃下微波90分钟,然后用乙酸乙酯(15mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)稀释。将有机层分离,用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到2-溴-3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉(107.8mg,46%)。ESI-MS m/z计算值349.99,实验值351.0(M+1)$^+$。

[1680] 步骤3:2-[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物317

[1681] 在氮气气氛下,将2-溴-3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉(50mg,0.10mmol)于THF(0.6mL)中的溶液冷却到0℃,并且用iPrMgCl(400μL 1.3M,0.52mmol)处理。将混合物搅拌4小时,并且然后用$ZnCl_2$(700μL 0.5M于THF中,0.35mmol)处理,并且在室温下搅拌1小时。在单独小瓶中,将4-苄氧基-2-溴-6-甲基-吡啶(64mg,0.23mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(26.7mg,0.0231mmol)溶解在THF(0.5mL)中,加热到65℃并用氮气鼓泡1分钟。将上文制备的有机锌试剂溶液添加到65℃的第二小瓶中,并搅拌16小时。将混合物过滤并通过反相HPLC(C18,20-80%乙腈/5mM HCl)纯化,得到2-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉(6mg,13%)。ESI-MS m/z计算值469.16,实验值470.2(M+1)$^+$。将受苄基保护的中间体溶解在乙酸乙酯(0.7mL)中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C(9.7mg,0.0091mmol)一起搅拌90分钟。过滤和HPLC纯化(C18,1-99%乙腈/5mM HCl)得到了2-[3-(3,4-二氟-2-甲基-苯氧基)喹喔啉-2-基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(317,1.3mg,3%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.29(d,1H),8.06(d,J=2.4Hz,1H),7.91-7.75(m,3H),7.26(q,J=9.2Hz,1H),7.13(ddd,J=9.1,4.2,2.1Hz,1H),7.03(d,J=2.4Hz,1H),2.77(s,3H),2.16(d,J=2.2Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值379.11,实验值380.1(M+1)$^+$。

[1682] 化合物318

[1683] 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1685] 

[1686] 步骤1:1-[3-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷

[1687] 将3-溴-2-氯-4-(三氟甲基)吡啶(1.0g,3.8mmol)、4,4-二氟氮杂环庚烷(780mg,5.77mmol)和DIPEA(1.1mL,6.3mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在密封管中在80℃下加热48小时,随后在110℃下加热3天。添加另外的4,4-二氟氮杂环庚烷(260mg,1.92mmol)和DIPEA(670μL,3.85mmol),并且将反应液在110℃下搅拌另外9天。将混合物用饱和氯化铵稀释,并且用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-15%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了呈澄清油的1-[3-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷(890mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(dd,J=4.9,0.8Hz,1H),7.10(d,J=4.9Hz,1H),3.68-3.52(m,4H),2.52-2.33(m,2H),2.33-2.13(m,2H),2.06-1.90(m,2H)。ESI-MS m/z计算值358.01,实验值359.0(M+1)$^{+}$。

[1688] 步骤2:1-[3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷

[1689] 在-78℃下,向1-[3-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷(278mg,0.696mmol)于THF(500μL)中的溶液中添加n-BuLi(280μL 2.5M,0.70mmol)。然后将混合物加热到-40℃并搅拌30分钟。添加$ZnCl_2$(1.43mL0.5M,0.7mmol),并且使反应液在-40℃下搅拌10分钟,然后温热至室温并搅拌30分钟。然后将含有4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶(83mg,0.36mmol)、XPhos Pd G3(30mg,0.035mmol)于THF(800μL)中的混合物的单独小瓶用氩气鼓泡,持续10分钟,并加热到65℃。然后将有机锌试剂逐滴添加到此混合物中,并且将混合物在65℃下搅拌过夜。将反应液用饱和碳酸氢钠稀释,并且用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-60%乙酸乙酯/DCM)进行纯化,得到了1-[3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷和1-[5-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷的不可分离的混合物(63mg,37%)。ESI-MS m/z计算值477.18,实验值478.0(M+1)$^{+}$。

[1690] 步骤3:2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物318

[1691] 将1-[3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷和1-[5-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷(63mg,0.13mmol)于甲醇(1mL)中的混合物与10% Pd/C(9mg)一起在氢气气氛下搅拌30分钟。过滤并通过硅胶色谱法(0-30%甲醇/DCM)纯化,得到呈白色固体的2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(318,19mg,

73%)。(400MHz,CD_3OD)δ8.50(dd,J=5.1,0.9Hz,1H),7.20(d,J=5.1Hz,1H),6.42(d,J=2.4Hz,1H),6.36(d,J=2.4Hz,1H),3.52(t,J=5.5Hz,2H),3.36-3.31(m,2H),2.36(s,3H),2.25-1.94(m,4H),1.75(p,J=6.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值387.14,实验值388.0$(M+1)^+$。

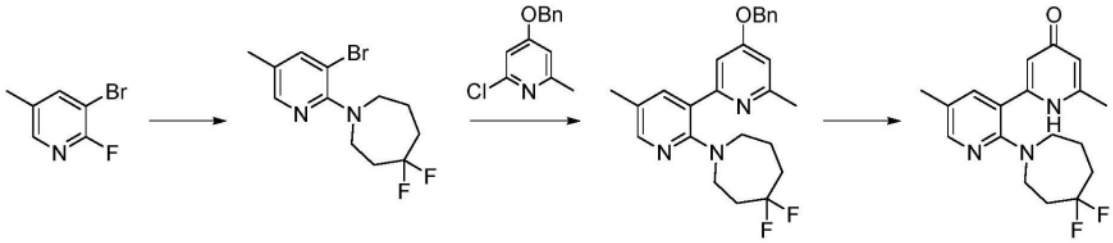
[1692] 化合物319

[1693] 2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1694] 按照类似于化合物318的方式,使用步骤1中的4,4-二氟哌啶,合成2-[2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮。ESI-MS m/z计算值373.12,实验值374.3$(M+1)^+$。

[1695] 化合物320

[1696] 2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1697] 

[1698] 步骤1:1-(3-溴-5-甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮杂环庚烷

[1699] 将3-溴-2-氟-5-甲基-吡啶(650mg,3.421mmol)、4,4-二氟氮杂环庚烷(555mg,4.106mmol)和DIPEA(1.190mL,6.832mmol)于1,4-二噁烷(1.0mL)中的混合物在密封小瓶中在80℃下加热60小时。将混合物在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液之间分配,并且将有机相用另外的乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-15%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了1-(3-溴-5-甲基-2-吡啶基)-4,4-二氟-氮杂环庚烷(38mg,4%)。ESI-MS m/z计算值304.04,实验值305.0$(M+1)^+$。

[1700] 步骤2:1-[3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-5-甲基-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷

[1701] 使用类似于在化合物318步骤2中发现的交叉偶联程序,由1-(3-溴-5-甲基-2-吡啶基)-4,4-氮杂环庚烷和4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶制备1-[3-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-5-甲基-2-吡啶基]-4,4-二氟-氮杂环庚烷。ESI-MS m/z计算值423.21,实验值424.0$(M+1)^+$。

[1702] 步骤3:2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物320

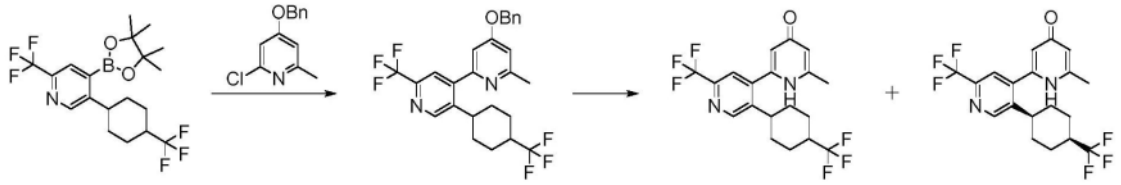
[1703] 使用类似于在化合物209步骤3中发现的脱苄基程序制备2-[2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-甲基-3-吡啶基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.48(d,J=2.4Hz,1H),6.38(d,J=2.4Hz,1H),6.29(d,J=2.4Hz,1H),3.50-3.41(m,2H),3.27(t,J=6.1Hz,2H),2.36(s,3H),2.28(s,3H),2.17(m,2H),2.07-1.94(m,2H),1.77(m,2H)。ESI-MS m/z计算值333.17,实验值334.0$(M+1)^+$。

[1704] 化合物321(顺式/反式混合物)

[1705] 2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮和

[1706] 化合物322(顺式)

[1707] 2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮

[1708] 

[1709] 步骤1:4-苄氧基-2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]吡啶

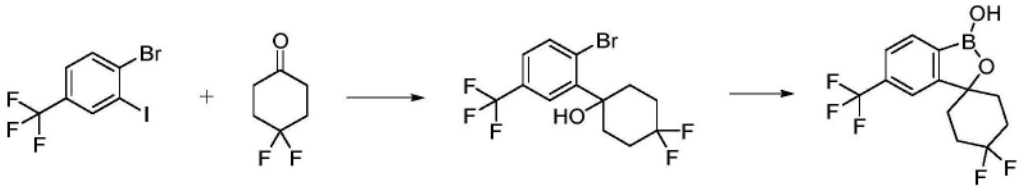
[1710] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,由4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]吡啶(顺式/反式混合物)制备4-苄氧基-2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]吡啶(顺式/反式混合物)。ESI-MS m/z计算值494.18,实验值495.5(M+1)$^+$。

[1711] 步骤2:

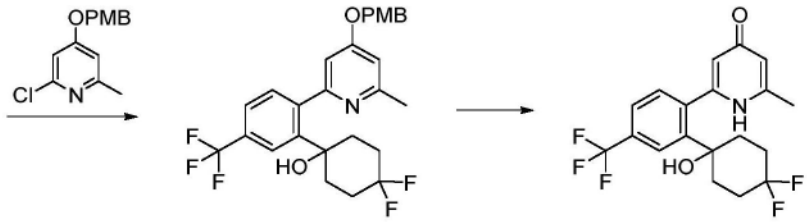
[1712] 将来自步骤1的4-苄氧基-2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]吡啶(顺式/反式混合物)于甲醇(3mL)中的溶液与10% Pd/C(8.3mg,0.0039mmol)一起搅拌。反应完成后,将混合物过滤并通过反相HPLC(在15分钟内10-99%乙腈/5mM HCl)纯化,产生以下两者的3:1混合物:顺式/反式异构体2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮(化合物321,6.1mg,32%),^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.97(s,0.25H),8.87(s,0.75H),7.94(s,1H),7.12-7.04(m,2H),2.84-2.70(m,0.75H),2.65(s,3H),2.63-2.56(m,0.25H),2.51-2.37(m,0.75H),2.36-2.24(m,0.25H),2.13-2.01(m,2H),2.01-1.80(m,2H),1.79-1.64(m,3.5H),1.44-1.26(m,0.5H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-68.21(主要),-69.29(主要)与-69.29(次要),-75.39(次要)重叠。ESI-MS m/z计算值404.13,实验值405.3(M+1)$^+$;2-甲基-6-[2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)环己基]-4-吡啶基]-1H-吡啶-4-酮(化合物322,2.2mg,12%)主要顺式异构体。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.88(s,1H),7.94(s,1H),7.10(d,J=2.4Hz,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),2.80-2.69(m,1H),2.66(s,3H),2.52-2.36(m,1H),2.09(d,J=14.5Hz,2H),1.89(q,J=12.8,12.1Hz,2H),1.79-1.64(m,4H).^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-68.21,-69.29。ESI-MS m/z计算值404.13,实验值405.2(M+1)$^+$。

[1713] 化合物323

[1714] 2-[2-(4,4-二氟-1-羟基-环己基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮



[1715]



[1716] 步骤1:1-[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]-4,4-二氟环己醇

[1717] 在-10℃下,向1-溴-2-碘-4-(三氟甲基)苯(1.036g,2.952mmol)于THF(8mL)中的溶液中缓慢添加异丙基氯化镁氯化锂络合物溶液(2.3mL 1.3M,3.0mmol),并且将反应混合物在所述温度下搅拌30分钟。将4,4-二氟环己酮(436mg,3.25mmol)于THF(4mL)中的溶液逐滴添加到反应混合物中,然后将其从冰浴中取出并在室温下搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液稀释,并且在乙酸乙酯与水之间分配。将有机相分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(80g二氧化硅,0-30%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到了1-[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]-4,4-二氟环己醇(620mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90(d,J=1.9Hz,1H),7.74(d,J=8.3Hz,1H),7.40(dd,J=8.1,1.7Hz,1H),2.63-2.52(m,3H),2.43-2.22(m,2H),2.15-2.05(m,4H)。

[1718] 步骤2:4',4'-二氟-1-羟基-5-(三氟甲基)螺[2,1-苯并氧杂硼-3,1'-环己烷]

[1719] 在-78℃下,将n-BuLi(1.47mL 2.5M于己烷中,3.7mmol)于二乙基醚(4mL)中的溶液缓慢添加到1-[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]-4,4-二氟环己醇(599mg,1.67mmol)于二乙基醚(8mL)的溶液中。将反应混合物搅拌1.5小时,然后在-78℃下在5分钟内缓慢添加硼酸三异丙酯(520μL,2.267mmol)于二乙基醚(10mL)中的溶液。将反应混合物从干冰浴中取出,使其达到室温。2小时后,将反应混合物用HCl水溶液(17mL 1M,17mmol)稀释,并搅拌1小时。将有机层分离,并且用NaOH水溶液(17mL 1M,17mmol)萃取。将碱性水层用HCl水溶液(20mL 1M,20mmol)酸化,并且用二乙基醚(3x)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到4',4'-二氟-1-羟基-5-(三氟甲基)螺[2,1-苯并氧杂硼-3,1'-环己烷](440mg,86%)。

[1720] 步骤3:2-[2-(4,4-二氟-1-羟基-环己基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮,化合物323

[1721] 使用类似于在化合物209步骤1中发现的交叉偶联程序,使用$Pd(PPh_3)_4$作为催化剂,由2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-甲基-吡啶和4',4'-二氟-1-羟基-5-(三氟甲基)螺[2,1-苯并氧杂硼-3,1'-环己烷]制备4,4-二氟-1-[2-[4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-甲基-2-吡啶基]-5-(三氟甲基)苯基]环己醇。ESI-MS m/z计算值507.18,实验值508.3(M+1)$^{+}$。将PMB保护的中间体溶解在甲醇中,并且在氢气气氛下与10% Pd/C(湿的,12mg,0.0056mmol)一起搅拌20分钟。过滤和纯化得到2-[2-(4,4-二氟-1-羟基-环己基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮。ESI-MS m/z计算值387.13,实验值388.2(M+1)$^{+}$。^{1}H NMR

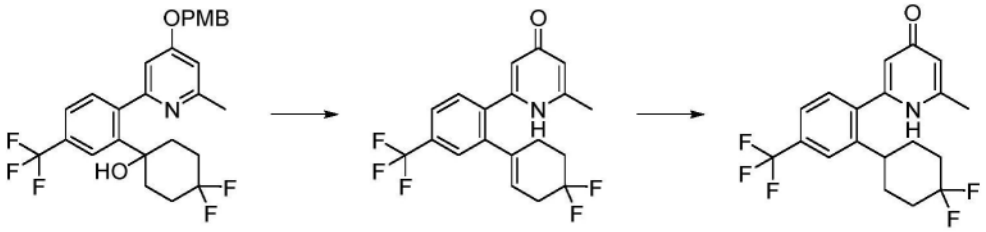
(400MHz,CD_3OD)δ7.83(s,1H),7.76(dd,J=8.3,1.8Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.04(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),6.97(d,J=2.4Hz,1H),2.62(s,3H),2.24-2.04(m,4H),2.02-1.88(m,4H)。

[1722] 化合物324

[1723] 2-[2-(4,4-二氟环己烯-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮和

[1724] 化合物325

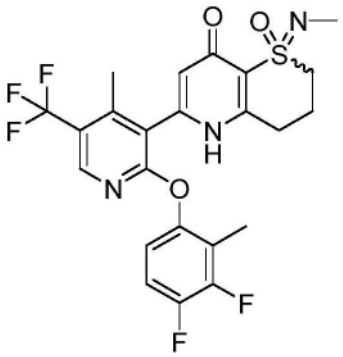
[1725] 2-[2-(4,4-二氟环己基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

[1726] 

[1727] 将4,4-二氟-1-[2-[4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6-甲基-2-吡啶基]-5-(三氟甲基)苯基]环己醇(50mg,0.099mmol)和4-甲基苯磺酸水合物(56mg,0.29mmol)的混合物在甲苯(4mL)中合并,并且回流1小时。将混合物在真空中浓缩,并且通过反相HPLC(C18,10-99%乙腈/5mM HCl)纯化。将合并的产物级分用乙酸乙酯稀释,并且用50%饱和碳酸氢钠(2x)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到2-[2-(4,4-二氟环己烯-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(化合物324,30mg,82%)。ESI-MS m/z计算值369.12,实验值370.2(M+1)$^+$。在氢气气氛下,将烯烃产物2-[2-(4,4-二氟环己烯-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(12mg,0.03249mmol)与10% Pd/C(湿的,8mg,0.004mmol)在甲醇(3mL)中搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到2-[2-(4,4-二氟环己基)-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(化合物325,11mg,91%)。ESI-MS m/z计算值371.13,实验值372.2(M+1)$^+$。

[1728] 实例12

[1729] 6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-1λ4-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮1-氧化物(326)

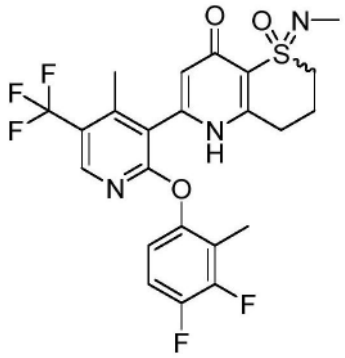
[1730] 

[1731] 6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-1λ4-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮1-氧化物(326)可以通过本文所描述的方法制备。

[1732] 实例13

[1733] 6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(甲基亚

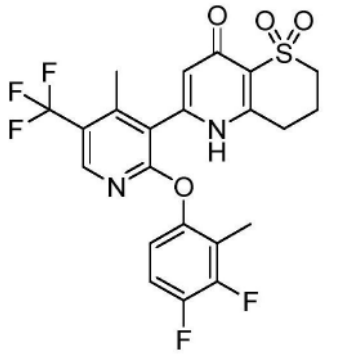
氨基)-1,3,4,5-四氢-1λ4-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮1-氧化物(327)

[1734] 

[1735] 6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-1λ4-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮1-氧化物(327)可以通过本文所描述的方法制备。

[1736] 实例14

[1737] 6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(5H)-酮1,1-二氧化物(328)

[1738] 

[1739] 6-(2-(3,4-二氟-2-甲基苯氧基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(5H)-酮1,1-二氧化物(328)可以通过本文所描述的方法制备。

[1740] 实例15

[1741] E-VIPR测定检测和测量Na_V抑制性质

[1742] 钠离子通道是电压依赖性蛋白质,其可以通过施加电场来诱导膜电压变化而被激活。被称为E-VIPR的电刺激仪器和使用方法描述于国际公开第WO 2002/008748A3号和C.-J.Huang等人通过电刺激和膜电位荧光检测表征电压门控钠通道阻断剂(Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential),24《自然生物科学(Nature Biotech.)》439-46(2006)中,两者均通过引用整体并入本文。所述仪器包含微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料同时记录香豆素和氧杂菁(oxonol)排放的光学系统、波形发生器、电流或电压受控的放大器以及插入到测定板孔中的并联电极对。在集成式计算机控制下,此仪器将用户编程的电刺激方案传递到微量滴定板的孔内的细胞。

[1743] 在对E-VIPR进行测定之前16-20小时,将表达具有全通道活性的截短形式的人Na_V1.8的HEK细胞以每孔25,000个细胞的密度接种到用基质胶预涂覆的384孔微量滴定板中。

在接种到细胞板中之前,将2.5-5% KIR2.1BacMam病毒添加到最终细胞悬浮液中。使HEK细胞在补充有10% FBS(胎牛血清,合格;西格玛(Sigma)#F4135)、1% NEAA(非必需氨基酸,吉博科(Gibco)#11140)、1% HEPES(吉博科#15630)、1% Pen-Strep(青霉素-链霉素;吉博科#15140)和5μg/ml杀稻瘟菌素(吉博科#R210-01)的杜氏改性伊格尔介质(DMEM)中生长。使细胞在具有90%-95%湿度和5% CO_2的具有通气盖的5层CellSTACK培养箱或细胞培养瓶中扩增。

[1744] 试剂和储备溶液:

[1745] 100mg/mL普朗尼克(Pluronic)F-127(西格玛#P2443),于干燥DMSO中

[1746] 化合物板:康宁(Corning)384孔聚丙烯圆底#3656

[1747] 细胞板:384孔组织培养物处理的板(葛莱纳(Greiner)#781091-2B)

[1748] 如以下文献中描述的制备2.5%-5% KIR 2.1Bacmam病毒(在内部生产):J.A.Fornwald等人,使用改良的杆状病毒系统BacMam在哺乳动物细胞中表达基因(Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam,a Modified Baculovirus System),1350《分子生物学方法(Methods in Molecular Biology)》95-116(2016)的第3.3章,所述文献的全部内容通过引用并入。使用的浓度可以取决于每批次的病毒滴度。

[1749] 5mM $DiSBAC_6(3)$,电压敏感性氧杂菁受体(CAS号169211-44-3;5-[3-(1,3-二已基六氢-4,6-二氧代-2-硫氧代-5-嘧啶基)-2-丙烯-1-亚基]-1,3-二已基二氢-2-硫氧代-4,6(1H,5H)-嘧啶二酮),于干燥DMSO中。$DiSBAC_6(3)$的制备类似于$DiSBAC_4(3)$的制备,如以下文献所描述:通过单细胞中的荧光共振能量转移进行电压传感(Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells),Gonzalez,J.E.和Tsien,R.Y.(1995)《生物物理杂志(Biophys.J.)》69,1272-1280。

[1750] 在干燥DMSO中制备5mM CC2-DMPE,一种可商购获得的膜结合香豆素磷脂FRET供体(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific)目录号K1017,CAS编号393782-57-5;十四烷酸,1,1'-[(1R)-1-[8-(6-氯-7-羟基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-羟基-3-氧负离子基-8-氧代-2,4-二氧杂-7-氮杂-3-磷杂辛-1-基]-1,2-乙烷二基]酯)。还参见使用荧光共振能量转移改善细胞膜电位的指标(Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer),Gonzalez,J.E.和Tsien,R.Y.(1997)《化学生物(Chem.Biol.)》4,269-277。

[1751] 电压测定背景抑制化合物(VABSC-1)在H_2O(89-363mM,此范围用于保持溶解度)中制备。

[1752] 人血清(HS,密理博(Millipore)#S1P1-01KL,或西格玛SLBR5469V和SLBR5470V作为50%/50%混合物,用于25%测定最终浓度)。

[1753] 浴1缓冲液:

[1754] 氯化钠160mM(9.35g/L)、氯化钾4.5mM(0.335g/L)、葡萄糖10mM(1.8g/L)、氯化镁(无水)1mM(0.095g/L)、氯化钙2mM(0.222g/L)、HEPES10mM(2.38g/L)水溶液。

[1755] Na/TMA Cl浴1缓冲液:

[1756] 氯化钠96mM(5.61g/L)、氯化钾4.5mM(0.335g/L)、四甲基铵(TMA)-Cl 64mM(7.01g/L)、葡萄糖10mM(1.8g/L)、氯化镁(无水)1mM(0.095g/L)、氯化钙2mM(0.222g/L)HEPES10mM(2.38g/L)水溶液。

[1757] 已基染料溶液(2倍浓度):

[1758] 含0.5%β-环糊精(每次使用前新鲜制备,西格玛#C4767)、8μM CC2-DMPE和2μM $DiSBAC_6(3)$的浴1缓冲液。通过添加等于CC2-DMPE和$DiSBAC_6(3)$的合并体积的10%普朗尼克F127储备液来制备此溶液。制备顺序是首先将普朗尼克和CC2-DMPE混合,然后添加$DiSBAC_6(3)$,然后在涡旋的同时添加浴1/β-环糊精。

[1759] 化合物负载缓冲液(2倍浓度):含有HS(在不存在人血清(HS)的情况下运行的实验中省略)50%、VABSC-1 1mM、BSA 0.2mg/ml(在浴1中)、KCl 9mM、DMSO 0.625%的Na/TMA Cl浴1缓冲液。

[1760] 测定方案(7个关键步骤):

[1761] 1)为了在每个孔中达到最终浓度,将375nL的每种化合物以240倍期望最终浓度从0.075mM的中间储备液浓度以11点剂量响应、3倍稀释预灌注(在纯DMSO中)到聚丙烯化合物板中,从而实现细胞板中300nM最终浓度的最高剂量。将媒介物对照(纯DMSO)和阳性对照(已建立的$Na_V1.8$抑制剂,在测定中在DMSO中最终25μM)分别手动添加到每个板的最外柱中。将化合物板用每孔45μL的化合物负载缓冲液回填,从而在将化合物1:1转移到细胞板中之后使化合物稀释240倍(参见步骤6)。测定中的所有孔的最终DMSO浓度为0.625%(将0.75% DMSO补充到化合物负载缓冲液中,最终DMSO浓度为0.625%)。调整此测定稀释方案,使得能够在存在HS的情况下或在最终测定体积改变的情况下测试更高的剂量范围。

[1762] 2)制备已基染料溶液。

[1763] 3)制备细胞板。在测定当天,抽吸培养基,并且将细胞用80μL的浴1缓冲液洗涤三次,在每个孔中维持25μL残余体积。

[1764] 4)将每孔25μL的已基染料溶液分配到细胞板中。将细胞在室温下或环境条件下在黑暗中温育20分钟。

[1765] 5)将每孔45μL的化合物负载缓冲液分配到化合物板中。

[1766] 6)将细胞板用80μL/孔的Bath-1缓冲液洗涤三次,留下25μL残余体积。然后,将每孔25μL从化合物板转移到每个细胞板。将混合物在室温/环境条件下温育30分钟。

[1767] 7)使用电流受控的放大器在E-VIPR上读取含有化合物的细胞板,以使用对称双相波形递送刺激波脉冲。用户编程的电刺激方案为1.25-4安培,并且以10Hz递送4毫秒脉冲宽度(取决于电极组成),持续10秒。对每个孔进行0.5秒预刺激记录,以获得未刺激强度基线。刺激波形随后是0.5秒的刺激后记录,以检查松弛至静止状态。所有E-VIPR响应均以200Hz采集速率测量。

[1768] 数据分析:

[1769] 对数据进行分析并将其报告为在460nm和580nm通道中测量的归一化发射强度比率。将响应随时间的变化报告为使用下式获得的比率:

[1770] $$R(t)=\frac{(强度_{460\ nm})}{(强度_{580\ nm})}$$

[1771] 通过计算初始(R_i)和最终(R_f)比率来将数据归一化。这些是在刺激前时间段的一部分或全部期间以及在刺激时间段期间的样品点期间的平均比率值。然后,计算荧光比率(R_f/R_i),并报告其随时间的变化。

[1772] 通过在存在阳性对照的情况下和不存在药剂(DMSO媒介物阴性对照)的情况下进行测定来获得对照响应。如上所述计算对阴性(N)和阳性(P)对照的响应。然后,将化合物拮抗剂活性%A定义为:

[1773] $$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

[1774] 其中X是在存在测试化合物的情况下脉冲串开始时的响应比率或动作电位峰的数量的最大振幅。使用此分析方案绘制了本发明的各种化合物的剂量响应曲线,并产生了IC_{50}值。

[1775] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的IC_{50}值小于0.5μM的化合物包括:1-33、35-42、44-54、56-104、106-108、110-114、116-134、137-141、143、144、147、149-155、158、159、161、163-223、225、230、232-237、239-241、243、245-248、251、254、257-273、275-279、281-283、285-288、290-296、298-309、311-317和326-328。

[1776] 在上述E-VIPR测定中测得的IC_{50}值小于2μM并且大于或等于0.5μM的化合物包括:43、115、135、142、156、162、238、250、253、256、280、284、289、310和325。

[1777] 在上述E-VIPR测定中测得的IC_{50}值小于5μM并且大于或等于2μM的化合物包括:34、109、136、224、226、227、229、231、242、244、297、320和322。

[1778] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的IC_{50}值大于或等于5μM的化合物包括:55、105、146、148、157、160、228、249、252、255、274、318、319、321、323和324。

[1779] 如对本领域技术人员显而易见的,在不脱离范围的情况下,可以对本文所描述的实施例进行许多修改和变型。本文描述的具体实施例仅以示例的方式提供。